

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5492770号
(P5492770)

(45) 発行日 平成26年5月14日(2014.5.14)

(24) 登録日 平成26年3月7日(2014.3.7)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 235/08	(2006.01)	C07D 235/08
C07D 235/16	(2006.01)	C07D 235/16
C07D 235/18	(2006.01)	C07D 235/18
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04
C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04

107Z 請求項の数 9 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-513710 (P2010-513710)
 (86) (22) 出願日 平成20年6月11日 (2008.6.11)
 (65) 公表番号 特表2010-531313 (P2010-531313A)
 (43) 公表日 平成22年9月24日 (2010.9.24)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2008/004639
 (87) 國際公開番号 WO2009/000413
 (87) 國際公開日 平成20年12月31日 (2008.12.31)
 審査請求日 平成23年5月23日 (2011.5.23)
 (31) 優先権主張番号 07290800.7
 (32) 優先日 平成19年6月26日 (2007.6.26)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 504456798
 サノファイ
 フランス国、エフ - 75008・パリ、リ
 ュ・ラ・ボエティ・54
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸
 (72) 発明者 ホルヘ・アロンソ
 ドイツ連邦共和国 68163マンハイム。
 ヴァルトバルクシュトラーセ 34

最終頁に続く

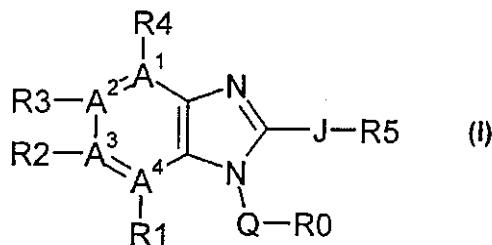
(54) 【発明の名称】ベンゾイミダゾール及びアザベンゾイミダゾールの位置選択的銅触媒合成

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

[式中、

A 1、A 2、A 3 及び A 4 は、炭素又は窒素原子から互いに独立して選ばれ、そしてそれらが結合している炭素原子と共に安定な芳香族又は芳香族複素環を形成し、

Q は、フェニルであり、ここにおいてフェニルは、非置換又は R 1 3 によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており；

J は、

共有結合、

- (C₁ - C₆) - アルキレン、ここにおいてアルキレンは、非置換又は R 1 4 によって

20

互いに独立して一、二若しくは三置換されており；

- (C₂ - C₆) - アルケニレン、ここにおいてアルケニレンは、非置換又はR₁~R₄によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており；

- (C₂ - C₆) - アルキニレン、ここにおいてアルキニレンは、非置換又はR₁~R₄によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており；

- (C₃ - C₈) - シクロアルキル、ここにおいてシクロアルキルは、非置換又はR₁~R₄によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており；

- (C₆ - C₁₄) - アリール、ここにおいてアリールは、非置換又はR₁~R₃によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており；又は

- (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリールであり、ここにおいてヘテロアリールは、非置換又はR₁~R₃によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており；

R₀、R₁、R₂、R₃、R₄及びR₅は、互いに独立して同一又は異なり、そして

a) 水素原子、

b) - (C₁ - C₄) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又はR₁~R₃によって一から三回置換されており、

c) ハロゲン、

d) フェニルオキシ-、ここにおいてフェニルオキシは、非置換又はR₁~R₃によって一から三回置換されており、

e) - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル、

f) - N(R₁₀) - (C₁ - C₄) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又はR₁~R₃によって一から三回置換されており、

g) - (C₆ - C₁₄) - アリール、ここにおいてアリールは、非置換又はR₁~R₃によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

h) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール、ここにおいてヘテロアリールは、非置換又はR₁~R₃によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

i) - (C₃ - C₈) - シクロアルキル、ここにおいて前記シクロアルキルは、非置換又はR₁~R₃によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

j) 室素、硫黄又は酸素から選ばれる1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む3~7員環式残基、ここにおいて前記環式残基は、非置換又はR₁~R₃によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

k) - O - CF₃、

l) - O - (C₁ - C₄) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又はR₁~R₃によって一から三回置換されており、

m) - NO₂、

n) - CN、

o) - OH、

p) - C(O) - R₁₀、

q) - C(O) - O - R₁₁、

r) - C(O) - N(R₁₁) - R₁₂、

s) - N(R₁₁) - R₁₂、

t) - N(R₁₀) - SO₂ - R₁₀、

v) - S - R₁₀、

w) - SO_n - R₁₀、ここにおいてnは、1又は2であり、

x) - SO₂ - N(R₁₁) - R₁₂であるか、若しくは

y) A₁、A₂、A₃若しくはA₄の1つ若しくはそれ以上が窒素原子である場合、R₁、R₂、R₃若しくはR₄の少なくとも1つは存在せず、又は

R₁及びR₂、R₂及びR₃若しくはR₃及びR₄は、それらが結合している原子と共に窒素、硫黄若しくは酸素から選ばれる0、1、2、3若しくは4個までのヘテロ原子を含む5若しくは8員環を形成し、ここにおいて前記環は、非置換若しくはR₁~R₄によって一、二、三若しくは四回置換されており、

10

20

30

40

50

R 1 0 は、水素原子、 - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル又は - (C₁ - C₆) - アルキルであり、

R 1 1 及び R 1 2 は、互いに独立して同一又は異なり、そして

a) 水素原子、

b) - (C₁ - C₆) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又は R 1 3 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、

c) - (C₆ - C₁₄) - アリール - 、ここにおいてアリールは、非置換又は R 1 3 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、

d) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリールであり、ここにおいてヘテロアリールは、非置換又は R 1 3 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、又は

R 1 3 は、ハロゲン、 - NO₂、 - CN、 = O、 - OH、 - (C₁ - C₈) - アルキル、 - (C₁ - C₈) - アルコキシ、 - CF₃、フェニルオキシ - 、 - C(O) - R 1 0 、 - C(O) - O - R 1 7 、 - C(O) - N(R 1 7) - R 1 8 、 - N(R 1 7) - R 1 8 、 - N(R 1 0) - SO₂ - R 1 0 、 - S - R 1 0 、 - SO_n - R 1 0 、ここにおいて n は 1 若しくは 2 であり、 - SO₂ - N(R 1 7) - R 1 8 、 - (C₆ - C₁₄) - アリール、ここにおいてアリールは非置換若しくは R 1 4 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、 - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール、ここにおいてヘテロアリールは非置換若しくは R 1 4 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、 - (C₃ - C₈) - シクロアルキル、ここにおいて前記シクロアルキルは非置換若しくは R 1 4 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、又は窒素、硫黄若しくは酸素から選ばれる 1、2、3 若しくは 4 個までのヘテロ原子を含む 3 ~ 7 員環式残基であり、ここにおいて前記環式残基は、非置換若しくは R 1 4 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、

R 1 4 は、ハロゲン、 - OH、 = O、 - CN、 - CF₃、 - (C₁ - C₈) - アルキル、 - (C₁ - C₄) - アルコキシ、 - NO₂、 - C(O) - OH、 - NH₂、 - C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキル、 - (C₁ - C₈) - アルキルスルホニル、 - C(O) - NH - (C₁ - C₈) - アルキル、 - C(O) - N[(C₁ - C₈) - アルキル]₂、 - C(O) - NH₂、 - S - R 1 0 、 - N(R 1 0) - C(O) - NH - (C₁ - C₈) - アルキル、又は - N(R 1 0) - C(O) - N[(C₁ - C₈) - アルキル]₂ であり、

R 1 7 及び R 1 8 は、互いに独立して同一又は異なり、そして

a) 水素原子、

b) - (C₁ - C₆) - アルキル、

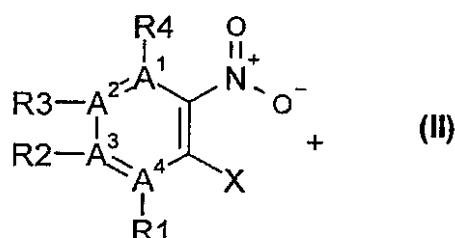
c) - (C₆ - C₁₄) - アリール - 又は

d) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリールである】

の化合物及び / 又は式 I の化合物のすべての立体異性体、及び / 又はあらゆる比率におけるこれらの形態の混合物、及び / 又は式 I の化合物の生理学的に許容しうる塩の製造方法であって、

前記方法は、式 II

【化 2】

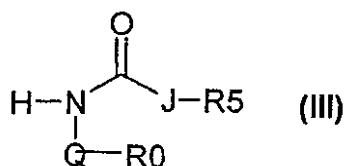


(式中、R 1、R 2、R 3、R 4、A 1、A 2、A 3 及び A 4 は、式 I において定義された通りであり、そして X は、C 1、Br、I、トリフラート又はノナフラートである) の化合物を、銅触媒、塩基、配位子、ここにおいて配位子は、エチレンジアミン、N - メチ

50

ルエチレンジアミン、N,N-ジメチル-エタン-1,2-ジアミン N-ブチルエチレン-ジアミン、N,N-ジ-メチルエチレンジアミン、N,N,N'-トリメチレンジアミン、N,N,N,N'-テトラ-メチレン-ジアミン、トランス-1,2-シクロヘキサノジアミン、シス-1,2-シクロヘキサノジアミン、シス/トランス-1,2-シクロヘキサノジアミン、N,N'-ジエチル-1,2-シクロヘキサノジアミン、N,N'-ジプロピル-1,2-シクロヘキサノジアミン、1,3-プロピレンジアミン、1,2-ベンゼンジアミン、フェナントリジン、アクリジン、アクリジンオレンジ、9-アミノアクリジン、9-ヒドロキシ-4-メトキシアクリジン、プロフラビン、4-(2-ピリラゾ)レゾルシノール、1,2-ジヒドロ-1-(2-(2-ピリジル)-エチル)-3,6-ピリダジンジオン、[1,10]フェナントロリン、5-ニトロ-[1,10]フェナントロリン、バソフェナントロリン、スピラマイシン、ビシンコニン酸ナトリウム塩(bca)、1-(4-ピリジル)ピリジニウムクロリド、2-ピリジル酢酸塩酸塩、8-メルカプトキノリン塩酸塩、ジメチルアミノ酢酸、ピコリン酸、3-ヒドロキシピコリン酸、3-ヒドロキシピコリンアミド、グリコール、ピリジン、2-アミノピリジン、2-ヒドロキシピリジン、3-シアノ-ピリジン、4-シアノピリジン、2-エチルピリジン、2-アミノ-6-メチルピリジン、2-(アミノ-メチルピリジン)、2-(ヒドロキシメチルピリジン)、2-ヒドロキシ-6-メチルピリジン、2-ジメチルアミノピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン、4-tert-ブチルピリジン、3-アセトキシピリジン、2-フェニルピリジン、4-フェニルピリジン、4-ベンゾイルピリジン、2-(2-チエニル)ピリジン、2-ベンジルピリジン、2-アニリノピリジン、3-ピリジンプロパノール、1-(2-ピリジル)ピペラジン、ジ-2-ピリジルケトン、2-ピリジル酢酸エチル、2-(2-ジエチルアミノエチル)-ピリジン、4-(2-ジエチルアミノエチル)-ピリジン、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン、(S,S)-2,6-ビス(4-イソプロピル-2-オキサゾリン-2-イル)ピリジン、2,3-ピリジンジカルボン酸、2,6-ピリジンジカルボン酸、3,5-ピリジンジカルボン酸、1,3-ジ(4-ピリジル)プロパン、2,3-ジ-3-ピリジル-2,3-ブタンジオール、2,2'-ビピリジン、2,2-ジピリジル、4,4'-ジメチル-2,2'-ジピリジル、3-ヒドロキシピリジン、2-メルカプトピリジン、2-(2-メチルアミノエチル)ピリジン、3-ヒドロキシピコリンアミン、3-ヒドロキシピコリン酸、2,2':6',2''-テルビリジン、2-ピコリン、6,6'-ビ-2-ピコリン、2,4-ルチジン、2,6-ルチジン-2,3-ジオール、2,6-ルチジン-2,4,6-コリジン、ピコリンアミド、ピコリン酸エチル、イソニコチン酸エチル、キノリン、2-フェニルキノリン、8-ヒドロキシキノリン、8-アセトキシキノリン、2-メチル-8-ニトロキノリン、7,8-ベンゾキノリン、2-キノリノール、2-キノリンチオール、キノリン-4-カルボン酸、2-フェニル-4-キノリンカルボン酸、2,4-ヒドロキシ-キノリン-ナトリウム塩、8-エトキシキノリン-5-スルホン酸ナトリウム塩、8-ヒドロキシ-5-ニトロキノリン、4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)-キノリン、8-ヒドロキシキノリン-5-スルホン酸一水和物、5-ニトロキナルジン酸、イソキノリン、イソキノリン-3-カルボン酸水和物、1,4,5-トリアザナフタレン、キナルジン、4-クロロキナルジン、ニコチン、イソニコチニアミン、ネオクプロイン、リシン、시스チン、-アラニン、アルギニン、システイン及び-アラニンの群から選ばれ、
及び非プロトン性溶媒の存在下、ここにおいて非プロトン性溶媒は、ベンゼン、トルエン、キシレン、メチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、n-メチルピロロジノン、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、(2-メトキシエチル)エーテル及びピリジンの群から選ばれ、

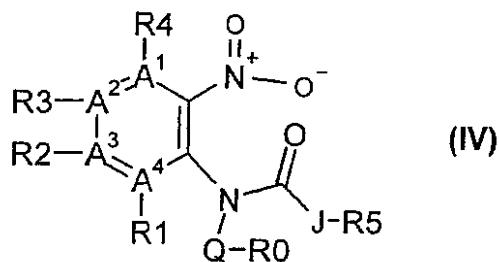
【化3】



(式中、Q、J、R0及びR5は、式Iにおいて定義された通りである)の化合物と反応させて式IV

【化4】

10



の化合物を得、そして式IVの化合物を還元剤及び第二の溶媒の存在下、ここにおいて第二の溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、酢酸、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ピリジン、p-キシレン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン及びアセトニトリルの群から選ばれ、80から140の温度範囲で式Iの化合物に転換し、

20

そして場合により、式Iの化合物をその生理学的に許容しうる塩に転換することを含む前記方法。

【請求項2】

以下：

2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール； 5 - クロロ - 2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール； 2,7 - ジメチル - 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール； 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール； 2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル； 2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルバルデヒド； 1,2 - ジフェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール； 1 - フェニル - 2 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ベンゾイミダゾール； 1 - フェニル - 2 - トリデシル - 1 H - ベンゾイミダゾール； 5 - (1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - ペンタン酸メチルエステル； 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール； 2,4 - ジメチル - 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール； 1 - (2 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール； 1 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール； 2 - メチル - 1 - (4 - メチルスルファニルフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール； 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール、2,4 - ジメチル - 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル； 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール； 5 - ブロモ - 2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール； 1 - (2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 イル) - エタノン； 6 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール； 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール； 6 - メトキシ - 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール； 2 - メチル - 3 - フェニル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル； 2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン； 2 - メチル - 3 - フェニル - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン； 5 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - フェニル - 3 H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン； 3 - (1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダ

40

50

ゾール - 2 - イル) - プロピオン酸エチルエステル; 1 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - ((E) - スチリル) - 1H - ベンゾイミダゾール又は2,5 -ジメチル - 3 - フェニル - 3H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジンの式Iの化合物の1つが製造される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

銅触媒が、塩化銅(I)、臭化銅(I)、ヨウ化銅(I)及び酸化銅(I)：から選ばれる、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項4】

銅触媒がヨウ化銅(I)である、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

塩基が、対イオンとして適切な金属を有する炭酸塩、リン酸塩、フッ化物、アルコキシド及び水酸化物の群から選ばれる、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

塩基が、炭酸カリウム、リン酸カリウム及び炭酸セシウム：の群から選ばれる、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

式IIの化合物と式IIIの化合物との反応を、90から110までの温度範囲で実施する、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

還元剤が、H₂/ラネー-Ni、H₂/Pd-C、H₂/PtO₂、H₂/Ru、NaBH₄/NiCl₂、NaBH₄/FeCl₂、H₃PO₂/Pd-C、Sn/HCl、SnCl₂/HCl、Fe/HCl、FeSO₄/HCl、Fe/FeSO₄、Zn/HCl、Na₂S及びNa₂S₂O₄：の群から選ばれる、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

式IVの化合物から式Iの化合物への還元反応を110から120までの温度範囲で実施する、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

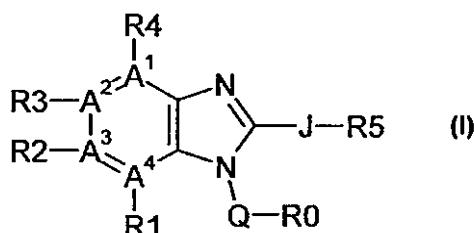
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有益な薬学的活性成分を製造するための中間体として有用である式I

【化1】



(式中、R0; R1; R2; R3; R4; R5; A1; A2; A3; A4、Q及びJは、下記の意味を有する)の化合物の位置選択的合成方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明は、2 - ハロ - ニトロアレーン及びN - 置換されたアミドから出発して式Iの多様な非対称の多官能性N - 置換されたベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾールを製造するための直接的な銅触媒による位置選択的方法に関する。

【0003】

ベンゾイミダゾールは、創薬において重要な役割を果たしており、薬剤研究において特別な構造とみなすことができることは間違いない(非特許文献1)。さまざまな生物学的ターゲットとの相互作用に介在するこのベンゾイミダゾール骨格の能力は、観察された生

10

20

30

40

50

物活性における多くの報告だけでなく、いくつかのベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾールをベースとする化合物が開発中であるか又は薬物として市販されているという事実によって十分に実証されており、このタイプの複素環は有益な薬学的活性成分にとって重要な要素となっている（非特許文献2；非特許文献3）。

【0004】

もちろん、ベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾールの使用は、上記の薬学的用途に制限されるわけではない。例えば、ベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾールは、農業用途などにおいて、例えば除草剤、殺菌剤、殺線虫剤、殺寄生生物剤（parasiticides）、殺虫剤、殺ダニ剤及び殺節足動物剤（arthropodicides）として、又は診断剤、液晶及びポリマーとして有用でありうることがよく知られている。

10

【0005】

場合によって、ベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾールは非対称であり、イミダゾール部分の窒素原子の一つで選択的に置換される。この骨格の重要性の大きさとは対照的に、N-置換されたベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾールへの一般的な位置選択的経路は、まだ記載されていない。これまで入手可能な多くの方法は、複数工程の方法であり、多くの場合、厳しい反応条件を必要とし、基質（substrate）範囲が制限されており、費用効果が低く、そのため使用が制限されている（非特許文献4、非特許文献5、非特許文献6；非特許文献7）。さらに、前記方法は、ベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾールを製造するために式IVの化合物を使用していない。さらにまた、驚くべきことに銅触媒反応がN-置換されたベンゾイミダゾール骨格を位置選択的に構成するため用いられることはほとんどなく、そしてその場合、記載された欠点がなくなることはなかった。

20

【0006】

ハロゲン化アリールとアミドとの間のクロスカップリングのための銅触媒によるプロトコールは報告されているが、2-ハロ-ニトロアレーンを用いる例は非常に少ない。Wei Deng、Ye-Feng Wang、Yan Zou、Lei Liu、Qing-Xiang Guoは、3つの例において1-ヨード-2-ニトロベンゼンとベンズアミド、アセトアニリド及びピロリジン-2-オンとのカップリングを記載しており（非特許文献8）、そしてArtis Klapars、Xiaohua Huang、Stephen L. Buchwaldは、1つの例において1-ヨード-2-ニトロベンゼンとベンズアミドとのカップリングを記載している（非特許文献9）。しかし、前記参考文献には、前記方法の生成物をベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾールの位置選択的合成に用いることができるというヒントはほとんどない。さらに、2-ハロ-ニトロアレーンとN-置換されたアミドとの銅触媒によるクロスカップリングの一般的な適用性は示されていない。

30

【0007】

N-置換されたベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾールへの位置選択的アクセスが制限されると、多くの場合、潜在的薬物物質又は例えば農業用途に用いる物質の最適化が妨げられ、費用効果が低くなる。従って、本発明は、薬剤及び農業用途における生物学的活性化合物の中間体又は最終生成物の製造に有用である。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, Chem. Rev. 2003, 103, 893-930.

【非特許文献2】W. Wienen, M. Entzeroth, J. C. A. Van Meel, J. Stangier, U. Busch, T. Ebner, J. Schmid, H. Lehmann, K. Matzek, J. Kempthorne-Rawson, V. Gladigau, N. H. Hauel, Cardiovascular Drug Rev. 2000, 18, 127-156.

【非特許文献3】N. H. Hauel, H. Nar, H. Priepeke, U. Ries, J-M. Stassen, W. Wiene, J. Med. Chem. 2002, 45, 1757-1766.

【非特許文献4】P. N. Preston, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, 第40巻（

50

A. Weissberger, E. C. Taylor : 編), John Wiley & Sons, New York, 1981.

【非特許文献 5】P. L. Beaulieu, B. Hache, E. von Moos, *Synthesis* 2003, 1683-1692

【非特許文献 6】D. Yang, D. Fokas, J. Li, L. Yu, C. M. Baldino, *Synthesis* 2005, 47-56.

【非特許文献 7】Y. M. Yutilov, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 2005, 89, 159-270.

【非特許文献 8】Wei Deng, Ye-Feng Wang, Yan Zou, Lei Liu, Qing-Xiang Guo, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 2311-2315.

【非特許文献 9】Artis Klapars, Xiaohua Huang, Stephen L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7421-7428.

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

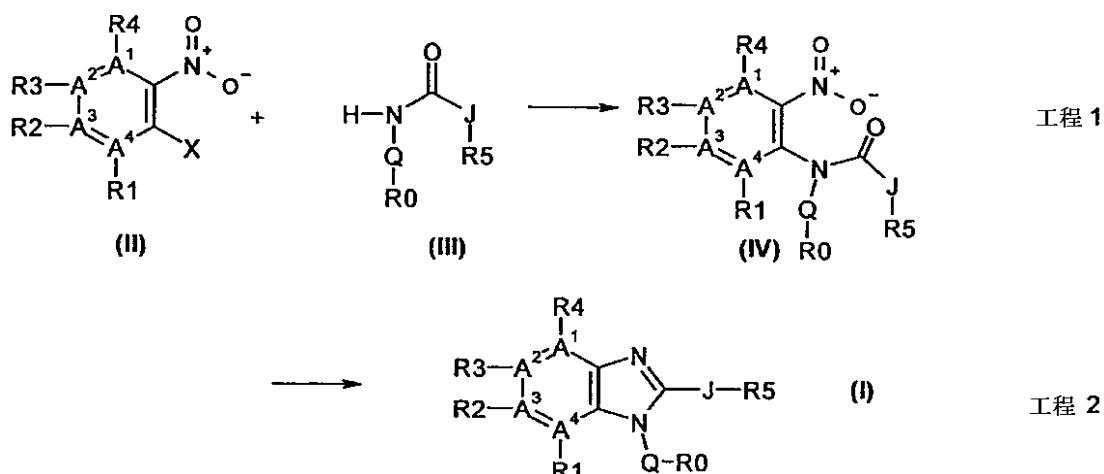
本発明は、式 I I の 2 - ハロ - ニトロアレーン及び式 I I I の置換されたアミドから出発する式 I の多様な非対称の多官能性 N - 置換されたベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾールへの直接的な銅触媒による位置選択性合成経路を提供する。従って本発明の一態様は、置換された 2 - ハロ - ニトロアレーンのための式 I V の中間体への有効かつ一般的な銅触媒カップリング方法（工程 1）である。本発明の別の態様では、還元剤を用いることによる式 I V の中間体のその後の還元的アミノ環化（工程 2）に有効な方法を提供する。方法は、工程 1 の粗反応混合物を中間精製することなくワンポットで（ワンポット反応）又は場合によりセライトのパッドを通して工程 1 の粗生成物を単純に濾過した後、実施することができる。この方法の経済的な利点は、精製工程の回避にあることは明白であり、それにより全体的な廃棄物の量が減少する。また、提供される方法の利点は、N - 置換されたベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾールを合成するための新規の直接的、位置選択性的な、触媒による温和で一般的な方法を含むことである。ワンポット反応は、その方法が非常に時間及び費用的に有効であるため、この重要な骨格種へのより容易なアクセスを提供する。さらに、反応条件は、広範囲の官能基及び多種の出発物質に適合し、それらは容易に利用できるか又はさらに商業的に入手可能である。

20

【0010】

【化 2】

30



40

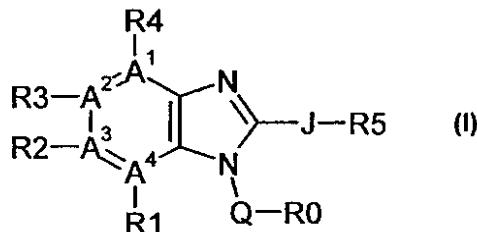
【課題を解決するための手段】

【0011】

発明の詳述

従って、本発明は、式 I

【化3】



[式中、

10

A1、A2、A3及びA4は、炭素又は窒素原子から互いに独立して選ばれ、そしてそれらが結合している炭素原子と共に安定な芳香族又は芳香族複素環を形成し、

Qは、

- (C₁ - C₆) - アルキレン、ここにおいてアルキレンは、非置換又はR14によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており；

- (C₃ - C₈) - シクロアルキル、ここにおいてシクロアルキルは、非置換又はR14によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており；

- (C₆ - C₁₄) - アリール、ここにおいてアリールは、非置換又はR13によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており；又は

- (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリールであり、ここにおいてヘテロアリールは、非置換又はR13によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており；

【0012】

Jは、

共有結合、

- (C₁ - C₆) - アルキレン、ここにおいてアルキレンは、非置換又はR14によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており；

- (C₂ - C₆) - アルケニレン、ここにおいてアルケニレンは、非置換又はR14によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており；

- (C₂ - C₆) - アルキニレン、ここにおいてアルキニレンは、非置換又はR14によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており；

- (C₃ - C₈) - シクロアルキル、ここにおいてシクロアルキルは、非置換又はR14によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており；

- (C₆ - C₁₄) - アリール、ここにおいてアリールは、非置換又はR13によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており；又は

- (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリールであり、ここにおいてヘテロアリールは、非置換又はR13によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており；

R0、R1、R2、R3、R4及びR5は、互いに独立して同一又は異なり、そして

a) 水素原子、

b) - (C₁ - C₄) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又はR13によって一から三回置換されており、

c) ハロゲン、

d) フェニルオキシ - 、ここにおいてフェニルオキシは、非置換又はR13によって一から三回置換されており、

e) - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル、

f) - N(R10) - (C₁ - C₄) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又はR13によって一から三回置換されており、

g) - (C₆ - C₁₄) - アリール、ここにおいてアリールは、非置換又はR13によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

h) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール、ここにおいてヘテロアリールは、非置換又はR13によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

20

30

40

50

i) - (C₃ - C₈) - シクロアルキル、ここで前記シクロアルキルは、非置換又はR₁~R₃によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

j) 窒素、硫黄又は酸素から選ばれる1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む3~7員環式残基、ここで前記環式残基は、非置換又はR₁~R₃によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

k) - O - CF₃、

l) - O - (C₁ - C₄) - アルキル、ここでアルキルは、非置換又はR₁~R₃によって一から三回置換されており、

m) - NO₂、

n) - CN、

o) - OH、

p) - C(O) - R₁~R₃、

q) - C(O) - O - R₁~R₃、

r) - C(O) - N(R₁~R₃) - R₁~R₃、

s) - N(R₁~R₃) - R₁~R₃、

t) - N(R₁~R₃) - SO₂ - R₁~R₃、

v) - S - R₁~R₃、

w) - SO_n - R₁~R₃、ここでnは、1又は2であり、

x) - SO₂ - N(R₁~R₃) - R₁~R₃であるか、若しくは

y) A₁、A₂、A₃若しくはA₄の1つ若しくはそれ以上が窒素原子である場合、R₁、R₂、R₃若しくはR₄の少なくとも1つは存在せず、又は

【0013】

R₁及びR₂、R₂及びR₃若しくはR₃及びR₄は、それらが結合している原子と共に窒素、硫黄若しくは酸素から選ばれる0、1、2、3若しくは4個までのヘテロ原子を含む5若しくは8員環を形成し、ここで前記環は、非置換若しくはR₁~R₄によって一、二、三若しくは四回置換されており、

R₁~R₃は、水素原子、- (C₁ - C₃) - フルオロアルキル又は- (C₁ - C₆) - アルキルであり、

R₁~R₂は、互いに独立して同一又は異なり、そして

a) 水素原子、

b) - (C₁ - C₆) - アルキル、ここでアルキルは、非置換又はR₁~R₃によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、

c) - (C₆ - C₁₄) - アリール、ここでアリールは、非置換又はR₁~R₃によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、又は

d) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール、ここでヘテロアリールは、非置換又はR₁~R₃によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、

R₁~R₃は、ハロゲン、NO₂、CN、=O、OH、(C₁ - C₈) - アルキル、- (C₁ - C₈) - アルコキシ、CF₃、フェニルオキシ、- C(O) - R₁~R₃、- C(O) - O - R₁~R₃、- C(O) - N(R₁~R₃) - R₁~R₃、- N(R₁~R₃) - R₁~R₃、- N(R₁~R₃) - SO₂ - R₁~R₃、- S - R₁~R₃、- SO_n - R₁~R₃、ここでnは1若しくは2であり、- SO₂ - N(R₁~R₃) - R₁~R₃、- (C₆ - C₁₄) - アリール、ここでアリールは非置換若しくはR₁~R₄によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、- (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール、ヘテロアリールは非置換若しくはR₁~R₄によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、- (C₃ - C₈) - シクロアルキル、シクロアルキルは非置換若しくはR₁~R₄によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、又は窒素、硫黄若しくは酸素から選ばれる1、2、3若しくは4個までのヘテロ原子を含む3~7員環式残基であり、ここで前記環式残基は、非置換若しくはR₁~R₄によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、

R₁~R₄は、ハロゲン、OH、=O、CN、CF₃、(C₁ - C₈) - アルキル、

10

20

30

40

50

- (C₁ - C₄) - アルコキシ、- NO₂、- C(O) - OH、- NH₂、- C(O) - O - (C₁ - C₄) - アルキル、- (C₁ - C₈) - アルキルスルホニル、- C(O) - NH - (C₁ - C₈) - アルキル、- C(O) - N [(C₁ - C₈) - アルキル]₂、- C(O) - NH₂、- S - R₁₀、- N(R₁₀) - C(O) - NH - (C₁ - C₈) - アルキル、又は- N(R₁₀) - C(O) - N [(C₁ - C₈) - アルキル]₂であり、R₁₇及びR₁₈は、互いに独立して同一又は異なり、そして
 a) 水素原子、
 b) - (C₁ - C₆) - アルキル、
 c) - (C₆ - C₁₄) - アリール - 又は
 d) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリールである]

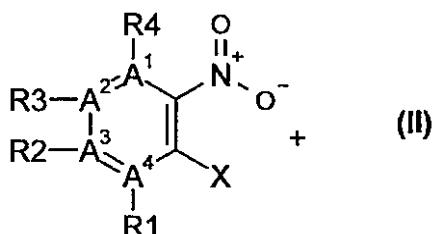
10

の化合物及び / 又は式 I の化合物のすべての立体異性体、及び / 又はあらゆる比率におけるこれらの形態の混合物、及び / 又は式 I の化合物の生理学的に許容しうる塩の製造方法であって、

【0014】

前記方法は、式 II

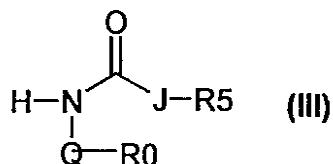
【化4】



20

(式中、R₁、R₂、R₃及びR₄は、式 Iにおいて定義された通りであり、そしてXは、C₁、Br、I、トリフラーート又はノナフラーートである)の化合物を、銅触媒、塩基、配位子及び非プロトン性溶媒の存在下で式 III I

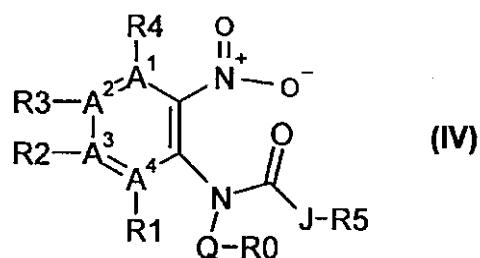
【化5】



30

(式中、Q、J、R₀及びR₅は、式 Iにおいて定義された通りである)の化合物と反応させて式 IV

【化6】



40

の化合物を得、そして式 IV の化合物を還元剤及び第二の溶媒の存在下で式 I の化合物に転換し、そして場合により、式 I の化合物をその生理学的に許容しうる塩に転換することを含む前記方法。

【0015】

2) また、本発明は、式中、

A₁、A₂、A₃及びA₄は、それらが結合している炭素原子と共にベンゼン、ピラジ

50

ン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、トリアジン又はテトラジンを形成し、
Qは、

- (C₁ - C₆) - アルキレン、ここにおいてアルキレンは、非置換又はR₁~R₄によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており；

- (C₃ - C₆) - シクロアルキル、ここにおいてシクロアルキルは、非置換又はR₁~R₄によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており；

フェニル、ここにおいてフェニルは、非置換又はR₁~R₃によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており；又は

- (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリールであり、ここにおいてヘテロアリールは、アクリジニル、アザインドール(1H-ピロロピリジニル)、アザベンゾイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼビニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロシンノリニル、4,5-ジヒドロオキサゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1,3-ジオキソラニル、1,3-ジオキソレニル、3,3-ジオキソ[1,3,4]オキサチアジニル、6H-1,5,2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]

- テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダニル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2-イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2-オキサ-チエパニル、1,2-オキサチオラニル、1,4-オキサゼパニル、1,4-オキサゼピニル、1,2-オキサジニル、1,3-オキサジニル、1,4-オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、オキセタニル、オキソカニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、1,2-チアジニル、1,3-チアジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエタニル、チオモルホリニル、チオフェノリル、チオフェニル、チオピラニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル及びキサンテニルから選ばれ、そしてここにおいてヘテロアリールは、非置換又はR₁~R₃によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており；

【0016】

Jは、

共有結合、

10

20

30

40

50

- (C₁ - C₆) - アルキレン、ここにおいてアルキレンは、非置換又はR14によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており；

- (C₂ - C₆) - アルケニレン、ここにおいてアルケニレンは、非置換又はR14によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており；

- (C₃ - C₆) - シクロアルキル、ここにおいてシクロアルキルは、非置換又はR14によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており；

フェニル、ここにおいてフェニルは、非置換又はR13によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており；又は

- (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリールであり、ここにおいてヘテロアリールは、上記定義された通りであり、そして非置換又はR13によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており；

R0、R1、R2、R3、R4及びR5は、互いに独立して同一又は異なり、そして

a) 水素原子、

b) F、

c) C1又はBr

d) - (C₁ - C₄) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又はR13によって一から三回置換されており、

e) - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル、

f) フェニル、ここにおいてフェニルは、非置換又はR13によって一から三回置換されており、

g) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール、ここにおいてヘテロアリールは、上記定義された通りであり、そして非置換又はR13によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

h) - (C₃ - C₈) - シクロアルキル、ここにおいて前記シクロアルキルは、非置換又はR13によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換されており、

i) アゼピン、アゼチジン、アジリジン、アジリン、1,4-ジアゼパン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、ジアジリジン、ジアジリン、ジオキサゾール、ジオキサジン、ジオキソール、1,3-ジオキソレン、1,3-ジオキソラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2-イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、モルホリン、1,2-オキサ-チエパン、1,2-オキサチオラン、1,4-オキサゼパン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、オキサゾール、オキサジリジン、オキセタン、オキシラン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジンチアジアゾール、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,3-チアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエニル、チエタン、チオモルホリン、チオピラン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾール又は1,2,4-トリアゾールから選ばれ、そして非置換又はR13によって互いに独立して一、二、三若しくは四回置換された3~7員環式残基、

j) - O - CF₃、

k) - O - (C₁ - C₄) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又はR13によって一から三回置換されており、

l) - N(R10) - (C₁ - C₄) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又はR13によって一から三回置換されており、

m) - CN、

n) - OH、

o) フェニルオキシ-、ここにおいてフェニルオキシは、非置換又はR13によって一

10

20

30

40

50

から三回置換されており、

- p) - C (O) - O - R 1 1 ,
- q) - C (O) - N (R 1 1) - R 1 2 ,
- r) - N (R 1 1) - R 1 2 ,
- s) - N (R 1 0) - S O₂ - R 1 0 ,
- t) - S - R 1 0 ,
- v) - S O_n - R 1 0 , ここにおいて n は、 1 又は 2 であり、
- w) - S O₂ - N (R 1 1) - R 1 2 ,
- x) - C O - R 1 0 であるか、又は
- y) A 1 、 A 2 、 A 3 又は A 4 の 1 つ又はそれ以上が窒素原子である場合、 R 1 、 R 2 10
、 R 3 又は R 4 の少なくとも 1 つは存在せず、

【 0 0 1 7 】

R 1 0 は、水素原子、 - (C₁ - C₃) - フルオロアルキル又は - (C₁ - C₆) - アルキルであり、

R 1 1 及び R 1 2 は、互いに独立して同一又は異なり、そして

- a) 水素原子、
- b) - (C₁ - C₄) - アルキル、ここにおいてアルキルは、非置換又は R 1 3 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、
- c) フェニル、ここにおいてフェニルは、非置換又は R 1 3 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、

d) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリールであり、ここにおいてヘテロアリールは、上記定義された通りであり、そして非置換又は R 1 3 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、

R 1 3 は、F 、 C 1 、 - C N 、 = O 、 - O H 、 - (C₁ - C₈) - アルキル、 - (C₁ - C₈) - アルコキシ、 - C F₃ 、フェニルオキシ - 、 - C (O) - R 1 0 、 - C (O) - O - R 1 7 、 - C (O) - N (R 1 7) - R 1 8 、 - N (R 1 7) - R 1 8 、 - N (R 1 0) - S O₂ - R 1 0 、 - S - R 1 0 、 - S O_n - R 1 0 、 ここにおいて n は 1 若しくは 2 であり、 - S O₂ - N (R 1 7) - R 1 8 、フェニル、ここにおいてフェニルは非置換若しくは R 1 4 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、 - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール、ここにおいてヘテロアリールは上記定義された通りであり、そして非置換若しくは R 1 4 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、 - (C₃ - C₆) - シクロアルキル、ここにおいて前記シクロアルキルは非置換若しくは R 1 4 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、又は 3 ~ 7 員環式残基であり、これは上記定義された通りであり、そして非置換若しくは R 1 4 によって互いに独立して一、二若しくは三置換されており、

R 1 4 は、F 、 C 1 、 - O H 、 = O 、 - C N 、 - C F₃ 、 - (C₁ - C₈) - アルキル、 - (C₁ - C₄) - アルコキシ、 - C (O) - O H 、 - N H₂ 、 - C (O) - O - (C₁ - C₄) - アルキル、 - (C₁ - C₈) - アルキルスルホニル、 - C (O) - N H₂ 、 - C (O) - N H - (C₁ - C₈) - アルキル、 - C (O) - N [(C₁ - C₈) - アルキル]₂ 、 - S - R 1 0 、 - N (R 1 0) - C (O) - N H - (C₁ - C₈) - アルキル又は - N (R 1 0) - C (O) - N [(C₁ - C₈) - アルキル]₂ であり、

R 1 7 及び R 1 8 は、互いに独立して同一又は異なり、そして

- a) 水素原子、
- b) - (C₁ - C₄) - アルキル、
- c) フェニル又は
- d) - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリールであり、そして

X は、C 1 、 B r 又は I である、

選ばれた式 I の化合物の製造方法に関する。

【 0 0 1 8 】

3) また、本発明は、式中、

10

20

30

40

50

A 1、A 2、A 3 及び A 4 は、それらが結合している炭素原子と共にベンゼン又はピリジンから選ばれる安定な芳香族又は芳香族複素環を形成し、

Q は、フェニルであり、

J は、共有結合、- (C₁ - C₆) - アルキレン、ここにおいてアルキレンは、非置換又は R 1 4 によって一、二若しくは三置換されており；フェニル又はピリジルであり；

R 0、R 1、R 2、R 3、R 4 及び R 5 は、互いに独立して同一又は異なり、そして

a) 水素原子、

b) F、

c) C 1、

d) Br、

e) - (C₁ - C₄) - アルキル、

f) - O - (C₁ - C₄) - アルキル、

g) - C (O) - O - R 1 1、

h) - S - R 1 0、

i) - C (O) - R 1 0 であるか、又は

h) A 1、A 2、A 3 又は A 4 の 1 つ又はそれ以上が窒素原子である場合、R 1、R 2、R 3 又は R 4 の少なくとも 1 つは存在せず、

R 1 0 は、水素原子又は - (C₁ - C₄) - アルキルであり、

R 1 1 は、

a) 水素原子、又は

b) - (C₁ - C₄) - アルキルであり

R 1 4 は、- (C₁ - C₈) - アルキル又は - C (O) - O - (C₁ - C₄) - アルキルであり、そして

X は、C 1、Br 又は I である、

式 I の化合物の製造方法に関する。

【0019】

本発明の方法における工程 1 に有用な非プロトン性溶媒は、式 I I、I I I 及び I V の化合物、銅触媒、塩基及び配位子が可溶性又は少なくとも部分的に可溶性で、適合性があり (compatible)、反応条件下で化学的に不活性であり、そして不純物として水又は酸素を含まない溶媒でなければならない。

【0020】

前記非プロトン性溶媒の例は、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、n - メチルピロロジノン、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、(2 - メトキシエチル) エーテル又はピリジンである。好ましいのは、ベンゼン、メシチレン又はトルエンである。最も好ましいのは、トルエンである。

【0021】

本発明のこの方法において有用な塩基は、塩基性の有機又は無機の化合物であり、そして使用する銅種の触媒活性を阻害することなく又は式 I V の化合物のカップリングした中間体種が還元的アミノ環化を受けるのを妨げることなくプロトン受容体として作用する。このような塩基の適切な種類は、例えば対イオンとして適切な金属を有する炭酸塩、リン酸塩、フッ化物、アルコキシド及び水酸化物である。炭酸塩及びリン酸塩は、本発明の方法において好ましい塩基である。炭酸カリウム又はリン酸カリウム、そして特に炭酸セシウムは、好ましい塩基である。

【0022】

塩基は、一般に式 I I の化合物の 2 - ハロ - ニトロアレーンに基づいて適度に過剰に使用される。有用な範囲は、式 I I の化合物の 2 - ハロ - ニトロアレーンに基づいて 1 . 1 ~ 2 倍過剰である。塩基は、式 I の化合物の 2 - ハロ - ニトロアレーンに基づいて 1 . 4 倍過剰で好都合に使用することができる。

【0023】

10

20

30

40

50

この方法に有用な銅触媒は、以下の種類：銅（I）ハロゲン塩及び酸化銅から選ぶことができる。代表的な例としては、塩化銅（I）、臭化銅（I）、ヨウ化銅（I）及び酸化銅（I）が含まれるが、これらに制限されるわけではない。好ましい触媒は、ヨウ化銅（I）である。

【0024】

銅触媒は、一般に式IIの化合物の2-ハロ-ニトロアレーンに基づいて0.1~30モルパーセントの範囲の量で使用される。有用な範囲は、式Iの化合物の2-ハロ-ニトロアレーンに基づいて銅触媒1~9モルパーセントである。

【0025】

この方法に有用な配位子は、单又は二座アミン配位子であり、そして以下の化合物：
 10
 エチレンジアミン、N-メチルエチレンジアミン、N,N'-ジメチル-エタン-1,2-ジアミン、N,N-ジメチル-エタン-1,2-ジアミン N-ブチルエチレン-ジアミン、N,N-ジメチルエチレンジアミン、N,N,N'-トリメチレンジアミン、N,N,N,N'-テトラメチレンジアミン、トランス-1,2-シクロヘキサノ-ジアミン、シス-1,2-シクロヘキサノジアミン、シス/トランス-1,2-シクロヘキサノジアミン、N,N'-ジメチル-1,2-シクロヘキサノジアミン、N,N'-ジエチル-1,2-シクロヘキサノジアミン、N,N'-ジプロピル-1,2-シクロヘキサノジアミン、1,3-プロピレンジアミン、1,2-ベンゼンジアミン、フェナントリジン、アクリジン、アクリジンオレンジ、9-アミノアクリジン、9-ヒドロキシ-4-メトキシアクリジン、プロフラビン、4-(2-ピリラゾ)レゾルシノール、1,2-ジヒドロ-1-(2-(2-ピリジル)
 20
 -エチル)-3,6-ピリダジンジオン、[1,10]フェナントロリン、5-ニトロ-[1,10]フェナントロリン、バソフェナントロリン、スピラマイシン、ビシンコニン酸ナトリウム塩(b c a)、1-(4-ピリジル)ピリジニウムクロリド、2-ピリジル酢酸塩酸塩、8-メルカプトキノリン塩酸塩、ジメチルアミノ酢酸、ピコリン酸、3-ヒドロキシピコリン酸、3-ヒドロキシピコリンアミド、グリコール、ピリジン、2-アミノピリジン、2-ヒドロキシピリジン、3-シアノピリジン、4-シアノピリジン、2-エチルピリジン、2-アミノ-6-メチルピリジン、2-(アミノメチルピリジン)、2-(ヒドロキシメチルピリジン)、2-ヒドロキシ-6-メチルピリジン、2-ジメチルアミノピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン、4-tert-ブチルピリジン、3-アセトキシピリジン、2-フェニルピリジン、4-フェニルピリジン、4-ベンゾイルピリジン、2-(2-エニル)ピリジン、2-ベンジルピリジン、2-アニリノピリジン、3-ピリジンプロパンオール、1-(2-ピリジル)
 30
)ピペラジン、ジ-2-ピリジルケトン、2-ピリジル酢酸エチル、2-(2-ジエチルアミノエチル)-ピリジン、4-(2-ジエチルアミノエチル)ピリジン、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン、(S,S)-2,6-ビス(4-イソプロピル-2-オキサゾリン-2-イル)ピリジン、2,3-ピリジンジカルボン酸、2,6-ピリジンジカルボン酸、3,5-ピリジンジカルボン酸、1,3-ジ(4-ピリジル)プロパン、2,3-ジ-3-ピリジル-2,3-ブタンジオール、2,2'-ビピリジン、2,2-ジピリジル、4,4'-ジメチル-2,2'-ジピリジル、3-ヒドロキシピリジン、2-メルカプトピリジン、2-(2-メチルアミノエチル)ピリジン、3-ヒドロキシピコリンアミン、3-ヒドロキシピコリン酸、2,2':6',2''-テルピリジン、2-ピコリン、6,6'-ビ-2-ピコリン、2,4-ルチジン、2,6-ルチジン-2,3-ジオール、2,6-ルチジン-2,4,6-コリジン、ピコリンアミド、ピコリン酸エチル、イソニコチン酸エチル、キノリン、2-フェニルキノリン、8-ヒドロキシキノリン、8-アセトキシキノリン、2-メチル-8-ニトロキノリン、7,8-ベンゾキノリン、2-キノリノール、2-キノリンチオール、キノリン-4-カルボン酸、2-フェニル-4-キノリンカルボン酸、2,4-ヒドロキシ-キノリン-ナトリウム塩、8-エトキシキノリン-5-スルホン酸ナトリウム塩、8-ヒドロキシ-5-ニトロキノリン、4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)-キノリン、8-ヒドロキシキノリン-5-スルホン酸-水和物、5-ニトロキナルジン酸、イソキノリン、イソキノリン-3-カルボン酸水和物、1,4,5-トリアザ
 40
 50

ナフタレン、ニコチン、イソニコチニアミン、キナルジン、4-クロロキナルジン、ネオクプロイン、グリシン、N-メチルグリシン、N,N-ジメチルグリシン、グリシンヘキシルエステル、リシン、시스チン、-アラニン、アルギニン、システイン又は-アラニンから選ぶことができる。

【0026】

最も好ましい配位子は、トランス-1,2-シクロヘキサノジアミン及びN-メチルエチレンジアミンである。

【0027】

アミン配位子は、一般に式IIの化合物の2-ハロ-ニトロアレーンに基づいて0.1~60モルパーセントの範囲の量で使用される。有用な範囲は、式IIの化合物の2-ハロ-ニトロアレーンに基づいてアミン配位子5~15モルパーセントである。アミン配位子は銅供給源に対して2の比率で使用することが最も好都合である。10

【0028】

反応工程1は、60~150の温度範囲で実施する。有用な温度は、約90~110である。一般に、反応は、空気及び水分排除下、例えばアルゴン又は窒素雰囲気中のような不活性雰囲気下、大気圧で実施する。工程1の反応時間は、3~48時間(h)の範囲である。

【0029】

式IVの化合物を第二の工程で反応させる前に濾過又は単離することは可能である。また、なんらかの分離工程なしに同じ反応容器中で反応工程2を行うことも可能である。20

【0030】

工程2に有用な溶媒、すなわち本発明の方法における第二の溶媒は、式IV又はIの化合物が可溶性又は少なくとも部分的に可溶性であり、そして反応条件並びに関与する構造及び試薬と適合しうる非プロトン性又はプロトン性溶媒である。前記非プロトン性又はプロトン性溶媒の例は、メタノール、エタノール、プロパンノール、酢酸、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ピリジン、p-キシレン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン又はアセトニトリルである。好ましいのは、メタノール、エタノール、酢酸、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ピリジン、p-キシレン及びイソプロパノールである。最も好ましいのは、酢酸である。

【0031】

本発明の方法の工程2における還元的アミノ環化に有用な還元剤は、以下の例：H₂/ラネー-Ni、H₂/Pd-C、H₂/PtO₂、H₂/Ru、NaBH₄/NiCl₂、NaBH₄/FeCl₂、H₃PO₂/Pd-C、Sn/HCl、SnCl₂/HCl、Fe/HOAc、Fe/HCl、FeSO₄/HCl、Fe/FeSO₄、Zn/HCl、Na₂S、及びNa₂S₂O₄から選ぶことができるが、それらに制限されるわけではない。還元的アミノ環化の試薬としては、Fe/HOAcが好都合である。30

【0032】

反応工程2は、80~140の温度範囲で実施する。有用な温度は、約110~120である。工程2の反応時間は、15分~120分間の範囲である。

【0033】

各反応工程の進行は、例えば薄層シリカゲルクロマトグラフィ、ガスクロマトグラフィ、核磁気共鳴、赤外分光法、及び紫外検出又は質量分析と組み合わせた高圧液体クロマトグラフィのような当業者に知られている方法によってモニターすることができる。薄層シリカゲルクロマトグラフィ及び質量分析と組み合わせた高圧液体クロマトグラフィ(HPLC)を用いることが好ましい。40

【0034】

本発明の方法によって得られた化合物の有用な単離及び精製方法は、例えばカートリッジを含むセライトを通しての濾過、水性処理、有機溶媒による抽出、蒸留、結晶化、シリカにおけるクロマトグラフィ、及び順相又は逆相における高圧液体クロマトグラフィのように当業者によく知られている。好ましい方法は、例示されたものに含まれるが、それら

に制限されるわけではない。

【0035】

「 - (C₁ - C₈) - アルキル」又は「 - (C₁ - C₈) - アルキレン」の例は、1、2、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を含むアルキル残基であり、これは、例えばメチル、メチレン、エチル、エチレン、プロピレン、プロピル、ブチル、ブチレン、ペンチル、ペンチレン、ヘキシル、ヘプチル又はオクチル、すべてのこれらの残基のn-異性体、イソプロピル、イソブチル、1-メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、2,2-ジメチル-ブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、イソヘキシル、sec-ブチル、tert-ブチル、tert-ペンチル、sec-ブチル、tert-ブチル又はtert-ペンチルである。

10

【0036】

「 - (C₂ - C₆) - アルケニル」又は「 - (C₂ - C₆) - アルケニレン」の例は、2、3、4、5又は6個の炭素原子を含むアルケニルであり、これは、例えばビニル、1-ブロペニル、2-ブロペニル(=アリル)、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、5-ヘキセニル又は1,3-ペンタジエニルである。

20

【0037】

「 - (C₂ - C₆) - アルキニル」又は「 - (C₂ - C₆) - アルキニレン」の例は、2、3、4、5又は6個の炭素原子を含むアルキニルであり、これは、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル又は2-ブチニルである。

20

【0038】

「 - (C₃ - C₈) - シクロアルキル」という用語は、環式アルキル残基が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチルのような3、4、5、6、7又は8個の環炭素原子を含む環式アルキル残基であるものとして理解され、それらはまた置換されている及び/又は不飽和であることができる。不飽和環式アルキル基及び不飽和シクロアルキル基は、例えばシクロペンテニル又はシクロヘキセニルである。

【0039】

「A1、A2、A3、A4は、炭素又は窒素原子から互いに独立して選ばれ、そしてそれらが結合している炭素原子と共に安定な芳香族又は芳香族複素環を形成する」という用語は、ベンゼン、ピラジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、トリアジン又はテトラジンのような化合物から誘導することができる残基のことである。

30

【0040】

「 - (C₆ - C₁₄) - アリール」という用語は、環中に6~14個の炭素原子を含む芳香族炭化水素基を意味するものとして理解される。 - (C₆ - C₁₄) - アリール基の例は、フェニル、ナフチル、例えば1-ナフチル及び2-ナフチル、ビフェニリル、例えば2-ビフェニリル、3-ビフェニリル及び4-ビフェニリル、アントリル又はフルオレニルである。ビフェニリル基、ナフチル基、そして特にフェニル基は、好ましいアリール基である。

40

【0041】

「アリールスルホナート」という用語は、スルホナートによって置換された本明細書に定義されたアリールとして理解される。このような化合物の例は、ベンゼンスルホナート、トシラート、ニトロベンゼンスルホナート又はプロモベンゼンスルホナートである。

【0042】

「 - (C₄ - C₁₄) - ヘテロアリール」という用語は、4~14個の環炭素原子の1つ又はそれ以上が窒素、酸素又は硫黄のようなヘテロ原子によって置き換えられた单、二又は三環系のことである。例としては、例えばアクリジニル、アザインドール(1H-ピロロピリジニル)、アザベンゾイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼビニル、アゼチジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、

50

ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロシンノリニル、4, 5 - ジヒドロオキサゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1, 3 - ジオキソラニル、1, 3 - ジオキソレニル、3, 3 - ジオキソ [1, 3, 4] オキサチアジニル、6H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ [2, 3 - b] - テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インダニル、1H - インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H - インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2 - イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2 - オキサ - チエパンニル、1, 2 - オキサチオラニル、1, 4 - オキサゼパンニル、1, 4 - オキサゼビニル、1, 2 - オキサジニル、1, 3 - オキサジニル、1, 4 - オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、オキセタニル、オキソカニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピテリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリトイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアジニル、1, 2, 4 - チアジアジニル、1, 4 - チアジアジニル、1, 3 - チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チエタニル、チオモルホリニル、チオフェノリル、チオフェニル、チオピラニル、1, 2, 3 - トリアジニル、1, 2, 4 - トリアジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル及びキサンテニルである。

【0043】

「1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む3～7員環式残基」という用語は、例えばアゼピン、アゼチジン、アジリジン、アジリン、1, 4 - ジアゼパン、1, 2 - ジアゼピン、1, 3 - ジアゼピン、1, 4 - ジアゼピン、ジアジリジン、ジアジリン、ジオキサゾール、ジオキサジン、ジオキソール、1, 3 - ジオキソレン、1, 3 - ジオキソラン、フラン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、2 - イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、モルホリン、1, 2 - オキサ - チエパン、1, 2 - オキサチオラン、1, 4 - オキサゼパン、1, 2 - オキサジン、1, 3 - オキサジン、1, 4 - オキサジン、オキサゾール、オキサジリジン、オキセタン、オキシラン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジンチアジアゾール、1, 2 - チアジン、1, 3 - チアジン、1, 4 - チアジン、1, 3 - チアゾール、チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエニル、チエタン、チオモルホリン、チオピラン、1, 2, 3 - トリアジン、1, 2, 4 - トリアジン、1, 3, 5 - トリアジン、1, 2, 3 - トリアゾール又は1, 2, 4 - トリアゾールである複素環

10

20

30

40

50

の構造のことである。

【0044】

「R1及びR2、R2及びR3又はR3及びR4は、それらが結合している原子と共に窒素、硫黄又は酸素から選ばれる0、1、2、3又は4個までのヘテロ原子を含む5又は8員環を形成する」という用語は、例えばアゼピン、アジリン、アゾカン、アゾカン-2-オン、シクロヘプチル、シクロヘキシリ、シクロオクタン、シクロオクテン、1,4-ジアゼパン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、[1,2]ジアゾカン-3-オン、[1,3]ジアゾカン-2-オン、[1,4]ジアゾカン、ジオキサジン、ジオキサゾール、[1,4]ジオキソカン、1,3-ジオキソラン、ジオキソール、1,3-ジオキソレン、フラン、イミダゾール、イミダゾリジン、イミダゾリン、イソチアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、イソオキサゾリジン、イソオキサゾリン、2-イソオキサゾリン、ケトモルホリン、ケトピペラジン、モルホリン、1,2-オキサ-チエパン、1,2-オキサチオラン、1,4-オキセパン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、オキサジリジン、[1,4]オキサゾカン、[1,3]オキサゾカン-2-オン、オキソカン、オキソカソノン-2-オン、オキサゾール、ペリジン、ペラジン、フェニル、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾールピロール、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、ピロリジノン、ピロリン、5,6,7,8-テトラヒドロ-1H-アゾシン-2-オン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、テトラジン、テトラゾール、チアジアジン、チアジアゾール、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、チアゾール、1,3-チアゾール、チアゾリジン、チアゾリン、チエニル、チエタン、チオモルホリン、チオピラン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、1,2,3-トリアゾール又は1,2,4-トリアゾールである残基のことである。

【0045】

「-(C₁-C₃)-フルオロアルキル」という用語は、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CHF-CF₃、-CHF-CHF₂、-CHF-CH₂F、-CH₂-CF₃、-CH₂-CHF₂、-CH₂-CH₂F、-CF₂-CF₃、-CF₂-CHF₂、-CF₂-CH₂F、-CH₂-CHF-CF₃、-CH₂-CH₂-CHF₂、-CH₂-CH₂-CH₂F、-CH₂-CF₂-CF₃、-CH₂-CF₂-CHF₂、-CH₂-CF₂-CH₂F、-CHF-CF₃、-CHF-CHF-CF₂、-CHF-CHF-CH₂F、-CHF-CH₂-CF₃、-CHF-CH₂-CHF₂、-CHF-CH₂-CH₂F、-CHF-CF₂-CF₃、-CHF-CF₂-CHF₂、-CHF-CF₂-CH₂F、-CF₂-CHF-CF₃、-CF₂-CHF-CHF₂、-CF₂-CHF-CH₂F、-CF₂-CH₂-CF₃、-CF₂-CH₂-CHF₂、-CF₂-CH₂-CH₂F、-CF₂-CF₂-CF₃、-CF₂-CF₂-CHF₂、-CF₂-CF₂-CH₂F、-CF₂-CF₂-CF₃又は-CF₂-CF₂-CH₂Fといったような残基から誘導することができる部分的に又は完全にフッ化されたアルキル残基である。

【0046】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素、好ましくはフッ素、塩素又は臭素、特に好ましくは塩素又は臭素である。

【0047】

「トリフラート」という用語は、トリフルオロ-メタンスルホン酸エステル又はトリフルオロメタンスルホナートのことである。

【0048】

「ノナフラート」という用語は、1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロ-1-ブタンスルホン酸エステル又は1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロ-1-ブタンスルホナートのことである。

【0049】

「A1、A2、A3又はA4の1つ又はそれ以上が窒素原子である場合、R1、R2、

10

20

30

40

50

R 3 又は R 4 の少なくとも 1 つは存在しない」という用語は、窒素原子がなんらかの残基によって置換されていない残基のことであり、例えば A 1 が窒素原子であり、そして A 2 、 A 3 及び A 4 がそれぞれ炭素原子であり、そして R 4 は存在せず、そして R 1 、 R 2 及び R 3 がそれぞれ水素原子である場合、残基ピリジンが形成される。R 1 、 R 2 及び R 3 がそれぞれ水素原子ではないが、 b) ~ x) の下で明記された残基の 1 つである場合、置換されたピリジン残基が形成される。A 1 及び A 2 がそれぞれ窒素原子であり、そして A 3 及び A 4 がそれぞれ炭素原子であり、そして R 4 及び R 3 が存在せず、そして R 1 及び R 2 がそれぞれ水素原子である場合、残基ピリダジンが形成される。R 1 及び R 2 がそれぞれ水素原子ではないが、 b) ~ x) の下で明記された残基の 1 つである場合、置換されたピリダジン残基が形成される。

10

【 0050 】

式(I)の化合物中に存在する光学活性な炭素原子は、互いに独立して R 配置又は S 配置を有することができる。式(I)の化合物は、純粋なエナンチオマー若しくは純粋なジアステレオマーの形態で又はエナンチオマー及び / 又はジアステレオマーの混合物の形態で、例えばラセミ体の形態で存在することができる。本発明は、純粋なエナンチオマー及びエナンチオマーの混合物と同様に純粋なジアステレオマー及びジアステレオマーの混合物に関する。本発明は、2 つ又は 2 つを超える式(I)の立体異性体の混合物を含み、そして混合物におけるすべての比率の立体異性体を含む。式(I)の化合物が E 異性体又は Z 異性体(すなわちシス異性体又はトランス異性体)として存在することができる場合、本発明は、純粋な E 異性体及び純粋な Z 異性体並びにすべての比率における E / Z 混合物に関する。また、本発明は、式(I)の化合物のすべての互変異性体の形態を含む。

20

【 0051 】

E / Z 異性体を含むジアステレオマーは、例えば、クロマトグラフィによって個々の異性体に分離することができる。ラセミ体は、慣用の方法によって、例えばキラル相におけるクロマトグラフィによって、又は分割によって、例えば光学活性な酸若しくは塩基により得られたジアステレオマー塩の結晶化によって 2 つのエナンチオマーに分離することができる。また、式(I)の立体化学的に一様な化合物は、立体化学的に一様な出発物質を使用することによって又は立体選択反応を用いることによって得ることができる。

【 0052 】

式(I)の化合物の製造に適用することができる一般的な合成方法に使用するための出発物質又は構成ブロックは、当業者に容易に入手可能である。多くの場合、それらは商業的に入手可能であるか又は文献に記載されている。別途、それらは、容易に入手可能な前駆体化合物から、文献に記載された方法と類似したように又は本明細書に記載された方法によって若しくはそれに類似したように製造することができる。

30

【 0053 】

さらにまた、式(I)中のベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾール環系のベンゼン核中及び複素環の核中に所望の置換基を得るために、ベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾール合成中に環系に導入する官能基を化学的に修飾することができる。また、例えば、2 位に水素原子を担持するベンゾイミダゾールは、2 - メチルベンゾイミダゾールをベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸に酸化し、続いて脱カルボキシルことによって又はそれぞれの位置にエステル基を担持するベンゾイミダゾールから得ることができる。2 位のカルボン酸基及び酢酸基は、カルボン酸を鎖伸長するための通常の反応によってこれらの同族体に転換することができる。

40

【 0054 】

特に、ベンゾイミダゾール又はアザベンゾイミダゾール環系中に存在する基は、さまざまな反応によって修飾することができ、こうして所望の残基 R 0 、 R 1 、 R 2 、 R 3 、 R 4 及び R 5 が得られる。例えば、ニトロ基は、記載された反応条件下で又はスルフィド、ジチオナイト、錯体ヒドリドのような種々の還元剤によって又は接触水素化によってアミノ基に還元することができる。また、ニトロ基の還元は、式(I)の化合物の合成における後の段階で実施してもよく、そしてニトロ基のアミノ基への還元は、別の官能基におい

50

て実施する反応と同時に、例えばシアノ基のような基を硫化水素と反応させるとき、又は基を水素化するときに行つてもよい。ベンゼン核中に存在するエステル基は、対応するカルボン酸に加水分解することができ、次いで、これを活性化した後、標準条件下でアミン又はアルコールと反応させることができる。ベンゼン核に存在するエーテル基、例えばベンジルオキシ基又は他の容易に切断可能なエーテル基は、切断してヒドロキシル基を得ることができ、次いでこれをさまざまな試薬、例えばエーテル化剤又は活性化剤と反応させてヒドロキシル基を他の基によって置き換えることができる。硫黄含有基は、類似したように反応させることができ。

【0055】

本願の場合、官能基がベンゾイミダゾール又はアゼベンゾイミダゾール環に結合しているという事実のため、ある種の場合には、反応条件を具体的に適応させるか、又は原則として転換反応に使用することができるさまざまな試薬から特異的な試薬を選ぶか、又は別途、所望の転換を達成するために特定の手段をとる、例えば保護基技術を用いる必要がある。しかし、そのような場合における適切な反応の別法及び反応条件を見出すことは、当業者にとってなんら問題はない。

【0056】

式Iの化合物の製造過程において、一般に、合成中の望ましくない反応若しくは副反応を低減若しくは防止する官能基を、所望の官能基に後で転換される前駆体基の形態で導入するか、又は合成問題に適した保護基の戦略によって一時的に官能基をブロックすることは有益又は必要でありうる。このような戦略は、当業者によく知られている（例えば、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991, 又は P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme 1994参照）。前駆体基の例として、シアノ基を挙げることができ、これは後の工程でカルボン酸誘導体に又は還元によりアミノメチル基に変換することができる。保護基は、固相のことであってもよく、固相からの切断は保護基の除去を表す。このような技術の使用は、当業者に知られている（Burgess K (Ed.) Solid Phase Organic Synthesis, New York: Wiley, 2000）。例えば、フェノール性ヒドロキシル基は、トリチル-ポリスチレン樹脂に結合することができ、それは保護基として役割を果たしており、分子は合成の後の段階でTFAによる処理によってこの樹脂から切断される。

【0057】

合成過程において、多くの場合、反応を高速化、促進又は可能にするためマイクロ波で補助することは有益又はさらに必要でありうる。いくつかの反応は、例えばJ. L. Krstenansky, I. Cotterill, Curr. Opin. Drug. Disc. & Development., 4(2000), 454; P. Lidstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, Tetrahedron, 57(2001), 9225; M. Larhed, A. Hallberg, Drug Discovery Today, 8 (2001) 406; S. Caddick, Tetrahedron, 51 (1995) 10403によって記載されている。

【0058】

式Iの化合物の生理学的に許容しうる塩は、生理学的に許容しうる非毒性塩、特に薬学的に利用できる塩である。酸性基、例えばカルボキシル基(COOH)を含む式Iの化合物のこのような塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩及びカルシウム塩のようなアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩と同様にテトラメチルアンモニウム又はテトラエチルアンモニウムのような生理学的に許容しうる第四級アンモニウムイオンとの塩、及びアンモニアとの酸付加塩及びメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン又はトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミンのような生理学的に許容しうる有機アミンが含まれる。式Iの化合物中の含まれる塩基性基、例えばアミノ基又はグアニジノ基は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸若しくはリン酸のような無機酸、又はギ酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、マロン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタンスルホン酸若しくはp-トルエンスルホン酸のような有機カルボン酸及びスルホン酸と酸付加塩を形成する。塩基性基及び酸性基、例えばグアニジノ基及びカルボキシル基を同時に含

10

20

30

40

50

む式Iの化合物は、両性イオン(ベタイン)として存在することもでき、それは本発明の範囲に同様に含まれる。

【0059】

式Iの化合物の塩は、当業者に知られている慣用の方法によって、例えば、溶媒若しくは分散媒中で式Iの化合物を無機若しくは有機の酸若しくは塩基と合わせることによって、又は他の塩から陽イオン交換若しくは陰イオン交換によって得ることができる。また、本発明は、生理学的認容性が低いため薬剤に使用するのに直接適していないが、例えば、式Iの化合物をさらに化学修飾するための中間体として又は生理学的に許容しうる塩を製造するための出発物質として適した式Iの化合物のすべての塩を含む。

【0060】

本発明のさらなる態様は、薬剤、診断剤、液晶、ポリマー、除草剤、殺菌剤、殺線虫剤、殺寄生生物薬、殺虫剤、殺ダニ剤及び殺節足動物剤を製造するための、本発明による方法によって製造された式Iの化合物の使用である。

【0061】

さらにまた、式Iの化合物は、他の化合物、特に、例えば置換基の導入又は官能基の修飾によって式Iの化合物から入手可能である他の薬学的活性成分を製造するための合成中間体として用いることができる。

【0062】

本発明における有用な化合物を製造するための一般的な合成順序を以下に記載された実施例において説明する。本発明の種々の態様についての説明及び実際の方法の両方を必要に応じて記載した。実施例に記載された条件及び方法の知られている変法を用いて本発明の化合物を合成することは当業者に容易に理解される。

【0063】

実施例

化合物の合成の最終工程においてトリフルオロ酢酸若しくは酢酸のような酸を使用したとき、例えばtBu基を除去するためにトリフルオロ酢酸を使用したとき、又はこのような酸を含む溶離液を用いて化合物をクロマトグラフィによって精製したとき、場合によつては、処理方法、例えば凍結乾燥法の詳細に応じて、化合物は、部分的に又は完全に、使用した酸の塩の形態で、例えば酢酸塩又はトリフルオロ酢酸塩又は塩酸塩の形態で得られた。

【0064】

使用した略語：

計算値	c a l
ジメチルスルホキシド	D M S O
酢酸エチル	E t O A c
高速原子衝撃	F A B
酢酸	H O A c
高圧液体クロマトグラフィ	H P L C
質量分析を伴う液体クロマトグラフィ	L C - M S
融点	m p
フェニル	P h
t e r t - ブチル	t B u
トリフルオロ酢酸	T F A

【0065】

実施例1：2-メチル-1-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール

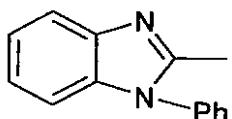
10

20

30

40

【化7】

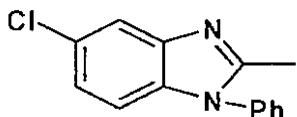


乾燥トルエン (3 mL) 中の 2 - ヨードニトロベンゼン (125 mg, 0.5 mmol)、N - フェニルアセトアミド (81 mg, 0.6 mmol)、CuI (4.8 mg, 0.025 mmol)、N - メチルエチレンジアミン (4.4 μL , 0.05 mmol)、リン酸カリウム (212 mg, 1 mmol) の含む反応管を乾燥アルゴンで 3 分間パージした。次いで、混合物を 100 °C で 18 時間加熱した。冷却した後、反応物を水 3 mL で加水分解し、そして Varian カートリッジ Chem Elut 12198007 を通して濾過し、酢酸エチルですすいだ。粗混合物を氷酢酸 10 mL 中に溶解し、鉄粉 (279 mg, 5 mmol) の存在下で 30 分間還流させた。酸を減圧下で除去し、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液中に懸濁し、そして酢酸エチルで抽出した。得られた粗生物を分取 HPLC によって精製し、黄色固体 (82 mg, 収率 78%) として表題化合物を得た。融点 46 ~ 48 °C
 $^1\text{H NMR}$ δ: 2.63 (m, 3 H), 7.32 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.47 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.53 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.66-7.72 (m, 5 H), 7.88 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H); $^{13}\text{C NMR}$ δ: 12.6, 111.8, 115.1, 125.3, 127.1, 130.2, 130.3, 132.9, 133.8, 152.2, 158.3. HRMS (FAB) : $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2$ [M+H⁺] についての計算値: 209.1079; 実測値: 209.1072. また、同じ反応を 25 mmol スケールで実施し、最終生成物を収率 75% (3.9 g) で得た。同じ生成物を、2 - ブロモニトロベンゼン (101 mg, 0.5 mmol) から収率 80% (83 mg) で得た。

【0066】

実施例 2 : 5 - クロロ - 2 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール

【化8】

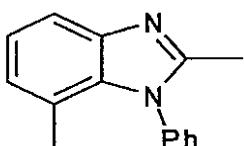


出発物質として 4 - クロロ - 1 - ブロモ - 2 - ニトロベンゼン (118 mg, 0.5 mmol) 及び N - フェニルアセトアミド (81 mg, 0.6 mmol) を用いて実施例 1 に記載された類似の方法により表題化合物を製造して黄色固体 (68 mg, 収率 56%) として表題化合物を得た。融点 109 ~ 111 °C
 $^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ: 2.52 (s, 3 H), 7.22 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H), 7.34 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H), 7.48-7.59 (m, 5 H), 7.86 (s, 1 H); $^{13}\text{C NMR}$ δ: 13.5, 112.2, 116.4, 123.9, 126.9, 127.9, 129.7, 130.1, 133.9, 138.5, 154.0, 157.0. HRMS (FAB): $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Cl}$ [M+H⁺] についての計算値: 243.0689; 実測値: 243.0684.

【0067】

実施例 3 : 2 , 7 - ジメチル - 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール

【化9】



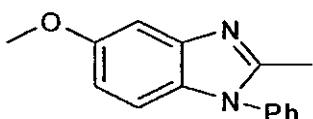
乾燥トルエン (3 mL) 中の 2 - ブロモ - 3 - ニトロトルエン (108 mg, 0.5 mmol)、N - フェニルアセトアミド (81 mg, 0.6 mmol) 及びトランス - 1 , 2 - シクロヘキサノジアミン (6 μL , 0.05 mmol)、リン酸カリウム (212 m

g, 1 mmol)、ヨウ化銅(I)(9.5 mg, 0.05 mmol)を含む反応管を乾燥アルゴンで3分間バージした。次いで、混合物を100°Cで18時間加熱した。冷却した後、反応物を水3mLで加水分解し、そしてVarian カートリッジ Chem Elut 12198007を通して濾過さし、酢酸エチルですすいだ。粗混合物を冰酢酸10mL中に溶解し、そして鉄粉(279 mg, 5 mmol)の存在下で30分間還流した。酸を減圧下で除去し、そして残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液中に懸濁し、そして酢酸エチルで抽出した。得られた粗生物を分取HPLCによって精製し、淡黄色の固体物(46 mg, 41%)として表題化合物を得た。融点107~109°C。¹H NMR (DMSO) δ 1.83 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.55-7.63 (m, 5 H); ¹³C NMR δ 13.3, 17.1, 114.8, 121.7, 123.0, 125.5, 128.6, 129.4, 129.9, 136.0, 144.5, 151.2, 157.2. HRMS (FAB): C₁₅H₁₅N₂ [M+H⁺]についての計算値: 223.1235; 実測値: 223.1231.

【0068】

実施例4: 5-メトキシ-2-メチル-1-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール

【化10】



10

20

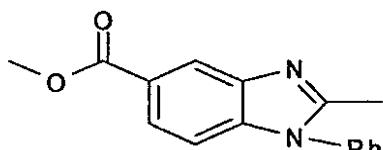
出発物質として4-ヨード-3-ニトロアニソール(140 mg, 0.5 mmol)及びN-フェニルアセトアミド(81 mg, 0.6 mmol)を用いて実施例1に記載された類似の方法により表題化合物を製造して淡黄色の固体物(80 mg, 67%)として表題化合物を得た。融点88~90°C。¹H NMR (DMSO) δ 2.61 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.38 (br s, 1 H), 7.65-7.73 (m, 5 H); ¹³C NMR δ 12.5, 55.9, 97.7, 112.6, 114.7, 126.9, 127.8, 130.3, 132.8, 133.1, 151.2, 157.6, 157.8. HRMS (FAB): C₁₅H₁₅N₂O [M+H⁺]についての計算値: 239.1184; 実測値: 239.1180.

【0069】

実施例5: 2-メチル-1-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル

30

【化11】



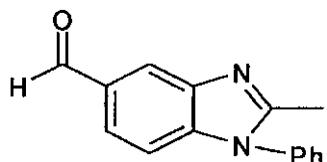
出発物質として4-ブロモ-3-ニトロ安息香酸メチルエster(130 mg, 0.5 mmol)及びN-フェニルアセトアミド(81 mg, 0.6 mmol)を用いて実施例1に記載された類似の方法により表題化合物を製造して無色の結晶(78 mg, 59%)として表題化合物を得た。融点108~110°C。¹H NMR (DMSO) δ 2.55 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.52-7.71 (m, 5 H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.30 (br s, 1 H); ¹³C NMR δ 13.6, 52.1, 110.8, 118.5, 124.7, 124.8, 127.0, 129.7, 130.1, 134.0, 137.9, 153.7, 157.8, 166.2. HRMS (FAB): C₁₆H₁₅N₂O₂ [M+H⁺]についての計算値: 267.1134; 実測値: 267.1128.

【0070】

実施例6: 2-メチル-1-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルバルデヒド

40

【化12】



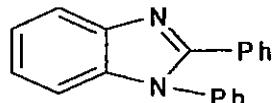
出発物質として4 - ジメトキシメチル - 1 - ヨード - 2 - ニトロベンゼン (155 mg , 0 . 5 mmol) 及び N - フェニルアセトアミド (81 mg , 0 . 6 mmol) を用いて実施例3に記載された類似の方法により表題化合物を製造して淡黄色の油 (30 mg , 収率 25 %) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO) 2.50 (s, 3 H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.61-7.68 (m, 5 H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 10.10 (s, 1 H); ¹³C NMR 13.6, 111.4, 120.1, 124.2, 127.0, 129.8, 130.2, 132.3, 139.1, 154.7, 158.3, 192.4. HRMS (FAB): C₁₅H₁₃N₂O [M+H⁺] についての計算値: 237.1028; 実測値: 237.1024.

【0071】

実施例7 : 1, 2 - ジフェニル - 1H - ベンゾイミダゾール

a) 2工程の方法

【化13】



出発物質として1 - ヨード - 2 - ニトロベンゼン (125 mg , 0 . 5 mmol) 及びベンズアニリド (118 mg , 0 . 6 mmol) を用いて実施例1に記載された類似の方法により表題化合物を製造して淡黄色の固体物 (95 mg , 70 %) として表題化合物を得た。融点 105 ~ 107 ¹H NMR (DMSO) 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.35-7.62 (m, 12 H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1 H); ¹³C NMR 111.0, 118.1, 123.7, 124.1, 127.5, 127.9, 128.4, 129.2, 129.3, 130.0, 130.2, 135.5, 136.2, 139.3, 151.3. HRMS (FAB): C₁₉H₁₅N₂ [M+H⁺] についての計算値: 271.1235; 実測値: 271.1230.

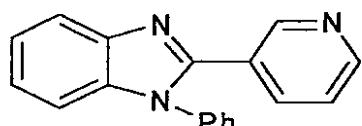
b) ワンポット反応

乾燥トルエン (1 . 5 mL) 中に1 - ヨード - 2 - ニトロベンゼン (124 mg , 0 . 5 mmol) 、 N - フェニル - ベンズアニリド (118 mg , 0 . 6 mmol) 、 CuI (4 . 8 mg , 0 . 025 mmol) 、 N - メチルエチレンジアミン (4 . 4 μL , 0 . 05 mmol) 、 リン酸カリウム (212 mg , 1 mmol) を含む反応管を乾燥アルゴンで3分間バージした。100 °C で18時間加熱した後、鉄粉 (10 mol 相当 (- eq.)) 及び冰酢酸 (5 mL) を直接加えた。次いで、反応混合物を還流で30分間加熱した。さらに10 mol 相当の鉄粉を加え、そして反応混合物を還流でさらに30分間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、そして粗生物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に対して酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ、そして溶媒をロータリーエバボレータで除去した。次いで、残留物を分取HPLCによって精製し、固体物 (90 mg , 収率 67 %) として表題化合物を得た。

【0072】

実施例8 : 1 - フェニル - 2 - ピリジン - 3 - イル - 1H - ベンゾイミダゾール

【化14】



10

20

30

40

50

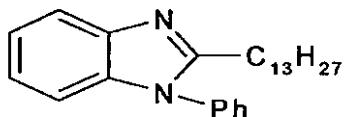
出発物質として 1 - ヨード - 2 - ニトロベンゼン (125 mg, 0.5 mmol) 及びニコチンアニリド (119 mg, 0.6 mmol) を用いて実施例 1 に記載された類似の方法により表題化合物を製造して褐色の固体 (91 mg, 67%) として表題化合物を得た。融点 110 ~ 112 °C. ¹H NMR (DMSO) δ 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.32-7.63 (m, 8 H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.72 (br s, 1 H); ¹³C NMR δ 111.0, 118.7, 123.8, 124.0, 124.4, 125.4, 127.6, 129.5, 130.2, 135.2, 136.4, 137.7, 140.3, 148.6, 149.6, 158.3. HRMS (FAB): C₁₈H₁₄N₃ [M+H⁺] についての計算値: 272.1188; 実測値: 272.1180.

【0073】

実施例 9 : 1 - フェニル - 2 - トリデシル - 1 H - ベンゾイミダゾール

10

【化 15】



出発物質として 1 - ヨード - 2 - ニトロベンゼン (125 mg, 0.5 mmol) 及びミリストアニリド (182 mg, 0.6 mmol) を用いて実施例 1 に記載された類似の方法により表題化合物を製造して無色の油 (160 mg, 85%) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO) δ 0.74 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.14-1.28 (m, 20 H), 1.68 (p, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.83 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 8.1, 7.7 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J = 8.1, 7.7 Hz, 1 H), 7.56-7.68 (m, 5 H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1 H); ¹³C NMR δ 13.9, 22.0, 26.3, 26.4, 28.3, 28.4, 28.7, 28.8, 28.9, 29.9, 31.2, 110.7, 116.9, 123.5, 123.7, 127.2, 129.6, 130.1, 134.2, 135.0, 137.6, 154.7. HRMS (FAB): C₂₆H₃₆N₂ [M+H⁺] についての計算値: 377.2957; 実測値: 377.2953.

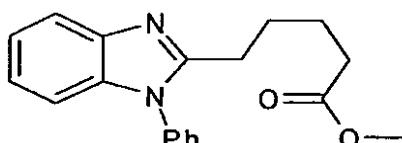
20

【0074】

実施例 10 : 5 - (1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - ペンタン酸メチルエステル

【化 16】

30



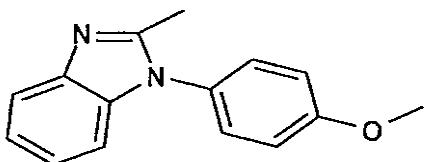
出発物質として 1 - ヨード - 2 - ニトロベンゼン (125 mg, 0.5 mmol) 及び 5 - フェニルカルバモイル - ペンタン酸メチルエステル (141 mg, 0.6 mmol) を用いて実施例 1 に記載された類似の方法により表題化合物を製造して褐色の油 (66 mg, 43%) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO) δ 1.50-1.74 (m, 4 H), 2.27 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.89 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.38 (見掛け上(apparent) t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.46 (見掛け上t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.52-7.72 (m, 5 H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1 H); ¹³C NMR δ 23.3, 25.3, 25.4, 32.2, 50.9, 111.3, 115.6, 124.3, 124.4, 126.8, 130.0, 132.4, 133.2, 133.4, 153.9, 172.3. HRMS (FAB): C₁₉H₂₁N₂O₂ [M+H⁺] についての計算値: 309.1603; 実測値: 309.1595.

40

【0075】

実施例 11 : 1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

【化17】

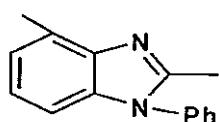


出発物質として 1 - ヨード - 2 - ニトロベンゼン (125 mg , 0 . 5 mmol) 及び p - アセトアニシド (99 mg , 0 . 6 mmol) を用いて実施例 1 に記載された類似の方法により表題化合物を製造して無色の固体物 (86 mg , 72 %) として表題化合物を得た。融点 121 ~ 123 ¹H NMR (DMSO) 2.61 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 7.23 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J = 8.1, 7.4 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 7.8, 7.4 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1 H); ¹³C NMR 12.6, 55.6, 111.7, 115.1, 115.3, 125.1, 125.3, 128.4, 132.5, 134.1, 152.3, 158.2, 160.2. HRMS (FAB): C₁₅H₁₅N₂O [M+H⁺] についての計算値: 239.1184; 実測値: 239.1179.

【0076】

実施例 12 : 2,4 - ジメチル - 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール :

【化18】

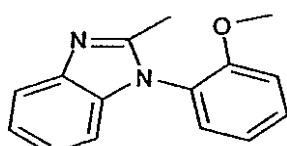


出発物質として 3 - ブロモ - 2 - ニトロトルエン (108 mg , 0 . 5 mmol) 及び N - フェニルアセトアミド (81 mg , 0 . 6 mmol) を用いて実施例 1 に記載された類似の方法により表題化合物を製造して褐色の固体物 (37 mg , 33 %) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO) 2.46 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 6.88 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.04-7.11 (m, 2 H), 7.50-7.64 (m, 5 H); ¹³C NMR 13.8, 16.3, 107.5, 122.5, 122.6, 126.8, 129.9, 135.1, 135.3, 150.3, 158.3.

【0077】

実施例 13 : 1 - (2 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

【化19】



出発物質として 1 - ヨード - 2 - ニトロベンゼン (124 mg , 0 . 5 mmol) 及び N - (2 - メトキシフェニル) - アセトアミド (99 mg , 0 . 6 mmol) を用いて実施例 1 に記載された類似の方法により表題化合物を製造して黄色固体物 (60 mg , 50 %) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO) 2.29 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.08-7.18 (m, 3 H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.54-7.58 (m, 2 H); ¹³C NMR 13.5, 55.6, 109.6, 112.9, 118.2, 121.0, 121.5, 121.9, 123.5, 129.0, 130.7, 136.2, 142.4, 151.9, 154.6.

【0078】

実施例 14 : 1 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

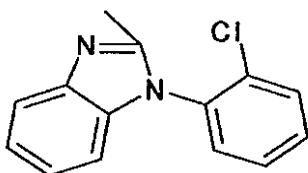
10

20

30

40

【化 2 0】

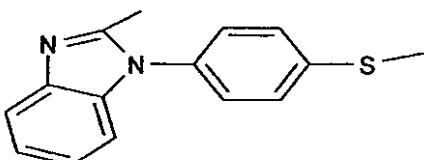


出発物質として 1 - ヨード - 2 - ニトロベンゼン (124 mg , 0 . 5 mmol) 及び N - (2 - クロロフェニル) - アセトアミド (102 mg , 0 . 6 mmol) を用いて実施例 1 に記載された類似の方法により表題化合物を製造して黄色固体物 (74 mg , 61 %) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO) 2.63 (s, 3 H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2 H). 10

【0079】

実施例 15 : 2 - メチル - 1 - (4 - メチルスルファニルフェニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール

【化 2 1】



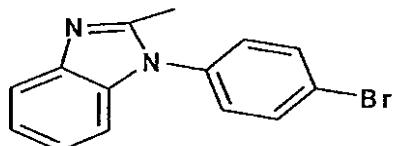
20

出発物質として 1 - ヨード - 2 - ニトロベンゼン (124 mg , 0 . 5 mmol) 及び N - (4 - メチルスルファニルフェニル) - アセトアミド (109 mg , 0 . 6 mmol) を用いて実施例 1 に記載された類似の方法により表題化合物を製造して黄色固体物 (74 mg , 58 %) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO) 2.58 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 8.1, 7.3 Hz, 1 H), 7.48-7.52 (m, 1 H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.86 (d, J = 7.3 Hz, 1 H); ¹³C NMR 12.6, 14.3, 111.8, 115.1, 125.2, 126.7, 127.5, 129.3, 132.7, 133.8, 141.5, 152.2, 158.2. 30

【0080】

実施例 16 : 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - 2 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

【化 2 2】



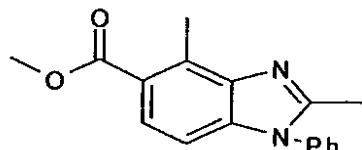
40

出発物質として 1 - ヨード - 2 - ニトロベンゼン (124 mg , 0 . 5 mmol) 及び N - (4 - ブロモフェニル) - アセトアミド (128 mg , 0 . 6 mmol) を用いて実施例 1 に記載された類似の方法により表題化合物を製造して黄色固体物 (109 mg , 76 %) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO) 2.63 (s, 3 H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2 H); ¹³C NMR 12.8, 111.7, 115.4, 123.6, 125.1, 125.2, 129.3, 132.5, 133.3, 134.5, 152.8, 157.6.

【0081】

実施例 17 : 2 , 4 - ジメチル - 1 - フェニル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

【化23】



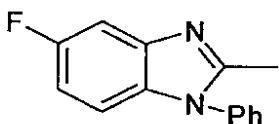
出発物質として4-ブロモ-2-メチル-3-ニトロ安息香酸メチルエステル及びN-フェニルアセトアミド(81mg, 0.6mmol)を用いて実施例3に記載された類似の方法により表題化合物を製造して黄色固体として表題化合物を得た。¹H NMR(DMSO)

2.49(s, 3H), 2.62(s, 3H), 7.18(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.28(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52-7.61(m, 6H); ¹³C NMR 13.5, 14.7, 51.8, 108.0, 123.7, 125.9, 126.9, 129.7, 130.1, 130.2, 134.0, 136.5, 138.0, 152.8, 167.2.

【0082】

実施例18：5-フルオロ-2-メチル-1-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール

【化24】

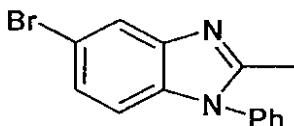


出発物質として1-ブロモ-4-フルオロ-2-ニトロベンゼン及びN-フェニルアセトアミド(81mg, 0.6mmol)を用いて実施例3に記載された類似の方法により表題化合物を製造して褐色の固体物(69mg, 61%)として表題化合物を得た。¹H NMR(DMSO) 2.49(s, 3H), 7.17-7.32(m, 2H), 7.61-7.73(m, 6H).

【0083】

実施例19：5-ブロモ-2-メチル-1-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール

【化25】



30

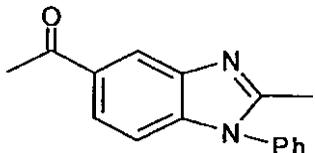
出発物質として2,5-ジブロモニトロベンゼン(140mg, 0.5mmol)及びN-フェニルアセトアミド(81mg, 0.6mmol)を用いて実施例1に記載された類似の方法により表題化合物を製造して黄色固体物(87mg, 61%)として表題化合物を得た。¹H NMR(DMSO) 2.52(s, 3H), 7.18(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58-7.68(m, 5H), 7.98(br s, 1H); ¹³C NMR 13.5, 112.5, 115.5, 119.5, 126.4, 126.9, 129.6, 130.1, 134.0, 139.0, 154.2, 156.8.

【0084】

実施例20：1-(2-メチル-1-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-5イル)-エタノン

40

【化26】



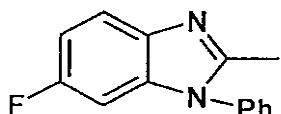
出発物質として1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)-エタノン(122mg, 0.5mmol)及びN-フェニルアセトアミド(81mg, 0.6mmol)を用いて実施例1に記載された類似の方法により表題化合物を製造して黄色固体物(78mg, 62%)を得た。

50

%)として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO) 2.54 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.58-7.71 (m, 5 H), 7.92 (d, J = 8.86 Hz, 1 H), 8.35 (br s, 1 H); ¹³C NMR 13.8, 27.0, 110.4, 117.9, 123.5, 126.7, 129.7, 130.0, 132.4, 133.9, 137.9, 153.8, 157.2, 197.0.

【0085】

実施例21：6-フルオロ-2-メチル-1-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール
【化27】



10

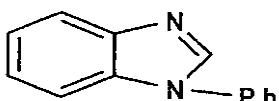
出発物質として1-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロベンゼン及びN-フェニルアセトアミド(81 mg, 0.6 mmol)を用いて実施例3に記載された類似の方法により表題化合物を製造して褐色の固体物(75 mg, 66%)として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO) 2.50 (s, 3 H), 7.11 (d, 1 H), 7.21-7.29 (m, 1 H), 7.59-7.69 (m, 5 H), 7.79 (br s, 1 H).

【0086】

実施例22：1-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール

a) 2工程の方法

【化28】



20

出発物質として1-ヨード-2-ニトロベンゼン(124 mg, 0.5 mmol)及びN-フェニル-ホルムアミド(73 mg, 0.6 mmol)を用いて実施例1に記載された類似の方法により表題化合物を製造して黄色固体物(70 mg, 72%)として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO) 7.28-7.33 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.59-7.68 (m, 5 H), 7.79 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.56 (br s, 1 H); ¹³C NMR 110.6, 119.9, 122.4, 123.6, 123.9, 127.6, 130.0, 133.1, 135.9, 143.8.

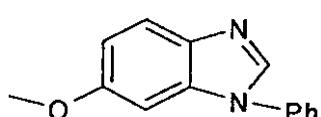
b) ワンポット反応

出発物質として1-ヨード-2-ニトロベンゼン(124.5 mg, 0.5 mmol)及びN-フェニル-ホルムアミド(73 mg, 0.6 mmol)を用いて実施例7(ワンポット反応)に記載された類似の方法により表題化合物を製造して黄色固体物(70 mg, 72%)として表題化合物を得た。

【0087】

実施例23：6-メトキシ-1-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール

【化29】



30

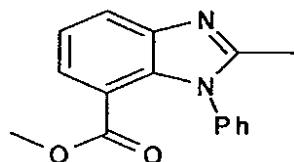
出発物質として2-ヨード-4-メトキシ-1-ニトロベンゼン(140 mg, 0.5 mmol)及びN-フェニル-ホルムアミド(73 mg, 0.6 mmol)を用いて実施例1に記載された類似の方法により表題化合物を製造して粘稠な油(62 mg, 56%)として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO) 2.58 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 8.1, 7.3 Hz, 1 H), 7.48-7.52 (m, 1 H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.86 (d, J = 7.3 Hz, 1 H).

【0088】

50

実施例 24 : 2 - メチル - 3 - フェニル - 3H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル

【化 3 0】

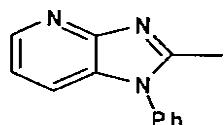


出発物質として 2 - プロモ - 3 - ニトロ安息香酸メチルエステル及び N - フェニルアセトアミド (81 mg , 0 . 6 mmol) を用いて実施例 3 に記載された類似の方法により表題化合物を製造して粘稠な油 (40 mg , 30 %) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO) 2.41 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 7.39-7.63 (m, 7 H), 7.96 (br s, 1 H); ¹³C NMR 14.1, 51.8, 117.2, 121.1, 123.0, 124.9, 137.0, 139.3, 139.6, 137.0, 140.2, 155.2, 165.7.

【 0089】

実施例 25 : 2 - メチル - 1 - フェニル - 1H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

【化 3 1】

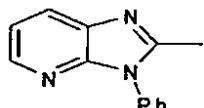


出発物質として 3 - プロモ - 2 - ニトロピリジン (101 mg , 0 . 5 mmol) 及び N - フェニルアセトアミド (81 mg , 0 . 6 mmol) を用いて実施例 3 に記載された類似の方法により表題化合物を製造して褐色の粘稠な油 (49 mg , 収率 47 %) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO) 2.54 (s, 3 H), 7.35-7.68 (m, 6 H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.58 (br s, 1 H); ¹³C NMR 14.0, 118.9, 120.1, 126.8, 128.5, 129.6, 130.1, 133.9, 143.0, 151.6, 156.7. HRMS (FAB): C₁₃H₁₂N₃ [M+H⁺] についての計算値: 210.1031; 実測値: 210.1026.

【 0090】

実施例 26 : 2 - メチル - 3 - フェニル - 3H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

【化 3 2】



出発物質として 2 - プロモ - 3 - ニトロピリジン (101 mg , 0 . 5 mmol) 及び N - フェニルアセトアミド (81 mg , 0 . 6 mmol) を用いて実施例 3 に記載された類似の方法により表題化合物を製造して淡黄色の粘稠な油 (55 mg , 53 %) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO) 2.48 (s, 3 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.53-7.63 (m, 5 H), 8.02 (d, 1 H), 8.20 (d, 1 H); ¹³C NMR 14.6, 118.3, 125.9, 127.4, 128.7, 129.3, 134.1, 134.3, 143.0, 148.7, 152.9. HRMS (FAB): C₁₃H₁₂N₃ [M+H⁺] についての計算値: 210.1031; 実測値: 210.1027.

【 0091】

実施例 27 : 5 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - フェニル - 3H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン

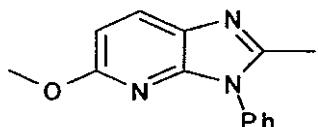
10

20

30

40

【化33】

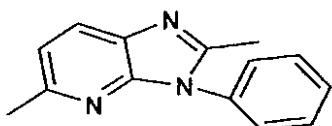


出発物質として2-ブロモ-6-メトキシ-3-ニトロピリジン(116mg, 0.5mmol)及びN-フェニルアセトアミド(81mg, 0.6mmol)を用いて実施例3に記載された類似の方法により表題化合物を製造して淡黄色の固体物(112mg, 94%)として表題化合物を得た。融点114~116 ¹H NMR(DMSO) 2.56(s, 3H), 3.76(s, 3H), 6.85(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53-7.68(m, 5H), 8.12(d, J = 8.6 Hz, 1H). ¹³C NMR 13.8, 53.4, 107.7, 122.9, 127.0, 128.0, 128.4, 129.2, 132.6, 144.1, 150.3, 161.1. HRMS(FAB): C₁₄H₁₄N₃O [M+H⁺]についての計算値: 240.1237; 実測値: 240.1234.

【0092】

実施例28: 2,5-ジメチル-3-フェニル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン

【化34】



20

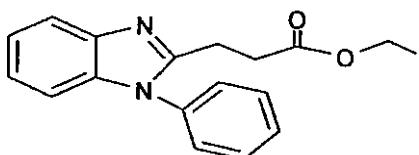
出発物質として2-ブロモ-6-メチル-3-ニトロピリジン(108mg, 0.5mmol)及びN-フェニルアセトアミド(81mg, 0.6mmol)を用いて実施例3に記載された類似の方法により表題化合物を製造して褐色の粘稠な油(57mg, 51%)として表題化合物を得た。¹H NMR(DMSO) 2.42(s, 3H), 3.31(s, 3H), 7.11(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.63(m, 5H), 7.89(d, J = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR 14.6, 23.8, 118.0, 126.1, 127.7, 128.7, 129.4, 132.1, 134.8, 148.3, 150.9, 151.1. HRMS: C₁₄H₁₄N₃ [M+H⁺]についての計算値: 224.1188; 実測値: 224.1184.

【0093】

30

実施例29: 3-(1-フェニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-プロピオン酸エチルエステル

【化35】



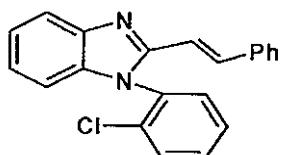
出発物質として1-ヨード-2-ニトロベンゼン(124.5mg, 0.5mmol)及び4-フェニル-カルバモイル-酪酸エチルエステル(133mg, 0.6mmol)を用いて実施例7(ワンポット反応)に記載された類似の方法により表題化合物を製造して固体物(68mg, 46%)として表題化合物を得た。¹H NMR(DMSO) 1.12(t, 3H), 2.88(t, 2H), 3.10(t, 2H), 4.03(q, 2H), 7.21(d, 1H), 7.39(m, 2H), 7.65(m, 2H), 7.72(m, 3H), 7.78(d, 1H). [M+H⁺]: 295.15.

40

【0094】

実施例30: 1-(2-クロロ-フェニル)-2-((E)-スチリル)-1H-ベンゾイミダゾール

【化36】



出発物質として 1 - ヨード - 2 - ニトロベンゼン (124 . 5 m g , 0 . 5 m m o 1) 及び N - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - フェニルアクリルアミド (154 m g , 0 . 6 m m o 1) を用いて実施例 7 (ワンポット反応) に記載された類似の方法により表題化合物を製造して固体物 (35 m g , 21 %) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO) 6 . 73 (d, 1 H), 7.03 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.39 (m, 4H), 7.58 (d, 2 H), 7.70 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.88 (dd, 2H). [M+H⁺] についての計算値: 331.08.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 07B 61/00 (2006.01) C 07D 471/04 107E
C 07B 61/00 300

(72)発明者 アンドレーアス・リンデンシュミット
ドイツ連邦共和国 65926 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
(72)発明者 マルク・ナツァーレ
ドイツ連邦共和国 65926 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
(72)発明者 マティーアス・ウルマン
ドイツ連邦共和国 65926 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
(72)発明者 ニス・ハールラント
ドイツ連邦共和国 65926 フランクフルト・アム・マイン . サノフィ - アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
(72)発明者 オマール・ルカイク
モロッコ王国 . タンジール . ライラチャフィアストリート3 . No. 2

審査官 田村 聖子

(56)参考文献 DENG W , TETRAHEDRON LETTERS , NL , ELSEVIER , 2004年 3月 8日 , V45 N11 , P2311-2315
KLAPARS A , JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY , 米国 , AMERICAN CHEMICAL SOCIETY ,
2002年 2月 27日 , V124 N25 , P7421-7428
BEAULIEU , SYNTHESIS , 2003年 , N11 , P1683-1692
YANG , SYNTHESIS , 2005年 , N1 , P47-56

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 07D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)