(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-542145
(P2024-542145A)
(43)公表日　令和6年11月13日(2024.11.13)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 403/12 (2006.01)		C07D	403/12		CSP 4C086
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	111	
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00		
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	35/02		
A61K 31/4184(2006.01)		A61K	31/4184		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全169頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-526929(P2024-526929)
(86)(22)出願日　令和4年11月4日(2022.11.4)
(85)翻訳文提出日　令和6年7月8日(2024.7.8)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/048973
(87)国際公開番号　WO2023/081367
(87)国際公開日　令和5年5月11日(2023.5.11)
(31)優先権主張番号　63/276,479
(32)優先日　令和3年11月5日(2021.11.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/356,861
(32)優先日　令和4年6月29日(2022.6.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　522097810
ミラティ セラピューティクス、インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア、サンディエゴ、クレイ コート ３５４５
(74)代理人　110000855
弁理士法人浅村特許事務所
(72)発明者　クリューク、スヴィトラーナ
アメリカ合衆国 ９４０６２ カリフォルニア、レッドウッド シティー、キャニオン ロード ７３５
(72)発明者　スミス、クリストファー ロナルド
アメリカ合衆国 ９２１３０ カリフォルニア、サンディエゴ、ウィンドブレイク
最終頁に続く

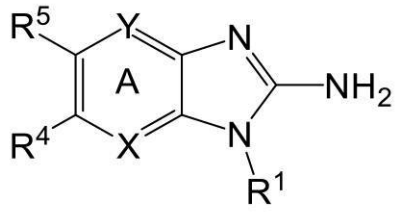
(54)【発明の名称】　ＰＲＭＴ５阻害剤としての２－アミノイミダゾール誘導体

(57)【要約】
２－アミノイミダゾール誘導体が本明細書に開示される。これらの化合物は、タンパク質アルギニンＮ－メチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）活性を阻害する。これらの化合物に加えて、これらの化合物を含有する薬学的組成物、及び本発明の化合物及び薬学的組成物を使用してがんを治療する方法などの使用方法が本明細書に開示される。
【選択図】なし

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物、
【化１】



Ｉ

又はその薬学的に許容され得る塩であって、式中、
Ｘが、ＣＲ^{2}又はＮであり、
Ｙが、ＣＲ^{3}又はＮであり、
Ｒ^{1}が、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキル又は－ＣＨ$_{2}$－フェニルであり、
Ｒ^{2}が、水素、シアノ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$ハロアルキル、又はハロゲンであり、
Ｒ^{3}が、水素、ハロゲン、又は－Ｌ－Ｒ^{30}であり、
－Ｌが、存在しないか、又は－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－、－Ｎ（Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－、（－ＣＨ$_{2}$－）$_{1-2}$、－Ｃ（ハロ）$_{2}$－、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）Ｈ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－、及び－ＮＨ－ＣＨ（フェニル）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－からなる群から選択され、
Ｒ^{30}が、フェニル、イソキサゾール、オキサゾール、ピロリジノン、モルホリン、イミダゾピリジン、ピペリジノン、ピリジノン、ナフタレン、ピラジン、ピラゾリジノン、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキル）$_{2}$、チアゾール、チアジアゾール、ピリミジン、ナフチルで任意選択で置換されたイミダゾール（前記ナフチルが、シアノ、ハロゲン、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$から選択される１つ以上の置換基で更に任意選択で置換されている）、シクロプロパンに任意選択で縮合されたピロリジン、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ピロリジノン若しくはナフタレンで任意選択で置換されたピラゾール、シクロヘキサンに任意選択で縮合されたピリジン、ピロリジン若しくはモルホリンを形成する環に任意選択で縮合されたトリアゾール、又はシクロブタンに任意選択でスピロ結合されたテトラヒドロフランであり、
各Ｒ^{30}が、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルコキシ、フェニル、シアノ－フェニル、及びシアノから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されており、
Ｒ^{4}が、水素、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキル、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、又はハロゲンであり、
Ｒ^{5}が、
水素、
－Ｌ－Ｒ^{50}であって、Ｌが、上記のように定義され、Ｒ^{50}が、
ＣＨ（ＯＨ）－ＣＨ$_{3}$、ピリジン、ピラジン、イソキサゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラゾール、ピロリジン又はモルホリンを形成する環に任意選択で縮合されたトリアゾール、テトラヒドロ－チオピラン－ジオキシド、チアゾール、フラン、イソキノリン、ナフタレン、ピロリジン、Ｌが不在ではないフェニル、ピペリジンに任意選択で縮合されたイミダゾール、イミダゾールで任意選択で置換されたテトラヒドロフラン、シクロブタンに任意選択でスピロ結合されたテトラヒドロピラン、又はテトラヒドロピランに縮合されたシクロブタンであり、
各Ｒ^{50}が、ハロゲン、ヒドロキシ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$ハロアルキル、シアノ、及びフェニルから独立して選択される１つ以

上の置換基で任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されている、－Ｌ－Ｒ５０、

－（Ｃ０－Ｃ３）アルキル－（ＣＯ）Ｎ（Ｒ１０）（Ｒ１１）であって、式中、

Ｒ１０が、ピリジル（Ｃ１－Ｃ６アルキル）であり、ピリジルが、ハロゲン又はトリフルオロメチルで任意選択で置換されており、

Ｒ１１が、ピリジル（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ピリミジニル（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、独立してシアノ、Ｃ１－Ｃ３アルキル、シクロプロピルメチル、シクロプロピル、ハロゲン、若しくはＣ１－Ｃ２アルコキシのうちの１つ、２つ、若しくは３つで、１、３、若しくは４位で（２位がＮへの結合点である）任意選択で置換されたナフチル、又は５，６，７，８－テトラヒドロキノキサリニルである、－（Ｃ０－Ｃ３）アルキル－（ＣＯ）Ｎ（Ｒ１０）（Ｒ１１）、あるいは

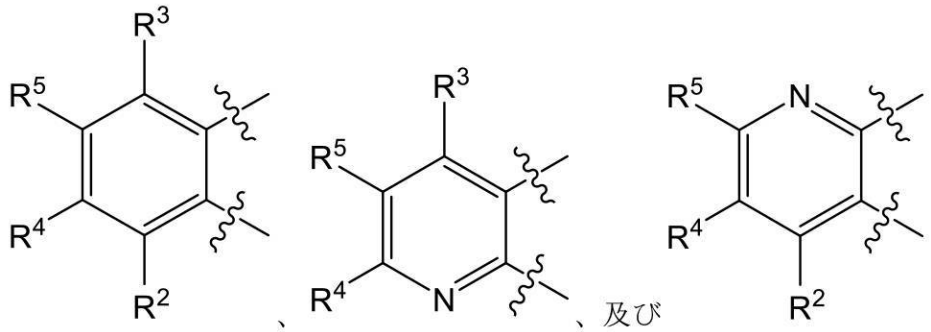
－（Ｃ０－Ｃ３）アルキル－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ２アルキル）（Ｒ１２）であって、式中、Ｒ１２が、水素、Ｃ１－Ｃ２アルキル、又はシアノ、クロロ、フルオロ、シクロプロピルオキシ、シクロプロピルメチル、若しくはＣ１－Ｃ２アルキルで任意選択で置換されたナフチルである、－（Ｃ０－Ｃ３）アルキル－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ２アルキル）（Ｒ１２）であり、

Ｒ３、Ｒ４、及びＲ５のうちの少なくとも１つが存在し、（ｉ）水素、（ｉｉ）Ｃ１アルキル、（ｉｉｉ）Ｒ２がシアノではない場合のＣ１アルコキシ、（ｉｖ）ハロゲン、（ｖ）シアノ、又は（ｖｉ）Ｒ５の非置換フェニルではなく、Ｙが、窒素であるか、又はＲ２が、シアノであり、Ｒ１が、Ｃ１アルキルであり、Ｙが窒素である場合、Ｒ１がＣ１アルキルではない、式Ｉの化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項２】

環Ａが、

【化２】

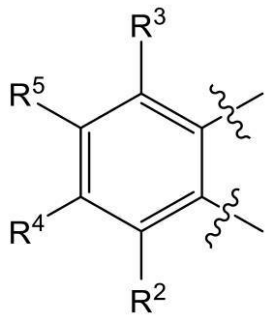


から選択される、請求項１に記載の化合物又は塩。

【請求項３】

Ａが、

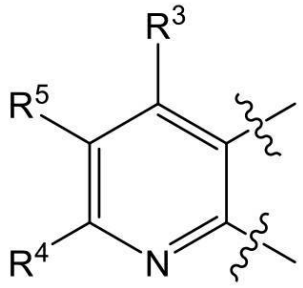
【化３】



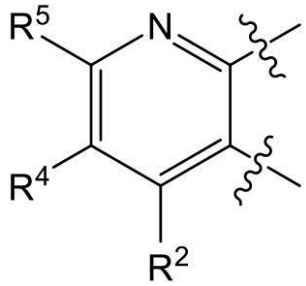
である、請求項２に記載の化合物又は塩。

【請求項４】

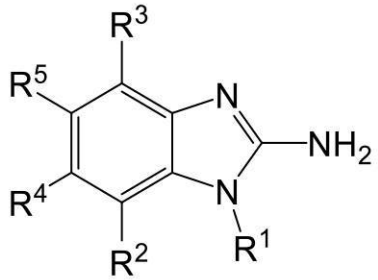
環Ａが、
【化４】



である、請求項２に記載の化合物又は塩。
【請求項５】
環Ａが、
【化５】



である、請求項２に記載の化合物又は塩。
【請求項６】
式ＩＡの化合物であって、
【化６】



ＩＡ

式中、
Ｒ^{1}が、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキル又は－ＣＨ$_{2}$－フェニルであり、
Ｒ^{2}が、水素、シアノ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$ハロアルキル、又はハロゲンであり、
Ｒ^{3}が、水素、ハロゲン、又は－Ｌ－Ｒ^{30}であり、
－Ｌが、存在しないか、又は－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－、－Ｎ（Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－、（－ＣＨ$_{2}$－）$_{1-2}$、－Ｃ（ハロ）$_{2}$－、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）Ｈ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－、及び－ＮＨ－ＣＨ（フェニル）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－からなる群から選択され、
Ｒ^{30}が、フェニル、イソキサゾール、オキサゾール、ピロリジノン、モルホリン、イ

ミダゾピリジン、ピペリジノン、ピリジノン、ナフタレン、ピラジン、ピラゾリジノン、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）$_2$、チアゾール、チアジアゾール、ピリミジン、ナフチルで任意選択で置換されたイミダゾール（前記ナフチルが、シアノ、ハロゲン、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$から選択される１つ以上の置換基で更に任意選択で置換されている）、シクロプロパンに任意選択で縮合されたピロリジン、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ピロリジノン若しくはナフタレンで任意選択で置換されたピラゾール、シクロヘキサンに任意選択で縮合されたピリジン、ピロリジン若しくはモルホリンを形成する環に任意選択で縮合されたトリアゾール、又はシクロブタンに任意選択でスピロ結合されたテトラヒドロフランであり、

各Ｒ^{30}が、－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルコキシ、フェニル、シアノ－フェニル、及びシアノから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されており、

Ｒ^{4}が、水素、－Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル、－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$、又はハロゲンであり、

Ｒ^{5}が、

水素、

－Ｌ－Ｒ^{50}であって、Ｌが、上記のように定義され、Ｒ^{50}が、

－ＣＨ（ＯＨ）－ＣＨ$_3$、ピリジン、ピラジン、イソキサゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラゾール、ピロリジン又はモルホリンを形成する環に任意選択で縮合されたトリアゾール、テトラヒドロ－チオピラン－ジオキシド、チアゾール、フラン、イソキノリン、ナフタレン、ピロリジン、Ｌが不在ではないフェニル、ピペリジンに任意選択で縮合されたイミダゾール、イミダゾールで任意選択で置換されたテトラヒドロフラン、シクロブタンに任意選択でスピロ結合されたテトラヒドロピラン、又はテトラヒドロピランに縮合されたシクロブタンであり、

各Ｒ^{50}が、ハロゲン、ヒドロキシ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、－Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、－Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ハロアルキル、シアノ、及びフェニルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されている、－Ｌ－Ｒ^{50}、

－（Ｃ$_0$－Ｃ$_3$）アルキル－（ＣＯ）Ｎ（Ｒ^{10}）（Ｒ^{11}）であって、式中、

Ｒ^{10}が、ピリジル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）であり、ピリジルが、ハロゲン又はトリフルオロメチルで任意選択で置換されており、

Ｒ^{11}が、ピリジル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、ピリミジニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、独立してシアノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、シクロプロピルメチル、シクロプロピル、ハロゲン、若しくはＣ$_1$－Ｃ$_2$アルコキシのうちの１つ、２つ、若しくは３つで、１、３、若しくは４位で（２位がＮへの結合点である）任意選択で置換されたナフチル、又は５，６，７，８－テトラヒドロキノキサリニルである、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_3$）アルキル－（ＣＯ）Ｎ（Ｒ^{10}）（Ｒ^{11}）、あるいは

－（Ｃ$_0$－Ｃ$_3$）アルキル－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）（Ｒ^{12}）であって、式中、Ｒ^{12}が、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル、又はシアノで任意選択で置換されたナフチルである、－（Ｃ$_0$－Ｃ$_3$）アルキル－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）（Ｒ^{12}）であり、

Ｒ^3、Ｒ^4、及びＲ^{5}のうちの少なくとも１つが存在し、（ｉ）水素、（ｉｉ）Ｃ１アルキル、（ｉｉｉ）Ｒ^{2}がシアノではない場合のＣ１アルコキシ、（ｉｖ）ハロゲン、（ｖ）シアノ、又は（ｖｉ）Ｒ^{5}の非置換フェニルではないか、又はＲ^{2}が、シアノであり、Ｒ^{1}が、Ｃ１アルキルである、式ＩＡの化合物、

又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項７】

Ｌが、不在である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項８】

Ｌが、－ＮＨ－である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項９】

Ｌが、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$－ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項１０】
Ｒ^{3}が、－Ｌ－イソキサゾール、－Ｌ－オキサゾール、－Ｌ－イミダゾピリジン、－Ｌ－ピラジン、－Ｌ－ピラゾリジノン、－Ｌ－チアゾール、－Ｌ－チアジアゾール、－Ｌ－ピリミジン、ナフチルで任意選択で置換された－Ｌ－イミダゾール（前記ナフチルが、シアノ、ハロゲン、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$から選択される１つ以上の置換基で更に任意選択で置換されている）、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ピロリジノン若しくはナフタレンで任意選択で置換された－Ｌ－ピラゾール、シクロヘキサンに任意選択で縮合された－Ｌ－ピリジン、又はピロリジン若しくはモルホリンを形成する環に任意選択で縮合された－Ｌ－トリアゾールであり、Ｒ^{3}が、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されている、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項１１】
Ｒ^{3}が、－Ｌ－ピロリジノン、－Ｌ－モルホリン、－Ｌ－ピペリジノン、－Ｌ－ピリジノン、シクロプロパンに任意選択で縮合された－Ｌ－ピロリジン、又はシクロブタンに任意選択でスピロ結合された－Ｌ－テトラヒドロフランであり、Ｒ^{3}が、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されている、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項１２】
Ｒ^{5}が、－Ｌ－ピリジン、－Ｌ－ピラジン、－Ｌ－イソキサゾール、－Ｌ－ピリダジン、－Ｌ－ピリミジン、－Ｌ－ピラゾール、ピロリジン若しくはモルホリンを形成する環に任意選択で縮合された－Ｌ－トリアゾール、－Ｌ－チアゾール、－Ｌ－フラン、－Ｌ－イソキノリン、又はピペリジンに任意選択で縮合された－Ｌ－イミダゾールであり、Ｒ^{5}が、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されている、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項１３】
Ｒ^{5}が、－Ｌ－テトラヒドロ－チオピラン－ジオキシド、－Ｌ－ピロリジン、イミダゾールで任意選択で置換された－Ｌ－テトラヒドロフラン、シクロブタンに任意選択でスピロ結合された－Ｌ－テトラヒドロピランであり、Ｒ^{5}が、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されている、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項１４】
（ａ）Ｒ^{3}が、－Ｌ－イソキサゾール、－Ｌ－オキサゾール、－Ｌ－イミダゾピリジン、－Ｌ－ピラジン、－Ｌ－ピラゾリジノン、－Ｌ－チアゾール、－Ｌ－チアジアゾール、－Ｌ－ピリミジン、ナフチルで任意選択で置換された－Ｌ－イミダゾール（前記ナフチルが、シアノ、ハロゲン、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$から選択される１つ以上の置換基で更に任意選択で置換されている）、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ピロリジノン若しくはナフタレンで任意選択で置換された－Ｌ－ピラゾール、シクロヘキサンに任意選択で縮合された－Ｌ－ピリジン、又はピロリジン若しくはモルホリンを形成する環に任意選択で縮合された－Ｌ－トリアゾールであり、Ｒ^{3}が、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されており、
Ｒ^{5}が、水素、－Ｌ－ＣＨ（ＯＨ）－ＣＨ$_3$、－Ｌ－テトラヒドロ－チオピラン－ジオキシド、－Ｌ－ナフタレン、－Ｌ－ピロリジン、－Ｌ－フェニル（Ｌは不在ではない）、イミダゾールで任意選択で置換された－Ｌ－テトラヒドロフラン、シクロブタンに任意選択でスピロ結合された－Ｌ－テトラヒドロピラン、又はテトラヒドロピランに縮合された－Ｌ－シクロブタンであり、Ｒ^{5}が、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されているか、
あるいは
（ｂ）Ｒ^{3}が、水素、ハロゲン、－Ｌ－フェニル、－Ｌ－ピロリジノン、－Ｌ－モルホリン、－Ｌ－ピペリジノン、－Ｌ－ピリジノン、－Ｌ－ナフタレン、－Ｌ－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$

アルキル）$_2$、シクロプロパンに任意選択で縮合された－Ｌ－ピロリジン、又はシクロブタンに任意選択でスピロ結合された－Ｌ－テトラヒドロフランであり、Ｒ^{3}が、１つ以上の置換基で任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されており、Ｒ^{5}が、－Ｌ－ピリジン、－Ｌ－ピラジン、－Ｌ－イソキサゾール、－Ｌ－ピリダジン、－Ｌ－ピリミジン、－Ｌ－ピラゾール、ピロリジン若しくはモルホリンを形成する環に任意選択で縮合された－Ｌ－トリアゾール、－Ｌ－チアゾール、－Ｌ－フラン、－Ｌ－イソキノリン、又はピペリジンに任意選択で縮合された－Ｌ－イミダゾールであり、Ｒ^{5}が、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されている、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項１５】

（ａ）Ｒ^{3}が、－Ｌ－ピロリジノン、－Ｌ－モルホリン、－Ｌ－ピペリジノン、－Ｌ－ピリジノン、シクロプロパンに任意選択で縮合された－Ｌ－ピロリジン、又はシクロブタンに任意選択でスピロ結合された－Ｌ－テトラヒドロフランであり、Ｒ^{3}が、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されており、Ｒ^{5}が、水素、－Ｌ－ＣＨ（ＯＨ）－ＣＨ$_3$、－Ｌ－ピリジン、－Ｌ－ピラジン、－Ｌ－イソキサゾール、－Ｌ－ピリダジン、－Ｌ－ピリミジン、－Ｌ－ピラゾール、ピロリジン若しくはモルホリンを形成する環に任意選択で縮合された－Ｌ－トリアゾール、－Ｌ－チアゾール、－Ｌ－フラン、－Ｌ－イソキノリン、－Ｌ－ナフタレン、－Ｌ－フェニル（Ｌが不在ではない）、ピペリジンに任意選択で縮合された－Ｌ－イミダゾール、又はテトラヒドロピランに縮合された－Ｌ－シクロブタンであり、Ｒ^{5}が、ハロゲン、ヒドロキシ、－－Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、－－Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、－－Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ハロアルキル、シアノ、及びフェニルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されているか、

あるいは

（ｂ）Ｒ^{3}が、水素、ハロゲン、－Ｌ－フェニル、－Ｌ－イソキサゾール、－Ｌ－オキサゾール、－Ｌ－イミダゾピリジン、－Ｌ－ナフタレン、－Ｌ－ピラジン、－Ｌ－ピラゾリジノン、－Ｌ－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）$_2$、－Ｌ－チアゾール、－Ｌ－チアジアゾール、－Ｌ－ピリミジン、ナフチルで任意選択で置換された－Ｌ－イミダゾール（前記ナフチルが、シアノ、ハロゲン、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$から選択される１つ以上の置換基で更に任意選択で置換されている）、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ピロリジノン若しくはナフタレンで任意選択で置換された－Ｌ－ピラゾール、シクロヘキサンに任意選択で縮合された－Ｌ－ピリジン、又はピロリジン若しくはモルホリンを形成する環に任意選択で縮合された－Ｌ－トリアゾールであり、Ｒ^{3}が、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されており、

Ｒ^{5}が、－Ｌ－テトラヒドロ－チオピラン－ジオキシド、－Ｌ－ピロリジン、イミダゾールで任意選択で置換された－Ｌ－テトラヒドロフラン、シクロブタンに任意選択でスピロ結合された－Ｌ－テトラヒドロピランであり、Ｒ^{5}が、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されている、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項１６】

Ｒ^{5}が、

－（ＣＯ）Ｎ（Ｒ^{10}）（Ｒ^{11}）であって、式中、

Ｒ^{10}が、ピリジル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）であり、ピリジルが、ハロゲン又はトリフルオロメチルで任意選択で置換されており、

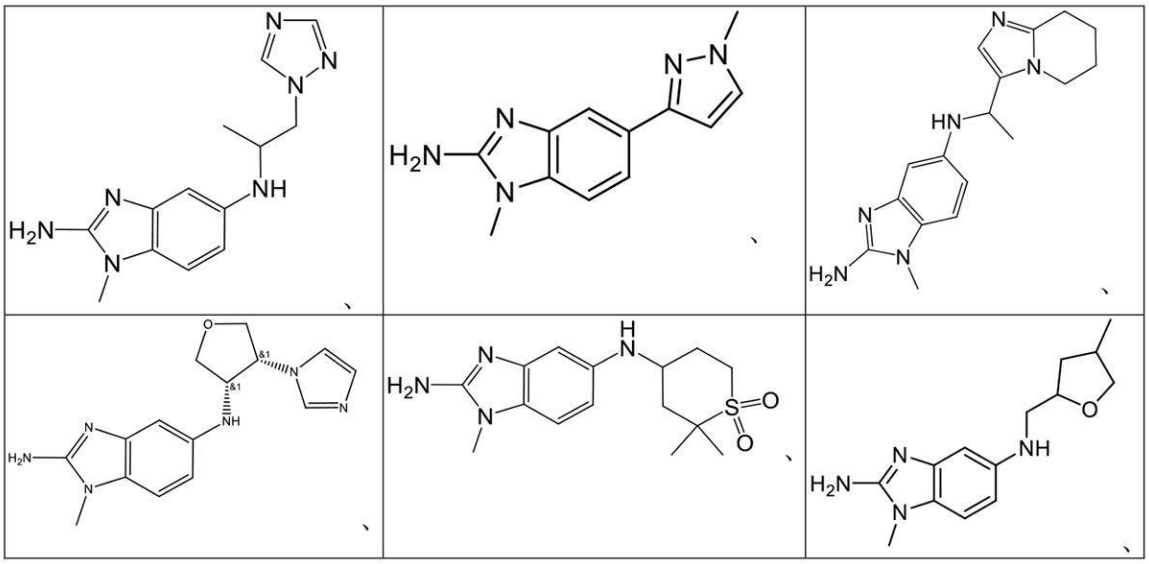
Ｒ^{11}が、ピリジル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、ピリミジニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、独立してシアノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、シクロプロピルメチル、シクロプロピル、ハロゲン、若しくはＣ$_1$－Ｃ$_2$アルコキシのうちの１つ、２つ、若しくは３つで、１、３、若しくは４位で（２位がＮへの結合点である）任意選択で置換されたナフチル、又は５，６，７，８－テトラヒドロキノキサリニルである、－（ＣＯ）Ｎ（Ｒ^{10}）（Ｒ^{11}）、あるいは

－（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキル）（Ｒ^{12}）であ

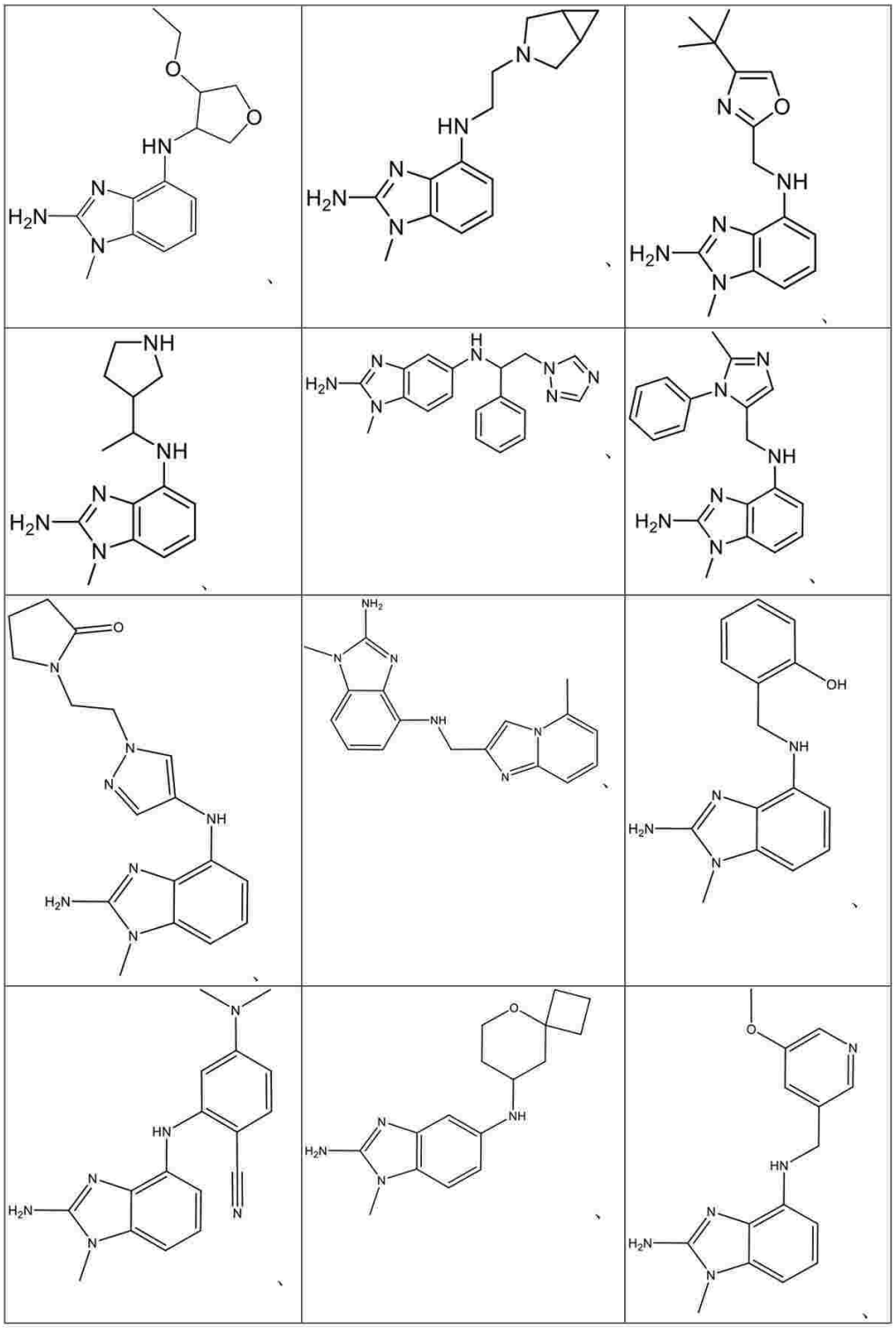
って、式中、Ｒ１２が、水素、Ｃ１－Ｃ２アルキル、又はシアノ、クロロ、フルオロ、シクロプロピルオキシ、シクロプロピルメチル、若しくはＣ１－Ｃ２アルキルで任意選択で置換されたナフチルである、－（Ｃ１－Ｃ２アルキル）－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ２アルキル）（Ｒ１２）である、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項１７】

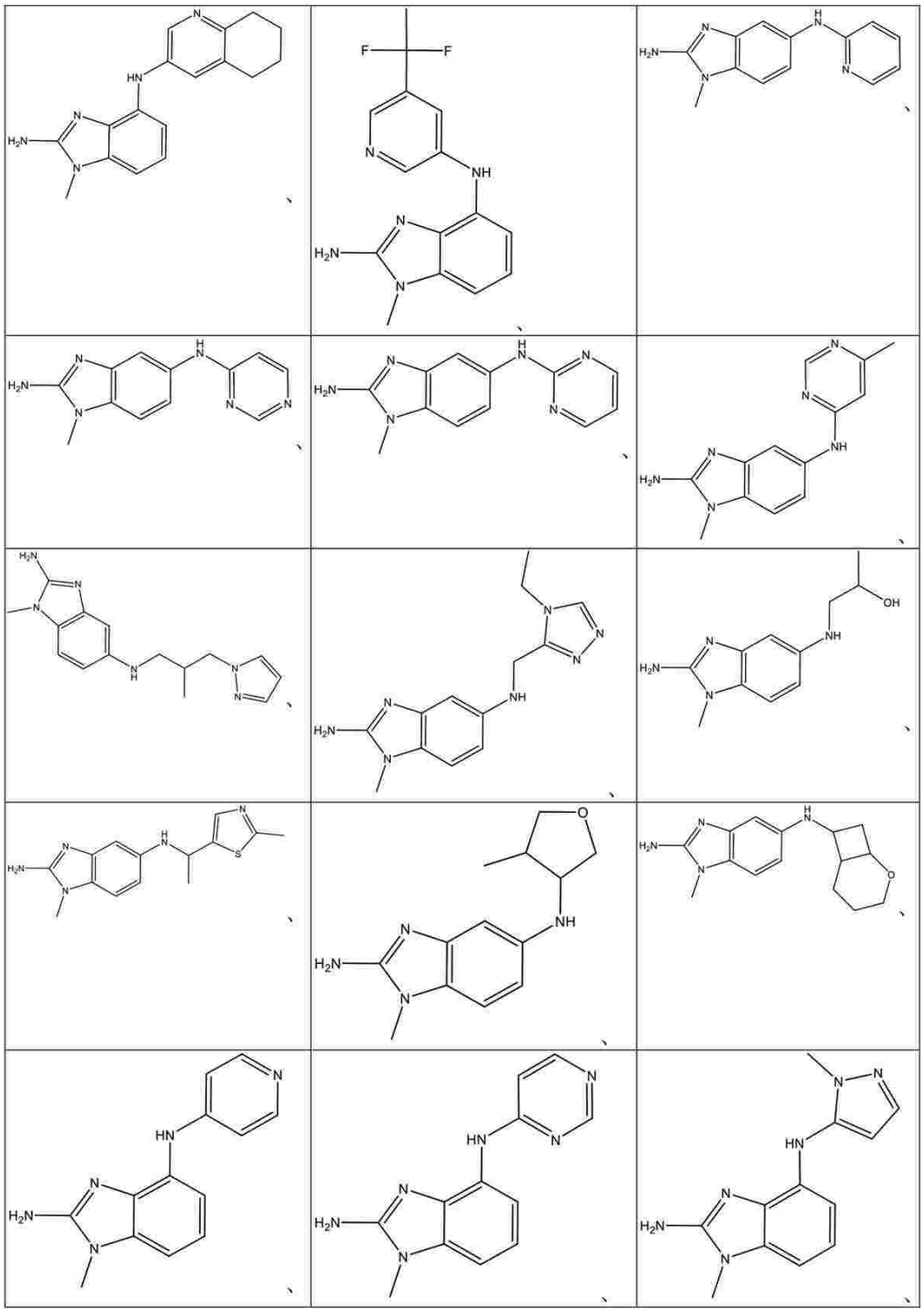
【化７－１】



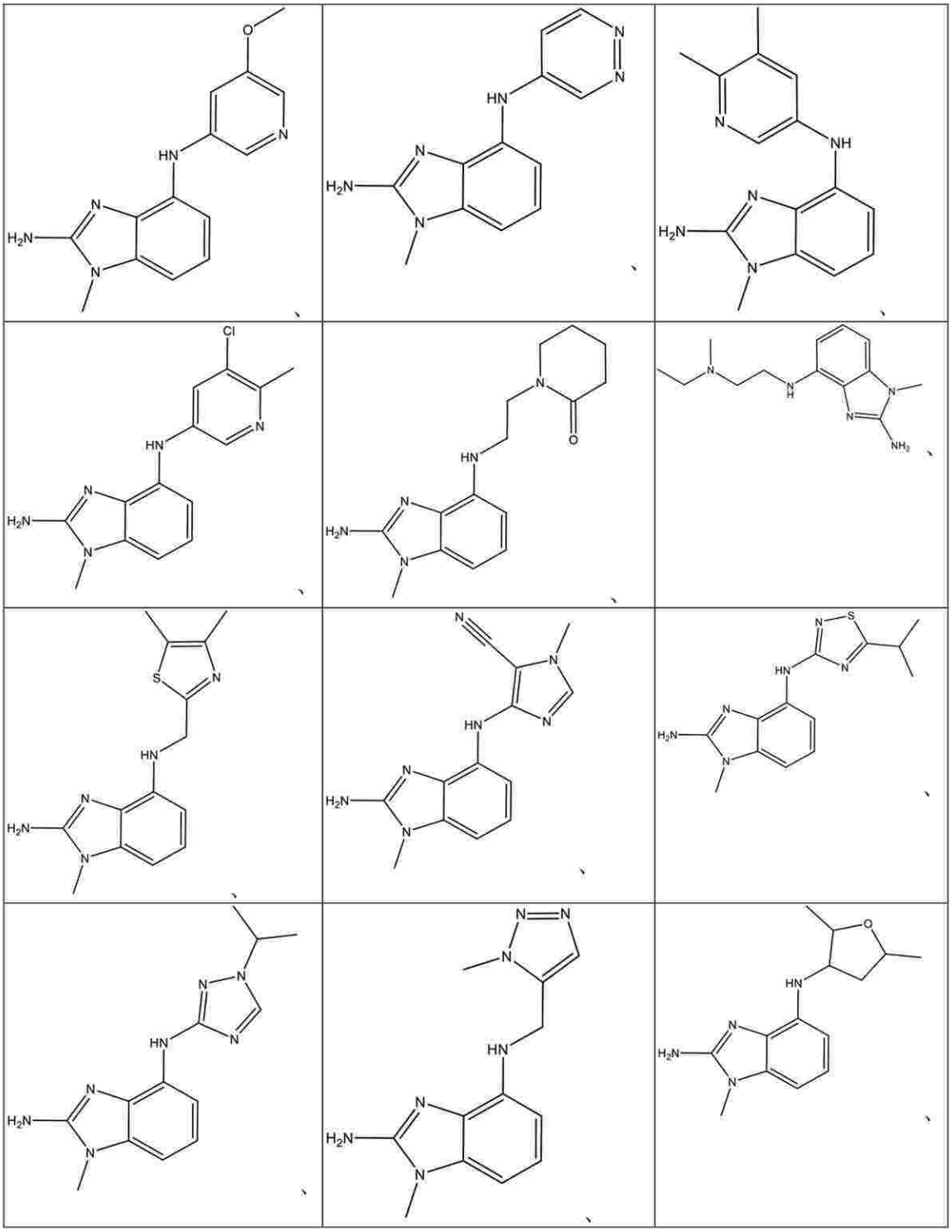
【化７－２】



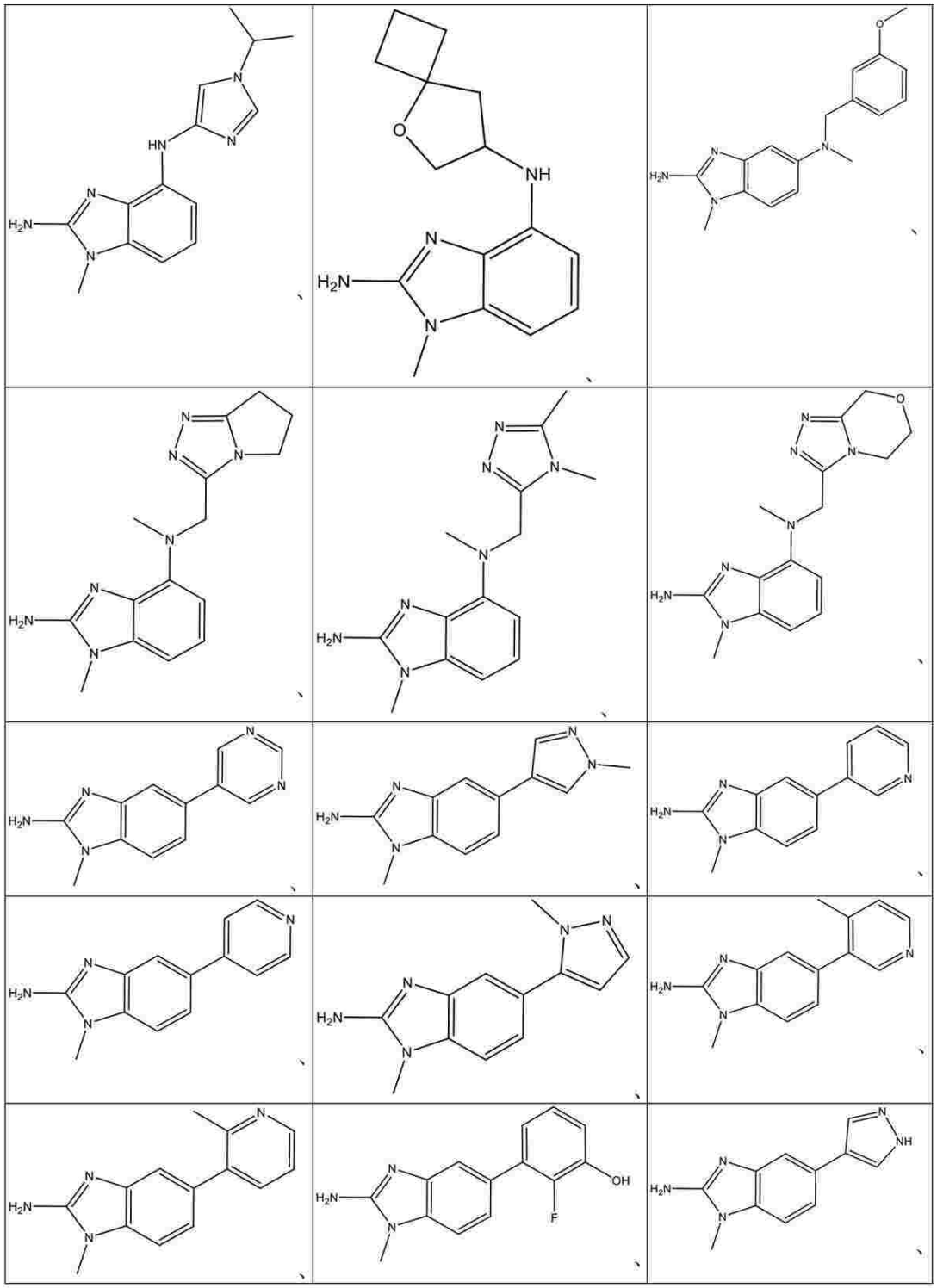
【化７－３】



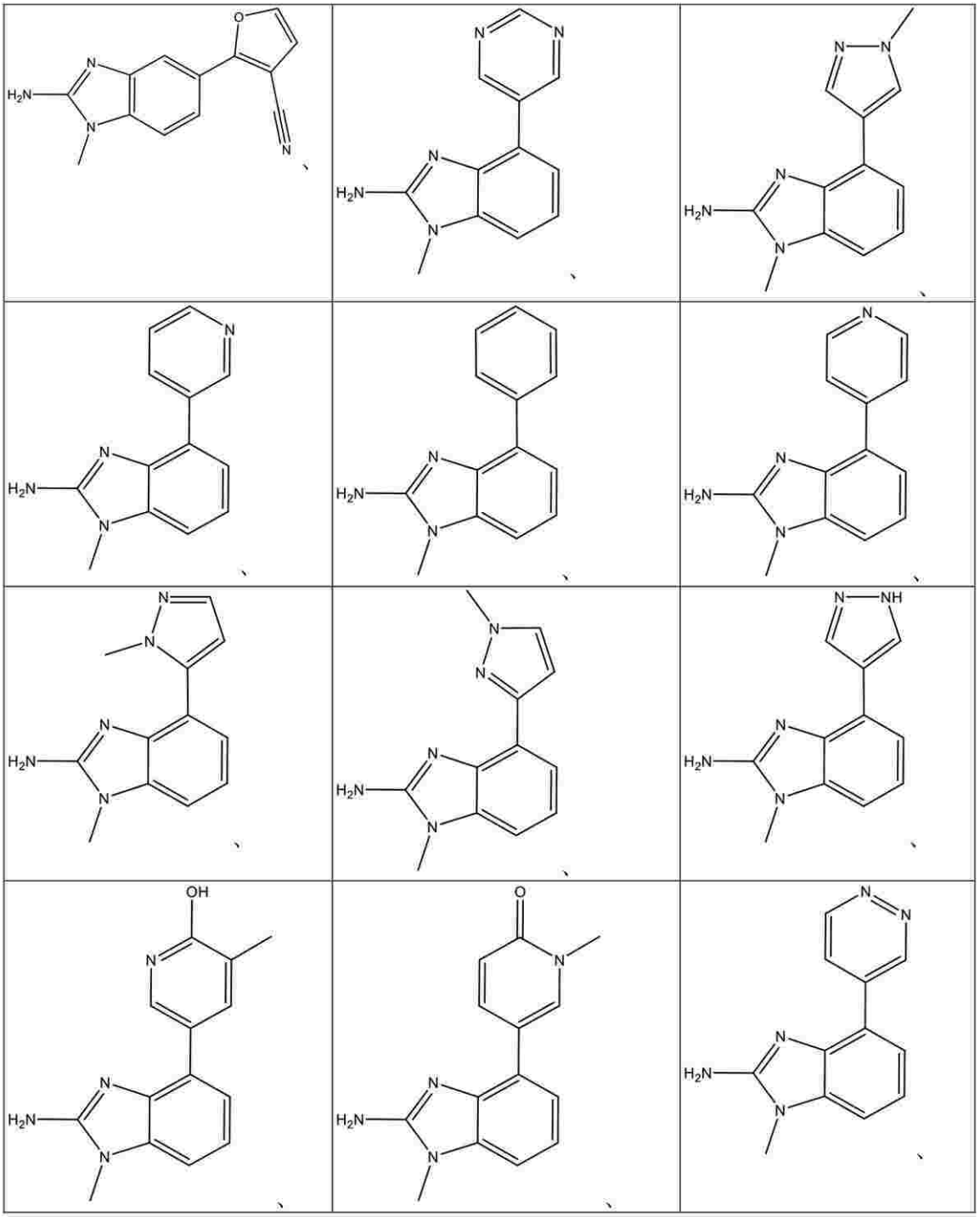
【化７－４】



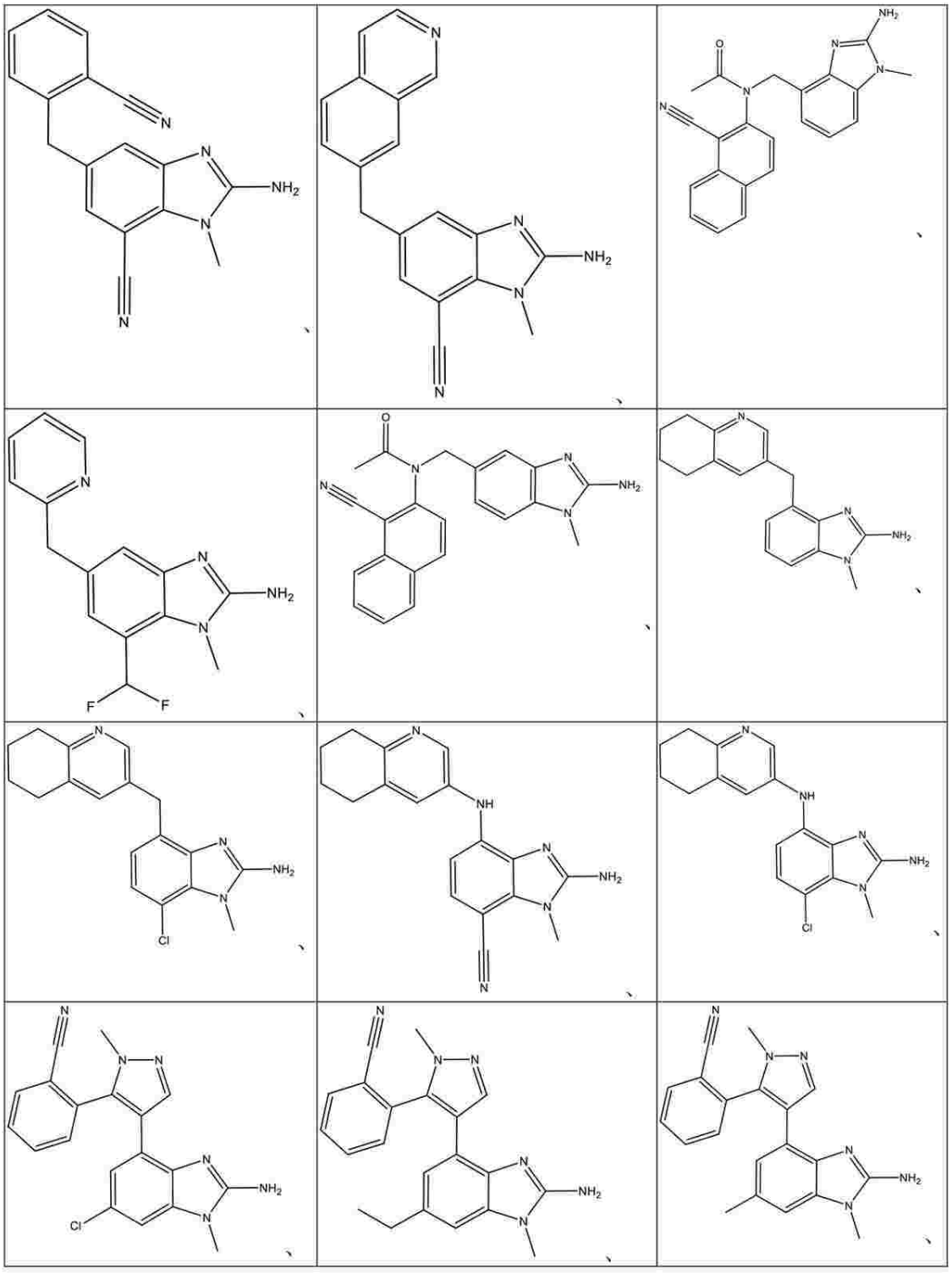
【化７－５】



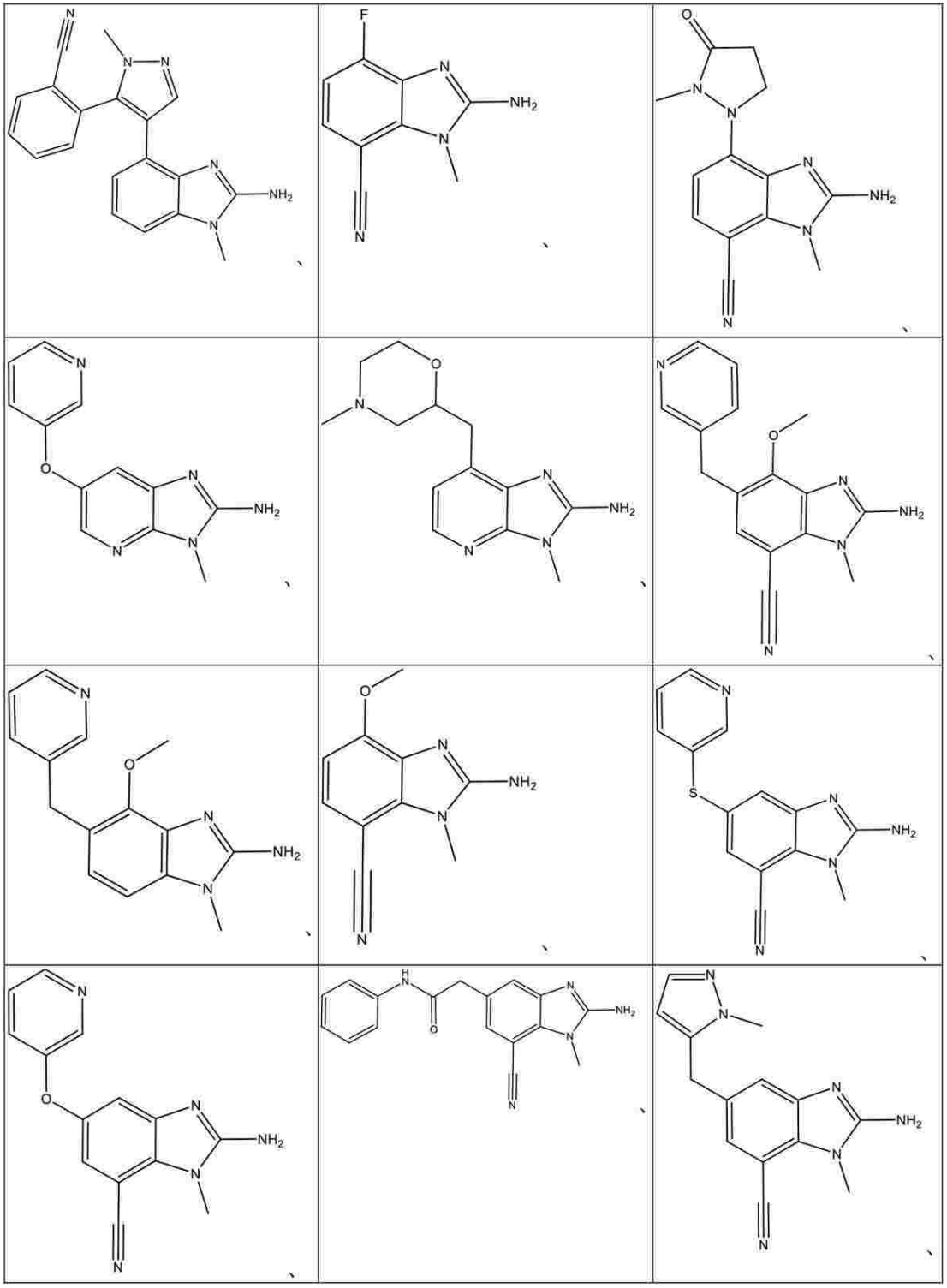
【化７－６】



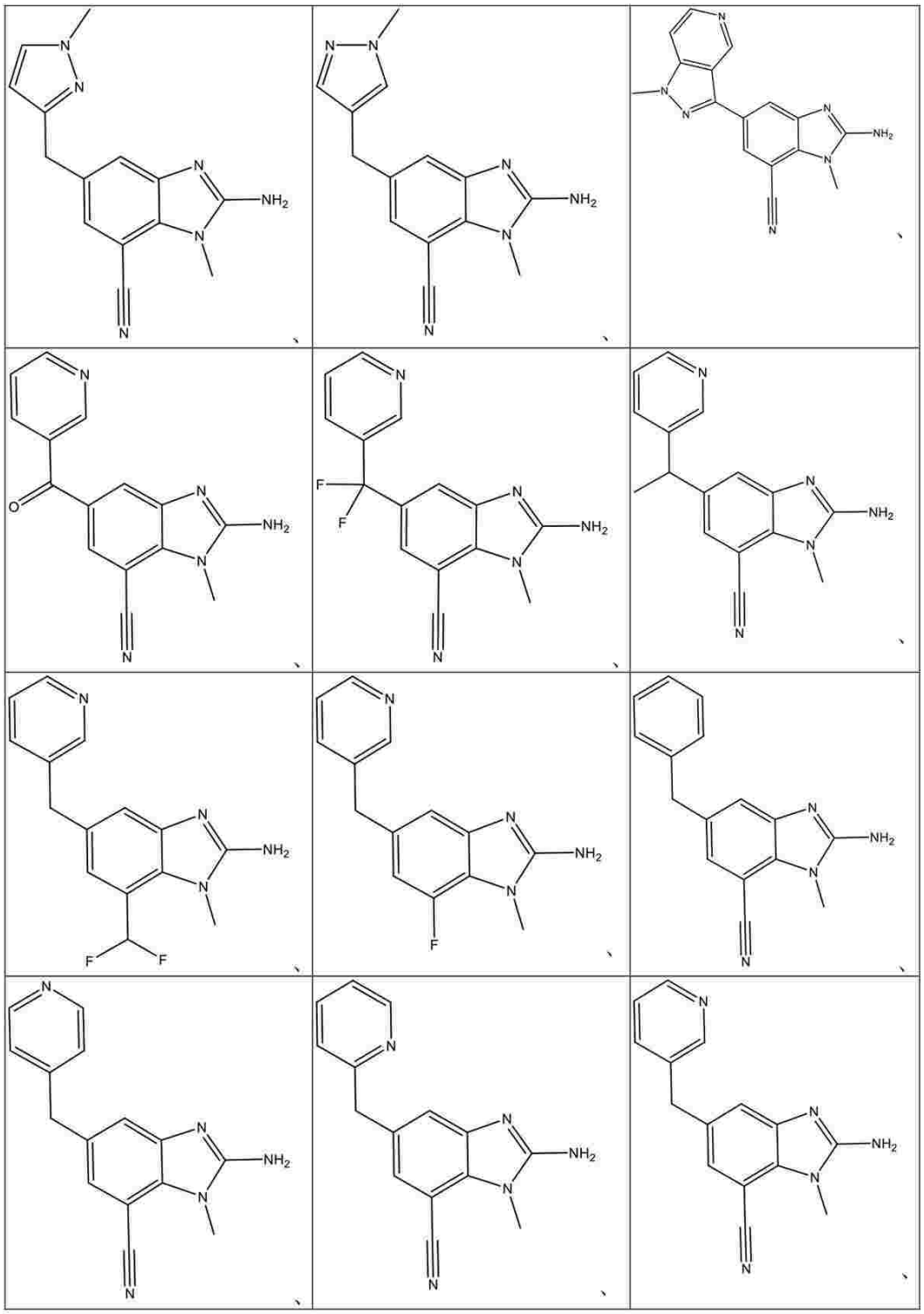
【化７－７】



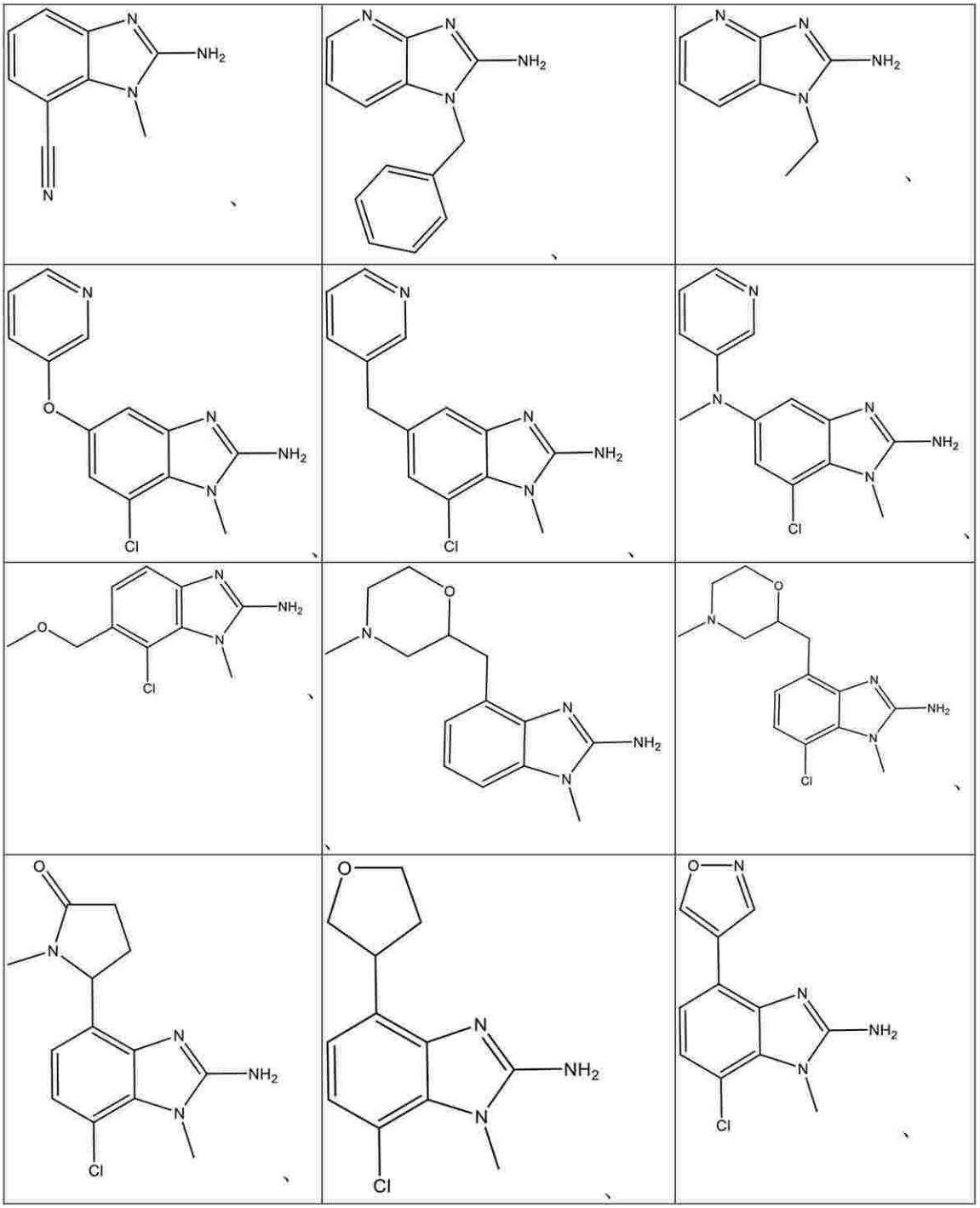
【化７－８】



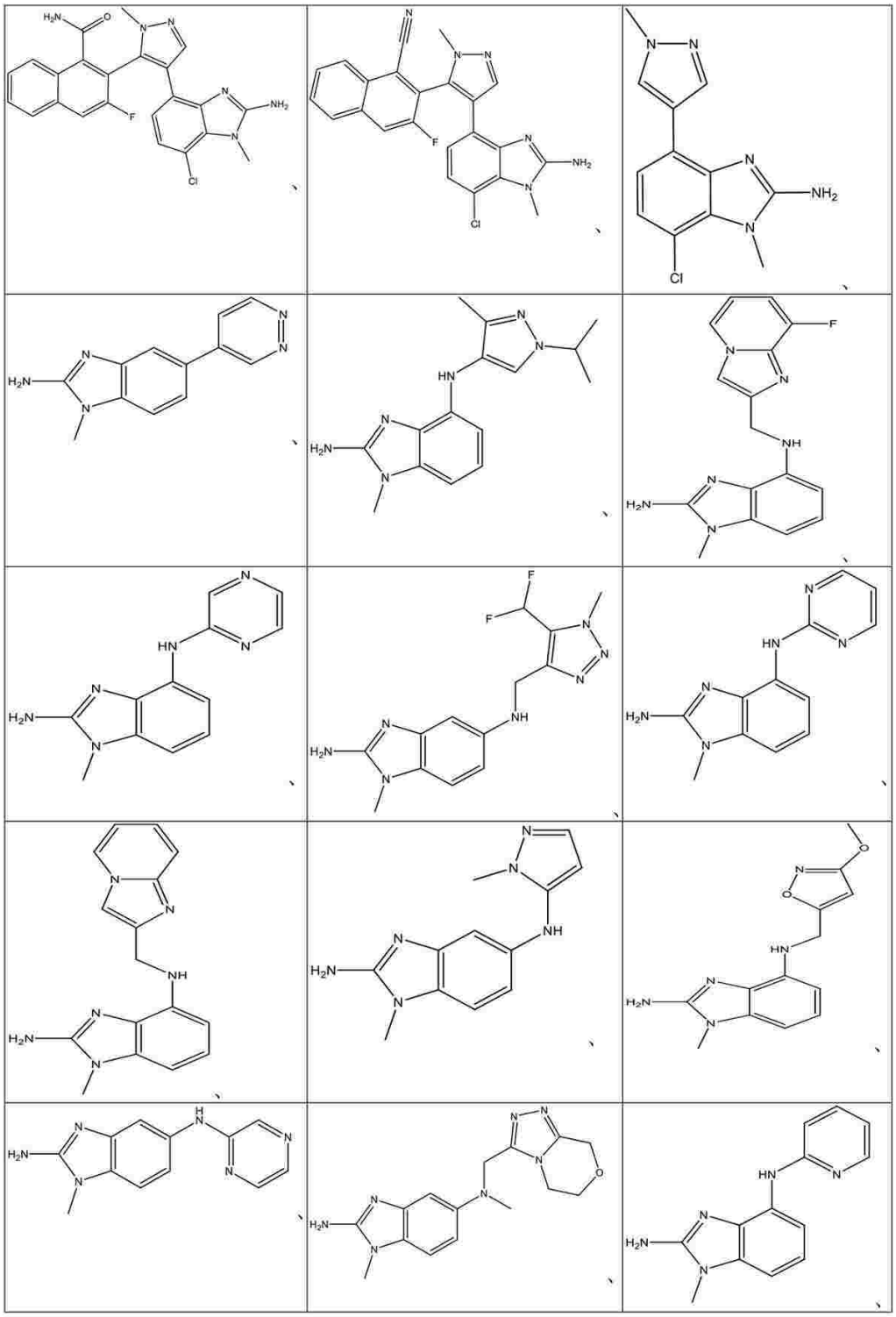
【化７－９】



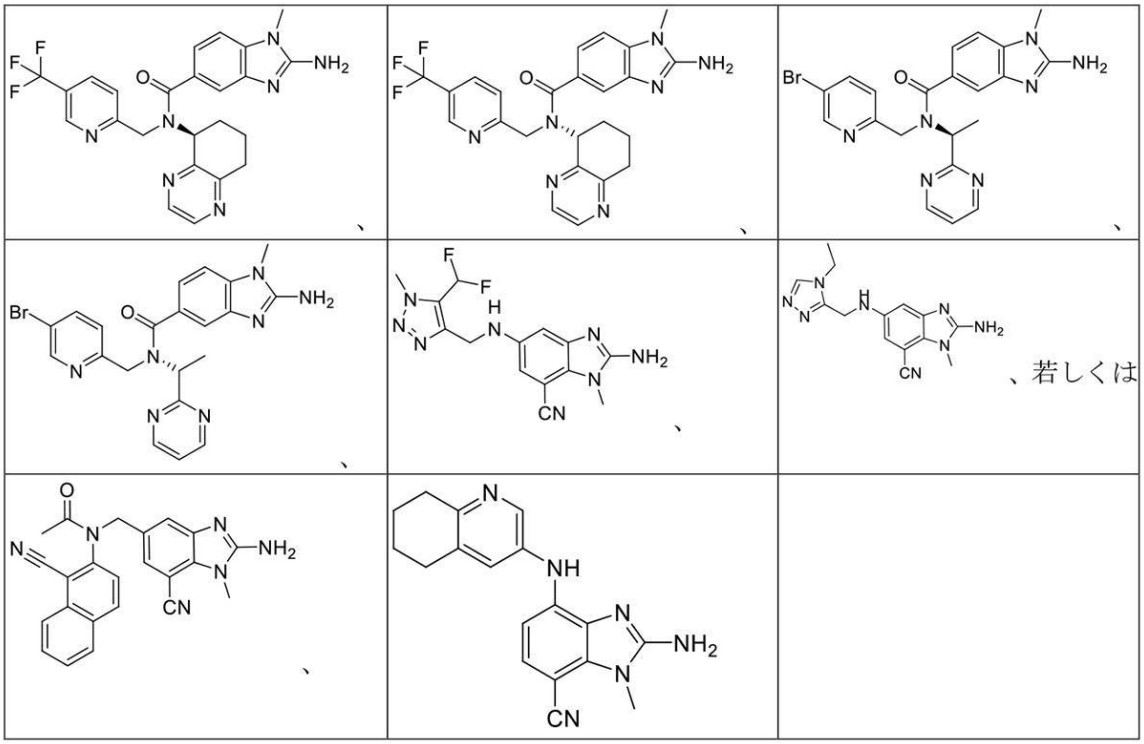
【化７－１０】



【化７－１１】



【化７－１２】



である化合物、
又は上記化合物の薬学的に許容され得る塩。
【請求項１８】
ｒａｃ－Ｎ５－（１－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）プロパン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、
１－メチル－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン、
ｒａｃ－１－メチル－Ｎ５－（１－（５，６，７，８－テトラヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－イル）エチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、
ｒａｃ－４－（（２－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）アミノ）－２，２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１，１－ジオキシド、
１－メチル－Ｎ５－（（４－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、
Ｎ４－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）オキサゾール－２－イル）メチル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
ｒａｃ－（Ｒ）－１－メチル－Ｎ５－（１－フェニル－２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）エチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、
１－メチル－Ｎ４－（（２－メチル－１－フェニル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
１－メチル－Ｎ４－（（５－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
２－（（（２－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アミノ）メチル）フェノール、
２－（（２－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アミノ）－４－（ジメチルアミノ）ベンゾニトリル、
ｒａｃ－１－メチル－Ｎ５－（５－オキサスピロ［３．５］ノナン－８－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、

Ｎ４－（（５－メトキシピリジン－３－イル）メチル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
１－メチル－Ｎ４－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
Ｎ４－（５－（１，１－ジフルオロエチル）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
１－メチル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、
１－メチル－Ｎ５－（ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、
ｒａｃ－（１－メチル－Ｎ５－（２－メチル－３－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロピル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、
Ｎ５－（（４－エチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、
ｒａｃ－１－（（２－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）アミノ）プロパン－２－オール、
ｒａｃ－１－メチル－Ｎ５－（１－（２－メチルチアゾール－５－イル）エチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、
１－メチル－Ｎ５－（４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、
Ｎ５－（２－オキサビシクロ［４．２．０］オクタン－７－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、
Ｎ４－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
Ｎ４－（５，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
Ｎ４－（５－クロロ－６－メチルピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
Ｎ４－（（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）メチル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
４－（（２－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アミノ）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボニトリル、
Ｎ４－（５－イソプロピル－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
Ｎ４－（１－イソプロピル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
Ｎ４－（１－イソプロピル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
ｒａｃ－（１－メチル－Ｎ４－（５－オキサスピロ［３．４］オクタン－７－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
Ｎ５－（３－メトキシベンジル）－Ｎ５，１－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、
１－メチル－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン、
１－メチル－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン、
１－メチル－５－（４－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン、
３－（２－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－２－フルオロフェノール、

２－（２－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）フラン－３－カルボニトリル、
１－メチル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン、
１－メチル－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン、
Ｎ５－（（５－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、
１－メチル－Ｎ４－（ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
Ｎ４－（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イルメチル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
１－メチル－Ｎ５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、
Ｎ５－（（５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］オキサジン－３－イル）メチル）－Ｎ５，１－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、
Ｎ－［（２－アミノ－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル）メチル］－Ｎ－（１－シアノ－２－ナフチル）アセトアミド、
７－クロロ－１－メチル－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンズイミダゾール－２－アミン、
２－［４－（２－アミノ－７－クロロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル）－２－メチル－ピラゾール－３－イル］－３－フルオロ－ナフタレン－１－カルボニトリル、
７－クロロ－１－メチル－４－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イルメチル）ベンズイミダゾール－２－アミン、
７－クロロ－１－メチル－Ｎ^{4}－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
７－クロロ－１－メチル－４－テトラヒドロフラン－３－イル－ベンズイミダゾール－２－アミン、
７－クロロ－Ｎ５－１－ジメチル－Ｎ５－（３－ピリジル）ベンズイミダゾール－２，５－ジアミン、
７－クロロ－１－メチル－５－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－２－アミン、
７－クロロ－１－メチル－５－（３－ピリジルオキシ）ベンズイミダゾール－２－アミン
７－クロロ－６－（メトキシメチル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－アミン、
２－アミノ－３－メチル－１，２－ジヒドロベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－（２－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－（４－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－（１－メチルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－［（１－メチルピラゾール－４－イル）メチル］ベンズ

イミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－［（１－メチルピラゾール－３－イル）メチル］ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－［（２－メチルピラゾール－３－イル）メチル］ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－６－（７－イソキノリルメチル）－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－６－［（２－シアノフェニル）メチル］－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－５－ベンジル－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル、
２－（２－アミノ－７－シアノ－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル）－Ｎ－フェニル－アセトアミド、
２－アミノ－３－メチル－６－（３－ピリジルオキシ）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－（３－ピリジルスルファニル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－［１－（３－ピリジル）エチル］ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－（ピリジン－３－カルボニル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－６－［ジフルオロ（３－ピリジル）メチル］－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－７－フルオロ－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－７－（３－オキソピラゾリジン－１－イル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－４－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル、
２－アミノ－７－メトキシ－３－メチル－６－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－５－（（（５－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）アミノ）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル、
２－アミノ－５－（（（４－エチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル）アミノ）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル、
Ｎ－［（２－アミノ－７－シアノ－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル）メチル］－Ｎ－（１－シアノ－２－ナフチル）アセトアミド、
２－アミノ－１－メチル－４－（（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル、
７－（ジフルオロメチル）－１－メチル－５－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－２－アミン、
７－（ジフルオロメチル）－１－メチル－５－（２－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－２－アミン、
１－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン、
１－ベンジルイミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン、
３－メチル－６－（３－ピリジルオキシ）イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン、
２－［４－（２－アミノ－６－クロロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル）－２－メチル－ピラゾール－３－イル］ベンゾニトリル、
２－［４－（２－アミノ－１，６－ジメチル－ベンズイミダゾール－４－イル）－２－

メチル－ピラゾール－３－イル］ベンゾニトリル、
２－［４－（２－アミノ－６－エチル－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル）－２－メチル－ピラゾール－３－イル］ベンゾニトリル、
７－フルオロ－１－メチル－５－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－２－アミンである化合物、又は
その薬学的に許容され得る塩。
【請求項１９】
１－メチル－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン、
１－メチル－Ｎ４－（（２－メチル－１－フェニル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
１－メチル－Ｎ４－（（５－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
２－（（２－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）アミノ）－４－（ジメチルアミノ）ベンゾニトリル、
１－メチル－Ｎ４－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
Ｎ４－（５－（１，１－ジフルオロエチル）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
１－メチル－Ｎ５－（ピリミジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、
ｒａｃ－１－（（２－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）アミノ）プロパン－２－オール、
Ｎ４－（５，６－ジメチルピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
Ｎ４－（５－クロロ－６－メチルピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
Ｎ４－（（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）メチル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
Ｎ４－（５－イソプロピル－１，２，４－チアジアゾール－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
Ｎ５－（３－メトキシベンジル）－Ｎ５，１－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、
１－メチル－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン、
１－メチル－５－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン、
１－メチル－５－（４－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン、
３－（２－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－２－フルオロフェノール、
１－メチル－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン、
１－メチル－４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン、
Ｎ５－（（５，６－ジヒドロ－８Ｈ－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］オキサジン－３－イル）メチル）－Ｎ５，１－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、
２－（４－（２－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ベンゾニトリル、

４－メトキシ－１－メチル－５－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－２－アミン、
２－［４－（２－アミノ－７－クロロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル）－２－メチル－ピラゾール－３－イル］－３－フルオロ－ナフタレン－１－カルボニトリル、
７－クロロ－１－メチル－４－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イルメチル）ベンズイミダゾール－２－アミン、
７－クロロ－１－メチル－Ｎ^{4}－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
７－クロロ－１－メチル－４－テトラヒドロフラン－３－イル－ベンズイミダゾール－２－アミン、
７－クロロ－Ｎ５－１－ジメチル－Ｎ５－（３－ピリジル）ベンズイミダゾール－２，５－ジアミン、
７－クロロ－１－メチル－５－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－２－アミン、
７－クロロ－１－メチル－５－（３－ピリジルオキシ）ベンズイミダゾール－２－アミン
７－クロロ－６－（メトキシメチル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－アミン、
２－アミノ－３－メチル－１，２－ジヒドロベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－（２－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－（１－メチルピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３－イル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－［（１－メチルピラゾール－４－イル）メチル］ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－［（１－メチルピラゾール－３－イル）メチル］ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－［（２－メチルピラゾール－３－イル）メチル］ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－６－（７－イソキノリルメチル）－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－６－［（２－シアノフェニル）メチル］－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－５－ベンジル－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル、
２－（２－アミノ－７－シアノ－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル）－Ｎ－フェニル－アセトアミド、
２－アミノ－３－メチル－６－（３－ピリジルオキシ）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－（３－ピリジルスルファニル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－［１－（３－ピリジル）エチル］ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－（ピリジン－３－カルボニル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－７－フルオロ－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、

２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－７－（３－オキソピラゾリジン－１－イル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－４－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル、
２－アミノ－７－メトキシ－３－メチル－６－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－５－（（（５－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）アミノ）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル、
Ｎ－［（２－アミノ－７－シアノ－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル）メチル］－Ｎ－（１－シアノ－２－ナフチル）アセトアミド、
２－アミノ－１－メチル－４－（（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル、
１－ベンジルイミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン、
２－［４－（２－アミノ－６－クロロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル）－２－メチル－ピラゾール－３－イル］ベンゾニトリル、
２－［４－（２－アミノ－１，６－ジメチル－ベンズイミダゾール－４－イル）－２－メチル－ピラゾール－３－イル］ベンゾニトリル、
２－［４－（２－アミノ－６－エチル－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル）－２－メチル－ピラゾール－３－イル］ベンゾニトリル、
７－フルオロ－１－メチル－５－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－２－アミンである化合物、又は
その薬学的に許容され得る塩。
【請求項２０】
２－（４－（２－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ベンゾニトリル、
７－クロロ－１－メチル－５－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－２－アミン、
２－［４－（２－アミノ－７－クロロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル）－２－メチル－ピラゾール－３－イル］－３－フルオロ－ナフタレン－１－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－１，２－ジヒドロベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－６－［（２－シアノフェニル）メチル］－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－（２－アミノ－７－シアノ－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル）－Ｎ－フェニル－アセトアミド、
２－アミノ－３－メチル－６－（３－ピリジルオキシ）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－［１－（３－ピリジル）エチル］ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
ｒａｃ－１－（（２－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）アミノ）プロパン－２－オール、
Ｎ４－（（８－フルオロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン、
１－メチル－Ｎ５－（ピラジン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，５－ジアミン、
２－アミノ－７－フルオロ－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、

２－アミノ－３－メチル－６－（２－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－［（１－メチルピラゾール－４－イル）メチル］ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－３－メチル－６－［（１－メチルピラゾール－３－イル）メチル］ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－６－（７－イソキノリルメチル）－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－５－（（（５－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）アミノ）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル、
２－アミノ－５－（（（４－エチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル）アミノ）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル、
Ｎ－［（２－アミノ－７－シアノ－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル）メチル］－Ｎ－（１－シアノ－２－ナフチル）アセトアミド、
７－（ジフルオロメチル）－１－メチル－５－（２－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－２－アミン、
１－ベンジルイミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン、
２－［４－（２－アミノ－６－クロロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル）－２－メチル－ピラゾール－３－イル］ベンゾニトリル、
２－［４－（２－アミノ－１，６－ジメチル－ベンズイミダゾール－４－イル）－２－メチル－ピラゾール－３－イル］ベンゾニトリル、
２－［４－（２－アミノ－６－エチル－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル）－２－メチル－ピラゾール－３－イル］ベンゾニトリル、
７－フルオロ－１－メチル－５－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－２－アミン、
３－（２－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－２－フルオロフェノール、
２－（２－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）フラン－３－カルボニトリルである化合物、又は
その薬学的に許容され得る塩。
【請求項２１】
（Ｓ）－２－アミノ－１－メチル－Ｎ－（５，６，７，８－テトラヒドロキノキサリン－５－イル）－Ｎ－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド、
（Ｒ）－２－アミノ－１－メチル－Ｎ－（５，６，７，８－テトラヒドロキノキサリン－５－イル）－Ｎ－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド、
（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（５－ブロモピリジン－２－イル）メチル）－１－メチル－Ｎ－（１－（ピリミジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド、
（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（（５－ブロモピリジン－２－イル）メチル）－１－メチル－Ｎ－（１－（ピリミジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド
２－アミノ－６－［（２－シアノフェニル）メチル］－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、
２－アミノ－５－（（（５－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）アミノ）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル、
Ｎ－［（２－アミノ－７－シアノ－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル）メチ

ル］－Ｎ－（１－シアノ－２－ナフチル）アセトアミドである化合物、又は
その薬学的に許容され得る塩。
【請求項２２】
治療有効量の請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得る賦形剤と、を含む、薬学的組成物。
【請求項２３】
細胞におけるＰＲＭＴ５活性を阻害するための方法であって、ＰＲＭＴ５活性の阻害が所望される前記細胞を、有効量の請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容され得る塩、又は請求項２２に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、方法。
【請求項２４】
がんを治療するための方法であって、治療有効量の、請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩を、単独で、又は薬学的に許容され得る担体、賦形剤、若しくは希釈剤と組み合わせて、がんを有する患者に投与することを含む、方法。
【請求項２５】
前記化合物の前記治療有効量が、１日当たり約０．０１～３００ｍｇ／ｋｇである、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
前記化合物の前記治療有効量が、１日当たり約０．１～１００ｇ／ｋｇである、請求項２４に記載の方法。
【請求項２７】
前記がんが、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、及び奇形腫；肺：気管支原発がん（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺がん）、肺胞（細気管支）がん、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮がん、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（がん腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（導管腺がん、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；尿生殖器管：腎臓（腺がん、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱及び尿道（扁平上皮がん、移行上皮がん、腺がん）、前立腺（腺がん、肉腫）、精巣（セミノーマ、奇形腫、胎児性がん、悪性奇形腫、絨毛がん、肉腫、間細胞腫、線維腫、線維腺腫、アデノマトイド腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝細胞腫（肝細胞がん）、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；胆道：胆嚢がん、十二指腸乳頭部がん、胆管がん；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性骨巨細胞腫脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍；神経系：頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、悪性髄膜腫、神経膠腫症）、脳（星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、脳室上衣腫、胚腫（松果体腫）、多形膠芽腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜がん（漿液性嚢胞腺がん、粘液性嚢胞腺がん、分類不能がん）、顆粒膜莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮がん、上皮内がん、腺がん、線維肉腫、悪性黒色腫）、膣（淡明細胞がん、扁平上皮がん、ブドウ状肉腫（胎児型性横紋筋肉腫）、卵管（がん腫）；血液学：血液（骨髄性白血病（急性及び慢性）、急性リンパ性白血、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞がん、扁平上皮がん、カポジ肉腫、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；並びに副腎：神経芽細胞腫からなる群から選択される、請求項２４～２６のいずれか一項に記載の方法。

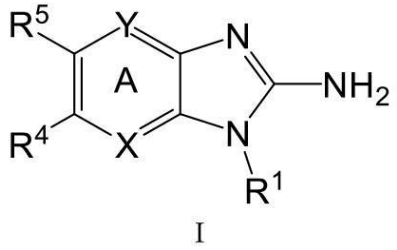
【請求項２８】
前記がんが、ＭＴＡＰ関連がんである、請求項２４～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
前記がんが、肝細胞がん、乳がん、皮膚がん、膀胱がん、肝臓がん、膵臓がん、又は頭頸部がんである、請求項２４～２６のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２１年１１月５日に出願された米国仮出願第６３／２７６，４７９号及び２０２２年６月２９日に出願された米国仮出願第６３／３５６，８６１号からの優先権を主張するものであり、それらの各々の開示は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本発明は、タンパク質アルギニンＮ－メチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）のＭＴＡ協働阻害剤である化合物に関する。具体的には、本発明は、化合物、これらの化合物を含む薬学的組成物、及びそれらの使用方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
タンパク質アルギニンＮ－メチルトランスフェラーゼ（ＰＲＭＴ５）は、Ｓ－アデノシル－Ｌ－メチオニン（ＳＡＭ）に由来するメチル基のタンパク質Ｌ－アルギニン残基のグアニジノ官能基のω－窒素への移行（ω－モノメチル化）、及び第２のメチル基の他のω－窒素への移行を触媒し、対称性ジメチルアルギニン（ｓＤＭＡ）を得る、ＩＩ型アルギニンメチルトランスフェラーゼである。ＰＲＭＴ５は、ＭＥＰ５０（メチロソームタンパク質５０）と複合体を形成し、これは、基質認識及び配向に必要であり、ＰＲＭＴ５触媒ヒストン２Ａ及びヒストン４メチルトランスフェラーゼ活性にも必要である（例えば、Ｈｏ ｅｔ ａｌ．，（２０１３）ＰＬＯＳ ＯＮＥ ８（８）：１０．１３７１／ａｎｎｏｔａｔｉｏｎ／ｅ６ｂ５３４８ｅ－９０５２－４４ａｂ－８ｆ０６－９０ｄ０１ｄｃ８８ｆｃ２を参照されたい）。
【０００４】
ｐ１６／ＣＤＫＮ２ａのホモ接合型欠失ががんに一般的であり、これらの変異は、メチルチオアデノシンホスホリラーゼ（ＭＴＡＰ）をコードする遺伝子を含む、隣接遺伝子の共欠失を一般的に伴う。全てのヒトがんの約１５％が、ＭＴＡＰ遺伝子のホモ接合型欠失を有すると推定される（例えば、Ｆｉｒｅｓｔｏｎｅ＆Ｓｃｈｒａｍｍ（２０１７）Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ Ｓｏｃ．１３９（３９）：１３７５４－１３７６０．ｄｏｉ：１０．１０２１／ｊａｃｓ．７ｂ０５８０３．Ｅｐｕｂ ２０１７ Ｓｅｐ ２０を参照されたい）。
【０００５】
ＭＴＡＰ活性を欠く細胞は、ＰＲＭＴ５の強力な阻害剤であるＭＴＡＰ基質、メチルチオアデノシン（ＭＴＡ）のレベルが上昇している。ＰＲＭＴ５活性を阻害することにより、メチル化活性が低下し、ＰＲＭＴ５枯渇又は活性の喪失に対する細胞増殖の感受性が増加する。したがって、ＭＴＡＰ活性の喪失は、ＰＲＭＴ５のメチル化活性を低下させ、細胞をＰＲＭＴ５活性に選択的に依存させる。
【発明の概要】
【０００６】
特にＭＴＡＰ欠損細胞において、ＭＴＡ濃度の上昇の存在下でＰＲＭＴ５活性を阻害することができる新しいＭＴＡ協働ＰＲＭＴ５阻害剤を開発する必要がある。
【０００７】
本発明者らは、ＭＴＡＰ欠失がんにおけるＰＲＭＴ５活性のＭＴＡ協働阻害が、広範ながんに対して治療的利益を提供することを認識した。本発明の化合物は、細胞、特にＭＴ

ＡＰ欠損細胞におけるＭＴＡ結合ＰＲＭＴ５の活性を負に調節する、又はＭＴＡＰ関連がんの様々な形態を治療するための、ＰＲＭＴ５のＭＴＡ協働阻害剤としてこの治療的利益を提供する。

【０００８】

本発明の一態様では、式Ｉで表される化合物であって、

【化１】



Ｉ

式中、

Ｘが、ＣＲ^{2}又はＮであり、

Ｙが、ＣＲ^{3}又はＮであり、

Ｒ^{1}が、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキル又は－ＣＨ$_{2}$－フェニルであり、

Ｒ^{2}が、水素、シアノ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$ハロアルキル、又はハロゲンであり、

Ｒ^{3}が、水素、ハロゲン、又は－Ｌ－Ｒ^{30}であり、

－Ｌが、存在しないか、又は－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－、－Ｎ（Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－、（－ＣＨ$_{2}$－）$_{1-2}$、－Ｃ（ハロ）$_{2}$－、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）Ｈ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－、及び－ＮＨ－ＣＨ（フェニル）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－からなる群から選択され、

Ｒ^{30}が、フェニル、イソキサゾール、オキサゾール、ピロリジノン、モルホリン、イミダゾピリジン、ピペリジノン、ピリジノン、ナフタレン、ピラジン、ピラゾリジノン、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキル）$_{2}$、チアゾール、チアジアゾール、ピリミジン、ナフチルで任意選択で置換されたイミダゾール（当該ナフチルが、シアノ、ハロゲン、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$から選択される１つ以上の置換基で更に任意選択で置換されている）、シクロプロパンに任意選択で縮合されたピロリジン、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ピロリジノン若しくはナフタレンで任意選択で置換されたピラゾール、シクロヘキサンに任意選択で縮合されたピリジン、ピロリジン若しくはモルホリンを形成する環に任意選択で縮合されたトリアゾール、又はシクロブタンに任意選択でスピロ結合されたテトラヒドロフランであり、

各Ｒ^{30}が、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルコキシ、フェニル、シアノ－フェニル、及びシアノから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されており、

Ｒ^{4}が、水素、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキル、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、又はハロゲンであり、

Ｒ^{5}が、

水素、

－Ｌ－Ｒ^{50}であって、Ｌが、上記のように定義され、

Ｒ５０が、

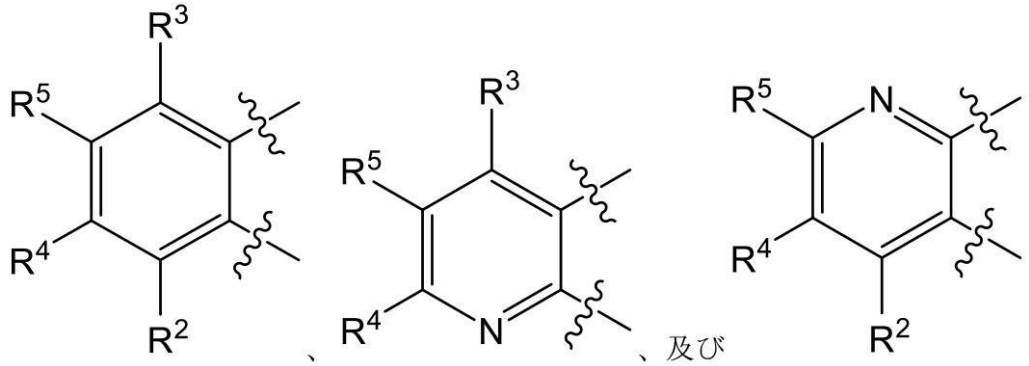
－ＣＨ（ＯＨ）－ＣＨ$_{3}$、ピリジン、ピラジン、イソキサゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラゾール、ピロリジン又はモルホリンを形成する環に任意選択で縮合されたトリアゾール、テトラヒドロ－チオピラン－ジオキシド、チアゾール、フラン、イソキノリン、ナフタレン、ピロリジン、Ｌが不在ではないフェニル、ピペリジンに任意選択で縮合されたイミダゾール、イミダゾールで任意選択で置換されたテトラヒドロフラン、シクロブタンに任意選択でスピロ結合されたテトラヒドロピラン、又はテトラヒドロピランに

縮合されたシクロブタンであり、
各R^{50}が、ハロゲン、ヒドロキシ、－C_1－C_4アルキル、－C_1－C_4アルコキシ、－C_1－C_4ハロアルキル、シアノ、及びフェニルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されている、－Ｌ－R^{50}、
－（C_0－C_3）アルキル－（ＣＯ）Ｎ（R^{10}）（R^{11}）であって、式中、
R^{10}が、ピリジル（C_1－C_6アルキル）であり、ピリジルが、ハロゲン（好ましくはブロモ）又はトリフルオロメチルで任意選択で置換されており、
R^{11}が、ピリジル（C_1－C_6アルキル）、ピリミジニル（C_1－C_6アルキル）、独立してシアノ、C_1－C_3アルキル、シクロプロピルメチル、シクロプロピル、ハロゲン、若しくはC_1－C_2アルコキシのうちの１つ、２つ、若しくは３つで、１、３、若しくは４位で（２位がＮへの結合点である）任意選択で置換されたナフチル、又は５，６，７，８－テトラヒドロキノキサリニルである、－（C_0－C_3）アルキル－（ＣＯ）Ｎ（R^{10}）（R^{11}）、あるいは
－（C_0－C_3）アルキル－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_2アルキル）（R^{12}）であって、式中、R^{12}が、水素、C_1－C_2アルキル、又はシアノ、クロロ、フルオロ、シクロプロピルオキシ、シクロプロピルメチル、若しくはC_1－C_2アルキルから独立して選択される１つ以上で任意選択で置換されたナフチルである、－（C_0－C_3）アルキル－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_2アルキル）（R^{12}）であり、
R^3、R^4、及びR^5のうちの少なくとも１つが存在し、（ｉ）水素、（ｉｉ）Ｃ１アルキル、（ｉｉｉ）R^2がシアノではない場合のＣ１アルコキシ、（ｉｖ）ハロゲン、（ｖ）シアノ、又は（ｖｉ）R^5の非置換フェニルではなく、Ｙが、窒素であるか、又はR^2が、シアノであり、R^1が、Ｃ１アルキルであり、Ｙが窒素である場合、R^1がＣ１アルキルではない、化合物、
又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【０００９】

本発明の別の態様では、式Ｉの化合物及び塩が提供されており、環Ａは、

【化２】



から選択される。

【００１０】

本発明の別の態様では、式Ｉの化合物の調製に有用な中間体が提供される。

【００１１】

本発明の別の態様では、治療有効量の、本発明の化合物又はその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得る賦形剤と、を含む薬学的組成物が提供される。

【００１２】

本発明の更に別の態様では、細胞におけるＰＲＭＴ５活性を阻害するための方法であり、この方法は、細胞を式Ｉの化合物と接触させることを含む。一実施形態では、接触は、インビトロで行われる。一実施形態では、接触は、インビボで行われる。

【００１３】

インビトロ又はインビボで細胞の増殖を阻害する方法もまた本明細書に提供されており、方法は、細胞を、有効量の、本明細書に定義される式Ｉの化合物、若しくはその薬学的に許容され得る塩、又はその薬学的組成物と接触させることを含む。一実施形態では、細胞は、ＭＴＡＰ欠損細胞である。

【００１４】

また、患者におけるがんを治療するための方法も提供されており、方法は、治療有効量の本発明の化合物若しくは薬学的組成物又はそれらの薬学的に許容され得る塩を、それを必要とする患者に投与することを含む。

【００１５】

がんの治療を必要とする患者においてがんを治療する方法もまた本明細書に提供されており、方法は、（ａ）がんがＭＴＡＰ二重欠失に関連する（例えば、ＭＴＡＰに関連するがん）と判定することと、（ｂ）患者に治療有効量の式Ｉの化合物、又はそれらの薬学的に許容され得る塩、又はそれらの薬学的組成物を投与することと、を含む。

【発明を実施するための形態】

【００１６】

本発明は、ＭＴＡ協働ＰＲＭＴ５阻害剤に関する。具体的には、本発明は、結合型ＭＴＡの存在下でＰＲＭＴ５活性を阻害する化合物、治療有効量の化合物を含む薬学的組成物、及びそれらの使用方法に関する。

【００１７】

定義

特に定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に言及される全ての特許、特許出願、及び刊行物は、それらが本開示と一致する範囲で参照により組み込まれる。別途明示的に定義されない限り、用語及び範囲は、一般的に定義された定義を有する。

【００１８】

簡潔にするために、化学部分を定義し、全体を通して主に一価の化学部分（例えば、アルキル、アリールなど）と称される。それにもかかわらず、かかる用語はまた、当業者に明白な適切な構造的状況下で対応する多価部分を伝えるために使用され得る。例えば、「アルキル」部分が一般に一価ラジカル（例えば、CH_3-CH_2-）を指す一方で、ある特定の状況下では、二価連結部分が「アルキル」であり得、この場合、当業者であれば、このアルキルが「アルキレン」という用語に相当する二価ラジカル（例えば、$-CH_2-CH_2-$）であることを理解するであろう。（同様に、二価部分が必要とされ、かつ「アリール」であると記載されている状況下では、当業者であれば、「アリール」という用語が対応する二価部分、アリーレンを指すことを理解するであろう）。全ての原子が結合形成のためのそれらの通常の原子価数を有することが理解される（すなわち、炭素の場合には４、Ｎの場合には３、Ｏの場合には２、Ｓの場合にはＳの酸化状態に応じて２、４、又は６）。

【００１９】

本明細書で使用される場合、「ＰＲＭＴ５」は、哺乳類タンパク質アルギニンＮ－メチルトランスフェラーゼ５（ＰＲＭＴ５）酵素を指す。

【００２０】

本明細書で使用される場合、「ＰＲＭＴ５阻害剤」又は「ＭＴＡ協働ＰＲＭＴ５阻害剤」は、本明細書に記載の式（Ｉ）で表される本発明の化合物を指す。これらの化合物は、インビトロ若しくはインビボでの結合型ＭＴＡの存在下で、又はＭＴＡのレベルの上昇を発現する細胞中で、ＰＲＭＴ５の酵素活性の全て又は一部を負に調節するか又は阻害することができる。

【００２１】

本明細書で使用される場合、「ＭＴＡＰ」は、哺乳類メチルチオアデノシンホスホリラーゼ（ＭＴＡＰ）酵素を指す。

【００２２】
本明細書で使用される場合、「ＭＴＡＰ関連疾患又は障害」は、ＰＲＭＴ５活性の選択的阻害に対して障害を感作させることをもたらすＭＴＡＰ活性の喪失に関連するか、又はそれにより媒介されるか、又はそれを有する疾患又は障害を指す。ＭＴＡＰ関連疾患又は障害の非限定的な例は、ＭＴＡＰ関連がんである。
【００２３】
「アミノ」という用語は、－ＮＨ$_2$を指す。
【００２４】
「アセチル」という用語は、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$を指す。
【００２５】
本明細書で用いられる場合、「アシル」という用語は、アルキルカルボニル又はアリールカルボニル置換基を指し、アルキル及びアリール部分は、本明細書で定義されるとおりである。
【００２６】
本明細書で用いられる「アルキル」という用語は、１～１２個の炭素原子を有する飽和直鎖及び分枝鎖脂肪族基を指す。したがって、「アルキル」は、Ｃ$_1$、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、及びＣ$_{12}$基を含む。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００２７】
本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、２～１２個の炭素原子を有する１つ以上の炭素－炭素二重結合を有する不飽和直鎖又は分枝鎖脂肪族基を意味する。したがって、「アルケニル」は、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、及びＣ$_{12}$基を含む。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、及びヘキセニルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００２８】
本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、２～１２個の炭素原子を有する１つ以上の炭素－炭素三重結合を含む不飽和直鎖又は分枝鎖脂肪族基を意味する。したがって、「アルキニル」は、Ｃ$_2$、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、及びＣ$_{12}$基を含む。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、及びヘキシニルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００２９】
「アルキレン」、「アルケニレン」、又は「アルキニレン」基は、上記の本明細書に定義されるような、２つの他の化学基の間に位置し、それらを連結するように機能するアルキル、アルケニル、又はアルキニル基である。アルキレン基の例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、及びブチレンが挙げられるが、これらに限定されない。代表的なアルケニレン基としては、エテニレン、プロペニレン、及びブテニレンが挙げられるが、これらに限定されない。代表的なアルキニレン基としては、エチニレン、プロピニレン、及びブチニレンが挙げられるが、これらに限定されない。
【００３０】
「アルコキシ」という用語は、－ＯＣ１－Ｃ６アルキルを指す。
【００３１】
本明細書で用いられる「シクロアルキル」という用語は、３～１２個の炭素を有する飽和及び部分不飽和環状炭化水素基である。したがって、「シクロアルキル」としては、Ｃ$_3$、Ｃ$_4$、Ｃ$_5$、Ｃ$_6$、Ｃ$_7$、Ｃ$_8$、Ｃ$_9$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{11}$、及びＣ$_{12}$環状炭化水素基が挙げられる。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００３２】

「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書の上で定義されるとおりであり、鎖中の１個以上の炭素原子が独立してＯ、Ｓ、又はＮＲ^{x}で置き換えられ、Ｒ^{x}が水素又はＣ１－Ｃ３アルキルであるアルキル基を指す。ヘテロアルキル基の例としては、メトキシメチル、メトキシエチル、及びメトキシプロピルが挙げられる。

【００３３】

「アリール」基は、１～３個の芳香環を含むＣ$_{6}$－Ｃ$_{14}$芳香族部分である。したがって、「アリール」としては、Ｃ$_{6}$、Ｃ$_{10}$、Ｃ$_{13}$、及びＣ$_{14}$環状炭化水素基が挙げられる。代表的なアリール基は、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール基である。特定のアリール基としては、フェニル、ナフチル、アントラセニル、及びフルオレニルが挙げられるが、これらに限定されない。「アリール」基はまた、縮合環のうちの１つ以上が非芳香族である縮合多環式（例えば、二環式）環系を含むが、但し、少なくとも１つの環がインデニルなどの芳香族であることを条件とする。

【００３４】

「アラルキル」又は「アリールアルキル」基は、アルキル基に共有結合したアリール基を含み、この部分は、アルキル部分を介して別の基に結合している。代表的なアラルキル基は、限定されないが、ベンジル、フェネチル、及びナフチルメチルを含む－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリールである。例えば、ａｒＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルは、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルに共有結合したアリール基である。

【００３５】

「ヘテロシクリル」又は「複素環式」基は、３～１２個の原子（３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２個の原子）、例えば、４～８個の原子を有する単環式又は二環式（縮合又はスピロ）環構造であり、ここで、１個以上の環原子が独立して、－Ｃ（Ｏ）－、Ｎ、ＮＲ^{4}、Ｏ、又はＳであり、環原子の残りが四級又はカルボニル炭素である。複素環式の基の例としては、エポキシ、オキシラニル、オキセタニル、アゼチジニル、アジリジニル、ＴＨＦｙｌ、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、チアタニル、ジチアニル、トリチアニル、アザチアニル、オキサチアニル、ジオキソラニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル、デカヒドロキノリニル、ピペリドニル、４－ピペリドニル、チオモルホリニル、ジメチル－モルホリニル、及びモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。隣接する環Ｏ及び／又はＳ原子を有する化合物が、特にこの用語の範囲から除外される。

【００３６】

本明細書で使用される場合、「Ｌ－ヘテロシクリル」とは、リンカー（例えば、アルキレンリンカー）を介して別の基に共有結合したヘテロシクリル基を指す。

【００３７】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、５～１４個の環原子、好ましくは５、６、１０、１３、又は１４個の環原子を有し、環状アレイにおいて共有される６、１０、又は１４個のπ電子を有して、炭素原子に加えて、各々独立してＮ、Ｏ、又はＳである１～３個のヘテロ原子を有する基を指す。「ヘテロアリール」はまた、縮合環のうちの１つ以上が非芳香族である縮合多環式（例えば、二環式）環系を含むが、但し、少なくとも１つの環が芳香族であり、少なくとも１つの環がＮ、Ｏ、又はＳ環原子を含むことを条件とする。

【００３８】

ヘテロアリール基の例としては、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン、２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン、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、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、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、フラニル、フラザニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、１Ｈ－インダゾリル、インドレニル、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、イソキサゾリル、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、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、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、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、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、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、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、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、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、チアゾリル、チエニル、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、チオフェニル、トリアジニル、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、及びキサンテニルが挙げられる。

【００３９】

「Ｌ－ヘテロアリール」基は、リンカー（例えば、アルキレンリンカー）を介して別の基に共有結合したヘテロアリール基を含む。

【００４０】

「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」、又は「ヘテロシクリレン」基は、それぞれ、２つの他の化学基間に位置し、かつそれらを接続する役割を果たす、本明細書の上で定義される二価アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル基である。

【００４１】

本明細書で用いられる場合、部分（例えば、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、尿素など）が、置換基を明示的に記載することなく「任意選択で置換される」と説明される場合、その基が１～４つ、好ましくは１～３つ、より好ましくは１つ又は２つの非水素置換基を任意選択で有することを意味する。

【００４２】

本明細書で用いられる「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、塩素、臭素、フッ素、又はヨウ素を指す。

【００４３】

「ハロアルキル」という用語は、１個以上の水素がハロゲンにより置き換えられているアルキル鎖を指す。代表的なハロアルキルは、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロクロロメチル、クロロメチル、及びフルオロメチルである。

【００４４】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、－アルキレン－ＯＨを指す。

【００４５】

本明細書で使用される場合、「有効量」の化合物は、ＰＲＭＴ５酵素の活性を負に調節するか又は阻害するのに十分な量である。

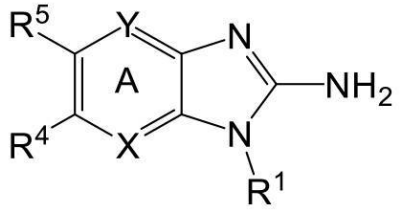
【００４６】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」の化合物は、症状を緩和する、又は症状を何らかの方法で減らす、又は病態（ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ）の進行を停止するか若しくは食い止める、又はＰＲＭＴ５の活性を負に調節するか若しくは阻害するのに十分な量である。そのような量は、単一投与量として投与され得るか、又はレジメンに従って投与され得、それによって効果的である。

【００４７】

本明細書で使用される場合、治療は、患者における状態、障害、又は疾患の症状又は病態を緩和するかあるいは有利に変化させる任意の様式を指す。

【００４８】
本明細書で使用される場合、特定の化合物又は薬学的組成物の投与による特定の障害の症状の緩和は、永久的であっても一時的であっても、持続性であっても一過性であっても、組成物の投与に起因し得るか又はその投与に関連し得る、何らかの軽減を指す。
【００４９】
化合物
本発明の一態様では、式Ｉで表される化合物であって、
【化３】



式Ｉ

式中、
Ｘが、ＣＲ^{2}又はＮであり、
Ｙが、ＣＲ^{3}又はＮであり、
Ｒ^{1}が、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキル又は－ＣＨ$_{2}$－フェニルであり、
Ｒ^{2}が、水素、シアノ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$ハロアルキル、又はハロゲンであり、
Ｒ^{3}が、水素、ハロゲン、又は－Ｌ－Ｒ^{30}であり、
－Ｌが、存在しないか、又は－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－、－Ｎ（Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－、（－ＣＨ$_{2}$－）$_{1-2}$、－Ｃ（ハロ）$_{2}$－、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）Ｈ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－、及び－ＮＨ－ＣＨ（フェニル）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－からなる群から選択され、
Ｒ^{30}が、フェニル、イソキサゾール、オキサゾール、ピロリジノン、モルホリン、イミダゾピリジン、ピペリジノン、ピリジノン、ナフタレン、ピラジン、ピラゾリジノン、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキル）$_{2}$、チアゾール、チアジアゾール、ピリミジン、ナフチルで任意選択で置換されたイミダゾール（当該ナフチルが、シアノ、ハロゲン、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$から選択される１つ以上の置換基で更に任意選択で置換されている）、シクロプロパンに任意選択で縮合されたピロリジン、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ピロリジノン若しくはナフタレンで任意選択で置換されたピラゾール、シクロヘキサンに任意選択で縮合されたピリジン、ピロリジン若しくはモルホリンを形成する環に任意選択で縮合されたトリアゾール、又はシクロブタンに任意選択でスピロ結合されたテトラヒドロフランであり、
各Ｒ^{30}が、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルコキシ、フェニル、シアノ－フェニル、及びシアノから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されており、
Ｒ^{4}が、水素、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキル、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、又はハロゲンであり、
Ｒ^{5}が、
水素、
－Ｌ－Ｒ^{50}であって、Ｌが、上記のように定義され、Ｒ^{50}が、
－ＣＨ（ＯＨ）－ＣＨ$_{3}$、ピリジン、ピラジン、イソキサゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラゾール、ピロリジン又はモルホリンを形成する環に任意選択で縮合されたトリアゾール、テトラヒドロ－チオピラン－ジオキシド、チアゾール、フラン、イソキノリン、ナフタレン、ピロリジン、Ｌが不在ではないフェニル、ピペリジンに任意選択で縮合されたイミダゾール、イミダゾールで任意選択で置換されたテトラヒドロフラン、シク

ロブタンに任意選択でスピロ結合されたテトラヒドロピラン、又はテトラヒドロピランに縮合されたシクロブタンであり、

各R^{50}が、ハロゲン、ヒドロキシ、－C_1－C_4アルキル、－C_1－C_4アルコキシ、－C_1－C_4ハロアルキル、シアノ、及びフェニルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されている、－Ｌ－R^{50}、

－（C_0－C_3）アルキル－（ＣＯ）Ｎ（R^{10}）（R^{11}）であって、式中、

R^{10}が、ピリジル（C_1－C_6アルキル）であり、ピリジルが、ハロゲン（好ましくはブロモ）又はトリフルオロメチルで任意選択で置換されており、

R^{11}が、ピリジル（C_1－C_6アルキル）、ピリミジニル（C_1－C_6アルキル）、独立してシアノ、C_1－C_3アルキル、シクロプロピルメチル、シクロプロピル、ハロゲン、若しくはC_1－C_2アルコキシのうちの１つ、２つ、若しくは３つで、１、３、若しくは４位で（２位がＮへの結合点である）任意選択で置換されたナフチル、又は５，６，７，８－テトラヒドロキノキサリニルである、－（C_0－C_3）アルキル－（ＣＯ）Ｎ（R^{10}）（R^{11}）、あるいは

－（C_0－C_3）アルキル－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_2アルキル）（R^{12}）であって、式中、R^{12}が、水素、C_1－C_2アルキル、又はシアノ、クロロ、フルオロ、シクロプロピルオキシ、シクロプロピルメチル、若しくはC_1－C_2アルキルから独立して選択される１つ以上で任意選択で置換されたナフチルである、－（C_0－C_3）アルキル－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_2アルキル）（R^{12}）であり、

R^3、R^4、及びR^5のうちの少なくとも１つが存在し、（ｉ）水素、（ｉｉ）Ｃ１アルキル、（ｉｉｉ）R^2がシアノではない場合のＣ１アルコキシ、（ｉｖ）ハロゲン、（ｖ）シアノ、又は（ｖｉ）R^5の非置換フェニルではなく、Ｙが、窒素であるか、又はR^2が、シアノであり、R^1が、Ｃ１アルキルであり、Ｙが窒素である場合、R^1がＣ１アルキルではない、化合物、

又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００５０】

式Ｉのある特定の実施形態では、

R^3（存在する場合）、R^4、及びR^5のうちの少なくとも１つは、水素、Ｃ１アルキル、又はＣ１アルコキシではなく、

R^3（存在する場合）、R^4、及びR^5が各々水素である場合、R^2はシアノ又はハロゲンではなく、

R^1がＣ１アルキルであり、R^2（存在する場合）、R^3（存在する場合）、及びR^4が各々水素である場合、R^5は非置換フェニルではなく、

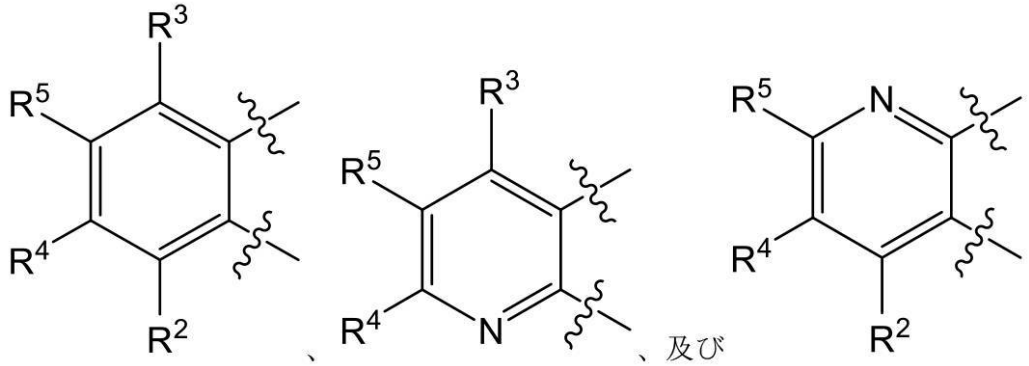
Ｙが窒素であるか、又はR^2がシアノである場合、R^1はＣ１アルキルではなく、

Ｙが窒素である場合、R^1はＣ１アルキルではない。

【００５１】

本発明の別の態様では、式Ｉの化合物及び塩が提供されており、環Ａは、

【化４】

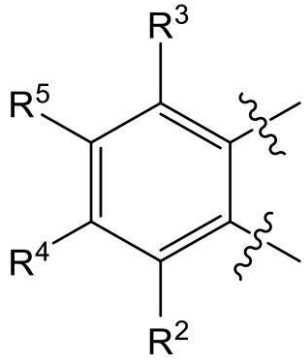


から選択される。

【００５２】

一実施形態では、式Ｉの化合物又は塩が提供されており、式中、Ａは、

【化５】

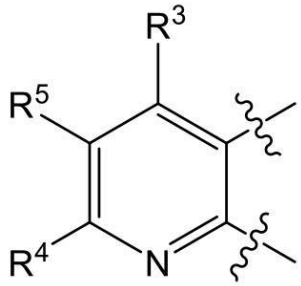


である。

【００５３】

本発明の別の態様では、式Ｉの化合物及び塩が提供されており、環Ａは、

【化６】

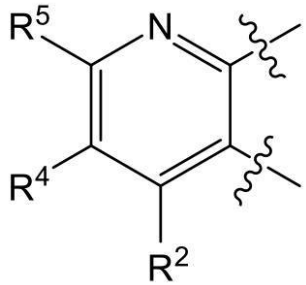


である。

【００５４】

本発明の別の態様では、式Ｉの化合物及び塩が提供されており、環Ａは、

【化７】

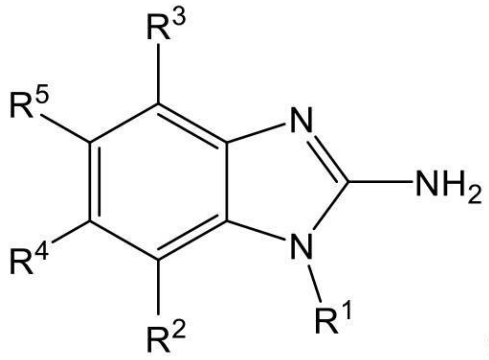


であり、Ｒ^{1}は、Ｃ１アルキルではない。

【００５５】

本発明の一態様では、式ＩＡで表される化合物であって、

【化８】



式ＩＡ

式中、

Ｒ^{1}が、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキル又は－ＣＨ$_{2}$－フェニルであり、

Ｒ^{2}が、水素、シアノ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$ハロアルキル、又はハロゲンであり、

Ｒ^{3}が、水素、ハロゲン、－Ｌ－フェニル、－Ｌ－イソキサゾール、－Ｌ－オキサゾール、－Ｌ－ピロリジノン、－Ｌ－モルホリン、－Ｌ－イミダゾピリジン、－Ｌ－ピペリジノン、－Ｌ－ピリジノン、－Ｌ－ナフタレン、－Ｌ－ピラジン、－Ｌ－ピラゾリジノン、－Ｌ－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキル）$_{2}$、－Ｌ－チアゾール、－Ｌ－チアジアゾール、－Ｌ－ピリミジン、ナフチルで任意選択で置換された－Ｌ－イミダゾール（当該ナフチルが、シアノ、ハロゲン、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$から選択される１つ以上の置換基で更に任意選択で置換されている）、シクロプロパンに任意選択で縮合された－Ｌ－ピロリジン、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ピロリジノン若しくはナフタレンで任意選択で置換された－Ｌ－ピラゾール、シクロヘキサンに任意選択で縮合された－Ｌ－ピリジン、ピロリジン若しくはモルホリンを形成する環に任意選択で縮合された－Ｌ－トリアゾール、及びシクロブタンに任意選択でスピロ結合された－Ｌ－テトラヒドロフランであり、Ｒ^{3}が、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｃ１－Ｃ２ハロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルコキシ、フェニル、シアノ－フェニル、及びシアノから独立して選択される１つ以上の置換基で、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されており、

Ｒ^{4}が、水素、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキル、－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、又はハロゲンであり、

Ｒ^{5}が、水素、－Ｌ－ＣＨ（ＯＨ）－ＣＨ$_{3}$、－Ｌ－ピリジン、－Ｌ－ピラジン、－Ｌ－イソキサゾール、－Ｌ－ピリダジン、－Ｌ－ピリミジン、－Ｌ－ピラゾール、ピロリジン若しくはモルホリンを形成する環に任意選択で縮合された－Ｌ－トリアゾール、－Ｌ－テトラヒドロ－チオピラン－ジオキシド、－Ｌ－チアゾール、－Ｌ－フラン、－Ｌ－イソキノリン、－Ｌ－ナフタレン、－Ｌ－ピロリジン、－Ｌ－フェニル（Ｌが不在ではない）、ピペリジンに任意選択で縮合された－Ｌ－イミダゾール、イミダゾールで任意選択で置換された－Ｌ－テトラヒドロフラン、シクロブタンに任意選択でスピロ結合された－Ｌ－テトラヒドロピラン、及びテトラヒドロピランに縮合された－Ｌ－シクロブタンであり、Ｒ^{5}が、ハロゲン、ヒドロキシ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$ハロアルキル、シアノ、及びフェニルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択で置換されているか、若しくは任意選択で更に置換されているか、

－Ｌが、存在しないか、又は－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－、－Ｎ（Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-2}$－、（－ＣＨ$_{2}$－）$_{1-2}$、－Ｃ（ハロ）$_{2}$－、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）Ｈ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＨ－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－、及び－ＮＨ－ＣＨ（フェニル）－（ＣＨ$_{2}$）$_{0-1}$－からなる群から選択され、

Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、及びＲ^{5}のうちの少なくとも１つが存在し、（ｉ）水素、（ｉｉ）Ｃ１アルキル、（ｉｉｉ）Ｒ^{2}がシアノではない場合のＣ$_{1}$アルコキシ、（ｉｖ）ハロゲン、（ｖ）シアノ、又は（ｖｉ）Ｒ^{5}の非置換フェニルではないか、又はＲ^{2}が、シアノであり

、Ｒ^{1}が、Ｃ１アルキルである、化合物、
又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。
【００５６】
一実施形態では、式Ｉ又はＩＡの化合物が提供されており、式中、Ｌは、不在である。
【００５７】
一実施形態では、式Ｉ又はＩＡの化合物が提供されており、式中、Ｌは、－ＮＨ－である。
【００５８】
一実施形態では、式Ｉ又はＩＡの化合物が提供されており、式中、Ｌは、
－（ＣＨ２）０－２－ＮＨ－（ＣＨ２）０－２である。
【００５９】
一実施形態では、式Ｉ又はＩＡの化合物が提供されており、式中、Ｒ^{3}は、ヘテロアリールを含む。この実施形態では、例えば、Ｒ^{3}は、－Ｌ－イソキサゾール、－Ｌ－オキサゾール、－Ｌ－イミダゾピリジン、－Ｌ－ピラジン、－Ｌ－ピラゾリジノン、－Ｌ－チアゾール、－Ｌ－チアジアゾール、－Ｌ－ピリミジン、ナフチルで任意選択で置換された－Ｌ－イミダゾール（当該ナフチルが、シアノ、ハロゲン、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$から選択される１つ以上の置換基で更に任意選択で置換されている）、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ピロリジノン若しくはナフタレンで任意選択で置換された－Ｌ－ピラゾール、シクロヘキサンに任意選択で縮合された－Ｌ－ピリジン、又はピロリジン若しくはモルホリンを形成する環に任意選択で縮合された－Ｌ－トリアゾールであり、Ｒ^{3}は、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されている。
【００６０】
一実施形態では、式Ｉ又はＩＡの化合物が提供されており、式中、Ｒ^{3}は、複素環を含む。この実施形態では、例えば、Ｒ^{3}は、－Ｌ－ピロリジノン、－Ｌ－モルホリン、－Ｌ－ピペリジノン、－Ｌ－ピリジノン、シクロプロパンに任意選択で縮合された－Ｌ－ピロリジン、又はシクロブタンに任意選択でスピロ結合された－Ｌ－テトラヒドロフランであり、Ｒ^{3}は、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されている。
【００６１】
一実施形態では、式Ｉ又はＩＡの化合物が提供されており、式中、Ｒ^{5}は、ヘテロアリールを含む。この実施形態では、例えば、Ｒ^{5}は、－Ｌ－ピリジン、－Ｌ－ピラジン、－Ｌ－イソキサゾール、－Ｌ－ピリダジン、－Ｌ－ピリミジン、－Ｌ－ピラゾール、ピロリジン若しくはモルホリンを形成する環に任意選択で縮合された－Ｌ－トリアゾール、－Ｌ－チアゾール、－Ｌ－フラン、－Ｌ－イソキノリン、又はピペリジンに任意選択で縮合された－Ｌ－イミダゾールであり、Ｒ^{5}は、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されている。
【００６２】
一実施形態では、式Ｉ又はＩＡの化合物が提供されており、式中、Ｒ^{5}は、複素環を含む。この実施形態では、例えば、Ｒ^{5}は、－Ｌ－テトラヒドロ－チオピラン－ジオキシド、－Ｌ－ピロリジン、イミダゾールで任意選択で置換された－Ｌ－テトラヒドロフラン、シクロブタンに任意選択でスピロ結合された－Ｌ－テトラヒドロピランであり、Ｒ^{5}は、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されている。
【００６３】
一実施形態では、式Ｉ又はＩＡの化合物が提供されており、Ｒ^{3}又はＲ^{5}は、両方ではないが、ヘテロアリールを含む。この実施形態では、例えば、
（ａ）Ｒ^{3}は、－Ｌ－イソキサゾール、－Ｌ－オキサゾール、－Ｌ－イミダゾピリジン、－Ｌ－ピラジン、－Ｌ－ピラゾリジノン、－Ｌ－チアゾール、－Ｌ－チアジアゾール、－Ｌ－ピリミジン、ナフチルで任意選択で置換された－Ｌ－イミダゾール（当該ナフチルが、シアノ、ハロゲン、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$から選択される１つ以上の置換基で更に任意選択で置換されている）、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ピロリジノン若しくはナフタレンで任意選択で置換された－Ｌ－ピラゾール、シクロヘキサンに任意選択で縮合された－Ｌ－ピリ

ジン、又はピロリジン若しくはモルホリンを形成する環に任意選択で縮合された－Ｌ－トリアゾールであり、Ｒ^{3}は、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されており、

Ｒ^{5}は、水素、－Ｌ－ＣＨ（ＯＨ）－ＣＨ$_{3}$、－Ｌ－テトラヒドロ－チオピラン－ジオキシド、－Ｌ－ナフタレン、－Ｌ－ピロリジン、－Ｌ－フェニル（Ｌは不在ではない）、イミダゾールで任意選択で置換された－Ｌ－テトラヒドロフラン、シクロブタンに任意選択でスピロ結合された－Ｌ－テトラヒドロピラン、又はテトラヒドロピランに縮合された－Ｌ－シクロブタンであり、Ｒ^{5}は、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されているか、

あるいは

（ｂ）Ｒ^{3}は、水素、ハロゲン、－Ｌ－フェニル、－Ｌ－ピロリジノン、－Ｌ－モルホリン、－Ｌ－ピペリジノン、－Ｌ－ピリジノン、－Ｌ－ナフタレン、－Ｌ－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキル）$_{2}$、シクロプロパンに任意選択で縮合された－Ｌ－ピロリジン、又はシクロブタンに任意選択でスピロ結合された－Ｌ－テトラヒドロフランであり、Ｒ^{3}は、１つ以上の置換基で任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されており、

Ｒ^{5}は、－Ｌ－ピリジン、－Ｌ－ピラジン、－Ｌ－イソキサゾール、－Ｌ－ピリダジン、－Ｌ－ピリミジン、－Ｌ－ピラゾール、ピロリジン若しくはモルホリンを形成する環に任意選択で縮合された－Ｌ－トリアゾール、－Ｌ－チアゾール、－Ｌ－フラン、－Ｌ－イソキノリン、又はピペリジンに任意選択で縮合された－Ｌ－イミダゾールであり、Ｒ^{5}は、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されている。

【００６４】

一実施形態では、式Ｉ又はＩＡの化合物が提供されており、Ｒ^{3}又はＲ^{5}は、両方ではないが、複素環を含む。この実施形態では、例えば、

（ａ）Ｒ^{3}は、－Ｌ－ピロリジノン、－Ｌ－モルホリン、－Ｌ－ピペリジノン、－Ｌ－ピリジノン、シクロプロパンに任意選択で縮合された－Ｌ－ピロリジン、又はシクロブタンに任意選択でスピロ結合された－Ｌ－テトラヒドロフランであり、Ｒ^{3}は、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されており、Ｒ^{5}は、水素、－Ｌ－ＣＨ（ＯＨ）－ＣＨ$_{3}$、－Ｌ－ピリジン、－Ｌ－ピラジン、－Ｌ－イソキサゾール、－Ｌ－ピリダジン、－Ｌ－ピリミジン、－Ｌ－ピラゾール、ピロリジン若しくはモルホリンを形成する環に任意選択で縮合された－Ｌ－トリアゾール、－Ｌ－チアゾール、－Ｌ－フラン、－Ｌ－イソキノリン、－Ｌ－ナフタレン、－Ｌ－フェニル（Ｌが不在ではない）、ピペリジンに任意選択で縮合された－Ｌ－イミダゾール、又はテトラヒドロピランに縮合された－Ｌ－シクロブタンであり、Ｒ^{5}は、ハロゲン、ヒドロキシ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシ、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$ハロアルキル、シアノ、及びフェニルから独立して選択される１つ以上の置換基で任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されているか、あるいは

（ｂ）Ｒ^{3}は、水素、ハロゲン、－Ｌ－フェニル、－Ｌ－イソキサゾール、－Ｌ－オキサゾール、－Ｌ－イミダゾピリジン、－Ｌ－ナフタレン、－Ｌ－ピラジン、－Ｌ－ピラゾリジノン、－Ｌ－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキル）$_{2}$、－Ｌ－チアゾール、－Ｌ－チアジアゾール、－Ｌ－ピリミジン、ナフチルで任意選択で置換された－Ｌ－イミダゾール（当該ナフチルが、シアノ、ハロゲン、及び－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$から選択される１つ以上の置換基で更に任意選択で置換されている）、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－ピロリジノン若しくはナフタレンで任意選択で置換された－Ｌ－ピラゾール、シクロヘキサンに任意選択で縮合された－Ｌ－ピリジン、又はピロリジン若しくはモルホリンを形成する環に任意選択で縮合された－Ｌ－トリアゾールであり、Ｒ^{3}は、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されており、Ｒ^{5}は、－Ｌ－テトラヒドロ－チオピラン－ジオキシド、－Ｌ－ピロリジン、イミダゾールで任意選択で置換された－Ｌ－テトラヒドロフラン、シクロブタンに任意選択でスピロ結合された－Ｌ－テトラヒドロピランであり、Ｒ^{5}は、任意選択で置換されているか、又は任意選択で更に置換されている。

【００６５】

一実施形態では、R^5は、トリアゾール上でフルオロメチル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルで置換されたトリアゾリルメチルアミノである。

【００６６】

一実施形態では、R^5は、トリアゾール上でメチル及びフルオロメチル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルで置換されたトリアゾリルメチルアミノである。

【００６７】

一実施形態では、R^5は、（（５－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）アミノである。

【００６８】

一実施形態では、R^5は、トリアゾール上でC_1－C_6アルキル、好ましくはメチル又はエチルで置換されたトリアゾリルメチルアミノである。

【００６９】

一実施形態では、R^5は、（（４－エチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル）アミノである。

【００７０】

一実施形態では、R^5は、－（C_1－C_2アルキル）－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_2アルキル）（R^{12}）であり、式中、R^{12}は、C_1－C_2アルキル、又は独立して１つ以上のシアノ、クロロ、フルオロ、シクロプロピルオキシ、シクロプロピルメチル、若しくはC_1－C_2アルキルで任意選択で置換されたナフチルである。

【００７１】

一実施形態では、R^5は、－（C_1－C_2アルキル）－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_2アルキル）（R^{12}）であり、式中、R^{12}は、１つ又は２つの独立して選択されたシアノ、クロロ、フルオロ、シクロプロピルオキシ、シクロプロピルメチル、又はC_1－C_2アルキルで置換されたナフチルである。

【００７２】

一実施形態では、R^5は、－（C_1－C_2アルキル）－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_2アルキル）（R^{12}）であり、式中、R^{12}は、シアノで置換されたナフチルである。

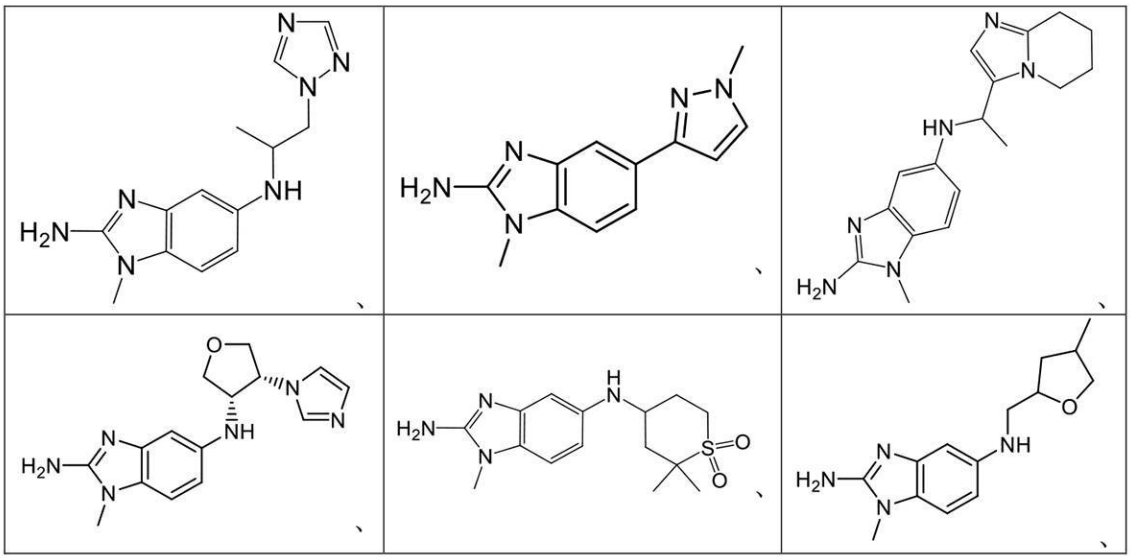
【００７３】

一実施形態では、R^5は、（Ｎ－（１－シアノナフタレン－２－イル）アセトアミド）メチルである。

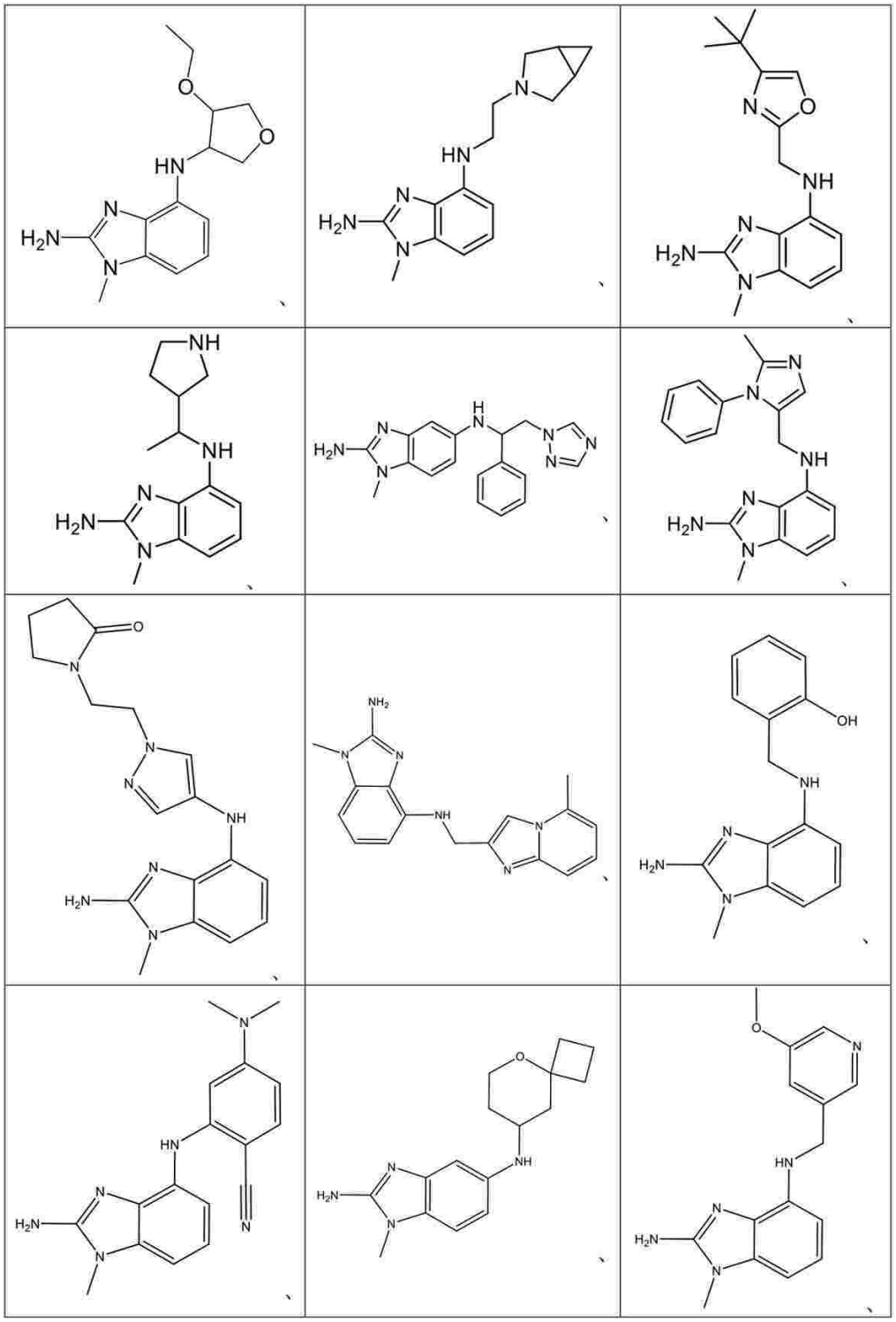
【００７４】

一実施形態では、式Ｉの化合物は、

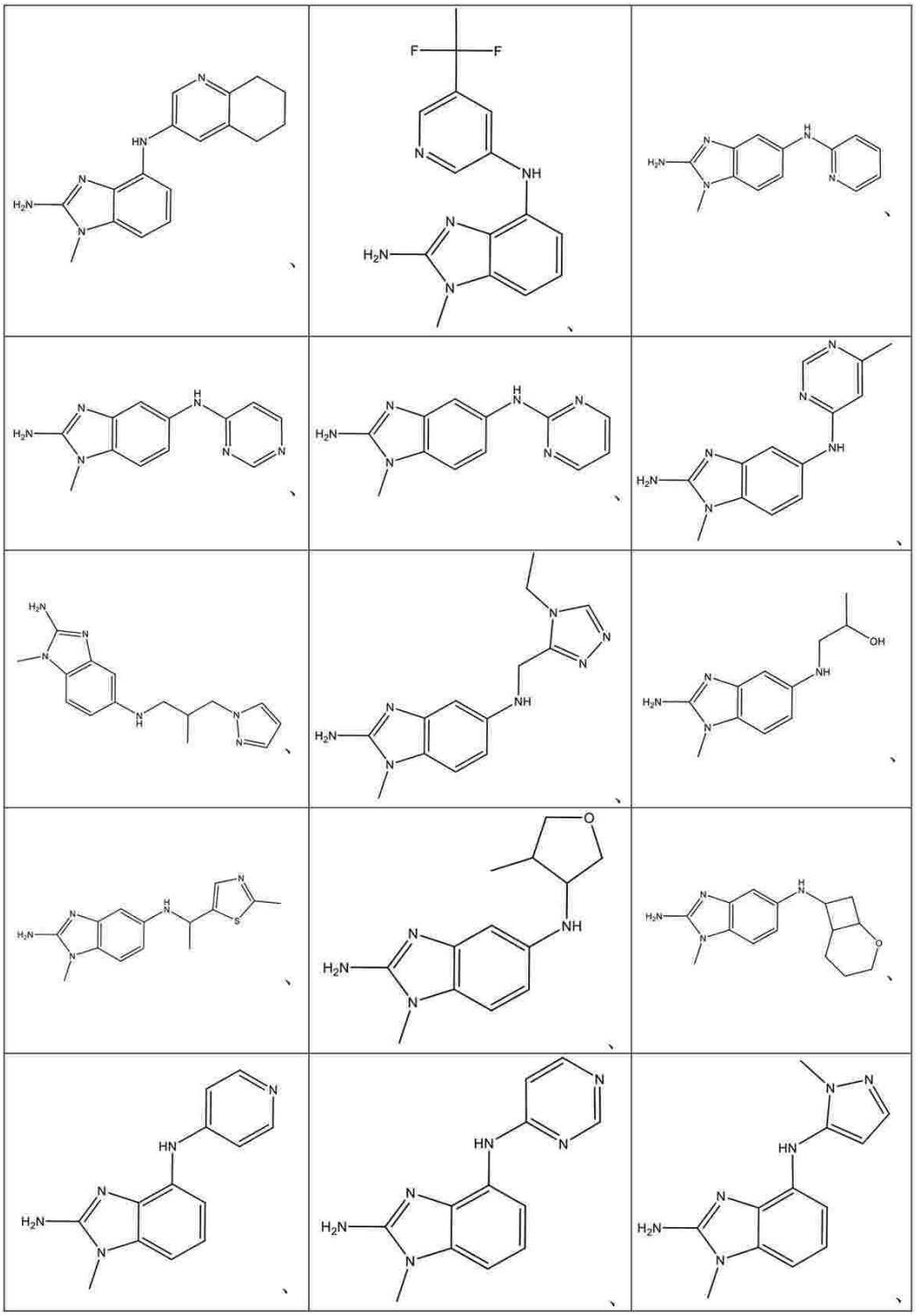
【化９－１】



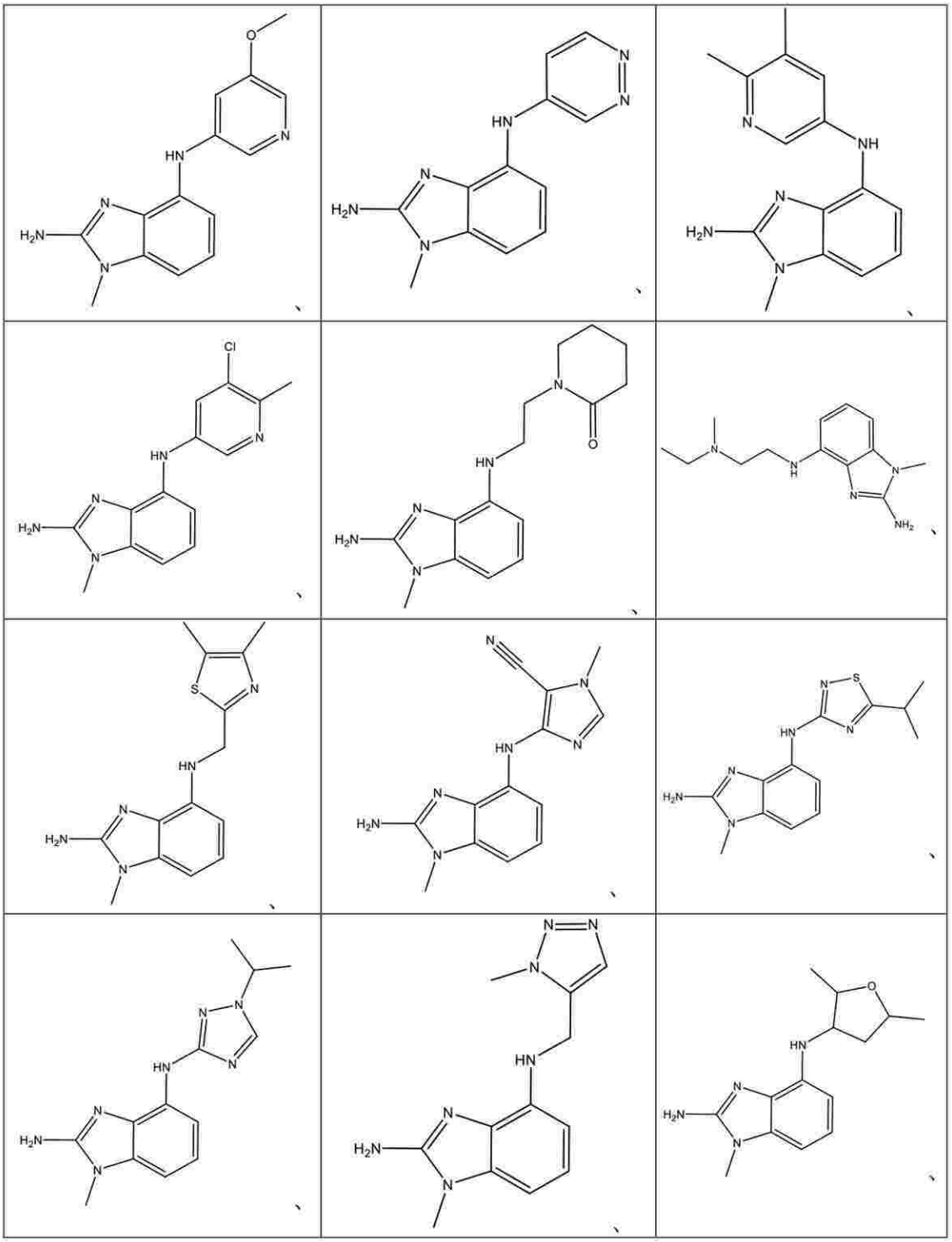
【化９－２】



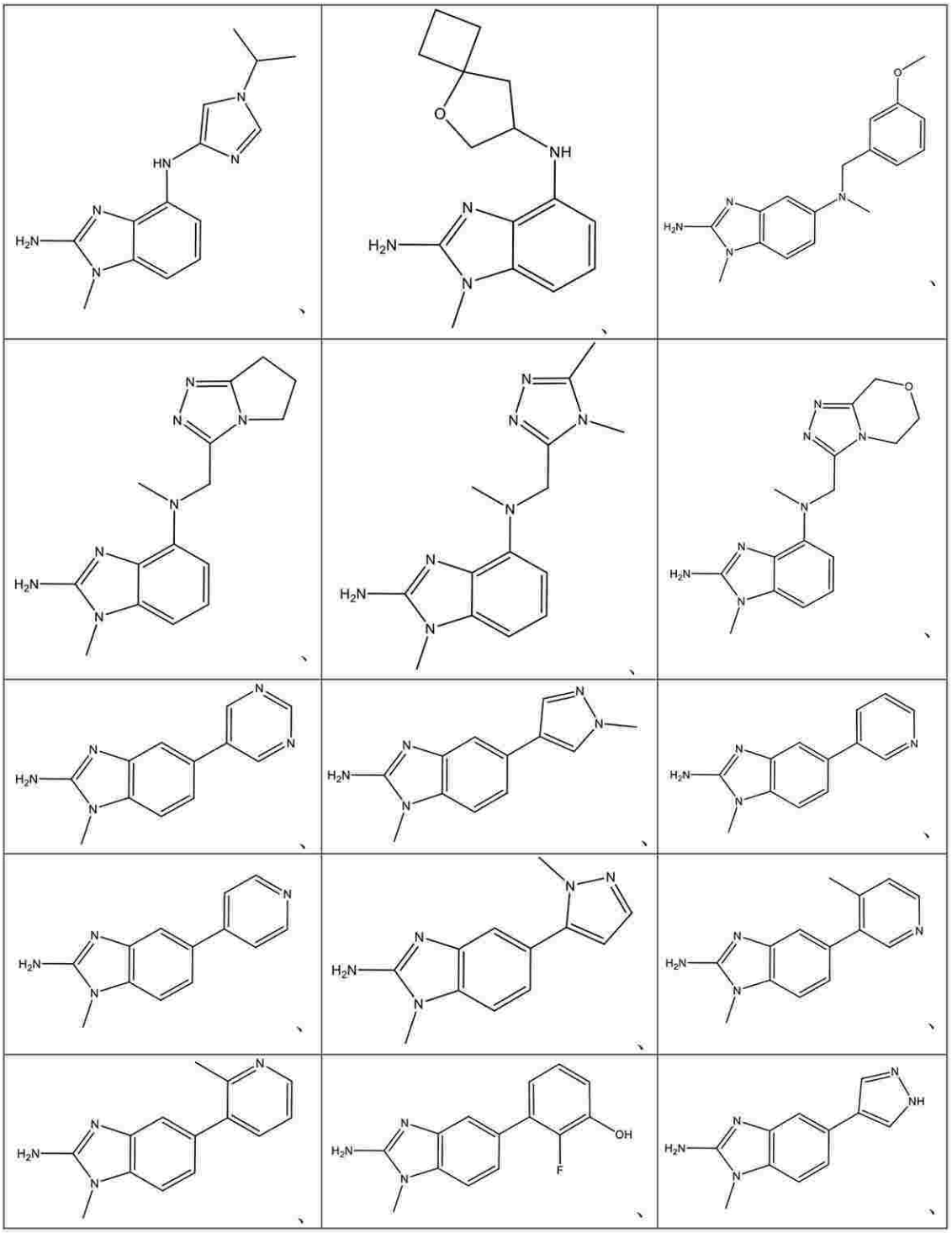
【化９－３】



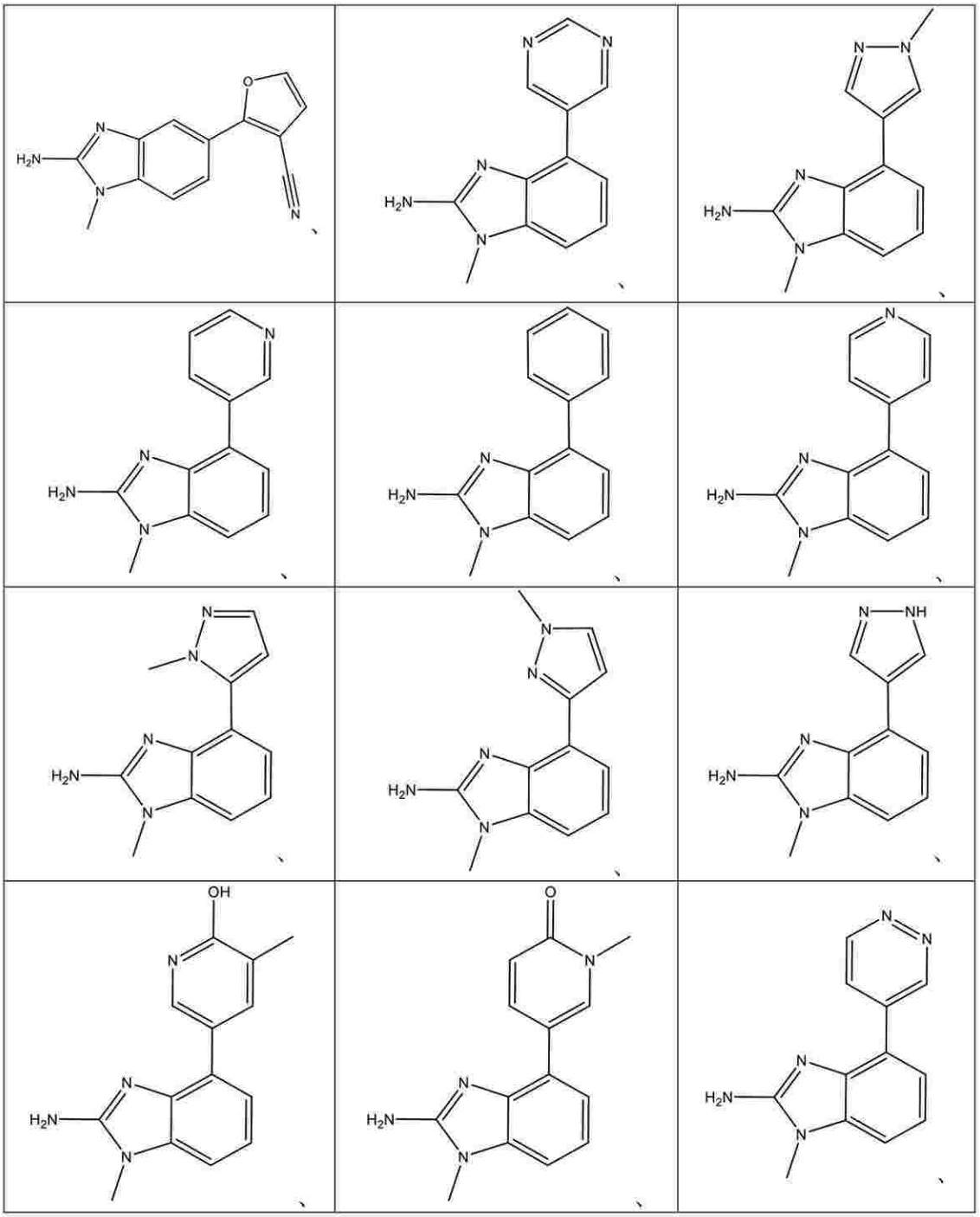
【化９－４】



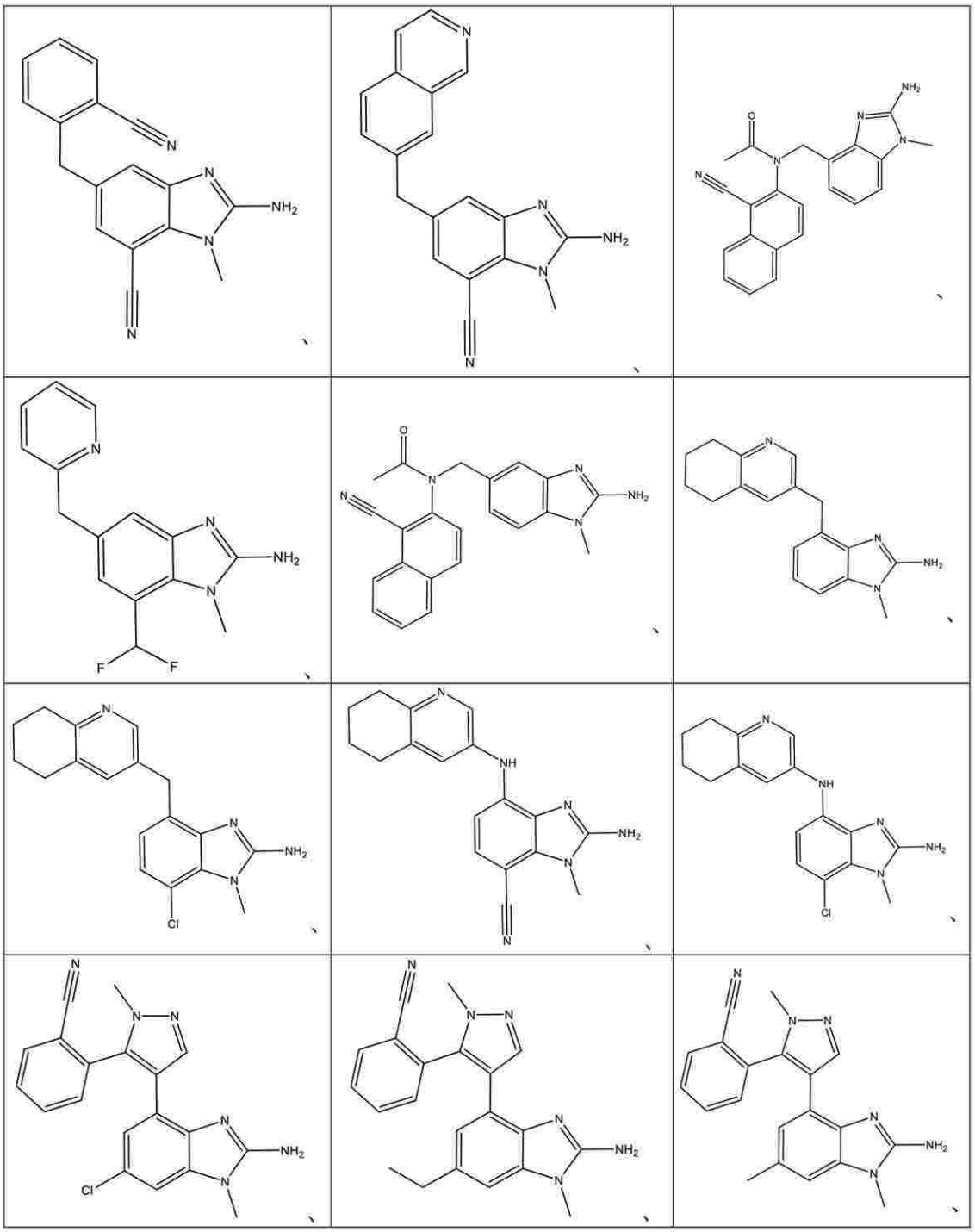
【化９－５】



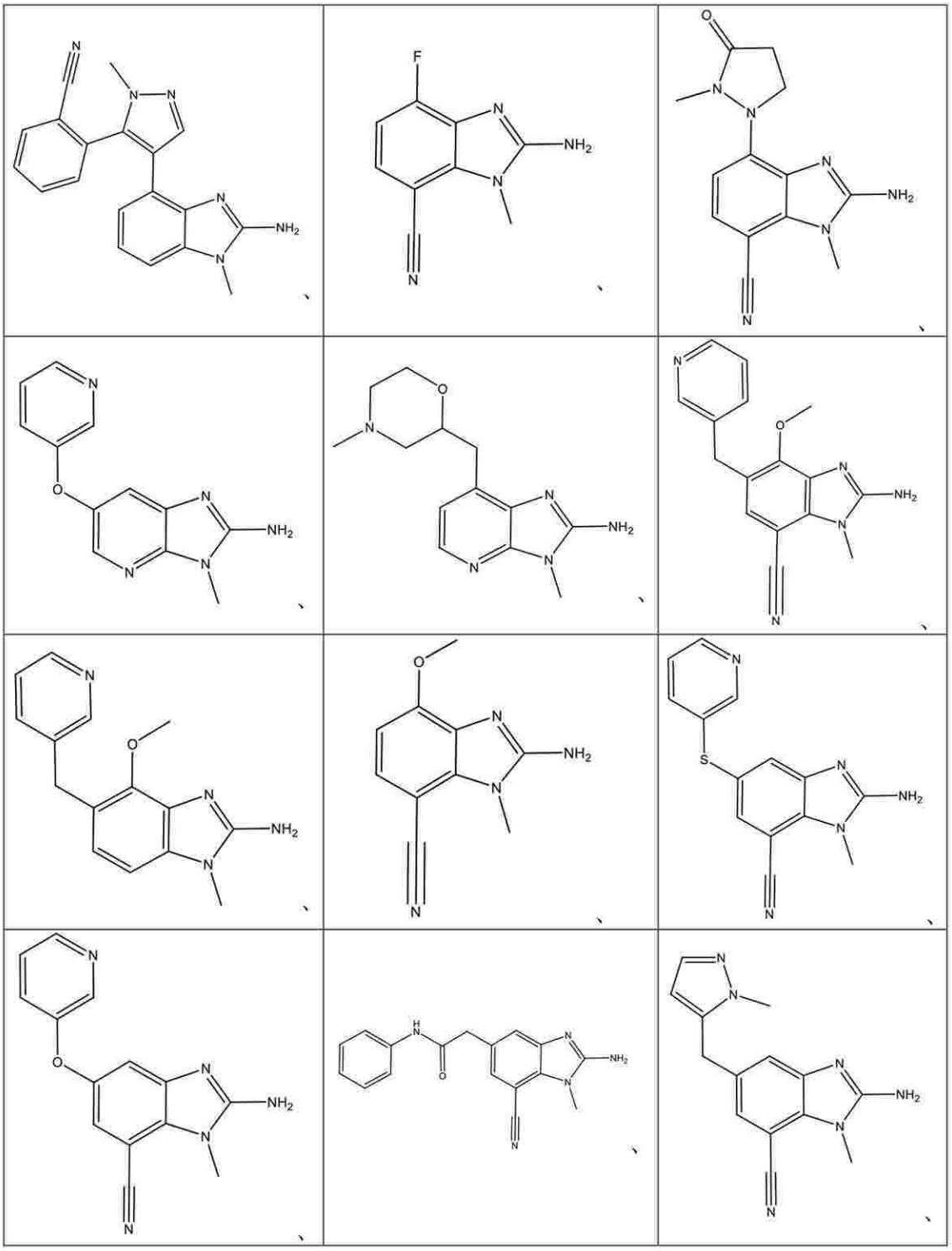
【化９－６】



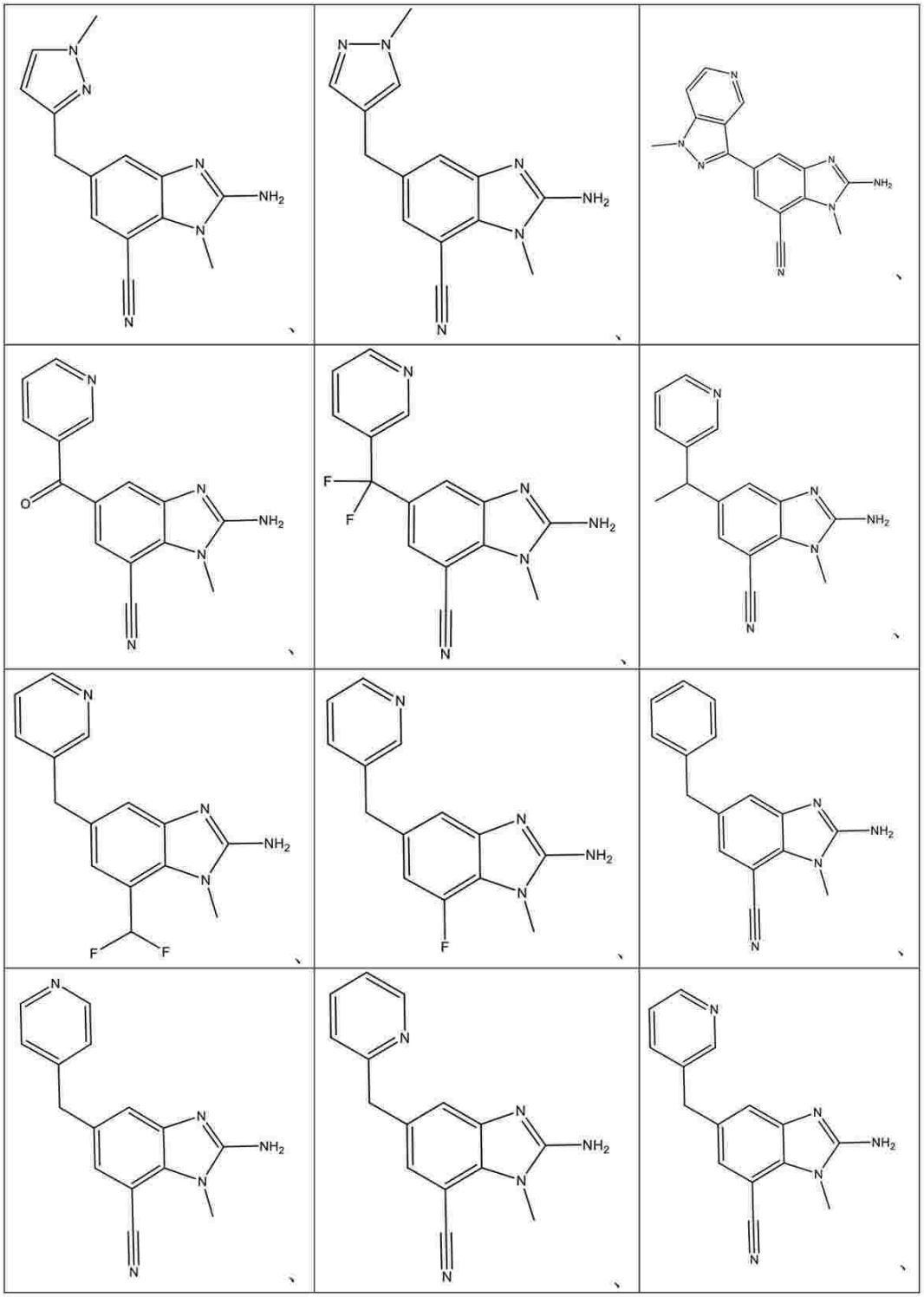
【化９－７】



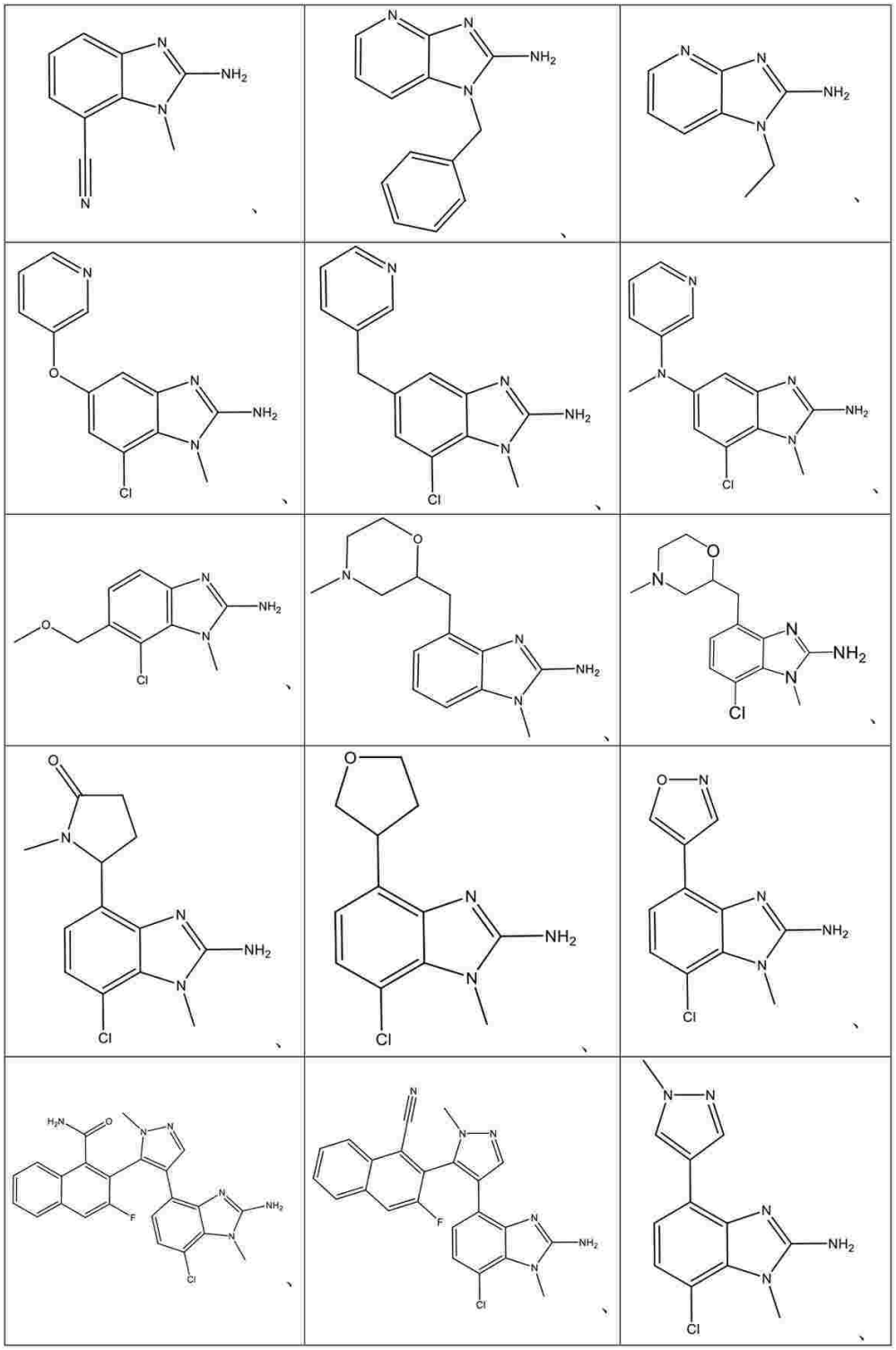
【化９－８】



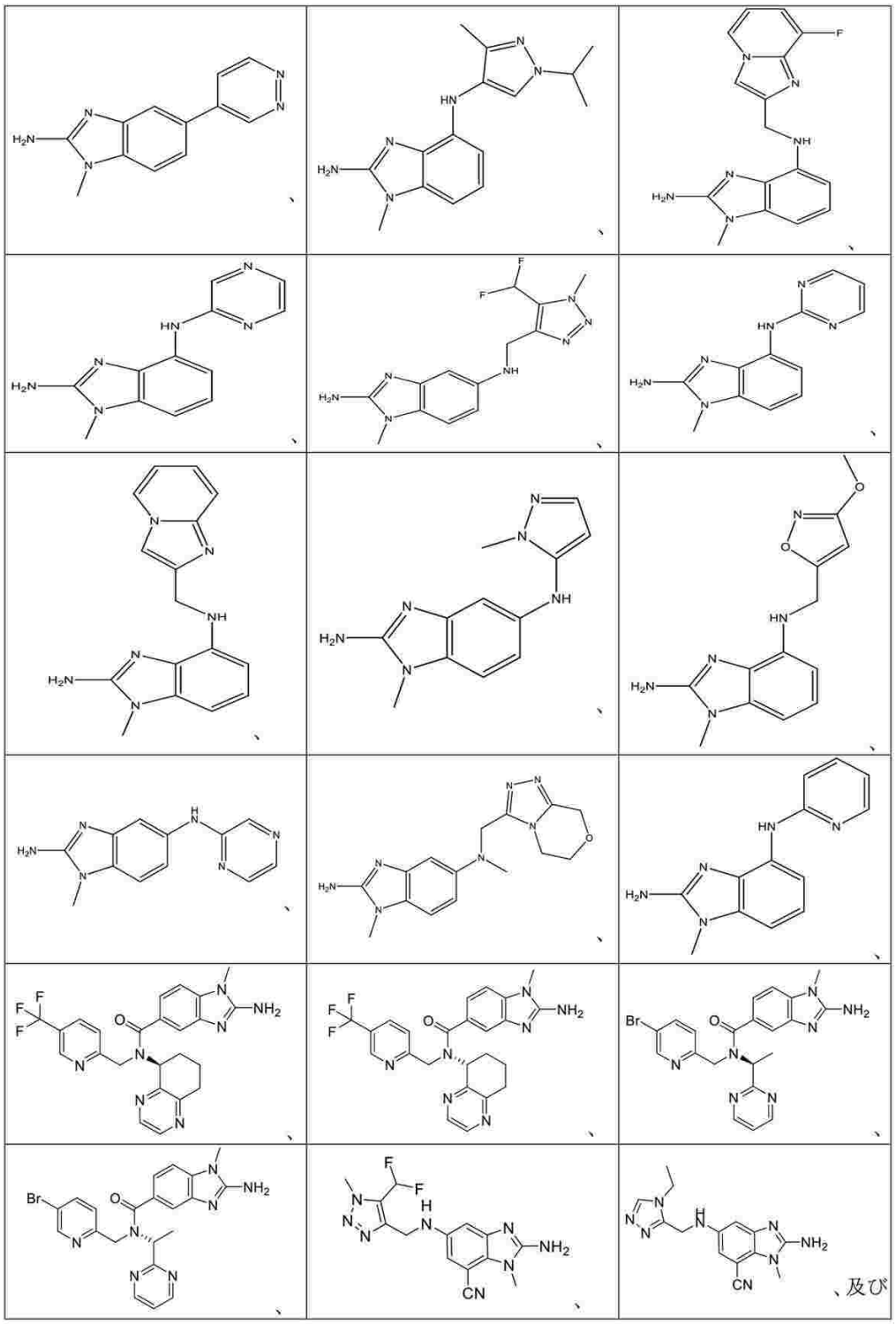
【化９－９】



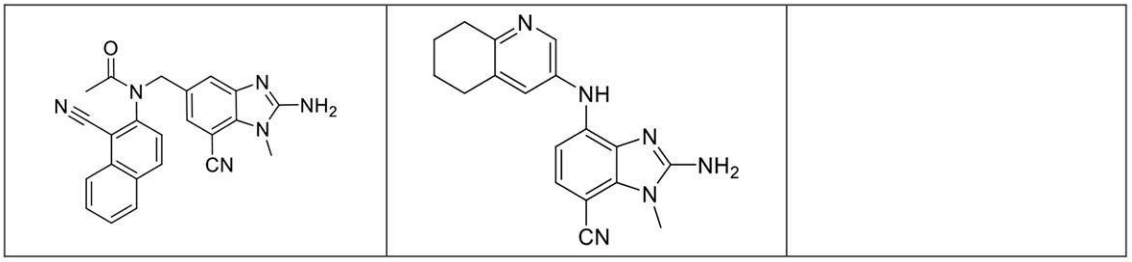
【化９－１０】



【化９－１１】



【化９－１２】



又は上記化合物のうちの１つの薬学的に許容され得る塩から選択される。
【００７５】
薬学的組成物
式Ｉの化合物は、薬学的組成物に製剤化され得る。
【００７６】
別の実施形態では、本発明は、本発明によるＰＲＭＴ５阻害剤と、薬学的に許容され得る担体、賦形剤、又は希釈剤と、を含む薬学的組成物を提供する。本発明の化合物は、当該技術分野において周知の任意の方法により製剤化され得、非経口、経口、舌下、経皮、局所、鼻腔内、気管内、又は直腸内を含むがこれらに限定されない任意の経路により投与するために調製され得る。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、病院で静脈内投与される。ある特定の他の実施形態では、投与は、好ましくは、経口経路によるものであり得る。
【００７７】
担体の特徴は、投与経路に依存するであろう。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容され得る」という用語は、細胞、細胞培養物、組織、又は生物などの生体系と適合性があり、かつ活性成分（複数可）の生物学的活性の有効性を妨害しない非毒性物質を指す。したがって、本発明による組成物は、阻害剤に加えて、希釈剤、充填剤、塩、緩衝液、安定剤、可溶化剤、及び当該技術分野において周知のその他の物質を含有し得る。薬学的に許容され得る製剤の調製は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８th Ｅｄｉｔｉｏｎ，ｅｄ．Ａ．Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９９０に記載されている。
【００７８】
本明細書で使用される場合、「薬学的に許容され得る塩」という用語は、上記で特定した化合物の所望される生物活性を保持し、最小限の所望されない毒性作用を呈するか、又は所望されない毒性作用を全く呈さない塩を指す。そのような塩の例としては、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）により形成される酸付加塩、並びに酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、及びポリガラクツロ酸などの有機酸により形成される酸が挙げられるが、これらに限定されない。化合物はまた、当業者に既知である薬学的に許容され得る四級塩としても投与され得、これには特に式－ＮＲ＋Ｚ－の四級アンモニウム塩が含まれ、Ｒは、水素、アルキル、又はベンジルであり、Ｚは対イオンで、これには、クロリド、ブロミド、ヨージド、－－Ｏ－アルキル、トルエンスルホネート、メチルスルホネート、スルホネート、ホスフェート、又はカルボキシレート（例えば、ベンゾエート、スクシネート、アセテート、グリコレート、マレエート、マレート、シトレート、タルトレート、アスコルベート、ベンゾエート、シンナモエート、マンデロエート、ベンジロエート、及びジフェニルアセテート）が含まれる。
【００７９】
活性化合物は、治療される患者に深刻な毒性作用を引き起こすことなく治療有効量を患者に送達するのに十分な量で、薬学的に許容され得る担体又は希釈剤中に含まれる。全ての上記条件について、活性化合物の用量は、１日当たり約０．０１～３００ｍｇ／ｋｇ、好ましくは、１日当たり、０．１～１００ｍｇ／ｋｇの範囲であり、より一般的には、１日当たり、レシピエントのキログラム体重当たり０．５～約２５ｍｇの範囲である。典型的な局所投与量は、好適な担体中の０．０１～３重量／重量％の範囲である。薬学的に許容され得る誘導体の有効投与量範囲は、送達される親化合物の重量を基準にして計算され得る。誘導体がそれ自体で活性を呈する場合は、有効投与量は、誘導体の重量を使用して上記のように推定され得、又は当業者に既知の他の手段で推定され得る。
【００８０】
本発明の化合物を含む薬学的組成物は、本明細書に記載される方法で使用され得る。

【００８１】
使用方法
更に別の態様では、本発明は、細胞におけるＰＲＭＴ５活性を阻害するための方法を提供し、この方法は、ＰＲＭＴ５活性の阻害が所望される細胞を、有効量の式Ｉの化合物、それらの薬学的に許容され得る塩、又は化合物若しくはその薬学的に許容され得る塩を含有する薬学的組成物と接触させることを含む。一実施形態では、細胞は、ＭＴＡＰ欠損細胞である。
【００８２】
本明細書に提供される組成物及び方法は、インビボで細胞におけるＰＲＭＴ５活性を阻害するために特に有用であるとみなされる。一実施形態では、ＰＲＭＴ５活性の阻害が所望される細胞を、治療有効量の式Ｉの化合物、又はそれらの薬学的に許容され得る塩とインビボで接触させて、ＰＲＭＴ５活性を負に調節する。他の実施形態では、治療有効量の薬学的に許容され得る塩又は式Ｉの化合物を含有する薬学的組成物が使用され得る。一実施形態では、細胞は、ＭＴＡＰ欠損細胞である。一実施形態では、ＰＲＭＴ５の活性を負に調節することは、結合型ＭＴＡの存在下で生じる。
【００８３】
特にＭＴＡＰ活性を欠く細胞の場合に、ＰＲＭＴ５の活性を負に調節することにより、本方法は、ＰＲＭＴ５活性を阻害して細胞増殖を阻止するように設計される。細胞は、特定の治療計画に従って単一用量又は複数用量で接触され、所望されるＰＲＭＴ５の負の調節に影響を与え得る。ＰＲＭＴ５阻害の程度は、ＭＴＡの存在下及び不在下で、並びに以下の実施例Ｂに記載される方法を含む周知の方法を使用して、細胞内で、酵素に対してインビトロでモニタリングして、治療の有効性及び投薬量を評価してもよい。
【００８４】
別の態様では、がんを治療する方法であって、治療有効量の式Ｉの化合物、それらの薬学的に許容され得る塩、又は化合物若しくはその薬学的に許容され得る塩を含む薬学的組成物を、がんを有する患者に投与することを含む方法が提供される。一実施形態では、がんは、ＭＴＡＰ関連がんである。
【００８５】
本明細書に提供される組成物及び方法は、例えば、前立腺がん、乳がん、脳腫瘍、皮膚がん、子宮頸がん、精巣がんなどの腫瘍を含む多種多様ながんの治療のために使用され得る。より具体的には、本発明の組成物及び方法により治療され得るがんとしては、星細胞腫、乳がん、子宮頸がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、食道がん、胃がん、頭頸部がん、肝細胞がん、喉頭がん、肺がん、口腔がん、卵巣がん、前立腺がん、及び甲状腺がん並びに肉腫などの腫瘍型が挙げられるが、これらに限定されない。より具体的には、これらの化合物は、以下を治療するために使用することができる：心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、及び奇形腫；肺：気管支原発がん（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺がん）、肺胞（細気管支）がん、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸：食道（扁平上皮がん、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（がん腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（導管腺がん、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；尿生殖器管：腎臓（腺がん、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱及び尿道（扁平上皮がん、移行上皮がん、腺がん）、前立腺（腺がん、肉腫）、精巣（セミノーマ、奇形腫、胎児性がん、悪性奇形腫、絨毛がん、肉腫、間細胞腫、線維腫、線維腺腫、アデノマトイド腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝細胞腫（肝細胞がん）、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；胆道：胆嚢がん、十二指腸乳頭部がん、胆管がん；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性骨巨細胞腫脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍

；神経系：頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、悪性髄膜腫、神経膠腫症）、脳（星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、脳室上衣腫、胚腫（松果体腫）、多形膠芽腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜がん）、子宮頸部（子宮頸がん、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣がん（漿液性嚢胞腺がん、粘液性嚢胞腺がん、分類不能がん）、顆粒膜莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮がん、上皮内がん、腺がん、線維肉腫、悪性黒色腫）、膣（淡明細胞がん、扁平上皮がん、ブドウ状肉腫（胎児型性横紋筋肉腫）、卵管（がん腫）；血液学：血液（骨髄性白血病（急性及び慢性）、急性リンパ性白血、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞がん、扁平上皮がん、カポジ肉腫、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；並びに副腎：神経芽細胞腫。ある特定の実施形態では、がんは、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）である。

【００８６】

一実施形態では、がんは、肝細胞がん、乳がん、皮膚がん、膀胱がん、肝臓がん、膵臓がん、及び頭頸部がんから選択されるＭＴＡＰ関連がんである。

【００８７】

患者に対する投与濃度及び投与経路は、治療されるがんに応じて異なるであろう。化合物、その薬学的に許容され得る塩、並びにかかる化合物及び塩を含む薬学的組成物はまた、他の抗新生物化合物、例えば、化学療法剤とともに同時投与され得るか、又は照射若しくは外科的介入などの他の治療と組み合わせて、術前又は術後に補助剤として使用され得る。

【００８８】

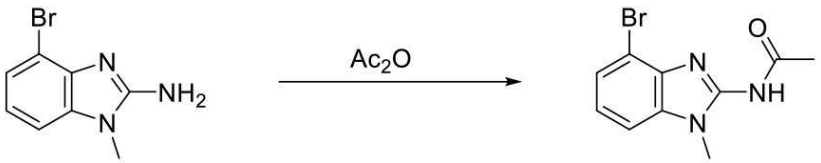
反応スキーム、中間体、及び実施例

本発明の化合物は、本明細書に記載される合成方法及び反応スキームにおける市販の試薬及び中間体を使用して調製されてもよく、又は他の試薬及び当業者に周知の従来的な方法を使用して調製されてもよい。

【００８９】

中間体Ａ

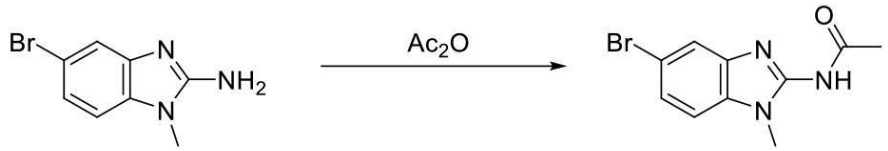
【化１０】



中間体Ａ

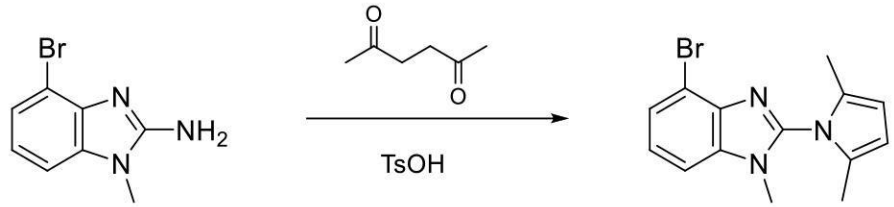
４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（２０ｇ、８８．５ｍｏｌ、１当量）及び酢酸無水物（９．９３ｇ、０．０９７ｍｏｌ、１．１当量）を、ＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＣＮ（１：１ｖ／ｖ、５００ｍＬ）中で、室温で組み合わせた。混合物を５０℃で１６時間撹拌し、室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液（２００ｍＬ）で処理し、生成物を酢酸エチル（２５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、Ｎ－（４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）アセトアミド、中間体Ａ（２３．５ｇ、８７．６８ｍｏｌ、収率９９％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^+$：２６８．０／２７０．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ　１０．８１（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄｄ，Ｊ＝７．８，０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．０６（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｓ，

３Ｈ）．
【００９０】
中間体Ｂ
【化１１】



中間体Ｂ

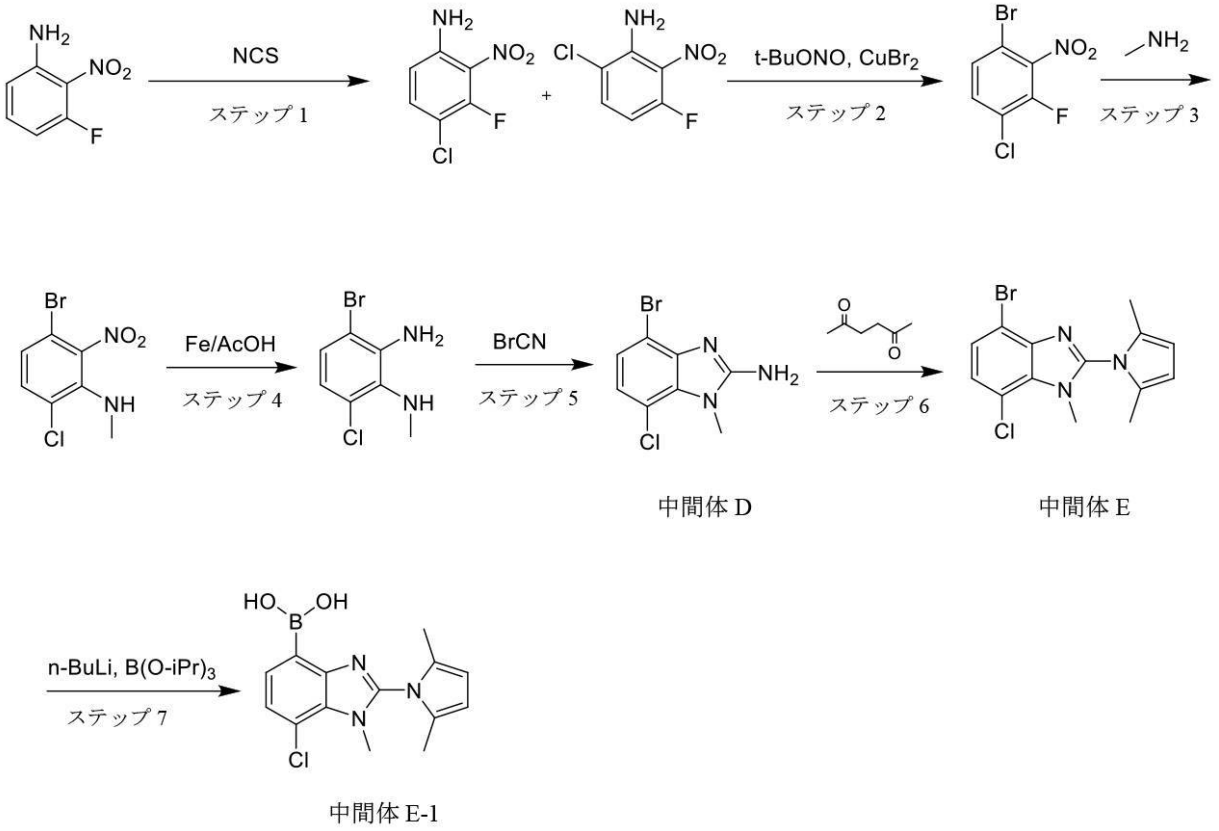
中間体Ｂを、中間体Ａの場合と同じ手順に従って、５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミンから合成して、Ｎ－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）アセトアミド、中間体Ｂを茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：２６８．２／２７０．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　１０．６９（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ）．
【００９１】
中間体Ｃ
【化１２】



中間体Ｃ

トルエン（１００ｍＬ）及びジメチルホルムアミド（２０．０ｍＬ）中の４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－アミン（２．００ｇ、８．８５ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、４－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１０１ｍｇ、５３１μｍｏｌ、０．０６当量）及びヘキサン－２，５－ジオン（５．０５ｇ、４４．２ｍｍｏｌ、５．１９ｍＬ、５．００当量）を添加した。混合物を、濃縮する前に１４５℃で４８時間撹拌した。残渣を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０．０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル５～２０％）によって精製して、４－ブロモ－２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール、中間体Ｃ（１．６０ｇ、５．２６ｍｍｏｌ、収率６０％）を淡い黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$＝３０６．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．５９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．２８（ｍ，１Ｈ），５．９７（ｓ，２Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｓ，６Ｈ）．
【００９２】
中間体Ｄ並びにＥ及びＥ－１

【化１３】



ステップ１：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０．０ｍＬ）中の３－フルオロ－２－ニトロ－アニリン（２．００ｇ、１２．８ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０．０ｍＬ）中のＮ－クロロスクシンイミド（１．７１ｇ、１２．８ｍｍｏｌ、１．００当量）を０℃で添加した。混合物を０℃で０．５時間撹拌した後、１０℃に温め、１６時間撹拌した。混合物を水（２００ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（５０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（５０．０ｍＬ）及びブライン（５０．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル１５～３０％）によって精製した。生成物を、分取ＨＰＬＣ（メタノール／水（０．０５％ギ酸）０～４０％）によって更に精製して、２つの画分を得ると、それを真空中で濃縮してアセトニトリルを除去した。得られた水性混合物を、酢酸エチル（２０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、４－クロロ－３－フルオロ－２－ニトロ－アニリン（５００ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ、収率２１％）を黄色の固体として得た。ＧＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ］$^{+}$：１８９．９．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ＝７．３０－７．１１（ｍ，１Ｈ），６．５０（ｄｄ，Ｊ＝２．０，９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｂｒ ｓ，２Ｈ）；ＦＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ＝－１１７．６５（ｓ，１Ｆ）及びオレンジ色の固体としての６－クロロ－３－フルオロ－２－ニトロアニリン（４００ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ、収率１６．４％）。

【００９３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ＝７．４１（ｄｄ，Ｊ＝４．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｂｒ ｓ，２Ｈ）；ＦＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ＝－１１７．１０（ｓ，１Ｆ）；

【００９４】

ステップ２：アセトニトリル（１０．０ｍＬ）中の４－クロロ－３－フルオロ－２－ニトロ－アニリン（５００ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、臭化銅（Ｉ

Ｉ）（８７９ｍｇ、３．９４ｍｍｏｌ、１８４μＬ、１．５０当量）を添加し、続いて、ｔｅｒｔ－ブチルニトリル（４６８μＬ、３．９４ｍｍｏｌ、１．５０当量）を、窒素雰囲気下で、１０℃で滴加した。混合物を１０℃で１６時間撹拌した。混合物を水（３０．０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（１５．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（１５．０ｍＬ×３）、ブライン（１５．０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、１－ブロモ－４－クロロ－３－フルオロ－２－ニトロベンゼン（５００ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ、収率７５％）をオレンジ色の固体として得た。ＧＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ］$^{+}$：２５４．８．

【００９５】

ステップ３：テトラヒドロフラン（１．００ｍＬ）中の１－ブロモ－４－クロロ－３－フルオロ－２－ニトロベンゼン（４００ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、メチルアミン（テトラヒドロフラン中２Ｍ、３．１４ｍＬ、４．００当量）を１０℃で添加した。混合物を６０℃で１６時間撹拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（１５．０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（１０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（１０．０ｍＬ×２）及びブライン（１０．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、３－ブロモ－６－クロロ－Ｎ－メチル－２－ニトロアニリン（４００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、収率９２％）をオレンジ色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：２６４．８／２６６．８．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ）．

【００９６】

ステップ４：酢酸エチル（１．２０ｍＬ）及び水（０．０４ｍＬ）中の３－ブロモ－６－クロロ－Ｎ－メチル－２－ニトロアニリン（９０．０ｍｇ、３３９μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、酢酸（４２０ｍｇ、６．９９ｍｍｏｌ、０．４０ｍＬ、２０．６当量）を添加した。混合物を５０℃に温めた。鉄粉（７５．７ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、４．００当量）を５０℃で混合物に添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。混合物を水（１０．０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（１０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（１０．０ｍＬ×３）及びブライン（１０．０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、３－ブロモ－６－クロロ－Ｎ１－メチル－ベンゼン－１，２－ジアミン（５４．０ｍｇ、２２４μｍｏｌ、収率６６％）を淡い黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：２３４．９／２３６．９

【００９７】

ステップ５：水（３．００ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（０．３０ｍＬ）中の３－ブロモ－６－クロロ－Ｎ１－メチル－ベンゼン－１，２－ジアミン（１５０ｍｇ、６３７μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、臭化シアン（８１．０ｍｇ、７６４μｍｏｌ、５６．２μＬ、１．２０当量）を添加した。得られた混合物を５０℃で６時間撹拌した。混合物を水（１０．０ｍＬ）で希釈し、３：１のクロロホルム／イソプロパノール（１０ｍＬ×５）の混合物で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、４－ブロモ－７－クロロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－アミン、中間体Ｄ（１４０ｍｇ、５２１μｍｏｌ、収率８２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：２６２．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ＝７．３８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ）．

【００９８】

ステップ６：トルエン（２０．０ｍＬ）中の４－ブロモ－７－クロロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－アミン（２．００ｇ、７．６８ｍｍｏｌ、１．００当量）、ヘキサン－２，５－ジオン（４．３８ｇ、３８．４ｍｍｏｌ、４．５０ｍＬ、５．００当量）、及び４－メチルベンゼンスルホン酸（７９．３ｍｇ、４６１μｍｏｌ、０．０６当量）の混合物を、１３０℃で１６時間撹拌した。次いで、ヘキサン－２，５－ジオン（２．６

３ｇ、２３．０ｍｍｏｌ、２．７０ｍＬ、３．００当量）及び４－メチルベンゼンスルホン酸（３９．７ｍｇ、２３０μｍｏｌ、０．０３当量）を添加し、得られた溶液１３０℃で２０時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。次いで、粗製物を水（６０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル０～３０％）によって精製して、４－ブロモ－７－クロロ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール、中間体Ｅ（３３０ｍｇ、８７０μｍｏｌ、収率１１％）を黒色の油として得た；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：３３８．１／３４０．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．４４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，６Ｈ）．

【００９９】

ステップ７：テトラヒドロフラン（５．００ｍＬ）中の４－ブロモ－７－クロロ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール（３３０ｍｇ、９７５μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（２．５Ｍ、５８５μＬ、１．５０当量）を窒素雰囲気下で、－７０℃で添加した。混合物を窒素雰囲気下で、－７０℃で１時間撹拌した。テトラヒドロフラン（１．００ｍＬ）中のホウ酸トリイソプロピル（４０３μＬ、１．７５ｍｍｏｌ、１．８０当量）を窒素雰囲気下で、－７０℃で混合物に添加した。混合物を－７０℃で０．５時間撹拌した後、１０℃にゆっくりと温め、１０℃で１６時間撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（２０．０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２０．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル３０％）によって精製して、［７－クロロ－２－（２、５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］ボロン酸、中間体Ｅ－１（５８．０ｍｇ、１７３μｍｏｌ、収率１８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：３０４．１．

【０１００】

中間体Ｆ及びＦ－１

【化１４】



中間体Ｆ　　中間体Ｆ-1

ステップ１：エタノール（２０．０ｍＬ）中の５－ブロモ－１－クロロ－２－フルオロ－３－ニトロベンゼン（２．００ｇ、７．８６ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、メチルアミン／エタノール（１０．０ｇ、９６．６ｍｍｏｌ、３０％のメチルアミン、１２．３当量）を添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を１５℃で１５分間水（２０．０ｍＬ）で粉砕して、４－ブロモ－２－クロロ－Ｎ－メチル－６－ニトロアニリン、中間体Ｆ（２．２０ｇ、粗製）を赤色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）　δ＝８．０５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９１－６．６０（ｍ，１Ｈ），３．１１（ｓ，３Ｈ）．

【０１０１】

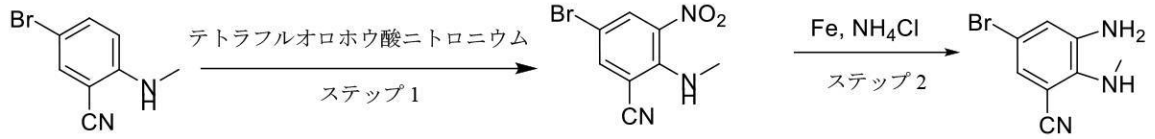
ステップ２：テトラヒドロフラン（２０．０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－クロロ－Ｎ－メチル－６－ニトロアニリン（１．１０ｇ、４．１４ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、４－ジメチルアミノピリジン（５０．６ｍｇ、４１４μｍｏｌ、０．１０当量）、トリ

エチルアミン（１．７３ｍＬ、１２．４ｍｍｏｌ、３．００当量）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．９０ｍＬ、８．２９ｍｍｏｌ、２．００当量）を添加した。混合物を５０℃で１２時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（３０．０ｍＬ）及び水（３０．０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水相を酢酸エチル（３×５０．０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル０～１０％）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－ブロモ－２－クロロ－６－ニトロ－フェニル）－Ｎ－メチル－カルバメート、中間体Ｆ－１（１．５０ｇ、４．０２ｍｍｏｌ、収率９７％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）　δ＝７．９３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１６（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）．

【０１０２】

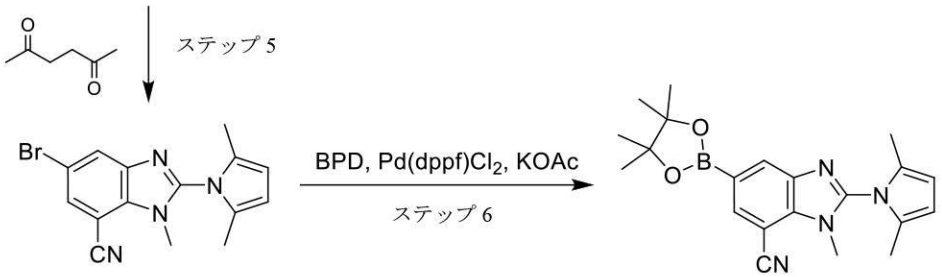
中間体Ｇ、Ｈ、Ｇ－１、及びＨ－１

【化１５】





中間体Ｇ　　中間体Ｈ



中間体 G-1　　中間体 H-1

ステップ１：アセトニトリル（３００ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（メチルアミノ）ベンゾニトリル（１５．０ｇ、７１．１ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、テトラフルオロホウ酸ニトロニウム（８．７８ｍＬ、８５．３ｍｍｏｌ、１．２０当量）を０℃で添加した。反応物を２０℃で１４時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、５分間撹拌した。水相を酢酸エチル（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル中酢酸エチル／１～３３％）によって精製して、５－ブロモ－２－（メチルアミノ）－３－ニトロ－ベンゾニトリル（６．００ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝８．９０－８．８８（ｍ，１Ｈ），８．８７－８．８５（ｍ，１Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ）．

【０１０３】
ステップ２：酢酸エチル（５０．０ｍＬ）及び水（１．５０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（メチルアミノ）－３－ニトロベンゾニトリル（５．００ｇ、１９．５ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、酢酸（１５．０ｍＬ）及び鉄粉（１０．９ｇ、１９５ｍｍｏｌ、１０．０当量）を添加した。反応物を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、５分間撹拌した。水相を酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、３－アミノ－５－ブロモ－２－（メチルアミノ）ベンゾニトリル（４．１０ｇ、１８．１ｍｍｏｌ、収率９３％）を黒茶色のガムとして得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$＝２２７．９．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ＝６．８４（ｍ，２Ｈ），５．３１（ｂｒ ｓ，２Ｈ），４．４８（ｍ，１Ｈ），３．０６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１０４】
ステップ３：エチルアルコール（４５．０ｍＬ）中の３－アミノ－５－ブロモ－２－（メチルアミノ）ベンゾニトリル（４．１０ｇ、１８．１ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、臭化シアン（３．８４ｇ、３６．３ｍｍｏｌ、２．６７ｍＬ、２．００当量）を添加した。反応物を２０℃で２時間撹拌した。次いで、反応混合物を水（５０．０ｍＬ）で希釈し、５分間撹拌した。水相を酢酸エチル（４０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル中酢酸エチル３０～５０％、次いで、酢酸エチル中メタノール１０％）によって精製して、２－アミノ－６－ブロモ－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、中間体Ｇ（１．８０ｇ、６．７７ｍｍｏｌ、収率３７％）を暗い茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$＝２５２．８．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ＝７．５４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ）．

【０１０５】
ステップ４：ジオキサン（５．００ｍＬ）中の中間体Ｇ（２７０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、１．００当量）、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）（１．０９ｇ、４．３０ｍｍｏｌ、４．００当量）、酢酸カリウム（２１１ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ、２．００当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（７０．１ｍｇ、１０８μｍｏｌ、０．１０当量）の混合物を、脱気し、窒素雰囲気下で、９０℃で６時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（２０．０ｍＬ）及び水（２０．０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水相を酢酸エチル（３×２０．０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ条件）によって精製して、２－アミノ－３－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）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、中間体Ｈ（１４０ｍｇ、４７０μｍｏｌ、収率４４％）を暗い茶色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ＝７．９３（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｓ，１２Ｈ）．

【０１０６】
ステップ５：トルエン（１８．０ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６．００ｍＬ）中の２－アミノ－６－ブロモ－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（３００ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、４－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１３．６ｍｇ、７１．７μｍｏｌ、０．０６当量）及びヘキサン－２，５－ジオン（６８２ｍｇ、５．９７ｍｍｏｌ、７０１μＬ、５．００当量）を１０℃で添加した。混合物を、ディーン・スタークトラップを用いて１４０℃（還流）で１６時間撹拌した。混合物を水（３０．０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（１５．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（１０．０ｍＬ）及びブライン（１０．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマト

グラフィー（石油エーテル中酢酸エチル２０％）によって精製して、６－ブロモ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、中間体Ｇ－１（１５０ｍｇ、４５４μｍｏｌ、収率３８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：３２９．０／３３１．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝８．３５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．９６（ｓ，２Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），１．９８（ｓ，６Ｈ）．

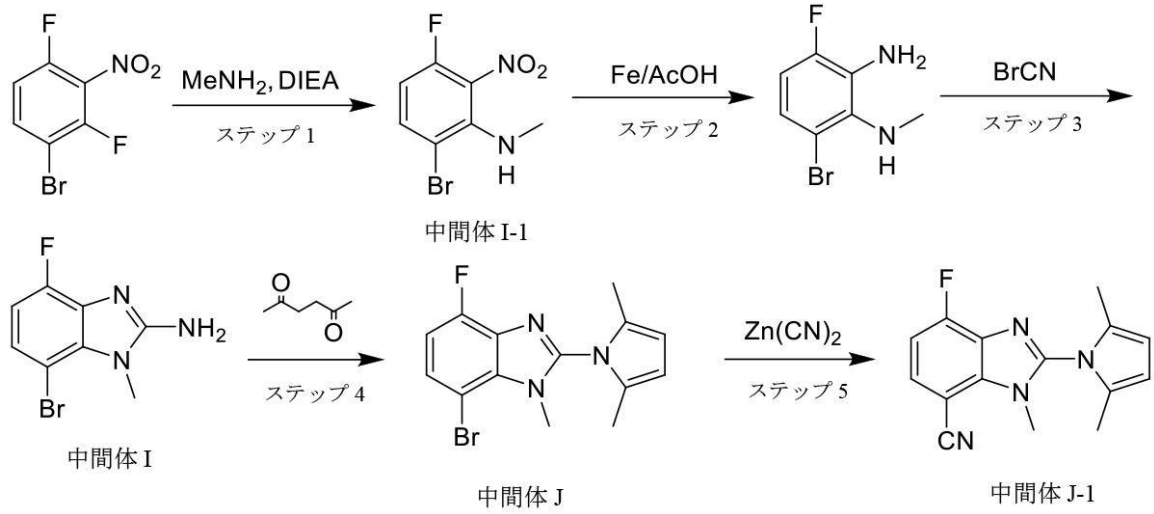
【０１０７】

ステップ６：ジオキサン（９．００ｍＬ）中の６－ブロモ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（６００ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、１．００当量）及び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（１．３９ｇ、５．４７ｍｍｏｌ、３．００当量）の溶液に、酢酸カリウム（５３７ｍｇ、５．４７ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加し、続いて、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２００ｍｇ、２７３μｍｏｌ、０．１５当量）を窒素雰囲気下で、１５℃で添加した。混合物を８０℃で１６時間撹拌した。混合物を水（２０ｍｌ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル２５％）によって精製して、２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－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）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、中間体Ｈ－１（７１０ｍｇ、粗製）を白色の固体として得ると、それを更に精製することなく次のステップで使用した。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：３７７．２／２９５．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝８．４０（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），５．９０（ｓ，２Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），１．９７（ｓ，６Ｈ），１．３１（ｓ，１２Ｈ）．

【０１０８】

中間体Ｉ、Ｉ－１、Ｊ、及びＪ－１

【化１６】



ステップ１：ジメチルホルムアミド（１０５ｍＬ）中の１－ブロモ－２，４－ジフルオロ－３－ニトロベンゼン（７．００ｇ、２９．４ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン（１１．４ｇ、８８．２ｍｍｏｌ、１５．４ｍＬ、３．００当量）及びメタンアミン塩酸塩（２．１８ｇ、３２．３ｍｍｏｌ、１．１０当量）を添加した。反応混合物を１５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（５００ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ

）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油中酢酸エチル０～３０％）によって精製して、６－ブロモ－３－フルオロ－Ｎ－メチル－２－ニトロアニリン、中間体Ｉ－１（５．００ｇ、２０．１ｍｍｏｌ、収率６８％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４６－６．４１（ｍ，１Ｈ），５．８０（ｓ　ｂｒ，１Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ）．

【０１０９】

ステップ２：酢酸エチル（５０．０ｍＬ）及び水（１．８０ｍＬ）中の６－ブロモ－３－フルオロ－Ｎ－メチル－２－ニトロアニリン（５．００ｇ、２０．１ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、酢酸（２４．１ｇ、４０１ｍｍｏｌ、２３．０ｍＬ、２０．０当量）を２５℃で添加した。混合物を５０℃に温め、鉄粉（４．４８ｇ、８０．３ｍｍｏｌ、４．００当量）を添加した。次いで、反応混合物を、８０℃に加熱し、８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（２００ｍＬ）で洗浄し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、飽和重炭酸ナトリウムでｐＨ＝８に調整し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、３－ブロモ－６－フルオロ－Ｎ２－メチル－ベンゼン－１，２－ジアミン（４．００ｇ、１８．３ｍｍｏｌ、収率９１％）を黒色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝６．８４（ｄｄ，Ｊ＝５．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６７－６．６２（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ　ｂｒ，２Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ）．

【０１１０】

ステップ３：エチルアルコール（３０．０ｍＬ）及び水（３０．０ｍＬ）中の３－ブロモ－６－フルオロ－Ｎ２－メチル－ベンゼン－１，２－ジアミン（２．００ｇ、９．１３ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、臭化シアン（３．８７ｇ、３６．５ｍｍｏｌ、４．００当量）を添加した。反応混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、水酸化ナトリウム溶液を使用して２ＭによってｐＨ＝１２に調整し、固体を生成した。次いで、沈殿物を濾過し、濃縮して、７－ブロモ－４－フルオロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－アミン、中間体Ｉ（９００ｍｇ、３．４９ｍｍｏｌ、収率３８％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２４４．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝６．９７（ｄｄ，Ｊ＝４．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８５－６．６８（ｍ，３Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ）

【０１１１】

ステップ４：トルエン（３０．０ｍＬ）中の７－ブロモ－４－フルオロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－アミン（６００ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ、１．００当量）、ヘキサン－２，５－ジオン（１．４０ｇ、１２．３ｍｍｏｌ、１．４４ｍＬ、５．００当量）、及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（９３．５ｍｇ、４９２μｍｏｌ、０．２０当量）の混合物を、ディーン・スタークトラップを用いて１３０℃で１６時間撹拌した。混合物を水（３０．０ｍＬ）で洗浄し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル０～１０％）によって精製して、７－ブロモ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－４－フルオロ－１－メチル－ベンズイミダゾール、中間体Ｊ（４００ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、収率４８％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３２３．９．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．４０（ｄｄ，Ｊ＝４．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９５（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，６Ｈ）．

【０１１２】

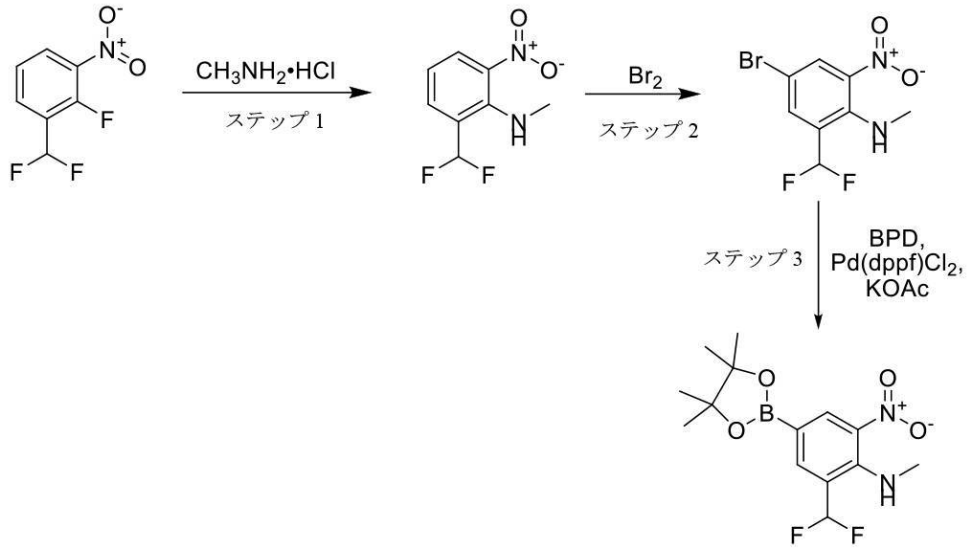
ステップ５：窒素雰囲気下で、２０℃でジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の中間体Ｊ（３００ｍｇ、９３１ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（８５ｍｇ、９３ｍｍｏｌ、０．１当量）、シアン化亜鉛（３２８ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ、３．０当量）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）

フェロセン（１０３ｍｇ、１８６ｍｍｏｌ、０．２当量）、及び亜鉛粉末（６１ｍｇ、９３１ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下で、１００℃で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を水（３０ｍＬ）で洗浄し、酢酸エチル（１５ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇシリカフラッシュカラム、０～３０％酢酸エチル／石油エーテル勾配の溶出）によって精製して、２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－７－フルオロ－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、中間体Ｊ－１（２９０ｍｇ、９９９ｍｍｏｌ、収率９９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２６９．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．６７（ｄｄ，Ｊ＝４．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０９（ｍ，１Ｈ），６．００－５．９４（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．０４（ｍ，６Ｈ）．

【０１１３】

中間体Ｋ

【化１７】



中間体Ｋ

ステップ１：２５℃のエタノール（５．００ｍＬ）中の１－（ジフルオロメチル）－２－フルオロ－３－ニトロ－ベンゼン（３００ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、１．００当量）及びトリエチルアミン（３１８ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ、４３７μＬ、２．００当量）の溶液に、メチルアミン塩酸塩（２１２ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ、２．００当量）をゆっくりと添加した。次いで、反応混合物を２５℃で５時間撹拌した。反応混合物を、水（５０．０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。水相をジクロロメタン（２０．０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（ジフルオロメチル）－Ｎ－メチル－６－ニトロアニリン（２８０ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、収率８８％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝８．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－６．８５（ｍ，２Ｈ），３．１５（ｓ，３Ｈ）．

【０１１４】

ステップ２：２５℃の酢酸（１．５０ｍＬ）中の２－（ジフルオロメチル）－Ｎ－メチル－６－ニトロアニリン（１４０ｍｇ、６９３μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、臭素（４３．０μＬ、８３１μｍｏｌ、１．２０当量）をゆっくりと添加した。次いで、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した後、濃縮チオ硫酸ナトリウム水溶液（１０．０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。水相を酢酸エチル（２０．０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、４－ブロ

モ－２－（ジフルオロメチル）－Ｎ－メチル－６－ニトロアニリン（１７６ｍｇ、５９５μｍｏｌ、収率８６％）を赤色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝８．３６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．４９（ｓ　ｂｒ，１Ｈ），６．９６（ｔ，Ｊ＝５４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１５（ｓ，３Ｈ）．

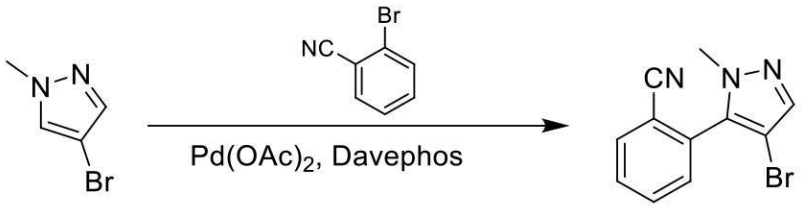
【０１１５】

ステップ３：ジオキサン（２．００ｍＬ）中の４－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）－Ｎ－メチル－６－ニトロアニリン（１７６ｍｇ、６２６μｍｏｌ、１．００当量）及び酢酸カリウム（９２．０ｍｇ、９３９μｍｏｌ、１．５０当量）の溶液に、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（１９１ｍｇ、７５２μｍｏｌ、１．２０当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（４６．０ｍｇ、６３．０μｍｏｌ、０．１０当量）を添加した。混合物を窒素下で、９０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濾過し、次いで、氷水（１０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０．０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル１０：１）によって精製して、２－（ジフルオロメチル）－Ｎ－メチル－６－ニトロ－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）アニリン、中間体Ｋ（１８０ｍｇ、５４９μｍｏｌ、収率８８％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝８．６４（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｔ，Ｊ＝５４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｓ，１２Ｈ）．

【０１１６】

中間体Ｌ

【化１８】



中間体Ｌ

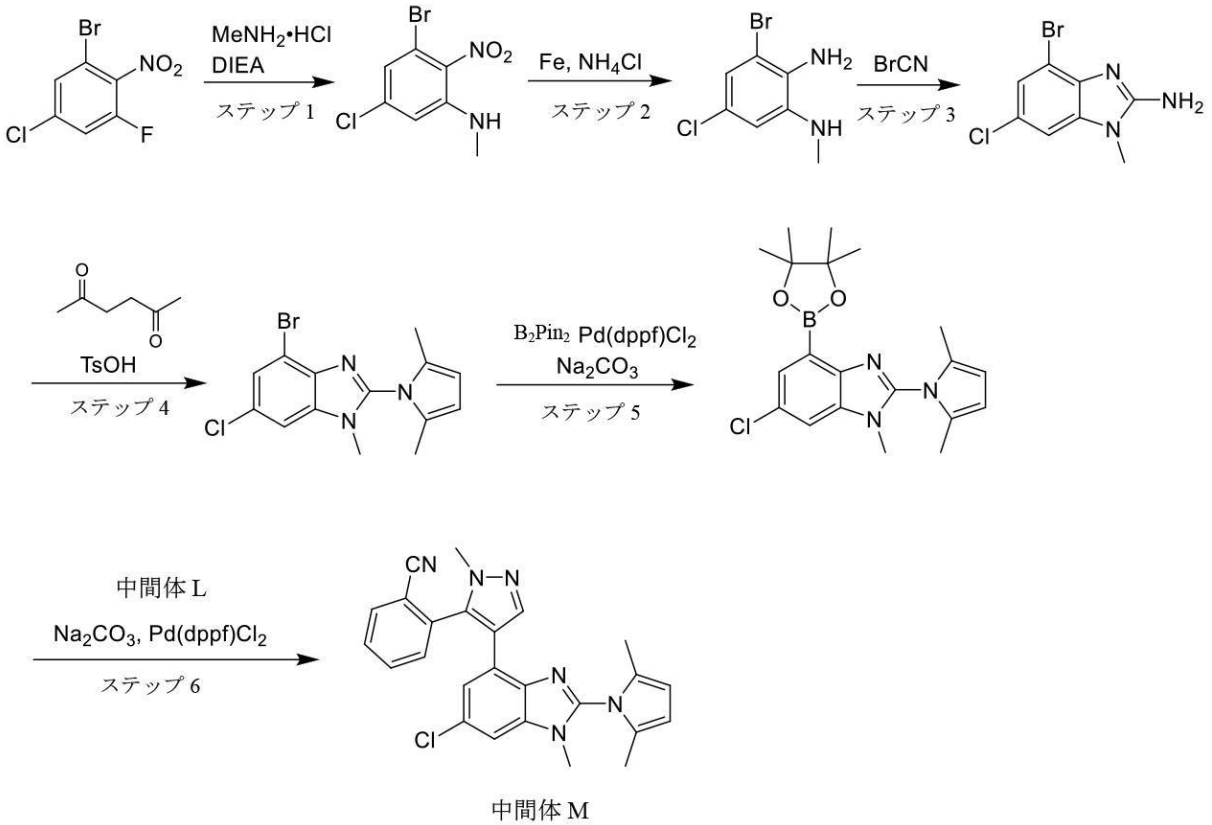
Ｎ－メチルピロリドン（７ｍＬ）中の４－ブロモ－１－メチル－ピラゾール（５００ｍｇ、３．１１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－ブロモベンゾニトリル（５６５ｍｇ、３．１１ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を窒素で脱気した。次いで、酢酸パラジウム（７．０ｍｇ、３１．１μｍｏｌ、０．０１当量）及び２－（２－ジシクロヘキシルホスファニルフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－アニリン（ＤａｖｅＰｈｏｓ）（２４．０ｍｇ、６２．１μｍｏｌ、０．０２当量）を添加した。得られた暗い茶色の溶液に、酢酸テトラブチルアンモニウム（１．８７ｇ、６．２１ｍｍｏｌ、２ｍＬ、２．００当量）及びピバル酸（８２．１ｍｇ、９３２μｍｏｌ、８６．４μＬ、０．３０当量）を添加し、得られた溶液を１００℃で１０時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を冷却した。酢酸エチル（１００ｍＬ）を加え、得られた混合物をブライン（３×１００ｍＬ）で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗製油を得た。粗製油をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル、３０％）によって精製して、２－（４－ブロモ－２－メチル－ピラゾール－３－イル）ベンゾニトリル、中間体Ｌ（４００ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ、収率４９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］＝２６１．９．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）　δ＝７．８６（ｄｄ，Ｊ＝０．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｔ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７

．６３（ｄｔ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝０．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ）．

【０１１７】

中間体Ｍ

【化１９】



中間体Ｍ

ステップ１：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４５．０ｍＬ）中の１－ブロモ－５－クロロ－３－フルオロ－２－ニトロ－ベンゼン（２．３０ｇ、９．０４ｍｍｏｌ、１．００当量）及びメチルアミン塩酸塩（６７１ｍｇ、９．９４ｍｍｏｌ、１．１０当量）の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（３．５０ｇ、２７．１ｍｍｏｌ、４．７２ｍＬ、３．００当量）を添加し、得られた混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル５～１０％）によって精製して、３－ブロモ－５－クロロ－Ｎ－メチル－２－ニトロ－アニリン（１．１０ｇ、３．８４ｍｍｏｌ、収率４２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：２６５．０／２６７．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ＝６．９７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２０－５．９８（ｍ，１Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ）．

【０１１８】

ステップ２：エタノール（１０．０ｍＬ）及び水（２．００ｍＬ）中の３－ブロモ－５－クロロ－Ｎ－メチル－２－ニトロ－アニリン（１．１０ｇ、４．１４ｍｍｏｌ、１．００当量）、鉄粉（１．１６ｇ、２０．７ｍｍｏｌ、５．００当量）、及び飽和塩化アンモニウム（１．１１ｇ、２０．７ｍｍｏｌ、５．００当量）の混合物を、８０℃で１時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル１０～２０％）によって精製して、３－ブロモ－５－クロロ－Ｎ１－メチル－ベンゼン－１，２－ジアミン（４６０ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ、収率４６％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：２３７．０／２３

５．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．０３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）．

【０１１９】

ステップ３：エタノール（６．００ｍＬ）及び水（６．００ｍＬ）中の３－ブロモ－５－クロロ－Ｎ１－メチル－ベンゼン－１，２－ジアミン（５７０ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、臭化シアン（５１３ｍｇ、４．８４ｍｍｏｌ、３５６μＬ、２．００当量）を添加した。得られた混合物を５０℃で１２時間撹拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウムでｐＨ８～９に調整し、酢酸エチル（３０．０ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、４－ブロモ－６－クロロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－アミン（４００ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ、収率６３％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：２６２．０／２６０．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝７．２９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ，２Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ）．

【０１２０】

ステップ４：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．００ｍＬ）中のトルエン（１０．０ｍＬ）中の４－ブロモ－６－クロロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－アミン（４００ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、１．００当量）、ヘキサン－２，５－ジオン（８７６ｍｇ、７．６８ｍｍｏｌ、９０１μＬ、５．００当量）、及び４－メチルベンゼンスルホン酸水和物（２９．２ｍｇ、１５４μｍｏｌ、０．１０当量）の混合物を、ディーン・スタークトラップを用いて１４５℃で２４時間撹拌した。混合物を濃縮してトルエンを除去し、残渣を水（３０．０ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（１５．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル２０％）によって精製して、４－ブロモ－６－クロロ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール（４００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、収率７７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：３３８．０／３４０．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．５７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９４（ｓ，２Ｈ），３．４６（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，６Ｈ）．

【０１２１】

ステップ５：ジオキサン（３．００ｍＬ）中の４－ブロモ－６－クロロ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール（１００ｍｇ、２９５μｍｏｌ、１．００当量）及び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（７５．０ｍｇ、２９５μｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２１．６ｍｇ、２９．５μｍｏｌ、０．１０当量）及び酢酸カリウム（７２．５ｍｇ、７３８μｍｏｌ、２．５０当量）を添加した。混合物を脱気し、窒素雰囲気下で、８０℃で１２時間撹拌した。混合物を水（１５．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル２０～３０％）によって精製して、６－クロロ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－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）ベンズイミダゾール（１０８ｍｇ、２６４μｍｏｌ、収率８９％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ－８２］$^{+}$：３０４．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝７．９７－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．９５（ｓ，２Ｈ），３．４７（ｓ，３Ｈ），１．９５（ｓ，６Ｈ），１．３２（ｓ，１２Ｈ）．

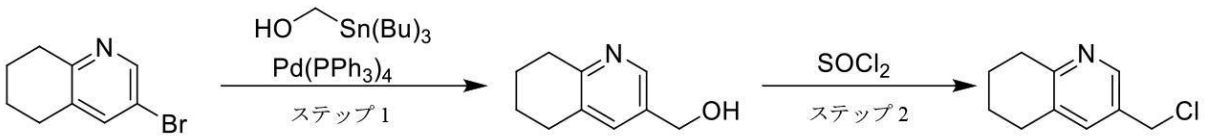
【０１２２】

ステップ６：ジオキサン（２．００ｍＬ）及び水（０．４０ｍＬ）中の６－クロロ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－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）ベンズイミダゾール（１０８ｍｇ、２８０μｍｏｌ、１．００当量）及び２－（４－ヨード－２－メチル－ピラゾール－３－イル）ベンゾニトリル（８６．６ｍｇ、２８０μｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２０．５ｍｇ、２８．０μｍｏｌ、０．１０当量）及び炭酸ナトリウム（５９．４ｍｇ、５６０μｍｏｌ、２．００当量）を添加した。混合物を窒素で脱気し、窒素雰囲気下で、８０℃で１２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル２０～３０％）によって精製して、２－［４－［６－クロロ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］－２－メチル－ピラゾール－３－イル］ベンゾニトリル、中間体Ｍ（５０．０ｍｇ、１０８μｍｏｌ、収率３９％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］⁻：４４１．２．

【０１２３】

中間体Ｎ

【化２０】



中間体Ｎ

ステップ１：ジオキサン（２．００ｍＬ）中の３－ブロモ－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン（１４０ｍｇ、６６０μｍｏｌ、１．００当量）、トリブチルスタンニルメタノール（４２４ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、２．００当量）、及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（７６．３ｍｇ、６６．０μｍｏｌ、０．１０当量）の混合物を脱気し、窒素雰囲気下で、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル１：１００）によって精製して、５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イルメタノール（６５．０ｍｇ、３３９μｍｏｌ、収率５１％）を無色の油として得た。

【０１２４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$） δ＝８．１０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），４．５３（ｓ ｂｒ，３Ｈ），２．７８－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．６５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７９－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．６６（ｂｒ ｓ，２Ｈ）．

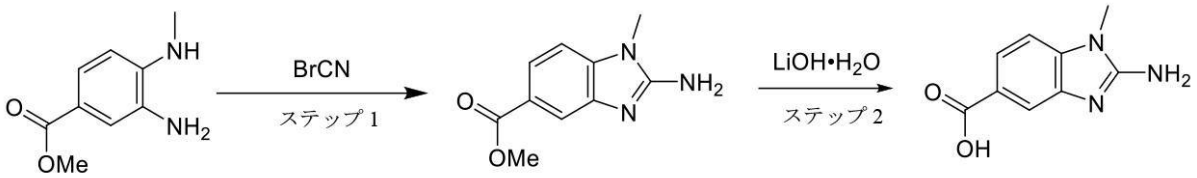
【０１２５】

ステップ２：ジクロロメタン（０．５０ｍＬ）中の５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イルメタノール（４０．０ｍｇ、２４６μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、塩化チオニル（５８．３ｍｇ、４９０μｍｏｌ、３５．６μＬ、２．００当量）及びジメチルホルムアミド（０．０５ｍＬ）を添加した。混合物を０℃で２時間撹拌し、続いて、２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、３－（クロロメチル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン、中間体Ｎ（３０．０ｍｇ、１６５μｍｏｌ、収率６７％）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ［Ｍ＋１］$^+$＝１８２．２．

【０１２６】

中間体Ｏ

【化２１】



中間体Ｏ

ステップ１：ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のメチル３－アミノ－４－（メチルアミノ）ベンゾエート（５００ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＢｒＣＮ（５８８ｍｇ、５．５５ｍｍｏｌ、４０８μＬ、２．００当量）をゆっくりと添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を酢酸エチル（１０ｍＬ）で粉砕した。固体を濾過によって収集し、真空中で乾燥させて、メチル２－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート（８７０ｍｇ、粗製）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$＝２０６．０．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝１２．７４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．９１（ｓ，２Ｈ），７．９３－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ）．

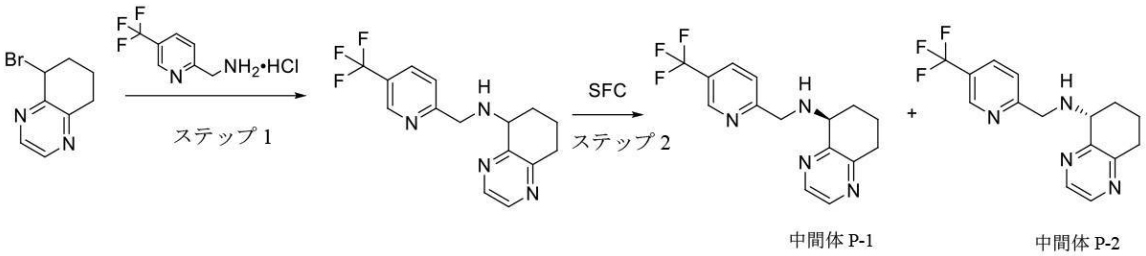
【０１２７】

ステップ２：ＭｅＯＨ（８ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（２ｍＬ）中のメチル２－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_{2}$Ｏ（４０９ｍｇ、９．７５ｍｍｏｌ、５．００当量）を添加した。混合物を７０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、ｐＨを１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で３に調整し、沈殿物を濾過によって収集し、真空中で乾燥させて、２－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボン酸、中間体Ｏ（１５０ｍｇ、７８５μｍｏｌ、収率４０．３％）を赤色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$＝１９２．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝７．７２（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ）．

【０１２８】

中間体Ｐ－１及びＰ－２

【化２２】



中間体 P-1　　中間体 P-2

ステップ１：ジメチルホルムアミド（１５．０ｍＬ）中の５－ブロモ－５，６，７，８－テトラヒドロキノキサリン（６２５ｍｇ、１．００当量）、［５－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］メタンアミン塩酸塩（７４８ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ、１．０２当量）及び炭酸カリウム（１．６２ｇ、１１．７ｍｍｏｌ、４．００当量）の混合物を脱気し、窒素雰囲気下で、４０℃で２時間撹拌した。混合物を酢酸エチル（３０．０ｍＬ×３）で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（中性条件）によって精製して、Ｎ－［［５－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］メチル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノキサリン－５－アミン（１５０ｍｇ、収率４８．０％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ

Ｉ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝３０９．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）　δ＝８．８５（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，２Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．９６（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０４－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．８１（ｍ，２Ｈ）

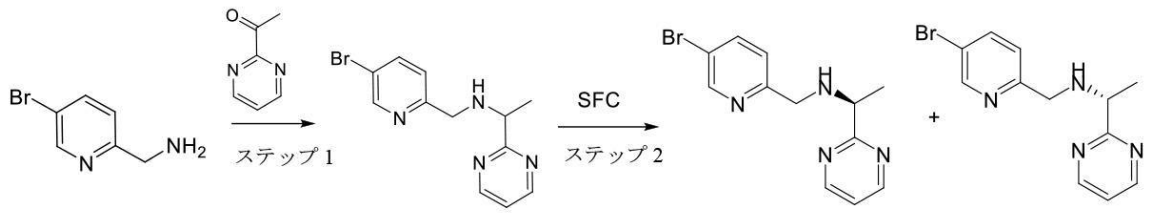
【０１２９】

ステップ２：ラセミＮ－［［５－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］メチル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノキサリン－５－アミン（１５０ｍｇ）を、ＳＦＣ（条件：カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ（２５０ｍｍ*３０ｍｍ、５ｕｍ）；移動相：［ＡＣＮ／ＩＰＡ（０．１％NH_3H_2O）］；Ｂ％：２０％～２０％、６分）によって分離して、ピーク１（５Ｓ）－Ｎ－［［５－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］メチル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノキサリン－５－アミン、中間体Ｐ－１（５０．０ｇ、収率２８．２％、純度８４．６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝３０９．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）　δ＝８．８５（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，２Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝１．８，８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．９９－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．７９（ｍ，２Ｈ）及び白色の固体としてピーク２（５Ｒ）－Ｎ－［［５－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］メチル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノキサリン－５－アミン、中間体Ｐ－２（（５０ｍｇ、収率２６．７％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝３０９．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）　δ＝８．８５（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，２Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝１．７，８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），３．９６（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０６－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８０（ｍ，２Ｈ）．

【０１３０】

中間体Ｒ－１及びＲ－２

【化２３】



中間体 R-1　　中間体 R-2

ステップ１：ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の（５－ブロモ－２－ピリジル）メタンアミン（１．６０ｇ、８．５５ｍｍｏｌ、１．０当量）及び１－ピリミジン－２－イルエタノン（１．２５ｇ、１０．３ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、酢酸カリウム（１．２６ｇ、１２．８ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２．７２ｇ、１２．８ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加し、混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ｐＨをＨＣｌ（水溶液、１．０Ｍ）で約４に調整した。混合物をジクロロメタン（５０ｍＬ×２）で洗浄した。次いで、水相を水酸化ナトリウム（水溶液、１０％）でｐＨ９に塩基性化し、ジクロロメタン（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、Ｎ－［（５－ブロモ－２－ピリジル）メチル］－１－ピリミジン－２－イル－エタンアミン（２．１２ｇ、７．２３ｍｍｏｌ、収率８４．５％）を黄色の油として得た。

【０１３１】

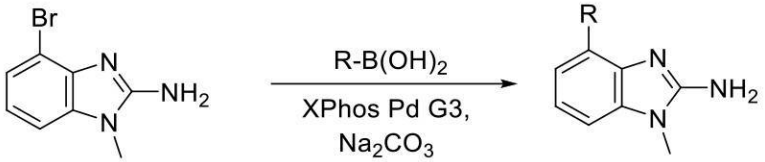
ステップ２：ラセミＮ－［（５－ブロモ－２－ピリジル）メチル］－１－ピリミジン－

２－イル－エタンアミンを、分取ＳＦＣ（カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（２５０ｍｍ*３０ｍｍ、１０ｕｍ）；移動相：［０．１％NH_3H_2O　ＥＴＯＨ］；Ｂ％：４０％～４０％、４分）によって分離して、ピーク１（Ｓ）－Ｎ－（（５－ブロモピリジン－２－イル）メチル）－１－（ピリミジン－２－イル）エタン－１－アミン、中間体Ｒ－１、ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝２９３．１及びピーク２（Ｒ）－Ｎ－（（５－ブロモピリジン－２－イル）メチル）－１－（ピリミジン－２－イル）エタン－１－アミン、中間体Ｒ－２、ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，Ｍ＋１）：ｍ／ｚ＝２９３．１を得た

【０１３２】

ライブラリ実施例１－１～１－８４の調製のための一般的カップリング方法

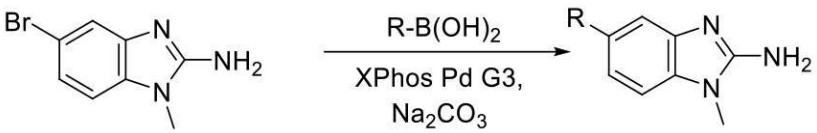
【化２４】



カップリング方法１－Ａ（ＣＭ１－Ａ）：乾燥ジオキサン（１００ｍｇの生成物当たり約０．７ｍＬ）中のボロン酸塩又はボロン酸（１．５当量）、４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１当量）の混合物に、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（０．０５当量）（ジオキサン中０．２Ｍ溶液として）及び炭酸ナトリウム（２．５当量）（水中１Ｍストック溶液として）を不活性雰囲気下で添加した。反応混合物を密封し、１００℃で１６時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、ｐＨ約７まで滴下で、ＴＦＡで処理した。混合物を減圧下で蒸発させ、残渣をＤＭＳＯ（１００ｍｇの生成物当たり約１ｍＬ）中に溶解した。ＤＭＳＯ溶液を、ＳｉｌｉａＭｅｔＳ　ＤＭＴスカベンジャーで処理し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（ＤＩ水／メタノール（＋０．０５％NH_4OH））によって精製して、生成物を得た。

【０１３３】

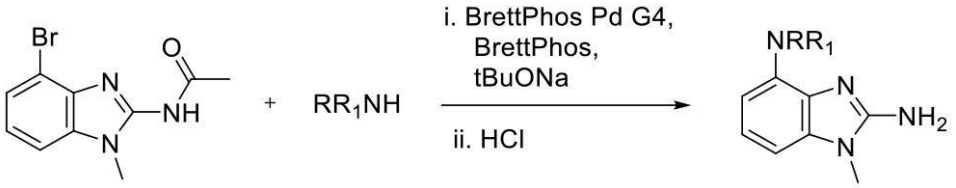
【化２５】



カップリング方法１－Ｂ（ＣＭ１－Ｂ）：乾燥ジオキサン（１００ｍｇの生成物当たり約０．７ｍＬ）中のボロン酸塩又はボロン酸（１．５当量）、５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－アミン（１当量）の混合物に、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（０．０５当量）（ジオキサン中０．２Ｍ溶液として）及び炭酸ナトリウム（２．５当量）（水中１Ｍストック溶液として）を不活性雰囲気下で添加した。反応混合物を密封し、１００℃で１６時間加熱し、混合物を周囲温度に冷却し、ｐＨ約７まで滴下で、ＴＦＡで処理した。混合物を減圧下で蒸発させ、残渣をＤＭＳＯ（１００ｍｇの生成物当たり約１ｍＬ）中に溶解した。ＤＭＳＯ溶液を、ＳｉｌｉａＭｅｔＳ　ＤＭＴスカベンジャーで処理し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（ＤＩ水／メタノール（＋０．０５％NH_4OH））によって精製して、生成物を得た。

【０１３４】

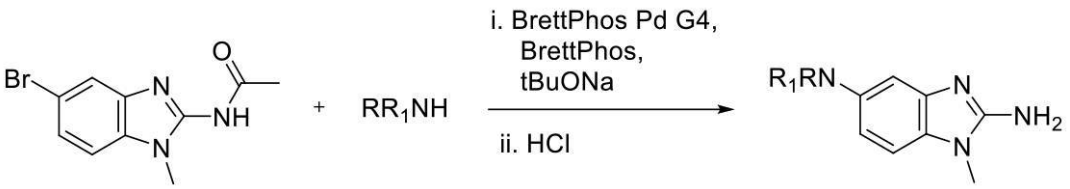
【化２６】



カップリング方法１－Ｃ（ＣＭ１－Ｃ）：乾燥ジオキサン（１００ｍｇの生成物当たり約０．５ｍＬ）中の中間体Ａ（１当量）及びアミン（１．３当量）の混合物に、ＢｒｅｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（ジオキサン中ストック溶液として０．１当量、１００ｍｇの生成物当たり約０．０５ｍＬ）、ＢｒｅｔＰｈｏｓ（ジオキサン中のストック溶液として０．１当量、１００ｍｇの生成物当たり約０．０５ｍＬ）、及びｔ－ＢｕＯＮａ（ＴＨＦ中のストック溶液として２．５当量、１００ｍｇの生成物当たり約０．１５ｍＬ）を不活性雰囲気下で添加した。反応混合物を密封し、１００℃で１５時間振盪しながら加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、真空中で乾燥するまで濃縮した。残渣を、濃縮ＨＣｌ－ＭｅＯＨ混合物水溶液で処理し（１：６、４ｍＬ）、反応完了まで５０℃で加熱し（ＬＣＭＳ対照、１６～４８時間）、室温まで冷却し、減圧下で乾燥するまで蒸発させた。残渣をＤＭＳＯ（１００ｍｇの生成物当たり約１ｍＬ）中に溶解し、得られた溶液をＳｉｌｉａＭｅｔＳ　ＤＭＴスカベンジャーで処理し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（ＤＩ水／メタノール（＋０．０５％NH_4OH））によって精製して、生成物を得た。

【０１３５】

【化２７】



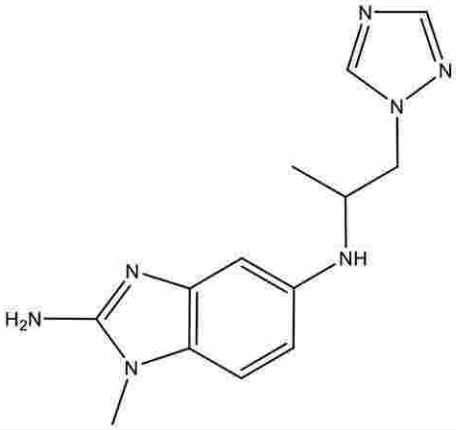
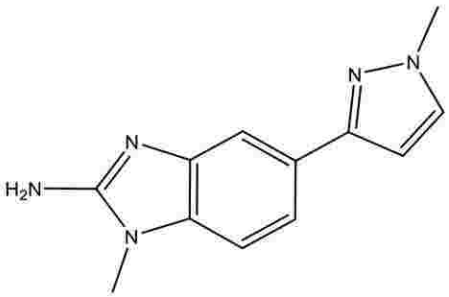
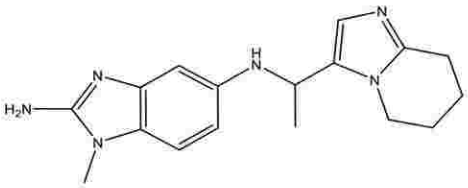
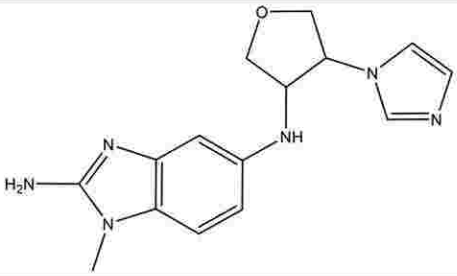
カップリング方法１－Ｄ（ＣＭ１－Ｄ）：乾燥ジオキサン（１００ｍｇの生成物当たり約０．５ｍＬ）中の中間体Ｂ（１当量）及びアミン（１．３当量）の混合物に、ＢｒｅｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（ジオキサン中ストック溶液として０．１当量、１００ｍｇの生成物当たり約０．０５ｍＬ）、ＢｒｅｔＰｈｏｓ（ジオキサン中のストック溶液として０．１当量、１００ｍｇの生成物当たり約０．０５ｍＬ）、及びｔ－ＢｕＯＮａ（ＴＨＦ中のストック溶液として２．５当量、１００ｍｇの生成物当たり約０．１５ｍＬ）を不活性雰囲気下で添加した。反応混合物を密封し、１００℃で１５時間振盪しながら加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、真空中で乾燥するまで濃縮した。残渣を、濃縮ＨＣｌ－ＭｅＯＨ混合物水溶液で処理し（１：６、４ｍＬ）、反応完了まで　５０℃で加熱し（ＬＣＭＳ対照、１６～４８時間）、室温まで冷却し、減圧下で乾燥するまで蒸発させた。残渣をＤＭＳＯ（１００ｍｇの生成物当たり約１ｍＬ）中に溶解し、得られた溶液をＳｉｌｉａＭｅｔＳ　ＤＭＴスカベンジャーで処理し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（ＤＩ水／メタノール（＋０．０５％NH_4OH））によって精製して、生成物を得た。

【０１３６】

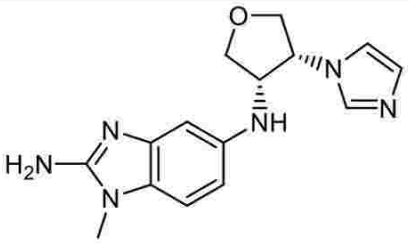
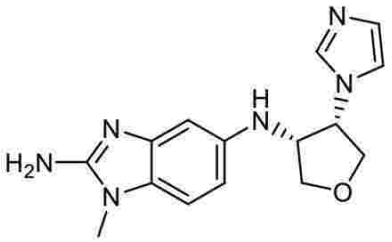
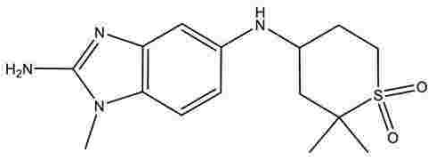
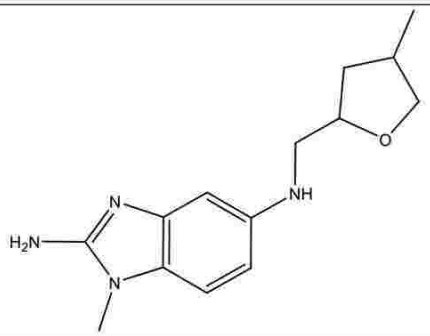
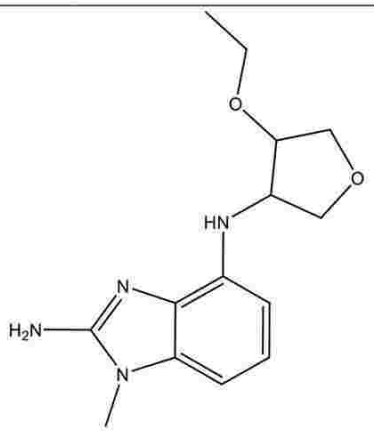
上に提供される反応スキーム、本明細書に開示されるカップリング方法ＣＭ１－Ａ、ＣＭ１－Ｂ、ＣＭ１－Ｃ、及びＣＭ１－Ｄ並びに中間体の教示に従って、実施例１－１～１－８４を、表１に示されるように、又は類似の方法を使用して調製した。

【表１－１】

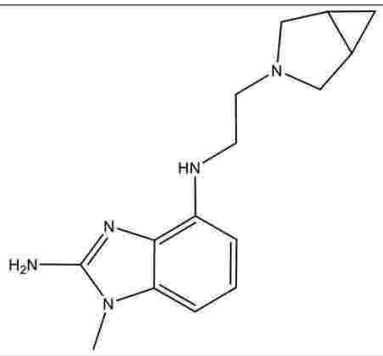
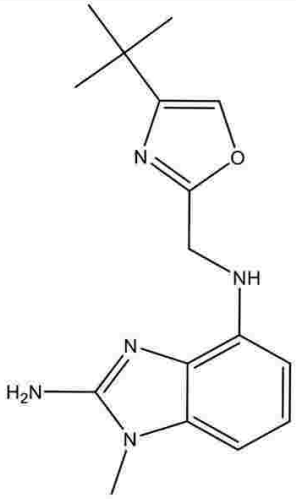
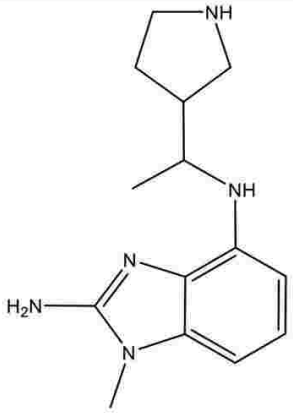
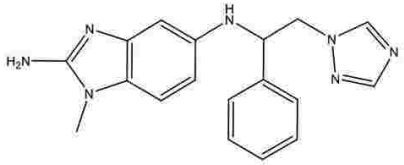
表１

実施例	構造	カップリング方法	収率、%	化合物名及び特性
1-1		CM1-D	5	*rac*-*N*5-(1-(1*H*-トリアゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,5-ジアミン。LCMS $[M+1]^+ = 272.2$
1-2		CM1-B	59	1-メチル-5-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2-アミン。LCMS $[M+1]^+ = 228.1$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 2H), 7.74 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).
1-3		CM1-D	2	*rac*-1-メチル-*N*5-(1-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル)エチル)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2,5-ジアミン。LCMS $[M+1]^+ = 311.2$
1-4		CM1-D	4	*rac*-*N*5-((3*R*,4*S*)-4-(1*H*-イミダゾール-1-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,5-ジアミン。LCMS $[M+1]^+ = 299.2$

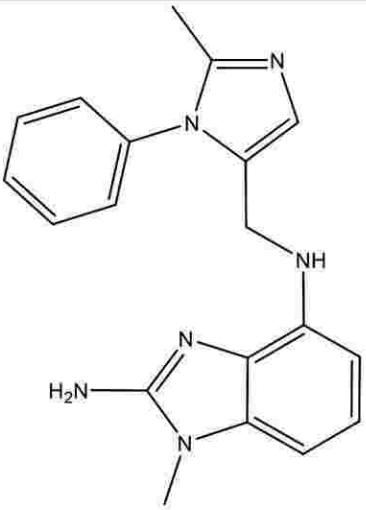
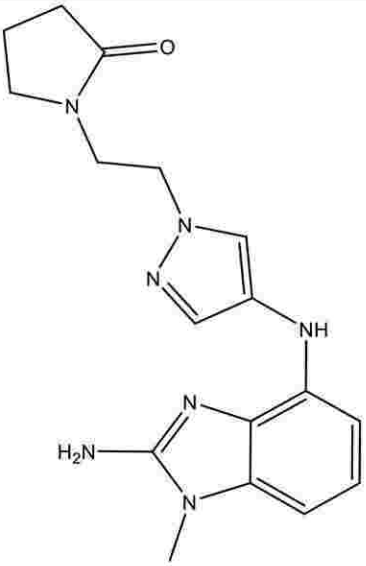
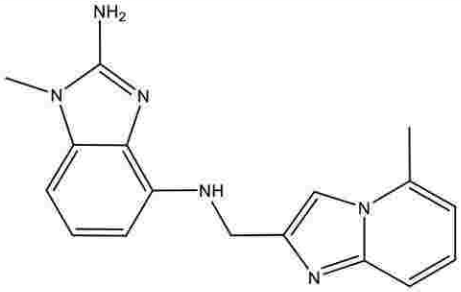
【表１－２】

1-4a				N5-((3S,4R)-4-(1H-イミダゾール-1-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2,5-ジアミン
1-4b				N5-((3R,4S)-4-(1H-イミダゾール-1-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2,5-ジアミン
1-5		CM1-D	2	*rac*-4-((2-アミノ-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)アミノ)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2*H*-チオピラン 1,1-ジオキシド。 LCMS $[M+1]^+ = 323.3$
1-6		CM1-D	13	1-メチル-*N*5-((4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,5-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 261.2$
1-7		CM1-C	14	*rac*-*N*4-((3*R*,4*S*)-4-エトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 277.2$

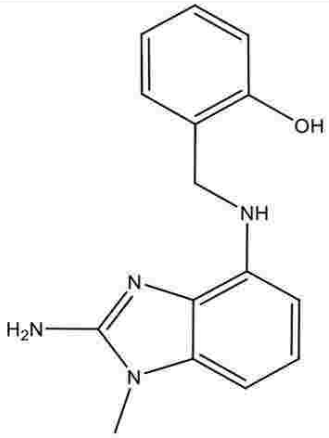
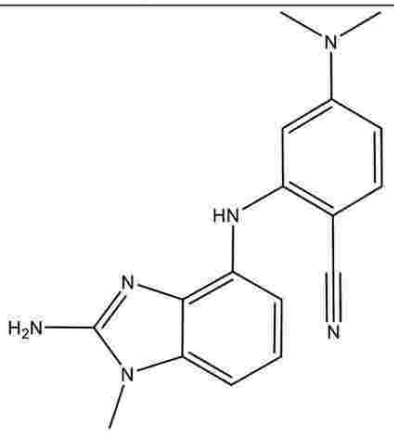
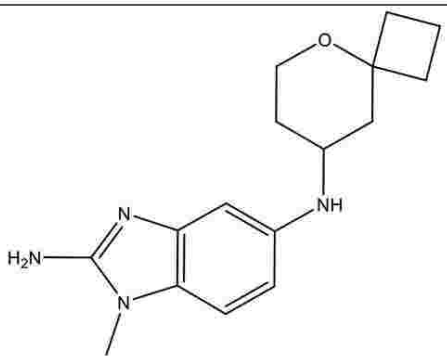
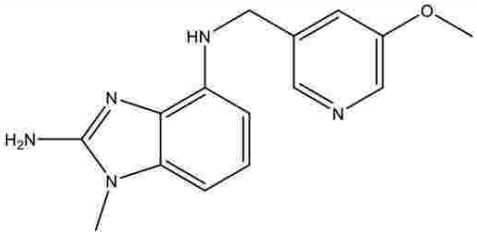
【表１－３】

1-8		CM1-C	14	*N*4-(2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)エチル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 272.2$
1-9		CM1-C	6	*N*4-((4-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 300.2$
1-10		CM1-C	2	*rac*-1-メチル-*N*4-(1-(ピロリジン-3-イル)エチル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 206.2$
1-11		CM1-D	1	*rac*-(R)-1-メチル-N5-(1-フェニル-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,5-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 334.2$

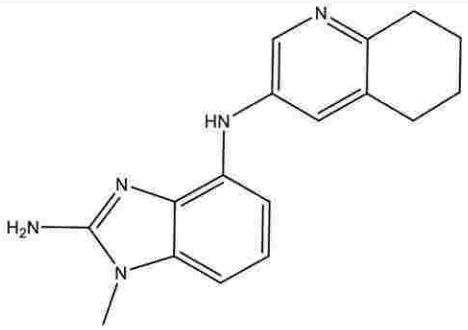
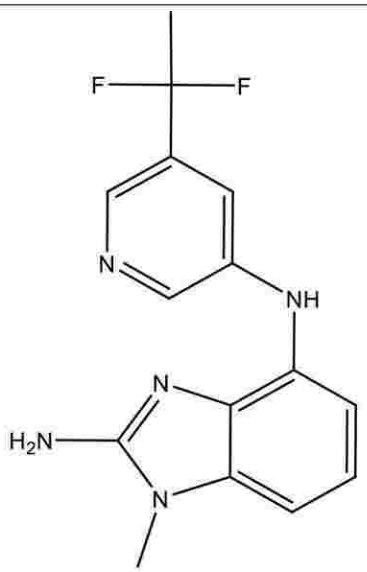
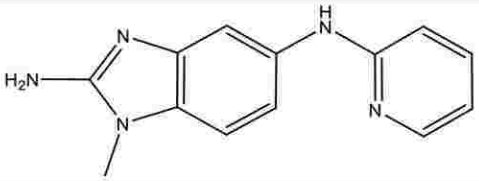
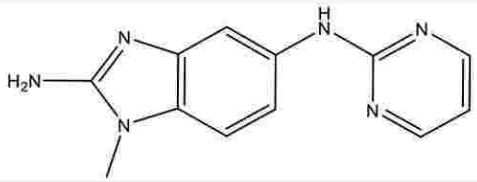
【表１－４】

1-12		CM1-C	14	1-メチル-*N*4-((2-メチル-1-フェニル-1*H*-イミダゾール-5-イル)メチル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 333.2$
1-13		CM1-C	11	1-(2-(4-((2-アミノ-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-4-イル)アミノ)-1*H*-ピラゾール-1-イル)エチル)ピロリジン-2-オン。 LCMS $[M+1]^+ = 340.2$
1-14		CM1-C	8	1-メチル-*N*4-((5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 307.2$

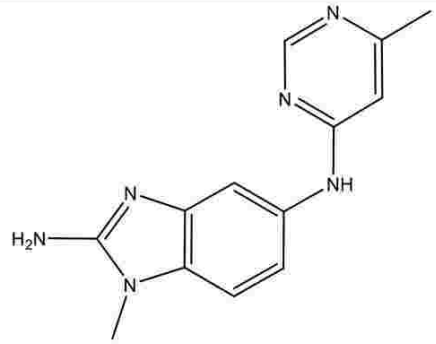
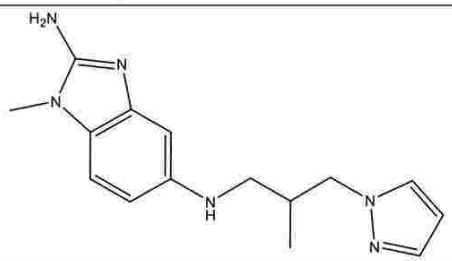
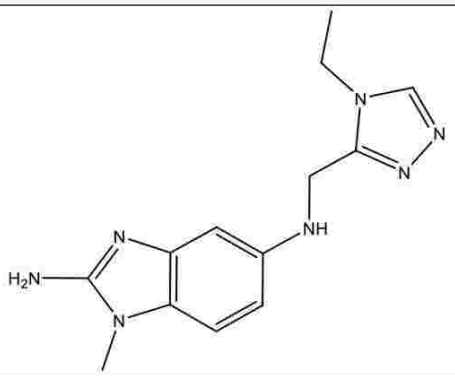
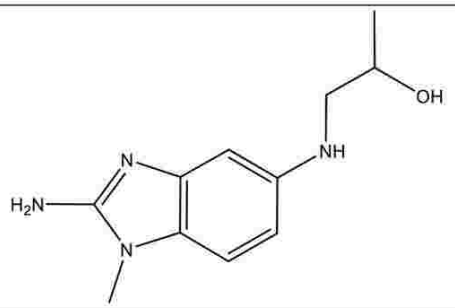
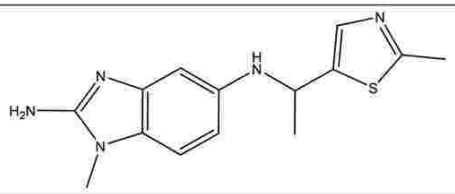
【表１－５】

1-15		CM1-C	7	2-(((2-アミノ-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-4-イル)アミノ)メチル)フェノール。 LCMS $[M+1]^+ = 269.2$
1-16		CM1-C	11	2-((2-アミノ-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-4-イル)アミノ)-4-(ジメチルアミノ)ベンゾニトリル。 LCMS $[M+1]^+ = 307.4$
1-17		CM1-D	9	*rac*-1-メチル-*N*5-(5-オキサスピロ[3.5]ノナン-8-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,5-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 287.2$
1-18		CM1-C	4	*N*4-((5-メトキシピリジン-3-イル)メチル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 284.1$

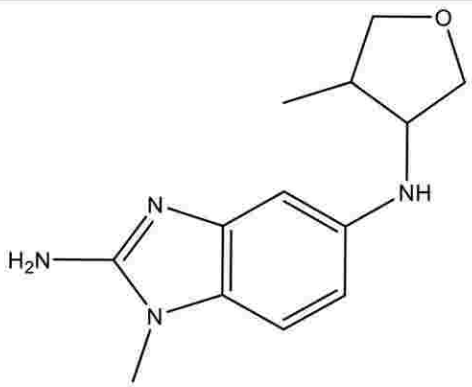
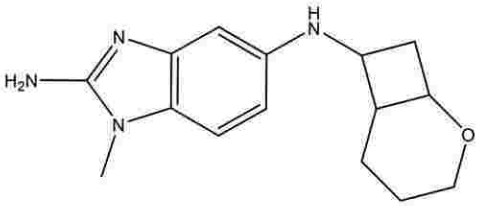
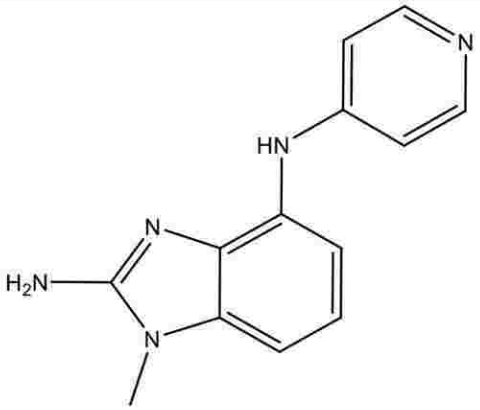
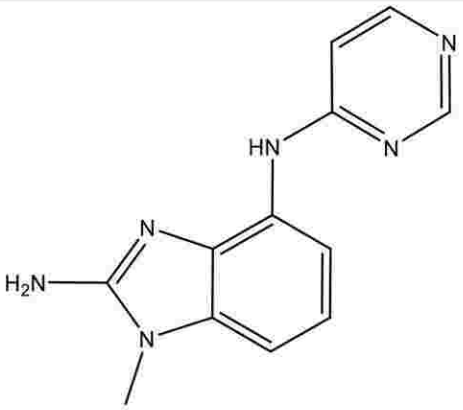
【表１－６】

1-19		CM1-C	46	1-メチル-*N*4-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 294.2$
1-20		CM1-C	21	*N*4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-3-イル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 304.2$
1-21		CM1-D	29	1-メチル-*N*5-(ピリジン-2-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,5-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 240.2$
1-22		CM1-D	18	1-メチル-*N*5-(ピリミジン-4-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,5-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 241.2$
1-23		CM1-D	19	1-メチル-*N*5-(ピリミジン-2-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,5-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 241.2$

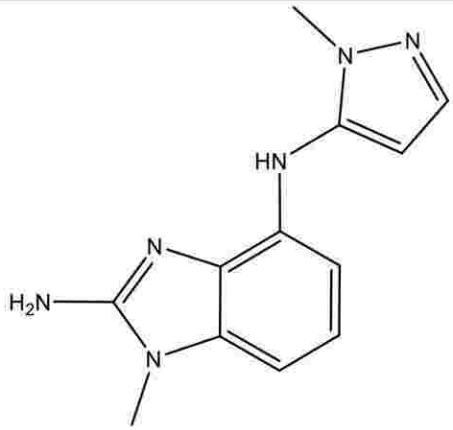
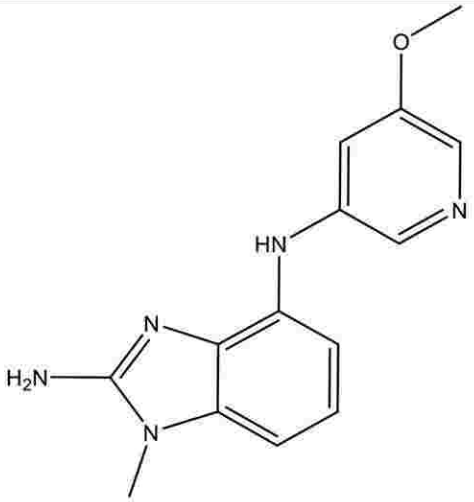
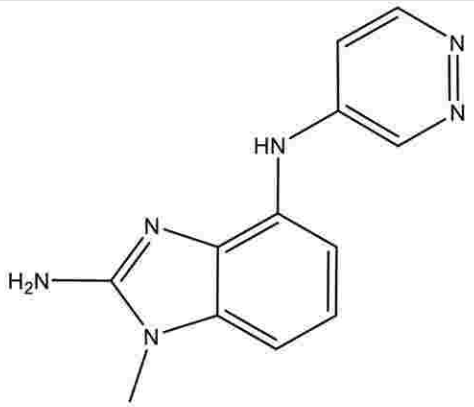
【表１－７】

1-24		CM1-D	2	1-メチル-*N*5-(6-メチルピリミジン-4-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,5-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 255.2$
1-25		CM1-D	8	*rac*-(1-メチル-*N*5-(2-メチル-3-(1*H*-ピラゾール-1-イル)プロピル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,5-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 285.2$
1-26		CM1-D	3	*N*5-((4-エチル-4*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,5-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 272.2$
1-27		CM1-D	19	*rac*-1-((2-アミノ-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)アミノ)プロパン-2-オール。 LCMS $[M+1]^+ = 221.2$
1-28		CM1-D	4	*rac*-1-メチル-N5-(1-(2-メチルチアゾール-5-イル)エチル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,5-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 288.2$

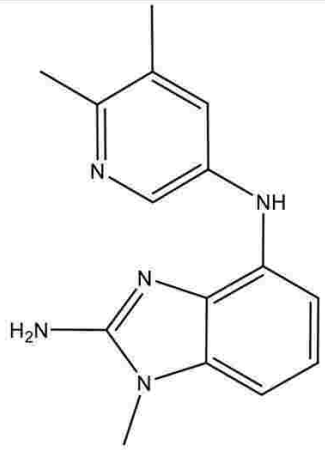
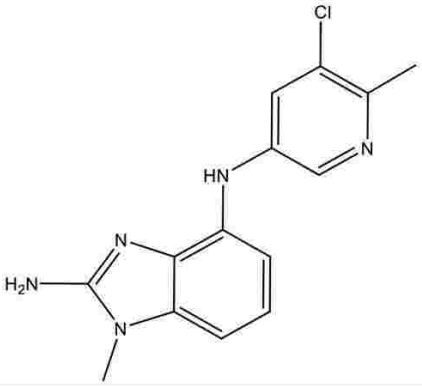
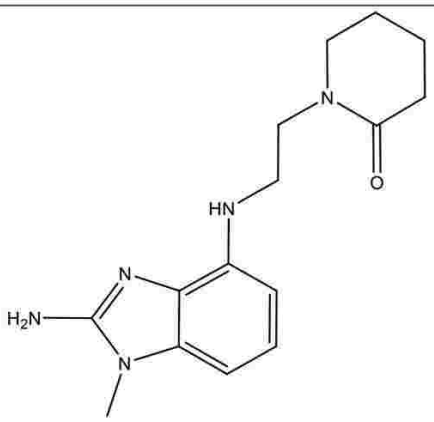
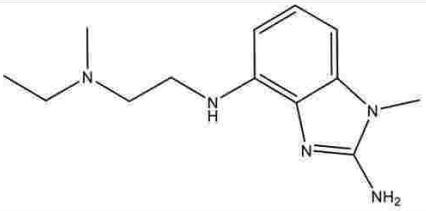
【表１－８】

1-29		CM1-D	2	1-メチル-*N*5-(4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,5-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 247.2$
1-30		CM1-D	3	*N*5-(2-オキサビシクロ[4.2.0]オクタン-7-イル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,5-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 273.4$
1-31		CM1-C	37	1-メチル-*N*4-(ピリジン-4-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 240.0$
1-32		CM1-C	27	1-メチル-*N*4-(ピリミジン-4-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 241.1$

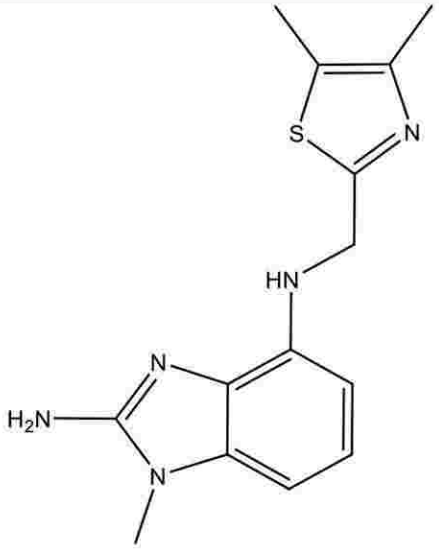
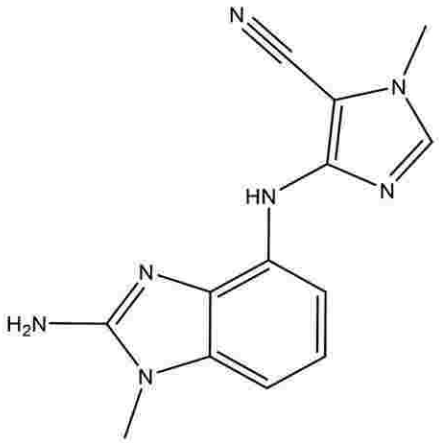
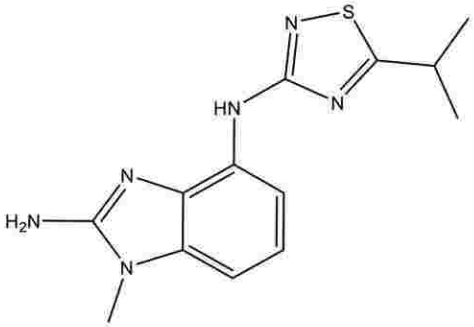
【表１－９】

1-33		CM1-C	27	1-メチル-*N*4-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 243.2$
1-34		CM1-C	9	*N*4-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 270.1$
1-35		CM1-C	12	1-メチル-*N*4-(ピリダジン-4-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 241.0$

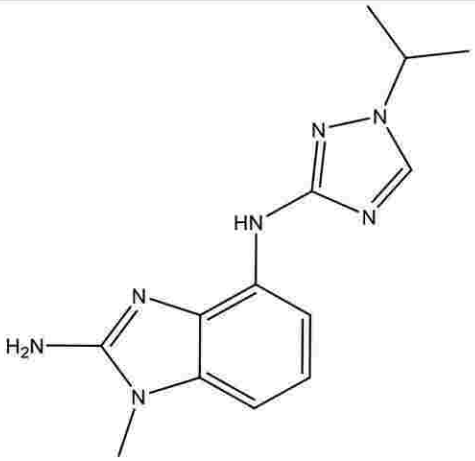
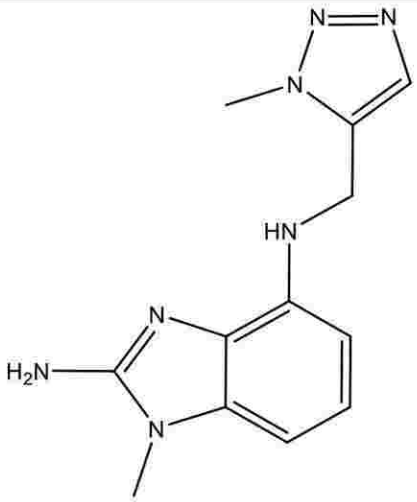
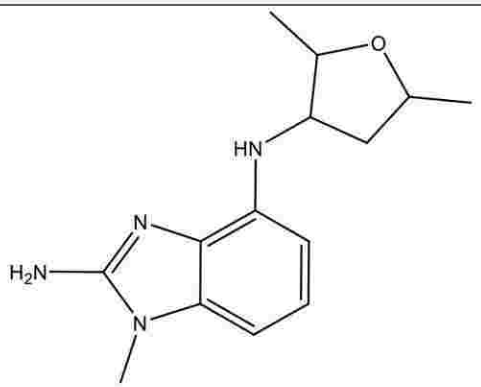
【表１－１０】

1-36		CM1-C	31	*N*4-(5,6-ジメチルピリジン-3-イル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 268.2$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.81 - 6.77 (m, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 2H), 6.25 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
1-37		CM1-C	24	*N*4-(5-クロロ-6-メチルピリジン-3-イル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 288.2$
1-38		CM1-C	5	1-(2-((2-アミノ-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-4-イル)アミノ)エチル)ピペリジン-2-オン。 LCMS $[M+1]^+ = 288.1$
1-39		CM1-C	13	*N*4-(2-(エチル(メチル)アミノ)エチル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 248.4$

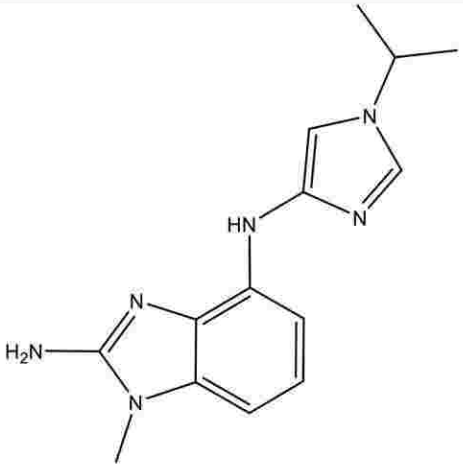
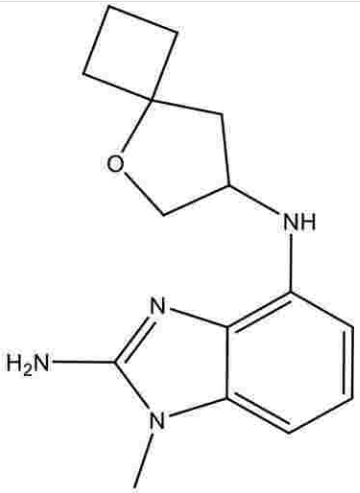
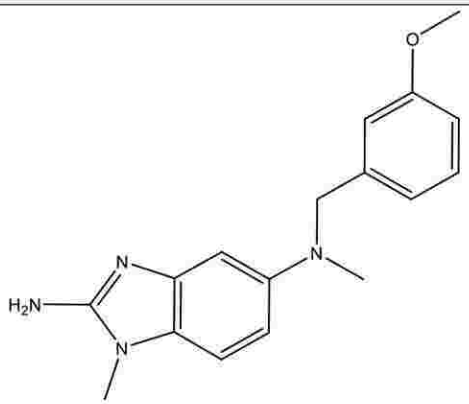
【表１－１１】

1-40		CM1-C	21	*N*4-((4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)メチル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 288.2$
1-41		CM1-C	8	4-((2-アミノ-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-4-イル)アミノ)-1-メチル-1*H*-イミダゾール-5-カルボニトリル。 LCMS $[M+1]^+ = 268.0$
1-42		CM1-C	26	*N*4-(5-イソプロピル-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 289.0$

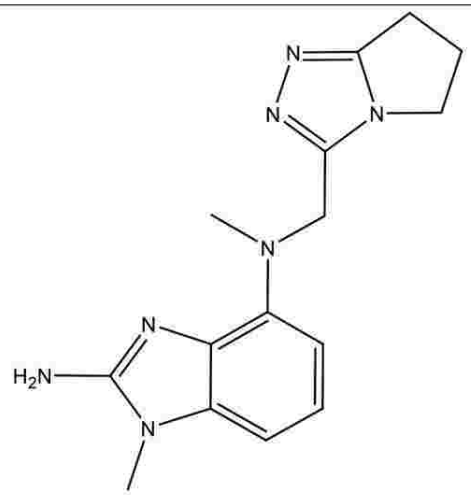
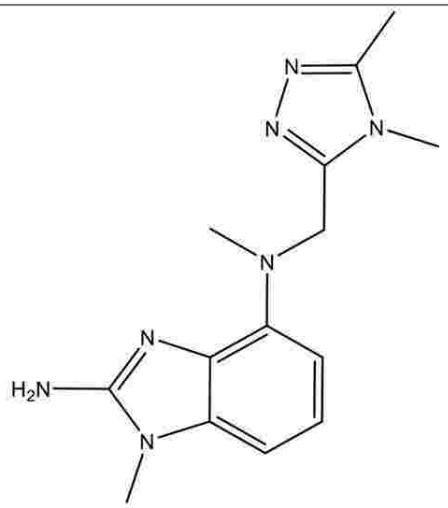
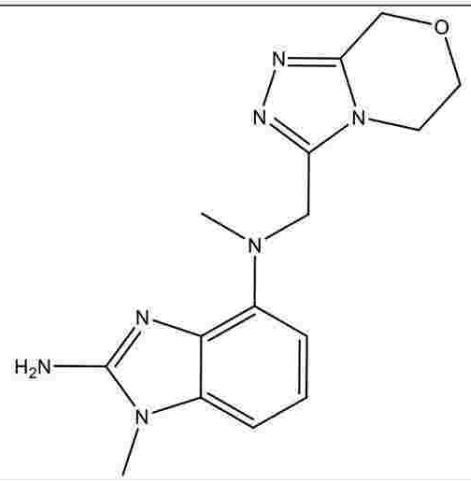
【表１－１２】

1-43		CM1-C	8	*N*4-(1-イソプロピル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 272.2$
1-44		CM1-C	7	1-メチル-*N*4-((1-メチル-1*H*-1,2,3-トリアゾール-5-イル)メチル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 258.2$
1-45		CM1-C	2	*N*4-(2,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 261.2$

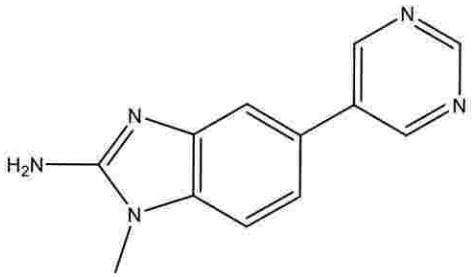
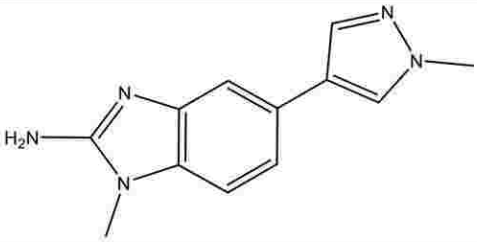
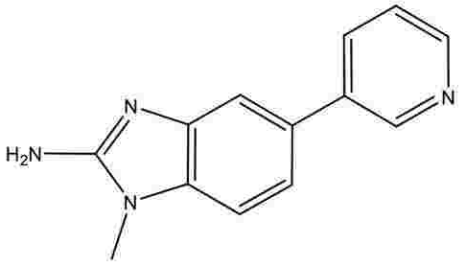
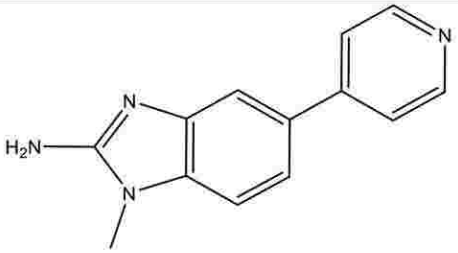
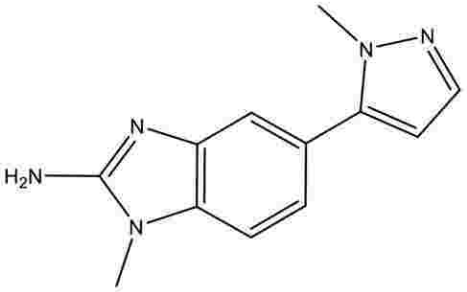
【表１－１３】

1-46		CM1-C	8	*N*4-(1-イソプロピル-1*H*-イミダゾール-4-イル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 271.2$
1-47		CM1-C	5	*rac*-(1-メチル-*N*4-(5-オキサスピロ[3.4]オクタン-7-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 273.2$
1-48		CM1-C	33	*N*5-(3-メトキシベンジル)-*N*5,1-ジメチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,5-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 297.1$

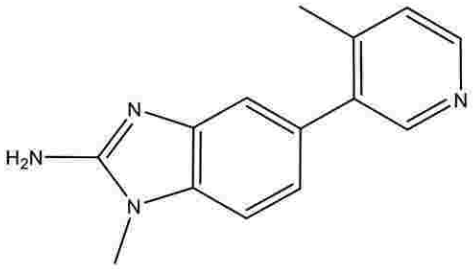
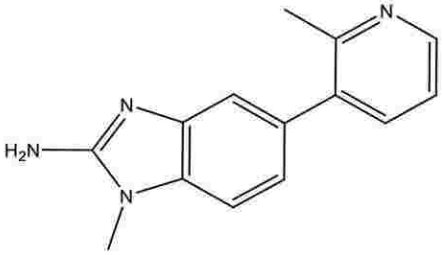
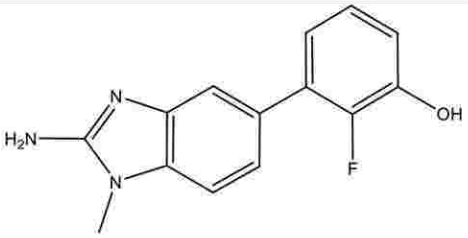
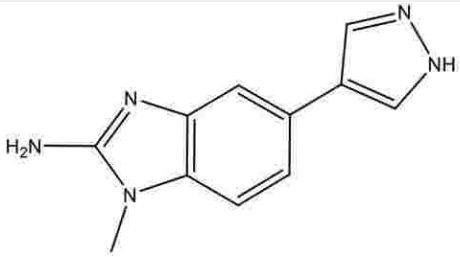
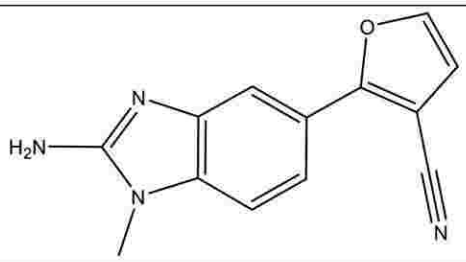
【表１－１４】

1-49		CM1-C	4	*N*4-((6,7-ジヒドロ-5*H*-ピロロ[2,1-*c*][1,2,4]トリアゾール-3-イル)メチル)-*N*4,1-ジメチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 298.2$
1-50		CM1-C	32	*N*4-((4,5-ジメチル-4*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル)-*N*4,1-ジメチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン。 LCMS $[M+1]^+ = 286.0$
1-51		CM1-C	14	*N*4-((5,6-ジヒドロ-8*H*-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-c][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-*N*4,1-ジメチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 314.2$

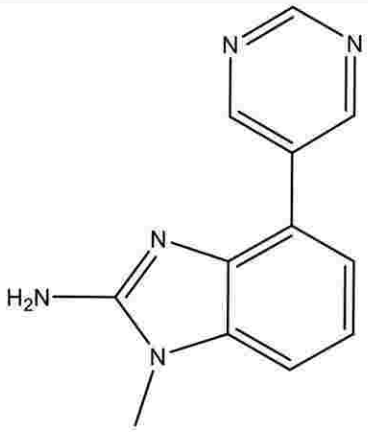
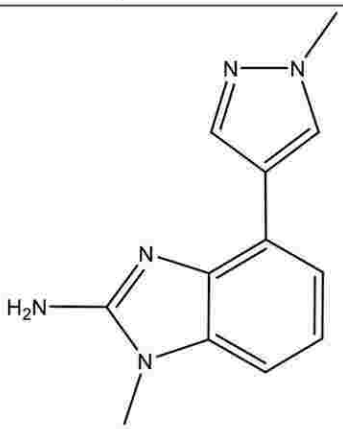
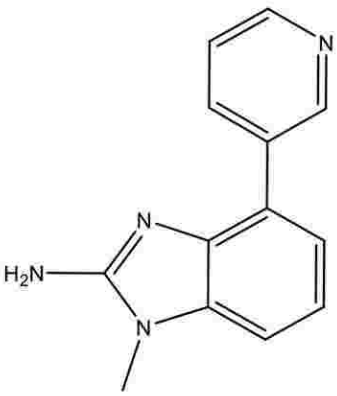
【表１－１５】

1-52		CM1-B	36	1-メチル-5-(ピリミジン-5-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2-アミン。 LCMS $[M+1]^+ = 226.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 2H), 6.49 (s, 2H), 3.54 (s, 3H).
1-53		CM1-B	24	1-メチル-5-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2-アミン。 LCMS $[M+1]^+ = 228.1$
1-54		CM1-B	34	1-メチル-5-(ピリジン-3-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2-アミン。 LCMS $[M+1]^+ = 225.0$
1-55		CM1-B	2	1-メチル-5-(ピリジン-4-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2-アミン。 LCMS $[M+1]^+ = 225.2$
1-56		CM1-B	54	1-メチル-5-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2-アミン。 LCMS $[M+1]^+ = 228.1$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.99 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (s, 3H).

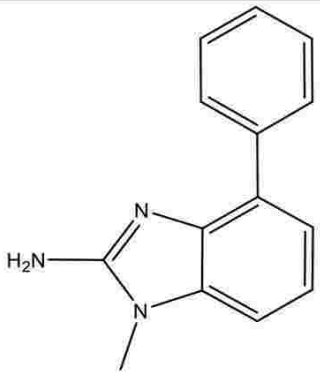
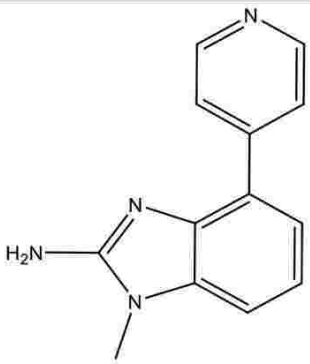
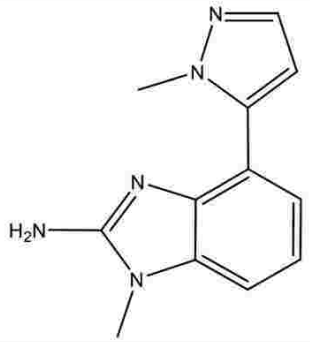
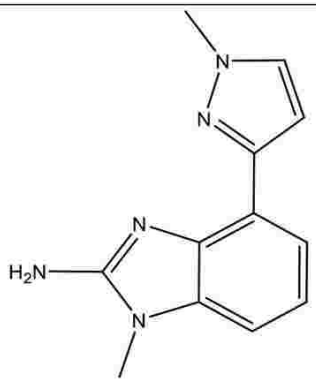
【表１－１６】

1-57		CM1-B	42	1-メチル-5-(4-メチルピリジン-3-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2-アミン。 LCMS $[M+1]^+$ = 239.1. 1H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 - 8.26 (m, 2H), 7.27 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
1-58		CM1-B	32	1-メチル-5-(2-メチルピリジン-3-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2-アミン。 LCMS $[M+1]^+$ = 239.2
1-59		CM1-B	26	3-(2-アミノ-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)-2-フルオロフェノール。 LCMS $[M+1]^+$ = 258.2
1-60		CM1-B	39	1-メチル-5-(1*H*-ピラゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2-アミン。 LCMS $[M+1]^+$ = 214.0
1-61		CM-1B	19	2-(2-アミノ-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)フラン-3-カルボニトリル。 LCMS $[M+1]^+$ = 239.2

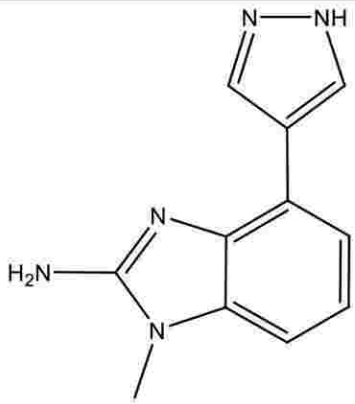
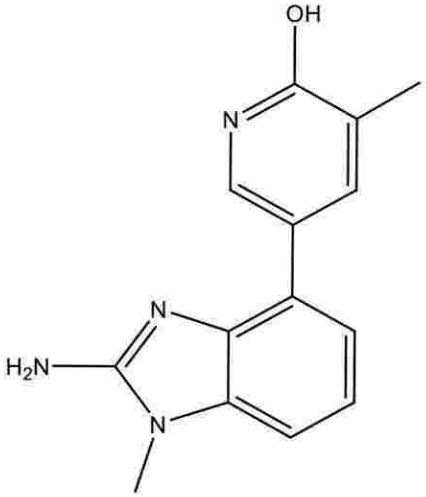
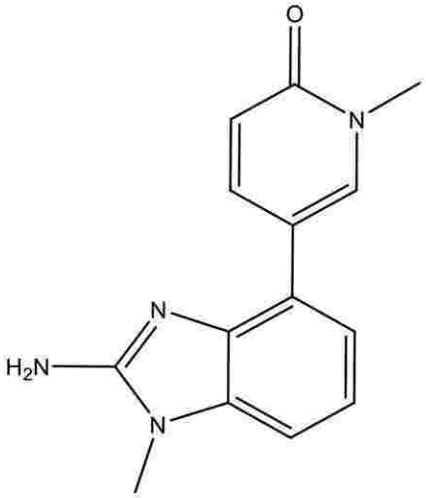
【表１－１７】

1-62		CM-1A	14	1-メチル-4-(ピリミジン-5-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2-アミン。 LCMS $[M+1]^+ = 226.2$
1-63		CM-1A	28	1-メチル-4-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2-アミン。 LCMS $[M+1]^+ = 228.2$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.92 - 6.81 (m, 1H), 6.42 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (s, 3H).
1-64		CM-1A	46	1-メチル-4-(ピリジン-3-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2-アミン LCMS $[M+1]^+ = 225.1$. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.46 (dt, *J* = 4.7, 2.3 Hz, 1H), 8.41 (dt, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 3.52 (s, 3H).

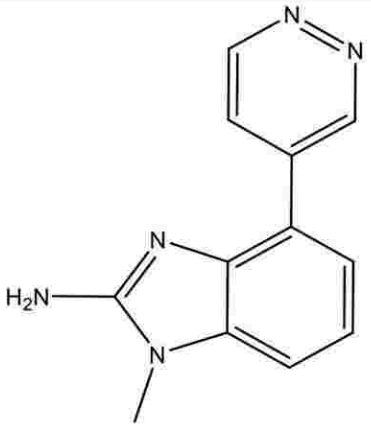
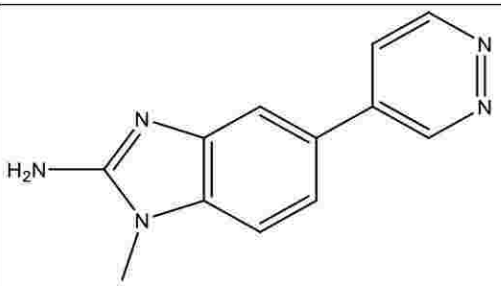
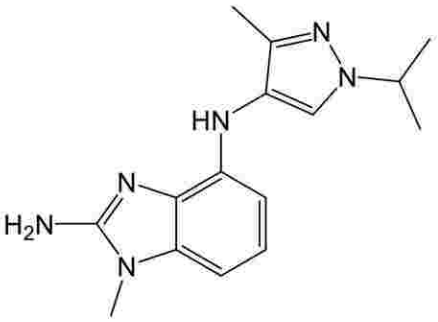
【表１－１８】

1-65		CM1-A	50	1-メチル-4-フェニル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2-アミン。 LCMS $[M+1]^+ = 224.2$.
1-66		CM1-A	46	1-メチル-4-(ピリジン-4-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2-アミン LCMS $[M+1]^+ = 225.1$
1-67		CM1-A	43	1-メチル-4-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2-アミン LCMS $[M+1]^+ = 228.2$
1-68		CM1-A	40	1-メチル-4-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2-アミン LCMS $[M+1]^+ = 228.1$

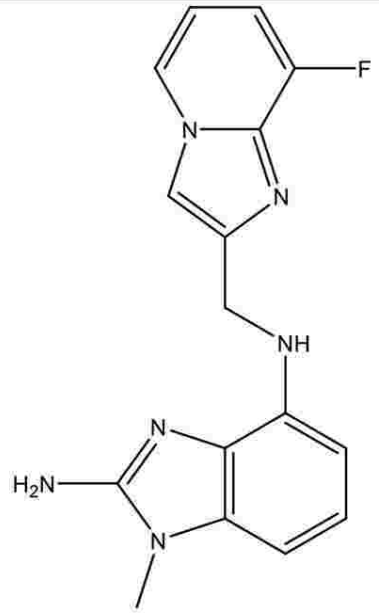
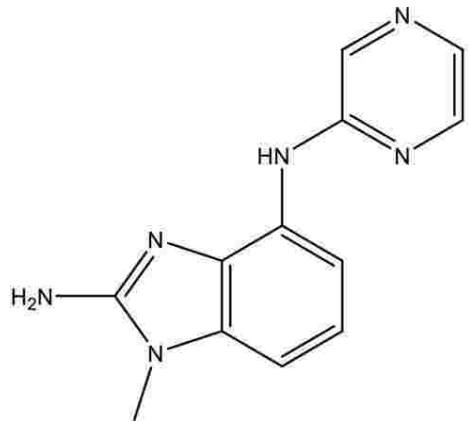
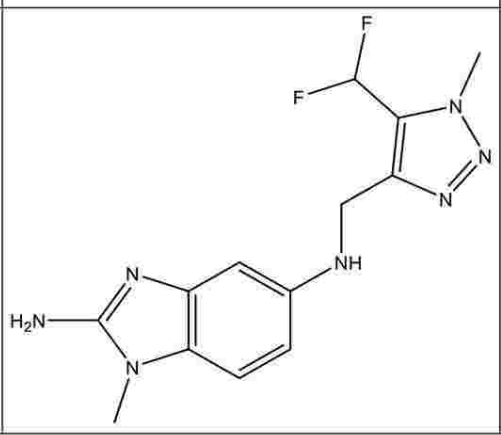
【表１－１９】

1-69		CM1-A	41	1-メチル-4-(1*H*-ピラゾール-4-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2-アミン LCMS $[M+1]^+ = 214.2$
1-70		CM1-A	33	5-(2-アミノ-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-4-イル)-3-メチルピリジン-2-オール LCMS $[M+1]^+ = 255.1$
1-71		CM1-A	36	5-(2-アミノ-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-4-イル)-1-メチルピリジン-2(1*H*)-オン LCMS $[M+1]^+ = 255.1$

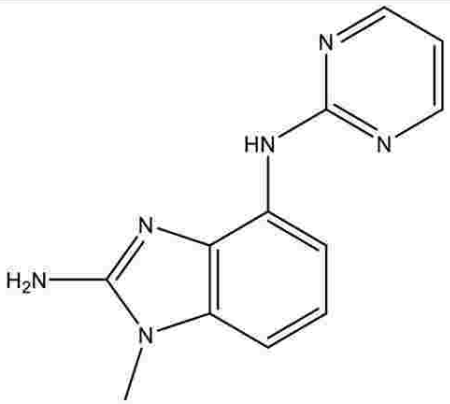
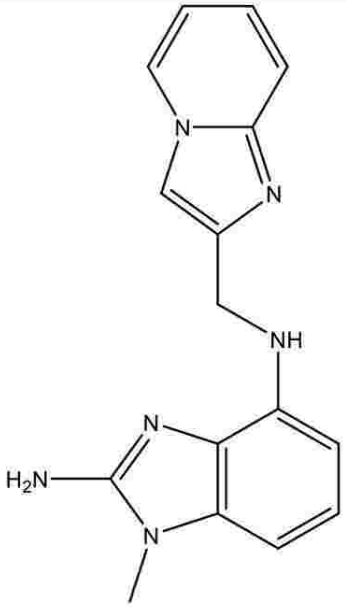
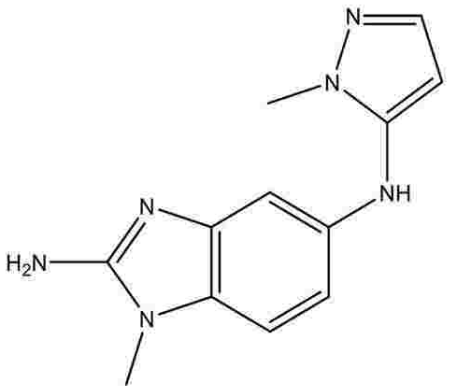
【表１－２０】

1-72		CM1-A	18	*N*4-(2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)エチル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 226.2$
1-73		CM1-B	40	1-メチル-5-(ピリダジン-4-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2-アミン LCMS $[M+1]^+ = 226.0$
1-74		CM1-C	10	*N*4-(1-イソプロピル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 285.4$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.75 (br s, 1H), 8.58 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)

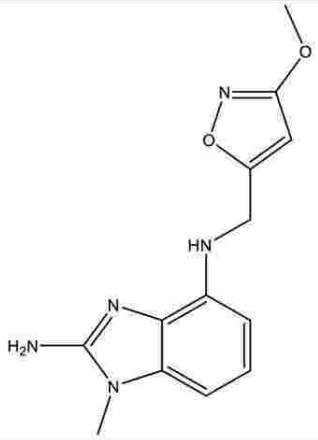
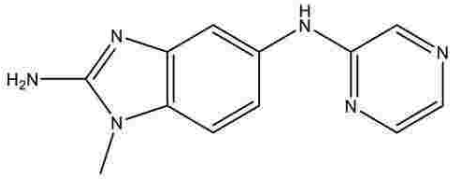
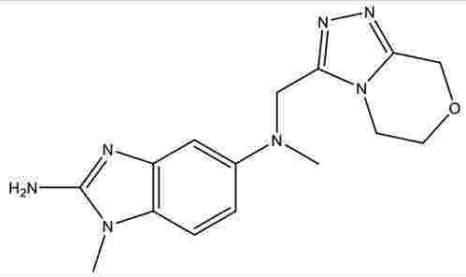
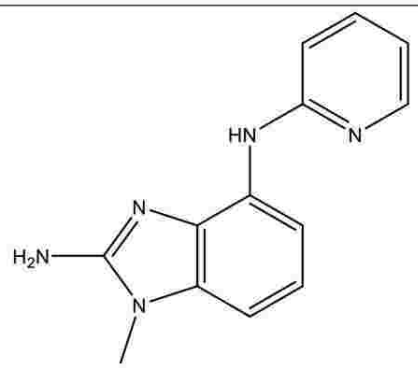
【表１－２１】

1-75		CM1-C	11	*N*4-((8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 311.2$
1-76		CM1-C	21	1-メチル-*N*4-(ピラジン-2-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 341.2$
1-77		CM1-D	19	*N*5-((5-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,5-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 308.1$

【表１－２２】

1-78		CM1-C	13	1-メチル-*N*4-(ピリミジン-2-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 241.2$
1-79		CM1-C	7	*N*4-(イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-2-イルメチル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 293.1$
1-80		CM1-D	17	1-メチル-*N*5-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,5-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 243.2$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.34 (br s, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.82 (dd, *J* = 2.1, 8.6 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (s, 3H)

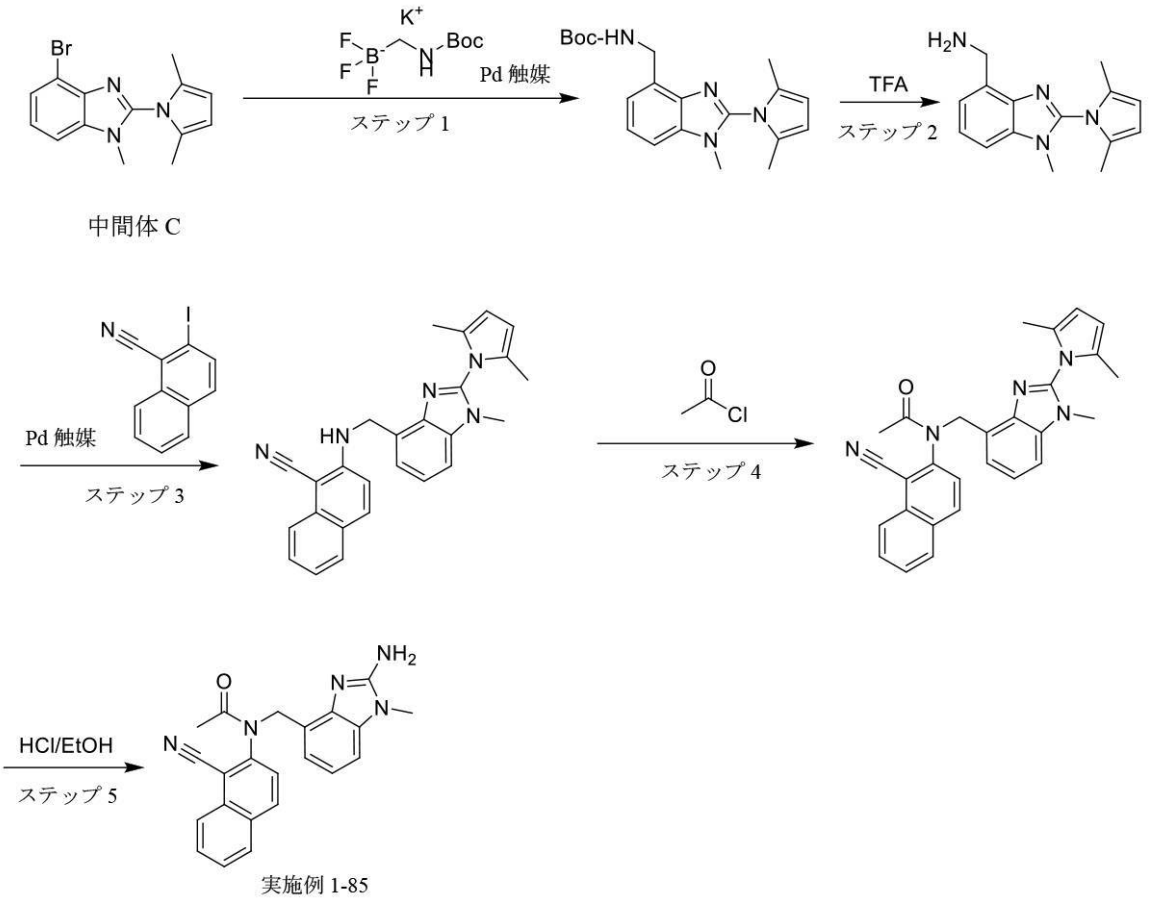
【表１－２３】

1-81		CM1-C	4	*N*4-((3-メトキシイソキサゾール-5-イル)メチル)-1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 274.2$
1-82		CM1-D	7	1-メチル-*N*5-(ピラジン-2-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,5-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 241.2$. H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.78 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 1.4, 2.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 6.32 (s, 2H), 3.32 (s, 3H).
1-83		CM1-D	5	*N*5-((5,6-ジヒドロ-8*H*-[1,2,4]トリアゾロ[3,4-*c*][1,4]オキサジン-3-イル)メチル)-*N*5,1-ジメチル-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,5-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 314.2$
1-84		CM1-C	7	1-メチル-*N*4-(ピリジン-2-イル)-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-2,4-ジアミン LCMS $[M+1]^+ = 240.2$

【０１３７】

実施例１－８５

【化２８】



ステップ１：ジオキサン（５．００ｍＬ）及び水（１．００ｍＬ）中の中間体Ｃ（２５０ｍｇ、８２１μｍｏｌ、１．００当量）、カリウム（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）トリフルオロボレート（４８７ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、２．５０当量）、炭酸ナトリウム（２６１ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ、３．００当量）、及びＣａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐｄ　Ｇ３（５９．９ｍｇ、８２．２μｍｏｌ、０．１０当量）の混合物を、脱気し、窒素雰囲気下で、８０℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル０～５０％）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］メチル］カルバメート（１００ｍｇ、２６４μｍｏｌ、収率３２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］＋＝３５５．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）　δ＝７．３８－７．２８（ｍ，３Ｈ），５．９７（ｓ，２Ｈ），４．７６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，６Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）．

【０１３８】

ステップ２：トリフルオロ酢酸（０．５０ｍＬ）及びジクロロメタン（１．５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］メチル］カルバメート（９０．０ｍｇ、２５４μｍｏｌ、１．００当量）の混合物を、窒素雰囲気下で、２５℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）によって精製して、［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］メタンアミン（４０．０ｍｇ、１４６μｍｏｌ、収率５８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ－１６］＋＝２３８．０

【０１３９】

ステップ３：ジオキサン（２．００ｍＬ）中の２－ヨードナフタレン－１－カルボニトリル（３２．９ｍｇ、１１８μｍｏｌ、１．２０当量）、［２－（２，５－ジメチルピロ

ール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］メタンアミン（２５．０ｍｇ、９８．３μｍｏｌ、１．００当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７．１９ｍｇ、９．８３μｍｏｌ、０．１０当量）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２８．３ｍｇ、２９５μｍｏｌ、３．００当量）、及びＤＰＰＦ（１６．３５ｍｇ、２９．４９μｍｏｌ、０．３当量）の混合物を、脱気し、窒素雰囲気下で、１００℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル５：１）によって精製して、－［［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］メチルアミノ］ナフタレン－１－カルボニトリル（２５．０ｍｇ、５５．１μｍｏｌ、収率５６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^+$＝４０６．２．

【０１４０】

ステップ４：０℃のジメチルホルムアミド（１．００ｍＬ）中の２－［［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］メチルアミノ］ナフタレン－１－カルボニトリル（２５．０ｍｇ、６１．７μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、水素化ナトリウム（７．４０ｍｇ、１８５μｍｏｌ、鉱油中６０．０％、３．００当量）、続いて、塩化アセチル（１４．５ｍｇ、１８５μｍｏｌ、１３．２μＬ、３．００当量）を添加し、混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を水（０．５０ｍＬ）によってクエンチし、１０分間撹拌し、次いで、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）によって精製して、Ｎ－（１－シアノ－２－ナフチル）－Ｎ－［［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］メチル］アセトアミド（１５．０ｍｇ、３２．２μｍｏｌ、収率６５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］＋＝４４８．３．

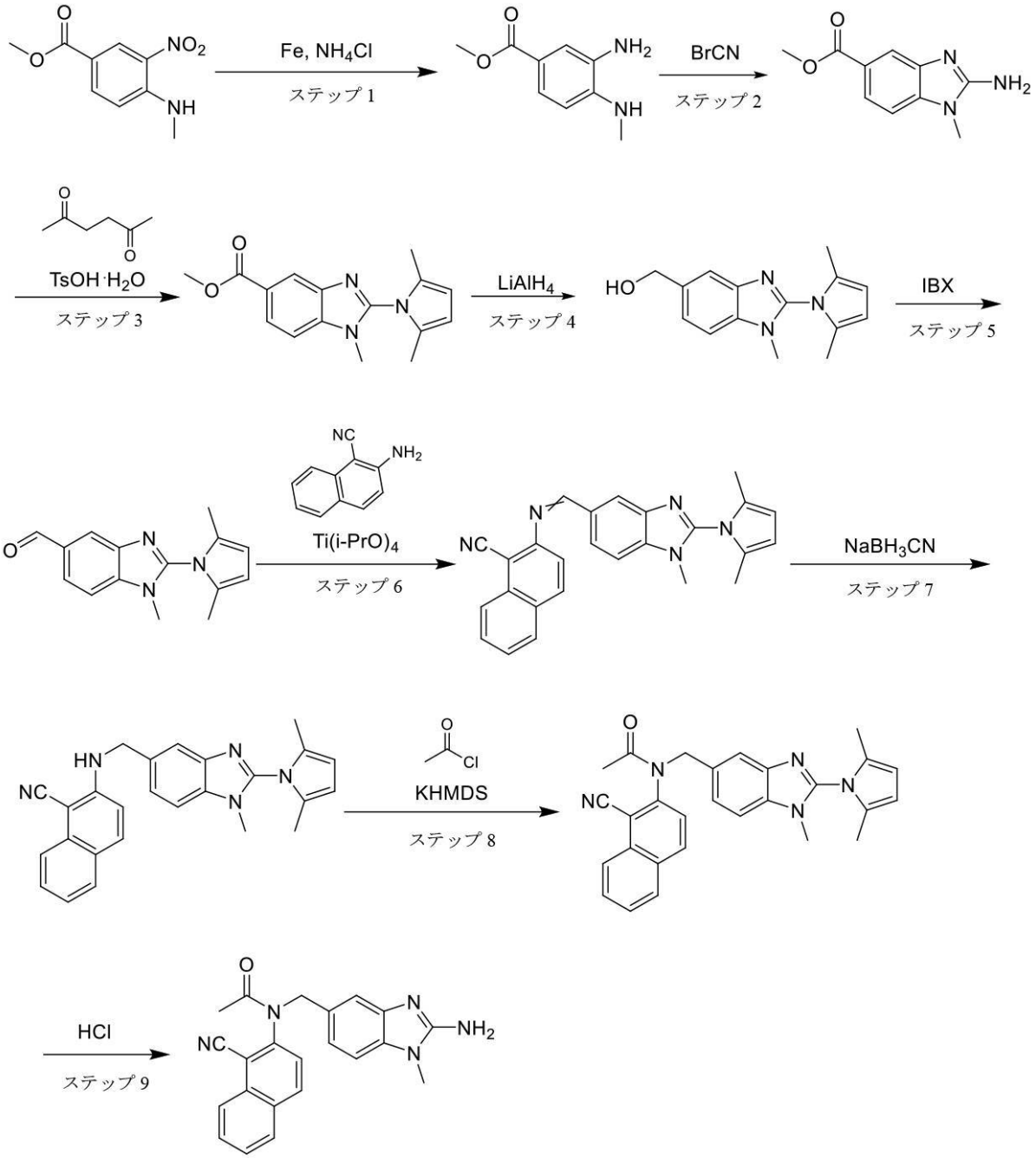
【０１４１】

ステップ５：エチルアルコール（２．００ｍＬ）中のＮ－（１－シアノ－２－ナフチル）－Ｎ－［［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］メチル］アセトアミド（１０．０ｍｇ、２２．３μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、濃縮塩酸（０．２５ｍＬ）を添加した。混合物をマイクロ波反応器中で、１２０℃で３時間撹拌し、次いで、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸条件）によって精製して、Ｎ－［（２－アミノ－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル）メチル］－Ｎ－（１－シアノ－２－ナフチル）アセトアミド、実施例１－８５（２．７１ｍｇ、７．２８μｍｏｌ、収率３３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^+$＝３７０．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）δ＝８．５６－８．４３（ｍ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０７－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．７９－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３８－５．３３（ｍ，１Ｈ），５．２５－５．１９（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），１．９６（ｓ，３Ｈ）．

【０１４２】

実施例１－８６

【化２９】



実施例 1-86

ステップ１：エタノール（６０．０ｍＬ）及び水（１２．０ｍＬ）中のメチル４－（メチルアミノ）－３－ニトロ－ベンゾエート（５．００ｇ、２３．８ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、鉄粉（６．６４ｇ、１１９ｍｍｏｌ、５．００当量）及び塩化アンモニウム（６．３６ｇ、１１９ｍｍｏｌ、５．００当量）を添加した。反応混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、エチルアルコールを除去した。得られた水性混合物を酢酸エチル（３０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル３－アミノ－４－（メチルアミノ）ベンゾエート（４．１０ｇ、２０．２ｍｍｏｌ、収率８５％）を黒色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１８１．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ＝７．６１（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），３．３４－３．０６（ｍ，３Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ）．

【０１４３】
ステップ２：エチルアルコール（２０．０ｍＬ）及び水（２０．０ｍＬ）中のメチル３－アミノ－４－（メチルアミノ）ベンゾエート（２．００ｇ、１１．１ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、臭化シアン（４．７０ｇ、４４．４ｍｍｏｌ、４．００当量）を添加した。反応混合物を５０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和水溶液重炭酸ナトリウムでｐＨ＝８に調整し、濃縮して、エチルアルコールを除去した。水性の残留混合物を凍結乾燥した。粗製物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％水酸化アンモニウム条件）によって精製して、メチル２－アミノ－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－カルボキシレート（１．９０ｇ、９．１２ｍｍｏｌ、収率８２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２０６．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ＝７．８８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ）．

【０１４４】
ステップ３：トルエン（９０．０ｍＬ）及びジメチルホルムアミド（３０．０ｍＬ）中のメチル２－アミノ－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－カルボキシレート（１．４０ｇ、６．８２ｍｍｏｌ、１．００当量）、ヘキサン－２，５－ジオン（３．８９ｇ、３４．１ｍｍｏｌ、４．００ｍＬ、５．００当量）、及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（２５９ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、０．２０当量）の混合物を、ディーン・スタークトラップを用いて１３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（２００ｍＬ）で洗浄し、酢酸エチル（４０．０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル勾配０～４０％）によって精製して、メチル２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－カルボキシレート（１．９０ｇ、６．６９ｍｍｏｌ、収率９８％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２８４．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）　δ＝８．３１（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．９５（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），１．９７（ｓ，６Ｈ）．

【０１４５】
ステップ４：テトラヒドロフラン（３０．０ｍＬ）中のメチル２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－カルボキシレート（１．９０ｇ、６．７１ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、水素化リチウムアルミニウム（５０９ｍｇ、１３．４ｍｍｏｌ、２．００当量）を０℃で滴加した。添加が完了した後、混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を硫酸ナトリウム十水和物（５００ｍｇ）によってクエンチし、酢酸エチル（２０．０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を濃縮して、［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル］メタノール（１．４０ｇ、５．３１ｍｍｏｌ、収率８０％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２５６．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．８０（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，２Ｈ），５．９４（ｓ，２Ｈ），４．８１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４６（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｓ，６Ｈ）．

【０１４６】
ステップ５：酢酸エチル（１０．０ｍＬ）中の［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル］メタノール（６００ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、１－ヒドロキシ－１，２－ベンズヨードキソール－３（１Ｈ）－オン１－オキシド（１．３２ｇ、４．７０ｍｍｏｌ、２．００当量）を添加した。混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル０～６０％）によって精製して、２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾ

ール－５－カルバルデヒド（３００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、収率５０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２５４．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）　δ＝１０．１１（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９８－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．９７（ｓ，２Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，６Ｈ）．

【０１４７】

ステップ６：トルエン（９．００ｍＬ）中の２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－カルバルデヒド（３００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、１．００当量）及び２－アミノナフタレン－１－カルボニトリル（１９９ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、チタン（ＩＶ）イソプロポキシド（６７３ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ、６９９μＬ、２．００当量）を添加した。反応混合物を１１０℃で１６時間撹拌した後、濃縮して、２－［［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル］メチレンアミノ］ナフタレン－１－カルボニトリル（４６０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。

【０１４８】

ステップ７：０℃のテトラヒドロフラン（１０．０ｍＬ）中の２－［［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル］メチレンアミノ］ナフタレン－１－カルボニトリル（４６０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１０７ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、１．５０当量）を添加した。混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和水溶液　塩化アンモニウム（１５．０ｍＬ）によってクエンチし、酢酸エチル（１０．０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル０～６０％）によって精製し、分取ＨＰＬＣ（０．２２５％ギ酸条件）によって更に精製して、２－［［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル］メチルアミノ］ナフタレン－１－カルボニトリル（９０．０ｍｇ、２０３μｍｏｌ、収率１８％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４０６．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ＝７．８４－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．７４－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．５９－７．４８（ｍ，３Ｈ），７．３１－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．１０－６．９９（ｍ，１Ｈ），６．００－５．９０（ｍ，２Ｈ），４．８２（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，６Ｈ）．

【０１４９】

ステップ８：０℃のテトラヒドロフラン（１．５０ｍＬ）中の２－［［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル］メチルアミノ］ナフタレン－１－カルボニトリル（５０．０ｍｇ、１２３μｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、ＫＨＭＤＳ（１．００Ｍ、４９３μＬ、４．００当量）を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を０℃で０．５時間撹拌した。次いで、塩化アセチル（４８．４ｍｇ、６１６μｍｏｌ、４４．０μＬ、５．００当量）を添加し、混合物を２５℃に温め、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１０．０ｍＬ）によってクエンチし、酢酸エチル（５．００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル０～８０％）によって精製して、Ｎ－（１－シアノ－２－ナフチル）－Ｎ－［［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル］メチル］アセトアミド（２０．０ｍｇ、４４．７μｍｏｌ、収率３６％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４４８．３．

【０１５０】

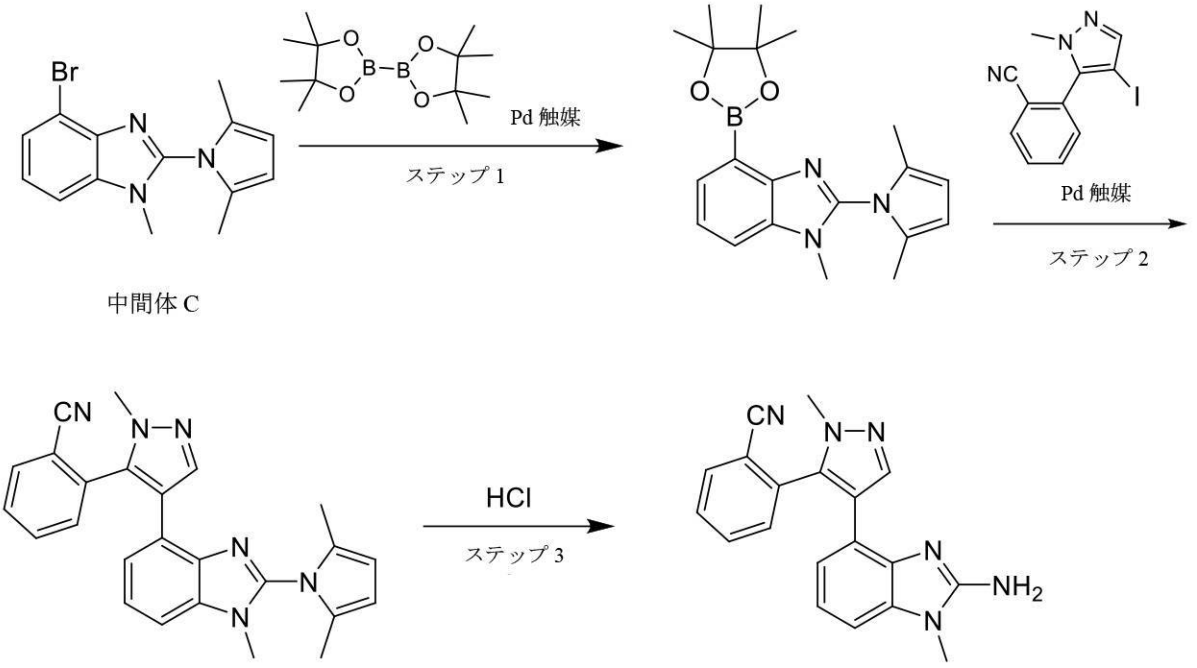
ステップ９：エチルアルコール（１．００ｍＬ）中のＮ－（１－シアノ－２－ナフチル）－Ｎ－［［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル］メチル］アセトアミド（２０．０ｍｇ、４４．７μｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、１２Ｍ塩酸（０．１０ｍＬ）を添加した。混合物をマイクロ波反応器

中で、１２０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を水酸化アンモニウムでｐＨ＝８に調整し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（重炭酸アンモニウム条件）によって精製して、Ｎ－［（２－アミノ－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル）メチル］－Ｎ－（１－シアノ－２－ナフチル）アセトアミド、実施例１－８６（１．９０ｍｇ、４．７８μｍｏｌ、収率１１％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３７０．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）　δ＝８．１２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１３．２Ｈｚ，２Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），６．９３－６．８４（ｍ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ）．

【０１５１】

実施例１－８７

【化３０】



ステップ１：ジオキサン（２．５０ｍＬ）中の中間体Ｃ（１００ｍｇ、３２９μｍｏｌ、１．００当量）及び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）（１２５ｍｇ、４９３μｍｏｌ、１．５０当量）の溶液に、酢酸カリウム（８０．７ｍｇ、８２２μｍｏｌ、２．５０当量）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１２．０ｍｇ、１６．４μｍｏｌ、０．０５当量）を添加した。混合物を窒素雰囲気下で、８０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル５～２０％）によって精製して、２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－１－メチル－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）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（９０．０ｍｇ、粗製）を淡い黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$＝２７０．２．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．９２－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．４８（ｍ，２Ｈ），６．００（ｓ，１Ｈ），５．９３（ｓ，１Ｈ），３．５４（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．０６（ｍ，６Ｈ），１．４２（ｓ，３Ｈ）．

【０１５２】

ステップ２：ジオキサン（１．５０ｍＬ）及び水（０．３０ｍＬ）中の中間体Ｌ（５０

．０ｍｇ、１６２μｍｏｌ、１．００当量）及び２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－１－メチル－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）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（６８．２ｍｇ、１９４μｍｏｌ、１．２０当量）の溶液に、炭酸ナトリウム（４２．９ｍｇ、４０４μｍｏｌ、２．５０当量）及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１１．８ｍｇ、１６．２μｍｏｌ、０．１０当量）を添加した。混合物を窒素雰囲気下で、８０℃で３時間撹拌した後、水（３０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０．０ｍＬ×２）で抽出した。有機層をブライン（１０．０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル５～２０％）によって精製して、２－（４－（２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ベンゾニトリル（５０．０ｍｇ、１１４μｍｏｌ、収率７１％）を淡い黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$＝４０７．２．

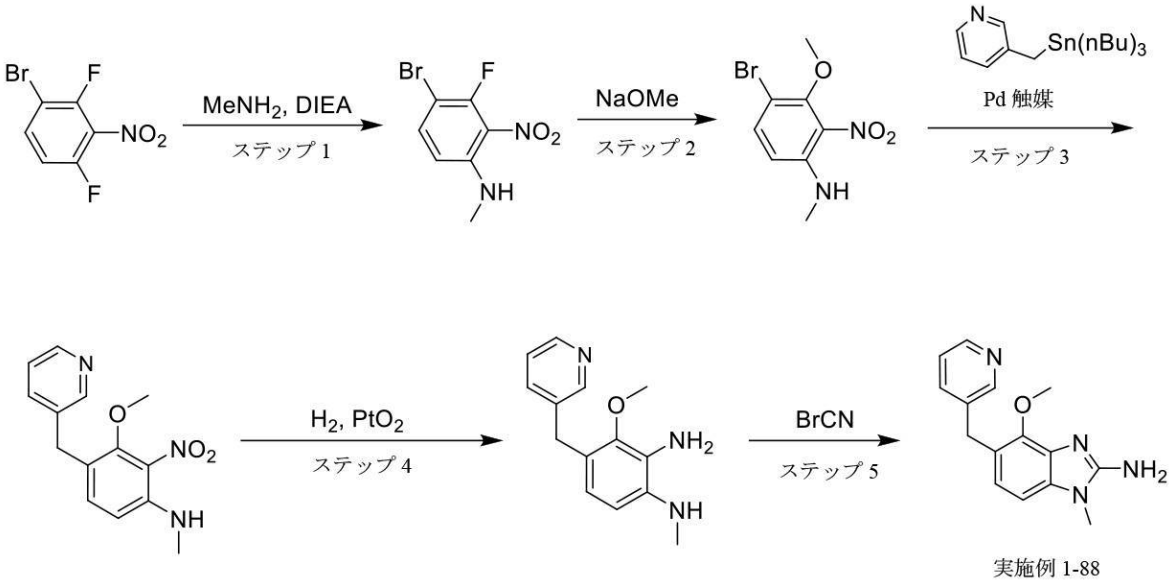
【０１５３】

ステップ３：エタノール（２．００ｍＬ）中の２－（４－（２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ベンゾニトリル（５０．０ｍｇ、１２３μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、濃縮塩酸（１２．０Ｍ、０．２０ｍＬ、１９．５当量）を添加した。混合物をマイクロ波反応器中で、１２０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製して、２－（４－（２－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ベンゾニトリル塩酸塩、実施例１－８７（２８．３ｍｇ、７７．４μｍｏｌ、収率６３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$＝３２９．２．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝１２．８０（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，２Ｈ），７．９５－７．８３（ｍ，３Ｈ），７．８３－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．６８（ｄｔ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｄｄ，Ｊ＝０．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ）．

【０１５４】

実施例１－８８

【化３１】



実施例 1-88

ステップ１：ジメチルホルムアミド（８０．０ｍＬ）中の１－ブロモ－２，４－ジフルオロ－３－ニトロ－ベンゼン（６．７０ｇ、２８．２ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に

、ジイソプロピルエチルアミン（１０．９ｇ、８４．５ｍｍｏｌ、１４．７ｍＬ、３．００当量）及びメタンアミン（３．８０ｇ、５６．３ｍｍｏｌ、２．００当量、塩酸塩）を２０℃で添加した。次いで、混合物を２０℃で１６時間撹拌した。残渣を酢酸エチル（３０．０ｍＬ）及び水（３０．０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水相を酢酸エチル（８０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（６０．０ｍＬ×３）で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル０～５％）によって精製した。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル５：１）によって更に精製して、４－ブロモ－３－フルオロ－Ｎ－メチル－２－ニトロ－アニリン（７７８ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ、収率１１％）の化合物を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）　δ＝７．５４－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｓｂｒ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９８（ｂｒ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１５５】

ステップ２：メタノール（８．００ｍＬ）中の４－ブロモ－３－フルオロ－Ｎ－メチル－２－ニトロ－アニリン（７７８ｍｇ、３．１２ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ナトリウムメトキシド（５．４０Ｍ、５．７９ｍＬ、１０．０当量）を２０℃で添加し、次いで、混合物を２０℃で１６時間撹拌した。残渣を酢酸エチル（２０．０ｍＬ）及び水（２０．０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水相を酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（３０．０ｍＬ）で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル０～５０％）によって精製して、４－ブロモ－３－メトキシ－Ｎ－メチル－２－ニトロ－アニリン（７６０ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ、収率９３％）をオレンジ色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^+$：２６３．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）　δ＝７．４８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．０５（ｓ，ｂｒ　１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１５６】

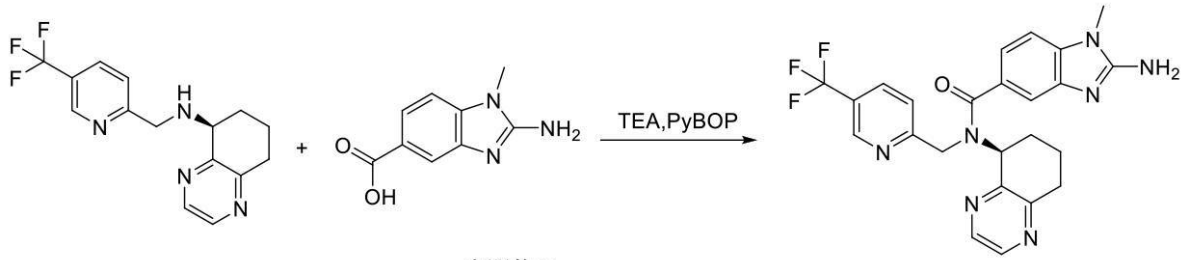
ステップ３：ジメチルホルムアミド（２．００ｍＬ）中の４－ブロモ－３－メトキシ－Ｎ－メチル－２－ニトロ－アニリン（１００ｍｇ、３８３μｍｏｌ、１．００当量）、トリブチル（３－ピリジルメチル）スタンナン（１９０ｍｇ、４９８μｍｏｌ、１．３０当量）、及びビス（トリフェニルホスフィン）塩化パラジウム（ＩＩ）（５３．８ｍｇ、７６．６μｍｏｌ、０．２０当量）の溶液を脱気し、１１０℃に６時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を酢酸エチル（１０．０ｍＬ）及び水（１０．０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水相を酢酸エチル（２０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２０．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル１：１）によって精製して、３－メトキシ－Ｎ－メチル－２－ニトロ－４－（３－ピリジルメチル）アニリン（１５０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^+$：２７３．８．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）　δ＝８．４９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｄｄ，Ｊ＝１．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝４．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｓ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１５７】

ステップ４：メタノール（２．００ｍＬ）中の３－メトキシ－Ｎ－メチル－２－ニトロ－４－（３－ピリジルメチル）アニリン（７５．０ｍｇ、２７４μｍｏｌ、１．００当量）、白金ジオキシド（７５．０ｍｇ、３３０μｍｏｌ、１．２０当量）の溶液を、脱気し、水素を３回充填し、次いで、２０℃で２時間撹拌した。混合物をワークアップなしで次のステップに使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^+$：２４４．０

【０１５８】
ステップ５：メタノール（２．００ｍＬ）中の３－メトキシ－Ｎ１－メチル－４－（３－ピリジルメチル）ベンゼン－１，２－ジアミン（６６．０ｍｇ、２７２μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、臭化シアン（５７．５ｍｇ、５４３μｍｏｌ、３９．９μＬ、２．００当量）を２０℃で添加し、混合物を窒素雰囲気下で、２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、次いで、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製して、４－メトキシ－１－メチル－５－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－２－アミン塩酸塩、実施例１－８８（６．５４ｍｇ、２３．９μｍｏｌ、収率９％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$：２６８．９．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ＝８．７７（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝６．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ，１Ｈ），４．３４（ｓ，２Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ）．

【０１５９】
実施例１－８９
【化３２】

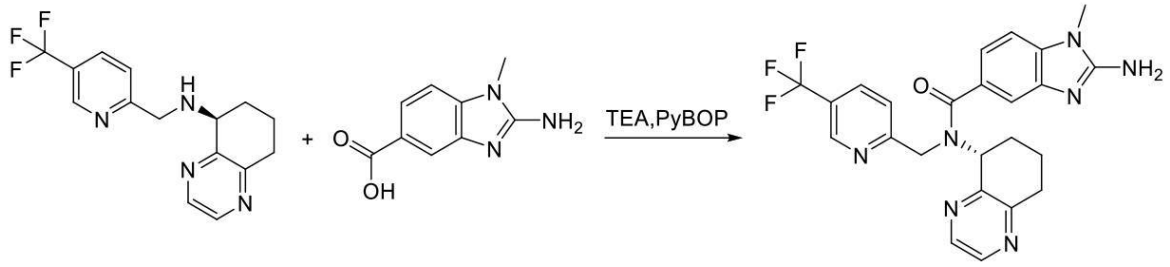


中間体 P-1　　中間体 O　　実施例 1-89

Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（０．６０ｍＬ）中の中間体Ｏ（３０．０ｍｇ、１．００当量）の溶液に、中間体Ｐ－１（５３．２ｍｇ、１．１０当量）、トリエチルアミン（３９．７ｍｇ、２．５０当量）、及びＰｙＢＯＰ（９８．０ｍｇ、１．２０当量）を添加した。混合物を２５℃で４８時間撹拌した。反応混合物を水（１０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製して、（Ｓ）－２－アミノ－１－メチル－Ｎ－（５，６，７，８－テトラヒドロキノキサリン－５－イル）－Ｎ－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド、実施例１－８９（５．００ｍｇ、収率７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$＝４８２．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝８．８２（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．４９－８．４１（ｍ，２Ｈ），８．１２（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．４５（ｍ，３Ｈ），５．２８－５．０９（ｍ，１Ｈ），４．８１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．０１－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．６０（ｍ，１Ｈ）．

【０１６０】
実施例１－９０

【化３３】



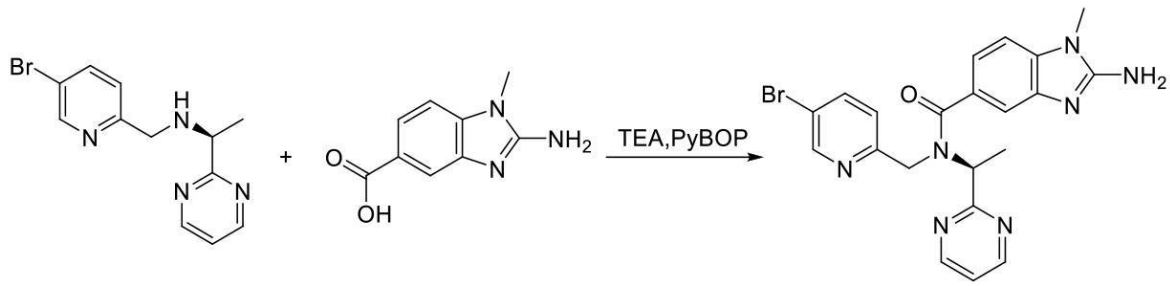
中間体 P-2　　中間体 O　　実施例 1-90

Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１．１０ｍＬ）中の中間体Ｏ（５５．０ｍｇ、１．００当量）の溶液に、中間体Ｐ－２（９７．６ｍｇ、１．１０当量）、トリエチルアミン（７２．８ｍｇ、２．５０当量）、及びＰｙＢＯＰ（１８０ｍｇ、１．２０当量）を添加した。混合物を４０℃で１６時間撹拌した。混合物を水（１０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）によって精製した。所望の画分を収集し、固体重炭酸ナトリウムで中和し、真空下で濃縮して、アセトニトリルを除去した。水層を、酢酸エチル（３×２０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、（Ｒ）－２－アミノ－１－メチル－Ｎ－（５，６，７，８－テトラヒドロキノキサリン－５－イル）－Ｎ－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド、実施例１－９０（５．９０ｍｇ、収率４％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$＝４８２．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ＝８．９１－８．６９（ｍ，１Ｈ），８．４９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．４２－８．３２（ｍ，１Ｈ），８．１０（ｄｄ，Ｊ＝２．３，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９７－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．１５（ｍ，３Ｈ），５．４１－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．９４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．１６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６３－３．５３（ｍ，３Ｈ），３．０４－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．００（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５６（ｍ，１Ｈ）．

【０１６１】

実施例１－９１

【化３４】



中間体 R-1　　中間体 O　　実施例 1-91

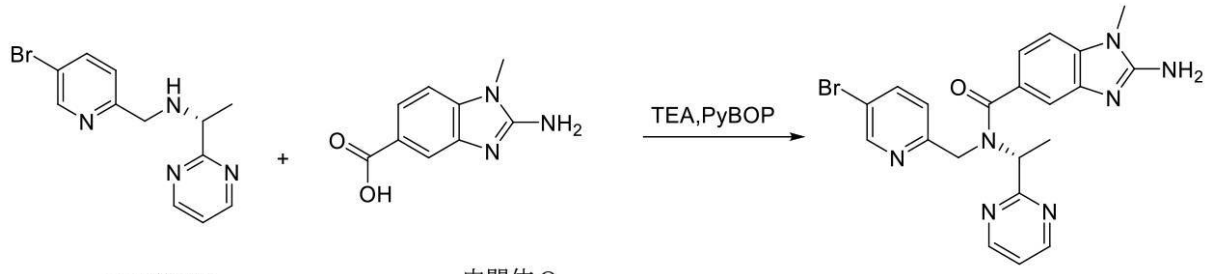
Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（０．６０ｍＬ）中の中間体Ｏ（３０．０ｍｇ、１５７μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、中間体Ｒ－１（５０．６ｍｇ、１７３μｍｏｌ、１．１０当量）、トリエチルアミン（３９．７ｍｇ、３９２μｍｏｌ、５４．６μＬ、２．５０当量）、及びＰｙＢＯＰ（９８．０ｍｇ、１８８μｍｏｌ、１．２０当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（１０．０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、酢酸エチル（１０．０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（水酸

化アンモニウム条件）によって精製して、（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（５－ブロモピリジン－２－イル）メチル）－１－メチル－Ｎ－（１－（ピリミジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド、実施例１－９１（６．３０ｍｇ、収率８．５０％、純度９８．０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$＝４６６．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ＝８．７２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），８．５０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９３－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．４６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），５．７０－５．４４（ｍ，１Ｈ），４．９４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６４－４．４９（ｍ，１Ｈ），３．５７（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），１．６４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１６２】

実施例１－９２

【化３５】



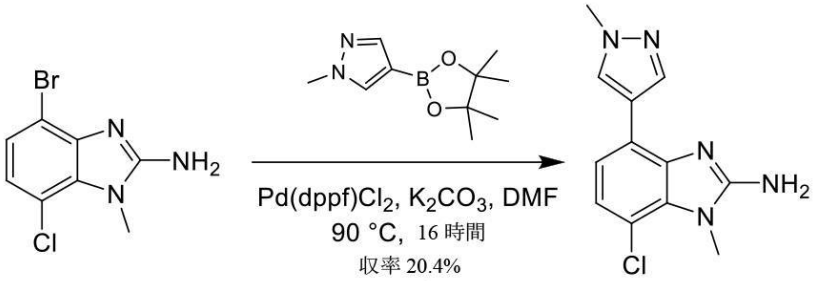
中間体 R-2　　中間体 O　　実施例 1-92

ＤＭＡ（０．６０ｍＬ）中の中間体Ｏ（３０．０ｍｇ、１５７μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、中間体Ｒ－２（５０．６ｍｇ、１７２μｍｏｌ、１．１０当量）、Ｅｔ$_{3}$Ｎ（３９．７ｍｇ、３９２μｍｏｌ、５４．６μＬ、２．５０当量）、及びＰｙＢｏｐ（９７．９ｍｇ、１８８μｍｏｌ、１．２０当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）及び酢酸エチル（１０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（水酸化アンモニウム条件）によって精製して、（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（（５－ブロモピリジン－２－イル）メチル）－１－メチル－Ｎ－（１－（ピリミジン－２－イル）エチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボキサミド、実施例１－９２（８．００ｍｇ、１６．８μｍｏｌ、収率１０．７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$＝４６６．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭＥＴＨＡＮＯＬ－ｄ$_{4}$）　δ＝８．７５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），８．５２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．０９（ｍ，２Ｈ），５．７７－５．４１（ｍ，１Ｈ），４．９６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６９－４．４５（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），１．６６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【０１６３】

実施例２－１

【化３６】

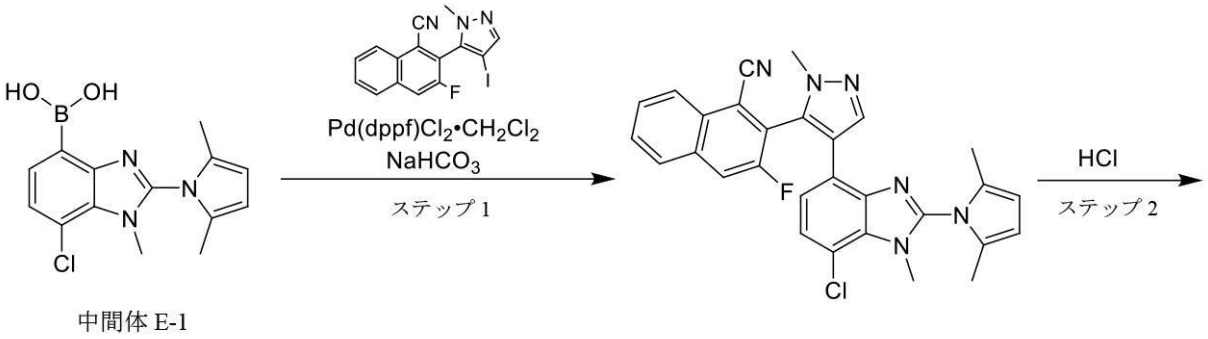


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．００ｍＬ）中の中間体Ｄ（５０．０ｍｇ、１９２μｍｏｌ、１．００当量）及び１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（５９．９ｍｇ、２８８μｍｏｌ、１．５０当量）の溶液に、炭酸カリウム（７９．６ｍｇ、５７６μｍｏｌ、３．００当量）を添加し、続いて、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１４．０ｍｇ、１９．２μｍｏｌ、０．１０当量）を窒素雰囲気下で、１０℃で添加した。混合物を９０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣ（重炭酸アンモニウム条件）によって更に精製して、７－クロロ－１－メチル－４－（１－メチルピラゾール－４－イル）ベンズイミダゾール－２－アミン塩酸塩、実施例２－１（１０．４ｍｇ、３９．２μｍｏｌ、収率２０％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］⁺：２６２．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）　δ＝７．５３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０８－７．０２（ｍ，１Ｈ），７．０２－６．９７（ｍ，１Ｈ），６．３８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ）．

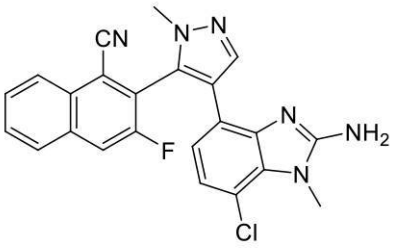
【０１６４】

実施例２－２

【化３７】



中間体 E-1



実施例 2-2

ステップ１：ジオキサン（０．９０ｍＬ）及び水（０．１８ｍＬ）中の中間体Ｅ－１（５８．０ｍｇ、１９１μｍｏｌ、１．００当量）及び３－フルオロ－２－（４－ヨード－２－メチル－ピラゾール－３－イル）ナフタレン－１－カルボニトリル（ＷＯ２０２１／

０５０９１５を参照されたい）（１０８ｍｇ、２８７μｍｏｌ、１．５０当量）の溶液に、重炭酸ナトリウム（６４．２ｍｇ、７６４μｍｏｌ、２９．７μＬ、４．００当量）を添加し、続いて、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）二塩化ジクロロメタン（３１．２ｍｇ、３８．２μｍｏｌ、０．２０当量）を窒素雰囲気下で、１０℃で添加した。混合物を８０℃で１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル３０％）によって精製して、２－［４－［７－クロロ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］－２－メチル－ピラゾール－３－イル］－３－フルオロ－ナフタレン－１－カルボニトリル（５２．０ｍｇ、８７．８μｍｏｌ、収率４６％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：５０９．３．

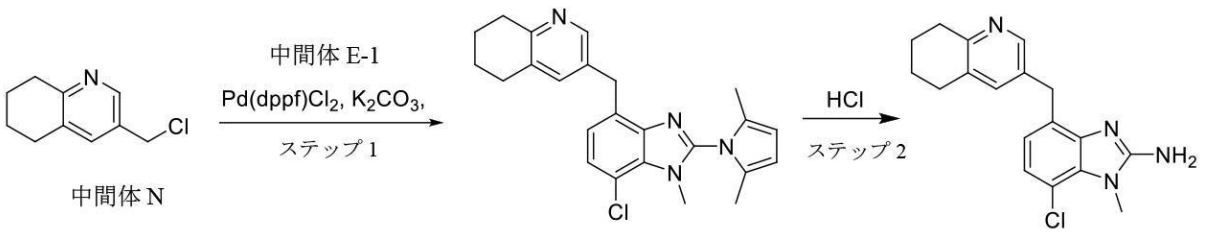
【０１６５】

ステップ２：２－［４－［７－クロロ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］－２－メチル－ピラゾール－３－イル］－３－フルオロ－ナフタレン－１－カルボニトリル（２４．０ｍｇ、４７．２μｍｏｌ、１．００当量）、塩酸（１２Ｍ、４８０μＬ、１２２当量）、及びエタノール（９．４０ｍＬ）の混合物を、マイクロ波反応器中で、１２０℃で３０分間加熱した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製して、２－［４－（２－アミノ－７－クロロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル）－２－メチル－ピラゾール－３－イル］－３－フルオロ－ナフタレン－１－カルボニトリル塩酸塩、実施例２－２（２３．４ｍｇ、４９．９μｍｏｌ、収率５３％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：４３０．９．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）　δ＝８．２０（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１４－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝０．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１６６】

実施例２－３

【化３８】



中間体Ｎ　　実施例 2-3

ステップ１：ジメチルホルムアミド（０．５０ｍＬ）中の中間体Ｎ（３０．０ｍｇ、１６５μｍｏｌ、１当量）、中間体Ｅ－１（６５．２ｍｇ、２１５μｍｏｌ、１．３０当量）、炭酸カリウム（４５．７ｍｇ、３３２μｍｏｌ、２．００当量）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１２．１ｍｇ、１６．５μｍｏｌ、０．１０当量）の混合物を脱気し、窒素雰囲気下で、１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル１：１）によって精製して、３－［［７－クロロ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］メチル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン（４５．０ｍｇ、１０８μｍｏｌ、収率６６％）を黄色の油として得た。ＬＣ－ＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$＝４０５．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）　δ＝８．３４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．９７（ｓ，２Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），２．８９－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．６８（ｔ，

Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．０８（ｓ，６Ｈ），１．８９－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．７４（ｍ，２Ｈ）．

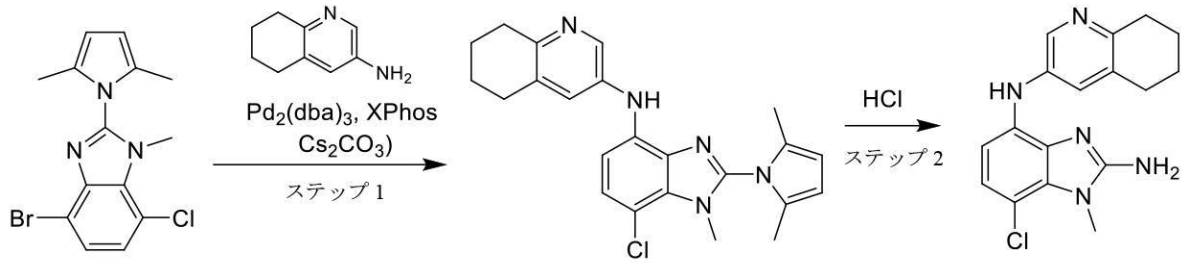
【０１６７】

ステップ２：エチルアルコール（０．５０ｍＬ）中の３－［［７－クロロ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］メチル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン（２２．０ｍｇ、５４．３μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、塩酸（１２Ｍ、９１μＬ、１．０９ｍｍｏｌ、２０．０当量）を添加した。混合物をマイクロ波反応器中で、１２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製して、７－クロロ－１－メチル－４－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イルメチル）ベンズイミダゾール－２－アミン塩酸塩、実施例２－３（１０．０ｍｇ、３０．０μｍｏｌ、収率５５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$＝３２７．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$） δ＝８．４６（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．０８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．０３－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８５（ｍ，２Ｈ）．

【０１６８】

実施例２－４

【化３９】



中間体 E　　実施例 2-4

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブタノール（６．００ｍＬ）中の中間体Ｅ（３００ｍｇ、８８６μｍｏｌ、１．００当量）及び５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－アミン（１５８ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ、１．２０当量）の溶液に、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２，４，６－トリイソプロピルビフェニル（８４．５ｍｇ、１７７μｍｏｌ、０．２０当量）、炭酸セシウム（８６６ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ、３．００当量）、及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（８１．１ｍｇ、８８．６μｍｏｌ、０．１０当量）を添加した。混合物を窒素雰囲気下で、１００℃で３時間撹拌した。混合物を水（３０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０．０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル５－３０％）によって精製して、Ｎ－（７－クロロ－２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－アミン（３００ｍｇ、６９８μｍｏｌ、収率７９％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：４０６．３．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ＝８．３７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），５．９８（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．０８（ｓ，６Ｈ），１．９２（ｑｕｉｎ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８７－１．７９（ｍ，２Ｈ）．

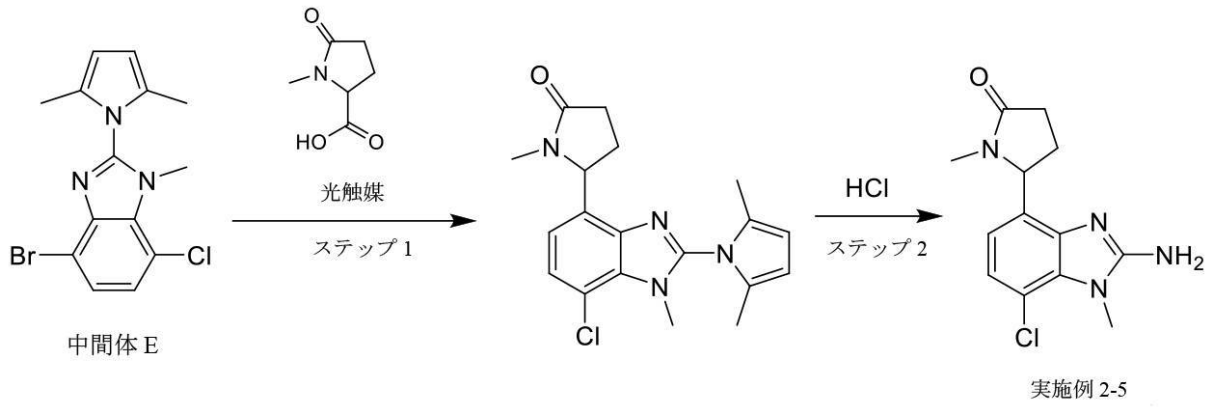
【０１６９】

ステップ２：エチルアルコール（２．００ｍＬ）中のＮ－（７－クロロ－２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－イル）－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－アミン（６０．０ｍｇ、１４８μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、塩酸（１２．０Ｍ、０．２０ｍＬ、１６．２当量）を添加した。混合物をマイクロ波反応器中で、１２０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製し、凍結乾燥させて、７－クロロ－１－メチル－Ｎ^{4}－（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２，４－ジアミン塩酸塩、実施例２－４（１８．５ｍｇ、５０．９μｍｏｌ、収率３４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３２８．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ＝９．３７（ｂｒｓ，１Ｈ），８．８９－８．２６（ｍ，２Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），２．９３（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８１（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８８－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．７０（ｍ，２Ｈ）．

【０１７０】

実施例２－５

【化４０】



ステップ１：Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（５．００ｍＬ）中の中間体Ｅ－１（２００ｍｇ、５９１μｍｏｌ、１．００当量）、１－メチル－５－オキソ－ピロリジン－２－カルボン酸（２５４ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ、３．００当量）、Ｉｒ［ｄＦ（ＣＦ$_{3}$）ｐｐｙ］$_{2}$（ｄｔｂｐｙ）（ＰＦ$_{6}$）（６．６３ｍｇ、５．９１μｍｏｌ、０．０１当量）、ＮｉＣｌ$_{2}$．ｄｔｂｂｐｙ（１１．８ｍｇ、２９．５μｍｏｌ、０．０５当量）、及び炭酸セシウム（２８８ｍｇ、８８６μｍｏｌ、１．５０当量）の混合物を脱気し、窒素雰囲気下で、２つの３４Ｗ青色ＬＥＤランプで光源からおよそ７ｃｍ離して、かつ反応温度を２５℃に維持するために冷却ファンを用いて、１６時間照射した。反応混合物を水（５０．０ｍＬ）に注ぎ入れ、トリクロロメタン／イソプロピルアルコール＝３／１（１０．０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル０～８０％）によって精製して、５－［７－クロロ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］－１－メチル－ピロリジン－２－オン（６０．０ｍｇ、１５５μｍｏｌ、収率２６％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３５７．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ＝７．２６（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．９２（ｓ，２Ｈ），５．３５－５．３３（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．６４－２．４９（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．

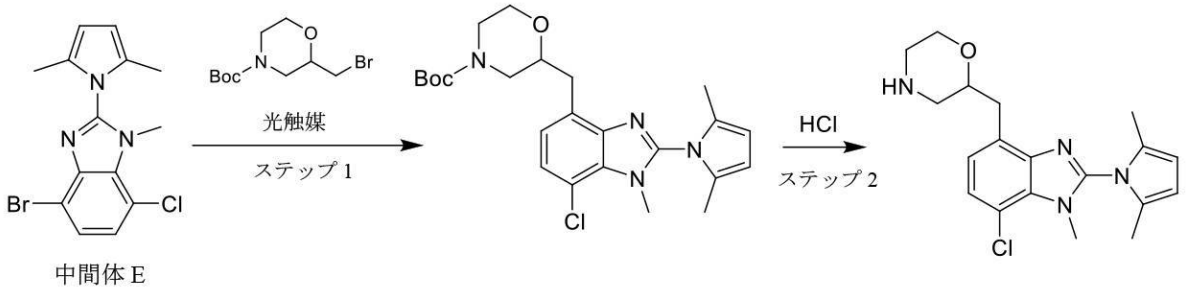
【０１７１】

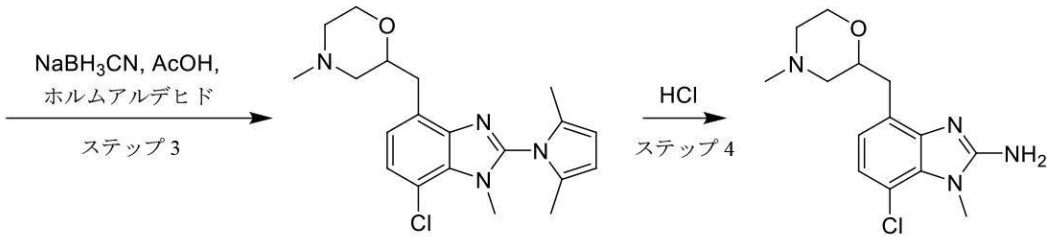
ステップ２：エチルアルコール（２．００ｍＬ）中の５－［７－クロロ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］－１－メチル－ピロリジン－２－オン（３０．０ｍｇ、８４．１μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、濃縮塩酸（１２．０Ｍ、０．２０ｍＬ、２８．５当量）を添加した。混合物をマイクロ波反応器中で、１２０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。粗製物を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製し、凍結乾燥させて、５－（２－アミノ－７－クロロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル）－１－メチル－ピロリジン－２－オン塩酸塩、実施例２－５（５．３５ｍｇ、１８．９μｍｏｌ、収率２３％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２７９．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ） δ＝７．３６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．６７－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．５４－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８６（ｍ，１Ｈ）．

【０１７２】

実施例２－６

【化４１】





実施例 2-6

ステップ１：撹拌バーを備えた４０ｍＬバイアルに、ｔｅｒｔ－ブチル２－（ブロモメチル）モルホリン－４－カルボキシレート（８２７ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ、２．００当量）、中間体Ｅ（５００ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ、１．００当量）、（４，４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２－ビピリジン）ビス［３，５－ジフルオロ－２－［５－トリフルオロメチル－２－ピリジニル－カッパＮ）フェニル－カッパＣ］イリジウム（ＩＩＩ）ヘキサフルオロホスフェート（１６．６ｍｇ、１４．８μｍｏｌ、０．０１当量）、［４，４’－ビス（１，１－ジメチルエチル）－２，２’－ビピリジン］二塩化ニッケル（ＩＩ）（２．９４ｍｇ、７．３８μｍｏｌ、０．００５当量）、１，１，１，３，３，３－ヘキサメチル－２－（トリメチルシリル）トリシラン（３６７ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ、４５６μＬ、１．００当量）、炭酸ナトリウム（３１３ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ、２．００当量）、及び１，２－ジメトキシエタン（２．００ｍＬ）を添加した。バイアルを窒素雰囲気下で密封した。反応物を撹拌し、３４Ｗ青色ＬＥＤランプ（７ｃｍ離して）で、反応温度を２５℃に維持するために冷却ファンを用いて、１４時間照射した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル２２％）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［［７－クロロ－２－（２，５－ジメチ

ルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］メチル］モルホリン－４－カルボキシレート（５００ｍｇ、７９６μｍｏｌ、収率５４％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］⁻：４５９．２．

【０１７３】

ステップ２：メタノール（０．５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－［［７－クロロ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］メチル］モルホリン－４－カルボキシレート（６０．０ｍｇ、９５．５μｍｏｌ、純度７３．０％、１．００当量）の溶液に、ＨＣｌ／メタノール（４Ｍ、０．５０ｍＬ、２１．０当量）を１０℃で添加した。混合物を１０℃で１時間撹拌した後、真空中で濃縮した。残渣をメタノール（１．００ｍＬ）で希釈し、ｐＨ８まで飽和炭酸水素ナトリウム固体で塩基性化した。混合物を濾過して、濾液を得た。濾液を真空中で濃縮して、２－［［７－クロロ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］メチル］モルホリン（４０．０ｍｇ、７８．６μｍｏｌ、収率８２％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］⁺：３５９．２．

【０１７４】

ステップ３：メタノール（０．６０ｍＬ）中の２－［［７－クロロ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］メチル］モルホリン（２０．０ｍｇ、３９．３μｍｏｌ、純度７０．５％、１．００当量）の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３．７０ｍｇ、５８．９μｍｏｌ、１．５０当量）、酢酸（５．９０ｍｇ、９８．２μｍｏｌ、５．６２μＬ、２．５０当量）、及びホルムアルデヒド（純度３７％、１４．６μＬ、１９６μｍｏｌ、５．００当量）を１０℃で添加した。混合物を１０℃で１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル８：１）によって精製して、２－［［７－クロロ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］メチル］－４－メチル－モルホリン（３０．０ｍｇ、６０．５μｍｏｌ、収率７７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］⁻：３７３．２．

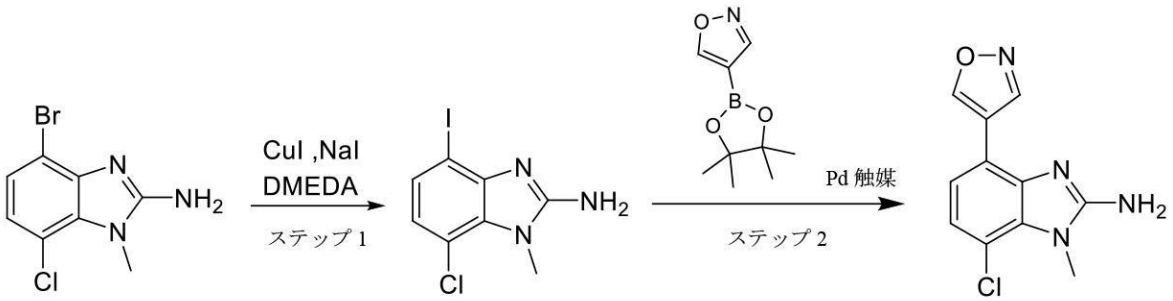
【０１７５】

ステップ４：エチルアルコール（１．５０ｍＬ）中の２－［［７－クロロ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］メチル］－４－メチル－モルホリン（３０．０ｍｇ、８０．５μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、塩酸（１２Ｍ、０．１５ｍＬ、２２．４当量）を１０℃で添加した。密封したバイアルを、マイクロ波反応器中で、１２０℃で２時間加熱した。混合物をｐＨ８まで水酸化アンモニウムで塩基性化した。得られた混合物を分取ＨＰＬＣ（重炭酸アンモニウム条件）によって精製して、７－クロロ－１－メチル－４－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メチル］ベンズイミダゾール－２－アミン、実施例２－６（７．４８ｍｇ、２５．２μｍｏｌ、収率４２％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］⁺：２９５．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ＝６．９１－６．８２（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８２（ｍ，４Ｈ），３．６０（ｄｔ，Ｊ＝２．０，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９４－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．７２（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝５．２，１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｄｔ，Ｊ＝３．２，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９８（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０１７６】

実施例２－７

【化４２】



中間体Ｄ　　実施例 2-7

ステップ１：ジオキサン（４．００ｍＬ）中の４－ブロモ－７－クロロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－アミン（２００ｍｇ、７６８μｍｏｌ、１．００当量）及びＮ，Ｎ’－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（４０．６ｍｇ、４６０μｍｏｌ、４９．６μＬ、０．６０当量）の溶液に、ヨウ化銅（４３．９ｍｇ、２３０μｍｏｌ、０．３０当量）及びヨウ化ナトリウム（５７５ｍｇ、３．８４ｍｍｏｌ、５．００当量）を添加した。混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応物を水（１０．０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２０．０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル０～１００％）によって精製して、７－クロロ－４－ヨード－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－アミン（１８０ｍｇ、５８５μｍｏｌ、収率７６％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝７．２９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，２Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ）．

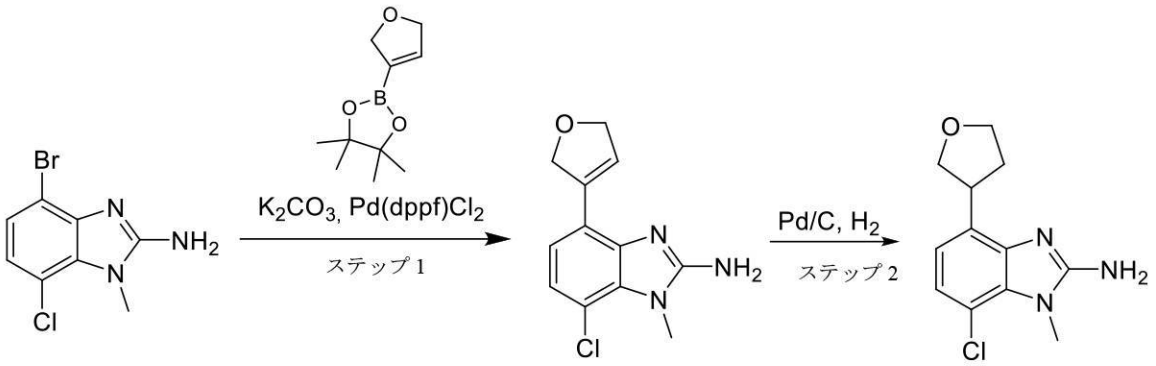
【０１７７】

ステップ２：ジオキサン（１．００ｍＬ）中の７－クロロ－４－ヨード－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－アミン（８０．０ｍｇ、２６０μｍｏｌ、１．００当量）及び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）イソキサゾール（２５４ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、５．００当量）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（２５．４ｍｇ、３９．０μｍｏｌ、０．１５当量）及びリン酸カリウム（１６６ｍｇ、７８０μｍｏｌ、３．００当量）を添加した。混合物を４０℃で２時間撹拌した後、セライトにより濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル中メタノール０～１００％）によって精製し、次いで、分取ＴＬＣ（１００％酢酸エチル）によって更に再精製して、７－クロロ－４－イソキサゾール－４－イル－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－アミン、実施例２－７（４．３８ｍｇ、１６．８μｍｏｌ、収率６％）を黄色のガムとして得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］＋＝２４９．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ＝９．１９（ｓ，１Ｈ），８．８７（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．３４－７．３０（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ）．

【０１７８】

実施例２－８

【化４３】



中間体Ｄ

実施例 2-8

ステップ１：ジオキサン（０．５０ｍＬ）及び水（０．１０ｍＬ）中の中間体Ｄ（１８０ｍｇ、６９０．μｍｏｌ、１．００当量）、２－（２，５－ジヒドロフラン－３－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２０３ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、１．５０当量）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン（７５．８ｍｇ、１０３μｍｏｌ、０．１５当量）、炭酸カリウム（２８６ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ、３．００当量）の混合物を脱気し、窒素雰囲気下で、９０℃で３時間撹拌した。混合物を水（１０．０ｍＬ）に注ぎ入れ、ジクロロメタン（５０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）によって精製して、７－クロロ－４－（２，５－ジヒドロフラン－３－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－アミントリフルオロアセテート（６０．０ｍｇ、２４０μｍｏｌ、収率３５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２５０．０．

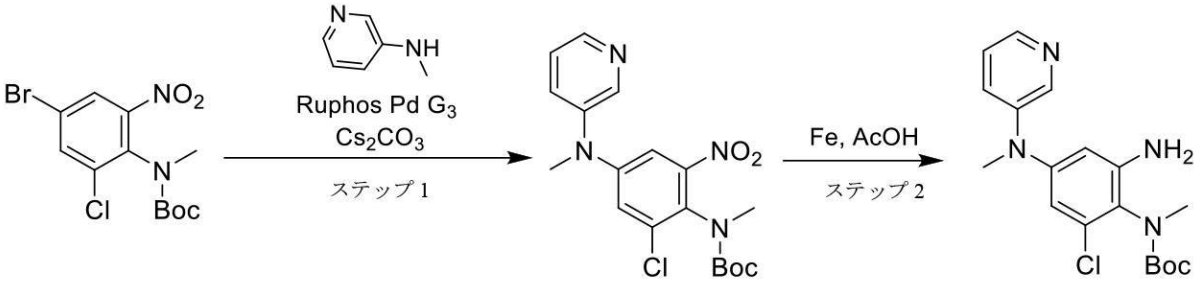
【０１７９】

ステップ２：酢酸エチル（１．００ｍＬ）中の７－クロロ－４－（２，５－ジヒドロフラン－３－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－アミン（４０．０ｍｇ、１６０．２μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、パラジウム炭素（１０．０％、１０．０ｍｇ）を添加し、得られた混合物を水素雰囲気下（１気圧）で１０分間撹拌した後、濾過した。濾液を真空下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製し、凍結乾燥させて、７－クロロ－１－メチル－４－テトラヒドロフラン－３－イル－ベンズイミダゾール－２－アミン塩酸塩、実施例２－８（８．０１ｍｇ、３０．６μｍｏｌ、収率１９％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２５２．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）　δ＝７．３５－７．０８（ｍ，２Ｈ），５．０６－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．０５（ｍ，２Ｈ），４．０１－３．９６（ｍ，３Ｈ），３．９３－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．６７（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９１（ｍ，１Ｈ）．

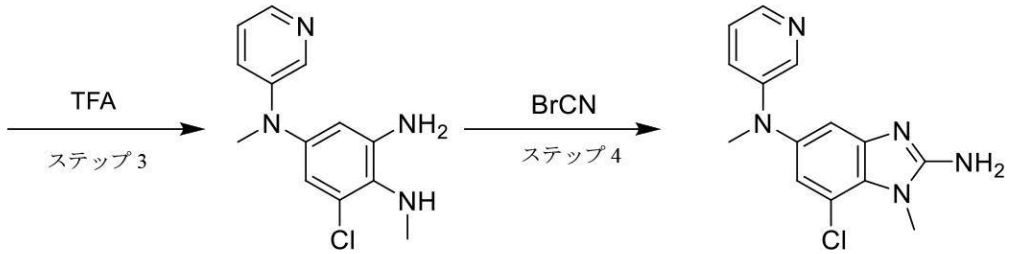
【０１８０】

実施例２－９

【化４４】



中間体 F-1



実施例 2-9

ステップ１：トルエン（５．００ｍＬ）中の中間体Ｆ－１（４００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｎ－メチルピリジン－３－アミン（１１８ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ，１．００当量）、メタンスルホネート（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２，６－ジ－ｉ－プロポキシ－１，１－ビフェニル）（２－アミノ－１，１－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）（４５．８ｍｇ、５４．７μｍｏｌ、０．０５当量）、及び炭酸セシウム（１．０７ｇ、３．２８ｍｍｏｌ、３．００当量）の混合物を脱気し、窒素雰囲気下で、９０℃で５時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（２０．０ｍＬ）及び水（２０．０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水相を酢酸エチル（３×２０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル０～５０％）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－クロロ－４－［メチル（３－ピリジル）アミノ］－６－ニトロ－フェニル］－Ｎ－メチル－カルバメート（３００ｍｇ、７２５μｍｏｌ、収率６６％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）　δ＝８．５４－８．４９（ｍ，２Ｈ），７．５７－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），３．１５（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）．

【０１８１】

ステップ２：酢酸エチル（５．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－クロロ－４－［メチル（３－ピリジル）アミノ］－６－ニトロ－フェニル］－Ｎ－メチル－カルバメート（１５０ｍｇ、３８１μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、鉄粉（１２８ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ、６．００当量）、酢酸（１．００ｍＬ）、及び水（０．１０ｍＬ）を添加した。混合物を６０℃で３時間撹拌した。得られた混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（３０．０ｍＬ）と１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（３０．０ｍＬ）とに分配した。有機相を分離し、水層を酢酸エチル（３×２０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－アミノ－６－クロロ－４－［メチル（３－ピリジル）アミノ］フェニル］－Ｎ－メチル－カルバメート（１５０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た

。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）　δ＝８．４０－８．３５（ｍ，１Ｈ），８．２７－８．１９（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），３．０９（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）．

【０１８２】

ステップ３：ジクロロメタン（１０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－アミノ－６－クロロ－４－［メチル（３－ピリジル）アミノ］フェニル］－Ｎ－メチル－カルバメート（１５０ｍｇ、４１３μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１．５４ｇ、１３．５ｍｍｏｌ、１．００ｍＬ、３２．７当量）を添加した。混合物を１５℃で１時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン（１０．０ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０．０ｍＬ）に非常にゆっくりと添加した。混合物をジクロロメタン（３×２０．０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、６－クロロ－Ｎ１，Ｎ４－ジメチル－Ｎ４－（３－ピリジル）ベンゼン－１，２，４－トリアミン（１５０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）　δ＝８．１９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．００（ｍ，２Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．２５（ｓ，３Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ）．

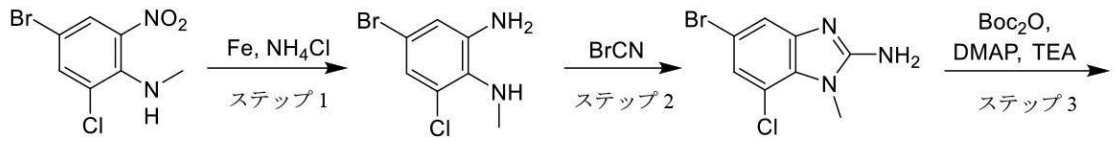
【０１８３】

ステップ４：エタノール（５．００ｍＬ）中の６－クロロ－Ｎ１、Ｎ４－ジメチル－Ｎ４－（３－ピリジル）ベンゼン－１、２、４－トリアミン（１５０ｍｇ、５７１μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、臭化シアン（１２１ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、２．００当量）を添加した。混合物を１５℃で３時間撹拌した後、真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣ（重炭酸アンモニウム条件）によって更に再精製して、７－クロロ－Ｎ５－１－ジメチル－Ｎ５－（３－ピリジル）ベンズイミダゾール－２，５－ジアミン塩酸塩、実施例２－９（６．２９ｍｇ、２１．６４μｍｏｌ、収率４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$＝２８７．９．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ＝７．９７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝１．６，４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．１５（ｍ，２Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ）．

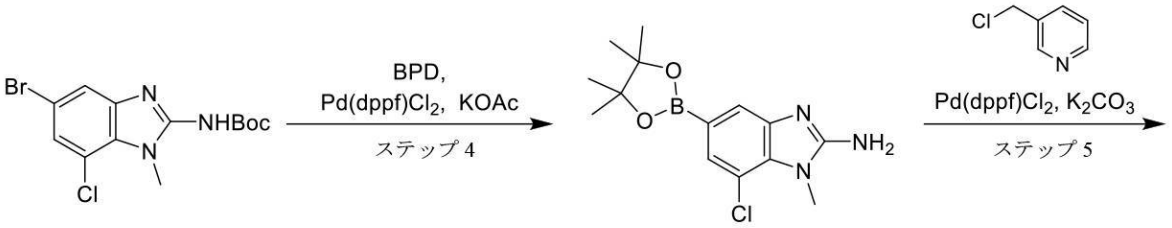
【０１８４】

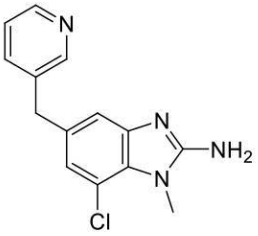
実施例２－１０

【化４５】



中間体Ｆ





実施例 2-10

ステップ１：酢酸エチル（１５．０ｍＬ）中の中間体Ｆ（１．００ｇ、３．７７ｍｍｏｌ、１．００当量）、鉄粉（１．２６ｇ、２２．６ｍｍｏｌ、６．００当量）、酢酸（５．００ｍＬ）、及び水（０．５０ｍＬ）の混合物を、７０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（３０．０ｍＬ）と１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（３０．０ｍＬ）とに分配した。有機相を分離し、水相を酢酸エチル（３×２０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、５－ブロモ－３－クロロ－Ｎ２－メチル－ベンゼン－１，２－ジアミン（１ｇ、粗製）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋３］$^{+}$：２３７．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ） δ＝６．７４（ｄ，Ｊ＝２．０，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝２．０，１Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｑ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１８５】

ステップ２：エタノール（１５．０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－クロロ－Ｎ２－メチル－ベンゼン－１，２－ジアミン（１．２０ｇ、５．１０ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、臭化シアン（８１１ｍｇ、７．６６ｍｍｏｌ、１．５０当量）を添加した。混合物を１５℃で６時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、５－ブロモ－７－クロロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－アミン（１．５ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋３］$^{+}$：２６１．９．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ） δ＝８．７０（ｓ，２Ｈ），７．５０（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ）．

【０１８６】

ステップ３：テトラヒドロフラン（２０．０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－クロロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－アミン（５００ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（４６．９ｍｇ、３８４μｍｏｌ、０．２０当量）、トリエチルアミン（９７１ｍｇ、９．６０ｍｍｏｌ、１．３４ｍＬ、５当量）、及びジ－ｔｅｒｔ－ブチル二炭酸（１．２６ｇ、５．７６ｍｍｏｌ、１．３２ｍＬ、３．００当量）を添加した。混合物を４０℃で１２時間撹拌した。残渣を酢酸エチ

ル（１０．０ｍＬ）及び水（１０．０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水相を酢酸エチル（３×１０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル１０～２０％）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－ブロモ－７－クロロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－イル）カルバメート（５３０ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、収率７７％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋３］$^{+}$：３６２．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝１２．３４－９．９４（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．３５（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．６４（ｍ，３Ｈ），１．４８－１．４６（ｍ，９Ｈ）．

【０１８７】

ステップ４：ジオキサン（５．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－ブロモ－７－クロロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－イル）カルバメート（３００ｍｇ、８３２μｍｏｌ、１．００当量）及び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）（２５３ｍｇ、９９８μｍｏｌ、１．２０当量）の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（６０．９ｍｇ、８３．２μｍｏｌ、０．１０当量）及び酢酸カリウム（２４５ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加した。混合物を脱気し、９０℃で１４時間撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（５．００ｍＬ）でクエンチし、次いで、酢酸エチル（２０．０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、７－クロロ－１－エチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズイミダゾール－２－アミン（３５０ｍｇ、粗製）を茶色のガムとして得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$：３０８．３．

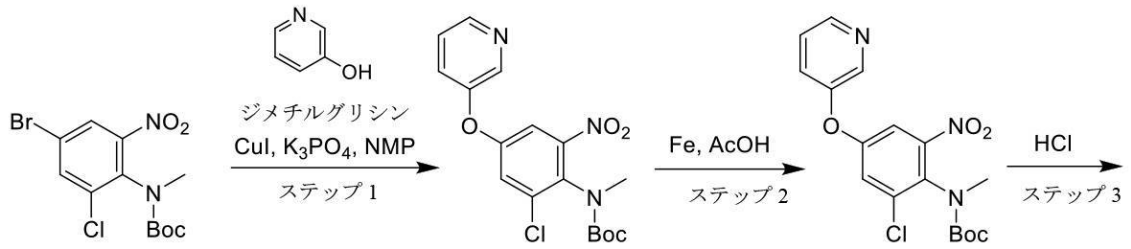
【０１８８】

ステップ５：ジオキサン（５．００ｍＬ）及び水（１．００ｍＬ）中の３－（クロロメチル）ピリジン（７０．５ｍｇ、５５３μｍｏｌ、１．００当量）、７－クロロ－１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズイミダゾール－２－アミン（１７０ｍｇ、５５３μｍｏｌ、１．００当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（４０．４ｍｇ、５５．３μｍｏｌ、０．１０当量）、及び炭酸カリウム（２２９ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ、３．００当量）の混合物に、脱気し、１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０．０ｍＬ）及び水（３０．０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中メタノール３～１０％）によって精製して、粗生成物（２８ｍｇ、純度６３％）を得ると、それを分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって更に再精製して、７－クロロ－１－メチル－５－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－２－アミン塩酸塩、実施例２－１０（１０．７ｍｇ、３３．８μｍｏｌ、収率３３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋３］$^{+}$：２７３．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝８．８９（ｓ，２Ｈ），８．８７（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝５．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ）．

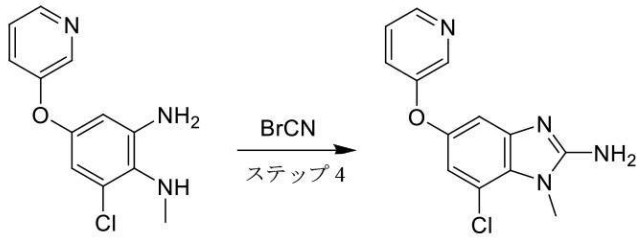
【０１８９】

実施例２－１１

【化４６】



中間体 F-1



実施例 2-11

ステップ１：Ｎ－メチルピロリドン（１０．０ｍＬ）中の中間体Ｆ－１（６００ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、１．００当量）、ピリジン－３－オール（３１２．１４ｍｇ、３．２８ｍｍｏｌ、２．００当量）、ヨウ化銅（３１．３ｍｇ、１６４μｍｏｌ、０．１０当量）、リン酸カリウム（１．０５ｇ、４．９２ｍｍｏｌ、３．００当量）、及び２－（ジメチルアミノ）酢酸（１６．９ｍｇ、１６４μｍｏｌ、０．１０当量）の混合物を、脱気し、窒素雰囲気下で、１２０℃で４時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（２０．０ｍＬ）及び水（２０．０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水相を酢酸エチル（３×２０．０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル３０～５０％）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－クロロ－６－ニトロ－４－（３－ピリジルオキシ）フェニル］－Ｎ－メチル－カルバメート（１００ｍｇ、２６３．３μｍｏｌ、収率１６％）を黄色の油として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）＝８．５７－８．４６（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．３６（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．２８（ｍ，１Ｈ），３．１８（ｓ，３Ｈ），１．３２（ｓ，９Ｈ）．

【０１９０】

ステップ２：酢酸エチル（５．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－クロロ－６－ニトロ－４－（３－ピリジルオキシ）フェニル］－Ｎ－メチル－カルバメート（８０．０ｍｇ、２１１μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、鉄粉（７０．０ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ、５．９５当量）、酢酸（１．００ｍＬ）、及び水（０．１０ｍＬ）を添加した。混合物を６０℃で５時間撹拌した。得られた混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。濾液を酢酸エチル（３０．０ｍＬ）と１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（３０．０ｍＬ）とに分配した。層を分離し、水相を酢酸エチル（３×２０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－アミノ－６－クロロ－４－（３－ピリジルオキシ）フェニル］－Ｎ－メチル－カルバメート（１００ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。

【０１９１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）　δ＝８．４１（ｓ，２Ｈ），７．３７

－７．２９（ｍ，２Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．０９（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）．

【０１９２】

ステップ３：ジオキサン（２．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－アミノ－６－クロロ－４－（３－ピリジルオキシ）フェニル］－Ｎ－メチル－カルバメート（１００ｍｇ、２８６μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、２．００ｍＬ、２７．９当量）を添加した。混合物を１５℃で１時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、３－クロロ－Ｎ^{2}－メチル－５－（３－ピリジルオキシ）ベンゼン－１，２－ジアミン（１００ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$＝２５０．０．

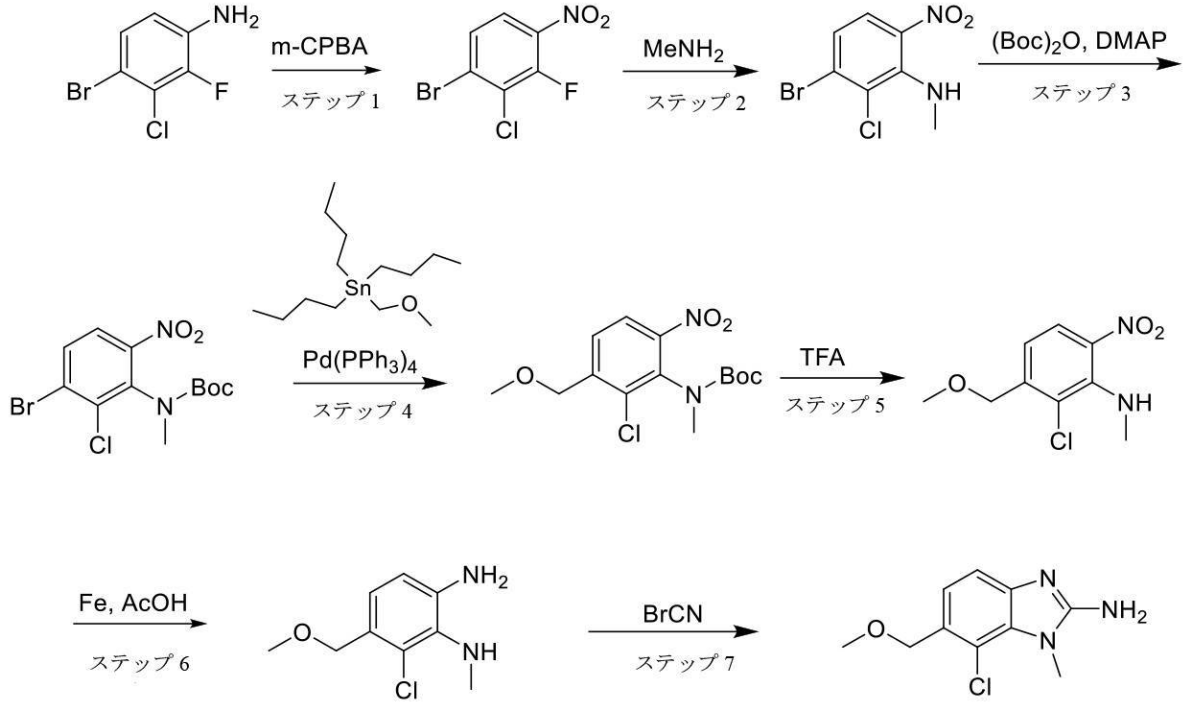
【０１９３】

ステップ４：エタノール（２．００ｍＬ）中の３－クロロ－Ｎ２－メチル－５－（３－ピリジルオキシ）ベンゼン－１，２－ジアミン（５０．０ｍｇ、２００μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、臭化シアン（２９．５μＬ、４００μｍｏｌ、２．００当量）及びトリエチルアミン（４０．５ｍｇ、４００μｍｏｌ、５５．７μＬ、２．００当量）を添加した。混合物を１５℃で２時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥させ、分取ＨＰＬＣ（重炭酸アンモニウム条件）によって更に再精製して、７－クロロ－１－メチル－５－（３－ピリジルオキシ）ベンズイミダゾール－２－アミン、実施例２－１１（６ｍｇ、２１．４μｍｏｌ、収率１１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$＝２７５．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ＝８．３０－８．２２（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ）．

【０１９４】

実施例２－１２

【化４７】



実施例 2-12

ステップ１：ジクロロメタン（３００ｍＬ）中のｍ－クロロペルオキシ安息香酸（３６．２ｇ、１７８ｍｍｏｌ、純度８５．０％、４．００当量）の溶液に、ジクロロメタン（

１００ｍＬ）中の４－ブロモ－３－クロロ－２－フルオロ－アニリン（１０．０ｇ、４４．６ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を添加した。反応物を８５℃で１０時間撹拌した。混合物を、飽和亜硫酸ナトリウム（２００ｍＬ）の溶液を添加することによってクエンチした。水相をジクロロメタン（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、１－ブロモ－２－クロロ－３－フルオロ－４－ニトロ－ベンゼン（１０．５ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝８．１０（ｄｄ，Ｊ＝７．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９５－７．８６（ｍ，１Ｈ）．

【０１９５】

ステップ２：エタノール（５０．０ｍＬ）中の１－ブロモ－２－クロロ－３－フルオロ－４－ニトロ－ベンゼン（５．００ｇ、１９．７ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、エタノール中のメタンアミン（３３．０％、４１．５ｍＬ、３３３ｍｍｏｌ、１７．０当量）を添加した。反応物を２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（３０．０ｍＬ）で希釈し、５分間撹拌した。水相を酢酸エチル（４０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１００％ジクロロメタン）によって精製して、３－ブロモ－２－クロロ－Ｎ－メチル－６－ニトロ－アニリン（５．００ｇ、１８．８ｍｍｏｌ、収率９６％）を黄色の固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝７．６７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１９６】

ステップ３：テトラヒドロフラン（３０．０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－クロロ－Ｎ－メチル－６－ニトロ－アニリン（１．５０ｇ、５．６５ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル二炭酸（２．４７ｇ、１１．３ｍｍｏｌ、２．６０ｍＬ、２．００当量）、Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（６９．０ｍｇ、５６５μｍｏｌ、０．１０当量）、及びトリエチルアミン（１．１４ｇ、１１．３ｍｍｏｌ、１．５７ｍＬ、２．００当量）を添加した。反応物を５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル１～２％）によって精製した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件）によって再精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－ブロモ－２－クロロ－６－ニトロ－フェニル）－Ｎ－メチル－カルバメート（１．６０ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．７６－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．７２－７．６８（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，９Ｈ）．

【０１９７】

ステップ４：ジオキサン（４．００ｍＬ）中のトリブチル（メトキシメチル）スタンナン（２８９ｍｇ、８６２μｍｏｌ、１．５０当量）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－ブロモ－２－クロロ－６－ニトロ－フェニル）－Ｎ－メチル－カルバメート（２１０ｍｇ、５７４μｍｏｌ、１．００当量）、塩化リチウム（７３．１ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ、３．００当量）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（６６．４ｍｇ、５７．４μｍｏｌ、０．１０当量）を添加した。混合物を窒素でパージし、窒素雰囲気下で、１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を、フッ化カリウム（３０．０ｍＬ）の溶液を添加することによってクエンチし、次いで、酢酸エチル（２０．０ｍＬ）で希釈した。水相を酢酸エチル（２０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル１０：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－クロロ－３－（メトキシメチル）－６－ニトロ－フェニル］－Ｎ－メチル－カルバメート（１５７ｍｇ、４５６μｍｏｌ、収率７９％）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．９４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６６－４．５３（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．５１（ｍ，３Ｈ），３．２１－３．１７（ｍ，３Ｈ），１．３０（ｓ

，９Ｈ）．

【０１９８】

ステップ５：ジクロロメタン（１．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－クロロ－３－（メトキシメチル）－６－ニトロ－フェニル］－Ｎ－メチル－カルバメート（５０．０ｍｇ、１５１μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（７７０ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５０ｍＬ、４４．７当量）を添加した。反応物を１８℃で１時間撹拌した後、減圧下で濃縮した。次いで、水（２０．０ｍＬ）を添加し、混合物を重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ＝７～８に中和した。水相を酢酸エチル（２０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（２０．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２－クロロ－３－（メトキシメチル）－Ｎ－メチル－６－ニトロ－アニリン（４７．０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．９３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．５３－３．４８（ｍ，３Ｈ），３．１１－３．０３（ｍ，３Ｈ）．

【０１９９】

ステップ６：酢酸エチル（１．５０ｍＬ）中の２－クロロ－３－（メトキシメチル）－Ｎ－メチル－６－ニトロ－アニリン（４７．０ｍｇ、２０４μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、鉄粉（６８．３ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、６．００当量）、水（０．１０ｍＬ）、及び酢酸（０．５０ｍＬ）を添加した。反応物を７０℃で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０．０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を酢酸エチル（３０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（４０．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、３－クロロ－４－（メトキシメチル）－Ｎ２－メチル－ベンゼン－１，２－ジアミン（４８．０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。

【０２００】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝６．９５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６５－６．５９（ｍ，１Ｈ），４．５（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ）．

【０２０１】

ステップ７：エチルアルコール（２．００ｍＬ）中の３－クロロ－４－（メトキシメチル）－Ｎ２－メチル－ベンゼン－１、２－ジアミン（４０．０ｍｇ、１２７μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、臭化シアン（２６．９ｍｇ、２５４μｍｏｌ、２．００当量）を添加した。反応物を２０℃で６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製して、７－クロロ－６－（メトキシメチル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－アミン塩酸塩、実施例２－１２（６．３８ｍｇ、２７．１μｍｏｌ、収率２１％）を白色の固体として得た。

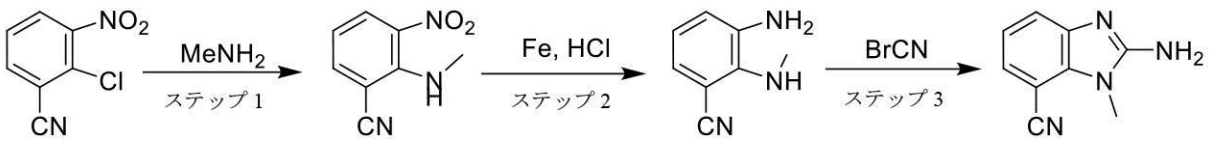
【０２０２】

ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$：２２６．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．７７（ｓ，２Ｈ），７．３５（ｓ，２Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．３３－３．３３（ｍ，３Ｈ）．

【０２０３】

実施例３－１

【化４８】



実施例 3-1

ステップ１：エタノール（２．５０ｍＬ）中の２－クロロ－３－ニトロ－ベンゾニトリル（２５０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、エタノール中のメチルアミン（４２．５ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、２．５Ｍ、１０．０当量）を添加した。反応混合物を１５℃で１２時撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を水（５０．０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水相を酢酸エチル（６０．０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、２－（メチルアミノ）－３－ニトロ－ベンゾニトリル（２４０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ＝８．５１（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２０４】

ステップ２：水（３．００ｍＬ）中の２－（メチルアミノ）－３－ニトロ－ベンゾニトリル（２４０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、鉄粉（３７８ｍｇ、６．７７ｍｍｏｌ、５．００当量）及び塩酸（６．００Ｍ、９０３μＬ、４．００当量）を添加した。反応混合物を１５℃で１２時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を水（５０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、３－アミノ－２－（メチルアミノ）ベンゾニトリル（１４０ｍｇ、９５１μｍｏｌ、収率７０％）を黒色の固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ＝６．９９（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９１－６．８５（ｍ，１Ｈ），６．８４－６．７７（ｍ，１Ｈ），４．０６－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ）．

【０２０５】

ステップ３：エタノール（３．００ｍＬ）中の３－アミノ－２－（メチルアミノ）ベンゾニトリル（１４０ｍｇ、９５１μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、臭化シアン（２０２ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ、２．００当量）を添加した。反応混合物を１５℃で２時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、残渣を水（５０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製して、２－アミノ－３－メチル－１，２－ジヒドロベンズイミダゾール－４－カルボニトリル塩酸塩、実施例３－１（３０．０ｍｇ、１７１μｍｏｌ、収率１８％）を白色の固体として得た。

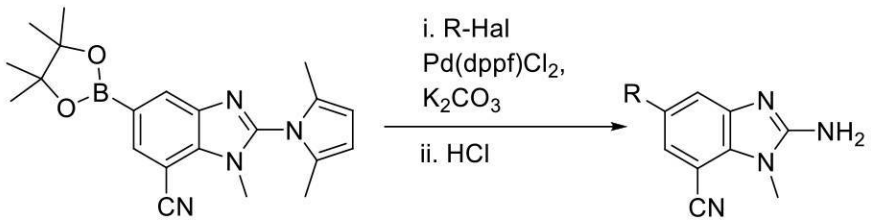
【０２０６】

ＬＣＭＳ［Ｍ＋３］$^{+}$：１７３．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ＝１３．２６（ｓ，１Ｈ），９．０７（ｓ，２Ｈ），７．７８－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ）．

【０２０７】

実施例３－２～３－１０の調製のための一般的カップリング方法

【化４９】



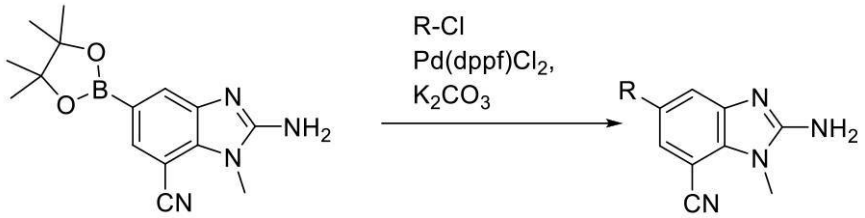
中間体 H1

カップリング方法３－Ａ（ＣＭ３－Ａ）：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．００ｍＬ）中の中間体Ｈ－１（１２０ｍｇ、３１９μｍｏｌ、１．００当量）及びＲ－Ｈａｌ（Ｈａｌ＝Ｃｌ又はＩ）（４７８μｍｏｌ、１．５０当量）の溶液に、炭酸カリウム（１３２ｍｇ、９５７μｍｏｌ、３．００当量）を添加し、続いて、［１，１’－ビス（ジフェ

ニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３５．０ｍｇ、４７．８μｍｏｌ、０．１５当量）を１５℃で添加した。混合物を１００℃で１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、中間体生成物を得た。エタノール（１．００ｍＬ）中のこの中間体生成物（１７４μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、塩酸（１２Ｍ、０．１０ｍＬ、６．８９当量）を添加した。混合物をマイクロ波反応器中で、１２０℃で１．５時間撹拌した。混合物をｐＨ８まで水酸化アンモニウムで塩基性化し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の生成物を得た。

【０２０８】

【化５０】



中間体Ｈ

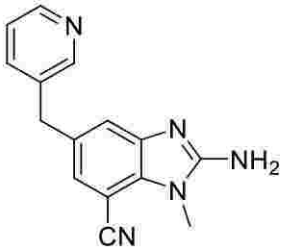
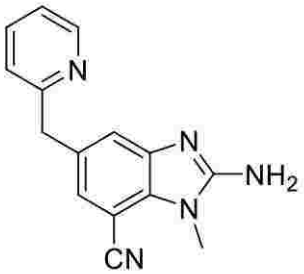
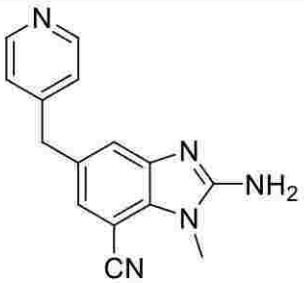
カップリング方法３－Ｂ（ＣＭ３－Ｂ）：ジオキサン（２．００ｍＬ）中の中間体Ｈ（１００ｍｇ、３３５μｍｏｌ、１．００当量）、Ｒ－Ｃｌ（４０２μｍｏｌ、１．２０当量）、炭酸カリウム（１３９ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、３．００当量）、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２４．５ｍｇ、３３．５μｍｏｌ、０．１０当量）、及び水（０．２ｍＬ）の混合物を脱気し、窒素雰囲気下で、１００℃で４時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ及び／又は分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール８：１）によって精製して、生成物を得た。

【０２０９】

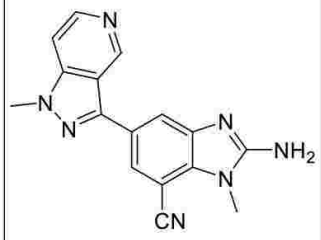
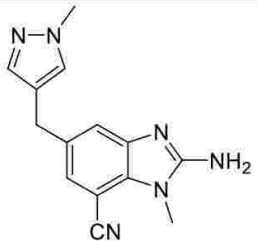
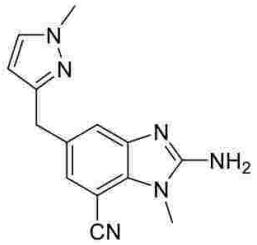
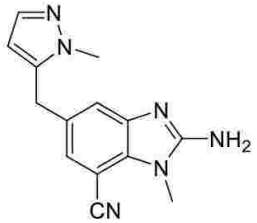
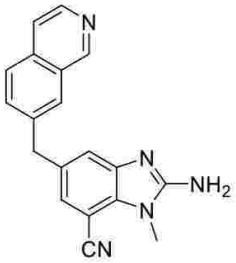
本明細書に提供される反応スキーム、本明細書に開示されるカップリング方法ＣＭ３－Ａ及びＣＭ３－Ｂ並びに中間体の教示に従って、実施例３－２～３－１０を、表２に示されるように、又は類似の方法を使用して調製した。

【表２－１】

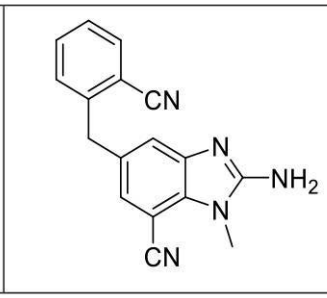
表２

実施例	構造	カップリング方法	収率、%	化合物名及び特性
3-2		CM3-B	9	2-アミノ-3-メチル-6-(3-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル。 LCMS $[M+1]^+$ = 264.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 - 8.37 (m, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).
3-3		CM3-B	2	2-アミノ-3-メチル-6-(2-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル。 LCMS $[M+1]^+$ = 264.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6). δ = 8.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 5.2, 7.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).
3-4		CM3-A	7	2-アミノ-3-メチル-6-(4-ピリジルメチル)ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル。 LCMS $[M+1]^+$: 264.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 8.77 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.77 - 7.52 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

【表２－２】

3-5		CM3-A	9	2-アミノ-3-メチル-6-(1-メチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル。 LCMS [ESI, M+1]$^+$: 304.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =9.40 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).
3-6		CM3-A	11	2-アミノ-3-メチル-6-[(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル。 LCMS [ESI, M+1]$^+$: 267.1; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ =7.38 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.11 (d, J = 1.56 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).
3-7		CM3-A	15	2-アミノ-3-メチル-6-[(1-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル。 LCMS [ESI, M+1]$^+$: 267.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ =7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).
3-8		CM3-A	14	2-アミノ-3-メチル-6-[(2-メチルピラゾール-3-イル)メチル]ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル。 LCMS [ESI, M+1]$^+$: 267.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ =7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).
3-9		CM3-A	25	2-アミノ-6-(7-イソキノリルメチル)-3-メチル-ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル。 LCMS [M+1]$^+$=314.3 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ = 9.73 (s, 1H), 8.56 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

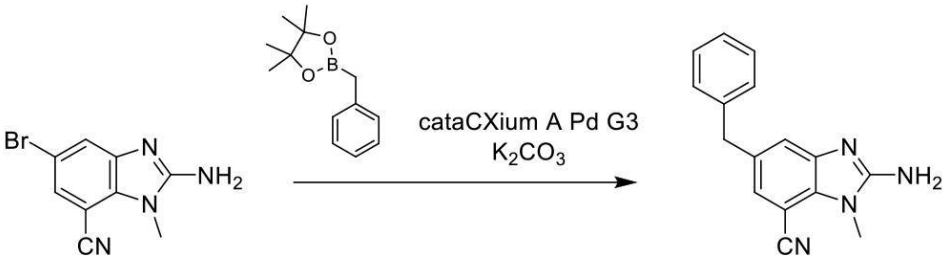
【表２－３】

3-10		CM3-A	44	2-アミノ-6-[(2-シアノフェニル)メチル]-3-メチル-ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル。 LC-MS $[M+1]^+ = 288.2$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ = 7.73 (dd, J = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 3H), 7.45 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

【０２１０】

実施例３－１１

【化５１】



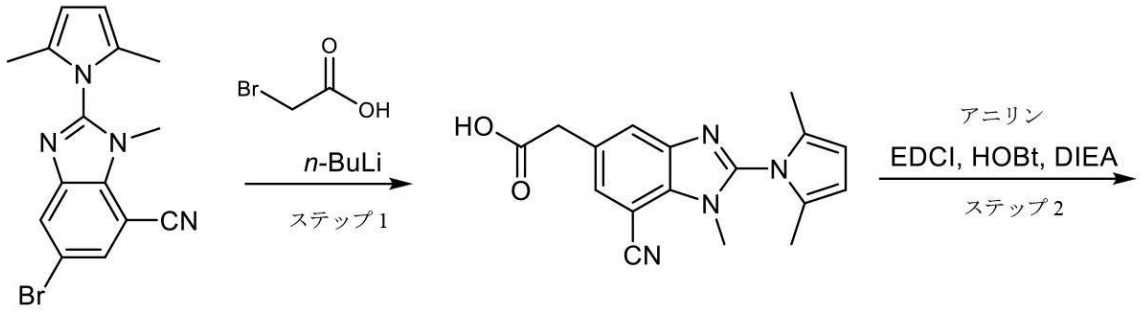
中間体 G　　実施例 3-11

ジオキサン（３．００ｍＬ）及び水（０．６０ｍＬ）中の中間体Ｇ（１００ｍｇ、３９８μｍｏｌ、１．００当量）、２－ベンジル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１７４ｍｇ、７９７μｍｏｌ、２．００当量）、ｃａｔａＣＸｉｕｍ Ａ Ｐｄ Ｇ３（２９．０ｍｇ、３９．８μｍｏｌ、０．１０当量）、及び炭酸カリウム（１６５ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、３．００当量）の混合物を脱気し、窒素雰囲気下で、９０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製して、２－アミノ－５－ベンジル－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル塩酸塩、実施例３－１１（１１．２ｍｇ、３７．５μｍｏｌ、収率９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^+$＝２６３．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ＝１３．１２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９２（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，４Ｈ），７．２３－７．１６（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ）．

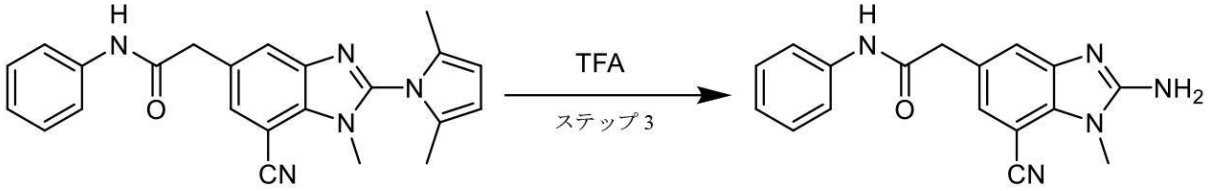
【０２１１】

実施例３－１２

【化５２】



中間体 G-1



実施例 3-12

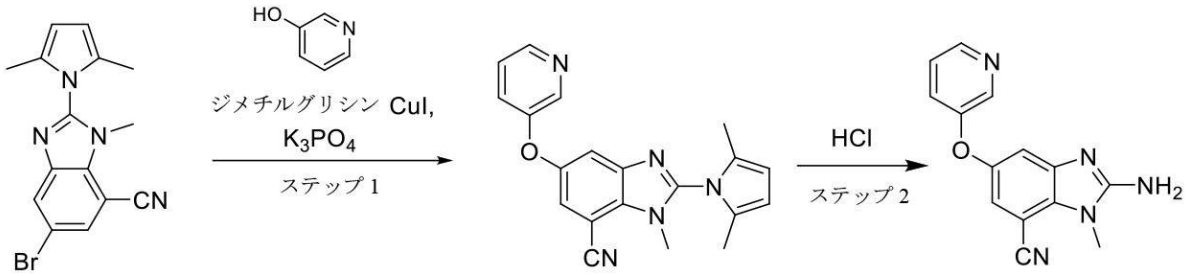
ステップ１：窒素雰囲気下で、－６０℃のテトラヒドロフラン（４．００ｍＬ）中の中間体Ｇ１（３００ｍｇ、９１１μｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、ｎ－ブチルリチウム（２．５０Ｍ、７２９μＬ、２．００当量）を添加した。混合物を－６０℃で０．５時間撹拌した。次いで、テトラヒドロフラン（１．００ｍＬ）中の２－ブロモ酢酸（５０６ｍｇ、３．６５ｍｍｏｌ、２６２μＬ、４．００当量）を添加し、得られた混合物を３０℃に温め、更に０．５時間撹拌した。反応混合物を水（１．００ｍＬ）でクエンチし、分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件）によって精製して、２－［７－シアノ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル］酢酸（３５．０ｍｇ、１０６μｍｏｌ、収率１２％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３０９．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ＝７．９５（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９８（ｓ，２Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，６Ｈ）．

【０２１２】

ステップ２：ジメチルホルムアミド（１．００ｍＬ）中の２－［７－シアノ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル］酢酸（３５．０ｍｇ、１１４μｍｏｌ、１．００当量）及びアニリン（３１．１μＬ、３４０μｍｏｌ、３．００当量）の混合物に、Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ－エチルカルボジイミド塩酸塩（３２．６ｍｇ、１７０μｍｏｌ、１．５０当量）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（２３．０ｍｇ、１７０μｍｏｌ、１．５０当量）、及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４４．０ｍｇ、３４０μｍｏｌ、５９．３μＬ、３．００当量）を添加した。混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル３：１）によって精製して、２－［７－シアノ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル］－Ｎ－フェニル－アセトアミド（４０．０ｍｇ、１００μｍｏｌ、収率８９％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３８４．３．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）　δ＝８．０１（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．１７－７．０９（ｍ，１Ｈ），５．９８（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，６Ｈ）．

【０２１３】
ステップ３：トリフルオロ酢酸（２．００ｍＬ）中の２－［７－シアノ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル］－Ｎ－フェニル－アセトアミド（３０．０ｍｇ、７８．２μｍｏｌ、１．００当量）の混合物を、８０℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮した。粗製物を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製して、２－（２－アミノ－７－シアノ－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル）－Ｎ－フェニル－アセトアミド塩酸塩、実施例３－１２（７．５２ｍｇ、２１．４μｍｏｌ、収率２７％）を淡い緑色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３０６．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）　δ＝７．６６（ｄｄ，Ｊ＝１．２，１４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．０５（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．８４（ｓ，２Ｈ）．

【０２１４】
実施例３－１３
【化５３】



中間体 G-1　　実施例 3-13

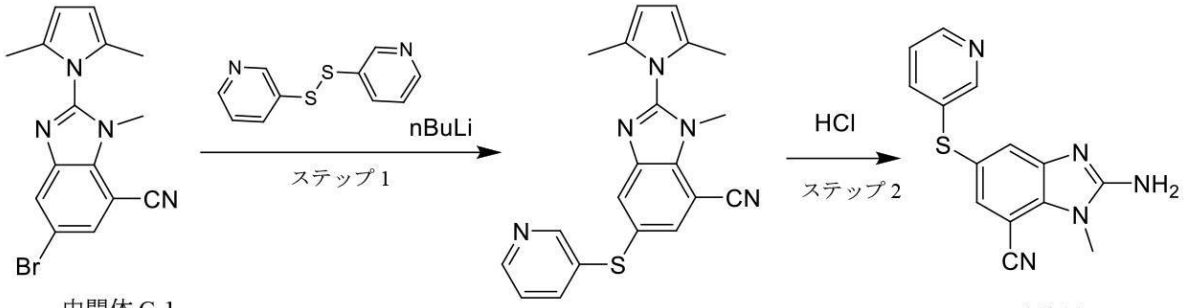
ステップ１：ジメチルスルホキシド（３．００ｍＬ）中の中間体Ｇ－１（１５０ｍｇ、４５５μｍｏｌ、１．００当量）ピリジン－３－オール（１３０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、３．００当量）及びピリジン－３－オール（１３０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、３．００当量）及び２－（ジメチルアミノ）酢酸（１８．８ｍｇ、１８２μｍｏｌ、０．４０当量）の溶液に、ヨウ化銅（１７．４ｍｇ、９１．１μｍｏｌ、０．２０当量）及びリン酸カリウム（２９０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加した。混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。反応物を水（２０．０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（５０．０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル勾配０～１００％）によって精製して、２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－６－（３－ピリジルオキシ）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（１００ｍｇ、２９１μｍｏｌ、収率６４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３４４．２

【０２１５】
ステップ２：エタノール（１．５０ｍＬ）中の２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－６－（３－ピリジルオキシ）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（５０．０ｍｇ、１４６μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、塩酸（１２．０Ｍ、３７５μＬ、３０．９当量）を添加した。混合物をマイクロ波反応器中で、１２０℃で２時間撹拌した。溶液を水酸化アンモニウム（０．１０ｍＬ）で処理して、ｐＨを７に調整した。混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（NH_4HCO_3条件）によって精製して、２－アミノ－３－メチル－６－（３－ピリジルオキシ）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、実施例３－１３（８．２８ｍｇ、３０．６μｍｏｌ、収率２１％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２６６．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）　δ＝８．３２－８．２４（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝１．６，３．２Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ）．

【０２１６】

実施例３－１４

【化５４】



中間体 G-1　　実施例 3-14

【０２１７】

ステップ１：テトラヒドロフラン（２．００ｍＬ）中の中間体Ｇ－１（１００ｍｇ、３０３μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（２．５０Ｍ、１４５μＬ、１．２０当量）を－６５℃で添加した。混合物を－６５℃で０．５時間撹拌した。テトラヒドロフラン（０．５０ｍＬ）中の３，３`－ジチオジピリジン（８０．３ｍｇ、３６４μｍｏｌ、１．２０当量）の溶液を－６５℃で添加した。混合物を－６５℃で０．５時間撹拌し、次いで、２５℃にゆっくりと温め、更に０．５時間撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム（５０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０．０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル０～５０％）によって精製して、２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－６－（３－ピリジルスルファニル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（３７．０ｍｇ、８５．４μｍｏｌ、収率２８％）を黄色のガムとして得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$＝３６０．

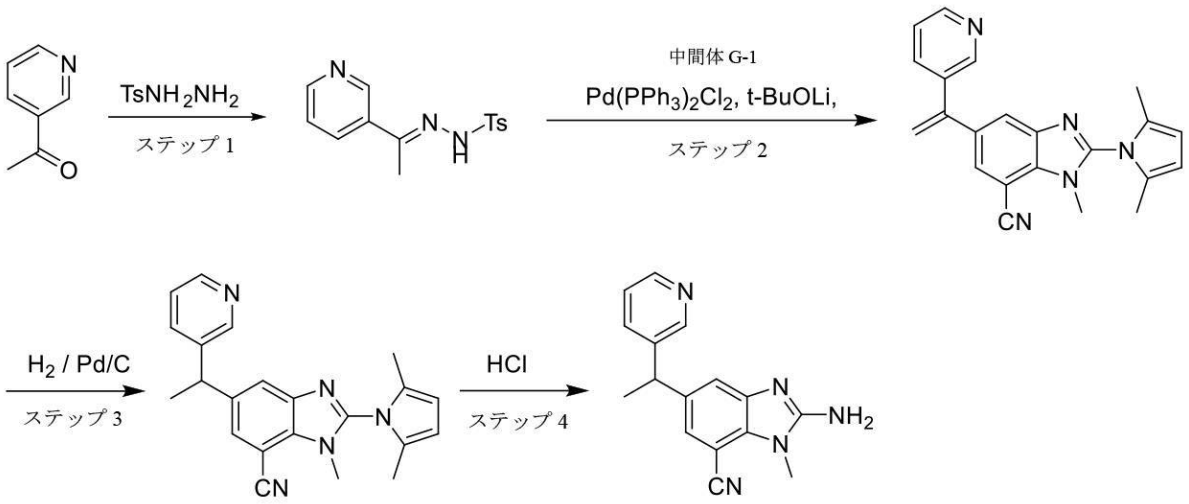
【０２１８】

ステップ２：エチルアルコール（０．５０ｍＬ）中の２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－６－（３－ピリジルスルファニル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（３２．０ｍｇ、８９．０μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、１２Ｍ塩酸（０．０５ｍＬ、５０３μｍｏｌ、５．６０当量）を添加した。混合物をマイクロ波反応器中で、１２０℃で１時間撹拌し、次いで、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製して、２－アミノ－３－メチル－６－（３－ピリジルスルファニル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル塩酸塩、実施例３－１４（１３．９ｍｇ、４３．１μｍｏｌ、収率４８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］＋＝２８２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）　δ＝８．７２（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｓ，２Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ）．

【０２１８】

実施例３－１５

【化５５】



実施例 3-15

ステップ１：メタノール（２０．０ｍＬ）中の１－（３－ピリジル）エタノン（１．３０ｇ、１０．７ｍｍｏｌ、１．１８ｍＬ、１．００当量）及び４－メチルベンゼンスルホノヒドラジド（２．００ｇ、１０．７ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物を、１４時間６０℃に加熱した。反応混合物を濾過し、固体をメタノール（２０．０ｍＬ）で洗浄した。沈殿物を真空中で乾燥させて、４－メチル－Ｎ－［（Ｅ）－１－（３－ピリジル）エチリデンアミノ］ベンゼンスルホンアミド（２．００ｇ、６．９１ｍｍｏｌ、収率６４％）を白色の固体として得た。

【０２１９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　δ＝１０．６９（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５８－８．５１（ｍ，１Ｈ），８．０２－７．９４（ｍ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．３５（ｍ，３Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ）．

【０２２０】

ステップ２：ジオキサン（３．００ｍＬ）中の４－メチル－Ｎ－［（Ｅ）－１－（３－ピリジル）エチリデンアミノ］ベンゼン－スルホンアミド（６５．９ｍｇ、２２８μｍｏｌ、１．５０当量）、中間体Ｇ－１（５０．０ｍｇ、１５２μｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、ビス（トリフェニルホスフィン）塩化パラジウム（ＩＩ）（１０．７ｍｇ、１５．２μｍｏｌ、０．１０当量）を添加した。反応混合物を脱気し、１００℃に加熱した。次いで、ｔｅｒｔ－ブチルアルコールリチウム（４８．６ｍｇ、６０６μｍｏｌ、５４．８μＬ、４．００当量）を添加し、反応混合物を、２時間１００℃に加熱した。水（３０．０ｍＬ）を添加し、混合物を酢酸エチル（２０．０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮した。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２：１）によって精製して、２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－６－［１－（３－ピリジル）ビニル］ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（３５．０ｍｇ、９９．０μｍｏｌ、収率６５％）を茶色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）　δ＝８．６８（ｓ，２Ｈ），８．１２－８．０２（ｍ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５９（ｍ，１Ｈ），６．０１（ｓ，２Ｈ），５．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｓ，６Ｈ）．

【０２２１】

ステップ３：酢酸エチル（５．００ｍＬ）中の２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－６－［１－（３－ピリジル）ビニル］ベンズイミダゾール－４－カ

ルボニトリル（３５．０ｍｇ、９９．０μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、パラジウム炭素（１０％、３５．０ｍｇ）を２０℃で添加した。次いで、混合物を脱気し、水素を３回充填し、次いで、水素下１気圧）で、２０℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－６－［１－（３－ピリジル）エチル］ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（３４．０ｍｇ、粗製）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$：３５６．３．

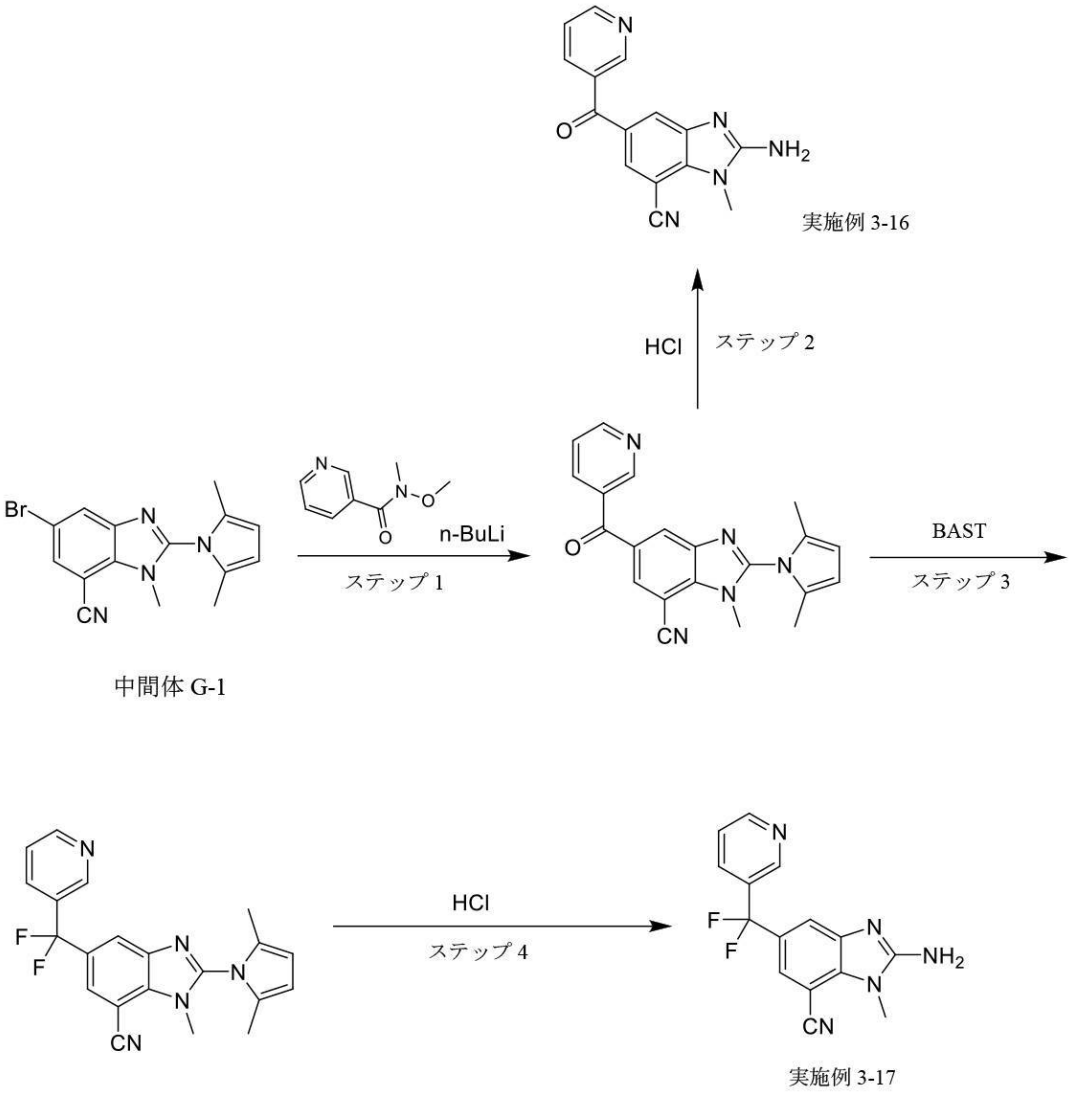
【０２２２】

ステップ４：エタノール（１．５０ｍＬ）中の２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－６－［１－（３－ピリジル）エチル］ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（３０．０ｍｇ、８４．４μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、塩酸（１２．０Ｍ、０．１５ｍＬ、２１．３当量）を２０℃で添加した。密封したチューブをマイクロ波反応器中で、１２０℃で１．５時間加熱した。混合物をｐＨ８まで重炭酸ナトリウムで塩基性化した。得られた混合物を真空中で濃縮して、エタノールを除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製して、２－アミノ－３－メチル－６－［１－（３－ピリジル）エチル］ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル塩酸塩、実施例３－１５（１４．１ｍｇ、４４．２μｍｏｌ、収率５２％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$：２７８．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）δ＝８．８８（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝６．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２２３】

実施例３－１６及び３－１７

【化５６】



ステップ１：テトラヒドロフラン（１．００ｍＬ）中の中間体Ｇ－１（７５．０ｍｇ、２２８μｍｏｌ、１．００当量）及びＮ－メトキシ－Ｎ－メチル－ピリジン－３－カルボキサミド（４１．７ｍｇ、２５１μｍｏｌ、１．１０当量）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム（２．５Ｍ、１８２μＬ、２．００当量）を窒素雰囲気下で、－７０℃でゆっくりと添加した。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（５．００ｍＬ）にゆっくりと注ぎ入れ、酢酸エチル（３．００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５．００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル４：３）によって精製して、２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－６－（ピリジン－３－カルボニル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（２０．０ｍｇ、５０．５μｍｏｌ、収率２２％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：３５６．１

【０２２４】

ステップ２：エタノール（１．００ｍＬ）中の２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－６－（ピリジン－３－カルボニル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（２０．０ｍｇ、５０．５μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、塩酸（１２Ｍ、０．１０ｍＬ、２３．８当量）を１０℃で添加した。混合物をマイクロ波反応器中で、１２０℃で１．５時間撹拌した。混合物をｐＨ８まで水酸化アンモニウムで塩基性化した。得られた混合物を真空中で濃縮して、エタノールを除去した。残渣を分取ＨＰＬＣ（重

炭酸アンモニウム条件）によって精製して、２－アミノ－３－メチル－６－（ピリジン－３－カルボニル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、実施例３－１６（６．０８ｍｇ、２１．８μｍｏｌ、収率４３％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：２７８．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝８．８６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．８３（ｄｄ，Ｊ＝１．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｔｄ，Ｊ＝１．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝４．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ）．

【０２２５】

ステップ３：ジクロロメタン（２．００ｍＬ）中の２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－６－（ピリジン－３－カルボニル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（１３０ｍｇ、３６６μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ビス（２－メトキシエチル）アミノ硫黄トリフルオリド（８０９ｍｇ、３．６６ｍｍｏｌ、８０１μＬ、１０．０当量）を窒素雰囲気下で、０℃で添加した。混合物を４０℃で３時間撹拌し、次いで、１５℃で更に１６時間撹拌した。混合物を氷水（１０．０ｍＬ）に注ぎ入れ、ジクロロメタン（１０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル１：２）によって精製して、６－［ジフルオロ（３－ピリジル）メチル］－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（２３．０ｍｇ、６０．０μｍｏｌ、収率１６％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：３７８．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝８．８２－８．６９（ｍ，２Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝４．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．９９（ｓ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．１０－１．９９（ｍ，６Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝－８８．０４（ｓ，２Ｆ）．

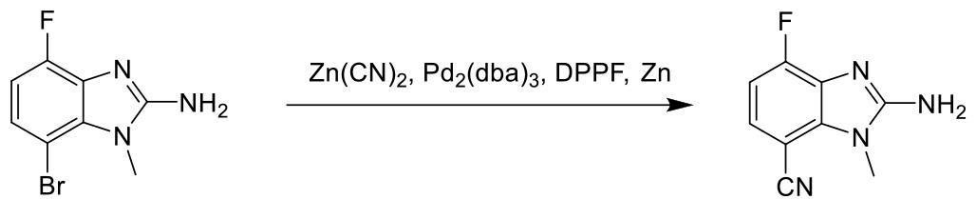
【０２２６】

ステップ４：エタノール（０．５０ｍＬ）中の６－［ジフルオロ（３－ピリジル）メチル］－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（１１．０ｍｇ、２９．２μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、塩酸（１２Ｍ、０．０５ｍＬ、２０．６当量）を添加した。混合物をマイクロ波反応器中で、１２０℃で１時間撹拌した。得られた混合物をｐＨ８まで水酸化アンモニウム溶液で塩基性化した。混合物を分取ＨＰＬＣ（重炭酸アンモニウム条件）によって精製して、２－アミノ－６－［ジフルオロ（３－ピリジル）メチル］－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、実施例３－１７（５．４３ｍｇ、１７．８μｍｏｌ、収率３１％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：３００．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ＝８．７０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１９．６Ｈｚ，２Ｈ），８．０１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ＝－８９．５５（ｓ，２Ｆ）．

【０２２７】

実施例３－１８

【化５７】



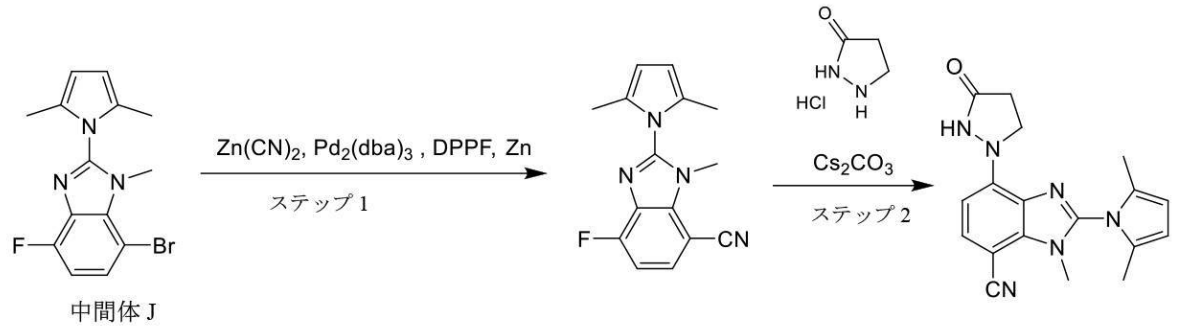
中間体Ｉ　　実施例 3-18

窒素雰囲気下で、ジメチルホルムアミド（２．００ｍＬ）中の中間体Ｉ（１００ｍｇ、４１０μｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（７５．０ｍｇ、８２．０μｍｏｌ、０．２０当量）、シアン化亜鉛（３８５ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ、８．００当量）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（９０．８ｍｇ、１６４μｍｏｌ、０．４０当量）、及び亜鉛粉末（２１．４ｍｇ、２４６μｍｏｌ、１．２０当量）を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下で、１００℃で４８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、ＨＰＬＣ（ギ酸条件）によって精製して、凍結乾燥させた。次いで、生成物を逆相－ＨＰＬＣ（水酸化アンモニア条件）によって再精製して、２－アミノ－７－フルオロ－３－メチル－ベンズイミダゾフル－４－カルボニトリル、実施例３－１８（１１．４ｍｇ、５８．５μｍｏｌ、収率１４％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１９１．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ） δ＝７．３０（ｄｄ，Ｊ＝４．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１０．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ）．

【０２２８】

実施例３－１９

【化５８】



中間体 J

実施例 3-19

ステップ１：窒素雰囲気下で、２０℃のジメチルホルムアミド（５．００ｍＬ）中の中間体Ｊ（３００ｍｇ、９３１μｍｏｌ、１．００当量）に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（８５．３ｍｇ、９３．１μｍｏｌ、０．１０当量）、シアン化亜鉛（３２８ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ、３．００当量）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（１０３ｍｇ、１８６μｍｏｌ、０．２０当量）、及び亜鉛粉末（６０．９ｍｇ、９３１μｍｏｌ、１．００当量）を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下で、１００℃で１６時間撹拌した。混合物を水（３０．０ｍＬ）で洗浄し、酢酸エチル（１５ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル０～３０％）によって精製して、２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－７－フルオロ－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（２９０ｍｇ、９９９μｍｏｌ、収率９９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２６９．２．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ＝７．６７（ｄｄ，Ｊ＝４．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０９（ｍ，１Ｈ），６．００－５．９４（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．０４（ｍ，６Ｈ）．

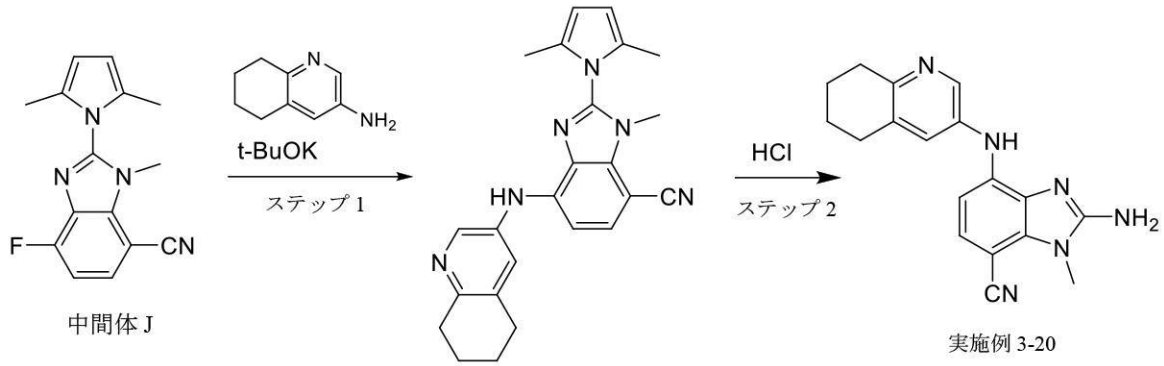
【０２２９】
ステップ２：ジメチルスルホキシド（２．００ｍＬ）中の２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－７－フルオロ－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（１３０ｍｇ、４８４μｍｏｌ、１．００当量）及び炭酸セシウム（４７４ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、３．００当量）の混合物に、ピラゾリジン－３－オン塩酸塩（８９．１ｍｇ、７２７μｍｏｌ、１．５０当量）を添加し、混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過した。粗製物を逆相ＨＰＬＣ（ギ酸条件）によって精製し、凍結乾燥させて、２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－７－（３－オキソピラゾリジン－１－イル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（１１０ｍｇ、３２９μｍｏｌ、収率６８％）を茶色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝１１．０８－１０．５４（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．９９（ｓ，２Ｈ），４．０６－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），２．８４－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．０４（ｓ，６Ｈ）．

【０２３０】
ステップ３：ジメチルホルムアミド（０．５０ｍＬ）中の２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－７－（３－オキソピラゾリジン－１－イル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（３０．０ｍｇ、８９．７μｍｏｌ、１．００当量）及び炭酸カリウム（１６．１ｍｇ、１１６μｍｏｌ、１．３０当量）の混合物に、ヨウ化メチル（５０．９ｍｇ、３５９μｍｏｌ、２２．３μＬ、４．００当量）を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を３０℃で２時間撹拌した。混合物を水（３．００ｍＬ）で洗浄し、酢酸エチル（１．００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル勾配０～６０％）によって精製して、２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－７－（２－メチル－３－オキソ－ピラゾリジン－１－イル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（２０．０ｍｇ、５７．４μｍｏｌ、収率６４％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．９７（ｓ，２Ｈ），４．３６－４．３２（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．１８（ｓ，３Ｈ），２．５９－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．０６（ｓ，６Ｈ）．

【０２３１】
ステップ４：エチルアルコール（１．００ｍＬ）中の２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－７－（２－メチル－３－オキソ－ピラゾリジン－１－イル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（１５．０ｍｇ、４３．０μｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、塩酸（１２Ｍ、０．１０ｍＬ）を添加した。混合物をマイクロ波反応器中で、１２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、水酸化アンモニウムでｐＨ８に調整した。粗物質を分取ＨＰＬＣ（０．１％水酸化アンモニア条件）によって精製し、凍結乾燥させて、２－アミノ－３－メチル－７－（２－メチル－３－オキソ－ピラゾリジン－１－イル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル、実施例３－１９（３．４１ｍｇ、１２．３μｍｏｌ、収率２９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２７１．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）　δ＝７．４２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．０７（ｓ，３Ｈ），２．５７－２．５３（ｍ，２Ｈ）．

【０２３２】
実施例３－２０

【化５９】



ステップ１：ジメチルスルホキシド（２．００ｍＬ）中の５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－アミン（６６．３ｍｇ、４４７μｍｏｌ、１．５０当量）及びカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（６０．２ｍｇ、５３７μｍｏｌ、１．８０当量）の混合物を、２０℃で０．５時間撹拌した。次いで、ジメチルスルホキシド（２．００ｍＬ）中の中間体Ｊ（８０．０ｍｇ、２９８μｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、反応物に添加し、得られたものを６０℃で３時間撹拌した。混合物を水（３０．０ｍＬ）で希釈し、ｐＨを１Ｍ塩酸水溶液で７に調整した。混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル０～３０％）によって精製して、２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－１－メチル－４－（（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル（６５．０ｍｇ、１６４μｍｏｌ、収率５５％）を淡い黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３９７．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ＝８．４４（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．３５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．００（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．０８－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．０５（ｍ，６Ｈ），１．９９－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．８３（ｍ，２Ｈ）．

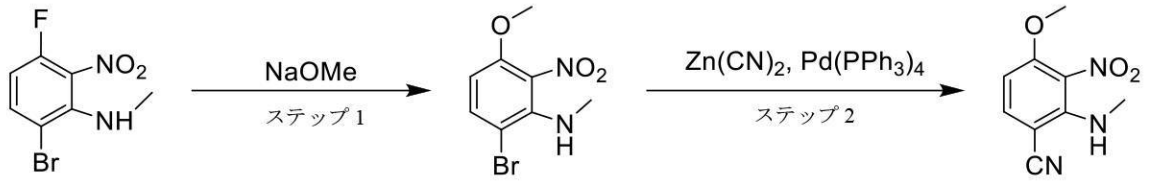
【０２３３】

ステップ２：エチルアルコール（２．００ｍＬ）中の２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－１－メチル－４－（（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル（５０．０ｍｇ、１２６μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、塩酸（１２．０Ｍ、０．２０ｍＬ、１９．０当量）を添加した。混合物をマイクロ波反応器中で、１２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製し、凍結乾燥させて、２－アミノ－１－メチル－４－（（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル塩酸塩、実施例３－２０（２７．４ｍｇ、７５．９μｍｏｌ、収率６０％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３１９．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ＝１０．０５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．９１－８．５５（ｍ，２Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），２．９７（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９０－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．７３（ｍ，２Ｈ）．

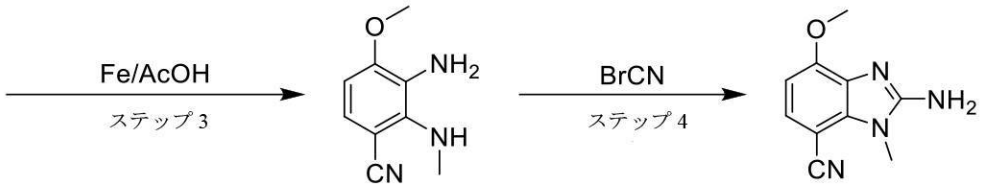
【０２３４】

実施例３－２１

【化６０】



中間体 I-1　　中間体 I-2



実施例 3-21

ステップ１：メタノール（５．００ｍＬ）中の中間体Ｉ－１（６９０ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ナトリウムメタノラート（５．４０Ｍ、５．１３ｍＬ、１０．０当量）を２０℃で添加し、得られた混合物を２０℃で１６時間撹拌した。混合物を水（６０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（６０．０ｍＬ）で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル０～２０％）によって精製して、６－ブロモ－３－メトキシ－Ｎ－メチル－２－ニトロ－アニリン、中間体Ｉ－２（７００ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ、収率９７％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．４１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．２４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ）．

【０２３５】

ステップ２：ジメチルホルムアミド（５．００ｍＬ）中の６－ブロモ－３－メトキシ－Ｎ－メチル－２－ニトロ－アニリン（７００ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、シアン化亜鉛（６３０ｍｇ、５．３６ｍｍｏｌ、３４０μＬ、２．００当量）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（３１０ｍｇ、２６８μｍｏｌ、０．１０当量）を２０℃で添加した。次いで、混合物を脱気し、９５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を更なる次亜塩素酸ナトリウム溶液（５．００ｍＬ）によって２０℃でクエンチし、水（５０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、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（石油エーテル中酢酸エチル０～２０％）によって精製して、４－メトキシ－２－（メチルアミノ）－３－ニトロ－ベンゾニトリル（５５０ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ、収率９６％）を黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝７．４９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．１６（ｓ，３Ｈ）

【０２３６】

ステップ３：酢酸エチル（１０．０ｍＬ）中の４－メトキシ－２－（メチルアミノ）－３－ニトロ－ベンゾニトリル（５５０ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、鉄粉（７４１ｍｇ、１３．３ｍｍｏｌ、５．００当量）、酢酸（３．２０ｍＬ）、及び水（０．３２ｍＬ）を２０℃で添加した。次いで、混合物を脱気し、窒素を３回充填し、次いで、７０℃で１６時間撹拌した。混合物を１Ｍ水酸化ナトリウム溶液でｐＨ９に中和

した。得られた混合物をセライトで濾過し、濾液を酢酸エチル（３０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、３－アミノ－４－メトキシ－２－（メチルアミノ）ベンゾニトリル（３７６ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝６．８５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０４－４．９６（ｍ，１Ｈ），４．４９（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．０１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ）．

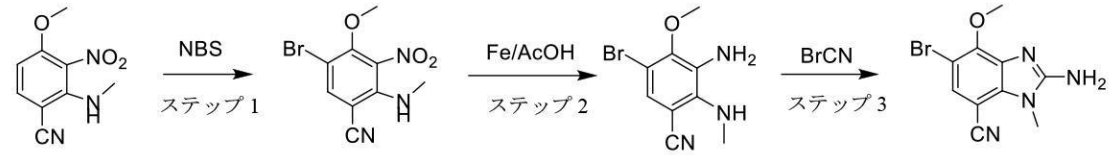
【０２３７】

ステップ４：エタノール（４．００ｍＬ）中の３－アミノ－４－メトキシ－２－（メチルアミノ）ベンゾニトリル（３７６ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、臭化シアン（４５０ｍｇ、４．２４ｍｍｏｌ、３１２μＬ、２．００当量）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を水（５０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製して、２－アミノ－４－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル塩酸塩、実施例３－２１（１０．８ｍｇ、４４．７μｍｏｌ、収率２％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$：２０３．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝８．６０（ｓ，２Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ）．

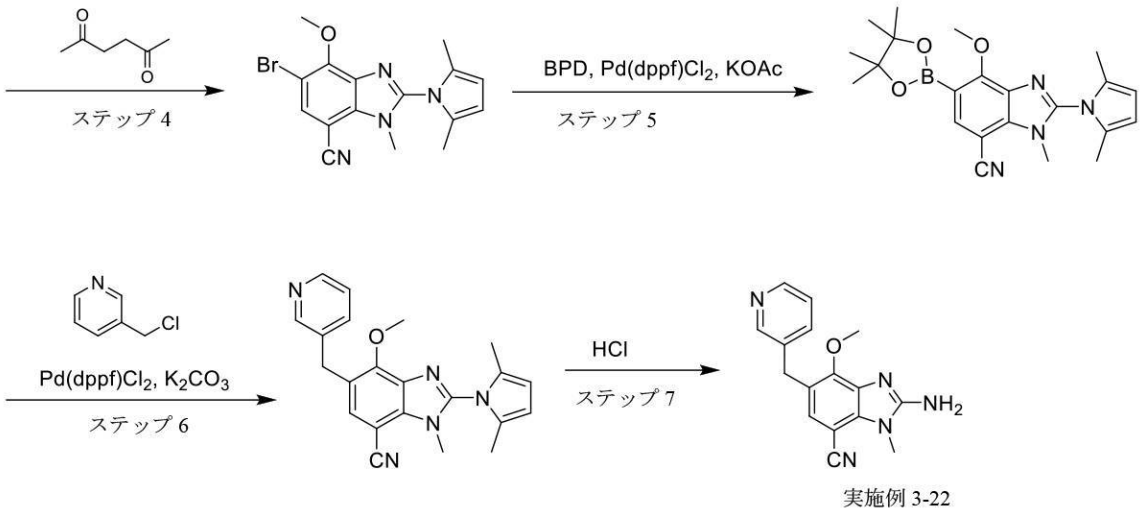
【０２３８】

実施例３－２２

【化６１】



中間体 I-2



実施例 3-22

ステップ１：ジメチルホルムアミド（１０．０ｍＬ）中の中間体Ｉ－２（１．３６ｇ、６．５６ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（１．１７ｇ、６．５６ｍｍｏｌ、１．００当量）及び酢酸（１．００ｍＬ）を２０℃で添加した。次いで、混合物を２０℃で４時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル（３０．０ｍＬ）と水（３０．０ｍＬ）とに分配した。水層を酢酸エチル（６０．０ｍＬ×３

）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２０．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油中酢酸エチル０～２０％）によって精製して、５－ブロモ－４－メトキシ－２－（メチルアミノ）－３－ニトロ－ベンゾニトリル（１．６５ｇ、５．７７ｍｍｏｌ、収率８８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$：２８８．０．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ＝７．８４（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．０６（ｓ，３Ｈ）．

【０２３９】

ステップ２：酢酸エチル（１５．０ｍＬ）中の５－ブロモ－４－メトキシ－２－（メチルアミノ）－３－ニトロ－ベンゾニトリル（８００ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、鉄粉（７８１ｍｇ、１４．０ｍｍｏｌ、５．００当量）、酢酸（３．２０ｍＬ）、及び水（０．３２ｍＬ）を２０℃で添加した。次いで、混合物を脱気し、７０℃で１２時間撹拌した。重炭酸ナトリウム水溶液を用いてｐＨを７～８に調整した。得られた混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。混合物を水（５０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、３－アミノ－５－ブロモ－４－メトキシ－２－（メチルアミノ）ベンゾニトリル（７００ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$：２５８．０

【０２４０】

ステップ３：エタノール（１０．０ｍＬ）中の３－アミノ－５－ブロモ－４－メトキシ－２－（メチルアミノ）ベンゾニトリル（７００ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、臭化シアン（５７９ｍｇ、５．４７ｍｍｏｌ、４０２μＬ、２．００当量）を２０℃で添加した。次いで、混合物を２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油中酢酸エチル０～１００％）によって精製して、２－アミノ－６－ブロモ－７－メトキシ－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（７３１ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ、収率９５％）を灰色がかった白色の固体として得た。

【０２４１】

ＬＣＭＳ［Ｍ＋３］$^{+}$：２８３．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）δ＝７．７８（ｓ，１Ｈ），４．１０（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ）．

【０２４２】

ステップ４：ジメチルホルムアミド（１．００ｍＬ）及びトルエン（４．００ｍＬ）中の２－アミノ－６－ブロモ－７－メトキシ－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（２００ｍｇ、７１１μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ヘキサン－２，５－ジオン（１２２ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１２５μＬ、１．５０当量）及び４－メチルベンゼンスルホン酸（１．２３ｍｇ、７．１１μｍｏｌ、０．０１当量）を２０℃で添加した。次いで、混合物を１２０℃で５時間撹拌した。反応物を水（３０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１０．０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油中酢酸エチル０～５０％）によって精製して、６－ブロモ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－７－メトキシ－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（１２０ｍｇ、３３４μｍｏｌ、収率４７％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$：３５９．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）　δ＝７．８２（ｓ，１Ｈ），５．９９（ｓ，２Ｈ），４．６０（ｓ，３Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，６Ｈ）．

【０２４３】

ステップ５：ジオキサン（３．００ｍＬ）中の６－ブロモ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－７－メトキシ－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（１２０ｍｇ、３３４μｍｏｌ、１．００当量）、酢酸カリウム（９８．４ｍｇ、１

．００ｍｍｏｌ、３．００当量）、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（１２７ｍｇ、５０１μｍｏｌ、１．５０当量）、［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２４．４ｍｇ、３３．４μｍｏｌ、０．１０当量）の溶液を脱気し、９５℃で４時間撹拌した。残渣を水（４０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１０．０ｍＬ×３）で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油中酢酸エチル０～３０％）によって精製して、２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－７－メトキシ－３－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）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（１４０ｍｇ、粗製）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$：４０７．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）　δ＝７．９９（ｓ，１Ｈ），５．９７（ｓ，２Ｈ），４．５１（ｓ，３Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｓ，６Ｈ），１．３８（ｓ，１２Ｈ）．

【０２４４】

ステップ６：ジオキサン（３．００ｍＬ）及び水（０．１０ｍＬ）中の２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－７－メトキシ－３－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）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（１４０ｍｇ、３４５μｍｏｌ、１．００当量）及び３－（クロロメチル）ピリジン（６５．９ｍｇ、５１７μｍｏｌ、１．５０当量）の溶液に、炭酸カリウム（１４３ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ、３．００当量）及び［１，１－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２５．２ｍｇ、３４．５μｍｏｌ、０．１０当量）を添加した。混合物を脱気し、９０℃で２時間撹拌した後、濃縮した。残渣を酢酸エチル（２０．０ｍＬ）と水（２０．０ｍＬ）とに分配した。水層を酢酸エチル（２０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（１０．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル３：１）によって精製して、２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－７－メトキシ－３－メチル－６－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（６３．０ｍｇ、１７０μｍｏｌ、収率４９％）を茶色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）　δ＝８．６３（ｓ，２Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，２Ｈ），５．９７（ｓ，２Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），４．４９（ｓ，３Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，６Ｈ）．

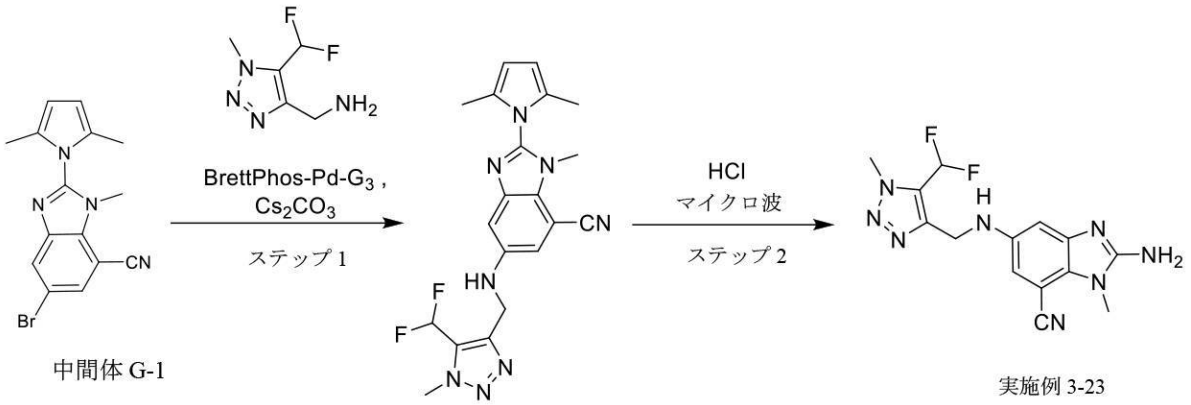
【０２４５】

ステップ７：エタノール（２．００ｍＬ）中の２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－７－メトキシ－３－メチル－６－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（４０．０ｍｇ、１０８μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、塩酸（１２Ｍ、０．２ｍＬ、２２．３当量）を２０℃で添加した。密封したチューブをマイクロ波反応器中で、１２０℃で４０分間加熱した。混合物をｐＨ８まで重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性化した。得られた混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製して、２－アミノ－７－メトキシ－３－メチル－６－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル塩酸塩、実施例３－２２（２．２７ｍｇ、６．８４μｍｏｌ、収率６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$：２９４．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ＝８．８１（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝５．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），４．３５（ｓ，２Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ）．

【０２４６】

実施例３－２３

【化６２】



ステップ１：ジオキサン（１．００ｍＬ）中の［５－（ジフルオロメチル）－１－メチル－トリアゾール－４－イル］メタンアミン（３７．０ｍｇ、１８６μｍｏｌ、１．００当量、塩酸塩）及び中間体Ｇ－１（４９．１ｍｇ、１４９μｍｏｌ、０．８０当量）の溶液に、炭酸セシウム（１８２ｍｇ、５５９μｍｏｌ、３．００当量）及びメタンスルホナート２－ジシクロヘキシルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２－４－６－トリ－ｉ－プロピル－１，１－ビフェニ）（２－アミノ－１，１－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）（１６．９ｍｇ、１８．６μｍｏｌ、０．１０当量）を窒素雰囲気下で添加した。混合物を１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濾過して、不溶性物質を除去した。濾液を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）によって精製し、凍結乾燥させて、５－（（（５－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）アミノ）－２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル（５０．０ｍｇ、１２２μｍｏｌ、収率６５．４％、純度９９．９％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］＋＝４１１．１．

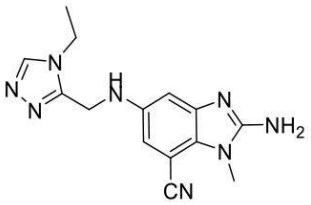
【０２４７】

ステップ２：エタノール（２．００ｍＬ）中の５－（（（５－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）アミノ）－２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル（５０．０ｍｇ、１２２μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、塩酸（１２Ｍ、０．２０ｍＬ）を添加した。混合物をマイクロ波照射下で、１２０℃で１時間撹拌した。反応物溶液のｐＨを、ジイソプロピルエチルアミンで約７に調整し、濃縮した。粗製物を分取ＨＰＬＣ（ギ酸）によって精製し、凍結乾燥させて、２－アミノ－５－（（（５－（ジフルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）アミノ）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル、実施例３－２３（１１．９ｍｇ、３１．２μｍｏｌ、収率２５．７％、純度９９．７％、ギ酸塩）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$＝３３３．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝８．１４（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝５２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．３９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．１１（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ）

【０２４８】

実施例３－２４

【化６３】



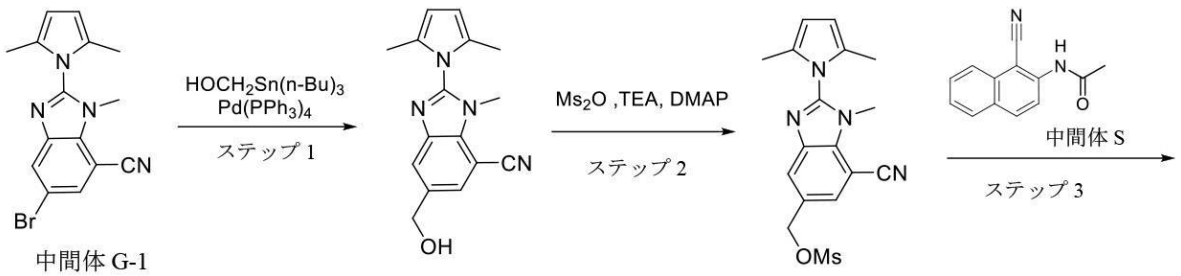
実施例 3-24

実施例３－２４を、実施例３－２３について記載される２ステップの手順に従って中間体Ｇ－１及び（４－エチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メタンアミンから合成して、２－アミノ－５－（（（４－エチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）メチル）アミノ）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル、実施例３－２４（４．０８ｍｇ、１３．５μｍｏｌ、２ステップで収率１４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$＝２９７．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ＝８．５０（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｂｒ ｓ，２Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．１３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．４３（ｂｒ ｓ，２Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，３Ｈ）

【０２４９】

実施例３－２５

【化６４】



実施例 3-25

ステップ１：ジオキサン（１４．０ｍＬ）中の中間体Ｇ－１（７００ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ、１．００当量）及びトリブチルスタンニルメタノール（１．０２ｇ、３．１９ｍｍｏｌ、１．５０当量）の溶液に、テトラキス［トリフェニルホスフィン］パラジウム（０）（２４６ｍｇ、２１３μｍｏｌ、０．１０当量）を添加した。混合物を窒素雰囲気下で、８０℃で１２時間撹拌した。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（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル１：０～１：１）によって精製して、２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－６－（ヒドロキシメチル）－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（２８０ｍｇ、９９９μｍｏｌ、収率４７．０％）を灰色がかった白色の固体として得た。

【０２５０】

ステップ２：ジクロロメタン（４．００ｍＬ）中の２－（２，５－ジメチルピロール－

１－イル）－６－（ヒドロキシメチル）－３－メチル－ベンズイミダゾール－４－カルボニトリル（１２０ｍｇ、４２８μｍｏｌ、１．００当量）、Ｎ，Ｎ－４－ジメチルアミノピリジン（５．２３ｍｇ、４２．８μｍｏｌ、０．１０当量）、及びメチルスルホニルメタンスルホネート（８９．５ｍｇ、５１４μｍｏｌ、１．２０当量）の溶液に、トリエチルアミン（１０８ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１４９μＬ、２．５０当量）を０℃で添加した。得られた混合物を０℃で０．５時間撹拌した。混合物を水（２０．０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（５０％石油エーテル中酢酸エチル）によって素早く精製して、［７－シアノ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル］メチルメタンスルホネート（１２０ｍｇ、３３５μｍｏｌ、収率７８．２％）を無色の油として得た。

【０２５１】

ステップ３：テトラヒドロフラン（２．００ｍＬ）中のＮ－（１－シアノ－２－ナフチル）アセトアミド（５０．０ｍｇ、２３８μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、水素化ナトリウム（９．５１ｍｇ、２３８μｍｏｌ、純度６０％、１．００当量）を０℃で添加し、混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、テトラヒドロフラン（１．００ｍＬ）中の［７－シアノ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル］メチルメタンスルホネート（１１１ｍｇ、３０９μｍｏｌ、１．３０当量）の溶液を添加した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで、２０℃まで温め、１０～２０℃で１６時間撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（２０．０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（５０～７０％石油エーテル中酢酸エチル）によって精製して、Ｎ－［［７－シアノ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル］メチル］－Ｎ－（１－シアノ－２－ナフチル）アセトアミド（１０３ｍｇ、２０７μｍｏｌ、収率８７．０％）を無色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$＝４７３．３．

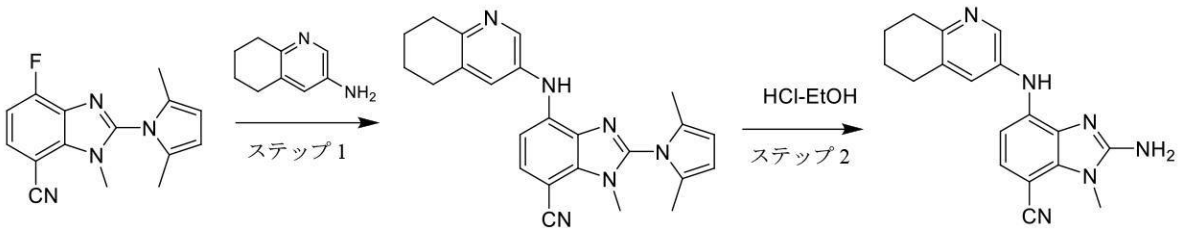
【０２５２】

ステップ４：Ｎ－［［７－シアノ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル］メチル］－Ｎ－（１－シアノ－２－ナフチル）アセトアミド（５０．０ｍｇ、１０６μｍｏｌ、１．００当量）を、エタノール（１．００ｍＬ）及び塩酸（０．１０ｍＬ）を含むマイクロ波チューブ内に取った。密封したチューブをマイクロ波照射下で、１２０℃で１時間加熱した。混合物のｐＨを、水酸化ナトリウム（４Ｍ）で８に調整し、得られたものを濾過した。濾液を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ギ酸条件）によって精製し、凍結乾燥させて、Ｎ－［（２－アミノ－７－シアノ－１－メチル－ベンズイミダゾール－５－イル）メチル］－Ｎ－（１－シアノ－２－ナフチル）アセトアミド、実施例３－２５（２１．１ｍｇ、５３．６μｍｏｌ、収率５０．６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$＝３９５．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ＝８．３２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１８－８．１０（ｍ，１Ｈ），８．０６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｂｒ ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），６．８３（ｂｒ ｓ，２Ｈ），５．１３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－４．８７（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），１．８６（ｓ，３Ｈ）

【０２５３】

実施例３－３０

【化６５】



中間体 J-1　　実施例 3-30

ステップ１：ＤＭＳＯ（２．０ｍＬ）中の５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－アミン（６６．３ｍｇ、４４７ｍｍｏｌ、１．５当量）及びカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（６０ｍｇ、５３７ｍｍｏｌ、１．８当量）の混合物を、２０℃で０．５時間撹拌した。次いで、ＤＭＳＯ（２．０ｍＬ）中の中間体Ｊ－１（８０ｍｇ、２９８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を添加し、６０℃で３時間撹拌した。次いで、混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、塩酸水溶液（１Ｍ）でｐＨ＝７に調整した。混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２０ｇシリカ、１０～３０％酢酸エチル／石油エーテル勾配の溶出液）によって精製して、２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－１－メチル－４－（（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル（６５ｍｇ、１６４ｍｍｏｌ、収率５５％）を淡い黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３９７．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝８．４４（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．００（ｓ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．０８－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．０５（ｍ，６Ｈ），１．９９－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．８３（ｍ，２Ｈ）．

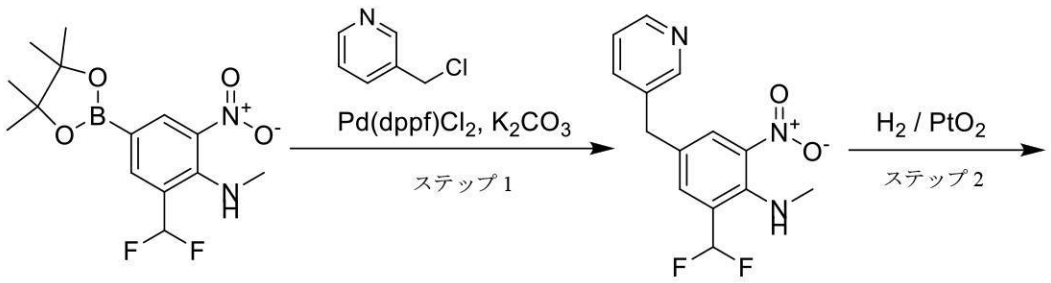
【０２５４】

ステップ２：エチルアルコール（２．０ｍＬ）中の２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－１－メチル－４－（（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル（５０ｍｇ、１２６ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、塩酸（１２．０Ｍ、０．２ｍＬ、１９当量）を添加した。混合物をマイクロ波下で、１２０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　３０×１５０ｍｍ×７ｍｍ；移動相：［水（塩酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：５％～２５％、７分）によって精製し、凍結乾燥させて、２－アミノ－１－メチル－４－（（５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－７－カルボニトリル、実施例３－３０（２７ｍｇ、７５．９ｍｍｏｌ、収率６０％、塩酸塩）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：３１９．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ＝１０．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．９１－８．５５（ｍ，２Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），２．９７（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９０－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．７３（ｍ，２Ｈ）．

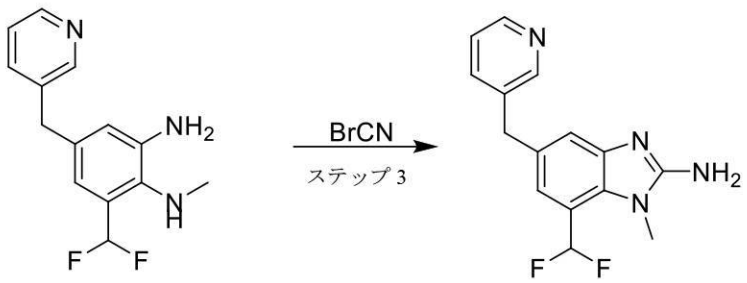
【０２５５】

実施例４－１

【化６６】



中間体Ｋ



実施例4-1

ステップ１：ジオキサン（６．００ｍＬ）及び水（２．００ｍＬ）中の中間体Ｋ（１８０ｍｇ、５４９μｍｏｌ、１．００当量）及び炭酸カリウム（２２８ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ、３．００当量）の溶液に、３－（クロロメチル）ピリジン（８４．０ｍｇ、６５８μｍｏｌ、１．２０当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４０．０ｍｇ、５５．０μｍｏｌ、０．１０当量）を添加した。混合物を窒素雰囲気下で、９０℃で４時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濾過し、次いで、水（１０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０．０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル５：１）によって精製して、２－（ジフルオロメチル）－Ｎ－メチル－６－ニトロ－４－（３－ピリジルメチル）アニリン（１３０ｍｇ、４４３μｍｏｌ、収率８１％）を黄色の油として得た。

【０２５６】

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$） δ＝８．５１－８．３７（ｍ，２Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．７６－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝４．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝５４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ）．

【０２５７】

ステップ２：メタノール（２．００ｍＬ）中の２－（ジフルオロメチル）－Ｎ－メチル－６－ニトロ－４－（３－ピリジルメチル）アニリン（６０．０ｍｇ、２０５μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、白金ジオキシド（４６．０ｍｇ、２０５μｍｏｌ、１．００当量）を窒素下で添加した。懸濁物を真空下で脱気し、水素で３回パージした。混合物を水素下（１気圧）で、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を次のステップで直接使用した。

【０２５８】

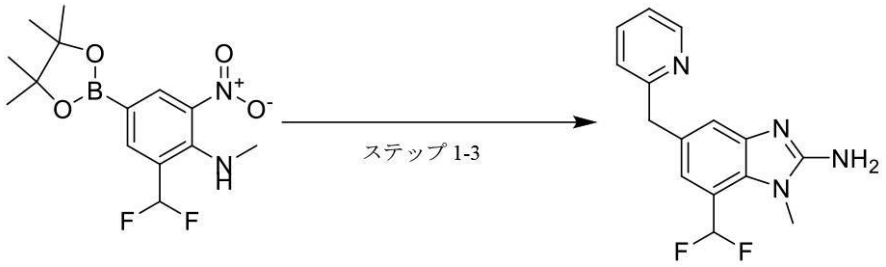
ステップ３：メタノール（２．００ｍＬ）中の３－（ジフルオロメチル）－窒素－メチル－５－（３－ピリジルメチル）ベンゼン－１，２－ジアミン（３６．０ｍｇ、１３７μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、臭化シアン（０．３２ｇ、３．０２ｍｍｏｌ、２２２μＬ、２２．１当量）を添加した。混合物を窒素雰囲気下で、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（NH_3・H_2O条件）に

よって精製して、７－（ジフルオロメチル）－１－メチル－５－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－２－アミン、実施例４－１（２．８６ｍｇ、９．４８μｍｏｌ、収率７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$＝２８９．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝８．４４（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝４．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．１７－６．８８（ｍ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ）．

【０２５９】

実施例４－２

【化６７】



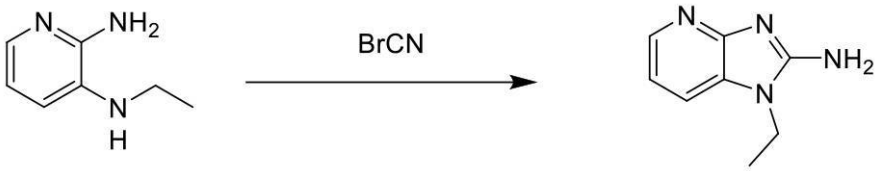
中間体Ｋ　　実施例 4-2

７－（ジフルオロメチル）－１－メチル－５－（２－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－２－アミン、実施例４－１を、実施例４－１と同じ３ステップ手順に従って、中間体Ｋ（１５０ｍｇ、４５７μｍｏｌ、１．００当量）及び２－（クロロメチル）ピリジン（６４．０ｍｇ、５０３μｍｏｌ、１．１０当量）から合成して、所望の生成物（３．２０ｍｇ、１０．７９μｍｏｌ、３ステップで収率２％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２８９．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$）　δ＝８．５０－８．４３（ｍ，１Ｈ），７．７７（ｄｔ，Ｊ＝１．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２３（ｍ，３Ｈ），７．２０－６．８８（ｍ，２Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２６０】

実施例５－１

【化６８】



実施例 5-1

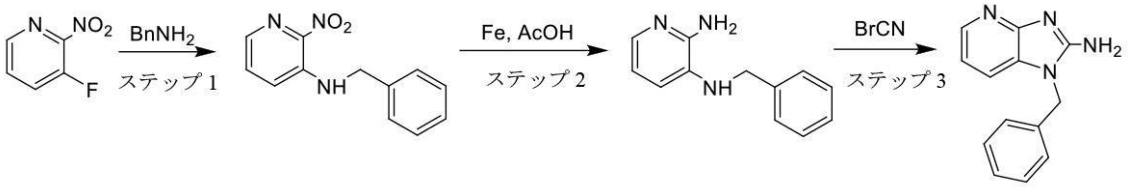
エタノール（１．００ｍＬ）及び水（１．００ｍＬ）中のＮ３－エチルピリジン－２，３－ジアミン（７０．０ｍｇ、５１０μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、臭化シアン（１６２ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ、１１３μＬ、３．００当量）を添加した。混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応混合物のｐＨを、２Ｍ水酸化ナトリウム溶液で１２に調整し、トリクロロメタン／イソプロピルアルコール＝３／１（５．００ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（水酸化アンモニア条件）によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって更に再精製して、１－エチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン塩酸塩、実施例５－１（３６．６ｍｇ、２２６μｍｏｌ、収率４４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：１６３．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）　δ＝８．０６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，

１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝６．０，７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２６１】

実施例５－２

【化６９】



実施例 5-2

ステップ１：エチルアルコール（５０．０ｍＬ）中の３－フルオロ－２－ニトロ－ピリジン（２．００ｇ、１４．１ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、ベンジルアミン（７．５４ｇ、７０．４ｍｍｏｌ、７．６７ｍＬ、５．００当量）を添加した。反応混合物を３０℃で１６時間撹拌した。得られた懸濁物を濾過し、濾過ケーキを空気乾燥させて、Ｎ－ベンジル－２－ニトロ－ピリジン－３－アミン（２．８０ｇ、１２．２ｍｍｏｌ、収率８７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２３０．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ＝８．１４（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝１．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｍ，７Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２６２】

ステップ２：酢酸エチル（１０．０ｍＬ）及び水（０．３６ｍＬ）中のＮ－ベンジル－２－ニトロ－ピリジン－３－アミン（１．００ｇ、４．３６ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、酢酸（５．２４ｇ、８７．２ｍｍｏｌ、４．９９ｍＬ、２０．０当量）を２５℃で添加した。混合物を５０℃に温めた、鉄粉（９７４ｍｇ、１７．４ｍｍｏｌ、４．００当量）を添加した。次いで、反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液によってｐＨ８に調整し、トリクロロメタン／イソプロピルアルコール＝３／１（１０．０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、Ｎ３－ベンジルピリジン－２，３－ジアミン（８００ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ、収率８０％）を緑色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２００．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ＝７．５３（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．２７（ｍ，５Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２６－４．３９（ｍ ｂｒ，２Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ）．

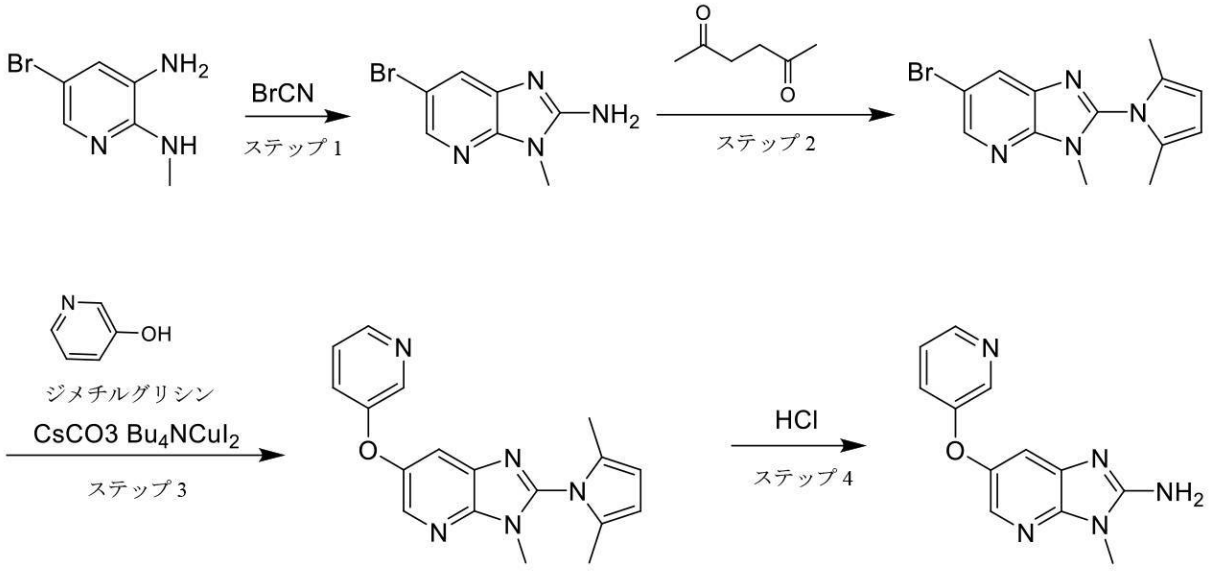
【０２６３】

ステップ３：エチルアルコール（５．００ｍＬ）及び水（５．００ｍＬ）中のＮ３－ベンジルピリジン－２，３－ジアミン（４００ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、臭化シアン（５５１ｍｇ、５．２０ｍｍｏｌ、３８３μＬ、３．００当量）を添加した。反応混合物を８０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を２Ｍ水酸化ナトリウムでｐＨ１２に調整し、トリクロロメタン／イソプロピルアルコール＝３／１（１０．０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製して、１－ベンジルイミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン塩酸塩、実施例５－２（３９．１ｍｇ、１６５μｍｏｌ、収率９％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］：２２５．２．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ） δ＝８．０３－８．０２（ｍ，１Ｈ），７．７８－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．３０（ｍ，３Ｈ），７．３０－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．２０（ｍ，１Ｈ），５．４２（ｓ，２Ｈ）．

【０２６４】

実施例５－３

【化７０】



実施例 5-3

ステップ１：水（２０．０ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（２．００ｍＬ）中の５－ブロモ－Ｎ２－メチル－ピリジン－２、３－ジアミン（１．００ｇ、４．９５ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、臭化シアン（１．８２ｍＬ、２４．７ｍｍｏｌ、５．００当量）を添加した。混合物を１００℃で１６時間撹拌した。得られた溶液を飽和重炭酸ナトリウム（３００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３００ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル０～１００％）によって精製して、６－ブロモ－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン（１．８０ｇ、収率５３％）をピンク色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］＋＝２２９．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３） δ＝８．０５（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ）．

【０２６５】

ステップ２：トルエン（１０．０ｍＬ）及びジメチルホルムアミド（２．００ｍＬ）中の６－ブロモ－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン（８００ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ、１．００当量）及びヘキサン－２，５－ジオン（４．０２ｇ、３５．２ｍｍｏｌ、４．１３ｍＬ、１０．０当量）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（６７．０ｍｇ、３５２μｍｏｌ、０．１０当量）を添加した。混合物をディーン・スタークトラップを用いて１４０℃で１６時間撹拌した。混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ）で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー（ギ酸条件）によって精製して、６－ブロモ－２－（２、５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（８００ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ、収率７０％）を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］＋＝３０７．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ＝８．５２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．９８（ｓ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．０４（ｍ，６Ｈ）．

【０２６６】

ステップ３：ジメチルアセトアミド（８．００ｍＬ）中の６－ブロモ－２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（３００ｍｇ、９８３μｍｏｌ、１．００当量）及びピリジン－３－オール（１４０ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１．５０当量）の溶液に、２－（ジメチルアミノ）酢酸（４０．５ｍｇ、３９３μｍｏｌ、０．４０当量）、炭酸セシウム（９６０ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ、３．００当量）、及びビス［（テトラブチルアンモニウムヨウ化物）銅（Ｉ）ヨウ化物］（２２

０ｍｇ、１９６μｍｏｌ、０．２０当量）を添加した。混合物を１２０℃で１６時間撹拌した後、水（５０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０．０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢石油エーテル中酸エチル０～８０％）によって精製して、２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－６－（３－ピリジルオキシ）イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（１００ｍｇ、２８８μｍｏｌ、収率２９％）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］＋＝３２０．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）　δ＝８．４６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２９（ｍ，２Ｈ），５．９８（ｓ，２Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．０８（ｍ，６Ｈ）．

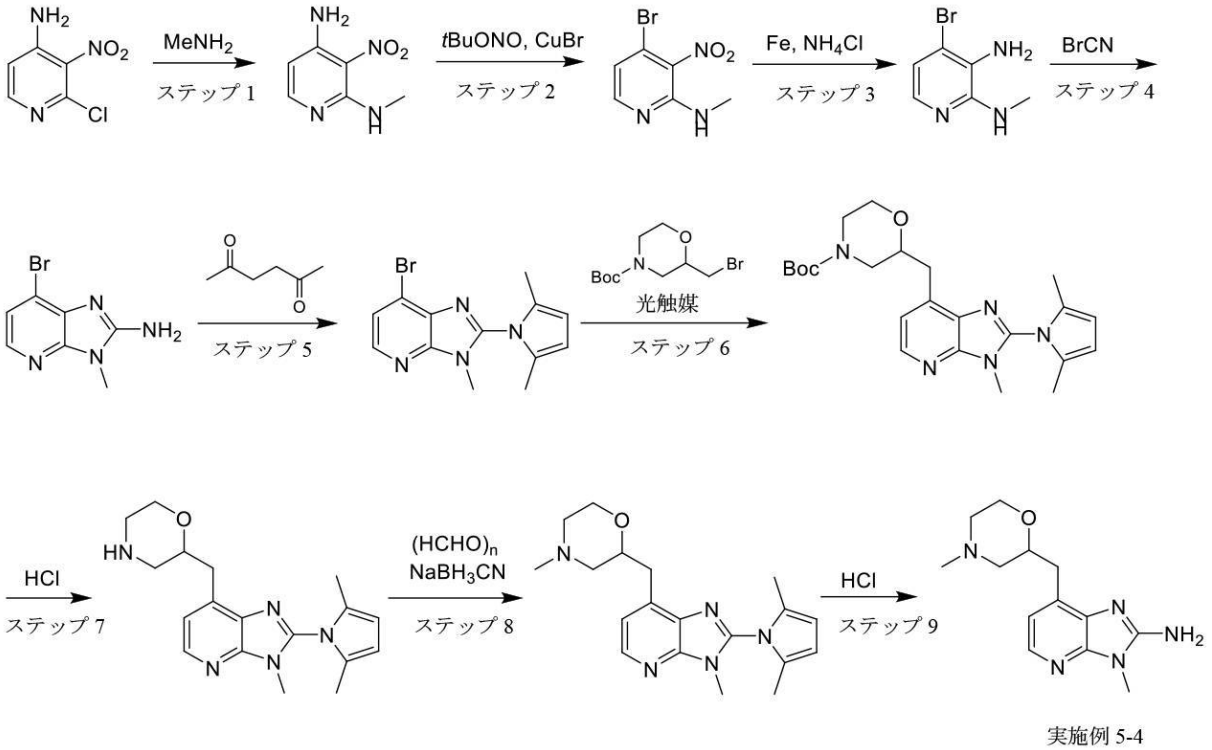
【０２６７】

ステップ４：エチルアルコール（２．００ｍＬ）中の２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－６－（３－ピリジルオキシ）イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（８０．０ｍｇ、２５０μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、塩酸（１２Ｍ、０．２０ｍＬ、２．０１ｍｍｏｌ、８．０４当量）を添加した。混合物をマイクロ波反応器中で、密封されたチューブ内で、１２０℃で１．５時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（水酸化アンモニア条件）によって精製して、３－メチル－６－（３－ピリジルオキシ）イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン、実施例５－３（１５．５ｍｇ、６３．０μｍｏｌ、収率２５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］＋＝２４２．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）　δ＝８．２９（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ）．

【０２６８】

実施例５－４

【化７１】



実施例 5-4

ステップ１：エタノール中のメタンアミン（３０％、３０．０ｍＬ、１７．３ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、２－クロロ－３－ニトロ－ピリジン－４－アミン（３．００

ｇ、１７．３ｍｍｏｌ、１．００当量）を０℃で添加した。混合物を３０℃で１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を２５℃で１０分間ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（１５．０ｍＬ）で粉砕し、濾過した。濾過ケーキをｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（３．００ｍＬ×３）で洗浄し、次いで、濾過ケーキを真空中で乾燥させて、Ｎ２－メチル－３－ニトロ－ピリジン－２，４－ジアミン（３．４５ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：１６９．１．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ＝８．７５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｂｒｓ，２Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），６．１１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２６９】

ステップ２：アセトニトリル（７０．０ｍＬ）中のＮ２－メチル－３－ニトロ－ピリジン－２，４－ジアミン（２．４５ｇ、１４．６ｍｍｏｌ、１．００当量）及び臭化銅（Ｉ）（４．１８ｇ、２９．１ｍｍｏｌ、８８８μＬ、２．００当量）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルニトリル（３．７６ｇ、３６．４ｍｍｏｌ、４．３３ｍＬ、２．５０当量）を窒素雰囲気下で、０℃で添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過した。濾過ケーキをジクロロメタン（１０．０ｍＬ×３）で洗浄した。濾液を真空中で濃縮した。残渣を逆相（ギ酸条件）によって精製して、収集した溶出液を真空中で濃縮して、アセトニトリルを除去した。得られた混合物を酢酸エチル（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、４－ブロモ－Ｎ－メチル－３－ニトロ－ピリジン－２－アミン（１．４０ｇ、５．８５ｍｍｏｌ、収率４０％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：２３２．１／２３４．１．

【０２７０】

ステップ３：エタノール（２５．０ｍＬ）及び水（５．００ｍＬ）中の４－ブロモ－Ｎ－メチル－３－ニトロ－ピリジン－２－アミン（１．４０ｇ、６．０３ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、鉄粉（１．６８ｇ、３０．２ｍｍｏｌ、５．００当量）及び飽和塩化アンモニウム（１．６１ｇ、３０．２ｍｍｏｌ、５．００当量）を添加した。混合物を８０℃で１時間撹拌した後、濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル（１０．０ｍＬ）で希釈し、次いで、濾過した。濾過ケーキをメタノール（５．００ｍＬ×２）で洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮した。残渣を逆相（ギ酸条件）によって精製して、－ブロモ－Ｎ２－メチル－ピリジン－２，３－ジアミン（３００ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、収率２８％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：２０１．９／２０３．９．

【０２７１】

ステップ４：水（５．００ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（１．００ｍＬ）中の４－ブロモ－Ｎ２－メチル－ピリジン－２，３－ジアミン（３００ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、臭化シアン（３２８μＬ、４．４５ｍｍｏｌ、３．００当量）を２５℃で添加した。混合物を１００℃で１６時間撹拌した。混合物を周囲温度に冷却し、水酸化ナトリウム溶液（２Ｎ）でｐＨ１０までゆっくりと塩基性化した。得られた混合物を酢酸エチル（５．００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（１０．０ｍＬ）及びブライン（１０．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル４：１）によって精製した。収集した混合物を真空中で濃縮して、７－ブロモ－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン（１６０ｍｇ、５１０μｍｏｌ、収率３４％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：２２７．０／２２９．０．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ$_{4}$） δ＝７．７６（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ）．

【０２７２】

ステップ５：トルエン（２０．０ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６．００ｍＬ）中の７－ブロモ－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン（２

５０ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、４－メチルベンゼンスルホン酸水和物（１２．６ｍｇ、６６．１μｍｏｌ、０．０６当量）及びヘキサン－２，５－ジオン（６２８ｍｇ、５．５１ｍｍｏｌ、６４６μＬ、５．００当量）を２５℃で添加した。混合物をディーン・スタークトラップを用いて１４０℃（還流）で１６時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、トルエンを除去した。得られた混合物を水（２０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（２０．０ｍＬ）で洗浄した。分離した有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル１８％）によって精製した。収集した混合物を真空中で濃縮して、７－ブロモ－２－（２、５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（１４５ｍｇ、４７１μｍｏｌ、収率４３％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：３０５．０／３０７．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝８．３３－８．１９（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．４２（ｍ，１Ｈ），６．０１－５．８５（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．５２（ｍ，３Ｈ），２．１０－２．０２（ｍ，６Ｈ）．

【０２７３】

ステップ６：撹拌バーを備えた１５ｍＬバイアルに、７－ブロモ－２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（１４５ｍｇ、４７５μｍｏｌ、１．００当量）、ｔｅｒｔ－ブチル２－（ブロモメチル）モルホリン－４－カルボキシレート（１７３ｍｇ、６１８μｍｏｌ、１．３０当量）、（４，４－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２－ビピリジン）ビス［３，５－ジフルオロ－２－［５－トリフルオロメチル－２－ピリジニル－カッパＮ）フェニル－カッパＣ］イリジウム（ＩＩＩ）ヘキサフルオロホスフェート（５．３３ｍｇ、４．７５μｍｏｌ、０．０１当量）、［４，４’－ビス（１，１－ジメチルエチル）－２，２’－ビピリジン］二塩化ニッケル（ＩＩ）（９４６ｕｇ、２．３８μｍｏｌ、０．００５当量）、１，１，１，３，３，３－ヘキサメチル－２－（トリメチルシリル）トリシラン（１１８ｍｇ、４７５μｍｏｌ、１４７μＬ、１．００当量）、炭酸ナトリウム（１０１ｍｇ、９５０μｍｏｌ、２．００当量）、及び１，２－ジメトキシエタン（２．００ｍＬ）を添加した。バイアルを窒素雰囲気下で密封した。反応物を撹拌し、反応温度を２５℃に維持するために冷却ファンを用いて、３４Ｗ青色ＬＥＤランプ（７ｃｍ離して）で14時間照射した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル５７％）によって精製した。収集した混合物を真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（（２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（５８．０ｍｇ、１１２μｍｏｌ、収率２４％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：４２６．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ＝８．３８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），６．０１－５．９３（ｍ，２Ｈ），５．１９－５．０７（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８５（ｍ，３Ｈ），３．７４（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５８－３．５４（ｍ，４Ｈ），２．０７（ｓ，６Ｈ），１．４７（ｓ，６Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）．

【０２７４】

ステップ７：メタノール（１．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（（２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）－３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（５８．０ｍｇ、１１２μｍｏｌ、８２．３％純度、１．００当量）の溶液に、メタノール中のＨＣｌ（４Ｍ、１．００ｍＬ、３５．７当量）を２５℃で添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタン（３．００ｍＬ）で希釈し、ｐＨ８まで重炭酸ナトリウム固体で塩基性化した。得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをジクロロメタン（３．００ｍＬ×２）で洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮して、２－［［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］

ピリジン－７－イル］メチル］モルホリン（５０．０ｍｇ、粗製）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：３２６．１．

【０２７５】

ステップ８：メタノール（１．００ｍＬ）中の２－［［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル］メチル］モルホリン（３０．０ｍｇ、６５．０μｍｏｌ、純度約７０％、１．００当量）の溶液に、パラホルムアルデヒド（１００ｍｇ、６５．０μｍｏｌ、１．００当量）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（６．１３ｍｇ、９７．５μｍｏｌ、１．５０当量）、及び酢酸（９．７６ｍｇ、１６２μｍｏｌ、９．２９μＬ、２．５０当量）を２５℃で添加した。混合物を２５℃で１７時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル８：１）によって精製して、２－［［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル］メチル］－４－メチル－モルホリン（２０．０ｍｇ、５８．４μｍｏｌ、収率５４％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：３４０．２

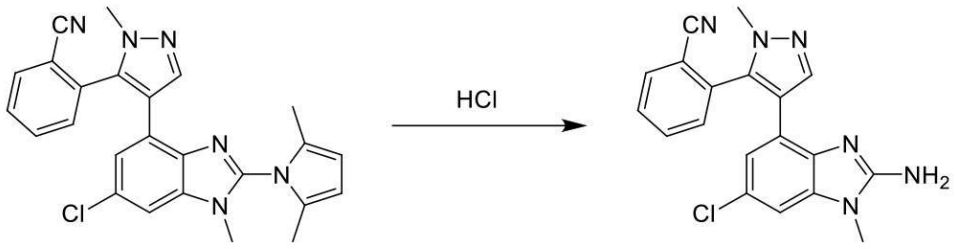
【０２７６】

ステップ９：エタノール（１．５０ｍＬ）中の２－［［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－３－メチル－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル］メチル］－４－メチル－モルホリン（１５．０ｍｇ、４４．２μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、塩酸（１２Ｍ、０．１０ｍＬ、２７．２当量）を添加した。混合物をマイクロ波反応器中で、１２０℃で１．５時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をメタノール（２．００ｍＬ）で希釈し、次いで、ｐＨ８まで水酸化アンモニウム溶液で塩基性化した。得られた混合物を分取ＨＰＬＣ（重炭酸アンモニウム条件）によって精製して、３－メチル－７－［（４－メチルモルホリン－２－イル）メチル］イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－アミン（３．５７ｍｇ、１３．５μｍｏｌ、収率２３％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：２６２．１．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－d_4）　δ＝７．８５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．５３（ｍ，４Ｈ），３．００（ｄｑ，Ｊ＝６．８，１４．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７８－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．１４（ｄｔ，Ｊ＝３．２，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９３（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，１１．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０２７７】

実施例６－１

【化７２】



中間体Ｍ　　実施例 6-1

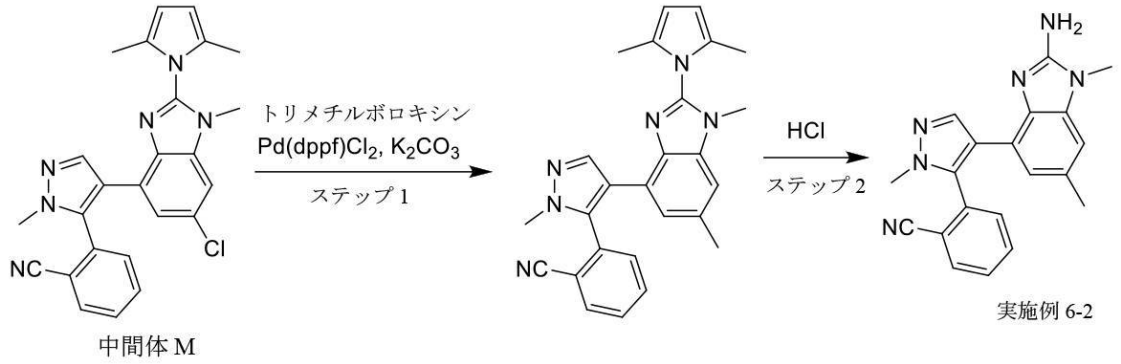
ステップ１：エタノール（０．７０ｍＬ）中の中間体Ｍ（３５．０ｍｇ、７９．４μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、塩酸（１２Ｍ、２３３μＬ、３５．３当量）を添加した。混合物をマイクロ波反応器中で、１２０℃で１．５時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、次いで、ｐＨ８まで水酸化アンモニウム溶液で塩基性化した。残渣を分取ＨＰＬＣ（重炭酸アンモニウム条件）によって精製して、２－［４－（２－アミノ－６－クロロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル）－２－メチル－ピラゾール－３－イル］ベンゾニトリル（１０．４ｍｇ、２７．０μｍｏｌ、収率２４％）をオレンジ色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］$^{+}$：３６３．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｍ

ｅＯＤ－ｄ４）　δ＝８．１１（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｔ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ）．

【０２７８】

実施例６－２

【化７３】



ステップ１：ジオキサン（１．２０ｍＬ）中の中間体Ｍ（１００ｍｇ、２２７μｍｏｌ、１．００当量）及び２，４，６－トリメチル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリボリナン（２８５ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、３１７μＬ、純度５０％、５．００当量）の溶液に、炭酸カリウム（９４．０ｍｇ、６８０μｍｏｌ、３．００当量）を添加し、続いて、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３３．２ｍｇ、４５．４μｍｏｌ、０．２０当量）を窒素雰囲気下で、２５℃で添加した。混合物を１００℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を水（１０．０ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、酢酸エチル（５．００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（５．００ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル６５％）によって精製した。収集した混合物を真空中で濃縮して、２－［４－［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１，６－ジメチル－ベンズイミダゾール－４－イル］－２－メチル－ピラゾール－３－イル］ベンゾニトリル（１２０ｍｇ、２６７μｍｏｌ、収率５９％）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］＋：４２１．２．

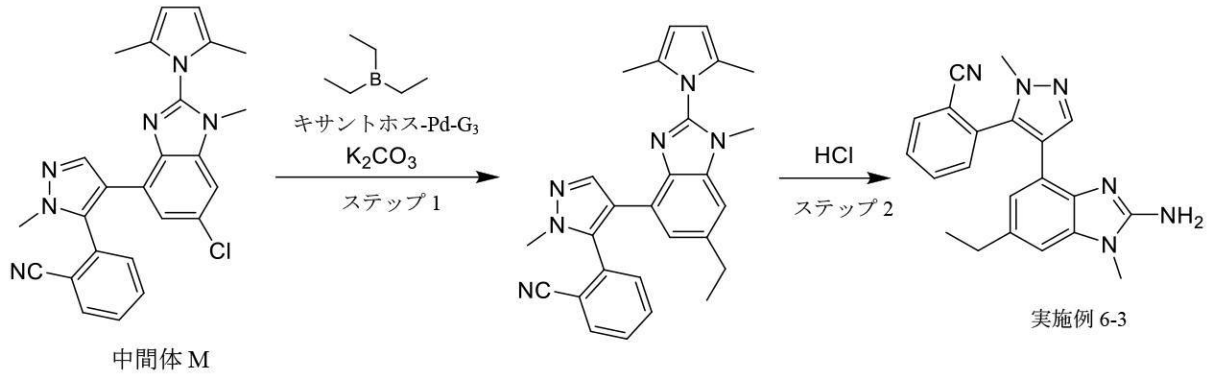
【０２７９】

ステップ２：エタノール（１．００ｍＬ）中の２－［４－［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－１，６－ジメチル－ベンズイミダゾール－４－イル］－２－メチル－ピラゾール－３－イル］ベンゾニトリル（１２０ｍｇ、２８５μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、塩酸（１２Ｍ、０．１０ｍＬ、４．２１当量）を２５℃で添加した。混合物をマイクロ波下で、１２０℃で１．５時間撹拌した。混合物をｐＨ８まで水酸化アンモニウム溶液で塩基性化し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製して、２－［４－（２－アミノ－１，６－ジメチル－ベンズイミダゾール－４－イル）－２－メチル－ピラゾール－３－イル］ベンゾニトリル塩酸塩、実施例６－２（２７．７ｍｇ、７２．５μｍｏｌ、収率２５％）を灰色がかった白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］＋：３４３．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ４）　δ＝７．８９－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．８２－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．７０－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ）．

【０２８０】

実施例６－３

【化７４】



ステップ１：ジオキサン（２．００ｍＬ）及び水（０．４０ｍＬ）中の中間体Ｍ（１００ｍｇ、２２６μｍｏｌ、１．００当量）及びトリエチルボラン（１．００Ｍ、１．１３ｍＬ、５．００当量）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１８．４ｍｇ、２２．６μｍｏｌ、０．１０当量）及び炭酸カリウム（９４．０ｍｇ、６８０μｍｏｌ、３．００当量）を２５℃で添加した。混合物を９０℃で１６時間撹拌した。得られた溶液を水（５０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０．０ｍＬ）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢石油エーテル中酸エチル０～７０％）によって精製して、２－［４－［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－６－エチル－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］－２－メチル－ピラゾール－３－イル］ベンゾニトリル（７０．０ｍｇ、１４６μｍｏｌ、収率６５％）を無色のガムとして得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］＋＝４３５．３．

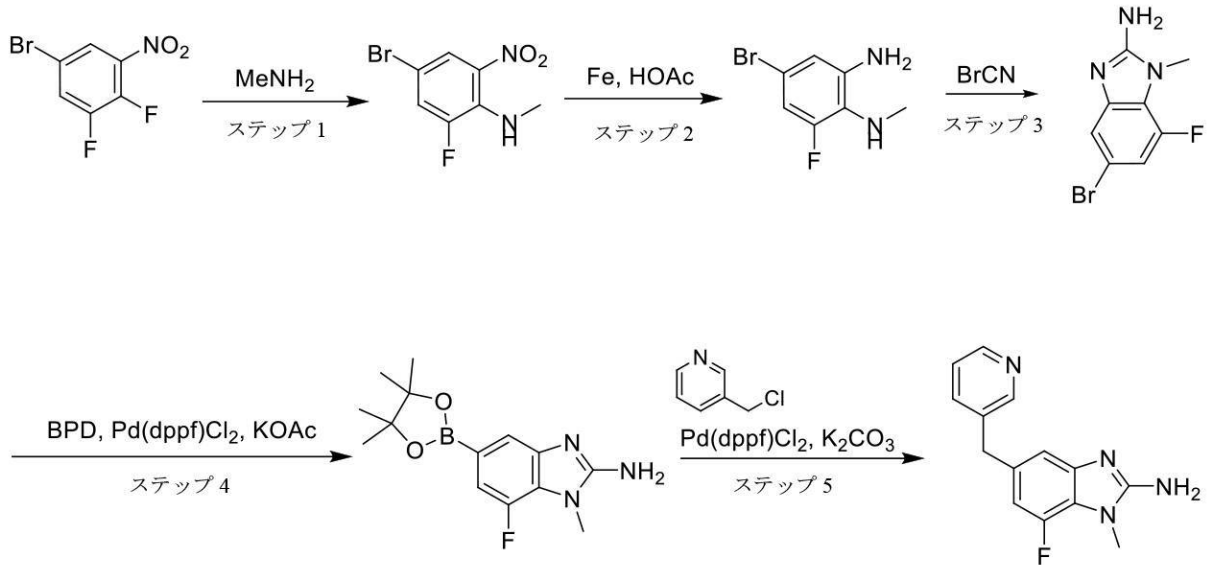
【０２８１】

ステップ２：エチルアルコール（２．００ｍＬ）中の２－［４－［２－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－６－エチル－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル］－２－メチル－ピラゾール－３－イル］ベンゾニトリル（６５．０ｍｇ、１４９μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、塩酸（１２Ｍ、０．２０ｍＬ、１．９６ｍｍｏｌ、１３．０当量）を添加した。混合物をマイクロ波反応器中で、１２０℃で１．５時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって精製して、２－［４－（２－アミノ－６－エチル－１－メチル－ベンズイミダゾール－４－イル）－２－メチル－ピラゾール－３－イル］ベンゾニトリル塩酸塩、実施例６－３（１７．６ｍｇ、４２．１μｍｏｌ、収率２８％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ，Ｍ＋１］＋＝３５７．２．１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）　δ＝７．８９（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄｔ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．７０－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２８２】

実施例７－１

【化７５】



実施例 7-1

ステップ１：５－ブロモ－１，２－ジフルオロ－３－ニトロ－ベンゼン（５．００ｇ、２１．０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びメタンアミンエチルアルコール（３３％、５０．０ｍＬ、２１．０ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物を、２０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、４－ブロモ－２－フルオロ－Ｎ－メチル－６－ニトロ－アニリン（５．００ｇ、１９．９ｍｍｏｌ、収率９５％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$＝２５０．９．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ＝７．９８（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝２．４，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３３（ｂｒ ｓ，３Ｈ）．

【０２８３】

ステップ２：酢酸エチル（１５．０ｍＬ）及び水（１．００ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロ－Ｎ－メチル－６－ニトロ－アニリン（２．３０ｇ、９．２４ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、鉄粉（３．０９ｇ、５５．４ｍｍｏｌ、６．００当量）及び酢酸（５．００ｍＬ）を添加した。反応物を５０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ７に中和し、水相を酢酸エチル（３０．０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、５－ブロモ－３－フルオロ－Ｎ２－メチル－ベンゼン－１、２－ジアミン（１．３８ｇ、粗製）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ＝６．５７（ｄｄ，Ｊ＝１．６，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ）．

【０２８４】

ステップ３：エタノール（２０．０ｍＬ）中の５－ブロモ－３－フルオロ－Ｎ２－メチル－ベンゼン－１，２－ジアミン（１．３８ｇ、６．３０ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、臭化シアン（１．３３ｇ、１２．６ｍｍｏｌ、２．００当量）を添加した。反応物を２０℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、５－ブロモ－７－フルオロ－１－メチル－ベンズイミダゾール－２－アミン（９１６ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ、収率５６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$＝２４４．２．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ＝８．７４（ｓ，２Ｈ），７．４８（ｄｄ，Ｊ＝１．２，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ）．

【０２８５】

ステップ４：ジオキサン（１０．０ｍＬ）中の５－ブロモ－７－フルオロ－１－メチル

－ベンズイミダゾール－２－アミン（５００ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、１．００当量）、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（６２４ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ、１．２０当量）の混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１５０ｍｇ、２０５μｍｏｌ、０．１０当量）及び酢酸カリウム（６０３ｍｇ、６．１５ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加した。混合物を脱気し、９０℃で１４時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を水（２０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０．０×３ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中酢酸エチル５０～１００％）によって精製して、７－フルオロ－１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズイミダゾール－２－アミン（４００ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、収率６７％）を暗い茶色のガムとして得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）　δ＝７．２６（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｓ　ｂｒ，２Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，１２Ｈ）．

【０２８６】

ステップ５：３－（クロロメチル）ピリジン（９２．０ｍｇ、７２１μｍｏｌ、１．０５当量）、７－フルオロ－１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズイミダゾール－２－アミン（２００ｍｇ、６８７μｍｏｌ、１．００当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５０．３ｍｇ、６８．７μｍｏｌ、０．１０当量）、炭酸カリウム（２８５ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ、３．００当量）、ジオキサン（５．００ｍＬ）、及び水（１．００ｍＬ）の混合物を脱気し、１００℃で４時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（３０．０ｍＬ）と水（３０．０ｍＬ）に分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中メタノール１０～２０％）によって精製し、次いで、分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）によって更に精製して、７－フルオロ－１－メチル－５－（３－ピリジルメチル）ベンズイミダゾール－２－アミン塩酸塩、実施例７－１（２５．６ｍｇ、８５．６μｍｏｌ、収率１５％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］$^+$＝２５７．０．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）　δ＝８．８３（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄｄ，Ｊ＝６．０，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝０．８，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｓ，２Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ）．

【０２８７】

実施例Ａ

この実施例は、本発明における式（Ｉ）の化合物が、ＭＴＡの存在下でＰＲＭＴ５に結合することができることを示す。

【０２８８】

本発明の化合物のＰＲＭＴ５結合活性を、ＨＴＲＦ結合アッセイ又はＳＰＲアッセイを使用して判定した。

【０２８９】

ＨＴＲＦ結合アッセイ

組換えヒト二重発現Ａｖｉ　ＰＲＭＴ５／Ｈｉｓ－ＭＥＰ５０）タンパク質（ＰＲＭＴ５　２－６３７、及びバキュロウイルスで発現されるＭＥＰ５０の２－３４２のアミノ酸に対応する）を、最終緩衝液（ｐＨ７．２の２５ｍＭのＡＤＡ、３０μＭのＭＴＡ、１ｍＭのＴＣＥＰ、５０ｍＭのＮａＣｌ、０．００２％Ｔｗｅｅｎ、社内で調製した５ｎＭの専有トレーサー結合化合物）中で標的断片とともに２～８℃で一晩インキュベートした。一晩インキュベーションした後、結合を、室温で１時間インキュベーションした後（合計結合時間約２０～２４時間）、０．５ｎＭの抗Ｈｉｓ－Ｔｂ（Ｃｉｓｂｉｏ）を添加した後にモニタリングする。ＨＴＲＦシグナルを、Ｃｌａｒｉｏｓｔａｒリーダー（ＢＭＧ）励起フィルター（Ｅｘ　Ｔｒ）、ダイクロイックフィルター（ＬＰ　ＴＰ）、及びエミッ

ションフィルター（Ｆ６６５－１０及びＦ６２０－１０）の製造業者の指示を使用して測定した。ＨＴＲＦ比は、式：［エミッション６６５／エミッション６２０］×１００００を使用して計算した。ＩＣ５０を、Ｈｉｌｌ方程式が１に定められたＸｌｆｉｔソフトウェア（ＩＤＢＳ）を使用して適合させ（ｆｉｔバックグラウンド＋Ｂｍａｘ／（１＋（（ｘ／ＩＣ５０）＾Ｈｉｌｌ））、式（Ｉ）の代表的な化合物の結果を表Ａ１に示す。

【表３－１】

表Ａ１

HTRF アッセイにおける MTA の存在下での代表的な式（Ｉ）の化合物による PRMT5 結合活性の IC_{50} 値

実施例	IC_{50}(nM)	実施例	IC_{50}(nM)
1-1	25140	1-7	>100000
1-10	>100000	1-70	>100000
1-11	36416	1-71	>100000
1-12	7274	1-72	>100000
1-13	>100000	1-73	>100000
1-14	8018	1-74	>100000
1-15	45585	1-75	>100000
1-16	46832	1-76	>100000
1-17	11054	1-77	546
1-18	90160	1-78	72786
1-19	13535	1-79	9790
1-2	40459	1-8	>100000
1-20	29061	1-80	15418
1-21	27827	1-81	13146
1-22	>100000	1-82	>100000
1-23	61631	1-83	13674
1-24	>100000	1-84	>100000
1-25	23760	1-85	20680
1-26	5101	1-86	29
1-27	86560	1-87	875
1-28	18559	1-88	23543
1-29	37670	1-9	1527
1-3	29984	2-1	956759

【表３－２】

実施例	IC_{50}(nM)	実施例	IC_{50}(nM)
1-30	30501	2-10	942
1-31	>100000	2-11	13766
1-32	>100000	2-3	4209
1-33	>100000	2-4	17155
1-34	86372	2-5	>100000
1-35	>100000	2-6	>100000
1-36	20003	2-7	>100000
1-37	10089	2-8	33763
1-38	>100000	2-9	58326
1-39	>100000	3-1	2732
1-4	>100000	3-10	17
1-40	18177	3-11	691
1-41	29037	3-12	92.5
1-42	42708	3-13	1142
1-43	5382	3-14	1762
1-44	>100000	3-15	875
1-45	>100000	3-16	13831
1-46	2248	3-17	493
1-47	>100000	3-18	23973
1-48	22593	3-19	11401
1-49	>100000	3-2	711
1-5	87362	3-21	9426
1-50	>100000	3-22	12900
1-51	>100000	3-3	260
1-52	>100000	3-30	15637
1-53	96776	3-4	2078
1-54	>100000	3-5	2187
1-55	>100000	3-6	260
1-56	47912	3-7	249
1-57	21469	3-8	4.38E+3
1-58	>100000	3-9	524
1-59	40406	3-23	35
1-6	4394	3-24	53
1-60	>100000	3-25	2
1-61	3678	4-1	14391
1-62	>100000	4-2	4995
1-63	2.23E+4	5-1	2.72E+5
1-64	>100000	5-2	2.46E+5
1-65	>100000	5-3	82669
1-66	>100000	5-4	>100000

【表３－３】

実施例	IC_{50}(nM)	実施例	IC_{50}(nM)
1-67	>100000	6-1	288
1-68	>100000	6-2	224
1-69	26026	6-3	215
2-12	7058	7-1	3749
2-2	25	1.7	>100000
1-70	>10000	1-71	>10000
1-72	>100000	1-73	>100000
1-74	>100000	1-75	>100000
1-76	>100000	1-77	545
1-78	72785	1-79	9789
1-8	>100000	1-80	15417
1-81	13146	1-82	>100000
1-83	13673	1-84	>100000
1-85	20680	1-86	24
1-87	875		

【０２９０】
ＳＰＲ結合アッセイ
インビボビオチン化ＰＲＭＴ５－ＭＥＰ５０を、ｐＨ７．６の２５ｍＭのＢｉｃｉｎｅ、１００ｍＭのＮａＣｌ、１ｍＭのＴＣＥＰ、及び０．０５％のＴｗｅｅｎ－２０中で４．５μＭに希釈し、Ｂｉａｃｏｒｅ Ｔ２００又はＢｉａｃｏｒｅ ８Ｋ ｐｌｕｓ（Ｃｙｔｉｖａ）中のＳｅｒｉｅｓ Ｓ Ｓｅｎｓｏｒ Ｃｈｉｐ ＳＡ（Ｃｙｔｉｖａ）のフローセル２（ＦＣ２）に５μｌ／分の流量で注入した。ＳＰＲスクリーニングを、ＭＴＡランニング緩衝液（ｐＨ７．６の２５ｍＭのＢｉｃｉｎｅ、１００ｍＭのＮａＣｌ、１ｍＭのＴＣＥＰ、２０μＭのＭＴＡ、０．０５％のＴｗｅｅｎ－２０、及び２％のＤＭＳＯ）中で行った。開始前に、ビオチン化ＰＲＭＴ５－ＭＥＰ５０表面をＭＴＡランニング緩衝液で１２時間平衡化した。試験化合物の親和性は、３０μｌ／分の流量、並びにそれぞれ２０秒及び６０秒の会合及び解離時間で、ＰＲＭＴ５・ＭＴＡにわたって０．００１～５００μＭの各断片のマルチサイクル注射を使用して判定した。ＰＲＭＴ５・ＭＴＡ表面活性は、開始時、及びＥＰＺ０１５６６６（それぞれK_D＝１１及び１３ｍＭ）の滴定によって実行の終了時に確認した。その後、化合物滴定をＳＡＭランニング緩衝液（ｐＨ７．６の２５ｍＭのＢｉｃｉｎｅ、１００ｍＭのＮａＣｌ、１ｍＭのＴＣＥＰ、２０μＭのＳＡＭ、０．０５％のＴｗｅｅｎ－２０、及び２％のＤＭＳＯ）中で繰り返した。ＰＲＭＴ５・ＳＡＭ表面を、化合物滴定の前に少なくとも５時間平衡化し、ＥＰＺ０１５６６６（K_D＜１ｎＭ）の滴定によって実行した断片滴定の終了時にＰＲＭＴ５・ＳＡＭ表面活性を確認した。二重参照の後、各断片濃度について定常状態応答を抽出し、ラングミュア等温式に適合させて、平衡解離定数（K_D）を決定した。
【０２９１】
表Ａ２のデータは、表面プラズモン共鳴（「ＳＰＲ」）結合アッセイを使用して生成した。

【表４－１】

表Ａ２

SPR アッセイにおける MTA 及び SAM の存在下での代表的な式(I)の化合物による PRMT5 結合活性の K_D 値

実施例	K_D μM	
	MTA	SAM
1-12	2.447	19.7
1-16	152.4	165
1-19	74.2	203
1-2	49.0	65.8
1-20	55.2	423
1-23	33.6	104
1-37	13.951	94.7
1-21	17.02	56.5
1-27	52.57	62.4
1-36	7.35	55.2
1-40	12.011	62.3
1-42	20.766	-
1-48	39.078	108
1-53	44.616	187
1-56	24.467	51.9
1-57	14.607	37.8
1-59	53.3	68.7
1-63	13.562	57
1-69	16.005	58.5
1-80	15.4	60.2
1-83	0.089	41.8
1-87	0.512	1.67
1-88	10.776	48
2-10	1.524	48.4
2-11	15.2	65.6
2-12	3.638	58.032
2-2	0.151	0.679
2-3	13.198	95
2-4	26.76	40.9
2-8	24.74	-
2-9	65.7	175
2-10	1.524	48.4
3-1	2.204	11.58
3-10	0.008	0.519
3-11	1.191	18.436
3-12	0.057	0.128

【表４－２】

実施例	K_D μM	
	MTA	SAM
3-13	1.483	1.657
3-14	1.018	3.36
3-15	0.519	7.72
3-16	7.512	23.6
3-18	11.242	57.4
3-2	0.513	35.587
3-21	7.965	9.674
3-22	16.28	79.6
3-3	0.187	2.747
3-30	16.915	32.5
3-5	1.14	2.77
3-6	0.179	1.94
3-7	0.208	1.017
3-8	4.43	10.226
3-9	0.879	3.67
5-2	-	176
6-1	0.322	0.816
6-2	0.047	-
7-1	0.443	6.004

【０２９２】

実施例Ｂ

この実施例は、本発明の式（Ｉ）の化合物が、ＭＴＡの存在下でＰＲＭＴ５酵素活性を協働的に阻害することを示す。

【０２９３】

本発明の化合物のＰＲＭＴ５阻害活性は、ＰＲＭＴ５：ＭＥＰ５０　ＦｌａｓｈＰｌａｔｅアッセイ及びＰＲＭＴ５：ＭＥＰ５０　ＨｏｔＳｐｏｔアッセイ（Ｒｅａｃｔｉｏｎ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を使用して判定された。

【０２９４】

ＰＲＭＴ５：ＭＥＰ５０　ＦｌａｓｈＰｌａｔｅアッセイ

このアッセイは、精製されたヒトＰＲＭＴ５酵素を使用して、Ｓ－アデノシル－Ｌ－［メチル－^{3}Ｈ］メチオニン＋ヒストンＨ４　Ｌ－アルギニンをＳ－アデノシル－Ｌ－ホモシステイン＋ヒストンＨ４［メチル－^{3}Ｈ］－Ｌ－アルギニンに変換する。アッセイは、プレートのプラスチックに埋め込まれたシンチラントを含有する、ストレプトアビジンコーティングされたＦｌａｓｈＰｌａｔｅ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）を使用して実施した。ヒストンＨ４ペプチド基質は、プレートのストレプトアビジンコーティングウェルに結合するビオチンとコンジュゲートされ、Ｈ４ペプチドは、ウェル側面及びシンチラントに近接して配置した。トリチウム化したメチル基をＳ－アデノシル－Ｌ－［メチル－^{3}Ｈ］メチオニンから結合型ヒストンＨ４ペプチドに転移させることにより、放射標識されたヒストンＨ４が生成され、これをシンチレーションカウンターで測定することにより定量化し、化合物の存在下及び不在下でのＰＲＭＴ５酵素の活性を判定した。また、アッセイ反応を、ＭＴＡの存在下及び不在下で行い、化合物がＭＴＡ協働活性を呈するかどうかを判定した。簡潔に述べると、本発明の化合物を、１０ｍＭの最高濃度で１００％　ＤＭＳ

Ｏに可溶化した。ＩＣ$_{50}$の測定では、各化合物の連続希釈の初期開始濃度は５０μＭであった。化合物、ＰＲＭＴ５／ＭＥＰ５０複合体、又は様々な反応成分を欠く対照試料も調製し、化合物試験試料と並行して処理した。ＳＡＨを、アッセイ検証のための陽性対照として使用した。ＰＲＭＴ５阻害活性を測定するため、３ｎＭのＰＲＭＴ５／ＭＥＰ５０複合体（Ｒｅａｃｔｉｏｎ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を、４０ｎＭのヒストンＨ４ペプチド（アミノ酸１～１５）－ビオチンコンジュゲートを含有するアッセイ緩衝液中の試験化合物とともに室温で２０分間プレインキュベートした。酵素反応を、１μＭのトリチウム化したＳ－アデノシルメチオニン（最終濃度）を加えることによって開始し、反応を２０分間進行させる。反応を停止し、各試料中に結合され、トリチウム化されたＨ４ペプチドの量を、シンチレーションカウンターを使用して判定した。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアを使用して、各化合物のＩＣ$_{50}$値を、ＭＴＡ含有及びＭＴＡ不含の試料についての各１０ポイント用量反応曲線から計算し、代表的な式（Ｉ）の化合物の結果を表Ｂ１に示す。

【表５－１】

表Ｂ１

FlashPlate アッセイにおける MTA の存在下及び不在下での代表的な式(I)の化合物による PRMT5 媒介性酵素活性の IC_{50} 値

実施例	IC_{50}+2μM MTA(μM)	IC_{50}(μM)	実施例	IC_{50}+2μM MTA(μM)	IC_{50}(μM)
1-87	17.9	>300	3-18	251	>300
1-88	>300	>300	3-2	110	>300
2-1	>300	>300	3-21	>300	>300
2-10	97.6	>300	3-3	17.6	134
2-12	>300	>300	3-4	>300	>300
2-2	0.527	10.7	3-5	>300	>300
2-4	>300	>300	3-6	44.4	>300
2-5	>300	>300	3-7	27.9	222
2-6	>300	>300	3-8	>300	>300
2-7	>300	>300	3-9	16.9	219
2-8	>300	>300	3-23	0.43	155
2-9	>300	>300	3-24	0.73	280
3-1	248	>300	3-25	0.006	2.48
3-10	0.069	>300	4-2	122	>300
3-11	>300	>300	5-1	>300	>300
3-12	10.9	114	5-2	76.2	>300
3-13	165	>300	5-3	>300	>300
3-14	>300	>300	6-1	14	>300
3-15	198	>300	6-2	29.3	>300
3-16	>300	>300	6-3	17.8	198
3-17	>300	>300	7-1	34.7	>300
1-12	>300	-	1-19	>300	-
1-13	>300	-	1-2	>300	-

【表５－２】

実施例	IC_{50}+2μM MTA(μM)	IC_{50}(μM)	実施例	IC_{50}+2μM MTA(μM)	IC_{50}(μM)
1-16	>300	-	1-20	>300	-
1-21	>300	-	1-32	>300	-
1-23	>300	-	1-36	>300	-
1-27	188	-	1-37	>300	-
1-31	>300	-	1-40	>300	-
1-42	>300	-	1-50	>300	-
1-51	>300	-	1-52	>300	-
1-53	>300	-	1-54	>300	-
1-56	>300	-	1-57	>300	-
1-58	>300	-	1-59	226	-
1-60	>300	-	1.61	34.5	-
1-62	>300		1-63	>300	
1-64	>300		1-65	>300	
1-66	>300		1-67	>300	
1-68	>300		1-69	>300	
1-7	>300		1-70	>300	
1-71	>300		1-72	>300	
1-73	>300		1-74	>300	
1-75	180		1-76	>300	
1-78	>300		1-8	>300	
1-82	50.7		1-83	>300	

【０２９５】

ＰＲＭＴ５：ＭＥＰ５０　ＨｏｔＳｐｏｔアッセイ

アッセイは、組換え全長ヒストンＨ２ＡをＰＲＭＴ５基質として使用する。トリチウム化したメチル基をＳ－アデノシル－Ｌ－［メチル－３Ｈ］メチオニンからヒストンＨ２Ａタンパク質に酵素的に転移させることにより、放射標識されたヒストンＨ２Ａ４が生成され、これをシンチレーションカウンターで測定することにより、化合物の存在下及び不在下でのＰＲＭＴ５酵素の活性を判定した。また、アッセイ反応を、ＭＴＡの存在下で行い、化合物がＭＴＡ協働活性を呈するかどうかを判定した。簡潔に述べると、本発明の化合物を、１０ｍＭの最高濃度で１００％　ＤＭＳＯに可溶化した。IC_{50}の測定では、各化合物の連続希釈の初期開始濃度は５０μＭであった。化合物、ＰＲＭＴ５／ＭＥＰ５０複合体、又は様々な反応成分を欠く対照試料も調製し、化合物試験試料と並行して処理した。ＳＡＨを、アッセイ検証のための陽性対照として使用した。ＰＲＭＴ５阻害活性を測定するため、１ｎＭのＰＲＭＴ５／ＭＥＰ５０複合体（Ｒｅａｃｔｉｏｎ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を、５μＭの全長ヒストンＨ２Ａを含有するアッセイ緩衝液中の試験化合物とともに室温で２０分間プレインキュベートした。酵素反応を、１μＭのトリチウム化したＳ－アデノシルメチオニン（最終濃度）を加えることによって開始し、反応を６０分間進行させる。反応を停止し、検出のために濾紙へ移した。各試料中のトリチウム化されたＨ２Ａの量を、シンチレーションカウンターを使用して判定した。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアを使用して、各化合物のIC_{50}値を、各１０ポイント用量反応曲線から計算し、代表的な式（Ｉ）の化合物の結果を表Ｂ２に示す。

【表６】

表Ｂ２

HotSpotアッセイにおけるＭＴＡの存在下での代表的な式(I)の化合物によるPRMT5媒介性酵素活性のIC_{50}値

実施例	IC_{50}+2μM MTA(μM)
1-89	7.58
1-90	12
1-91	0.12
1-92	0.09
3-10	>10
3-23	>10
3-25	4.03

【０２９６】

本発明をその特定の実施形態と関連付けて説明してきたが、その実施形態は更に修正が可能であり、本出願は、一般的に、本発明の原理に従った本発明の任意の変形、使用、又は改変を包含することが意図され、また、本発明が関係する技術内の既知の又は慣行的実施の範囲内に入り、上記に示される本質的な特徴に適用され得、及び添付の特許請求の範囲内に入るような本開示からの乖離を含むことが理解されよう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/048973

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D403/12 C07D413/12 C07D405/12 C07D403/04 C07D413/04
C07D405/14 A61K31/4196 A61P35/00 A61K31/506
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ELAYNE CHAN-PENEBRE ET AL: "A selective inhibitor of PRMT5 with in vivo and in vitro potency in MCL models", NATURE CHEMICAL BIOLOGY, vol. 11, no. 6, 27 April 2015 (2015-04-27), pages 432-437, XP055297240, New York ISSN: 1552-4450, DOI: 10.1038/nchembio.1810 see structure of the PRMT5 inhibitors	16-29
A	WO 2021/050915 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC [US]) 18 March 2021 (2021-03-18) see the structure of the compounds of claim 1 as PRMT5 inhibitors	16-29

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 June 2023	06/07/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Traegler-Goeldel, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/048973

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-15(completely); 22-29(partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/US2022/048973

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-15(completely); 22-29(partially)

The Applicant had been confronted with clarification request regarding the breadth of claims 1 to 15 as originally filed. HE was informed that the non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that a meaningful search of the whole claimed subject matter could not be carried out. Thus the search will be performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claim (PCT Guidelines 9.19 and 9.23). The only subject matter which meets the requirements of Art. 5 and 6 PCT is the subject matter of present claims 16 to 21 which are clearly supported an based on the examples. The Applicant was informed that in case there was no answer from his side a search will be carried out for compounds based on claims 16 to 21 in combination with the examples and claims 23 to 29 as far as depending thereon.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/048973

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021050915 A1	18-03-2021	AU 2020345899 A1	03-03-2022
		BR 112022004248 A2	31-05-2022
		CA 3150515 A1	18-03-2021
		CL 2022000603 A1	27-01-2023
		CN 114728912 A	08-07-2022
		CO 2022004513 A2	21-06-2022
		EP 4028388 A1	20-07-2022
		IL 290341 A	01-04-2022
		JP 2022548255 A	17-11-2022
		KR 20220083691 A	20-06-2022
		NO 20220309 A1	11-03-2022
		TW 202122387 A	16-06-2021
		US 2021078994 A1	18-03-2021
		US 2021079003 A1	18-03-2021
		US 2023054883 A1	23-02-2023
		WO 2021050915 A1	18-03-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
C07D 471/04 (2006.01)	C07D	471/04	108
A61K 31/437 (2006.01)	A61K	31/437	
C07D 405/14 (2006.01)	C07D	405/14	
A61K 31/4709 (2006.01)	A61K	31/4709	
C07D 409/12 (2006.01)	C07D	409/12	
C07D 413/12 (2006.01)	C07D	413/12	
C07D 401/12 (2006.01)	C07D	401/12	
C07D 487/04 (2006.01)	C07D	487/04	139
A61K 31/454 (2006.01)	A61K	31/454	
C07D 498/04 (2006.01)	C07D	498/04	111
C07D 403/04 (2006.01)	C07D	403/04	
C07D 401/04 (2006.01)	C07D	401/04	
C07D 405/04 (2006.01)	C07D	405/04	
C07D 235/30 (2006.01)	C07D	235/30	
C07D 413/06 (2006.01)	C07D	413/06	
C07D 413/04 (2006.01)	C07D	413/04	
C07D 401/06 (2006.01)	C07D	401/06	
A61K 31/506 (2006.01)	A61K	31/506	
A61K 31/501 (2006.01)	A61K	31/501	
C07D 417/12 (2006.01)	C07D	417/12	
A61K 31/5383 (2006.01)	A61K	31/5383	
A61K 31/497 (2006.01)	A61K	31/497	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

コート ３３１６

(72)発明者 イヴェタック、アンソニー

アメリカ合衆国 ９２１１７ カリフォルニア、サンディエゴ、フォーニー アベニュー ４０３０

(72)発明者 ロウソン、ジョン デイヴィッド

アメリカ合衆国 ９２００９ カリフォルニア、カールスバッド、シャナ ウェイ ６７５５

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 BC41 BC42 BC48 BC60 BC67 BC73
CB05 CB22 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10 NA14 ZB26 ZB27 ZC20