

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-523214

(P2017-523214A)

(43) 公表日 平成29年8月17日 (2017.8.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04 C S P	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C O 6 5
C O 7 D 403/04 (2006.01)	C O 7 D 403/04	4 C O 8 6
C O 7 D 413/04 (2006.01)	C O 7 D 413/04	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
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2017-506378 (P2017-506378)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成27年7月27日 (2015.7.27)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成29年3月31日 (2017.3.31)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/042165		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
(87) 国際公開番号	W02016/022312		B C O M P A N Y
(87) 国際公開日	平成28年2月11日 (2016.2.11)		アメリカ合衆国08543ニュージャージー
(31) 優先権主張番号	62/033, 425		州 プリンストン、ルート206アンド
(32) 優先日	平成26年8月5日 (2014.8.5)		・プロビンス・ライン・ロード
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100100158
			弁理士 鮫島 睦
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
		(74) 代理人	100162684
			弁理士 呉 英燦
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ヘテロ環キナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

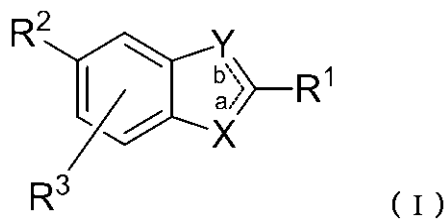
本発明の開示は、一般に、A A K 1 (アダプタ・アソシエーティッド・キナーゼ1) を阻害しうる化合物、かかる化合物を含む組成物、およびA A K 1を阻害する方法を対象とする。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

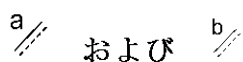
【化 1】



10

[式中

【化 2】



の一方は二重結合であり、他方は単結合であって；

【化 3】



が二重結合である場合、XはNであり；

【化 4】



が単結合である場合、XはNR⁴、OおよびSより選択され；

【化 5】



が二重結合である場合、YはNであり；

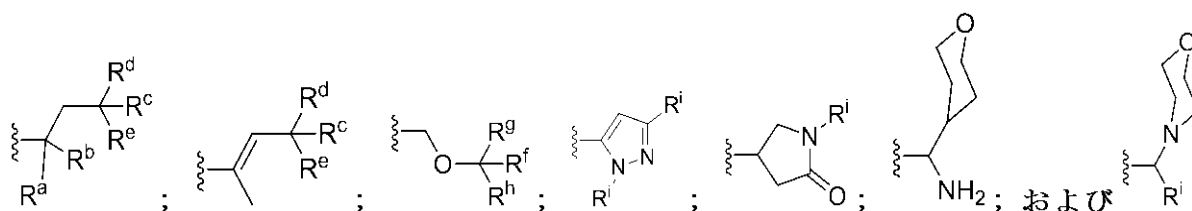
【化 6】



が単結合である場合、YはNR⁴、OおよびSより選択され；

R¹ は、C₃ - C₆ シクロアルキル (1 または 2 個のメチル基で置換されてもよい) ；
C₃ - C₆ シクロアルキル C₁ - C₃ アルキル (ここで、C₁ - C₃ アルキル部分はアミノまたはメチルアミノ基で置換されてもよく、C₃ - C₆ シクロアルキル部分は 1 個のメチル基で置換されてもよい) ；

【化 7】



40

より選択され；

ここで、

R^a は水素、アミノ、アミノメチル、メトキシエチルアミノ、メチル、メチルアミノ、トリフルオロアシル、および 2, 2, 2 - トリフルオロエチルより選択され；

R^b は水素およびメチルより選択され；

50

R^c は水素、フルオロおよびメチルより選択され；
 R^d はメチルおよびトリフルオロメチルより選択され；
 R^e は水素、メチルおよびトリフルオロメチルより選択され；
 R^f は水素およびメチルより選択され；
 R^g は水素およびメチルより選択され；
 R^h はメチルであり；および
 R^i は $C_1 - C_6$ アルキルであって；

R^2 は、5 または 6 員の単環式ヘテロ芳香族環あるいは 8、9 または 10 員の二環式ヘテロ芳香族環系（1 個の窒素原子を含有し、窒素、酸素および硫黄より独立して選択される 1 または 2 個のさらなるヘテロ原子を含有してもよい）であり；ここで該環または環系は、アシルアミノ、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、アミノ、シアノ、ジメチルアミノ、ハロ、メチルおよびメチルアミノより独立して選択される 1 または 2 個の基で置換されてもよく；

R^3 は水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルおよびハロより選択され；および

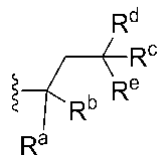
R^4 は水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロ、 $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルより選択される]

で示される化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

R^1 が

【化 8】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^2 が置換されてもよいピリジニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 が置換されてもよいオキサゾリルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^2 がピラゾリルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

(R) - 3 - メチル - 1 - (5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ブタン - 1 - アミン；

(S) - 3 - メチル - 1 - (6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ブタン - 1 - アミン；

(R) - 1 - (5 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン；

(R) - 3 - メチル - 1 - (5 - (オキサゾール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ブタン - 1 - アミン；

(S) - 3 - メチル - 1 - (5 - (オキサゾール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ブタン - 1 - アミン；

(R) - 1 - (5 - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン；

(R) - 1 - (5 - (1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン；

(R) - 1 - (5 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン；

10

20

30

40

50

(R) - 3 - メチル - 1 - (5 - (キノリン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (5 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (5 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (5 - (2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 4 - (2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - N, N - ジメチルピリミジン - 2 - アミン ;

(R) - 4 - (2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) ピコリノニトリル ;

(R) - 4 - (2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2 - アミン ;

(R) - 1 - (5 - (2, 6 - ジフルオロピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 4 - (2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;

(R) - 1 - (5 - (3, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (5 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (7 - メトキシ - 5 - (オキサゾール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (7 - メトキシ - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (7 - メトキシ - 5 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (7 - メトキシ - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

2 - イソペンチル - 4 - メトキシ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール ;

5 - (2 - イソペンチル - 4 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) オキサゾール ;

(R) - 1 - (6 - メトキシ - 5 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (6 - メトキシ - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (5 - メトキシ - 6 - (オキサゾール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (6 - フルオロ - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (5 - フルオロ - 6 - (オキサゾール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (1 - エチル - 6 - (オキサゾール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (1 - エチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

10

20

30

40

50

(R) - 1 - (1 - エチル - 6 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (6 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 3 - メチル - 1 - (6 - (オキサゾール - 5 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ブタン - 1 - アミン ;

(R) - 3 - メチル - 1 - (6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 6 - (オキサゾール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 2 - (2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) エタノール ;

(R) - 2 - (2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 6 - (オキサゾール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) エタノール ;

(R) - 3 - メチル - 1 - (1 - メチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ブタン - 1 - アミン ;

(R) - 3 - メチル - 1 - (1 - プロピル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (1 - イソプロピル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (1 - エチル - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (1 - エチル - 5 - (オキサゾール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - 1 - (5 - メトキシ - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

2 - (2 - メチルシクロプロピル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール ;

2 - (2, 2 - ジメチルシクロプロピル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール ;

2 - (3 - (tert - ブチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール ;

1 - イソプロピル - 4 - (6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - オン ;

3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチル - 1 - (6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - アミン ;

3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチル - 1 - (6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - アミン ;

2 - (イソプロポキシメチル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール ;

2 - (tert - ブトキシメチル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール ;

2 - イソペンチル - 5 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール ;

2 - イソペンチル - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール ;

2 - (4 - メチルペンタン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール ;

10

20

30

40

50

(R) - 4 - (2 - (3 - メチル - 1 - (メチルアミノ) ブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;

(R) - 1 - シクロヘキシル - N - メチル - 1 - (5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メタンアミン ;

(R) - N - メチル - 4 - (2 - (3 - メチル - 1 - (メチルアミノ) ブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;

N, 3 - ジメチル - 1 - (5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ブタン - 1 - アミン ;

(R) - N - (4 - (2 - (3 - メチル - 1 - (メチルアミノ) ブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド ;

(R) - シクロヘキシル (6 - メトキシ - 5 - (オキサゾール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メタンアミン ;

4 - メチル - 2 - (5 - (オキサゾール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ペンタン - 1 - アミン ;

3 - メチル - 1 - (5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ブタン - 1 - アミン ;

4 - メチル - 2 - (5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ペンタン - 1 - アミン ;

(R) - シクロペンチル (6 - メトキシ - 5 - (オキサゾール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メタンアミン ;

5 - (2 - (シクロペンチルメチル) - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) オキサゾール ;

(R) - 2 - シクロプロピル - 1 - (5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) エタンアミン ;

2 - シクロペンチル - 1 - (6 - メトキシ - 5 - (オキサゾール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) エタンアミン ;

2 - (シクロヘキシルメチル) - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール ;

1 - (6 - メトキシ - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - N, 3 - ジメチルブタン - 1 - アミン ;

(R) - シクロプロピル (5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メタンアミン ;

(R) - N, N - ジメチル - 4 - (2 - (3 - メチル - 1 - (メチルアミノ) ブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;

3 - フルオロ - 3 - メチル - 1 - (5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ブタン - 1 - アミン ;

(R) - (5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタンアミン ;

(R) - 1 - (5 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン ;

4 - (1 - (5 - ブロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) エチル) モルホリン ;

(R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (3 - メチル - 1 - (5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ブチル) アセトアミド ;

2 - (3 - メチルシクロヘキシル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール ;

(R) - シクロペンチル (6 - メトキシ - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メタンアミン ;

3 - メチル - 1 - (5 - (ピリジン - 4 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) ブタン - 1 - アミン ;

10

20

30

40

50

3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ブタン-1-アミン；

2-イソペンチル-6-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール；

(E)-2-(4-メチルペンタ-2-エン-2-イル)-5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール；

2-(4-メチルペンタン-2-イル)-6-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール；

2-(4-メチルペンタン-2-イル)-5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール；

2-イソペンチル-5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール；

10

2-(シクロペンチルメチル)-5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール；

4,4,4-トリフルオロ-1-(5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ブタン-1-アミン；

2-(2-シクロペンチルエチル)-5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール；

4,4,4-トリフルオロ-1-(5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ブタン-1-アミン；

1-(5-(3-メトキシピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン；

3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタン-1-アミン；

20

(R)-3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタン-1-アミン；

(S)-3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタン-1-アミン；

3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタン-1-アミン；

2-(シクロペンチルメチル)-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール；

2-イソペンチル-6-(オキサゾール-5-イル)ベンゾ[d]オキサゾール；

30

(R)-N,3-ジメチル-1-(6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン；

(R)-N-(2-メトキシエチル)-3-メチル-1-(5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン；

4-メチル-2-(6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ペンタン-2-アミン；

4,4,4-トリフルオロ-1-(6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ブタン-1-アミン；

4,4,4-トリフルオロ-1-(6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン；

40

2-イソペンチル-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール；

1-(6-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N,3-ジメチルブタン-1-アミン；

2-(6-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルペンタン-2-アミン；および

(R)-N,3-ジメチル-1-(5-(ピリダジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン；

より選択される化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項7】

医薬的に許容される量の請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、お

50

よび医薬的に許容される担体を含む、組成物。

【請求項 8】

アダプタ・アソシエーティッド・キナーゼ 1 (A A K 1) 活性を阻害する方法であって、A A K 1 を請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩と接触させることを含む、方法。

【請求項 9】

A A K 1 活性が介在する疾患または障害を治療または管理する方法であって、その治療または管理を必要とする患者に、治療的に効果的な量の請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 10】

疾患または障害が、アルツハイマー病、双極性障害、疼痛、パーキンソン病、および統合失調症より選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

疼痛が神経因性疼痛である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

神経因性疼痛が線維筋痛または末梢神経障害である、請求項 11 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)

本願は、2014 年 8 月 5 日付け出願の米国仮特許出願番号 62/033,425 について優先権を主張するものであり、その内容はすべて出典を明示することにより本明細書に組み込まれるものとする。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、一般に、アダプタ・アソシエーティッド・キナーゼ 1 (adaptor associated kinase 1) (A A K 1) を阻害する化合物、かかる化合物を含む組成物、および A A K 1 を阻害する方法を対象とする。

【背景技術】

【0003】

アダプタ・アソシエーティッド・キナーゼ 1 (A A K 1) はセリン／トレオニンキナーゼの A r k 1 / P r k 1 ファミリーのメンバーである。A A K 1 mRNA は、ショートおよびロングと称される、2 種のスプライス形態で存在する。ロング形態が優勢であり、脳および心臓で高度に発現される (Henderson および Conner, Mol. Biol. Cell. 2007, 18, 2698-2706)。A A K 1 はシナプトソームの調製物中に豊富に存在し、培養細胞ではエンドサイトーシスの構造物と共局在化する。A A K 1 は、シナプス小胞リサイクルおよび受容体介在のエンドサイトーシスにて重要である、クラスリンコートのエンドサイトーシス過程を調整する。A A K 1 は、積み荷受容体をクラスリンコートに連結するヘテロ四量体である、A P 2 複合体と結合する。クラスリンの A A K 1 との結合は A A K 1 キナーゼ活性を刺激する (Conner ら、Traffic 2003, 4, 885-890; Jackson ら、J. Cell. Biol. 2003, 163, 231-236)。A A K 1 は A P 2 の μ 2 サブユニットをリン酸化し、そのことは μ 2 と積み荷受容体でのチロシン含有の仕分けモチーフとの結合を促進する (Ricotta ら、J. Cell Bio. 2002, 156, 791-795; Conner および Schmid, J. Cell Bio. 2002, 156, 921-929)。 μ 2 のリン酸化は受容体摂取には必要とされないが、リン酸化は内在化の効率を強化する (Motely ら、Mol. Biol. Cell. 2006, 17, 5298-5308)。

【0004】

A A K 1 は、P C 1 2 細胞におけるニューレグリン-1 / E r b B 4 シグナル化の阻害剤であることが、確かめられた。RNA 干渉を介在する遺伝子サイレンシングあるいはキナーゼ阻害剤 K 2 5 2 a (A A K 1 キナーゼ活性を阻害する) での処理を介する A A K 1 発現の喪失はニューレグリン-1 誘発の神経突起派生物の増強をもたらす。これらの処理

10

20

30

40

50

は、原形質膜内またはその付近での E r b B 4 の発現の強化および E r b B 4 の蓄積をもたらす (Kuaiら、Chemistry and Biology 2011、18、891-906)。N R G 1 および E r b B 4 は統合失調症の感受性推定遺伝子である (Buonanno、Brain Res. Bull. 2010、83、122-131)。両遺伝子における S N P が統合失調症の複数のエンドフェノタイプと関連付けられた (Greenwoodら、Am. J. Psychiatry 2011、168、930-946)。ニューレグリン-1 および E r b B 4 のノックアウトマウス実験で、統合失調症に関連する形態的变化および行動的表現型が明らかとなった (Jaaro-Peledら、Schizophrenia Bulletin 2010、36、301-313; Wenら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010、107、1211-1216)。さらに、A A K 1 遺伝子のイントロンにおける一塩基変異多型が、パーキンソン病の発症年齢と結び付けられた (Latourelleら、BMC Med. genet. 2009、10、98)。これらの結果は、A A K 1 活性の阻害が、統合失調症、統合失調症における認知障害、パーキンソン病、神経因性疼痛、双極性障害およびアルツハイマー病の治療にて有用性のあることを示唆する。

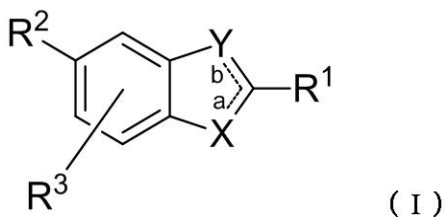
10

【発明の概要】

【0005】

第1の態様において、本発明は、式 (I) :

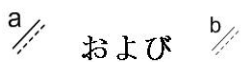
【化1】



20

〔式中

【化2】



の一方は二重結合であり、他方は単結合であって；

【化3】



が二重結合である場合、XはNであり；

【化4】



が単結合である場合、XはN R ⁴、OおよびSより選択され；

【化5】



が二重結合である場合、YはNであり；

【化6】

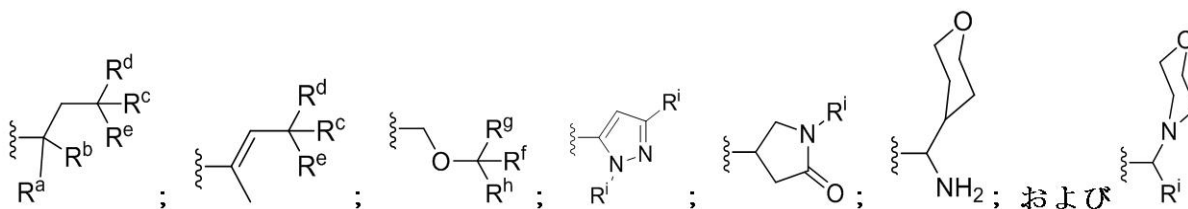


が単結合である場合、YはN R ⁴、OおよびSより選択され；

R ¹ は、C ₃ - C ₆ シクロアルキル (1または2個のメチル基で所望により置換されてもよい) ; C ₃ - C ₆ シクロアルキル C ₁ - C ₃ アルキル (ここで、C ₁ - C ₃ アルキル部分はアミノまたはメチルアミノ基で所望により置換されてもよく、C ₃ - C ₆ シクロアルキル部分は1個のメチル基で所望により置換されてもよい) ;

40

【化 7】



より選択され；

ここで、

R^a は水素、アミノ、アミノメチル、メトキシエチルアミノ、メチル、メチルアミノ、トリフルオロアシル、および 2, 2, 2-トリフルオロエチルより選択され；

R^b は水素およびメチルより選択され；

R^c は水素、フルオロおよびメチルより選択され；

R^d はメチルおよびトリフルオロメチルより選択され；

R^e は水素、メチルおよびトリフルオロメチルより選択され；

R^f は水素およびメチルより選択され；

R^g は水素およびメチルより選択され；

R^h はメチルであり；および

R^i は $C_1 - C_6$ アルキルであって；

R^2 は、5 または 6 員の単環式ヘテロ芳香族環あるいは 8、9 または 10 員の二環式ヘテロ芳香族環系（1 個の窒素原子を含有し、窒素、酸素および硫黄より独立して選択される 1 または 2 個のさらなるヘテロ原子を所望により含有してもよい）であり；ここで該環または環系は、アシルアミノ、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキル、アミノ、シアノ、ジメチルアミノ、ハロ、メチルおよびメチルアミノより独立して選択される 1 または 2 個の基で所望により置換されてもよく；

R^3 は水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルおよびハロより選択され；および

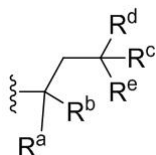
R^4 は水素、 $C_1 - C_3$ アルコキシ $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルキル、ハロ $C_1 - C_3$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_3$ アルキルより選択される]

で示される化合物、あるいはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0006】

第 1 の態様の第 1 の実施態様において、本発明の開示は、 R^1 が

【化 8】



である、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0007】

第 1 の態様の第 2 の実施態様において、本発明の開示は、 R^2 が所望により置換されてもよいピリジニルである、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0008】

第 1 の態様の第 3 の実施態様において、本発明の開示は、 R^2 が所望により置換されてもよいオキサゾリルである、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0009】

第 1 の態様の第 4 の実施態様において、本発明の開示は、 R^2 がピラゾリルである、式

10

20

30

40

50

(I) の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0010】

第2の態様において、本発明は、医薬的に許容される量の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む、組成物を提供する。

【0011】

第3の態様において、本発明は、アダプタ・アソシエーティッド・キナーゼ1(AAK1)活性を阻害する方法であって、AAK1を式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩と接触させることを含む、方法を提供する。

【0012】

第4の態様において、本発明は、AAK1活性により介在される疾患または障害を治療または管理する方法であって、その治療または管理を必要とする患者に、治療的に効果的な量の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む方法を提供する。第4の態様の第1の実施態様において、疾患または障害は、アルツハイマー病、双極性障害、疼痛、パーキンソン病、および統合失調症より選択される。第2の実施態様において、疼痛は神経因性疼痛である。第3の実施態様において、神経因性疼痛は線維筋痛または末梢神経障害である。

【0013】

本発明の他の態様として、本明細書に開示の実施態様の適当な組み合わせを挙げてもよい。

【0014】

さらに別の態様および実施態様は、本明細書にて提供される記載において見出されうる。

【0015】

この開示は、一部には、AAK1ノックアウトマウスが疼痛に対して高い耐性を示すという知見に基づく。その知見により学術研究が刺激され、最終的に、AAK1阻害剤、該阻害剤を含む組成物、およびそれらの使用方法が発見されるに至った。

【0016】

本明細書における発明の記載は、化学結合の法則および原理と適合させて解釈する必要がある。ある場合には、所定の位置に置換基を配置するのに水素原子を除去する必要があるかもしれない。

【0017】

本発明の開示によって包含される化合物は、医薬として使用するのに適宜安定している化合物である、と認識すべきである。

【0018】

本明細書中で使用される場合、次の用語はその指摘される意味を有する

【0019】

明細書中に引用されるすべての特許、特許出願および参考文献は、出典明示によりその内容のすべてを本明細書の一部とする。定義を含め、不一致のあった場合、本発明が優先するであろう。

【0020】

本明細書で使用される場合に、単数形の「a」、「an」および「the」は、文脈からそうでないと明示されない限り、複数形を包含する。

【0021】

ある場合には、特定の基における炭素原子の数がその基を列挙する前に示される。例えば、「C₁₋₆アルキル」なる語は、1ないし6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。これらの指定がある場合には、それらがその中に含まれる他の全ての定義に取って代わることとなる。

【0022】

本明細書で使用される場合に、「ハロ」なる語は、Br、Clおよび/またはFをいう。

10

20

30

40

50

【0023】

不斉中心が本発明に開示の化合物にあってもよい。本発明の開示は、A A K 1の阻害能を有する、すべての立体化学的異性体またはその混合物を包含すると理解すべきである。本発明に開示の化合物の個々の立体異性体は、キラル中心を有する市販の出発物質から合成的に調製されるか、または混合したエナンチオマーの生成物を調製し、つづいてジアステレオマーの混合物に変換するなどの分離を行い、つづいて分離または再結晶化、クロマトグラフィー技法に付すか、あるいはエナンチオマーをキラルクロマトグラフィーカラムで直接分離してもよい。個々の立体化学形態の出発化合物は市販されているか、あるいは当業者に公知の技法により製造かつ分割され得る。

【0024】

本発明の特定の化合物はまた、分離することのできる、安定した異なる立体構造の形態で存在してもよい。非対称の単結合の回りでは回転が制限されるため、例えば立体障害または環ひずみのため、ねじれの非対称は、異なる立体構造異性体の分離を可能とするかもしれない。本発明はこれらの化合物の各立体構造異性体およびその混合物を包含する。

【0025】

「本発明に開示の化合物」なる語およびその等価表現は、式(I)の化合物およびその医薬的に許容されるエナンチオマー、ジアステレオマーまたは塩を包含するものとする。同様にして、中間体への言及はその文脈が許す場合にはそれらの塩も包含するものとする。

【0026】

本発明は、本発明の化合物に存する原子のすべての同位体を包含するものとする。同位体としては、原子番号は同じであるが、質量数の異なるそのような原子が挙げられる。一般的な例示であり、限定されるものではないものとして、水素の同位体は重水素および三重水素を包含する。炭素の同位体は ^{13}C および ^{14}C を包含する。同位体で標識される本発明に開示の化合物は、一般に、当業者に公知の従来の方法により、あるいはそうでなければ利用される非標識の試薬の代わりに同位体で標識される適切な試薬を用いて、本明細書に記載の方法と同様の方法により、調製され得る。かかる化合物は、種々の使用の可能性があり、例えば生物学的活性の決定における標体および試薬として用いられる可能性がある。安定した同位体の場合には、かかる化合物は、生物学的、薬理学的または薬物動態学的特性を有利に修飾する可能性がある。

【0027】

本発明に開示の化合物は医薬的に許容される塩として存在しうる。本明細書中で使用される場合の「医薬的に許容される塩」なる語は、正当な医薬的判断の範囲内で、合理的な利益／危険の割合に見合うもので、過度の毒性、刺激、アレルギー応答あるいは他の問題または合併症がなく、患者の組織と接触して使用するのに適する、水または油に可溶的または分散的であり、その意図する使用に効果的である、本発明に開示の化合物の塩または両性イオンの形態を意味する。塩は、適切な窒素原子と適切な酸を反応させることにより、化合物を最終的に単離かつ精製する間に、あるいは別々の操作の際に調製することができる。典型的な酸付加塩として、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、カンフル酸塩、カンフルスルホン酸塩；ジグルコン酸塩、ジ臭化水素酸塩、ジ塩酸塩、ジヨウ化水素酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、スクシン酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、およびウンデカン酸塩が挙げられる。医薬的に許容される付加塩を形成するのに利用され得る酸の例として、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸などの無機酸、およびシュウ酸、マレイン酸、コハク酸、および

10

20

30

40

50

クエン酸などの有機酸が挙げられる。

【0028】

塩基付加塩は、カルボキシ基を、金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩などの適切な塩基と、あるいはアンモニア、または有機第一、第二または第三アミンと反応させることにより、化合物を最終的に単離かつ精製する間に調製することができる。医薬的に許容される塩のカチオンとして、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム、ならびに非毒性のアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N, N-ジベンジルフェネチルアミン、およびN, N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの四級アミンのカチオンが挙げられる。塩基付加塩を形成するのに有用な典型的な他の有機アミンとして、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、およびピペラジンが挙げられる。

10

【0029】

本発明の一の実施態様は、アダプタ・アソシエーティッド・キナーゼ1 (AAK1) をインビトロおよびインビボの両方で阻害する方法であって、AAK1を式Iの化合物またはその医薬的に許容される塩と接触させることを含む方法を包含する。

【0030】

療法にて用いる場合に、治療上有効量の式(I)の化合物、ならびにその医薬的に許容される塩を原料の化学物質として投与できる場合、活性成分を医薬組成物として付与することも可能である。従って、本発明は、治療上有効量の式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、および1種または複数の医薬的に許容される担体、希釈体または賦形剤を含む、医薬組成物をさらに提供する。

20

【0031】

特記されない限り、化合物の「治療上有効量」とは、疾患または症状の治療または管理において治療的利益を提供するのに、あるいは該疾患または症状に付随する1または複数の徴候を遅らせるか、最小とするのに十分な量である。「治療上有効量」なる語は、治療全体を改善するか、疾患または症状の徴候または原因を減少または回避するか、あるいは他の治療剤の治療的効能を強化する量を包含しうる。

30

【0032】

本明細書中で使用される場合の「治療上有効量」なる語は、疾患または症状の治療または管理において治療的利益を提供するのに、あるいは該疾患または症状に付随する1または複数の徴候を遅らせるか、最小とするのに十分な化合物の量をいう。化合物の「治療上有効量」は、治療剤を、単独で、あるいは他の治療剤と合わせた量であって、疾患または症状の治療または管理にて治療的利益を提供する量を意味する。「治療上有効量」なる語は、治療全体を改善するか、疾患または症状の徴候または原因を減少または回避するか、あるいは他の治療剤の治療的効能を強化する量を包含しうる。個々の活性成分を単独で投与して適用される場合には、該用語はその成分単独の量をいう。併合して適用される場合、該用語は、組み合わせ、連続して、または同時に投与されるかどうかで、その治療的効果をもたらす活性成分を合わせた量をいう。式(I)の化合物およびその医薬的に許容塩は上記されるとおりである。担体、希釈剤または賦形剤は、製剤の他の成分と適合し、その受容者に有害でないという意味で許容されなければならない。本発明のもう一つ別の態様によれば、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を1または複数の医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と一緒に混合することを含む医薬製剤の調製方法も提供される。本明細書中で使用される場合の「医薬的に許容される」なる語は、正当な医薬的判断の範囲内で、合理的な利益／危険の割合に見合うもので、過度の毒性、刺激、アレルギー応答あるいは他の問題または合併症がなく、患者の組織と接触して使用するのに適し、その意図する使用に効果的である、それらの化合物、材料、組成物および／または剤形をいう。

40

50

【0033】

医薬製剤は、単位用量に付き所定量の活性成分を含有する単位用量の形態にて投与されてもよい。疾患の予防および治療の単独療法においては、本発明に開示の化合物を1日に付き体重1キログラム当たり約0.01と約250ミリグラム（「mg/kg」）の間にある用量レベルで、好ましくは約0.05と約100mg/kg体重/日の用量レベルで投与するのが典型的である。典型的には、本発明の医薬組成物は、一日に約1ないし約5回投与されるか、あるいはまた連続注入で投与される。かかる投与は慢性または急性療法に使用され得る。担体と組み合わせて単一剤形を生成しうる活性成分の量は、治療される症状、その症状の重篤度、投与間隔、投与経路、使用される化合物の排泄速度、治療期間、ならびに患者の年齢、性別、体重および状態に応じて変化するであろう。好ましい単位投与製剤は、上記されるように、活性成分を日用量またはそれ以下の用量で、あるいはその適切なフラクションで含有する製剤である。治療は、該化合物の最適用量よりも実質的に少ない、少量で開始する。その後で、該投与量を、その状況下で最適な効果に達するまで、少しずつ増やしていく。一般に、化合物は、いずれの有害または有毒な副作用を生じさせることなく、一般にて効果的な結果をもたらすであろう濃度レベルで投与されるのが最も望ましい。

10

【0034】

本発明の組成物が、本発明に開示の化合物と、1または複数のさらなる治療剤または予防剤との組み合わせからなる場合、該化合物とさらなる薬剤とは共に、単独療法計画にて一般に投与される投与量の約10～150%の投与量レベルで、より好ましくは約10～80%の投与量レベルで投与されるのが一般的である。

20

【0035】

本発明に開示の化合物は、1または複数のさらなる治療剤または予防剤と組み合わせて投与されてもよい。例えば、疼痛の治療に使用される場合、可能性のあるさらなる薬剤として、免疫抑制剤、抗炎症剤および/または疼痛の治療に使用される他の薬剤が挙げられる。

【0036】

本発明の方法および組成物における使用に適する免疫抑制剤は当該分野にて公知の薬剤を包含する。例として、アミノプテリン、アザチオプリン、シクロスポリンA、D-ペニシリン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、メトトレキサート、ミノクリン、ラパマイシン、スルファサラジン、タクロリムス（FK506）、およびその医薬的に許容される塩が挙げられる。特定の免疫抑制剤がメトトレキサートである。

30

【0037】

免疫抑制剤のさらなる例として、アダリムマブ、セルトリズマブペゴル、エタネルセプトおよびインフリキシマブなどの抗TNF抗体が挙げられる。他に、アナキンラなどのインターロイキン-1遮断剤が挙げられる。他はリツキシマブなどの抗B細胞（CD20）抗体を包含する。他はアバタセプトなどのT細胞活性化遮断剤を包含する。

【0038】

他の免疫抑制剤として、ミコフェノール酸モフェチル（セルセプト（登録商標））およびミコフェノール酸（マイフォーティック（登録商標））などのイノシンーリン酸脱水素酵素阻害剤が挙げられる。

40

【0039】

本発明の方法および組成物における使用に適する抗炎症薬は当該分野にて公知の薬剤を包含する。例として、グルココルチコイドおよびNSAIDが挙げられる。グルココルチコイドの例は、アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、コルチゾン、デオキシコルチコステロン、デキサメタゾン、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、およびその医薬的に許容される塩を包含する。

【0040】

NSAIDの例として、サリチラート（例えば、アスピリン、アモキシブリン、ペノリ

50

ラート、コリンサリチル酸マグネシウム、ジフルニサル、ファイスラミン (faislamine)、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、サリチル酸サリチル、およびその医薬的に許容される塩)、アリアルアルカン酸 (例えば、ジクロフェナク、アセクロフェナク、アセメタシン、ブロムフェナク、エトドラク、インドメタシン、ナブメトン、スリンダク、トルメチン、およびその医薬的に許容される塩)、アリアルプロピオン酸 (例えば、イブプロフェン、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロキソプロフェン、ナブロキセン、オキサプロジン、チアプロフェン酸、スプロフェン、およびその医薬的に許容される塩)、アリアルアントラニル酸 (例えば、メクロフェナム酸、メフェナム酸、およびその医薬的に許容される塩)、ピラゾリジン誘導体 (例えば、アザプロバゾン、メタミゾール、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、スルフィンプラゾン、およびその医薬的に許容される塩)、オキシカム (例えば、ロルノキシカム、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、およびその医薬的に許容される塩)、COX-2 阻害剤 (例えば、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、およびその医薬的に許容される塩)、およびスルホンアニリド (例えば、ニメスリド、およびその医薬的に許容される塩) が挙げられる。

10

【0041】

疼痛 (神経因性疼痛または炎症性疼痛を含むが、これらに限定されない) の治療にて使用される他の薬剤は、プレガバリン、リドカイン、デュロキセチン、ガバペンチン、カルバマゼピン、カプサイシン、および他のセロトニン／ノルエピネフリン／ドパミン再取り込み阻害剤、および鎮静剤 (オキシコンチン、モルヒネおよびコデイン等) などの薬剤を含むが、これらに限定されない。

20

【0042】

糖尿病、感染症 (例えば、帯状ヘルペスまたは HIV 感染症) またはがんなどの既知の疾患または症状により惹起される疼痛の治療にて、本発明に開示の化合物は、その根幹をなす疾患または症状を対象とする 1 または複数のさらなる治療剤または予防剤と組み合わせて投与されてもよい。例えば、糖尿病性神経障害の治療に使用される場合、本発明に開示の化合物は、1 または複数の抗糖尿病薬、血糖降下薬、抗高脂血症薬／脂質低下薬、抗肥満薬、抗高血圧薬または食欲抑制薬と組み合わせて投与されてもよい。抗糖尿病薬の例として、ビグアニド (例、メトホルミン、フェンホルミン)、グルコシダーゼ阻害剤 (例、アカルボース、ミグリトール)、インスリン (インスリン分泌促進剤およびインスリン増感剤を含む)、メグリチニド (例、レパグリニド)、スルホニルウレア (例、グリメピリド、グリブリド、グリクラジド、クロロプロバミド、およびグリビジド)、ビグアニド／グリブリドの組み合わせ (例、グルコバンス)、チアゾリジンジオン (例、トログリタゾン、ロシグリタゾン、およびピオグリタゾン)、PPAR-α 作動剤、PPAR-γ 作動剤、PPAR-α/γ 二元性作動剤、グリコゲンホスホリラーゼ阻害剤、脂肪酸結合蛋白の阻害剤 (aP2)、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) または GLP-1 受容体の他の作動剤、ジペプチジルペプチダーゼ IV (DPP4) 阻害剤、およびナトリウム-グルコースのコトランスポーター 2 (SGLT2) 阻害剤 (例、ダバグリフロジン、カナグリフロジン、および LX-4211) が挙げられる。

30

40

【0043】

医薬製剤は、適切な経路による、例えば経口 (バツカルまたは舌下を含む)、経直腸、経鼻、局所 (バツカル、舌下、または経皮を含む)、経膈、または非経口 (皮下、皮内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病変内、静脈内、または皮内注射または注入を含む) 経路による投与用に適合させてもよい。かかる製剤は製薬の分野において公知のいずれの方法で、例えば活性成分と担体または賦形剤とを連結させることで調製されてもよい。経口投与または注射による投与が好ましい。

【0044】

経口投与に適合させる医薬製剤は、カプセルまたは錠剤；散剤または顆粒；水性または非水性液中溶液または懸濁液；可食性フォームまたはホイップ；または水中油型エマルジ

50

ョンまたは油中水型エマルジョンなどの個別の単位として提供されてもよい。

【0045】

例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与では、活性な薬物の成分を、エタノール、グリセロール、水等などの経口用で非毒性の医薬的に許容される不活性な担体と組み合わせることができる。散剤は、化合物を適当な大きさに細かく碎き、そして例えばデンプンまたはマンニトールなどの可食性炭水化物等の同様に細かく碎かれた医薬用担体と混合することにより調製される。矯味矯臭剤、保存剤、分散剤または着色剤もまた配合され得る。

【0046】

カプセルは、上記されるように、粉末の混合物を調製し、次に成形されたゼラチンのシースに充填することにより製造される。コロイド状シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは固形ポリエチレングリコールなどの滑剤および滑沢剤を、充填操作の前に、該粉末の混合物に添加することができる。寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤を添加し、カプセルを摂取する際の医薬のアベイラビリティを改善することもできる。

【0047】

その上、所望により、あるいは必要ならば、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤をその混合物に配合することもできる。適切な結合剤として、デンプン、ゼラチン、グルコースまたはベクターラクトースなどの天然糖、トウモロコシ甘味料、アカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムなどの天然または人工ガム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール等が挙げられる。これらの剤形に使用される滑沢剤は、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウム等を包含する。崩壊剤は、限定されるものではなく、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等を包含する。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、造粒またはスラグ化し、滑沢剤および崩壊剤を添加し、打錠することにより処方される。粉末混合物は、適宜細かく粉碎した化合物を、上記される希釈剤または基剤と一緒に混合して調製され、所望によりカルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチンまたはポリビニルピロリドンなどの結合剤、パラフィンなどの溶解抑制剤、四級塩などの吸収促進剤、および／またはベントナイト、カオリンまたはリン酸カルシウムなどの吸収剤と混合して調製されてもよい。粉末混合物は、シロップ、デンプンペースト、アカシア粘液、またはセルロース性またはポリマー性材料の溶液などの結合剤で湿らし、スクリーンに押し通すことで造粒され得る。造粒に対する別法として、粉末混合物を錠剤機に通し、完全に形成されていないスラグを得、それを顆粒に切断することもできる。ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を添加することで、顆粒を滑沢処理に付し、錠剤成形ダイにくっつかないようにすることもできる。次にその滑沢処理に付した混合物を錠剤に圧縮する。本発明に開示の化合物はまた、易流動性の不活性な担体と合わされ、造粒またはスラグ化工程を介することなく、直接錠剤に圧縮することもできる。シェラックのシールコーティング剤、糖またはポリマー材料のコーティング剤、またはワックスのつや出しコーティング剤からなる透明または不透明な保護コーティング剤を施すこともできる。これらのコーティング剤に染料を加え、異なる単位剤形を区別することもできる。

【0048】

液剤、シロップまたはエリキシルなどの経口用流体は、一定量の中に所定量の化合物を含有するような、単位剤形にて調製され得る。シロップは化合物を適宜香味付けした水溶液に溶かすことで調製され、一方でエリキシルは非毒性ベヒクルを用いて調製され得る。エトキシル化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤または乳化剤、保存剤、ペパーミント油または天然甘味剤、あるいはサッカリンまたは他の人工甘味剤等を添加することもできる。

【0049】

適切ならば、経口投与用の投与単位製剤はマイクロカプセル化され得る。該製剤はまた、例えば、粒子状物質をポリマー、ワックス等でコーティングするか、そこに埋め込むこ

10

20

30

40

50

とにより、調製され、放出を長期化または持続させることができる。

【0050】

式（I）の化合物、およびその医薬的に許容される塩はまた、小型単層ベシクル、大型単層ベシクルおよび多層ベシクルなどのリポソームデリバリーシステムの形態にて投与され得る。リポソームは、コレステロール、ステアシルアミンまたはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質より形成され得る。

【0051】

式（I）の化合物およびその医薬的に許容される塩はまた、モノクローナル抗体を、その化合物の分子をカップリングさせる個々の担体として用いることによってでもデリバリーされ得る。該化合物はまた、標的となりうる薬物担体としての可溶性ポリマーとカップリングしてもよい。かかるポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、またはパルミトイル（palitoyl）残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリジンを包含し得る。さらには、該化合物を、薬物の放出の制御を達成するのに有用な一連の生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポルエプシロンカプロラクトン（polepsilon caprolactone）、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーとカップリングさせてもよい。

【0052】

経皮投与に適合する医薬製剤は、受容者の表皮との密接な接触を長期にわたって維持することを意図とする個々のパッチとして付与されてもよい。例えば、活性成分は、Pharmaceutical Research 1986、3（6）、318において一般的に記載されるようにイオントホレシスにより、パッチからデリバリーされてもよい。

【0053】

局所投与に適合する医薬製剤は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、散剤、液剤、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾルまたはオイルとして処方されてもよい。

【0054】

経直腸投与に適合する医薬製剤は、坐剤または浣腸剤として提供されてもよい。

【0055】

経鼻投与に適合する医薬製剤（担体が固体である）は、かぎたばこを吸い込むように、すなわち粉末の容器を鼻に近づけてそこから鼻腔を通して急速に吸入することで投与される、粒径が、例えば20～500ミクロンである一連の粉末（a course powder）を包含する。鼻内スプレーまたは点鼻剤として投与するのに適する製剤（担体が液体である）は活性成分の水性または油性溶液を包含する。

【0056】

吸入投与に適合する医薬製剤は、種々の型の計量した用量の加圧エアロゾル、噴霧器または注入器によって作り出される微粒子のダストまたはミストを包含する。

【0057】

経膣投与に適合する医薬製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー製剤として提供されてもよい。

【0058】

非経口投与に適合する医薬製剤は、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤および溶質（該製剤を意図する受容者の血液と等張にする物質）を含有してもよい水性または非水性滅菌注射液；および沈殿防止剤および増粘剤を含んでもよい水性または非水性滅菌懸濁液を包含する。該製剤は単位用量の容器または複数回投与用の容器、例えば密封したアンプルまたはバイアルで提供されてもよく、かつ使用直前に滅菌液体担体、例えば注射用水の添加だけを要件とする凍結して乾燥させる（凍結乾燥の）条件にて貯蔵されてもよい。即席の注射液および懸濁液が滅菌粉末、顆粒および錠剤より調製されてもよい。

【0059】

上記に具体的に示される成分の他に、該製剤は目的とする製剤の型に関連する分野にて

10

20

30

40

50

慣用的な他の薬剤を含んでもよいこと、例えば経口投与に適する製剤は矯味矯臭剤を含んでもよいことを理解すべきである。

【0060】

「患者」なる語は、ヒトおよび他の哺乳動物を包含する。

【0061】

特記しない限り、「管理する」、「管理している」および「管理」なる語は、特定の疾患または障害に既に罹患している患者においてその疾患または障害の再発を防止すること、および／または疾患または障害に罹患している患者が緩解し続ける時間を長くすることを包含する。該用語は疾患または障害の閾値、発展および持続期間を調整すること、または患者が疾患または障害に応答するように改変することを包含する。

10

【0062】

「治療する」なる語は、(i) 疾患、障害および／または症状に罹りやすくなっているかもしれないが、今のところ罹患していると診断されていない患者において、該疾患、障害または症状の発症を防止すること；(ii) 疾患、障害または症状を阻害すること、すなわちその進行を阻止すること；および(iii) 疾患、障害または症状を和らげること、すなわち疾患、障害および／または症状の退行を惹起することをいう。

【0063】

本発明は、合成工程によって、あるいは代謝工程（ヒトまたは動物の体内にて（インビボにて）生じる工程を含む）により、またはインビトロにて生じる工程によって調製される場合の式（I）の化合物を包含するものとする。

20

【0064】

実施例

本発明の開示は、ここでは、特定の実施態様（その範囲を限定しないものとする）との関連で記載される。それどころか、本発明の開示は、特許請求の範囲に含まれ得る、すべての変形、修飾および均等な発明にも及ぶ。かくして、以下の実施例（特定の実施態様を含む）は、本発明の開示の一つの実施行為を説明するものであり、実施例は、その目的として、特定の実施態様を説明するものであり、最も有用であって、その操作および観念的態様の記載が容易に理解され则认为されることを提供するのに示されると理解される。

【0065】

本願（特に後記する具体的なスキームおよび実施例を含め）にて使用される略語は当業者に周知である。使用される略語のいくつかは次のとおりである：H A T UはO-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスファートについて；E D Cは1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドについて；T B T UはO-ベンゾトリアゾール-1-イル-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム・テトラフルオロボラートについて；P P h 3はトリフェニルホスフィンについて；O A cはアセタートについて；D M Eは1,2-ジメトキシエタンについて；D M FはN,N-ジメチルホルムアミドについて；T H Fはテトラヒドロフランについて；T O S M I CまたはT o s M I Cはトシルメチルイソシアニドについて；B uはブチルについて；N B SはN-ブロモスクシンイミドについて；E t O Hはエタノールについて；D C Mはジクロロメタンについて；M eはメチルについて；B O CまたはB o cはtert-ブトキシカルボニルについて；D I P Aはジイソプロピルアミンについて；T F Aはトリフルオロ酢酸について；m i nは分について；hは時間について；A C NまたはM e C Nはアセトニトリルについて；M e O Hはメタノールについて；D E Aはジエチルアミンについて；E t O A cは酢酸エチルについて；D M S Oはジメチルスルホキシドについて；M e O DはC D₄ O Dについて；D M Aはジメチルアセトアミドについて；T B A Bは臭化テトラ-n-ブチルアンモニウムについて；R TまたはR . T .またはr . t .は室温または保持時間（前後関係で決定する）について；D M A Pは4-N,N-ジメチルアミノピリジンについて；D M Cは炭酸ジメチルについて；およびD I E AまたはD I P E Aはジイソプロピルエチルアミンについての略語である。

30

40

【0066】

50

本発明に開示の化合物は、このセクションに記載の反応および技法を用いて、ならびに当業者に公知の他の合成方法を用いて調製されてもよい。反応は、使用される試薬および材料に適切であり、変形を行うのに適する溶媒中でなされる。また、以下に記載の合成方法の記載において、提案されるすべての反応条件（溶媒の選択、反応温度、実験期間、および後処理操作を含む）は、その反応について標準的な条件であるように選択され、当業者であれば容易に理解するものと解される。分子の様々な部分に存する官能基が提案される試薬および反応と適合しうるものでなければならないことは有機合成の分野における当業者であれば理解する。そのような反応条件と適合する置換基に対する制限は当業者にとって明らかであり、その場合には別の方法を使用しなければならない。

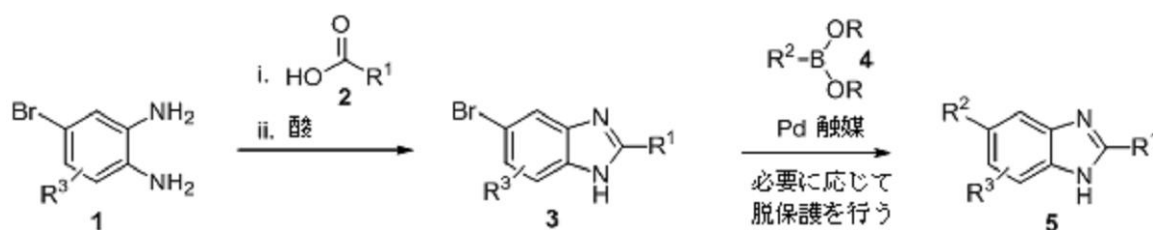
【0067】

式5の化合物（ R^2 がアリールである）はスキーム1に記載の方法により調製される。ブロミド1などのジアミノハライドを、HATU、EDCまたはTBTUなどのカップリング剤を利用して酸2と縮合させ、つづいて酢酸などのプロトン酸と反応させてベンズイミダゾール3を得ることができる。式3の化合物を、アリールおよびヘテロアリールボロン酸またはエステルと、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、または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）クロリド複合体などのパラジウム触媒、および炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウムまたはリン酸カリウムなどの塩基の存在下、SPhosまたはXPhosなどのリガンドと共にまたはなしで、DME、DMF、トルエン、アセトニトリル、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水、あるいはそれらの組み合わせなどの溶媒中にて20～150℃の範囲の温度でスズキカップリング反応に供し、式5のアナログを得る。 R^1 がアミン基または保護される別の官能基を有するならば、その保護基はスズキカップリングの後に基質を「有機合成における保護基（Protective Groups in Organic Synthesis）」（Greene, Wuts; 第三版、1999, John Wiley & Sons, Inc.）に記載の適切な試薬で処理することで除去され、式5の化合物を得ることができる。

【0068】

【化9】

スキーム1



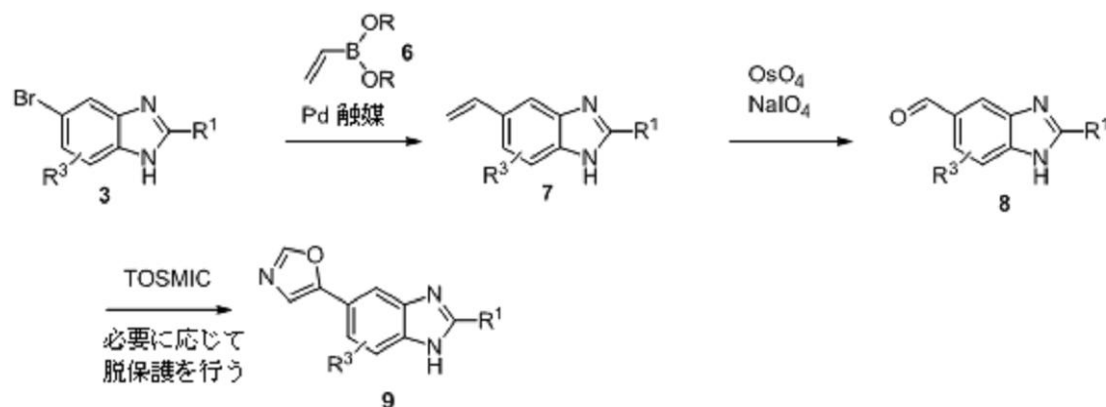
【0069】

式9の化合物（ R^2 がオキサゾールである）はスキーム2に記載の方法により調製される。式3の化合物を、ビニルボロン酸またはエステルと、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、または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）クロリド複合体などのパラジウム触媒、および炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウムまたはリン酸カリウムなどの塩基の存在下、SPhosまたはXPhosなどのリガンドと共にまたはなしで、DME、DMF、トルエン、アセトニトリル、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水、あるいはそれらの組み合わせ中にて20～150℃の範囲の温度でスズキカップリング反応に供し、式7のアナログを得る。四酸化オスmiumおよび過ヨウ素酸ナトリウムなどの試薬を用いてビニル基を酸化し、つづいてTOSMICで処理することにより式9の化合物を得ることができる。

【0070】

【化 10】

スキーム 2



10

【0071】

式13の化合物（R²がアリールである）はスキーム3に記載の方法により調製される。ブロミド3は、Zhang, Leiら（Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, 1724-1739）に記載されるように、炭酸セシウムなどの塩基およびPd（PPh₃）₄などの触媒を利用する標準的なスズキカップリング条件下にて標準的スズキカップリング反応を介して、あるいはN-ブチルリチウムなどの塩基で処理し、つづいてトリアルコキシボロナートと反応させることにより、ボロン酸またはエステル11に変換され得る。ボロン酸またはエステル11を、スズキカップリング反応を介して、Pd（PPh₃）₄、Pd（OAc）₂または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）クロリド複合体などのパラジウム触媒、および炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウムなどの塩基の存在下にて、SPhosまたはXPhosなどのリガンドと共にまたはなしで、DME、DMF、トルエン、アセトニトリル、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはそれらの組み合わせなどの溶媒中、20～150℃の範囲にある温度で、標準的スズキカップリング条件を利用し、アリールハライド12とカップリングさせ、式13の化合物を得る。R¹がアミン基または保護される別の官能基を有するならば、その保護基はスズキカップリングの後に基質を「有機合成における保護基」（Greene, Wuts；第三版、1999, John Wiley & Sons, Inc.）に記載の適切な試薬で処理することで除去され、式13の化合物を得ることができる。

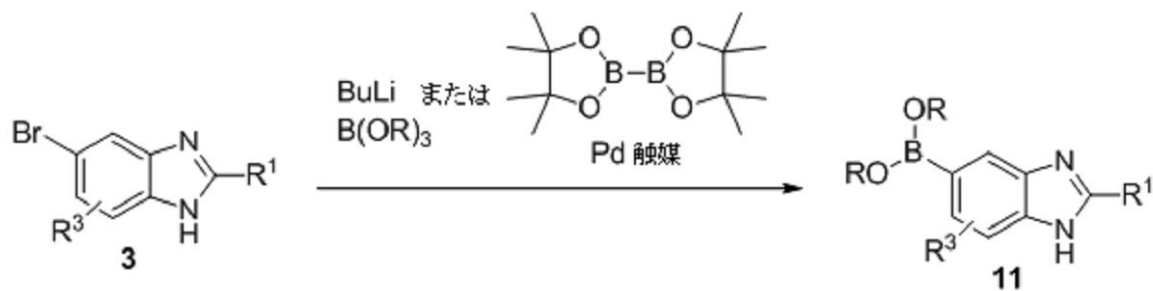
20

30

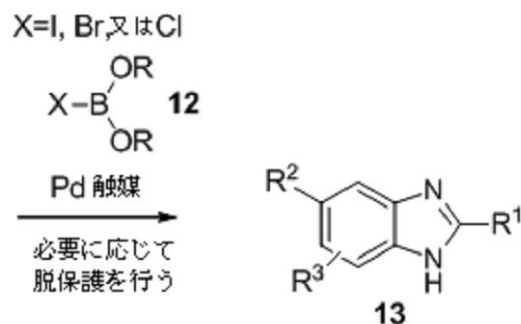
【0072】

【化 1 1】

スキーム 3



10



20

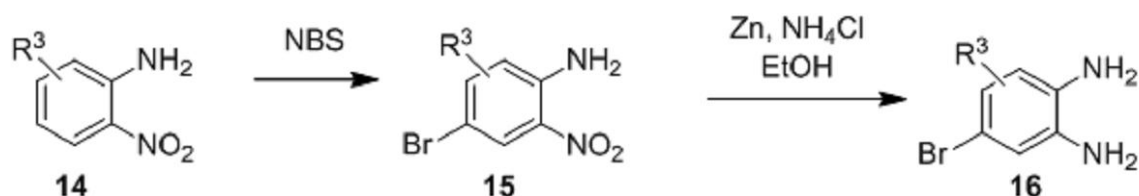
【0073】

式 1 6 の中間体はスキーム 4 に記載の方法により調製される。ニトロアニリン 1 4 は NBS などの試薬を用いてハロゲン化され、ブロミド 1 5 を得ることができる。ニトロ基の還元は、炭素上パラジウムでの水素添加などの標準的条件を用いて、あるいはメタノールまたはエタノールなどの溶媒中にて塩化アンモニウムおよび亜鉛粉末などの還元剤で処理することにより実施され、式 1 6 の中間体を得ることができる。

【0074】

【化 1 2】

スキーム 4



30

【0075】

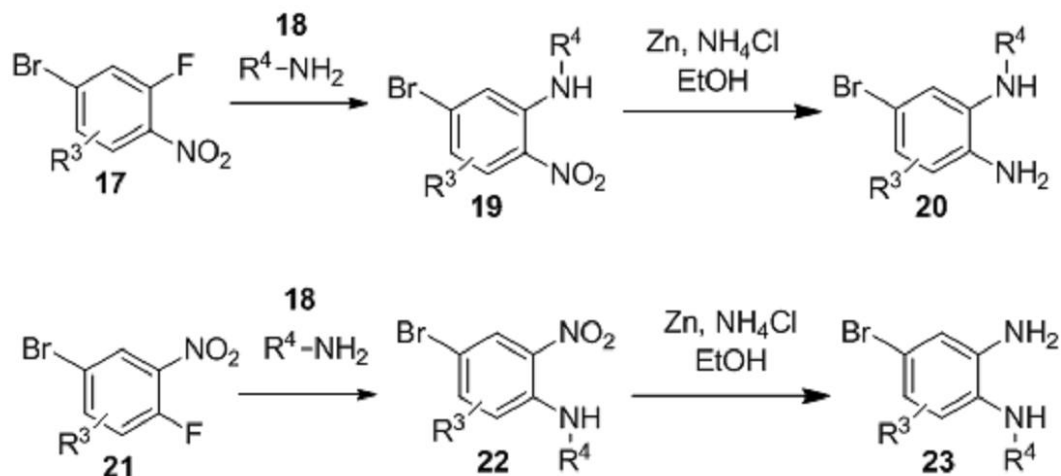
式 2 0 および 2 3 の中間体はスキーム 5 に記載の方法により調製される。オルトーフルオロニトロ化合物 1 7 および 2 1 のフッ素がアミン 1 8 と置き換えられ、各々、式 1 9 および 2 2 の化合物を得ることができる。ニトロ基の還元は、炭素上パラジウムでの水素添加などの標準的条件を用いて、あるいはメタノールまたはエタノールなどの溶媒中にて塩化アンモニウムおよび亜鉛粉末などの還元剤で処理することにより実施され、式 2 0 および 2 3 の中間体を得ることができる。

40

【0076】

【化 1 3】

スキーム 5



10

【0077】

式 2 6 の中間体 (R² = アリール) はスキーム 6 に記載の方法により調製される。ボロン酸またはエステル 4 を、スズキカップリング反応を介して、Pd (PPh₃)₄、Pd (OAc)₂ または 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) クロリド複合体などのパラジウム触媒、および炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウムなどの塩基の存在下にて、SPhos または XPhos などのリガンドと共にまたはなしで、DME、DMF、トルエン、アセトニトリル、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはそれらの組み合わせなどの溶媒中、20 ~ 150 °C の範囲にある温度で、標準的スズキカップリング条件を利用し、アリールハライド 2 4 とカップリングさせ、式 2 5 の化合物を得る。R² がオキサゾールである場合には、プロミド 2 4 はスキーム 2 に記載の反応経路を介してオキサゾール 2 5 に変換される。ニトロ基の還元は、炭素上パラジウムでの水素添加などの標準的条件を用いて、あるいはメタノールまたはエタノールなどの溶媒中にて塩化アンモニウムおよび亜鉛粉末などの還元剤で処理することにより実施され、式 2 6 の中間体を得ることができる。

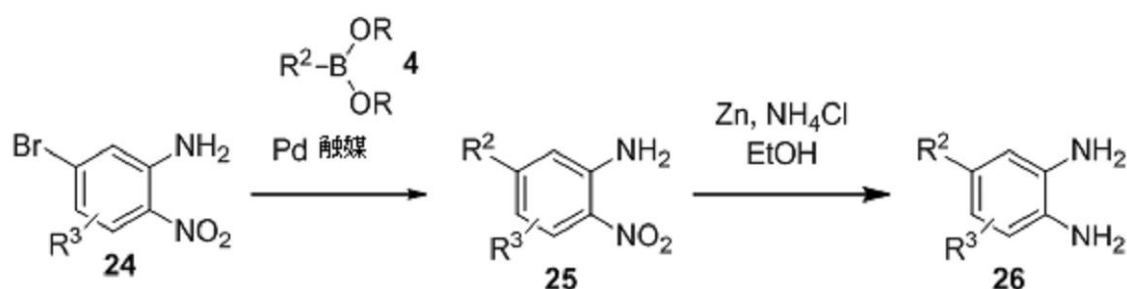
20

30

【0078】

【化 1 4】

スキーム 6



40

【0079】

式 3 1 の化合物 (式 (I) の X が O である化合物) はスキーム 7 に記載の方法により調製される。アルコキシフェニル 2 7 を硝酸で処理し、つづいてアルコキシ基を三臭化ホウ素などの試薬を用いて切断し、ニトロフェノール 2 8 を得ることができる。ニトロ基の還元は、炭素上パラジウムでの水素添加などの標準的条件を用いて、あるいはメタノールま

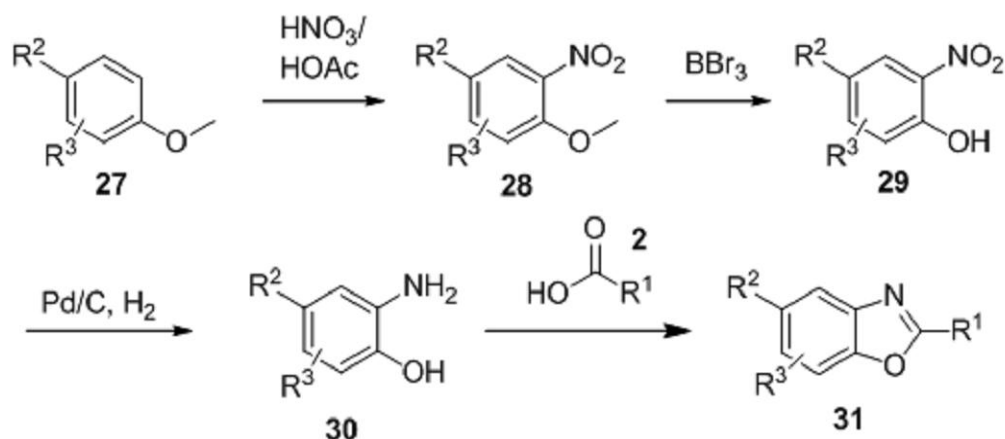
50

たはエタノールなどの溶媒中にて塩化アンモニウムおよび亜鉛粉末などの還元剤で処理することにより実施され、アミノアルコール 30 を得ることができる。HATU、EDCまたはTBTUなどのカップリング剤を利用して酸 2 とカップリングさせ、つづいて酢酸などのプロトン酸で処理して式 31 の化合物を得ることができる。R¹ がアミン基または保護される別の官能基を有するならば、その保護基はスズキカップリングの後に基質を「有機合成における保護基」(Greene, Wuts; 第三版、1999, John Wiley & Sons, Inc.) に記載の適切な試薬で処理することで除去され、式 31 の化合物を得ることができる。

【0080】

【化15】

スキーム7



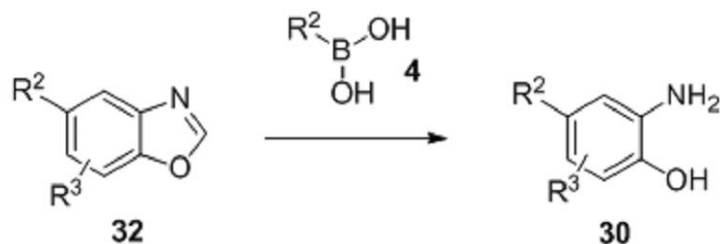
【0081】

式 30 の中間体はスキーム8に記載の方法により調製される。ベンズイミダゾール 32 を、Pd(PPh₃)₄、Pd(OAc)₂、または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)クロリド複合体などのパラジウム触媒、および炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウムまたはリン酸カリウムなどの塩基の存在下、SPhos、XPhosまたは2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニルなどのリガンドと共にまたはなしで、DME、DMF、トルエン、アセトニトリル、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水、あるいはそれらの組み合わせなどの溶媒中にて20~150℃の範囲の温度で標準的スズキカップリング条件を介してボロン酸またはエステル 4 とカップリングさせ、式 30 の中間体を得ることができる。

【0082】

【化16】

スキーム8



【0083】

式 37 の化合物(式(II)のXがOである化合物)はスキーム9に記載の方法により

10

20

30

40

50

調製される。ボロン酸またはエステル 4 を、標準的スズキカップリング条件を介して、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ またはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドなどのパラジウム触媒、および炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウムなどの塩基の存在下にて、 SPhos 、 XPhos または 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニルなどのリガンドと共にまたはなしで、DME、DMF、トルエン、アセトニトリル、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはそれらの組み合わせなどの溶媒中、20~150℃の範囲にある温度で、標準的スズキカップリング条件を介して、式 33 の化合物とカップリングさせ、式 34 の中間体を得る。34 のアルコキシ基は三臭化ホウ素などの試薬を用いて除去され、ニトロフェノール 35 を得ることができる。ニトロ基の還元は、炭素上パラジウムでの水素添加などの標準的条件を用いて、あるいはメタノールまたはエタノールなどの溶媒中にて塩化アンモニウムおよび亜鉛粉末などの還元剤で処理することにより実施され、アミノアルコール 36 を得ることができる。HATU、EDC または TBTU などのカップリング剤を利用して酸 2 とカップリングさせ、つづいて酢酸などのプロトン酸と反応させて式 37 の化合物を得ることができる。 R^1 がアミン基または保護される別の官能基を有するならば、その保護基はスズキカップリングの後に基質を「有機合成における保護基」(Greene, Wuts; 第三版、1999, John Wiley & Sons, Inc.) に記載の適切な試薬で処理することで除去され、式 37 の化合物を得ることができる。

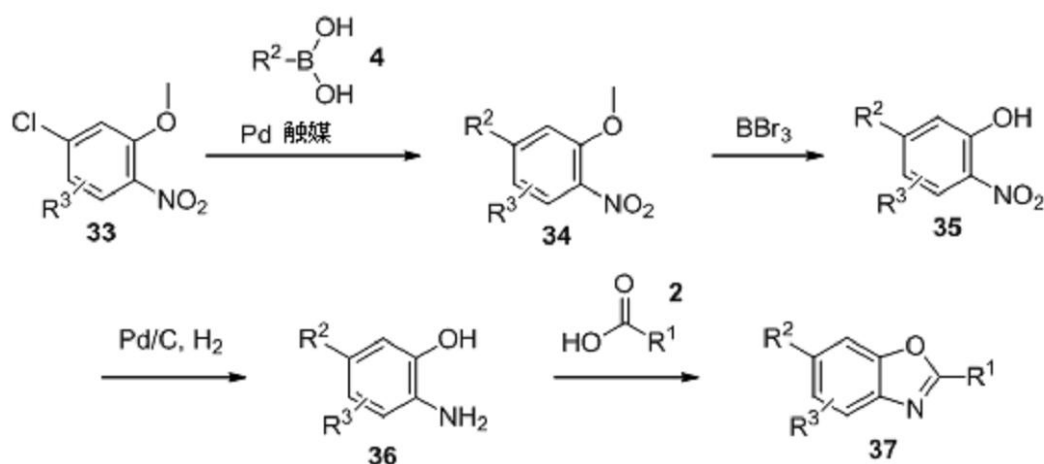
10

20

【0084】

【化17】

スキーム 9



30

【0085】

式 40 の化合物 (式 (I) の X が S である化合物) はスキーム 10 に記載の方法により調製される。アリールハライド 38 を、HATU、EDC または TBTU などのカップリング剤を利用して酸 2 と縮合させ、つづいて酢酸などのプロトン酸と反応させてベンズチアゾール 39 を得ることができる。式 39 の中間体を、ボロン酸またはエステル 4 と、スズキカップリング反応に供し、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ またはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドなどのパラジウム触媒、および炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウムなどの塩基の存在下にて、 SPhos 、 XPhos または 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニルなどのリガンドと共にまたはなしで、DME、DMF、トルエン、アセトニトリル、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはそれらの組み合わせなどの溶媒中、20~150℃の範囲にある温度で、標準的スズキカップリング条件を介してカップリングさせ、式 40 の中間体を得る。 R^1 がアミン

40

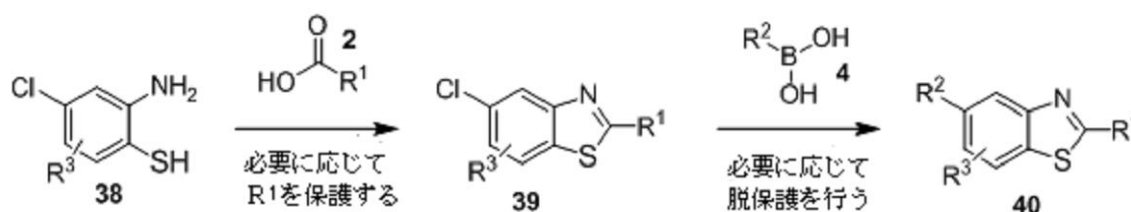
50

基または保護される別の官能基を有するならば、その保護基はスズキカップリングの後に基質を「有機合成における保護基」(Greene, Wuts; 第三版、1999, John Wiley & Sons, Inc.)に記載の適切な試薬で処理することで除去され、式40の化合物を得ることができる。

【0086】

【化18】

スキーム10



10

【0087】

式43の化合物(式(II)のXがSである化合物)はスキーム11に記載の方法により調製される。ハロベンズチアゾール41と、ボロン酸またはエステル4とのスズキカップリングを、標準的スズキカップリング条件を介して、Pd(PPh₃)₄、Pd(OAc)₂またはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドなどのパラジウム触媒、および炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、またはリン酸カリウムなどの塩基の存在下にて、SPhos、XPhosまたは2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニルなどのリガンドと共にまたはなしで、DME、DMF、トルエン、アセトニトリル、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールまたは水あるいはそれらの組み合わせなどの溶媒中、20~150℃の範囲にある温度で実施させ、式42の中間体を得ることができ、それはジスルフィドとして存在してもよい。中間体42をHATU、EDCまたはTBTUなどのカップリング剤を利用して酸2と縮合させ、つづいて酢酸などのプロトン酸と反応させてベンズチアゾール43を得ることができる。R¹がアミン基または保護される別の官能基を有するならば、その保護基はスズキカップリングの後に基質を「有機合成における保護基」(Greene, Wuts; 第三版、1999, John Wiley & Sons, Inc.)に記載の適切な試薬で処理することで除去され、式43の化合物を得ることができる。

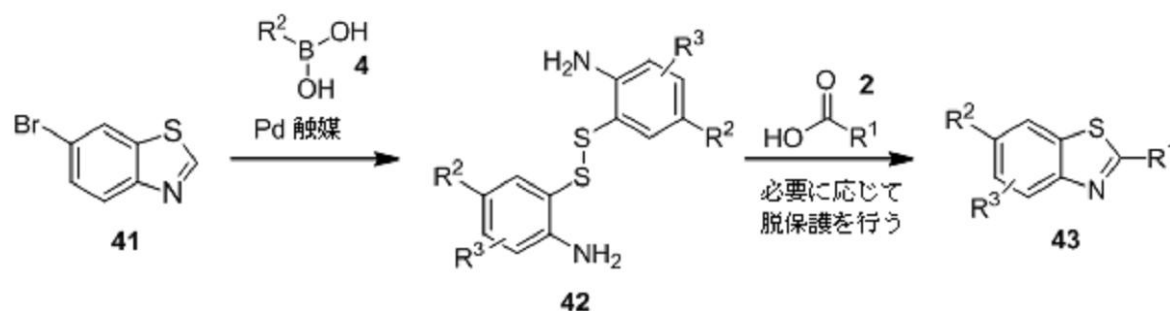
20

30

【0088】

【化19】

スキーム11

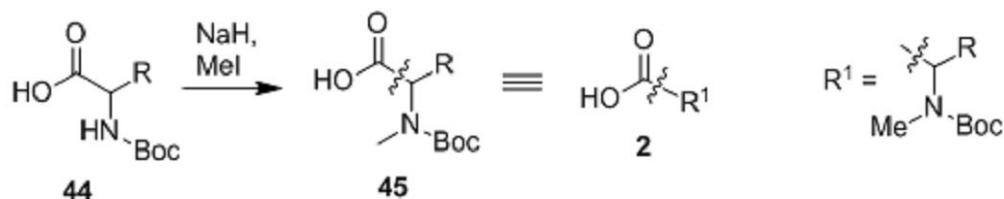


40

【0089】

【化 20】

スキーム 12



R = アルキル, シクロアルキル

10

【0090】

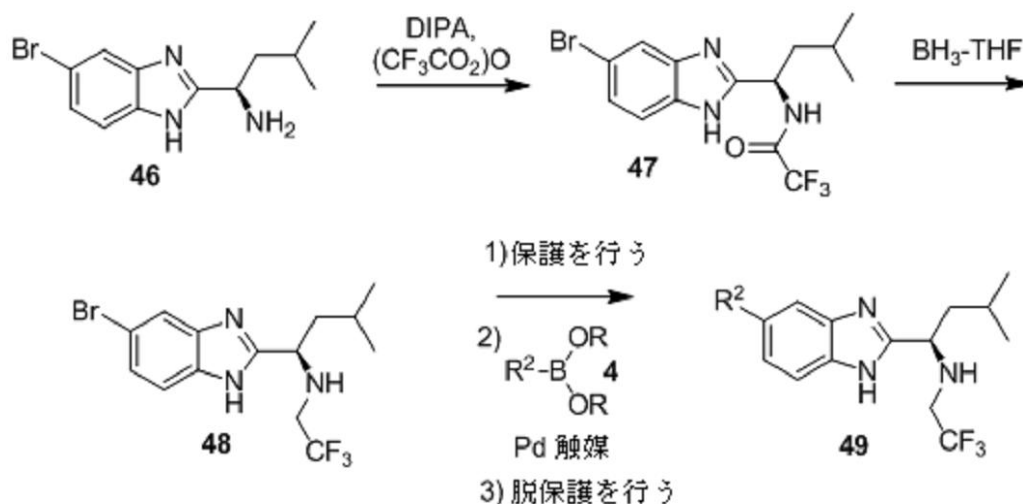
式 45 の中間体 (R がアルキルまたはシクロアルキルである化合物) はスキーム 12 に記載の方法により調製される。式 44 の酸を、水素化ナトリウムなどの塩基を用いて THF または DCM などの溶媒中で処理し、つづいてヨウ化メチルなどの求電子剤を添加して、式 45 の中間体を得ることができる。式 45 の中間体は、式 2 の中間体 ($\text{R}^1 = -\text{CH}(\text{R})(\text{NMeBoc})$) と等価である。式 2 の中間体は、スキーム 1 および 2 に記載されるように、各々、式 5 および 9 の化合物を合成するのに使用され得る。

【0091】

【化 21】

20

スキーム 13



30

【0092】

式 48 の中間体は、スキーム 13 に記載されるように、式 46 の中間体より調製される。式 46 のプロモ中間体は、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基、および無水トリフルオロ酢酸などのアシル化剤で、標準的なアシル化条件を用いて処理され、式 47 の中間体を得ることができる。式 47 のトリフルオロアシル中間体は、THF またはジエチルエーテルなどの溶媒中、ボランなどの還元剤を用いて還元され、式 48 の中間体を得ることができる。式 48 の中間体は、Boc などの基を用い、「有機合成における保護基」(Greene, Wuts; 第三版、1999, John Wiley & Sons, Inc.) に記載の適切な試薬での標準的な保護化学に従って保護され得る。アリールとヘテロアリールボロン酸またはエステルを、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、または 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)クロリド複合体などのパラジウム触媒、および炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウムまたはリン酸カリウムなどの塩基の存在下、DME、DMF、アセトニトリル、THF、ジオキサン、メタノール、エタノール、ブタノールま

40

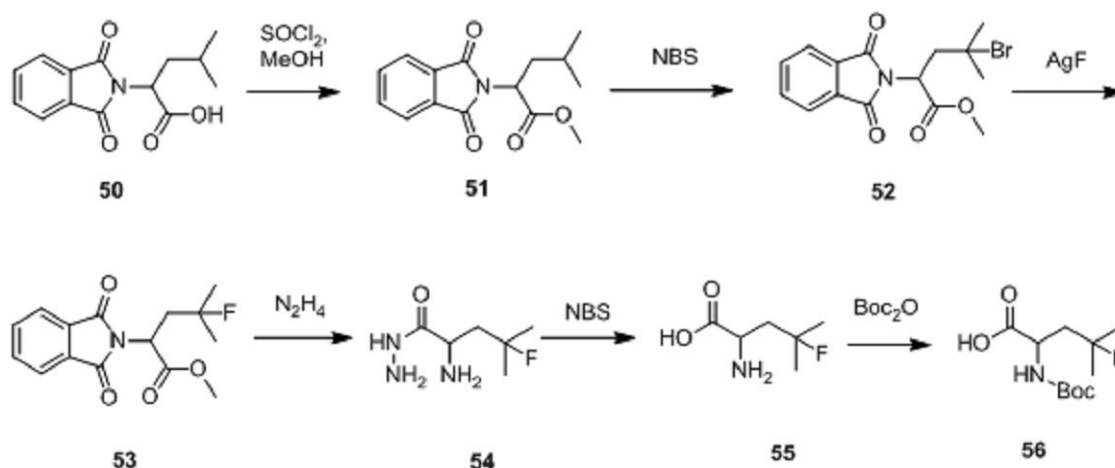
50

たは水、あるいはそれらの組み合わせなどの溶媒中にて20～150℃の範囲の温度でスズキカップリング反応に供し、アリール置換基R²を得る。保護基はスズキカップリングの後に基質を「有機合成における保護基」(Greene,Wuts; 第三版、1999, John Wiley & Sons, Inc.)に記載の適切な試薬で処理することで除去され、式49のアナログを得ることができる。

【0093】

【化22】

スキーム14



【0094】

式56の中間体はスキーム14に記載の方法により調製される。式50の化合物は、塩化チオニルまたは塩化オキサリル／メタノールなどの試薬を用いてメチルエステル51に変換され得る。中間体51は、CCl₄などの溶媒中、NBSなどの試薬を用いて臭素化され、中間体52を得ることができる。プロモ中間体52は、アセトニトリルなどの溶媒中、フッ化銀などの試薬を用いることによりフルオロ中間体53に変換され得る。中間体53のフタリミド基はエタノールなどの溶媒中にてヒドラジン水和物などの試薬を用いて脱保護に供され、中間体54を得ることができる。式54のヒドラジン中間体は、NBS／水などの試薬を用いることによりカルボン酸55に加水分解され得る。Boc中間体55は、「有機合成における保護基」(Greene,Wuts; 第三版、1999, John Wiley & Sons, Inc.)に記載されるように、ジオキサンおよび水などの溶媒中、Boc無水物などの試薬と反応させることにより中間体54より調製され得る。カルボン酸中間体56は、スキーム1および2に記載されるように、各々、式5および9の化合物の合成に使用され得る。

【0095】

スキーム1～14に記載の操作および中間体を用いて合成された種々のアナログを表1に列挙する。選択された化合物に関するAAK1の機能的能力(AAK1 IC₅₀ (nM))および細胞性能力(細胞IC₅₀ (nM))を列挙する。

【0096】

次の実施例にて、プロトンNMRスペクトルは、ブルカー(Bruker)400または500 MHzのいずれかのNMR分光計で記録された。化学シフトをテトラメチルシランに対するδ値で報告する。多重度パターンは次のように：s, 一重項；d, 二重項；t, 三重項；q, 四重項；quin, 五重項；septまたはspt, 七重項；m, 多重項；br, ブロードなピーク；dd, 二重項の二重項；brd, ブロードな二重項；dt, 三重項の二重項；brs, ブロードな一重項；dq, 四重項の二重項にて表される。旋光度[α]_Dは指示される溶媒中にてRudolph Scientific Autopol IV 偏光計を用いて測定された(濃度はmg/mLで示される)。液体クロマトグラフィー(LC)／質量スペクトルは

、島津 (Shimazu) LC をウォーターズ・マイクロマス (Waters Micromass) ZQ に連結させて測定された。HPLC 保持時間は次の方法の少なくとも一つの方法を用いて得られた：

【0097】

HPLC 分析方法：

方法 A：

Waters (ウォーターズ) 分析用 C18 サンファイア (Sunfire) カラム (3.0 x 150 mm、3.5 μm)；移動相：A = H₂O + 0.1% TFA、B = アセトニトリル + 0.1% TFA；1-20 分間、10% B → 40% B；20-23 分間、95% B；流速 = 1 mL/分；λ = 254 nm；作業時間 = 23 分間；

10

【0098】

方法 B：

ウォーターズ分析用フェニル・エックスブリッジ (Phenyl Xbridge) カラム (3.0 x 150 mm、3.5 μm)、移動相：A = H₂O + 0.1% TFA、B = アセトニトリル + 0.1% TFA、1-20 分間、5% B → 40% B；20-23 分間、95% B；流速 = 1 mL/分；λ = 254 nm；作業時間 = 23 分間；

【0099】

方法 C：

ウォーターズ分析用 C18 サンファイアカラム (3.0 x 150 mm、3.5 μm)；移動相：A = H₂O + 0.1% TFA、B = アセトニトリル + 0.1% TFA；1-20 分間、10% B → 100% B；20-23 分間、100% B；流速 = 1 mL/分；λ = 254 nm；作業時間 = 23 分間；

20

【0100】

方法 D：

ウォーターズ分析用フェニル・エックスブリッジカラム (3.0 x 150 mm、3.5 μm)、移動相：A = H₂O + 0.1% TFA、B = アセトニトリル + 0.1% TFA、1-20 分間、10% B → 100% B；20-23 分間、100% B；流速 = 1 mL/分；λ = 254 nm；作業時間 = 23 分間；

【0101】

方法 E：

ウォーターズ分析用 C18 サンファイアカラム (3.0 x 150 mm、3.5 μm)；移動相：A = H₂O + 0.1% TFA、B = アセトニトリル + 0.1% TFA；1-15 分間、10% B → 100% B；15-18 分間、100% B；流速 = 1 mL/分；λ = 254 nm；作業時間 = 18 分間；

30

【0102】

方法 F：

ウォーターズ分析用フェニル・エックスブリッジカラム (3.0 x 150 mm、3.5 μm)、移動相：A = H₂O + 0.1% TFA、B = アセトニトリル + 0.1% TFA、1-15 分間、10% B → 100% B；15-18 分間、100% B；流速 = 1 mL/分；λ = 254 nm；作業時間 = 18 分間；

40

【0103】

方法 G：

YMC C18 S5 分析用カラム (4.6 x 50 mm、3.5 μm)；移動相：A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.2% H₃PO₄、B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.2% H₃PO₄；1-19 分間、0% B → 100% B；19-20 分間、100% B；流速 = 4 mL/分；λ = 220 および 254 nm；作業時間 = 20 分間；

【0104】

方法 H：

ウォーターズ分析用 C18 サンファイアカラム (3.0 x 150 mm、3.5 μm)；移動相：A = H₂O + 0.1% TFA、B = アセトニトリル + 0.1% TFA；1-15 分間、

50

10 % B → 40 % B ; 15 - 18 分間、95 % B ; 流速 = 1 mL / 分 ; $\lambda = 254 \text{ nm}$;
作業時間 = 18 分間 ;

【0105】

方法 I :

ウォーターズ分析用フェニル・エックスブリッジカラム (3.0 x 150 mm、3.5 μm)、移動相 : A = H_2O + 0.1 % TFA、B = アセトニトリル + 0.1 % TFA、1 - 15 分間、5 % B → 40 % B ; 15 - 18 分間、95 % B ; 流速 = 1 mL / 分 ; $\lambda = 254 \text{ nm}$; 作業時間 = 18 分間 ;

【0106】

方法 J :

ウォーターズ分析用 C18 サンファイアカラム (3.0 x 150 mm、3.5 μm) ; 移動相 : A = H_2O + 0.1 % TFA、B = アセトニトリル + 0.1 % TFA ; 1 - 15 分間、5 % B → 40 % B ; 15 - 18 分間、100 % B ; 流速 = 1 mL / 分 ; $\lambda = 254 \text{ nm}$; 作業時間 = 18 分間 ;

【0107】

方法 K :

ウォーターズ分析用フェニル・エックスブリッジカラム (3.0 x 150 mm、3.5 μm)、移動相 : A = H_2O + 0.1 % TFA、B = アセトニトリル + 0.1 % TFA、1 - 15 分間、5 % B → 40 % B ; 15 - 18 分間、100 % B ; 流速 = 1 mL / 分 ; $\lambda = 254 \text{ nm}$; 作業時間 = 18 分間 ;

【0108】

方法 L :

ウォーターズ分析用 C18 サンファイアカラム (3.0 x 150 mm、3.5 μm) ; 移動相 : A = H_2O + 0.1 % TFA、B = アセトニトリル + 0.1 % TFA ; 1 - 10 分間、10 % B → 100 % B ; 10 - 12 分間、100 % B ; 流速 = 1 mL / 分 ; $\lambda = 254 \text{ nm}$; 作業時間 = 10 分間 ;

【0109】

方法 M :

ウォーターズ分析用フェニル・エックスブリッジカラム (3.0 x 150 mm、3.5 μm)、移動相 : A = H_2O + 0.1 % TFA、B = アセトニトリル + 0.1 % TFA、1 - 10 分間、10 % B → 100 % B ; 10 - 12 分間、100 % B ; 流速 = 1 mL / 分 ; $\lambda = 254 \text{ nm}$; 作業時間 = 10 分間 ;

【0110】

方法 N :

ウォーターズ分析用フェニル・エックスブリッジカラム (3.0 x 150 mm、3.5 μm)、移動相 : A = 水 / ACN (95 / 5) 中 10 mM NH_4OAc (pH 6.8)、B = 水 / ACN (5 / 95) 中 10 mM NH_4OAc (pH 6.8)、1 - 10 分間、10 % B → 100 % B ; 10 - 12 分間、100 % B ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; $\lambda = 254 \text{ nm}$; 作業時間 = 10 分間 ;

【0111】

方法 O :

ウォーターズ分析用フェニル・エックスブリッジカラム (3.0 x 150 mm、3.5 μm)、移動相 : A = 水 / MeOH (95 / 5) 中 10 mM 炭酸水素アンモニウム (pH 9.5)、B = 水 / MeOH (5 / 95) 中 10 mM 炭酸水素アンモニウム (pH 9.5)、1 - 10 分間、40 % B → 100 % B ; 10 - 12 分間、100 % B ; 流速 = 0.5 mL / 分 ; $\lambda = 254 \text{ nm}$; 作業時間 = 10 分間 ;

【0112】

方法 P :

サンファイア C18 (3.0 x 150 mm、3.5 μm)、移動相 : A = 水 / MeOH (95 / 5) 中 10 mM 炭酸水素アンモニウム (pH 9.5)、B = 水 / MeOH (5 / 9

10

20

30

40

50

5) 中 10 mM 炭酸水素アンモニウム (pH 9.5)、1-15 分間、40% B → 100% B; 15-18 分間、100% B; 流速 = 0.5 mL/分; $\lambda = 254$ nm; 作業時間 = 15 分間;

【0113】

方法 Q:

ウォーターズ分析用フェニル・エクスブリッジカラム (3.0 x 150 mm、3.5 μ m)、移動相: A = 水/MeOH (95/5) 中 10 mM 炭酸水素アンモニウム (pH 9.5)、B = 水/MeOH (5/95) 中 10 mM 炭酸水素アンモニウム (pH 9.5)、1-15 分間、40% B → 100% B; 15-18 分間、100% B; 流速 = 0.5 mL/分; $\lambda = 254$ nm; 作業時間 = 15 分間;

10

【0114】

方法 R:

サンファイア C18 (3.0 x 150 mm、3.5 μ m)、移動相: A = 水/MeOH (95/5) 中 10 mM 炭酸水素アンモニウム (pH 9.5)、B = 水/MeOH (5/95) 中 10 mM 炭酸水素アンモニウム (pH 9.5)、1-10 分間、40% B → 100% B; 10-12 分間、100% B; 流速 = 0.5 mL/分; $\lambda = 254$ nm; 作業時間 = 10 分間;

【0115】

方法 S: ウォーターズ分析用 C18 サンファイアカラム (4.6 x 150 mm、3.5 μ m); 移動相: バッファー: 0.05% TFA/H₂O、pH = 2.5 (アンモニアで調整); A = バッファーおよびアセトニトリル (95:5)、B = アセトニトリルおよびバッファー (95:5); 0-15 分間、0% B → 50% B; 15-18 分間、50% B → 100% B; 18-23 分間、100% B; 流速 = 1 mL/分; $\lambda = 254$ nm および 220 nm; 作業時間 = 28 分間;

20

【0116】

方法 T: ウォーターズ分析用フェニル・エクスブリッジカラム (4.6 x 150 mm、3.5 μ m)、移動相: バッファー: 0.05% TFA/H₂O、pH = 2.5 (アンモニアで調整); A = バッファーおよびアセトニトリル (95:5)、B = アセトニトリルおよびバッファー (95:5); 0-15 分間、0% B → 50% B; 15-18 分間、50% B → 100% B; 18-23 分間、100% B; 流速 = 1 mL/分; $\lambda = 254$ nm および 220 nm; 作業時間 = 28 分間;

30

【0117】

方法 U: ウォーターズ分析用 C18 サンファイアカラム (4.6 x 150 mm、3.5 μ m); 移動相: バッファー: 0.05% TFA/H₂O、pH = 2.5 (アンモニアで調整); A = バッファーおよびアセトニトリル (95:5)、B = アセトニトリルおよびバッファー (95:5); 0-12 分間、10% B → 100% B; 12-15 分間、100% B; 流速 = 1 mL/分; $\lambda = 254$ nm および 220 nm; 作業時間 = 17 分間;

【0118】

方法 V: ウォーターズ分析用フェニル・エクスブリッジカラム (4.6 x 150 mm、3.5 μ m)、移動相: バッファー: 0.05% TFA/H₂O、pH = 2.5 (アンモニアで調整); A = バッファーおよびアセトニトリル (95:5)、B = アセトニトリルおよびバッファー (95:5); 0-12 分間、10% B → 100% B; 12-15 分間、B → 100% B; 流速 = 1 mL/分; $\lambda = 254$ nm および 220 nm; 作業時間 = 17 分間;

40

【0119】

方法 W: ウォーターズ分析用フェニル・エクスブリッジカラム (4.6 x 150 mm、3.5 μ m)、移動相: A = 10 mM NH₄HCO₃/H₂O、pH = 9.5 (アンモニアで調整)、B = メタノール; 0-12 分間、10% B → 100% B; 12-20 分間、B → 100% B; 流速 = 1 mL/分; $\lambda = 254$ nm および 220 nm; 作業時間 = 23 分間;

50

【0120】

方法X：エクリップス（ECLIPSE）XDBC18（4.6 x 150 mm、5 μm）；移動相A = 20 mM NH₄OAc / H₂O、B = アセトニトリル；0 - 25 分間、10 % B → 100 % B；25 - 30 分間、100 % B；流速 = 1 mL / 分；λ = 254 nm および 220 nm；作業時間 = 30 分間；

【0121】

方法Y：アトランティス（ATLANTIS）T3 カラム（4.6 x 150 mm、5 μm）；移動相：バッファー：0.05 % TFA / H₂O、pH = 2.5（アンモニアで調整）；A = バッファーおよびアセトニトリル（95 : 5）、B = アセトニトリルおよびバッファー（95 : 5）；0 - 15 分間、0 % B → 50 % B；15 - 18 分間、50 % B → 100 % B；18 - 23 分間 100 % B；流速 = 1 mL / 分；λ = 254 nm および 220 nm；作業時間 = 23 分間；

10

【0122】

キラルHPLC法：

方法A：

キラルセル（Chiralcel）OD-H 分析用カラム、4.6 x 250 mm、5 μm；移動相：15 % メタノール + 0.1 % DEA

温度：35 °C；流速：2.0 mL / 分（30 分間）；230 nm でモニター観察；注入：5 μL の約 1 mg / mL の MeOH 中溶液

【0123】

方法B：キラルセル（CHIRALCEL）ODH（250 x 4.6）mm 5 ミクロン；移動相：n-ヘキサン：エタノール（60 : 40）中 0.2 % DEA

20

【0124】

キラルSFC法：

方法A1（A）：カラム：キラルパック（CHIRALPAK）IC；共溶媒（Co Solvent）：メタノール中 0.5 % DEA；共溶媒%：30；全流量：3 g / 分；背圧：107 バール；機器：THAR SFC

【0125】

方法B：カラム：キラルセルOD H；共溶媒：メタノール中 0.5 % DEA；共溶媒%：30；全流量：3 g / 分；カラム；温度：34.8；背圧：100 バール；機器：THAR SFC

30

【0126】

方法C：カラム：キラルセルOD H；共溶媒：メタノール中 0.5 % DEA；共溶媒%：15；全流量：3 g / 分；背圧：100 バール；機器：THAR SFC

【0127】

方法D：カラム：キラルパック AS H；共溶媒：メタノール中 0.5 % DEA；共溶媒%：25；全流量：3 g / 分；背圧：100 バール；機器：THAR SFC

【0128】

LC-MS法：

LC / MS 方法A = カラム：プロスフェア（PUROSPHER）@スター（star）RP-18（4 x 55 mm）、3 μm；バッファー：水中 20 mM NH₄OAc；移動相A：バッファー + ACN（90 + 10）；移動相B：バッファー + MeCN（10 + 90）；流速：2.5 mL / 分

40

【0129】

LC / MS 方法B = カラム：ゾルボックス（ZORBAX）SBC18（4.6 x 50 mm）、5 μm；ポジティブモード 移動相A：10 % MeOH - 90 % H₂O - 0.1 % TFA；移動相B：90 % MeOH - 10 % H₂O - 0.1 % TFA；流速：5 mL / 分

【0130】

LC / MS 方法C = カラム - アズセンティス・エクスプレス（Ascentis Express）C8（5 x 2.1 mm）、2.7 μm；移動相A：2 % MeCN - 98 % H₂O - 10 mM N

50

H₄COOH；移動相B：98%ACN－2%H₂O－10mM NH₄COOH；流速：1／分

【0131】

LC／MS 方法D＝カラム－アクイティ（ACQUITY）UPLC BEH C18（2.1 x 50 mm）、1.7 μm；移動相A：水中0.1%TFA；移動相B：ACN；流速：1／分

【0132】

LC／MS 方法E＝カラム－エクスブリッジ Phe（4.6 x 30 mm）、3.5 μm；移動相A：2%MeCN－98%H₂O－10mM NH₄COOH；移動相B：98%ACN－2%H₂O－10mM NH₄COOH；流速：1.8 mL／分

10

【0133】

LC／MS 方法F＝カラム－アズセンチス・エクスプレスC18（5 x 2.1 mm）、2.7 μm；移動相A：2%MeCN－98%H₂O－10mM NH₄COOH；移動相B：98%ACN－2%H₂O－10mM NH₄COOH；流速：1 mL／分

【0134】

LC／MS 方法J＝カラム－ゾルバックス SBAQ（4.6 x 50 mm）、3.5 μm；移動相A：0.1%HCOOH；移動相B：MeCN；流速：1 mL／分

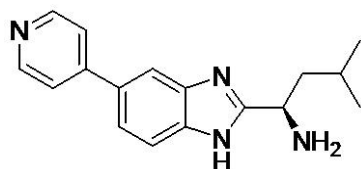
【0135】

実施例 1

(R)-3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

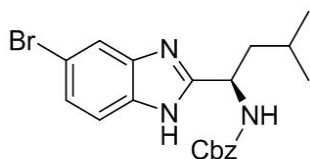
20

【化23】



【0136】

【化24】



30

パートA：(R)-ベンジル 1-(5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート

【0137】

4-ブロモベンゼン-1,2-ジアミン（1.614 g、8.63ミリモル）、(R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸（2.29 g、8.63ミリモル）およびO-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート（3.27 g、8.63ミリモル）の0℃でのDMF（10.79 mL）中溶液に、DIEA（4.52 mL、25.9ミリモル）を添加した。該溶液を0℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc（3 x 25 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（4 x 25 mL）で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。酢酸（19.77 mL、345ミリモル）を該残渣に加え、その溶液を65℃で2時間加熱した。反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中5%－50%EtOAc）に付して精製した。(R)-ベンジル 1-(5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート（2.48 g、5.18ミリモル、収率60%）を淡黄色の非晶質固体として得た。¹H NMR（400 MHz、CHLOROFORM-d）

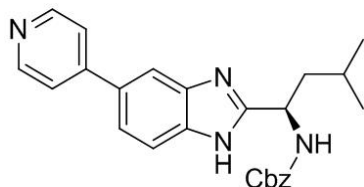
40

50

δ 11.33 (br s, 2H)、7.52–7.26 (m, 4H)、7.22 (m, 3H)、6.99–6.88 (m, 1H)、5.11–5.02 (m, 2H)、4.92 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H)、2.00–1.84 (m, 2H)、1.71–1.61 (m, 1H)、0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)、0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 416.0 [(M+H)⁺、C₂₀H₂₃BrN₃O₂として計算値: 416.1]

【0138】

【化25】



10

パートB: (R)-ベンジル 3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチルカルバマート

【0139】

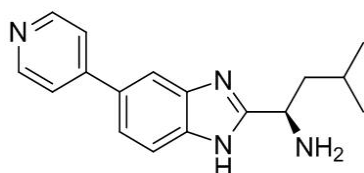
(R)-ベンジル 1-(5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (125 mg、0.300ミリモル)、ジクロロメタンとの1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリド複合体 (12.35 mg、0.015ミリモル) およびピリジン-4-ボロン酸 (36.9 mg、0.300ミリモル) の炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (2224 μ l、0.300ミリモル) およびアセトニトリル (2224 μ l) 中溶液をマイクロ波にて100℃で3時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (1 x 10 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗材料を逆相HPLC (25分間にわたって30%–80% MeOH/H₂O/0.1% TFAとする) に付して精製した。(R)-ベンジル 3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチルカルバマート (36 mg、0.087ミリモル、収率29%) を淡黄褐色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.49 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H)、8.63 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H)、8.09–7.81 (m, 2H)、7.78–7.57 (m, 4H)、7.42–7.13 (m, 5H)、5.18–5.00 (m, 2H)、4.97–4.85 (m, 1H)、1.91–1.74 (m, 2H)、1.65 (dt, $J = 13.0$ 、6.4 Hz, 1H)、0.94 (m, 6H); LC/MS (ESI) m/e 415.1 [(M+H)⁺、C₂₅H₂₇N₄O₂として計算値: 415.2]

20

30

【0140】

【化26】



40

パートC: (R)-3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

【0141】

(R)-ベンジル 3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチルカルバマート (35 mg、0.066ミリモル) およびアニソール (15.83 μ l、0.146ミリモル) のDCM (602 μ l) 中溶液に、メタンスルホン酸 (150 μ l、2.318ミリモル) を添加した。溶液を室温で2時間攪拌した。該溶液を減圧下で濃縮し、逆相HPLC (20分間にわたって5%–60% MeOH/H₂O/0.1% TFAとする) に付して精製した。(R)-3-メチル-1-(5-(ピリジ

50

ン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン・2TFA (29mg、0.056ミリモル、収率84%)を無色の油として得た。¹H NMR (400MHz、MeOD) δ ppm 8.84 (d, J=7.0Hz, 2H)、8.45 (d, J=7.0Hz, 2H)、8.32 (d, J=1.3Hz, 1H)、7.95 (dd, J=8.4、1.3Hz, 1H)、7.81-7.91 (m, 1H)、4.74 (dd, J=8.3、6.8Hz, 1H)、2.15 (ddd, J=13.7、8.4、6.8Hz, 1H)、1.96 (dt, J=13.9、7.0Hz, 1H)、1.63 (sept, J=6.5Hz, 1H)、1.03 (d, J=6.5Hz, 3H)、1.00 (d, J=6.5Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 281.2 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₁N₄として計算値: 281.2]; HPLC (方法A): t_R = 4.68分間; HPLC (方法B): t_R = 4.54分間

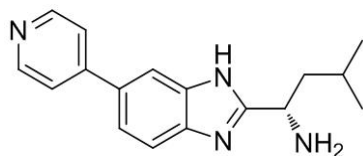
10

【0142】

実施例2

(S)-3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

【化27】



20

【0143】

実施例1に記載の方法と同様の方法にて、パートAにおいて(S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸を用いて標記化合物(0.0956g、0.334ミリモル、収率90%)を調製し、それを黄色の固体として得た。¹H NMR (400MHz、メタノール-d₄) δ 8.67-8.48 (m, 2H)、7.91 (d, J=0.8Hz, 1H)、7.76-7.68 (m, 2H)、7.68-7.57 (m, 2H)、4.22 (t, J=7.4Hz, 1H)、1.91-1.79 (m, 1H)、1.79-1.68 (m, 1H)、1.67-1.55 (m, 1H)、0.98 (d, J=6.5Hz, 3H)、0.93 (d, J=6.3Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 281.2 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₁N₄として計算値: 281.2]; 旋光度: [α]²⁰_D (MeOH) = -14.1°

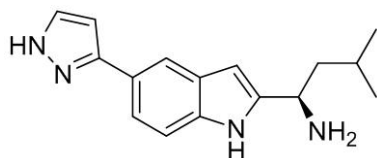
30

【0144】

実施例3

(R)-1-(5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

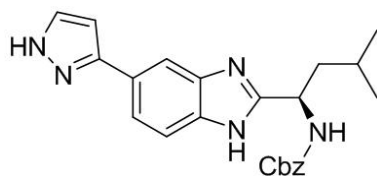
【化28】



40

【0145】

【化29】



パートA: (R)-ベンジル 1-(5-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]

50

イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート

【0146】

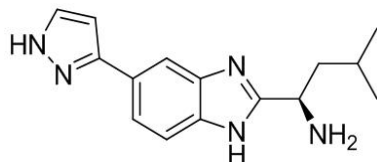
(R)-ベンジル 1-(5-ブromo-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート(70mg、0.168ミリモル)(実施例1、パートAなどで調製された)、ジクロロメタンとの1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリド複合体(4.15mg、5.04マイクロモル)および4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(39.2mg、0.202ミリモル)の炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(1246μl、0.168ミリモル)およびアセトニトリル(1246μl)中溶液を90℃で15分間マイクロ波にて加熱した。さらにジクロロメタンとの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)クロリド複合体(4.15mg、5.04マイクロモル)を添加し、マイクロ波にて100℃で1時間加熱した。混合物を水で希釈し、EtOAc(3x5mL)で抽出した。有機液を合わせ、ブライン(1x5mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗材料を逆相HPLC(25分間にわたって30%-80%MeOH/H₂O/0.1%TFAとする)に付して精製した。(R)-ベンジル 1-(5-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート(19mg、0.047ミリモル、収率28%)を淡褐色の油として得た。LC/MS(ESI)m/e 404.1[(M+H)⁺、C₂₃H₂₆N₅O₂として計算値:404.2]

10

【0147】

20

【化30】



パートB:(R)-1-(5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【0148】

(R)-ベンジル 1-(5-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート(19mg、0.047ミリモル)およびアニソール(11.26μl、0.104ミリモル)のDCM(428μl)中溶液に、メタンスルホン酸(107μl、1.648ミリモル)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌した。該溶液を減圧下で濃縮し、残渣を逆相HPLC(20分間にわたって10%-70%MeOH/H₂O/0.1%TFAとする)に付して精製した。(R)-1-(5-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン・TFA(13mg、0.034ミリモル、収率72%)を無色の油として得た。¹H NMR(400MHz、MeOD)δ ppm 8.06(s, 2H)、7.87(s, 1H)、7.58-7.76(m, 2H)、4.74(dd, J=8.8、6.5Hz, 1H)、2.17(ddd, J=13.7、8.9、6.3Hz, 1H)、1.97(ddd, J=13.7、7.6、6.5Hz, 1H)、1.60(sept, J=6.5Hz, 1H)、1.03(d, J=6.8Hz, 3H)、0.99(d, J=6.5Hz, 3H); LC/MS(ESI)m/e 270.1[(M+H)⁺、C₁₅H₂₀N₅として計算値:270.2]; HPLC(方法A):t_R=6.28分間; HPLC(方法B):t_R=5.53分間

30

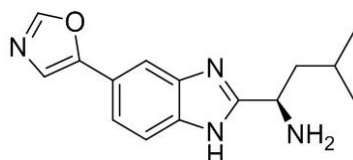
40

【0149】

実施例4

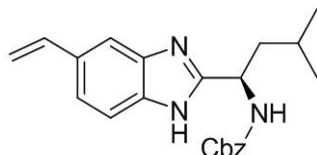
(R)-3-メチル-1-(5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

【化 3 1】



【0 1 5 0】

【化 3 2】



10

パート A：(R)-ベンジル 3-メチル-1-(5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) プチルカルバマート

【0 1 5 1】

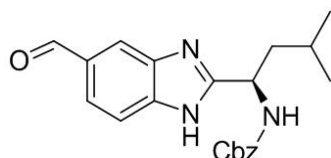
(R)-ベンジル 1-(5-プロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルプチルカルバマート (500 mg、1.201 ミリモル) (実施例 1、パート A など
で調製された)、無水ビニルボロン酸・ピリジンの複合体 (289 mg、1.201 ミリ
モル) および炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (1201 μ l、2.402 ミリモル) のト
ルエン (6405 μ l) および EtOH (1601 μ l) 中溶液を密封し、N₂ で 10 分
間パージした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (69.4 mg
、0.060 ミリモル) を加え、その溶液を 95℃ で 2.5 時間加熱した。混合物を室温に
冷却し、水で希釈し、EtOAc (2 x 15 mL) で抽出した。有機液を合わせ、ブライ
ン (1 x 15 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残
渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 5% - 40% EtOAc) に付して精製
し、(R)-ベンジル 3-メチル-1-(5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-
イル) プチルカルバマート (133 mg、0.348 ミリモル、収率 29%) を無色の油
として得た。LC/MS (ESI) m/e 364.1 [(M+H)⁺、C₂₂H₂₆N₃O₂として計算値：364.2]

20

30

【0 1 5 2】

【化 3 3】



パート B：(R)-ベンジル (1-(5-ホルミル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-
イル)-3-メチルプチル) カルバマート

【0 1 5 3】

(R)-ベンジル 3-メチル-1-(5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イ
ル) プチルカルバマート (133 mg、0.366 ミリモル) のジオキサン (4 mL) お
よび水 (1 mL) 中の 0℃ に冷却した溶液に、2,6-ルチジン (85 μ l、0.732 ミ
リモル)、四酸化オスミウム (2-メチル-2-プロパノール中 2.5%) (91 μ l、7.
32 マイクロモル) および過ヨウ素酸ナトリウム (313 mg、1.146 ミリモル) を
添加した。氷浴を取り外し、該溶液を室温に加温しながら 2.5 時間攪拌した。残渣をシ
リカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 5% - 80% EtOAc) に付して精製し、(R)
-ベンジル 1-(5-ホルミル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチ
ルプチルカルバマート (36 mg、0.094 ミリモル、収率 26%) を無色のフィルム
として得た。LC/MS (ESI) m/e 366.1 [(M+H)⁺、C₂₁H₂₄N₃O₂として計算値：366.2]

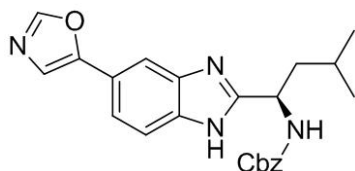
40

50

3 O_4 として計算値：366.2]

【0154】

【化34】



パートC：(R)-ベンジル (3-メチル-1-(5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチル)カルバマート

10

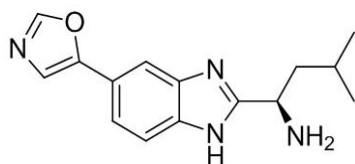
【0155】

(R)-ベンジル 1-(5-ホルミル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (50 mg、0.137ミリモル)、トシルメチルイソシアニド (29.4 mg、0.151ミリモル) および炭酸カリウム (22.69 mg、0.164ミリモル) のメタノール (1368 μ l) 中溶液を加熱して3時間還流させた。混合物を室温に冷却し、NaHCO₃ 飽和水溶液でクエンチさせ、EtOAc (3 x 5 mL) で抽出した。有機液を合わせ、ブライン (1 x 5 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、減圧下で濃縮した。その粗 (R)-ベンジル 3-メチル-1-(5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチルカルバマート (40 mg、0.094ミリモル、収率68%、純度95%) を精製することなく次の工程に用いた。LC/MS (ESI) m/e 405.1 [(M+H)⁺、C₂₃H₂₅N₄O₃ として計算値：405.2]

20

【0156】

【化35】



パートD：(R)-3-メチル-1-(5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

30

【0157】

(R)-ベンジル 3-メチル-1-(5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチルカルバマート (40 mg、0.099ミリモル) およびアニソール (23.65 μ l、0.218ミリモル) のDCM (899 μ l) 中溶液に、メタンスルホン酸 (225 μ l、3.46ミリモル) を添加した。溶液を室温で12時間攪拌した。その粗材料を逆相HPLC (20分間にわたって10%–70% MeOH/H₂O / 0.1% TFAとする) に付して精製した。フラクションをSCXカートリッジに通し、メタノール中2Mアンモニウムで溶出することで遊離塩基とした。(R)-3-メチル-1-(5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン (19 mg、0.069ミリモル、収率70%) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、MeOD) δ ppm 8.26 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.71 (d, J=1.3 Hz, 2H)、7.52 (s, 1H)、4.69 (dd, J=8.7、6.7 Hz, 1H)、2.14 (ddd, J=13.7、8.7、6.5 Hz, 1H)、1.94 (ddd, J=13.9、7.5、6.5 Hz, 1H)、1.61 (sept, J=6.5 Hz, 1H)、1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H)、0.99 (d, J=6.5 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 271.1 [(M+H)⁺、C₁₅H₁₉N₄O として計算値：271.2]; HPLC (方法C) : t_R = 5.66分間; HPLC (方法D) : t_R = 5.59分間

40

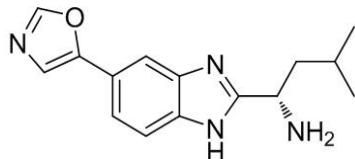
【0158】

50

実施例 5

(S)-3-メチル-1-(5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

【化36】



【0159】

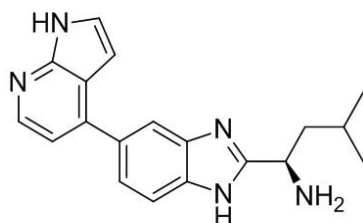
実施例4に記載の方法と同様の方法にて、(S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸を用いて標記化合物(0.056g、0.202ミリモル、収率53%)を調製し、それを黄色の非晶質の固体として得た。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 8.23(s, 1H)、7.88(s, 1H)、7.61(d, J=1.3Hz, 2H)、7.47(s, 1H)、4.20(t, J=7.4Hz, 1H)、1.88-1.78(m, 1H)、1.78-1.69(m, 1H)、1.61(tq, J=13.3、6.7Hz, 1H)、0.98(d, J=6.5Hz, 3H)、0.93(d, J=6.5Hz, 3H); LC/MS(ESI) m/e 271.2 [(M+H)⁺, C₁₅H₁₉N₄Oとして計算値: 271.2]

【0160】

実施例 6

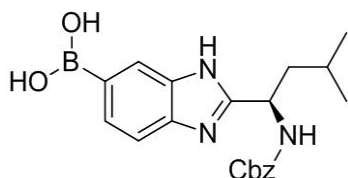
(R)-1-(5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【化37】



【0161】

【化38】



パートA: (R)-2-(1-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-メチルブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イルボロン酸

【0162】

(R)-ベンジル 1-(6-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート(2.8g、6.73ミリモル)(実施例1、パートAなどで調製された)の窒素下の-78℃での乾燥THF(80mL)中溶液に、N-ブチルリチウム(4.62mL、7.40ミリモル)を添加した。反応混合物を20分間攪拌し、次にトリイソプロピルボラート(1.72mL、7.40ミリモル)をゆっくりと添加した。反応混合物を室温までの加温に供し、一夜(約12時間)攪拌させた。反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(30mL)を添加することでクエンチさせ、酢酸エチル(3x100mL)で抽出した。有機液を合わせ、水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させた。有機層を減圧下で濃縮し、残渣を逆相プレパラティブHPLC(メタノール/水/0.1%TFA)に付して精製し、(R)-2-(1-(ベンジルオキシ

10

20

30

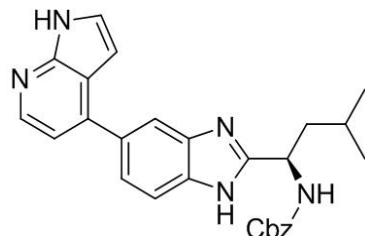
40

50

カルボニルアミノ) - 3 - メチルブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イルボロン酸 (1.19 g、3.12 ミリモル、収率 46 %) を得た。¹ H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ 8.39 - 8.28 (m, 1 H)、8.26 - 7.90 (m, 1 H)、7.84 - 7.76 (m, 1 H)、7.57 - 7.48 (m, 1 H)、7.44 - 7.30 (m, 4 H)、5.21 - 4.93 (m, 3 H)、2.04 - 1.81 (m, 2 H)、1.69 (d, J = 6.3 Hz, 1 H)、1.06 - 0.85 (m, 6 H) ; LC / MS (ESI) m / e 382.0 [(M + H)⁺、C₂₀H₂₅BN₃O₄として計算値：382.2]

【 0 1 6 3 】

【 化 3 9 】



10

パート B : (R) - ベンジル 1 - (5 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブチルカルバマート

【 0 1 6 4 】

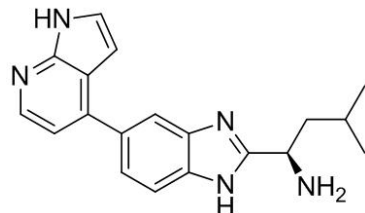
バイアルに、4 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (0.052 g、0.262 ミリモル)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.030 g、0.026 ミリモル)、炭酸カリウム (0.109 g、0.787 ミリモル) および (R) - 2 - (1 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イルボロン酸 (0.1 g、0.262 ミリモル) を添加した。該バイアルを密封し、N₂ を 5 分間パージした。ジオキサン (10 mL) および水 (1.0 mL) を添加し、そのバイアルに N₂ を 10 分間パージした。反応混合物を油浴中で 5 時間加熱した。溶液を冷却し、珪藻土 (セライト (登録商標)) 床を通して濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 15 % - 100 % EtOAc) に付して精製した。必要とされるフラクションを濃縮し、(R) - ベンジル 1 - (5 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - 30

30

メチルブチルカルバマート (0.065 g、0.143 ミリモル、収率 55 %) を得た。LC / MS (ESI) m / e 436.1 [(M + H)⁺、C₂₇H₂₆N₅Oとして計算値：436.2]

【 0 1 6 5 】

【 化 4 0 】



40

パート C : (R) - 1 - (5 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン

【 0 1 6 6 】

(R) - ベンジル 1 - (5 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブチルカルバマート (0.065 g、0.143 ミリモル) の窒素下での乾燥 MeOH (20 mL) 中溶液に、Pd / C (5 重量 %) (0.015 g、0.143 ミリモル) を添加した。その反応フラスコにセブタムで栓をし、水素をフラッシュで流した。反応混合物を水素バルーン下で 12 時間攪拌した。反応混合物をガラスフィルターを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相プレパラテ

50

ィブHPLC（10%水、90%メタノール、0.1%TFA中5-80%の90%水、10%メタノール、0.1%TFA）に付して精製した。必要とされるフラクションを濃縮し、(R)-1-(5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン・2TFA（0.0073g、0.013ミリモル、収率9%）を得た。¹H NMR（400MHz、メタノール-d₄） δ 8.45（d, J=5.5Hz, 1H）、8.22-8.15（m, 1H）、7.92-7.82（m, 2H）、7.78-7.68（m, 2H）、7.05（d, J=3.8Hz, 1H）、4.74（dd, J=8.5、6.8Hz, 1H）、2.16（ddd, J=13.7、8.4、6.5Hz, 1H）、1.96（dt, J=13.9、7.0Hz, 1H）、1.64（tq, J=13.7、6.7Hz, 1H）、1.05（d, J=6.5Hz, 3H）、1.02（d, J=6.8Hz, 3H）；LC/MS（ESI）m/e 320.1 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₂N₅として計算値：320.2]、HPLC（方法G）：t_R = 5.90分間

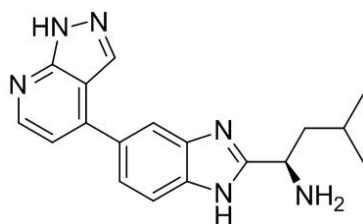
10

【0167】

実施例7

(R)-1-(5-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

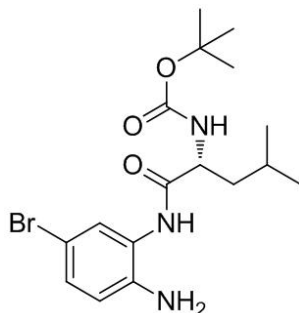
【化41】



20

【0168】

【化42】



30

パートA：(R)-tert-ブチル 1-(2-アミノ-5-ブロモフェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバマート

【0169】

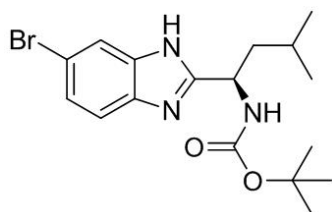
4-ブロモベンゼン-1,2-ジアミン（4.45g、23.78ミリモル）、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸（5g、21.62ミリモル）およびHATU（12.33g、32.4ミリモル）の0℃でのDMF（20mL）中溶液に、DIEA（11.33mL、64.9ミリモル）を添加した。溶液を0℃で1.5時間攪拌した。その溶液をEtOAc（25mL）で希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（3x15mL）で、ついでブライン（3x15mL）で洗浄した。有機液を乾燥（MgSO₄）させ、濾過し、減圧下で濃縮して(R)-tert-ブチル 1-(2-アミノ-5-ブロモフェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバマート（8.65g、21.61ミリモル、粗収率100%）を得た。その生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。LC/MS（ESI）m/e 400.0 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₇BrN₃O₃として計算値：400.1]

40

【0170】

50

【化 4 3】



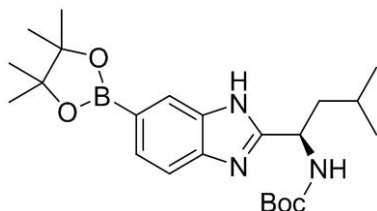
パート B：(R)-tert-ブチル (1-(6-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)カルバマート

【0171】

(R)-tert-ブチル (1-((2-アミノ-5-ブロモフェニル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバマート (8.65 g、21.61ミリモル)の酢酸 (80 mL)中溶液を65℃で一夜(約12時間)加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0-60% EtOAc)に付して精製した。必要とされるフラクションを減圧下で濃縮し、(R)-tert-ブチル (1-(6-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)カルバマート (6.11 g、15.98ミリモル、収率74%)を褐色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/e 382.0 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₅BrN₃O₂として計算値：382.1]

【0172】

【化 4 4】



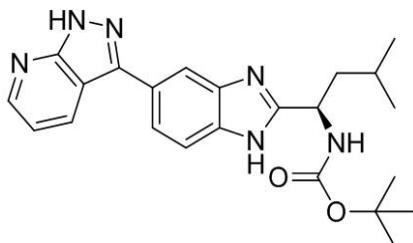
パート C：(R)-tert-ブチル (3-メチル-1-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチル)カルバマート

【0173】

(R)-tert-ブチル (1-(6-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル)カルバマート (5.01 g、13.11ミリモル)、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) (8.32 g、32.8ミリモル)および酢酸カリウム (6.43 g、65.5ミリモル)を乾燥ジオキサン (131 mL)中に含有する溶液を密封した管中で攪拌し、N₂を10分間パージした。該バイアルに、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)ジクロリドおよびトルエン (0.863 g、1.048ミリモル)を添加した。そのバイアルを再び密封し、N₂を10分間パージした。反応混合物を80℃で48時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0-25% EtOAc)に付して精製した。必要とされるフラクションを濃縮し、(R)-tert-ブチル (3-メチル-1-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチル)カルバマート (2.8 g、6.52ミリモル、50%)を淡褐色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/e 430.2 [(M+H)⁺、C₂₃H₃₇BN₃O₄として計算値：430.3]

【0174】

【化 4 5】

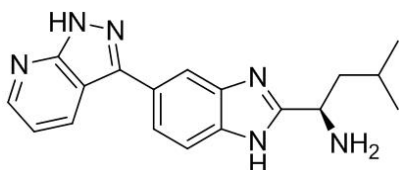


パート D：(R)-tert-ブチル (1-(5-(1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル) カルバマート
【0175】

バイアルに、3-ブromo-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン (0.046 g、0.233 ミリモル)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.027 g、0.023 ミリモル)、炭酸カリウム (0.097 g、0.699 ミリモル) および (R)-tert-ブチル (3-メチル-1-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) ブチル) カルバマート (0.1 g、0.233 ミリモル) を添加した。該バイアルを密封し、N₂ を 5 分間パージした。ジオキサン (10 mL) および水 (1.0 mL) を加え、該バイアルに N₂ を 10 分間パージした。反応混合物を油浴にて一夜 (約 14 時間) 加熱した。混合物を室温に冷却し、珪藻土 (セライト (登録商標)) 床を通して濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相プレパラティブ HPLC (水/メタノール/0.1% TFA) に付して精製した。必要とされるフラクションを濃縮し、(R)-tert-ブチル (1-(5-(1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル) カルバマート (0.071 g、0.169 ミリモル、収率 73%) を得た。LC/MS (ESI) m/e 421.1 [(M+H)⁺、C₂₃H₂₉N₆O₂ として計算値：421.2]

【0176】

【化 4 6】



パート E：(R)-1-(5-(1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【0177】

(R)-tert-ブチル (1-(5-(1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル) カルバマート (0.071 g、0.169 ミリモル) の室温の窒素雰囲気下での乾燥 CH₂Cl₂ (20 mL) 中溶液に、TFA (0.052 mL、0.675 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相プレパラティブ HPLC (水/メタノール/0.1% TFA) に付して精製した。必要とされるフラクションを減圧下で濃縮し、(R)-1-(5-(1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン・2TFA (0.0082 g、0.015 ミリモル、収率 9%) を得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.63 (dd, J=8.0、1.5 Hz, 1H)、8.60 (d, J=4.5 Hz, 1H)、8.28-8.22 (m, 1H)、8.00 (dd, J=8.4、1.6 Hz, 1H)、7.83 (dd, J=8.5、0.5 Hz, 1H)、7.36 (dd, J=8.2、4.6 Hz, 1H)、4.75 (dd, J=8.7、6.7 Hz, 1H)、2.18 (dd, J=13.7、8.7、6.4 Hz, 1H)、2.02-1.91 (m, 1H)、1.69

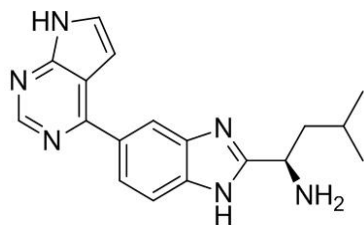
−1.55 (m, 1H)、1.05 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)、1.01 (d, $J=6.5$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 321.1 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₁N₆として計算値: 321.2]; HPLC (方法G): $t_R=6.52$ 分間

【0178】

実施例 8

(R)-1-(5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【化47】



10

【0179】

実施例 7 (パート C および D) に記載の方法と同様の方法にて、パート C において 4-ブロモ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを用いて標記化合物・ビスTFA塩(0.068g、0.118ミリモル、収率72%)を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400MHz、メタノール-d₄) δ 9.06 (s, 1H)、8.42 (dd, $J=1.8$ 、0.8 Hz, 1H)、8.04–7.94 (m, 3H)、7.23 (d, $J=3.5$ Hz, 1H)、4.81 (dd, $J=8.4$ 、6.7 Hz, 1H)、2.17 (ddd, $J=13.7$ 、8.4、6.5 Hz, 1H)、2.04–1.93 (m, 1H)、1.64 (tq, $J=13.7$ 、6.7 Hz, 1H)、1.04 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)、1.00 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 321.1 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₁N₆として計算値: 321.2]; HPLC (方法G): $t_R=3.84$ 分間

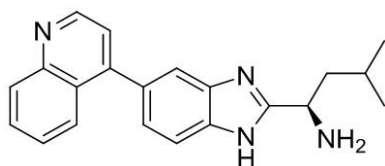
20

【0180】

実施例 9

(R)-3-メチル-1-(5-(キノリン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

【化48】



30

【0181】

実施例 7 (パート C および D) に記載の方法と同様の方法にて、パート C において 4-ブロモキノリンを用いて標記化合物・ビスTFA塩(0.067g、0.118ミリモル、収率67%)を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400MHz、メタノール-d₄) δ 9.22 (d, $J=5.8$ Hz, 1H)、8.39–8.31 (m, 2H)、8.20 (ddd, $J=8.5$ 、7.1、1.3 Hz, 1H)、8.10 (d, $J=5.8$ Hz, 1H)、8.03 (d, $J=1.0$ Hz, 1H)、8.00–7.91 (m, 2H)、7.66 (dd, $J=8.4$ 、1.6 Hz, 1H)、4.81 (dd, $J=8.8$ 、6.3 Hz, 1H)、2.20 (ddd, $J=13.7$ 、8.7、6.4 Hz, 1H)、2.00 (ddd, $J=13.9$ 、7.6、6.7 Hz, 1H)、1.71–1.55 (m, 1H)、1.05 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)、1.01 (d, $J=6.5$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 331.1 [(M+H)⁺, C₂₁H₂₃N₄として計算値: 331.2]; HPLC (方法G): $t_R=4.55$ 分間

40

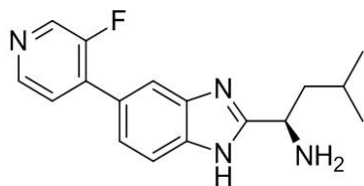
【0182】

50

実施例 10

(R)-1-(5-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【化 49】



【0183】

実施例 1 (パート B および C) に記載の方法と同様の方法にて、パート B において 3-フルオロピリジン-4-イルボロン酸を用いて標記化合物 (0.0037 g、0.012 ミリモル、収率 12%) を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H)、8.44 (d, J = 5.0 Hz, 1H)、7.89 (br s, 1H)、7.74–7.65 (m, 2H)、7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、4.30–4.18 (m, 1H)、1.91–1.81 (m, 1H)、1.81–1.70 (m, 1H)、1.62 (tt, J = 13.3、6.9 Hz, 1H)、1.00 (d, J = 6.5 Hz, 3H)、0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 299.1 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₀FN₄として計算値: 299.2]; HPLC (方法 G): t_R = 5.73 分間

10

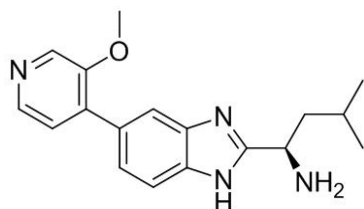
20

【0184】

実施例 11

(R)-1-(5-(3-メトキシピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【化 50】



【0185】

実施例 1 (パート B および C) に記載の方法と同様の方法にて、パート B において 3-メトキシピリジン-4-イルボロン酸を用いて標記化合物 (0.0652 g、0.206 ミリモル、収率 54%) を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.33 (s, 1H)、8.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H)、7.80 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.47–7.42 (m, 1H)、7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、4.21 (s, 1H)、3.91 (s, 3H)、1.89–1.79 (m, 1H)、1.78–1.69 (m, 1H)、1.60 (tq, J = 13.4、6.7 Hz, 1H)、0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H)、0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 311.2 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₃N₄Oとして計算値: 311.2]; HPLC (方法 G): t_R = 5.44 分間

30

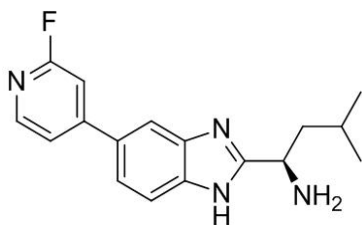
40

【0186】

実施例 12

(R)-1-(5-(2-フルオロピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【化 5 1】



【0187】

実施例 1 (パート B および C) に記載の方法と同様の方法にて、パート B において 2-フルオロピリジン-4-イルボロン酸を用いて標記化合物 (0.0098 g、0.032 ミリモル、収率 9%) を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.24 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.74–7.61 (m, 3H)、7.41 (d, J = 0.8 Hz, 1H)、4.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H)、1.97–1.85 (m, 1H)、1.84–1.73 (m, 1H)、1.68–1.55 (m, 1H)、1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 299.2 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₀FN₄として計算値: 299.2]; HPLC (方法 G): t_R = 10.09 分間

10

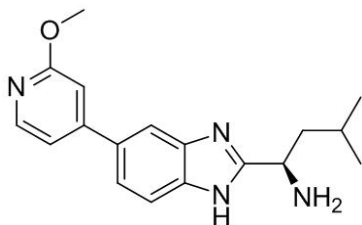
【0188】

実施例 13

(R)-1-(5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

20

【化 5 2】



【0189】

実施例 1 (パート B および C) に記載の方法と同様の方法にて、パート B において 2-メトキシピリジン-4-イルボロン酸を用いて標記化合物 (0.0312 g、0.092 ミリモル、収率 24%) を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.18–8.12 (m, 1H)、7.93–7.82 (m, 1H)、7.73–7.62 (m, 1H)、7.62–7.54 (m, 1H)、7.31–7.25 (m, 1H)、7.12–7.05 (m, 1H)、3.96 (s, 3H)、3.92 (dd, J = 9.0、6.0 Hz, 1H)、1.91–1.80 (m, 1H)、1.80–1.69 (m, 1H)、1.55–1.40 (m, 1H)、0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H)、0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 311.1 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₃N₄Oとして計算値: 311.2]; HPLC (方法 G): t_R = 6.89 分間

30

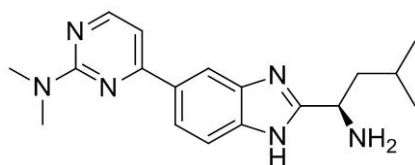
40

【0190】

実施例 14

(R)-4-(2-(1-アミノ-3-メチルブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N,N-ジメチルピリミジン-2-アミン

【化 5 3】



【0191】

実施例 7（パート C および D）に記載の方法と同様の方法にて、パート C において 4-
 ブロモ-N,N-ジメチルピリミジン-2-アミンを用いて標記化合物・ビス TFA 塩（0.0
 556 g、0.099 ミリモル、収率 56 %）を調製し、それを無色の非晶質の固体とし
 て得た。¹H NMR（400 MHz、メタノール-*d*₄） δ 8.64（d, *J* = 1.0
 Hz, 1H）、8.34–8.22（m, 2H）、7.84–7.75（m, 1H）、7.6
 2（d, *J* = 6.8 Hz, 1H）、4.82–4.72（m, 1H）、3.43（br s, 6
 H）、2.15（ddd, *J* = 13.6、8.5、6.5 Hz, 1H）、1.97（dt, *J*
 = 13.7、7.1 Hz, 1H）、1.62（tq, *J* = 13.7、6.7 Hz, 1H）、1.
 03（d, *J* = 6.8 Hz, 3H）、0.99（d, *J* = 6.5 Hz, 3H）；LC/MS
 （ESI）*m/e* 325.2 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₅N₆として計算値：325.
 2]

10

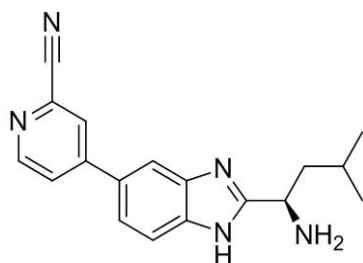
【0192】

実施例 15

（R）-4-（2-（1-アミノ-3-メチルブチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イ
 ル）ピコリノニトリル

20

【化 5 4】



30

【0193】

実施例 1（パート B および C）に記載の方法と同様の方法にて、パート B において 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）ピコリノニトリルを
 用いて標記化合物（0.0304 g、0.098 ミリモル、収率 54 %）を調製し、それを
 無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz、メタノール-*d*₄） δ 8.67（
 dd, *J* = 5.4、0.6 Hz, 1H）、8.20（dd, *J* = 1.8、0.8 Hz, 1H）
 、8.01–7.90（m, 2H）、7.70–7.63（m, 2H）、4.23（t, *J* =
 7.4 Hz, 1H）、1.90–1.80（m, 1H）、1.80–1.71（m, 1H）、
 1.68–1.55（m, 1H）、0.99（d, *J* = 6.5 Hz, 3H）、0.94（d,
J = 6.8 Hz, 3H）；LC/MS（ESI）*m/e* 306.2 [(M+H)⁺、C₁
₈H₂₀N₅として計算値：306.2]

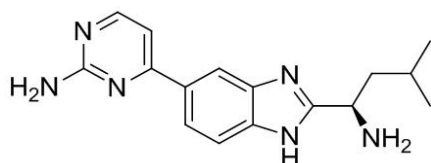
40

【0194】

実施例 16

（R）-4-（2-（1-アミノ-3-メチルブチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イ
 ル）ピリミジン-2-アミン

【化 5 5】



【0195】

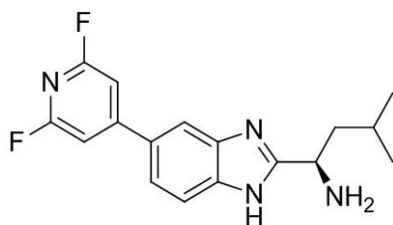
実施例 7 (パート C および D) に記載の方法と同様の方法にて、パート C において 4-
 ブロモピリミジン-2-アミンを用いて標記化合物・トリス TFA (0.0209 g、0.0
 32 ミリモル、収率 16%) を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H N 10
 MR (400 MHz、メタノール-*d*₄) δ 8.54 (dd, *J* = 1.9、0.6 Hz, 1H)、8.23–8.01 (m, 2H)、7.83 (dd, *J* = 8.5、0.5 Hz, 1H)
)、6.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H)、4.74 (dd, *J* = 8.3、6.8 Hz, 1H)、2.14 (ddd, *J* = 13.7、8.3、6.8 Hz, 1H)、2.04–1.92 (m, 1H)、1.62 (tq, *J* = 13.6、6.7 Hz, 1H)、1.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)、0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); LC/MS (ESI) *m/e* 297.1 [(*M*+*H*)⁺、C₁₆H₂₁N₆として計算値: 297.2]

【0196】

実施例 17

(R)-1-(5-(2,6-ジフルオロピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン 20

【化 5 6】



【0197】

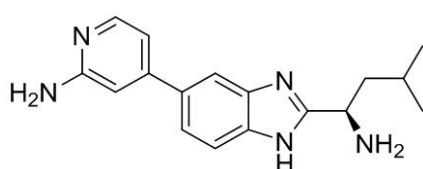
実施例 1 (パート B および C) に記載の方法と同様の方法にて、パート B において 2,
 6-ジフルオロピリジン-4-イルボロン酸を用いて標記化合物 (0.0531 g、0.16
 4 ミリモル、収率 57%) を調製し、それを淡黄色の非晶質の固体として得た。¹H N 30
 MR (400 MHz、メタノール-*d*₄) δ 7.95–7.88 (m, 1H)、7.69–7.57 (m, 2H)、7.25 (s, 2H)、4.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H)、
 1.89–1.79 (m, 1H)、1.79–1.69 (m, 1H)、1.68–1.55 (m, 1H)、0.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)、0.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)
 ; LC/MS (ESI) *m/e* 317.2 [(*M*+*H*)⁺、C₁₇H₁₉F₂N₄として計算値: 317.2]

【0198】

実施例 18

(R)-4-(2-(1-アミノ-3-メチルブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン 40

【化 5 7】



【0199】

実施例 7 (パート C および D) に記載の方法と同様の方法にて、パート C において 4- 50

ブロモピリジン-2-アミンを用いて標記化合物・ビスTFA塩(0.0634g、0.119ミリモル、収率59%)を調製し、それを淡黄色の非晶質の固体として得た。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 8.10(d, J=1.0Hz, 1H)、7.92-7.88(m, 1H)、7.83-7.78(m, 1H)、7.77-7.72(m, 1H)、7.31-7.26(m, 2H)、4.76(dd, J=8.8、6.5Hz, 1H)、2.16(ddd, J=13.7、8.8、6.4Hz, 1H)、1.97(ddd, J=13.9、7.5、6.7Hz, 1H)、1.60(tq, J=13.7、6.7Hz, 1H)、1.03(d, J=6.5Hz, 3H)、0.99(d, J=6.5Hz, 3H); LC/MS(ESI) m/e 296.3 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₂N₅として計算値: 296.2]

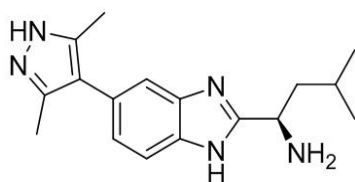
10

【0200】

実施例19

(R)-1-(5-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【化58】



20

【0201】

実施例1(パートBおよびC)に記載の方法と同様の方法にて、パートBにおいて3,5-ジメチル-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-ピラゾールを用いて標記化合物(0.0238g、0.078ミリモル、収率17%)を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 7.62-7.54(m, 1H)、7.45-7.38(m, 1H)、7.20-7.12(m, 1H)、3.91(dd, J=9.4、5.9Hz, 1H)、2.26(s, 3H)、2.25(s, 3H)、1.91-1.81(m, 1H)、1.79-1.69(m, 1H)、1.60(tq, J=13.5、6.7Hz, 1H)、0.99(d, J=6.8Hz, 3H)、0.94(d, J=6.5Hz, 3H); LC/MS(ESI) m/e 298.2 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₄N₅として計算値: 298.2]

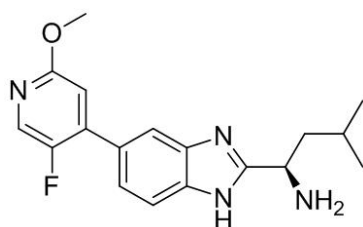
30

【0202】

実施例20

(R)-1-(5-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【化59】



40

【0203】

実施例1(パートBおよびC)に記載の方法と同様の方法にて、パートBにおいて3,5-ジメチル-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-ピラゾールを用いて標記化合物(0.0164g、0.046ミリモル、収率13%)を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 8.10(d, J=2.8Hz, 1H)、7.92(s, 1H)、7.76(d, J=8.5Hz, 1H)、7.59(dt, J=8.5、1.5Hz, 1H)、6.97(d, J=5.3Hz, 1H)、4.72(dd, J=8.5、6.5Hz, 1H)、3.

50

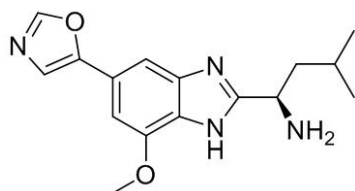
9.3 (s, 3H)、2.15 (ddd, $J=13.7$ 、 8.5 、 6.4 Hz, 1H)、2.01–1.91 (m, 1H)、1.62 (dq, $J=13.7$ 、 6.7 Hz, 1H)、0.99 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)、0.94 (d, $J=6.5$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 329.2 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₂FN₄Oとして計算値: 329.2]

【0204】

実施例 21

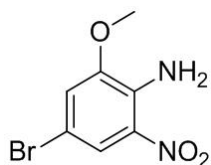
(R)-1-(7-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【化60】



【0205】

【化61】



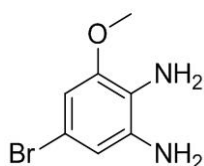
パート A: 4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロアニリン

【0206】

2-メトキシ-6-ニトロアニリン (2.8 g、16.65ミリモル) の窒素下の室温での乾燥 DCM (90 mL) 中溶液に、NBS (3.85 g、21.65ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0–100% 酢酸エチル) に付して精製し、4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロアニリン (4.01 g、16.23ミリモル、収率 97%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.91 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、6.95 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)、6.47 (br s, 2H)、3.94 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 247.0、249.0 Br パターン [(M+H)⁺、C₇H₈BrN₂O₃として計算値: 247.0]

【0207】

【化62】



パート B: 5-ブロモ-3-メトキシベンゼン-1,2-ジアミン

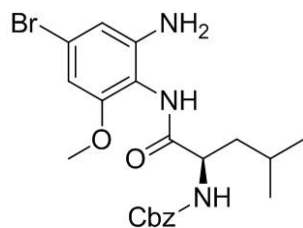
【0208】

4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロアニリン (4.01 g、16.23ミリモル) の窒素下の室温での EtOH (150 mL) 中溶液に、塩化アンモニウム (3.47 g、64.9ミリモル) および亜鉛粉末 (4.25 g、64.9ミリモル) を添加した。反応混合物を加熱して 12 時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、珪藻土 (セライト (登録商標)) 床を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、5-ブロモ-3-メトキシベンゼン-1,2-ジアミン (3.32 g、15.30ミリモル、粗収率 94%) を得た。生成物はさらに精製することなく次の工程に用いられた。LC/MS (ESI) m/e 217.0、219.0

0 Brパターン [(M+H)⁺、C₇H₁₀BrN₂Oとして計算値：217.0]

【0209】

【化63】



パートC：(R)-ベンジル 1-(2-アミノ-4-ブromo-6-メトキシフェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバマート

10

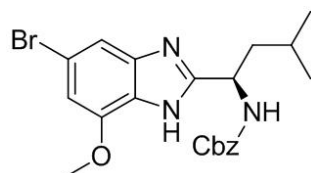
【0210】

5-ブromo-3-メトキシベンゼン-1,2-ジアミン(3.32 g、15.30ミリモル)、(R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸(4.06 g、15.30ミリモル)およびHATU(8.72 g、22.94ミリモル)の0℃でのDMF(60 mL)中溶液に、DIEA(13.36 mL、76ミリモル)を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(80 mL)で希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液(3 x 60 mL)およびブライン(3 x 60 mL)で洗浄した。溶液を乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、減圧下で濃縮して(R)-ベンジル 1-(2-アミノ-4-ブromo-6-メトキシフェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバマート(6.5 g、14.00ミリモル、粗収率92%)を得た。さらに精製することなく次の工程に用いた。LC/MS(ESI)m/e 464.0、466.0 Brパターン[(M+H)⁺、C₂₁H₂₇BrN₃O₄として計算値：464.1]

20

【0211】

【化64】



30

パートD：(R)-ベンジル 1-(5-ブromo-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート

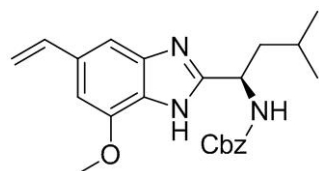
【0212】

(R)-ベンジル 1-(2-アミノ-4-ブromo-6-メトキシフェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバマート(5.9 g、12.71ミリモル)の酢酸(90 mL)中溶液を窒素雰囲気下の65℃で12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0-70%酢酸エチル)に付して精製し、(R)-ベンジル 1-(5-ブromo-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート(3.6 g、8.07ミリモル、収率64%)を褐色の固体として得た。LC/MS(ESI)m/e 446.1、448.1 Brパターン[(M+H)⁺、C₂₁H₂₅BrN₃O₃として計算値：446.1]

40

【0213】

【化65】



パートE：(R)-ベンジル 1-(7-メトキシ-5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート

50

ール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート

【0214】

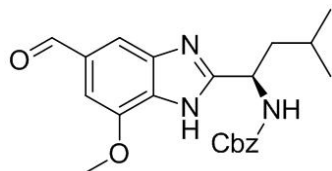
(R)-ベンジル 1-(5-ブromo-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (200 mg、0.448ミリモル)、カリウムトリフルオロ(ビニル)ボラート (66.0 mg、0.493ミリモル) およびDIEA (235 μ l、1.344ミリモル) の2-プロパノール (1867 μ l) および水 (934 μ l) 中溶液を密封し、N₂を10分間バージした。ジクロロメタンとの1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリド複合体 (18.43 mg、0.022ミリモル)を加え、その溶液を油浴中にて100℃で14時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水(5 mL)で希釈し、EtOAc (2 x 10 mL)で抽出した。有機液を合わせ、ブライン(1 x 10 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中5%-60% EtOAc)に付して精製し、(R)-ベンジル 1-(7-メトキシ-5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (50 mg、0.108ミリモル、収率24%)を褐色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ 11.04 (br s, 1H)、7.35-7.22 (m, 5H)、6.89-6.61 (m, 2H)、5.85-5.82 (m, 1H)、5.68 (d, J=17.3 Hz, 1H)、5.21-4.98 (m, 3H)、3.97-3.85 (m, 3H)、2.07-1.87 (m, 2H)、1.68 (dd, J=12.8、6.5 Hz, 1H)、0.88 (m, 6H); LC/MS (ESI) m/e 394.1 [(M+H)⁺、C₂₃H₂₈N₃O₃として計算値: 394.2]

10

20

【0215】

【化66】



パートF: (R)-ベンジル 1-(5-ホルミル-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート

30

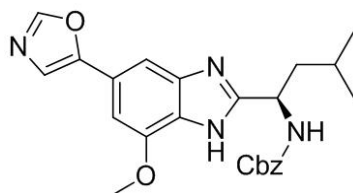
【0216】

(R)-ベンジル 3-メチル-1-(5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチルカルバマート (64 mg、0.176ミリモル) の0℃でのジオキサン (2012 μ l) および水 (503 μ l) 中溶液に、2,6-ルチジン (41.0 μ l、0.352ミリモル)、四酸化オスミウム (2-メチル-2-プロパノール中2.5%) (44.0 μ l、3.52マイクロモル)、および過ヨウ素酸ナトリウム (151 mg、0.704ミリモル)を添加した。氷浴を取り外し、該溶液を室温までの加温に供しながら2.5時間攪拌した。溶液を水(5 mL)で希釈し、EtOAc (3 x 5 mL)で抽出した。有機液を合わせ、ブライン(1 x 5 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、減圧下で濃縮した。(R)-ベンジル 1-(5-ホルミル-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (50.2 mg、0.127ミリモル、定量的粗収量)を褐色の油として得た。さらに精製することなく次の工程に用いた。LC/MS (ESI) m/e 396.1 [(M+H)⁺、C₂₂H₂₆N₃O₄として計算値: 396.2]

40

【0217】

【化 6 7】



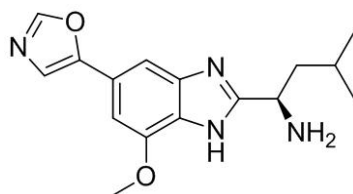
パート G：(R)-ベンジル 1-(7-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート

【0218】

(R)-ベンジル 1-(5-ホルミル-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (50.2 mg、0.127 ミリモル)、トシルメチルイソシアニド (24.80 mg、0.127 ミリモル) および炭酸カリウム (17.55 mg、0.127 ミリモル) のメタノール (1270 μ l) 中溶液を加熱して3.5時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、NaHCO₃ 飽和水溶液でクエンチさせ、EtOAc (3 x 5 mL) で抽出した。有機液を合わせ、ブライン (1 x 5 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中5%–50% EtOAc) に付して精製した。(R)-ベンジル (1-(7-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル) カルバマート (26 mg、0.059 ミリモル、収率46%) を無色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/e 435.1 [(M+H)⁺、C₂₄H₂₇N₄O₄として計算値：435.2]

【0219】

【化 6 8】



パート H：(R)-3-メチル-1-(5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

【0220】

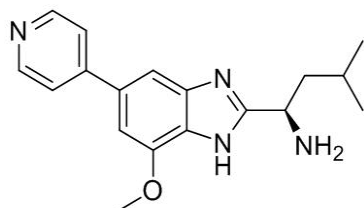
(R)-ベンジル 1-(7-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (24 mg、0.055 ミリモル)、アニソール (13.27 μ l、0.122 ミリモル) およびメタンスルホン酸 (126 μ l、1.933 ミリモル) のDCM (502 μ l) 中溶液を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相HPLC (20分間にわたって10%–70% MeOH/H₂O/0.1% TFAとする) に付して精製した。生成物をSCXカートリッジに通し、メタノール中2Mアンモニウムで溶出することで遊離塩基とした。(R)-3-メチル-1-(5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン (19 mg、0.069 ミリモル、収率70%) を黄色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm 7.91 (s, 1H)、7.50 (brs, 1H)、7.32 (s, 1H)、6.96 (s, 1H)、4.38 (dd, J=8.9、5.1 Hz, 1H)、4.04 (s, 3H)、1.88–2.02 (m, 1H)、1.72–1.86 (m, 1H)、1.66 (ddd, J=13.7、8.7、5.4 Hz, 1H)、0.99 (d, J=6.5 Hz, 3H)、0.96 (d, J=6.5 Hz, 3H)；LC/MS (ESI) m/e 301.2 [(M+H)⁺、C₁₆H₂₁N₄O₂として計算値：301.2]；HPLC (方法E)：t_R=4.38 分間；HPLC (方法F)：t_R=4.45 分間

【0221】

実施例 22

(R)-1-(7-メトキシ-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

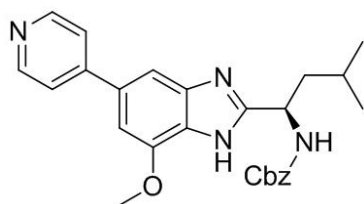
【化69】



10

【0222】

【化70】



パート A: (R)-ベンジル 1-(4-メトキシ-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート

20

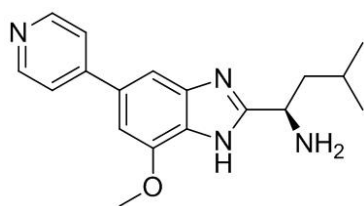
【0223】

密封式バイアルに、(R)-ベンジル 1-(6-ブロモ-4-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (87 mg、0.195ミリモル) (実施例 21 (パート D) など調製された)、炭酸カリウム (36.3 mg、0.585ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (2.56 mg、9.75マイクロモル) および 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)ピリジン (48.0 mg、0.234ミリモル) を添加した。該バイアルを密封し、N₂ を 5 分間バージした。ジオキササン (1671 μl) および水 (278 μl) を添加し、該バイアルに N₂ を 10 分間バージした。反応混合物を油浴中にて 90 °C で 12 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、珪藻土 (セライト (登録商標)) 床を通して濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 10% - 100% EtOAc) に付して精製した。(R)-ベンジル 1-(4-メトキシ-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (52 mg、0.111ミリモル、収率 57%) を無色の非晶質の固体として得た。LC/MS (ESI) m/e 445.2 [(M+H)⁺、C₂₆H₂₉N₄O₃ として計算値: 445.2]

30

【0224】

【化71】



40

パート B: (R)-1-(7-メトキシ-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【0225】

(R)-ベンジル 1-(4-メトキシ-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (49.3 mg、0.111ミリモル

50

)、アニソール(26.7 μ l、0.244ミリモル)およびメタンスルホン酸(252 μ l、3.89ミリモル)のDCM(1009 μ l)中溶液を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相HPLC(10%–70%MeOH/H₂O/0.1%TFA)に付して精製した。生成物をSCXカートリッジに通し、メタノール中2Mアンモニウムで溶出することで遊離塩基とし、(R)-1-(4-メトキシ-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン(32mg、0.101ミリモル、収率91%)を淡黄色の油として得た。¹H NMR(400MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm 8.64(d, J=4.8Hz, 2H)、7.54(d, J=5.0Hz, 2H)、7.46(brs, 1H)、6.92(s, 1H)、4.39(dd, J=8.8、5.3Hz, 1H)、4.04(s, 3H)、1.88–2.03(m, 1H)、1.73–1.88(m, 1H)、1.69(ddd, J=13.5、8.3、5.8Hz, 1H)、0.98(d, J=6.5Hz, 3H)、0.95(d, J=5.5Hz, 3H); LC/MS(ESI) m/e 311.2 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₃N₄Oとして計算値:311.2]; HPLC(方法E): t_R=2.93分間; HPLC(方法F): t_R=2.94分間

10

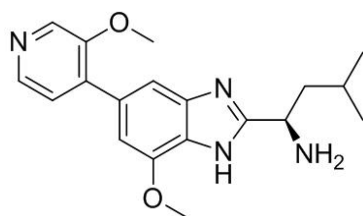
【0226】

実施例23

(R)-1-(7-メトキシ-5-(3-メトキシピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【化72】

20



【0227】

実施例22(パートAおよびB)に記載の方法と同様の方法にて、パートAにおいて3-メトキシピリジン-4-イルボロン酸を用いて標記化合物(0.0638g、0.184ミリモル、収率57%)を調製し、それを黄色の非晶質の固体として得た。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 8.33(s, 1H)、8.21(d, J=5.0Hz, 1H)、7.42(d, J=5.0Hz, 1H)、7.39(d, J=1.3Hz, 1H)、6.95(d, J=1.3Hz, 1H)、4.18(t, J=7.5Hz, 1H)、1.90–1.78(m, 1H)、1.77–1.67(m, 1H)、1.55(tq, J=13.5、6.7Hz, 1H)、0.97(d, J=6.5Hz, 3H)、0.91(d, J=6.5Hz, 3H); LC/MS(ESI) m/e 341.2 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₅N₄O₂として計算値:341.2]

30

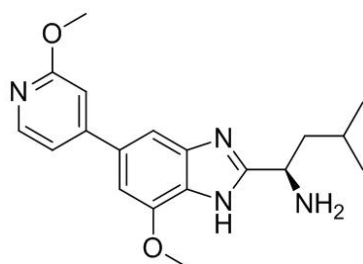
【0228】

実施例24

(R)-1-(7-メトキシ-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

40

【化73】



【0229】

50

実施例 22 (パート A および B) に記載の方法と同様の方法にて、パート A において 2-メトキシピリジン-4-イルボロン酸を用いて標記化合物 (0.0578 g、0.165 ミリモル、収率 42%) を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.14–8.09 (m, 1H)、7.43 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、7.23 (dd, J = 5.5、1.5 Hz, 1H)、7.04 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、7.00 (s, 1H)、4.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、4.03 (s, 3H)、3.94 (s, 3H)、1.88–1.78 (m, 1H)、1.77–1.67 (m, 1H)、1.56 (tq, J = 13.4、6.7 Hz, 1H)、0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 341.2 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₅N₄O₂として計算値: 341.2]

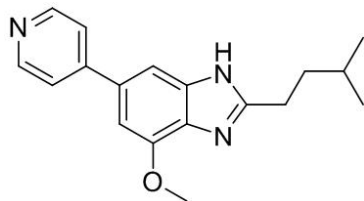
10

【0230】

実施例 25

2-イソペンチル-4-メトキシ-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

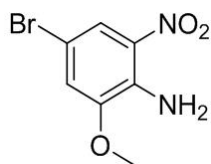
【化74】



20

【0231】

【化75】



パート A: 4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロアニリン

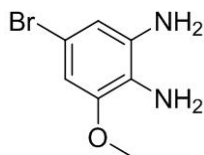
30

【0232】

2-メトキシ-6-ニトロアニリン (3 g、17.84 ミリモル) の窒素下の室温での乾燥 CH₂Cl₂ (60 mL) 中溶液に、NBS (4.13 g、23.19 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 EtOAc) に付して精製し、4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロアニリン (2.5 g、10.12 ミリモル、57%) を赤みがかった固体として得た。LC/MS (ESI) m/e 247.0、249.0 Br パターン [(M+H)⁺、C₇H₈BrN₂O₃として計算値: 247.0]

【0233】

【化76】



40

パート B: 5-ブロモ-3-メトキシベンゼン-1,2-ジアミン

【0234】

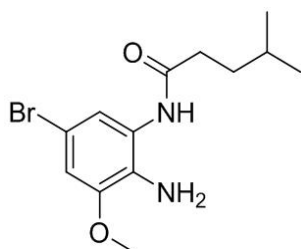
4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロアニリン (1.2 g、4.86 ミリモル) の窒素下の室温でのエタノール (50 mL) 中溶液に、塩化アンモニウム (1.039 g、19.43 ミリモル) および亜鉛粉末 (1.27 g、19.43 ミリモル) を添加した。反応混合物を

50

室温で12時間攪拌した。混合物を珪藻土（セライト（登録商標））床を通して濾過し、減圧下で濃縮し、5-ブロモ-3-メトキシベンゼン-1,2-ジアミン（0.98 g、4.51ミリモル、粗収率93%）を得た。その生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。LC/MS (ESI) m/e 217.0、219.0 Brパターン [(M+H)⁺、C₇H₁₀BrN₂Oとして計算値：217.0]

【0235】

【化77】



10

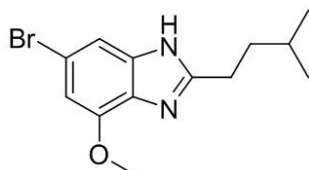
パートC：N-(2-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミド
【0236】

5-ブロモ-3-メトキシベンゼン-1,2-ジアミン（0.98 g、4.51ミリモル）、4-メチルペンタン酸（0.577 g、4.97ミリモル）およびHATU（2.58 g、6.77ミリモル）の0℃でのDMF（40 mL）中溶液に、DIEA（1.577 mL、9.03ミリモル）を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（97：3 DCM/MeOH）に付して精製し、N-(2-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミド（1.15 g、3.65ミリモル、収率81%）を得た。LC/MS (ESI) m/e 315.0、317.0 Brパターン [(M+H)⁺、C₁₃H₂₀BrN₂O₂として計算値：315.1]

20

【0237】

【化78】



30

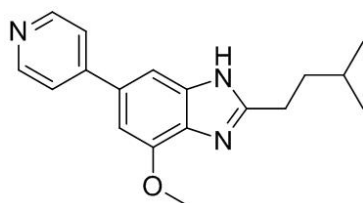
パートD：6-ブロモ-2-イソペンチル-4-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール
【0238】

N-(2-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシフェニル)-4-メチルペンタンアミド（1.15 g、3.65ミリモル）の酢酸（50 mL）中溶液を窒素雰囲気下の65℃で14時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー（ヘキサン中0-70% EtOAc）に付して精製した。必要とされるフラクションを濃縮し、6-ブロモ-2-イソペンチル-4-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（0.985 g、3.31ミリモル、収率91%）を得た。LC/MS (ESI) m/e 297.0、299.0 Brパターン [(M+H)⁺、C₁₃H₁₈N₂Oとして計算値：297.1]

40

【0239】

【化79】



50

パート E：2-イソペンチル-4-メトキシ-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]
イミダゾール

【0240】

バイアルに、6-ブromo-2-イソペンチル-4-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(0.3 g、1.009ミリモル)、炭酸カリウム(0.419 g、3.03ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.233 g、0.202ミリモル)およびピリジン-4-イルボロン酸(0.124 g、1.009ミリモル)を添加した。そのバイアルを密封し、N₂を5分間パージした。ジオキサン(10 mL)および水(2.5 mL)を添加し、該バイアルにN₂を10分間パージした。反応混合物を油浴中で14時間加熱した。混合物を室温に冷却し、珪藻土(セライト(登録商標))床を通して濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中15%–100% EtOAc)に付して精製した。2-イソペンチル-4-メトキシ-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(0.1627 g、0.540ミリモル、収率54%)を無色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.93(d, J=5.5 Hz, 2H)、8.49(d, J=5.5 Hz, 2H)、7.94(s, 1H)、7.59(s, 1H)、4.20(s, 3H)、3.27–3.15(m, 2H)、1.90–1.78(m, 2H)、1.69(tq, J=13.2、6.6 Hz, 1H)、1.02(d, J=6.5 Hz, 6H); LC/MS(ESI) m/e 296.2 [(M+H)⁺、C₁₃H₁₈N₂Oとして計算値: 296.2]

10

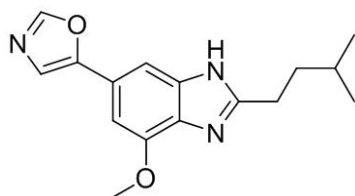
【0241】

20

実施例 26

5-(2-イソペンチル-4-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキサゾール

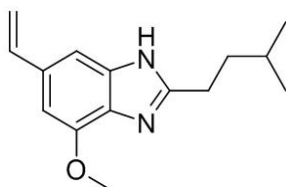
【化80】



30

【0242】

【化81】



パート A：2-イソペンチル-4-メトキシ-6-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【0243】

マイクロ波バイアルに、6-ブromo-2-イソペンチル-4-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(0.301 g、1.013ミリモル)(実施例25(パートD)などで調製された)、カリウムトリフルオロ(ビニル)ボラート(0.149 g、1.114ミリモル)および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)ジクロリド・ジクロロメタン複合体(0.083 g、0.101ミリモル)を入れ、次に密封してN₂を5分間パージした。2-プロパノール(8 mL)、水(4.0 mL)およびDIEA(0.531 mL、3.04ミリモル)を添加し、該バイアルにN₂を10分間パージした。混合物を油浴中の90℃で一夜(約14時間)加熱した。混合物を室温に冷却し、珪藻土(セライト(登録商標))床を通して濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中5%–40% EtOAc)に付して精製し、2-イソペンチル-4-メトキシ-6-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(0.196 g、0.802

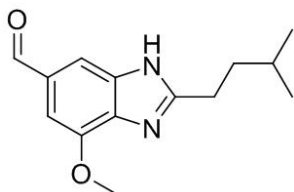
40

50

ミリモル、収率 79%) を得た。LC/MS (ESI) m/e 245.2 [(M+H)⁺、C₁₅H₂₁N₂O として計算値: 245.2]

【0244】

【化 82】



10

パート B: 2-イソペンチル-4-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルバルデヒド

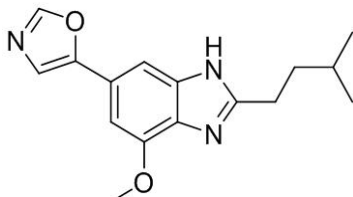
【0245】

2-イソペンチル-4-メトキシ-6-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.196 g、0.802 ミリモル) の 0℃でのジオキサン (15 mL) および水 (3.75 mL) 中溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (0.686 g、3.21 ミリモル)、酸化オスミウム (VII) (0.163 g、0.016 ミリモル) (2-メチル-2-プロパノール中 2.5%)、および 2,6-ルチジン (0.187 mL、1.604 ミリモル) を添加した。氷浴を取り外し、該溶液を、室温への加温に供しながら、一夜攪拌した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 5%–80% EtOAc) に付して精製し、2-イソペンチル-4-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルバルデヒド (0.096 g、0.390 ミリモル、粗収率 49%) を得た。その生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。LC/MS (ESI) m/e 247.2 [(M+H)⁺、C₁₄H₁₉N₂O₂ として計算値: 247.2]

20

【0246】

【化 83】



30

パート C: 5-(2-イソペンチル-4-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキサゾール

【0247】

2-イソペンチル-4-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルバルデヒド (0.096 g、0.390 ミリモル) の MeOH (20 mL) 中溶液に、TosMIC (0.076 g、0.390 ミリモル) および炭酸カリウム (0.057 g、0.409 ミリモル) を添加した。反応混合物を加熱して 3 時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (80 mL) を含有する分離漏斗に移した。水層を EtOAc (3 x 75 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (60 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0–80% EtOAc を用いる) に付して精製した。必要とされるフラクションを減圧下で濃縮し、5-(2-イソペンチル-4-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)オキサゾール (0.0513 g、0.176 ミリモル、収率 45%) を灰白色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.33 (s, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、7.43 (d, J = 1.3 Hz, 1H)、4.14 (s, 3H)、3.20–3.11 (m, 2H)、1.88–1.77 (m, 2H)、1.69 (tq, J = 13.3、6.6 Hz, 1H)、1.03 (d, J = 6.5 Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/e 286.2 [(M+H)⁺]

40

50

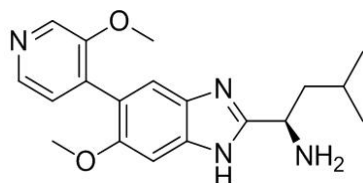
)⁺、C₁₆H₂₀N₃O₂として計算値：286.2]

【0248】

実施例 27

(R)-1-(6-メトキシ-5-(3-メトキシピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

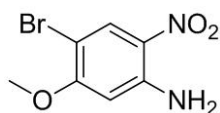
【化84】



10

【0249】

【化85】



パートA：4-ブロモ-5-メトキシ-2-ニトロアニリン

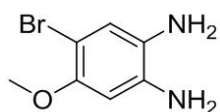
【0250】

5-メトキシ-2-ニトロアニリン(1.99 g、11.83ミリモル)の窒素下の室温での乾燥CH₂Cl₂(60 mL)中溶液に、NBS(2.74 g、15.39ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0-100% EtOAc)に付して精製した。4-ブロモ-5-メトキシ-2-ニトロアニリン(1.4 g、5.67ミリモル、収率48%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、CHLOROFORM-d) δ 8.35(s, 1H)、6.29(brs, 2H)、6.19(s, 1H)、3.92(s, 3H); LC/MS(ESI) m/e 247.1、249.1 Brパターン[(M+H)⁺、C₇H₈BrN₂O₃として計算値：247.0]

20

【0251】

【化86】



30

パートB：4-ブロモ-5-メトキシベンゼン-1,2-ジアミン

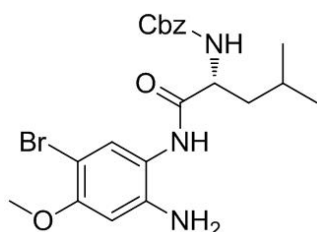
【0252】

4-ブロモ-5-メトキシ-2-ニトロアニリン(1.4 g、5.67ミリモル)の窒素下の室温でのエタノール(50 mL)中溶液に、塩化アンモニウム(1.213 g、22.67ミリモル)および亜鉛粉末(1.483 g、22.67ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を珪藻土(セライト(登録商標))床を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、4-ブロモ-5-メトキシベンゼン-1,2-ジアミン(1.23 g、5.67ミリモル、粗収率100%)を得た。その生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。LC/MS(ESI) m/e 217.1、219.1 Brパターン[(M+H)⁺、C₇H₁₀BrN₂Oとして計算値：217.0]

40

【0253】

【化 8 7】



パート C : (R) -ベンジル 1 - (2 -アミノ - 5 -ブロモ - 4 -メトキシフェニルアミノ) - 4 -メチル - 1 - オキソペンタン - 2 -イルカルバマート

10

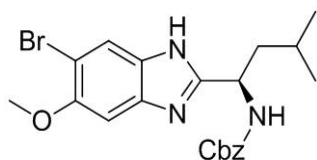
【 0 2 5 4】

4 -ブロモ - 5 -メトキシベンゼン - 1 , 2 -ジアミン (5 . 6 g 、 2 5 . 8 ミリモル) 、 (R) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 -メチルペンタン酸 (7 . 5 3 g 、 2 8 . 4 ミリモル) および H A T U (1 4 . 7 1 g 、 3 8 . 7 ミリモル) の 0 ° C で の D M F (1 0 0 m L) 中溶液に、 D I E A (9 . 0 1 m L 、 5 1 . 6 ミリモル) を添加した。混合物を 0 ° C で 1 . 5 時間攪拌した。反応混合物を E t O A c (1 0 0 m L) で希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (3 x 5 0 m L) およびブライン (3 x 5 0 m L) で洗浄した。有機液を乾燥 (M g S O ₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮して (R) -ベンジル 1 - (2 -アミノ - 5 -ブロモ - 4 -メトキシフェニルアミノ) - 4 -メチル - 1 - オキソペンタン - 2 -イルカルバマート (1 1 . 9 8 g 、 2 5 . 8 ミリモル、粗収率 1 0 0 %) を得た。生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。L C / M S (E S I) m / e 4 6 4 . 1 、 4 6 6 . 1 B r パターン [(M + H) ⁺ 、 C ₂₁ H ₂₇ B r N ₃ O ₄ として計算値 : 4 6 4 . 0]

20

【 0 2 5 5】

【化 8 8】



パート D : (R) -ベンジル 1 - (6 -ブロモ - 5 -メトキシ - 1 H -ベンゾ [d] イミダゾール - 2 -イル) - 3 -メチルブチルカルバマート

30

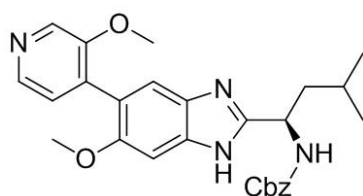
【 0 2 5 6】

(R) -ベンジル 1 - (2 -アミノ - 5 -ブロモ - 4 -メトキシフェニルアミノ) - 4 -メチル - 1 - オキソペンタン - 2 -イルカルバマート (1 1 . 9 8 g 、 2 5 . 8 ミリモル) の酢酸 (1 5 0 m L) 中溶液を窒素雰囲気下の 6 5 ° C で 2 日間 にわたって加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 - 7 0 % E t O A c) に付して精製し、 (R) -ベンジル 1 - (6 -ブロモ - 5 -メトキシ - 1 H -ベンゾ [d] イミダゾール - 2 -イル) - 3 -メチルブチルカルバマート (7 . 5 5 g 、 1 6 . 9 2 ミリモル、収率 6 6 %) を得た。L C / M S (E S I) m / e 4 4 6 . 0 、 4 4 8 . 0 B r パターン [(M + H) ⁺ 、 C ₂₁ H ₂₅ B r N ₃ O ₃ として計算値 : 4 4 6 . 1]

40

【 0 2 5 7】

【化 8 9】



パート E : (R) -ベンジル 1 - (6 -メトキシ - 5 - (3 -メトキシピリジン - 4 -イル) -

50

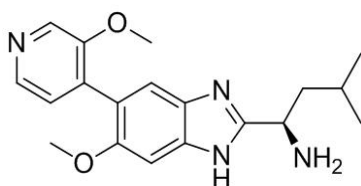
1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - 3-メチルブチルカルバマート
【0258】

バイアルに、(R)-ベンジル 1-(6-ブロモ-5-メトキシ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - 3-メチルブチルカルバマート (0.3 g、0.672ミリモル)、炭酸カリウム (0.279 g、2.016ミリモル)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.155 g、0.134ミリモル) および 3-メトキシピリジン-4-イルボロン酸 (0.103 g、0.672ミリモル) を添加した。該バイアルを密封し、N₂ を5分間バージした。ジオキサン (10 mL) および水 (2.5 mL) を添加し、該バイアルに N₂ を10分間バージした。その混合物を油浴中にて一夜14時間加熱した。該混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中15-100% EtOAc) に付して精製し、(R)-ベンジル 1-(6-メトキシ-5-(3-メトキシピリジン-4-イル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - 3-メチルブチルカルバマート (0.169 g、0.356ミリモル、収率53%) を得た。LC/MS (ESI) m/e 475.2 [(M+H)⁺、C₂₇H₃₁N₄O₄として計算値：475.2]

10

【0259】

【化90】



20

パート F：(R)-1-(6-メトキシ-5-(3-メトキシピリジン-4-イル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - 3-メチルブタン-1-アミン

【0260】

(R)-ベンジル 1-(6-メトキシ-5-(3-メトキシピリジン-4-イル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - 3-メチルブチルカルバマート (0.169 g、0.356ミリモル) の窒素下の室温でのジクロロメタン (10 mL) 中溶液に、アニソール (0.085 g、0.783ミリモル) およびメタンスルホン酸 (1.198 g、12.46ミリモル) を添加した。反応混合物を窒素下の室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相プレパラティブ HPLC (水/メタノール/0.1% TFA) に付して精製し、生成物を TFA 塩として得た。その材料をイオン交換カラム (フェノメネクス (Phenomenex) 社製のストラタ (Strata) - X - C - 33 μm ポリメリックストロングカチオン (Polymeric Strong Cation)) に通し、水 (10 mL) で、次にメタノール (10 mL) で洗浄し、つづいて生成物をメタノール性アンモニア (10 mL、メタノール中 2 M) で溶出した。溶媒を濃縮して (R)-1-(6-メトキシ-5-(3-メトキシピリジン-4-イル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - 3-メチルブタン-1-アミン (0.056 g、0.159ミリモル、収率45%) を無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.30 (s, 1H)、8.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、7.39 (s, 1H)、7.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、7.19 (s, 1H)、4.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H)、3.83 (s, 3H)、3.79 (s, 3H)、2.05-1.89 (m, 1H)、1.80 (dt, J = 13.7、7.1 Hz, 1H)、1.58 (tq, J = 13.5、6.7 Hz, 1H)、1.00 (d, J = 6.5 Hz, 3H)、0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/e 341.2 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₅N₄O₂として計算値：341.2]

30

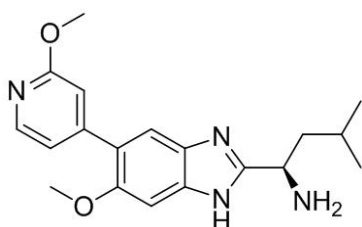
40

【0261】

実施例 28

(R)-1-(6-メトキシ-5-(2-メトキシピリジン-4-イル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - 3-メチルブタン-1-アミン

【化 9 1】



【0 2 6 2】

実施例 27 に記載の方法と同様の方法にて、パート E において 3-メトキシピリジン-4-
 -イルボロン酸を用いて標記化合物 (0.0506 g、0.146 ミリモル、収率 35%)
 を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、メタノ
 ール-d₄) δ 8.05 (dd, J = 5.4、0.6 Hz, 1H)、7.47 (s, 1H)
 、7.16 (s, 1H)、7.08 (dd, J = 5.5、1.5 Hz, 1H)、6.92 (d
 d, J = 1.5、0.5 Hz, 1H)、4.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H)、3.90 (s, 3H)、3.81 (s, 3H)、1.88–1.78 (m, 1H)、1.77–1.67
 (m, 1H)、1.59 (tq, J = 13.4、6.6 Hz, 1H)、0.97 (d, J = 6
 .5 Hz, 3H)、0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e
 341.2 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₅N₄O₂として計算値: 341.2]

10

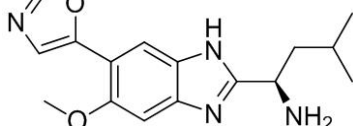
【0 2 6 3】

実施例 29

(R)-1-(5-メトキシ-6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

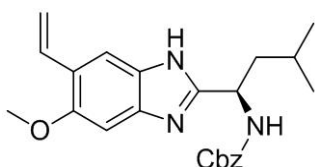
20

【化 9 2】



【0 2 6 4】

【化 9 3】



30

パート A: (S)-ベンジル 3-メチル-1-(6-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチルカルバマート

【0 2 6 5】

マイクロ波バイアルに、(S)-ベンジル 1-(6-ブromo-1H-ベンゾ[d]イミダ
 ズール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (0.365 g、0.877 ミリモル) (実
 施例 26 (パート D) など調製された)、カリウム トリフルオロ (ビニル) ボラ
 ート (0.129 g、0.964 ミリモル) および 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) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 (0.072 g、0.08
 8 ミリモル) を入れ、次に密封し、N₂ を 5 分間バージした。2-プロパノール (10 m
 L)、水 (5.0 mL) および DIEA (0.459 mL、2.63 ミリモル) を添加し、
 該バイアルに N₂ を 10 分間バージした。その混合物を油浴中にて 90 °C で一夜加熱した
 。混合物を室温に冷却し、珪藻土 (セライト (登録商標)) 床を通して濾過し、減圧下で
 濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 5%–40% EtOAc)
 に付して精製し、(S)-ベンジル 3-メチル-1-(6-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミ
 ダゾール-2-イル)ブチルカルバマート (0.23 g、0.619 ミリモル、収率 71%)
 を得た。LC/MS (ESI) m/e 394.2 [(M+H)⁺、C₂₃H₂₈N₃O

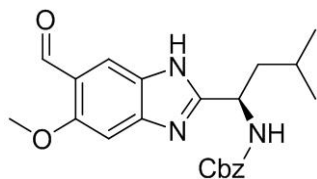
40

50

3として計算値：394.2]

【0266】

【化94】



パートB：(R)-ベンジル 1-(6-ホルミル-5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート

10

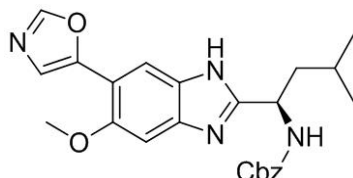
【0267】

(R)-ベンジル 1-(5-メトキシ-6-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (0.201 g、0.511ミリモル) の0℃でのジオキサン (15 mL) および水 (3.75 mL) 中溶液に、酸化オスミウム (V I I I) (0.104 g、10.22マイクロモル) (2-メチル-2-プロパノール中2.5%)、過ヨウ素酸ナトリウム (0.437 g、2.043ミリモル) および2,6-ルチジン (0.119 mL、1.022ミリモル) を添加した。氷浴を取り外し、その溶液を、室温への加温に供しながら、2.5時間攪拌した。濃縮した残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中5%–80% EtOAc) に付して精製し、(R)-ベンジル 1-(6-ホルミル-5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (0.191 g、0.483ミリモル、収率95%) を得た。LC/MS (ESI) m/e 396.2 [(M+H)⁺、C₂₂H₂₆N₃O₄として計算値：396.2]

20

【0268】

【化95】



パートC：(R)-ベンジル 1-(5-メトキシ-6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート

30

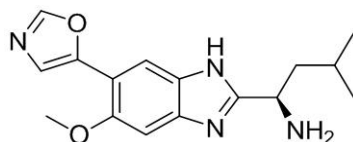
【0269】

(R)-ベンジル 1-(6-ホルミル-5-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (0.191 g、0.483ミリモル) のMeOH (20 mL) 中溶液に、TosMIC (0.094 g、0.483ミリモル) および炭酸カリウム (0.070 g、0.507ミリモル) を添加した。反応混合物を加熱して3時間還流させ、次に室温に冷却した。混合物をNaHCO₃飽和水溶液 (80 mL) を含有する分離漏斗に移した。水層をEtOAc (3 x 75 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (60 mL) で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中0–80% EtOAc) に付して精製し、(R)-ベンジル 1-(5-メトキシ-6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (0.159 g、0.366ミリモル、収率76%) を得た。LC/MS (ESI) m/e 435.2 [(M+H)⁺、C₂₄H₂₇N₄O₄として計算値：435.2]

40

【0270】

【化96】



50

パートD：(R)-1-(5-メトキシ-6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【0271】

(R)-ベンジル 1-(5-メトキシ-6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート(0.159 g、0.366ミリモル)の窒素下の室温でのジクロロメタン(10 mL)中溶液に、アニソール(0.087 g、0.805ミリモル)およびメタンスルホン酸(1.231 g、12.81ミリモル)を添加した。反応混合物を窒素下の室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相プレパラティブHPLC(水/MeOH+0.1% TFA)に付して精製し、生成物をTFA塩として得た。該生成物をイオン交換カラム(フェノメネクス社製のストラターX-C-33 μ m ポリメリックストロングカチオン)に通し、水(10 mL)で、次にメタノール(10 mL)で洗浄し、つづいて該生成物をメタノール性アンモニア(10 mL、メタノール中2 M)で溶出した。溶媒を濃縮して除去し、(R)-1-(5-メトキシ-6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン(0.0403 g、0.131ミリモル、収率36%)を得た。¹H NMR(400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.21(s, 1H)、7.91(s, 1H)、7.49(s, 1H)、7.18(s, 1H)、4.17(t, J=7.4 Hz, 1H)、3.99(s, 3H)、1.88-1.78(m, 1H)、1.77-1.68(m, 1H)、1.60(tq, J=13.4、6.7 Hz, 1H)、0.98(d, J=6.5 Hz, 3H)、0.93(d, J=6.5 Hz, 3H); LC/MS(ESI) m/e 301.2 [(M+H)⁺、C₁₆H₂₁N₄O₂として計算値：301.2]

10

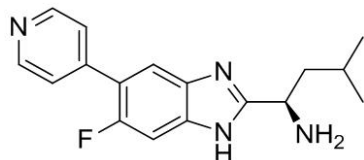
20

【0272】

実施例30

(R)-1-(6-フルオロ-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【化97】



30

【0273】

実施例1に記載の方法と同様の方法にて、パートAにおいて4-ブロモ-5-フルオロベンゼン-1,2-ジアミンを用いて標記化合物(0.0889 g、0.292ミリモル、収率93%)を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.64-8.53(m, 2H)、7.69(d, J=6.8 Hz, 1H)、7.65-7.60(m, 2H)、7.39(d, J=11.0 Hz, 1H)、4.21(t, J=7.4 Hz, 1H)、1.88-1.78(m, 1H)、1.77-1.69(m, 1H)、1.62(tq, J=13.3、6.7 Hz, 1H)、0.98(d, J=6.5 Hz, 3H)、0.94(d, J=6.5 Hz, 3H); LC/MS(ESI) m/e 299.2 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₀FN₄として計算値：299.2]

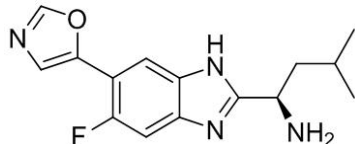
40

【0274】

実施例31

(R)-1-(5-フルオロ-6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【化98】



50

【0275】

実施例4に記載の方法と同様の方法にて、標記化合物(0.0108g、0.036ミリモル、収率8%)を黄色の非晶質の固体として得た。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 8.31(s, 1H)、7.94(d, J=6.3Hz, 1H)、7.45(d, J=4.5Hz, 1H)、7.41(d, J=11.3Hz, 1H)、4.20(t, J=7.5Hz, 1H)、1.88-1.79(m, 1H)、1.78-1.69(m, 1H)、1.61(tt, J=13.3、6.7Hz, 1H)、0.99(d, J=6.5Hz, 3H)、0.95(d, J=6.5Hz, 3H); LC/MS(ESI) m/e 289.2 [(M+H)⁺、C₁₅H₁₈FN₄Oとして計算値: 289.2]

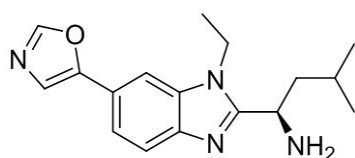
【0276】

10

実施例32

(R)-1-(1-エチル-6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

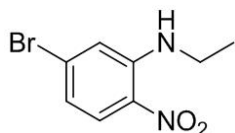
【化99】



【0277】

20

【化100】



パートA: 5-ブロモ-N-エチル-2-ニトロアニリン

【0278】

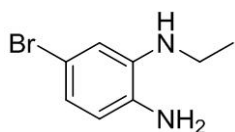
4-ブロモ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン(5.1g、23.18ミリモル)、エタンアミン・HCl(1.890g、23.18ミリモル)およびDIEA(8.10mL、46.4ミリモル)のDMA(25.8mL)中溶液を80℃で19時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc(3x20mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(3x15mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。5-ブロモ-N-エチル-2-ニトロアニリン(5.1g、19.77ミリモル、収率85%)を得、さらに精製することなく次の工程に用いた。¹H NMR(400MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm 8.03(d, J=9.0Hz, 1H)、7.97(brs, 1H)、7.02(d, J=1.8Hz, 1H)、6.76(dd, J=9.3、2.0Hz, 1H)、3.34(qd, J=7.2、5.0Hz, 2H)、1.39(t, J=7.3Hz, 3H); LC/MS(ESI) m/e 245.0、247.0 Brパターン [(M+H)⁺、C₈H₁₀BrN₂O₂として計算値: 245.0]

30

【0279】

40

【化101】



パートB: 5-ブロモ-N1-エチルベンゼン-1,2-ジアミン

【0280】

5-ブロモ-N-エチル-2-ニトロアニリン(4.85g、19.77ミリモル)、鉄粉(4.77g、85ミリモル)および塩化カリウム(0.189g、1.700ミリモル)のEtOH(198mL)および水(49.4mL)中溶液を加熱して12時間還流させた

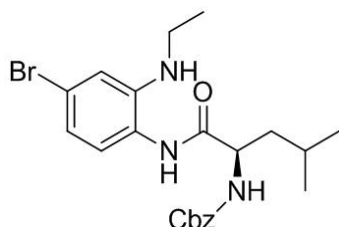
50

。該混合物を珪藻土（セライト（登録商標））床を通して濾過し、鉄を除去し、次に水でクエンチさせ、EtOAc（3 x 75 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（1 x 50 mL）で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。5-ブロモ-N1-エチルベンゼン-1,2-ジアミン（4.25 g、19.77ミリモル、粗収率100%）を褐色の半固体として得た。さらに精製することなく次の工程に用いた。¹H NMR（400 MHz、CHLOROFORM-d） δ ppm 6.76（dd, J = 8.0、2.0 Hz, 1H）、6.74（d, J = 2.0 Hz, 1H）、6.58（d, J = 8.0 Hz, 1H）、3.30（br s, 3H）、3.13（q, J = 7.2 Hz, 2H）、1.31（t, J = 7.2 Hz, 3H）；LC/MS（ESI）m/e 215.0、217.0 Brパターン〔（M+H）⁺、C₈H₁₂BrN₂として計算値：215.0〕

10

【0281】

【化102】



パートC：（R）-ベンジル 1-（（4-ブロモ-2-（エチルアミノ）フェニル）アミノ）-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル）カルバマート

20

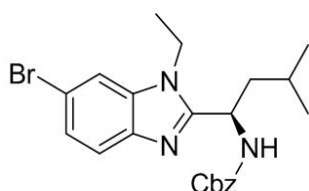
【0282】

5-ブロモ-N1-エチルベンゼン-1,2-ジアミン（4.25 g、19.77ミリモル）、（R）-2-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）-4-メチルペンタン酸（5.25 g、19.77ミリモル）および2-（1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート（V）（7.50 g、19.77ミリモル）の0℃でのDMF（15.2 mL）中溶液に、DIEA（790 μ l、4.52ミリモル）を加え、該溶液を0℃で12時間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（15 mL）でクエンチさせ、EtOAc（3 x 15 mL）で抽出した。有機液を合わせ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（2 x 15 mL）、ブライン（3 x 15 mL）で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。（R）-ベン

30

【0283】

【化103】



40

パートD：（R）-ベンジル 1-（6-ブロモ-1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-3-メチルブチルカルバマート

【0284】

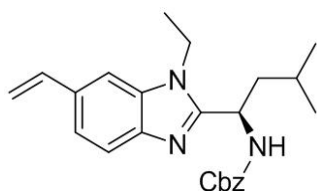
（R）-ベンジル 1-（4-ブロモ-2-（エチルアミノ）フェニルアミノ）-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバマート（9 g、19.46ミリモル）の酢酸（50 mL）中溶液を窒素雰囲気下の65℃で12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0-70% EtOAc）に付して精製した。必要とされるフラクションを濃縮し、（R）-ベンジル 1-（6-ブロモ-1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-3-メチルブチルカルバマ

50

ート (5.44 g、12.24ミリモル、収率63%)を灰白色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/e 444.0、446.0 Brパターン [(M+H)⁺、C₂₂H₂₇BrN₃O₂として計算値：444.1]

【0285】

【化104】



10

パートE：(R)-ベンジル 1-(1-エチル-6-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート

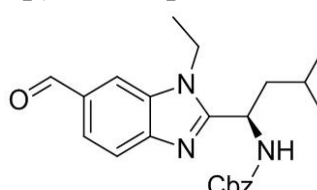
【0286】

(R)-ベンジル 1-(6-ブromo-1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (0.5 g、1.125ミリモル)、2,4,6-トリビニルシクロトリボロキサン・ピリジン複合体 (0.271 g、1.125ミリモル) および炭酸水素ナトリウム (0.189 g、2.25ミリモル) のトルエン (10 mL) および EtOH (2.5 mL) 中溶液を密封し、N₂を10分間パージした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.065 g、0.056ミリモル)を添加し、該溶液を95℃で2.5時間加熱した。溶液を室温に冷却し、水で希釈した。混合物を EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。有機液を合わせ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (2 x 10 mL)、ブライン (3 x 10 mL) で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中5%–40% EtOAc) に付して精製した。(R)-ベンジル 1-(1-エチル-6-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (0.311 g、0.794ミリモル、収率71%)を無色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/e 392.1 [(M+H)⁺、C₂₄H₃₀N₃O₂として計算値：392.2]

20

【0287】

【化105】



30

パートF：(R)-ベンジル 1-(1-エチル-6-ホルミル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート

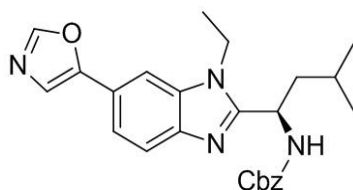
【0288】

(R)-ベンジル 1-(1-エチル-6-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (0.311 g、0.794ミリモル) の0℃でのジオキサン (10 mL) および水 (2.5 mL) 中溶液に、2,6-ルチジン (0.185 mL、1.589ミリモル)、四酸化オスミウム (0.162 g、0.016ミリモル) (2-メチル-2-プロパノール中2.5%) および過ヨウ素酸ナトリウム (0.680 g、3.18ミリモル)を添加した。氷浴を取り外し、該溶液を、室温への加温に供しながら、2.5時間攪拌した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中5%–80% EtOAc) に付して精製し、(R)-ベンジル 1-(1-エチル-6-ホルミル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (0.281 g、0.714ミリモル、収率90%)を無色のフィルムとして得た。LC/MS (ESI) m/e 394.2 [(M+H)⁺、C₂₃H₂₈N₃O₃として計算値：394.2]

40

【0289】

【化106】



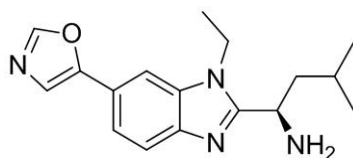
パートG：(R)-ベンジル 1-(1-エチル-6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート

【0290】

(R)-ベンジル 1-(1-エチル-6-ホルミル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (0.281 g、0.714ミリモル) のメタノール (30 mL) 中溶液に、TosMIC (0.139 g、0.714ミリモル) および炭酸カリウム (0.104 g、0.750ミリモル) を添加した。反応混合物を加熱して3時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (80 mL) を含有する分離漏斗に移した。水層をEtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (60 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相プレパラティブHPLC (溶媒A：90%水、10%メタノール、0.1% TFA：溶媒B：10%水、90%メタノール、0.1% TFA) に付して精製した。必要とされるフラクションを濃縮し、(R)-ベンジル 1-(1-エチル-6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (0.212 g、0.490ミリモル、収率69%) を無色のフィルムとして得た。LC/MS (ESI) m/e 433.2 [(M+H)⁺、C₂₅H₂₉N₄O₃として計算値：433.2]

【0291】

【化107】



パートH：(R)-1-(1-エチル-6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【0292】

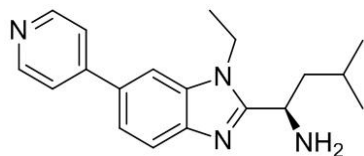
(R)-ベンジル 1-(1-エチル-6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (0.212 g、0.490ミリモル) の窒素下のMeOH (40 mL) 中溶液に、Pd/C (0.052 g、0.490ミリモル) を添加した。フラスコに水素をパージし、水素のバルーン下で2時間攪拌した。反応混合物をガラスフィルターを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣を逆相プレパラティブHPLC (溶媒A：90%水、10%メタノール、0.1% TFA：溶媒B：10%水、90%メタノール、0.1% TFA) に付して精製した。必要とされるフラクションを濃縮し、(R)-1-(1-エチル-6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン・2TFA (0.031 g、0.058ミリモル、収率12%) を得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.29 (s, 1H)、7.99 (d, J=1.0 Hz, 1H)、7.81-7.76 (m, 1H)、7.74-7.69 (m, 1H)、7.59 (s, 1H)、4.57-4.34 (m, 3H)、2.14-2.05 (m, 1H)、2.05-1.95 (m, 1H)、1.68 (tq, J=13.3、6.7 Hz, 1H)、1.52 (t, J=7.2 Hz, 3H)、1.03 (d, J=5.5 Hz, 3H)、1.01 (d, J=5.5 Hz, 3H)；LC/MS (ESI) m/e 299.2 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₃N₄Oとして計算値：299.2]；HPLC (方法G)：t_R = 7.38 分間

【0293】

実施例 33

(R)-1-(1-エチル-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

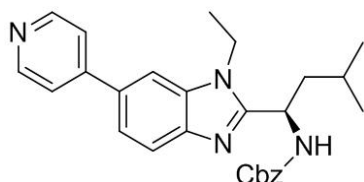
【化108】



10

【0294】

【化109】



パート A: (R)-ベンジル 1-(1-エチル-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート

【0295】

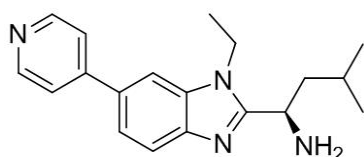
20

マイクロ波バイアルに、(R)-ベンジル 1-(6-ブromo-1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (2.1 g、4.73ミリモル) (実施例 32 (パート D) など調製された)、炭酸カリウム (0.879 g、14.18ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (62 mg、0.236ミリモル) および 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)ピリジン (1.163 g、5.67ミリモル) を添加した。バイアルを密封し、N₂ を 5 分間バージした。ジオキサン (27 mL) および水 (4.5 mL) を添加し、該バイアルに N₂ を 10 分間バージした。マイクロ波にて 110 °C で 4 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、珪藻土 (セライト (登録商標)) 床を通して濾過した。濃縮した残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 10%–100% EtOAc) に付して精製し、(R)-ベンジル 1-(1-エチル-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (620 mg、1.33ミリモル、収率 28%) を灰白色の非晶質の固体として得た。LC/MS (ESI) m/e 443.1 [(M+H)⁺、C₂₇H₃₁N₄O₂として計算値: 443.2]

30

【0296】

【化110】



40

パート B: (R)-1-(1-エチル-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【0297】

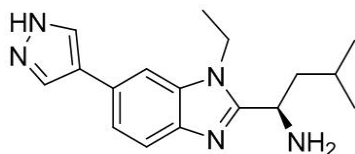
(R)-ベンジル 1-(1-エチル-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (620 mg、1.401ミリモル)、アニソール (337 μl、3.08ミリモル) およびメタンスルホン酸 (5.46 mL、84.0ミリモル) の DCM (12.7 mL) 中溶液を室温で 12 時間攪拌した。その粗材料を逆相 HPLC (10%–70% MeOH/H₂O/0.1% TFA) に付して精製した。該生成物を遊離塩基とし、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (20 mL) でクエンチさ

50

せ、酢酸エチル（3 x 10 mL）で抽出した。有機液を合わせ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（2 x 15 mL）およびブライン（1 x 15 mL）で洗浄し、乾燥（MgSO₄）させ、濾過し、減圧下で濃縮した。（R）-1-（1-エチル-6-（ピリジン-4-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-3-メチルブタン-1-アミン（360 mg、1.132ミリモル、収率81%）を灰白色の非晶質の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、CHLOROFORM-d） δ ppm 8.61–8.67（m, 2H）、7.81（dd, J = 8.3、0.5 Hz, 1H）、7.57（d, J = 1.3 Hz, 1H）、7.53–7.56（m, 2H）、7.52（dd, J = 8.3、1.8 Hz, 1H）、4.25–4.42（m, 2H）、4.21（t, J = 6.9 Hz, 1H）、1.77–1.89（m, 3H）、1.73（br s, 2H）、1.49（t, J = 7.3 Hz, 3H）、0.98（d, J = 2.8 Hz, 3H）、0.97（d, J = 2.8 Hz, 3H）；LC/MS（ESI）m/e 309.1 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₅N₄として計算値：309.2]；HPLC（方法E）：t_R = 3.62分間；HPLC（方法F）：t_R = 3.68分間【0298】

実施例 3 4

（R）-1-（1-エチル-6-（1H-ピラゾール-4-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-3-メチルブタン-1-アミン
【化111】



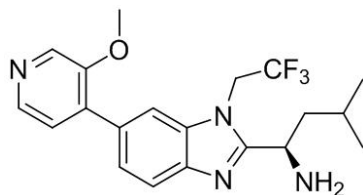
【0299】

実施例 3 3に記載の方法と同様の方法にて、パートAにおいて4-ピラゾールボロン酸を用いて標記化合物（37 mg、6.90マイクロモル、収率3%）を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、メタノール-d₄） δ 8.07（m, 2H）、7.82（d, J = 0.8 Hz, 1H）、7.69（d, J = 8.0 Hz, 1H）、7.61–7.55（m, 1H）、4.87–4.81（m, 1H）、4.55–4.33（m, 2H）、2.17–2.06（m, 1H）、2.04–1.94（m, 1H）、1.74–1.61（m, 1H）、1.52（t, J = 7.2 Hz, 3H）、1.02（app t, J = 6.9 Hz, 6H）；LC/MS（ESI）m/e 298.2 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₄N₅として計算値：298.2]

【0300】

実施例 3 5

（R）-1-（6-（3-メトキシピリジン-4-イル）-1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-3-メチルブタン-1-アミン
【化112】



【0301】

実施例 3 2（パートA–D）に記載の方法と同様の方法にて、パートAにおいて2,2,2-トリフルオロエチルアミンを用い、そして実施例 3 3（パートAおよびB）にて、パートAにおいて3-メトキシピリジン-4-イルボロン酸を用いて標記化合物（0.0373 g、0.093ミリモル、収率43%）を調製し、それを淡褐色の非晶質の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、メタノール-d₄） δ 8.39（s, 1H）、8.2

6 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H)、7.88 (s, 1H)、7.74 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H)、7.56 (dd, $J = 8.5$ 、 1.5 Hz , 1H)、7.47 (d, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H)、5.47–5.32 (m, 1H)、5.23 (dq, $J = 16.8$ 、 8.6 Hz , 1H)、4.33 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H)、3.95 (s, 3H)、1.90 (dt, $J = 7.7$ 、 5.8 Hz , 2H)、1.86–1.75 (m, 1H)、1.00 (app t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 6H) ; LC/MS (ESI) m/e 393.2 [(M+H)⁺、C₂₀H₂₄F₃N₄Oとして計算値：393.2]

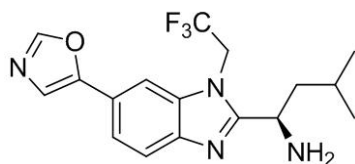
【0302】

実施例 36

(R)-3-メチル-1-(6-(オキサゾール-5-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

10

【化113】



【0303】

実施例 32に記載の方法と同様の方法にて、パートAにおいて2,2,2-トリフルオロエチルアミンを用いて標記化合物(10mg、0.028ミリモル、収率90%)を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR(400MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm 7.95 (s, 1H)、7.80 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.61 (dd, $J = 8.4$ 、 1.6 Hz , 1H)、7.39 (s, 1H)、5.30–5.45 (m, 1H)、4.78–4.93 (m, 1H)、4.20–4.27 (m, 1H)、1.95–2.06 (m, 1H)、1.81–1.91 (m, 2H)、1.74 (br s, 2H)、1.02 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3H)、1.00 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 3H) ; ¹⁹F NMR(376MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm -69.63 (s, 3F) ; LC/MS (ESI) m/e 353.2 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₀F₃N₄Oとして計算値：353.2] ; HPLC(方法E) : t_R = 5.92分間 ; HPLC(方法F) : t_R = 5.88分間

20

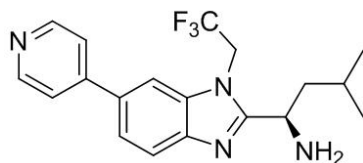
30

【0304】

実施例 37

(R)-3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

【化114】



40

【0305】

実施例 32(パートA-D)に記載の方法と同様の方法にて、パートAにおいて2,2,2-トリフルオロエチルアミンを用い、そして実施例 33(パートAおよびB)にてパートAにおいてピリジン-4-イルボロン酸を用いて標記化合物(33mg、0.089ミリモル、収率63%)を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR(400MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm 8.67 (dd, $J = 4.5$ 、 1.5 Hz , 2H)、7.85 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.58 (dd, $J = 8.4$ 、 1.6 Hz , 1H)、7.55 (dd, $J = 4.5$ 、 1.5 Hz , 2H)、5.31–5.49 (m, 1H)、4.78–4.96 (m, 1H)、4.24 (dd, $J = 8.2$ 、 5.6 Hz , 1H)、1.96–2.06 (m, 1H)、1.80–1.92 (m

50

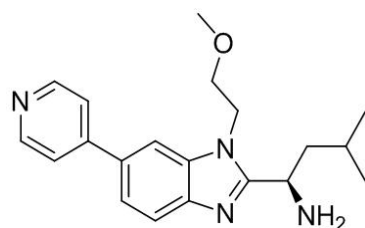
, 2 H)、1.67 (brs, 2 H)、1.01 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H)、0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 3 H); ^{19}F NMR (376 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm -69.59 (s, 3 F); LC/MS (ESI) m/e 363.2 [($M+H$) $^+$ 、 $C_{19}H_{22}F_3N_4$ として計算値: 363.2]; HPLC (方法E): $t_R = 4.02$ 分間; HPLC (方法F): $t_R = 4.01$ 分間

【0306】

実施例 38

(R)-1-(1-(2-メトキシエチル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【化115】



【0307】

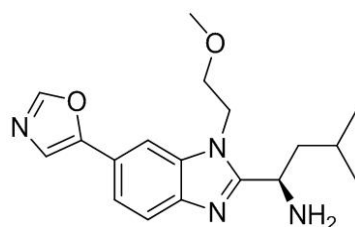
実施例 32 (パート A-D) に記載の方法と同様の方法にて、パート A において 2-メトキシエタンアミンを用い、そして実施例 33 (パート A および B) にて、パート A においてピリジン-4-イルボロン酸を用いて標記化合物 (56 mg、0.162 ミリモル、収率 70%) を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 8.61-8.69 (m, 2 H)、7.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H)、7.50-7.61 (m, 4 H)、4.39-4.56 (m, 2 H)、4.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H)、3.71-3.79 (m, 2 H)、3.30 (s, 3 H)、1.74-1.95 (m, 5 H)、0.98 (d, $J = 1.3$ Hz, 3 H)、0.97 (d, $J = 1.0$ Hz, 3 H); LC/MS (ESI) m/e 339.1 [($M+H$) $^+$ 、 $C_{20}H_{27}N_4O$ として計算値: 339.2]; HPLC (方法E): $t_R = 3.72$ 分間; HPLC (方法F): $t_R = 3.90$ 分間

【0308】

実施例 39

(R)-1-(1-(2-メトキシエチル)-6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【化116】



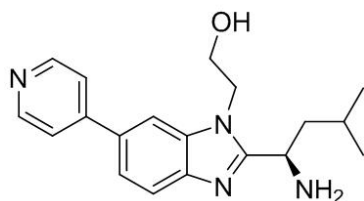
【0309】

実施例 32 に記載の方法と同様の方法にて、パート A において 2-メトキシエタンアミンを用いて標記化合物 (0.0647 g、0.193 ミリモル、収率 94%) を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.26 (s, 1 H)、7.94-7.88 (m, 1 H)、7.74-7.61 (m, 2 H)、7.56-7.52 (m, 1 H)、4.64-4.48 (m, 2 H)、4.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H)、3.77 (t, $J = 4.9$ Hz, 2 H)、3.29 (s, 3 H)、1.94 (dt, $J = 13.7, 7.0$ Hz, 1 H)、1.85-1.63 (m, 2 H)、0.98 (d, $J = 5.5$ Hz, 3 H)、0.96 (d, $J = 5.5$ Hz, 3 H); LC/MS (ESI) m/e 329.1 [($M+H$) $^+$ 、 $C_{18}H_{25}N_4O_2$ として計算値: 329.2]

【0310】

実施例 40

(R)-2-(2-(1-アミノ-3-メチルブチル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ
[d]イミダゾール-1-イル)エタノール
【化117】



10

【0311】

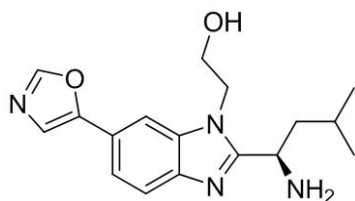
実施例 32 (パート A-D) に記載の方法と同様の方法にて、パート A において 2-アミノエタノールを用い、そして実施例 33 (パート A および B) にて、パート A においてピリジン-4-イルボロン酸を用いて標記化合物 (59 mg、0.167 ミリモル、収率 32%) を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm 8.48–8.76 (m, 2H)、7.78–7.91 (m, 1H)、7.45–7.63 (m, 4H)、4.38–4.58 (m, 2H)、4.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、3.91–4.07 (m, 2H)、2.03–2.26 (m, 1H)、1.86–2.03 (m, 1H)、1.67–1.86 (m, 1H)、0.88–1.07 (m, 6H); LC/MS (ESI) m/e 325.1 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₅N₄O として計算値: 325.2]; HPLC (方法 E): t_R = 4.07 分間; HPLC (方法 F): t_R = 4.29 分間

20

【0312】

実施例 41

(R)-2-(2-(1-アミノ-3-メチルブチル)-6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)エタノール
【化118】



30

【0313】

実施例 32 に記載の方法と同様の方法にて、パート A において 2-アミノエタノールを用いて標記化合物 (0.023 g、0.072 ミリモル、収率 63%) を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.28 (s, 1H)、8.01 (s, 1H)、7.82–7.78 (m, 1H)、7.76–7.71 (m, 1H)、7.58 (s, 1H)、4.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H)、4.67–4.47 (m, 2H)、4.05–3.86 (m, 2H)、2.34–2.23 (m, 1H)、2.00 (dt, J = 13.9、7.0 Hz, 1H)、1.73 (dq, J = 13.4、6.8 Hz, 1H)、1.04 (d, J = 4.5 Hz, 3H)、1.02 (d, J = 4.5 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 315.2 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₃N₄O として計算値: 315.2]

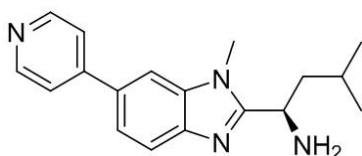
40

【0314】

実施例 42

(R)-3-メチル-1-(1-メチル-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

【化 1 1 9】



【0 3 1 5】

実施例 3 2 (パート A-D) に記載の方法と同様の方法にて、パート A においてメチルアミンを用い、そして実施例 3 3 (パート A および B) にて、パート A においてピリジン-4-イルボロン酸を用いて標記化合物 (30 mg、0.097 ミリモル、収率 48%) を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm 8.65–8.69 (m, 2H)、7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.59 (d, J = 1.5 Hz, 2H)、7.57–7.58 (m, 1H)、7.53–7.57 (m, 1H)、4.28 (t, J = 6.9 Hz, 1H)、3.90 (s, 3H)、1.73–1.91 (m, 5H)、1.01 (d, J = 4.0 Hz, 3H)、1.00 (d, J = 4.0 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 295.2 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₃N₄として計算値: 295.2]; HPLC (方法 E): t_R = 2.89 分間; HPLC (方法 F): t_R = 3.06 分間

10

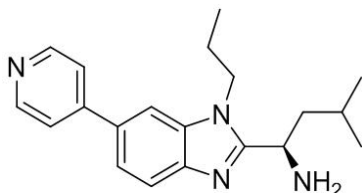
【0 3 1 6】

実施例 4 3

(R)-3-メチル-1-(1-(4-pyridin-2-ylphenyl)-1H-benzimidazol-2-yl)butan-1-amine

20

【化 1 2 0】



【0 3 1 7】

実施例 3 2 (パート A-D) に記載の方法と同様の方法にて、パート A において N-プロピルアミンを用い、そして実施例 3 3 (パート A および B) にて、パート A においてピリジン-4-イルボロン酸を用いて標記化合物 (39 mg、0.119 ミリモル、収率 71%) を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm 8.62–8.68 (m, 2H)、7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.56 (d, J = 1.8 Hz, 2H)、7.54–7.55 (m, 1H)、7.52 (dd, J = 8.3、1.8 Hz, 1H)、4.14–4.33 (m, 3H)、1.76–2.00 (m, 5H)、1.74 (br s, 2H)、1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H)、0.99 (d, J = 3.0 Hz, 3H)、0.98 (d, J = 3.0 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 323.2 [(M+H)⁺、C₂₀H₂₇N₄として計算値: 323.2]; HPLC (方法 E): t_R = 3.73 分間; HPLC (方法 F): t_R = 3.83 分間

30

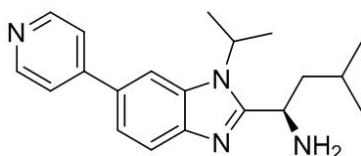
40

【0 3 1 8】

実施例 4 4

(R)-1-(1-(1-isopropyl-6-(4-pyridin-2-ylphenyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-3-methylbutan-1-amine

【化 1 2 1】



【0 3 1 9】

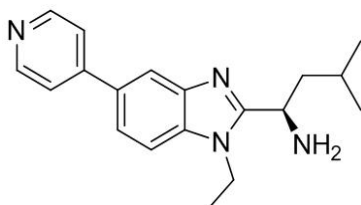
実施例 3 2 (パート A-D) に記載の方法と同様の方法にて、パート A においてイソプロピルアミンを用い、そして実施例 3 3 (パート A および B) にて、パート A においてピリジン-4-イルボロン酸を用いて標記化合物 (34 mg、0.099 ミリモル、収率 63 %) を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm 8.62–8.71 (m, 2H)、7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.76 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、7.54–7.59 (m, 2H)、7.51 (dd, J = 8.5、1.8 Hz, 1H)、4.90–5.08 (m, 1H)、4.29 (t, J = 6.9 Hz, 1H)、1.81–1.93 (m, 1H)、1.75–1.81 (m, 4H)、1.74 (d, J = 3.8 Hz, 3H)、1.72 (d, J = 3.5 Hz, 3H)、1.01 (d, J = 5.5 Hz, 3H)、0.99 (d, J = 5.5 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 323.2 [(M+H)⁺、C₂₀H₂₇N₄として計算値: 323.2]; HPLC (方法 E): t_R = 3.40 分間; HPLC (方法 F): t_R = 3.45 分間

【0 3 2 0】

実施例 4 5

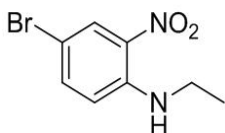
(R)-1-(1-エチル-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【化 1 2 2】



【0 3 2 1】

【化 1 2 3】



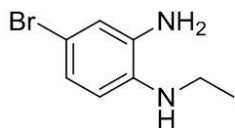
パート A: 4-ブロモ-N-エチル-2-ニトロアニリン

【0 3 2 2】

4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (0.560 ml、4.55 ミリモル)、エタンアミン・HCl (0.371 g、4.55 ミリモル) および DIEA (1.588 ml、9.09 ミリモル) の DMA (5.05 ml) 中溶液を 80 °C で 12 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。有機液を合わせ、ブライン (1 x 10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗材料をさらに精製することなく次の工程に用いた。4-ブロモ-N-エチル-2-ニトロアニリン (1115 mg、4.55 ミリモル、粗収率 95 %) を得た。LC/MS (ESI) m/e 245.0、247.0 Br パターン [(M+H)⁺、C₈H₁₀BrN₂O₂として計算値: 245.0]

【0 3 2 3】

【化 1 2 4】



パート B：4-ブromo-N1-エチルベンゼン-1,2-ジアミン

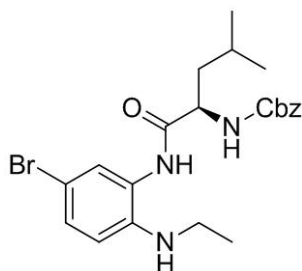
【0 3 2 4】

4-ブromo-N-エチル-2-ニトロアニリン (1115 mg、4.55 ミリモル) および塩化スズ (II)・二水和物 (6160 mg、27.3 ミリモル) の 37% 塩酸 (22.8 mL) 中溶液を 50 °C で 1.5 時間加熱した。反応混合物を 0 °C に冷却し、10 N NaOH でクエンチさせた。溶液を酢酸エチル (3 x 15 mL) で抽出した。有機液を合わせ、ブライン (1 x 10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。4-ブromo-N1-エチルベンゼン-1,2-ジアミン (598 mg、2.502 ミリモル、粗収率 55%、純度 90%) を非晶質の橙色の固体として得、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。LC/MS (ESI) m/e 215.0、217.0 [(M+H)⁺、C₈H₁₂BrN₂として計算値：215.0]

10

【0 3 2 5】

【化 1 2 5】



20

パート C：(R)-ベンジル 1-(5-ブromo-2-(エチルアミノ)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバマート

【0 3 2 6】

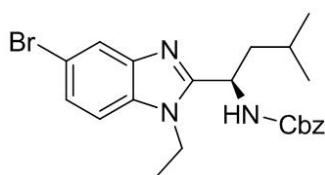
(R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸 (1056 mg、3.98 ミリモル)、o-ベンゾトリアゾール-1-イル-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (1510 mg、3.98 ミリモル) および DIEA (2.09 mL、11.94 ミリモル) の DMF (13.3 mL) 中溶液に、N1-エチル-4-メチルベンゼン-1,2-ジアミン (598 mg、3.98 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 14 時間攪拌し、ついで水 (10 mL) でクエンチさせ、EtOAc (3 x 20 mL) で抽出した。有機液を合わせ、ブライン (4 x 15 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。(R)-ベンジル 1-(5-ブromo-2-(エチルアミノ)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバマート (1.8 g、3.70 ミリモル、粗収率 93%、純度 95%) を淡黄色の非晶質の固体として得た。さらに精製することなく次の工程に用いた。LC/MS (ESI) m/e 462.0、464.0 Br パターン [(M+H)⁺、C₂₂H₂₉BrN₃O₃として計算値：462.1]

30

40

【0 3 2 7】

【化 1 2 6】



パート D：(R)-ベンジル 1-(5-ブromo-1-エチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート

50

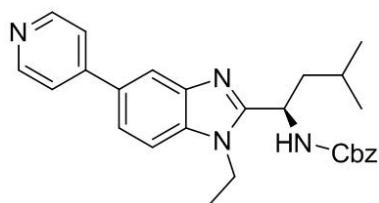
【0328】

(R)-ベンジル 1-(5-ブromo-2-(エチルアミノ)フェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバマート (1711 mg、3.70 ミリモル) の酢酸 (8473 μ l、148 ミリモル) 中溶液を 65℃ で 1.5 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 10%–60% EtOAc) に付して精製した。(R)-ベンジル 1-(5-ブromo-1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (953 mg、1.930 ミリモル、収率 52%) を黄橙色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.86 (d, J=1.5 Hz, 1H)、7.38 (dd, J=8.5、1.8 Hz, 1H)、7.35–7.30 (m, 5H)、7.23 (d, J=8.0 Hz, 1H)、5.41 (d, J=9.8 Hz, 1H)、5.19–5.08 (m, 3H)、4.44–4.32 (m, 1H)、4.30–4.17 (m, 1H)、1.98 (ddd, J=13.7、9.0、5.1 Hz, 1H)、1.86–1.69 (m, 2H)、1.42 (t, J=7.3 Hz, 3H)、1.02 (d, J=6.3 Hz, 3H)、0.98 (d, J=6.5 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 444.0、446.0 [(M+H)⁺、C₂₂H₂₇BrN₃O₂として計算値: 444.1]

10

【0329】

【化127】



20

パート E: (R)-ベンジル 1-(1-エチル-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート

【0330】

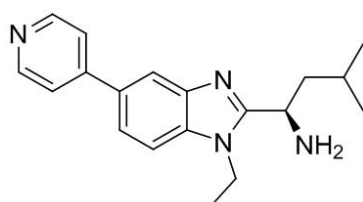
バイアルに、(R)-ベンジル 1-(5-ブromo-1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (154 mg、0.347 ミリモル)、炭酸カリウム (64.5 mg、1.040 ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (4.54 mg、0.017 ミリモル) および 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (85 mg、0.416 ミリモル) を加えた。該バイアルを密封し、N₂ を 5 分間パージした。ジオキササン (2971 μ l) および水 (495 μ l) を添加し、該バイアルに N₂ を 10 分間パージした。次に該混合物を油浴にて 5 時間加熱した。室温に冷却した後、珪藻土 (セライト (登録商標)) 床を通して濾過することで固体を除去した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 15%–100% EtOAc) に付して精製した。(R)-ベンジル 1-(1-エチル-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (129 mg、0.277 ミリモル、収率 80%) を無色のフィルムとして得た。LC/MS (ESI) m/e 443.1 [(M+H)⁺、C₂₇H₃₁N₄O₂として計算値: 443.1]

30

40

【0331】

【化128】



パート F: (R)-1-(1-エチル-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダ

50

ゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【0332】

(R)-ベンジル 1-(1-エチル-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート(123mg、0.277ミリモル)、アニソール(66.6 μ l、0.609ミリモル)およびメタンスルホン酸(630 μ l、9.70ミリモル)のDCM(2518 μ l)中溶液を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相HPLC(10%-70%MeOH/H₂O/0.1%TFA)に付して精製した。該生成物をSCXカートリッジに通し、メタノール中2Mアンモニウムで溶出することで遊離塩基とした。(R)-1-(1-エチル-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン(54mg、0.172ミリモル、収率62%)を淡黄色の油として得た。¹H NMR(400MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm 8.56-8.67(m, 2H)、8.02(d, J=1.0Hz, 1H)、7.50-7.60(m, 3H)、7.43(d, J=8.3Hz, 1H)、4.25-4.40(m, 2H)、4.22(t, J=6.8Hz, 1H)、1.89-2.06(m, 2H)、1.75-1.85(m, 3H)、1.49(t, J=7.2Hz, 3H)、0.99(d, J=2.5Hz, 3H)、0.98(d, J=2.5Hz, 3H); LC/MS(ESI) m/e 309.1 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₅N₄として計算値: 309.2]; HPLC(方法E): t_R=3.85分間; HPLC(方法F): t_R=4.10分間

10

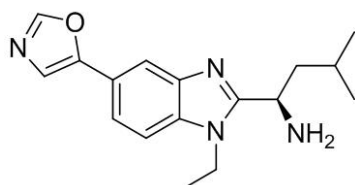
【0333】

20

実施例46

(R)-1-(1-エチル-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【化129】



【0334】

30

実施例4に記載の方法と同様の方法にて、パートAにおいて(R)-ベンジル 1-(5-ブロモ-1-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート(実施例45、パートDなどで調製された)を用いて標記化合物(0.044g、0.145ミリモル、収率96%)を調製し、それを淡黄色の非晶質の固体として得た。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 8.30-8.22(m, 1H)、8.03-7.94(m, 1H)、7.71-7.65(m, 1H)、7.65-7.57(m, 1H)、7.53-7.44(m, 1H)、4.50-4.32(m, 2H)、4.29(t, J=7.2Hz, 1H)、1.91-1.75(m, 2H)、1.71(dt, J=13.6, 6.5Hz, 1H)、1.47(t, J=7.3Hz, 3H)、0.99(d, J=6.5Hz, 3H)、0.97(d, J=6.5Hz, 3H); LC/MS(ESI) m/e 299.2 [(M+H)⁺, C₁₁H₂₃N₄Oとして計算値: 299.2]

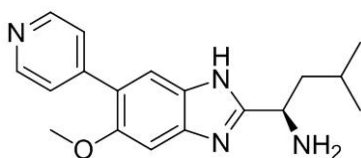
40

【0335】

実施例47

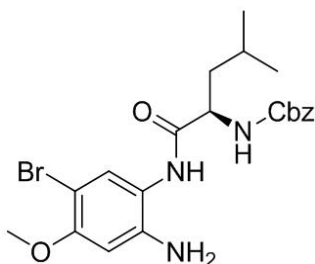
(R)-1-(5-メトキシ-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【化 1 3 0】



【0 3 3 6】

【化 1 3 1】



10

パート A : (R) - ベンジル 1 - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - メトキシフェニルアミノ) - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イルカルバマート

【0 3 3 7】

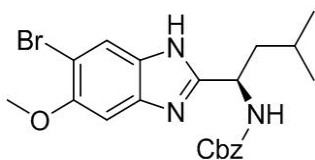
(R) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - メチルペンタン酸 (1.943 g、7.33 ミリモル)、2 - (1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート (V) (2.78 g、7.33 ミリモル) および DIEA (3.84 ml、21.98 ミリモル) の DMF (24.42 mL) 中攪拌溶液に、4 - ブロモ - 5 - メトキシベンゼン - 1, 2 - ジアミン (1.59 g、7.33 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。該混合物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 15 mL) で抽出した。有機液を合わせ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (2 x 15 mL)、10 % クエン酸水溶液 (3 x 15 mL) およびブライン (1 x 15 mL) で洗浄した。該溶液を乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮して (R) - ベンジル 1 - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - メトキシフェニルアミノ) - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イルカルバマート (3.40 g、7.33 ミリモル、定量的な粗収量) を得、さらに精製することなく次の工程に用いた。LC/MS (ESI) m/e 464.0、468.0 Br パターン [(M+H)⁺、C₂₁H₂₇BrN₃O₄ として計算値 : 464.1]

20

30

【0 3 3 8】

【化 1 3 2】



パート B : (R) - ベンジル 1 - (6 - ブロモ - 5 - メトキシ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブチルカルバマート

40

【0 3 3 9】

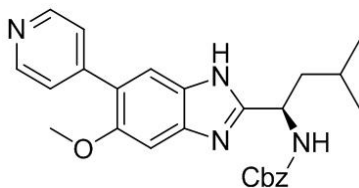
(R) - ベンジル 1 - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - メトキシフェニルアミノ) - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イルカルバマート (3.40 g、7.33 ミリモル) の酢酸 (16.78 mL、293 ミリモル) 中溶液を 65 °C で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 5 % - 40 % EtOAc) に付して精製した。(R) - ベンジル 1 - (6 - ブロモ - 5 - メトキシ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブチルカルバマート (2.2 g、4.44 ミリモル、収率 61 %) を非晶質の黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/e 446.0、448.0 [(M+H)⁺、C₂₁H₂₅BrN₃O₃ として計算値 : 44

50

6.1]

【0340】

【化133】



パートC：(R)-ベンジル 1-(5-メトキシ-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ
[d] イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート

10

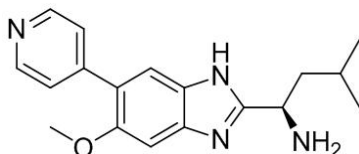
【0341】

バイアルに、(R)-ベンジル 1-(6-ブロモ-5-メトキシ-1H-ベンゾ [d] イミ
ダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (370 mg、0.829ミリモル)
、炭酸カリウム (154 mg、2.487ミリモル)、テトラキス (トリフェニルホスフ
イン) パラジウム (0) (10.87 mg、0.041ミリモル) および 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) ピリジン (204 mg、0.995
ミリモル) を添加した。該バイアルを密封し、N₂ を5分間パージした。ジオキサン (7
105 μl) および水 (1184 μl) を加え、該バイアルに N₂ を10分間パージした
。混合物を油浴中で5時間加熱した。溶液を珪藻土 (セライト (登録商標)) 床を通して
濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中15% -
100% EtOAc) に付して精製した。(R)-ベンジル 1-(5-メトキシ-6-(ピ
リジン-4-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマ
ート (50 mg、0.107ミリモル、収率13%) を黄色の非晶質の固体として得た。
LC/MS (ESI) m/e 445.1 [(M+H)⁺、C₂₆H₂₉N₄O₃ として
計算値：445.2]

20

【0342】

【化134】



30

パートD：(R)-1-(5-メトキシ-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ [d] イミ
ダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【0343】

(R)-ベンジル 1-(5-メトキシ-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ [d] イ
ミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (47.6 mg、0.107ミリモル)
、アニソール (25.7 μl、0.235ミリモル) およびメタンスルホン酸 (243 μ
l、3.75ミリモル) のDCM (973 μl) 中溶液を室温で1.5時間攪拌した。LC
/MSは完全な変換を示す。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相HPLC (10%
-70% MeOH/H₂O/0.1% TFA) に付して精製した。生成物をSCXカート
リッジに通し、メタノール中2Mアンモニウムで溶出することで遊離塩基とした。(R)
-1-(5-メトキシ-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)
-3-メチルブタン-1-アミン (19 mg、0.060ミリモル、収率56%) を淡黄色
の油として得た。¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm
8.55-8.67 (m, 2H)、7.50 (dd, J=4.5、1.8 Hz, 3H)、7.
16 (s, 1H)、4.26-4.40 (m, 1H)、3.83 (s, 3H)、1.84-1.
98 (m, 1H)、1.71-1.84 (m, 1H)、1.66 (ddd, J=13.6、
8.3、5.8 Hz, 1H)、0.99 (d, J=6.3 Hz, 3H)、0.95 (d, J=
6.3 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/e 311.1 [(M+H)⁺、C₁₈H

40

50

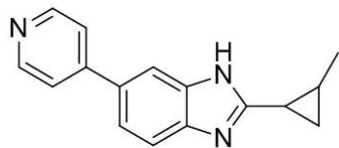
$2.3 \text{ N}_4 \text{ O}$ として計算値：311.2]

【0344】

実施例48

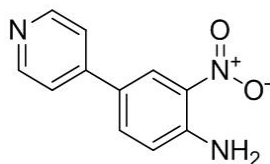
2-(2-メチルシクロプロピル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【化135】



【0345】

【化136】



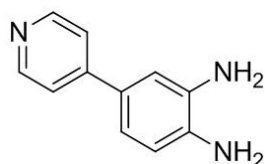
パートA：2-ニトロ-4-(ピリジン-4-イル)アニリン

【0346】

バイアルに、4-ブロモ-2-ニトロアニリン(1.02 g、4.70ミリモル)、炭酸カリウム(1.77 g、12.82ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.987 g、0.855ミリモル)および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)ピリジン(0.876 g、4.27ミリモル)を添加した。該バイアルを密封し、 N_2 を5分間バージした。ジオキサン(20 mL)および水(5.0 mL)を添加し、該バイアルに N_2 を10分間バージした。混合物を油浴にて90℃で5時間加熱し、次に室温に冷却した。固体を珪藻土(セライト(登録商標))を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル(25 mL)で希釈し、水(1 x 20 mL)、ブライン(1 x 20 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO_4)させ、濾過した。溶液を濃縮して2-ニトロ-4-(ピリジン-4-イル)アニリン(0.815 g、3.79ミリモル、収率89%)を得、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。LC/MS(ESI)m/e 216.1 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2$ として計算値：216.2]

【0347】

【化137】



パートB：4-(ピリジン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン

2-ニトロ-4-(ピリジン-4-イル)アニリン(0.815 g、3.79ミリモル)の窒素下の室温でのエタノール(50 mL)中溶液に、塩化アンモニウム(0.810 g、15.15ミリモル)および亜鉛粉末(0.991 g、15.15ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を珪藻土(セライト(登録商標))床を通して濾過した。濾液を濃縮し、4-(ピリジン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン(0.701 g、3.78ミリモル、粗収率100%)を得た。その生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。LC/MS(ESI)m/e 186.1 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3$ として計算値：186.1]

【0348】

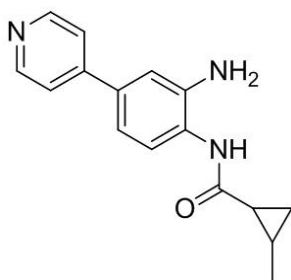
10

20

30

40

【化 1 3 8】



パート C : N - (2 - アミノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル) - 2 - メチルシクロプロパンカルボキシアミド

10

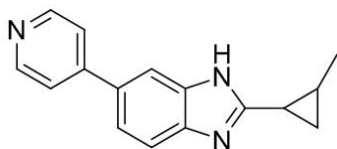
【 0 3 4 9】

2 - メチルシクロプロパンカルボン酸 (1 6 . 2 2 m g 、 0 . 1 6 2 ミリモル) 、 2 - (1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート (V) (6 1 . 4 m g 、 0 . 1 6 2 ミリモル) および D I E A (8 5 μ l 、 0 . 4 8 6 ミリモル) の DMF (8 1 0 μ l) 中攪拌溶液に、 4 - (ピリジン - 4 - イル) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (3 0 m g 、 0 . 1 6 2 ミリモル) を添加した。混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水 (5 m L) で希釈し、 E t O A c (3 x 1 0 m L) で抽出した。有機液を合わせ、ブライン (3 x 1 0 m L) で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。N - (2 - アミノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル) - 2 - メチルシクロプロパンカルボキシアミド (4 3 . 3 m g 、 0 . 1 6 2 ミリモル、定量的な粗収量) を黄色の油として得た。さらに精製することなく次の工程に用いた。LC / MS (ESI) m / e 2 6 8 . 1 [(M + H) ⁺ 、 C ₁₆ H ₁₈ N ₃ O として計算値 : 2 6 8 . 1]

20

【 0 3 5 0】

【化 1 3 9】



30

パート D : 2 - (2 - メチルシクロプロピル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール

【 0 3 5 1】

N - (2 - アミノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル) - 2 - メチルシクロプロパンカルボキシアミド (4 3 . 3 m g 、 0 . 1 6 2 ミリモル) の酢酸 (3 7 1 μ l 、 6 . 4 8 ミリモル) 中溶液を 6 5 ° C で 2 4 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (5 m L) で希釈し、E t O A c (3 x 1 0 m L) で抽出した。有機液を合わせ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (2 x 5 m L) およびブライン (1 x 5 m L) で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その材料を逆相 H P L C (1 0 % - 5 5 % M e O H / H ₂ O / 0 . 1 % T F A) に付して精製した。生成物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (5 m L) でクエンチすることにより遊離塩基とし、酢酸エチル (3 x 1 0 m L) で抽出した。有機液を合わせ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (2 x 5 m L) およびブライン (1 x 5 m L) で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。2 - (2 - メチルシクロプロピル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (1 7 m g 、 0 . 0 6 7 ミリモル、収率 4 1 %) を灰白色のフィルムとして得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 C H L O R O F O R M - d) δ p p m 1 1 . 2 7 (b r s , 1 H) 、 8 . 6 5 (d , J = 4 . 8 H z , 2 H) 、 7 . 7 9 (b r s , 1 H) 、 7 . 5 7 (d , J = 6 . 0 H z , 3 H) 、 7 . 5 0 (d d , J = 8 . 4 、 1 . 6 H z , 1 H) 、 1 . 8 5 (d d d , J = 8 . 7 、 4 . 5 、 4 . 4 H z , 1 H) 、 1 . 5 9 - 1 . 7 1 (m , 1 H) 、 1 . 4 6 (d d d , J = 8 . 8 、 4 . 8 、 4 . 5 H z ,

40

50

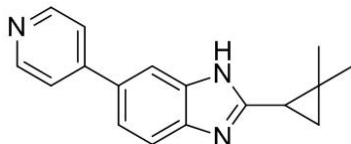
1 H)、1.23 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 3 H)、0.92–1.00 (m, 1 H); LC/MS (ESI) m/e 250.1 [(M+H)⁺, C₁₆H₁₆N₃として計算値: 250.1]; HPLC (方法H): $t_R = 3.16$ 分間; HPLC (方法I): $t_R = 3.17$ 分間

【0352】

実施例 49

2-(2,2-ジメチルシクロプロピル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

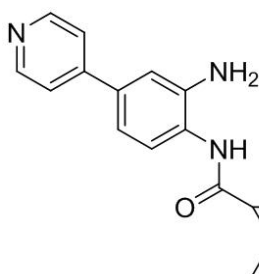
【化140】



10

【0353】

【化141】



20

パート A: N-(2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシアミド

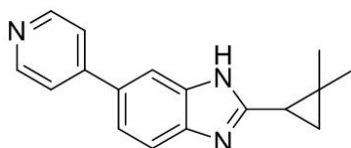
【0354】

2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸 (18.49 mg、0.162 ミリモル)、2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート (V) (61.4 mg、0.162 ミリモル) および DIEA (85 μ l、0.486 ミリモル) の DMF (810 μ l) 中攪拌溶液に、4-(ピリジン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (30 mg、0.162 ミリモル) (実施例 48 (パート B) など) で調製された) を添加した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。有機液を合わせ、ブライン (3 x 10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。N-(2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシアミド (45.6 mg、0.162 ミリモル、定量的な粗収量) を黄色の油として得た。さらに精製することなく次の工程に用いた。LC/MS (ESI) m/e 282.1 [(M+H)⁺, C₁₇H₂₀N₃Oとして計算値: 282.2]

30

【0355】

【化142】



40

パート B: 2-(2,2-ジメチルシクロプロピル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【0356】

N-(2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシアミド (45.6 mg、0.162 ミリモル) の酢酸 (371 μ l、6.48 ミ

50

リモル) 中溶液を 65℃で 12 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (5 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。有機液を合わせ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (2 x 5 mL) およびブライン (1 x 5 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該材料を逆相 HPLC (5% - 30% MeOH/H₂O/0.1% TFA) に付して精製した。その生成物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (10 mL) で処理し、酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出した。有機液を合わせ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (2 x 5 mL) およびブライン (1 x 5 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。2 - (2, 2 - ジメチルシクロプロピル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール (15 mg、0.056 ミリモル、収率 35%) を灰白色のフィルムとして得た。¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm 10.77 (br s, 1H)、8.65 (d, J = 5.5 Hz, 2H)、7.83 (br s, 1H)、7.59 - 7.70 (m, 1H)、7.57 (dd, J = 4.5、1.5 Hz, 2H)、7.52 (dd, J = 8.3、1.8 Hz, 1H)、2.03 (dd, J = 8.4、5.6 Hz, 1H)、1.45 (t, J = 5.1 Hz, 1H)、1.25 (s, 3H)、1.11 (s, 3H)、1.05 - 1.10 (m, 1H); LC/MS (ESI) m/e 264.1 [(M+H)⁺、C₁₇H₁₈N₃として計算値: 264.2]; HPLC (方法 E): t_R = 3.18 分間; HPLC (方法 F): t_R = 3.17 分間

10

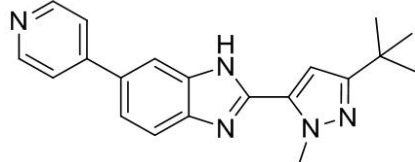
【0357】

20

実施例 50

2 - (3 - (tert-ブチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール

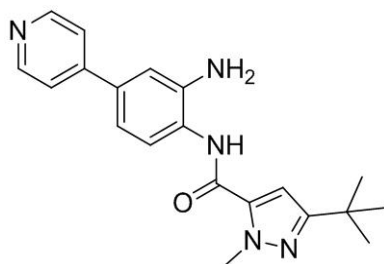
【化 143】



【0358】

30

【化 144】



パート A: N - (2 - アミノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル) - 3 - tert-ブチル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシアミド

【0359】

40

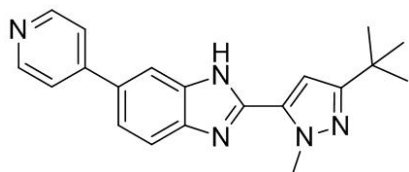
3 - (tert-ブチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 (29.5 mg、0.162 ミリモル)、2 - (1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート (V) (61.4 mg、0.162 ミリモル) および DIEA (85 μl、0.486 ミリモル) の DMF (810 μl) 中攪拌溶液に、4 - (ピリジン - 4 - イル) ベンゼン - 1, 2 - ジアミン (30 mg、0.162 ミリモル) (実施例 48 (パート B) など) で調製された) を添加した。該混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。有機液を合わせ、ブライン (3 x 10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。N - (2 - アミノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル) - 3 - tert-ブチル - 1 - メチル - 1 H - ピラ

50

ゾール-5-カルボキシアミド (56.6 mg、0.162 ミリモル、定量的な粗収量) を黄色の油として得た。さらに精製することなく次の工程に用いた。LC/MS (ESI) m/e 350.2 [(M+H)⁺、C₂₀H₂₄N₅Oとして計算値：350.2]

【0360】

【化145】



10

パートB：2-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【0361】

N-(2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシアミド (56.6 mg、0.162 ミリモル) の酢酸 (371 μl、6.48 ミリモル) 中溶液を65℃で一夜加熱した。その粗材料を逆相HPLC (10%–50% MeOH/H₂O/0.1% TFA) に付して精製した。生成物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (10 mL) で処理し、酢酸エチル (3 x 10 mL) で溶出した。有機液を合わせ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (2 x 5 mL) およびブライン (1 x 5 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。2-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (21 mg、0.06 ミリモル、収率37%) を無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm 11.16 (brs, 0.5H)、10.88 (brs, 0.5H)、8.70 (d, J=4.8 Hz, 2H)、8.15 (s, 0.5H)、7.93 (d, J=8.5 Hz, 0.5H)、7.52–7.74 (m, 4H)、6.63 (d, J=11.0 Hz, 1H)、4.39 (s, 3H)、1.34 (s, 9H) – 回転異性体が見られた。LC/MS (ESI) m/e 322.1 [(M+H)⁺、C₂₀H₂₂N₅として計算値：322.2] ; HPLC (方法E) : t_R = 5.43 分間 ; HPLC (方法F) : t_R = 5.46 分間

20

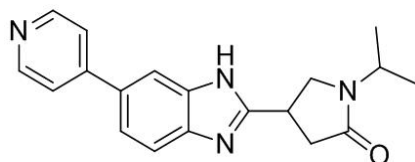
【0362】

30

実施例 51

1-イソプロピル-4-(6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

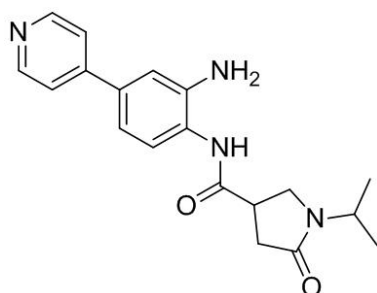
【化146】



【0363】

40

【化147】



パートA：N-(2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1-イソプロピル-5-オ

50

キソピロリジン-3-カルボキシアミド

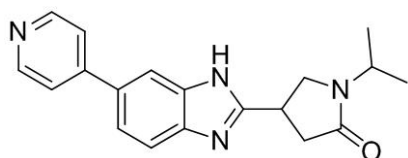
【0364】

1-イソプロピル-5-オキソ-ピロリジン-3-カルボン酸 (27.7 mg、0.162 ミリモル)、2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート (V) (61.4 mg、0.162 ミリモル) および DIEA (85 μ l、0.486 ミリモル) の DMF (810 μ l) 中攪拌溶液に、4-(ピリジン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (30 mg、0.162 ミリモル) (実施例 48 (パート B) など) で調製された) を添加した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。有機液を合わせ、ブライン (3 x 10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過して減圧下で濃縮した。N-(2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1-イソプロピル-5-オキソピロリジン-3-カルボキシアミド (54.8 mg、0.162 ミリモル、定量的な収量) を黄色の油として得た。さらに精製することなく次の工程に用いた。LC/MS (ESI) m/e 339.1 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₃N₄O として計算値: 339.2]

10

【0365】

【化148】



20

パート B: 1-イソプロピル-4-(6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン

【0366】

N-(2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1-イソプロピル-5-オキソピロリジン-3-カルボキシアミド (54.8 mg、0.162 ミリモル) の酢酸 (371 μ l、6.48 ミリモル) 中溶液を 65 °C で一夜加熱した。その粗材料を減圧下で濃縮し、逆相 HPLC (5% - 30% MeOH/H₂O/0.1% TFA) に付して精製した。生成物を SCX カートリッジに通し、メタノール中 2N アンモニアで溶出することで遊離塩基とした。1-イソプロピル-4-(6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-2-オン (9 mg、0.025 ミリモル、収率 16%) を灰白色のフィルムとして得た。¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm 11.12 (br s, 1H)、8.66 (d, J = 5.5 Hz, 2H)、7.42 - 7.96 (m, 5H)、4.46 (spt, J = 6.8 Hz, 1H)、3.83 - 4.01 (m, 3H)、2.86 - 3.05 (m, 2H)、1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 321.1 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₁N₄O として計算値: 321.2]; HPLC (方法 E): t_R = 2.42 分間; HPLC (方法 F): t_R = 2.52 分間

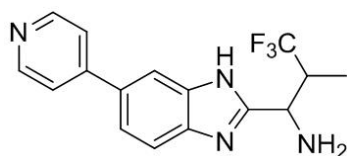
30

【0367】

実施例 52

3,3,3-トリフルオロ-2-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロパン-1-アミン

【化149】

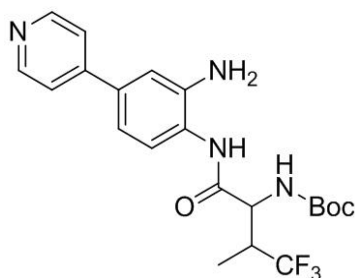


40

【0368】

50

【化 1 5 0】



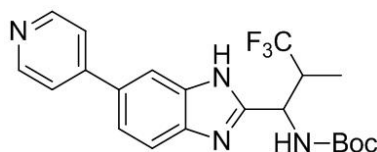
パート A : tert-ブチル 1 - (2 - アミノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバマート 10

【 0 3 6 9 】

4 , 4 , 4 - トリフルオロ - D L - バリン (4 4 . 3 m g 、 0 . 2 5 9 ミリモル) 、 2 - (1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート (V) (9 8 m g 、 0 . 2 5 9 ミリモル) および D I E A (1 3 6 μ l 、 0 . 7 7 7 ミリモル) の DMF (1 2 9 6 μ l) 中攪拌溶液に、4 - (ピリジン - 4 - イル) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (4 8 m g 、 0 . 2 5 9 ミリモル) (実施例 4 8 (パート B) など で 調 製 さ れ た) を 添 加 し た 。 混 合 物 を 室 温 で 1 . 5 時 間 攪 拌 し た 。 溶 液 を 水 (1 0 m L) で 希 釈 し 、 E t O A c (3 x 1 0 m L) で 抽 出 し た 。 有 機 液 を 合 わ せ 、 プ ラ イ ン (3 x 1 0 m L) で 洗 浄 し 、 乾 燥 (M g S O ₄) さ せ 、 濾 過 し 、 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 tert-ブチル 1 - (2 - アミノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバマート (1 1 4 m g 、 0 . 2 5 9 ミリモル、定量的な粗収量) を 黄 色 の 油 と し て 得 た 。 さ ら に 精 製 す る こ と な く 次 の 工 程 に 用 い た 。 LC / MS (ESI) m / e 4 3 9 . 1 [(M + H) ⁺ 、 C ₂₁ H ₂₆ F ₃ N ₄ O ₃ と し て 計 算 値 : 4 3 9 . 2] 20

【 0 3 7 0 】

【化 1 5 1】



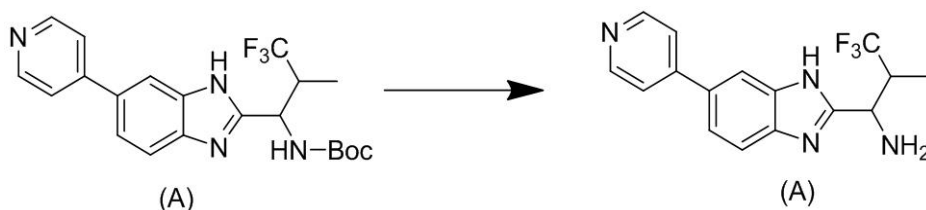
パート B : N - (2 - アミノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル) - 1 - イソプロピル - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボキシアミド 30

【 0 3 7 1 】

tert-ブチル 1 - (2 - アミノ - 4 - (ピリジン - 4 - イル) フェニルアミノ) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバマート (1 1 4 m g 、 0 . 2 5 9 ミリモル) の 酢 酸 (5 9 3 μ l 、 1 0 . 3 6 ミリモル) 中 溶 液 を 6 5 ° C で 2 4 時 間 加 熱 し た 。 反 応 混 合 物 を 室 温 に 冷 却 し 、 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 残 渣 を 炭 酸 水 素 ナ ト リ ウ ム 飽 和 水 溶 液 (5 m L) で ク エ ン チ さ せ 、 E t O A c (3 x 1 0 m L) で 抽 出 し た 。 有 機 液 を 合 わ せ 、 プ ラ イ ン (3 x 1 0 m L) で 洗 浄 し 、 乾 燥 (M g S O ₄) さ せ 、 濾 過 し 、 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 残 渣 を 逆 相 HPLC (5 % - 3 0 % MeOH / H ₂ O / 0 . 1 % TFA) に 付 し て 精 製 し た 。 ジ ア ス テ レ オ マー の 5 0 : 5 0 の 混 合 物 を 得 た : (A) : tert-ブチル 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチル - 1 - (6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) プロピルカルバマート (1 2 . 0 m g 、 0 . 0 2 9 ミリモル、収率 1 0 %) ; LC / MS (ESI) m / e 4 2 1 . 1 [(M + H) ⁺ 、 C ₂₁ H ₂₄ F ₃ N ₄ O ₂ と し て 計 算 値 : 4 2 1 . 2] お よ び (B) : tert-ブチル 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチル - 1 - (6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) プロピルカルバマート (1 2 . 0 m g 、 0 . 0 2 9 ミリモル収率 1 0 %) ; LC / MS (ESI) m / e 4 2 1 . 1 [(M + H) ⁺ 、 C ₂₁ H ₂₄ F ₃ N ₄ O ₂ と し て 計 算 値 : 4 2 1 . 2] 40 50

【0372】

【化152】



パートC：3,3,3-トリフルオロ-2-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロパン-1-アミン

10

【0373】

ジアステレオマー(A)：tert-ブチル 3,3,3-トリフルオロ-2-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピルカルバマート(12mg、0.029ミリモル)に、塩化水素(ジエチルエーテル中2M)(714μl、1.427ミリモル)を添加した。溶液を室温で1.5時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。その粗材料を逆相HPLC(5%–25%MeOH/H₂O/0.1%TFA)に付して精製した。生成物をSCXカートリッジに通し、メタノール中2Nアンモニアで溶出することで遊離塩基とした。ジアステレオマー(A)：3,3,3-トリフルオロ-2-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロパン-1-アミン(7mg、0.021ミリモル、収率73%)を黄色のフィルムとして得た。絶対立体化学は決定されなかった。¹H NMR(400MHz、MeOD) δ ppm 8.84(d, J=6.8Hz, 2H)、8.43(d, J=6.8Hz, 2H)、8.34(d, J=1.5Hz, 1H)、7.92–8.02(m, 1H)、7.75–7.92(m, 1H)、5.02(d, J=6.5Hz, 1H)、3.20–3.31(m, 1H)、1.23(d, J=7.0Hz, 3H)；¹⁹F NMR(376MHz、MeOD) δ ppm –71.37(s, 3F)、–77.21(s, 9F)；LC/MS(ESI) m/e 321.1[(M+H)⁺、C₁₆H₁₆F₃N₄として計算値：321.2]；HPLC(方法E)：t_R=4.26分間；HPLC(方法F)：t_R=4.14分間

20

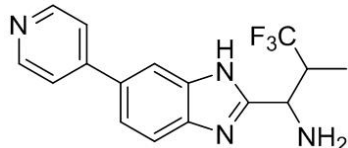
【0374】

実施例53

30

3,3,3-トリフルオロ-2-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロパン-1-アミン

【化153】



【0375】

ジアステレオマー(B)：tert-ブチル 3,3,3-トリフルオロ-2-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロピルカルバマート(12mg、0.029ミリモル)(実施例52(パートB)から)に、塩化水素(ジエチルエーテル中2M)(714μl、1.427ミリモル)を添加した。溶液を室温で1.5時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。その粗材料を逆相HPLC(5%–25%MeOH/H₂O/0.1%TFA)に付して精製した。生成物をSCXカートリッジに通し、メタノール中2Nアンモニアで溶出することで遊離塩基とした。ジアステレオマー(B)：3,3,3-トリフルオロ-2-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プロパン-1-アミン(8mg、0.024ミリモル、収率83%)を非晶質の灰白色の固体として得た。絶対立体化学は決定されなかった。¹H NMR(400MHz、MeOD) δ ppm 8.82(d, J=6.8Hz, 2H)、8.4

40

50

1 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H)、8.32 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H)、7.91–7.99 (m, 1H)、7.81–7.90 (m, 1H)、5.10 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H)、3.34–3.43 (m, 1H)、1.37 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ ppm –71.63 (s, 3F)、–77.12 (s, 9F); LC/MS (ESI) m/e 321.1 [(M+H)⁺, C₁₆H₁₆F₃N₄として計算値: 321.2]; HPLC (方法E): $t_R = 4.17$ 分間; HPLC (方法F): $t_R = 4.10$ 分間

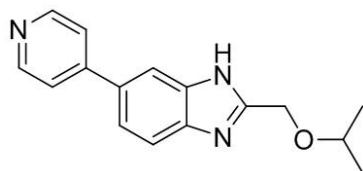
【0376】

実施例 54

2-(イソプロポキシメチル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

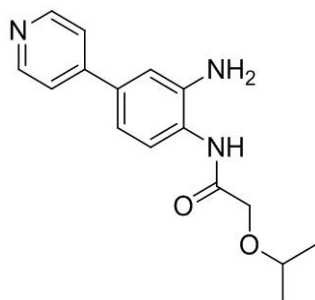
10

【化154】



【0377】

【化155】



20

パートA: N-(2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-2-イソプロポキシアセトアミド

【0378】

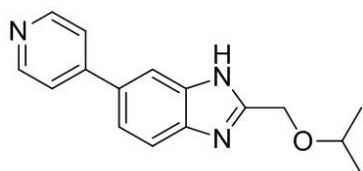
30

イソプロポキシ酢酸 (19.13 mg、0.162 ミリモル)、2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート (V) (61.4 mg、0.162 ミリモル) および D I E A (85 μ l、0.486 ミリモル) の DMF (810 μ l) 中攪拌溶液に、4-(ピリジン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (30 mg、0.162 ミリモル) (実施例 48 (パートB) など) で調製された) を添加した。混合物を室温で 45 分間攪拌した。該混合物を減圧下で濃縮し、その残渣を水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。有機液を合わせ、ブライン (3 x 10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。N-(2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-2-イソプロポキシアセトアミド (46.2 mg、0.162 ミリモル、定量的な粗収量) を黄色の油として得た。さらに精製することなく次の工程に用いた。LC/MS (ESI) m/e 286.1 [(M+H)⁺, C₁₆H₂₀N₃O₂として計算値: 286.2]

40

【0379】

【化156】



パートB: 2-(イソプロポキシメチル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]

50

イミダゾール

【0380】

N-(2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-2-イソプロポキシアセトアミド (46.2 mg、0.162ミリモル) の酢酸 (927 μ l、16.20ミリモル) 中溶液を70℃で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。その粗材料を逆相HPLC (5%–40% MeOH/H₂O/0.1% TFA) に付して精製した。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (5 mL) でクエンチさせることで生成物を遊離塩基とし、酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出した。有機液を合わせ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (2 x 10 mL) およびブライン (1 x 10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。2-(イソプロポキシメチル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (23 mg、0.082ミリモル、収率51%) を灰白色のフィルムとして得た。¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm 10.46 (br s, 1H)、8.67 (d, J=5.3 Hz, 2H)、7.63–8.19 (m, 2H)、7.52–7.64 (m, 3H)、4.86 (s, 2H)、3.73–3.89 (m, 1H)、1.27 (d, J=6.3 Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/e 268.1 [(M+H)⁺、C₁₆H₁₈N₃Oとして計算値: 268.2]; HPLC (方法J): t_R = 3.74分間; HPLC (方法K): t_R = 3.73分間

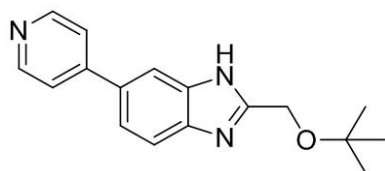
10

【0381】

実施例55

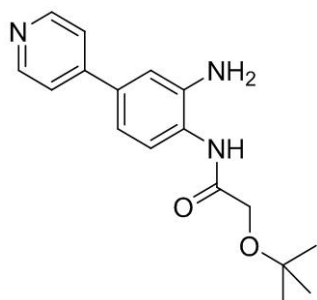
2-(tert-ブトキシメチル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール
【化157】

20



【0382】

【化158】



30

パートA: N-(2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-2-(tert-ブトキシ)アセトアミド

【0383】

2-tert-ブトキシ酢酸 (21.40 mg、0.162ミリモル)、2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート (V) (61.4 mg、0.162ミリモル) およびDIEA (85 μ l、0.486ミリモル) のDMF (810 μ l) 中攪拌溶液に、4-(ピリジン-4-イル)ベンゼン-1,2-ジアミン (30 mg、0.162ミリモル) (実施例48 (パートB) など調製された) を添加した。混合物を室温で45分間攪拌した。該混合物を減圧下で濃縮し、その残渣を水 (5 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。有機液を合わせ、ブライン (3 x 10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。N-(2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-2-tert-ブトキシアセトアミド (21.40 mg、0.162ミリモル、定量的な粗収量) を黄色の油として得た。さらに精製することなく次の工程に用いた。LC/MS (ESI) m/e

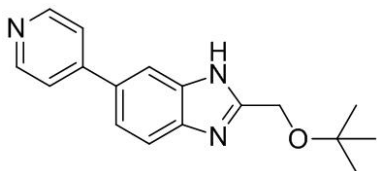
40

50

300.1 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₂N₃O₂として計算値：300.2]

【0384】

【化159】



パートB：2-(tert-ブトキシメチル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【0385】

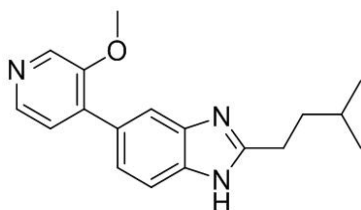
N-(2-アミノ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-2-tert-ブトキシアセトアミド (48.5 mg、0.162ミリモル) の酢酸 (927 μl、16.20ミリモル) 中溶液を70℃で一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。その粗材料を逆相HPLC (5%–40% MeOH/H₂O/0.1% TFA) に付して精製した。炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (5 mL) でクエンチさせることでその生成物を遊離塩基にし、酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出した。有機液を合わせ、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (2 x 10 mL) およびブライン (1 x 10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。2-(tert-ブトキシメチル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (19 mg、0.064ミリモル、収率40%) を灰白色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CHLOROFORM-d) δ ppm 10.02 (br s, 1H)、8.67 (dd, J = 4.5、1.8 Hz, 2H)、7.60–8.18 (m, 2H)、7.51–7.60 (m, 3H)、4.82 (s, 2H)、1.33 (s, 9H) ; LC/MS (ESI) m/e 282.1 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₀N₃Oとして計算値：282.2]

【0386】

実施例56

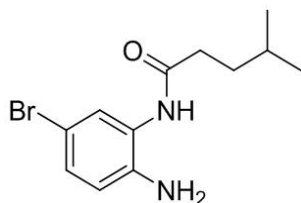
2-イソペンチル-5-(3-メトキシピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【化160】



【0387】

【化161】



パートA：N-(2-アミノ-5-ブロモフェニル)-4-メチルペンタンアミド

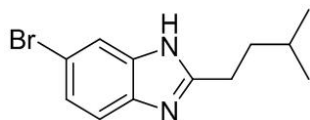
【0388】

4-ブロモベンゼン-1,2-ジアミン (2 g、10.69ミリモル)、4-メチルペンタン酸 (1.366 g、11.76ミリモル) およびHATU (6.10 g、16.04ミリモル) の0℃でのDMF (40 mL) 中溶液に、DIEA (3.74 mL、21.39ミリモル) を添加した。室温で2時間攪拌した。その混合物をEtOAc (50 mL) で希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (3 x 30 mL) およびブライン (3 x 30 mL) で洗浄

した。該溶液を乾燥 (MgSO_4) させ、濾過し、減圧下で濃縮して N-(2-アミノ-5-ブロモフェニル)-4-メチルペンタンアミド (3.05 g、10.69 ミリモル、定量的な粗収量) を得た。その生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。LC/MS (ESI) m/e 285.1 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}$ として計算値: 285.1]

【0389】

【化162】



10

パート B: 6-ブロモ-2-イソペンチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール

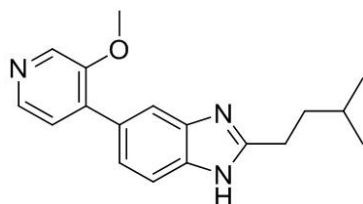
【0390】

N-(2-アミノ-5-ブロモフェニル)-4-メチルペンタンアミド (1.7 g、5.96 ミリモル) の酢酸 (150 mL) 中溶液を窒素雰囲気下の 65 °C で 3 日間にわたって加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0-70% EtOAc) に付して精製した。必要とされるフラクションを減圧下で濃縮し、6-ブロモ-2-イソペンチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール (1.32 g、4.94 ミリモル、収率 83%) を淡黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/e 267.2、269.2 Br パターン [(M+H)⁺、 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrN}_2$ として計算値: 267.1]

20

【0391】

【化163】



パート C: 2-イソペンチル-5-(3-メトキシピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール

30

【0392】

バイアルに、6-ブロモ-2-イソペンチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール (0.265 g、0.992 ミリモル)、炭酸カリウム (0.411 g、2.98 ミリモル)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.229 g、0.198 ミリモル) および 3-メトキシピリジン-4-イルボロン酸 (0.152 g、0.992 ミリモル) を添加した。該バイアルに N_2 を 5 分間パージした。ジオキサン (10 mL) および水 (2.5 mL) を添加し、該バイアルに N_2 を 10 分間パージした。混合物を油浴中にて一夜 (約 12 時間) 加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ついで珪藻土 (セライト (登録商標)) 床を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 15%-100% EtOAc) に付して精製し、2-イソペンチル-5-(3-メトキシピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール (0.0759 g、0.252 ミリモル、収率 25%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.75 (s, 1H)、8.59 (d, J = 5.8 Hz, 1H)、8.17 (t, J = 1.1 Hz, 1H)、8.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H)、7.95-7.89 (m, 2H)、4.11 (s, 3H)、3.29-3.21 (m, 2H)、1.92-1.81 (m, 2H)、1.72 (tq, J = 13.3、6.7 Hz, 1H)、1.04 (d, J = 6.5 Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/e 296.2 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}$ として計算値: 296.2]

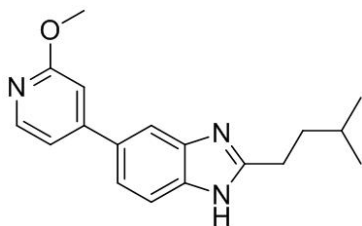
40

【0393】

50

実施例 57

2-イソペンチル-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール
【化164】



【0394】

10

実施例 56 に記載の方法と同様の方法にて、パート C において 2-メトキシピリジン-4-イルボロン酸を用いて標記化合物 (0.0624 g、0.207 ミリモル、収率 22%) を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.24 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、8.07 (dd, J = 1.5、0.8 Hz, 1H)、7.95–7.89 (m, 1H)、7.88–7.83 (m, 1H)、7.36 (dd, J = 5.5、1.5 Hz, 1H)、7.19 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、3.27–3.17 (m, 2H)、1.90–1.80 (m, 2H)、1.71 (tq, J = 13.3、6.7 Hz, 1H)、1.04 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ; LC/MS (ESI) m/e 296.2 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₂N₃O]として計算値: 296.2]

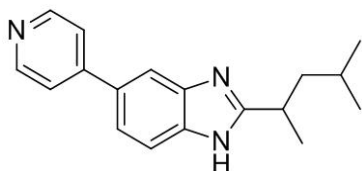
20

【0395】

実施例 58

2-(4-メチルペンタン-2-イル)-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【化165】



【0396】

30

実施例 56 に記載の方法と同様の方法にて、パート A において 2,4-ジメチルペンタン酸を用い、そしてパート C においてピリジン-4-イルボロン酸を用いて標記化合物 (20 mg、0.072 ミリモル、収率 5%) を調製し、それを無色の非晶質の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.65 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、8.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.91 (dd, J = 4.8、1.6 Hz, 2H)、7.79–7.72 (m, 2H)、1.90–1.83 (m, 1H)、1.67–1.62 (m, 2H)、1.56 (quin, J = 6.8 Hz, 1H)、1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ; LC/MS (ESI) m/e 279.9 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₂N₃]として計算値: 280.2]

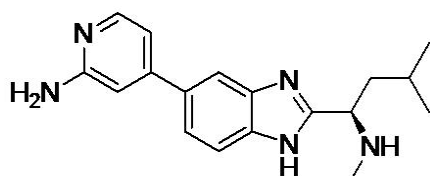
40

【0397】

実施例 59

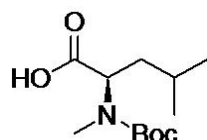
(R)-4-(2-(3-メチル-1-(メチルアミノ)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン

【化 1 6 6】



【0 3 9 8】

【化 1 6 7】



10

パート A：(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-4-メチルペンタン酸

【0 3 9 9】

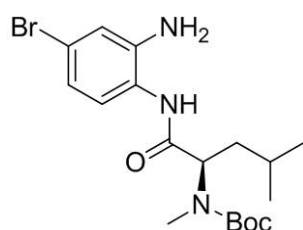
Boc-D-ロイシン(10 g、0.043 モル)およびヨウ化メチル(27.9 mL、0.432 モル)の0℃に冷却したTHF(500 mL)中溶液に、水素化ナトリウム(10.46 g、0.432 モル)を少しずつ添加した。得られた混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を水(50 mL)および酢酸エチル(100 mL)で注意してクエンチさせた。減圧下で濃縮することにより溶媒を除去した。反応混合物を水(100 mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(100 mL)で洗浄し、5%クエン酸溶液を用いてpH4の酸性にした。次にその水層を酢酸エチル(3 x 100 mL)で抽出した。酢酸エチル層を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物(10.5 g、0.043 ミリモル、収率99%)を油として得た。その粗生成物を精製することなく次の工程に適用した。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.56 (s, 1H)、4.39–4.64 (m, 1H)、2.69 (s, 3H)、1.54–1.72 (m, 2H)、1.30–1.50 (m, 10H)、0.85–0.95 (m, 6H) ppm; LCMS(ESI) m/e 244.2 [(M-H)⁻、C₁₂H₂₂NO₄として計算値: 244.16]; LC/MS 保持時間(方法F): t_R = 1.73 分間

20

【0 4 0 0】

30

【化 1 6 8】



パート B：(R)-tert-ブチル 1-(2-アミノ-4-ブロモフェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル(メチル)カルバマート

【0 4 0 1】

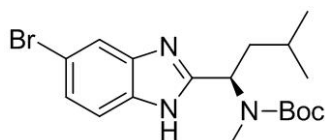
40

4-ブロモベンゼン-1,2-ジアミン(9.0 g、0.066 ミリモル)のDMF(90 mL)中溶液に、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-4-メチルペンタン酸(12.3 g、0.05 ミリモル)、HATU(16.97 g、0.045 ミリモル)およびジイソプロピルエチルアミン(30.8 mL、0.18 ミリモル)を0℃で添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌させた。該反応混合物を水(100 mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(3 x 200 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(150 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、標記化合物(12 g、0.029 ミリモル、収率58.1%)を油として得た。LCMS(ESI) m/e 412.0 [(M-H)⁻、C₁₈H₂₇BrN₃O₃として計算値: 412.13]; LC/MS 保持時間(方法F): t_R = 2.07 分間

50

【0402】

【化169】



パートC：(R)-tert-ブチル 1-(5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル(メチル)カルバマート

【0403】

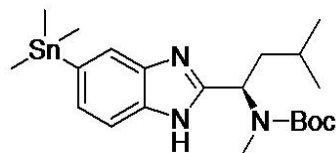
(R)-tert-ブチル 1-(2-アミノ-4-ブロモフェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル(メチル)カルバマート(5.0 g、0.012ミリモル)の酢酸(50 mL)中溶液を65℃で2時間還流させた。反応混合物を室温に冷却した。酢酸を減圧下で除去した。残渣を水(50 mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(3 x 50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(50 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル)に付して精製し、標記化合物(5.0 g、0.012ミリモル、定量的な収量)を得た。LCMS(ESI)m/e 396.2 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BrN}_3\text{O}_2$ として計算値：396.12]；LC/MS 保持時間(方法F)： $t_R = 2.11$ 分間

10

【0404】

20

【化170】



パートD：(R)-tert-ブチル メチル(3-メチル-1-(5-(トリメチルスタンニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチル)カルバマート

【0405】

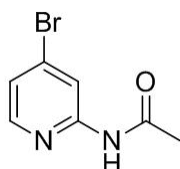
(R)-tert-ブチル 1-(5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル(メチル)カルバマート(1 g、2.52ミリモル)のジオキサン(10 mL)中懸濁液に、ヘキサメチルニスズ(1.65 g、5.04ミリモル)を添加した。窒素ガスをその攪拌懸濁液に5分間にわたって通気した。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.265 g、0.378ミリモル)を加え、窒素ガスをその攪拌懸濁液にさらに5分間にわたって通気した。次に反応混合物を80℃で12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、水(50 mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(3 x 100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(50 mL)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、標記化合物(1.1 g、2.29ミリモル、収率91%)を黒色の固体として得た。該化合物は、さらに精製することなく次の工程に適用するのに、十分な純度があった。LCMS(ESI)m/e 482.2 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2\text{Sn}$ として計算値：482.18]；LC/MS 保持時間(方法F)： $t_R = 2.38$ 分間

30

40

【0406】

【化171】



パートE：N-(4-ブロモピリジン-2-イル)アセトアミド

50

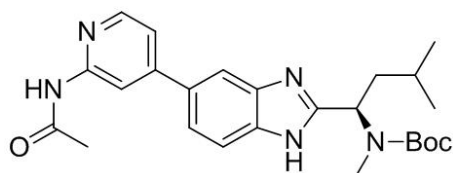
【0407】

4-プロモピリジン-2-アミン (5.0 g、29.07ミリモル) の0℃に冷却したジクロロメタン (50 mL) 中溶液に、ピリジン (3.5 mL、43.4ミリモル) を添加し、その溶液を10分間攪拌した。塩化アセチル (2.1 mL、29.5ミリモル) を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌させた。次に該反応混合物を室温までの加温に供し、1時間攪拌した。反応混合物をブライン (50 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン (3 x 200 mL) で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物 (4.1 g、19.2ミリモル、収率66%) を明黄色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 215.0 [(M+H)⁺、C₇H₈BrN₂Oとして計算値: 215.0] ; LC/MS 保持時間 (方法F) : t_R = 1.53分間

10

【0408】

【化172】



パートF: (R)-tert-ブチル 1-(5-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル(メチル)カルバマート

【0409】

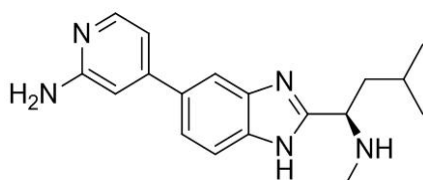
20

(R)-tert-ブチル メチル(3-メチル-1-(5-(トリメチルスタンニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチル)カルバマート (600 mg、1.25ミリモル) のDMF (6 mL) 中溶液に、N-(4-プロモピリジン-2-イル)アセトアミド (284 mg、1.32ミリモル)、TBAB (530 mg、1.65ミリモル) およびK₂CO₃ (430 mg、3.11ミリモル) を添加した。窒素ガスをその攪拌懸濁液に5分間にわたって通気した。Pd(PPh₃)₂Cl₂ (73 mg、0.378ミリモル) を添加し、該溶液を介する窒素のバージをさらに5分間続けた。次に反応混合物を90℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、溶媒を除去し、水で希釈した。水層を酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物 (330 mg、0.73ミリモル、収率59%) を固体として得た。LCMS (ESI) m/e 450.2 [(M-H)⁻、C₂₅H₃₂N₅O₃として計算値: 450.26] ; LC/MS 保持時間 (方法C) : t_R = 1.71分間

30

【0410】

【化173】



40

パートG: (R)-4-(2-(3-メチル-1-(メチルアミノ)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン

【0411】

(R)-tert-ブチル 1-(5-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル(メチル)カルバマート (140 mg、0.31ミリモル) のMeOH (2 mL) および水 (2 mL) 中溶液に、KOH (90 mg、1.58ミリモル) を添加した。ついで該反応混合物を100℃で加熱し、一夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLC (水およびアセトニトリル中0.05% TFA) に付して精製し、標記化合物 (14 mg、0.045ミリモル、収率15%) を固体として得、それをTFA塩として単離した。

50

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H)、7.91–7.93 (m, 1H)、7.84 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、7.77 (dd, $J=8.8$, 2.0 Hz, 1H)、7.31–7.33 (m, 2H)、4.64–4.69 (m, 1H)、2.71 (d, $J=1.2$ Hz, 3H)、2.24–2.28 (m, 1H)、1.95–2.01 (m, 1H)、1.47–1.51 (m, 1H)、1.03 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)、0.96 (dd, $J=6.4$, 0.8 Hz, 3H) ppm; LC/MS (ESI) m/e 310.0 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_5$ として計算値: 310.20]; LC/MS 保持時間 (方法C): $t_R=1.51$ 分間; HPLC 保持時間 (方法S): $t_R=7.38$ 分間; HPLC 保持時間 (方法T): $t_R=7.71$ 分間; キラルSFC 保持時間 (方法B): $t_R=2.13$ 分間

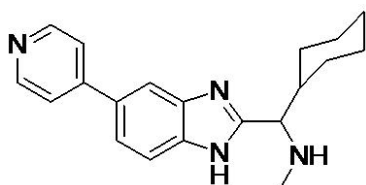
10

【0412】

実施例60

(R)-1-シクロヘキシル-N-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メタンアミン

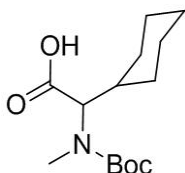
【化174】



20

【0413】

【化175】



パートA: 2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-2-シクロヘキシル酢酸

【0414】

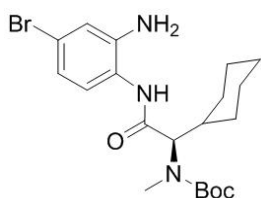
2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-シクロヘキシル酢酸 (0.5 g、1.94 ミリモル) およびヨウ化メチル (1.21 mL、19 ミリモル) の0℃に冷却したTHF (25 mL) 中溶液に、水素化ナトリウム (0.47 g、19.6 ミリモル) を少しずつ添加した。得られた混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を水 (25 mL) および酢酸エチル (25 mL) でクエンチさせた。減圧下で濃縮することにより溶媒を除去した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL) で洗浄した。水層を5%クエン酸溶液を用いてpH4の酸性にし、酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。酢酸エチル層を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物 (0.43 g、1.58 ミリモル収率、82%) を得た。粗生成物を精製することなく次の工程に適用した。LC/MS (ESI) m/e 270.2 [(M-H) $^-$, $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ として計算値: 270.18]; LC/MS 保持時間 (方法F): $t_R=1.8$ 2分間

30

40

【0415】

【化176】



パートB: (R)-tert-ブチル 2-(2-アミノ-4-ブロモフェニルアミノ)-1-シクロ

50

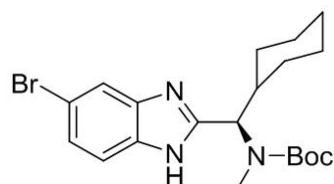
ヘキシル-2-オキソエチル（メチル）カルバマート

【0416】

実施例59（パートB）に記載の方法と同様の方法にて、4-ブロモベンゼン-1,2-ジアミン（300mg、1.6ミリモル）および（R）-2-（tert-ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）-2-シクロヘキシル酢酸（434mg、1.6ミリモル）を用いて標記化合物（600mg、1.36ミリモル、収率85%）を調製して得た。LCMS（ESI）m/e 440.1 [(M+H)⁺、C₂₀H₃₁BrN₃O₃として計算値：440.2]；LC/MS 保持時間（方法D）：t_R = 1.12分間

【0417】

【化177】



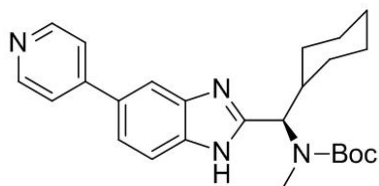
パートC：（R）-tert-ブチル（5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）（シクロヘキシル）メチル（メチル）カルバマート

【0418】

実施例59（パートC）に記載の方法と同様の方法にて、（R）-tert-ブチル2-（2-アミノ-4-ブロモフェニルアミノ）-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル（メチル）カルバマートを用いて調製した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（2：3 酢酸エチルおよび石油エーテル）に付して精製し、標記化合物（420mg、0.997ミリモル、収率73%）を得た。LCMS（ESI）m/e 422.2 [(M+H)⁺、C₂₀H₂₉BrN₃O₂として計算値：422.14]；LC/MS 保持時間（方法A）：t_R = 2.36分間

【0419】

【化178】



パートD：（R）-tert-ブチルシクロヘキシル（5-（ピリジン-4-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）メチル（メチル）カルバマート

【0420】

（R）-tert-ブチル（5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）（シクロヘキシル）メチル（メチル）カルバマート（420mg、0.99ミリモル）のジオキサン（6mL）および水（3mL）中溶液に、ピリジン-4-ボロン酸（245mg、1.99ミリモル）およびCs₂CO₃（975mg、2.98ミリモル）を添加した。窒素ガスをその攪拌懸濁液に5分間にわたって通気した。Pd（PPh₃）₄（57mg、0.049ミリモル）を加え、窒素ガスの通気を該攪拌懸濁液を通してさらに5分間にわたって続けた。次に反応混合物をマイクロ波にて110℃で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（20mL）で希釈した。水層を酢酸エチル（3x50mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（50mL）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のプレパラティブTLC（石油エーテル中80%酢酸エチルの移動相を用いる）に付して精製し、標記化合物（100mg、0.24ミリモル、収率24%）を得た。LCMS（ESI）m/e 421.2 [(M+H)⁺、C₂₅H₃₃N₄O₂として計算値：421.3]；LC/MS 保持時間（方法A）：t_R = 2.06分間

【0421】

10

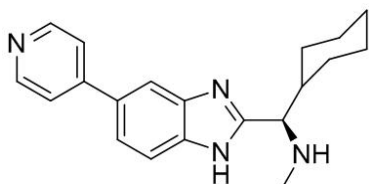
20

30

40

50

【化 1 7 9】



パート E : (R) - 1 - シクロヘキシル - N - メチル - 1 - (5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メタンアミン

【 0 4 2 2 】

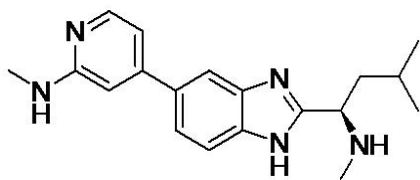
(R) - tert - ブチル シクロヘキシル (5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メチル (メチル) カルバマート (1 0 0 m g 、 0 . 2 4 ミリモル) の 0 ° C に冷却したメタノール (1 m L) 中溶液に、エーテル中 2 M H C l (5 m L 、 1 0 ミリモル) を 5 分間にわたってゆっくりと添加した。反応混合物を 0 ° C で 5 分間攪拌し、次に室温までの加温に供し、2 時間攪拌させた。減圧下で濃縮することにより溶媒を除去した。その粗生成物をプレパラティブ H P L C (水およびアセトニトリル中 0 . 1 % H C l) に付して精製し、標記化合物 (3 0 m g 、 0 . 0 9 3 ミリモル、収率 3 9 %) を淡黄色の固体として得、それを H C l 塩として単離した。 ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 CD_3OD) δ 8 . 8 6 - 8 . 9 1 (m , 2 H) 、 8 . 5 0 (d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 2 H) 、 8 . 3 8 (d , $J = 1 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) 、 8 . 0 1 (d d , $J = 8 . 4$ 、 1 . 6 H z , 1 H) 、 7 . 9 2 (d , $J = 8 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) 、 4 . 5 4 (d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) 、 2 . 7 3 (s , 3 H) 、 2 . 2 7 - 2 . 2 9 (m , 1 H) 、 2 . 0 2 - 2 . 0 5 (m , 1 H) 、 1 . 8 7 - 1 . 9 0 (m , 1 H) 、 1 . 7 0 - 1 . 8 1 (m , 2 H) 、 1 . 6 1 - 1 . 6 4 (m , 1 H) 、 1 . 2 9 - 1 . 4 3 (m , 2 H) 、 1 . 1 2 - 1 . 2 1 (m , 3 H) p p m ; L C M S (E S I) m / e 3 2 1 . 2 [(M + H) ^ + 、 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4$ として計算値 : 3 2 1 . 2 0] ; L C / M S 保持時間 (方法 A) : $t_R = 1 . 3 6$ 分間 ; H P L C 保持時間 (方法 S) : $t_R = 7 . 3 8$ 分間 ; H P L C 保持時間 (方法 T) : $t_R = 8 . 0 2$ 分間

【 0 4 2 3 】

実施例 6 1

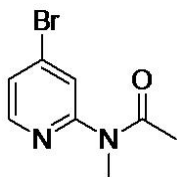
(R) - N - メチル - 4 - (2 - (3 - メチル - 1 - (メチルアミノ) ブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン

【化 1 8 0】



【 0 4 2 4 】

【化 1 8 1】



パート A : N - (4 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N - メチルアセトアミド

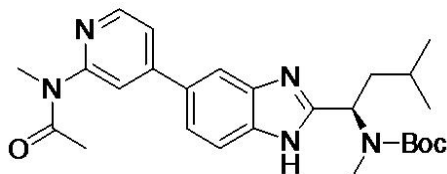
【 0 4 2 5 】

N - (4 - ブロモピリジン - 2 - イル) アセトアミド (2 5 0 m g 、 1 . 1 6 ミリモル) およびヨウ化メチル (0 . 0 9 4 m L 、 1 . 5 1 ミリモル) の 0 ° C に冷却した T H F (4 m L) 中溶液に、水素化ナトリウム (6 7 m g 、 2 . 8 ミリモル) を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水 (5 m L) および酢酸エチル (5 m L) でクエンチさせた。減圧下で濃縮することにより溶媒を除去した。反応混合物を水 (2 0 m L)

で希釈し、酢酸エチル（3 x 20 mL）で抽出した。酢酸エチル層を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、標記化合物（284 mg、1.24 ミリモル、収率 69%）を得た。LCMS（ESI） m/e 229.0（プロモパターン）〔（ $\text{M}+\text{H}$ ）⁺、 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}$ として計算値：228.99〕；LC/MS 保持時間（方法F）： $t_R = 1.50$ 分間

【0426】

【化182】



10

パートB：（R）-tert-ブチル メチル（3-メチル-1-（5-（2-（N-メチルアセトアミド）ピリジン-4-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）ブチル）カルバマート

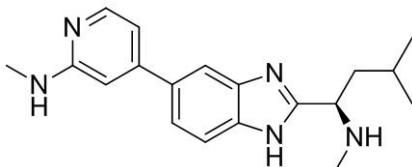
【0427】

実施例59（パートF）に記載の方法と同様の方法にて、（R）-tert-ブチル メチル（3-メチル-1-（5-（トリメチルスタンニル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）ブチル）カルバマート（実施例59（パートD）などで調製された）（500 mg、1.04 ミリモル）およびN-（4-ブロモピリジン-2-イル）-N-メチルアセトアミド（284 mg、1.24 ミリモル）を用いて標記化合物（290 mg、0.62 ミリモル、収率 56%）を調製し、それを固体として得た。LCMS（ESI） m/e 466.2〔（ $\text{M}+\text{H}$ ）⁺、 $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_3$ として計算値：466.3〕；LC/MS 保持時間（方法C）： $t_R = 1.71$ 分間

20

【0428】

【化183】



30

パートC：（R）-N-メチル-4-（2-（3-メチル-1-（メチルアミノ）ブチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル）ピリジン-2-アミン

【0429】

実施例59（パートG）に記載の方法と同様の方法にて、（R）-tert-ブチル メチル（3-メチル-1-（5-（2-（N-メチルアセトアミド）ピリジン-4-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）ブチル）カルバマートを用いて調製した。粗生成物をプレパラティブHPLC（水およびアセトニトリル中0.05% TFA）に付して精製し、標記化合物（18 mg、0.056 ミリモル、収率 9%）を黄色の油として得、それをTFAエンとして単離した。¹H NMR（400 MHz、 CD_3OD ） δ 8.12（s，1H）7.91（d， $J = 6.8$ Hz，1H）、7.83（d， $J = 8.8$ Hz，1H）、7.77（dd， $J = 8.8$ 、1.6 Hz，1H）、7.29–7.31（m，2H）、4.63–4.66（m，1H）、3.11（s，3H）、2.71（d， $J = 3.2$ Hz，3H）、2.24–2.29（m，1H）、1.94–2.01（m，1H）、1.48（m，1H）、1.02（d， $J = 6.4$ Hz，3H）、0.96（d， $J = 6.8$ Hz，3H）ppm；LCMS（ESI） m/e 324.2〔（ $\text{M}+\text{H}$ ）⁺、 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_5$ として計算値：324.2〕；LC/MS 保持時間（方法B）： $t_R = 1.20$ 分間；HPLC 保持時間（方法T）： $t_R = 8.19$ 分間；HPLC 保持時間（方法S）： $t_R = 7.62$ 分間

40

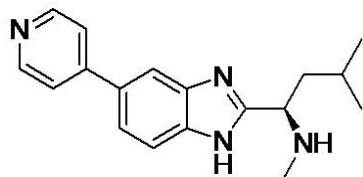
【0430】

50

実施例 6 2

N, 3-ジメチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

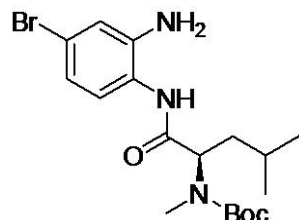
【化184】



【0431】

10

【化185】



パートA：(R)-tert-ブチル 1-(2-アミノ-4-ブロモフェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル(メチル)カルバマート

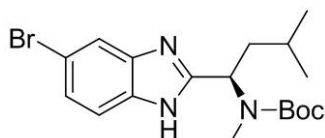
【0432】

20

実施例 5 9 (パートB) に記載の方法と同様の方法にて、4-ブロモベンゼン-1,2-ジアミン(700mg、3.74ミリモル)、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-4-メチルペンタン酸(1.6g、6.5ミリモル)を用いて標記化合物(1.1g、2.7ミリモル、収率71%)を調製し、それを油として得た。LCMS(ESI)m/e 414.2(プロモパターン) [(M+H)⁺、C₁₈H₂₉BrN₃O₃として計算値：414.13]；LC/MS 保持時間(方法A)：t_R = 2.14分間

【0433】

【化186】



30

パートB：(R)-tert-ブチル 1-(5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル(メチル)カルバマート

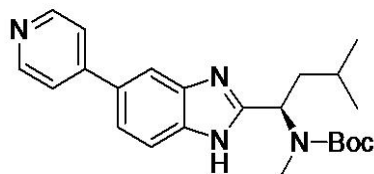
【0434】

実施例 5 9 (パートC) に記載の方法と同様の方法にて、(R)-tert-ブチル 1-(2-アミノ-4-ブロモフェニルアミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル(メチル)カルバマート(1.1g、2.7ミリモル)を用いて調製した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(溶出液として3：7 酢酸エチルおよび石油エーテルを用いる)に付して精製し、標記化合物(850mg、2.15ミリモル、収率80%)を油として得た。LCMS(ESI)m/e 398.2 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₇BrN₃O₂として計算値：396.1]；LC/MS 保持時間(方法A)：t_R = 2.23分間

40

【0435】

【化187】



50

パートC：(R)-tert-ブチル メチル (3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチル)カルバマート

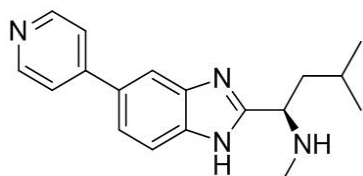
【0436】

tert-ブチル 1-(5-ブromo-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル(メチル)カルバマート(850mg、2.15ミリモル)のジオキサン(10mL)および水(2mL)中懸濁液に、ピリジン-4-ボロン酸(520mg、4.2ミリモル)および Cs_2CO_3 (2.0g、6.15ミリモル)を添加した。窒素ガスをその攪拌懸濁液に5分間にわたって通気した。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (198mg、0.17ミリモル)を添加し、窒素ガスをその攪拌懸濁液にさらに5分間にわたって通気した。次に反応混合物を90℃で一夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(20mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(3x20mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(20mL)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物(450mg、1.14ミリモル、収率53.1%)を白色の固体として得た。LCMS(ESI)m/e 395.2 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$ として計算値：395.24]；LC/MS 保持時間(方法A)： t_R = 1.93分間

10

【0437】

【化188】



20

パートD：(R)-N,3-ジメチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

【0438】

tert-ブチル メチル (3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチル)カルバマート(450mg、1.14ミリモル)の0℃に冷却したジクロロメタン(5.0mL)中溶液に、TFA(1mL、13ミリモル)を5分間にわたってゆっくりと添加した。反応混合物を0℃で5分間攪拌し、次に室温までの加温に供し、2時間攪拌させた。揮発性物質を減圧下で濃縮することにより除去した。粗生成物をプレパラティブHPLC(水およびアセトニトリル中0.05%TFA)に付して精製し、標記化合物(40mg、0.14ミリモル、収率12%)を白色の固体として得、それをTFA塩として単離した。¹H NMR(400MHz、 CD_3OD) δ 8.86(dd, J=6.0、1.2Hz, 2H)、8.46–8.48(m, 2H)、8.35(d, J=1.2Hz, 1H)、7.98(dd, J=8.4、1.6Hz, 1H)、7.90(d, J=8.4Hz, 1H)、4.64–4.68(m, 1H)、2.74(s, 3H)、2.22–2.30(m, 1H)、1.96–2.03(m, 1H)、1.47–1.54(m, 1H)、0.95–1.05(m, 6H)ppm；LCMS(ESI)m/e 295.2 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_4$ として計算値：295.2]；LC/MS 保持時間(方法F)： t_R = 1.51分間；HPLC 保持時間(方法S)： t_R = 6.88分間；HPLC 保持時間(方法T)： t_R = 7.35分間

30

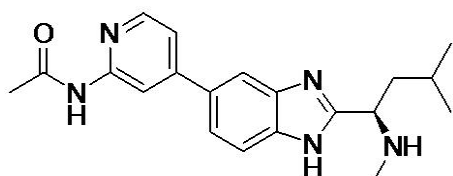
40

【0439】

実施例63

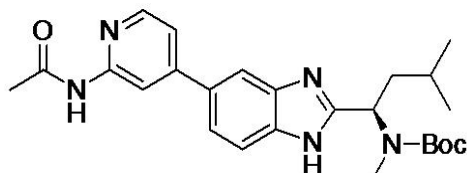
(R)-N-(4-(2-(3-メチル-1-(メチルアミノ)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド

【化 1 8 9】



【0 4 4 0】

【化 1 9 0】



10

パート A : (R) -tert-ブチル 1 - (5 - (2 - アセトアミドピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブチル (メチル) カルバマート

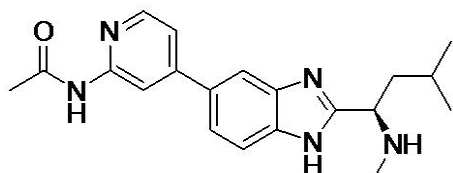
【0 4 4 1】

実施例 5 9 (パート F) に記載の方法と同様の方法にて、(R) -tert-ブチル メチル (3 - メチル - 1 - (5 - (トリメチルスタンニル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ブチル) カルバマート (5 0 0 m g 、 1 . 0 4 ミリモル) および N - (4 - ブロモピリジン - 2 - イル) アセトアミド (2 6 7 m g 、 1 . 2 4 ミリモル) を用いて標記化合物 (3 5 0 m g 、 0 . 7 7 ミリモル、収率 7 4 %) を調製し、それを固体として得た。LCMS (ESI) m/e 450.3 [(M-H)⁻、C₂₅H₃₂N₅O₃として計算値: 450.3] ; LC/MS 保持時間 (方法 C) : t_R = 1.69 分間

20

【0 4 4 2】

【化 1 9 1】



30

パート B : (R) -N - (4 - (2 - (3 - メチル - 1 - (メチルアミノ) ブチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド

【0 4 4 3】

(R) -tert-ブチル 1 - (5 - (2 - アセトアミドピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブチル (メチル) カルバマート (1 6 0 m g 、 0 . 3 5 ミリモル) の 0 °C に冷却したジクロロメタン (2 m L) 中溶液に、ジオキサン中 4 M HCl (2 m L) を 5 分間にわたってゆっくりと添加した。反応混合物を 0 °C で 5 分間攪拌し、ついで室温までの加温に供し、1 時間攪拌させた。減圧下で濃縮することにより溶媒を除去した。粗生成物をプレパラティブ HPLC (水およびアセトニトリル中 0 . 1 % HCl) に付して精製し、標記化合物 (3 0 m g 、 0 . 0 8 5 ミリモル、収率 2 4 %) を灰白色の固体として得、それを HCl 塩として単離した。¹H NMR (4 0 0 MHz、CD₃OD) δ 8.41 (d、J = 6.4 Hz、1 H)、8.28 (d、J = 9.2 Hz、1 H)、8.01 (d、J = 6.8 Hz、1 H) 7.90 - 7.93 (m、2 H)、7.75 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、4.68 - 4.77 (m、1 H)、2.75 (d、J = 1.6 Hz、3 H)、2.40 (s、3 H)、2.28 - 2.31 (m、1 H)、2.01 - 2.06 (m、1 H)、1.48 - 1.53 (m、1 H)、1.04 (d、J = 6.4 Hz、3 H)、0.98 (d、J = 6.8 Hz、3 H) ppm ; LCMS (ESI) m/e 350.2 [(M-H)⁻、C₂₀H₂₄N₅Oとして計算値: 350.21] ; LC/MS 保持時間 (方法 C) : t_R = 1.51 分間 ; HPLC 保持時間 (方法 S) : t_R = 8.74 分間 ; HPLC 保持時間 (方法 T) : t_R = 9.45 分間 ; キラル SFC 保持時

40

50

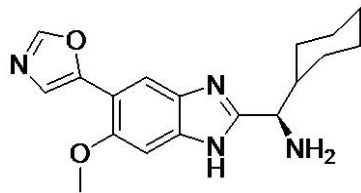
間（方法A）： $t_R = 4.1$ 分間

【0444】

実施例 64

(R)-シクロヘキシル(6-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メタンアミン

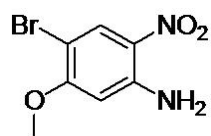
【化192】



10

【0445】

【化193】



パートA：4-ブromo-5-メトキシ-2-ニトロアニリン

【0446】

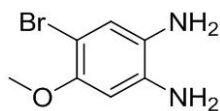
5-メトキシ-2-ニトロアニリン(4.0 g、23ミリモル)のアセトニトリル(80 mL)中溶液に、N-ブロモスクシンイミド(4.21 g、23ミリモル)を添加した。反応混合物を加熱して一夜還流油させた。反応混合物を室温に冷却した。アセトニトリルを減圧下で蒸発させた。反応混合物を水(100 mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(3 x 100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(50 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物(5.6 g、22.8ミリモル、収率99%)を黄色の固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程に適用した。LCMS(ESI)m/e 245.0(プロモパターン)[(M-H)⁻、C₇H₆BrN₂O₃として計算値：245.0]；LC/MS 保持時間(方法A)： $t_R = 1.68$ 分間

20

30

【0447】

【化194】



パートB：4-ブromo-5-メトキシベンゼン-1,2-ジアミン

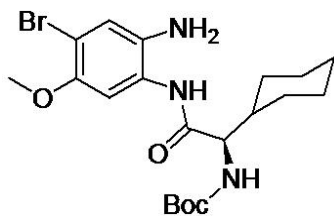
【0448】

4-ブromo-5-メトキシ-2-ニトロアニリン(5.6 g、22.7ミリモル)のTHF(120 mL)中溶液に、ラネーニッケル(2.8 g、100ミリモル)をオートクレーブにて添加した。反応混合物を45 psiの水素圧の下にて室温で一夜攪拌した。反応混合物を珪藻土(セライト(登録商標))床を通して濾過し、該床をメタノールで洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で濃縮し、標記化合物(4 g、18.5ミリモル、収率82%)を黒色の固体として得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程に適用した。LCMS(ESI)m/e 217.0(プロモパターン)[(M+H)⁺、C₇H₁₀BrN₂Oとして計算値：217.0]；LC/MS 保持時間(方法B)： $t_R = 0.76$ 分間

40

【0449】

【化 1 9 5】



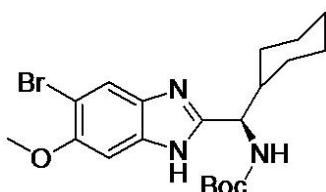
パート C : (R) -tert-ブチル 2 - (2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - メトキシフェニルアミノ) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキシエチルカルバマート

【 0 4 5 0 】

実施例 5 9 (パート B) に記載の方法と同様の方法にて、4 - ブロモ - 5 - メトキシベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (9 2 2 m g 、 4 . 2 6 ミリモル) および (R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - シクロヘキシル酢酸 (1 . 1 g 、 4 . 2 8 ミリモル) を用いて調製し、標記化合物 (1 g 、 2 . 2 ミリモル、収率 5 2 %) を得た。その粗生成物を精製することなく次の工程に適用した。LCMS (ESI) m/e 456.2 [(M+H)⁺、C₂₀H₃₁BrN₃O₄として計算値：456.1] ; LC/MS 保持時間 (方法 A) : t_R = 1.98 分間

【 0 4 5 1 】

【化 1 9 6】



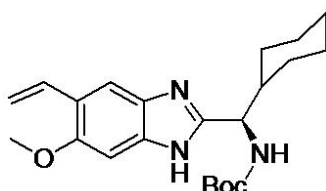
パート D : (R) -tert-ブチル (5 - ブロモ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) (シクロヘキシル) メチルカルバマート

【 0 4 5 2 】

実施例 5 9 (パート C) に記載の方法と同様の方法にて、(R) -tert-ブチル 2 - (2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - メトキシフェニルアミノ) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキシエチルカルバマートを用いて調製した。その粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (移動相として酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いる) に付して精製し、標記化合物 (1 g 、 2 . 2 9 ミリモル、収率 5 2 %) を得た。LCMS (ESI) m/e 438.2 [(M+H)⁺、C₂₀H₂₉BrN₃O₃として計算値：438.1] ; LC/MS 保持時間 (方法 A) : t_R = 2.00 分間

【 0 4 5 3 】

【化 1 9 7】



パート E : (R) -tert-ブチル シクロヘキシル (6 - メトキシ - 5 - ビニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メチルカルバマート

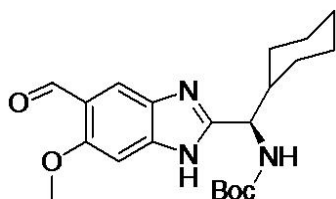
【 0 4 5 4 】

実施例 4 (パート A) に記載の方法と同様の方法にて、(R) -tert-ブチル (5 - ブロモ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) (シクロヘキシル) メチルカルバマートを用いて調製した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチルの勾配を移動相として用いる) に付して精製し、標記化合物 (4 0

0 mg、1.04ミリモル、収率91%)を得た。LCMS (ESI) m/e 386.2 [(M+H)⁺、C₂₂H₃₂N₃O₃として計算値: 386.2]; LC/MS 保持時間(方法A): t_R = 2.03分間

【0455】

【化198】



10

パートF: (R)-tert-ブチル シクロヘキシル (5-ホルミル-6-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) メチルカルバマート

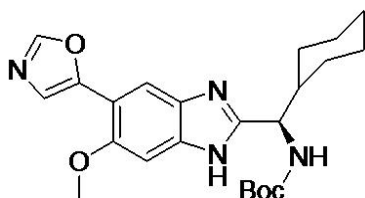
【0456】

実施例4(パートB)に記載の方法と同様の方法にて、(R)-tert-ブチル シクロヘキシル (6-メトキシ-5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) メチルカルバマートを用いて調製した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(移動相として石油エーテル:酢酸エチルを用いる)に付して精製し、標記化合物(320mg、0.83ミリモル、収率80%)を得た。LCMS (ESI) m/e 388.2 [(M+H)⁺、C₂₁H₃₀N₃O₄として計算値: 388.2]; LC/MS 保持時間(方法A): t_R = 1.78分間

20

【0457】

【化199】



パートG: (R)-tert-ブチル シクロヘキシル (6-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) メチルカルバマート

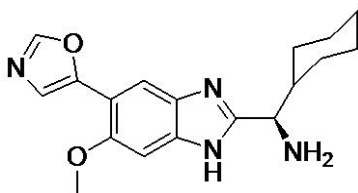
30

【0458】

実施例4(パートC)に記載の方法と同様の方法にて、(R)-tert-ブチル シクロヘキシル (5-ホルミル-6-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) メチルカルバマートを用いて調製し、標記化合物(74mg、0.17ミリモル、収率21%)を得た。LCMS (ESI) m/e 425.2 [(M-H)⁻、C₂₃H₂₉N₄O₄として計算値: 425.2]; LC/MS 保持時間(方法A): t_R = 1.81分間

【0459】

【化200】



40

パートH: (R)-シクロヘキシル (6-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) メタンアミン

【0460】

(R)-tert-ブチル シクロヘキシル (6-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) メチルカルバマート (24mg、0.056ミリ

50

モル) の 0℃ に冷却したメタノール (2 mL) 中溶液に、ジエチルエーテル中 2 M HCl 溶液 (2 mL、4 ミリモル) を 5 分間にわたってゆっくりと添加した。反応混合物を 0℃ で 5 分間攪拌し、ついで室温にまでの加温に供し、2 時間攪拌させた。減圧下で濃縮することにより溶媒を除去した。粗生成物をプレパラティブ HPLC (水およびアセトニトリル中 0.1 % HCl) に付して精製し、標記化合物 (6.8 mg、0.021 ミリモル、収率 37 %) を淡黄色の固体として得、それを HCl 塩として単離した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.46 (s, 1H)、8.15 (s, 1H)、7.78 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、7.42 (s, 1H)、4.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、4.10 (s, 3H)、2.22–2.25 (m, 1H)、1.88–1.93 (m, 1H)、1.73–1.81 (m, 2H)、1.46–1.53 (m, 1H)、1.22–1.43 (m, 6H) ppm; LCMS (ESI) m/e 327.2 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₃N₄O₂として計算値: 327.2]; LC/MS 保持時間 (方法 B): t_R = 1.56 分間; HPLC 保持時間 (方法 U): t_R = 5.55 分間; HPLC 保持時間 (方法 V): t_R = 5.88 分間

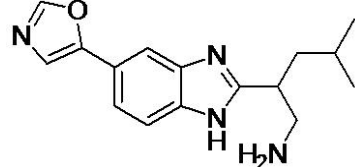
10

【0461】

実施例 65

4-メチル-2-(5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ペンタン-1-アミン

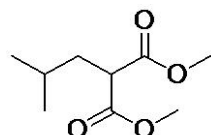
【化201】



20

【0462】

【化202】



30

パート A: ジメチル 2-イソブチルマロナート

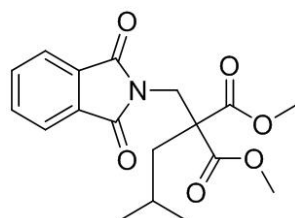
【0463】

メタノール (25 mL) に、金属ナトリウム (624 mg、27 ミリモル) を少しずつ添加した。ナトリウムが完全に溶解した後、ジメチルマロナート (3.10 mL、27 ミリモル) および 1-ヨード-2-メチルプロパン (3.16 mL、27 ミリモル) を添加した。反応混合物を 65℃ で 2.5 時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、水 (15 mL) でクエンチさせた。水層をヘキサン (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物 (3.1 g、16.5 ミリモル、収率 61 %) を得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程に適用した。LCMS (ESI) m/e 188.7 [(M+H)⁺、C₉H₁₇O₄として計算値: 189.1]; LC/MS 保持時間 (方法 C): t_R = 1.67 分間

40

【0464】

【化203】



50

パートB：ジメチル 2-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-2-イソブチルマロナート

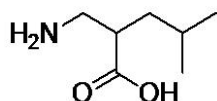
【0465】

水素化ナトリウム（鉱油中60%分散体、0.997 g、24.9ミリモル）のジエチルエーテル（100 mL）中攪拌懸濁液に、ジメチル 2-イソブチルマロナート（3.13 g、16.6ミリモル）を滴下して加えた。得られた混合液を室温で3時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却した。N-クロロメチルフタルイミド（3.24 g、16.6ミリモル）を一度に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、つづいて加熱して1時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、冷1.5 N HCl（100 mL）を添加した。有機層を分離した。水層をジエチルエーテル（2 x 50 mL）で抽出した。エーテル層を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物（5.3 g、15.2ミリモル、収率92%）を得た。その粗生成物をさらに精製することなく次の工程に適用した。LCMS（ESI）m/e 347.9 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₂NO₆として計算値：348.1]；LC/MS 保持時間（方法C）：t_R = 1.95分間

10

【0466】

【化204】



パートC：2-(アミノメチル)-4-メチルペンタン酸

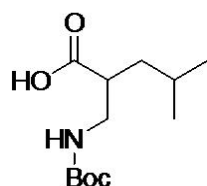
20

【0467】

ジメチル 2-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-2-イソブチルマロナート（5.3 g、15.2ミリモル）に、6 N HCl（150 mL）を添加し、混合物を加熱して40時間還流させた。反応混合物を0℃に冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して標記化合物（2.2 g、15.2ミリモル、収率57%）を得、それをHCl塩として単離した。その粗生成物をさらに精製することなく次の工程に適用した。LCMS（ESI）m/e 145.8 [(M+H)⁺、C₇H₁₆NO₂として計算値：146.1]；LC/MS 保持時間（方法C）：t_R = 0.17分間

【0468】

【化205】



30

パートD：2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-4-メチルペンタン酸

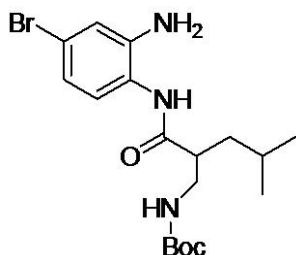
【0469】

2-(アミノメチル)-4-メチルペンタン酸（2.2 g、15.2ミリモル）のTHF（200 mL）および水（10 mL）中溶液に、ジ炭酸ジ-tert-ブチル（3.64 g、16.69ミリモル）および炭酸カリウム（6.29 g、45.52ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌させた。減圧下で濃縮することにより溶媒を除去し、水で希釈した。水層を酢酸エチル（3 x 50 mL）で洗浄した。その水層を10%クエン酸水溶液で酸性にし、酢酸エチル（3 x 150 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（50 mL）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物（2.5 g、10.2ミリモル、収率67%）を得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程に適用した。LCMS（ESI）m/e 244.2 [(M-H)⁻、C₁₂H₂₂NO₄として計算値：244.2]；LC/MS 保持時間（方法F）：t_R = 1.69分間

40

【0470】

【化 2 0 6】



パート E : tert-ブチル 2 - (2 - アミノ - 4 - ブロモフェニルカルバモイル) - 4 - メチル
ペンチルカルバマート

10

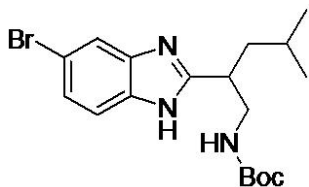
【 0 4 7 1】

実施例 5 9 (パート B) に記載の方法と同様の方法にて、4-ブロモベンゼン-1,2-ジアミン (1.3 g、6.9 ミリモル) および 2 - ((tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル) - 4 - メチルペンタン酸 (3.4 g、13.9 ミリモル) を用いて標記化合物 (2.5 g、6.05 ミリモル) を調製し、それを褐色の油として得た。その粗生成物を精製することなく次の工程に適用した。LCMS (ESI) m/e 416.0 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₉BrN₃O₃として計算値：414.1] ; LC/MS 保持時間 (方法 B) : t_R = 1.95 分間

【 0 4 7 2】

【化 2 0 7】

20



パート F : tert-ブチル 2 - (5 - ブロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 -
メチルペンチルカルバマート

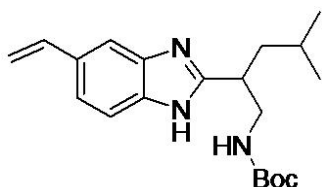
【 0 4 7 3】

実施例 5 9 (パート C) に記載の方法と同様の方法にて、tert-ブチル 2 - (2 - アミノ - 4 - ブロモフェニルカルバモイル) - 4 - メチルペンチルカルバマートを用いて調製し、
標記化合物 (2.5 g、6.3 ミリモル、収率 77%) を得た。その粗生成物を精製することなく次の工程に適用した。LCMS (ESI) m/e 396.0 (ブロモパターン) [(M+H)⁺、C₁₈H₂₇BrN₃O₂として計算値：396.1] ; LC/MS 保持時間 (方法 B) : t_R = 1.66 分間

30

【 0 4 7 4】

【化 2 0 8】



40

パート G : tert-ブチル 4 - メチル - 2 - (5 - ビニル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 -
イル) ペンチルカルバマート

【 0 4 7 5】

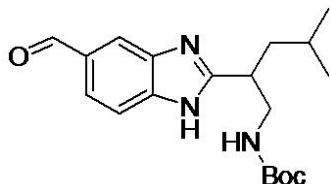
tert-ブチル 2 - (5 - ブロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチル
ペンチルカルバマート (2.0 g、5.0 ミリモル) の 2 - プロパノール (15 mL) およ
び水 (3 mL) 中溶液に、カリウムビニル トリフルオロボラート (1.4 g、10.6 ミ
リモル) およびジイソプロピルエチルアミン (7.8 mL、15 ミリモル) を添加した。
窒素ガスをその攪拌溶液に 5 分間にわたって通気した。PdCl₂ (dppf) (408
mg、0.5 ミリモル) を添加し、窒素の通気をさらに 5 分間続けた。次に反応混合物を

50

95℃で一夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、揮発性物質を除去し、水(50 mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(3 x 100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(50 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物(400 mg、1.17ミリモル、粗収率23%)を得た。この物質を精製することなく次の工程に適用した。LCMS(ESI)m/e 344.3 [(M+H)⁺、C₂₀H₃₀N₃O₂として計算値:343.2]; LC/MS 保持時間(方法A): t_R = 1.89分間

【0476】

【化209】



10

パートH: tert-ブチル 2-(5-ホルミル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルペンチルカルバマート

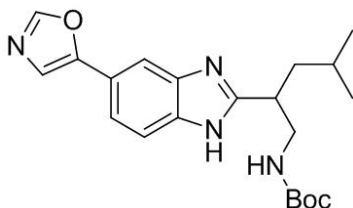
【0477】

実施例4(パートB)に記載の方法と同様の方法にて、tert-ブチル 4-メチル-2-(5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ペンチルカルバマートを用いて調製した。その粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(移動相として石油エーテル:酢酸エチルの勾配を用いる)に付して精製し、標記化合物(200 mg、0.58ミリモル、収率38%)を得た。LCMS(ESI)m/e 346.2 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₈N₃O₃として計算値:346.21]; LC/MS 保持時間(方法A): t_R = 1.65分間

20

【0478】

【化210】



30

パートI: tert-ブチル 4-メチル-2-(5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ペンチルカルバマート

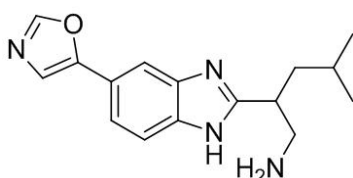
【0479】

実施例4(パートC)に記載の方法と同様の方法にて、tert-ブチル 2-(5-ホルミル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルペンチルカルバマートを用いて調製し、粗生成物を得、それをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルの勾配を移動相として用いる)に付して精製し、標記化合物(130 mg、0.34ミリモル、収率63%)を得た。LCMS(ESI)m/e 385.2 [(M+H)⁺、C₂₁H₂₉N₄O₃として計算値:385.2]; LC/MS 保持時間(方法A): t_R = 1.66分間

40

【0480】

【化211】



パートJ: 4-メチル-2-(5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

50

ル-2-イル) ペンタン-1-アミン

【0481】

tert-ブチル 4-メチル-2-(5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ペンチルカルバマート(130mg、0.34ミリモル)の0℃に冷却したメタノール(1mL)中溶液に、ジエチルエーテル中2M HCl(5mL、10ミリモル)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去して粗生成物を得、それをプレパラティブHPLC(水およびアセトニトリル中0.1% HCl)に付して精製し、標記化合物(15mg、0.053ミリモル、収率16%)を得、それをHCl塩として単離した。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.37(s, 1H)、8.17(s, 1H)、8.04(dd, J=8.8, 1.2Hz, 1H)、7.93(d, J=8.4Hz, 1H)、7.74(s, 1H)、3.84-3.89(m, 1H)、3.50-3.62(m, 2H)、1.83-2.00(m, 2H)、1.40-1.45(m, 1H)、1.05(d, J=6.4Hz, 3H)、0.97(d, J=6.8Hz, 3H) ppm; LCMS(ESI) m/e 283.2 [(M-H)⁻、C₁₆H₁₉N₄Oとして計算値: 283.2]; LC/MS 保持時間(方法A): t_R=1.11分間; HPLC 保持時間(方法S): t_R=8.25分間; HPLC 保持時間(方法T): t_R=8.66分間

10

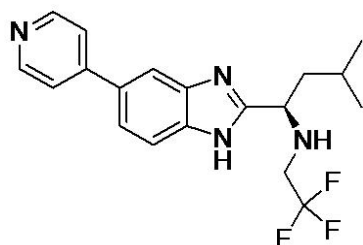
【0482】

実施例66

3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ブタン-1-アミン

20

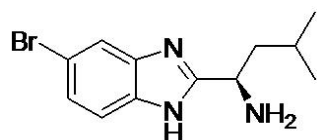
【化212】



【0483】

30

【化213】



パートA: (R)-1-(5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

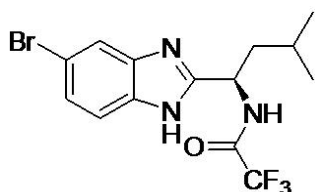
【0484】

(R)-tert-ブチル 1-(5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート(実施例7(パートC)の記載に従って調製された)のジクロロメタン(25mL)中攪拌溶液に、TFAを添加し、反応混合物を室温で6時間攪拌した。後に、有機揮発性物質を蒸発乾固させて標記化合物(300mg、1.07ミリモル、収率56%)を得た。粗生成物を精製することなく次の工程に適用した。LCMS(ESI) m/e 284.7 (ブロモパターン) [(M+H)⁺、C₁₂H₁₇BrN₃として計算値: 282.05]; LC/MS 保持時間(方法D): t_R=0.68分間

40

【0485】

【化 2 1 4】



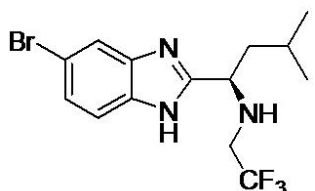
パート B : (R) - N - (1 - (5 - ブロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブチル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド

【 0 4 8 6 】

(R) - 1 - (5 - ブロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - アミン・T F A (3 0 0 m g 、 1 . 0 ミリモル) の 0 ° C で の ジクロロメタン (1 5 m L) 中溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (5 3 0 m g 、 3 . 0 ミリモル) を添加し、15 分間攪拌した。後に、トリフルオロ酢酸無水物 (3 3 0 m g 、 1 . 5 ミリモル) をゆっくりと添加し、反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (1 5 m L) でクエンチさせた。水層をジクロロメタン (2 x 2 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、標記化合物 (3 8 0 m g 、 1 . 0 1 ミリモル、定量的な収量) を得た。L C M S (E S I) m / e 3 7 8 . 0 (ブロモパターン) [(M + H) ⁺、C ₁₄ H ₁₆ B r F ₃ N ₃ O として計算値 : 3 7 8 . 0] ; L C / M S 保持時間 (方法 A) : t _R = 1 . 8 4 分間

【 0 4 8 7 】

【化 2 1 5】



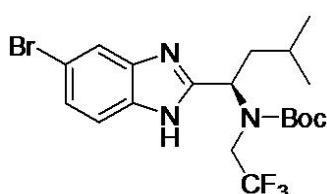
パート C : (R) - 1 - (5 - ブロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ブタン - 1 - アミン

【 0 4 8 8 】

(R) - N - (1 - (5 - ブロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブチル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド (2 0 0 m g 、 0 . 5 2 ミリモル) の T H F (2 5 m L) 中溶液に、ボラン / T H F (1 0 m L) を室温にて滴下して加え、後に該反応混合物を 8 0 ° C に加熱し、1 0 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、メタノール (5 0 m L) でクエンチさせ、1 . 5 時間攪拌した。有機揮発性物質を蒸発乾固させた。該残渣に水 (2 5 m L) を加えた。水層を酢酸エチル (2 x 3 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物 (2 0 0 m g 、 0 . 5 ミリモル、定量的な収量) を得た。L C M S (E S I) m / e 3 6 4 . 0 [(M + H) ⁺、C ₁₄ H ₁₈ B r F ₃ N ₃ として計算値 : 3 6 4 . 1] ; L C / M S 保持時間 (方法 A) : t _R = 1 . 9 6 分間

【 0 4 8 9 】

【化 2 1 6】



パート D : (R) - tert - ブチル 1 - (5 - ブロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イ

ル) - 3-メチルブチル (2, 2, 2-トリフルオロエチル) カルバマート

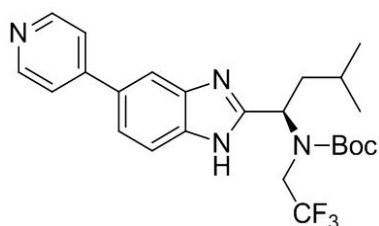
【0490】

(R) - 1 - (5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) - 3-メチル-N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ブタン-1-アミン (150 mg、0.41ミリモル) の THF (10 mL) 中溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.4 mL、2.2ミリモル) を室温で添加し、つづいてDMA P (0.6 mg、0.05ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で5分間攪拌した。Boc無水物 (360 mg、0.56ミリモル) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水 (25 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (2 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物 (210 mg、0.4ミリモル、定量的な収量) を得た。その粗生成物を精製することなく次の工程に適用した。LCMS (ESI) m/e 464.2 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₆BrF₃N₃O₂として計算値：464.11] ; LC/MS 保持時間 (方法A) : t_R = 2.67分間

10

【0491】

【化217】



20

パートE : (R) -tert-ブチル 3-メチル-1- (5- (ピリジン-4-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) ブチル (2, 2, 2-トリフルオロエチル) カルバマート

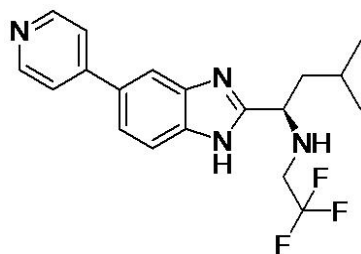
【0492】

実施例1 (パートB) に記載の方法と同様の方法にて、(R) -tert-ブチル 1- (5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) - 3-メチルブチル (2, 2, 2-トリフルオロエチル) カルバマートおよびピリジン-4-ボロン酸を用いて調製した。その粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中酢酸エチルの勾配の移動相を用いる) に付して精製し、標記化合物 (120 mg、0.33ミリモル、収率60%) を得た。LCMS (ESI) m/e 463.2 [(M+H)⁺、C₂₄H₃₀F₃N₄O₂として計算値：463.2] ; LC/MS 保持時間 (方法A) : t_R = 1.64分間

30

【0493】

【化218】



40

パートF : 3-メチル-1- (5- (ピリジン-4-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ブタン-1-アミン

【0494】

実施例64 (パートH) に記載の方法と同様の方法にて、tert-ブチル 3-メチル-1- (5- (ピリジン-4-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) ブチル (2, 2, 2-トリフルオロエチル) カルバマートを用いて調製した。その粗化合物をプレパラティブHPLC (水およびアセトニトリル中0.05% TFA) に付して精製し、標記化合物 (18 mg、0.05ミリモル、収率28%) を黄色の固体として得、それをTFA塩として単離した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.86-8.90 (m, 2H) 8.38 (d, J = 6.8 Hz, 2H) 8.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H) 8.

50

0.6 (dd, $J = 8.4, 1.6 \text{ Hz}$, 1H) 7.94 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H) 4.39–4.43 (m, 1H) 3.35–3.41 (m, 1H) 3.25–3.31 (m, 1H) 1.80–1.94 (m, 1H) 1.72–1.79 (m, 2H) 1.00–1.05 (m, 6H) ppm; LC/MS (ESI) m/e 363.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₂F₃N₄として計算値: 363.17]; LC/MS 保持時間 (方法B): $t_R = 1.19$ 分間; HPLC 保持時間 (方法S): $t_R = 9.18$ 分間; HPLC 保持時間 (方法T): $t_R = 10.19$ 分間

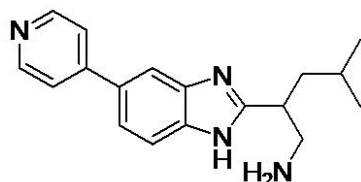
【0495】

実施例 67

4-メチル-2-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ペンタン-1-アミン

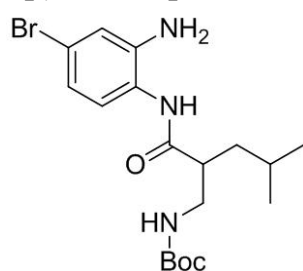
10

【化219】



【0496】

【化220】



20

パート A: tert-ブチル 2-(2-アミノ-4-ブロモフェニルカルバモイル)-4-メチルペンチルカルバマート

【0497】

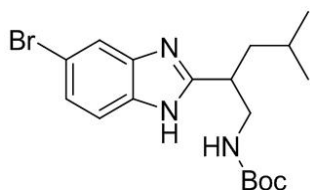
4-ブロモベンゼン-1,2-ジアミン (0.5 g、2.67ミリモル) の DMF (10 mL) 中溶液に、2-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)-4-メチルペンタン酸 (0.785 g、3.207ミリモル)、HATU (1.219 g、3.207ミリモル) およびジイソプロピルエチルアミン (1.906 mL、10.69ミリモル) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌させた。反応混合物を水 (50 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をジクロロメタンおよびヘキサンから再結晶に付し、標記化合物 (0.8 g、1.94ミリモル、収率 72%) を得た。LC/MS (ESI) m/e 414.2 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₉BrN₃O₃として計算値: 414.1]; LC/MS 保持時間 (方法A): $t_R = 1.93$ 分間

30

40

【0498】

【化221】



パート B: tert-ブチル 2-(5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルペンチルカルバマート

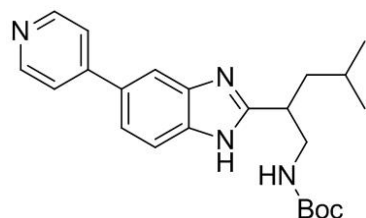
【0499】

50

tert-ブチル 2-(2-アミノ-4-ブロモフェニルカルバモイル)-4-メチルペンチルカルバマート (0.8 g、1.93ミリモル) の酢酸 (16 mL) 中懸濁液を 95℃で2時間還流させた。反応混合物を室温に冷却した。酢酸を減圧下で除去した。残渣を水 (50 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その粗生成物をヘキサン中10%ジクロロメタンで洗浄し、標記化合物 (0.5 g、1.26ミリモル、収率65%) を得た。LCMS (ESI) m/e 396.2 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₇BrN₃O₂として計算値：396.1]；LC/MS 保持時間 (方法A)：t_R = 1.95分間

【0500】

【化222】



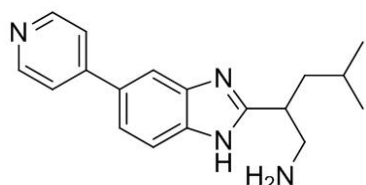
パートC：tert-ブチル 4-メチル-2-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ペンチルカルバマート

【0501】

tert-ブチル 2-(5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルペンチルカルバマート (250 mg、0.630ミリモル) のジオキサン (4 mL) および水 (1 mL) 中懸濁液に、ピリジン-4-ボロン酸 (77 mg、1.261ミリモル) およびCs₂CO₃ (616 mg、1.892ミリモル) をマイクロ波バイアルにて添加した。窒素ガスをその攪拌懸濁液に5分間にわたって通気した。Pd(PPh₃)₄ (36 mg、0.031ミリモル) を添加した。窒素ガスをその攪拌懸濁液に5分間にわたって通気した。次に反応混合物をマイクロ波にて110℃で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈した。水層を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のプレパラティブTLC (石油エーテル中80%酢酸エチルの移動相を用いる) に付して精製し、標記化合物 (50 mg、0.13ミリモル、収率20%) を得た。LCMS (ESI) m/e 395.2 [(M+H)⁺、C₂₃H₃₁N₄O₂として計算値：395.2]；LC/MS 保持時間 (方法A)：t_R = 1.68分間

【0502】

【化223】



パートD：4-メチル-2-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ペンタン-1-アミン

【0503】

実施例64 (パートH) に記載の方法と同様の方法にて、tert-ブチル 4-メチル-2-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ペンチルカルバマートを用いて調製した。粗生成物をプレパラティブHPLC (水およびメタノール中0.05% TFA) に付して精製し、標記化合物 (30 mg、0.1ミリモル、収率45%) を褐色がかった黄色の油として得、それをTFA塩として単離した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.84 (d, J = 6.0 Hz, 2H)、8.43-8.45

10

20

30

40

50

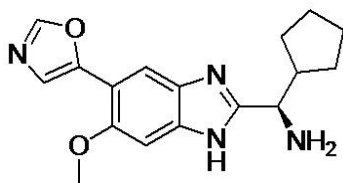
(m, 2H)、8.27 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H)、7.96 (dd, $J = 8.4$ 、 1.6 Hz , 1H)、7.84 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H)、3.49–3.55 (m, 1H)、3.38–3.46 (m, 2H)、1.87–1.93 (m, 1H)、1.68–1.75 (m, 1H)、1.48–1.52 (m, 1H)、1.02 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H)、0.96 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H) ppm; LCMS (ESI) m/e 295.2 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₃N₄として計算値：295.2]；LC/MS 保持時間（方法B）： $t_R = 1.01$ 分間；HPLC 保持時間（方法S）： $t_R = 6.62$ 分間；HPLC 保持時間（方法T）： $t_R = 7.25$ 分間

【0504】

実施例 68

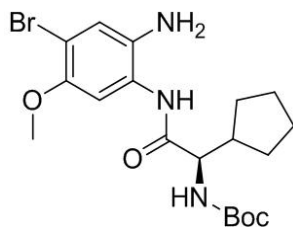
(R)-シクロペンチル(6-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)メタンアミン

【化224】



【0505】

【化225】



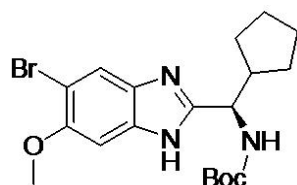
パートA：(R)-tert-ブチル(2-アミノ-4-ブロモ-5-メトキシフェニルアミノ)-1-シクロペンチル-2-オキソエチルカルバマート

【0506】

実施例 59（パートB）に記載の方法と同様の方法にて、4-ブロモ-5-メトキシベンゼン-1,2-ジアミンおよび(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-シクロペンチル酢酸を用いて標記化合物(3g、1.83ミリモル、収率33%)を調製し、それを粗固体として得た。この物質を精製することなく次の工程に適用した。LCMS (ESI) m/e 442.2 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₉BrN₃O₄として計算値：442.1]；LC/MS 保持時間（方法A）： $t_R = 1.88$ 分間

【0507】

【化226】

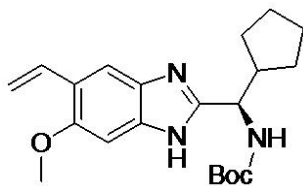


パートB：(R)-tert-ブチル(5-ブロモ-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)(シクロペンチル)メチルカルバマート

【0508】

実施例 59（パートC）に記載の方法と同様の方法にて、(R)-tert-ブチル(2-アミノ-4-ブロモ-5-メトキシフェニルアミノ)-1-シクロペンチル-2-オキソエチルカルバマートを用いて調製し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルおよび石油エーテルの勾配を用いる）に付して精製した後に、標記化合物(1.1g、2.6ミリモル、収率38%)を得た。LCMS (ESI) m/e 426.2 (ブROMOPATTERN

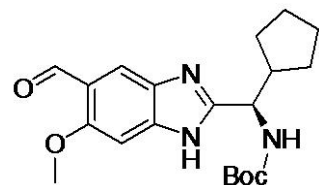
) [(M+H)⁺、C₁₉H₂₇BrN₃O₃として計算値：424.1] ; LC/MS
保持時間 (方法A) : t_R = 1.91 分間
【0509】
【化227】



パートC : (R)-tert-ブチル シクロペンチル (6-メトキシ-5-ビニル-1H-ベンゾ
[d] イミダゾール-2-イル) メチルカルバマート 10
【0510】

実施例21 (パートE) に記載の方法と同様の方法にて、(R)-tert-ブチル (5-
プロモ-6-メトキシ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) (シクロペンチル) メチ
ルカルバマートを用いて調製して粗生成物を得、それをシリカゲル上のカラムクロマトグ
ラフィー (ヘキサン : 酢酸エチルを移動相として用いる) に付して精製し、標記化合物 (620 mg、1.25 ミリモル、収率76%) を得た。LCMS (ESI) m/e 372.2 [(M+H)⁺、C₂₁H₃₀N₃O₃として計算値：372.2] ; LC/MS
保持時間 (方法A) : t_R = 1.94 分間

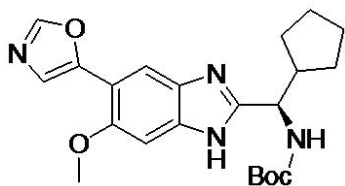
【0511】
【化228】



パートD : (R)-tert-ブチル シクロペンチル (5-ホルミル-6-メトキシ-1H-ベン
ゾ [d] イミダゾール-2-イル) メチルカルバマート
【0512】

実施例4 (パートB) に記載の方法と同様の方法にて、(R)-tert-ブチル シクロペ
ンチル (6-メトキシ-5-ビニル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) メチルカル
バマートを用いて調製し、粗生成物を得、それをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー
(移動相としてヘキサン : 酢酸エチルを用いる) に付して精製し、標記化合物 (230 mg、0.61 ミリモル、収率38%) を得た。LCMS (ESI) m/e 374.2 [(M+H)⁺、C₂₀H₂₈N₃O₄として計算値：374.2] ; LC/MS 保持時
間 (方法A) : t_R = 1.69 分間

【0513】
【化229】



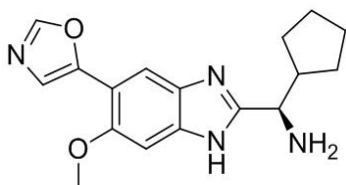
パートE : (R)-tert-ブチル シクロペンチル (6-メトキシ-5-(オキサゾール-5-
イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) メチルカルバマート
【0514】

実施例4 (パートC) に記載の方法と同様の方法にて、(R)-tert-ブチル シクロペ
ンチル (5-ホルミル-6-メトキシ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) メチルカ
ルバマートを用いて調製し、粗生成物を得、それをシリカゲル上のカラムクロマトグラフ
ィー (移動相としてヘキサン : 酢酸エチルを用いる) に付して精製し、標記化合物 (15 50

0 mg、0.36ミリモル、収率61%)を得た。LCMS (ESI) m/e 413.9
 [(M+H)⁺、C₂₂H₂₉N₄O₄として計算値：413.2]；LC/MS 保持
 時間(方法D)： t_R = 0.75分間

【0515】

【化230】



10

パートF：(R)-シクロペンチル(6-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベン
 ゴ[d]イミダゾール-2-イル)メタンアミン

【0516】

実施例64(パートH)に記載の方法と同様の方法にて、(R)-tert-ブチルシクロ
 ペンチル(6-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゴ[d]イミダゾール-
 2-イル)メチルカルバマートをを用いて調製した。その粗製物をプレパラティブHPLC
 (水およびアセトニトリル中0.1%HC1)に付して精製し、標記化合物(50mg、
 0.16ミリモル、収率55%)を黄色の固体として得、それをHC1塩として単離した。
¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.44(s, 1H)、8.19(s, 1H)、7.72(s, 1H)、7.47(s, 1H)、4.64(d, J=6.4Hz, 1H)、4.13(s, 3H)、2.73-2.79(m, 1H)、2.12-2.17(m, 1H)、1.69-1.88(m, 5H)、1.57-1.64(m, 1H)、1.31-1.38(m, 1H) ppm；LCMS (ESI) m/e 313.2 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₁N₄O₂として計算値：313.2]；LC/MS 保持時間(方法A)： t_R = 1.21分間；HPLC 保持時間(方法V)： t_R = 5.50分間；HPLC 保持時間(方法U)： t_R = 5.04分間；キラルSFC 保持時間(方法B)： t_R = 2.2分間

20

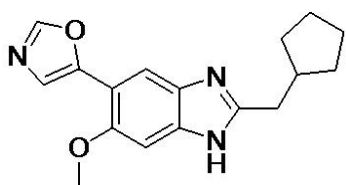
【0517】

実施例69

5-(2-(シクロペンチルメチル)-6-メトキシ-1H-ベンゴ[d]イミダゾール-5-イ
 ル)オキサゾール

30

【化231】



【0518】

【化232】



40

パートA：N-(2-アミノ-4-ブロモ-5-メトキシフェニル)-2-シクロペンチルアセト
 アミド

【0519】

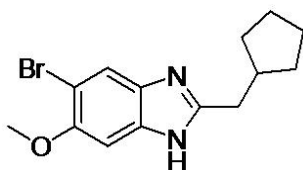
実施例59(パートB)に記載の方法と同様の方法にて、4-ブロモ-5-メトキシベン
 ゼン-1,2-ジアミンおよび2-シクロペンチル酢酸を用いて調製し、標記化合物(1.3
 g、3.99ミリモル、収率87%)を得た。その粗製物を精製することなく次の工程に

50

適用した。LCMS (ESI) m/e 327.0 [(M+H)⁺、C₁₄H₂₀BrN₂O₂として計算値：327.1]；LC/MS 保持時間（方法A）： t_R = 1.69 分間

【0520】

【化233】



10

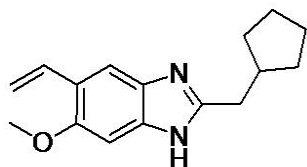
パートB：5-ブロモ-2-(シクロペンチルメチル)-6-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【0521】

実施例59（パートC）に記載の方法と同様の方法にて、N-(2-アミノ-4-ブロモ-5-メトキシフェニル)-2-シクロペンチルアセトアミドを用いて調製し、標記化合物（800mg、2.59ミリモル、収率65%）を得た。LCMS (ESI) m/e 309.2 [(M+H)⁺、C₁₄H₁₈BrN₂Oとして計算値：309.1]；LC/MS 保持時間（方法A）： t_R = 1.75 分間

【0522】

【化234】



20

パートC：2-(シクロペンチルメチル)-6-メトキシ-5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

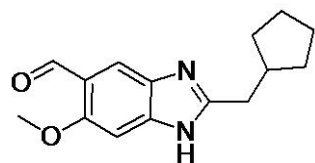
【0523】

実施例4（パートA）に記載の方法と同様の方法にて、5-ブロモ-2-(シクロペンチルメチル)-6-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを用いて調製し、標記化合物（350mg、1.37ミリモル、収率70.6%）を得た。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 7.01 (m, 2H)、5.75 (m, 1H)、5.15 (d, J = 12.4 Hz, 1H)、5 (m, 1H)、3.8 (s, 3H)、2.75 (d, J = 7.6 Hz, 2H)、2.3 (m, 1H)、1.5-1.8 (m, 6H)、1.2 (m, 2H) ppm；LCMS (ESI) m/e 257.2 [(M+H)⁺、C₁₆H₂₁N₂Oとして計算値：257.2]；LC/MS 保持時間（方法A）： t_R = 1.78 分間

30

【0524】

【化235】



40

パートD：2-(シクロペンチルメチル)-6-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルバルデヒド

【0525】

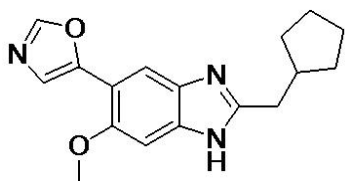
実施例4（パートB）に記載の方法と同様の方法にて、2-(シクロペンチルメチル)-6-メトキシ-5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを用いて調製し、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルおよび石油エーテルの勾配を用いる）に付した後に、標記化合物（320mg、1.24ミリモル、収率91%）を得た。¹H NMR

50

(400 MHz、CDCl₃) δ 10.5 (s, 1H)、7.9 (s, 1H)、7.1 (s, 1H)、3.9 (s, 3H)、2.9 (d, J = 6.8 Hz, 2H)、2.35 (m, 1H)、1.5-1.9 (m, 6H)、1.2 (m, 2H) ppm

【0526】

【化236】



10

パートE：5-(2-(シクロペンチルメチル)-6-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)オキサゾール

【0527】

実施例4(パートC)に記載の方法と同様の方法にて、2-(シクロペンチルメチル)-6-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルバルデヒドを用いて標記化合物(100 mg、0.34ミリモル、収率59%)を調製し、それをシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルおよび石油エーテルの勾配を用いる)に付した後に灰白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.54 (s, 1H)、7.22 (s, 1H)、4.04 (s, 3H)、2.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H)、2.41-2.45 (m, 1H)、1.80-1.85 (m, 2H)、1.72-1.75 (m, 2H)、1.62-1.65 (m, 2H)、1.32-1.37 (m, 2H) ppm; LCMS(ESI) m/e 298.2 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₀N₃O₂として計算値：298.2]; LC/MS 保持時間(方法A): t_R = 1.56分間; HPLC 保持時間(方法U): t_R = 5.43分間; HPLC 保持時間(方法V): t_R = 6.53分間; キラルSFC 保持時間(方法B): t_R = 2.2分間

20

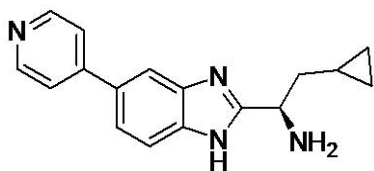
【0528】

実施例70

(R)-2-シクロプロピル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エタンアミン

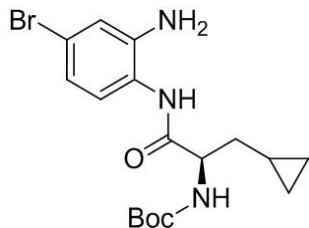
30

【化237】



【0529】

【化238】



40

パートA：(R)-tert-ブチル 1-(2-アミノ-4-ブロモフェニルアミノ)-3-シクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イルカルバマート

【0530】

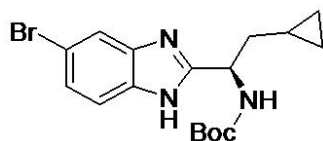
実施例59(パートB)に記載の方法と同様の方法にて、4-ブロモベンゼン-1,2-ジアミンおよび(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シクロプロピルプロパン酸を用いて標記化合物(1.3 g、3.29ミリモル、収率99%)を調製し、それを油

50

性の液体として得た。その粗生成物を精製することなく次の工程に適用した。LCMS (ESI) m/e 396.0 [(M-H)⁻、C₁₇H₂₃BrN₃O₃として計算値：396.1]；LC/MS 保持時間（方法A）： t_R = 1.84分間

【0531】

【化239】



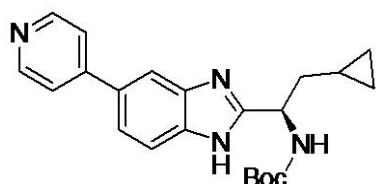
パートB：(R)-tert-ブチル 1-(5-ブromo-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-シクロプロピルエチルカルバマート 10

【0532】

実施例59（パートC）に記載の方法と同様の方法にて、(R)-tert-ブチル 1-(2-アミノ-4-ブromoフェニルアミノ)-3-シクロプロピル-1-オキソプロパン-2-イルカルバマートを用いて調製した。粗生成物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：酢酸エチルを移動相として用いる）に付して精製し、標記化合物（600 mg、1.56ミリモル、収率32%）を灰白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ 12.37（m, 1H）、7.63–7.73（m, 1H）、7.42–7.43（m, 1H）、7.30–7.33（m, 2H）、4.80–4.82（m, 1H）、1.74–1.91（m, 2H）、1.40（s, 9H）、0.72–0.97（m, 1H）、0.32–0.40（m, 2H）、0.24–0.12（m, 2H）ppm 20

【0533】

【化240】



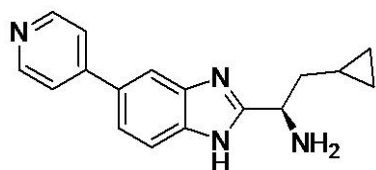
パートC：(R)-tert-ブチル 2-シクロプロピル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチルカルバマート 30

【0534】

実施例1（パートB）に記載の方法と同様の方法にて、(R)-tert-ブチル 1-(5-ブromo-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-シクロプロピルエチルカルバマートおよびピリジン-4-ボロン酸を用いて標記化合物（170 mg、0.45ミリモル、収率34%）を調製し、それを灰白色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 379.2 [(M+H)⁺、C₂₂H₂₇N₄O₂として計算値：379.2]；LC/MS 保持時間（方法A）： t_R = 1.65分間

【0535】

【化241】



パートD：(R)-2-シクロプロピル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エタンアミン 40

【0536】

実施例7（パートE）に記載の方法と同様の方法にて、(R)-tert-ブチル 2-シクロプロピル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) 50

エチルカルバマートをを用いて標記化合物（50 mg、0.18ミリモル、収率40%）を調製し、それを明黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz、CD₃OD） δ 8.58–8.60（m, 2H）7.96（s, 1H）7.78–7.79（m, 2H）7.66–7.71（m, 2H）4.30–4.33（m, 1H）1.84–1.89（m, 2H）0.73–0.75（m, 1H）0.40–0.50（m, 2H）0.09–0.13（m, 1H）、0.03（m, 1H）ppm；LCMS（ESI）m/e 279.2 [(M+H)⁺、C₁₇H₁₉N₄として計算値：279.2]；LC/MS 保持時間（方法A）：t_R = 1.13分間；HPLC 保持時間（方法T）：t_R = 7.05分間；HPLC 保持時間（方法S）：t_R = 6.28分間；キラルHPLC 保持時間（方法B）：t_R = 3.55分間

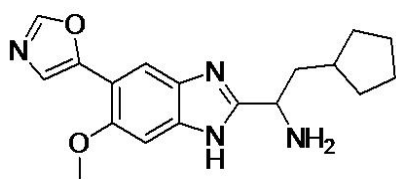
10

【0537】

実施例71

2-シクロペンチル-1-(6-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エタンアミン

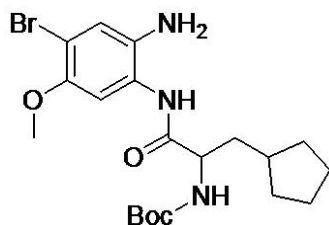
【化242】



20

【0538】

【化243】



パートA：tert-ブチル 1-(2-アミノ-4-ブロモ-5-メトキシフェニルアミノ)-3-シクロペンチル-1-オキソプロパン-2-イルカルバマート

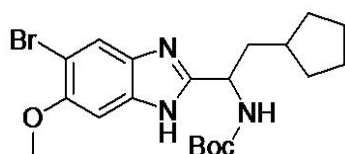
30

【0539】

実施例59（パートB）に記載の方法と同様の方法にて、4-ブロモ-5-メトキシベンゼン-1,2-ジアミン（1.0 g、4.60ミリモル）およびN-Boc-DL-シクロペンチルアラニンを用いて調製し、標記化合物（3 g、6.59ミリモル、収率87%）を得た。その粗生成物を精製することなく次の工程に適用した。LCMS（ESI）m/e 456.0 [(M+H)⁺、C₂₀H₃₁BrN₃O₄として計算値：456.1]；LC/MS 保持時間（方法F）：t_R = 1.99分間

【0540】

【化244】



40

パートB：tert-ブチル 1-(5-ブロモ-6-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-シクロペンチルエチルカルバマート

【0541】

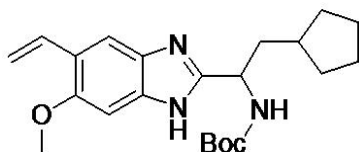
実施例59（パートC）に記載の方法と同様の方法にて、tert-ブチル 1-(2-アミノ-4-ブロモ-5-メトキシフェニルアミノ)-3-シクロペンチル-1-オキソプロパン-2-イルカルバマートをを用いて調製した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテ

50

ル：酢酸エチルの移動相を用いる）に付して精製し、標記化合物（0.70 g、1.60 ミリモル、収率 27 %）を得た。LCMS（ESI） m/e 438.2 [(M+H)⁺、C₂₀H₂₉BrN₃O₃として計算値：438.1]；LC/MS 保持時間（方法 A）： t_R = 2.03 分間

【0542】

【化245】



10

パート C：tert-ブチル 2-シクロペンチル-1-(6-メトキシ-5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチルカルバマート

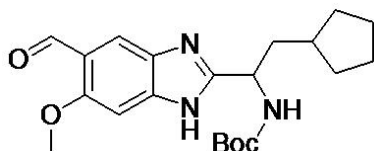
【0543】

実施例 4（パート A）に記載の方法と同様の方法にて、tert-ブチル 1-(5-ブロモ-6-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-シクロペンチルエチルカルバマートを用いて調製し、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチルの移動相を用いる）による精製に付した後に標記化合物（0.20 g、0.52 ミリモル、収率 28 %）を得た。LCMS（ESI） m/e 386.2 [(M+H)⁺、C₂₂H₃₂N₃O₃として計算値：386.2]；LC/MS 保持時間（方法 A）： t_R = 2.02 分間

20

【0544】

【化246】



パート D：tert-ブチル 2-シクロペンチル-1-(5-ホルミル-6-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチルカルバマート

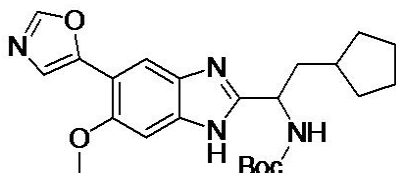
30

【0545】

実施例 4（パート B）に記載の方法と同様の方法にて、tert-ブチル 2-シクロペンチル-1-(6-メトキシ-5-ビニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチルカルバマートを用いて調製し、標記化合物（0.20 g、0.52 ミリモル、収率 49 %）を得た。粗生成物を精製することなく次の工程に適用した。LCMS（ESI） m/e 388.2 [(M+H)⁺、C₂₁H₃₀N₃O₄として計算値：388.2]；LC/MS 保持時間（方法 A）： t_R = 1.84 分間

【0546】

【化247】



40

パート E：tert-ブチル 2-シクロペンチル-1-(6-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチルカルバマート

【0547】

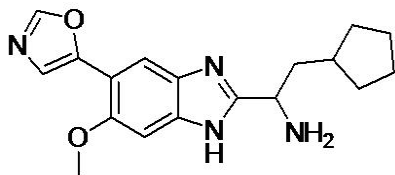
実施例 4（パート C）に記載の方法と同様の方法にて、tert-ブチル 2-シクロペンチル-1-(5-ホルミル-6-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチルカルバマートを用いて調製した。粗生成物をシリカゲル上のプレパラティブ TLC（ヘキサ

50

ン中60%酢酸エチルを用いる)に付して精製し、標記化合物(35mg、0.08ミリ
 モル、収率40%)を得た。LCMS(ESI)m/e 425.2[(M-H)⁻、C
₂₃H₂₉N₄O₄として計算値:425.2];LC/MS 保持時間(方法A):t_R
 =1.85分間

【0548】

【化248】



10

パートF:2-シクロペンチル-1-(6-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベン
 ズ[d]イミダゾール-2-イル)エタンアミン

【0549】

実施例64(パートH)に記載の方法と同様の方法にて、tert-ブチル 2-シクロペン
 チル-1-(6-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンズ[d]イミダゾール-
 2-イル)エチルカルバマートをを用いて標記化合物(25mg、0.07ミリモル、収率8
 4%)を調製し、それを灰白色の固体として得、次にHCl塩として単離した。¹H N
 MR(400MHz、CD₃OD) δ 8.37(s,1H)、8.12(s,1H)、
 7.66(s,1H)、7.39(s,1H)、4.69-4.73(m,1H)、4.10
 (s,3H) 2.32-2.35(m,1H) 2.13-2.16(m,1H) 1.84-1.
 91(m,1H)、1.64-1.82(m,4H)、1.62(m,2H)、1.19-1.
 31(m,2H) ppm;LCMS(ESI)m/e 327.2[(M+H)⁺、C₁
₈H₂₃N₄O₂として計算値:327.2];LC/MS 保持時間(方法A):t_R
 =1.39分間;HPLC 保持時間(方法U):t_R=5.64分間;HPLC 保持時
 間(方法V):t_R=6.09分間

20

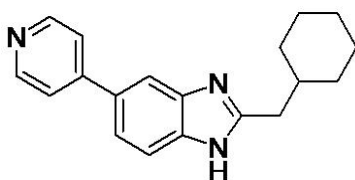
【0550】

実施例72

2-(シクロヘキシルメチル)-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンズ[d]イミダゾール

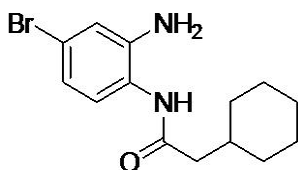
30

【化249】



【0551】

【化250】



40

パートA:N-(2-アミノ-4-ブロモフェニル)-2-シクロヘキシルアセトアミド

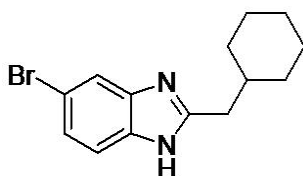
【0552】

実施例59(パートB)に記載の方法と同様の方法にて、4-ブロモベンゼン-1,2-ジ
 アミンおよび2-シクロヘキシル酢酸を用いて調製し、標記化合物(500mg、1.61
 ミリモル、収率59%)を得た。その粗生成物を精製することなく次の工程に適用した。
 LCMS(ESI)m/e 311.7[(M+H)⁺、C₁₄H₂₀BrN₂Oとして
 計算値:311.1];LC/MS 保持時間(方法D):t_R=0.92分間

50

【0553】

【化251】



パートB：5-ブromo-2-(シクロヘキシルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

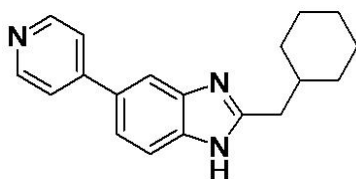
【0554】

実施例59（パートC）に記載の方法と同様の方法にて調製し、標記化合物（250mg、0.86ミリモル、収率77%）を褐色の固体として得た。¹H NMR（400MHz、CDCl₃）：δ 7.69（s, 1H）、7.40（d, J=8.4Hz, 1H）、7.32（dd, J=8.4、2.0Hz, 1H）、2.77（d, J=7.2Hz, 2H）、1.83–1.89（m, 1H）、1.64–1.75（m, 5H）、1.05–1.26（m, 5H）ppm；LCMS（ESI）m/e 293.7 [(M+H)⁺、C₁₄H₁₈BrN₂として計算値：293.1]；LC/MS 保持時間（方法D）：t_R=0.75分間

10

【0555】

【化252】



20

パートC：2-(シクロヘキシルメチル)-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【0556】

実施例1（パートB）に記載の方法と同様の方法にて、N-(2-アミノ-4-ブロモフェニル)-2-シクロヘキシルアセトアミドおよびピリジン-4-ボロン酸を用いて調製した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中40%酢酸エチルの移動相を用いる）に付して精製し、標記化合物（100mg、0.34ミリモル、収率55%）を灰白色の固体として得た。¹H NMR（400MHz、CD₃OD）：δ 8.58（d, J=6.00Hz, 2H）、7.91（s, 1H）、7.77–7.81（m, 2H）、7.64（s, 2H）、2.82（d, J=7.20Hz, 2H）、1.91–1.95（m, 1H）、1.69–1.76（m, 5H）、1.22–1.35（m, 3H）、1.10–1.15（m, 2H）ppm；LCMS（ESI）m/e 292.2 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₂N₃として計算値：292.2]；LC/MS 保持時間（方法B）：t_R=1.21分間；HPLC 保持時間（方法S）：t_R=8.32分間；HPLC 保持時間（方法T）：t_R=9.28分間

30

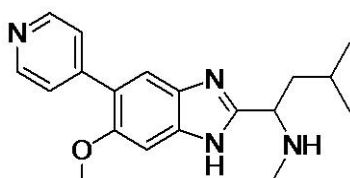
【0557】

40

実施例73

1-(6-メトキシ-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N,3-ジメチルブタン-1-アミン

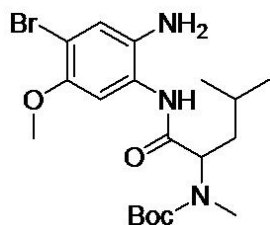
【化253】



【0558】

50

【化 2 5 4】



パート A : tert-ブチル 1 - (2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - メトキシフェニルアミノ) - 4 -
メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル (メチル) カルバマート

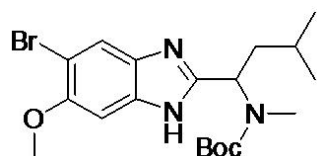
【 0 5 5 9 】

10

実施例 5 9 (パート B) に記載の方法と同様の方法にて、tert-ブチル 1 - (6 - メト
キシ - 5 - (オキサゾール - 5 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチ
ルブチル (メチル) カルバマートを用いて調製し、標記化合物 (1 . 3 g 、 2 . 9 3 ミリモ
ル、収率 6 4 %) を得た。LCMS (ESI) m/e 446.2 (プロモパターン) [
(M+H)⁺、C₁₉H₃₁BrN₃O₄として計算値：444.1] ; LC/MS 保
持時間 (方法 A) : t_R = 2.08 分間

【 0 5 6 0 】

【化 2 5 5】



20

パート B : tert-ブチル 1 - (5 - ブロモ - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール -
2 - イル) - 3 - メチルブチル (メチル) カルバマート

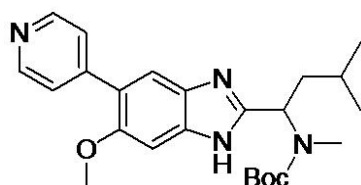
【 0 5 6 1 】

実施例 5 9 (パート C) に記載の方法と同様の方法にて、tert-ブチル 1 - (2 - アミ
ノ - 4 - ブロモ - 5 - メトキシフェニルアミノ) - 4 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル (メ
チル) カルバマートを用いて標記化合物 (1 . 0 2 g 、 2 . 3 5 ミリモル、収率 8 0 %) を
調製し、それを白色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 426.2 [(M+
H)⁺、C₁₉H₂₉BrN₃O₃として計算値：426.1] ; LC/MS 保持時間
(方法 A) : t_R = 2.14 分間

30

【 0 5 6 2 】

【化 2 5 6】



パート C : tert-ブチル 1 - (6 - メトキシ - 5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d
] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブチル (メチル) カルバマート

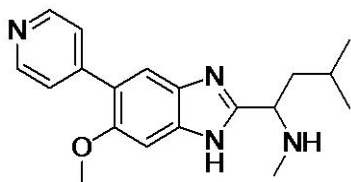
40

【 0 5 6 3 】

実施例 1 (パート B) に記載の方法と同様の方法にて、tert-ブチル 1 - (5 - ブロモ -
6 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 3 - メチルブチル (メチル) カ
ルバマートを用いて調製し、標記化合物 (1 0 0 m g 、 0 . 2 3 ミリモル、収率 6 6 %)
を得た。粗生成物を精製することなく次の工程に適用した。LCMS (ESI) m/e
425.3 [(M+H)⁺、C₂₄H₃₃N₄O₃として計算値：425.5] ; LC/MS
保持時間 (方法 D) : t_R = 1.92 分間

【 0 5 6 4 】

【化 2 5 7】



パート D：1-(6-メトキシ-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N,3-ジメチルブタン-1-アミン

【0 5 6 5】

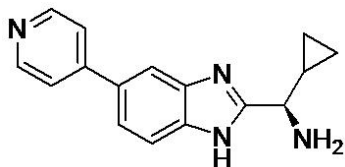
実施例 6 6 (パート H) に記載の方法と同様の方法にて、tert-ブチル 1-(6-メトキシ-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル(メチル)カルバマートを用いて標記化合物(30 mg、0.093 ミリモル、収率 36%)を調製し、黄色の油として得、それを HCl 塩として単離した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD)：δ 8.88 (d, J=6.80 Hz, 2H)、8.39 (d, J=6.80 Hz, 2H)、8.04 (s, 1H)、7.52 (s, 1H)、4.78–4.82 (m, 1H)、4.03 (s, 3H)、2.77 (s, 3H)、2.33–2.40 (m, 1H)、2.03–2.10 (m, 1H)、1.51–1.56 (m, 1H)、0.95–1.05 (m, 6H) ppm; LCMS (ESI) m/e 325.2 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₅N₄O として計算値：325.2] ; LC/MS 保持時間(方法 A)：t_R = 1.23 分間; HPLC 保持時間(方法 S)：t_R = 6.83 分間; HPLC 保持時間(方法 T)：t_R = 8.34 分間

【0 5 6 6】

実施例 7 4

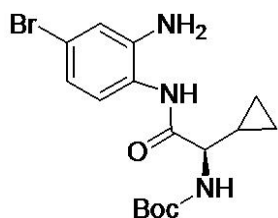
(R)-シクロプロピル(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メタンアミン

【化 2 5 8】



【0 5 6 7】

【化 2 5 9】



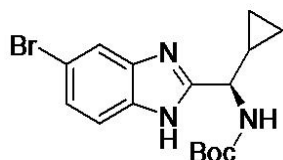
パート A：(R)-tert-ブチル 2-(2-アミノ-4-ブロモフェニルアミノ)-1-シクロプロピル-2-オキソエチルカルバマート

【0 5 6 8】

実施例 5 9 (パート B) に記載の方法と同様の方法にて、4-ブロモベンゼン-1,2-ジアミンおよび N-Boc-D-シクロプロピルグリシンを用いて調製し、標記化合物(350 mg、0.91 ミリモル、収率 86%)を得た。粗生成物を精製することなく次の工程に適用した。LCMS (ESI) m/e 384.0 [(M+H)⁺、C₁₆H₂₃BrN₃O₃ として計算値：384.3] ; LC/MS 保持時間(方法 A)：t_R = 1.72 分間

【0 5 6 9】

【化 2 6 0】



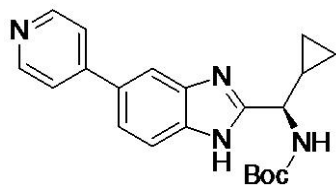
パート B : (R) -tert-ブチル (5-ブromo-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) (シクロプロピル) メチルカルバマート

【0 5 7 0】

粗製 (R) -tert-ブチル 2-(2-アミノ-4-ブromoフェニルアミノ)-1-シクロプロピル-2-オキソエチルカルバマート (0.35 g、0.91 ミリモル) の酢酸 (7 mL) 中溶液を 65 °C で 2 時間還流させた。反応混合物を室温に冷却した。酢酸を減圧下で除去した。残渣を水で希釈した。水層を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチルの勾配の移動相を用いる) に付して精製し、標記化合物 (0.37 g、1.01 ミリモル、2 工程にわたり収率 90 %) を得た。LCMS (ESI) m/e 366.0 (ブromoパターン) [(M+H)⁺、C₁₆H₂₁BrN₃O₂ として計算値: 366.1] ; LC/MS 保持時間 (方法 E) : t_R = 1.58 分間

【0 5 7 1】

【化 2 6 1】



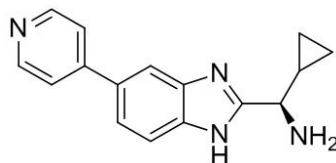
パート C : (R) -tert-ブチル シクロプロピル (5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) メチルカルバマート

【0 5 7 2】

実施例 1 (パート B) に記載の方法と同様の方法にて、(R) -tert-ブチル (5-ブromo-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) (シクロプロピル) メチルカルバマートおよびピリジン-4-ボロン酸を用いて調製した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (クロロホルムおよびメタノールを移動相として用いる) に付して精製し、標記化合物 (130 mg、0.36 ミリモル、収率 23 %) を得た。LCMS (ESI) m/e 365.2 [(M+H)⁺、C₂₁H₂₅N₄O₂ として計算値: 365.2] ; LC/MS 保持時間 (方法 A) : t_R = 1.50 分間

【0 5 7 3】

【化 2 6 2】



パート D : (R) -シクロプロピル (5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) メタンアミン

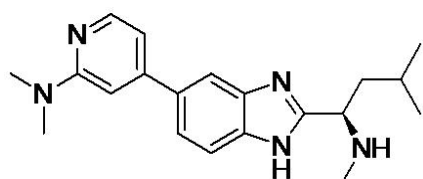
【0 5 7 4】

実施例 64 (パート H) に記載の方法と同様の方法にて、(R) -tert-ブチル シクロプロピル (5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) メチルカルバマートより調製した。粗生成物をプレパラティブ HPLC (水および ACN 中 0.05 % TFA の移動相を用いる) に付して精製し、標記化合物 (60 mg、0.23 ミリ

モル、収率 31%) を灰白色の粘性の固体として得、それを TFA 塩として単離した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.82 (d, J = 6.00 Hz, 2H)、8.37 (d, J = 6.80 Hz, 2H)、8.29 (d, J = 1.60 Hz, 1H)、7.93 (dd, J = 8.60、2.00 Hz, 1H)、7.86 (dd, J = 8.60、0.40 Hz, 1H)、4.08 (d, J = 10.00 Hz, 1H)、1.44–1.48 (m, 1H)、0.90–0.95 (m, 2H)、0.83–0.88 (m, 1H)、0.70–0.74 (m, 1H) ppm; LCMS (ESI) m/e 263.0 [(M-H)⁻、C₁₆H₁₅N₄として計算値: 263.1]; LC/MS 保持時間(方法F): t_R = 1.41 分間; HPLC 保持時間(方法S): t_R = 5.13 分間; HPLC 保持時間(方法T): t_R = 5.55 分間; キラル SFC 保持時間(方法B): t_R = 2.42 分間
【0575】

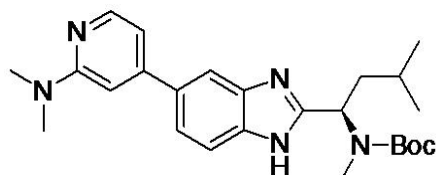
実施例 75

(R)-N,N-ジメチル-4-(2-(3-メチル-1-(メチルアミノ)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン
【化263】



【0576】

【化264】

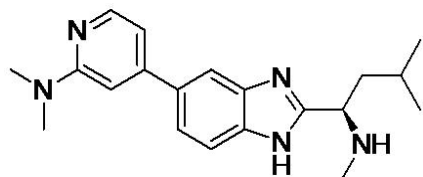


パート A: (R)-tert-ブチル 1-(5-(2-(ジメチルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル(メチル)カルバマート
【0577】

実施例 59 (パート F) に記載の方法と同様の方法にて、(R)-tert-ブチル メチル(3-メチル-1-(5-(トリメチルスタンニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチル)カルバマート(実施例 59 (パート D) など)で調製された)を用いて調製し、標記化合物(480 mg、1.097 ミリモル、収率 88%)を得た。LCMS (ESI) m/e 438.2 [(M+H)⁺、C₂₅H₃₆N₅O₂として計算値: 438.3]; LC/MS 保持時間(方法F): t_R = 2.05 分間

【0578】

【化265】



パート B: (R)-N,N-ジメチル-4-(2-(3-メチル-1-(メチルアミノ)ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン
【0579】

実施例 64 (パート H) に記載の方法と同様の方法にて、(R)-tert-ブチル 1-(5-(2-(ジメチルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチル(メチル)カルバマートを用いて調製した。その粗生成物をプレパラティブ HPLC (水およびアセトニトリル中 0.05% TFA) に付して精製し、標記

10

20

30

40

50

化合物 (25 mg、0.073 ミリモル、収率 7%) を明黄色の油として得、それを TFA 塩として単離した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : δ 8.18 (d, J = 1.20 Hz, 1H)、7.97 (d, J = 6.80 Hz, 1H)、7.84 (d, J = 0.80 Hz, 2H)、7.42 (d, J = 1.20 Hz, 1H)、7.34–7.36 (m, 1H)、4.63–4.67 (m, 1H)、3.38 (d, J = 8.00 Hz, 6H)、2.71 (s, 3H)、2.23–2.30 (m, 1H)、1.95–2.01 (m, 1H)、1.49–1.50 (m, 1H)、0.95–1.05 (m, 6H) ppm; LCMS (ESI) m/e 336.2 [(M–H)[–]、C₂₀H₂₆N₅として計算値: 336.2]; LC/MS 保持時間 (方法 A) : t_R = 1.41 分間; HPLC 保持時間 (方法 S) : t_R = 7.97 分間; HPLC 保持時間 (方法 T) : t_R = 8.64 分間

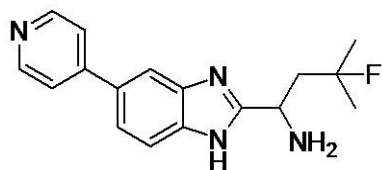
10

【0580】

実施例 76

3-フルオロ-3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

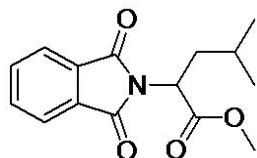
【化266】



20

【0581】

【化267】



パート A : メチル 2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-4-メチルペンタノアート

【0582】

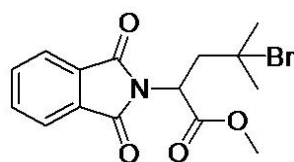
30

2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-4-メチルペンタン酸 (20 g、76.54 ミリモル) の 0℃ に冷却したメタノール (200 mL) 中溶液に、塩化チオニル (17 mL、229 ミリモル) を滴下して加えた。反応混合物を室温で一晩にわたって攪拌した。減圧下で濃縮することにより溶媒を除去した。残渣を水に溶かし、10% NaHCO₃ 溶液で塩基性にした。水層を酢酸エチル (3 x 250 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物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: 酢酸エチルの勾配の移動相を用いる) に付して精製し、標記化合物 (20 g、72.7 ミリモル、収率 94%) を得た。LCMS (ESI) m/e 276.2 [(M+H)⁺、C₁₅H₁₈NO₄として計算値: 276.1]; LC/MS 保持時間 (方法 A) : t_R = 1.96 分間

40

【0583】

【化268】



パート B : メチル 4-ブロモ-2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-4-メチルペンタノアート

50

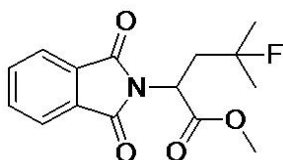
【0584】

メチル 2- (1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル) -4-メチルペンタノアート (20 g、72ミリモル) の四塩化炭素 (500 mL) 中溶液に、N-ブロモスクシンイミド (14.24 g、79ミリモル) を数回に分けて添加した。反応混合物に200Wの電球を5時間照射した。反応混合物を室温にし、濾過し、残渣をジクロロメタン (100 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (移動相として石油エーテル：酢酸エチルの勾配を用いる) に付して精製し、標記化合物 (10 g、28ミリモル、収率39%) を得た。LCMS (ESI) m/e 356.0 (プロモパターン) [(M+H)⁺、C₁₅H₁₇BrNO₄ として計算値：354.0] ; LC/MS 保持時間 (方法A) : t_R = 1.91 分間

10

【0585】

【化269】



パートC：メチル 2- (1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル) -4-フルオロ-4-メチルペンタノアート

【0586】

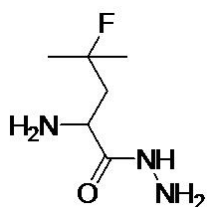
20

メチル 4-ブロモ-2- (1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル) -4-メチルペンタノアート (10 g、28.24ミリモル) のアセトニトリル (150 mL) 中溶液に、フッ化銀 (35.8 g、282.4ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を珪藻土 (セライト (登録商標)) 床を通して濾過し、その珪藻土床を酢酸エチル (50 mL) で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で濃縮し、粗生成物を得、それ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：酢酸エチルの勾配の移動相を用いる) に付して精製し、標記化合物 (1.7 g、5.8ミリモル、収率20%) を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 7.84–7.88 (m, 2H)、7.72–7.75 (m, 2H)、5.13–5.17 (m, 1H)、3.74 (s, 3H)、2.73–2.83 (m, 1H)、2.43–2.55 (m, 1H)、1.33–1.47 (m, 6H) ppm; ¹⁹F NMR (400 MHz、CDCl₃) : δ 143.17 (s, 1F) ppm

30

【0587】

【化270】



40

パートD：2-アミノ-4-フルオロ-4-メチルペンタンヒドラジン

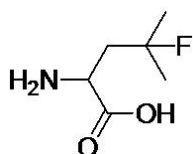
【0588】

メチル 2- (1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル) -4-フルオロ-4-メチルペンタノアート (1.6 g、5.46ミリモル) のエタノール (25.0 mL) 中溶液に、ヒドラジン水和物 (2.30 mL、47.50ミリモル) をゆっくりと添加した。反応混合物を85℃で1時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、標記化合物 (0.85 g、5.21ミリモル、収率94%) を得た。LCMS (ESI) m/e 164.2 [(M+H)⁺、C₆H₁₅FN₃O として計算値：164.1] ; LC/MS 保持時間 (方法G) : t_R = 0.72 分間

【0589】

50

【化 2 7 1】



パート E：2-アミノ-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸

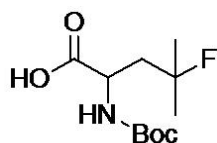
【0 5 9 0】

N-ブロモスクシンイミド (2.62 g、14.72 ミリモル) の水 (5.0 mL) 中の激しく攪拌した溶液に、2-アミノ-4-フルオロ-4-メチルペンタンヒドラジン (1.2 g、7.36 ミリモル) / 水 (5.0 mL) を 1 時間にわたって滴下して加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次の工程に適用した。LCMS (ESI) m/e 150.2 [(M+H)⁺、C₆H₁₃FN₂O₂ として計算値：150.09]；LC/MS 保持時間 (方法 G)：t_R = 0.83 分間

10

【0 5 9 1】

【化 2 7 2】



20

パート F：2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸

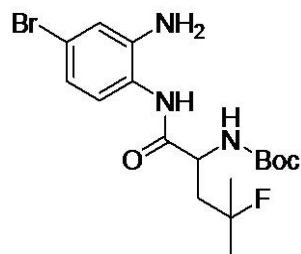
【0 5 9 2】

2-アミノ-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸 (1.2 g、8.05 ミリモル) のジオキサン (10 mL) および水 (10 mL) 中溶液に、ジ炭酸ジ-tert-ブチル (5.26 g、24.16 ミリモル) および炭酸カリウム (3.33 g、24.16 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌させた。減圧下で濃縮することで溶媒を除去し、残渣を水で希釈した。水層を酢酸エチル (3 x 50 mL) で洗浄した。その水層を 10% クエン酸水溶液で酸性にし、酢酸エチル (3 x 150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物 (0.8 g、3.21 ミリモル、2 工程にわたって収率 72%) を得た。LCMS (ESI) m/e 248.2 [(M-H)⁻、C₁₁H₁₉FN₂O₄ として計算値：248.14]；LC/MS 保持時間 (方法 F)：t_R = 1.49 分間

30

【0 5 9 3】

【化 2 7 3】



40

パート G：tert-ブチル 1-(2-アミノ-4-ブロモフェニルアミノ)-4-フルオロ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバマート

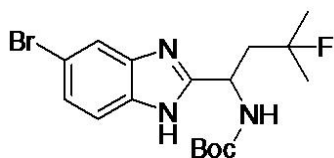
【0 5 9 4】

実施例 59 (パート B) に記載の方法と同様の方法にて、4-ブロモベンゼン-1,2-ジアミンおよび 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フルオロ-4-メチルペンタン酸を用いて調製し、標記化合物 (300 mg、0.72 ミリモル、収率 44%) を得た。その粗生成物を精製することなく次の工程に適用した。LCMS (ESI) m/e 418.2 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₆BrFN₃O₃ として計算値：418.1]；LC/MS 保持時間 (方法 A)：t_R = 1.84 分間

50

【0595】

【化274】



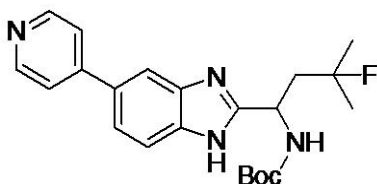
パートH：tert-ブチル 1-(5-ブromo-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-フルオロ-3-メチルブチルカルバマート

【0596】

tert-ブチル 1-(2-アミノ-4-ブromoフェニルアミノ)-4-フルオロ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバマート (300 mg) の酢酸 (9 mL) 中溶液を 65 °C で一夜還流させた。反応混合物を室温に冷却し、酢酸を減圧下で除去した。残渣を水で希釈し、10% NaHCO₃ で塩基性にした。水層を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチルの移動相を用いる) に付して精製し、標記化合物 (230 mg、0.57 ミリモル、収率 80%) を得た。LCMS (ESI) m/e 400.0 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₄BrFN₃O₂ として計算値：400.1]；LC/MS 保持時間 (方法F)：t_R = 1.94 分間

【0597】

【化275】



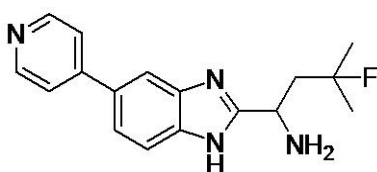
パートI：tert-ブチル 3-フルオロ-3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチルカルバマート

【0598】

実施例1 (パートB) に記載の方法と同様の方法にて、tert-ブチル 1-(5-ブromo-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-フルオロ-3-メチルブチルカルバマートおよびピリジン-4-ボロン酸を用いて調製した。粗生成物をシリカゲル上のプレパラティブ TLC (移動相として石油エーテル中 60% 酢酸エチルを用いる) に付して精製し、標記化合物 (40 mg、0.1 ミリモル、収率 18%) を得た。LCMS (ESI) m/e 399.2 [(M+H)⁺、C₂₂H₂₈FN₄O₂ として計算値：399.2]；LC/MS 保持時間 (方法A)：t_R = 1.61 分間

【0599】

【化276】



パートJ：3-フルオロ-3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

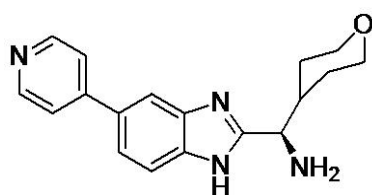
【0600】

実施例64 (パートH) に記載の方法と同様の方法にて、tert-ブチル 3-フルオロ-3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチルカルバマート (40 mg) を用いて調製し、粗生成物を得、それをプレパラティブ H

PLC（水およびアセトニトリル中0.1% HCl）に付して精製し、標記化合物（35 mg、0.12ミリモル、収率94%）を灰白色の粘性固体として得、それをHCl塩として単離した。¹H NMR（400 MHz、CD₃OD）：δ 8.86（d、J = 6.80 Hz、2H）、8.48（d、J = 6.80 Hz、2H）、8.35（s、1H）、7.97（d、J = 8.80 Hz、1H）、7.88（d、J = 8.40 Hz、1H）、5.00 – 5.03（m、1H）、2.48 – 2.68（m、2H）、1.48 – 1.55（m、6H）ppm；LCMS（ESI）m/e 299.2 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₀FN₄として計算値：299.2]；LC/MS 保持時間（方法A）：t_R = 1.17分間；HPLC 保持時間（方法T）：t_R = 6.28分間；HPLC 保持時間（方法S）：t_R = 5.87分間；キラルSFC 保持時間（方法D）：t_R = 2.61、4.32分間
【0601】

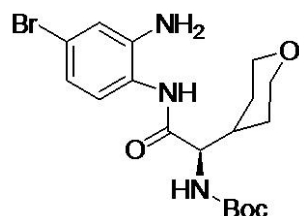
実施例 77

(R) - (5 - (ピリジン - 4 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メタンアミン
【化 277】



【0602】

【化 278】



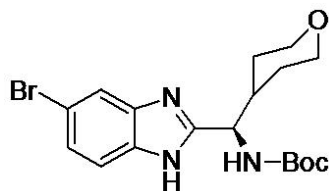
パート A：(R) - tert-ブチル 2 - (2 - アミノ - 4 - ブロモフェニルアミノ) - 2 - オキシ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) エチルカルバマート

【0603】

実施例 59（パート B）に記載の方法と同様の方法にて、4 - ブロモベンゼン - 1,2 - ジアミンおよび (R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) 酢酸を用いて調製し、標記化合物（800 mg、1.87ミリモル、収率70%）を得た。粗生成物を精製することなく次の工程に適用した。LCMS（ESI）m/e 428.0 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₇BrN₃O₄として計算値：428.1]；LC/MS 保持時間（方法A）：t_R = 1.62分間

【0604】

【化 279】



パート B：(R) - tert-ブチル (5 - ブロモ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) メチルカルバマート

【0605】

実施例 59（パート C）に記載の方法と同様の方法にて、(R) - tert-ブチル 2 - (

10

20

30

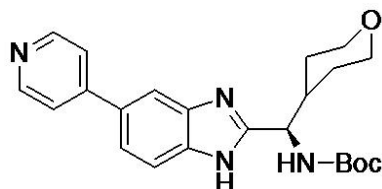
40

50

2-アミノ-4-ブロモフェニルアミノ)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバマートをを用いて調製した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチルの移動相を用いる)に付して精製し、標記化合物(400mg、0.98ミリモル、収率55%)を得た。LCMS(ESI)m/e 410.0 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₅BrN₃O₃として計算値：410.1]；LC/MS 保持時間(方法A)：t_R=1.66分間

【0606】

【化280】



10

パートC：(R)-tert-ブチル (5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルカルバマート

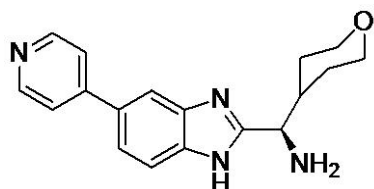
【0607】

実施例1(パートB)に記載の方法と同様の方法にて、6-ブロモ-2-(3-メチルシクロヘキシル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(200mg、0.48ミリモル)およびピリジン-4-ボロン酸(90mg、0.73ミリモル)を用いて調製し、標記化合物(200mg、0.49ミリモル、収率32%)を得た。LCMS(ESI)m/e 409.2 [(M+H)⁺、C₂₃H₂₉N₄O₃として計算値：409.2]；LC/MS 保持時間(方法A)：t_R=1.41分間

20

【0608】

【化281】



30

パートD：(R)-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタンアミン

【0609】

実施例64(パートH)に記載の方法と同様の方法にて、(R)-tert-ブチル (5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルカルバマートをを用いて調製し、標記化合物(22mg、0.07ミリモル、収率11%)を明黄色の固体として得、それをHCl塩として単離した。¹H NMR(400MHz、CD₃OD)：δ 8.87(d, J=7.20Hz, 2H)、8.49(d, J=6.80Hz, 2H)、8.37(d, J=1.20Hz, 1H)、7.99(dd, J=8.80、1.60Hz, 1H)、7.90(d, J=8.40Hz, 1H)、4.54(d, J=7.60Hz, 1H)、4.04-4.08(m, 1H)、3.95-3.99(m, 1H)、3.37-3.51(m, 2H)、2.44-2.46(m, 1H)、1.82-1.85(m, 1H)、1.43-1.58(m, 3H)ppm；LCMS(ESI)m/e 309.2 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₁N₄Oとして計算値：309.2]；LC/MS 保持時間(方法A)：t_R=1.02分間；HPLC 保持時間(方法Y)：t_R=6.22分間；HPLC 保持時間(方法T)：t_R=5.44分間

40

【0610】

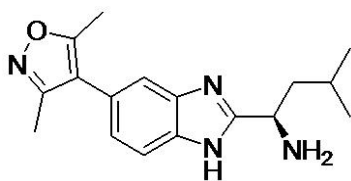
実施例78

(R)-1-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダ

50

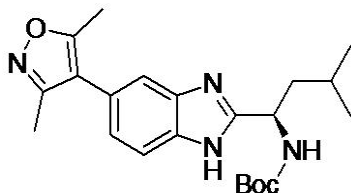
ゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【化282】



【0611】

【化283】



10

パートA：(R)-tert-ブチル 1-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート

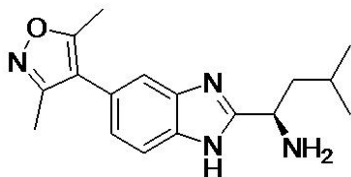
【0612】

実施例1(パートB)に記載の方法と同様の方法にて、(R)-tert-ブチル 1-(5-
 ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマートおよび
 3,5-ジメチル イソキサゾール-4-ボロン酸ピナコールエステルを用いて調製した。粗
 生成物をシリカゲル上のプレパラティブTLC(移動相としてジクロロメタン中5%メタ
 ノールを用いる)に付して精製し、標記化合物(80mg、0.20ミリモル、収率35
 %)を得た。LCMS(ESI)m/e 399.2[(M+H)⁺、C₂₂H₃₁N₄O₃として計算値：399.2]；LC/MS 保持時間(方法A)：t_R=1.83分間

20

【0613】

【化284】



30

パートB：(R)-1-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【0614】

(R)-tert-ブチル 1-(5-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-1H-ベン
 ズ[d]イミダゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート(80mg)の0℃に冷
 却したジエチルエーテル(2.0mL)およびメタノール(0.1mL)中溶液に、エーテ
 ル中2M HCl(2mL)をゆっくりと5分間にわたって添加した。反応混合物を0℃
 で5分間攪拌し、次に室温への加温に供し、2時間攪拌させた。減圧下で濃縮すること
 により溶媒を除去した。その粗生成物をプレパラティブHPLC(水およびアセトニトリル
 中0.1%HClの移動相を用いる)に付して精製し、標記化合物(40mg、0.13ミ
 リモル、収率58%)を淡黄色の固体として得、それをHCl塩として単離した。¹H
 NMR(400MHz、CD₃OD)：δ 7.92(d, J=8.40Hz, 1H)、7.
 78(s, 1H)、7.54(d, J=8.40Hz, 1H)、4.93-4.97(m,
 1H)、2.46(s, 3H)、2.25-2.30(m, 4H)、2.06-2.13(m
 , 1H)、1.61-1.66(m, 1H)、1.03-1.08(m, 6H)ppm；LC
 MS(ESI)m/e 299.2[(M+H)⁺、C₁₇H₂₃N₄Oとして計算値：
 299.2]；LC/MS 保持時間(方法A)：t_R=1.33分間；HPLC 保持時
 間(方法V)：t_R=6.18分間；HPLC 保持時間(方法S)：t_R=11.04分

40

50

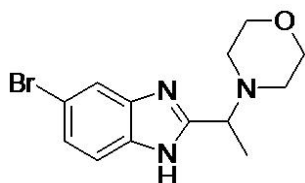
間；キラル SFC 保持時間（方法 C）： $t_R = 3.29$ 分間

【0615】

実施例 79

4-（1-（5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）エチル）モルホリン

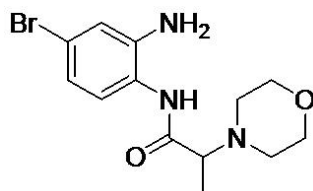
【化285】



10

【0616】

【化286】



パート A：N-（2-アミノ-4-ブロモフェニル）-2-モルホリノプロパンアミド

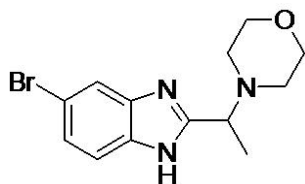
【0617】

20

実施例 59（パート B）に記載の方法と同様の方法にて、4-ブロモベンゼン-1,2-ジアミンおよび 2-モルホリノプロパン酸を用いて調製し、標記化合物（180 mg、0.55 ミリモル、収率 96%）を得た。粗生成物を精製することなく次の工程に適用した。LCMS（ESI） m/e 327.7 [(M+H)⁺、C₁₃H₁₉BrN₃O₂として計算値：328.1]；LC/MS 保持時間（方法 C）： $t_R = 1.56$ 分間

【0618】

【化287】



30

パート B：4-（1-（5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）エチル）モルホリン

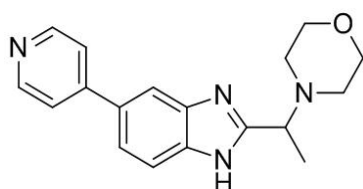
【0619】

実施例 59（パート C）に記載の方法と同様の方法にて、N-（2-アミノ-4-ブロモフェニル）-2-モルホリノプロパンアミドを用いて調製した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチルを移動相として用いる）に付して精製し、標記化合物（700 mg、2.26 ミリモル、収率 86%）を得た。LCMS（ESI） m/e 312.7（プロモパターン）[(M+H)⁺、C₁₃H₁₇BrN₃Oとして計算値：310.1]；LC/MS 保持時間（方法 D）： $t_R = 0.62$ 分間

40

【0620】

【化288】



パート C：4-（1-（5-（ピリジン-4-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）エチル）モルホリン

50

【0621】

実施例1（パートB）に記載の方法と同様の方法にて、4-（1-（5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）エチル）モルホリンおよびピリジン-4-ボロン酸を用いて標記化合物（24mg、0.077ミリモル、収率13%）を調製し、それを白色の固体として得た。LCMS（ESI） m/e 309.2 $[(M+H)^+]$ 、 $C_{18}H_{21}N_4O$ として計算値：309.2； ^1H NMR（400MHz、 CD_3OD ）： δ 8.60（dd， $J=4.40$ 、 1.60 Hz，2H）、7.90–8.00（m，1H）、7.79–7.80（m，2H）、7.69（s，2H）、3.92–3.97（m，1H）、3.74–3.77（m，4H）、2.60–2.65（m，2H）、2.50–2.55（m，2H）、1.58（d， $J=6.80$ Hz，3H）ppm；LC/MS 保持時間（方法A）： $t_R=1.21$ 分間；HPLC 保持時間（方法W）： $t_R=10.41$ 分間；HPLC 保持時間（方法X）： $t_R=5.61$ 分間

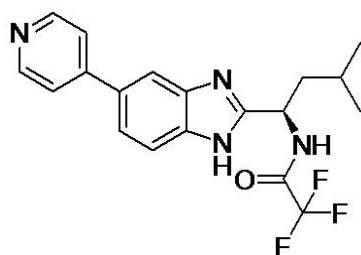
10

【0622】

実施例80

（R）-2,2,2-トリフルオロ-N-（3-メチル-1-（5-（ピリジン-4-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）ブチル）アセトアミド

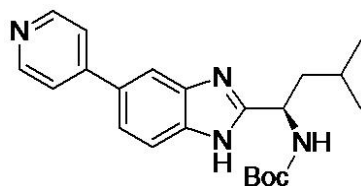
【化289】



20

【0623】

【化290】



30

パートA：（R）-tert-ブチル 3-メチル-1-（5-（ピリジン-4-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）ブチルカルバマート

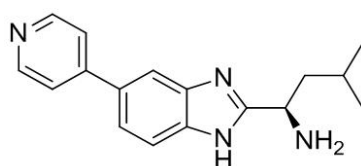
【0624】

実施例1（パートB）に記載の方法と同様の方法にて、（R）-tert-ブチル 1-（5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-3-メチルブチルカルバマート（実施例7（パートC）などで調製された）およびピリジン-4-ボロン酸を用いて調製した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0–60%酢酸エチルの移動相を用いる）に付して精製し、標記化合物（210mg、0.55ミリモル、収率14%）を得た。LCMS（ESI） m/e 381.9 $[(M+H)^+]$ 、 $C_{22}H_{29}N_4O_2$ として計算値：381.2；LC/MS 保持時間（方法D）： $t_R=0.64$ 分間

40

【0625】

【化291】



パートB：（R）-3-メチル-1-（5-（ピリジン-4-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）ブタン-1-アミン

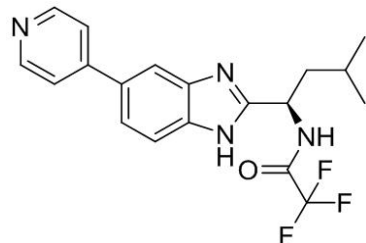
50

【0626】

(R)-tert-ブチル 3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチルカルバマートのメタノール性HCl中溶液を室温で8時間攪拌した。後に、揮発性物質を蒸発乾固させ、標記化合物(130mg、0.46ミリモル、収率84%)を得た。粗生成物を精製することなく次の工程に適用した。LCMS(ESI)m/e 281.0 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₁N₄として計算値:281.2] ; LC/MS 保持時間(方法D): t_R = 0.64分間

【0627】

【化292】



10

パートC: (R)-2,2,2-トリフルオロ-N-(3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチル)アセトアミド

【0628】

(R)-3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン.HCl(100mg、0.35ミリモル)の0℃でのジクロロメタン(15mL)中溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.096mL、0.53ミリモル)を添加し、15分間攪拌した。後に、トリフルオロ酢酸無水物(0.098mL、0.46ミリモル)をゆっくりと添加し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を水(15mL)でクエンチさせた。水層をジクロロメタン(2x20mL)で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、標記化合物(80mg、0.21ミリモル、収率60%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD): δ 8.83(d, J=6.80Hz, 2H)、8.41(d, J=6.80Hz, 2H)、8.25(d, J=1.20Hz, 1H)、7.95(dd, J=8.40、1.60Hz, 1H)、7.83(d, J=8.40Hz, 1H)、5.38-5.42(m, 1H)、2.05-2.10(m, 2H)、1.68-1.75(m, 1H)、1.03-1.08(m, 6H) ppm; LCMS(ESI)m/e 377.2 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₀F₃N₄Oとして計算値:377.2] ; LC/MS 保持時間(方法B): t_R = 1.27分間; HPLC 保持時間(方法V): t_R = 5.93分間; HPLC 保持時間(方法U): t_R = 5.31分間

20

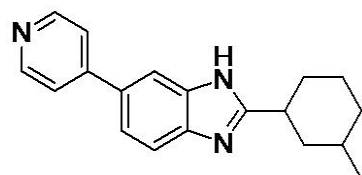
30

【0629】

実施例81

2-(3-メチルシクロヘキシル)-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

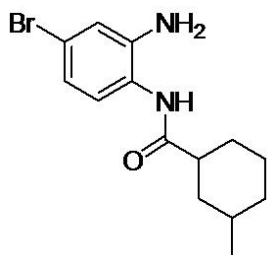
【化293】



40

【0630】

【化 2 9 4】



パート A : N - (2 - アミノ - 4 - ブロモフェニル) - 3 - メチルシクロヘキサンカルボキシアミド

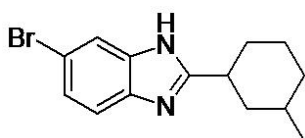
10

【 0 6 3 1】

実施例 5 9 (パート B) に記載の方法と同様の方法にて、4 - ブロモベンゼン - 1 , 2 - ジアミンおよび 3 - メチルシクロヘキサンカルボン酸を用いて調製し、標記化合物 (9 0 0 m g 、 2 . 9 0 ミリモル、収率 7 9 %) を得た。粗生成物を精製することなく次の工程に適用した。LCMS (ESI) m/e 313.0 [(M+H)⁺、C₁₄H₂₀BrN₂O として計算値 : 311.1] ; LC/MS 保持時間 (方法 E) : t_R = 1.64 分間

【 0 6 3 2】

【化 2 9 5】



20

パート B : 6 - ブロモ - 2 - (3 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール

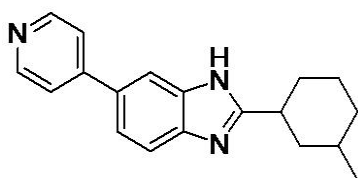
【 0 6 3 3】

実施例 5 9 (パート C) に記載の方法と同様の方法にて、N - (2 - アミノ - 4 - ブロモフェニル) - 3 - メチルシクロヘキサンカルボキシアミドを用いて調製した。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルおよび石油エーテルの勾配を移動相として用いる) に付して精製し、標記化合物 (4 5 0 m g 、 1 . 5 4 ミリモル、63 %) を得た。LCMS (ESI) m/e 291.0 [(M-H)⁻、C₁₄H₁₆BrN₂として計算値 : 291.06] ; LC/MS 保持時間 (方法 E) : t_R = 1.63 分間

30

【 0 6 3 4】

【化 2 9 6】



パート C : 2 - (3 - メチルシクロヘキシル) - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール

【 0 6 3 5】

40

実施例 1 (パート B) に記載の方法と同様の方法にて、6 - ブロモ - 2 - (3 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾールおよびピリジン - 4 - ボロン酸を用いて調製した。粗生成物をプレパラティブ HPLC (水およびアセトニトリル中 10 mM 酢酸アンモニウム) に付して精製し、標記化合物 (6 0 m g 、 0 . 2 1 ミリモル、収率 1 5 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 MHz、CD₃OD) : δ 8.81 (s , 2 H)、8.20 - 8.22 (m , 3 H)、8.05 (dd , J = 8.80、1.60 Hz , 1 H)、7.91 (d , J = 8.40 Hz , 1 H)、3.27 - 3.30 (m , 1 H)、2.21 - 2.24 (m , 2 H)、2.00 - 2.04 (m , 1 H)、1.87 - 1.90 (m , 1 H)、1.59 - 1.72 (m , 3 H)、1.37 - 1.46 (m , 1 H)、1.06 - 1.12 (m , 4 H) ppm ; LCMS (ESI) m/e 292.2 [(M+H)⁺、C₁

50

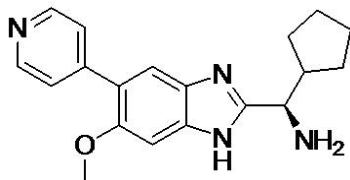
$9\text{H}_{22}\text{N}_3$ として計算値：292.2]；LC/MS 保持時間（方法A）： $t_R = 1.66$ 分間；HPLC 保持時間（方法S）： $t_R = 8.43$ 分間；HPLC 保持時間（方法T）： $t_R = 9.77$ 分間

【0636】

実施例82

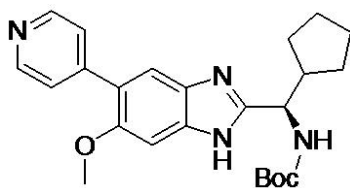
(R)-シクロペンチル(6-メトキシ-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メタンアミン

【化297】



【0637】

【化298】



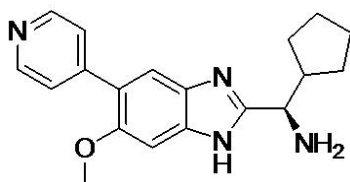
パートA：(R)-tert-ブチルシクロペンチル(6-メトキシ-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチルカルバマート

【0638】

実施例1（パートB）に記載の方法と同様の方法にて、(R)-tert-ブチル(5-ブromo-6-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)(シクロペンチル)メチルカルバマート（実施例68（パートB）などで調製された）を用いて調製し、標記化合物（110mg、0.26ミリモル、50%）を粗形態にて得、それを精製することなく次の工程に適用した。LCMS(ESI)m/e 423.2[(M+H)⁺、C₂₄H₃₁N₄O₃として計算値：423.2]；LC/MS 保持時間（方法E）： $t_R = 1.73$ 分間

【0639】

【化299】



パートB：(R)-シクロペンチル(6-メトキシ-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メタンアミン

【0640】

実施例64（パートH）に記載の方法と同様の方法にて調製し、標記化合物（12mg、0.037ミリモル、14%）を黄色の固体として得、それをHCl塩として単離した。¹H NMR(400MHz、CD₃OD)：δ 8.88(d, J=6.40Hz, 2H)、8.39(d, J=6.80Hz, 2H)、8.03(s, 1H)、7.51(s, 1H)、4.62(d, J=10.00Hz, 1H)、4.02(s, 3H)、2.73-2.77(m, 1H)、2.10-2.13(m, 1H)、1.59-1.85(m, 6H)、1.35-1.45(m, 1H)ppm；LCMS(ESI)m/e 323.2[(M+H)⁺、C₁₉H₂₃N₄Oとして計算値：323.2]；LC/MS 保持時間（方法A）： $t_R = 1.22$ 分間；HPLC 保持時間（方法T）： $t_R = 7.61$ 分間；HPLC 保持時間（方法S）： $t_R = 7.10$ 分間；キラルSFC 保持時間（方法A）： t_R

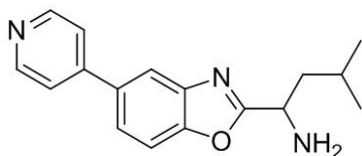
= 5.11 分間

【0641】

実施例 83

3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

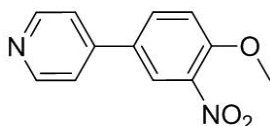
【化300】



10

【0642】

【化301】



パート A: 4-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)ピリジン

【0643】

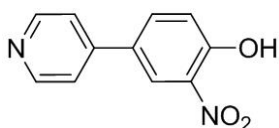
4-(4-メトキシフェニル)ピリジン (2.7 g、14.58 ミリモル) の酢酸 (42.5 mL、742 ミリモル) 中の攪拌混合物に、発煙 HNO_3 (0.655 mL、15.60 ミリモル) を添加した。得られた混合物を加熱して 1 時間還流させた。混合物を室温に冷却し、水酸化ナトリウム (15.6 g、390 ミリモル) / H_2O (20 mL) を注意して添加し、その混合物を中性にした。形成した固体を真空濾過により集め、風乾させて 4-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)ピリジン (3.2 g、13.90 ミリモル、95%) を明黄色の固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CHLOROFORM-d) δ 8.80–8.63 (m, 2H)、8.18 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、7.86 (dd, $J=8.9$ 、2.4 Hz, 1H)、7.55–7.45 (m, 2H)、7.25 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)、4.06 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 231.2 [(M+H) $^+$ 、 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$ として計算値: 231.1]

20

30

【0644】

【化302】



パート B: 2-ニトロ-4-(ピリジン-4-イル)フェノール

【0645】

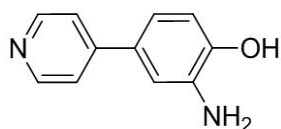
4-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)ピリジン (500 mg、2.172 ミリモル) の窒素下の室温での乾燥 CH_2Cl_2 (40 mL) 中溶液に、 BBr_3 の CH_2Cl_2 中 1 M 溶液 (4.34 mL、4.34 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を MeOH に溶かし、w/MeOH (3x) と共蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ($\text{DICHLOROMETHANE/MeOH}$) に付して精製し、2-ニトロ-4-(ピリジン-4-イル)フェノール (245 mg、1.13 ミリモル、52%) を明黄色の固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz、 DMSO-d_6) δ 8.95 (d, $J=6.1$ Hz, 2H)、8.60 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)、8.40 (d, $J=6.1$ Hz, 2H)、8.32–8.22 (m, 1H)、7.36 (d, $J=8.9$ Hz, 1H); LC/MS (ESI) m/e 217.1 [(M+H) $^+$ 、 $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$ として計算値: 217.1]

40

【0646】

50

【化 3 0 3】



パート C：2-アミノ-4-（ピリジン-4-イル）フェノール

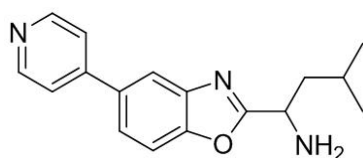
【0 6 4 7】

2-ニトロ-4-（ピリジン-4-イル）フェノール（245 mg、1.13 ミリモル）および炭素上パラジウム（50 mg、0.047 ミリモル）の MeOH（50 mL）中溶液を H₂ 下の 15 psi で 2 時間震盪した。その混合物を珪藻土（セライト（登録商標））床を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。その材料をさらに精製することなく次に持ち越した。2-アミノ-4-（ピリジン-4-イル）フェノール（226 mg、1.092 ミリモル、粗収率 96%）を明緑色の固体として得た。¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆） δ 8.78（d, J = 6.7 Hz, 2H）、8.05（d, J = 6.7 Hz, 2H）、7.40（d, J = 2.4 Hz, 1H）、7.35（dd, J = 8.4、2.3 Hz, 1H）、6.95（d, J = 8.5 Hz, 1H）；LC/MS（ESI）m/e 187.1 [(M+H)⁺、C₁₁H₁₁N₂O として計算値：187.1]

10

【0 6 4 8】

【化 3 0 4】



20

パート D：3-メチル-1-（5-（ピリジン-4-イル）ベンゾ [d] オキサゾール-2-イル）ブタン-1-アミン

【0 6 4 9】

2-アミノ-4-（ピリジン-4-イル）フェノール（183 mg、0.983 ミリモル）、2-アミノ-4-メチルペンタン酸（159 mg、1.214 ミリモル）およびポリリン酸（H₃PO₄ として 115%）（1.007 g、4.20 ミリモル）のスルホラン（2 mL）中溶液を密封したバイアル中 80 °C で 14 時間攪拌した。該溶液を室温に冷却し、NH₄OH で pH = 10 になるまでクエンチさせた。その中和した混合物を EtOAc（4 x 50 mL）で抽出した。有機液を合わせ、ブライン（1 x 50 mL）で洗浄し、乾燥（MgSO₄）させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（MeOH/DICHLOROMETHANE）に付して精製し、3-メチル-1-（5-（ピリジン-4-イル）ベンゾ [d] オキサゾール-2-イル）ブタン-1-アミン（16.6 mg、0.055 ミリモル、6%）を無色の固体として得た。¹H NMR（500 MHz、CHLOROFORM-d） δ 8.70（d, J = 4.9 Hz, 2H）、7.97（s, 1H）、7.63（s, 2H）、7.58–7.53（m, 2H）、4.30（t, J = 7.2 Hz, 1H）、1.95–1.86（m, 1H）、1.86–1.72（m, 2H）、1.03（d, J = 6.4 Hz, 3H）、1.00（d, J = 6.4 Hz, 3H）；LC/MS（ESI）m/e 282.2 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₀N₃O として計算値：282.2]；HPLC（方法 L）：t_R = 9.25 分間；HPLC（方法 M）：t_R = 9.40 分間

30

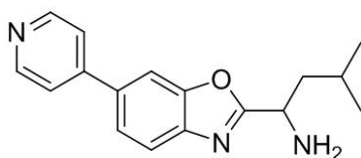
40

【0 6 5 0】

実施例 84

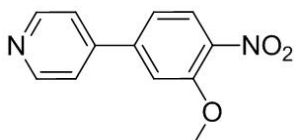
3-メチル-1-（6-（ピリジン-4-イル）ベンゾ [d] オキサゾール-2-イル）ブタン-1-アミン

【化 3 0 5】



【0 6 5 1】

【化 3 0 6】



10

パート A：4-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピリジン

【0 6 5 2】

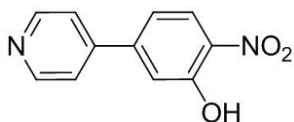
マイクロ波バイアルに、4-クロロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン (580 mg、3.09 ミリモル)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (43.4 mg、0.062 ミリモル)、ピリジン-4-イルボロン酸 (475 mg、3.86 ミリモル) および Na_2CO_3 (983 mg、9.27 ミリモル) / DME (15 mL)、エタノール (2 mL) および水 (3 mL) を添加した。その反応バイアルを密封し、マイクロ波にて 125 °C で 40 分間加熱した。混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。水 (50 mL) を添加し、その混合物を EtOAc (120 mL) で抽出した。有機層を水 (3 x 70 mL) で、つづいてブライン (70 mL) で洗浄した。該溶液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DMC / EtOAc) に付して精製し、4-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピリジン (471 mg、2.025 ミリモル、66%) を淡黄色の固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CHLOROFORM-d) δ 8.81–8.73 (m, 2H)、8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)、7.55–7.48 (m, 2H)、7.31–7.29 (m, 2H)、4.08 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 231.1 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$ として計算値：231.1]

20

【0 6 5 3】

30

【化 3 0 7】



パート B：2-ニトロ-5-(ピリジン-4-イル)フェノール

【0 6 5 4】

4-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピリジン (471 mg、2.046 ミリモル) の窒素下で 0 °C に冷却した乾燥 CH_2Cl_2 (40 mL) 中の溶液に、 BBr_3 (CH_2Cl_2 中 1 M 溶液) (4.09 mL、4.09 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc (80 mL) および水 (30 mL) に溶かした。その pH を濃アンモニア (約 15 滴) で約 7–8 に調整し、固形 NaCl を添加した。該溶液を EtOAc (4 x 50 mL) で抽出した。有機層を乾燥 (MgSO_4) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH / DMC) に付して精製し、2-ニトロ-5-(ピリジン-4-イル)フェノール (400 mg、1.850 ミリモル、90%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CHLOROFORM-d) δ 10.71 (s, 1H)、8.81–8.75 (m, 2H)、8.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H)、7.55–7.53 (m, 2H)、7.45 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H)、7.28–7.26 (m, 1H); LC/MS (ESI) m/e 217.1 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$ として計算値：217.1]

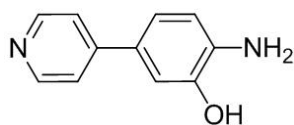
40

50

217.1]

【0655】

【化308】



パートC：2-アミノ-5-(ピリジン-4-イル)フェノール

【0656】

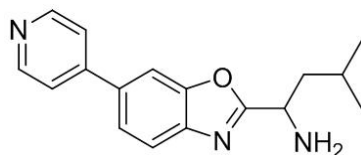
2-ニトロ-5-(ピリジン-4-イル)フェノール(400mg、1.850ミリモル)および炭素上パラジウム(109mg、0.1023ミリモル)のMeOH(50mL)中溶液を水素ガス下の15psiで2時間震盪させた。混合物をガラスウールを通して濾過し、濃縮した。残渣を逆相HPLC(MeCN/H₂O/NH₄OAc)に付して精製し、2-アミノ-5-(ピリジン-4-イル)フェノール(320mg、1.117ミリモル、60%)を淡褐色の固体として得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 8.49(d, J=5.2Hz, 2H)、7.48(d, J=5.2Hz, 2H)、7.12-7.07(m, 2H)、6.69(d, J=8.2Hz, 1H); LC/MS(ESI)m/e 187.1[(M+H)⁺、C₁₁H₁₁N₂Oとして計算値:187.1]

10

【0657】

【化309】

20



パートD：3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

【0658】

2-アミノ-5-(ピリジン-4-イル)フェノール(255mg、1.369ミリモル)、2-アミノ-4-メチルペンタン酸(222mg、1.691ミリモル)およびポリリン酸(H₃PO₄として115%)(1401mg、5.84ミリモル)のスルホラン(3mL)中溶液を密封したバイアル中にて80℃で14時間加熱した。該溶液を室温に冷却し、NH₄OHを用いてpH=10となるまでクエンチさせた。その中和した混合物をEtOAc(4x50mL)で抽出した。有機液を合わせ、ブライン(1x50mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相HPLC(メタノール/水/0.1%TFA)に付して精製し、3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ブタン-1-アミン(3.8mg、0.013ミリモル、1%)を淡黄色の固体として得た。¹H NMR(500MHz、CHLOROFORM-d) δ 8.75-8.67(m, 1H)、7.84-7.77(m, 1H)、7.64(dd, J=8.2、1.8Hz, 1H)、7.58-7.53(m, 2H)、7.29(s, 2H)、4.30(t, J=7.0Hz, 1H)、1.95-1.86(m, 1H)、1.86-1.77(m, 2H)、1.03(d, J=6.1Hz, 3H)、1.00(d, J=6.4Hz, 3H); LC/MS(ESI)m/e 282.1[(M+H)⁺、C₁₇H₂₀N₃Oとして計算値:282.2]; HPLC(方法L): t_R=3.01分間; HPLC(方法M): t_R=3.20分間

30

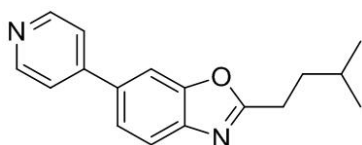
40

【0659】

実施例85

2-イソペンチル-6-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール

【化 3 1 0】



【0 6 6 0】

実施例 8 4 に記載の方法と同様の方法にて、パート D において 4-メチルペンタン酸を用いて調製し、標記化合物 (9.1 mg、0.033 ミリモル、10%) を無色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CHLOROFORM-d) δ 8.73–8.66 (m, 2H)、7.81–7.73 (m, 2H)、7.61 (dd, J = 8.1、1.7 Hz, 1H)、7.57–7.52 (m, 2H)、3.03–2.95 (m, 2H)、1.88–1.79 (m, 2H)、1.72 (tq, J = 13.2、6.7 Hz, 1H)、1.01 (d, J = 6.7 Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/e 267.2 [(M+H)⁺、C₁₇H₁₉N₂Oとして計算値: 267.2]、HPLC (方法 L): t_R = 5.30 分間; HPLC (方法 M): t_R = 5.76 分間

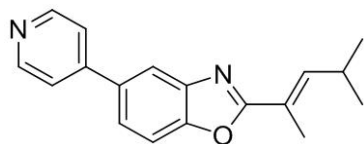
10

【0 6 6 1】

実施例 8 6

(E)-2-(4-メチルペンタ-2-エン-2-イル)-5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール

【化 3 1 1】



20

【0 6 6 2】

実施例 8 3 に記載の方法と同様の方法にて、(E)-2,4-ジメチルペンタ-2-エン酸を用いて調製し、TFA 塩としての標記化合物 (19.0 mg、0.048 ミリモル、24%) を無色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール-d₄) δ 8.89 (d, J = 6.7 Hz, 2H)、8.50–8.42 (m, 2H)、8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H)、8.02 (dd, J = 8.5、1.8 Hz, 1H)、7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、6.87–6.79 (m, 1H)、2.98–2.82 (m, 1H)、2.24 (d, J = 1.5 Hz, 3H)、1.17 (d, J = 6.4 Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/e 279.2 [(M+H)⁺、C₁₈H₁₉N₂Oとして計算値: 279.2]、HPLC (方法 L): t_R = 5.61 分間; HPLC (方法 M): t_R = 5.93 分間

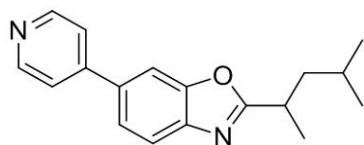
30

【0 6 6 3】

実施例 8 7

2-(4-メチルペンタン-2-イル)-6-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール

【化 3 1 2】



40

【0 6 6 4】

実施例 8 4 に記載の方法と同様の方法にて、パート D において 2,4-ジメチルペンタン酸を用い、標記化合物 (19.9 mg、0.070 ミリモル、20%) を無色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CHLOROFORM-d) δ 8.74–8.68 (m, 2H)、7.81–7.77 (m, 2H)、7.64–7.59 (m, 1H)、7.57–7.53 (m, 2H)、3.32–3.18 (m, 1H)、1.90 (ddd, J = 13.2、8.0、6.6 Hz, 1H)、1.70–1.61 (m, 1H)、1.61–1.54

50

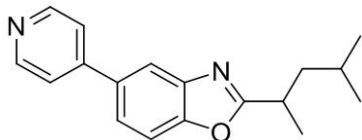
(m, 1H)、1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H)、0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H)、0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 281.1 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₁N₂Oとして計算値: 281.2]、HPLC (方法N): t_R = 7.15 分間; HPLC (方法O): t_R = 11.39 分間

【0665】

実施例 88

2-(4-メチルペンタン-2-イル)-5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール

【化313】



10

【0666】

実施例 83に記載の方法と同様の方法にて、パートDにおいて2,4-ジメチルペンタン酸を用いて調製し、標記化合物(24.4 mg、0.086ミリモル、25%)を無色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CHLOROFORM-d) δ 8.73–8.65 (m, 2H)、7.99–7.92 (m, 1H)、7.59 (t, J = 1.4 Hz, 2H)、7.56–7.51 (m, 2H)、3.35–3.19 (m, 1H)、1.89 (ddd, J = 13.2、8.0、6.6 Hz, 1H)、1.69–1.60 (m, 1H)、1.60–1.53 (m, 1H)、1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H)、0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H)、0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 281.1 [(M+H)⁺、C₁₈H₂₁N₂Oとして計算値: 281.2]、HPLC (方法L): t_R = 4.93 分間; HPLC (方法M): t_R = 5.16 分間

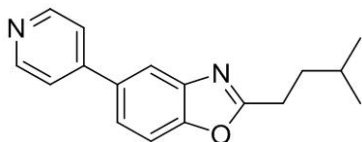
20

【0667】

実施例 89

2-イソペンチル-5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール

【化314】



30

【0668】

実施例 83に記載の方法と同様の方法にて、パートDにおいて4-メチルペンタン酸を用いて調製し、標記化合物(16.8 mg、0.061ミリモル、17%)を無色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CHLOROFORM-d) δ 8.72–8.67 (m, 2H)、7.94 (t, J = 1.2 Hz, 1H)、7.60 (d, J = 1.2 Hz, 2H)、7.56–7.53 (m, 2H)、3.00 (dd, J = 8.4、7.5 Hz, 2H)、1.87–1.80 (m, 2H)、1.75–1.67 (m, 1H)、1.01 (d, J = 6.7 Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/e 267.3 [(M+H)⁺、C₁₇H₁₉N₂Oとして計算値: 267.2]; HPLC (方法L): t_R = 4.58 分間; HPLC (方法M): t_R = 4.76 分間

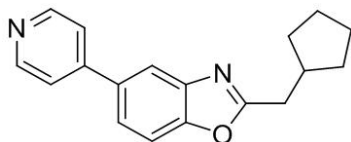
40

【0669】

実施例 90

2-(シクロペンチルメチル)-5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール

【化315】



【0670】

50

実施例 8 3 に記載の方法と同様の方法にて、パート D において 2-シクロペンチル酢酸を用いて調製し、標記化合物 (58 mg、0.206 ミリモル、59%) を無色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CHLOROFORM-d) δ 8.67 (d, J = 5.5 Hz, 2H)、7.93 (s, 1H)、7.58 (s, 2H)、7.53 (d, J = 5.8 Hz, 2H)、2.97 (d, J = 7.6 Hz, 2H)、2.48 (sept, J = 7.7 Hz, 1H)、1.95–1.85 (m, 2H)、1.76–1.65 (m, 2H)、1.65–1.54 (m, 2H)、1.40–1.26 (m, 2H); LC/MS (ESI) m/e 279.1 [(M+H)⁺、C₁₈H₁₉N₂O として計算値: 279.2]; HPLC (方法 L): t_R = 5.40 分間; HPLC (方法 M): t_R = 5.81 分間

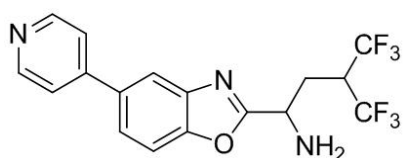
【0671】

10

実施例 9 1

4,4,4-トリフルオロ-1-(5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ブタン-1-アミン

【化 316】



【0672】

20

実施例 8 3 に記載の方法と同様の方法にて、パート D においてヘキサフルオロ-DL-ロイシンを用いて調製し、標記化合物 (5 mg、0.012 ミリモル、3%) を無色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール-d₄) δ 8.90 (d, J = 7.0 Hz, 2H)、8.51–8.47 (m, 1H)、8.45–8.39 (m, 2H)、8.14 (dd, J = 8.5、1.8 Hz, 1H)、8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、5.12 (dd, J = 9.5、5.2 Hz, 1H)、4.14–4.02 (m, 1H)、2.95–2.80 (m, 1H)、2.69 (ddd, J = 15.3、7.6、5.2 Hz, 1H); LC/MS (ESI) m/e 390.0 [(M+H)⁺、C₁₇H₁₄F₆N₃O として計算値: 390.1]; HPLC (方法 L): t_R = 5.97 分間; HPLC (方法 M): t_R = 6.40 分間

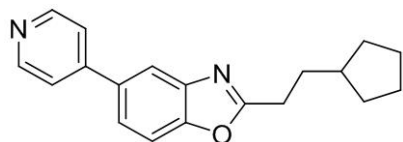
30

【0673】

実施例 9 2

2-(2-シクロペンチルエチル)-5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール

【化 317】



【0674】

40

実施例 8 3 に記載の方法と同様の方法にて、パート D にて 3-シクロペンチルプロパン酸を用い、標記化合物 (32 mg、0.108 ミリモル、31%) を無色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、CHLOROFORM-d) δ 8.69 (d, J = 5.8 Hz, 2H)、7.94 (s, 1H)、7.59 (s, 2H)、7.54 (d, J = 5.8 Hz, 2H)、3.00 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、2.01–1.80 (m, 5H)、1.71–1.62 (m, 2H)、1.61–1.48 (m, 2H)、1.26–1.12 (m, 2H); LC/MS (ESI) m/e 293.3 [(M+H)⁺、C₁₉H₂₁N₂O として計算値: 293.2]; HPLC (方法 L): t_R = 11.66 分間; HPLC (方法 M): t_R = 11.19 分間

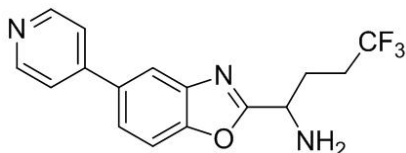
【0675】

実施例 9 3

50

4,4,4-トリフルオロ-1-(5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

【化318】



【0676】

実施例83に記載の方法と同様の方法にて、パートDにおいて2-アミノ-5,5,5-トリフルオロペンタン酸を用いて調製し、標記化合物(2.3mg、6.66マイクロモル、2%)を無色の固体として得た。¹H NMR(500MHz、CHLOROFORM-d) δ 8.74-8.70(m, 2H)、7.99(t, J=1.2Hz, 1H)、7.66(d, J=1.2Hz, 2H)、7.58-7.53(m, 2H)、4.27(dd, J=8.1、5.3Hz, 1H)、2.55-2.30(m, 3H)、2.19-2.05(m, 1H); LC/MS(ESI) m/e 322.2[(M+H)⁺、C₁₆H₁₅F₃N₃Oとして計算値:322.1]; HPLC(方法P): t_R=8.87分間; HPLC(方法O): t_R=9.16分間

10

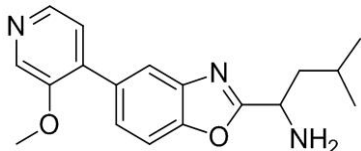
【0677】

実施例94

20

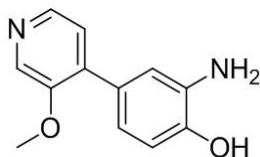
1-(5-(3-メトキシピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【化319】



【0678】

【化320】



30

パートA: 2-アミノ-4-(3-メトキシピリジン-4-イル)フェノール

【0679】

5-ブロモベンゾ[d]オキサゾール(192mg、0.972ミリモル)、3-メトキシピリジン-4-イルボロン酸(223mg、1.458ミリモル)、リン酸カリウム(516mg、2.430ミリモル)、酢酸パラジウム(II)(19.64mg、0.087ミリモル)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル(44mg、0.107ミリモル)の窒素下での丸底フラスコ中の混合物に、n-ブタノール(6mL)を添加した。反応混合物を100℃で14時間加熱した。混合物を室温に冷却し、珪藻土(セライト(登録商標))床を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。水を該残渣に加え、それをEtOAc(3x20mL)で抽出した。有機層を減圧下で濃縮した。残渣をEtOH(5mL)および1N NaOH(5mL)に溶かし、50℃で14時間加熱した。溶液を減圧下で濃縮した。水を加え、残渣をEtOAc(3x20mL)で抽出した。有機液を合わせ、ブライン(1x20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣をさらに精製することなく次の工程に用い、2-アミノ-4-(3-メトキシピリジン-4-イル)フェノール(84mg、0

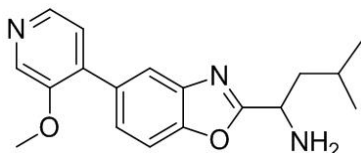
40

50

.388ミリモル、粗収率40%)を緑色の固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz、CHLOROFORM- d) δ 8.34 (s, 1H)、8.29 (d, $J=4.6$ Hz, 1H)、7.27 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)、7.04 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)、6.96–6.90 (m, 1H)、6.88–6.82 (m, 1H)、3.94 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 217.2 [(M+H) $^+$ 、 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ として計算値: 217.1]

【0680】

【化321】



10

パートB: 1-(5-(3-メトキシピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【0681】

2-アミノ-4-(3-メトキシピリジン-4-イル)フェノール(74mg、0.342ミリモル)、ロイシン(55.4mg、0.423ミリモル)およびポリリン酸(H_3PO_4 として115%)(588mg、2.45ミリモル)のスルホラン(4mL)中溶液を密封したバイアル中にて85℃で14時間加熱した。該溶液を室温に冷却し、 $\text{pH}=10$ になるまでNaOHでクエンチさせた。その中和した混合物をEtOAc(3x60mL)で抽出した。有機液を合わせ、ブライン(1x60mL)で洗浄し、乾燥(MgSO_4)させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DICHLOROMETHANE/MeOH)に付して精製し、1-(5-(3-メトキシピリジン-4-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン(4.8mg、0.01ミリモル、3%)を無色の固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz、CHLOROFORM- d) δ 8.41 (s, 1H)、8.36 (d, $J=4.6$ Hz, 1H)、8.00–7.91 (m, 1H)、7.62–7.57 (m, 1H)、7.57–7.51 (m, 1H)、7.30 (d, $J=4.6$ Hz, 1H)、4.28 (t, $J=7.2$ Hz, 1H)、3.95 (s, 3H)、1.94–1.86 (m, 1H)、1.86–1.72 (m, 2H)、1.02 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)、1.00 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 312.1 [(M+H) $^+$ 、 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ として計算値: 312.2]; HPLC (方法L): $t_R=2.81$ 分間; HPLC (方法M): $t_R=3.00$ 分間

20

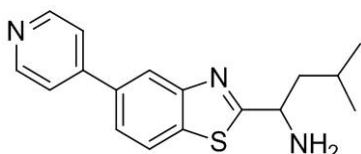
30

【0682】

実施例95

3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

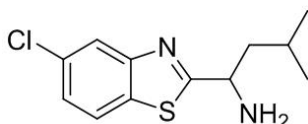
【化322】



40

【0683】

【化323】



50

パート A：1-(5-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン

【0684】

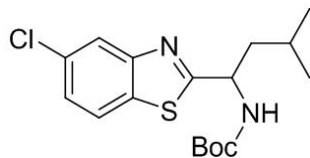
2-アミノ-4-クロロベンゼンチオール・HCl (0.55 g、2.80ミリモル)、(R)-2-アミノ-4-メチルペンタン酸 (0.902 g、6.88ミリモル) およびポリリン酸 (H_3PO_4 として 115%) (1.6 g、6.67ミリモル) のスルホラン (10 mL) 中混合物を密封したバイアル中にて 80 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した水性アンモニア (10 mL) の氷水 (20 mL) 中溶液を添加した。その混濁した水性懸濁液を、層がもはや混濁しなくなるまで、酢酸エチル (2 x 75 mL) で抽出した。有機層を水 (3 x 50 mL) で洗浄した。EtOAc 層を乾燥 (Na_2SO_4) させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 10% MeOH) に付して精製し、(R)-1-(5-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン (341 mg、1.231ミリモル、44%) を淡黄色の固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz、CHLOROFORM-d) δ 7.96 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)、7.80 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)、7.35 (dd, $J=8.5$ 、1.8 Hz, 1H)、2.28–2.21 (m, 1H)、1.89–1.78 (m, 1H)、1.76–1.64 (m, 2H)、1.02 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)、1.01 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 255.1 [(M+H)⁺、 $C_{12}H_{16}ClN_2S$ として計算値：255.1]

10

20

【0685】

【化324】



パート B：tert-ブチル (1-(5-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-メチルブチル) カルバマート

【0686】

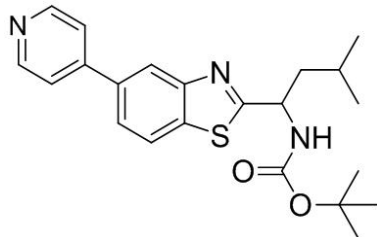
1-(5-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン (330 mg、1.295ミリモル) のアセトニトリル (6.5 mL) 中溶液をトリエチルアミン (364 μ l、2.61ミリモル) で、ついで Boc_2O (543 μ l、2.337ミリモル) で数回に分けて処理した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。水 (10 mL) を加え、その混合物を 5 分間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、tert-ブチル 1-(5-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート (0.46 g、1.296ミリモル、粗収率 100%) を淡黄色の固体として得、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。LC/MS (ESI) m/e 355.2 [(M+H)⁺、 $C_{17}H_{24}ClN_2O_2S$ として計算値：355.1]

30

【0687】

【化325】

40



パート C：tert-ブチル (3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブチル) カルバマート

【0688】

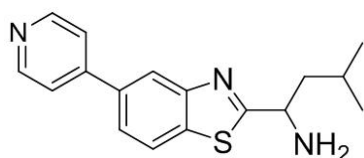
50

マイクロ波バイアル中に、tert-ブチル 1-(5-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-メチルブチルカルバマート(120mg、0.338ミリモル)、ピリジン-4-イルボロン酸(47mg、0.382ミリモル)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(4.5mg、6.41マイクロモル)、炭酸ナトリウム(97mg、0.915ミリモル)、DME(1.5mL)、エタノール(0.20mL)および水(0.3mL)を添加した。反応物を密封し、マイクロ波にて125℃で2.5時間加熱した。該混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(3x10)で溶出した。有機液を合わせ、ブライン(1x10)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/DICHLOROMETHANE)に付して精製し、tert-ブチル 3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブチルカルバマート(10mg、0.023ミリモル、7%)を淡黄色の固体として得た。LC/MS(ESI)m/e 398.3 [(M+H)⁺、C₂₂H₂₈N₃O₂Sとして計算値:398.2]

10

【0689】

【化326】



20

パートD: 3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

【0690】

tert-ブチル 3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブチルカルバマート(10mg、0.023ミリモル)のジクロロメタン(0.9mL)中溶液をTFA(100μl、1.298ミリモル)で処理し、外界温度で3時間維持した。揮発性物質を減圧下で蒸発させた。残渣をMeOH(1mL)に溶かし、NH₄OH(0.2mL)で処理し、ついで減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DICHLOROMETHANE/MeOH)に付して精製し、3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタン-1-アミン(4.5mg、0.014ミリモル、64%)を無色の固体として得た。¹H NMR(500MHz、MeOD) δ ppm 8.61-8.66(m, 2H)、8.31(d, J=1.2Hz, 1H)、8.13(d, J=8.9Hz, 1H)、7.80-7.86(m, 3H)、4.43(t, J=7.0Hz, 1H)、1.71-1.89(m, 3H)、1.03(d, J=6.3Hz, 3H)、1.00(d, J=6.3Hz, 3H); LC/MS(ESI)m/e 298.1 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₀N₃Sとして計算値:298.2]; HPLC(方法L): t_R=3.35分間; HPLC(方法M): t_R=3.62分間

30

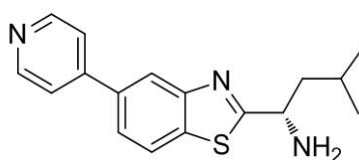
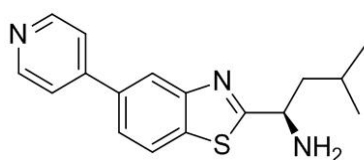
【0691】

実施例96および97

(R)-3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタン-1-アミンおよび(S)-3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

40

【化327】



【0692】

3-メチル-1-(5-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタン-

50

1-アミの混合物 (3.8 mg、3.013 ミリモル) を逆相 SFC (キラルセル OD-H カラム、修飾液として 15% メタノール + 0.1% DEA を用いる) を介して分離し、2 つのエナンチオマー (絶対立体化学は付与されず) を得た。エナンチオマー 1 (第 1 の溶出) : 1-(5-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン (1.5 mg、4.54 マイクロモル、36%) を無色のフィルムとして得た。¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ ppm 8.61–8.66 (m, 2H)、8.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、8.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、7.80–7.86 (m, 3H)、4.43 (t, J = 7.0 Hz, 1H)、1.71–1.89 (m, 3H)、1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3H)、1.00 (d, J = 6.3 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 298.1 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₀N₃S として計算値: 298.2]; キラル HPLC (方法 A): t_R = 11.77 分間; エナンチオマー 2 (第 2 の溶出) : 1-(5-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-メチルブタン-1-アミン (1.6 mg、4.84 マイクロモル、38%) を無色のフィルムとして得た。¹H NMR (500 MHz、MeOD) δ ppm 8.61–8.66 (m, 2H)、8.31 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、8.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、7.80–7.86 (m, 3H)、4.43 (t, J = 7.0 Hz, 1H)、1.71–1.89 (m, 3H)、1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3H)、1.00 (d, J = 6.3 Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/e 298.1 [(M+H)⁺、C₁₇H₂₀N₃S として計算値: 298.2]; キラル HPLC (方法 A): t_R = 14.08 分間

10

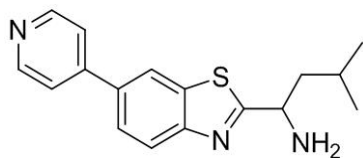
20

【0693】

実施例 98

3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

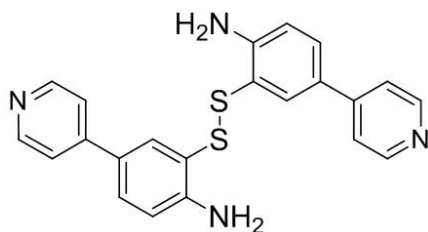
【化328】



【0694】

30

【化329】



パート A: 2,2'-ジスルファンジイルビス(4-(ピリジン-4-イル)アニリン)

【0695】

40

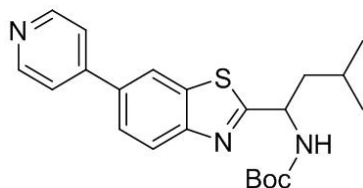
密封式バイアルに、6-ブロモベンゾ[d]チアゾール (214 mg、1 ミリモル)、ピリジン-4-イルボロン酸 (369 mg、3.00 ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (116 mg、0.100 ミリモル)、炭酸カリウム飽和水溶液 (5 mL、1.00 ミリモル) および DMF (5 mL) を添加した。該バイアルを密封し、それに N₂ ガスを 5 分間バージした。次に該混合物を 130 °C で 18 時間加熱した。該混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc (50 mL) と水 (50 mL) の間に分配した。水層を EtOAc (2 x 30 mL) で抽出した。有機液を合わせ、ブライン (1 x 50 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DICHLOROMETHANE 中 10% MeOH) に付して精製し、2,2'-ジスルファンジイルビス(4-(ピリジン-4

50

-イル) アニリン) (123 mg、0.306 ミリモル、31%) を灰白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール-*d*₄) δ 8.31–8.24 (m, 4 H)、7.49–7.44 (m, 2 H)、7.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 2 H)、7.20–7.14 (m, 4 H)、6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H); LC/MS (ESI) *m/e* 403.2 [(*M*+H)⁺、C₂₂H₁₉N₄S₂として計算値: 403.1]

【0696】

【化330】



10

パート B: tert-ブチル (3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブチル)カルバマート

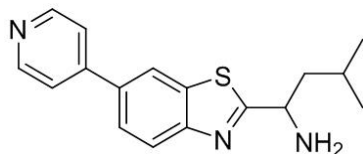
【0697】

2,2'-ジスルファンジイルビス(4-(ピリジン-4-イル)アニリン) (32 mg、0.079 ミリモル) および水素化ホウ素リチウム (13 mg、0.597 ミリモル) の N₂ 下での THF (1 mL) 中溶液を室温で1時間攪拌した。MeOH (1 mL) を添加し、該溶液を1時間攪拌し、反応物をクエンチさせた。赤色溶液を AcOH (0.01 mL) で処理し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン (1 mL) を添加し、溶液を減圧下で濃縮し (2 x)、過剰量の AcOH を除去した。DMSO (1 mL) を加え、その溶液を N₂ 下にて 130 °C で 18 時間加熱した。反応混合物を外界温度に冷却し、MeOH で 4 mL の容量に希釈し、逆相 HPLC (MeOH/H₂O/0.1% TFA) に付して精製し、tert-ブチル 3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブチルカルバマート・TFA (11 mg、0.022 ミリモル、粗収率 27%) を褐色のガム状物として得、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。LC/MS (ESI) *m/e* 398.3 [(*M*+H)⁺、C₂₂H₂₈N₃O₂Sとして計算値: 398.2]

20

【0698】

【化331】



30

パート C: tert 3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

【0699】

tert-ブチル 3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブチルカルバマート・TFA (11 mg、0.022 ミリモル) の 20% TFA/DCM (1 mL) 中溶液を室温で3時間攪拌した。該溶液を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (10 滴) でクエンチさせ、減圧下で濃縮した。残渣を逆相 HPLC (MeOH/H₂O/0.1% TFA) に付して精製し、3-メチル-1-(6-(ピリジン-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ブタン-1-アミン・TFA (1.2 mg、2.77 マイクロモル、13%) を無色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz、メタノール-*d*₄) δ 8.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 2 H)、8.74 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H)、8.40–8.34 (m, 2 H)、8.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H)、8.16 (dd, *J* = 8.7、2.0 Hz, 1 H)、5.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H)、2.15–2.06 (m, 1 H)、1.99 (dt, *J* = 14.0、7.2 Hz, 1 H)、1.78 (tq, *J* = 13.5、6.7 Hz, 1 H)、1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H)、1.05 (d

40

50

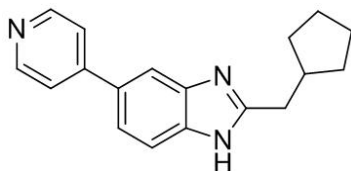
, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H) ; LC/MS (ESI) m/e 298.2 [$(\text{M} + \text{H})^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{S}$ として計算値: 298.1] ; HPLC (方法P) : $t_{\text{R}} = 12.81$ 分間 ; HPLC (方法Q) : $t_{\text{R}} = 13.05$ 分間

【0700】

実施例 99

2-(シクロペンチルメチル)-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【化332】



10

【0701】

実施例 56に記載の方法と同様の方法にて調製し、2-(シクロペンチルメチル)-5-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(25mg、0.09ミリモル、13%)を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 8.64–8.65 (m, 2H)、7.84 (br s, 1H)、7.65 (d, $J = 8.00 \text{ Hz}$, 1H)、7.52–7.57 (m, 3H)、2.97 (d, $J = 7.60 \text{ Hz}$, 2H)、2.41–2.43 (m, 1H)、1.85–1.89 (m, 2H)、1.67–1.71 (m, 2H)、1.57–1.59 (m, 2H)、1.28–1.34 (m, 2H) ppm ; LCMS (ESI) m/e 278.2 [$(\text{M} + \text{H})^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3$ として計算値: 278.16] ; LC/MS 保持時間(方法B) : $t_{\text{R}} = 1.04$ 分間 ; HPLC 保持時間(方法A) : $t_{\text{R}} = 7.34$ 分間 ; HPLC 保持時間(方法B) : $t_{\text{R}} = 8.38$ 分間

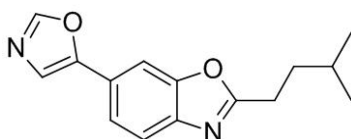
20

【0702】

実施例 100

2-イソペンチル-6-(オキサゾール-5-イル)ベンゾ[d]オキサゾール

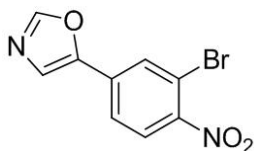
【化333】



30

【0703】

【化334】



パート A : 5-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)オキサゾール

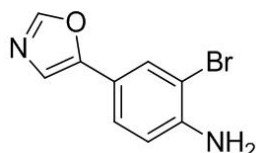
【0704】

実施例 4 (パート C)に記載の方法と同様の方法にて、3-ブロモ-4-ニトロベンズアルデヒドを用いて標記化合物(7.3g、27.14ミリモル、91%)を調製し、それを褐色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 268.7、270.7 (Brパターン) [$(\text{M} + \text{H})^+$, $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrN}_2\text{O}_3$ として計算値: 268.96] ; LC/MS 保持時間(方法C) : $t_{\text{R}} = 1.75$ 分間

40

【0705】

【化 3 3 5】



パート B：2-ブromo-4-(オキサゾール-5-イル) アニリン

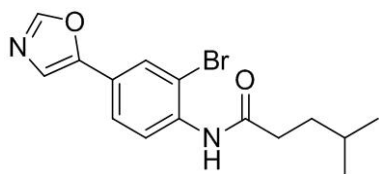
【0706】

5-(3-ブromo-4-ニトロフェニル) オキサゾール (1.0 g、3.73 ミリモル) の窒素下の室温でのエタノール (35 mL) 中溶液に、塩化アンモニウム (2.34 g、44.2 ミリモル) および亜鉛粉末 (3.37 g、51.54 ミリモル) を添加した。反応混合物を 70 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温にまで冷却させ、珪藻土 (セライト (登録商標)) プラグを介して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、2-ブromo-4-(オキサゾール-5-イル) アニリン (370 mg、1.55 ミリモル、42%) を褐色の固体として得た。その生成物をさらに精製することなく次の工程に用いた。LCMS (ESI) m/e 239.0、241.0 Br パターン [(M+H)⁺、C₉H₈BrN₂O として計算値：238.97]；LC/MS 保持時間 (方法 B)：t_R = 1.49 分間

10

【0707】

【化 3 3 6】



20

パート C：N-(2-ブromo-4-(オキサゾール-5-イル) フェニル) -4-メチルペンタンアミド

【0708】

4-メチルペンタン酸 (2.5 g、21.52 ミリモル) の窒素雰囲気下での塩化チオニル (6.4 g、53.8 ミリモル) 中溶液を 60 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、揮発性有機物を減圧下で除去した。そうして得られたその油性残渣を大気圧下での分別蒸留に供した。その蒸留により、155 °C でのフラクション、4-メチルペンタノイルクロリド (1 g、7.43 ミリモル) を無色の油として得た。

30

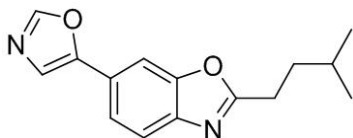
【0709】

2-ブromo-4-(オキサゾール-5-イル) アニリン (900 mg、3.76 ミリモル) の窒素雰囲気下で 0 °C に冷却したジクロロエタン (30 mL) 中溶液に、DIPEA (1.45 g、11.28 ミリモル) を添加した。この溶液に、4-メチルペンタノイルクロリド (606 mg、4.512 ミリモル) を滴下して加え、攪拌を室温で 16 時間続けた。塩化アンモニウム飽和水溶液 (25 mL) を添加して反応をクエンチさせた。混合物を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンの勾配を用いる) に付して精製し、N-(2-ブromo-4-(オキサゾール-5-イル) フェニル) -4-メチルペンタンアミド (350 mg、1.042 ミリモル、28%) を明褐色の固体として得た。LCMS (ESI) m/e 337.0、339.0 (Br パターン) [(M+H)⁺、C₁₅H₁₈BrN₂O₂ として計算値：337.05]；LC/MS 保持時間 (方法 B)：t_R = 1.90 分間

40

【0710】

【化 3 3 7】



パート D : 2-イソペンチル-6-(オキサゾール-5-イル) ベンゾ [d] オキサゾール
【0 7 1 1】

N-(2-ブロモ-4-(オキサゾール-5-イル) フェニル)-4-メチルペンタンアミド (800 mg、2.374 ミリモル)、1,10-フェナントロリン (42 mg、0.23 ミリモル)、ヨウ化銅 (22 mg、0.11 ミリモル)、炭酸セシウム (5.4 g、16.6 ミリモル) のジメトキシエタン (7.5 mL) 中懸濁液をスクリュキャップ式のバイアルに入れ、そこに窒素を5分間パージした。次に該混合物を140℃で一夜(約14時間)加熱した。反応混合物を室温にまで冷却させ、水(20 mL)を添加することで注意してクエンチさせた。生成物を酢酸エチル(3 x 25 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン(25 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブ HPLC (水およびアセトニトリル中 10 mM 酢酸アンモニウム) に付して精製し、2-イソペンチル-6-(オキサゾール-5-イル) ベンゾ [d] オキサゾール (200 mg、0.781 ミリモル、収率 33%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H)、7.77 (d, J = 1.20 Hz, 1H)、7.69 (d, J = 8.40 Hz, 1H)、7.61 (dd, J = 8.20、1.20 Hz, 1H)、7.38 (s, 1H)、2.94–2.98 (m, 2H)、1.78–1.83 (m, 2H)、1.66–1.74 (m, 1H)、0.99 (d, J = 6.40 Hz, 6H) ppm; LCMS (ESI) m/e 257.2 [(M+H)⁺、C₁₅H₁₇N₂O₂として計算値: 257.12]; LC/MS 保持時間(方法B): t_R = 2.06 分間; HPLC 保持時間(方法C): t_R = 11.82 分間; HPLC 保持時間(方法D): t_R = 9.97 分間

10

20

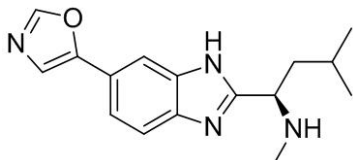
【0 7 1 2】

実施例 101

(R)-N,3-ジメチル-1-(6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) ブタン-1-アミン

30

【化 3 3 8】



【0 7 1 3】

(R)-3-メチル-1-(6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) ブタン-1-アミン (0.1 g、0.37 ミリモル) (実施例 4 に記載されるように調製された) のジクロロメタン (5 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (0.112 g、1.11 ミリモル) を、つづいてヨウ化メチル (0.053 g、0.37 ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で一夜(約14時間)攪拌した。反応混合物を氷浴中で冷却し、水(10 mL)でクエンチさせた。その生成物を酢酸エチル(3 x 10 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン(15 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブ HPLC (水およびアセトニトリル中 0.1% HCl) に付して精製し、(R)-N,3-ジメチル-1-(6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) ブタン-1-アミン (15 mg、0.053 ミリモル、14%) を明褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H)、7.88 (br s, 1H)、7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.55 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H)、7.33 (s, 1H)、4.

40

50

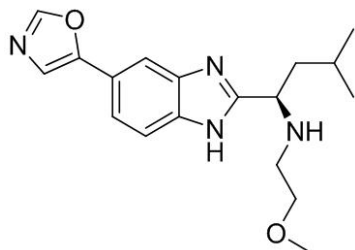
0.8–4.12 (m, 1H)、2.42 (s, 3H)、1.79–1.90 (m, 1H)、1.60–1.70 (m, 2H)、1.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm; LCMS (ESI) m/e 285.2 [(M+H)⁺, C₁₆H₂₁N₄Oとして計算値: 285.16]; LC/MS 保持時間 (方法A): $t_R = 1.21$ 分間; HPLC 保持時間 (方法A): $t_R = 9.55$ 分間; HPLC 保持時間 (方法B): $t_R = 10.09$ 分間

【0714】

実施例102

(R)-N-(2-メトキシエチル)-3-メチル-1-(5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

【化339】



【0715】

(R)-3-メチル-1-(5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン・塩酸塩 (0.6 g, 1.89ミリモル) (実施例4 (パートD)に記載されるように調製された)の0℃での塩化メチレン(6 mL)中溶液に、トリエチルアミン(0.75 mL、5.7ミリモル)を、つづいてプロモメトキシエタン(0.27 mL、2.8ミリモル)を添加し、その反応混合物を50℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 x 10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルとヘキサンの勾配を用いる)に付して精製し、標記生成物(53 mg、0.16ミリモル、9%)を明黄色の固体として得た。¹H

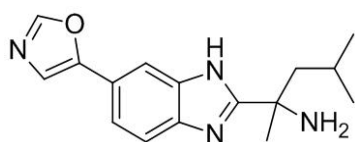
NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.26 (s, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.65 (d, $J = 1.60$ Hz, 2H)、7.51 (s, 1H)、4.05–4.08 (m, 1H)、3.48–3.51 (m, 1H)、3.41–3.45 (m, 1H)、3.34 (s, 3H)、2.60–2.72 (m, 2H)、1.78–1.84 (m, 2H)、1.50–1.53 (m, 1H)、1.00 (d, $J = 6.80$ Hz, 3H)、0.92 (d, $J = 6.80$ Hz, 3H) ppm; LCMS (ESI) m/e 329.2 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₅N₄O₂として計算値: 329.19]; LC/MS 保持時間 (方法A): $t_R = 1.34$ 分間; HPLC 保持時間 (方法D): $t_R = 5.68$ 分間; HPLC 保持時間 (方法C): $t_R = 5.18$ 分間; キラルHPLC 保持時間 (方法B3): $t_R = 5.27$ 分間

【0716】

実施例103

4-メチル-2-(6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ペンタン-2-アミン

【化340】



【0717】

実施例4に記載される方法と同様にして、4-メチル-2-(6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ペンタン-2-アミン(20 mg、0.07

10

20

30

40

50

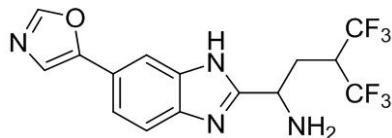
ミリモル)を調製し、それを白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD): δ 8.27 (s, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.70 (d, $J=1.20$ Hz, 2H)、7.53 (s, 1H)、2.03–2.16 (m, 2H)、1.85 (s, 3H)、1.76–1.83 (m, 1H)、0.87 (d, $J=6.80$ Hz, 3H)、0.64 (d, $J=6.80$ Hz, 3H) ppm; LCMS (ESI) m/e 285.2 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}$ として計算値: 285.16]; LC/MS 保持時間 (方法B): $t_R=1.35$ 分間; HPLC 保持時間 (方法A): $t_R=9.16$ 分間; HPLC 保持時間 (方法B): $t_R=10.40$ 分間

【0718】

実施例104

4,4,4-トリフルオロ-1-(6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ブタン-1-アミン

【化341】



【0719】

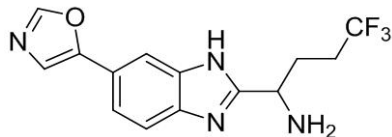
実施例4に記載される方法と同様にして、4,4,4-トリフルオロ-1-(6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ブタン-1-アミン (15 mg、0.039ミリモル)を調製し、それを淡黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD): δ 8.40 (s, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.79 (s, 2H)、7.63 (s, 1H)、4.93–4.96 (m, 1H)、3.69–3.76 (m, 1H)、2.89–2.96 (m, 1H)、2.66–2.73 (m, 1H) ppm; LCMS (ESI) m/e 379.0 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$ として計算値: 379.09]; LC/MS 保持時間 (方法B): $t_R=1.52$ 分間; HPLC 保持時間 (方法C): $t_R=5.73$ 分間; HPLC 保持時間 (方法D): $t_R=6.63$ 分間

【0720】

実施例105

4,4,4-トリフルオロ-1-(6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン

【化342】



【0721】

実施例4に記載される方法と同様にして、4,4,4-トリフルオロ-1-(6-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブタン-1-アミン (16 mg、0.051ミリモル、61%)を調製し、それを白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD): δ 8.37 (s, 1H)、8.05 (s, 1H)、7.78 (d, $J=1.20$ Hz, 2H)、7.61 (s, 1H)、4.83–4.85 (m, 1H、溶媒で不明瞭となる)、2.32–2.55 (m, 4H) ppm; LCMS (ESI) m/e 311.0 [(M+H)⁺、 $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ として計算値: 311.10]; LC/MS 保持時間 (方法B): $t_R=1.32$ 分間; HPLC 保持時間 (方法A): $t_R=9.36$ 分間; HPLC 保持時間 (方法D): $t_R=5.35$ 分間

【0722】

実施例106

2-イソペンチル-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

10

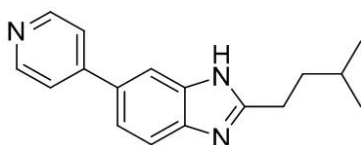
20

30

40

50

【化 3 4 3】



【0 7 2 3】

実施例 1 に記載される方法と同様にして、2-イソペンチル-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(200mg、0.753ミリモル、57%)を調製し、それを白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD): δ 8.86(d, J=6.80Hz, 2H)、8.28-8.32(m, 3H)、8.10(dd, J=8.8、1.6Hz, 1H)、7.94(d, J=8.80Hz, 1H)、3.21-3.25(m, 2H)、1.84-1.90(m, 2H)、1.71-1.77(m, 1H)、1.06(d, J=6.80Hz, 6H) ppm; LCMS(ESI) m/e 266.2[(M+H)⁺、C₁₇H₂₀N₃として計算値: 266.16]; LC/MS 保持時間(方法A): t_R=1.52分間; HPLC 保持時間(方法B): t_R=7.89分間; HPLC 保持時間(方法A): t_R=7.13分間

10

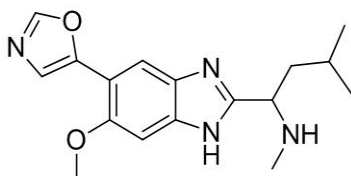
【0 7 2 4】

実施例 1 0 7

1-(6-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N,N,3-ジメチルブタン-1-アミン

20

【化 3 4 4】



【0 7 2 5】

実施例 6 4 に記載される方法と同様にし、実施例 5 9 (パート A) に記載の N-メチル化に付して、1-(6-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N,N,3-ジメチルブタン-1-アミン(50mg、0.16ミリモル、収率 47.3%)を調製し、それを黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.28(s, 1H)、8.07(s, 1H)、7.59(s, 1H)、7.73(s, 1H) 4.54-4.58(m, 1H) 4.07(s, 3H) 2.70(s, 3H)、2.22-2.29(m, 1H)、1.91-1.98(m, 1H)、1.49-1.53(m, 1H)、0.95-1.05(m, 6H) ppm; LCMS(ESI) m/e 315.2[(M+H)⁺、C₁₇H₂₃N₄O₂として計算値: 315.17]; LC/MS 保持時間(方法A): t_R=1.23分間; HPLC 保持時間(方法D): t_R=5.63分間; HPLC 保持時間(方法C): t_R=5.26分間

30

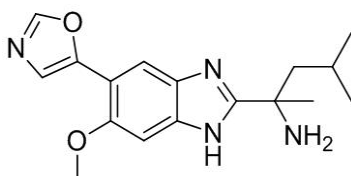
【0 7 2 6】

実施例 1 0 8

2-(6-メトキシ-5-(オキサゾール-5-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルペンタン-2-アミン

40

【化 3 4 5】



【0 7 2 7】

実施例 6 4 に記載される方法と同様にして、2-(6-メトキシ-5-(オキサゾール-5-

50

イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルペンタン - 2 - アミン (9 m g 、 0 . 0 2 9 ミリモル、 7 9 . 6 %) を調製し、それを白色の固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 MHz、 CD_3OD) δ 8 . 4 9 (s , 1 H) 、 7 . 0 9 (s , 1 H) 、 7 . 6 9 (s , 1 H) 、 7 . 3 4 (s , 1 H) 、 4 . 0 8 (s , 3 H) 、 2 . 1 8 - 2 . 2 3 (m , 1 H) 、 2 . 0 6 - 2 . 1 1 (m , 1 H) 、 1 . 9 0 (s , 3 H) 、 1 . 7 9 - 1 . 8 2 (m , 1 H) 、 0 . 8 3 (d , J = 6 . 4 \text{ Hz} , 3 H) 、 0 . 7 3 (d , J = 6 . 4 \text{ Hz} , 3 H) \text{ ppm} ; LCMS (ESI) m/e 313.0 [(M-H) $^-$ 、 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ として計算値 : 313.17] ; LC/MS 保持時間 (方法 F) : t_R = 1.54 分間 ; HPLC 保持時間 (方法 D) : t_R = 5.50 分間 ; HPLC 保持時間 (方法 C) : t_R = 5.01 分間

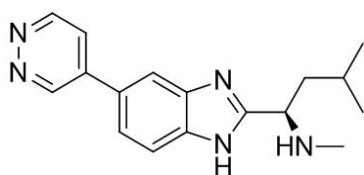
10

【0728】

実施例 109

(R) - N , 3 - ジメチル - 1 - (5 - (ピリダジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ブタン - 1 - アミン

【化 346】



20

【0729】

実施例 59 に記載される方法と同様にして、(R) - N , 3 - ジメチル - 1 - (5 - (ピリダジン - 4 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ブタン - 1 - アミン (6 0 m g 、 0 . 2 0 3 ミリモル、 3 0 %) を調製し、褐色の固体として得、それを TFA 塩として単離した。 ^1H NMR (4 0 0 MHz、 CD_3OD) : δ 9 . 7 6 (b r s , 1 H) 、 9 . 3 4 (b r s , 1 H) 、 8 . 3 3 (b r s , 1 H) 、 8 . 2 8 (s , 1 H) 、 7 . 8 7 - 7 . 9 3 (m , 2 H) 、 4 . 6 3 - 4 . 6 6 (m , 1 H) 、 2 . 7 3 (s , 3 H) 、 2 . 2 2 - 2 . 3 0 (m , 1 H) 、 1 . 9 5 - 2 . 0 2 (m , 1 H) 、 1 . 4 5 - 1 . 5 4 (m , 1 H) 、 0 . 9 5 - 1 . 0 5 (m , 6 H) \text{ ppm} ; LCMS (ESI) m/e 295.9 [(M+H) $^+$ 、 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_5$ として計算値 : 296.12] ; LC/MS 保持時間 (方法 C) : t_R = 1.42 分間 ; HPLC 保持時間 (方法 G) : t_R = 5.34 分間 ; HPLC 保持時間 (方法 A) : t_R = 8.01 分間 ; キラル SFC 保持時間 (方法 A 2) : t_R = 5.93 分間

30

【0730】

生物学的データ

方法

AAK1 キナーゼアッセイ

該アッセイは U 字型底の 384 ウェルプレートで行われた。最終アッセイ容量は、アッセイ緩衝液 (1 0 mM トリス - HCL pH 7 . 4 、 1 0 mM MgCl_2 、 0 . 0 1 % ツーン 2 0 および 1 . 0 mM DTT) に 1 5 μl の酵素と基質 (蛍光標識されたペプチド (5 - FAM) - A h a - K E E Q S Q I T S Q V T G Q I G W R - N H _ 2 および ATP) および試験化合物を添加して調製した、 3 0 μl であった。細菌を用いて発現された G S T - X a - h A A K 1 を基質および試験化合物と合わせることで反応を開始させた。反応物を室温で 3 時間インキュベートし、 6 0 μl の 3 5 mM EDTA 緩衝液を各サンプルに添加することで反応を終わらせた。反応体を、Caliper LabChip 3000 (Caliper、Hopkinton、MA) を用い、蛍光基質とリン酸化生成物を電気泳動で分離することで分析した。100% 阻害として EDTA でクエンチさせた対照反応、および 0% 阻害としてビヒクルだけの反応を比較することで、阻害データを計算した。該アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP、22 μM ; (5 - FAM) - A h a - K E E Q S Q I T S Q V T G Q I G W R - N H _ 2 、 1 . 5 μM ; G S T - X a - h A A K 1 、 3 . 5 nM

40

50

；およびDMSO、1.6%である。用量応答曲線を作成し、キナーゼ活性を50%阻害するのに必要な濃度（ IC_{50} ）を決定した。化合物をジメチルスルホキシド（DMSO）に10mMで溶かし、11種の濃度で評価した。 IC_{50} 値は非線形回帰分析によって誘導された。結果を表1に示す。

【0731】

【表1-1】

表1

実施例	AAK1 IC_{50} (nM)
1	37
2	53
3	56
4	52
5	93
6	5
7	10
8	4
9	13
10	44
11	93
12	148
13	171
14	198
15	289
16	202
17	3940
18	19
19	41
20	489
21	33
22	52
23	553
24	1594
25	380
26	217
27	2000

10

20

30

40

【表 1 - 2】

28	2000
29	12
30	88
31	32
32	450
33	108
34	98
35	25
36	172
37	19
38	531
39	6740
40	271
41	559
42	159
43	103
44	124
45	749
46	1542
47	487
48	897
49	338
50	1728
51	783
52	232
53	521
54	785
55	1786
56	620
57	1551

10

20

30

40

【表 1－3】

58	40
59	7
60	8
61	8
62	12
63	14
64	16
65	26
66	45
67	49
68	50
69	57
70	61
71	70
72	108
73	180
74	228
75	244
76	350
77	436
78	510
79	591
80	697
81	1433
82	1803
83	71
84	438
85	833
86	2311
87	92

10

20

30

40

【表 1 - 4】

88	62
89	327
90	818
91	391
92	1701
93	136
94	294
95	100
96	797
97	116
98	44
99	105
100	1017
101	34
102	680
103	158
104	381
105	150
106	115
107	16
108	60
109	428

10

20

30

40

【0732】

本発明の開示が、上記の例示としての実施例に限定されるものではなく、その本質的な特性から逸脱することなく他の特異的な形態にて具現化され得ることは、当業者に明らかであろう。従って、実施例はあらゆる点で例示として捉え、限定するものではないと考えるのが望ましく、本発明は上記した実施例よりもむしろ添付した特許請求の範囲に言及するものであり、かくして特許請求の範囲と均等の意味を有し、同等の範囲内にある、変形はすべて本発明に含まれるものとする。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/042165

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/04 C07D403/04 C07D413/04 C07D417/04 C07D471/04
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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/134336 A2 (LEXICON PHARMACEUTICALS INC [US]) 12 September 2013 (2013-09-12) claim 1 -----	1-12
A	WO 2013/042137 A1 (AURIGENE DISCOVERY TECH LTD [IN]; ANIMA BORUAH [IN]; HOSAHALLI SUBRAMA) 28 March 2013 (2013-03-28) claim 1 -----	1-12
X,P	WO 2014/182929 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]) 13 November 2014 (2014-11-13) compounds on p. 4ff -----	1,4



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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 September 2015

Date of mailing of the international search report

14/10/2015

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

Wolf, Claudia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/042165

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013134336 A2	12-09-2013	AU 2013230066 A1 CA 2866145 A1 CN 104220071 A EP 2822555 A2 HK 1199814 A1 JP 2015513557 A US 2014080834 A1 US 2015164899 A1 WO 2013134336 A2	25-09-2014 12-09-2013 17-12-2014 14-01-2015 24-07-2015 14-05-2015 20-03-2014 18-06-2015 12-09-2013
WO 2013042137 A1	28-03-2013	AR 087919 A1 WO 2013042137 A1	23-04-2014 28-03-2013
WO 2014182929 A1	13-11-2014	TW 201506022 A US 2014336190 A1 UY 35559 A WO 2014182929 A1	16-02-2015 13-11-2014 28-11-2014 13-11-2014

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/437		
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709		
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506		
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14		
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14		
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377		
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28		
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04		
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16		
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18		
C 0 7 D 235/14	(2006.01)	C 0 7 D 235/14		
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,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,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 キャロリン・ダイアン・ジアーバ

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジョアン・ジェイ・ブロンソン

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジョン・イー・マコー

アメリカ合衆国18977ペンシルベニア州ワシントン・クロッシング、コマンダーズ・ドライブ55番

(72)発明者 ビレシュワル・ダスグプタ

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 スシール・ジェタナンド・ナラ

インド560099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバーズ2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

(72)発明者 ビベカナンダ・エム・ブルドゥラ

アメリカ合衆国06419コネチカット州キリングワース、ブルーベリー・ヒル・リザーブ90番

(72)発明者 パン・センリアン

アメリカ合衆国06525コネチカット州ウッドブリッジ、リモン・ロード30番

(72)発明者 リチャード・エイ・ハーツ
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ
リストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ラムクマール・ラジャマニ
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブ
リストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB04 CC22 CC26 CC28 CC29 CC52 CC62
CC78 DD06 DD12 DD14 DD22 DD26 EE01
4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH06 JJ01 KK01 LL01 PP18
QQ04
4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC39 BC41 BC42 BC69 BC73 BC84
CB05 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14
ZA02 ZA08 ZA16 ZB15 ZC20