

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5690839号
(P5690839)

(45) 発行日 平成27年3月25日(2015.3.25)

(24) 登録日 平成27年2月6日(2015.2.6)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 403/14	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)
A61P 37/08	(2006.01)
A61P 11/00	(2006.01)
C 07 D 403/14	403/14
A 61 P 9/10	9/10
A 61 P 29/00	29/00
A 61 P 37/08	37/08
A 61 P 11/00	11/00

請求項の数 12 (全 145 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-542143 (P2012-542143)
(86) (22) 出願日	平成22年12月1日(2010.12.1)
(65) 公表番号	特表2013-512910 (P2013-512910A)
(43) 公表日	平成25年4月18日(2013.4.18)
(86) 國際出願番号	PCT/US2010/058479
(87) 國際公開番号	W02011/068821
(87) 國際公開日	平成23年6月9日(2011.6.9)
審査請求日	平成25年11月29日(2013.11.29)
(31) 優先権主張番号	61/266,562
(32) 優先日	平成21年12月4日(2009.12.4)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツUNG ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 173
(74) 代理人	100092093 弁理士 辻居 幸一
(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 賢男
(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

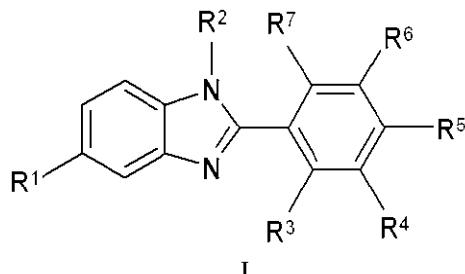
(54) 【発明の名称】ロイコトリエン産生のベンゾイミダゾール阻害薬

(57) 【特許請求の範囲】

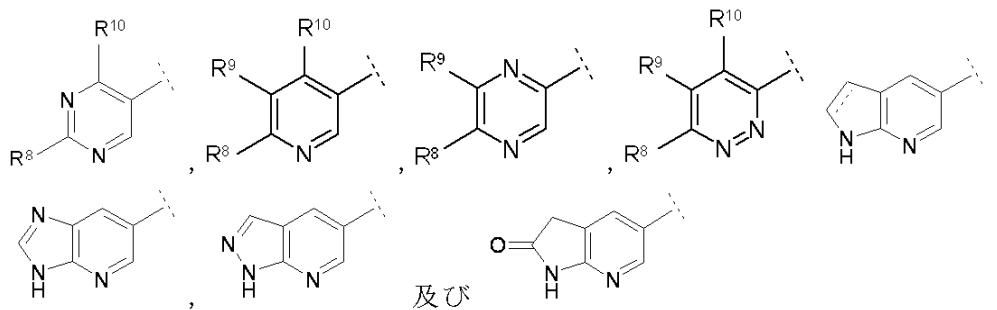
【請求項 1】

下記式Iの化合物又はその医薬的に許容できる塩：

【化 1】

(式中、
R¹は、下記)

【化2】



から選択され、

10

ここで、---は、単結合又は二重結合を表す；

R²は、-(C₁-C₆)アルキルであり；R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は、それぞれ独立に下記

- (a) -H、
- (b) -OH、
- (c) ハロゲン、
- (d) -CN、
- (e) -CF₃、

(f) 任意に1~3個の-OH、フッ素、C₁-₆アルコキシル、-N(R¹¹)(R¹²)、又はC(O)N(R¹¹)(R¹²)で置換されていてもよいC₁-₆アルキル、

20

(g) 任意に-CO₂R¹¹で置換されていてもよいC₁-₈アルケニル、(h) 任意に1~3個の-OH、フッ素、-OC₁-₆アルキル、-OC₃-₆シクロアルキル、-CO₂H、-CO₂R¹¹、C₃-₆シクロアルキル、C₃-₆ヘテロシクリル、N(R¹¹)(R¹²)、又はC(O)N(R¹¹)(R¹²)で置換されていてもよいC₁-₆アルコキシ、(i) -S(O)_nC₁-₆アルキル、(j) -SCF₃、(k) -CO₂R¹¹、(l) -C(O)N(R¹¹)(R¹²)、(m) -NH-S(O)₂-C₁-₆アルキル、(n) -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²)、

30

(o) -OCF₃、(p) -OCHF₂、(q) 任意に、C₁-₆アルキル、C₃-₆シクロアルキル、ハロゲン、-CF₃、-OH、-(CH₂)_nCO₂R¹¹、-SCF₃、-C(O)N(R¹¹)(R¹²)、-N(R¹¹)(R¹²)、-NH-SO₂C₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシル、C₁-₆アルキル-O-C₁-₃アルキル、C₁-₆アルキルヒドロキシル、C₁-₃アルキル-CN、任意にハロゲンで置換されていてもよいフェニル及び-S(O)_nC₁-₆アルキルから選択される1~3個の基で置換されていてもよい5員ヘテロアリール基

から選択され、

但し、R³、R⁴、R⁶又はR⁷の1つは(q)でなければならない；R⁸、R⁹及びR¹⁰は、それぞれ独立に-H、-OH、-NR¹²R¹³、-NR¹²C(O)C₁-₆アルキル、-CH₂NH₂、CO₂C₁-₆アルキル、-CN、C₁-₆アルキル、-C₁-₆アルコキシ、-OC₃-₆シクロアルキル、-SC₁-₆アルキル、-S(O)_nアルキル及び-CH₂OHから選択され；

40

R¹¹、R¹²及びR¹³は、それぞれ独立に-H及び-(C₁-C₆)アルキルから選択され、或いはR¹¹とR¹²が、それらが結合している窒素と一緒にアゼチジン、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン又はモルフォリン環を形成してよく；

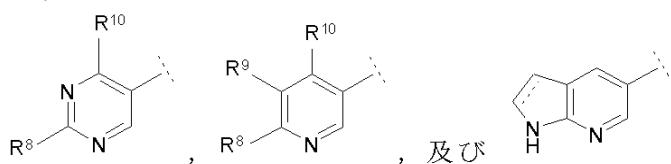
nは、0、1又は2である)。

【請求項2】

式中、

R¹は、下記

【化3】



から選択され、

ここで、---は、単結合又は二重結合を表す、

請求項1に記載の化合物、又はその医薬的に許容できる塩。

【請求項3】

10

式中、

R^3 は、任意に、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_nCO_2R$ 、 $-SCF_3$ 、 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-NH-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{1-6} アルキル- $O-C_{1-3}$ アルキル、 C_{1-6} アルキルヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル-CN、任意にハロゲンで置換されていてもよいフェニル及び $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキルから選択される1~3個の基で置換されていてもよい5員ヘテロアリール基である、

請求項1に記載の化合物、又はその医薬的に許容できる塩。

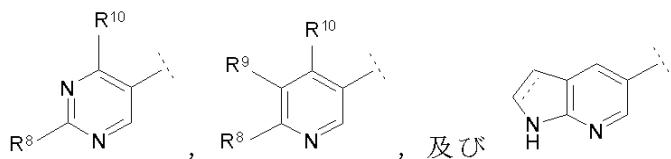
【請求項4】

式中、

R^1 は、下記

20

【化4】



から選択され、

ここで、---は、単結合又は二重結合を表し；

R^2 は、 $-(C_{1-C_6})$ アルキルであり；

R^3 は、任意に、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-CO_2R_{11}$ 、 $-SCF_3$ 、 $-C(O)NHR^{11}$ 、 $-N(R^{11})(R^{12})$ 、 $-NH-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{1-6} アルキル- $O-C_{1-3}$ アルキル、 C_{1-6} アルキルヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル-CN、任意にハロゲンで置換されていてもよいフェニル及び $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキルから選択される1~3個の基で置換されていてもよい5員ヘテロアリール基であり；

30

R^4 、 R^5 及び R^6 は、それぞれ独立に下記

- (a) $-H$ 、
- (b) $-OH$ 、
- (c) ハロゲン、
- (d) $-CN$ 、
- (e) $-CF_3$ 、

40

(f) 任意に C_{1-6} アルコキシルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、

(g) C_{1-6} アルケニル、

(h) 任意に $-CO_2R^{11}$ で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、

(i) $-O(CH_2)_2$ (モルフォリン-4-イル)、

(j) $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、及び

(k) $-OCH_2C_{3-6}$ シクロアルキル

から選択され；

R^7 は、 H であり；

R^8 、 R^9 及び R^{10} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-OC_{3-6}$ シクロアルキル、 $-SC_{1-6}$ アルキル、

50

-S(O)_nアルキル及び-CH₂OHから選択され；

R¹¹、R¹²及びR¹³は、それぞれ独立に-H及び-(C₁-C₆)アルキルから選択され；

nは、0、1又は2である、

請求項1に記載の化合物、又はその医薬的に許容できる塩。

【請求項5】

式中、

R³は、イミダゾリル、[1,2,4]オキサジアゾリル、[1,3,4]オキサジアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、[1,2,4]チアジアゾリル、[1,3,4]チアジアゾリル、[1,2,4]トリアゾリル及び[1,2,3]トリアゾリルから選択される5員ヘテロアリール基であり、ここで、前記ヘテロアリール基は、任意に、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン、-CF₃、-OH、-CO₂R₁₁、-SCF₃、-C(O)N(R¹¹)(R¹²)、-N(R¹¹)(R¹²)、-NH-SO₂C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシル、C₁₋₆アルキル-O-C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキルヒドロキシル、C₁₋₃アルキル-CN、任意にハロゲンで置換されていてもよいフェニル及び-S(O)_nC₁₋₆アルキルから選択される1~3個の基で置換されていてもよい、

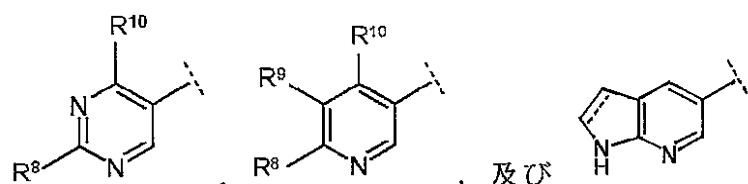
請求項4に記載の化合物、又はその医薬的に許容できる塩。

【請求項6】

式中、

R¹は、下記

【化5】



から選択され、

ここで、---は、単結合又は二重結合を表し；

R²は、-C(CH₃)₃であり；

R³は、イミダゾリル、[1,2,4]オキサジアゾリル、[1,3,4]オキサジアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、[1,2,4]チアジアゾリル、[1,3,4]チアジアゾリル、[1,2,4]トリアゾリル及び[1,2,3]トリアゾリルから選択される5員ヘテロアリール基であり、ここで、前記ヘテロアリール基は、任意に、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン、-CF₃、-OH、-CO₂R₁₁、-SCF₃、-C(O)NHR¹¹、-N(R¹¹)(R¹²)、-NH-SO₂C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシル、C₁₋₆アルキル-O-C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキルヒドロキシル、C₁₋₃アルキル-CN、クロロで置換されているフェニル及び-S(O)_nC₁₋₆アルキルから選択される1~3個の基で置換されていてもよい；

R⁴、R⁵及びR⁶は、それぞれ独立に下記

(a) -H、

(b) -OH、

(c) -F、-Cl及び-Brから選択される-ハロゲン、

(d) -CN、

(e) -CF₃、

(f) 任意にC₁₋₂アルコキシルで置換されていてもよい-CH₃、

(g) -CH₂CH=CH₂、

(h) -OCH₃、

(i) -O(CH₂)₂(モルフォリン-4-イル)、

(j) -O(CH₂)₂OCH₃、及び

(k) -OCH₂シクロプロピル

から選択され；

R⁷は、Hであり；

R⁸、R⁹及びR¹⁰は、-H、-OH、-NH₂、-CH₃、及び-CH₂OHから選択される、

10

20

30

40

50

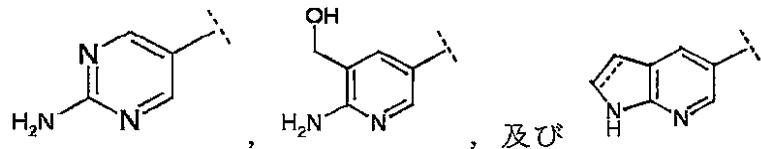
請求項1に記載の化合物、又はその医薬的に許容できる塩。

【請求項7】

式中、

R¹は、下記

【化6】



10

から選択され、

ここで、---は、単結合又は二重結合を表す、

請求項6に記載の化合物、又はその医薬的に許容できる塩。

【請求項8】

式中、

R³は、イミダゾリル、[1,2,4]オキサジアゾリル、[1,3,4]オキサジアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、[1,2,4]チアジアゾリル、[1,3,4]チアジアゾリル、[1,2,4]トリアゾリル及び[1,2,3]トリアゾリルから選択される5員ヘテロアリール基であり、

ここで、前記ヘテロアリール基は、任意に、C₁₋₄アルキル、シクロプロピル、-Cl、-CF₃、-CO₂C₁₋₂アルキル、-OCH₃、-C(O)NHR¹¹、-N(R¹¹)(R¹²)及び-S(O)₂CH₃から選択される1~3個の基で置換されていてもよく；

R¹¹及びR¹²は、H及び-CH₃から選択される、

請求項7に記載の化合物、又はその医薬的に許容できる塩。

【請求項9】

下記化合物：

1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-5-(1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール；

1-tert-ブチル-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-5-(1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール；

1-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール；

5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロ口-2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；

5-[1-tert-ブチル-2-(5-メチル-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；

5-[1-tert-ブチル-2-(5-クロ口-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；

1-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール；

5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(5-メチル-チアゾール-2-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；

5-[1-tert-ブチル-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；

5-[1-tert-ブチル-2-(5-フルオロ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；

5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；

5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(4-クロロ-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾー-

20

40

50

ル-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[2-(5-プロモ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイ
 ミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベン
 ゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベン
 ゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-(5-メチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイ
 ミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-(5-クロロ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイ
 ミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾ
 イミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾ
 イミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-(2-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール
 -5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-(2-チアゾール-2-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-
 ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(4-クロロ-ピラゾール-1-イル)-5-メトキシ-フェニル]-1H-ベン
 ゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(4-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベン
 ゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニ
 ル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[5-メチル-2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニ
 ル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾー
 ル-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-(2-ピラゾール-1-イル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-ベンゾ
 イミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-(5-フルオロ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾ
 イミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(4-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾー
 ル-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-(5-メトキシ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾ
 イミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-(2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-
 ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾ
 イミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール
 -5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル
]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾー
 ル-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベ
 ソイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-5-メトキシ-フェニル]-1H-
 50

ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-[1,2,4]トリアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-(4-メトキシ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-(3-メトキシ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-(2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-5-ビニル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(1,5-ジメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(3-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[4-クロロ-2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-ベンゾニトリル；
 5-[1-tert-ブチル-2-(4-クロロ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-(3-フルオロ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(1-エチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-(3-クロロ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-(5-エチル-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-(1-tert-ブチル-2-{2-[1-(2-メトキシ-エチル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェニル}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-(1-tert-ブチル-2-{2-[1-(2-メトキシ-エチル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェニル}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；

ニル}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミン;
 2-{3-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-フェニル}-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-エタノール;
 (3-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-フェニル}-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-アセトニトリル;
 {3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル}-メタノール;
 2-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル}-プロパン-2-オール;
 5-[1-tert-ブチル-2-(5-メトキシメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン; 10
 5-[1-tert-ブチル-2-(5-ジメチルアミノメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[1-tert-ブチル-2-(5-エトキシメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[2-(5-アセチジン-1-イルメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-{1-tert-ブチル-2-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン; 20
 3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(3-プロモ-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ベンゾニトリル;
 5-[1-tert-ブチル-2-(5-メタンスルホニル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-{1-tert-ブチル-2-[5-(2H-テトラゾール-5-イル)-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン;
 3-{4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェノキシ}-2,2-ジメチル-プロピオン酸エチルエステル;
 3-{4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェノキシ}-2,2-ジメチル-プロピオン酸; 30
 5-{1-tert-ブチル-2-[5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン;
 4-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル}-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル;
 4-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル}-チオフェン-2-カルボン酸;
 (E)-3-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル}-オクタ-2-エン酸 メチルエステル;
 2-{4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸メチルエステル; 40
 2-{4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸;
 3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[3-(2-クロロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-ベンゾニトリル;
 (E)-3-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル}-オクタ-2-エン酸;
 3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-ベンゾニトリル;
 3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(5-メチル-ピラゾール-1-イル)-ベンゾニトリル; 50

3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-安息香酸 メチルエステル;
 3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-メチル-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-ベンズアミド;
 3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N,N-ジメチル-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-ベンズアミド;
 1-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノ-フェニル}-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル;
 1-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノ-フェニル}-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸ジメチルアミド; 10
 3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(3,5-ジメチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ベンゾニトリル;
 1-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノ-フェニル}-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸エチルアミド;
 1-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノ-フェニル}-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸イソブチルエステル;
 3-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェノキシ}-2,2-ジメチル-プロピオン酸;
 2-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェノキシ}-N,N-ジメチル-アセトアミド; 20
 5-{1-tert-ブチル-2-[5-(テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ)-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン;
 ジメチル-カルバミン酸3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニルエステル;
 イソプロピル-カルバミン酸3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニルエステル;
 エチル-カルバミン酸3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニルエステル;
 ジエチル-カルバミン酸3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニルエステル; 30
 5-{1-tert-ブチル-2-[4-(テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ)-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[1-tert-ブチル-2-(5-ヨード-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン; 及び
 5-[1-tert-ブチル-2-(2-イソオキサゾール-5-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;
 から成る群より選択される。
 請求項1~8のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬的に許容できる塩。
 【請求項10】
 請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物、又はその医薬的に許容できる塩を含む医薬組成物。 40
 【請求項11】
 ロイコトリエン媒介障害の治療のための医薬組成物であって、請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物を含有する医薬組成物。
 【請求項12】
 前記ロイコトリエン媒介障害は、心血管疾患、炎症性疾患、アレルギー性疾患、肺疾患及び線維性疾患、腎臓疾患及び癌から選択される、請求項11に記載の医薬組成物。
 【発明の詳細な説明】
 【技術分野】
 【0001】 50

(発明の分野)

本発明は、リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)の阻害薬として有用であり、そのためロイコトリエンの活性を通じて媒介又は持続される種々の疾患及び障害、例えば喘息、アレルギー、関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性疼痛、急性胸部症候群並びにアテローム性動脈硬化症、心筋梗塞及び脳卒中を含めた心血管疾患などの治療に有用なベンゾイミダゾールに関する。本発明は、これらの化合物を含む医薬組成物、様々な疾患及び障害の治療におけるこれらの化合物の使用方法、これらの化合物の調製方法及びこれらの調製方法で有用な中間体にも関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

ロイコトリエン(LT)及びその産生につながるアラキドン酸からの生合成経路は、20年以上の間創薬努力の目標であった。LTは好中球、マスト細胞、好酸球、好塩基球、単球及びマクロファージといった数種の細胞型によって産生される。LTの細胞内合成における第1の関与段階は、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)によるアラキドン酸のLTA₄への酸化、すなわち18kDの内在性膜タンパク質5-リポキシゲナーゼ-活性化タンパク質(FLAP)の存在を必要とするプロセスを含む(D.K. Miller et al., *Nature*, 1990, 343, 278-281; R.A.F. Dixon et al., *Nature*, 1990, 343, 282-284)。引き続くLTA₄の代謝がLTB₄並びにステイニルLT-LTC₄、LTD₄及びLTE₄をもたらす(B. Samuelsson, *Science*, 1983, 220, 568-575)。ステイニルLTは強力な平滑筋収縮及び気管支収縮作用を有し、それらは粘膜分泌及び血管漏出を刺激する。LTB₄は、白血球にとって強力な走化性物質であり、接着、凝集及び酵素放出を刺激する。

LT分野における初期の創薬努力の多くは、アレルギー、喘息及び他の炎症状態の治療に向けられていた。研究努力は、LTB₄及びステイニルロイコトリエンLTC₄、LTD₄及びLTE₄の拮抗薬並びに5-リポキシゲナーゼ(5-LO)、LTA₄ヒドロラーゼの阻害薬及び5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)の阻害薬を含め、該経路の多数の標的に向けられていた(R. W. Friesen and D. Riendeau, *Leukotrienes Biosynthesis Inhibitors*, *Ann. Rep. Med. Chem.*, 2005, 40, 199-214)。上記分野の何年もの努力が喘息の治療に顕著ないくつかの製品をもたらした。例えば5-LO阻害薬であるジロートン、及びLT拮抗薬であるモンテルカスト、ブランルカスト及びザフィルルカストが挙げられる。

【0003】

さらに最近の研究は、LTを心筋梗塞、脳卒中及びアテローム性動脈硬化症などの心血管疾患に結びつけた(G. Riccioni et al., *J. Leukoc. Biol.*, 2008, 1374-1378)。FLAP及び5-LOは、アテローム性動脈硬化病変で見られる5-LO及びLTカスケードの成分の一部であったが、これはそれらがアテローム発生に関与することを示唆している(R. Spanbroek et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2003, 100, 1238-1243)。FLAPの薬理学的阻害が動物モデルでアテローム性動脈硬化病変サイズを小さくすると報告されている。ある研究では、高脂肪食を与えた2~6月齢のapoE/LDL-RダブルノックアウトマウスへのFLAP阻害薬MK-886の経口投与により、ブラーク被覆度が大動脈では56%減少し、大動脈根では43%減少した(J. Jawien et al., *Eur. J. Clin. Invest.*, 2006, 36, 141-146)。このブラーク効果はブラーク-マクロファージ含量の減少及びコラーゲンと平滑筋含量の同時増加と連関し、より安定なブラーク表現型への変換を示唆している。別の研究では、MK-886の注入によるApoE^{-/-} x CD4dnT^{-/-} RIIマウス(系から全てのTGF- β を効率的に除去するドミナントネガティブなTGF- β 受容体を発現しているapoE KOマウス)への投与が大動脈根内のブラーク面積の約40%の減少をもたらすと報告した(M. Back et al., *Circ. Res.*, 2007, 100, 946-949)。このマウスはブラーク成長がいくらか成熟した(12週間)後に4週間処置しただけで、この機構によってアテローム性動脈硬化病変を治療的に処置する可能性を上昇させている。ヒトアテローム性動脈硬化病変を調べる研究では、健康コントロールに比べてFLAP、5-LO及びLTA₄ヒドロラーゼの発現が有意に増加することが分かった(H. Qiu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 103, 21, 8161-8166)。5-LO阻害薬、VIA-2291(a.k.a. ABT7

10

20

30

40

50

61)がapoE-欠損マウスのアテローム性動脈硬化症を減弱することが分かり(A. Hansson et al., Circ., 2007, 116, II_209, abstract 1048 and US7495024)、現在、アテローム性動脈硬化症に起因する急性冠不全症候群の治療のための臨床試験中である。これら及び同様の研究は、LT経路の阻害、例えばFLAPの阻害がアテローム性動脈硬化症の治療に有用であることを示唆している(検討のためにはM. Back Curr. Athero. Reports, 2008 10, 244-251及びCurr. Pharm. Des., 2009, 15, 3116-3132を参照されたい)。

【0004】

上で引用した仕事に加えて、多くの研究はLTの生物学的作用及び疾患におけるLTの役割を理解することに向けられてきた。これらの研究は、LTが多数の疾患又は状態に役割を有する可能性があると指摘している(検討のためにはM. Peters-Golden and W.R. Henderson, Jr., M.D., N. Engl. J. Med., 2007, 357, 1841-1854を参照されたい)。上で引用した特定疾患に加えて、LTは多数のアレルギー性疾患、肺疾患、線維性疾患、炎症性疾患及び心血管疾患のみならず、癌にも役割を有する可能性があると指摘されている。FLAPの阻害が糖尿病誘発性タンパク尿症等の腎臓疾患に有用であることも報告されている(例えばJ. M. Valdivieso et al., Journal of Nephrology, 2003, 16, 85-94及びA Montero et al., Journal of Nephrology, 2003, 16, 682-690参照)。

【0005】

いくつかのFLAP阻害薬が科学文献(例えば、J.F. Evans et al., Trends in Pharmacological Sciences, 2008, 72-78参照)及び米国特許文献に報告されている。MK-886、MK-591、及びBAY X1005 (DG-031としても知られる)などの喘息の臨床試験で評価されたものもある。さらに最近では、FLAP阻害薬AM-103(J.H. Hutchinson et al., J. Med. Chem. 52, 5803-5815)がその抗炎症作用に基づいて臨床試験で評価された(D.S. Lorrain et al., J. Pharm. Exp. Ther., 2009, DOI:10.1124/jpet.109.158089)。その後、それは呼吸器疾患の治療用バックアップ化合物AM-803(GSK-2190915)で置き換えられた。DG-031も心筋梗塞のリスクのバイオマーカーに及ぼすその作用を評価するための臨床試験が行われ、該疾患のいくつかのバイオマーカーの用量依存性抑制を示した(H. Hakonarson et al., JAMA, 2005, 293, 2245-2256)。MK-591は、臨床試験でヒト糸球体腎炎におけるタンパク尿を減らすことが示された(例えば、A. Guash et al., Kidney International, 1999, 56, 261-267参照)。

しかしながら、今日まで、FLAP阻害薬は市販薬として認可されていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

(発明の概要)

本発明は、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)を阻害し、そのためアレルギー性疾患、肺疾患、線維性疾患、炎症性疾患及び心血管疾患並びに癌といったロイコトリエンの活性を通じて媒介又は持続される種々の疾患及び障害の治療に有用な新規化合物を提供する。本発明は、これらの化合物を含む医薬組成物、これらの化合物の様々な疾患及び障害の治療における使用方法、これらの化合物の調製方法及びこれらの方法で有用な中間体にも関する。

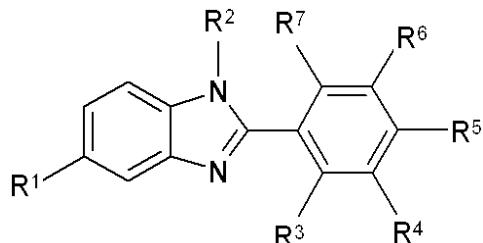
【課題を解決するための手段】

【0007】

(発明の詳細な説明)

本発明の最も広い実施形態では、本発明は、下記式Iの化合物又はその医薬的に許容できる塩に關し、

【化1】



I

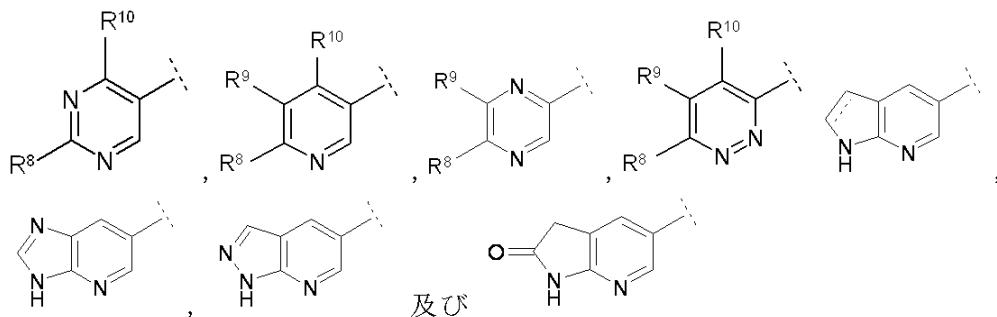
【0008】

10

式中、

R¹は、下記

【化2】



20

及び

【0009】

から選択され、

ここで、---は、単結合又は二重結合を表し；

R²は、-(C₁-C₆)アルキルであり；R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は、それぞれ独立に下記

- (a) -H、
- (b) -OH、
- (c) ハロゲン、
- (d) -CN、
- (e) -CF₃、

30

(f) 任意に1~3個の-OH、フッ素、C₁-₆アルコキシリル-N(R¹¹)(R¹²)、又はC(O)N(R¹¹)(R¹²)で置換されていてもよいC₁-₆アルキル、

(g) 任意に-CO₂R¹¹で置換されていてもよいC₁-₈アルケニル、

(h) 任意に1~3個の-OH、フッ素、-OC₁-₆アルキル、OC₃-₆シクロアルキル、-CO₂H、-CO₂R¹¹、C₃-₆シクロアルキル、C₃-₆ヘテロシクリル、N(R¹¹)(R¹²)、又はC(O)N(R¹¹)(R¹²)で置換されていてもよいC₁-₆アルコキシ、

(i) -S(O)_nC₁-₆アルキル、

40

(j) -SCF₃、

(k) -CO₂R¹¹、

(l) -C(O)N(R¹¹)(R¹²)、

(m) -NH-S(O)₂-C₁-₆アルキル、

(n) -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²)、

(o) -OCF₃、

(p) -OCHF₂、

(q) 任意に、C₁-₆アルキル、C₃-₆シクロアルキル、ハロゲン、-CF₃、-OH、-(CH₂)_nCO₂R¹¹、-SCF₃、C(O)N(R¹¹)(R¹²)、-N(R¹¹)(R¹²)、-NH-SO₂C₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシリル、C₁-₆アルキル-O-C₁-₃アルキル、C₁-₆アルキルヒドロキシリル、C₁-₃アルキル-CN、任意にハロゲンで置換されていてもよいフェニル及び-S(O)_nC₁-₆アルキルから選択される1~3個の

50

基で置換されていてもよい5員ヘテロアリール基

から選択され、

但し、R³、R⁴、R⁶又はR⁷の1つは(q)でなければならない；

【0010】

R⁸、R⁹及びR¹⁰は、それぞれ独立に-H、-OH、-NR¹²R¹³、-NR¹²C(O)C₁₋₆アルキル、-CH₂NH₂、CO₂C₁₋₆アルキル、-CN、C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルコキシ、-OC₃₋₆シクロアルキル、-SC₁₋₆アルキル、-S(O)_nアルキル及び-CH₂OHから選択され；

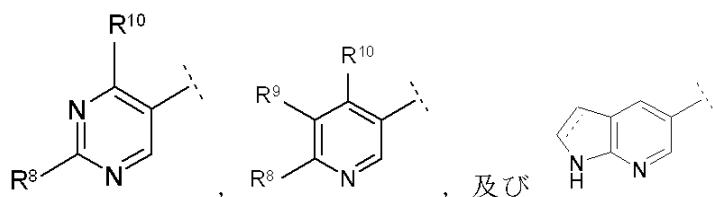
R¹¹、R¹²及びR¹³は、それぞれ独立に-H及び-(C_{1-C₆})アルキルから選択され、或いはR¹¹とR¹²が、それらが結合している窒素と一緒にアゼチジン、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン又はモルフォリン環を形成してよく；

Nは、0、1又は2である。

【0011】

別の実施形態では、本発明は、上記最も広い実施形態で述べたとおりであるが、式中、R¹は、下記

【化3】



から選択され、

ここで、---は、単結合又は二重結合を表す、
化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

【0012】

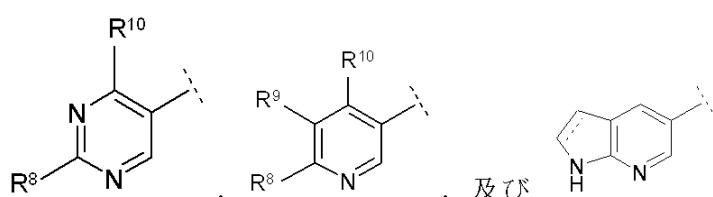
別の実施形態では、本発明は、上記最も広い実施形態で述べたとおりであるが、式中、R³は、任意に、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン、-CF₃、-OH、-(CH₂)_nCO₂R¹¹、SCF₃、-C(O)N(R¹¹)(R¹²)、-N(R¹¹)(R¹²)、-NH-SO₂C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシル、C₁₋₆アルキル-O-C₁₋₃アルキル、C₁₋₆アルキルヒドロキシル、C₁₋₃アルキル-CN、任意にハロゲンで置換されていてもよいフェニル及び-S(O)_nC₁₋₆アルキルから選択される1~3個の基で置換されていてもよい5員ヘテロアリール基である、

化合物、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

【0013】

別の実施形態では、上記最も広い実施形態で述べた式(I)のとおりであるが、式中、R¹は、下記

【化4】



【0014】

から選択され、

ここで、---は、単結合又は二重結合を表し；

R²は、-(C_{1-C₆})アルキルであり；

R³は、任意に、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン、-CF₃、-OH、-CO₂R₁₁、-SCF₃、C(O)NHR¹¹、-N(R¹¹)(R¹²)、-NH-SO₂C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシル、C₁₋₆アルキル-O-C₁₋₃アルキル、C₁₋₆アルキルヒドロキシル、C₁₋₃アルキル-CN、任意にハロゲンで置換されていてもよいフェニル及び-S(O)_nC₁₋₆アルキルから選択される1~3個の基で置換さ

れでいてもよい5員ヘテロアリール基であり；

R^4 、 R^5 及び R^6 は、それぞれ独立に下記

- (a) -H、
- (b) -OH、
- (c) ハロゲン、
- (d) -CN、
- (e) - CF_3 、
- (f) 任意に C_{1-6} アルコキシルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、
- (g) C_{1-6} アルケニル、
- (h) 任意に $-CO_2R^{11}$ で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、
- (i) $-O(CH_2)_2$ (モルフォリン-4-イル)、
- (j) $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、及び
- (k) $-OCH_2C_{3-6}$ シクロアルキル

から選択され；

R^7 は、Hであり；

R^8 、 R^9 及び R^{10} は、-H、-OH、- $NR^{12}R^{13}$ 、- $NR^{12}C(O)C_{1-6}$ アルキル、- CH_2NH_2 、 CO_2C_{1-6} アルキル、-CN、 C_{1-6} アルキル、- C_{1-6} アルコキシ、- OC_{3-6} シクロアルキル、- SC_{1-6} アルキル、- $S(O)_n$ アルキル及び- CH_2OH から選択され；

R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は、それぞれ独立に-H及び-(C_1-C_6)アルキルから選択され；

Nは、0、1又は2である、

化合物、又はその医薬的に許容できる塩が提供される。

【0015】

別の実施形態では、上記実施形態で述べたとおりであるが、式中、

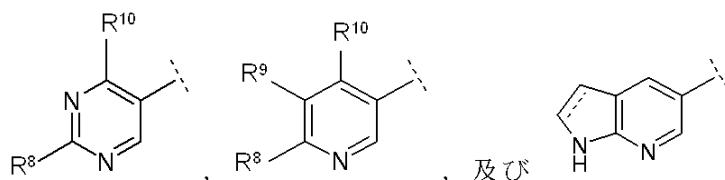
R^3 は、イミダゾリル、[1,2,4]オキサジアゾリル、[1,3,4]オキサジアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、[1,2,4]チアジアゾリル、[1,3,4]チアジアゾリル、[1,2,4]トリアゾリル及び[1,2,3]トリアゾリルから選択される5員ヘテロアリール基であり、ここで、前記ヘテロアリール基は、任意に、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン、- CF_3 、-OH、- CO_2R_{11} 、- SCF_3 、- $C(O)N(R^{11})(R^{12})$ 、- $N(R^{11})(R^{12})$ 、- $NH-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{1-6} アルキル- $O-C_{1-3}$ アルキル、 C_{1-3} アルキルヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル-CN、任意にハロゲンで置換されていてもよいフェニル及び- $S(O)_nC_{1-6}$ アルキルから選択される1~3個の基で置換されていてもよい、化合物、又はその医薬的に許容できる塩が提供される。

【0016】

別の実施形態では、上記最も広い実施形態で述べた式(I)のとおりであるが、式中、

R^1 は、下記

【化5】



【0017】

から選択され、

ここで、---は、単結合又は二重結合を表し；

R^2 は、 $-C(CH_3)_3$ であり；

R^3 は、イミダゾリル、[1,2,4]オキサジアゾリル、[1,3,4]オキサジアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、[1,2,4]チアジアゾリル、[1,3,4]チアジアゾリル、[1,2,4]トリアゾリル及び[1,2,3]トリアゾリルから選択される5員ヘテロアリール基であり、ここで、前記ヘテロアリール基は、任意に、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン、- CF_3 、-OH、- CO_2R_{11} 、- SCF_3 、- $C(O)NHR^{11}$ 、- $N(R^{11})(R^{12})$ 、- $NH-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6}

10

20

30

40

50

アルコキシル、 C_{1-6} アルキル-0- C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルヒドロキシル、 C_{1-3} アルキル-CN、クロロで置換されているフェニル及び- $S(O)_nC_{1-6}$ アルキルから選択される1~3個の基で置換されていてもよく；

R^4 、 R^5 及び R^6 は、それぞれ独立に下記

- (a) -H、
- (b) -OH、
- (c) -F、-Cl及び-Brから選択される-ハロゲン、
- (d) -CN、
- (e) - CF_3 、
- (f) 任意に C_{1-2} アルコキシルで置換されていてもよい- CH_3 、
- (g) - $CH_2CH=CH_2$ 、
- (h) - OCH_3 、
- (i) - $O(CH_2)_2$ (モルフォリン-4-イル)、
- (j) - $O(CH_2)_2OCH_3$ 、及び
- (k) - OCH_2 シクロプロピル

から選択され；

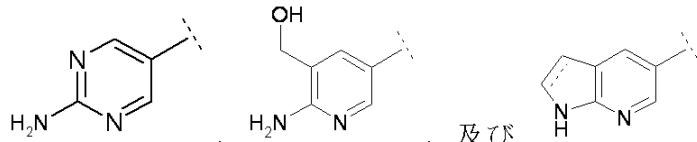
R^7 は、Hであり；

R^8 、 R^9 及び R^{10} は、-H、-OH、-NH₂、-CH₃、及び-CH₂OHから選択される、化合物、又はその医薬的に許容できる塩が提供される。

【0018】

別の実施形態では、上記実施形態で述べたとおりであるが、式中、 R^1 は、下記

【化6】



から選択され、

ここで、---は、単結合又は二重結合を表す、化合物、又はその医薬的に許容できる塩が提供される。

【0019】

別の実施形態では、上記実施形態で述べたとおりであるが、式中、 R^3 は、イミダゾリル、[1,2,4]オキサジアゾリル、[1,3,4]オキサジアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、[1,2,4]チアジアゾリル、[1,3,4]チアジアゾリル、[1,2,4]トリアゾリル及び[1,2,3]トリアゾリルから選択される5員ヘテロアリール基であり、ここで、前記ヘテロアリール基は、任意に、 C_{1-4} アルキル、シクロプロピル、-Cl、- CF_3 、- CO_2C_{1-2} アルキル、- OCH_3 、- $C(O)NHR^{11}$ 、- $N(R^{11})_2$ 及び- $S(O)_2CH_3$ から選択される1~3個の基で置換されていてもよく；

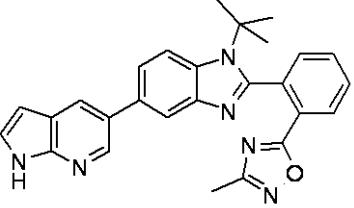
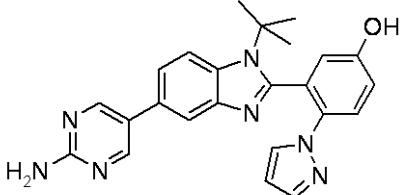
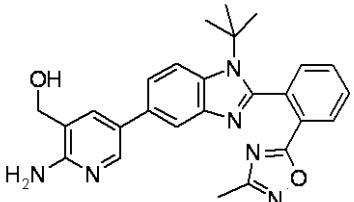
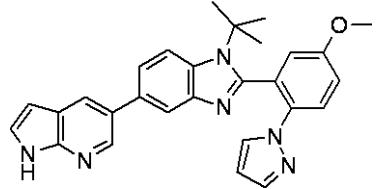
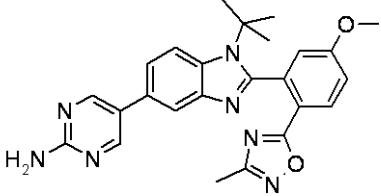
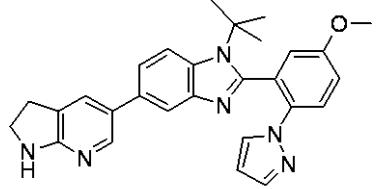
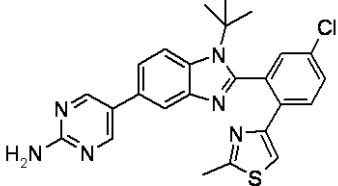
R^{11} 及び R^{12} は、H及び- CH_3 から選択される、

化合物、又はその医薬的に許容できる塩が提供される。

下記化合物は、一般的合成スキーム、実施例、及び技術上周知の方法で調製できる本発明の代表化合物である。

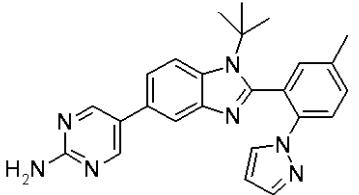
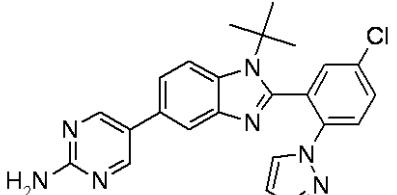
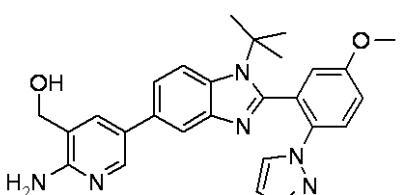
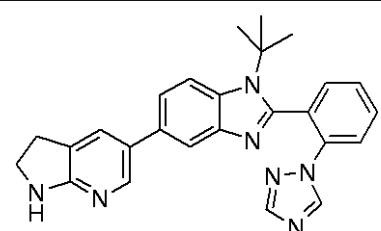
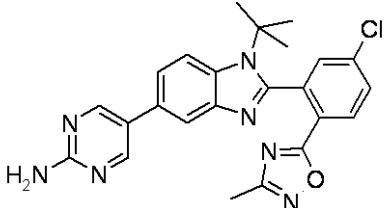
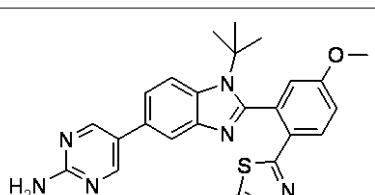
【0020】

表1

構造	名称	
	1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール	
	3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-ピラゾール-1-イル-フェノール	10
	(2-アミノ-5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリジン-3-イル)-メタノール	
	1-tert-ブチル-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール	20
	5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン	30
	1-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール	
	5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン	40

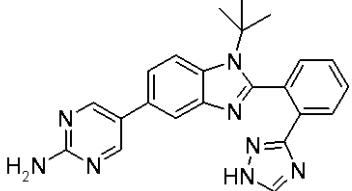
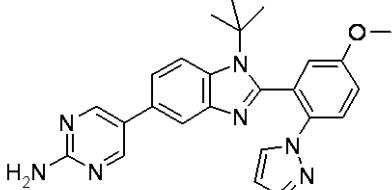
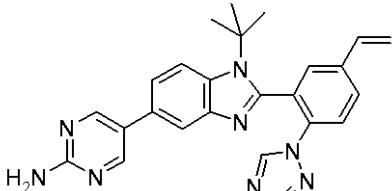
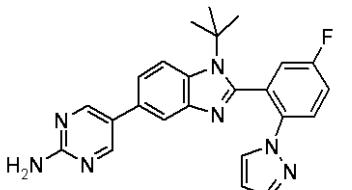
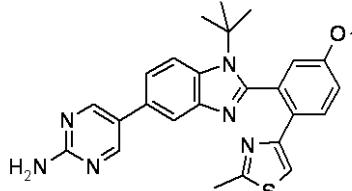
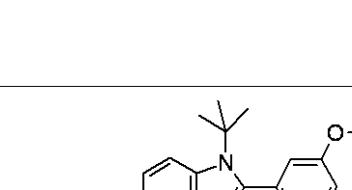
【0021】

(表1 続き)

	5-[1-tert-ブチル-2-(5-メチル-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-(5-クロロ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	{2-アミノ-5-[1-tert-ブチル-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-3-イル}-メタノール
	1-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール
	5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン
	5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(5-メチル-チアゾール-2-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【 0 0 2 2 】

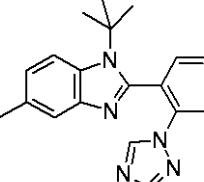
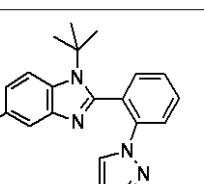
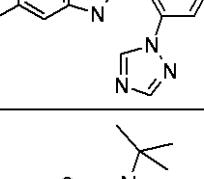
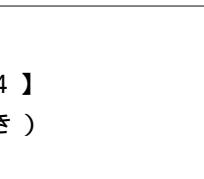
(表1 続き)

	5-{1-tert-ブチル-2-[2-(1H-[1,2,4]トリ アゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾ イミダゾール -5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-(5-メトキシ-2-ピラ ゾール-1-イルフェニル)-1H-ベンゾイミ ダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルア ミン
	5-[1-tert-ブチル-2-(2-[1,2,4]トリアゾ ール -1-イル-5-ビニルフェニル)-1H-ベンゾ イミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イ ルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-(5-フルオロ-2-ピラ ゾール-1-イルフェニル)-1H-ベンゾイミ ダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルア ミン
	5-[1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(2- メチル-チアゾール-4-イル)-フェニル]-1 H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジ ン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3- メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル)- フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イ ル]-ピリミジン-2-イルアミン

【 0 0 2 3 】

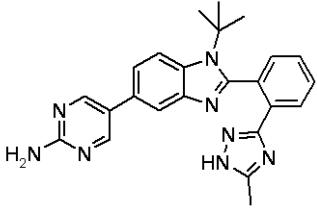
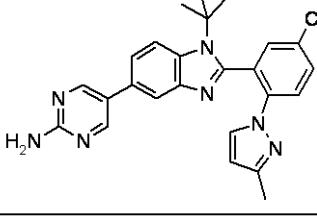
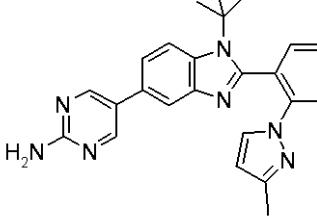
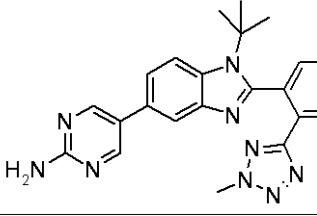
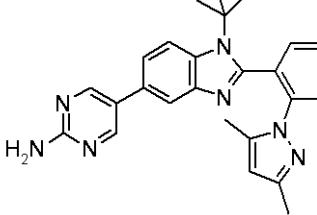
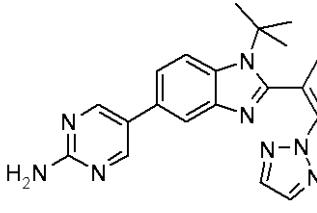
(表 1 続き)

40

	5-[2-(5-ブロモ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン
	5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-トリフルオロオロメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-(5-メチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-(5-クロロ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

【 0 0 2 4 】

(表1 続き)

	5-{1-tert-butyl-2-[2-(5-methyl-1H-[1,2,4]triazole-3-yl)-phenyl]-1H-pyrazole-5-yl}-2-aminopyrimidine
	5-{1-tert-butyl-2-[5-chloro-2-(3-methyl-1H-pyrazole-1-yl)-phenyl]-1H-pyrazole-5-yl}-2-aminopyrimidine 10
	5-{1-tert-butyl-2-[5-methoxy-2-(3-methyl-1H-pyrazole-1-yl)-phenyl]-1H-pyrazole-5-yl}-2-aminopyrimidine
	5-{1-tert-butyl-2-[2-(2-methyl-2H-1,2,4-triazole-5-yl)-phenyl]-1H-pyrazole-5-yl}-2-aminopyrimidine 20
	5-{1-tert-butyl-2-[2-(3,5-diethyl-1H-pyrazole-1-yl)-5-methoxy-phenyl]-1H-pyrazole-5-yl}-2-aminopyrimidine 30
	5-[1-tert-butyl-2-(2-[1,2,3]triazole-2-yl-phenyl)-1H-pyrazole-5-yl]-2-aminopyrimidine

【 0 0 2 5 】

(表 1 続き)

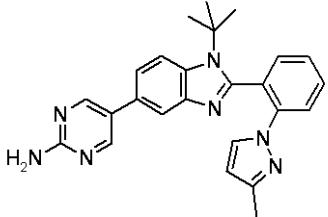
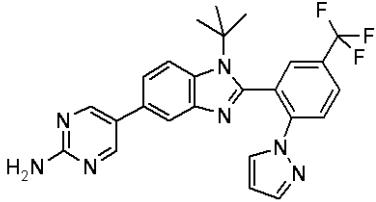
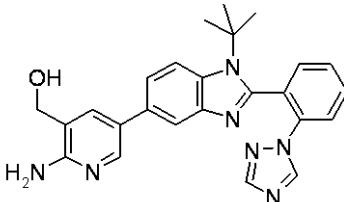
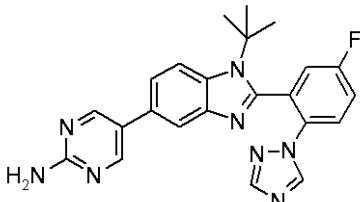
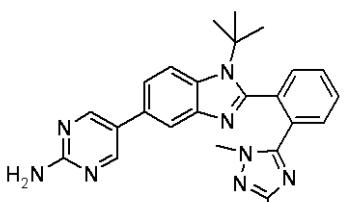
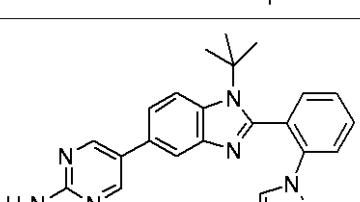
40

	5-[1-tert-ブチル-2-(2-チアゾール-2-イ ル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5- イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-[2-(4-クロロ-ピラ ゾール-1-イル)-5-メトキシフェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(4- メチルピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3- トリフルオロメチルピラゾール-1-イル)- フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-[2-(3-イソプロピル -[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェ ニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-[5-メチル-2-(3-メ チル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)- フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

【 0 0 2 6 】

(表 1 続き)

40

	5-{1-tert-butyl-2-[2-(3-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-1H-benzimidazol-5-yl}-2-aminopyrimidine
	5-[1-tert-butyl-2-(2-fluoro-1-phenyl-1,1-difluoroethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-2-aminopyrimidine
	2-amino-5-[1-tert-butyl-2-(2-[1,2,4]triazo-1-yl-phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-3-hydroxypropanoic acid
	5-[1-tert-butyl-2-(5-fluoro-1-phenyl-1,1-difluoroethyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-2-aminopyrimidine
	5-{1-tert-butyl-2-[2-(2,5-dimethyl-2H-1,2,4-triazo-3-yl)-phenyl]-1H-benzimidazol-5-yl}-2-aminopyrimidine
	5-{1-tert-butyl-2-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenyl]-1H-benzimidazol-5-yl}-2-aminopyrimidine

【 0 0 2 7 】

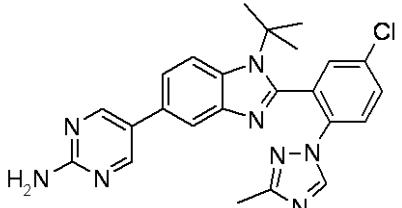
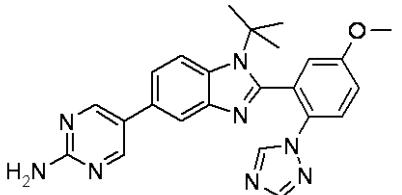
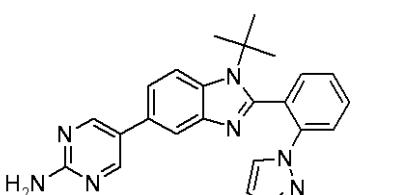
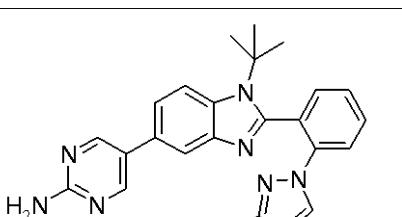
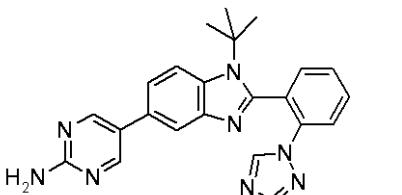
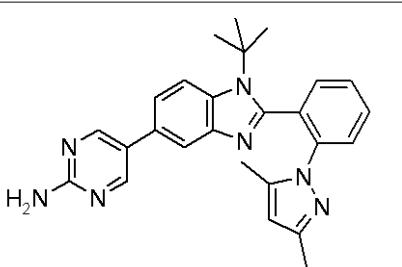
(表 1 続き)

10

20

30

40

	5-[1-tert-butyl-2-[5-(3-methyl-1,2,4-triazole-1-yl)-2-chlorophenyl]-1H-benzimidazol-5-yl]-2-ylaminopyrimidine
	5-[1-tert-butyl-2-(5-methoxy-2-[1,2,4-triazole-1-yl]-2-phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-2-ylaminopyrimidine
	5-[1-tert-butyl-2-(2-pyridyl-1-yl-2-phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-2-ylaminopyrimidine
	5-[1-tert-butyl-2-[2-(3-methyl-1,2,4-triazole-1-yl)-2-phenyl]-1H-benzimidazol-5-yl]-2-ylaminopyrimidine
	5-[1-tert-butyl-2-(2-[1,2,4-triazole-1-yl]-2-phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl]-2-ylaminopyrimidine
	5-[1-tert-butyl-2-[2-(3,5-dimethyl-1,2,4-triazole-1-yl)-2-phenyl]-1H-benzimidazol-5-yl]-2-ylaminopyrimidine

【 0 0 2 8 】

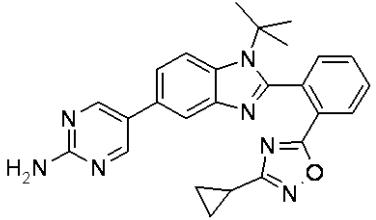
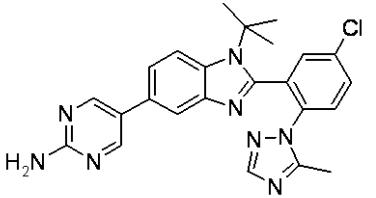
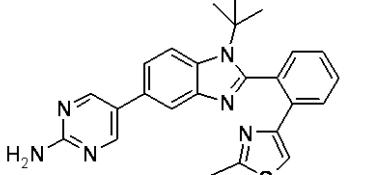
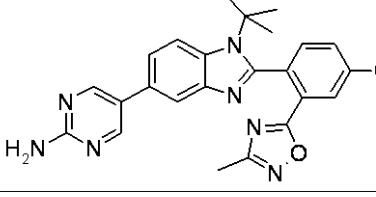
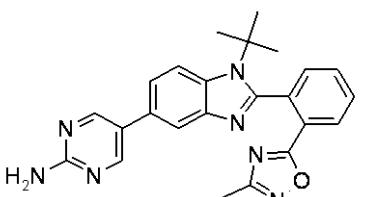
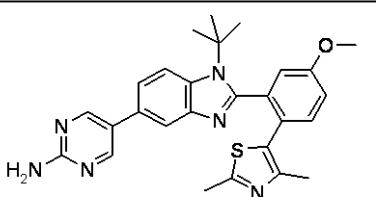
(表 1 続き)

10

20

30

40

	5-{1-tert-butyl-2-[2-(3-cyclopropyl-2-[1,2,4]oxazolo[5-1]phenyl)-phenyl]-1H-phenyl-5-yl}-2-ylaminopyrimidine
	5-{1-tert-butyl-2-[5-chloro-2-(5-methyl-1,2,4-triazolo[1-1]phenyl)-phenyl]-1H-phenyl-5-yl}-2-ylaminopyrimidine
	5-{1-tert-butyl-2-[2-(2-methyl-1,2,4-thiadiazolo[1-1]phenyl)-phenyl]-1H-phenyl-5-yl}-2-ylaminopyrimidine
	5-{1-tert-butyl-2-[4-chloro-2-(3-methyl-1,2,4-oxazolo[1-1]phenyl)-phenyl]-1H-phenyl-5-yl}-2-ylaminopyrimidine
	5-{1-tert-butyl-2-[2-(3-methyl-1,2,4-oxazolo[1-1]phenyl)-phenyl]-1H-phenyl-5-yl}-2-ylaminopyrimidine
	5-{1-tert-butyl-2-[2-(2,4-dimethyl-1,2,4-thiadiazolo[1-1]phenyl)-5-methoxy-phenyl]-1H-phenyl-5-yl}-2-ylaminopyrimidine

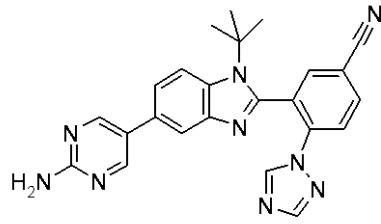
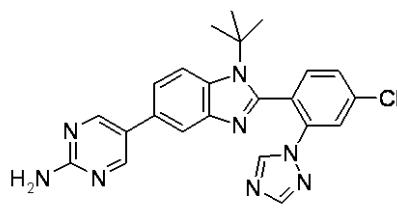
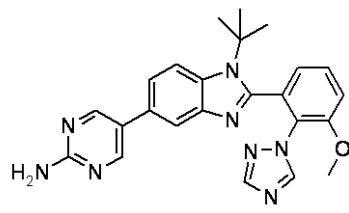
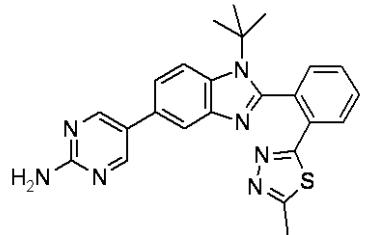
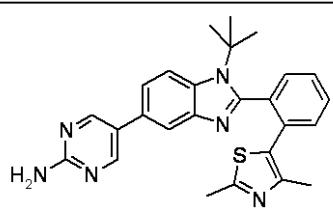
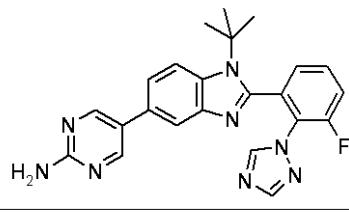
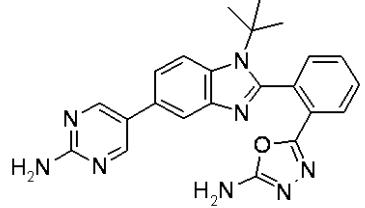
【 0 0 2 9 】

(表 1 続き)

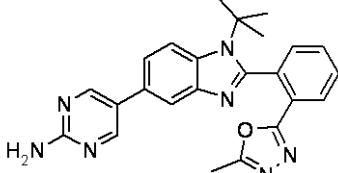
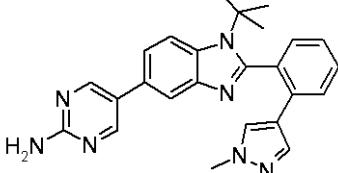
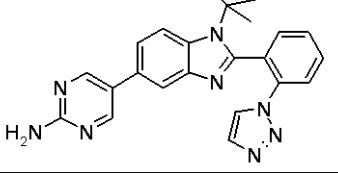
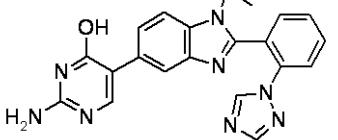
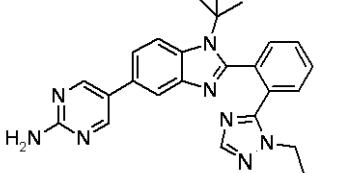
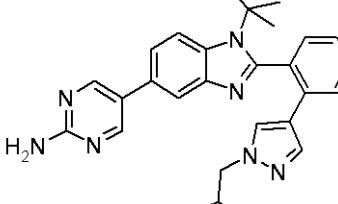
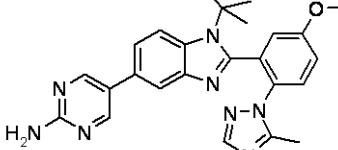
	5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-5-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-(4-メトキシ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-{1-tert-ブチル-2-[2-(5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン
	5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン
	5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(2,4ジメチル-チアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【 0030 】

(表1 続き)

	3-[5-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-ベンゾニトリル
	5-[1-tert-ブチル-2-(4-クロロ-2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-(3-メトキシ-2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-[2-(5-メチル-[1, 3]チアゾール-2-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-[2-(2, 4-ジメチルチアゾール-2-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-(3-フルオロ-2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[2-[2-(5-アミノ-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

【0031】
(表1 続き)

	5-{1-tert-butyl-2-[2-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-1H-benzimidazol-2-yl}-2-aminopyrimidine
	5-{1-tert-butyl-2-[2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-1H-benzimidazol-2-yl}-2-aminopyrimidine
	5-[1-tert-butyl-2-(2-[1,2,3]triazol-1-yl-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-2-aminopyrimidine
	2-amino-5-[1-tert-butyl-2-(2-[1,2,4]triazol-1-yl-phenyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-hydroxypyrimidine
	5-{1-tert-butyl-2-[2-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-yl)-phenyl]-1H-benzimidazol-2-yl}-2-aminopyrimidine
	5-{1-tert-butyl-2-[2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-1H-benzimidazol-2-yl}-2-aminopyrimidine
	5-{1-tert-butyl-2-[5-methoxy-2-(5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl)-phenyl]-1H-benzimidazol-2-yl}-2-aminopyrimidine

【 0 0 3 2 】

(表 1 続き)

10

20

30

40

	5-[1-tert-ブチル-2-(3-クロロ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	
	5-[1-tert-ブチル-2-[2-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	10
	5-[1-tert-ブチル-2-[2-(2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	
	5-[1-tert-ブチル-2-[3-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	20
	5-[1-tert-ブチル-2-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	
	5-[1-tert-ブチル-2-[3-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	30
	5-[1-tert-ブチル-2-[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	
	5-[1-tert-ブチル-2-[3-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	40

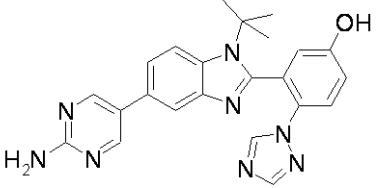
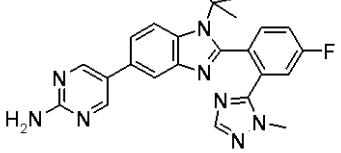
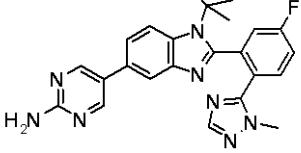
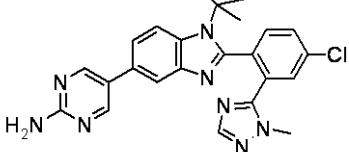
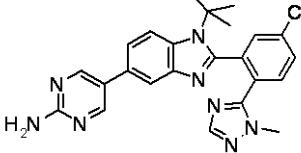
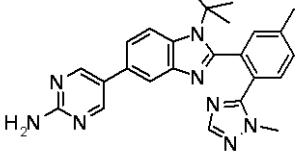
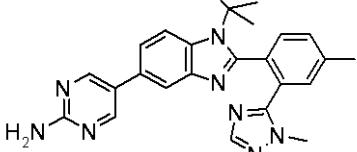
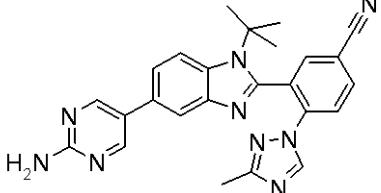
【 0 0 3 3 】

(表 1 続き)

	5-[1-tert-ブチル-2-(2-イミダゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-4-メトキシ-ピリミジン-2-イルアミン
	3-{3-[1-tert-ブチル-5-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-フェニル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸エチルエステル
	5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2-メチル-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン
	5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2-イソプロピル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-(5-エチル-2,1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-(4-クロロ-5-メトキシ-2,1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

【 0 0 3 4 】

(表1 続き)

	3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェノール	
	5-[1-tert-ブチル-2-[4-フルオロ-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	10
	5-[1-tert-ブチル-2-[5-フルオロ-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	
	5-[1-tert-ブチル-2-[4-クロロ-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	20
	5-[1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	
	5-[1-tert-ブチル-2-[4-メチル-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	30
	5-[1-tert-ブチル-2-[5-メチル-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	
	3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-ベンゾニトリル	40

【 0 0 3 5 】

(表 1 続き)

	5-[1-tert-ブチル-2-[5-フルオロ-2-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-[5-フルオロ-2-(5-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(5-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-ベンゾニトリル
	5-[1-tert-ブチル-2-[5-メチル-2-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-[5-メチル-2-(5-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-(1,1-ジメチル-プロピル)-2-(2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[2-[5-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1-(1,1-ジメチル-プロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-(2-メトキシ-6-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

【 0 0 3 6 】

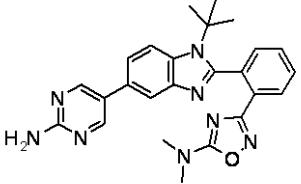
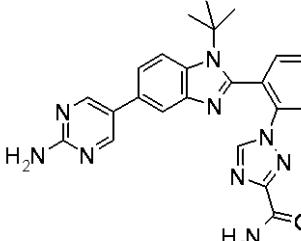
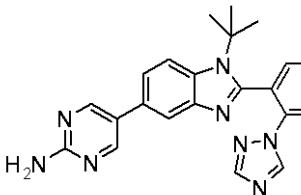
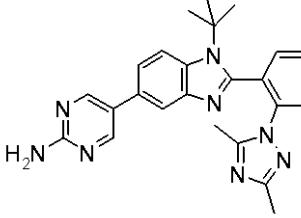
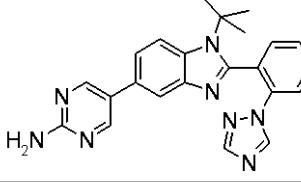
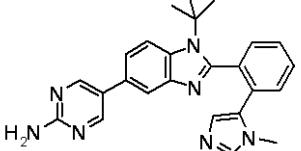
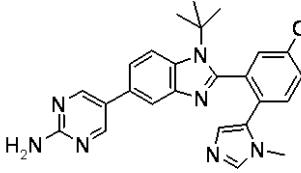
(表 1 続き)

	5-[1-(1,2-ジメチル-プロピル)-2-(2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-[5-フルオロ-2-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-[5-メチル-2-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	3-[2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-メチル-フェニル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸メチルアミド
	5-[1-tert-ブチル-2-[2-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[2-[2-(5-アミノ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-[2-(5-メチルアミノ-1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

【 0 0 3 7 】

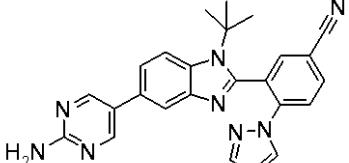
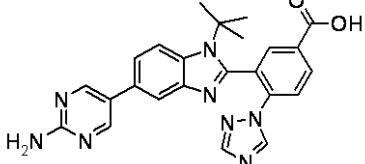
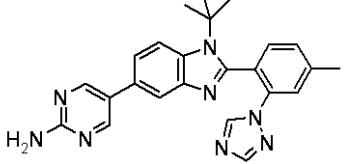
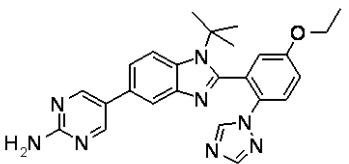
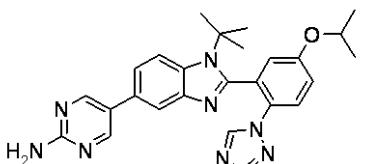
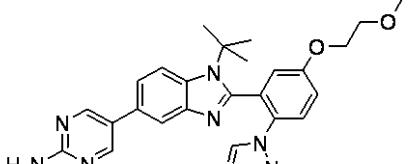
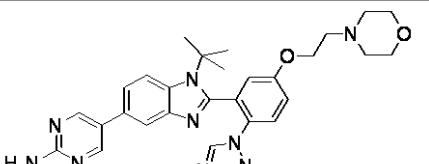
(表 1 続き)

40

	5-{1-tert-butyl-2-[2-(5-methylamino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-1H-benzimidazol-5-yl}-2-ylaminopyrimidine
	1-{2-[5-(2-amino-5-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-tert-butyl-1H-phenyl}-2-ylamino-3-carboxypropanamide 10
	3-[5-(2-amino-5-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-1,2,4-triazole-1-ylamido
	5-{1-tert-butyl-2-[2-(3,5-dimethyl-1,2,4-triazole-1-yl)-phenyl]-1H-benzimidazol-5-yl}-2-ylaminopyrimidine 20
	4-[5-(2-amino-5-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-3-1,2,4-triazole-1-ylcyanide
	5-{1-tert-butyl-2-[2-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-1H-benzimidazol-5-yl}-2-ylaminopyrimidine 30
	5-{1-tert-butyl-2-[5-methoxy-2-(3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-1H-benzimidazol-5-yl}-2-ylaminopyrimidine 40

【0038】

(表1 続き)

	3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-ピラゾール-1-イル-ベンゾニトリル
	3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-安息香酸
	5-[1-tert-ブチル-2-(4-メチル-2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-(5-エトキシ-2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-(5-イソプロポキシ-2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-[5-(2-メトキシエトキシ)-2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-[5-(2-モルフォリン-4-イルエトキシ)-2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

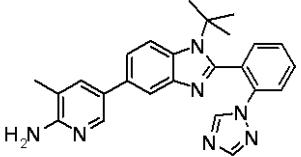
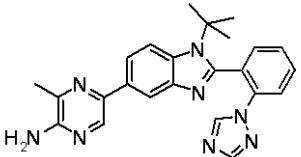
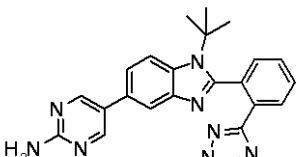
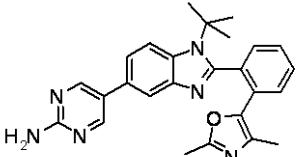
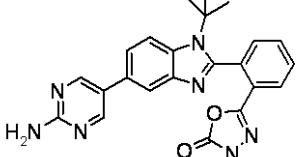
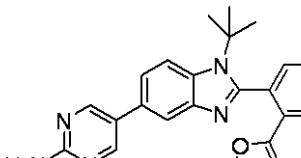
【 0 0 3 9 】

(表 1 続き)

	5-[1-tert-ブチル-2-(5-シクロプロピルメトキシ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イルフェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	1-(2-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェノキシ}-エチル)-ピロリジン-2-オン
	(5-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-フェニル}-3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-酢酸エチルエステル
	(5-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-フェニル}-3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-酢酸
	5-{1-tert-ブチル-2-[2-(1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン
	5-{1-tert-ブチル-2-[2-(1-エチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン
	5-{1-tert-ブチル-2-[2-(1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン
	5-{1-tert-ブチル-2-[2-(1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

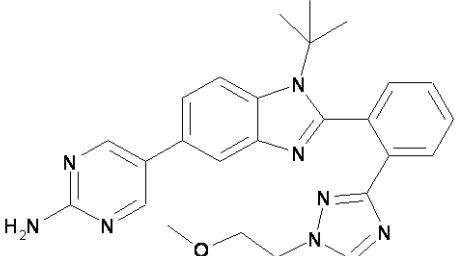
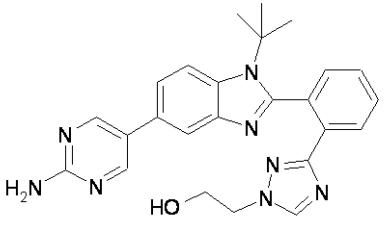
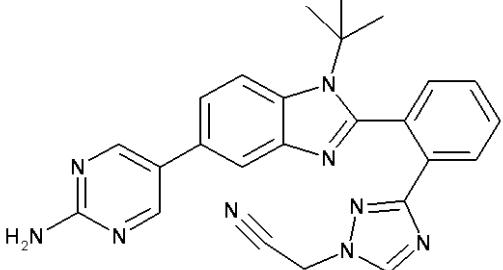
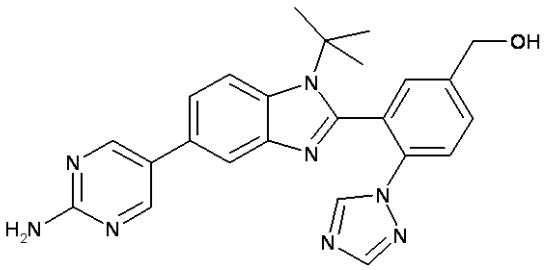
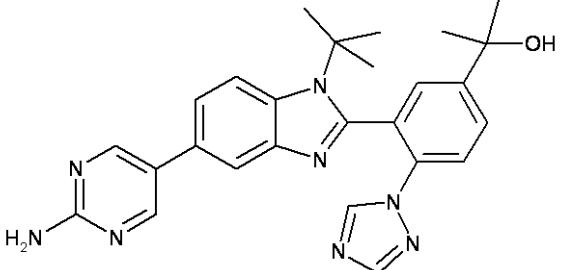
【 0 0 4 0 】

(表 1 続き)

	5-[1-tert-ブチル-2-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-メチル-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-メチル-ピラジン-2-イルアミン
	5-{1-tert-ブチル-2-[2-(1,5-ジメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン
	5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2,4-ジメチル-オキサゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン
	5-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-フェニル}-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン
	5-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-フェニル}-3-メチル-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン

【0041】

(表1 続き)

	5-(1-tert-butyl-2-{2-[1-(2-methoxyethyl)-1H-[1,2,4]triazole-3-yl}-phenyl)-1H-benzimidazol-5-yl)-2-aminopyrimidine
	2-(3-{2-[5-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1-tert-butyl-1H-benzimidazol-2-yl]-phenyl}-1H-[1,2,4]triazole-1-yl)-ethanol
	(3-{2-[5-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1-tert-butyl-1H-benzimidazol-2-yl]-phenyl}-1H-[1,2,4]triazole-1-yl)-acetonitrile
	{3-[5-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1-tert-butyl-1H-benzimidazol-2-yl]-4-[1,2,4]triazole-1-yl-phenyl}-methanol
	2-{3-[5-(2-aminopyrimidin-5-yl)-1-tert-butyl-1H-benzimidazol-2-yl]-4-[1,2,4]triazole-1-yl-phenyl}-propan-2-ol

【0042】

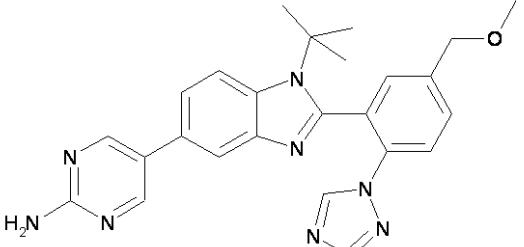
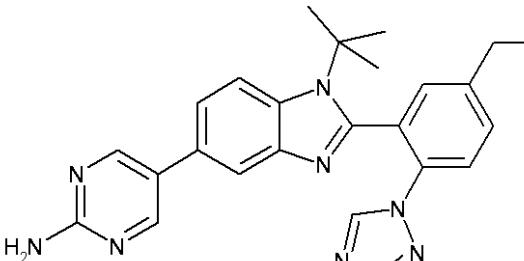
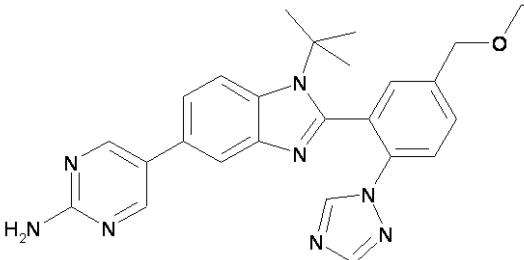
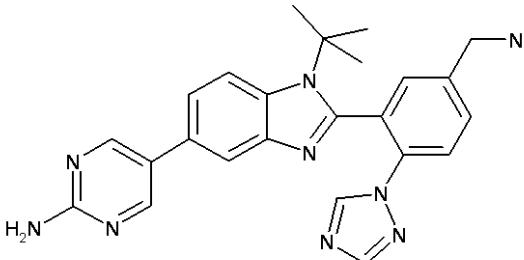
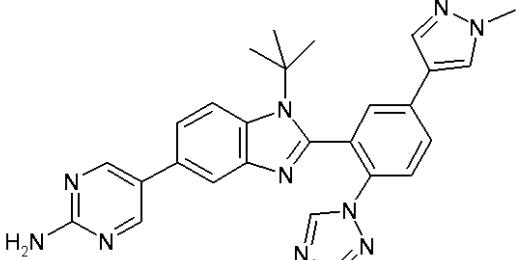
(表1 続き)

10

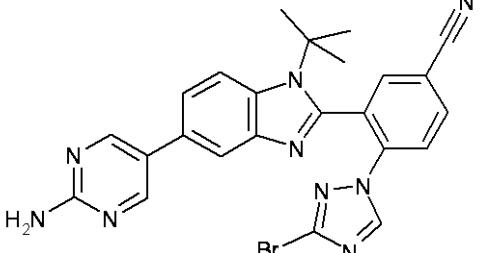
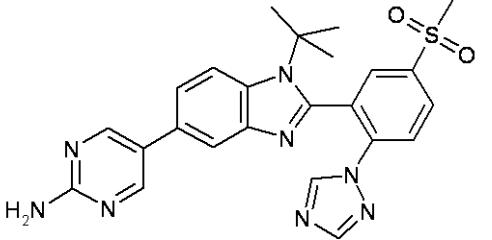
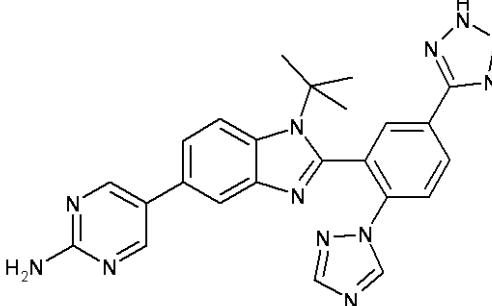
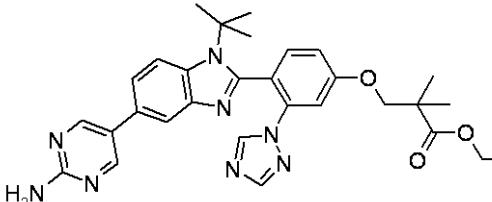
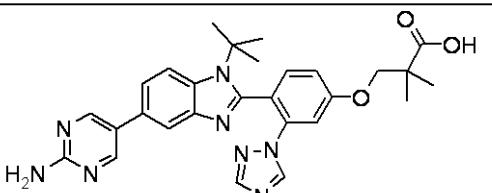
20

30

40

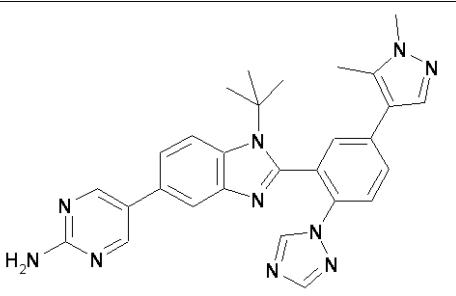
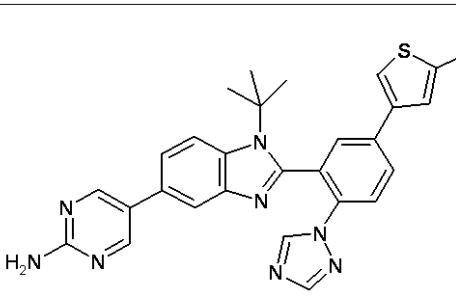
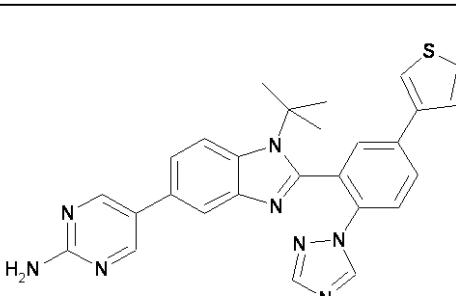
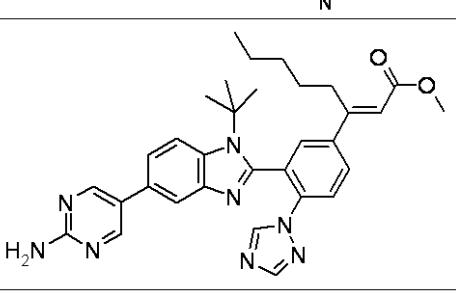
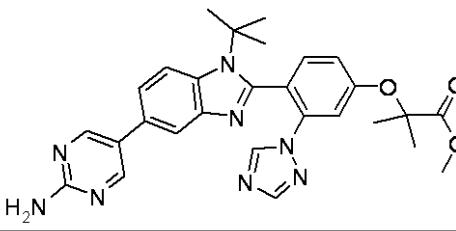
	5-[1-tert-ブチル-2-(5-メトキシメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-(5-ジメチルアミノメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[1-tert-ブチル-2-(5-エトキシメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-[2-(5-アゼチジン-1-イルメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-{1-tert-ブチル-2-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【 0 0 4 3 】
(表 1 続き)

	3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(3-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル)-ベンゾニトリル
	5-[1-tert-ブチル-2-(5-メタンスルホニル-2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	5-{1-tert-ブチル-2-[5-(2H-テトラゾール-5-イル)-2-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン
	3-{4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-フェノキシ}-2, 2-ジメチル-プロピオニ酸エチルエステル
	3-{4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-フェノキシ}-2, 2-ジメチル-プロピオニ酸エチルエステル

【 0 0 4 4 】

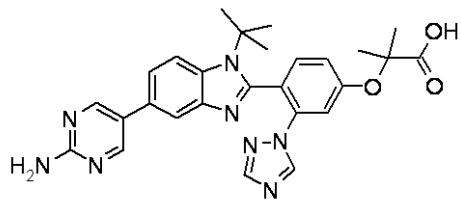
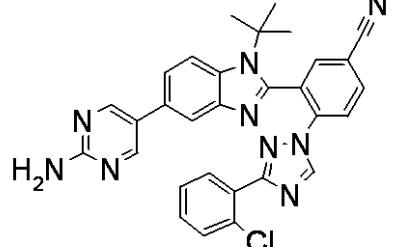
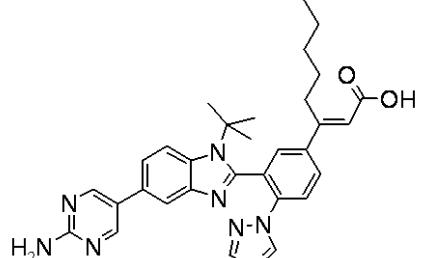
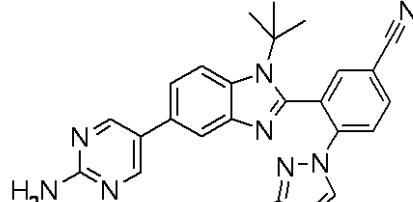
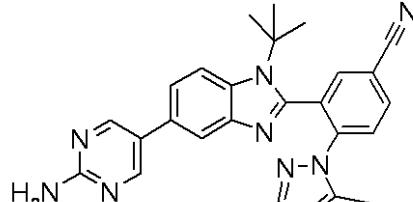
(表 1 続き)

	5-{1-tert-butyl-2-[5-(1,5-dimethyl-1H-pyrazole-4-yl)-2-[1,2,4]triazole-1-yl-phenyl]-1H-benzimidazol-2-yl}-2-aminopyrimidine
	4-{3-[5-(2-amino-2H-pyrazin-5-yl)-1-tert-butyl-1H-benzimidazol-2-yl]-2-[1,2,4]triazole-1-yl-phenyl}-2-thiophenyl propanoate
	4-{3-[5-(2-amino-2H-pyrazin-5-yl)-1-tert-butyl-1H-benzimidazol-2-yl]-2-[1,2,4]triazole-1-yl-phenyl}-2-thiophenyl propanoic acid
	(E)-3-{3-[5-(2-amino-2H-pyrazin-5-yl)-1-tert-butyl-1H-benzimidazol-2-yl]-2-[1,2,4]triazole-1-yl-phenyl}-2-oxo-2-(2-oxo-2-tert-butyl-2-oxoethyl)propanoate
	2-{4-[5-(2-amino-2H-pyrazin-5-yl)-1-tert-butyl-1H-benzimidazol-2-yl]-2-[1,2,4]triazole-1-yl-phenyl}-2-methylpropanoate

【0045】

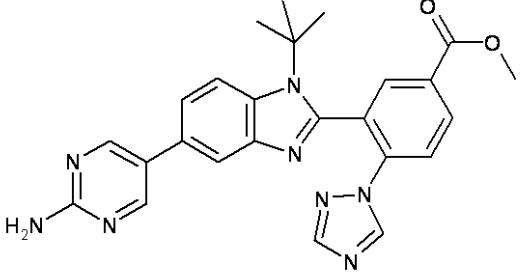
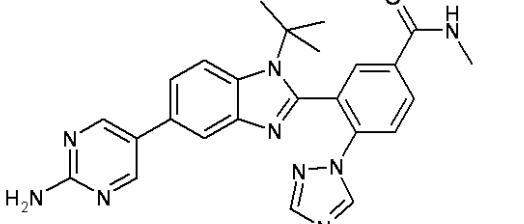
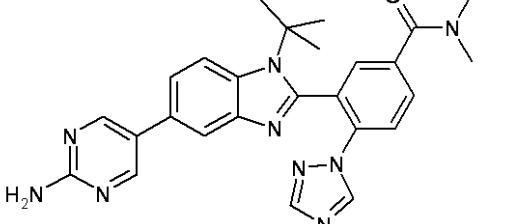
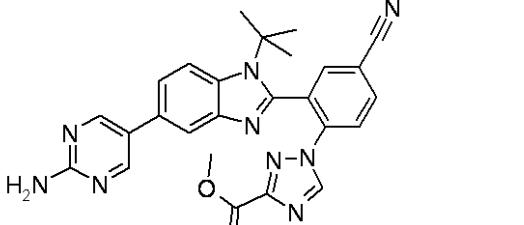
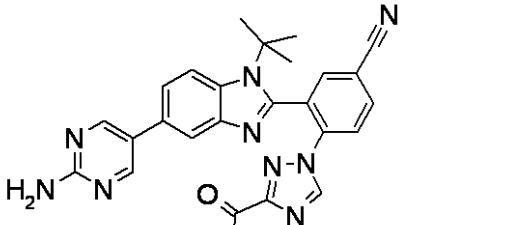
(表1 続き)

40

	2-{4-[5-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェノキシ}-2-メチル-プロピオン酸
	3-[5-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[3-(2-クロロフェニル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-ベンゾニトリル 10
	(E)-3-[5-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル-オクタ-2-エン酸 20
	3-[5-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(3-メチルピラゾール-1-イル)-ベンゾニトリル
	3-[5-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(5-メチルピラゾール-1-イル)-ベンゾニトリル 30

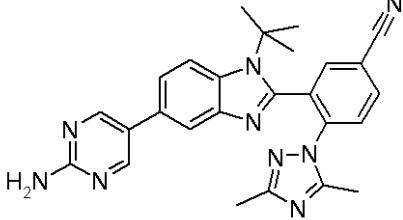
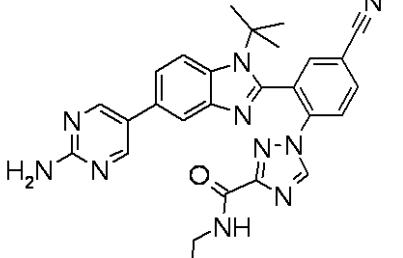
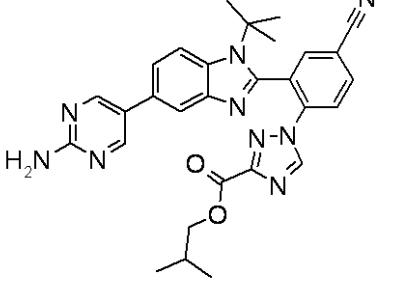
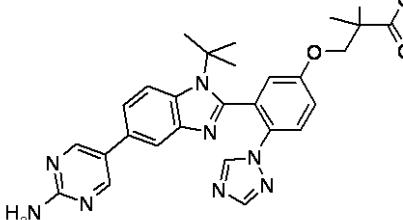
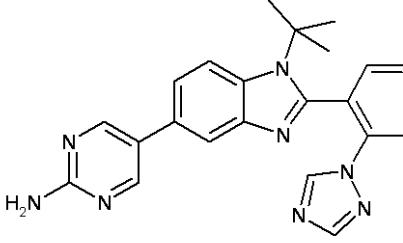
【 0 0 4 6 】

(表1 続き)

	3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-安息香酸メチルエステル
	3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-メチル-4-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-ベンズアミド
	3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N, N-ジメチル-4-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-ベンズアミド
	1-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノ-フェニル}-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル
	1-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノ-フェニル}-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-カルボン酸ジメチルアミド

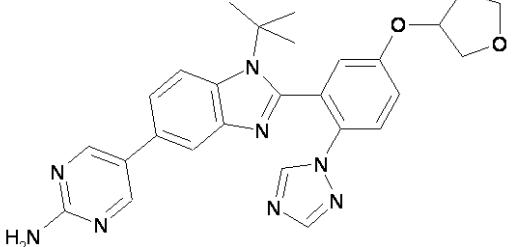
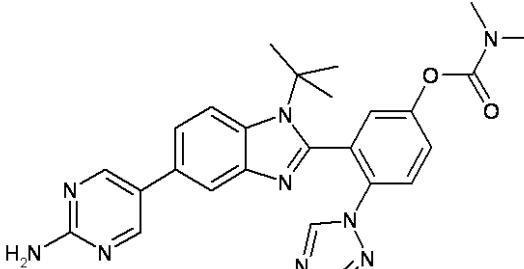
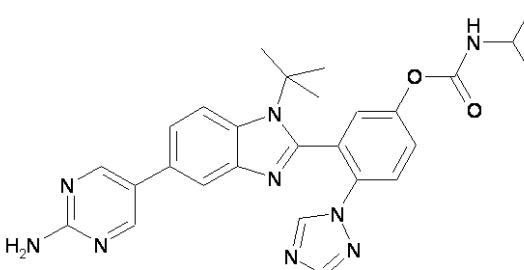
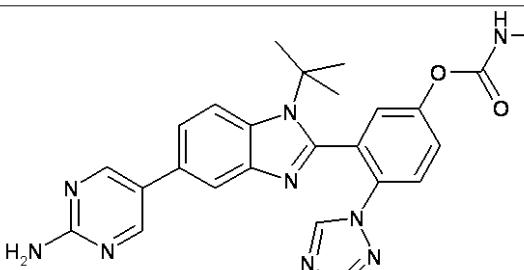
【 0 0 4 7 】

(表 1 続き)

	3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(3,5-ジメチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ベンゾニトリル
	1-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノフェニル}-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸エチルアミド
	1-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノフェニル}-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸イソブチルエステル
	3-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イルフェノキシ}-2,2-ジメチルプロピオン酸
	2-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イルフェノキシ}-N,N-ジメチルアセトアミド

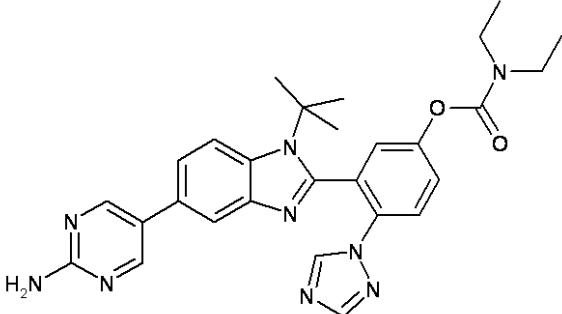
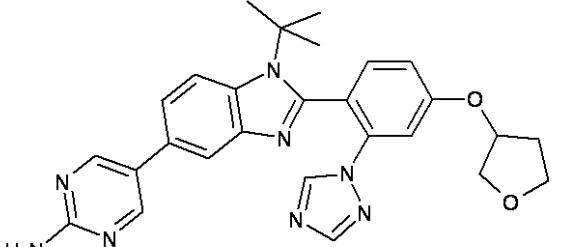
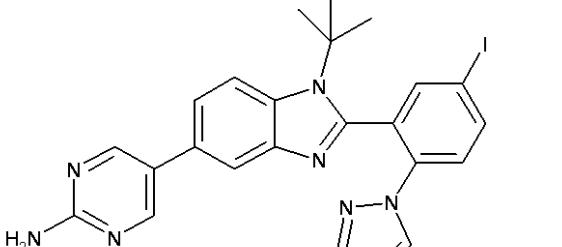
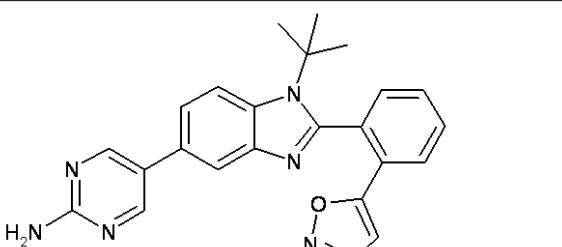
【 0 0 4 8 】

(表 1 続き)

	5-{1-tert-butyl-2-[5-(2-amino-4-pyridyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-benzimidazol-5-yl}-2-((2-oxiranyl)oxy)propane
	ジメチルカルバミン酸3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イルフェニルエステル
	イソプロピルカルバミン酸3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イルフェニルエステル
	エチルカルバミン酸3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イルフェニルエステル

【 0 0 4 9 】

(表1 続き)

	ジエチル-カルバミン酸3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニルエステル
	10 5-{1-tert-ブチル-2-[4-(テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ)-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン
	20 5-[1-tert-ブチル-2-(5-ヨード-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
	30 5-[1-tert-ブチル-2-(2-イソオキサゾール-5-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

【0050】

一実施形態では、本発明は、上表1に記載のいずれかの化合物及びその医薬的に許容できる塩に関する。

別の実施形態では、本発明は、下記化合物：

1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-5-(1H-ピロ口口[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール；

1-tert-ブチル-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-5-(1H-ピロ口口[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール；

1-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口口[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール；

5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；

5-[1-tert-ブチル-2-(5-メチル-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；

5-[1-tert-ブチル-2-(5-クロロ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；

1-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロ口口[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-(2-[1,2,4]トリ

10

20

30

40

50

アゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール;
 5-[1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(5-メチル-チアゾール-2-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[1-tert-ブチル-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[1-tert-ブチル-2-(5-フルオロ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン; 10
 5-[1-tert-ブチル-2-[2-(4-クロロ-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[2-(5-プロモ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[1-tert-ブチル-2-[2-(2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[1-tert-ブチル-2-[2-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン; 20
 5-[1-tert-ブチル-2-(5-メチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[1-tert-ブチル-2-(5-クロロ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;
 【0051】
 5-[1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[1-tert-ブチル-2-(2-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン; 30
 5-[1-tert-ブチル-2-(2-チアゾール-2-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[1-tert-ブチル-2-[2-(4-クロロ-ピラゾール-1-イル)-5-メトキシ-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(4-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン; 40
 5-[1-tert-ブチル-2-[5-メチル-2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[1-tert-ブチル-2-(2-ピラゾール-1-イル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[1-tert-ブチル-2-(5-フルオロ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[1-tert-ブチル-2-[2-(4-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン;
 5-[1-tert-ブチル-2-(5-メトキシ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン; 50

5-[1-tert-ブチル-2-(2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；

【0052】

5-[1-tert-ブチル-2-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-シクロプロピル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン； 10

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-5-メトキシ-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-[1,2,4]チアジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；

5-[1-tert-ブチル-2-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；

5-[1-tert-ブチル-2-(4-メトキシ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン； 20

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；

5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；

5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；

5-[1-tert-ブチル-2-(3-メトキシ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン； 30

5-[1-tert-ブチル-2-(2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；及び

5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-イリミジン-2-イルアミン；

5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；

5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；

【0053】

5-[1-tert-ブチル-2-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-5-ビニル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(1,5-ジメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；

5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(3-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；

5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(5-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン；

50

5-[1-tert-ブチル-2-[4-クロロ-2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;

3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-ベンゾニトリル;

5-[1-tert-ブチル-2-(4-クロロ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;

5-[1-tert-ブチル-2-(3-フルオロ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;

5-[1-tert-ブチル-2-[2-(1-エチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;

5-[1-tert-ブチル-2-(3-クロロ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;

5-[1-tert-ブチル-2-(5-エチル-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;

【0054】

5-(1-tert-ブチル-2-{2-[1-(2-メトキシ-エチル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェニル}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミン;

2-{3-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-フェニル}-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-エタノール;

(3-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-フェニル}-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-アセトニトリル;

{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル}-メタノール;

2-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル}-プロパン-2-オール;

5-[1-tert-ブチル-2-(5-メトキシメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;

5-[1-tert-ブチル-2-(5-ジメチルアミノメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;

5-[1-tert-ブチル-2-(5-エトキシメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;

5-[2-(5-アゼチジン-1-イルメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;

5-{1-tert-ブチル-2-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン;

3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(3-プロモ-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ベンゾニトリル;

5-[1-tert-ブチル-2-(5-メタンスルホニル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;

5-[1-tert-ブチル-2-[5-(2H-テトラゾール-5-イル)-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン;

3-{4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェノキシ}-2,2-ジメチル-プロピオン酸エチルエステル;

3-{4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェノキシ}-2,2-ジメチル-プロピオン酸;

5-{1-tert-ブチル-2-[5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン;

4-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル}-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル;

10

20

30

40

50

4-[3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-チオフェン-2-カルボン酸;

(E)-3-[3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-オクタ-2-エン酸メチルエステル;

2-[4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェノキシ]-2-メチル-プロピオン酸メチルエステル;

【0055】

2-[4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェノキシ]-2-メチル-プロピオン酸;

3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[3-(2-クロロ-フェニル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-ベンゾニトリル; 10

(E)-3-[3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-オクタ-2-エン酸;

3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-ベンゾニトリル;

3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(5-メチル-ピラゾール-1-イル)-ベンゾニトリル;

3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-安息香酸メチルエステル;

3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-メチル-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-ベンズアミド; 20

3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N,N-ジメチル-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-ベンズアミド;

1-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノ-フェニル}-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル;

1-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノ-フェニル}-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸ジメチルアミド;

3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(3,5-ジメチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ベンゾニトリル;

1-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノ-フェニル}-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸エチルアミド; 30

1-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノ-フェニル}-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸イソブチルエステル;

3-[3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェノキシ]-2,2-ジメチル-プロピオン酸;

2-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェノキシ}-N,N-ジメチル-アセトアミド;

5-{1-tert-ブチル-2-[5-(テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ)-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン;

ジメチル-カルバミン酸3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニルエステル; 40

イソプロピル-カルバミン酸3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニルエステル;

エチル-カルバミン酸3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニルエステル;

ジエチル-カルバミン酸3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニルエステル;

5-{1-tert-ブチル-2-[4-(テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ)-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン;

5-[1-tert-ブチル-2-(5-ヨード-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミ 50

ダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；
 5-[1-tert-ブチル-2-(2-イソオキサゾール-5-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン；
 から成る群の化合物のいずれか、又はその医薬的に許容できる塩に関する。

【発明を実施するための形態】

【0056】

この出願で開示した上記全ての化合物について、命名法が構造と矛盾する場合、化合物は構造によって定義されると解釈するものとする。

本発明は、活性物質として本発明の1種以上の化合物、又はその医薬的に許容できる誘導体を、必要に応じて通常の賦形剤及び／又は担体と組み合わせて含む医薬組成物にも関する。

本発明の化合物は、その同位体標識形をも包含する。本発明の組合せの活性薬の同位体標識形は、前記活性薬の1つ以上の原子が、自然界で普通に見られる前記原子の原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子と置き換わっていることを別にすれば、前記活性薬と同一である。商業的に容易に入手可能であり、かつ定着した手順で本発明の組合せの活性薬に組み入れることができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素、例えば、それぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、及び³⁶Clがある。1つ以上の上記同位体及び／又は他の原子の他の同位体を含む本発明の組合せの活性薬、又はその医薬的に許容できる塩は、本発明の範囲内であると考えられる。

【0057】

本発明は、ラセミ体及びラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーとして存在し得る、1つ以上の不斉炭素原子を含む上記いずれの化合物の使用をも包含する。異性体はエナンチオマー及びジアステレオマーであると定義されるものとする。これらの化合物の全ての該異性体は、明確に本発明に包含される。各ステレオジエン炭素は、R又はS配置、又は組合せ配置であつてよい。

本発明の化合物には複数の互変異性形で存在するものもある。本発明は、このような全ての互変異性体を包含する。

この明細書で使用する全ての用語は、特に指定のない限り、当技術分野で知られる通常の意味で解釈するものとする。例えば、「C₁₋₆アルコキシ」は、末端酸素を有するC₁₋₆アルキル、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシである。全てのアルキル、アルケニル、及びアルキニル基は、構造的に可能であり、かつ特に指定のない限り、分岐又は非分岐であると解釈するものとする。他のさらに特定の定義は以下のとおりである。

用語「アルキル」は分岐及び非分岐の両アルキル基を意味する。接頭辞「alk」又は「アルキル」を用いたいずれの組合せ語も、「アルキル」の上記定義に従う類似語を意味する。例えば、「アルコキシ」、「アルキチオ(alkythio)」等の用語は、酸素又はイオウ原子を介して第2の基に結合しているアルキル基を意味する。「アルカノイル」は、カルボニル基(C=O)に結合しているアルキル基を意味する。

全てのアルキル基又は炭素鎖では、1つ以上の炭素原子が任意にO、S又はNと置き換わり得る。Nが置換されていない場合はそれはNHであると解釈するものとする。ヘテロ原子が分岐又は非分岐炭素鎖内の末端炭素原子又は内部炭素原子のいずれかと置き換わり得ることをも理解すべきである。このような基は、ここで上述したように、オキソ等の基で置換されて、限定するものではないが、以下のような定義をもたらし得る：アルコキシカルボニル、アシル、アミド及びチオキソ。

本明細書では、「窒素」及び「イオウ」は、窒素及びイオウのいずれの酸化形をも含み、いずれの塩基性窒素の四級化形をも包含する。例えば、-S-C₁₋₆アルキル基は、特に指定のない限り、-S(O)-C₁₋₆アルキル及びS(O)₂C₁₋₆アルキルを包含するものと解釈する。

【0058】

用語「C₃₋₁₀炭素環」は、非芳香族3～10員(好ましくは3～6員)単環式炭素環式基又は非芳香族6～10員縮合二環式、架橋二環式、若しくはスピロ環式炭素環式基を意味する。C₃₋₁₀

10

20

30

40

50

¹⁰炭素環は、飽和又は部分的に不飽和であってよく、炭素環は、結果として安定構造の生成となる、環のいずれの原子によっても付着され得る。3~10員単環式炭素環の非限定例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、シクロヘプテニル、及びシクロヘキサンが挙げられる。6~10員縮合二環式炭素環式基の非限定例としては、ビシクロ[3.3.0]オクタン、ビシクロ[4.3.0]ノナン、及びビシクロ[4.4.0]デカニル(デカヒドロナフタリル)が挙げられる。6~10員架橋二環式炭素環式基の非限定例としては、ビシクロ[2.2.2]ヘプタニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、及びビシクロ[3.2.1]オクタニルが挙げられる。6~10員スピロ環式炭素環式基の非限定例としては、スピロ[3,3]ヘプタニル、スピロ[3,4]オクタニル及びスピロ[4,4]ヘプタニルが挙げられる。

用語「C₆₋₁₀アリール」は、6~10個の炭素環原子を含む芳香族炭化水素環を意味する。用語C₆₋₁₀アリールには単環式環と、環の少なくとも1つが芳香族である二環式環とがある。C₆₋₁₀アリールの非限定例としては、フェニル、インダニル、インデニル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、ベンゾシクロヘプタニル及びベンゾシクロヘプテニルが挙げられる。

【0059】

用語「5~11員ヘテロ環」は、安定な非芳香族4~8員単環式ヘテロ環式基又は安定な非芳香族6~11員縮合二環式、架橋二環式若しくはスピロ環式ヘテロ環式基を意味する。5~11員ヘテロ環は、炭素原子と、窒素、酸素及びイオウから選択される1個以上、好ましくは1~4個のヘテロ原子とから成る。ヘテロ環は飽和又は部分的に不飽和であってよい。非芳香族4~8員単環式ヘテロ環式基の非限定例としては、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサンニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-1⁶-チオモルホリニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びアゼピニルが挙げられる。非芳香族6~11員縮合二環式基の非限定例としては、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロベンゾフラニル、及びオクタヒドロベンゾチオフェニルが挙げられる。非芳香族6~11員架橋二環式基の非限定例としては、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンニル、及び3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルが挙げられる。非芳香族6~11員スピロ環式ヘテロ環式基の非限定例としては、7-アザ-スピロ[3,3]ヘプタニル、7-スピロ[3,4]オクタニル、及び7-アザ-スピロ[3,4]オクタニルが挙げられる。

用語「5~11員ヘテロアリール」は、芳香族5~6員単環式ヘテロアリール又は芳香族7~11員ヘテロアリール二環式環(環の少なくとも1つは芳香族である)を意味するものと解釈し、ヘテロアリール環は、1~4個のヘテロ原子、例えばN、O及びS等を含む。5~6員単環式ヘテロアリール環の非限定例としては、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チエニル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、及びブリニルが挙げられる。7~11員ヘテロアリール二環式ヘテロアリール環の非限定例としては、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、ジヒドロ-2H-キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、チエノ[2,3-d]ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾオキサゾリル及びベンゾチアゾリルが挙げられる。

【0060】

C₃₋₁₀炭素環式環、5~11員ヘテロ環式環、二環式アリール環の非芳香族部分、及び二環式ヘテロアリール環の非芳香族のそれぞれの1~3個の炭素環成分は、独立に、カルボニル、チオカルボニル、又はイミニル成分、すなわち、それぞれC(=O)、C(=S)及びC(=NR⁸) (R⁸は上記定義どおりである)と置き換わり得るものと解釈する。

本明細書では、用語「ヘテロ原子」は、O、N、及びS等の炭素以外の原子を意味するものと解釈すべきである。

本明細書で使用する用語「ハロゲン」は、臭素、塩素、フッ素又はヨウ素を意味するものと解釈すべきである。定義「ハロゲン化」、「部分的又は全体的にハロゲン化」;「部

10

20

30

40

50

分的又は全体的にフッ素化」；「1個以上のハロゲン原子で置換」は、1個以上の炭素原子について例えば、モノハロ、ジハロ又はトリハロ誘導体を包含する。アルキルでは、非限定例は、-CH₂CHF₂、-CF₃等である。

本明細書に記載の各アルキル、炭素環、ヘテロ環又はヘテロアリール、又はその類似体は、任意に部分的又は全体的にハロゲン化され得ると解釈するものとする。

本発明の化合物は、当業者には当然のことながら、「化学的に安定」であると考えられる当該化合物のみである。例えば、「ダングリング原子価」、又は「カルボアニオン」を有するであろう化合物は本明細書で開示する本発明によって想定される化合物でない。

【0061】

本発明は、式(I)の化合物の医薬的に許容できる誘導体を包含する。「医薬的に許容できる誘導体」は、患者に投与すると、本発明に有用な化合物、又はその薬理学的に活性な代謝物若しくは薬理学的に活性な残基を(直接又は間接的に)もたらし得るいずれの医薬的に許容できる塩若しくはエステル、又は他の化合物をも意味する。薬理学的に活性な代謝物とは、酵素的又は化学的に代謝され得る本発明のいずれの化合物をも意味するものと解釈すべきである。これには、例えば、本発明の化合物のヒドロキシル化又は酸化誘導体が含まれる。

医薬的に許容できる塩には、医薬的に許容できる無機酸及び有機酸並びに無機塩基及び有機塩基から誘導される当該塩が含まれる。適切な酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-硫酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-硫酸及びベンゼンスルホン酸が挙げられる。シュウ酸のような他の酸は、それ自体は医薬的に許容性でないが、本化合物及びそれらの医薬的に許容できる酸付加塩を得る際の中間体として有用な塩の調製で利用可能である。適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属(例えば、ナトリウム)塩、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウム)塩、アンモニウム塩及びN-(C₁-C₄アルキル)₄⁺塩が挙げられる。

さらに、本発明の化合物のプロドラッグの使用が本発明の範囲内である。プロドラッグには、簡単な化学変換によって、本発明の化合物を生成するように修飾されている当該化合物が含まれる。簡単な化学変換には、加水分解、酸化及び還元がある。具体的には、プロドラッグを患者に投与すると、プロドラッグが本明細書で上述した開示化合物に変換され、それによって所望の薬理作用を与え得る。

後述する一般的合成方法を利用して式Iの化合物を調製することができ、この合成方法も本発明の一部を構成する。

【0062】

(一般的合成方法)

後述する方法によって本発明の化合物を調製することができる。下記各スキーム中、R¹～R⁷は、特に指定のない限り、一般式Iについて上で定義したとおりである。最適の反応条件及び反応時間は、使用する個々の反応物質によって異なり得る。特に指定のない限り、当業者は、溶媒、温度、圧力及び他の反応条件を容易に選択し得る。合成例セクションで具体的な手順を提供する。典型的に、必要に応じて反応の進行を薄層クロマトグラフィー(TLC)又はHPLC-MSでモニターする。シリカゲル上クロマトグラフィー、再結晶、HPLC及び/又は逆相HPLCによって中間体及び生成物を精製することができる。

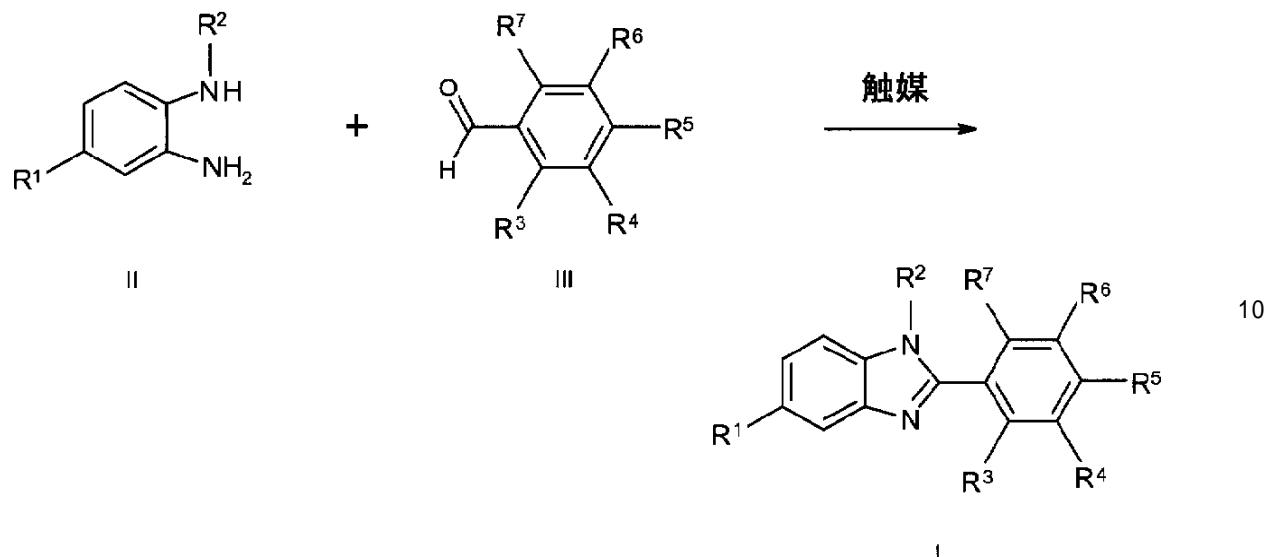
出発原料及び試薬は商業的に入手可能であり、或いは化学文献及び以下の合成例セクションに記載の方法を利用して当業者によって調製される。

下記スキーム1に示すように、式Iの化合物を調製することができる。

【0063】

スキーム1

【化7】



【0064】

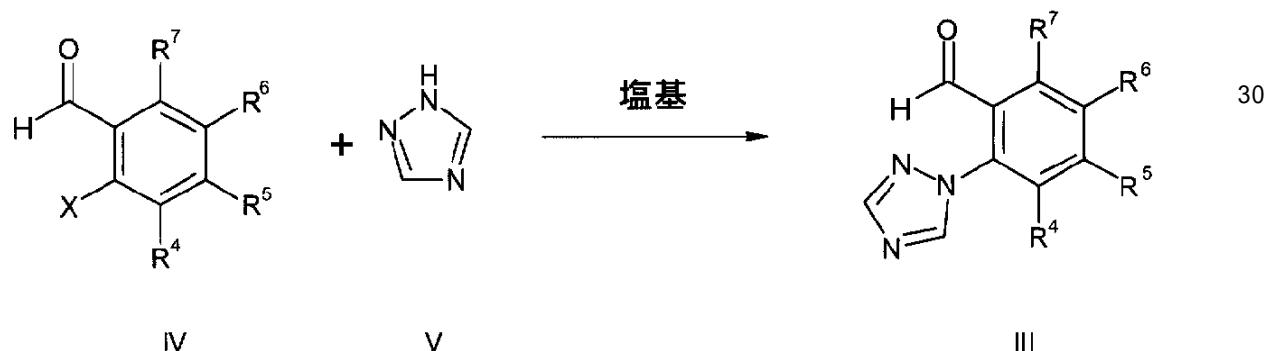
スキーム1に示すように、R¹及びR²で置換された1,2-ジアミノベンゼン誘導体をR³～R⁷で置換されたベンズアルデヒド誘導体と反応させて式Iの所望化合物を与える。反応は、酢酸中又はDMF水溶液中、オキソソの存在下で、或いはメタノール等の適切な溶媒中、プロリン又はp-トルエンスルホン酸などの適切な触媒の存在下で行ってよい。

窒素によってフェニル環に結合された窒素含有ヘテロアリールであるR³を有する中間体IIIは、下記スキーム2及び3に示すように調製し得る。

【0065】

スキーム2

【化8】



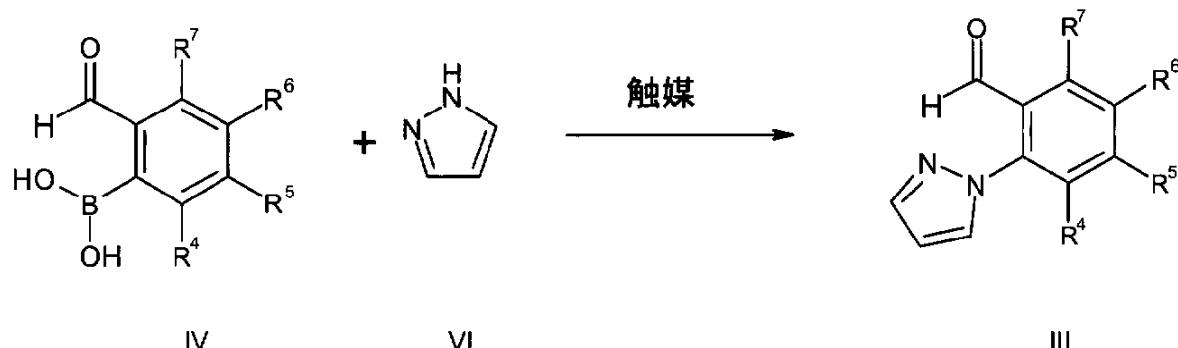
【0066】

スキーム2では、2位にハロゲンX、好ましくはフッ素を有する置換ベンズアルデヒドを、炭酸カリウム等の適切な塩基の存在下、DMSO等の適切な溶媒中で、環にNHを有するヘテロアリール基、例えばトリアゾールVと反応させて式IIIの所望中間体(R³=トリアゾール)を与える。

下記スキーム3に代替手順を示す。この方法を利用して、2位にボロン酸基を有する置換ベンズアルデヒドを、Cu(OAc)₂等の適切な触媒、及びピリジン等の適切な塩基の存在下、DMF等の適切な溶媒中で、環にNHを有するヘテロアリール、例えばピラゾールVIと反応させて式IIIの所望中間体(R³=ピラゾール)を与える。

【0067】

【化 9】



10

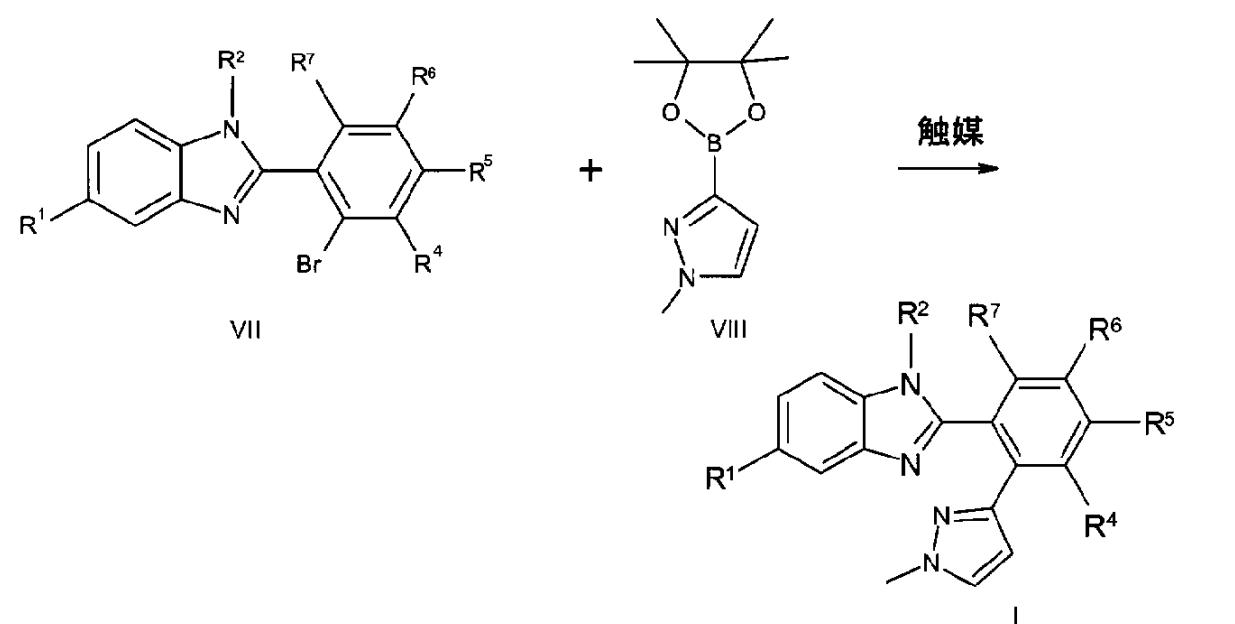
[0 0 6 8]

下記スキーム4に示すように、R³のところに炭素原子で結合しているヘテロアリール基がある式Iの化合物を調製することができる。スキーム1でIの調製のために示したように、R³=Brを有する中間体IIIを用いて中間体VIIを調製する。パラジウム触媒、好ましくはPd(Ph₃)₄及び炭酸カリウム等の適切な塩基の存在下、DMF等の適切な溶媒中におけるVIIと、VIIIに示すピナコールエステル等のボロン酸エステルを有する、示してある1-メチルピラゾールVIIIなどのヘテロアリールとの反応が式Iの所望化合物を与える。

[0 0 6 9]

スキーム4

【化 1 0 】



20

[0 0 7 0]

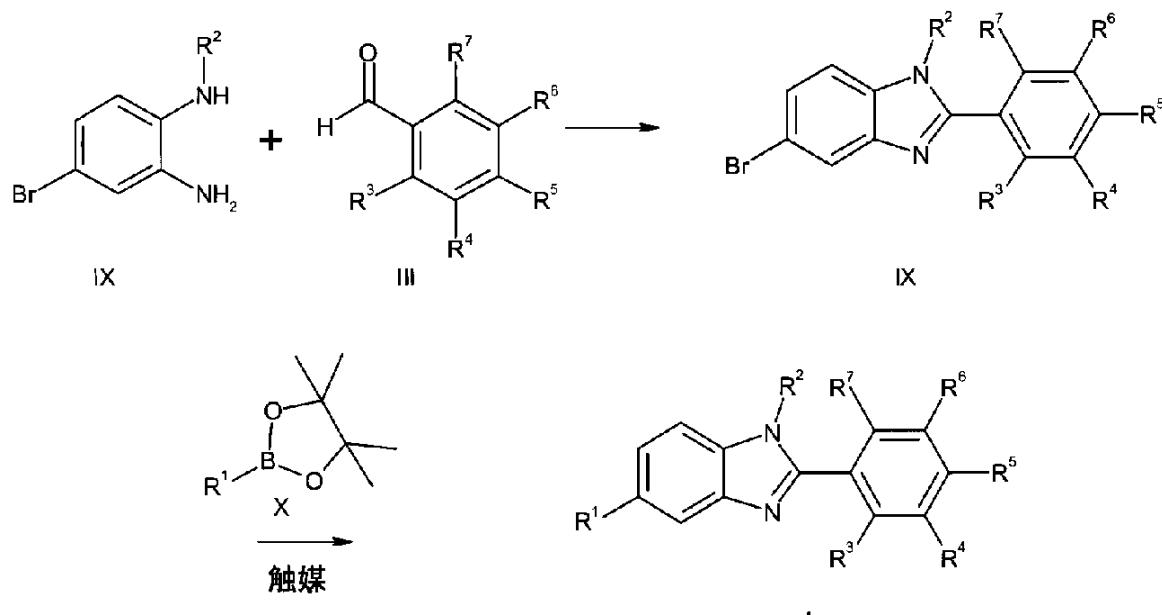
スキーム5は、式Iの化合物を調製するために使用し得る代替法を示す。この方法を利用して、スキーム1に記載の方法を用いて4-プロモ-1,2-ジアミノベンゼン中間体IX及び中間体IIIから中間体IXを調製する。次に、スキーム4に記載の条件を用いて、中間体IXを、Xに示すピナコールエステル等のボロン酸エステルを有するR¹と反応させて、式Iの所望化合物を与える。

40

【0071】

スキー - 1/5

【化11】



上記方法で調製された式Iの化合物及び中間体はさらに、技術上周知の方法及び以下の合成例セクションで例示する方法でさらなる中間体又は式Iの化合物に変換される。

20

【実施例】

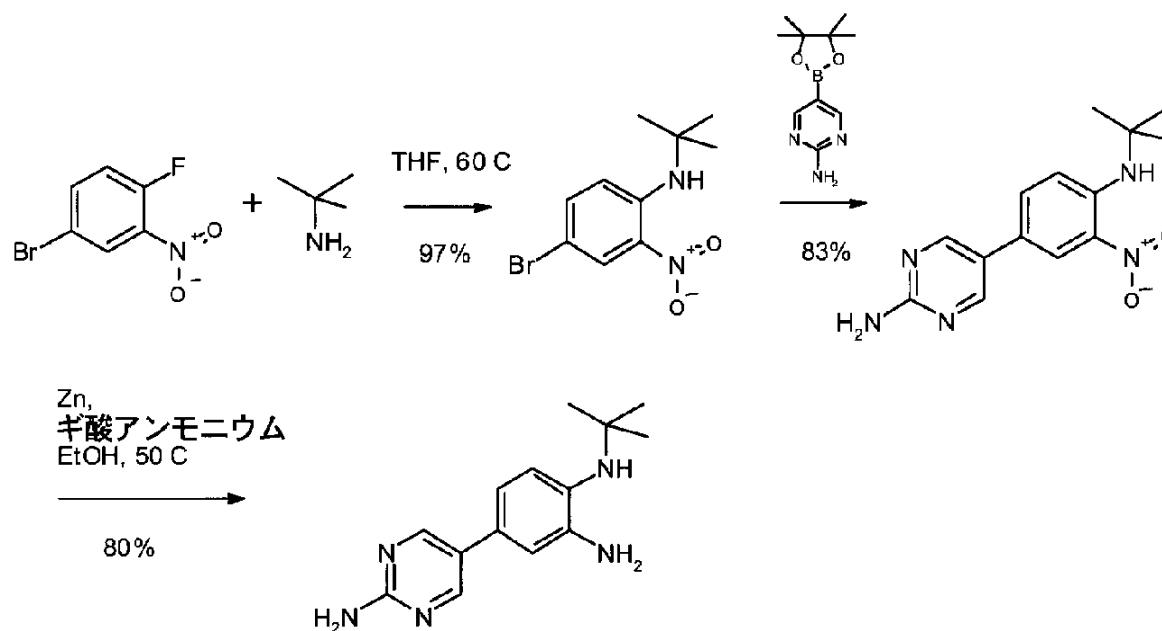
【0072】

(合成例)

(中間体の合成)

中間体1: 4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N1-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン

【化12】



【0073】

THF(100mL)中の4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(25g, 0.1mol)の溶液にt-ブチルアミン(18mL, 0.17mol)を加える。この溶液を60℃で16時間加熱する。真空中で溶媒を除去する。残渣をメタノール(20mL)に懸濁させる。沈殿物をろ過で集め、メタノールで洗浄して(4-ブロモ-2-ニトロ-フェニル)-tert-ブチル-アミンを橙色固体として得る(30g, 97%)。

DMF(100mL)とH₂O(10mL)中の(4-ブロモ-2-ニトロ-フェニル)-tert-ブチル-アミン(7.2g, 0.026mol)の溶液に5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ピリミジ

50

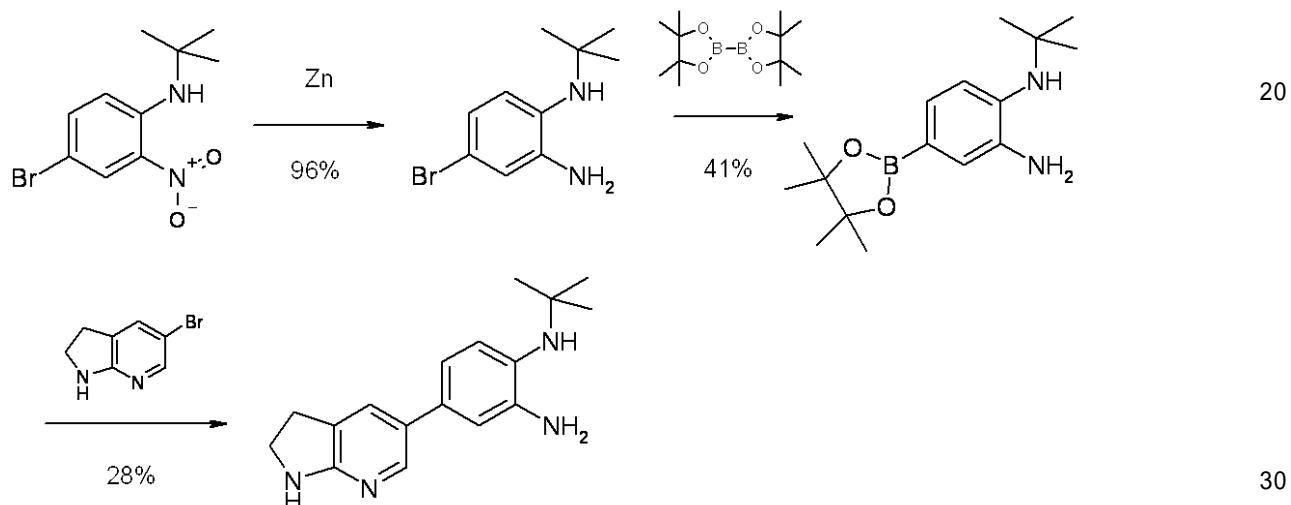
ン-2-イルアミン(8.7g, 0.04mol)、Pd(PPh₃)₄(3g, 0.003mol)及びK₂CO₃(7.3g, 0.053mol)を室温で加える。溶液を100℃に2時間加熱する。溶液を冷まし、H₂O(100mL)で洗浄し、EtOAc(3×50mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂(10mL)で再結晶させて5-(4-tert-ブチルアミノ-3-ニトロ-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミンを緋色固体として得る(6.3g, 83%)。

丸底フラスコにEtOH(100mL)中5-(4-tert-ブチルアミノ-3-ニトロ-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン(6.3g, 0.02mol)とギ酸アンモニウム(6.9g, 0.1mol)を加えた後、亜鉛末(4.3g, 0.066mol)を加える。反応混合物を50℃で2時間攪拌する。反応混合物を珪藻土のショートパッドでろ過する。フィルターパッドをMeOH(50mL)ですすぎ、混ぜ合わせたろ液を濃縮する。残渣をH₂O(50mL)とEtOAc(3×50mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をNaHCO₃飽和溶液(30mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過する。ろ液を濃縮して4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N1-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミンを暗紫色固体として得る(4.5g, 80%)。LCMS (ESMS): m/z 258.20 (M⁺+1)

【0074】

中間体2: N¹-tert-ブチル-4-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-ベンゼン-1,2-ジアミン

【化13】



【0075】

丸底フラスコにMeOH(120mL)中(4-ブロモ-2-ニトロ-フェニル)-tert-ブチルアミン(中間体1、工程1参照)(5g, 18.3mmol)を加える。この懸濁液を70℃で加熱した後、水(50mL)中のギ酸アンモニウム(11.5g, 180mmol)を加える。亜鉛末(3.6g, 55mmol)を少しづつ加える。反応混合物を70℃で2時間攪拌してから濃縮する。残渣をEtOAc(50mL)で希釈し、NaHCO₃飽和溶液(20mL)で洗浄する。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過かつ濃縮して暗色固体生成物を得る(4.3g, 96%)。粗生成物をさらに精製せずに合成の次工程で使用する。

丸底フラスコに1,4-ジオキサン(20mL)中の粗製4-ブロモ-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(600mg, 2.5mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(940mg, 3.7mmol)及びKOAc(727mg, 7.4mmol)を加える。窒素を用いて溶液を10分間脱気してから1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)(フェロセンジクロロパラジウム(II))CH₂Cl₂(201mg, 0.25mmol)を加える。反応混合物を100℃で24時間攪拌する。混合物を室温に冷まし、H₂O(20mL)中に注いでEtOAc(3×25mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中5%のMeOHを用いて精製してN¹-tert-ブチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ベンゼン-1,2-ジアミンを得る(290mg, 41%)。

マイクロ波バイアルにDMF(4mL)とH₂O(0.2mL)中N¹-tert-ブチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ベンゼン-1,2-ジアミン(100mg, 0.5mmol)及び5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(180mg, 0.62mmol)、テトラキス(トリフェニ

10

20

30

40

50

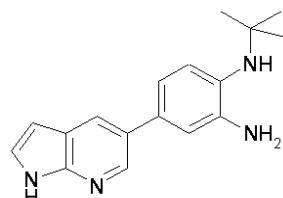
ルホスフィン)パラジウム(0)(58mg,0.05mmol)及び K_2CO_3 (139mg,1mmol)を加える。反応混合物をマイクロ波反応器内で110℃にて1時間加熱する。反応を室温に冷まし、 H_2O (10mL)中に注ぎ、 $EtOAc$ (3×10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ($MgSO_4$)、ろ過かつ濃縮する。残渣を CH_2Cl_2 中10%の $MeOH$ で溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して表題中間体を得る(40mg,28%)。LCMS (ESMS): m/z 283.20 (M^++1)

同様の手順を用いて以下の中間体を合成する。

中間体3: N^1 -tert-ブチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-ベンゼン-1,2-ジアミン。LCMS (ESMS): m/z 281.20 (M^++1)

【0076】

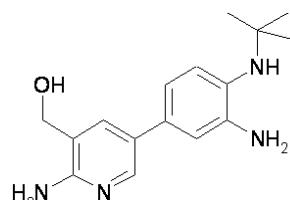
【化14】



中間体4: [2-アミノ-5-(3-アミノ-4-tert-ブチルアミノ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-メタノール。LCMS (ESMS): m/z 287.20 (M^++1)

【0077】

【化15】

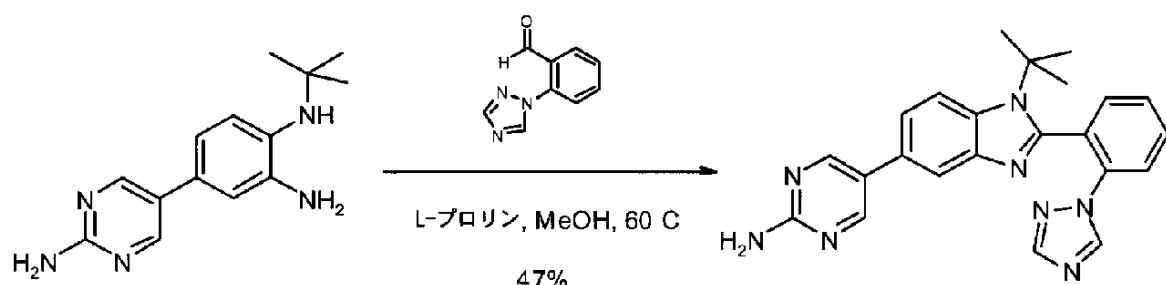


【0078】

(実施例)

実施例1: 5-[1-tert-ブチル-2-(2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

【化16】



【0079】

$MeOH$ (5mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)- N^1 -tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(40mg,0.16mmol)の溶液に2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-ベンズアルデヒド(40mg,0.23mmol)と触媒量のL-プロリン(3.6mg,0.031mmol)を室温で加える。溶液を60℃に12時間加熱する。溶液を冷まし、減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液として CH_2Cl_2 中10%の $MeOH$ を用いて精製して表題化合物を淡褐色油として得る。この油にアセトニトリル(3mL)を添加し、溶液を10秒間超音波処理する。溶液を室温で放置し、溶液から晶出する固体をろ過で収集する(30mg,47%)。LCMS (ESMS): m/z 411.68 (M^++1)

【0080】

実施例2: 5-[1-tert-ブチル-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾ

10

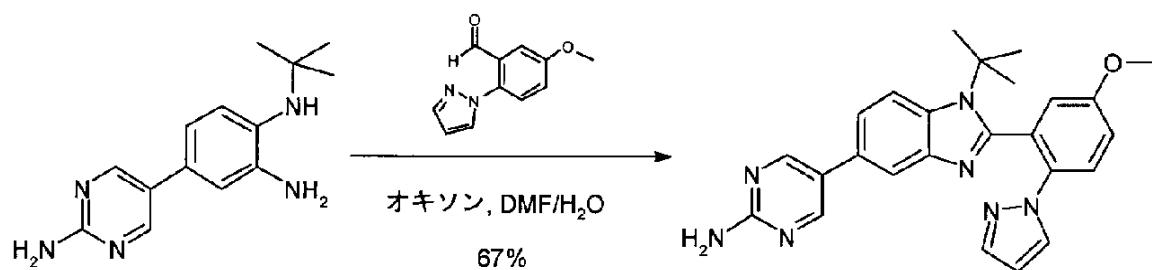
20

30

40

50

イミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
【化17】



10

【0081】

DMF(10mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N1-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(50mg, 0.19mmol)の溶液に室温で5-メトキシ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド(59mg, 0.29mmol)を加える。H₂O(2mL)中のオキソン(119mg, 0.19mmol)を加えて溶液を1時間攪拌する。チオ硫酸ナトリウム飽和溶液(5mL)を加えて混合物をEtOAc(3×10mL)及びH₂O(5mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をCH₂Cl₂中10%のMeOHで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物(56mg, 67%)を白色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 440.20 (M⁺+1)

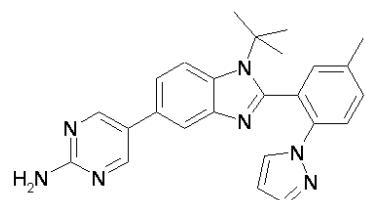
この実施例に記載の手順を利用して以下の化合物を作製する。

5-[1-tert-ブチル-2-(5-メチル-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 424.20 (M⁺+1)

20

【0082】

【化18】

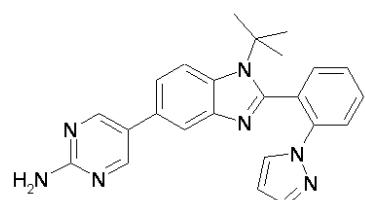


【0083】

30

5-[1-tert-ブチル-2-(2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 410.00 (M⁺+1)

【化19】

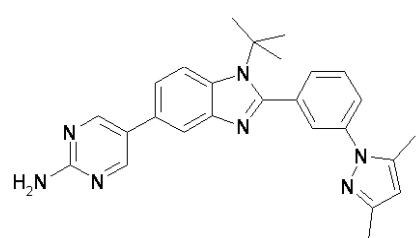


【0084】

40

5-[1-tert-ブチル-2-[3-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 438.10 (M⁺+1)

【化20】

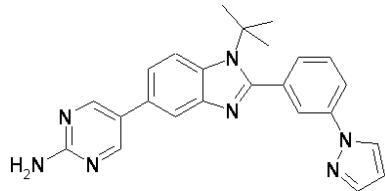


50

【0085】

5-[1-tert-ブチル-2-(3-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 410.10 (M⁺+1)

【化21】

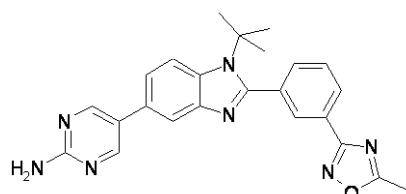


10

【0086】

5-[1-tert-ブチル-2-[3-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 426.00 (M⁺+1)

【化22】

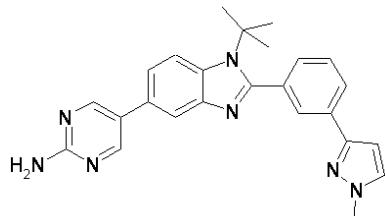


20

【0087】

5-[1-tert-ブチル-2-[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 424.10 (M⁺+1)

【化23】

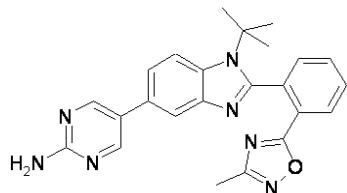


30

【0088】

5-[1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 426.10 (M⁺+1)

【化24】

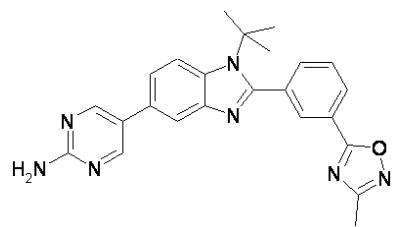


40

【0089】

5-[1-tert-ブチル-2-[3-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 426.10 (M⁺+1)

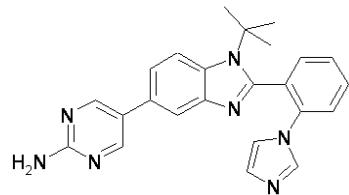
【化25】



【0090】

5-[1-tert-ブチル-2-(2-アミノピリジル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 410.10 (M⁺+1) 10

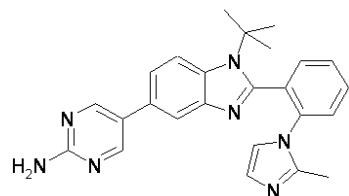
【化26】



【0091】

5-[1-tert-ブチル-2-[2-(2-メチル-イミダゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 424.10 (M⁺+1) 20

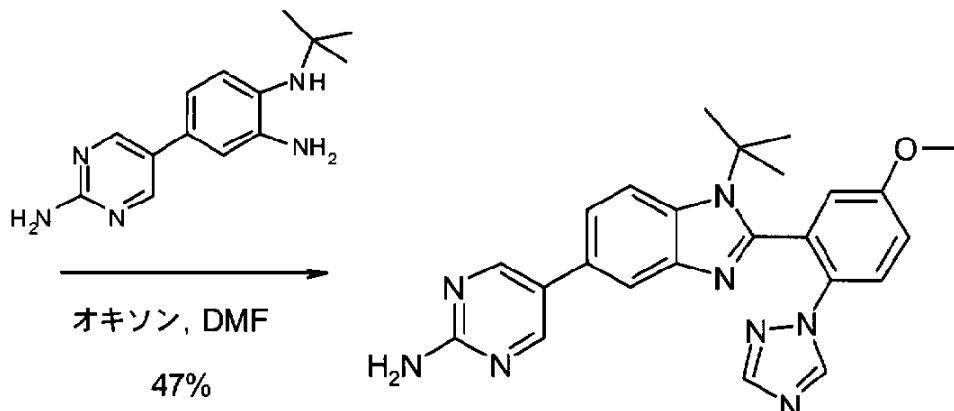
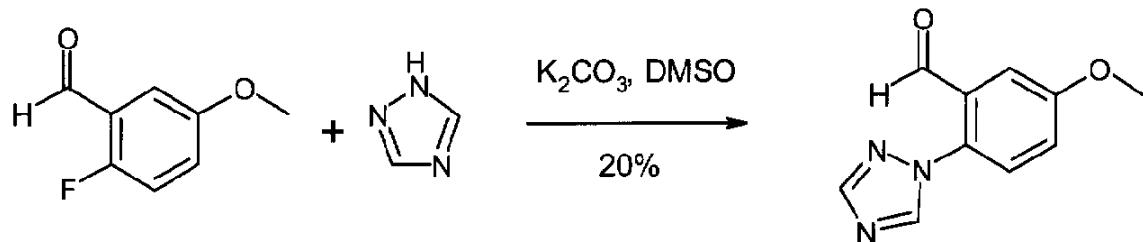
【化27】



【0092】

実施例3: 5-[1-tert-ブチル-2-(5-メトキシ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン 30

【化28】



【0093】

DMSO(10mL)中の2-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド(200mg, 1.29mmol)の溶液に1,2,4-トリアゾール(134mg, 1.95mmol)と K_2CO_3 (359mg, 2.60mmol)を室温で加える。溶液を100に2時間加熱する。溶液を冷まして H_2O (30mL)とEtOAc(3×15mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させてろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてヘプタン中50%のEtOAcを用いて精製して5-メトキシ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-ベンズアルデヒド(53mg, 20%)を白色泡として得る。

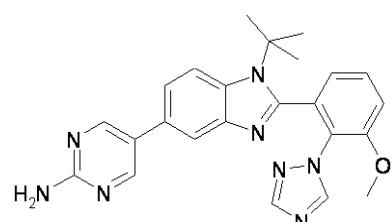
DMF(10mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(50mg, 0.194mmol)の溶液に5-メトキシ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-ベンズアルデヒド(47mg, 0.233mmol)を室温で加える。 H_2O (2mL)中のオキソ(119mg, 0.194mmol)を加えて溶液を1時間攪拌する。チオ硫酸ナトリウム飽和溶液(5mL)を加えて混合物をEtOAc(3×10mL)と H_2O (10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣を CH_2Cl_2 中10%のMeOHで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物(41mg, 47%)を淡褐色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 441.20 (M^++1)。

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-[1-tert-ブチル-2-(3-メトキシ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 441.20 (M^++1)

【0094】

【化29】



【0095】

5-[1-tert-ブチル-2-(4-メトキシ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 441.20 (M^++1)

10

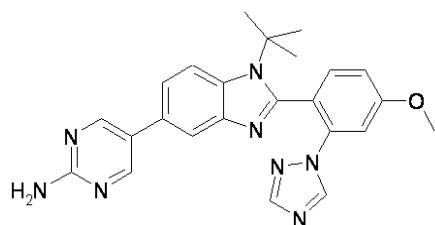
20

30

40

50

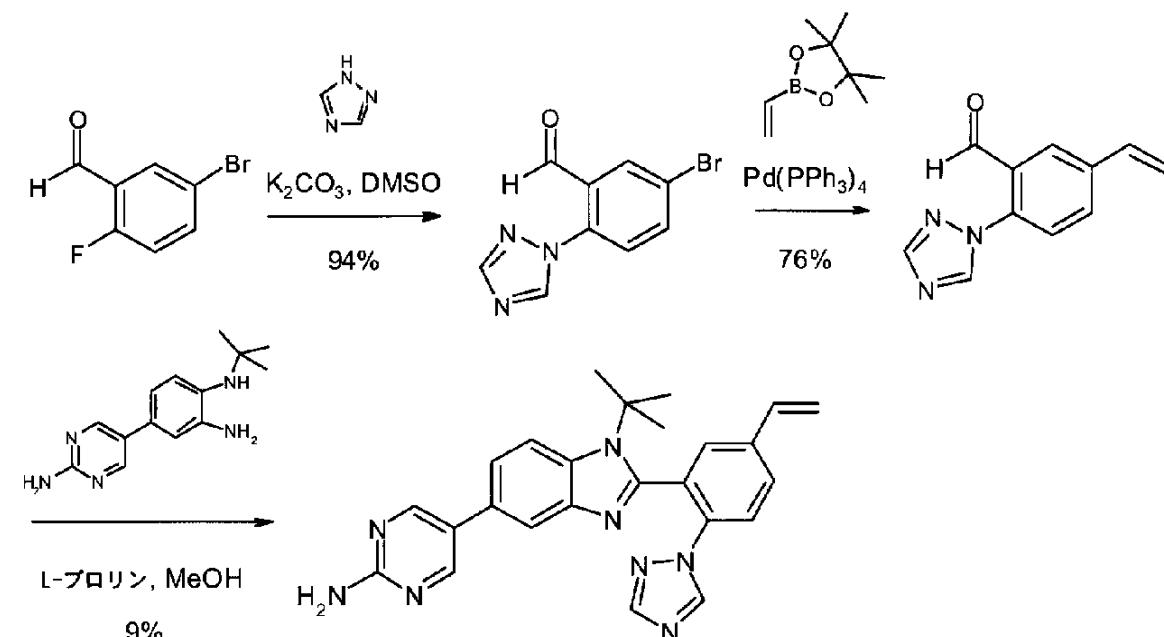
【化30】



【0096】

実施例4: 5-[1-tert-ブチル-2-(2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-5-ビニル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

【化31】



【0097】

DMSO(10mL)中の5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(0.18mL, 1.5mmol)の溶液に1,2,4-トリアゾール(153mg, 2.2mmol)とK₂CO₃(408mg, 2.9mmol)を室温で加える。マイクロ波反応器内で溶液を80℃に5分間加熱してから冷ましてH₂O(20mL)で洗浄する。次に溶液をEtOAc(3×15mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮する。残渣(350mg, 94%)をさらに精製せずに次工程で使用する。

DMF(10mL)とH₂O(2mL)中の粗製5-ブロモ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-ベンズアルデヒド(100mg, 0.39mmol)の溶液に4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.08mL, 0.48mmol)、Pd(PPh₃)₄(46mg, 0.04mmol)及びK₂CO₃(110mg, 0.79mmol)を室温で加える。マイクロ波反応器内で溶液を120℃に1時間加熱する。反応混合物を冷まして3-メルカブトプロピル官能化シリカゲル(500mg)を加える。溶液を15分間攪拌し、ろ過する。ろ液をH₂O(10mL)で洗浄し、EtOAc(3×15mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮し、残渣(60mg, 78%)をさらに精製せずに次工程で使用する。

MeOH(5mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(100mg, 0.39mmol)の溶液に粗製2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-5-ビニル-ベンズアルデヒド(93mg, 0.47mmol)とL-プロリン(4mg, 0.04mmol)を室温で加える。溶液を60℃に12時間加熱してから冷まして減圧下で濃縮する。残渣をCH₂Cl₂中10%のMeOHで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物(15mg, 9%)を白色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 437.72 (M⁺+1)

【0098】

実施例5: 5-[1-tert-ブチル-2-(5-エチル-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-

10

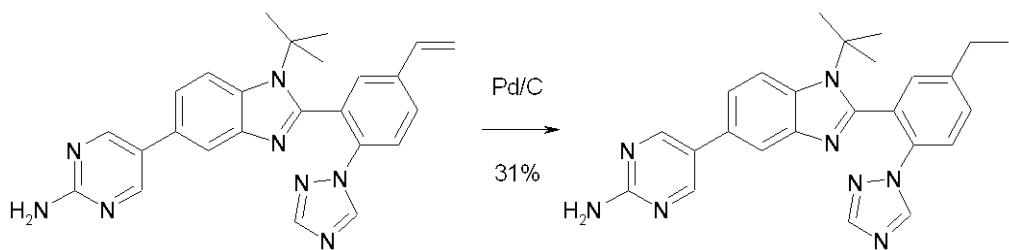
20

30

40

50

ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
【化32】



【0099】

10

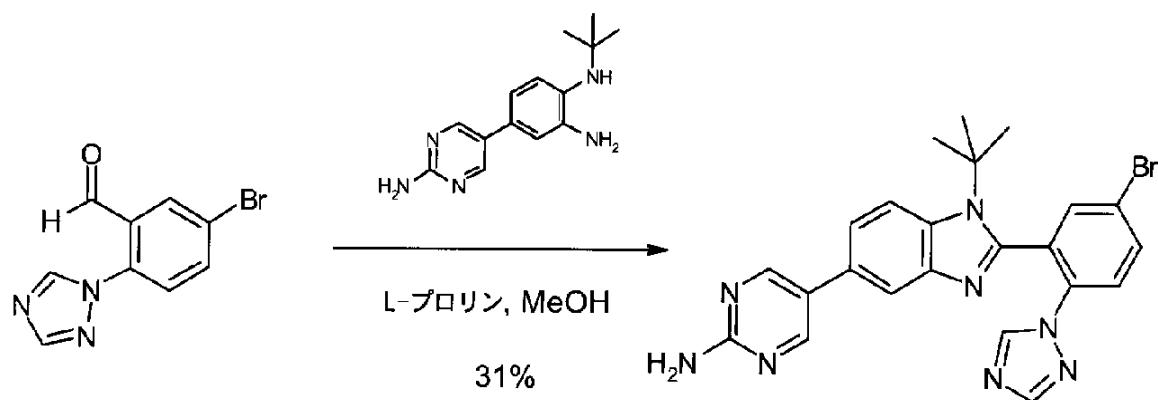
EtOH(5mL)中の5-[1-tert-ブチル-2-(2,4-トリアゾール-1-イル-5-ビニル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン(100mg, 0.23mmol)の溶液に室温で10%Pd/C(10mg)を加える。反応容器を脱気し、バルーンを用いてH₂で満たす。混合物を同温度で12時間攪拌する。混合物をろ過し、ろ液を濃縮する。残渣をCH₂Cl₂中10%のMeOHで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物(31mg, 31%)を淡褐色泡として得る。LCMS (ESMS): m/z 439.73 (M⁺+1)

【0100】

実施例6: 5-[2-(5-ブロモ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

【化33】

20



【0101】

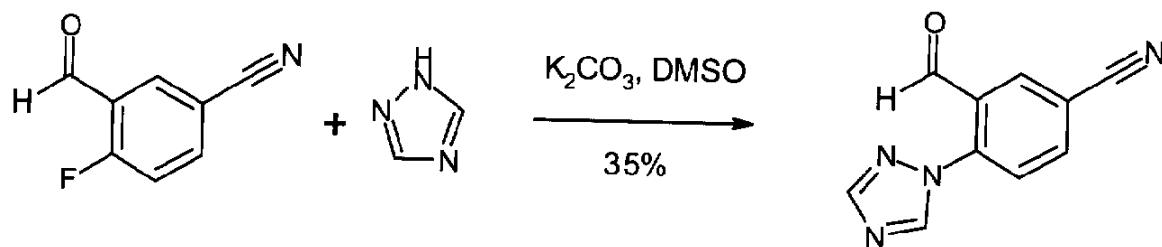
MeOH(5mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N1-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(100mg, 0.39mmol)の溶液に5-ブロモ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-ベンズアルデヒド(実施例4、工程1参照)(147mg, 0.58mmol)とL-プロリン(4mg, 0.04mmol)を室温で加える。溶液を60℃に24時間加熱してから冷まして減圧下で濃縮する。残渣をCH₂Cl₂中10%のMeOHで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物(59mg, 31%)を白色泡として得る。LCMS (ESMS): m/z 489.20 (M⁺)

【0102】

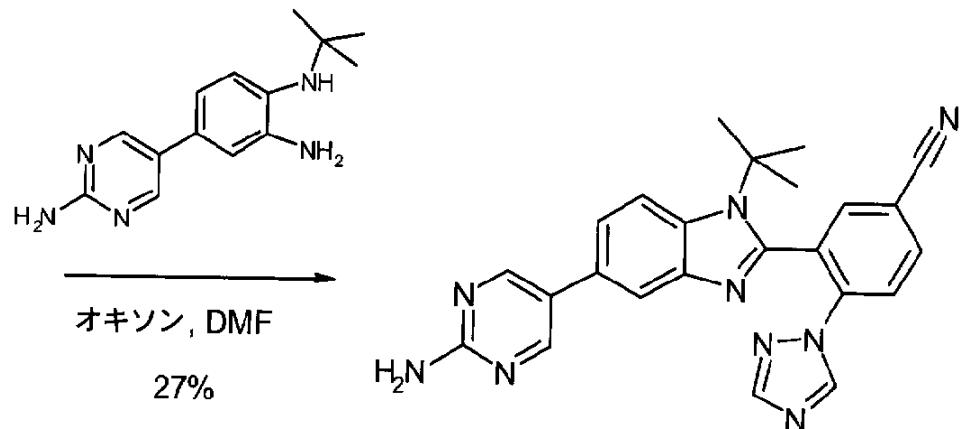
40

実施例7: 3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-ベンゾニトリル

【化34】



10



20

【0103】

DMSO(8mL)中の5-シアノ-2-フルオロベンズアルデヒド(200mg, 1.34mmol)の溶液に1,2,4-トリアゾール(139mg, 2.01mmol)とK₂CO₃(370mg, 2.7mmol)を室温で加える。マイクロ波反応器内で溶液を80℃に5分間加熱してから冷ましてH₂O(20mL)で洗浄する。溶液をEtOAc(3×15mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮する。残渣(120mg, 45%)をさらに精製せずに合成の次工程で使用する。

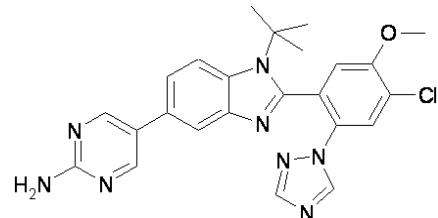
DMF(5mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(100mg, 0.39mmol)の溶液に3-ホルミル-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-ベンゾニトリル(115mg, 0.58mmol)を室温で加える。H₂O(1mL)中のオキソム(239mg, 0.39mmol)を加えて溶液を3時間攪拌する。チオ硫酸ナトリウム飽和溶液(5mL)を加えて混合物をEtOAc(3×15mL)とH₂O(10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮する。残渣をCH₂Cl₂中10%のMeOH溶離液で溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物(46mg, 27%)を白色泡として得る。LCMS (ESMS): m/z 436.72 (M⁺+1)

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-[1-tert-ブチル-2-(4-クロロ-5-メトキシ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 475.67 (M⁺+1)

【0104】

【化35】



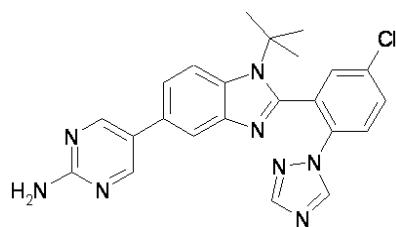
40

【0105】

5-[1-tert-ブチル-2-(5-クロロ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 445.20 (M⁺+1)

50

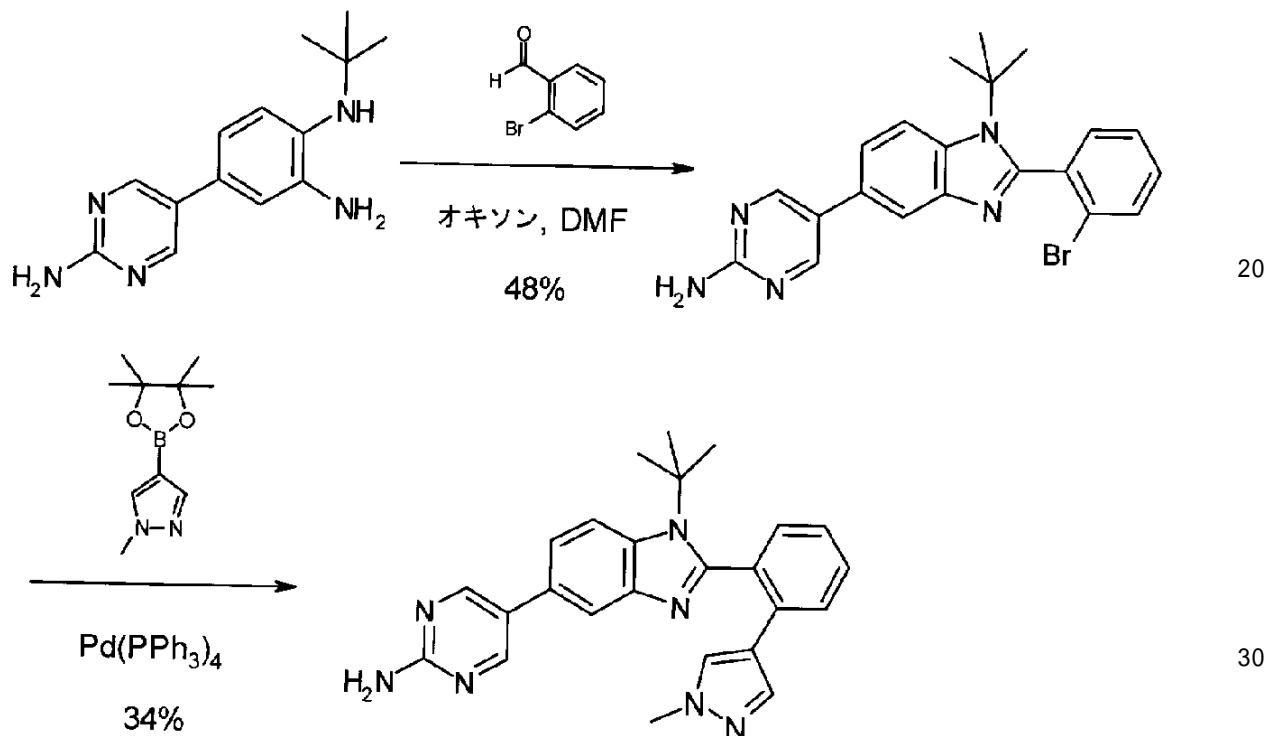
【化 3 6】



【 0 1 0 6 】

実施例8: 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン 10

【化 3 7】



【 0 1 0 7 】

DMF(30mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(1g,3.89mmol)の溶液に2-プロモベンズアルデヒド(0.7mL,5.83mmol)を室温で加える。H₂O(5mL)中のオキソン(2.4g,3.89mmol)を加えて溶液を1時間攪拌する。チオ硫酸ナトリウム飽和溶液(10mL)を加えて混合物をEtOAc(3×15mL)とH₂O(20mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮する。残渣をCH₂Cl₂中10%のMeOHで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して5-[2-(2-プロモ-フェニル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン(800mg,48%)を白色固体として得る。

DMF(5mL)とH₂O(1mL)中の5-[2-(2-ブロモ-フェニル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン(70mg, 0.17mmol)の溶液に1-メチルピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル(52mg, 0.25mmol)、Pd(PPh₃)₄(19mg, 0.017mmol)及びK₂CO₃(23mg, 0.17mmol)を室温で加える。マイクロ波反応器内で溶液を120℃に1時間加熱する。溶液を冷まして3-メルカプトプロピル官能化シリカゲル(500mg)を加える。溶液を15分間攪拌してからろ過する。ろ液をH₂O(10mL)で洗浄し、EtOAc(3 × 15mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮する。残渣をCH₂Cl₂中10%のMeOHで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して表題化合物(24mg, 34%)を白色固体とし 50

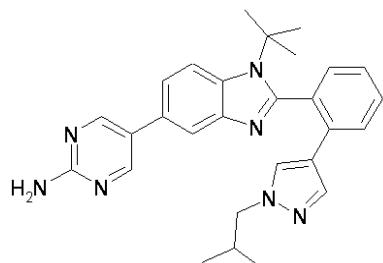
て得る。LCMS (ESMS): m/z 424.20 (M^++1)

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 466.20 (M^++1)

【0108】

【化38】

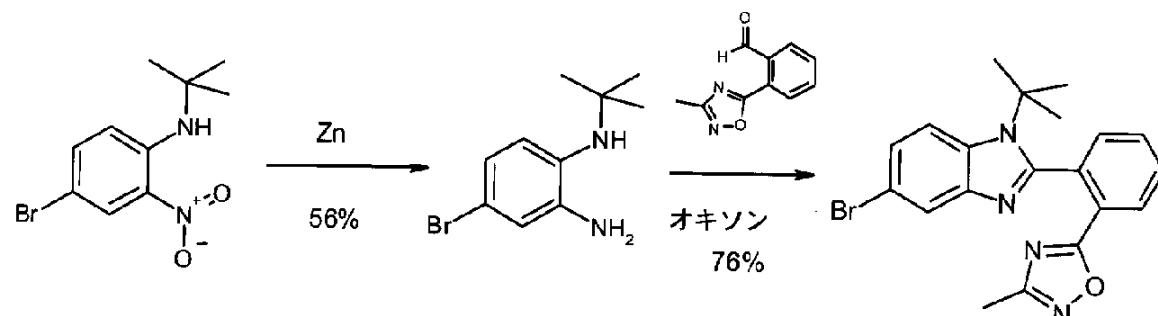


10

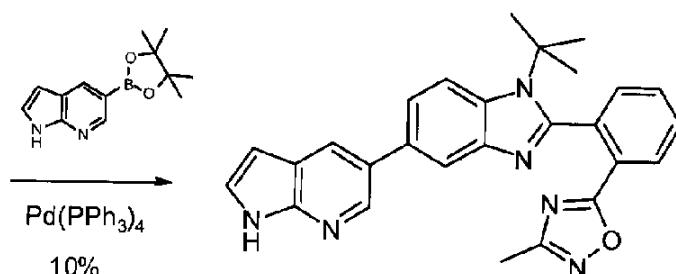
【0109】

実施例9: 1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-5-(1H-ピロ口[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール

【化39】



20



30

【0110】

丸底フラスコにEtOH(80mL)中の(4-ブロモ-2-ニトロ-フェニル)-tert-ブチル-アミン(中間体1、工程1参照)(5g, 18.3mmol)とギ酸アンモニウム(5.8g, 91.5mmol)を加えた後、亜鉛末(2.4g, 36.6mmol)を添加する。反応混合物を50°Cで2時間攪拌してから珪藻土(5g)のショートパッドでろ過し、MeOH(50mL)ですすぐ。混ぜ合わせたろ液を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂(3×30mL)とH₂O(50mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過かつ濃縮する。残渣(2.5g, 56%)をさらに精製せずに合成の次工程で使用する。

DMF(15mL)中の4-ブロモ-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(700mg, 2.8mmol)の溶液に2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒド(813mg, 4.3mmol)を室温で加える。H₂O(4mL)中のオキソソ(1.7g, 2.8mmol)を加えて溶液を1時間攪拌する。チオ硫酸ナトリウム飽和溶液(10mL)を加えて混合物をEtOAc(3×10mL)とH₂O(10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮する。残渣をCH₂Cl₂中10%のMeOHで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して5-ブロモ-1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール(900mg, 76%)を淡褐色固体として得る。

DMF(5mL)とH₂O(1mL)中の5-ブロモ-1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾ

40

50

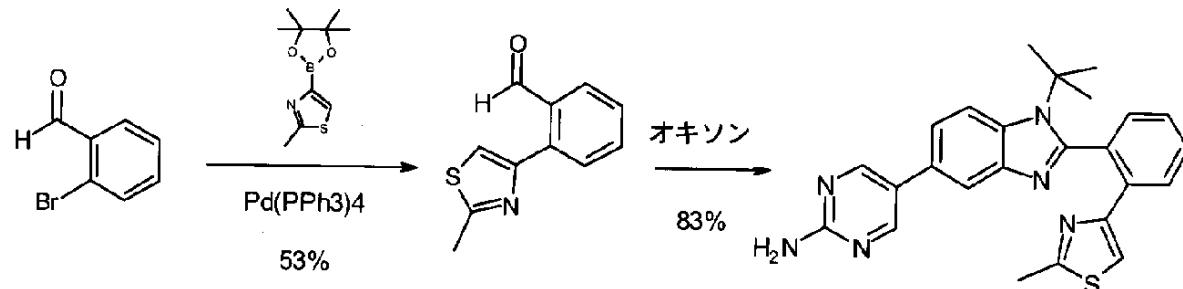
ール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール(100mg, 0.24mmol)の溶液に室温で7-アザインドール-5-ボロン酸ピナコールエステル(89mg, 0.37mmol)、Pd(PPh₃)₄(28mg, 0.024mmol)及びK₂CO₃(34mg, 0.24mmol)を加える。マイクロ波反応器内で溶液を120℃に1時間加熱する。溶液を冷まして3-メルカプトプロピル官能化シリカゲル(500mg)を加える。15分間混合物を攪拌し、ろ過する。ろ液をH₂O(10mL)で洗浄し、EtOAc(3×15mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮し、残渣を分取HPLCで精製して表題化合物(11mg, 10%)を白色泡として得る。LCMS (ESMS): m/z 449.77 (M⁺+1)

【0111】

実施例10: 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

10

【化40】



20

【0112】

DMF(5mL)とH₂O(1mL)中の2-プロモベンズアルデヒド(0.063mL, 0.54mmol)の溶液に2-メチルチアゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル(122mg, 0.54mmol)、Pd(PPh₃)₄(63mg, 0.054mmol)及びK₂CO₃(112mg, 0.81mmol)を室温で加える。マイクロ波反応器内で溶液を120℃に1時間加熱する。反応を冷まして3-メルカプトプロピル官能化シリカゲル(500mg)を加える。溶液を15分間攪拌し、ろ過する。ろ液をH₂O(10mL)で洗浄し、EtOAc(3×15mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮する。残渣をヘプタン中50%のEtOAcで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ベンズアルデヒド(58mg, 53%)を白色泡として得る。

DMF(5mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N1-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(50mg, 0.19mmol)の溶液に2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ベンズアルデヒド(59mg, 0.29mmol)を室温で加える。H₂O(1mL)中のオキソン(119mg, 0.19mmol)を加えて溶液を1時間攪拌する。チオ硫酸ナトリウム飽和溶液(5mL)を加えて混合物をEtOAc(3×10mL)とH₂O(10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮し、残渣をCH₂Cl₂中10%のMeOHで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物(71mg, 83%)を淡褐色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 441.20 (M⁺+1)

30

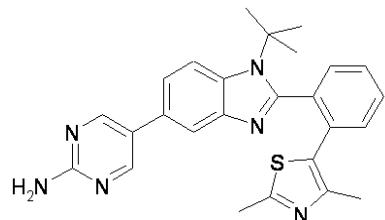
この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 455.20 (M⁺+1)

【0113】

40

【化41】

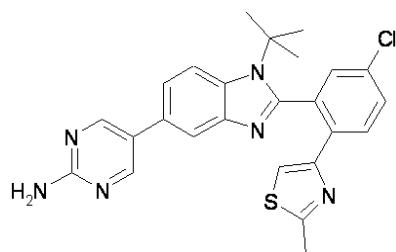


【0114】

5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-フェニル]-1H-ベンゾ

50

イミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 477.20 (M^++1)
【化42】

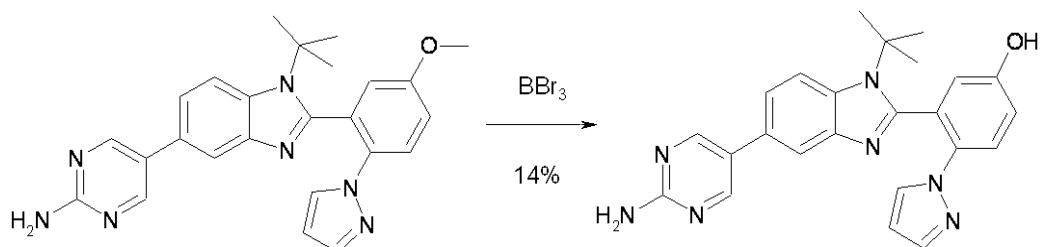


【0115】

10

実施例11: 3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-ピラゾール-1-イル-フェノール

【化43】



20

【0116】

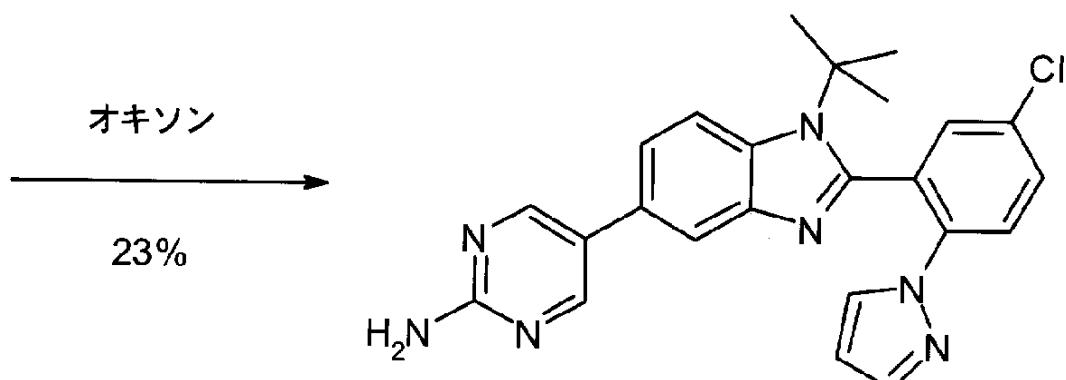
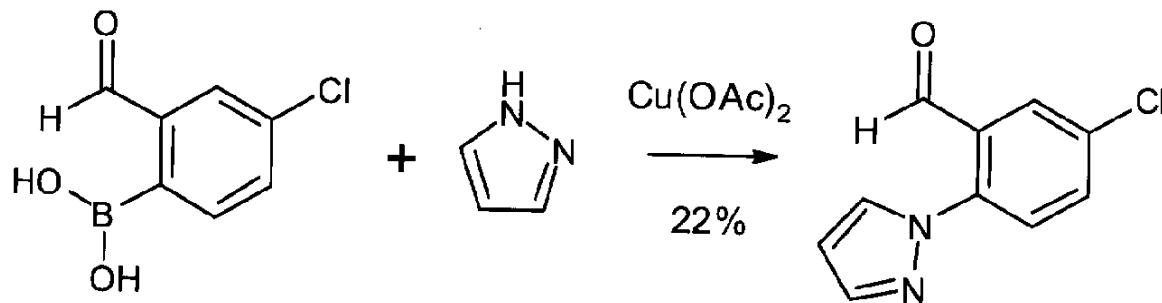
CH_2Cl_2 (10mL)中の5-[1-tert-ブチル-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン(実施例2)(75mg, 0.17mmol)の溶液に BBr_3 (THF中1M)(0.5mL, 0.51mmol)を窒素雰囲気下で0 $^{\circ}C$ にて加える。溶液を室温に温めて48時間攪拌する。溶液を4 $^{\circ}C$ に冷却し、 $NaHCO_3$ 飽和溶液(5mL)を加える。混合物をEtOAc(3 × 10mL)で抽出し、混ぜ合わせた有機層を乾燥させ($MgSO_4$)、ろ過かつ濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 中10%のMeOHで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して表題化合物(10mg, 14%)を白色泡として得る。LCMS (ESMS): m/z 426.20 (M^++1)

【0117】

30

実施例12: 5-[1-tert-ブチル-2-(5-クロロ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン:

【化44】



【0118】

DMF(10mL)中の4-クロロ-2-ホルミルフェニルボロン酸(200mg, 1.09mmol)の溶液にピラゾール(88mg, 1.3mmol)、Cu(OAc)₂(295mg, 1.6mmol)、ピリジン(171mg, 2.2mmol)及び分子ふるい(200mg)を室温で加える。蓋を開けた状態で混合物を48時間攪拌する。混合物を珪藻土(2g)のショートパッドでろ過し、MeOH(10mL)ですすぐ。混ぜ合わせたろ液をH₂O(15mL)及びEtOAc(3×10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をヘブタン中10%のEtOAcで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して5-クロロ-2-ピラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド(50mg, 22%)を白色固体として得る。

DMF(5mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(50mg, 0.19mmol)の溶液に5-クロロ-2-ピラゾール-1-イル-ベンズアルデヒド(60mg, 0.29mmol)を室温で加える。H₂O(1mL)中のオキソン(119mg, 0.19mmol)を加えて溶液を1時間攪拌する。チオ硫酸ナトリウム飽和溶液(5mL)を加えて混合物をEtOAc(3×10mL)とH₂O(10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂中10%のMeOHで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物(20mg, 23%)を淡褐色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 444.69 (M⁺+1)

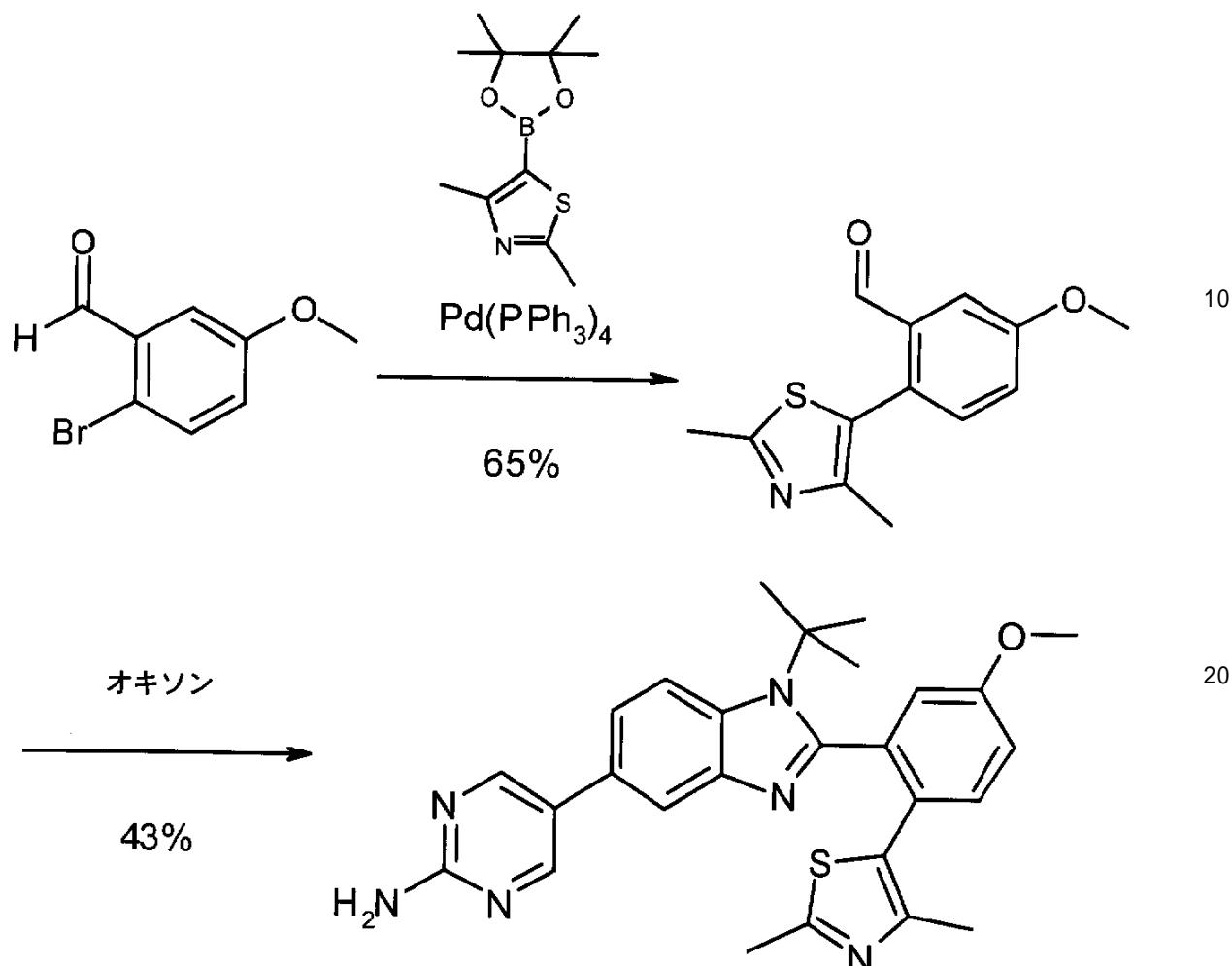
【0119】

実施例13: 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-5-メトキシ-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

30

40

【化45】



【0120】

DMF(10mL)とH₂O(2mL)中の2-ブロモ-5-メトキシベンズアルデヒド(200mg, 0.93mmol)の溶液に2,4-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-チアゾール(333mg, 1.4mmol)、Pd(PPh₃)₄(107mg, 0.09mmol)及びK₂CO₃(257mg, 1.9mmol)を室温で加える。マイクロ波反応器内で溶液を120℃に1時間加熱する。溶液を冷まして3-メルカブトプロピル官能化シリカゲル(500mg)を加える。溶液を15分間攪拌してろ過する。ろ液をH₂O(10mL)で洗浄し、EtOAc(3×10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、濃縮し、残渣をヘプタン中50%のEtOAcで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して2-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-5-メトキシ-ベンズアルデヒド(150mg, 65%)を白色泡として得る。

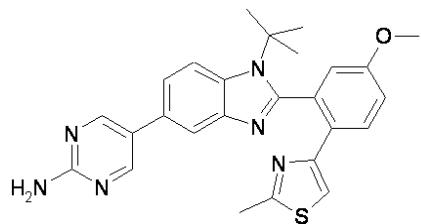
DMF(5mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(100mg, 0.39mmol)の溶液に2-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-5-メトキシ-ベンズアルデヒド(144mg, 0.58mmol)を室温で加える。H₂O(1mL)中のオキソン(239mg, 0.39mmol)を加えて溶液を4時間攪拌する。チオ硫酸ナトリウム飽和溶液(5mL)を加えて混合物をEtOAc(3×10mL)とH₂O(10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂中10%のMeOHで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物(81mg, 43%)を淡褐色泡として得る。LCMS (ESMS): m/z 485.72 (M⁺+1)

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 471.20 (M⁺+1)

【0121】

【化46】

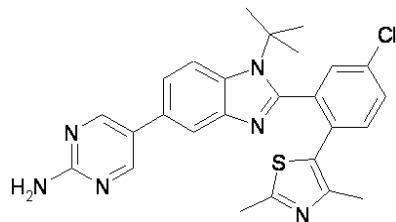


【0122】

10

5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イル)-1H-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 489.20 (M⁺)

【化47】



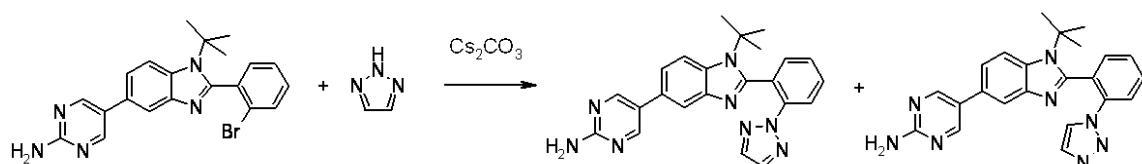
20

【0123】

実施例14: 5-[1-tert-ブチル-2-(2-1,2,3-トリアゾール-2-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン及び

実施例15: 5-[1-tert-ブチル-2-(2-1,2,3-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

【化48】



30

【0124】

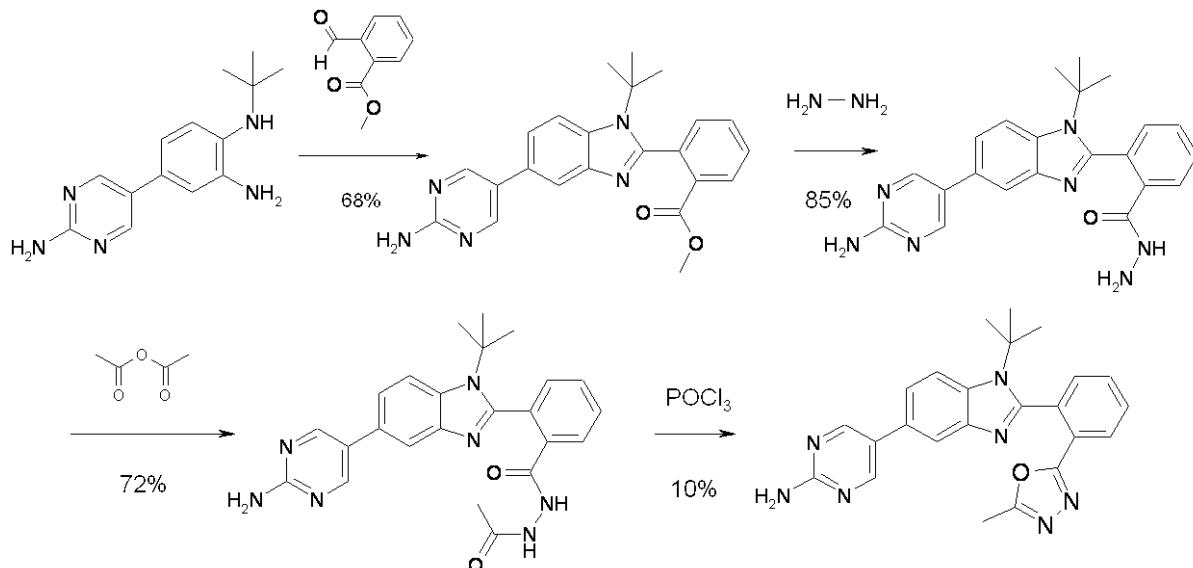
DMF(5mL)中の5-[2-(2-ブロモ-フェニル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン(実施例8、工程1参照)(57mg, 0.14mmol)の溶液に1H-1,2,3-トリアゾール(0.012mL, 0.2mmol)、CuO(1mg, 0.013mmol)、Fe(acac)₃(14mg, 0.04mmol)及びCs₂CO₃(88mg, 0.27mmol)を室温で加える。混合物を120℃で96時間加熱してから冷ましてろ過する。ろ液をH₂O(10mL)とEtOAc(3×10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂中5%のMeOHで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、より低い極性の生成物5-[1-tert-ブチル-2-(2-1,2,3-トリアゾール-2-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン(実施例14)(16mg, 29%) LCMS (ESMS): m/z 411.68 (M⁺+1)を主生成物として、より高い極性の生成物5-[1-tert-ブチル-2-(2-1,2,3-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン(実施例15)(7mg, 13%) LCMS (ESMS): m/z 411.68 (M⁺+1)を少量生成物として得る。

40

【0125】

実施例16: 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化49】



【0126】

DMF(10mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(300mg, 1.17mmol)の溶液にメチル-2-ホルミルベンゾアート(287mg, 1.75mmol)を室温で加える。H₂O(2mL)中のオキソ(717mg, 1.17mmol)を加えて溶液を1時間攪拌する。チオ硫酸ナトリウム飽和溶液(5mL)を加えて混合物をEtOAc(3×10mL)とH₂O(10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中10%のMeOHを用いて精製して2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-安息香酸メチルエステル(320mg, 68%)を淡褐色固体として得る。

EtOH(10mL)中の2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-安息香酸メチルエステル(100mg, 0.25mmol)の溶液にヒドラジン(0.11mL, 1.2mmol)を室温で加える。溶液を加熱して48時間還流させる。溶液を冷まして水(5mL)を加える。溶液をEtOAc(3×10mL)で抽出し、混ぜ合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣(85mg, 85%)をさらに精製せずに合成の次工程で使用する。

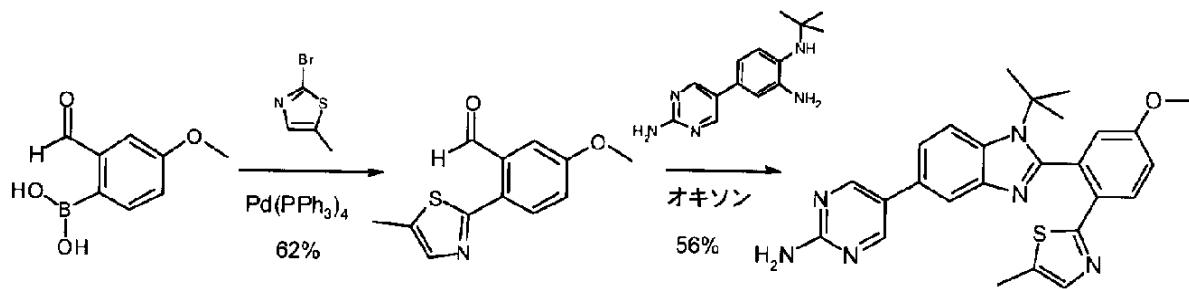
DMF(10mL)中の粗製2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-安息香酸ヒドラジド(85mg, 0.21mmol)の溶液に無水酢酸(0.03mL, 0.31mmol)とiPr₂NEt(0.08mL, 0.42mmol)を室温で加える。溶液を2時間攪拌する。溶液をNaHCO₃飽和溶液(10mL)とEtOAc(3×10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣(67mg, 72%)をさらに精製せずに次工程で使用する。

2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-安息香酸N'-アセチル-ヒドラジド(67mg, 0.15mmol)をPOCl₃(3mL)に室温で溶かす。溶液を1時間100℃に加熱する。溶液を冷まし、氷浴に入れる。2M NaOH溶液で溶液のpHを7に調整する。溶液をEtOAc(3×10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂中10%のMeOHで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物(6.4mg, 10%)を白色泡として得る。LCMS (ESMS) : m/z 426.20 (M⁺+1)

【0127】

実施例17: 5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(5-メチル-チアゾール-2-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化50】



10

【0128】

DMF(10mL)とH₂O(2mL)中の2-ホルミル-4-メトキシフェニルボロン酸(200mg, 1.11mmol)の溶液に2-ブロモ-5-メチルチアゾール(217mg, 1.22mmol)、Pd(PPh₃)₄(128mg, 0.11mmol)及びK₂CO₃(230mg, 1.67mmol)を室温で加える。溶液をマイクロ波反応器内で120℃に1時間加熱する。溶液を冷まし、3-メルカプトプロピル官能化シリカゲル(500mg)を加える。溶液を15分間攪拌してろ過する。ろ液をH₂O(15mL)で洗浄し、EtOAc(3×15mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をヘプタン中50%のEtOAcで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して5-メトキシ-2-(5-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアルデヒド(160mg, 63%)を白色泡として得る。

DMF(10mL)中の4(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(100mg, 0.39mmol)の溶液に5-メトキシ-2-(5-メチル-チアゾール-2-イル)-ベンズアルデヒド(99mg, 0.43mmol)を室温で加える。H₂O(2mL)中のオキソ(239mg, 0.39mmol)を加えて溶液を1時間攪拌する。チオ硫酸ナトリウム飽和溶液(5mL)を加えて混合物をEtOAc(3×10mL)とH₂O(10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂中10%のMeOHで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物(103mg, 56%)を白色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 471.20 (M⁺+1)

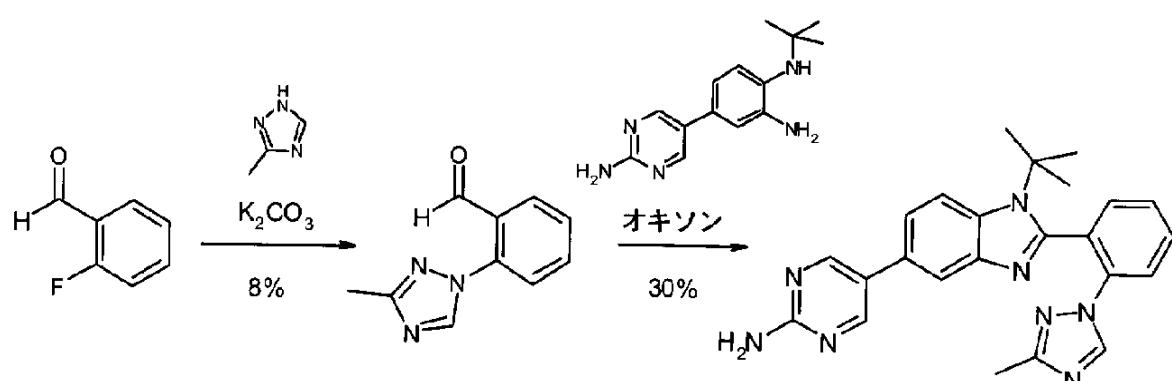
20

【0129】

実施例18: 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

30

【化51】



40

【0130】

DMSO(10mL)中の2-フルオロベンズアルデヒド(400mg, 3.22mmol)の溶液に3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール(321mg, 3.87mmol)とK₂CO₃(890mg, 6.45mmol)を室温で加える。溶液を2時間100℃に加熱する。溶液を冷ましてH₂O(10mL)とEtOAc(3×10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮する。溶離液としてヘプタン中50%のEtOAcを用いて溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製して2-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド(55mg, 8%)を白色固体として得る。

DMF(5mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミ

50

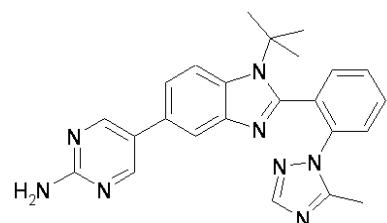
ン(50mg, 0.19mmol)の溶液に2-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド(44mg, 0.23mmol)を室温で加える。H₂O(1mL)中のオキソン(119mg, 0.19mmol)を加えて溶液を1時間攪拌する。チオ硫酸ナトリウム飽和溶液(5mL)を加えて混合物をEtOAc(3×10mL)とH₂O(10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を(MgSO₄)で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をCH₂Cl₂中10%のMeOHで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物(25mg, 30%)を白色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 425.20 (M⁺+1)

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(5-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 425.20 (M⁺+1)

【0131】

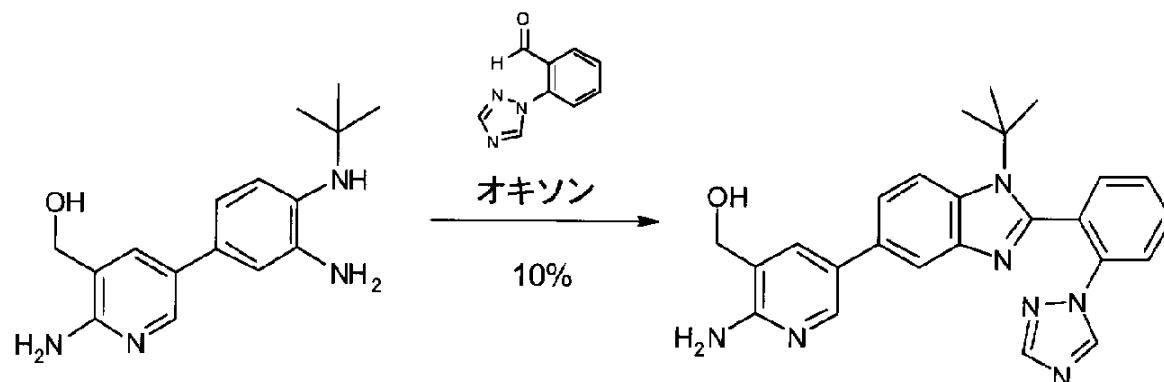
【化52】



【0132】

実施例19: {2-アミノ-5-[1-tert-ブチル-2-(2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリジン-3-イル}-メタノール

【化53】



【0133】

DMF(5mL)中の[2-アミノ-5-(3-アミノ-4-tert-ブチルアミノ-フェニル)-ピリジン-3-イル]-メタノール(100mg, 0.35mmol)の溶液に2-[1,2,4]-トリアゾール-1-イル-ベンズアルデヒド(73mg, 0.42mmol)を室温で加える。H₂O(1mL)中のオキソン(215mg, 0.35mmol)を加えて溶液を4時間攪拌する。チオ硫酸ナトリウム飽和溶液(5mL)を加えて混合物をEtOAc(3×10mL)とH₂O(10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂中10%のMeOHで溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物(16mg, 10%)を淡褐色泡として得る。LCMS (ESMS): m/z 440.20 (M⁺+1)

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

(2-アミノ-5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリジン-3-イル)-メタノール。LCMS (ESMS): m/z 455.20 (M⁺+1)

【0134】

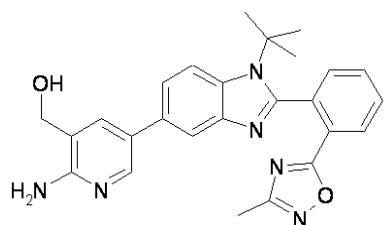
10

20

30

40

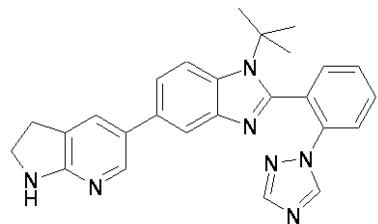
【化54】



【0135】

1-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-(2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール。LCMS (ESMS): m/z 436.20 (M^++1) 10

【化55】

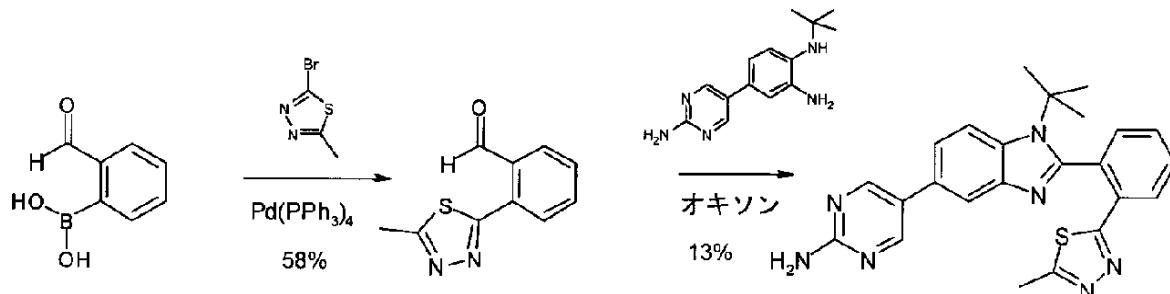


【0136】

20

実施例20: 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化56】



30

【0137】

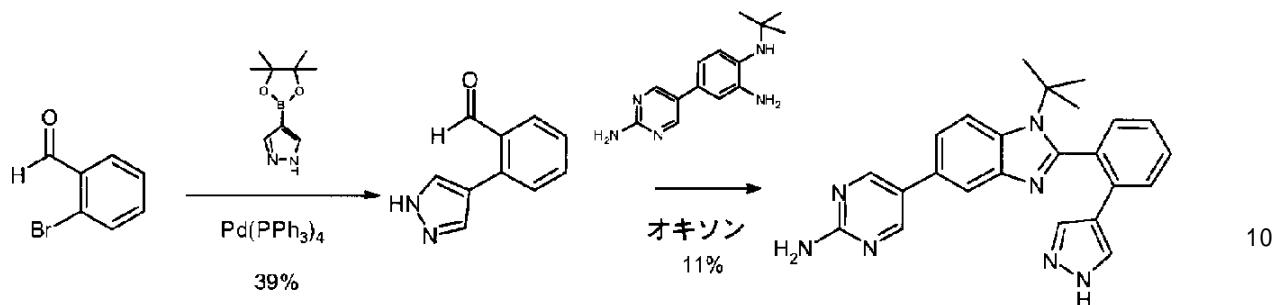
1,2-ジメトキシエタン(5mL)中の2-ブロモ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール(150mg, 0.84 mmol)の溶液に2-ホルミルフェニルボロン酸(190mg, 1.26mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (97mg, 0.08mmol)及び Na_2CO_3 (飽和, 0.10mL)を室温で加える。溶液を100℃に18時間加熱してから水とEtOAcに注ぐ。層を分け、水相をEtOAc(1×10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機物を乾燥させ($MgSO_4$)、ろ過かつ濃縮して粗生成物を得、フラッシュクロマトグラフィー(12gのシリカゲル, 5~60%のEtOAc/ヘキサン)で精製する。生成物含有フラクションを合わせて濃縮して2-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-ベンズアルデヒド(100mg, 58%)を得、さらに精製せずに使用する。 40

DMF(3mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)- N^1 -tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(100mg, 0.39mmol)の溶液に2-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-ベンズアルデヒド(100mg, 0.49mmol)を室温で加える。 H_2O (1mL)中のオキソソ(240mg, 0.39mmol)を加えて溶液を同温度で3時間攪拌する。反応を水(75mL)とチオ硫酸ナトリウム(飽和, 15mL)に注ぐ。生成物をEtOAc(3×)に抽出し、混ぜ合わせた有機物を次に乾燥させ($MgSO_4$)、ろ過し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(12gのシリカゲル, 0~10%のMeOH/CH₂Cl₂)で精製して不純生成物を得、これを分取TLC(0.5mmのシリカゲル, 5%のMeOH/CH₂Cl₂)で再精製する。生成物帯を単離して表題化合物(23mg, 13%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 442.20 (M^++1)

【0138】

50

実施例21 : 5-{1-*tert*-ブチル-2-[2-(1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン
【化57】



【0139】

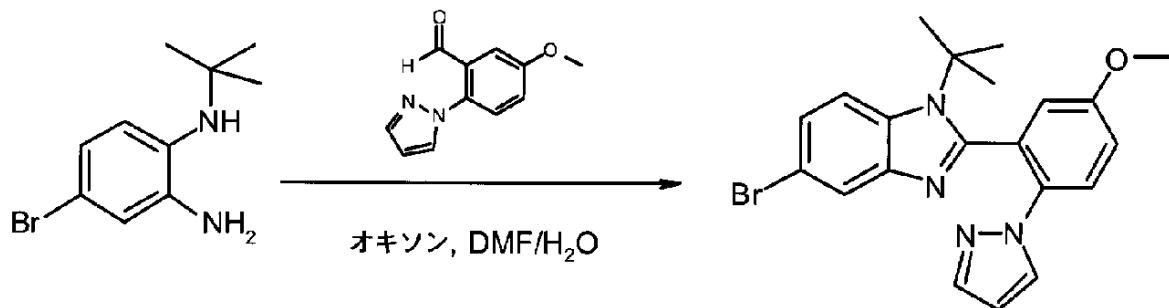
DMF(10mL)中の2-ブロモベンズアルデヒド(300mg, 1.62mmol)の溶液に4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(470mg, 2.43mmol)、Pd(PPh₃)₄(190mg, 0.16mmol)及び2M Na₂CO₃(0.50mL)を室温で加える。マイクロ波反応器内で溶液を100 に1時間加熱し、冷まして水とEtOAcに注ぐ。層を分け、水相をEtOAc(1×10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機物を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮して粗生成物を得、フラッシュクロマトグラフィー(12gのシリカゲル, 0~10%のMeOH/CH₂Cl₂)で精製する。生成物含有フラクションを合わせて濃縮して2-(1H-ピラゾール-4-イル)-ベンズアルデヒド(110mg, 39%)を得、さらに精製せずに使用する。 20

DMF(5mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-*tert*-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(150mg, 0.58mmol)の溶液に2-(1H-ピラゾール-4-イル)-ベンズアルデヒド(100mg, 0.58mmol)を室温で加える。H₂O(1mL)中のオキソ(360mg, 0.58mmol)を加えて反応を同温度で3時間攪拌する。反応を水(75mL)とチオ硫酸ナトリウム(飽和, 15mL)に注ぐ。生成物をEtOAcに抽出し(3×)、混ぜ合わせた有機物を次に乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(12gのシリカゲル, 0~10%のMeOH/CH₂Cl₂)で精製して表題化合物(25 mg, 10%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 410.20 (M⁺+1)

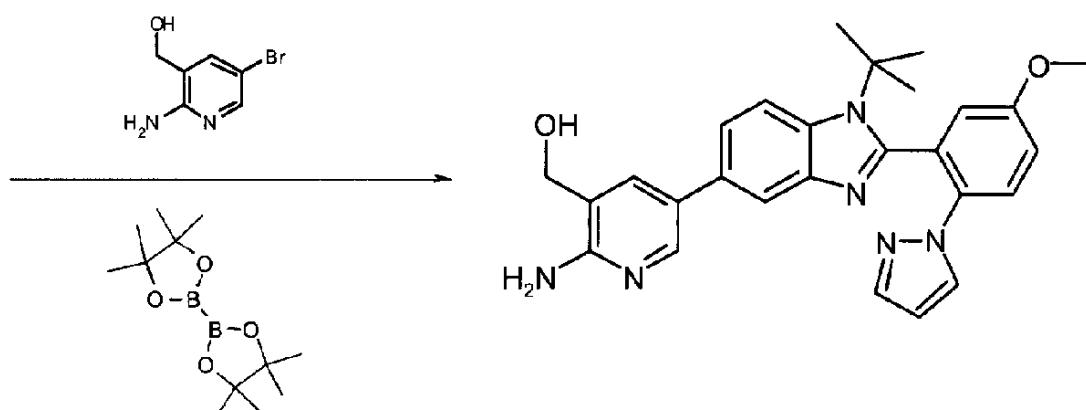
【0140】

実施例22 : {2-アミノ-5-[1-*tert*-ブチル-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリジン-3-イル}-メタノール 30

【化 5 8】



10



20

PdCl₂(dpff), KOAc

1.4- ジオキサン

[0 1 4 1]

DMF(10mL)中の4-ブロモ-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(500mg,2.06mmol)の溶液に5-メトキシ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアルデヒド(620mg,3.08mmol)を室温で加える。H₂O(3mL)中のオキソン(1.26g,2.06mmol)を加えて溶液を同温度で3時間攪拌する。反応を水(75mL)とチオ硫酸ナトリウム(飽和,10mL)に注ぎ、結果として生じる固体をろ過で収集する。粗製固体生成物をさらに精製せずに使用する。

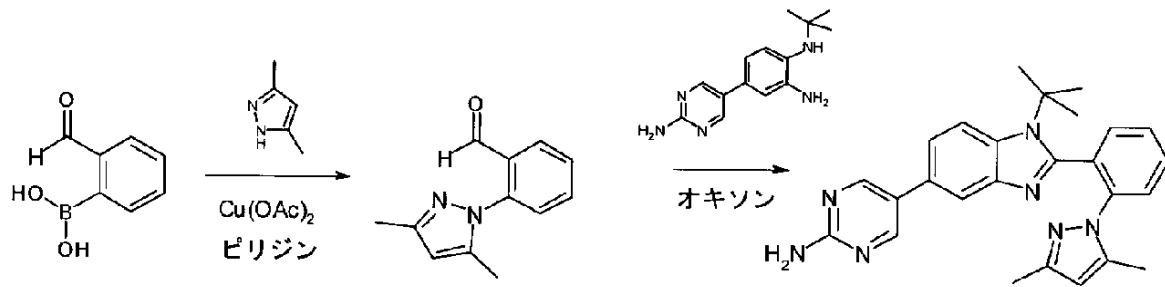
高圧容器に10mLの1,4-ジオキサン中の2-アミノ-3-ヒドロキシメチル-5-プロモピリジン(90mg, 0.44mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(135mg, 0.53mmol)及びKOAc(131mg, 1.33mmol)を加える。溶液を窒素で10分間脱気した後、 $PdCl_2(dppf)$ (36mg, 0.04mmol)を加える。反応混合物を80℃に温めて1時間攪拌する。この時間後にDMF(1mL)中の5-プロモ-1-tert-ブチル-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(226mg, 0.53mmol)と追加の $PdCl_2(dppf)$ (16mg, 0.02mmol)の溶液及び2M Na_2CO_3 (0.1mL)を加える。反応を80℃で12時間加熱してから室温に冷まして水中に注ぐ。混合物をEtOAc(3×)で抽出し、混ぜ合わせた有機物を乾燥させ($MgSO_4$)、ろ過かつ濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(12gのシリカゲル, 0~8%のMeOH/CH₂Cl₂)及び分取TLC(0.5mmのシリカゲル, 8%のMeOH/CH₂Cl₂)で精製して表題化合物(15mg, 7%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 469.20 (M^++1)

30

〔 0 1 4 2 〕

実施例23: 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化59】



10

【0143】

CH_2Cl_2 (30mL)中の2-ホルミルフェニルボロン酸(500mg, 3.33mmol)の溶液に3,5-ジメチル-1H-ピラゾール(160mg, 1.67mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (909mg, 5.0mmol)、ピリジン(528mg, 6.67mmol)及び分子ふるい(1.0g)を室温で加える。混合物を同温度で蓋を緩めた状態で4日間攪拌する。混合物を珪藻土のショートパッドでろ過し、固体を CH_2Cl_2 で洗浄する。混ぜ合わせたろ液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(12gのシリカゲル, CH_2Cl_2 20%のEtOAc/ヘプタン)で精製して2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド(50mg, 8%)を得る。

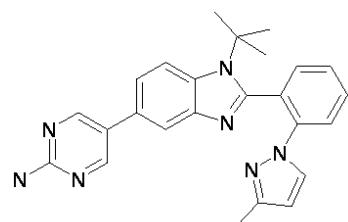
DMF(3mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)- N^1 -tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(64mg, 0.25mmol)の溶液に2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド(50g, 0.25mmol)を室温で加える。 H_2O (1mL)中のオキソ(150mg, 0.25mmol)を加えて溶液を同温度で3時間攪拌する。反応を水(25mL)とチオ硫酸ナトリウム(飽和, 50mL)に注ぐ。生成物をEtOAcに抽出し(2×)、混ぜ合わせた有機物を次に乾燥させ(MgSO_4)、ろ過し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(4gのシリカゲル, 0~6%のMeOH/ CH_2Cl_2)で精製して表題化合物(50mg, 46%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 438.20 (M^++1)

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 424.20 (M^++1)

【0144】

【化60】



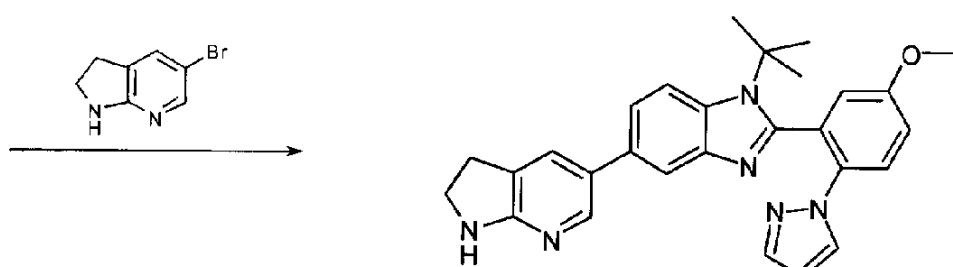
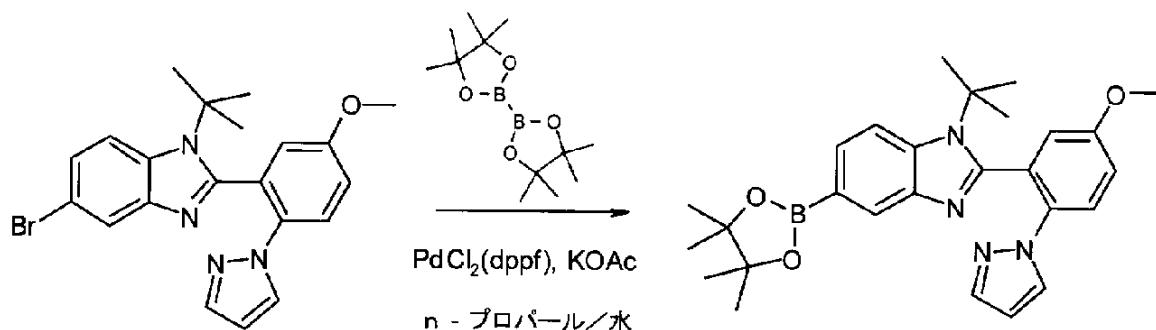
30

【0145】

実施例24: 1-tert-ブチル-5-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール

40

【化61】



【0146】

丸底フラスコ内で60mLのプロパノール(45mL)/水(15mL)中で5-ブロモ-1-*tert*-ブチル-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(1.40g, 3.29mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.25g, 4.94mmol)、及び KOAc (0.97g, 9.87mmol)を混ぜ合わせる。溶液をアルゴンで10分間脱気する。この時間後、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (269mg, 0.33mmol)触媒を加える。反応混合物を90°で48時間攪拌し、室温に冷ます。反応混合物を水中に注いでEtOAc(2×)で抽出する。混ぜ合わせた有機物を乾燥させ(MgSO_4)、ろ過し、濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(120gのシリカゲル, 30~80%のEtOAc/ヘプタン)で精製する。生成物含有フラクションを合わせて濃縮して1-*tert*-ブチル-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール(0.70g, 45%)を得、さらに精製せずに使用する。

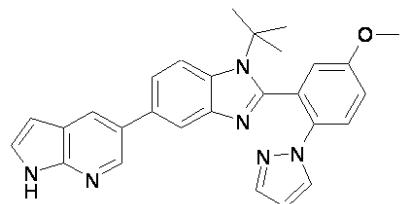
マイクロ波バイアル内でトルエン(3.0mL)と水(0.30mL)中で1-*tert*-ブチル-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール(285mg, 0.60mmol)、5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(100mg, 0.50mmol)、炭酸カリウム(140mg, 1.0mmol)、及びビス(ジ-*tert*-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスфин)ジクロロパラジウム(II)(53mg, 0.08mmol)を混ぜ合わせる。反応バイアルを密封し、油浴内で100°にて4時間攪拌する。この時間後に反応を冷まして水中に注ぐ。生成物をEtOAcに抽出する(2×)。混ぜ合わせた有機物を乾燥させ(MgSO_4)、ろ過かつ濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(12gのシリカゲル, 0~5%の $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)で精製して表題化合物(40mg, 17%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 465.20 (M^++1)

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

1-*tert*-ブチル-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール。LCMS (ESMS): m/z 463.20 (M^++1)

【0147】

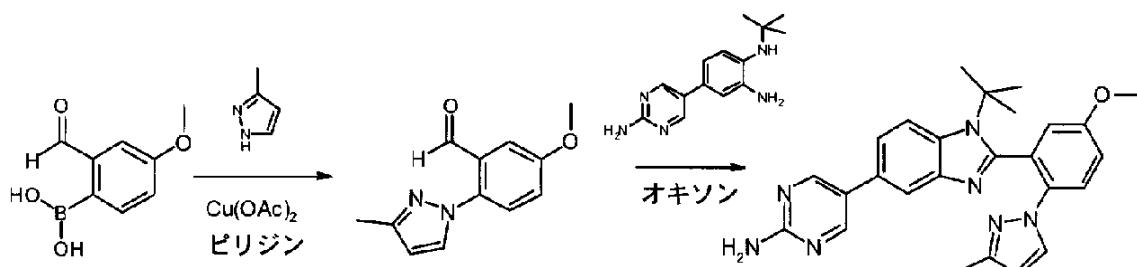
【化62】



【0148】

実施例25: 5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン 10

【化63】



【0149】

20

CH_2Cl_2 (30mL)とDMF(15mL)中の2-ホルミル-4-メトキシフェニルボロン酸(2.5g, 13.89mmol)の溶液に3-メチル-1H-ピラゾール(0.80g, 9.72mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (3.78g, 20.84mmol)、ピリジン(2.27mL, 27.78mmol)及び分子ふるい(2.5g)を室温で加える。混合物を同温度で5日間蓋を緩めた状態で攪拌する。混合物を珪藻土のショートパッドでろ過し、固体を CH_2Cl_2 で洗浄する。混ぜ合わせたろ液を濃縮し、残留残渣を水と酢酸エチルで希釈する。層を分け、水相をEtOAc(3×)で抽出する。混ぜ合わせた有機物を乾燥させ(MgSO_4)、ろ過し、濃縮する。残留残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 0~15%のEtOAc/ヘプタン)で精製して5-メトキシ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド(90mg, 3%)を得る。

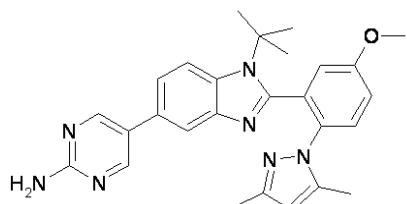
DMF(3mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(100mg, 0.38mmol)の溶液に5-メトキシ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド(90mg, 0.42mmol)を室温で加える。 H_2O (1mL)中のオキソ(230mg, 0.38mmol)を加えて溶液を同温度で12時間攪拌する。反応を水(25mL)とチオ硫酸ナトリウム(飽和, 20mL)に注ぐ。生成物をEtOAcに抽出(3×)、混ぜ合わせた有機物を次に乾燥させ(MgSO_4)、ろ過し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 0~8%のMeOH/ CH_2Cl_2)で精製して表題化合物(65mg, 38%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 454.20 (M^++1)

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-5-メトキシ-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 468.20 (M^++1) 40

【0150】

【化64】

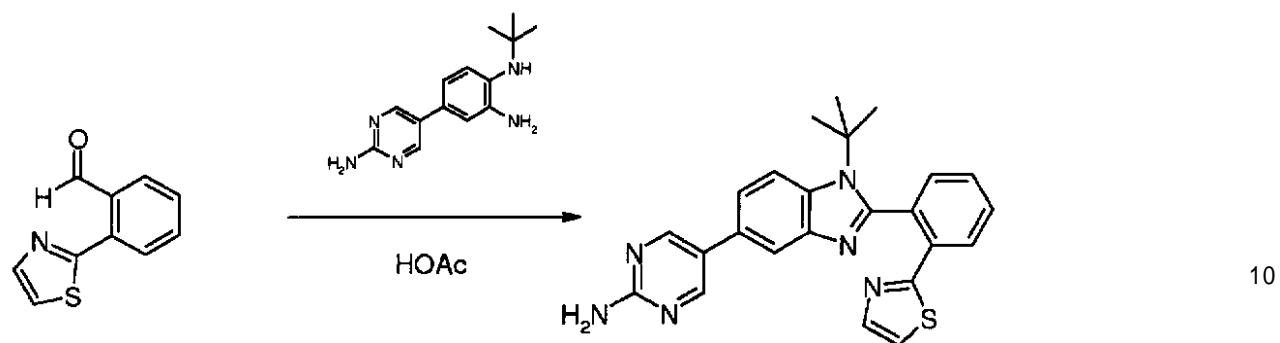


【0151】

実施例26: 5-[1-tert-ブチル-2-(2-チアゾール-2-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾー

50

ル-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン
【化65】



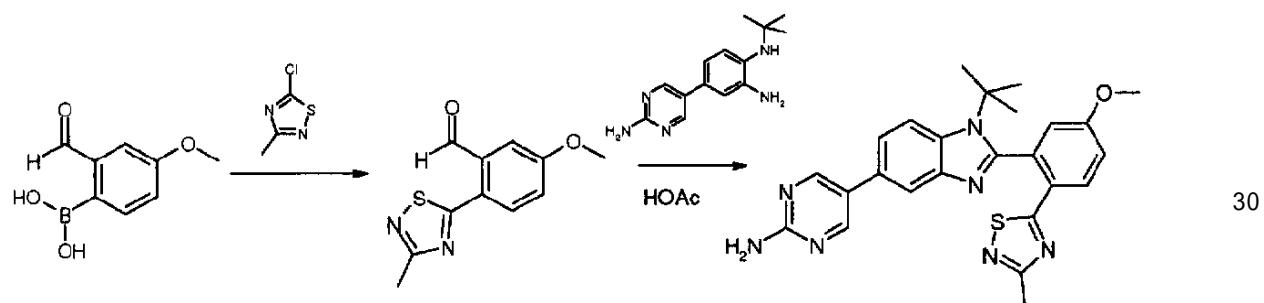
【0152】

酢酸(5mL)中の2-チアゾール-2-イル-ベンズアルデヒド(100mg, 0.53mmol)と4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(120mg, 0.45mmol)の溶液を50℃に12時間温めてから80℃で60時間温める。この時間後に反応を室温に冷まして水及びNaHCO₃(饱和)に注ぐ。生成物をEtOAcに抽出し(3×)、混ぜ合わせた有機物を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(12gのシリカゲル, 0~5%のMeOH/CH₂Cl₂)で精製して表題化合物(30mg, 16%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 427.20 (M⁺+1)

【0153】

実施例27: 5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化66】



【0154】

マイクロ波バイアル内で2-ホルミル-4-メトキシフェニルボロン酸(432mg, 2.40mmol)、5-クロロ-3-メチル-1,2,4-チアジアゾール(270mg, 2.00mmol)、酢酸カリウム(390mg, 4.00mmol)、及びビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)-ジクロロパラジウム(II)(283mg, 0.40mmol)を1,4-ジオキサン(6mL)と水(0.50mL)中で混ぜ合わせる。反応バイアルを密封し、100℃で20時間攪拌する。反応混合物を周囲温度に冷まして水中に注ぎ、EtOAc(3×)で抽出する。混ぜ合わせた有機物を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(12gのシリカゲル, 5~40%のEtOAc/ヘプタン)で精製して5-メトキシ-2-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-ベンズアルデヒドを得、さらに精製せずに使用する。

酢酸(5mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(110mg, 0.43mmol)と5-メトキシ-2-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-ベンズアルデヒド(100mg, 0.43mmol)の溶液を50℃に12時間温めてから80℃で60時間温める。反応混合物を室温に冷まして水とNaHCO₃(饱和)に注ぐ。生成物をEtOAcに抽出し(3×)、混ぜ合わせた有機物を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(12gのシリカゲル, 0~5%のMeOH/CH₂Cl₂)で精製して表題化合物を得る(40mg, 20%)。LCMS (ESMS): m/z 472.20 (M⁺+1)

10

20

30

40

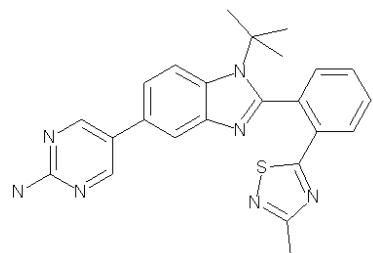
50

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 442.20 (M⁺+1)

【0155】

【化67】

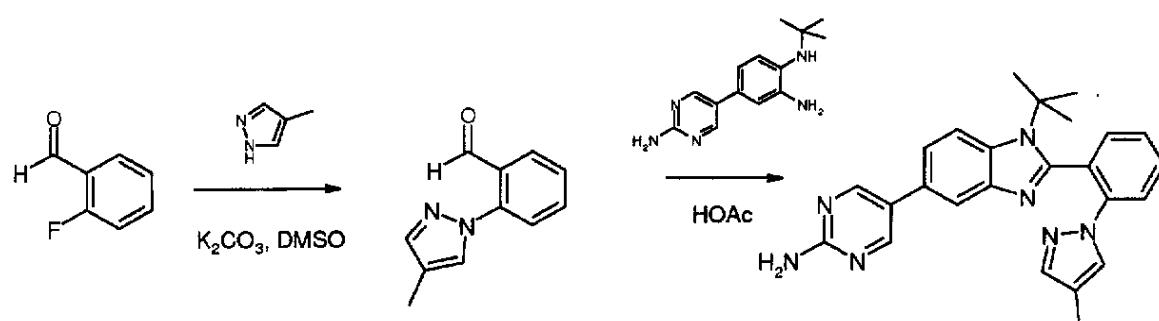


10

【0156】

実施例28: 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(4-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化68】



20

【0157】

2-フルオロベンズアルデヒド(250mg, 2.01mmol)、4-メチル-1H-ピラゾール(260mg, 3.17mmol)及び炭酸カリウム(820mg, 5.93mmol)をDMSO(15mL)中で混ぜ合わせて100℃に18時間加熱する。反応混合物を室温に冷まし、炭酸カリウムをろ過で除去する。固体をEtOAcで洗浄し、混ぜ合わせたろ液を水中に注ぐ。層を分け、水相をEtOAc(1×)で抽出する。混ぜ合わせた有機物を水と食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(12gのシリカゲル, 0~15%のEtOAc/ヘプタン)で精製して2-(4-メチル-ピラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドを得る。

30

酢酸(5mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(180mg, 0.70mmol)と2-(4-メチル-ピラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒド(130mg, 0.70mmol)の溶液を100℃に16時間温めてから室温に冷ましてNaHCO₃(飽和)で中和する。生成物をEtOAcに抽出し(3×)、混ぜ合わせた有機物を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(12gのシリカゲル, 0~5%のMeOH/CH₂Cl₂)で精製して表題化合物を得る(105mg, 35%)。LCMS (ESMS): m/z 424.20 (M⁺+1)

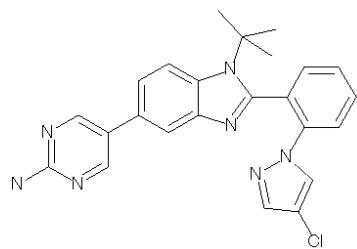
40

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(4-クロロ-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 444.20 (M⁺+1)

【0158】

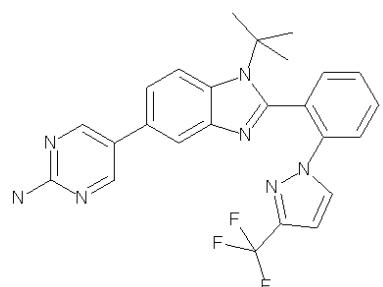
【化69】



【0159】

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 478.20 (M^++1)

【化70】



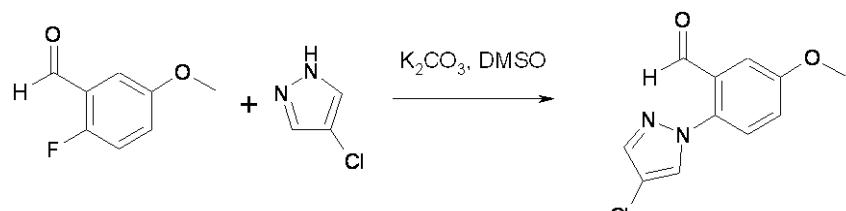
10

20

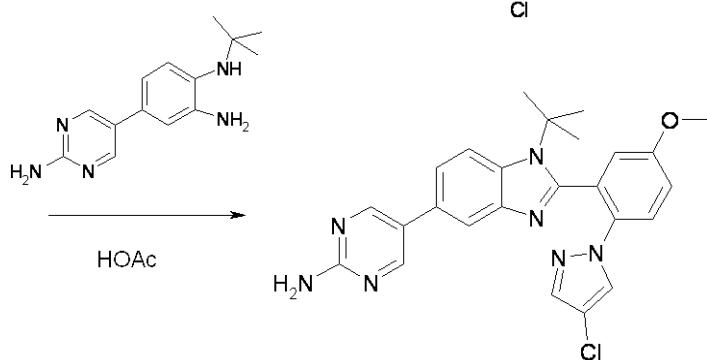
【0160】

実施例29: 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(4-クロロ-ピラゾール-1-イル)-5-メトキシ-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化71】



30



40

【0161】

DMSO(13mL)中の2-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド(450mg, 2.92mmol)の溶液に4-クロロ-1H-ピラゾール(450mg, 4.39mmol)及び K_2CO_3 (810mg, 5.84mmol)を室温で加える。溶液を100℃に1.5時間加熱する。溶液を冷まし、 H_2O (150mL)で希釈し、EtOAc(3×)で抽出する。混ぜ合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてヘプタン中5~25%のEtOAcを用いて精製して2-(4-クロロ-ピラゾール-1-イル)-5-メトキシ-ベンズアルデヒドを得、さらに精製せずに使用する。

酢酸(5mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(180mg, 0.70mmol)及び2-(4-クロロ-ピラゾール-1-イル)-5-メトキシ-ベンズアルデヒド(270mg, 1.14mmol)の溶液を100℃に16時間温めてから室温に冷まして $NaHCO_3$ (飽和)で中和

50

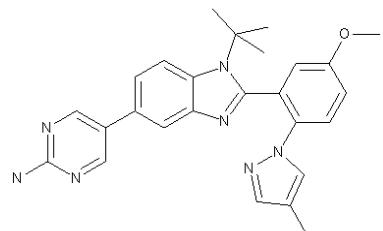
する。生成物をEtOAcに抽出し(3×)、混ぜ合わせた有機物を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(12gのシリカゲル, 0~5%のMeOH/CH₂Cl₂)、次に逆相HPLC(20~100%のCH₃CN/H₂O、各溶媒は0.1%のTFAを含む)で精製して表題化合物(90mg, 27%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 474.20 (M⁺+1)

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(4-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 454.20 (M⁺+1)

【0162】

【化72】

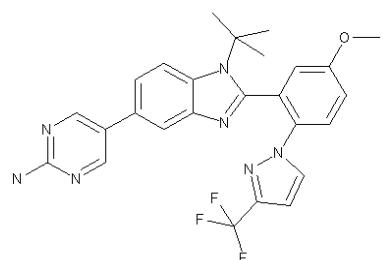


10

【0163】

5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 508.20 (M⁺+1)

【化73】



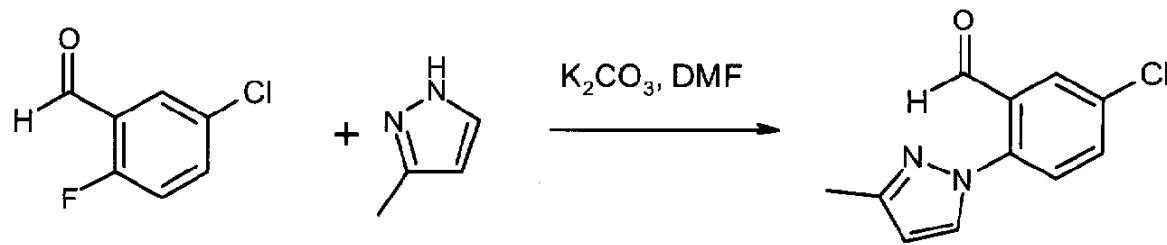
20

【0164】

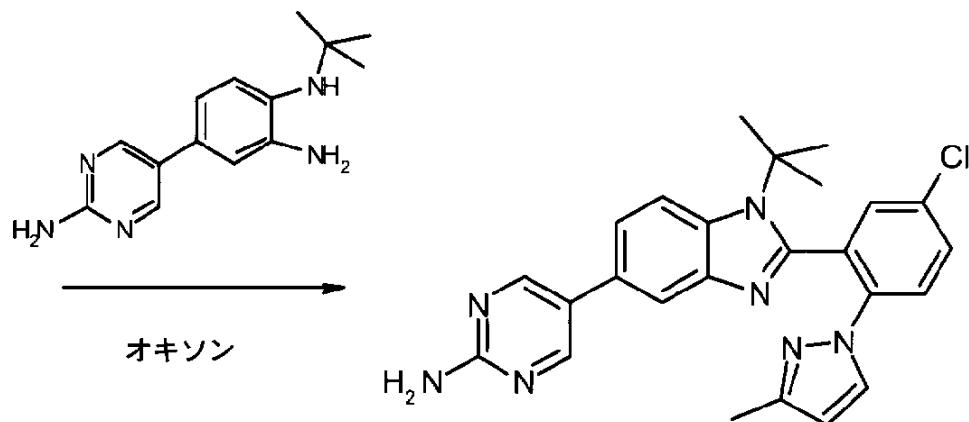
実施例30: 5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

30

【化74】



10



20

【0165】

5-クロロ-2-フルオロ-ベンズアルデヒド(1.0g, 6.31mmol)、3-メチル-1H-ピラゾール(0.78g, 9.46mmol)及び炭酸カリウム(1.74g, 12.61mmol)をDMF(30mL)中で混ぜ合わせ、50℃に7時間温めてから70℃に温めて12時間攪拌する。この時間後、反応を110℃に温めて18時間攪拌してから室温に冷まし、精製せずにLC-MSで約50%の生成物を使用する。

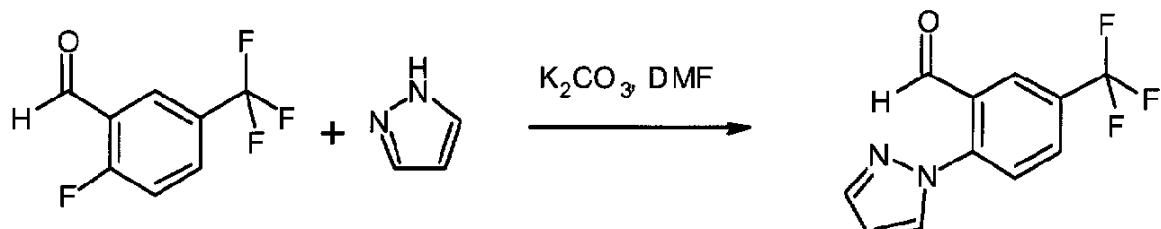
上記反応から一定分量10mLの5-クロロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドをろ過する(DMF中、LC-MSで50%の純度、純度に基づいて計算した質量は235mg, 1.10mmolである)。この粗製アルデヒドを4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(200mg, 0.78mmol)で処理する。オキソン(478mg, 0.78mmol)を水溶液(2mL)として加える。結果として生じる混合物を60℃に2時間温めて室温に冷ます。反応混合物を水中に注ぎ、EtOAc(3×)で抽出する。混ぜ合わせた有機物を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(12gのシリカゲル, 0~6%のMeOH/CH₂Cl₂)、次に質量誘発(mass triggered)HPLC(CH₃CN/H₂O)で精製して表題化合物(45mg, 13%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 458.20 (M⁺+1)

30

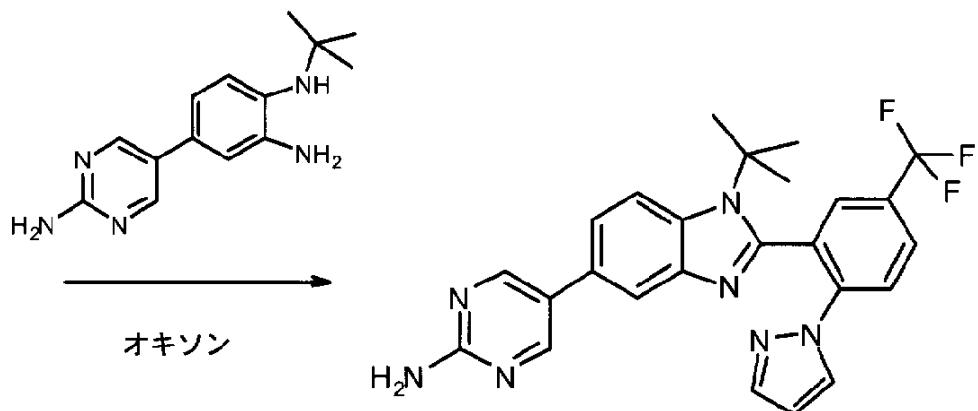
【0166】

実施例31: 5-[1-tert-ブチル-2-(2-ピラゾール-1-イル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

【化 7 5】



10



20

(0 1 6 7)

2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンズアルデヒド(470mg, 2.45mmol)、1H-ピラゾール(250mg, 3.67mmol)及び炭酸カリウム(680mg, 4.89mmol)をDMF(18mL)中で混ぜ合わせ、50℃に7時間温めてから70℃に温めて12時間攪拌する。反応を室温に冷まし、精製せずにLC-MSで約50%の生成物を使用する。

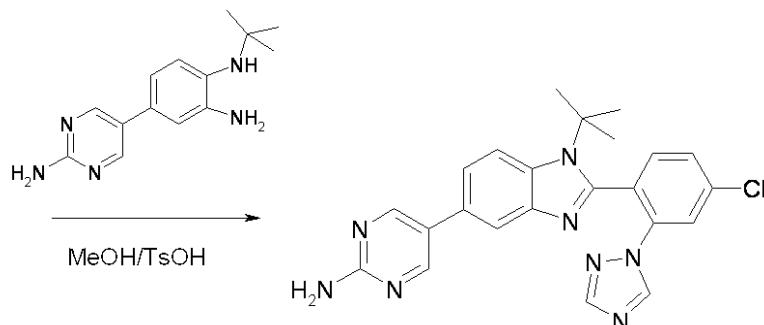
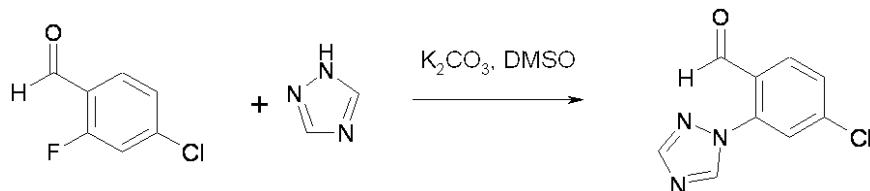
上記反応から一定分量6mLの2-ピラゾール-1-イル-5-トリフルオロメチル-ベンズアルデヒドをろ過する(DMF中、LC-MSで50%の純度、純度に基づいて計算した質量は98mg, 0.41mmolである)。この粗製アルデヒドを4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(100mg, 0.39mmol)で処理する。オキソソ(239mg, 0.39mmol)を水溶液(1mL)として加える。結果として生じる混合物を60℃に2時間温めて室温に冷まし、水中に注ぎ、EtOAc(3×)で抽出する。混ぜ合わせた有機物を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(12gのシリカゲル, 0~6%のMeOH/CH₂Cl₂)、次に質量誘発HPLC(CH₃CN/H₂O)で精製して表題化合物(40mg, 22%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 478.20 (M⁺+1)

30

【 0 1 6 8 】

実施例32：5-[1-tert-ブチル-2-(4-クロロ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

【化76】



10

【0169】

マイクロ波反応容器内で4-クロロ-2-フルオロ-ベンズアルデヒド(200mg, 1.26mmol)、1H-1,2,4-トリアゾール(113mg, 1.64mmol)及び炭酸カリウム(350mg, 2.52mmol)をDMSO(5mL)中で混ぜ合わせ、マイクロ波内で80℃に5分間温める。反応混合物を室温に冷まし、水中に注いでEtOAc(3×)で抽出する。混ぜ合わせた有機物を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過かつ濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(12gのシリカゲル, 0~3%のMeOH/CH₂Cl₂)で精製して4-クロロ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-ベンズアルデヒドを得、さらに精製せずに使用する。

4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N1-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(185mg, 0.72mmol)と4-クロロ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-ベンズアルデヒド(150mg, 0.72mmol)をメタノール(5mL)中で混ぜ合わせて65℃に温める。18時間後、触媒TsOHを加えて65℃で48時間加熱を続ける。反応混合物を室温に冷まして濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(12gのシリカゲル, 0~10%のMeOH/CH₂Cl₂)で精製する。生成物含有フラクションを混ぜ合わせて濃縮する。残渣をアセトニトリルで希釈し、結果として生じる固体生成物をろ過で収集する(55mg, 17%)。LCMS (ESMS): m/z 445.20 (M⁺+1)

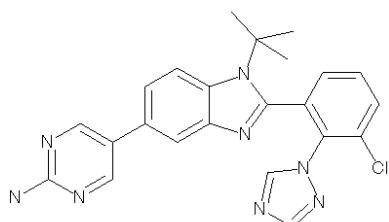
20

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-[1-tert-ブチル-2-(3-クロロ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 445.20 (M⁺+1)

【0170】

【化77】



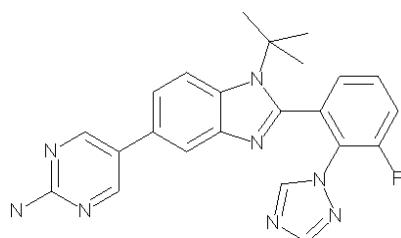
30

【0171】

5-[1-tert-ブチル-2-(3-フルオロ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 429.20 (M⁺+1)

40

【化78】

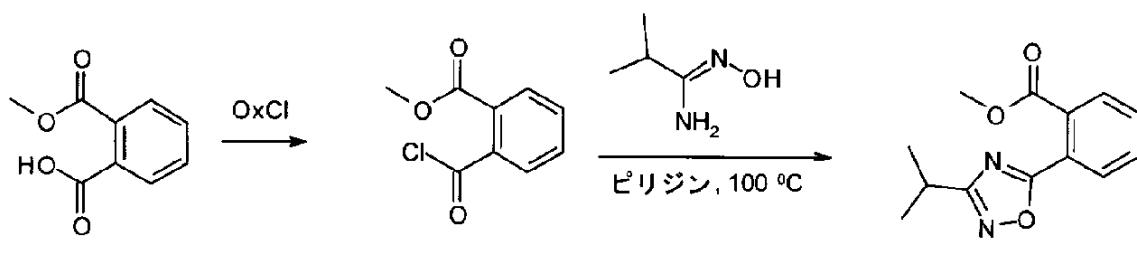


【0172】

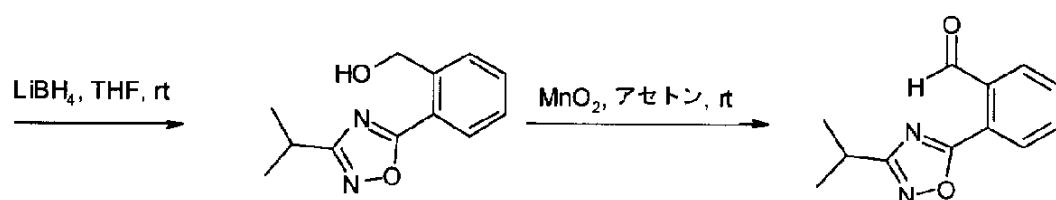
実施例33: 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

10

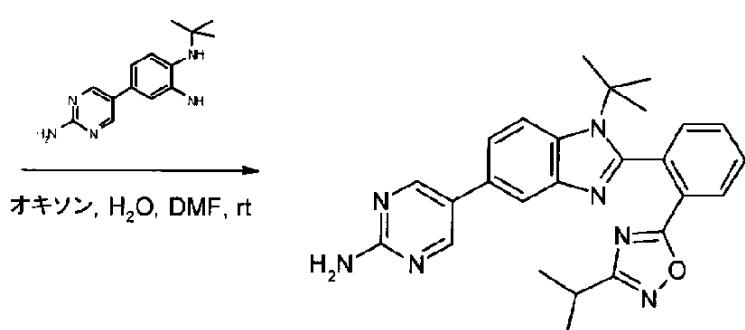
【化79】



20



30



【0173】

フタル酸モノメチルエステル(1.0g, 5.55mmol)に塩化オキサリル(5.0mL)を加える。反応混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣(1.10g, 100%)をさらに精製せずに合成の次工程で使用する。

40

ピリジン(5.0mL)中の2-クロロカルボニル-安息香酸メチルエステル(1.10g, 5.55mmol)の溶液にN-ヒドロキシ-イソブチルアミジン(570mg, 5.58mmol)を加える。反応混合物を100に16時間加熱する。反応混合物を室温に冷まし、EtOAc(100mL)で希釈し、H2O(75mL × 2)で洗浄する。有機層をNa2SO4で乾燥させ、ろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてヘプタン中35%のEtOAcを用いて精製して2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-安息香酸イソプロピルエステル(1.03g, 75%)を得る。

THF(25.0mL)中の2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-安息香酸イソプロピルエステル(1.0g, 4.06mmol)の溶液にTHF中2MのLiBH4溶液(2.5mL, 5.0mmol)を加える。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、さらにTHF中2MのLiBH4(2.5mL, 5.0mmol)を加える。反応

50

混合物を室温でさらに16時間攪拌してから1M HCl水溶液(50mL)でクエンチする。クエンチされた反応混合物をEtOAc(50mL×2)で抽出し、混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてヘプタン中35%のEtOAcを用いて精製して[2-(3-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-メタノール(373mg, 42%)を得る。

CH₂Cl₂(5.0mL)中の[2-(3-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-メタノール(373mg, 1.71mmol)の溶液にMnO₂(300mg, 3.45mmol)を加える。反応混合物を室温で48時間攪拌し、珪藻土でろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてヘプタン中30%のEtOAcを用いて2-(3-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ベンズアルデヒド(139mg, 37%)を得る。 10

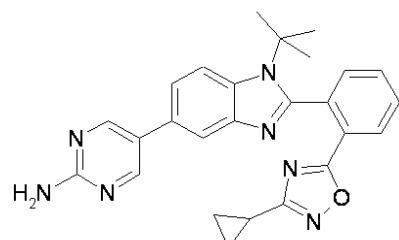
DMF(5.0mL)中4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(135mg, 0.53mmol)と2-(3-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ベンズアルデヒド(139mg, 0.64mmol)の混合物にH₂O(2.0mL)中のオキソン(325mg, 0.53mmol)を加える。反応混合物を室温で1時間攪拌してからチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液(25mL)でクエンチする。クエンチされた反応混合物をEtOAc(25mL×2)で抽出し、混ぜ合わせた有機層をH₂O(50mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中3.5%のMeOHを用いて精製して表題化合物(105mg, 44%)を白色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 454.20 (M⁺+1)

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 452.20 (M⁺+1) 20

【0174】

【化80】

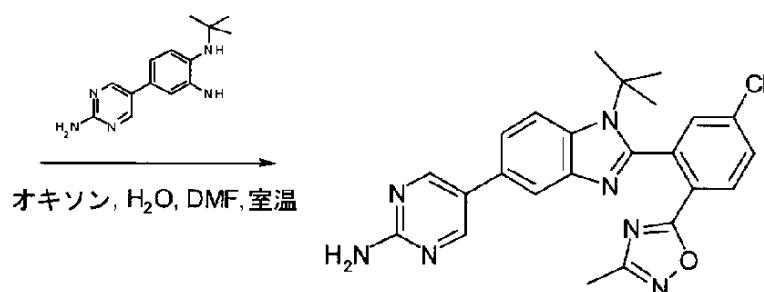
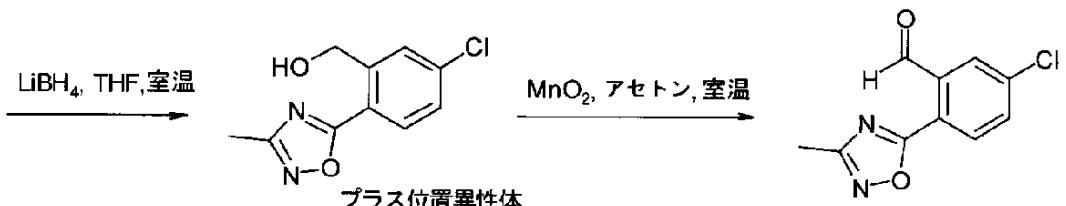
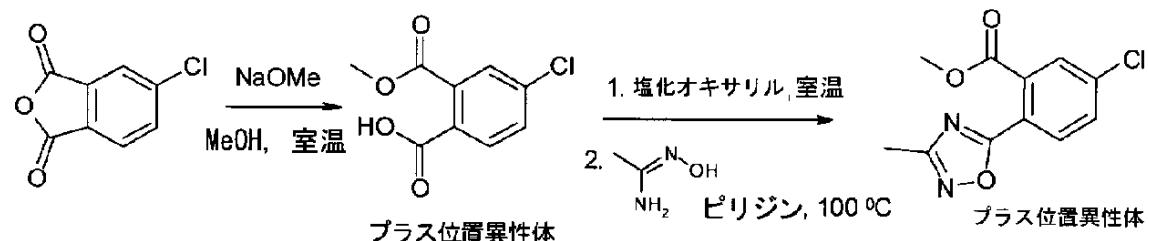


30

【0175】

実施例34: 5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化 8 1】



【0176】

ナトリウム(1.3g, 56.5mmol)を15分かけてゆっくりMeOH(35mL)に添加する。反応混合物を30分間攪拌する。生じたMeOH中のNaOMe溶液に5-クロロ-1,3-ジオノン(5.0g, 27.39mmol)を加える。反応混合物を室温で72時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、結果として生じる残渣を引き続き1M HCl水溶液(100mL)でクエンチする。クエンチされた反応混合物をEtOAc(75mL×3)で抽出し、混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中7.5%のMeOHを用いて精製して、4-クロロ-2-メチルエステルに加えて位置異性体の混合物(4.5g)を得る。

CH₂Cl₂(20mL)中の不純4-クロロ-2-メチルエステル混合物(2.0g)に塩化オキサリル(5.0mL)とDMF(1滴)を加える。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮する。ピリジン(5.0mL)中のこの新たに生じた5-クロロ-2-クロロカルボニル-安息香酸メチルエステルにN-ヒドロキシ-アセトアミジン(700mg, 9.45mmol)を加える。反応混合物を100°Cで16時間加熱する。反応混合物を室温に冷まし、EtOAc(100mL)で希釈し、H₂O(75mL×2)で洗浄する。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてヘプタン中35%のEtOAcを用いて精製して5-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-安息香酸メチルエステルに加えて位置異性体の不純混合物(900mg)を得る。

THF(10.0mL)中の不純5-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-安息香酸メチルエステル混合物(900mg)にTHF中2MのLiBH₄溶液(3.6mL, 7.2mmol)を加える。反応混合物を室温で16時間攪拌してから1M HCl水溶液(50mL)でクエンチする。クエンチされた反応混合物をEtOAc(50mL×2)で抽出し、混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてヘプタン中35%のEtOAcを用いて精製して[5-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-メタノール(78mg)と位置異性体[4-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-メタノール(60mg)を得る。

10

20

30

40

50

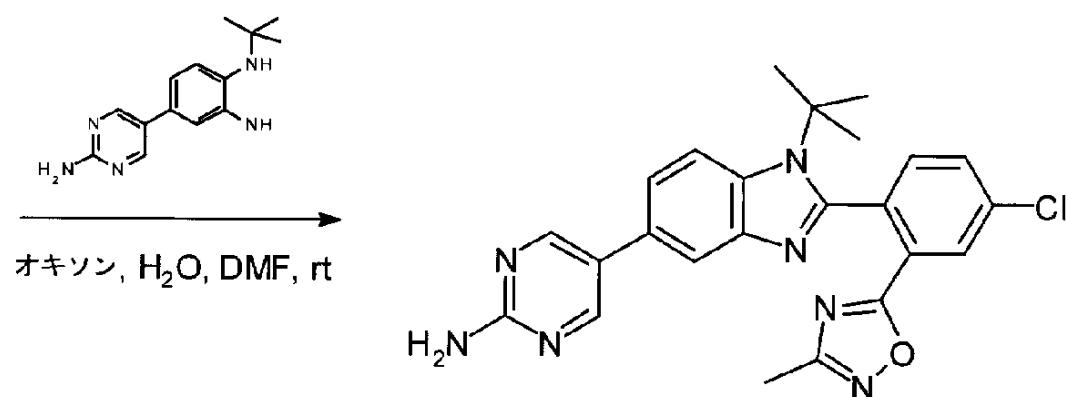
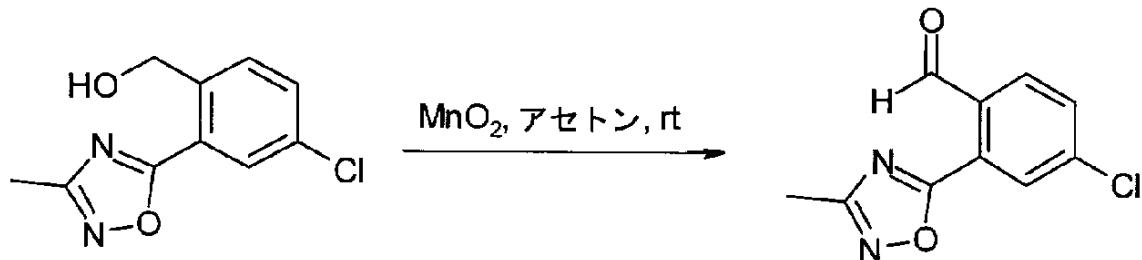
CH_2Cl_2 (5.0mL)中の[5-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-メタノール(78mg,0.35mmol)の溶液に MnO_2 (125mg,1.22mmol)を加える。反応混合物を室温で16時間攪拌し、珪藻土でろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてヘプタン中40%のEtOAcを用いて精製して5-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ベンズアルデヒド(27mg,35%)を得る。

DMF(5.0mL)中4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N1-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(25mg,0.10mmol)と5-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ベンズアルデヒド(27mg,0.12mmol)の混合物に H_2O (2.0mL)中のオキソ(60mg,0.10mmol)を加える。反応混合物を室温で1.5時間攪拌してからチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液(25mL)でクエンチする。クエンチされた反応混合物をEtOAc(25mL×2)で抽出し、混ぜ合わせた有機層を H_2O (50mL×2)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液として CH_2Cl_2 中5%のMeOHを用いて精製して表題化合物(30mg,45%)を白色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 460.20 (M^++1)

【0177】

実施例35: 5-{1-tert-ブチル-2-[4-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化82】



【0178】

CH_2Cl_2 (5.0mL)中の[4-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-メタノール(60mg,0.27mmol)(実施例34参照)の溶液に MnO_2 (100mg,0.98mmol)を加える。反応混合物を室温で16時間攪拌し、珪藻土でろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてヘプタン中40%のEtOAcを用いて精製して4-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ベンズアルデヒド(10mg,17%)を得る。

DMF(5.0mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N1-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(11mg,0.043mmol)と4-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ベンズアルデヒド(10mg,0.045mmol)の混合物に H_2O (2.0mL)中のオキソ(27mg,0.044mmol)を加える。反応混合物を室温で1.5時間攪拌してからチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液(25mL)でクエンチする。クエンチされた反応混合物をEtOAc(25mL×2)で抽出し、混ぜ合わせた有機層

10

20

30

40

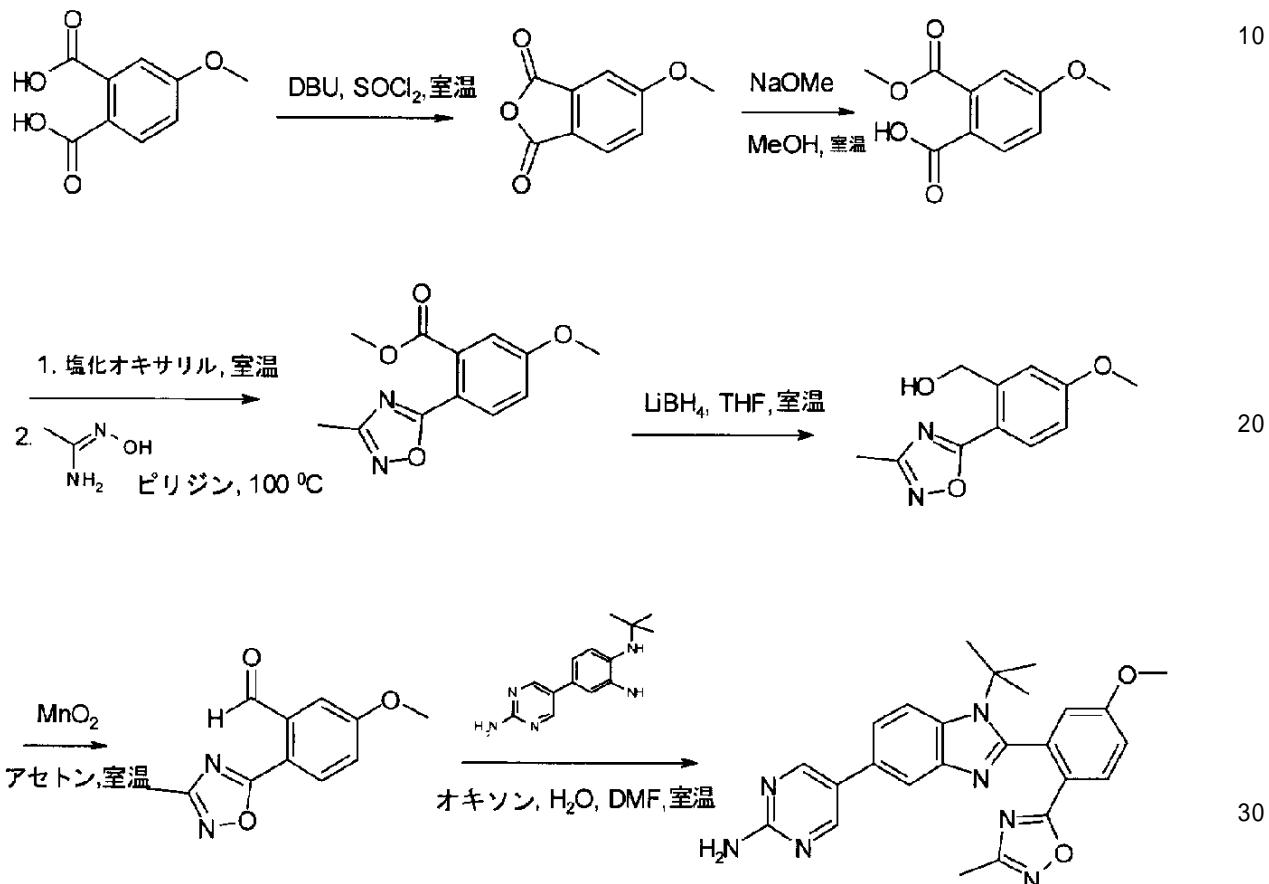
50

をH₂O(50mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中10%のMeOHを用いて精製して表題化合物(10mg, 50%)を白色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 460.20 (M⁺1)

【0179】

実施例36: 5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化83】



【0180】

CH₂Cl₂(15mL)中4-メトキシ-フタル酸(1.8g, 9.18mmol)、塩化チオニル(1.4mL, 19.79mmol)の混合物にDABCO(1.1g, 9.81mmol)を加える。反応混合物を室温で2時間攪拌する。反応混合物をCH₂Cl₂(100mL)で希釈し、H₂O(75mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を減圧下で濃縮して5-メトキシ-イソベンゾフラン-1,3-ジオン(950mg, 58%)を得る。

5-メトキシ-イソベンゾフラン-1,3-ジオン(950mg, 5.33mmol)の混合物にMeOH中0.5MのNaOMe(16mL, 18mmol)を加える。反応混合物を室温で16時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、結果として生じる残渣を引き続き1M HCl水溶液(100mL)でクエンチする。クエンチされた反応混合物をEtOAc(100mL×2)で抽出し、混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を減圧下で濃縮して粗製4-メトキシ-フタル酸2-メチルエステルを得る(850mg)。

CH₂Cl₂(25mL)中の粗製4-メトキシ-フタル酸2-メチルエステル(850mg)の混合物に塩化オキサリル(3.0mL)とDMF(1滴)を加える。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮する。ピリジン(5.0mL)中のこの新たに生じた5-クロロ-2-クロロカルボニル-安息香酸メチルエステルにN-ヒドロキシ-アセトアミジン(350mg, 4.72mmol)を加える。反応混合物を100度で16時間攪拌する。反応混合物を室温に冷まし、EtOAc(100mL)で希釈し、H₂O(75mL×2)で洗浄する。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてヘプタン中35%のEtOAcを用い

40

50

て精製して5-メトキシ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-安息香酸メチルエステル(600mg,60%)を得る。

THF(10.0mL)中の5-メトキシ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-安息香酸メチルエステルの溶液にTHF中2MのLiBH₄溶液(2.5mL,5.0mmol)を加える。反応混合物を室温で16時間攪拌してから1M HCl水溶液(50mL)でクエンチする。クエンチされた反応混合物をEtOAc(50mL×2)で抽出し、混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてヘプタン中40%のEtOAcを用いて精製して5-メトキシ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-メタノール(173mg,33%)を得る。

【0181】

10

CH₂Cl₂(10.0mL)中の5-メトキシ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-メタノール(173mg,0.79mmol)の溶液にMnO₂(250mg,2.44mmol)を加える。反応混合物を室温で48時間攪拌し、珪藻土でろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてヘプタン中40%のEtOAcを用いて精製して5-メトキシ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ベンズアルデヒド(155mg,90%)を得る。

DMF(10.0mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(155mg,0.60mmol)と5-メトキシ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ベンズアルデヒド(155mg,0.60mmol)の混合物にH₂O(2.0mL)中のオキソン(155mg,0.71mmol)を加える。反応混合物を室温で1.5時間攪拌してからチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液(25mL)でクエンチする。クエンチされた反応混合物をEtOAc(25mL×2)で抽出し、混ぜ合わせた有機層をH₂O(50mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中5%のMeOHを用いて精製して表題化合物(25mg,9%)を白色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 456.20 (M⁺+1)

20

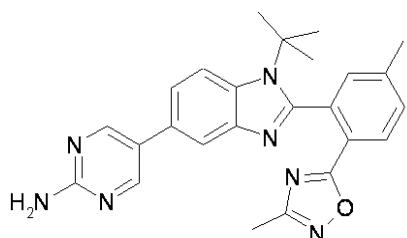
この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-{1-tert-ブチル-2-[5-メチル-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 440.20 (M⁺+1)

【0182】

30

【化84】

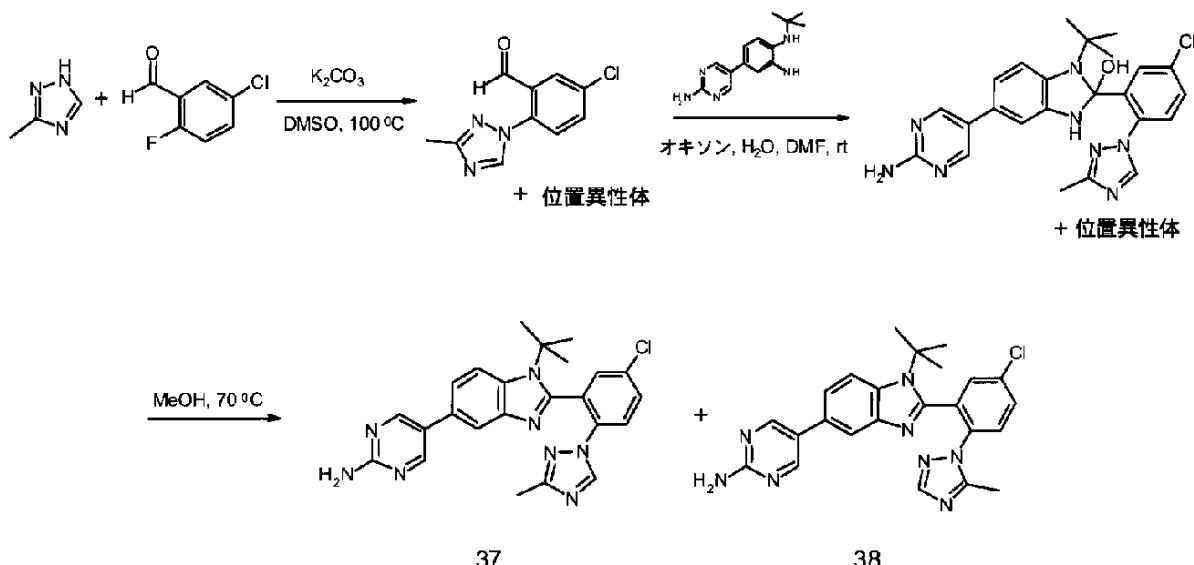


【0183】

実施例37: 5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン及び実施例38: 5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(5-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

40

【化 8 5】



〔 0 1 8 4 〕

DMSO(5.0mL)中の3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール(330mg,3.97mmol)、5-クロロ-2-フルオロ-ベンズアルデヒド(425mg,2.68mmol)の混合物にK₂CO₃(725mg,5.25mmol)を加える。反応混合物を100℃で2時間攪拌する。反応混合物を室温に冷まし、CH₂Cl₂(100mL)で希釈し、H₂O(75mL×2)で洗浄する。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてEtOAc中5%のMeOHを用いて精製して、5-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドに加えて位置異性体の不純混合物(270mg)を得る。

4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(270mg, 1.05mmol)と、5-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-ベンズアルデヒドに加えて位置異性体の不純混合物(270mg)とのDMF(15.0mL)中の混合物にH₂O(5.0mL)中のオキソソル(650mg, 1.06mmol)を加える。反応混合物を室温で1.5時間攪拌してからチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液(25mL)でクエンチする。クエンチされた反応混合物をEtOAc(25mL × 2)で抽出し、混ぜ合わせた有機層をH₂O(50mL × 2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中5%のMeOHを用いて精製して、5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オールに加えて位置異性体の不純混合物(25mg)を得る。

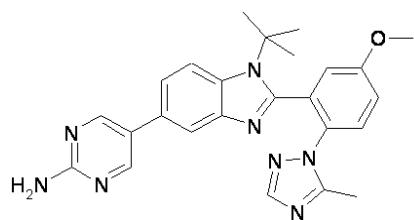
MeOH(25mL)中の5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-オールに加えて位置異性体の混合物(25mg)を70℃で16時間加熱する。反応混合物を室温に冷まして減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中5%のMeOHを用いて精製した後、さらにHPLC C-18カラムで溶離液としてH₂O(0.1%TFA)中のCH₃CN(0.1%TFA)を用いて精製して5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン(実施例37)(9mg,37%)を白色固体 LCMS (ESMS): m/z 459.20 (M⁺+1)として、及び5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(5-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン(実施例38)(6mg,25%)を白色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 459.20 (M⁺+1)

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(5-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 455.20 (M⁺+1)

【0185】

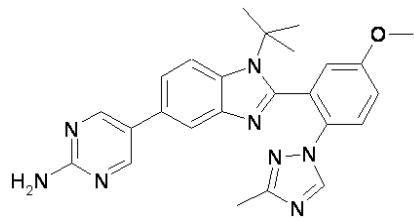
【化86】



【0186】

5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 455.20 (M⁺+1) 10

【化87】

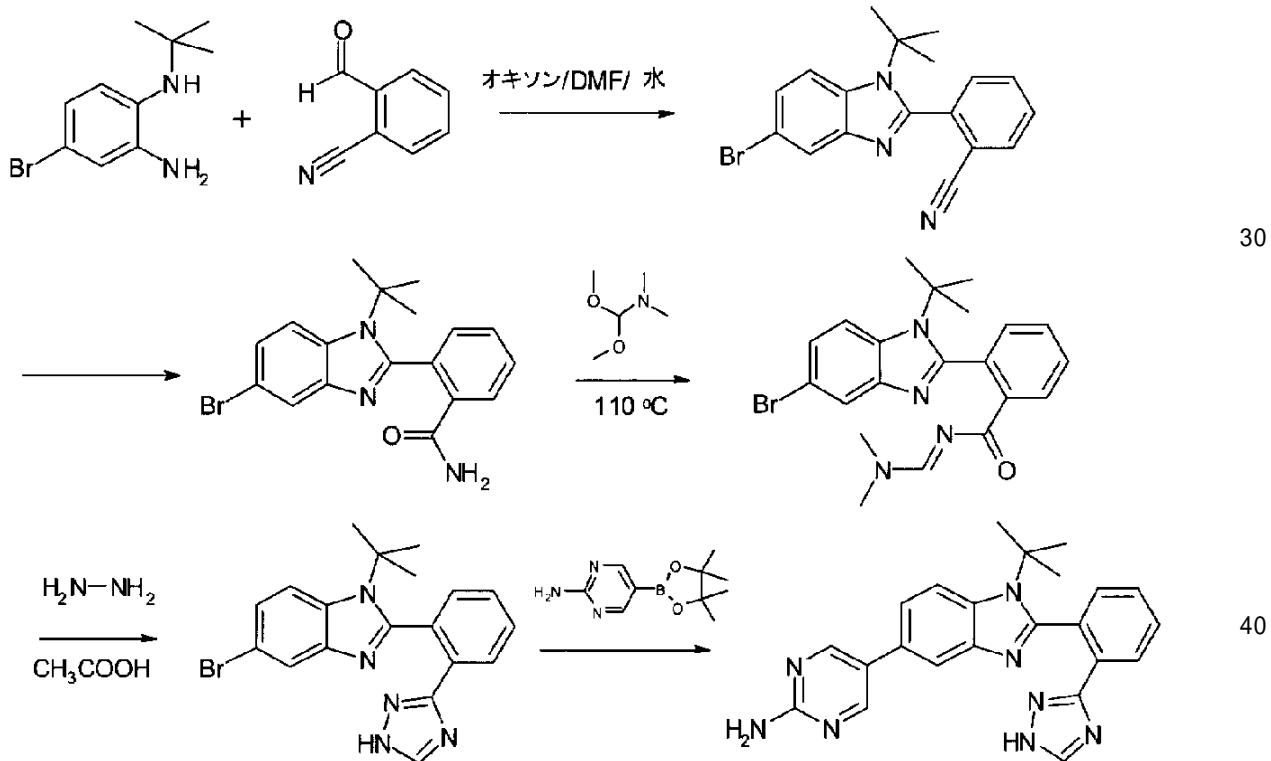


【0187】

20

実施例39: 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化88】



【0188】

丸底フラスコにDMF(20mL)と水(7mL)中の4-ブロモ-N-1-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(2g, 8.23mmol)を加えた後、2-シアノベンズアルデヒド(1.186g, 9.044mmol)及びオキソソル(5.06g, 8.23mmol)を添加する。反応混合物を室温で2時間攪拌する。飽和チオ硫酸ナトリウムを反応混合物に加える。反応混合物をEtOAcで希釈する。有機層を分離し、水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルカラム上に 50

装填する。カラムを0~50%のEtOAc/ヘキサンで溶出する。生成物フラクションを収集し、濃縮して2-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンゾニトリル(281mg, 78%)を明褐色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 354.44, 356.30 (M⁺+1)

丸底フラスコにMeOH(40mL)中の2-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンゾニトリル(1800mg, 5.08mmol)を加えた後、水酸化アンモニウム(20mL)及び過酸化水素(10mL)(水中30%)を添加する。反応混合物を室温で3時間攪拌する。反応混合物を真空中で濃縮する。残渣をEtOAcで希釈し、水、次いで食塩水で洗浄し、Na₂SO₄下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルカラム上に装填する。カラムを0~4%のMeOH/CH₂Cl₂で溶出する。生成物フラクションを収集し、濃縮して2-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンズアミド(1590mg, 84%)を明褐色固体として得る。LC 10 MS (ESMS): m/z 372.46, 374.35 (M⁺+1)

丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(8mL)中の2-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンズアミド(400mg, 1.075mmol)を加える。反応混合物を110℃で3時間攪拌する。反応混合物を濃縮して全ての揮発性物質を除去して次工程に備える状態で2-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-[1-ジメチルアミノ-メタ-(E)-イリデン]-ベンズアミド(460mg, 100%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 427.68, 429.64 (M⁺+1)

丸底フラスコに氷酢酸(3mL)中の2-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-[1-ジメチルアミノ-メタ-(E)-イリデン]-ベンズアミド(230mg, 0.538mmol)を加えた後、ヒドラジン(水35%wt溶液)(2mL)を添加する。反応混合物を室温で2時間攪拌する。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルカラム上に装填する。カラムをMeOH中2MのNH₃O~4%/CH₂Cl₂で溶出する。生成物フラクションを収集し、濃縮して5-ブロモ-1-tert-ブチル-2-[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール(180mg, 84%)をオフホワイト固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 396.68, 398.64 (M⁺+1)

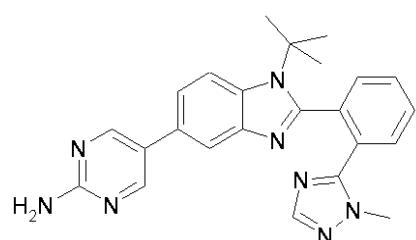
密封バイアルにDMF(3.5mL)中の5-ブロモ-1-tert-ブチル-2-[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール(80mg, 0.2mmol)を加えた後、2-アミノピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(49mg, 0.22mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(20mg, 0.028mmol)及び2MのNa₂CO₃水溶液(0.4mL, 0.8mmol)を加える。反応混合物をアルゴン下で100℃にて10時間加熱する。残渣をEtOAcで希釈し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルカラム上に装填する。カラムをMeOH中7MのNH₃O~8%/CH₂Cl₂で溶出する。生成物フラクションを収集し、濃縮して表題化合物(28mg, 34%)を青白い固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 411.80 (M⁺+1)

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 425.79 (M⁺+1)

【0189】

【化89】



【0190】

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2-エチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 439.74 (M⁺+1)

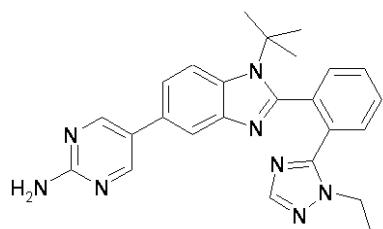
10

20

30

40

【化90】

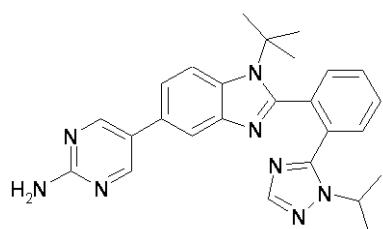


【0191】

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2-アミノピリド-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミン}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 453.77 ($M^+ + 1$) 10

【0192】

【化91】

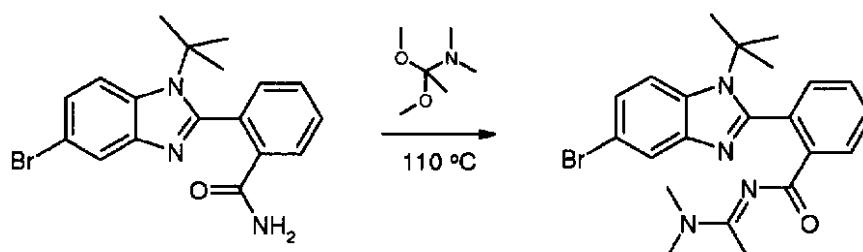


20

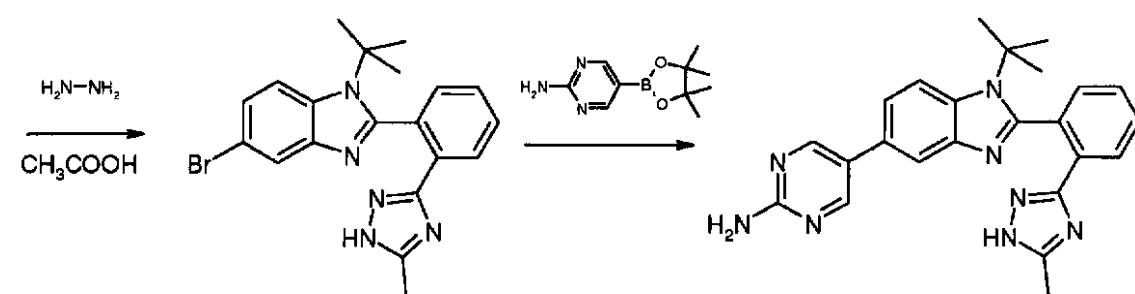
【0193】

実施例40: 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化92】



30



40

【0194】

丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(5mL)中2-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンズアミド(400mg, 1.075mmol)を加える。反応混合物を110 °Cで5時間攪拌する。反応混合物を濃縮して全ての揮発性物質を除去して2-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-[1-ジメチルアミノ-エタ-(E)-イリデン]-ベンズアミド(474mg, 100%)を次工程に備える状態で得る。LCMS (ESMS): m/z 441.71, 443.71 ($M^+ + 1$)

丸底フラスコに氷酢酸(3mL)中2-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-

50

イル)-N-[1-ジメチルアミノ-エタ-(E)-イリデン]-ベンズアミド(237mg, 0.537mmol)を加えた後、ヒドラジン(水中35%wt溶液)(2mL)を添加する。反応混合物を室温で2時間攪拌する。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルカラムに装填する。カラムをMeOH中2MのNH₃0~3% /CH₂Cl₂で溶出する。生成物フラクションを収集し、濃縮して5-プロモ-1-tert-ブチル-2-[2-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール(78mg, 35%)を明褐色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 410.68, 412.71 (M⁺+1)

密封バイアルにDMF(3mL)中5-プロモ-1-tert-ブチル-2-[2-(5-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール(78mg, 0.19mmol)を加えた後、2-アミノピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(50mg, 0.226mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(20mg, 0.028mmol)及び2M Na₂CO₃水溶液(0.4mL, 0.8mmol)を添加する。反応混合物をアルゴン下で100℃にて10時間加熱する。残渣をEtOAcで希釈し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄下で乾燥させ、ろ過し、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムに装填する。カラムをMeOH中7MのNH₃0~8% /CH₂Cl₂で溶出する。生成物フラクションを収集し、濃縮して表題化合物(20mg, 25%)をオフホワイト固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 425.79 (M⁺+1)

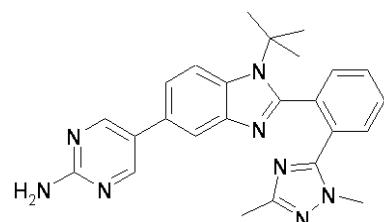
この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2,5-ジメチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 439.79 (M⁺+1)；及び

(5-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-フェニル}-3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-酢酸エチルエステル。

【0195】

【化93】



10

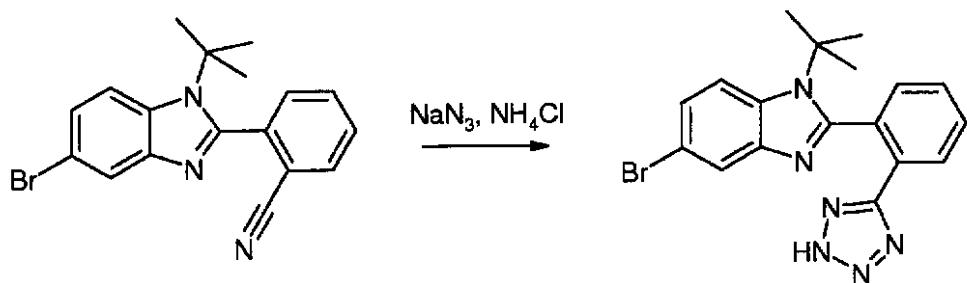
20

30

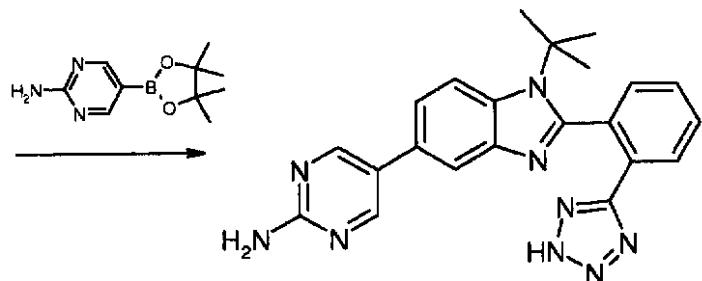
【0196】

実施例41: 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化94】



10



【0197】

丸底フラスコにDMF(3mL)中の2-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンゾニトリル(200mg, 0.565mmol)を加えた後、 NaN_3 (48mmol, 0.738mmol)及び NH_4Cl (39mg, 0.729mmol)を添加する。反応混合物を110℃で48時間攪拌する。反応混合物をEtOAc/水で希釈する。有機層を分離し、水、次いで食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過かつ濃縮して5-ブロモ-1-tert-ブチル-2-[2-(2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール(190mg, 85%)を固体生成物として得る。LCMS (ESMS): m/z 397.49, 399.40 (M^++1)

20

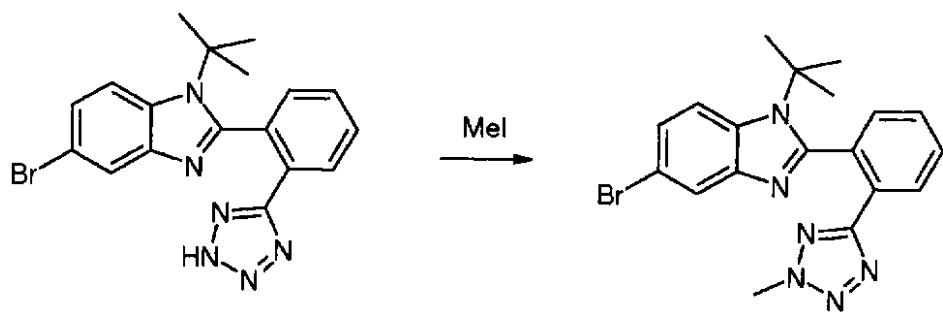
密封バイアルにDMF(5mL)中5-ブロモ-1-tert-ブチル-2-[2-(2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール(190mg, 0.478mmol)を加えた後、2-アミノピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(126mg, 0.57mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(55mg, 0.048mmol)及び2M Na_2CO_3 水溶液(1mL, 2mmol)を加える。反応混合物をアルゴン下で110℃で3時間加熱する。残渣をEtOAcで希釈し、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルカラム上に装填する。カラムをMeOH中7Mの $\text{NH}_3\text{O} \sim 20\%/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出する。生成物フラクションを収集し、濃縮して表題化合物(16mg, 8%)を明黄色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 412.67 (M^++1)

30

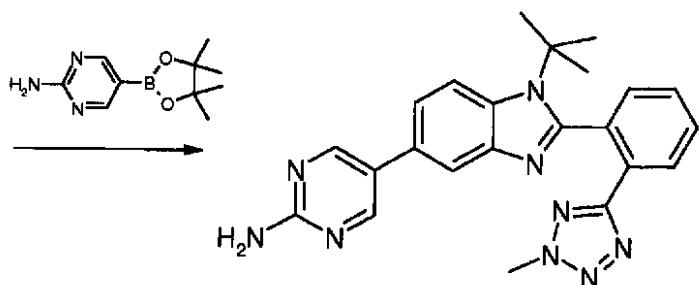
【0198】

実施例42: 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化95】



10



【0199】

バイアルにDMF(5mL)中5-ブロモ-1-tert-ブチル-2-[2-(2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール(158mg, 0.4mmol)を加えた後、ヨードエタン(114mg, 0.8mmol)及びK₂CO₃(110mg, 0.8mmol)を加える。反応混合物を室温で0.5時間攪拌する。反応混合物をEtOAcで希釈し、水、次いで食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルカラムに装填する。カラムを0~3%のMeOH/CH₂Cl₂で溶出する。生成物フラクションを収集し、濃縮して5-ブロモ-1-tert-ブチル-2-[2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール(62mg, 38%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 411.59, 413.47 (M⁺+1)

密封バイアルにDMF(3mL)中5-ブロモ-1-tert-ブチル-2-[2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール(55mg, 0.134mmol)を加えた後、2-アミノピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(35mg, 0.158mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(15mg, 0.013mmol)及び2M Na₂CO₃水溶液(0.3mL, 0.6mmol)を加える。反応混合物をアルゴン下で110℃にて6時間加熱する。残渣をEtOAcで希釈し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルカラム上に装填する。カラムをMeOH中7MのNH₃ 0~5%/CH₂Cl₂で溶出する。生成物フラクションを収集し、濃縮して表題化合物(36mg, 63%)をオフホワイト固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 426.70 (M⁺+1)

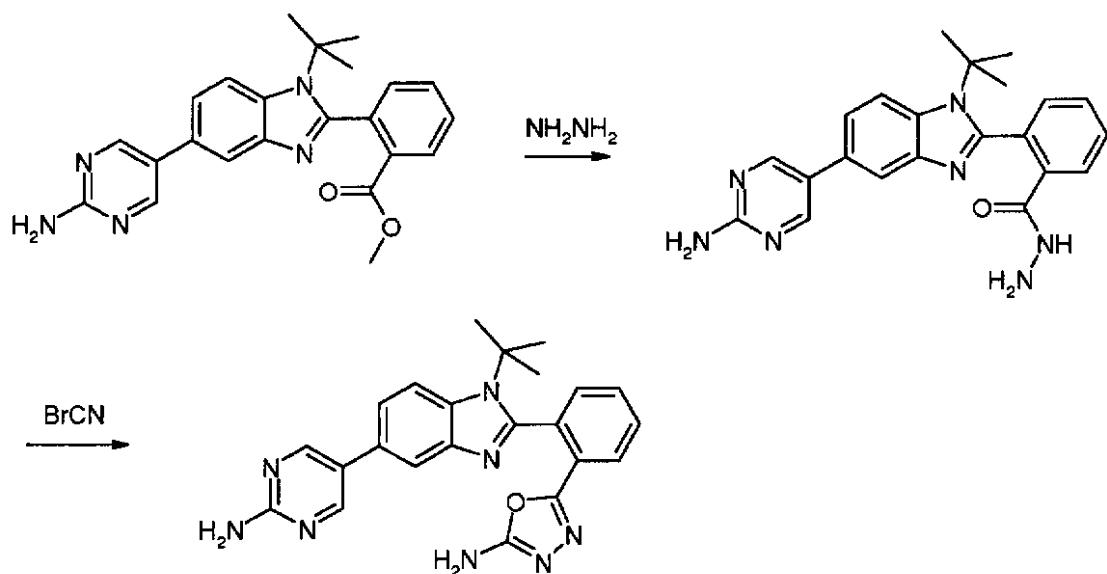
20

30

【0200】

実施例43: 5-{2-[2-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化96】



10

【0201】

バイアルにEtOH(5mL)中の2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-安息香酸メチルエステル(実施例16)(85mg, 0.212mmol)を加えた後、ヒドラジン(水中35wt%溶液)(1mL)を加える。反応混合物を80℃で5日間攪拌する。反応混合物を真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルカラムに装填する。カラムをMeOH中2MのNH₃ 0~10%/CH₂Cl₂で溶出する。生成物フラクションを収集し、濃縮して2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-安息香酸ヒドラジド(43mg, 51%)をオフホワイト固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 402.57 (M⁺+1)

20

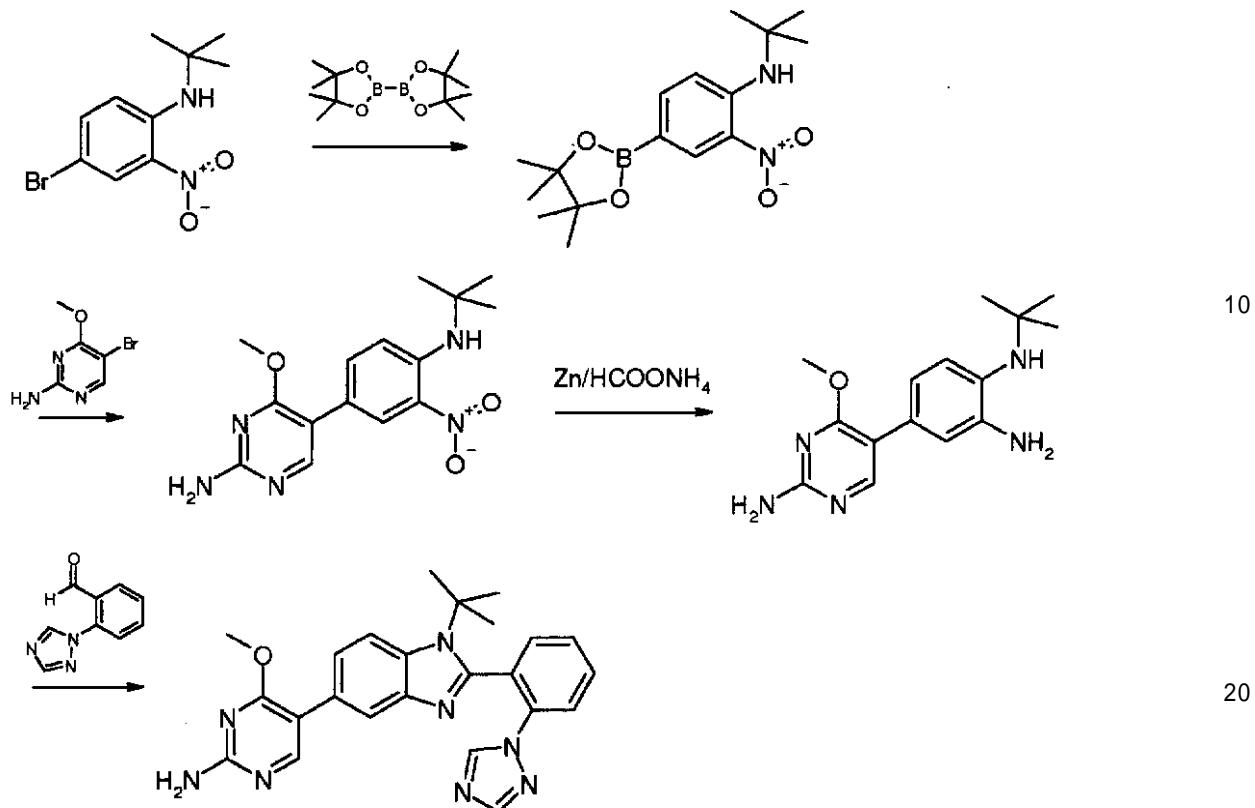
バイアルに1,4-ジオキサン(2mL)中の2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-安息香酸ヒドラジド(43mg, 0.107mmol)を加えた後、水(0.5mL)中のNaHCO₃(13mg, 0.155mmol)、次いで臭化シアン(13mg, 0.123mmol)を加える。反応混合物を室温で18時間攪拌する。反応混合物を真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルカラムに装填する。カラムをMeOH中2MのNH₃ 0~8%/CH₂Cl₂で溶出する。生成物フラクションを収集し、濃縮して表題化合物(30mg, 66%)をオフホワイト固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 427.76 (M⁺+1)

30

【0202】

実施例44: 5-[1-tert-ブチル-2-(2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-4-メトキシ-ピリミジン-2-イルアミン

【化97】



【0203】

高圧容器に1,4-ジオキサン(15mL)中の(4-ブロモ-2-ニトロ-フェニル)-tert-ブチル-アミン(500mg, 1.83mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(558mg, 2.2mmol)及びKOAc(720mg, 7.34mmol)を加える。溶液をアルゴンガスで5分間泡立たせた後、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)CH₂Cl₂(150mg, 0.18mmol)を加える。反応混合物を110℃で4時間攪拌する。反応混合物を珪藻土でろ過する。ろ液を真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルカラムに装填する。カラムを0~10%のEtOAc/ヘキサンで溶出する。生成物フラクションを収集し、濃縮してtert-ブチル-[2-ニトロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-アミン(300mg, 51%)を黄色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 321.75 (M⁺+1)

バイアルにDMF(10mL)中のtert-ブチル-[2-ニトロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-アミン(300mg, 0.937mmol)、2-アミノ-5-ブロモ-4-メトキシピリミジン(215mg, 1.054mmol)及び2M Na₂CO₃(2mL, 4mmol)を加えた後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(108mg, 0.093mmol)を加える。バイアルをアルゴン雰囲気下で密封する。反応混合物を110℃で18時間攪拌する。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄する。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルカラム上に装填する。カラムを0~5%のMeOH/CH₂Cl₂で溶出する。生成物フラクションを収集し、濃縮して5-(4-tert-ブチルアミノ-3-ニトロ-フェニル)-4-メトキシ-ピリミジン-2-イルアミン(256mg, 86%)を赤色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 318.72 (M⁺+1)

丸底フラスコにMeOH(5mL)中の5-(4-tert-ブチルアミノ-3-ニトロ-フェニル)-4-メトキシ-ピリミジン-2-イルアミン(150mg, 0.473mmol)を加えた後、ギ酸アンモニウム(268mg, 4.25mmol)及び亜鉛末(154mg, 2.37mmol)を加える。反応混合物を50℃で1時間攪拌する。反応混合物を珪藻土でろ過し、MeOHで洗浄する。ろ液を真空中で濃縮する。残渣をEtOAcで希釈し、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過かつ濃縮して4-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(118mg, 87%)を明褐色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 288.48 (M⁺+1)

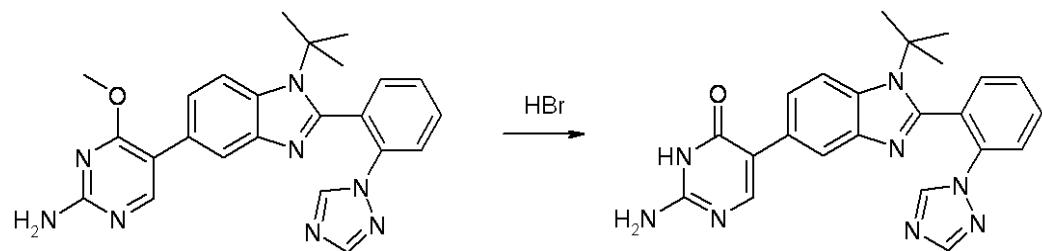
40
50

丸底フラスコにDMF(4mL)と水(1mL)中4-(2-アミノ-4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(118mg,0.411mmol)を加えた後、2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-ベンズアルデヒド(78mg,0.45mmol)とオキソン(51mg,0.443mmol)を加える。反応混合物を室温で4時間攪拌する。飽和チオ硫酸ナトリウム(10mL)を加える。反応混合物をEtOAcで希釈する。有機層を分離し、水、次いで食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルカラムに装填する。カラムをMeOH中7MのNH₃0~4%/C₂H₅Cl₂で溶出する。生成物フラクションを収集し、濃縮して表題化合物(67mg,37%)を明褐色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 441.73 (M⁺+1)

【0204】

実施例45: 2-アミノ-5-[1-tert-ブチル-2-(2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3H-ピリミジン-4-オン

【化98】



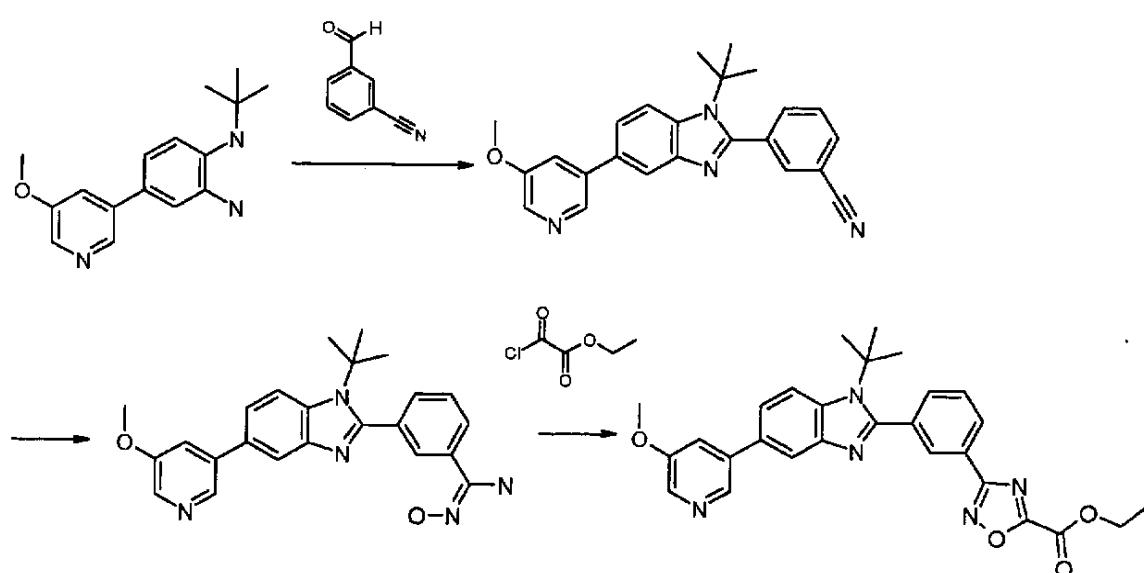
【0205】

バイアルにTHF(2mL)とHBr(1mL)中の5-[1-tert-ブチル-2-(2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-4-メトキシ-ピリミジン-2-イルアミン(実施例44)(47mg,0.107mmol)を加える。反応混合物を70℃で12時間攪拌する。溶媒を濃縮する。残渣を分取HPLCで、勾配として5~95%のアセトニトリル/水を用いて表題化合物(31mg,68%)を白灰ガラス固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 427.72 (M⁺+1)

【0206】

実施例46: 3-{3-[1-tert-ブチル-5-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-フェニル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

【化99】



【0207】

N¹-tert-ブチル-4-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ベンゼン-1,2-ジアミン(0.630g,2.32mmol)をDMF(5mL)と水(1mL)に溶かす。この溶液に3-ホルミル-ベンゾニトリル(0.315g,2.40mmol)を添加した後、オキソン(1.54g,2.50mmol)を加える。この反応混合物を室温で1時間超音波処理する。真空中で溶媒を除去する。残渣をEtOAc(3×10mL)と炭酸水素ナトリウム

10

20

30

40

50

ム飽和溶液(10mL)に分配する。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をフラッショクロマトグラフィー(40gのシリカゲル、ヘキサン中0~100%のEtOAcで溶出)で精製して3-[1-tert-ブチル-5-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ベンゾニトリル(0.575g, 65%)を白色固体として得る。

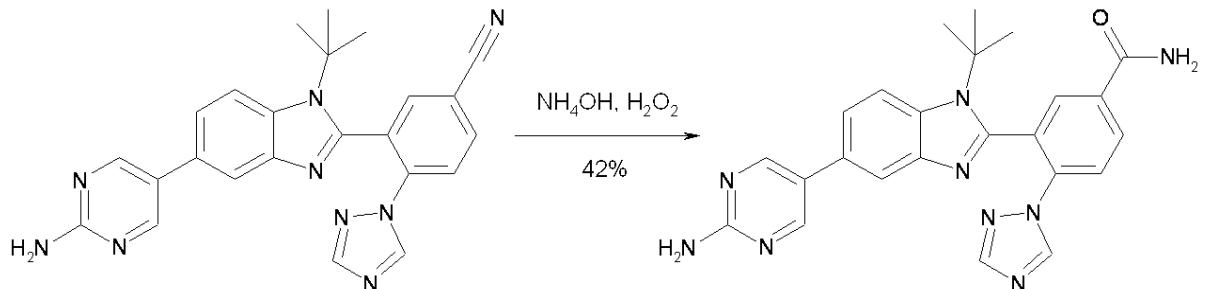
3-[1-tert-ブチル-5-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ベンゾニトリル(0.480g, 1.255mmol)をエタノール(5mL)に溶かす。ヒドロキシルアミン(1.0mL, 水中50%)を加える。反応混合物を加熱して6時間還流させる。真空中で溶媒を除去して3-[1-tert-ブチル-5-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシ-ベンズアミジン(0.531g, 100%)を黄色固体として得る。 10

3-[1-tert-ブチル-5-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシ-ベンズアミジン(0.500g, 1.20mmol)をDMF(5mL)に溶かす。クロロ-オキソ-酢酸エチルエステル(0.177g, 1.30mmol)を添加した後にジイソプロピル-エチルアミン(1.5mL)を加える。反応混合物を室温で2時間攪拌してから110℃で16時間加熱する。真空中で溶媒を除去する。残渣をフラッショクロマトグラフィー(シリカゲル40g、ヘキサン中0~100%の酢酸エチルで溶出)で精製して表題化合物(0.454g, 76%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 498.61 (M⁺+1)。

【0208】

実施例47: 3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-ベンズアミド 20

【化100】



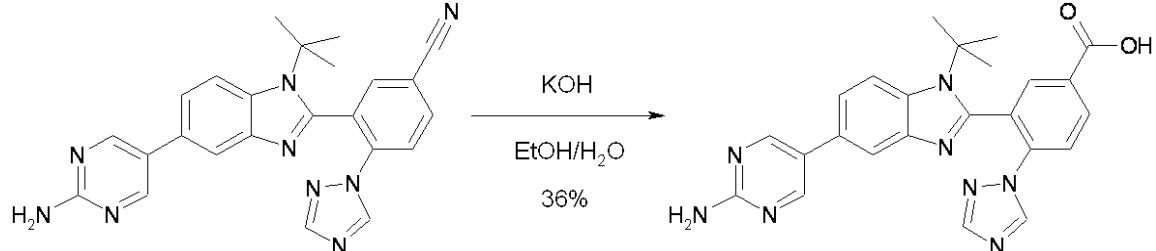
【0209】

丸底フラスコにMeOH(5mL)中3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-ベンゾニトリル(実施例7)(200mg, 0.46mmol)を加えた後、NH₄OH(2mL)とH₂O₂(1mL)(水中30%)を加える。反応混合物を室温で3時間攪拌する。反応混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、水(10mL)、食塩水(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄(500mg)下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッショカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中10%のMeOHを用いて精製して表題化合物(89mg, 42%)を白色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 454.73 (M⁺+1)

【0210】

実施例48: 3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-安息香酸 40

【化101】



【0211】

EtOH(10mL)中3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾ

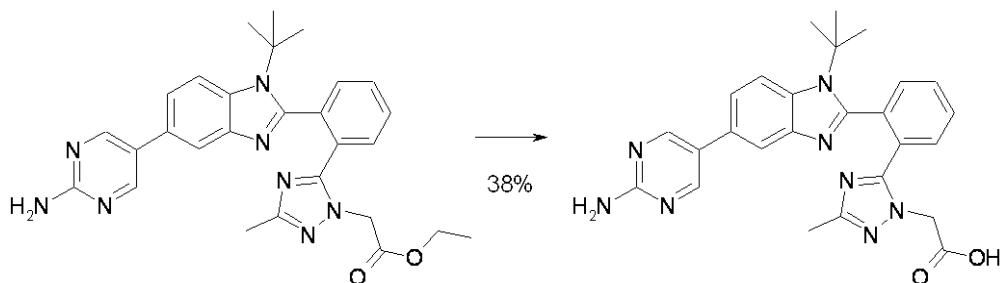
50

ール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-ベンゾニトリル(実施例7)(400mg, 0.92mmol)の混合物にH₂O(1mL)中のKOH(103mg, 1.8mmol)を室温で加える。混合物を80℃に48時間加熱する。溶液を冷まして真空下で濃縮する。残渣をH₂O(10mL)に溶かし、溶液のpHを2M HCl溶液で6に調整する。溶液から沈殿する白色固体をろ過で集める。この白色固体を真空下で乾燥させて表題化合物を得る。LCMS (ESMS): m/z 455.20 (M⁺+1)

【0212】

実施例49: (5-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-フェニル}-3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-酢酸

【化102】



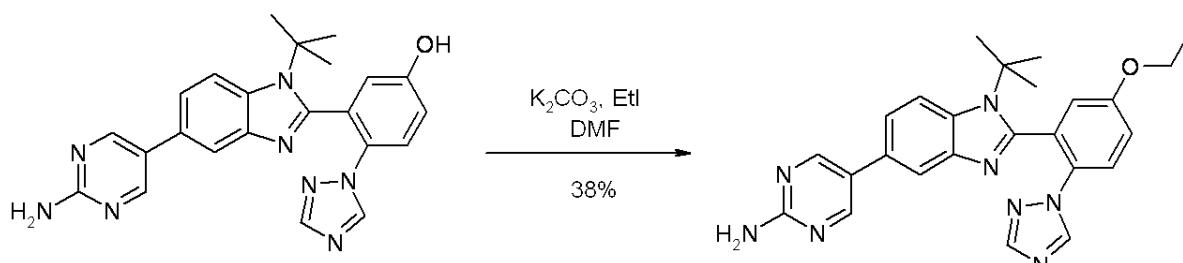
【0213】

(5-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-フェニル}-3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-酢酸エチルエステル(40mg, 0.078mmol)及びアンバーリストA26(OH⁻形)(450mg, 0.6mmol)をアセトニトリル(5mL)中で混ぜ合わせ、混合物を3時間攪拌し、ろ過し、単離物をアセトニトリルで洗浄する(2×5mL)。生成物をアセトニトリル中20%のギ酸(1mL)を用いて溶出するシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する。溶出液を濃縮して表題化合物(37mg, 38%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 483.2 (M⁺+1)

【0214】

実施例50: 5-[1-tert-ブチル-2-(5-エトキシ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

【化103】



【0215】

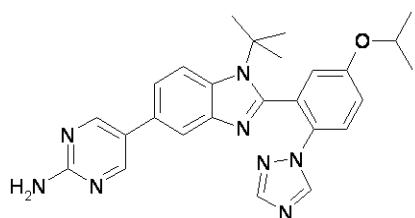
DMF(3mL)中3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェノール(50mg, 0.12mmol)の攪拌溶液に炭酸カリウム(24mg, 0.18mmol)を添加した後、ヨードエタン(9.4uL, 0.12mmol)を加える。結果として生じる混合物を室温で3時間攪拌してから65℃に4時間温める。反応を室温に冷まし、水中に注ぎ、生成物をEtOAcに抽出する(2×)。混ぜ合わせた有機物を乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、濃縮する。残留残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(12gのシリカゲル, 2~8%のMeOH/DCM)で精製する。生成物含有フラクションを混ぜ合わせ、濃縮して固体を得、これをアセトニトリルで希釈する。白色固体をろ過で収集し、アセトニトリルで洗浄して表題化合物(20mg, 38%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 455.74 (M⁺+1)

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-[1-tert-ブチル-2-(5-イソプロポキシ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 469.20 (M⁺+1)

【0216】

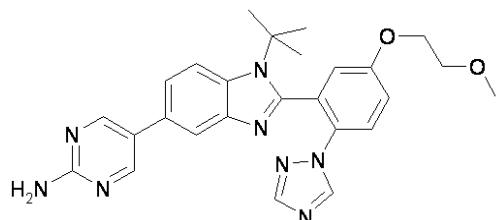
【化104】



【0217】

5-{1-tert-ブチル-2-[5-(2-メトキシ-エトキシ)-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 485.20 (M⁺+1) 10

【化105】

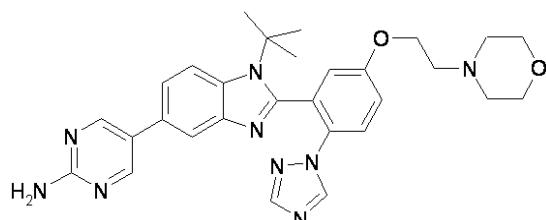


20

【0218】

5-{1-tert-ブチル-2-[5-(2-モルフォリン-4-イル-エトキシ)-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 540.20 (M⁺+1) 10

【化106】

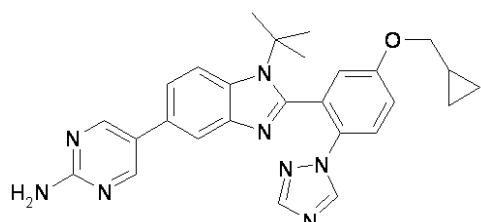


30

【0219】

5-[1-tert-ブチル-2-(5-シクロプロピルメトキシ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 481.20 (M⁺+1) 10

【化107】

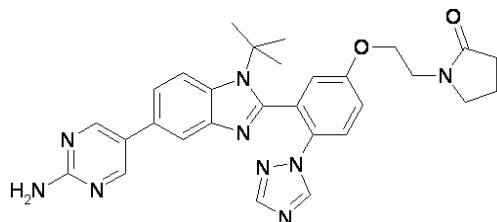


40

【0220】

1-(2-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェノキシ}-エチル)-ピロリジン-2-オン。LCMS (ESMS): m/z 538.20 (M⁺+1) 10

【化108】

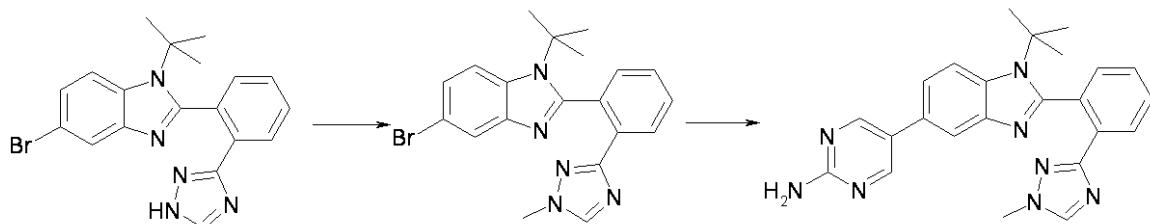


【0221】

実施例51: 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

10

【化109】



【0222】

バイアルにDMF(1.5mL)中5-ブロモ-1-tert-ブチル-2-[2-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール(100mg, 0.252mmol)を加えた後、 K_2CO_3 (70mg, 0.504mmol)及びMeI(60mg, 0.423mmol)を加える。反応混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物をEtOAcで希釈し、水、食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 を用いて乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてMeOH中7Mの NH_3 0~3%/ CH_2Cl_2 を用いて精製して5-ブロモ-1-tert-ブチル-2-[2-(1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール(37mg, 36%)を明褐色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 410.58, 412.51 ($M^{+}+1$)

20

密封バイアルにDMF(2mL)中5-ブロモ-1-tert-ブチル-2-[2-(1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール(32mg, 0.078mmol)を加えた後、2-アミノピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(21mg, 0.095mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(9mg, 0.008mmol)及び2Mの Na_2CO_3 水溶液(0.2mL, 0.4mmol)を加える。反応混合物をアルゴン下で110°Cにて2時間加熱する。残渣をEtOAcで希釈し、食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで溶離液としてMeOH中7Mの NH_3 0~3%/ CH_2Cl_2 で精製する。生成物フラクションを収集し、濃縮して表題化合物(27mg, 82%)をオフホワイト固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 425.66 ($M^{+}+1$)

30

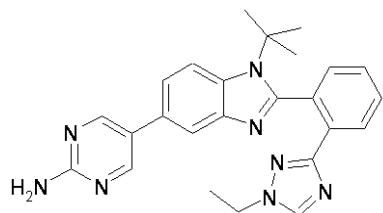
この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(1-エチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 439.71 ($M^{+}+1$)

【0223】

40

【化110】



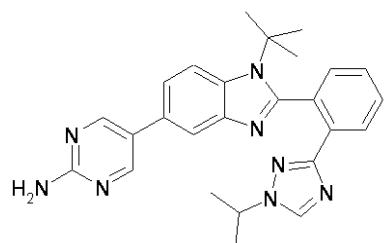
【0224】

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 453.75 ($M^{+}+1$)

50

¹⁰
+1)

【化111】



【0225】

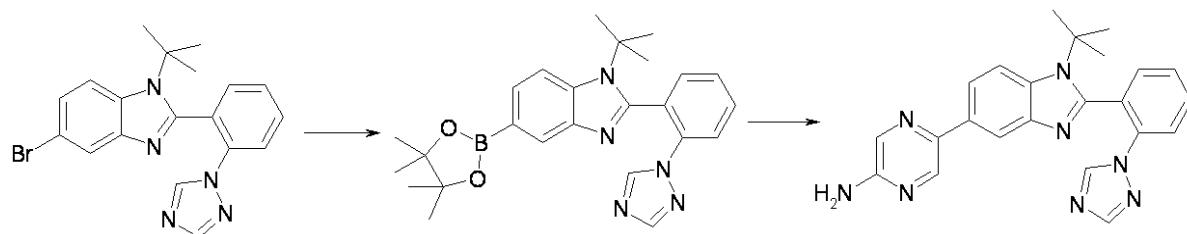
10

5-(1-tert-ブチル-2-{2-[1-(2-メトキシ-エチル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェニル}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 469.49 (M^++1)

【0226】

実施例52: 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化112】



20

【0227】

高圧容器に1,4-ジオキサン(10mL)中の5-ブロモ-1-tert-ブチル-2-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(718mg, 1.812mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(552mg, 2.174mmol)及びKOAc(712mg, 7.254mmol)を加える。溶液をアルゴンガスで10分間泡立たせた後、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)CH₂Cl₂(148mg, 0.181mmol)を加える。反応混合物を110 °Cで4時間攪拌する。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄する。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで溶離液として0~4%のMeOH/CH₂Cl₂を用いて精製する。生成物フラクションを収集し、濃縮して1-tert-ブチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(740mg, 92%)を明褐色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 444.57 (M^++1)

30

密封バイアルにDMF(3mL)中1-tert-ブチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(100mg, 0.226mmol)を加えた後、2-アミノ-5-ブロモピラジン(45mg, 0.259mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(26mg, 0.022mmol)及び2M Na₂CO₃水溶液(0.45L, 0.9mmol)を加える。反応混合物をアルゴン下で110 °Cにて18時間加熱する。残渣をEtOAcで希釈し、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液として0~5%のMeOH/CH₂Cl₂を用いて精製する。生成物フラクションを収集し、濃縮して表題化合物(40mg, 43%)を明褐色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 411.20 (M^++1)

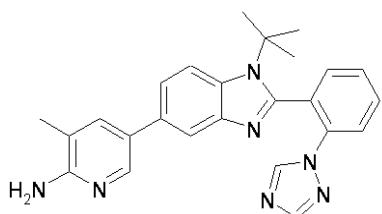
40

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-[1-tert-ブチル-2-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-メチル-ピリジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 424.20 (M^++1)

【0228】

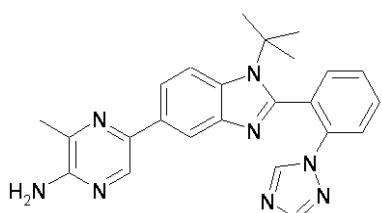
【化113】



【0229】

5-[1-tert-ブチル-2-(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3-メチル-ピラジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 425.66 (M⁺+1) 10

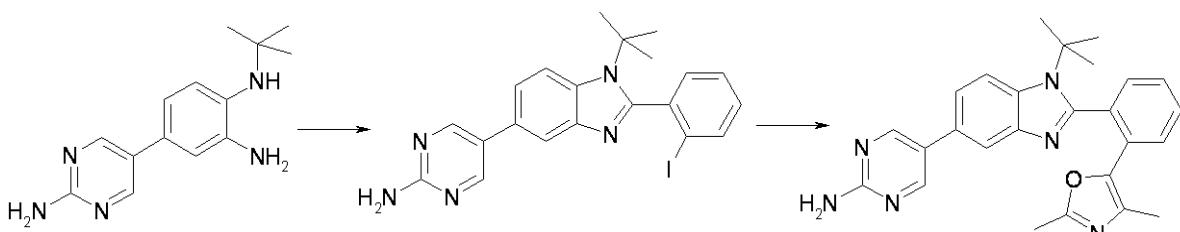
【化114】



【0230】

実施例53: 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2,4-ジメチル-オキサゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン 20

【化115】



【0231】

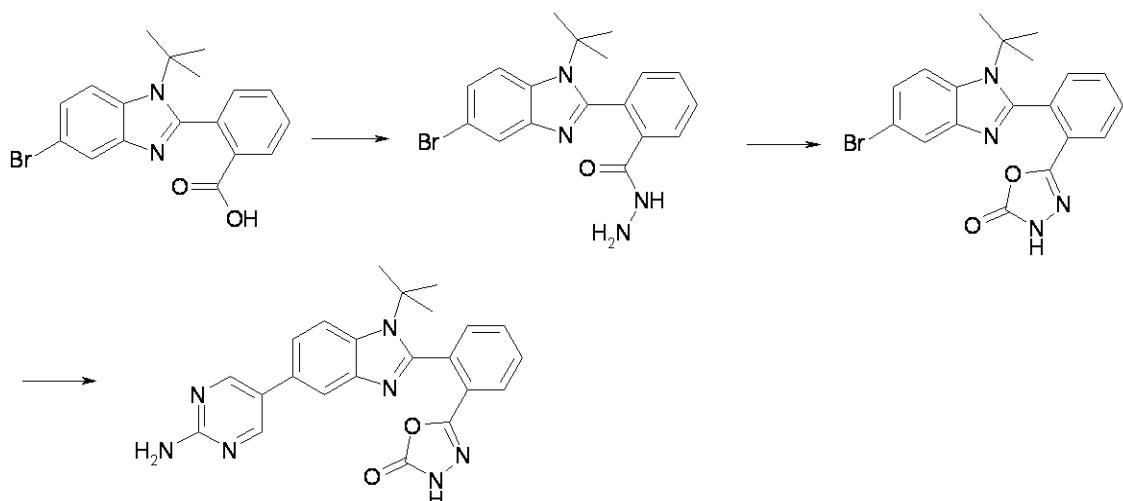
丸底フラスコにDMF(10mL)と水(3mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N1-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(430mg, 1.67mmol)を加えた後、2-ヨードベンズアルデヒド(45mg, 1.92mmol)及びオキソン(1180mg, 1.92mmol)を加える。反応混合物を室温で1時間攪拌する。飽和チオ硫酸ナトリウム(10mL)を加える。反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈する。有機層を水、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液として0~5%のMeOH/CH₂Cl₂を用いて精製する。生成物フラクションを収集し、濃縮して5-[1-tert-ブチル-2-(2-ヨード-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン(270mg, 34%)を明褐色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 470.58 (M⁺+1) 30

バイアルにDMF(1.5mL)中5-[1-tert-ブチル-2-(2-ヨード-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン(50mg, 0.107mmol)、2,4-ジメチル-オキサゾール(21mg, 0.216mol)、酢酸パラジウム(II)(5mg, 0.022mmol)、PPh₃(6mg, 0.023mmol)及びCs₂CO₃(70mg, 0.215mmol)を加える。反応混合物を140℃で18時間攪拌する。反応混合物をEtOAc/水で希釈する。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液として0~5%のMeOH/CH₂Cl₂を用いて精製する。生成物フラクションを収集し、濃縮して表題化合物(19mg, 41%)をオフホワイト固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 439.86 (M⁺+1) 40

【0232】

実施例54: 5-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-フェニル}-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン

【化116】



10

【0233】

丸底フラスコにDMF(8mL)中2-(5-プロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-安息香酸(300mg, 0.804mmol)を加えた後、HATU(611mg, 1.607mmol)、カルバジン酸tert-ブチル(530mg, 4.01mmol)及びiPr₂NEt (520mg, 4.02mmol)を加える。反応混合物を室温で18時間攪拌する。反応混合物をEtOAc/水で希釈する。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液として0~5%のMeOH/CH₂Cl₂を用いて精製する。生成物フラクションを収集し、濃縮してN'-[2-(5-プロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンゾイル]-ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルエステル(390mg)を得る。この物質をCH₂Cl₂(3mL)に溶かした後、トリフルオロ酢酸(2mL)を加える。反応混合物を室温で3時間攪拌する。反応混合物を濃縮して2-(5-プロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-安息香酸ヒドロジド(310mg, 100%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 387.75, 389.75 (M⁺+1)。

丸底フラスコにTHF(4mL)中2-(5-プロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-安息香酸ヒドロジド(310mg, 0.8mmol)を加えた後、トリエチルアミン(2mL)とCDI(390mg, 2.405mmol)を加える。反応混合物を室温で18時間攪拌する。反応混合物をEtOAc/水で希釈する。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液として0~5%のMeOH/CH₂Cl₂を用いて精製して5-[2-(5-プロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン(140mg, 42%)を明褐色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 413.07, 415.04 (M⁺+1)。

密封バイアルにDMF(3mL)中5-[2-(5-プロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン(40mg, 0.097mmol)を加えた後、2-アミノピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(25mg, 0.113mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(8mg, 0.011mmol)及び2M Na₂CO₃水溶液(0.2mL, 0.4mmol)を加える。反応混合物をアルゴン下で100℃にて6時間加熱する。残渣をEtOAc(20mL)で希釈し、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてMeOH中7MのNH₃0~10%/CH₂Cl₂を用いて精製して表題化合物(4mg, 10%)を青白い固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 428.87 (M⁺+1)。

【0234】

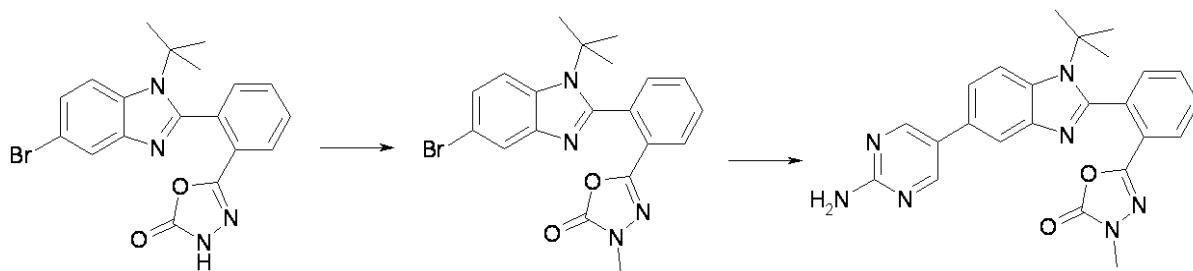
実施例55: 5-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-フェニル}-3-メチル-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン

20

30

40

【化117】



【0235】

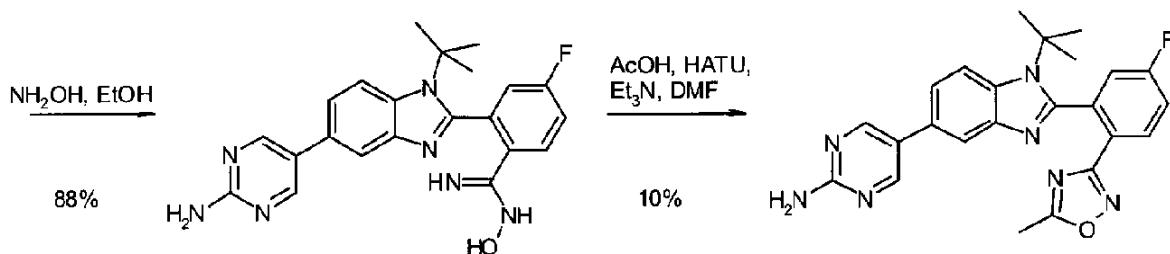
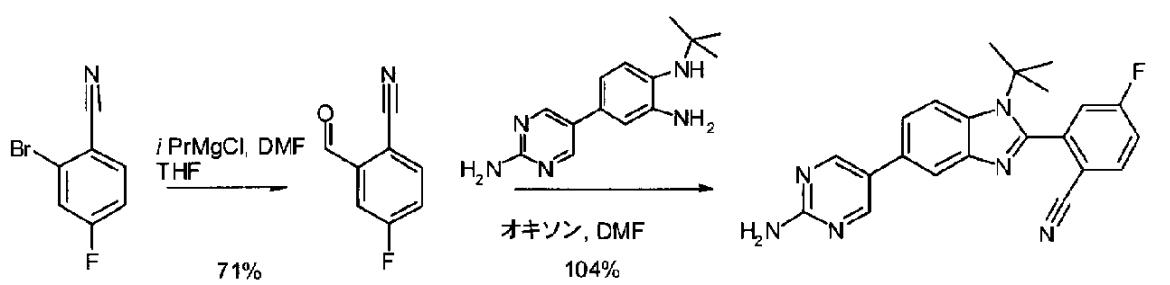
丸底フラスコに0℃でDMF(4mL)中5-[2-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン(100mg, 0.242mmol)を加えた後、NaH(19mg, 0.475mmol)を加える。反応混合物を0℃で10分間攪拌した後、MeI(103mg, 0.726mmol)を加える。反応混合物を室温で2時間攪拌する。反応混合物を飽和NH₄Cl(10mL)でクエンチし、EtOAc(20mL)で抽出する。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで溶離液として0~5%のMeOH/CH₂Cl₂を用いて精製して5-[2-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-3-メチル-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン(92mg, 89%)を固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 427.63, 429.67 (M⁺+1)。

密封バイアルにDMF(3mL)中5-[2-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-3-メチル-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン(92mg, 0.215mmol)を加えた後、2-アミノピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(57mg, 0.258mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(25mg, 0.022mmol)及び2M Na₂CO₃水溶液(0.45mL, 0.9mmol)を加える。反応混合物をアルゴン下で110℃にて3時間加熱する。残渣をEtOAc(20mL)で希釈し、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてMeOH中7MのNH₃0~4%/CH₂Cl₂を用いて精製して表題化合物(24mg, 25%)をオフホワイト固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 442.43 (M⁺+1)。

【0236】

実施例56: 5-{1-tert-ブチル-2-[5-フルオロ-2-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化118】



【0237】

無水THF(20mL)中の2-ブロモ-4-フルオロベンゾニトリル(5.0g, 25.0mmol)の溶液にTHF中

10

20

30

40

50

2.0Mの*i*PrMgCl(15.0mL, 30.0mmol)を-30°で加える。溶液を-30°で3時間攪拌し、DMF(5.80mL, 75.0mmol)を加える。反応混合物を室温に温めて1時間攪拌する。溶液を-10°に冷却し、2Mの塩酸(37mL)を加えて溶液を20分間攪拌する。溶液を真空中で最初の体積の約1/3まで濃縮し、EtOAc(3×)に抽出する。混ぜ合わせた有機物を次に乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過かつ濃縮して4-フルオロ-2-ホルミルベンゾニトリル(3.9g, 71%)を得る。

DMF(20mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N-1-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(500mg, 1.94mmol)の溶液に4-フルオロ-2-ホルミルベンゾニトリル(627mg, 2.53mmol)を室温で加える。オキソ(717mg, 1.17mmol)を加えて溶液を同温度で2時間攪拌する。反応混合物を0.5M K₂CO₃溶液(30mL)に注ぐ。生成物をEtOAcに抽出(3×)、混ぜ合わせた有機物を次に乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(25gのシリカゲル, 0~4%のMeOH/CH₂Cl₂)で精製して2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-フルオロ-ベンゾニトリル(1.1g, 104%)を得る。

EtOH(8mL)中の2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-フルオロ-ベンゾニトリル(500mg, 1.29mmol)の懸濁液にヒドロキシリアルアミンの50%水溶液(1.71mL, 25.88mmol)を室温で加える。溶液を75°で18時間加熱する。反応混合物を室温に冷まし、真空中でエタノールを除去する。水(30mL)を反応混合物に加え、結果として生じる沈殿物をろ過し、10%のEtOAc/ヘプタン(10mL)で洗浄して2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-フルオロ-N-ヒドロキシ-ベンズアミジン(485mg, 88%)を得る。

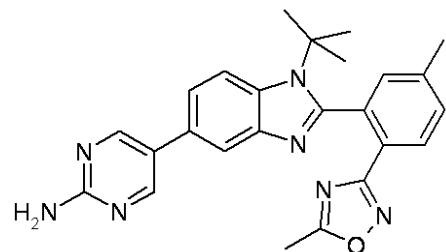
酢酸(52mg, 0.86mmol)とHATU(326mg, 0.86mmol)のDMF(4mL)中の溶液にトリエチルアミン(0.12mL, 0.86mmol)を加える。反応混合物を室温で10分間攪拌し、2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-フルオロ-N-ヒドロキシ-ベンズアミジン(300mg, 0.72mmol)を加える。反応混合物を室温で2時間攪拌してから80°に温めて15時間攪拌する。反応混合物を室温に冷まし、真空中で濃縮する。EtOAc(30mL)を加えて有機物を連続的にNaHCO₃飽和溶液(30mL)及びH₂O(30mL)で洗浄してから乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過かつ濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(10gのシリカゲル, 1.5~3%のMeOH/CH₂Cl₂)で精製して表題化合物(43mg, 10%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 444.32 (M⁺+1)

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-{1-tert-ブチル-2-[5-メチル-2-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 440.29 (M⁺+1)

【0238】

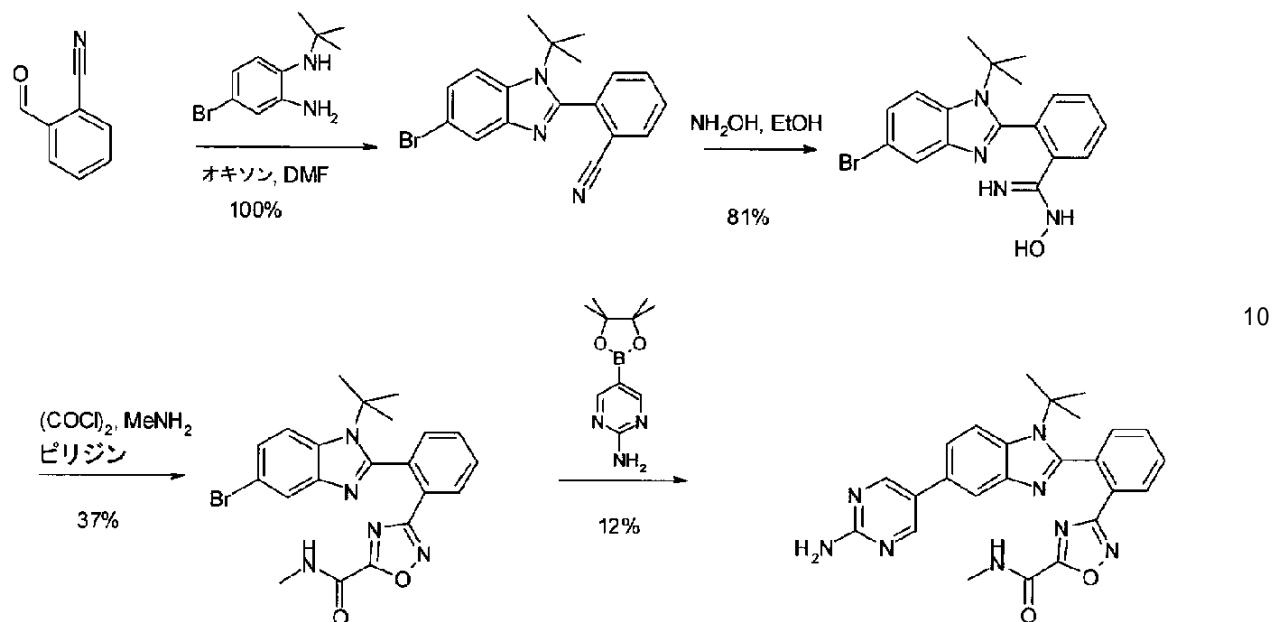
【化119】



【0239】

実施例57: 3-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-メチル-フェニル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸メチルアミド

【化120】



【0240】

DMF(20mL)中の4-ブロモ-N¹-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(500mg, 2.06mmol)の溶液に2-ホルミル-ベンゾニトリル(270mg, 2.06mmol)を室温で加える。オキソソ(758mg, 1.23mmol)を加えて溶液を同温度で2時間攪拌する。反応混合物を0.5M K₂CO₃溶液(30mL)に注ぐ。生成物をEtOAcに抽出し(3×)、混ぜ合わせた有機物を次に乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(25gのシリカゲル, 0~4%のMeOH/CH₂Cl₂)で精製して2-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンゾニトリル(765mg, 100%)を得る。

EtOH(15mL)中の2-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ベンゾニトリル(765mg, 2.16mmol)の懸濁液にヒドロキシルアミンの50%水溶液(2.85mL, 43.19mmol)を室温で加える。溶液を80℃に2時間加熱する。反応混合物を室温に冷まし、真空中でエタノールを除去する。水(30mL)を反応混合物に加え、結果としての沈殿物をろ過し、10%のEtOAc/ヘプタン(10mL)で洗浄して2-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシ-ベンズアミジンを得る(716mg, 81%)。

無水THF(20mL)中の塩化オキサリル(0.17mL, 1.99mmol)の溶液にTHF中2.0Mのメチルアミン(0.99mL, 1.99mmol)を0℃で加える。溶液を0℃~室温で0.5時間攪拌し、無水ピリジン(5mL)中の2-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシ-ベンズアミジン(350mg, 0.9mmol)の攪拌溶液に加える。反応混合物を室温で1時間攪拌してから50℃に加熱して16時間攪拌する。反応混合物を室温に冷まして真空中で濃縮する。ジクロロメタンを加え、有機物を連続的にNaHCO₃飽和溶液(20mL)とH₂O(20mL)で洗浄してから乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過かつ濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(25gのシリカゲル, 5~60%のEtOAc/ヘプタン)で精製して3-[2-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸メチルアミド(150mg, 37%)を得る。

密封容器内でDMF(2mL)中の3-[2-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-フェニル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-カルボン酸メチルアミド(150mg, 0.32mmol)の溶液に5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリミジン-2-イリルアミン(85mg, 0.38mmol)、2M Na₂CO₃溶液(0.48mL, 0.96mmol)及びPdCl₂(PPh₃)₂(11mg, 0.02mmol)を室温で加える。溶液を80℃に2時間加熱する。反応混合物を室温に冷まし、珪藻土を通してろ過し、真空中で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(10gのシリカゲル, 2~3.5%のMeOH/CH₂Cl₂)で精製して表題化合物(18.4mg, 12%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 469.30 (M⁺+1)

10

20

30

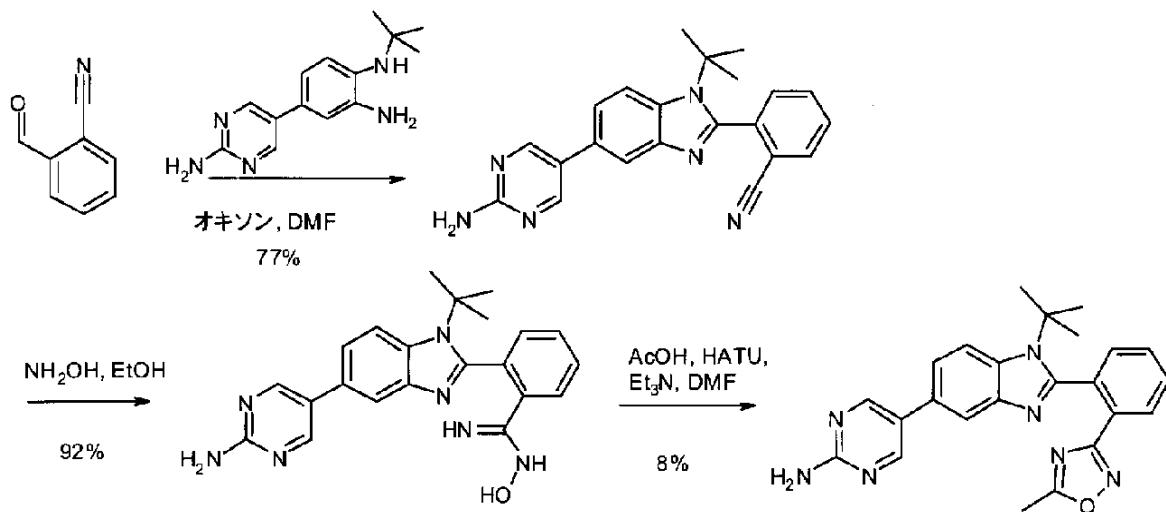
40

50

【0241】

実施例58: 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化121】



10

【0242】

20

DMF(50mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N-1-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(1g,3.89mmol)の溶液に2-ホルミル-ベンゾニトリル(510mg,3.89mmol)を室温で加える。オキソソ(1.4g,2.33mmol)を加えて溶液を同温度で1時間攪拌する。反応混合物を0.5MのK₂CO₃溶液(30mL)に注ぐ。生成物をEtOAcに抽出し(3×)、混ぜ合わせた有機物を次に乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮して2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ベンゾニトリル(1.1g,77%)を得る。

EtOH(20mL)中の2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ベンゾニトリル(1.1mg,2.99mmol)の懸濁液にヒドロキシルアミンの50%水溶液(3.94mL,59.71mmol)を室温で加える。溶液を80℃で2時間攪拌する。反応混合物を室温に冷まし、真空中でエタノールを除去する。EtOAc(50mL)を加えて有機物をH₂Oで洗浄してから乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過かつ濃縮して2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシ-ベンズアミジン(1.1g,92%)を得る。

30

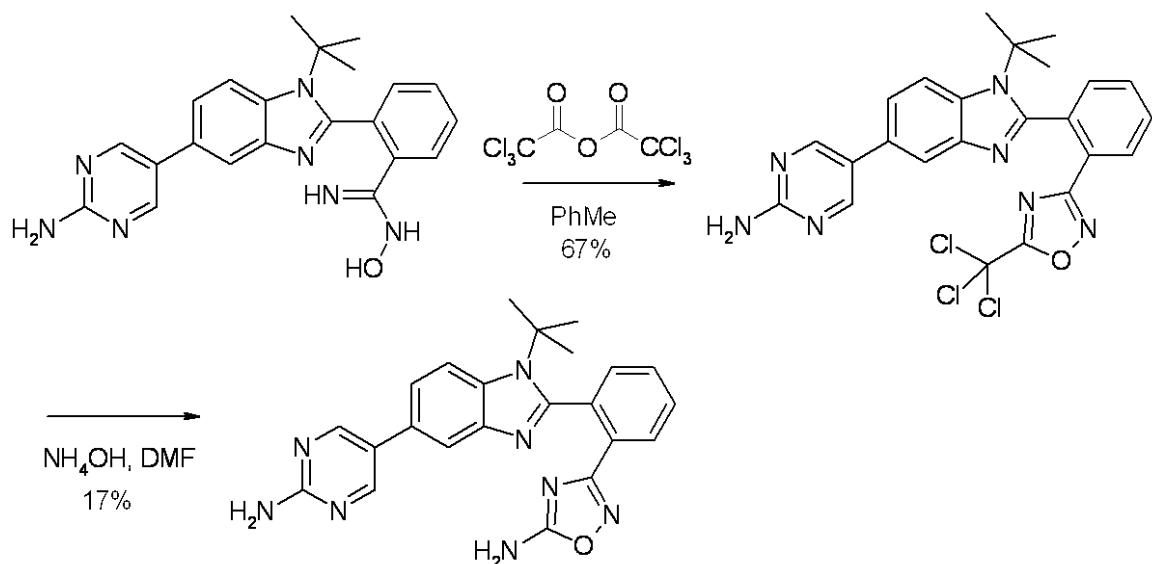
DMF(2mL)中の酢酸(30mg,0.5mmol)とHATU(189mg,0.5mmol)の溶液にトリエチルアミン(0.07mL,0.5mmol)を加える。反応混合物を室温で10分間攪拌し、2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシ-ベンズアミジン(200mg,0.5mmol)を加える。反応混合物を室温で0.5時間攪拌してから80℃に温めて15時間攪拌する。反応混合物を室温に冷まし、真空中で濃縮する。EtOAc(20mL)を加え、有機物をH₂O(30mL)で洗浄してから乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過かつ濃縮する。分取HPLC(0.1%TFA/MeCN)で精製して表題化合物(27mg,8%)を2TFA塩として得る。LCMS (ESMS): m/z 426.20 (M⁺ 1)

40

【0243】

実施例59: 5-{2-[2-(5-アミノ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化122】



10

【0244】

トルエン(20mL)中の2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-ヒドロキシ-ベンズアミジン(440mg, 1.10mmol)の懸濁液に室温でトリクロロ無水酢酸(0.24mL, 1.32mmol)を加える。反応混合物を80℃で2時間攪拌する。反応混合物を室温に冷ます。EtOAcを加えて、有機物を連続的にNaHCO₃飽和溶液(30mL)及びH₂O(30mL)で洗浄してから乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過かつ濃縮して5-{1-tert-ブチル-2-[2-(5-トリクロロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン(0.39g, 67%)を得る。

20

DMF(2mL)中の水酸化アンモニウム(0.02mL, 0.39mmol)の攪拌溶液に室温で5-{1-tert-ブチル-2-[2-(5-トリクロロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン(395mg, 0.26mmol)を加える。反応混合物を室温で0.5時間攪拌する。水を反応混合物に加え、生成物をEtOAcに抽出し(3×)、混ぜ合わせた有機物を次に乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(10gのシリカゲル, 3~6%のMeOH/CH₂Cl₂)で精製して表題化合物(20.6mg, 17%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 427.29 (M⁺+1)

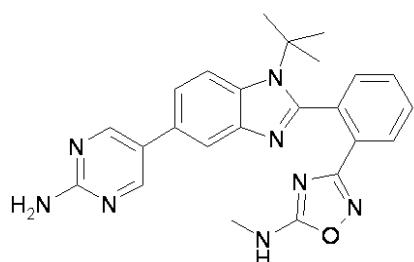
30

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(5-メチルアミノ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 441.30 (M⁺+1)

【0245】

【化123】

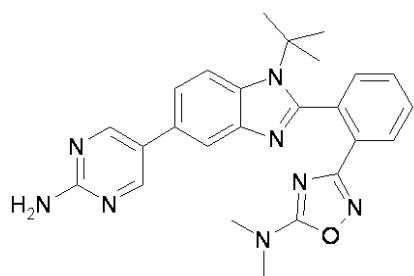


40

【0246】

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(5-ジメチルアミノ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 455.35 (M⁺+1)

【化124】

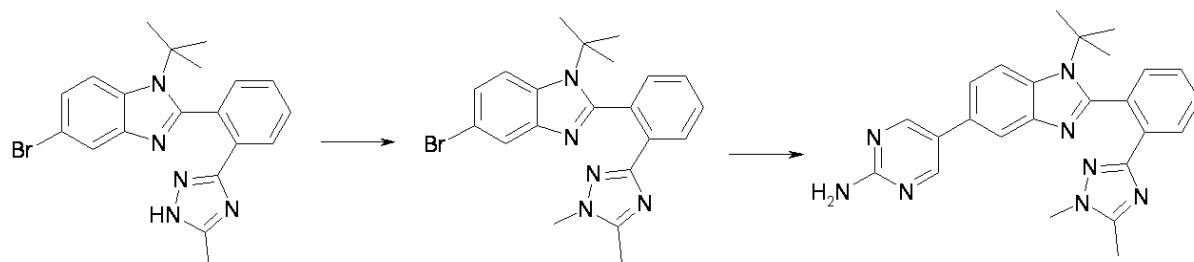


【0247】

10

実施例60: 5-{1-tert-ブチル-2-[2-(1,5-ジメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化125】



20

【0248】

バイアルにDMF(1.5mL)中5-ブロモ-1-tert-ブチル-2-[2-(5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール(73mg, 0.178mmol)を加えた後、MeI(40mg, 0.282mmol)及びK₂CO₃(49mg, 0.355mmol)を加える。反応混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、水、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてMeOH中7MのNH₃ 0~3%CH₂Cl₂を用いて精製して5-ブロモ-1-tert-ブチル-2-[2-(1,5-ジメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール(44mg, 58%)をオフホワイト固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 424.58, 426.51 (M⁺1). 30

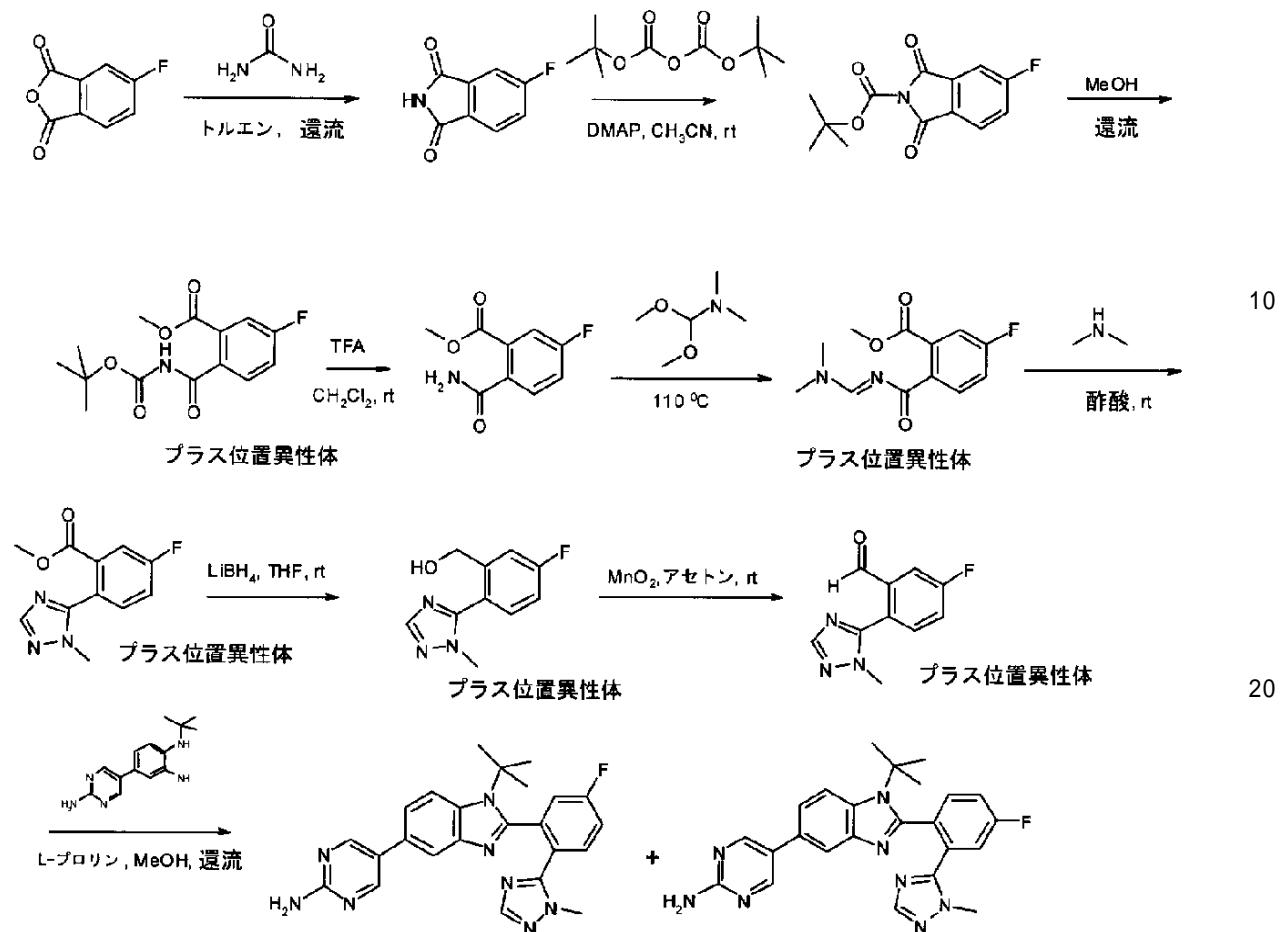
密封バイアルにDMF(2mL)中5-ブロモ-1-tert-ブチル-2-[2-(1,5-ジメチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール(38mg, 0.09mmol)を加えた後、2-アミノピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(24mg, 0.109mmol)、テトラキス(トリフエニルホスフィン)パラジウム(0)(11mg, 0.01mmol)及び2M Na₂CO₃水溶液(0.2mL, 0.4mmol)を加える。反応混合物をアルゴン下で110℃にて3時間加熱する。残渣をEtOAc(20mL)で希釈し、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液として0~10%のMeOH/CH₂Cl₂を用いて精製して表題化合物(30mg, 76%)をオフホワイト固体として得る。LCMS (ESMS): m/z 439.72 (M⁺1)。

【0249】

40

実施例61及び62: 5-{1-tert-ブチル-2-[4-フルオロ-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン及び5-{1-tert-ブチル-2-[5-フルオロ-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

【化126】



【0250】

トルエン(15mL)中の4-フルオロフタル酸無水物(5.0g, 30.10mmol)に尿素(2.1g)を加える。反応混合物を攪拌して16時間還流させる。反応混合物を室温に冷まし、減圧下で濃縮し、H₂O(250mL)と摩碎して5-フルオロ-イソインドール-1,3-ジオン(5.0g, 100%)を白色固体として得る。

CH₃CN(50mL)中の5-フルオロ-イソインドール-1,3-ジオン(2.5g, 15.14mmol)、DMAP(20mg)の溶液に二炭酸ジ-tertブチル(3.5g, 16.04mmol)を加える。反応混合物を室温で3時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮して5-フルオロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(4.0g, 99%)を白色固体として得る。

MeOH(20mL)中の5-フルオロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(4.0g, 15.08mmol)の溶液を1時間還流させる。反応混合物を室温に冷ましてから減圧下で濃縮して2-tert-ブトキシカルボニルアミノカルボニル-5-フルオロ-安息香酸メチルエステルに加えて位置異性体(4.5g, 100%)を白色固体として得る。

2-tert-ブトキシカルボニルアミノカルボニル-5-フルオロ-安息香酸メチルエステル(4.5g, 15.13mmol)に加えて位置異性体のCH₂Cl₂(25mL)中の溶液にTFA(2.0mL, 25.96mmol)を加える。反応混合物を室温で3時間攪拌し、減圧下で濃縮して5-フルオロ-フタルアミド酸メチルエステルに加えて位置異性体(2.24g, 75%)を得る。

5-フルオロ-フタルアミド酸メチルエステルに加えて位置異性体置異性体(2.24g, 11.36mmol)のN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(10mL)中の溶液を110°で3時間加熱する。反応混合物を室温に冷まし、減圧下で濃縮して粗製N-[1-ジメチルアミノ-メタ-(E)-イリデン]-5-フルオロ-フタルアミド酸メチルエステルに加えて位置異性体を得る(2.9g)。

N-[1-ジメチルアミノ-メタ-(E)-イリデン]-5-フルオロ-フタルアミド酸メチルエステル

10

20

40

50

に加えて位置異性体(2.9g, 11.50mmol)の酢酸(10mL)中の溶液にメチルヒドラジン(6.0mL, 13.95mmol)を加える。反応混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物をEtOAc(250mL)で希釈し、有機層をH₂O(150mL × 2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を減圧下で濃縮する。残渣を1:1のEtOAc:ヘキサン(200mL)と摩碎し、ろ過して白色固体を除去する。母液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中7.5%のMeOHを用いて精製して5-フルオロ-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-安息香酸メチルエステルに加えて位置異性体を得る(1.5g, 55%)。

【0251】

5-フルオロ-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-安息香酸メチルエステルに加えて位置異性体(1.5g, 6.38mmol)のTHF(50.0mL)中の混合物にTHF中2MのLiBH₄溶液(10.0mL, 20mmol)を加える。反応混合物を室温で16時間攪拌してからジオキサン中4MのHCl溶液を加え、減圧下で濃縮する。結果として生じる残渣を1MのNaOH水溶液(100mL)で希釈し、EtOAc(10mL × 3)で抽出し、混ぜ合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中6%のMeOHで精製して[5-フルオロ-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-メタノールに加えて位置異性体を得る(1.0g, 75%)。

[5-フルオロ-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-メタノールに加えて位置異性体(600mg, 2.90mmol)のCH₂Cl₂(20.0mL)中の溶液にMnO₂(750mg, 8.63mmol)を加える。反応混合物を室温で72時間攪拌し、珪藻土を通してろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中6%のMeOHを用いて精製して5-フルオロ-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-ベンズアルデヒドに加えて位置異性体を得る(475mg, 80%)。

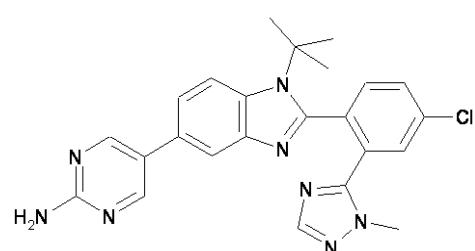
MeOH(25mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N1-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(450mg, 1.75mmol)、5-フルオロ-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-ベンズアルデヒドに加えて位置異性体(475mg, 2.32mmol)、L-プロリン(10mg)の反応混合物を16時間還流させる。反応混合物を室温に冷まして減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中5%のMeOHを用いて精製した後、HPLC C-18カラムで溶離液としてH₂O(0.1%TFA)中のCH₃CN(0.1%TFA)を用いてさらに精製して5-{1-tert-ブチル-2-[5-フルオロ-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン(実施例61)(140mg, 38%)及び5-{1-tert-ブチル-2-[4-フルオロ-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン(実施例62)(65mg, 17%)を得る。両表題化合物のデータ: LCMS (ESMS): m/z 443.20 (M⁺+1)

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-{1-tert-ブチル-2-[4-クロロ-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 459.20 (M⁺+1)

【0252】

【化127】



【0253】

5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 459.20 (M⁺+1)

10

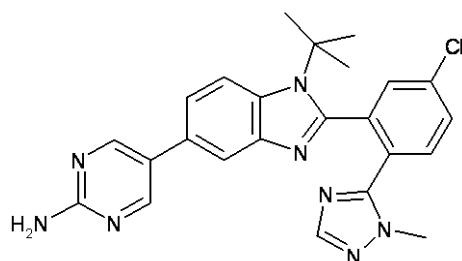
20

30

40

50

【化 1 2 8 】

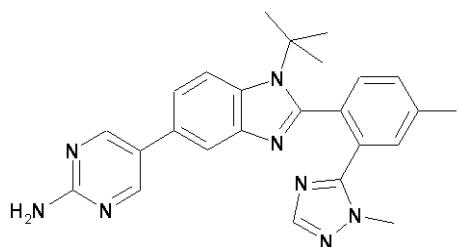


【 0 2 5 4 】

10

5-{1-tert-ブチル-2-[4-メチル-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 439.86 (M⁺+1)

【化 1 2 9 】

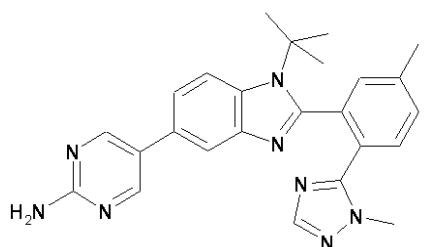


20

【 0 2 5 5 】

5-{1-tert-ブチル-2-[5-メチル-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 439.86 (M⁺+1)

【化 1 3 0 】

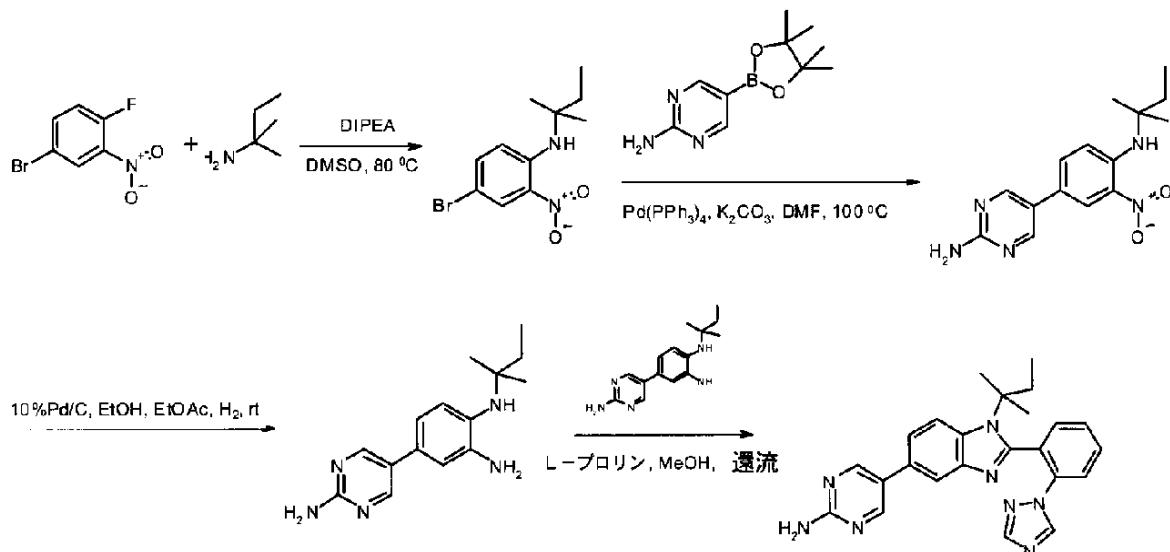


30

【 0 2 5 6 】

実施例63：5-[1-(1,1-ジメチル-プロピル)-2-(2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

【化131】



10

【0257】

4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(200 μ L, 1.62mmol)とtert-アミルアミン(170mg, 1.95mmol)のTHF(5.0mL)中の溶液にジイソプロピルエチルアミン(500 μ L, 2.87mmol)を加える。反応混合物を室温に冷まし、減圧下で濃縮して粗製(4-ブロモ-2-ニトロ-フェニル)-(1,1-ジメチル-プロピル)-アミン(600mg)を得る。

粗製(4-ブロモ-2-ニトロ-フェニル)-(1,1-ジメチル-プロピル)-アミン(600mg, 2.09mmol)、2-アミノピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(330mg, 1.49mmol)、Pd(PPh₃)₄(160mg)、K₂CO₃(600mg, 4.34mmol)のDMF(7.0mL)とH₂O(2.0mL)中の反応混合物をマイクロ波条件下で100 °Cにて1時間加熱する。反応混合物を室温に冷まし、EtOAc(100mL)で希釈し、H₂O(75mL × 2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過する。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてヘプタン中50%のEtOAcを用いて精製して5-[4-(1,1-ジメチル-プロピルアミノ)-3-ニトロ-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミンを得る(370mg, 82%)。

5-[4-(1,1-ジメチル-プロピルアミノ)-3-ニトロ-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン(370mg, 1.23mmol)、10%Pd/C(60mg)のEtOH(5.0mL)とEtOAc(5.0mL)中の反応混合物をH₂(1atm)下で室温にて16時間攪拌する。反応を珪藻土でろ過し、減圧下で濃縮して4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-(1,1-ジメチル-プロピル)-ベンゼン-1,2-ジアミン(260mg, 78%)を得る。

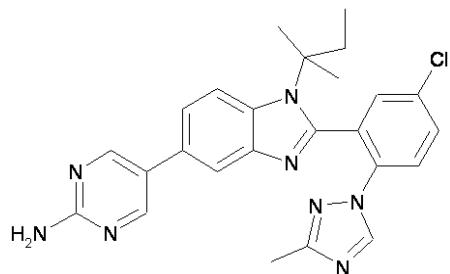
MeOH(25mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N¹-(1,1-ジメチル-プロピル)-ベンゼン-1,2-ジアミン(130mg, 0.48mmol)、2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-ベンズアルデヒド(110mg, 0.64mmol)及びL-プロリン(5mg)の反応混合物を16時間還流させる。反応混合物を室温に冷まして減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中8%のMeOHを用いて精製して5-[1-(1,1-ジメチル-プロピル)-2-(2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミンを得る。LCMS (ESMS): m/z 425.20 (M⁺+1)

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

5-[2-[5-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1-(1,1-ジメチル-プロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 473.20 (M⁺+1)

【0258】

【化132】

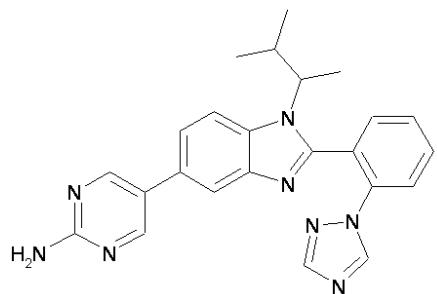


【0259】

10

5-[1-(1,2-ジメチル-プロピル)-2-(2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 425.20 (M^++1)

【化133】

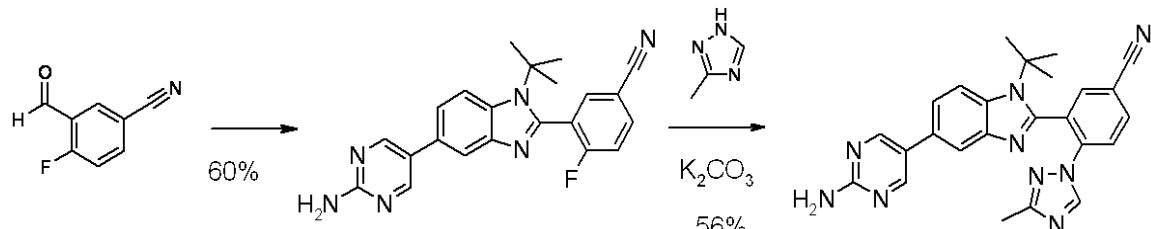


20

【0260】

実施例64: 3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-ベンゾニトリル

【化134】



30

【0261】

DMF(20mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N1-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(2g, 0.008mol)の溶液に5-シアノ-2-フルオロベンズアルデヒド(1.4g, 0.009mol)を室温で加える。H₂O(5mL)中のオキソン(4.9g, 0.008mol)を加えて溶液を同温度で3時間攪拌する。チオ硫酸ナトリウム飽和溶液(15mL)を加えて混合物をEtOAc(3×15mL)及びH₂O(20mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO₄(1g)で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をAcCN(10mL)に再び溶かす。溶液から沈殿してくる固体をろ過で収集する。結果としての白色固体を真空下で乾燥させ、さらに精製せずに合成の次工程で使用する。

40

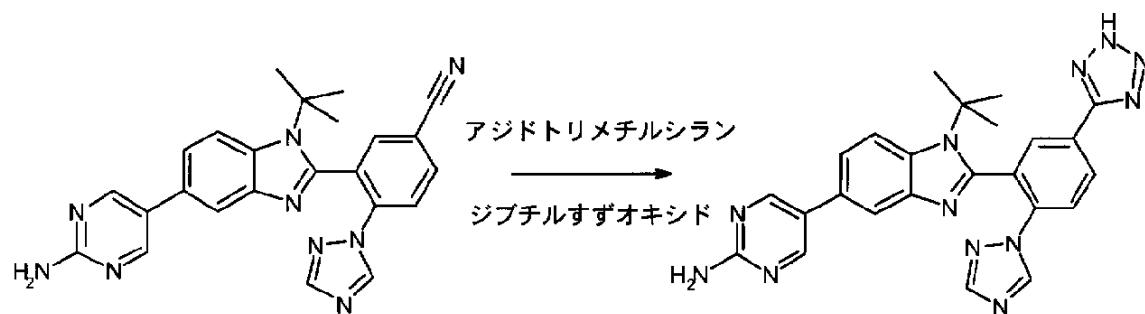
DMSO(6mL)中の3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-フルオロ-ベンゾニトリル(200mg, 0.52mmol)の溶液に2-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール(65mg, 0.78mmol)及びK₂CO₃(143mg, 1.04mmol)を室温で加える。溶液を100度で12時間加熱する。溶液を冷ましてEtOAc(2×15mL)とH₂O(20mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO₄(500mg)で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中5%のMeOHを用いて精製して表題化合物(130mg, 56%)を白色固体として得る。LCMS (ESMS): m/z: 450.20 (M^++1)

【0262】

実施例65: 5-{1-tert-ブチル-2-[5-(2H-テトラゾール-5-イル)-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン

50

【化135】



10

【0263】

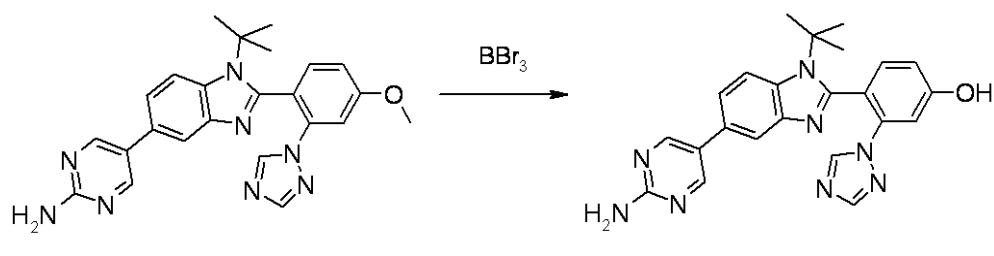
DMF(5mL)中の3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-ベンゾニトリル(実施例7)(100mg, 0.23mmol)の溶液にアジドトリメチルシリラン(0.06mL, 0.46mmol)とジブチルすずオキシド(175mg, 0.69mmol)を室温で加える。マイクロ波反応器内で溶液を100℃まで5時間加熱する。溶液を冷まして飽和NH₄Cl(10mL)とEtOAc(3×10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO₄(500mg)で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣を分取HPLCで精製して表題化合物(10mg, 9%)を得る。LCMS (ESMS): m/z: 479.40 (M⁺+1)。

【0264】

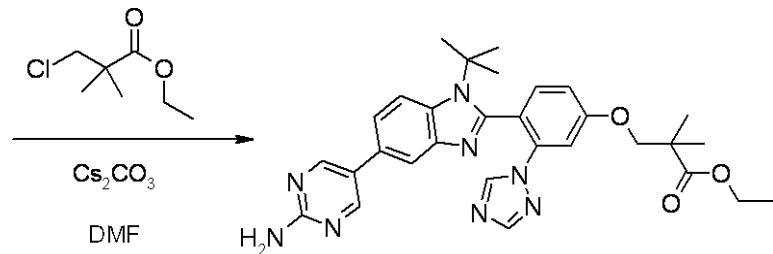
20

実施例66: 3-[4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェノキシ]-2,2-ジメチル-プロピオン酸エチルエステル

【化136】



30



【0265】

40

5-[1-tert-ブチル-2-(4-メトキシ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン(実施例3)(330mg, 0.75mmol)のCH₂Cl₂(20mL)中の溶液にBBr₃(1Mヘキサン溶液)(3.7mL, 3.7mmol)を窒素雰囲気下で室温にて加える。溶液を室温で48時間攪拌する。この時間後に反応を氷浴で冷却し、NaHCO₃飽和溶液(10mL)でクエンチする。固体をろ過で収集し、水で洗浄する。固体をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中10%のMeOHを用いて精製して4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェノールを得る(150mg, 47%)。

DMF(10mL)中4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェノール(300mg, 0.7mmol)の攪拌溶液に炭

50

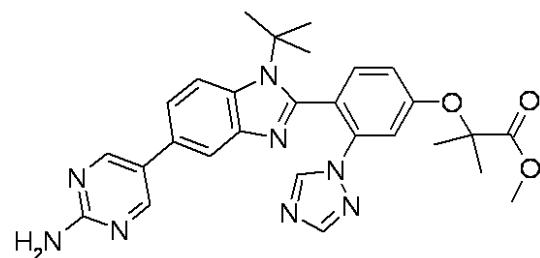
酸セシウム(687mg, 2.1mmol)を添加した後、3-クロロ-2,2-ジメチルプロピオン酸エチル(231mg, 1.4mmol)を室温で加える。溶液を90℃に72時間加熱する。溶液を室温に冷ましてH₂O(10mL)とEtOAc(3×10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMg₂SO₄(500mg)で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中10%のMeOHを用いて精製して表題化合物を得る(200mg, 51%)。LCMS (ESMS): m/z: 555.40 (M⁺+1)。

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

2-[4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェノキシ]-2-メチル-プロピオン酸メチルエステル。LCMS (ESMS): m/z 527.40 (M⁺+1) 10

【0266】

【化137】

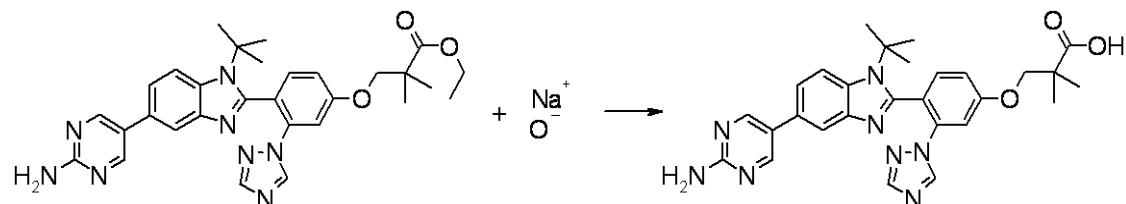


10

【0267】

実施例67: 3-[4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェノキシ]-2,2-ジメチル-プロピオン酸 20

【化138】



30

【0268】

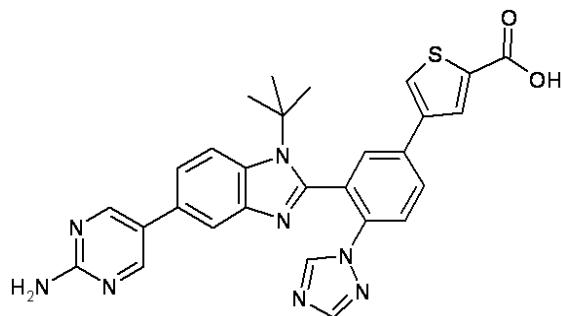
1,4-ジオキサン(10mL)とH₂O(2mL)中の3-[4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェノキシ]-2,2-ジメチル-プロピオン酸エチルエステル(実施例66)(95mg, 0.17mmol)の溶液に3M NaOH溶液(0.17mL, 0.52mmol)を室温で加える。溶液を65℃で6日間攪拌する。溶液を濃縮し、残渣を再びH₂O(5mL)に溶かす。溶液のpHを12N HCl溶液で5に調整する。乳濁溶液をEtOAcで抽出する(3×10mL)。混ぜ合わせた有機層をMgSO₄(500mg)で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中10%のMeOHを用いて精製して表題化合物を得る(63mg, 70%)。LCMS (ESMS): m/z: 527.40 (M⁺+1)。 40

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

4-[3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-チオフェン-2-カルボン酸。LCMS (ESMS): m/z 537.40 (M⁺+1)

【0269】

【化139】

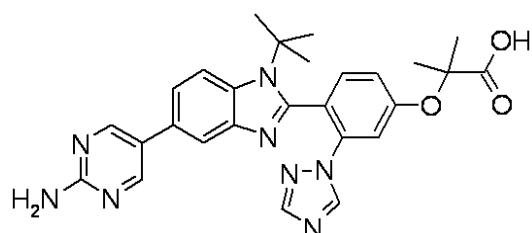


10

【0270】

2-[4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェノキシ]-2-メチル-プロピオン酸。LCMS (ESMS): m/z 513.40 ($M^{+}+1$)

【化140】

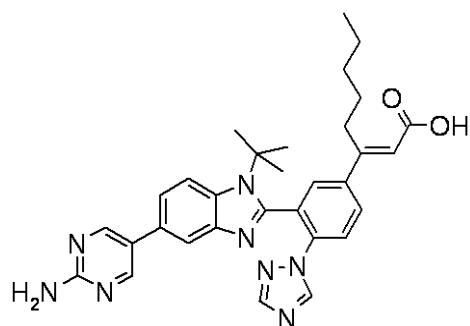


20

【0271】

(E)-3-[3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-オクタ-2-エン酸。LCMS (ESMS): m/z 514.40 ($M^{+}+1$)

【化141】



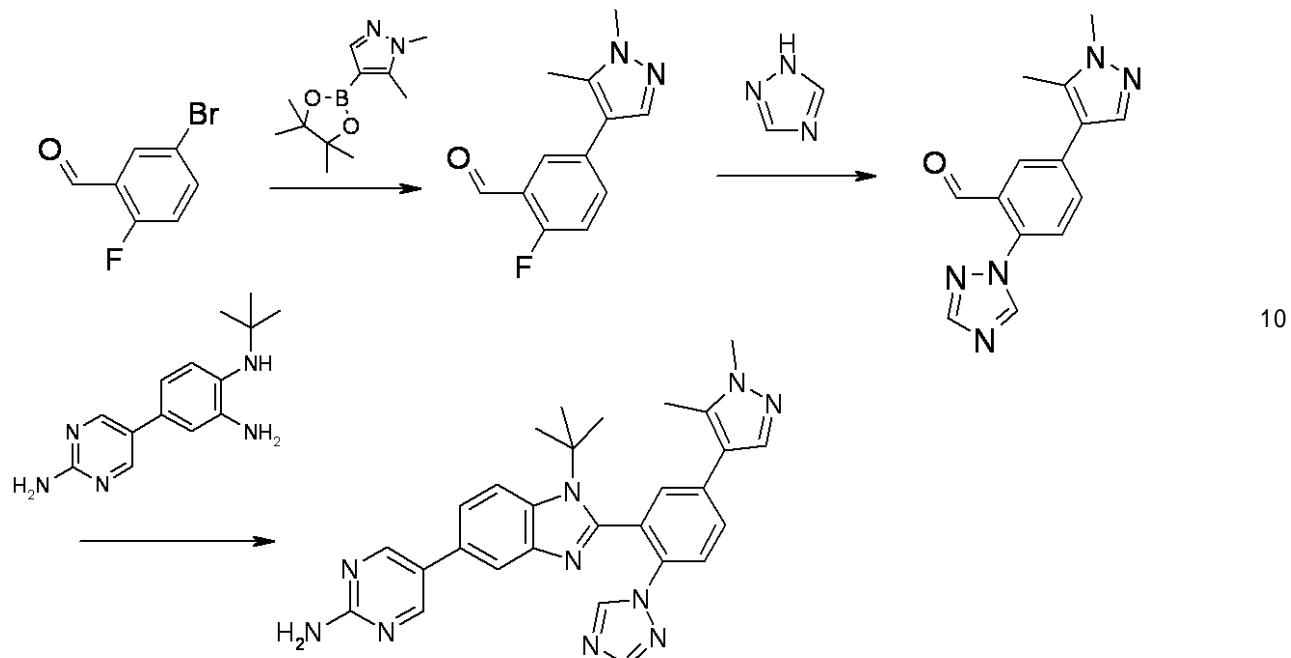
30

【0272】

実施例68: 5-[1-tert-ブチル-2-[5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

40

【化142】



10

【0273】

20

DMF(5mL)とH₂O(1mL)中の5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(200mg, 0.99mmol)の溶液に1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル(328mg, 1.5mmol)、Pd(PPh₃)₄(113mg, 0.099mmol)及びK₂CO₃(204mg, 1.5mmol)を室温で加える。マイクロ波反応器内で溶液を100℃に1時間加熱する。溶液を冷まして3-メルカプトプロピル官能化シリカゲル(500mg)を加える。溶液を15分間攪拌し、ろ過する。ろ液をH₂O(10mL)で洗浄し、EtOAc(3×10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO₄(500mg)で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで溶離液としてヘプタン中20%のEtOAcを用いて精製して5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロ-ベンズアルデヒドを得る(160mg, 74%)。

DMSO(10mL)中の5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロ-ベンズアルデヒド(151mg, 0.69mmol)の溶液に1,2,4-トリアゾール(72mg, 1.0mmol)とK₂CO₃(191mg, 1.4mmol)を室温で加える。マイクロ波反応器内で溶液を100℃に30分間加熱する。溶液を冷ましてH₂O(10mL)及びEtOAc(3×10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO₄(500mg)で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣(112mg, 61%)をさらに精製せずに合成の次工程で使用する。

DMF(10mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N1-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(100mg, 0.39mmol)の溶液に粗製5-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-ベンズアルデヒド(112mg, 0.42mmol)を室温で加える。H₂O(1mL)中のオキソン(239mg, 0.39mmol)を加えて溶液を同温度で3時間攪拌する。飽和チオ硫酸ナトリウム(10mL)を加えて混合物をEtOAc(3×10mL)及びH₂O(10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO₄(1g)で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中10%のMeOHを用いて精製して表題化合物を得る(81mg, 41%)。LCMS (ESMS): m/z: 505.40 (M⁺+1)。

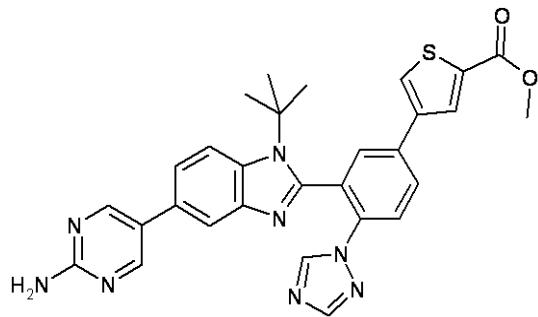
40

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

4-[3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル。LCMS (ESMS): m/z 551.40 (M⁺+1)

【0274】

【化143】

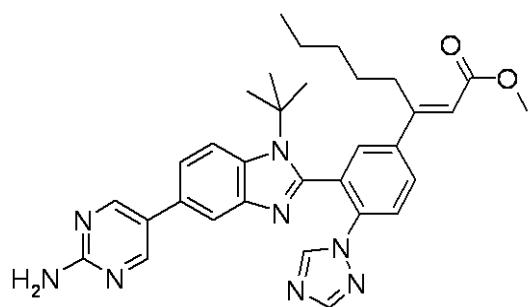


10

【0275】

(E)-3-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル}-オクタ-2-エン酸メチルエステル。LCMS (ESMS): m/z 565.40 (M^++1)

【化144】

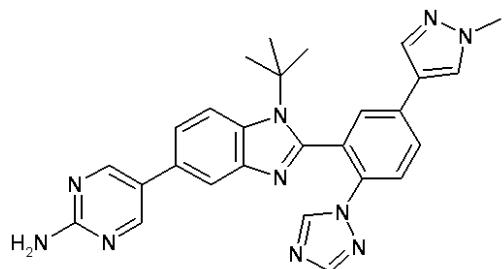


20

【0276】

5-{1-tert-ブチル-2-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 491.52 (M^++1)

【化145】



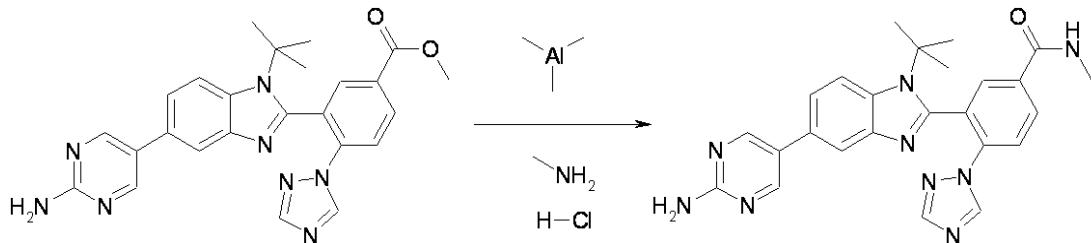
30

【0277】

実施例69: 3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-メチル-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-ベンズアミド

40

【化146】



【0278】

乾燥トルエン(8mL)中のジメチルアミン塩酸塩(20mg, 0.3mmol)の溶液にAlMe₃(0.22mL, 0.

50

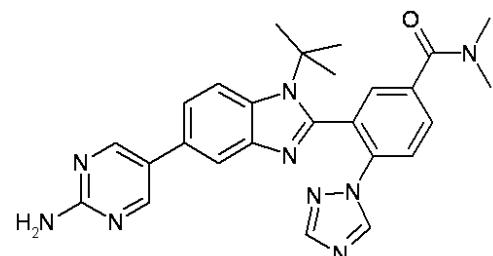
45mmol)を室温で加える。溶液を同温度で15分間攪拌する。3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-安息香酸メチルエステル(実施例7)(70mg, 0.15mmol)を溶液に加え、この溶液を90℃に12時間加熱する。混合物を室温に冷まし、水(10mL)を加える。混合物をEtOAc(3×10mL)で抽出し、混ぜ合わせた有機層をMg₂SO₄(300mg)で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中10%のMeOHを用いて精製して表題化合物(17mg, 25%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 468.20 (M⁺+1)

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N,N-ジメチル-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-ベンズアミド。LCMS (ESMS): m/z 482.20 (M⁺+1)

【0279】

【化147】

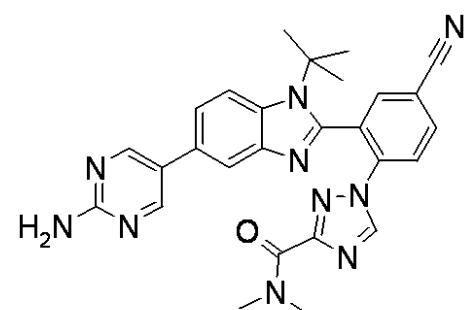


10

【0280】

1-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノ-フェニル}-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸ジメチルアミド。LCMS (ESMS): m/z 507.40 (M⁺+1)

【化148】

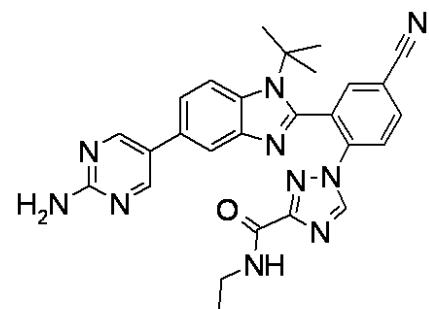


30

【0281】

1-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノ-フェニル}-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸エチルアミド。LCMS (ESMS): m/z 507.40 (M⁺+1)

【化149】



40

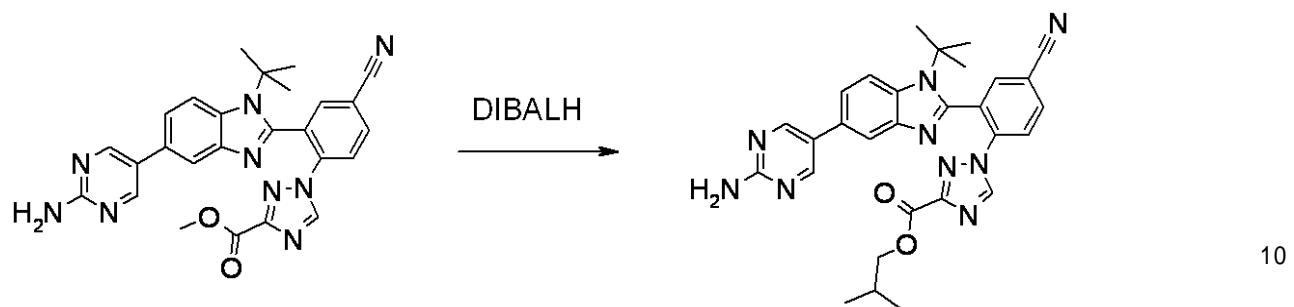
【0282】

実施例70: 1-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾー

50

ル-2-イル]-4-シアノ-フェニル}-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸イソブチルエス
テル

【化150】



【0283】

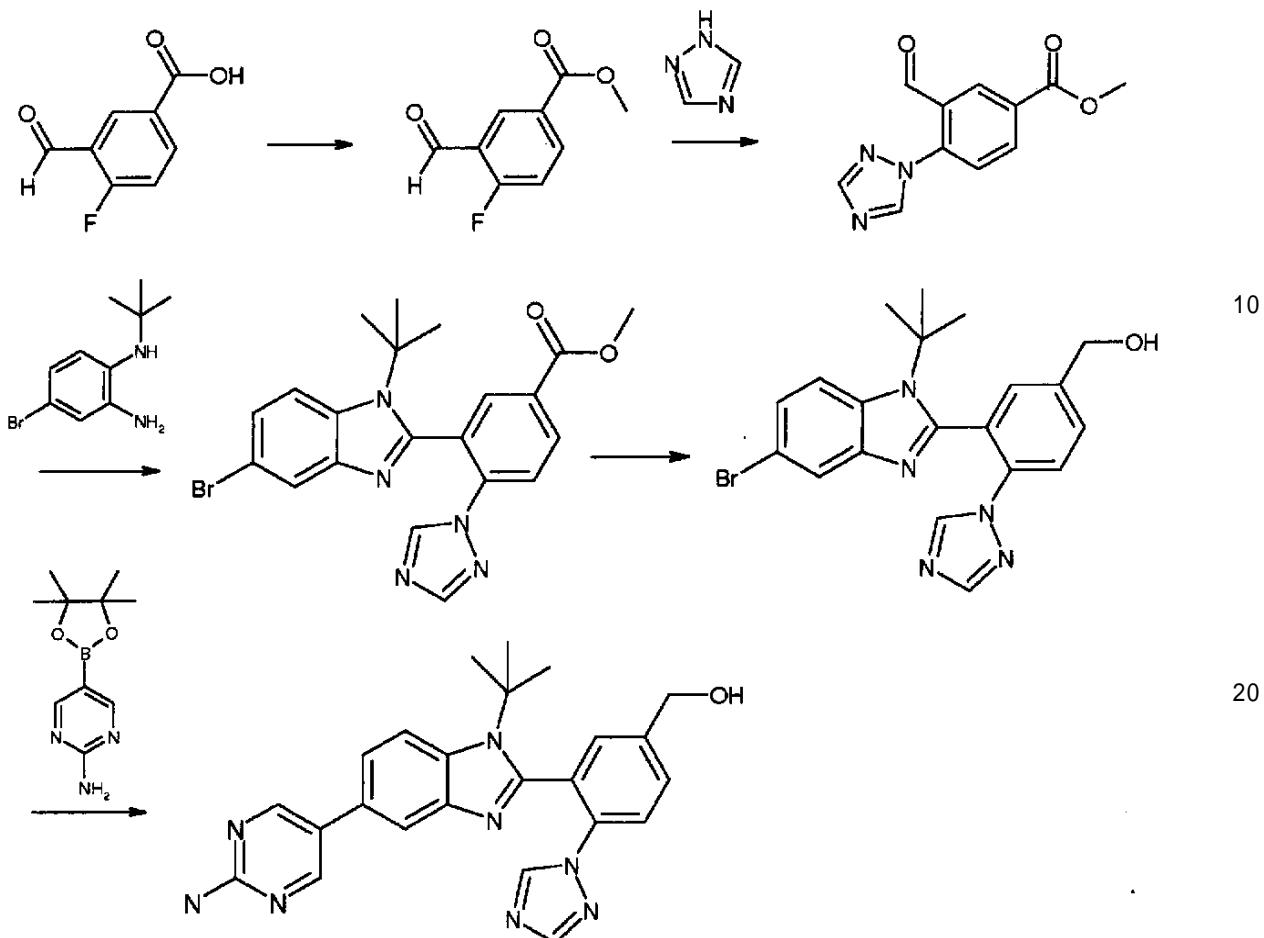
乾燥THF(10mL)中の1-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノ-フェニル}-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル(実施例64)(100mg, 0.2mmol)の溶液にジイソブチルアルミニウムヒドリド(DIBALH)(1MのTHF溶液)(0.4mL, 0.4mmol)を窒素雰囲気下で0℃にて加える。溶液を室温に24時間温める。NH₄Cl飽和溶液(10mL)を加えて混合物をEtOAc(3×10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMg₂SO₄(500mg)で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中10%のMeOHを用いて精製して表題化合物を得る(29mg, 26%)。LCMS (ESMS): m/z 536.40 (M⁺+1)

【0284】

実施例71: {3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル}-メタノール

20

【化151】



【0285】

DMF(10mL)中の4-フルオロ-3-ホルミル-安息香酸(800mg, 4.8mmol)の溶液にMeI(0.35mL, 5.7mmol)とK₂CO₃(790mg, 5.7mmol)を加える。反応混合物を室温で18時間攪拌する。反応混合物をEtOAc(20mL)及び水(10mL)で希釈する。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄(500mg)下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで溶離液として0~20%のEtOAc/ヘプタンを用いて精製する。生成物フラクションを収集し、濃縮して4-フルオロ-3-ホルミル-安息香酸メチルエステルを得る(710mg, 82%)。

ACN(6mL)とDMSO(3mL)中の4-フルオロ-3-ホルミル-安息香酸メチルエステル(710mg, 3.9mmol)の溶液に1,2,4-トリアゾール(323mg, 4.7mmol)及び炭酸カリウム(646mg, 4.7mmol)を加える。反応混合物を90℃で1時間攪拌する。反応混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、水(10mL)、食塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄(500mg)下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮して3-ホルミル-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-安息香酸メチルエステルを得る(828mg, 92%)。

DMF(10mL)中の4-ブロモ-N-1-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(720mg, 2.9mmol)の溶液に水(3mL)中の3-ホルミル-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-安息香酸メチルエステル(828mg, 3.6mmol)、オキソン(2.2g, 3.5mmol)を加える。反応混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物をチオ硫酸ナトリウム水溶液(10mL)及びEtOAc(20mL)でクエンチする。有機層を分離し、食塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄(500mg)下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで溶離液として0~3%のMeOH/CH₂Cl₂を用いて精製する。生成物フラクションを収集し、濃縮して3-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-安息香酸メチルエステルを得る(840mg, 62%)。

乾燥THF(2mL)中の3-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-安息香酸メチルエステル(100mg, 0.22mmol)の溶液にリチウムア

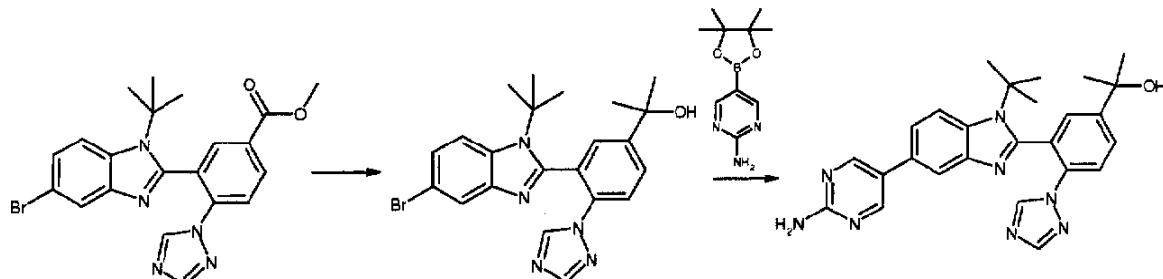
ルミニウムヒドリド(LiAlH)(17mg, 0.45mmol)を加える。反応混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物を飽和NaHCO₃(10mL)でクエンチし、EtOAc(3×10mL)で抽出する。有機層を分離し、食塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄(500mg)下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで溶離液として0~5%のMeOH/CH₂Cl₂を用いて精製する。生成物フラクションを収集し、濃縮して[3-(5-プロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-メタノールを得る(47mg, 50%)。

密封バイアルにDMF(2mL)中[3-(5-プロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-メタノール(47mg, 0.11mmol)を加えた後、2-アミノピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(29mg, 0.13mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(13mg, 0.011mmol)及び2M Na₂CO₃水溶液(0.25mL, 0.5mmol)を加える。反応混合物をアルゴン下で110°Cにて2時間加熱する。残渣をEtOAc(10mL)で希釈し、食塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄(500mg)下で乾燥させる。混合物をろ過し、濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで溶離液としてMeOH中2MのNH₃ 0~10%/CH₂Cl₂を用いて精製する。生成物フラクションを収集し、濃縮して表題化合物を得る(30mg, 62%)。LCMS (ESMS): m/z 441.32 (M⁺+1)

【0286】

実施例72: 2-[3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-プロパン-2-オール

【化152】



【0287】

THF(2mL)中の3-(5-プロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-安息香酸メチルエステル(100mg, 0.22mmol)の溶液に0°Cで臭化メチルマグネシウム(3M Et₂O溶液)(0.3mL, 0.9mmol)を加える。反応混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物を飽和NH₄Cl(10mL)でクエンチし、EtOAc(20mL)で希釈する。有機層を分離し、食塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄(500mg)下で乾燥させる。混合物をろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで溶離液として0~4%のMeOH/CH₂Cl₂を用いて精製する。生成物フラクションを収集し、濃縮して2-[3-(5-プロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-プロパン-2-オールを得る(60mg, 60%)。

密封バイアルにDMF(2mL)中2-[3-(5-プロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-プロパン-2-オール(60mg, 0.13mmol)を加えた後、2-アミノピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(35mg, 0.16mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(15mg, 0.013mmol)及び2M Na₂CO₃水溶液(0.3mL, 0.6mmol)を加える。反応混合物をAr下で110°Cにて2時間加熱する。残渣をEtOAc(20mL)で希釈し、食塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄(500mg)下で乾燥させる。混合物をろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで溶離液としてMeOH中2MのNH₃ 0~7%/CH₂Cl₂を用いて精製する。生成物フラクションを収集し、濃縮して表題化合物を得る(42mg, 68%)。LCMS (ESMS): m/z 469.50 (M⁺+1)

【0288】

実施例73: 5-[1-tert-ブチル-2-(5-メトキシメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

10

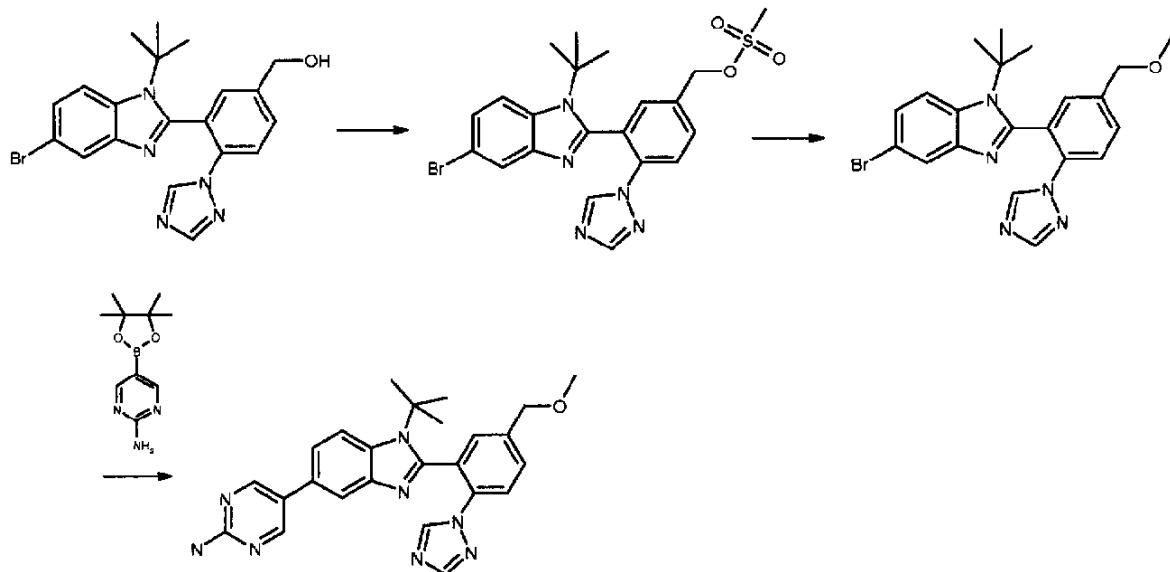
20

30

40

50

【化153】



10

【0289】

丸底フラスコにCH₂Cl₂(5mL)中[3-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-メタノール(583mg, 1.4mmol)を加えた後、メタンスルホニルクロリド(0.15mL, 1.9mmol)及びトリエチルアミン(0.4mL, 2.9mmol)を加える。反応混合物を室温で1時間攪拌する。反応混合物を飽和NaHCO₃(10mL)でクエンチし、EtOAc(3×10mL)で抽出する。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄(500mg)下で乾燥させ、ろ過かつ濃縮してメタンスルホン酸3-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-ベンジルエステル(690mg, 100%)を得る。

丸底フラスコに3-(5-ブロモ-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-ベンジルエステル(85mg, 0.17mmol)を加えた後、NaOMeの0.5M MeOH溶液(3mL, 1.5mmol)を加える。反応混合物を80℃で1時間攪拌する。反応混合物をEtOAc(20mL)及び水(10mL)で希釈する。有機層を分離し、食塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄(500mg)下で乾燥させる。混合物をろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで溶離液として0~5%のMeOH/CH₂Cl₂を用いて精製する。生成物フラクションを収集し、濃縮して5-ブロモ-1-tert-ブチル-2-(5-メトキシメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾールを得る(34mg, 46%)。

密封バイアルにDMF(1.5mL)中5-ブロモ-1-tert-ブチル-2-(5-メトキシメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール(34mg, 0.08mmol)を加えた後、2-アミノピリミジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(20mg, 0.09mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(9mg, 0.008mmol)及び2M Na₂CO₃水溶液(0.15mL)を加える。反応混合物をアルゴン下で110℃にて2時間攪拌する。残渣をEtOAc(20mL)で希釈し、食塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄(500mg)下で乾燥させる。混合物をろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで溶離液としてMeOH中2MのNH₃ 0~4% / CH₂Cl₂を用いて精製する。生成物フラクションを収集し、濃縮して表題化合物(29mg, 83%)を得る。LCMS (ESMS): m/z 455.44 (M⁺+1)

20

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

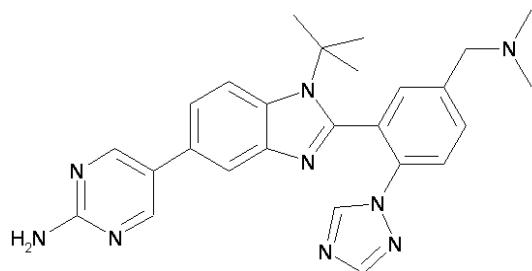
5-[1-tert-ブチル-2-(5-ジメチルアミノメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 468.90 (M⁺+1)

【0290】

30

40

【化154】

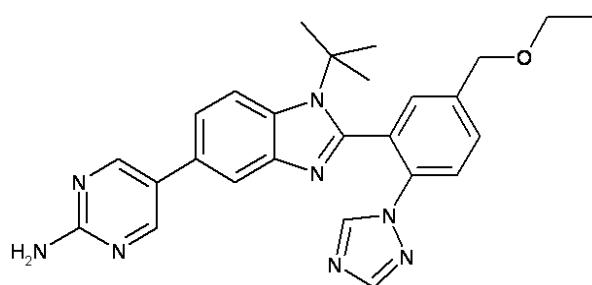


【0291】

10

5-[1-tert-ブチル-2-(5-エトキシメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 469.55 (M⁺+1)

【化155】

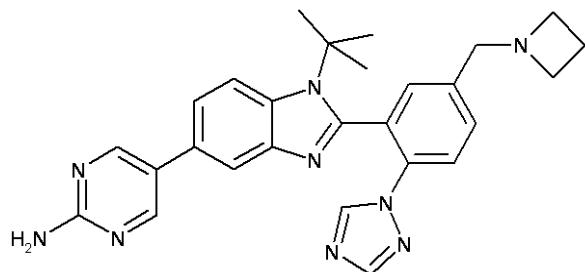


20

【0292】

5-[2-(5-アセチジン-1-イルメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン。LCMS (ESMS): m/z 480.55 (M⁺+1)

【化156】



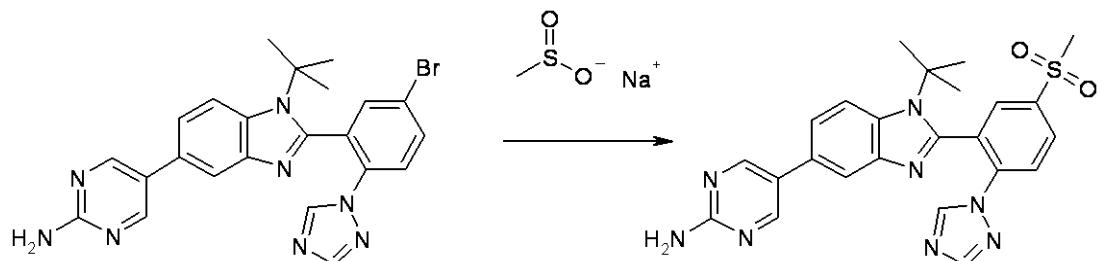
30

【0293】

実施例74: 5-[1-tert-ブチル-2-(5-メタンスルホニル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

【化157】

40



【0294】

マイクロ波バイアルにDMSO(10mL)中5-[2-(5-ブロモ-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン(実施

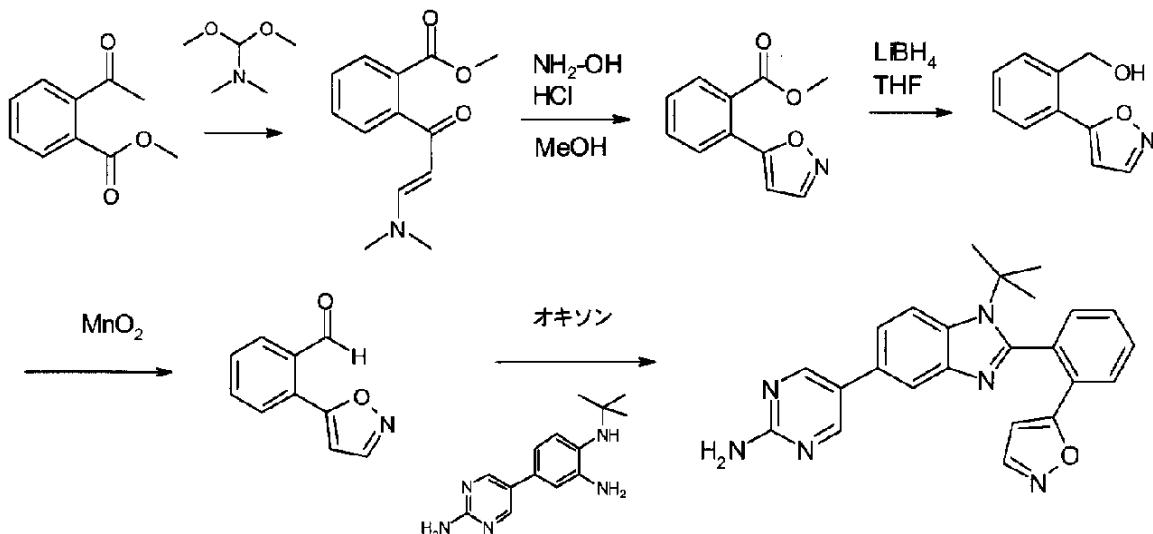
50

例6) (237mg, 0.48mmol)を加えた後、メタンスルフィン酸ナトリウム塩(123mg, 0.96mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)(175mg, 0.48mmol)及びN,N'-ジメチルエチレンジアミン(85mg, 0.96mmol)を加える。反応混合物をマイクロ波反応器内で120°Cにて1.5時間加熱する。反応混合物をEtOAc(20mL)及び水(10mL)で希釈する。有機層を分離し、食塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄(500mg)下で乾燥させる。混合物をろ過かつ濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで溶離液として0~8%のMeOH/CH₂Cl₂を用いて精製する。生成物フラクションを収集し、濃縮して表題化合物を得る(233mg, 99%)。LCMS (ESI): m/z 489.52 (M⁺+1)

【0295】

実施例75: 5-[1-tert-ブチル-2-(2-イソオキサゾール-5-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン

【化158】



【0296】

2-アセチル-安息香酸メチルエステル(419.5mg, 2.354mmol)とジメトキシメチル-ジメチル-アミン(0.345mL, 2.589mmol)を混合し、100°Cで1時間加熱し、さらなるジメトキシメチル-ジメチル-アミン(0.314mL, 2.354mmol)を反応混合物に加えて混合物を100°Cで65時間加熱する。この時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中1~10%のMeOHを用いて精製して2-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-安息香酸メチルエステルを得る(537mg, 97.8%)。

メタノール(21mL)中の2-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロイル)-安息香酸メチルエステル(1.295mg, 5.552mmol)の溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩(964.5mg, 13.88mmol)を加える。反応混合物を加熱して1.5時間還流させる。この時間後、反応混合物をシリカゲル上に装填し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中1~10%のMeOHを用いて精製して2-イソオキサゾール-5-イル-安息香酸メチルエステル(587mg, 52%)を得る。

THF(4mL)中の2-イソオキサゾール-5-イル-安息香酸メチルエステル(385mg, 1.895mmol)の攪拌溶液にリチウムボロヒドリド(82.5mg, 3.790mmol)を加える。反応混合物を室温で24時間攪拌する。この時間後、反応混合物を1N塩酸水溶液でクエンチし、EtOAc(2×10mL)で抽出する。有機物を混ぜ合わせ、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄(500mg)上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮する。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中1~10%のMeOHを用いて精製して(2-イソオキサゾール-5-イル-フェニル)-メタノールを得る(170mg, 51%)。

THF(9mL)中の(2-イソオキサゾール-5-イル-フェニル)-メタノール(170mg, 0.97mmol)の溶液に二酸化マンガン(1.29g, 14.55mmol)を加える。反応混合物を室温18時間攪拌する。この時間後、反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を真空中で濃縮し、THF(11mL)に再び

10

20

30

40

50

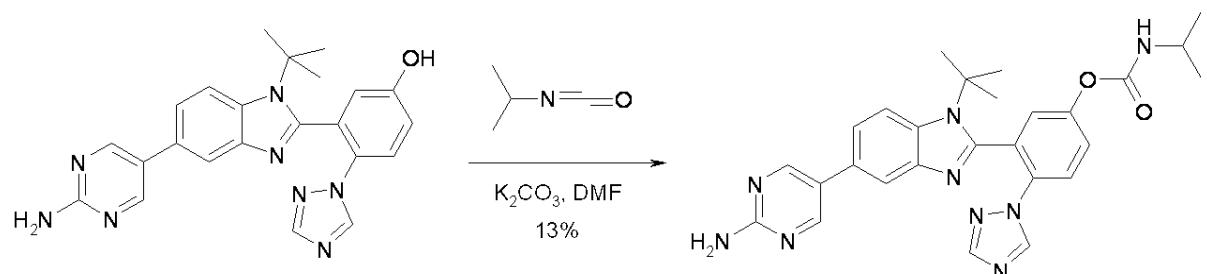
溶かしてさらに二酸化マンガン(1.07g, 10.46mmol)を加える。反応混合物を室温で65時間攪拌する。この時間後、反応混合物をセライトでろ過し、セライトをEtOAc(20mL)で洗浄する。ろ液を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてヘプタン中20~100%のEtOAcを用いて精製して2-イソオキサゾール-5-イル-ベンズアルデヒドを得る(50mg, 30%)。

DMF(10mL)中の4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-N1-tert-ブチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(74mg, 0.29mmol)の溶液に2-イソオキサゾール-5-イル-ベンズアルデヒド(60mg, 0.29mmol)を室温で加える。H₂O(1mL)中のオキソン(177mg, 0.29mmol)を加えて溶液を同温度で3時間攪拌する。飽和チオ硫酸ナトリウム(10mL)を加えて混合物をEtOAc(3×10mL)とH₂O(10mL)で抽出する。混ぜ合わせた有機層をMgSO₄(1g)で乾燥させ、ろ過する。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶離液としてCH₂Cl₂中10%のMeOHを用いて精製して表題化合物を得る(37mg, 31%)。LCMS (ESMS): m/z: 411.40 (M⁺+1)。 10

【0297】

実施例76: イソプロピル-カルバミン酸3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニルエステル

【化159】



【0298】

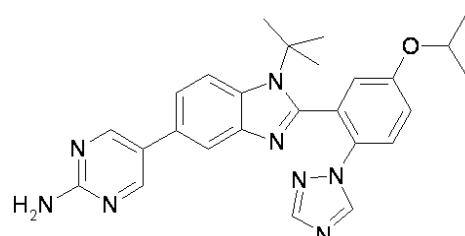
THF(3mL)中の3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェノール(100mg, 0.23mmol)の攪拌溶液に炭酸カリウム(65mg, 0.47mmol)を加えた後、イソプロピルイソシアナート(25uL, 0.26mmol)を加える。結果として生じる混合物を室温で3時間攪拌してから60℃に18時間温める。反応を室温に冷まし、水中に注ぎ、生成物をEtOAcに抽出する(2×10mL)。混ぜ合わせた有機物をMgSO₄(500mg)で乾燥させ、ろ過し、濃縮する。残留残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(12gのシリカゲル, 0~5%のMeOH/DCM)で精製する。生成物含有フラクションを混ぜ合わせ、濃縮して表題化合物を得る(15mg, 13%)。LCMS (ESMS): m/z 512.5 (M⁺+1)。 30

この実施例に記載の手順を用いて以下の化合物を作製する。

エチル-カルバミン酸3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニルエステル。LCMS (ESMS): m/z 498.4 (M⁺+1)

【0299】

【化160】



【0300】

(生物学的特性の評価)

シンチレーション近接アッセイ形式によってヨウ素化(¹²⁵I)FLAP阻害薬の化合物特異的

50

置換を測定する結合アッセイにおいて化合物がFLAPに結合する能力を評価する(出典: S. Charleson et al., Mol. Pharmacol., 1992, 41, 873-879)。

組換えヒトFLAPタンパク質を発現しているsf9昆虫細胞から產生された細胞ペレットを緩衝液A[15mM Tris-HCl(pH 7.5)、2mM MgCl₂、0.3mM EDTA、1mM PMSF]に再懸濁させる。細胞をDounceホモジナイザーで溶解させ、この物質を10,000xgで10分間遠心分離させる。次に上清を集めて100,000xgで60分間遠心分離させる。アッセイ用膜タンパク質を調製するため、一定分量の100,000xgペレットを1mlの緩衝液Aに再懸濁させ、Dounceホモジナイズし、最後にポリトロン混合に供する(30秒)。膜タンパク質(25 μL, 5 μg)をWGA SPAビーズ(Amersham)と混合し、1時間攪拌する。アッセイプレート(Perkin Elmer FlexiPlate)に、結合緩衝液[100mM Tris (pH 7.5)、140mM NaCl、5%グリセロール、2mM EDTA、0.5mM TC EP、0.05% Tween 20]中で調製した25 μLの試験化合物、25 μLの[¹²⁵I]L-691,831(MK-591)のヨウ素化類似体、Charleson et al. Mol. Pharmacol., 41, 873-879, 1992)及び最後に50 μLのビーズ/タンパク質混合物を加える。(最終濃度: ビーズ、200 μg/ウェル; タンパク質、5 μg/ウェル; [¹²⁵I]プローブ、0.08nM/ウェル(17nCi/ウェル)。プレートを2時間振とうさせた後、Microbetaプレートリーダーで解読する。10 μMの冷却L-691,831化合物を添加して非特異的結合を決定する。

一般に、上記アッセイで化合物の好ましい効力範囲(IC₅₀)は、0.1nM~10 μMであり、さらに好ましい効力範囲は0.1nM~1 μMであり、最も好ましい効力範囲は0.1nM~100nMである。

本発明の代表化合物を上記アッセイで試験し、FLAP阻害薬としての活性を下表2に示した。

【0301】

表2

10

20

名称	hFLAP結合 IC ₅₀ (nM)
5-[1-tert-ブチル-2-(2-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	2.7
5-[1-tert-ブチル-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	5.2
5-[1-tert-ブチル-2-(5-フルオロ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	1.7
5-[1-tert-ブチル-2-(5-メトキシ-2-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	1.7
5-[1-tert-ブチル-2-(5-フルオロ-2-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	1.4
5-[1-tert-ブチル-2-(5-メチル-2-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	1.6
5-[1-tert-ブチル-2-(4-メトキシ-2-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	2.9
5-[1-tert-ブチル-2-(2-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル-5-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	2.4
5-[1-tert-ブチル-2-(2-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル-5-ビニル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	1.3
5-[1-tert-ブチル-2-(5-エチル-2-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	2.4
5-[2-(5-ブロモ-2-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	4.5
3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル-ベンゾニトリル	3.1

10

20

30

40

【 0 3 0 2 】
(表 2 続き)

5-[1-tert-ブチル-2-(5-クロロ-2-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	3	
1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-5-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール	1. 2	
5-[1-tert-ブチル-2-(5-クロロ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	1. 3	
5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン	1. 7	10
5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン	1. 6	
5-{1-tert-ブチル-2-[2-(5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン	3. 3	
1-tert-ブチル-5-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-2-(2-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール	2. 1	20
5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン	1. 1	
1-tert-ブチル-5-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール	1. 5	
1-tert-ブチル-2-(5-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-フェニル)-5-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ベンゾイミダゾール	1. 1	
5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン	8. 8	30
5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン	4. 3	
5-{1-tert-ブチル-2-[2-(4-クロロ-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン	4. 1	
5-{1-tert-ブチル-2-[2-(3-トリフルオロメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン	4. 5	40

5-{1-tert-ブチル-2-[2-(4-クロロ-ピラゾール-1-イル)-5-メトキシ-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イ ルアミン	1.6	
5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イル アミン	0.71	
5-[1-tert-ブチル-2-(3-フルオロ-2-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルア ミン	1.7	
5-[1-tert-ブチル-2-(4-クロロ-2-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミ ン	1.7	10
5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミ ジン-2-イルアミン	1.9	
5-{1-tert-ブチル-2-[5-メチル-2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミ ジン-2-イルアミン	1.8	
5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリ ミジン-2-イルアミン	24	20
5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(3-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジ ン-2-イルアミン	1.4	
5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(3-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジ ン-2-イルアミン	2.2	
5-{1-tert-ブチル-2-[5-メトキシ-2-(5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジ ン-2-イルアミン	1.5	30
5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジ ン-2-イルアミン	6.9	
5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2-メチル-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イ ルアミン	6.1	
5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2, 5-ジメチル-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2 -イルアミン	1.8	40
5-{1-tert-ブチル-2-[2-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミ ン	1.3	

【 0 3 0 4 】

(表 2 続き)

5-{1-tert-ブチル-2-[5-フルオロ-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン	1.6	
5-{1-tert-ブチル-2-[5-フルオロ-2-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン	1.4	
3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-ベンゾニトリル	3.0	
5-{1-tert-ブチル-2-[5-クロロ-2-(2-メチル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン	1.2	10
5-{1-tert-ブチル-2-[5-メチル-2-(3-メチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン	1.7	
5-[1-tert-ブチル-2-(5-イソプロポキシ-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	2.2	
5-(1-tert-ブチル-2-{2-[1-(2-メトキシ-エチル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-フェニル}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イルアミン	3.3	20
2-(3-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-フェニル}-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-エタノール	5.8	
(3-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-フェニル}-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-アセトニトリル	4.2	
{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル}-メタノール	10.4	30
5-[1-tert-ブチル-2-(5-メトキシメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	13.9	
5-[1-tert-ブチル-2-(5-エトキシメチル-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	10	
5-{1-tert-ブチル-2-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン	2.4	40
3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(3-ブロモ-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-ベンゾニトリル	0.83	

【 0 3 0 5 】

(表 2 続き)

5-[1-tert-ブチル-2-(5-メタンスルホニル-2-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	36.8	
5-{1-tert-ブチル-2-[5-(2H-テトラゾール-5-イル)-2-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン	4.6	
3-{4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-フェノキシ}-2, 2-ジメチル-プロピオニ酸エチルエステル	2.7	10
3-{4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-フェノキシ}-2, 2-ジメチル-プロピオニ酸	4.0	
5-{1-tert-ブチル-2-[5-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン	4.0	
4-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-フェニル}-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル	5.2	
4-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-フェニル}-チオフェン-2-カルボン酸	10.6	20
(E)-3-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-フェニル}-オクタ-2-エン酸メチルエステル	28	
2-{4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-フェノキシ}-2-メチル-プロピオニ酸メチルエステル	7.2	
2-{4-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-フェノキシ}-2-メチル-プロピオニ酸	5.5	30
3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[3-(2-クロロ-フェニル)-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル]-ベンゾニトリル	4.4	
(E)-3-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-フェニル}-オクタ-2-エン酸	6.0	
3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(3-メチル-ピラゾール-1-イル)-ベンゾニトリル	1.8	40

【 0 3 0 6 】

(表 2 続き)

3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(5-メチル-ピラゾール-1-イル)-ベンゾニトリル	1.3	
3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-安息香酸メチルエステル	2.7	
3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-N-メチル-4-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル-ベンズアミド	20	10
1-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノ-フェニル}-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-カルボン酸メチルエステル	15.9	
3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(3, 5-ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル)-ベンゾニトリル	2.5	
1-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノ-フェニル}-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-カルボン酸エチルアミド	29.5	
1-{2-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-シアノ-フェニル}-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-カルボン酸イソブチルエステル	12.4	20
3-{3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル-フェノキシ}-2, 2-ジメチル-プロピオン酸	5.9	
5-{1-tert-ブチル-2-[5-(テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ)-2-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン	6.9	
ジメチル-カルバミン酸3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル-フェニルエステル	15.5	30

【 0 3 0 7 】

(表2 続き)

イソプロピル-カルバミン酸3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニルエステル	1.5
エチル-カルバミン酸3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニルエステル	1.1
ジエチル-カルバミン酸3-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1-tert-ブチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニルエステル	8.8
5-{1-tert-ブチル-2-[4-(テトラヒドロ-フラン-3-イルオキシ)-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピリミジン-2-イルアミン	10.6
5-[1-tert-ブチル-2-(5-ヨード-2-1,2,4-トリアゾール-1-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	2.7
5-[1-tert-ブチル-2-(2-イソオキサゾール-5-イル-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ピリミジン-2-イルアミン	2.4

10

20

【0308】

(使用方法)

本発明の化合物は、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)の有効な阻害薬であり、そのためロイコトリエン産生を阻害する。従って、本発明の一実施形態では、ロイコトリエン媒介障害を本発明を用いて治療する方法が提供される。別の実施形態では、心血管疾患、炎症性疾患、アレルギー性疾患、肺疾患及び線維性疾患、腎臓疾患及び癌を本発明の化合物を用いて治療する方法が提供される。

理論によって拘束されることを望むものではないが、FLAPの活性を阻害することによって、本発明の化合物は、5-L0によるアラキドン酸の酸化の結果として生じるLTの产生及び引き続く代謝を遮断する。従って、FLAP活性の阻害は、LTによって媒介される種々の疾患を予防及び治療するための魅力的手段である。この疾患としては、以下のものが挙げられる。

30

心血管疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、脳卒中、大動脈瘤、鎌状赤血球クリーゼ、虚血再灌流障害、肺動脈性肺高血圧症及び敗血症など；

アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、アトピー性皮膚炎及びじんま疹など；

線維性疾患、例えば喘息における気道リモデリング、特発性肺線維症、強皮症、石綿肺など；

肺症候群、例えば成人呼吸促迫症候群、ウイルス性細気管支炎、閉塞型睡眠時無呼吸、慢性閉塞性肺疾患、囊胞性線維症、及び気管支肺異形成症など；

40

炎症性疾患、例えば関節リウマチ、変形性関節症、痛風、糸球体腎炎、間質性膀胱炎、乾癬、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、移植片拒絶、多発性硬化症、炎症性疼痛、炎症性眼病及びアレルギー性眼病など；

癌、例えば固形腫瘍、白血病及びリンパ腫など；並びに

腎臓疾患、例えば糸球体腎炎など。

上記疾患及び状態の治療のため、治療的に有効な用量は、一般的に本発明の化合物の投薬量当たり約0.01mg～約100mg/kg(体重)；好ましくは本発明の化合物の投薬量当たり約0.1mg～約20mg/kg(体重)の範囲である。例えば、70kgのヒトに投与するためには、用量範囲は、本発明の化合物の投薬量当たり約0.7mg～7000mg、好ましくは投薬量当たり約7.0mg～約1400mgである。最適な投与レベル及びパターンを決定するためにはある程度日常的な用

50

量最適化が必要とされる。活性成分を1日に1~6回投与してよい。

【0309】

(一般的な投与及び医薬組成物)

医薬品として使用する場合、典型的には本発明の化合物を医薬組成物の形で投与する。医薬品技術分野で周知の手順を用いて該組成物を調製することができ、該組成物は少なくとも1種の本発明の化合物を含む。本発明の化合物を単独で投与してもよく、或いは本発明の化合物の溶解性を促進し、特定実施形態では本発明の化合物を含む医薬組成物の投与を容易にし、溶解又は分散を向上させ、拮抗活性を高め、補助治療を提供する等のアジュバントと併用投与してもよい。本発明の化合物を単独で使用してもよく、或いは本発明の他の活性物質と共に、必要に応じて他の薬理学的に活性な化合物と共に使用してもよい。一般に、本発明の化合物を治療的に有効な量又は医薬的に有効な量で投与するが、診断又は他の目的のためには、より少ない量で投与してよい。

純粋形又は適切な医薬組成物での本発明の化合物の投与は、医薬組成物の投与のいずれの許容されている様式でも行える。従って、投与は、例えば、固体、半固体、凍結乾燥粉末、又は液体剤形、例えば、錠剤、座剤、丸剤、軟弾性ゼラチンカプセル剤、硬ゼラチンカプセル剤、散剤、溶液、懸濁液、又はエアロゾル等の形態、好ましくは正確な薬用量を簡単に投与するのに適した単位剤形の経口、頬側(例えば、舌下)、経鼻、非経口、局所、経皮、経膣、又は経直腸投与であってよい。医薬組成物は、一般的に通常の医薬担体又は賦形剤と、活性薬としての本発明の化合物とを含み、かつさらに、他の薬用剤、医薬、担体、アジュバント、希釈剤、ビヒクリル、又はその組合せを含んでよい。このような医薬的に許容できる賦形剤、担体又は添加剤並びに様々な様式又は投与に合わせて医薬組成物を製造する方法は当業者には周知である。技術水準は、例えば下記文献によって明示されており、技術水準をさらによく記述するため、それぞれ参照によってその全体を本明細書に援用する: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A.H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C. Ansel and N.G. Popovish, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., Lea and Febiger, 1990。

当業者が予想するように、特定の医薬製剤で利用する本発明の化合物の形態は、その製剤が有効であるために必要とされる適切な物理的特徴(例えば、水溶性)を有する形態(例えば、塩)が選択される。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	13/12	(2006.01) A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	35/00	(2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 K	31/506	(2006.01) A 6 1 K 31/506
C 0 7 D	413/14	(2006.01) C 0 7 D 413/14
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
C 0 7 D	417/14	(2006.01) C 0 7 D 417/14
C 0 7 D	409/14	(2006.01) C 0 7 D 409/14 1 0 2
A 6 1 K	31/4439	(2006.01) C 0 7 D 409/14
A 6 1 K	31/5377	(2006.01) A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K	31/501	(2006.01) A 6 1 K 31/5377
		A 6 1 K 31/501

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 チェン ジードン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー 口
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ハオ ミン - ホン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー 口
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 リュー ウェイミン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー 口
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 口 ホ - イン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー 口
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ロック プイ レン

イギリス オーエックス14 4エスエー オックスフォードシャー アービングドン ミルトン
パーク 1 1 4

(72)発明者 マン チュク チュイ

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー 口
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 モーウィック ティナ マリー

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー 口
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ネモト ピーター アレン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー 口
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ

カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 高橋 秀典

アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 タイ ヘザー

イギリス オーエックス14 4エスエー オックスフォードシャー アービングトン ミルトンパーク 114

(72)発明者 ウー リフェン

アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー イングルハイム ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

審査官 小川 由美

(56)参考文献 国際公開第2008/067644 (WO, A1)

特表2002-516277 (JP, A)

国際公開第2008/071944 (WO, A1)

国際公開第2008/084218 (WO, A1)

特表2009-521399 (JP, A)

特表2012-532899 (JP, A)

米国特許第06303645 (US, B1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D, A61K

CAPLUS (STN)

REGISTRY (STN)