

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-510564

(P2017-510564A)

(43) 公表日 平成29年4月13日 (2017.4.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 235/06 (2006.01)	C O 7 D 235/06 C S P	4 C O 5 0
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 7 E	4 C O 6 3
C O 7 D 519/00 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 1 1	4 C O 6 5
C O 7 D 403/14 (2006.01)	C O 7 D 403/14	4 C O 7 2
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	4 C O 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 231 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-554419 (P2016-554419)
 (86) (22) 出願日 平成27年2月24日 (2015.2.24)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年10月25日 (2016.10.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/053857
 (87) 国際公開番号 W02015/128333
 (87) 国際公開日 平成27年9月3日 (2015.9.3)
 (31) 優先権主張番号 14305285.0
 (32) 優先日 平成26年2月27日 (2014.2.27)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 516118969
 ミュタビリス
 MUTABILIS
 フランス国, 75007 パリ, リュ ド
 ウ グレネル, 84
 (74) 代理人 100087941
 弁理士 杉本 修司
 (74) 代理人 100086793
 弁理士 野田 雅士
 (74) 代理人 100112829
 弁理士 堤 健郎
 (74) 代理人 100142608
 弁理士 小林 由佳

最終頁に続く

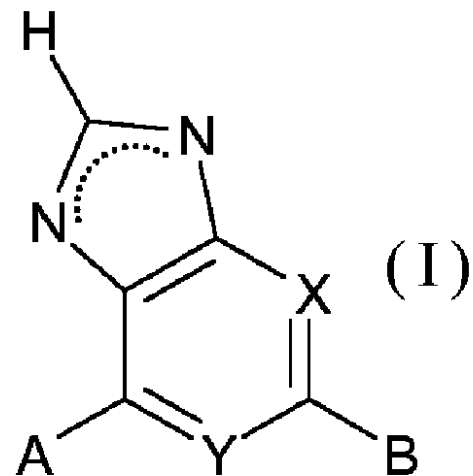
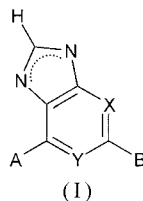
(54) 【発明の名称】 新規なヘテロ芳香族誘導体およびそれらの医薬としての使用

(57) 【要約】

【課題】 抗菌に使用可能な式 (I) の化合物およびその塩類を提供する。

【解決手段】 前記化合物は、式 (I) :

【化 1】



式中、

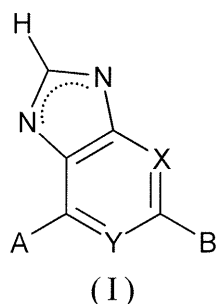
- ・点線は二重結合；
- ・XはNまたはC - R₁、YはNまたはC - R₂ (XおよびYは、同時にNでない)；
- ・Aは、置換可能な、Ph、ナフチルおよび5 - 11員の単環式または二環式の不飽和環または複素環で、Aは、さらに4 - 7員複素環を含むことができ、この複素環は単環式で融合し飽和または不飽和で、この多環系は1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物：

【化 1】



10

式中：

・点線は、炭素原子と 1 つの窒素原子の間の可能な位置のどちらかに二重結合が存在することを示し；

・X は N または C - R₁ であり、Y は N または C - R₂ (X および Y は、同時に N でない) であり；

・A は、フェニル、ナフチルおよび 5 員 - 11 員の単環式または二環式の不飽和環または複素環からなる群から選択され、前記複素環は炭素原子で連結され、かつ N、O および S から選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、この群の構成種は、1 ~ 4 の同一または異なる基 R₃ によって炭素または窒素原子上で置換されていてもよく、および

20

A は、R₃ とともに、さらなる 4 員 - 7 員複素環を含むことができ、この複素環は、単環式で、融合し、飽和または不飽和であり、および、単結合または二重結合によって R₃ で閉鎖され、または

A は、2 つの置換基 R₃ とともに 4 員 - 7 員の単環を含むことができ、この単環は、融合し、飽和または不飽和であり、および、前記 2 つの置換基 R₃ は、単結合または二重結合によって連結され、

A と R₃ で示される多環系は、14 員まで含んでもよく、さらに、N、O および S から選択されたヘテロ原子を 5 個まで含んでもよく；

30

・B は、ハロゲン原子、CN、NR₄R₅、(C₂ - C₆) アルキル、(C₃ - C₁₂) シクロアルキル、O - (C₁ - C₆) アルキル、O - (C₁ - C₆) アルキル - R₇、O - R₇、O - (C₃ - C₁₂) シクロアルキル、S - (C₁ - C₆) アルキル、S - (C₃ - C₁₂) シクロアルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₆ - C₈) シクロアルケニル、O - (C₅ - C₈) シクロアルケニル、および (C₂ - C₆) アルキニルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニルおよびアルキニルは、必要に応じて、OR_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、(C₁ - C₆) アルキル、O - (C₇ - C₁₂) アラルキル、(C₁ - C₆) アルキル - OR_a、(C₁ - C₆) アルキル - SR_a、(C₁ - C₆) アルキル - NR_aR_b、および NR₄R₅ から選択された、1 ~ 3 の同一または異なる置換基により置換されていてもよく；あるいは

40

・B は、4 員または 6 員 - 10 員の単環式または二環式の複素環であって、前記複素環は、N、O および S から選択された 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでもよく、炭素原子によって連結され、任意で、1 ~ 3 の同一または異なる基 R₆ によって置換されていてもよく；

・R₁ は、水素原子、NO₂、NR_aR_b、CN、C(Hal)_n、C(S)NR_aR_b、S(O)₂NR_aR_b、(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₁₂) シクロアルキル、O - (C₁ - C₆) アルキル、O - (C₃ - C₁₂) シクロアルキル、O - C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、C(O)OR_a、C(O)R_a、C(O)N(R_a)OR_b、C(O)N(R_a)NR_bR_c、C(O)N(R_a)CN、NR_aC(O)R_b、C(O)

50

) $N(R_a)C(O)R_b$ および $C(O)$ ピロリジニルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキルおよびピロリジニルは、任意で、 OR_a 、 NR_aR_b 、 CN 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル - OR_a および $C(O)NR_aR_b$ から選択された 1 ~ 3 の同一または異なる置換基によって置換されていてもよく；

・ R_2 は、水素原子およびハロゲン原子からなる群から選択され；

・ R_3 は、水素原子、 Hal 、 CN 、 $C(Hal)_n$ 、 $O - C(Hal)_n$ 、 NO_2 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_{12})$ シクロアルキル、 $=O$ 、 $=N - O - (C_1 - C_6)$ アルキル、 $=N - O - (C_3 - C_{12})$ シクロアルキル、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $C(=NOR_a)R_b$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $O - R_a$ 、 NR_4R_5 および $NR_aC(O)R_b$ からなる群から選択され、ここで、アルキルおよびシクロアルキルは、ハロゲン原子、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_{12})$ シクロアルキル、 OR_a および NR_4R_5 から選択された 1 ~ 3 の同一または異なる置換基によって置換されていてもよく、または

・ R_3 は、フェニル、または N 、 O および S から選択された 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでいる 4 員 - 8 員の単環式の飽和又は不飽和の複素環であり、両者は、 OR_a 、ハロゲン原子、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 NR_4R_5 および $(C_3 - C_{12})$ シクロアルキルから選択された 1 ~ 3 の同一または異なる置換基によって置換されていてもよく、または

・ R_3 は、 A と、または他の R_3 と A の中で、上述する環を形成しており；

・ R_4 と R_5 は、同一または異なって、水素原子、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_{12})$ シクロアルキル、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $S(O)_2(C_1 - C_6)$ アルキル、 $S(O)_2(C_3 - C_{12})$ シクロアルキルおよび OR_a からなる群から選択され、すべての先行するアルキルおよびシクロアルキルは、ハロゲン原子、 OR_a 、 NR_aR_b 、 $N(R_a)C(O)R_b$ 、 $S(O)_2(C_1 - C_6)$ アルキル、 $S(O)_2(C_3 - C_{12})$ シクロアルキル、 $C(O)OR_a$ 、 $C(O)R_a$ 、および $C(O)NR_aR_b$ から選択された 1 ~ 3 の同一または異なる置換基によって置換されていてもよく、あるいは、

・ R_4 と R_5 は、 N 、 O および S から選択された 1 - 3 個のヘテロ原子を任意で含んでいる、3 員 - 10 員の単環式または二環式の飽和又は不飽和の複素環によって置換された $(C_1 - C_6)$ アルキルと $(C_3 - C_{12})$ シクロアルキルからなる基から選択され、前記複素環は、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_{12})$ シクロアルキルまたは $C(O)R_a$ から選択された 1 ~ 3 の同一または異なる置換基によって置換されていてもよく、あるいは

・ R_4 と R_5 は、 N とともに、 N 、 O および S から選択された別のヘテロ原子を任意で含んでいる 4 員 - 10 員の単環式または二環式の飽和又は不飽和の複素環を形成し、前記複素環は、任意で 1 ~ 3 の同一または異なる基 R_6 によって置換されていてもよく；

・ R_6 は、ハロゲン原子、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_{12})$ シクロアルキル、 $=O$ 、 CN 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $O - R_a$ 、 $NR_aC(O)R_b$ および NR_aR_b からなる群から選択され、前記すべてのアルキルとシクロアルキルは、任意で、 OR_a と NR_aR_b から選択された 1 ~ 3 の同一または異なる置換基によって置換されてもよく；

・ R_7 は、フェニル、または 4 員 - 10 員の単環式または二環式の飽和又は不飽和の複素環であり、前記複素環は、 N 、 O および S から選択された 1 - 3 個のヘテロ原子を含んでおり、フェニルおよび複素環は、ハロゲン原子、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_{12})$ シクロアルキル、 NR_aR_b 、 $C(O)NR_aR_b$ 、 $C(Hal)_n$ および OR_a から選択された 1 ~ 3 の同一または異なる置換基によって任意で置換され；

・ R_a と R_b は同一または異なって、水素原子、 $(C_1 - C_6)$ アルキルおよび $(C_3 - C_{12})$ シクロアルキルから選択され、前記すべてのアルキルとシクロアルキルは、 OH 、 $O - (C_1 - C_6)$ アルキルおよび $O - (C_3 - C_{12})$ シクロアルキルから選択された 1 ~ 3 の同一または異なる置換基によって任意で置換され；および

・ n は 1 ~ 3 であり；

10

20

30

40

50

およびその酸および／または塩基の付加塩であって、

ここで、式 (I) の化合物の互変異性体；式 (I) の化合物が 1 つ以上のキラル中心を有する場合、ラセミ混合物、純理論的な鏡像異性体、および鏡像異性体とジアステレオアイソマーの非ラセミ (スカレミック) 混合物；、式 (I) の化合物が不飽和の炭素 - 炭素二重結合を有する場合、シス (Z) およびトランス (E) 異性体、およびそれらの混合物が含まれる、

化合物およびその酸および／または塩基の付加塩。

【請求項 2】

請求項 1 の一般式 (I) の化合物であって、

- ・ X は C - R₁ であり、R₁ は請求項 1 に規定され；
- ・ B は、ハロゲン原子、CN、NR₄R₅、(C₂ - C₆) アルキル、(C₃ - C₁₂) シクロアルキル、O - (C₁ - C₆) アルキル、O - (C₁ - C₆) アルキル - R₇、O - R₇、O - (C₃ - C₁₂) シクロアルキル、O - (C₅ - C₈) シクロアルケニル、S - (C₁ - C₆) アルキル、および S - (C₃ - C₁₂) シクロアルキルからなる群から選択され、前記アルキルとシクロアルキルは、OR_a、C(O)OR_a、(C₁ - C₆) アルキル、O - (C₇ - C₁₂) アラルキル、(C₁ - C₆) アルキル - OR_a、(C₁ - C₆) アルキル - NR_aR_b、C(O)NR_aR_b および NR₄R₅ から選択された 1 ~ 3 の同一または異なる置換基によって任意で置換されており、または
- ・ B は、4 員または 6 員 - 10 員の単環または二環の飽和又は不飽和の複素環であって、前記複素環は、N、O および S から選択された 1 - 3 個のヘテロ原子を含み、炭素原子によって連結され、1 ~ 3 の同一または異なる置換基 R₆ によって任意で置換され；
- ・ R₄、R₅、R_a、R_b、R₆ および R₇ は、請求項 1 に規定されている、化合物。

10

20

【請求項 3】

請求項 1 または 2 の一般式 (I) の化合物であって、R₁ は、NO₂、CN、C(O)OH および C(O)NR_aR_b からなる群から選択され、R_a、R_b は、請求項 1 に規定されている、化合物。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項による一般式 (I) の化合物であって、A は、フェニルおよび 5 員 - 11 員の単環式または二環式の不飽和環または複素環からなる群から選択され、前記複素環は、炭素原子によって連結し、N、O および S から選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでおり、A 中、環を構成するすべての原子は、1 ~ 4 の同一または異なる基 R₃ によって炭素原子または窒素原子上で任意で置換され、R₃ は、請求項 1 に規定されている、化合物。

30

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項による一般式 (I) の化合物であって、

B は、NR₄R₅、O - R₇ または O - (C₁ - C₆) アルキルからなる基から選択され、アルキル基は、R₇、あるいは 1 ~ 3 の同一または異なる置換基によって任意で置換され、前記置換基は、OR_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、(C₁ - C₆) アルキル、O - (C₇ - C₁₂) アラルキル、(C₁ - C₆) アルキル - OR_a、(C₁ - C₆) アルキル - NR_aR_b および NR₄R₅ から選択され、R₄、R₅、R_a、R_b および R₇ は、請求項 1 に規定されている、化合物。

40

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項による一般式 (I) の化合物であって、

- { (S) - 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - メタノール、
- (3 R , 4 R) - 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール、
- { 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H

50

- イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - ピペリジン - 4 - イル } - メタノール
- 、
- 2 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H -
- イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イルアミノ] - エタノール、
- { 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H
- イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - アゼチジン - 3 - イル } - メタノール
- 、
- { 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H
- イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン -
- 4 - イル } - メタノール、
- 7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - (ヘキサ
- ヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピ
- リジン、
- { (S) - 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル
-) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - メ
- タノール、
- { 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H
- イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル] - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン -
- 4 - イル } - メタノール、
- { 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H
- イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル] - ピペリジン - 4 - イル } - メタノール
- 、
- 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダ
- ゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド、
- [(S) - 1 - (1 ' - シクロヘキシル - 7 - ニトロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 ']
- ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - メタノール、
- (3 R , 4 R) - 1 - (1 ' - シクロヘキシル - 7 - ニトロ - 1 H , 1 ' H - [4 ,
- 5 '] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オ
- ール、
- (3 R , 4 R) - 1 - (7 - アミノ - 1 ' - シクロヘキシル - 1 H , 1 ' H - [4 ,
- 5 '] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オ
- ール、
- メチル 1 ' - シクロヘキシル - 6 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン -
- 1 - イル) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレート
- 、
- 1 ' - シクロヘキシル - 6 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イ
- ル) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボン酸、
- 1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダ
- ゾリル - 7 - カルボン酸、
- 1 ' - シクロヘキシル - 6 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イ
- ル) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、
- [(S) - 1 - (1 ' - シクロヘキシル - 7 - トリフルオロメチル - 1 H , 1 ' H -
- [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - メタノール
- 、
- [1 - (1 ' - シクロヘキシル - 7 - トリフルオロメチル - 1 H , 1 ' H - [4 , 5
- '] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - メタノール、
- 1 ' - シクロヘキシル - 6 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 -
- イル) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、
- 1 ' - シクロヘキシル - 6 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イ
- ル) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

- 1' - シクロヘキシル - 6 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、
- N - [2 - (7 - シアノ - 1' - シクロヘキシル - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 6 - イルアミノ) - エチル] - アセトアミド、
- 6 - メトキシ - 1' - (1 - メチル - シクロヘキシル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - ピペラジン - 1 - イル - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - N - ヒドロキシ - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1' - (テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - ((1 R , 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル) - 6 - [メチル - (2 - メチルアミノ - エチル) - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - [メチル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - [メチル - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ジエチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - [メチル - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1' - (2 - メトキシ - エチル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- rac - 1' - (trans) - 3 - メチル - シクロヘキシル) - 6 - [メチル - (2 - メチルアミノ - エチル) - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - キノリン - 7 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 7 - (3 - カルバモイル - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
- 1' - エチル - 6 - [メチル - (2 - メチルアミノ - エチル) - アミノ] - 1 H , 1

10

20

30

40

50

- ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
- 2 - (1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - イル) - アセトアミド、
- 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (1 - エチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
- 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 ' - エチル - 7 ' - メトキシ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1 ' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1 ' - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1 ' - (2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1 , 2 a - ジアザ - アセナフチレン - 7 - イル) - 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
- 1 ' - シクロヘキシル - 6 - [メチル - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1 ' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1 ' - ((1 R , 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル) - 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1 ' - エチル - 7 ' - メトキシ - 6 - [メチル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [メチル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
- 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
- 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1 ' - エチル - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 4 - (5 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 6 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) - (メチル) アミノ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - カルボキサミド、
- 7 - (1 - ブチルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
- 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 7 - (1 - エチル - 7 - フルオロ - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
- 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 7 - (5 - ピロリジン -

- 1 - イル - 3 - ピリジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
 - 6 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル - メチル - アミノ] - 4 - (1 - エチルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ[4, 5 - c]ピリジン - 7 - カルボキサミド、
 - 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(1 - メチルピロリジン - 2 - イル)メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
 - 5 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル - メチル - アミノ] - 7 - (1 - フェニルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
 - 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(1 - メチル - 3 - ピペリジル)オキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
 - 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル) - 5 - [[(2 R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル]メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
 - 5 - [4, 4 - ビス(ヒドロキシメチル) - 1 - ピペリジル] - 7 - (1 - シクロヘキシルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
 - 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - ピリジールメトキシ) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
 - 5 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル - メチル - アミノ] - 7 - [6 - (ジメチルアミノ) - 3 - ピリジル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
 - 7 - [1 - [(1 R, 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル]ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 5 - [[(2 R) - ピロリジン - 2 - イル]メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
 - 5 - [[(2 R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル]メトキシ] - 7 - (1 - テトラヒドロピラン - 3 - イルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
 - 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - イル) - 5 - [3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピペリジル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、

10

20

30

およびこれらの塩(特に、塩酸塩およびメタンスルホン酸塩)である、化合物。

【請求項 7】

薬剤として使用される、請求項 1 に記載された一般式 (I) の化合物、および薬学的に許容可能な、酸および/または塩基との付加塩。

【請求項 8】

薬剤として使用される、請求項 2 ~ 5 のいずれか一項に記載された一般式 (I) の化合物、および薬学的に許容可能な、酸および/または塩基との付加塩。

【請求項 9】

薬剤として使用される、請求項 6 に記載された一般式 (I) の化合物、および薬学的に許容可能な、酸および/または塩基との付加塩。

40

【請求項 10】

グラム陽性細菌を含む病原微生物による、感染の予防用および/または治療用薬剤として使用される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載された一般式 (I) の化合物、および薬学的に許容可能な、酸および/または塩基との付加塩。

【請求項 11】

抗菌物質、反病原性剤、宿主先天免疫を強化する薬剤、またはこれらいずれかの組合せと共同して使用され、グラム陽性細菌を含む病原微生物による、感染の予防用および/または治療用薬剤として使用される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載された一般式 (I) の化合物、および薬学的に許容可能な、酸および/または塩基との付加塩。

50

【請求項 1 2】

細菌の細胞壁および/または細胞膜をターゲットとする抗菌物質、CAMP型の抗菌物質、糖ペプチド型の抗菌物質、リボペプチド型の抗菌物質と共同して使用され、および/または免疫調節ペプチドと共同して使用され、および/またはGM-CSFと共同して使用され、グラム陽性細菌を含む病原微生物による、感染の予防用および/または治療用薬剤として使用される、請求項1～6のいずれか一項に記載された一般式(I)の化合物、および薬学的に許容可能な、酸および/または塩基との付加塩。

【請求項 1 3】

有効成分として、請求項1～6および7～12のいずれか一項に記載された一般式(I)の少なくとも1つの化合物、および薬学的に許容可能な、酸および/または塩基との付加塩を、治療上有効な量で含む医薬組成物であって、任意で、薬学的に許容可能なキャリアーおよび/または賦形剤を含む、医薬組成物。

10

【請求項 1 4】

請求項1～6のいずれか一項に記載された一般式(I)の少なくとも1つの化合物、および薬学的に許容可能な、酸および/または塩基との付加塩を有効成分として含むとともに、少なくとも、抗菌物質、反病原性剤、宿主先天免疫を強化する薬剤、またはこれらいずれかの組合わせを含む、混合物または医薬共同物。

【請求項 1 5】

請求項1～6のいずれか一項に記載された一般式(I)の少なくとも1つの化合物、および薬学的に許容可能な、酸および/または塩基との付加塩を有効成分として含むとともに、少なくとも、細菌の細胞壁および/または細胞膜をターゲットとする抗菌物質、CAMP型の抗菌物質、糖ペプチド型の抗菌物質、リボペプチド型の抗菌物質、および/または免疫調節ペプチド、および/またはGM-CSFを含む、混合物または医薬共同物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なヘテロ芳香族誘導体、それらの調製および中間物、それらの薬としての使用、およびそれらを含んでいる医薬組成物に関する。

【0002】

本発明は、特に、グラム陽性細菌のDltA酵素の活動を抑制できる新規化合物、および人間または動物のグラム陽性細菌感染症を防ぐため、および/または治療するための前記新規化合物の使用に関する。

30

【0003】

抗生物質耐性病原菌の出現は世界的に重大な医療問題である。実際、現在利用可能な治療ではもはや治療しない多剤耐性生物によってもたらされる感染が存在する。この問題により、新規な作用様式を有する革新的な抗菌性方法のための探索が行われている。それらの中で、病原性ターゲットの抑制(反病原性(antivirulence)とよばれる概念)により、宿主への細菌の病原性を減少または抑制することが検討されている(非特許文献1: Curr. Opin. Chem. Biol. 2008,12,1)。古典的治療に対し、この戦略がもたらす潜在的な長所は、共生フローラ(commensal flora)を保全でき、細菌が生存する上でターゲットの病原性要因が不可欠である宿主組織に対して選択圧を限定できる点にある。

40

【0004】

重篤な感染の原因である細胞外細菌(extracellular bacteria)が細胞外流体中で成長可能であること、宿主の先天免疫による殺菌作用に抵抗性を有することは公知である。先天免疫成分に対して細菌が抵抗性を示すため、細菌は血液を介して様々な組織に到達し、感染が全体へと広がる。先天免疫成分には、循環性分子(補体因子など)、抗菌性ペプチド(デフェンシンなど)があり、これらは、細菌の細胞壁と直接相互作用して殺菌力を奏する。また、先天免疫成分には、侵入する細菌を殺すことができる循環性細胞(多形核白血球(PMN))がある。

【0005】

50

細菌が先天性免疫成分に抵抗する上で重要な病原性要因の多くには、カチオン性抗菌性ペプチド（CAMP）に対する抵抗に関するメカニズムが関係する。CAMPは、直接的な抗菌性活動および免疫調節効果を行うことによって、先天性免疫の防御において、基本的な役割を果たす（非特許文献2：Boman et al., J Intern Med. 2003,254(3),197）。CAMPが制圧するターゲットは細菌膜であり、CAMPは負に帯電している細菌の表面に影響を与える。細菌は、細胞壁の負の電荷を減少させるための主なメカニズムの1つとして、細胞表面の構成要素（structural element）に、正に帯電するアミノ酸を付加させることがある。

【0006】

dltオペロンは、細胞壁テイコ酸(cell wall teichoic acids)をD - アラニン修飾し、dltオペロンの抑制は、ハツカネズミ中で弱毒性 (attenuated virulence) につながる（非特許文献3：Peschel et al., J. Infect. Dis. 2002,186,214）。このオペロンによって発現された異なるタンパク質中、DltAは、D - アラニン・D - アラニル担体タンパク質リガーゼであり、グラム陽性細胞壁の主成分であるテイコ酸 [リポテイコ酸 (LTA) および壁テイコ酸 (WTA)] のD - アラニル化を制御する第1の酵素として働く。dltA遺伝子を欠く突然変異体では、LTA中でD - Alaエステルが存在しなかった（非特許文献4：Poyart et al., J Bacteriol. 2001,183,6324）。その結果、D - Ala欠損細菌は、それらの細胞表面の正味電荷(net charge)においてモディフィケーション (modification) を示し、カチオン抗菌性ペプチドおよびバンコマイシンを含む様々な殺菌性化合物に対する感受性が増加した（非特許文献5：FEBS Journal 2005,272,2993）。ダプトマイシンに対する抵抗は、より高いdltA発現およびより高いレベルの壁テイコ酸Dアラニル化と関連することが示された（非特許文献6：Bertsche et al., Antimicrob Agents Chemother. 2011 55,3922）。

【0007】

dltオペロンは、医学関連の多くのグラム陽性細菌に保存されているため、現在の抗生物質治療と比較した場合、そのような抑制剤は、侵入する細菌が宿主の先天性免疫メカニズムによって殺され、新規のメカニズム作用により感染の根絶または予防を可能にする点において有用だろう。

【0008】

薬剤は上市されておらず、高度臨床段階でもないもので、反病原性ターゲットとして、現時点で、DltAは未だに未開発である。DltAを含んでいる種に選択的なスペクトル活性を示す誘導体がわずかに報告されているだけである。

【0009】

本発明の新規な化合物は、革新的なヘテロ芳香族の二環型の系に基づき、この化合物は、意外にも、グラム陽性細菌に対し非常に興味ある活性スペクトルを示す。先行技術としては、以下の文献に記載された誘導体が挙げられる。特許文献1（WO2012/172043A1）、特許文献2（特開2009-46435号公報）、特許文献3（WO96/04270A1）、特許文献4（US20060247263）、特許文献5（特許5002851号）、特許文献6（WO2006/077816）、特許文献7（US20040186127）および特許文献8（WO2003/057696）。これらのうち、WO2012/172043A1に記載されていたプリン誘導体だけが、本発明の治療領域に関連した報告であった。しかしながら、このプリン誘導体と比べ、本発明の化合物は、顕著に高い活性レベルを示す。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】WO2012/172043A1

【特許文献2】特開2009-46435号公報

【特許文献3】WO96/04270A1

【特許文献4】US20060247263

10

20

30

40

50

【特許文献 5】特許第 5 0 0 2 8 5 1 号

【特許文献 6】W O 2 0 0 6 / 0 7 7 8 1 6

【特許文献 7】U S 2 0 0 4 0 1 8 6 1 2 7

【特許文献 8】W O 2 0 0 3 / 0 5 7 6 9 6

【非特許文献】

【 0 0 1 1 】

【非特許文献 1】Curr. Opin. Chem. Biol. 2008, 12, 1

【非特許文献 2】Boman et al., J Intern Med. 2003, 254(3), 197

【非特許文献 3】Peschel et al., J. Infect. Dis. 2002, 186, 214

【非特許文献 4】Poyart et al., J Bacteriol. 2001, 183, 6324

10

【非特許文献 5】FEBS Journal 2005, 272, 2993

【非特許文献 6】Bertsche et al., Antimicrob Agents Chemother. 2011 55, 3922

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 2 】

したがって、本発明の目的のうちの 1 つは、D l t A および関連するターゲットに対して活性を有する新規な化合物を提供することである。他の特性の中で、これらの新規な化合物は、テイコ酸の D - アラニル化を抑制することにより、グラム陽性細胞壁の表面電荷を修飾 (modify) する。その結果、これらの新規な化合物は、アルファデフェンシン、ベータデフェンシン、またはカテリシジンファミリーのペプチドなどの、C A M P (カチオン性抗菌性ペプチド) などの先天的免疫系の成分と相乗効果を示すことが可能である。さらに、これらの新規な化合物は、細菌細胞壁モディファイアー (bacterial cell wall modifiers) として、細菌感染症を治療することを目指す薬剤 (例えば、宿主の先天免疫を強化する化合物)、あるいは抗菌性物質と関係して、相乗的に働くことが可能である。さらにより特定には、これらの新規な化合物は、細菌細胞壁および / または細胞膜をターゲットとする化合物 (薬剤) と関係して、相乗的に働くことが可能である。あるいは、これらの新規な化合物は、細菌細胞壁および / または細胞膜へと侵入することが困難である化合物 (薬剤) と関連して、相乗的に働くことが可能である。そのような化合物はいかなる抗生物質も含んでおり、より明確には、これらの化合物は、バンコマイシンなどの糖ペプチド、ダプトマイシンなどのリポペプチド、ポリミキシンなどの抗菌性ペプチド、カテリシジン、デフェンシンまたは上記のリストされたものに由来する任意の合成または天然のペプチドを含んでいる。D l t A 抑制剤および抗菌性物質の併用により、抗菌性物質の活発な供与量を低下させ、その治療の可能性を拡張することが可能であるだろう。

20

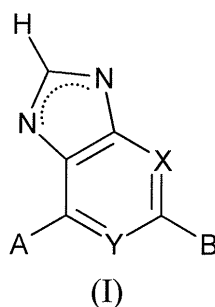
30

【 0 0 1 3 】

本発明は、一般式 (I) を有する化合物に関する。

【 0 0 1 4 】

【化 1】



40

【 0 0 1 5 】

式中：

・点線は、炭素原子と 1 つの窒素原子の間の可能な位置のどちらかに二重結合が存在する

50

ことを示し；

・ X は N または C - R₁ であり、Y は N または C - R₂ (X および Y は、同時に N でない) であり；

・ A は、フェニル、ナフチルおよび 5 員 - 11 員の単環式または二環式の不飽和環または複素環からなる群から選択され、前記複素環は炭素原子で連結され、かつ N、O および S から選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、この群の構成種は、1 ~ 4 の同一または異なる基 R₃ によって炭素または窒素原子上で置換されていてもよく、および

A は、R₃ とともに、さらなる 4 員 - 7 員複素環を含むことができ、この複素環は、単環式で、融合し、飽和または不飽和であり、および、単結合または二重結合によって R₃ で閉鎖され、または

10

A は、2 つの置換基 R₃ とともに 4 員 - 7 員の単環を含むことができ、この単環は、融合し、飽和または不飽和であり、および、前記 2 つの置換基 R₃ は、単結合または二重結合によって連結され、

A と R₃ で示される多環系は、14 員まで含んでもよく、さらに、N、O および S から選択されたヘテロ原子を 5 個まで含んでもよく；

・ B は、ハロゲン原子、CN、NR₄R₅、(C₂ - C₆) アルキル、(C₃ - C₁₂) シクロアルキル、O - (C₁ - C₆) アルキル、O - (C₁ - C₆) アルキル - R₇、O - R₇、O - (C₃ - C₁₂) シクロアルキル、S - (C₁ - C₆) アルキル、S - (C₃ - C₁₂) シクロアルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₆ - C₈) シクロアルケニル、O - (C₅ - C₈) シクロアルケニル、および (C₂ - C₆) アルキニルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニルおよびアルキニルは、必要に応じて、OR_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、(C₁ - C₆) アルキル、O - (C₇ - C₁₂) アラルキル、(C₁ - C₆) アルキル - OR_a、(C₁ - C₆) アルキル - SR_a、(C₁ - C₆) アルキル - NR_aR_b、および NR₄R₅ から選択された、1 ~ 3 の同一または異なる置換基により置換されていてもよく；あるいは

20

・ B は、4 員または 6 員 - 10 員の単環式または二環式の複素環であって、前記複素環は、N、O および S から選択された 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでもよく、炭素原子によって連結され、任意で、1 ~ 3 の同一または異なる基 R₆ によって置換されていてもよく；

30

・ R₁ は、水素原子、NO₂、NR_aR_b、CN、C(Hal)_n、C(S)NR_aR_b、S(O)₂NR_aR_b、(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₁₂) シクロアルキル、O - (C₁ - C₆) アルキル、O - (C₃ - C₁₂) シクロアルキル、O - C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、C(O)OR_a、C(O)R_a、C(O)N(R_a)OR_b、C(O)N(R_a)NR_bR_c、C(O)N(R_a)CN、NR_aC(O)R_b、C(O)N(R_a)C(O)R_b および C(O)ピロリジニルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキルおよびピロリジニルは、任意で、OR_a、NR_aR_b、CN、(C₁ - C₆) アルキル - OR_a および C(O)NR_aR_b から選択された 1 ~ 3 の同一または異なる置換基によって置換されていてもよく；

・ R₂ は、水素原子およびハロゲン原子からなる群から選択され；

40

・ R₃ は、水素原子、Hal、CN、C(Hal)_n、O - C(Hal)_n、NO₂、(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₁₂) シクロアルキル、= O、= N - O - (C₁ - C₆) アルキル、= N - O - (C₃ - C₁₂) シクロアルキル、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(=NOR_a)R_b、C(O)NR_aR_b、O - R_a、NR₄R₅ および NR_aC(O)R_b からなる群から選択され、ここで、アルキルおよびシクロアルキルは、ハロゲン原子、(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₁₂) シクロアルキル、OR_a および NR₄R₅ から選択された 1 ~ 3 の同一または異なる置換基によって置換されていてもよく、または

・ R₃ は、フェニル、または N、O および S から選択された 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでいる 4 員 - 8 員の単環式の飽和又は不飽和の複素環であり、両者は、OR_a、ハロゲン

50

原子、(C₁ - C₆) アルキル、NR₄R₅ および (C₃ - C₁₂) シクロアルキルから選択された 1 ~ 3 の同一または異なる置換基によって置換されていてもよく、または

- ・ R₃ は、A と、または他の R₃ と A の中で、上述する環を形成しており；
- ・ R₄ と R₅ は、同一または異なって、水素原子、(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₁₂) シクロアルキル、C(O)R_a、C(O)NR_aR_b、C(O)OR_a、S(O)₂(C₁ - C₆) アルキル、S(O)₂(C₃ - C₁₂) シクロアルキルおよび OR_a からなる群から選択され、すべての先行するアルキルおよびシクロアルキルは、ハロゲン原子、OR_a、NR_aR_b、N(R_a)C(O)R_b、S(O)₂(C₁ - C₆) アルキル、S(O)₂(C₃ - C₁₂) シクロアルキル、C(O)OR_a、C(O)R_a、および C(O)NR_aR_b から選択された 1 ~ 3 の同一または異なる置換基によって置換されていてもよく、あるいは、

- ・ R₄ と R₅ は、N、O および S から選択された 1 - 3 個のヘテロ原子を任意で含んでいる、3 員 - 10 員の単環式または二環式の飽和又は不飽和の複素環によって置換された (C₁ - C₆) アルキルと (C₃ - C₁₂) シクロアルキルからなる基から選択され、前記複素環は、(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₁₂) シクロアルキルまたは C(O)R_a から選択された 1 ~ 3 の同一または異なる置換基によって置換されていてもよく、あるいは

- ・ R₄ と R₅ は、N とともに、N、O および S から選択された別のヘテロ原子を任意で含んでいる 4 員 - 10 員の単環式または二環式の飽和又は不飽和の複素環を形成し、前記複素環は、任意で 1 ~ 3 の同一または異なる基 R₆ によって置換されていてもよく；

- ・ R₆ は、ハロゲン原子、(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₁₂) シクロアルキル、=O、CN、C(O)R_a、C(O)OR_a、C(O)NR_aR_b、O-R_a、NR_aC(O)R_b および NR_aR_b からなる群から選択され、前記すべてのアルキルとシクロアルキルは、任意で、OR_a と NR_aR_b から選択された 1 ~ 3 の同一または異なる置換基によって置換されてもよく；

- ・ R₇ は、フェニル、または 4 員 - 10 員の単環式または二環式の飽和又は不飽和の複素環であり、前記複素環は、N、O および S から選択された 1 - 3 個のヘテロ原子を含んでおり、フェニルおよび複素環は、ハロゲン原子、(C₁ - C₆) アルキル、(C₃ - C₁₂) シクロアルキル、NR_aR_b、C(O)NR_aR_b、C(Hal)_n および OR_a から選択された 1 ~ 3 の同一または異なる置換基によって任意で置換され；

- ・ R_a と R_b は同一または異なって、水素原子、(C₁ - C₆) アルキルおよび (C₃ - C₁₂) シクロアルキルから選択され、前記すべてのアルキルとシクロアルキルは、OH、O-(C₁ - C₆) アルキルおよび O-(C₃ - C₁₂) シクロアルキルから選択された 1 ~ 3 の同一または異なる置換基によって任意で置換され；および

- ・ n は 1 ~ 3 である。

【0016】

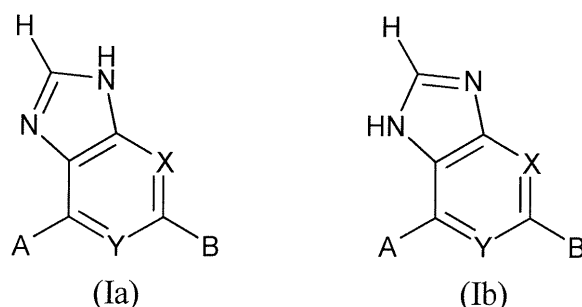
さらに、本発明には、酸および/または塩基による式 (I) の化合物の付加塩類、式 (I) の化合物の互変異性体 (tautomeric forms) が含まれ、式 (I) の化合物が 1 つ以上のキラル中心を有する場合、ラセミ混合物、純理論的な鏡像異性体、および鏡像異性体とジアステレオアイソマーの非ラセミ (スカレミック) 混合物が含まれ、式 (I) の化合物が不飽和の炭素 - 炭素二重結合を有する場合、シス (Z) およびトランス (E) 異性体、およびそれらの混合物が含まれる。

【0017】

媒体 (medium) の条件に応じて、式 (I) の化合物は、次式 (Ia) および (Ib) によって示されたいずれかの互変異性型で存在する：

【0018】

【化 2】



10

【0019】

本明細書では、以下、簡便のため、化合物はすべて式 (Ia) の下で表わされる。

【0020】

式 (I) の化合物の酸性塩の中では、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸またはリン酸などの無機酸との塩や、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、シュウ酸、グリオキシル酸、アスパラギン酸、アルカンスルホン酸 (例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸など)、アリールスルホン酸 (例えばベンゼンスルホン酸およびパラトルエンスルホン酸など) などの有機酸との塩が挙げられる。

20

【0021】

式 (I) の化合物の塩基塩としては、例えばナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウムのような鉱物性アルカリとの塩、またはアンモニアとの塩、あるいは、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N, N - ジメチルエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、エタノールアミン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、モルフォリン、ベンジルアミン、プロカイン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、N - メチルグルカミンなどの有機塩基などとの塩が挙げられる。

【0022】

一般式 (I) では、ここに適用される場合、および他のいかなる箇所において：

30

・「(C₁ - C₆) アルキル」または「(C₂ - C₆) アルキル」は、1 (または2) ~ 6 個の炭素原子を有するいかなる直鎖または分岐鎖の炭化水素基を意味し、好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシル、イソプロピル、イソブチル、1 - メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、2, 2 - ジメチルブチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、イソヘキシル、sec - ブチル、tert - ブチル及び tert - ペンチルを含み；

・「(C₃ - C₁₂) シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプタニルおよびテトラヒドロナフチルを意味し；

・「(C₇ - C₁₂) アラルキル」は、フェニルまたはナフチルにより置換されたいかなる直鎖または分岐鎖の炭化水素基 (好ましくはベンジルまたはフェネチル) を意味し；

40

・「(C₂ - C₆) アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を有し、2 ~ 6 個の炭素原子を有するいかなる直鎖または分岐鎖の炭化水素基 (好ましくはエテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、2 - メチル - 2 - ブテニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、5 - ヘキセニル及び1, 3 - ペンタジエニル) を意味し；

・「(C₆ - C₈) シクロアルケニル」は、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルを意味し；

・「(C₂ - C₆) アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合を有し、2 ~ 6 個の炭素原子を有するいかなる直鎖または分岐鎖の炭化水素基 (好ましくは、エチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル (= プロパルギル) および2 - ブチニル) を意味し；

・「ハロゲン原子」または「Hal」は、フッ素原子 (F)、塩素原子 (Cl)、臭素原

50

子 (Br) またはヨウ素原子 (I)、好ましくは F または Cl を意味し；

・「5員 - 11員の単環式または二環式の不飽和環または N、O および S から選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含んでいる複素環」は、芳香族を含むいかなる可能な不飽和環系を意味し、好ましくはアザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジニル、シンノリニル、クマリニル、ジヒドロピラノピリジニル、ジオキシノピリジニル、フラノピリジニル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、イミダゾキノリニル、イミダゾキノキサリニル、インダニル、インダゾリル、インドリニル、インドリル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾロピリジニル、イソチアゾロピリミジニル、イソチアゾリル、イソキサゾロピリジニル、イソキサゾロピリミジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアザベンゾシクロヘプテニル、オキサジアザアセナフチレニル、オキサジアゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾロピリミジニル、オキサゾロピラジニル、オキサゾロピリダジニル、オキサゾリル、オキサアザベンゾシクロヘプテニル、オキサジアザベンゾシクロヘプテニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラノピリダジニル、ピラノピラジニル、ピラノピリジニル、ピラノピリミジニル、ピラジニル、ピラゾロピラジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリドアゼピニル、ピリドオキサジニル、ピロロピリジニル、ピロリル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロナフチル、テトラゾリル、チアアゾリル、チアトリアザインデニル、チアゾロピリジニル、チアゾロピリミジニル、チアゾロピラジニル、チアゾロピリダジニル、チアゾリル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、チオフエニル、チオピラニル、トリアゾリル、トリアジニル、トリアゾロピリジニル、トリアゾロピリミジニル、および、適切な場合、それらの部分的飽和類似体を意味し；

・「4員 - 7員の単環の飽和又は不飽和の複素環」とは、例えばアゼパニル、アゼチジニル、ベータラクタミル、ジアゼパニル、ジヒドロフラノニル、ジオキサニル、ジオキサニル、ジオキサソラニル、1,1-二酸化チオフエニル(1,1-dioxidethiophenyl)、フラノニル、フラニル、イミダゾリジノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾロニル、イソチアゾリジノニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾロニル、イソチアゾリル、イソキサゾロニル、イソキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキサゾロニル、オキサゾリル、オキセパニル、オキセタニル、ペルヒドロアゼピニル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジノニル、ピペリジニル、ピラノニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾロニル、ピラゾリル、ピリダジノニル、ピリダジニル、ピリジノニル、ピリジニル、ピリミジノニル、ピリミジニル、ピロリジンジオニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラノニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジノニル、チアゾリジニル、チアゾロニル、チアゾリル、チオフエニル、チオピラニル、トリアゾリル、および、適切な場合、それらの部分的飽和類似体を意味し；

・「R₃とともにAを表わす多環系であって、14員までで構成され、5個までのヘテロ原子を含む多環系」、または R₃ 基を2個有するAとは、たとえば、ジアザベンザズレニル、イミダゾキノリニル、イミダゾキノキサリニル、オキサジアザベンザズレニル、オキサジアザアセナフチレニル、トリアザベンザズレニル、および、適切な場合、それらの部分的飽和類似体を意味し；

・Bの定義中、「4員または6員 - 10員の単環式または二環式の飽和又は不飽和の複素環」とは、例えば、アザピシクロ[3.2.0]ヘプタニル、アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニル、アザピシクロ[3.3.0]オクタニル、アゼピニル、アゼチジニル、アゾシニル、ジアゾシニル、ジアゼピニル、ジオキサニル、モルホリニル、オキセパニル、オキセタニル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、チオモルホリニル、および適切な場合それらの部分的な不飽和類似体を意味し；

10

20

30

40

50

・ R_3 の定義中、「N、OおよびSから選択した、1 - 3個のヘテロ原子を含んでいる、4員 - 8員の単環式の飽和又は不飽和の複素環」とは、例えば、オキセパニル、オキセタニル、オキシカニル (oxocanyl)、ピラニル、フラニルを意味し；

・ R_4 と R_5 の定義中、3員 - 10員の単環式または二環式の飽和又は不飽和の複素環」とは、例えばアゼピニル、アゼチジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピル、ジオキサニル、フラニル、イミダゾリル、インドリル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリノニル、モルホリニル、オキサゾリル、オキセタニル、ピペラジニル、ピペリジノニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジノニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリル、キノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラゾリル、チアゾリル、チオモルホリニル、チオフエニル、トリアゾリル、および、適切な場合、それらの部分的に飽和又は不飽和の類似体を意味し；

・ Nとともに R_4 と R_5 によって形成された「4員 - 10員の単環式または二環式の飽和又は不飽和の複素環」とは、例えば、アザピシクロ[3.2.0]ヘプタニル、アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニル、アザピシクロ[3.3.0]オクタニル、ビス-ピロリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、モルホリニル、ピペラジノニル、ピペラジニル、ピペリジニルおよびピロリジニルを意味する。

【0023】

R_7 の定義で言及された、「4員 - 10員の単環式または二環式の飽和又は不飽和の複素環」とは、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピリジニル、アゼパニル、オキセタニル、フラニル、テトラヒドロフラニル、ピラニル、アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニル、ピペラジニル、イミダゾリル、ピロリルおよびピラゾリルを意味する。

【0024】

特定の実施態様によると、本発明は、上に定義されるような一般式(I)の化合物に関し、式中：

・ XはC - R_1 であり、 R_1 は上に定義され；

・ Bは、ハロゲン原子、CN、 NR_4R_5 、($C_2 - C_6$)アルキル、($C_3 - C_{12}$)シクロアルキル、O - ($C_1 - C_6$)アルキル、O - ($C_1 - C_6$)アルキル - R_7 、O - R_7 、O - ($C_3 - C_{12}$)シクロアルキル、O - ($C_5 - C_8$)シクロアルケニル、S - ($C_1 - C_6$)アルキル、およびS - ($C_3 - C_{12}$)シクロアルキルからなる群から選択され、前記アルキルとシクロアルキルは、 OR_a 、C(O) OR_a 、($C_1 - C_6$)アルキル、O - ($C_7 - C_{12}$)アラキル、($C_1 - C_6$)アルキル - OR_a 、($C_1 - C_6$)アルキル - NR_aR_b 、C(O) NR_aR_b および NR_4R_5 から選択された1 - 3の同一または異なる置換基によって任意で置換されており、または

・ Bは、4員または6員 - 10員の単環または二環の飽和又は不飽和の複素環であって、前記複素環は、N、OおよびSから選択された1 - 3個のヘテロ原子を含み、炭素原子によって連結され、1 - 3の同一または異なる置換基 R_6 によって任意で置換され、

・ 他の全ての定義は、上述と同じである。

【0025】

別の特定の実施態様によれば、本発明は、上に定義される一般式(I)の化合物であって、 R_1 は、 NO_2 、CN、C(O)OHおよびC(O) NR_aR_b からなる群から選択される。

【0026】

別の特定の実施態様によれば、本発明は、上に定義されるような一般式(I)の化合物であって、Aは、フェニルおよび5員 - 11員の単環式または二環式の不飽和環または複素環からなる群から選択され、前記複素環は、炭素原子によって連結し、N、OおよびSから選択された1 - 4個のヘテロ原子を含んでおり、A中、環を構成するすべての原子は、1 - 4の同一または異なる基 R_3 によって炭素原子または窒素原子上で任意で置換され

10

20

30

40

50

ている。

【 0 0 2 7 】

別の特定の実施態様によれば、本発明は、上に定義されるような一般式 (I) の化合物に関する、

であって、Bは、 NR_4R_5 、 $\text{O}-\text{R}_7$ または $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルからなる基から選択され、アルキル基は、 R_7 、あるいは1～3の同一または異なる置換基によって任意で置換され、前記置換基は、 OR_a 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 (C_1-C_6) アルキル、 $\text{O}-(\text{C}_7-\text{C}_{12})$ アラルキル、 (C_1-C_6) アルキル- OR_a 、 (C_1-C_6) アルキル- NR_aR_b および NR_4R_5 から選択される。

【 0 0 2 8 】

本発明の化合物としては、以下の化合物が挙げられてもよい：

- { (S) - 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - メタノール、

- (3 R , 4 R) - 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール、

- { 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - ピペリジン - 4 - イル } - メタノール

、
- 2 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イルアミノ] - エタノール、

- { 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - アゼチジン - 3 - イル } - メタノール

、
- { 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - イル } - メタノール、

- 7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン、

- { (S) - 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - メタノール、

- { 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル] - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - イル } - メタノール、

- { 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル] - ピペリジン - 4 - イル } - メタノール

、
- 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド、

- [(S) - 1 - (1 ' - シクロヘキシル - 7 - ニトロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - メタノール、

- (3 R , 4 R) - 1 - (1 ' - シクロヘキシル - 7 - ニトロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール、

- (3 R , 4 R) - 1 - (7 - アミノ - 1 ' - シクロヘキシル - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール、

10

20

30

40

50

- メチル 1' - シクロヘキシル - 6 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレート
- 、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボン酸、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボン酸、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、
- [(S) - 1 - (1' - シクロヘキシル - 7 - トリフルオロメチル - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - メタノール
- 、
- [1 - (1' - シクロヘキシル - 7 - トリフルオロメチル - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - メタノール、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、
- N - [2 - (7 - シアノ - 1' - シクロヘキシル - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 6 - イルアミノ) - エチル] - アセトアミド、
- 6 - メトキシ - 1' - (1 - メチル - シクロヘキシル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - ピペラジン - 1 - イル - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - N - ヒドロキシ - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1' - (テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - ((1 R , 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル) - 6 - [メチル - (2 - メチルアミノ - エチル) - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - [メチル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - [メチル - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド
- 、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ジエチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ]

- 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミノ] - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - [メチル - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1' - (2 - メトキシ - エチル) - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- rac - 1' - ((trans) - 3 - メチル - シクロヘキシル) - 6 - [メチル - (2 - メチルアミノ - エチル) - アミノ] - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - キノリン - 7 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 7 - (3 - カルバモイル - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
- 1' - エチル - 6 - [メチル - (2 - メチルアミノ - エチル) - アミノ] - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
- 2 - (1' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - イル) - アセトアミド、
- 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
- 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1' - エチル - 7' - メトキシ - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - (4, 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - (2, 2 - ジフルオロ - エチル) - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1, 2 a - ジアザ - アセナフチレン - 7 - イル) - 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - [メチル - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - ((1 R, 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル) - 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 1' - エチル - 7' - メトキシ - 6 - [メチル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチ

ル) - アミノ] - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、

- 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [メチル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、

- 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、

- 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1' - エチル - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、

- 4 - (5 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 6 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) - (メチル) アミノ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - カルボキサミド、

- 7 - (1 - ブチルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、

- 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 7 - (1 - エチル - 7 - フルオロ - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、

- 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 7 - (5 - ピロリジン - 1 - イル - 3 - ピリジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、

- 6 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 4 - (1 - エチルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド、

- 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、

- 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 7 - (1 - フェニルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、

- 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(1 - メチル - 3 - ピペリジル) オキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、

- 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [[(2 R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、

- 5 - [4, 4 - ビス (ヒドロキシメチル) - 1 - ピペリジル] - 7 - (1 - シクロヘキシルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、

- 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - ピリジルメトキシ) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、

- 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 7 - [6 - (ジメチルアミノ) - 3 - ピリジル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、

- 7 - [1 - [(1 R, 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル] ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 5 - [[(2 R) - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、

- 5 - [[(2 R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - テトラヒドロピラン - 3 - イルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、

- 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピペリジル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、

およびこれらの塩、特にこれらの塩酸塩、酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、4 -

10

20

30

40

50

トルエンスルホン酸塩、およびメタンスルホン酸塩が挙げられる。

【 0 0 2 9 】

上に示されるように、本発明の化合物は D 1 t A および関連するターゲットに対して活性であり、それにより、これらの化合物は薬剤として有用に利用できる。本発明の別の目的は、病原微生物 (microbial pathogens) による人間または動物への感染を予防または治療するための、薬剤として式 (I) の化合物の使用である。

【 0 0 3 0 】

本発明の薬剤は、病原微生物 (特に、好気性または嫌気性条件下で生育するグラム陽性細菌) による、深刻な感染の予防および / または治療用の抗菌物質として有用である。本発明の薬剤は、以下の細菌に対して有用である。例えば、スタフィロコッカス (Staphylococcus) 属細菌、詳細にはスタフィロコッカス・アウレウス (Staphylococcus aureus)、コアグラゼ陰性ブドウ球菌、例えば、スタフィロコッカス・エピデミディス (Staphylococcus epidermidis) とスタフィロコッカス・サブロフィチカス (Staphylococcus saprophyticus) など [耐メチシリン性スタフィロコッカス (Staphylococcus) 属細菌、バンコマイシン中間物およびバイコマイシン耐性スタフィロコッカス・アウレウス (Staphylococcus aureus) などの多耐性の菌類を含む]、パチルス (Bacillus) 属 [パチルス・アントラキス (Bacillus anthracis) およびパチルス・セレウス (Bacillus cereus) を含む]、リステリア (Listeria) 属細菌 [リステリア・モノサイトゲネス (Listeria monocytogenes) を含む]、エンテロコッカス (Enterococcus) 属細菌 [エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis) 及びエンテロコッカス・フェシウム (Enterococcus faecium) を含む、バンコマイシン耐性分離株を含む]、ストレプトコッカス属細菌 [ストレプトコッカス・ニューモニエ (Streptococcus pneumoniae)、ストレプトコッカス・アガラクティエ (Streptococcus agalactiae)、ストレプトコッカス・ピオゲネス (Streptococcus pyogenes)、および緑色連鎖状球菌を含む]、およびコリネバクテリウム (Corynebacterium) 属細菌 [コリネバクテリウム・ジフテリアエ (Corynebacterium diphtheriae)、コリネバクテリウム・アミコラツム (Corynebacterium amicolatum)、コリネバクテリウム・ストリアツム (Corynebacterium striatum)、コリネバクテリウム・ジェイケイウム (Corynebacterium jeikeium)、コリネバクテリウム・ウレアリティクム (Corynebacterium urealyticum)、およびコリネバクテリウム・セロシス (Corynebacterium xerosis) を含む]。

【 0 0 3 1 】

本発明による薬剤は、人間または動物の細菌感染症を、予防および / または治療する際に、1 つ以上の薬剤と共同して使用され、およびより明確には、1 つ以上の抗菌物質、1 つ以上の反病原性剤、または宿主先天免疫を強化する 1 つ以上の薬剤と共同して使用され、および式 (I) の化合物の共同的な使用は、本発明の別の目的を構成する。

【 0 0 3 2 】

本発明は特に、人間または動物の細菌感染症を予防および / または治療する際に、細菌の細胞壁および / または細胞膜をターゲットとする 1 つ以上の抗菌物質と共同する、式 (I) の化合物の使用に関する。

【 0 0 3 3 】

本発明は、人間または動物の細菌感染症を予防および / または治療する際に、CAMP 型の 1 つ以上の抗菌物質と共同する使用に特に関し、前記抗菌物質としては、例えば、ポリミキシン、カテリシジン、デフェンシン、または上記のリストに由来する任意の合成または天然のペプチドが挙げられる。

【 0 0 3 4 】

本発明は、人間または動物の細菌感染症を予防および / または治療する際に、糖ペプチド型の 1 つ以上の抗菌物質 (例えばバンコマイシンまたはテイコブラニン) と共同する使用に特に関する。

【 0 0 3 5 】

本発明は、人間または動物の細菌感染症を予防および / または治療する際に、リボペプ

チド型の 1 つ以上の抗菌物質（例えばダプトマイシン）と共同する使用に特に関する。

【0036】

本発明は、人間または動物の細菌感染症を予防および／または治療する際に、宿主先天免疫を強化する 1 つ以上の薬剤（例えば免疫調節ペプチド）と共同する使用に特に関する。

【0037】

本発明は、人間または動物の細菌感染症を予防および／または治療する際に、GM-CSF（顆粒球マクロファージコロニー刺激因子）や、認可された白血球発育因子と共同する使用に特に関する。

【0038】

本発明のさらなる目的は、したがって上記の定義された抗菌性物質、反病原性薬品および／または宿主先天免疫を強化する薬剤と、式（I）の化合物の製薬混合物、または共同的使用である。

【0039】

本発明はまた、有効成分として、上に定義された式（I）の少なくとも 1 つの化合物を、治療上有効な量で含んでいる医薬組成物に関する。本発明はまた、有効成分として、上に定義された式（I）の少なくとも 1 つの化合物を、治療上有効な量で含むとともに、少なくとも別の上に定義された治療活性化合物(therapeutically active compound)を含む医薬組成物に関する。本発明の組成物では、有効成分は薬学的に受理可能なキャリアーと共同して存在してもよい。

【0040】

前記医薬組成物は、有利には、経口、局所、経皮、舌下、腸管へ投与されるように処方されてもよく、非経口（腸管外）の投与として、静脈内、筋肉内、腹腔内および皮下ルートで投与されるように処方されてもよく、患者が治療されることが適切な個々の供与量で投与されるように処方される。注射可能なルートが好ましい。

【0041】

本発明による組成物は固体、溶液、エマルジョンまたは懸濁液を含む液体、あるいはゲル／クリーム状でもよく、人間の医学で一般に使用される剤型に示されるような形態であってよく、例えば、素錠または糖衣錠、ゼラチンカプセル、果粒、坐薬、注射可能な調合品、軟膏、クリーム、ゲルなどが挙げられ；これらは、慣習的な方法により調製される。活性成分（複数可）は、これらの医薬組成物の中で慣習的に使用される添加剤（タルク、アラビアゴム、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、水性または非水性媒剤、動物または植物起源の脂肪物質、パラフィン誘導体、グリコール、様々な湿潤剤、分散剤または乳化剤、防腐剤）とともに用いることが可能である。これらの組成物は、特にパウダー状であってもよく、その場合、使用時などに、適切な媒剤（例えば非発熱性の無菌水）に溶解または懸濁されてもよい。

【0042】

式（I）の化合物の投与量は、治療条件、患者の状態、投与ルートおよび意図された化合物により変化する。例えば、投与量は、人間に対して、1 日当たり、0.01 g ~ 10 g であってもよい。化合物が共同で与えられる場合、共同して用いられる有効成分の投与量は、そのような化合物のために通常規定される投与量である。例えば、式（I）の化合物は、人間（静脈内投与）に対して、1 日当たり 0.5 ~ 3 g の投与量のバンコマイシンと共同投与することが可能である。または人間（静脈内投与）に対して、1 日当たり 0.1 ~ 0.3 g の投与量のコリスチンと共同投与することが可能である。

【0043】

式（I）の化合物およびそれらの塩類は、実施例で以後に示された方法によって調製されてもよい。より一般的には、化学的に関連する化合物を調製するために、熟練した化学者に公知である方法を使用することにより、調製されてもよい。そのような方法は、公知である出発物質、または有機化学の標準的な手法によって得られる中間物を使用する。下記方法は、式（I）の化合物およびそれらの中間物の様々な製造方法を提供するが、製造

10

20

30

40

50

方法は、これらに制限されない。これらの方法は、本発明のさらなる特徴を構成する。

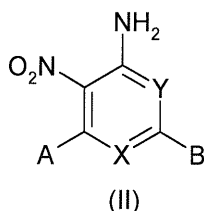
【 0 0 4 4 】

上に定義された式 (I) の化合物は、式 (I I) の化合物の還元 / 環化によって調製されてもよい。例えば、前記還元は、当業者に公知である適切な還元条件下で、例えば、パラジウムまたは鉄などの触媒を、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、酢酸エチルまたはテトラヒドロフランなどの適当な溶媒中で使用することにより還元してもよく、または、環化は、当業者に公知である適切な環化条件下で、例えば、ギ酸、オルトギ酸トリメチルまたはオルトギ酸トリエチルを使用して環化してもよい。

【 0 0 4 5 】

【 化 3 】

10



【 0 0 4 6 】

式中、X、Y、A および B は上に定義される。

【 0 0 4 7 】

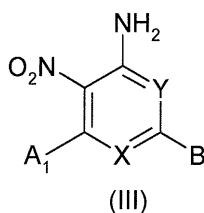
20

上に定義された式 (I I) の化合物は、式 (I I I) の化合物と、式 (I V) の化合物とを、反応させることにより調製してもよく、前記反応は、当業者に公知である適切な金属転移カップリング条件の下、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、ジクロロ [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリドなどのパラジウム触媒と、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなどの塩基と、キサントフォスやトリシクロヘキシルホスフィンなどのホスフィンリガンドとを、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフランまたはトルエンなどの適当な溶媒中で使用することにより行われる。

【 0 0 4 8 】

30

【 化 4 】



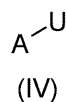
【 0 0 4 9 】

40

式中、X、Y および B は上に定義され、および A₁ はハロゲン原子、トリフラート (triflate) または置換されたホウ素原子を表わし、

【 0 0 5 0 】

【 化 5 】



【 0 0 5 1 】

50

式中、A は上に定義され、U はハロゲン原子、トリフラートまたは置換されたホウ素原子を表わす。

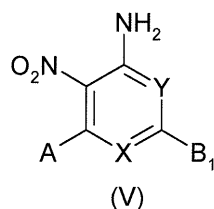
【 0 0 5 2 】

上に定義された式 (I I) の化合物はまた、式 (V) の化合物と、式 (V I) の化合物とを、当業者に公知である適切な芳香族求核置換条件の存在下で、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなどの塩基を用いて、ブタノール、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、トルエン、アセトニトリルまたはテトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、反応させることにより調製されてもよい。

10

【 0 0 5 3 】

【化 6 】



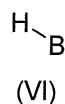
20

【 0 0 5 4 】

式中、X、Y および A は上に定義され、B₁ はハロゲン原子を表わす。

【 0 0 5 5 】

【化 7 】



30

【 0 0 5 6 】

式中、B は上に定義される。

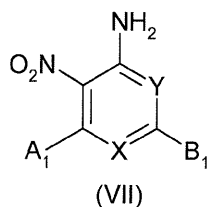
【 0 0 5 7 】

上に定義された式 (I I I) の化合物はまた、式 (V I I) の化合物と、上に定義される式 (V I) の化合物とを、当業者に公知である適切な芳香族求核置換条件の存在下で、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなどの塩基を用いて、ブタノール、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、トルエン、アセトニトリルまたはテトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、反応させることにより調製されてもよい：

40

【 0 0 5 8 】

【化 8 】



50

【 0 0 5 9 】

式中、X、Y、A₁ および B₁ は上に定義される。

【 0 0 6 0 】

上に定義される式 (V) の化合物は、上に定義される式 (V I I) の化合物と、上に定義される式 (I V) の化合物とを、当業者に公知である適切な金属転移カップリング条件の存在下で、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、ジクロロ [1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリドなどのパラジウム触媒、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなどの塩基、キサントフォスまたはトリシクロヘキシルホスフィンなどのホスフィンリガンドを使用して、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフランまたはトルエンなどの適切な溶媒中で、反応させることにより調製されてもよい。

10

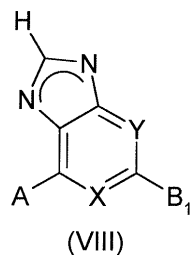
【 0 0 6 1 】

上に定義された式 (I) の化合物はまた、式 (V I I I) の化合物と、上に定義される式 (V I) の化合物とを、当業者に公知である適切な芳香族求核置換条件の存在下で、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなどの塩基を使用して、ブタノール、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、トルエン、アセトニトリルまたはテトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、反応させることにより調製されてもよい：

20

【 0 0 6 2 】

【 化 9 】



30

【 0 0 6 3 】

式中、X、Y、A および B₁ は上に定義される。

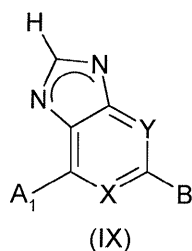
【 0 0 6 4 】

上に定義された式 (I) の化合物はまた、式 (I X) の化合物と、上に定義される式 (I V) の化合物とを、当業者に公知である適切な金属転移カップリング条件の存在下で、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、ジクロロ [1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウムまたはビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリドなどのパラジウム触媒、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなどの塩基、キサントフォスまたはトリシクロヘキシルホスフィンなどのホスフィンリガンドを使用して、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフランまたはトルエンなどの適切な溶媒中で、反応させることにより調製されてもよい：

40

【 0 0 6 5 】

【化 1 0】



10

【0066】

式中、X、Y、BおよびA₁は上に定義される。

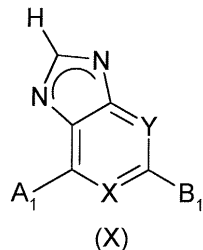
【0067】

上に定義された式(VIII)の化合物はまた、式(X)の化合物と、上に定義される式(IV)の化合物とを、当業者に公知である適切な金属転移カップリング条件の存在下で、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムまたはビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドなどのパラジウム触媒、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなどの塩基、キサントフォスまたはトリシクロヘキシルホスフィンなどのホスフィンリガンドを使用して、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフランまたはトルエンなどの適切な溶媒中で、反応させることにより調製されてもよい：

20

【0068】

【化 1 1】



30

【0069】

式中、X、Y、A₁およびB₁は上に定義される。

【0070】

上に定義される式(VIII)の化合物はまた、上に定義される式(X)の化合物と、上に定義される式(VI)の化合物とを、当業者に公知である適切な芳香族求核置換条件の存在下で、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなどの塩基を使用して、ブタノール、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、トルエン、アセトニトリルまたはテトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、反応させることにより調製されてもよい。

40

【0071】

適切な場合、前記反応は、当業者に公知である1つ以上の反応を、先行して、または引き続いて行ってもよく、そのような反応は、式(I)の他の化合物を得るために、上に定義されるAおよび/またはBの必要な置換を達成するために、適切な順序で行なわれる。そのような反応の非制限的例は、以下を含んでいる：

反応性官能基の保護、
反応性官能基の脱保護、

50

縮合反応、
 ウィッティヒ、グリニャール、ペタシス、テッベ、ピーターソン、塩基促進置換反応などの炭素鎖の伸長、
 ハロゲン化、
 脱ハロゲン化、
 脱アルキル化、
 ジヒドロキシル化、
 エポキシ化、
 アミン、アニリン、アルコールおよびフェノールのアルキル化、
 水酸基の光延反応、
 適切な基の環化および付加環化反応、
 ニトロ、エステル、シアノ、アルデヒド、カルボン酸、アミドまたは不飽和結合の還元、
 遷移金属触媒カップリング反応、
 アシル化、
 スルホン化 / スルホニル基の導入、
 ニトロ化 / ニトロ基の導入、
 けん化 / エステル基の加水分解、
 エステル基のアミド化またはエステル交換反応、
 カルボン酸基のアミド化またはエステル化、
 ハロゲン交換、
 アミン、チオールまたはアルコールを用いた求核置換、
 還元アミノ化、
 カルボニルおよびヒドロキシルアミン基のオキシム生成、
 適切な基の酸化反応、
 塩化 (salification)。

10

20

【 0 0 7 2 】

これらを行なうためのすべての反応および条件は熟練した化学者に古典的で周知である。一般的的な文献、またはより特定の文献として、以下を含めて引用できる。Michael B. Smith, Jerry March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Edition, Wiley, 2007; Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations, Thieme, 2010および、上記の反応のためのより特定の参考書については、特に、以下にリストされる：

30

反応的な官能基の保護および脱保護：Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley, 2006)；

縮合反応：二重結合を生じる縮合、The Chemistry of Carbonyl Group: Volume 1 (1966) (ed S. Patai), Interscience Publishers; J. Alvarez-Builla, J. Jose Vaquero, J. Barluenga, Modern Heterocyclic Chemistry, Wiley, 2011；

ウィッティヒ、グリニャール、ペタシス、テッベ、ピーターソン、塩基促進置換反応などの炭素鎖の伸長：Li, J. J. (ed) Name Reactions for Homologations, John Wiley & Sons, Inc., 2009；

40

ハロゲン化反応：Sasson, Y. Formation of Carbon-Halogen Bonds (Cl, Br, I). In PATAI'S Chemistry of Functional Groups, John Wiley & Sons, Ltd:2009.

【 0 0 7 3 】

エポキシド生成および開環：Crotti, P. and Pineschi, M. (2006) Epoxides in Complex Molecule Synthesis, in Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis (ed A. K. Yudin), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG ; Rosowsky, A. (2008) Ethylene Oxides, in Chemistry of Heterocyclic Compounds: Heterocyclic Compounds with Three- and Four-Membered Rings, Volume 19 (ed A. Weissberger), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA

炭素 - 炭素二重結合のジヒドロキシル化反応：Noe, M. C., Letavic, M. A., Snow, S.

50

L. 2005. Asymmetric dihydroxylation of alkenes : Organic Reactions. 109-625;
 遷移金属触媒反応 : Matthias Beller, Carsten Bolm, Transition Metals for Organic
 Synthesis, Wiley, 2004; Chem. Rev. 2002, 102, 1359 or Tetrahedron 2005, 61, 224
 5;

適切な基の環化および付加環化反応 : Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis
 (eds S. Kobayashi and K. A. Jorgensen), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, FRG, 2
 001.

【 0 0 7 4 】

1 - 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) ベンズイミダゾール、1 - エチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1
 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンズイミダゾール、1 - シクロヘキシル - 5
 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンズ
 イミダゾール、1 - エチル - 7 - フルオロ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 ,
 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンズイミダゾールおよび 1 - [(1 S , 3 S)
 - 3 - メチル] - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン
 - 2 - イル) ベンズイミダゾールの合成については、W O 2 0 1 2 / 1 7 2 0 4 3 に記載
 されている。

10

【 0 0 7 5 】

上記の様々な反応を行なうことのための条件は当業界において熟練したものに周知であ
 る。また、いくつかの実施例は実験的部分の記載により示される。

20

【 実施例 】

【 0 0 7 6 】

(実験)

本部分は、実施例 (中間物および最終化合物) の調製を表わす。以下の実施例は、本発
 明を説明する目的で提供され、本発明の範囲を制限するためには解釈されるべきでない。

【 0 0 7 7 】

(材料と手順)

陽子核磁気共鳴 (^1H NMR) スペクトルは 3 0 0 または 4 0 0 M H z のいずれかで
 ブリュカ分光計により記録され、および、化学シフトは、内部標準テトラメチルシラン
 (T M S) から低磁場に百万分率で報告される。NMR の略語は以下のとおりである : s
 = シングレット, d = ダブルレット, t = トリプレット, q = カルテット, quin = クイン
 テット, sex = セクステット, sep = セプテット, m = マルチプレット, dd = ダブルレ
 ット・ダブルレット, dt = ダブルレット・トリプレット・, td = トリプレット・ダブル
 レット, tt = トリプレット・トリプレット, ddd = ダブルレット・ダブルレット・ダブル
 レット, qt = カルテット・トリプレット, bs = ブロード・シングレット, bd = ブロード・ダブル
 レット, bt = ブロード・トリプレット, 2s = 2 つのシングレット, 2t = 2 つのトリプレット
 。J は、ヘルツで測定した NMR カップリング定数である。C D C l ₃ は、重水素クロロ
 ホルム、D M S O - d₆ はヘキサ重水素ジメチルスルホキシドであり、C D ₃ O D はテ
 ラ重水素メタノールである。質量分析スペクトルは、エレクトロスプレーイオン化 (elect
 rospray ionization) (E S I) 技術を使用して得られ、A g i l e n t 社製、1 1 0 0
 シリーズ L C M S および W a t e r s 社製、A c q u i t y U P L C - M S を用いた
 。質量分析スペクトルにおいて、M は分子量を指し、M S は質量分析計を指す。薄層クロ
 マトグラフィーには、A n a l t e c h 社製、シリカゲル G F および E . M e r c k シリ
 カゲル 6 0 F - 2 5 4 薄層プレートを使用した。フラッシュクロマトグラフィーは、F l
 a s h s m a r t パックカートリッジの非球状シリカ (4 0 - 6 0 μ m) または球状シリ
 カ (2 0 - 4 0 μ m) を用いて行った。分取薄層クロマトグラフィ - は、アナルテック・
 シリカゲル (Analtech Silica Gel) G F 1 0 0 0 (μ m) 2 0 x 2 0 c m を用いて行っ
 た。

30

40

【 0 0 7 8 】

(略語)

50

A c はアセチルを意味し、A C N または CH_3CN は、アセトニトリルを意味し、A I B N は、2, 2' - アゾビス (2 - メチルプロピオニトリル) を意味し、B n はベンジル基を意味し、B o c は、t e r t - ブチルカルボキシレートの意味し、n - B u O H は n - ブタノールを意味し、N - B u L i は、n - ブチルリチウムを意味し、B T E A C はベンジルトリエチルアンモニウムクロリドを意味し、B u はブチルを意味し、C D I は 1, 1' - カルボニルジイミダゾールを意味し、C b z はベンジルカルボキシレートの意味し、D B U は、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エンを意味し、D C M はジクロロメタンを意味し、D I A D はジイソプロピルアゾジカルボキシレートの意味し、D I B A L - H は水素化ジイソブチルアルミニウムを意味し、D I P A は N, N - ジイソプロピルアミンを意味し、D I P E A は N, N - ジイソプロピルエチルアミンを意味し、D M A P は 4 - (ジメチルアミノ) ピリジンを意味し、D M E は 1, 2 - ジメトキシエタンを意味し、D M E D A は、N, N' - ジメチルエチレンジアミンを意味し、D M F は N, N - ジメチルホルムアミドを意味し、D M S O はジメチルスルホキシドを意味し、D T A D はジ - t e r t - ブチルアゾジカルボキシレートの意味し、d p p f は 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンを意味し、E D C、E D C I または E D A C は、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩を意味し、E t はエチルを意味し、E t₂O はジエチルエーテルを意味し、E t O H をエタノールを意味し、L D A はリチウムジイソプロピルアミドを意味し、E t O A c は酢酸エチルを意味し、H A T U は O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを意味し、H O B t は 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールを意味し、M e はメチルを意味し、M e O H はメタノールを意味し、M e P h o s は 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' - メチルビフェニルを意味し、N B S は N - プロモスクシンイミドを意味し、N M O は N - メチルモルホリン N - オキシドを意味し、O B n はベンジルオキシを意味し、P d (P P h₃)₄ は、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) を意味し、p H は水素イオン指数 (potential of hydrogen) を意味し、P h はフェニルを意味し、P T S A は p - トルエンスルホン酸を意味し、T B A F はフッ化テトラブチルアンモニウムを意味し、t B D M S は t e r t - ブチルジメチルシリルを意味し、t B D P S は t e r t - ブチルジフェニルシリルを意味し、T E A はトリエチルアミンを意味し、T F A はトリフルオロ酢酸を意味し、T H F はテトラヒドロフランを意味し、t h p はテトラヒドロピラニルを意味し、T M E D A は、N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミンを意味し、T M S はトリメチルシリルを意味し、T M S O K はカリウムトリメチルシラノレートの意味し、T L C は薄層クロマトグラフィーを意味し、キサントホスは 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテンを意味する。

10

20

30

【0079】

特に言及されなければ、出発物質は商業上利用可能なものである。

【0080】

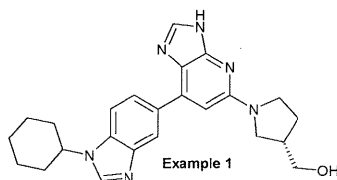
(合成実施例)

[実施例 1: { (S) - 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - ピロリジン - 3 - イル} - メタノールの合成]

40

【0081】

【化 12】



50

【 0 0 8 2 】

(ステップ1) : 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロ - ピリジン (1 a)
2 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロ - ピリジン - 4 - イルアミン (6 0 0 m g , 2 . 8 8 m m o l) を、6 5 で CuBr_2 (9 6 5 m g , 4 . 3 3 m m o l) および *tert* - ブチルニトリト (0 . 5 2 m L , 4 . 3 3 m m o l) の CH_3CN (6 m L) 溶液にゆっくりと添加した。この混合物を同温度で2時間加熱した。室温に冷却した後、1 N の HCl およびブライン溶液を加えた。中間物を *AcOEt* で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 *TL C* (シリカゲル ; シクロヘキサン / 酢酸エチル = 9 2 / 8) により精製し、白色の固体 (6 0 5 m g , 2 . 2 3 m m o l , 7 8 %) として、化合物 (1 a) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.66 (s, 1H) .

10

【 0 0 8 3 】

(ステップ2) : 1 - シクロヘキシル - 5 - (2 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロ - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール (1 b)

アルゴン雰囲気下、化合物 (1 a) (1 . 3 8 g , 5 . 0 9 m m o l) および 1 - シクロヘキシル - 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 H - ベンズイミダゾール (1 . 8 2 g , 5 . 6 0 m m o l) 、炭酸カリウム (1 . 0 5 g , 7 . 6 3 m m o l) を *THF* (5 0 m L) および水 (1 0 m L) の混合物に溶解した。この溶液を5分間アルゴン下で脱気し、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (2 9 4 m g , 0 . 2 5 m m o l) を加え、反応物を7時間8 5 で加熱した。中間物を水および酢酸エチルで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル ; シクロヘキサン / シクロヘキサン / 酢酸エチル = 6 / 4) により精製し、化合物 (1 b) (1 . 5 8 g , 4 . 0 5 m m o l , 7 9 %) を得た。MS *m/z* ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 391/393/395.

20

【 0 0 8 4 】

(ステップ3) : 6 - クロロ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミン (1 c)

化合物 (1 b) (1 . 5 8 g , 4 . 0 5 m m o l) を NH_3 溶液 (ジオキサン中 0 . 5 M , 3 0 m L) に溶解した。水酸化アンモニウム (2 m L) を添加し、混合物を3時間1 1 0 で加熱した。出発物質が残っているため、水酸化アンモニウム (0 . 5 m L) を加え、混合物をさらに1時間1 1 0 で加熱した。冷却した後、中間物を水および酢酸エチルで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル ; *DCM* / *MeOH* = 9 9 / 1) で精製した。所望の生成物を含有する画分を *DCM* 中で粉碎した。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥して、化合物 (1 c) (6 4 4 m g , 1 . 7 3 m m o l , 4 4 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.30-1.44 (m, 1H), 1.45-1.62 (m, 2H), 1.78-1.94 (m, 3H), 1.96-2.08 (m, 2H), 2.20-2.34 (m, 2H), 4.26-4.38 (m, 1H), 6.24 (bs, 1H), 6.71 (bs, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.66 (bs, 1H). MS *m/z* ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 372/374.

30

40

【 0 0 8 5 】

(ステップ4) : { (*S*) - 1 - [6 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - メタノール (1 d)

化合物 (1 c) (1 0 0 m g , 0 . 2 7 m m o l) を *DMSO* (1 . 5 m L) に溶解した。(*S*) - 1 - ピロリジン - 3 - イル - メタノール (4 1 m g , 0 . 4 0 m m o l) を加え、混合物を5 0 で1時間加熱した。中間物を、水および酢酸エチルで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 *TL C* (シリカゲル ; *DCM* / メタノール = 9 / 1) により精製して、黄色の固体として、化合物 (1 d) (1 1 5 m g , 0 . 2 6 m m o l , 9 9 %) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (

50

400 MHz, CDCl_3) 1.29-1.41 (m, 1H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 4H), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.24-2.32 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 1H), 3.55-3.80 (m, 6H), 4.24-4.34 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.85 (bs, 2H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.46 (s, 1H). MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 437.

【0086】

(ステップ5): (S)-1-[7-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル]-ピロリジン-3-イルメチルホルメート(1e)

化合物(1d)(65mg、0.15mmol)を、 $n\text{-BuOH}$ (1mL)およびギ酸(1mL)の混合物に溶解した。鉄(84mg、1.5mmol)および塩化アンモニウム(78mg、1.5mmol)を添加し、混合物を4時間110で加熱した。冷却した後、中間物を濾過し、不溶物をDCM/MeOHで洗浄した。濾液を濃縮し、化合物(1e)(66.7mg、0.15mmol、100%)を得た。MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 445.

10

【0087】

(ステップ6): {(S)-1-[7-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル]-ピロリジン-3-イル}メタノール、実施例1

化合物(1e)(0.15mmol)をEtOH(2mL)に溶解した。1NのNaOH(2mL)溶液を添加し、混合物を60で30分間加熱した。中間物を濃縮した。DCMおよび水を中間物に添加し、1NのHClを添加して中和した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=85/15)によって精製した。所望の生成物を含む画分を熱EtOAc中で粉碎した。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させて明褐色の固体として実施例1(11mg、0.026mmol、18%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.41 (qt, $J = 12.8/3.4$ Hz, 1H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.80-2.04 (m, 6H), 2.13-2.26 (m, 3H), 2.58 (sep, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.52-3.76 (m, 5H), 4.44 (tt, $J = 11.9/3.7$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.77 (d, 8.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.5/1.6$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H). MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 417.

20

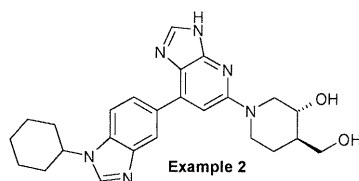
30

【0088】

[実施例2: (3R, 4R)-1-[7-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル]-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-3-オール]の合成]

【0089】

【化13】



40

【0090】

(ステップ1): (3R, 4R)-6'-アミノ-4'-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシメチル-5'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-3-オール(2a)

化合物(1c)(100mg、0.27mmol)および(3R, 4R)-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-3-オール(53mg、0.40mmol)を CH_3CN (2mL)およびDMSO(0.3mL)に溶解した。この混合物を、一晚50で加熱し、

50

反応を完了するために 80 で 1 時間 30 分間加熱した。中間物を、水および酢酸エチルで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1) により精製し、黄色の固体として、化合物 (2a) (115 mg、0.25 mmol、92%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.14-1.36 (m, 2H), 1.42-1.56 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.72-1.86 (m, 4H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.70-2.88 (m, 2H), 3.60 (td, J = 9.9/4.6 Hz, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 10.7/4.0 Hz, 1H), 4.12 (bs, 1H), 4.19 (tt, J = 11.9/3.5 Hz, 1H), 4.42 (bs, 1H), 4.59 (bs, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.72 (bs, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5/1.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.07 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 467.

10

【0091】

(ステップ 2): (3R, 4R) - 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール、実施例 2

化合物 (1c) (115 mg、0.25 mmol) を n - BuOH (1 mL) およびギ酸 (1 mL) の混合物に溶解した。鉄 (138 mg、2.46 mmol) および塩化アンモニウム (128 mg、2.46 mmol) を加え、混合物を 4 時間 110 で加熱した。冷却後、混合物を MeOH で希釈し、1 N の NaOH を pH 12 - 14 になるまで加えた。中間物を、その後 30 分間室温で撹拌した。沈殿物を濾過した。DCM を加え、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 8 / 2) により精製し、ベージュ色の固体として実施例 2 (36 mg、0.081 mmol、33%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.39 (m, 2H), 1.44-1.60 (m, 3H), 1.70-1.84 (m, 2H), 1.86-1.94 (m, 4H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.75-2.84 (m, 1H), 3.32-3.43 (m, 2H), 3.62-3.68 (m, 1H), 4.34-4.48 (m, 4H), 4.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.6/1.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 12.52 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 447.

20

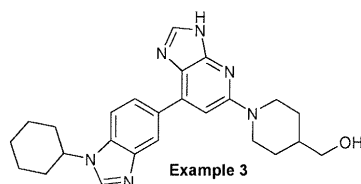
【0092】

[実施例 3: { 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - ピペリジン - 4 - イル} - メタノールの合成]

30

【0093】

【化 14】



40

【0094】

(ステップ 1): [6' - アミノ - 4' - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5' - ニトロ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] ビピリジニル - 4 - イル] - メタノール (3a)

化合物 (1c) (100 mg、0.27 mmol)、ピペリジン - 4 - イル - メタノール (46 mg、0.40 mmol) 及び DIPEA (0.14 mL、0.8 mmol) を n - BuOH (2 mL) に溶解した。混合物を一晚 110 で加熱した。中間物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1) により精製し、オレンジ色の固体として化合物 (3a) (115 mg、0.25 mmol、95%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.25-1.40 (m, 1H), 1.44-1.58 (m, 2H), 1.7

50

4-1.87 (m, 6H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 4H), 2.88-2.97 (m, 2H), 3.51 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.20 (tt, J = 12.0/3.7 Hz, 1H), 4.44-4.54 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 6.67 (bs, 2H), 7.16 (dd, J = 8.5/1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 451.

【0095】

(ステップ2): { 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - ピペリジン - 4 - イル } - メタノール、実施例 3

実施例 2、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (3 a) (115 mg、0.25 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル ; DCM / メタノール = 8 / 2) によって精製して、ベージュ色の固体として実施例 3 (30 mg、0.069 mmol、28%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.15-1.27 (m, 2H), 1.27-1.38 (m, 1H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 3H), 1.82-1.94 (m, 4H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.81-2.90 (m, 2H), 3.27-3.30 (m, 2H), 4.37-4.47 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 7.75 (s, J = 7.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.12 (bs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.55 (bs, 1H), 12.55 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 431.

10

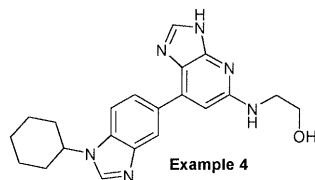
【0096】

[実施例 4 : 2 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イルアミノ] - エタノールの合成]

【0097】

20

【化 15】



【0098】

(ステップ1): 2 - [6 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イルアミノ] - エタノール (4 a)

30

実施例 2、ステップ 1 に記載の手順に従って、化合物 (1 c) (100 mg、0.27 mmol) を 2 - アミノエタノール (25 mg、0.40 mmol) と反応させて変換し、分取 TLC (シリカゲル ; DCM / メタノール = 9 / 1) で精製し、黄色の固体として化合物 (4 a) (91 mg、0.23 mmol、86%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.25-1.42 (m, 1H), 1.44-1.58 (m, 2H), 1.72-1.88 (m, 3H), 1.92-2.04 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 2H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.83 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.16-4.26 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.34 (bs, 1H), 6.75 (bs, 2H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.13 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 397.

【0099】

40

(ステップ2): 2 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イルアミノ] - エタノールの調製、実施例 4

実施例 2、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (4 a) (91 mg、0.23 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル ; DCM / メタノール 85 / 15) によって精製して、ベージュ色の固体として、実施例 4 (13 mg、0.035 mmol、15%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.24-1.38 (m, 1H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 4H), 2.04-2.12 (m, 2H), 3.40 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.59 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 4.36-4.46 (m, 1H), 4.71 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.04 (dd,

50

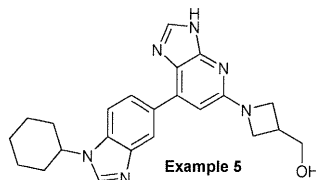
$J = 8.6/1.2$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 12.44 (bs, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 377.

【 0 1 0 0 】

[実施例 5 : { 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - アゼチジン - 3 - イル } - メタノールの合成]

【 0 1 0 1 】

【 化 1 6 】



10

【 0 1 0 2 】

(ステップ 1) : { 1 - [6 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル] - アゼチジン - 3 - イル } - メタノール (5 a) の調製

20

実施例 3、ステップ 1 に記載した手順に従って、化合物 (1 c) (100 mg、0.27 mmol) を、アゼチジン - 3 - イル - メタノール (35 mg、0.40 mmol) と反応させて変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1) により精製して、黄色固体として化合物 (5 a) (105 mg、0.25 mmol、93%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.26-1.38 (m, 1H), 1.44-1.58 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 3H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.87-2.98 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.90-3.96 (m, 2H), 4.12-4.26 (m, 3H), 5.60 (s, 1H), 6.74 (bs, 2H), 7.15 (dd, $J = 8.5/1.1$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.15 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 423.

【 0 1 0 3 】

30

(ステップ 2) : { 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - アゼチジン - 3 - イル } - メタノール (実施例 5)

実施例 2、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (5 a) (105 mg、0.25 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 8 / 2 + 2% NH_3 、7 M メタノール溶液) により精製して、褐色の固体として実施例 5 (22 mg、0.055 mmol、22%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.26-1.38 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 4H), 2.04-2.12 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 3H), 4.12 (dd, $J = 13.6/8.6$ Hz, 1H), 4.38-4.48 (m, 1H), 4.65-4.72 (m, 1H), 4.97 (bs, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.87 (bs, 1H), 7.99-8.05 (m, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.53 (bs, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 403.

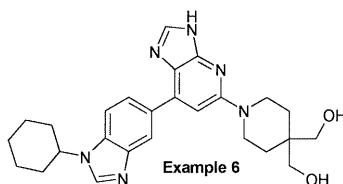
40

【 0 1 0 4 】

[実施例 6 : { 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - イル } - メタノールの合成]

【 0 1 0 5 】

【化 17】



【0106】

(ステップ1) : [[6' - アミノ - 4' - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシメチル - 5' - ニトロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2'] ピピリジニル - 4 - イル] - メタノール (6 a)

10

実施例3、ステップ1に記載した手順に従って、化合物(1c)(100mg、0.27mmol)を(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-4-イル)-メタノール塩酸塩(65mg、0.40mmol)と反応させて変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1)により精製して、オレンジ色の固体として化合物(6a)(130mg、0.27mmol、100%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 481.

【0107】

(ステップ2) : { 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - イル } - メタノール、実施例6の調製

20

実施例2、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(6a)(130mg、0.27mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1+2%NH₃、7Mメタノール溶液)により精製して、ピンク色の固体として実施例6(30mg、0.065mmol、25%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.38 (m, 1H), 1.45-1.60 (m, 6H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 4H), 2.04-2.12 (m, 2H), 3.37 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 3.57-3.64 (m, 4H), 4.39 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.40-4.47 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.14 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.58 (bs, 1H), 12.51 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 461.

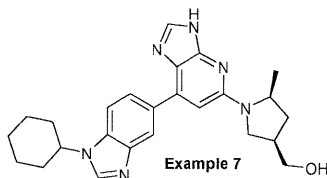
【0108】

30

[実施例7 : { シン - 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル } - メタノールの合成]

【0109】

【化 18】



40

【0110】

(ステップ1) : 1 - ベンジル - 5 - メチル - ピロリジン - 2 - オン (7 a) の合成

水素化ナトリウム(油中60%、2.8g、70mmol)および臭化ベンジル(6.6mL、55.7mmol)を、5-メチルピロリジン-2-オン(4.6g、46.4mmol)のDMF(30mL)懸濁液に、窒素雰囲気下、0℃で加えた。室温で16時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム溶液で反応を停止した。酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで2回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル; シクロヘキサン/酢酸エチル=7/3)

50

で精製し、黄色油状物として化合物 (7a) (7.56 g、40.0 mmol、88%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.20 (d, 3H), 1.60 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 4.00 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H). MS m/z ([M+H]⁺) 190.

【0111】

(ステップ2): エチル 1 - ベンジル - 5 - メチル - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - カルボキシレート (7b)

- 78 で、ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中 1.6 M、41 mL、71.5 mmol) を、窒素雰囲気下でジイソプロピルアミン (13.38 mL、94 mmol) の THF (50 mL) 溶液に加えた。混合物を 0 で 10 分間攪拌し、- 78 に冷却した。化合物 (7a) (5 g、26 mmol) の THF (50 mL) 溶液を混合物に加えた。- 78 で 90 分後、クロロギ酸エチル (2.7 mL、39 mmol) を添加し、30 分間攪拌して反応させた。中間物を室温に温め、2 時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液で反応を停止した。酢酸エチルを加え、有機層を酢酸エチルで 2 回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物は、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; シクロヘキサン / 酢酸エチル = 7 / 3) により精製し、黄色の油状物として化合物 (7b) (4.70 g、18.0 mmol、68%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 262.

10

【0112】

(ステップ3): シン - (1 - ベンジル - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) メタノール (8c) およびアンチ - (1 - ベンジル - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) メタノール (7d)

0 で、水素化アルミニウムリチウム (2.5 g、66 mmol) を、化合物 (7b) (4.7 g、18 mmol) の THF (90 mL) 懸濁液に添加した。中間物を、室温で 3 時間攪拌した。水と 3 M の水酸化ナトリウム溶液で反応を停止し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5 90 / 10 + 1% アンモニア) によって精製し、化合物 (7c) (1.12 g、5.4 mmol、30%) および化合物 (7d) (1.12 g、5.4 mmol、30%) のジアステレオ異性体化合物を得た。化合物 (7c): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.20 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.75-1.81 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 1H), 2.55-2.62 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 3.20 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.48-3.60 (m, 2H), 4.03 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 4H). MS m/z ([M+H]⁺) 206. 化合物 (7d): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.45-1.51 (m, 1H), 2.19-2.36 (m, 3H), 2.47-2.55 (m, 1H), 2.86 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 2.9/9.9 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 3.2/9.9 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 5H). MS m/z ([M+H]⁺) 206.

20

30

【0113】

(ステップ4): シン - (5 - メチルピロリジン - 3 - イル) - メタノール (7e)

化合物 (7c) (1.12 g、4.8 mmol) のエタノール (35 mL) 溶液をアルゴンでパージした。水酸化パラジウム / 炭素触媒 (350 mg) を添加し、反応物を 18 時間、水素雰囲気 (大気圧) 下で攪拌した。中間物を濾過し、減圧下で濃縮し、無色油状物として、化合物 (7e) (630 mg、4.8 mmol、100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.21-1.25 (m, 3H), 1.47-1.54 (m, 1H), 1.74-1.80 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 1H), 2.60-2.64 (m, 1H), 3.18-3.23 (m, 2H), 3.47-3.59 (m, 2H). MS m/z ([M+H]⁺) 116.

40

【0114】

(ステップ5): {シン - 1 - [6 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル] - 5 - メチル - ピロリジ

50

ン - 3 - イル } - メタノール (7 f)

実施例 3、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (1 c) (1 0 0 m g、0 . 2 7 m m o l) を、シス - ((3 R , 5 S) - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノール (4 6 m g、0 . 4 0 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 2 / 8) によって精製して、オレンジ色の固体として化合物 (7 f) (1 0 6 m g、0 . 2 3 m m o l、8 8 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

1.29 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.78-2.03 (m, 7H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.62-2.74 (m, 1H), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 10.8/6.8 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 10.8/6.0 Hz, 1H), 3.68-3.80 (m, 1H), 4.39 (tt, J = 12.0/4.1 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5/1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 451.

10

【 0 1 1 5 】

(ステップ 6) : { シン - 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル } - メタノール、実施例 7

実施例 2、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (7 f) (1 0 6 m g、0 . 2 3 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 2 % N H₃、7 M メタノール溶液) により精製し、ベージュ色の固体として、実施例 7 (2 0 m g、0 . 0 4 6 m m o l、2 1 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26-1.38 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 5H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 1H), 3.18 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.43-3.53 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 10.0/7.9 Hz, 1H), 4.27-4.36 (m, 1H), 4.37-4.46 (tt, J = 12.1/3.6 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.10 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.53 (bs, 1H), 12.50 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 431.

20

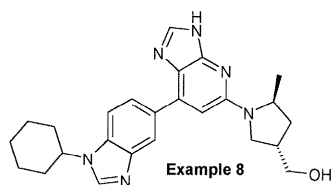
【 0 1 1 6 】

[実施例 8 : { アンチ - 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル } - メタノールの合成]

【 0 1 1 7 】

30

【 化 1 9 】



【 0 1 1 8 】

40

(ステップ 1) : アンチ - 5 - メチルピロリジン - 3 - イルメタノール (8 a)

実施例 8、ステップ 4 に記載された手順に従って、化合物 (7 d) (1 . 1 2 g、4 . 8 m m o l) を変換し、黄色の油状物として、化合物 (8 a) (6 3 0 m g、4 . 8 m m o l、1 0 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.00-1.08 (m, 1H), 1.22-1.27 (m, 3H), 2.11-2.18 (m, 1H), 2.36-2.47 (m, 1H), 2.86-2.90 (m, 1H), 2.99-3.03 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 2H). MS m/z ([M+H]⁺) 116.

【 0 1 1 9 】

(ステップ 2) : { アンチ - 1 - [6 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル] - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル } メタノール (8 b)

実施例 3、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (1 c) (1 0 0 m g、0 .

50

27 mmol) を、化合物 (8a) (46 mg、0.40 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 92 / 8) により精製して、オレンジ色の固体として化合物 (8b) (110 mg、0.24 mmol、91%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.37 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.40-1.66 (m, 4H), 1.79-2.02 (m, 5H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.34-2.44 (m, 2H), 3.26 (dd, J = 11.3/8.4 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.9/6.9 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 10.9/5.5 Hz, 1H), 3.95 (bs, 1H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.38 (tt, J = 12.0/3.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5/1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 451.

【0120】

10

(ステップ3): {アンチ-1-[7-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル]-5-メチル-ピロリジン-3-イル}-メタノール、実施例8

実施例2、ステップ2に記載の手順に従って、化合物 (8b) (110 mg、0.24 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 2% NH₃、7 M メタノール溶液) により精製し、白色固体として実施例8 (13 mg、0.03 mmol、13%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.28-1.6 (m, 1H), 1.45-1.59 (m, 3H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 4H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.27-2.37 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.48-3.55 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H), 4.36-4.46 (m, 1H), 4.69 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.5/1.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.56 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 12.49 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 431.

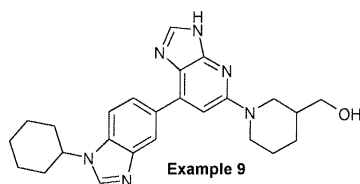
20

【0121】

[実施例9: {1-[7-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル]-ピペリジン-3-イル}-メタノールの合成]

【0122】

【化20】



30

【0123】

(ステップ1): [6'-アミノ-4'-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-5'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-3-イル]-メタノール (9a)

実施例3、ステップ1に記載した手順に従って、化合物 (1c) (100 mg、0.27 mmol) をピペリジン-3-イル-メタノール (0.40 mmol、46 mg) と反応させて変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1) により精製して、黄色固体として化合物 (9a) (121 mg、0.27 mmol、100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.28-1.44 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 3H), 1.68-1.78 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 4H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.47 (bs, 2H), 3.25-3.42 (m, 2H), 3.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 11.0/5.1 Hz, 1H), 3.99 (bs, 1H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.23 (tt, J = 12.0/3.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.70 (bs, 2H), 7.18 (dd, J = 8.5/1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.19 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 451.

40

【0124】

50

(ステップ2) : { 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - ピペリジン - 3 - イル } - メタノール、実施例 9

実施例 2、ステップ 1 に記載の手順に従って、化合物 (9 a) (1 2 1 m g 、 0 . 2 7 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 1 % N H ₃ 、 7 M メタノール溶液) により精製し、白色の固体として実施例 9 (5 9 m g 、 0 . 1 3 7 m m o l 、 5 2 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.13-1.24 (m, 1H), 1.25-1.38 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 3H), 1.66-1.81 (m, 4H), 1.82-1.94 (m, 4H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.65 (dd, J = 12.7/10.4 Hz, 1H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.31-3.42 (m, 2 H), 4.22-4.30 (m, 1H), 4.35-4.47 (m, 2H), 4.55 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H) , 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.3/1.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 12.53 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 431.

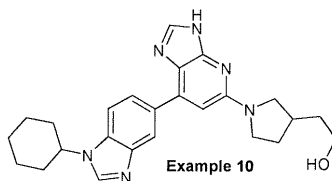
10

【 0 1 2 5 】

[実施例 1 0 : 2 - { 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - エタノールの合成]

【 0 1 2 6 】

【 化 2 1 】



20

【 0 1 2 7 】

(ステップ1) : 2 - { 1 - [6 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - エタノール (1 0 a)

実施例 3、ステップ 1 に記載した手順に従って、化合物 (1 c) (1 0 0 m g 、 0 . 2 7 m m o l) を 2 - ピロリジン - 3 - イル - エタノール (4 6 m g 、 0 . 4 0 m m o l) と反応させて変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) により精製して、オレンジ色の固体として化合物 (1 0 a) (1 2 1 m g 、 0 . 2 7 m m o l 、 1 0 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.25-1.35 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.73 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.76-1.88 (m, 3H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.19 (bs, 1H), 2.22-2.30 (m, 3H), 2.32-2.54 (bs, 3H), 3.00-3.22 (m, 1H), 3.35-3.52 (m, 1H), 3.7 4 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.82-4.02 (m, 1H), 4.25 (tt, J = 12.0/3.6 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.80 (bs, 2H), 7.20 (dd, J = 8.5/1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.28 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 451.

30

【 0 1 2 8 】

40

(ステップ2) : 2 - { 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - エタノール、実施例 1 0

実施例 2、ステップ 1 に記載の手順に従って、化合物 (1 0 a) (1 2 1 m g 、 0 . 2 7 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 1 % N H ₃ 、 7 M メタノール溶液) により精製して、黄色固体として実施例 1 0 (2 8 m g 、 0 . 0 6 5 m m o l 、 2 5 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.38 (m, 1H), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 3H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 4H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 9.5/8.7 Hz, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.52 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.59-3.66 (m, 1H), 3.75 (dd,

50

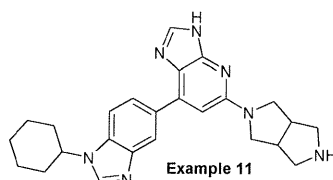
$J = 9.9/7.3$ Hz, 1H), 4.37-4.44 (m, 1H), 4.47 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.5/1.5$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 12.49 (bs, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 431.

【 0 1 2 9 】

[実施例 11 : 7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジンの合成]

【 0 1 3 0 】

【 化 2 2 】



10

【 0 1 3 1 】

(ステップ 1) : tert - ブチル 5 - [6 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボキシレート (1 1 a)

20

実施例 3、ステップ 1 に記載した手順に従って、化合物 (1 c) (1 0 0 m g 、 0 . 2 m m o l) を tert - ブチルヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボキシレート (8 5 m g 、 0 . 4 0 m m o l) と反応させて変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 2 / 8) により精製して、オレンジ色の固体として化合物 (1 1 a) (1 2 8 m g 、 0 . 2 3 m m o l 、 8 7 %) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.28-1.42 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.48-1.60 (m, 3H), 1.76-1.89 (m, 3H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.22-2.30 (m, 2H), 2.98 (bs, 2H), 3.20-3.38 (m, 2H), 3.60-3.75 (m, 4H), 4.25 (tt, $J = 12.0/3.5$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.68 (bs, 2H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.26 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 548.

30

【 0 1 3 2 】

(ステップ 2) : 7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン、実施例 1 1

実施例 2、ステップ 1 に記載の手順に従って、化合物 (1 1 a) (1 2 8 m g 、 0 . 2 3 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 8 / 2 + 3 % N H ₃ 、 7 M メタノール溶液) により精製して、白色固体として実施例 1 1 (1 5 m g 、 0 . 0 3 5 m m o l 、 1 6 %) を得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.24-1.38 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 4H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.86 (dd, $J = 11.0/3.5$ Hz, 2H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.14-3.22 (m, 2H), 3.45 (dd, $J = 10.6/2.9$ Hz, 2H), 3.62-3.70 (m, 2H), 4.37-4.46 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.13 (bs, 1H), 8.37-8.40 (m, 2H), 8.56 (bs, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 428.

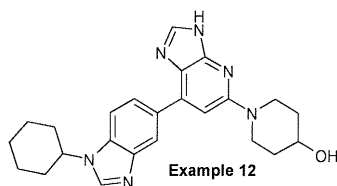
40

【 0 1 3 3 】

[実施例 1 2 : 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - ピペリジン - 4 - オールの合成]

【 0 1 3 4 】

【化 2 3】



【0135】

(ステップ1) : 6'-アミノ-4'-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-5'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピリジニル-4-オール(12a)

実施例3、ステップ1に記載された手順に従って、化合物(1c)(100mg、0.27mmol)をピペリジン-4-オール(40mg、0.40mmol)と反応させて変換し、分取TLC(シリカゲル;DCM/メタノール=9/1)により精製して、黄色の固体として化合物(12a)(108mg、0.24mmol、93%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.25-1.35 (m, 1H), 1.46-1.62 (m, 4H), 1.76-1.87 (m, 3H), 1.90-2.04 (m, 4H), 2.21-2.30 (m, 2H), 3.36-3.45 (m, 2H), 3.96-4.04 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.21 (tt, J = 11.8/3.6 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.63 (bs, 2H), 7.17 (dd, J = 8.5/1.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 437.

10

20

【0136】

(ステップ2) : 1-[7-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル]-ピペリジン-4-オール、実施例12

実施例2、ステップ1に記載の手順に従って、化合物(12a)(108mg、0.24mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル;DCM/メタノール=8/2+3%NH₃、7Mメタノール溶液)により精製して、淡色の固体として実施例12(41mg、0.098mmol、41%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.38 (m, 1H), 1.39-1.60 (m, 4H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 6H), 2.05-2.12 (m, 2H), 3.11-3.19 (m, 2H), 3.67-3.76 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.41 (tt, J = 11.8/3.7 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 8.5/1.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 12.52 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 417.

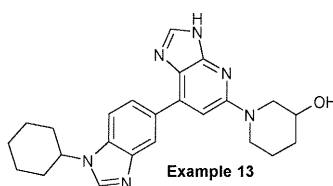
30

【0137】

[実施例13 : 1-[7-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル]-ピペリジン-3-オール合成]

【0138】

【化 2 4】



40

【0139】

(ステップ1) : 6'-アミノ-4'-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール

50

ル - 5 - イル) - 5' - ニトロ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2'] ピリジニル - 3 - オール (1 3 a)

実施例 3、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (1 c) (1 0 0 m g、0 . 2 7 m m o l) を、ピペリジン - 3 - オール (4 0 m g、0 . 4 0 m m o l) と反応させて変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) により精製して、黄色の固体として化合物 (1 3 a) (9 5 m g、0 . 2 1 m m o l、8 2 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 1.28-1.42 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 3H), 1.62-1.72 (m, 1H), 1.77-1.92 (m, 4H), 1.93-2.05 (m, 3H), 2.22-2.30 (m, 2H), 3.43-3.58 (m, 2H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.84-3.91 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 13.1/2.1 Hz, 1H), 4.27 (tt, J = 11.8/3.8 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.72 (bs, 2H), 7.22 (dd, J = 8.5/1.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.40 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 437.

10

【 0 1 4 0 】

(ステップ 2) : 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - ピペリジン - 3 - オール、実施例 1 3

実施例 2、ステップ 1 に記載の手順に従って、化合物 (1 3 a) (9 5 m g、0 . 2 1 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 1 % N H ₃、7 M メタノール溶液) により精製して、白色固体として実施例 1 3 (4 4 m g、0 . 1 0 6 m m o l、4 9 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.28-1.42 (m, 2H), 1.46-1.60 (m, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.82-1.96 (m, 5H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.77 (dd, J = 12.5/9.1 Hz, 1H), 2.91-3.00 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 4.07-4.14 (m, 1H), 4.23-4.30 (m, 1H), 4.42 (tt, J = 11.8/3.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.5/1.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 12.50 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 417.

20

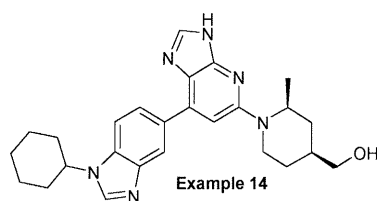
【 0 1 4 1 】

[実施例 1 4 : { シン - 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - 2 - メチル - ピペリジン - 4 - イル } - メタノールの合成]

【 0 1 4 2 】

30

【 化 2 5 】



【 0 1 4 3 】

40

(ステップ 1) : tert - ブチル 4 - { [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 4 a)

窒素雰囲気下で 4 - ヒドロキシ - 1 - tert - ブトキシカルボニルピペリジン (5 . 4 0 g、2 5 m m o l) の D C M (1 8 8 m L) 懸濁液に、tert - ブチルジメチルシリルクロリド (5 . 5 5 g、3 7 m m o l)、イミダゾール (5 . 1 g、7 5 m m o l)、および 4 - ジメチルアミノピリジン (1 5 2 m g、1 2 m m o l) を加えた。室温で 1 6 時間攪拌した後、D C M および水を添加した。有機層を、D C M で 2 回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル ; シクロヘキサン / 酢酸エチル = 9 / 1) で精製して、無色の油状物として、化合物 (1 4 a) (6 g、1 8 . 2 3 m m o l、7 3 %) を得た。¹H NMR (400 MHz,

50

CDCl_3) 0.07 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.07-1.18 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.63-1.71 (m, 4H), 2.67-2.74 (td, $J = 13.0/2.6$ Hz, 2H), 3.58-3.69 (m, 1H), 4.11-4.16 (m, 2H). MS m/z ($[M+H]^+$) 274.

【0144】

(ステップ2): tert-ブチル4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(14b)

化合物(14a)(5.68g、17mmol)およびN,N,N',N'-テトラメチレンジアミン(3.23mL、21mmol)を、-78で、窒素雰囲気下でジエチルエーテル(57mL)に溶解した。sec-ブチルリチウム(シクロヘキサン中1.4M、16.4mL、22mmol)を中間物に添加した。-78で、3時間後、硫酸ジメチル(3.4mL、34mmol)を導入し、反応混合物を2時間室温で攪拌した。混合物に水を加えて反応を止め、水溶液を酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル;シクロヘキサン/酢酸エチル=9/1)により精製し、所望の生成物(14b)と出発物質(14a)(4.95g、比75/25)の混合物を得た。

10

【0145】

(ステップ3):シン-4-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]メチル}-2-メチルピペリジン(14c)

混合物(14b)(4.95g、14mmol)のDCM懸濁液に、臭化亜鉛(7.8g、35mmol)を導入した。16時間後、中間物に重炭酸ナトリウムを加えて反応を停止し、DCMで希釈した。反応混合物を濾過し、有機層をDCMで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル;DCM/MeOH=95/5 90/10+1%アンモニア)によって精製した。白色粉末をペンタンで洗浄し、化合物(14c)(360mg、1.48mmol、10.5%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 0.07 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.60-1.62 (m, 1H), 1.74-1.78 (m, 1H), 1.91-1.95 (m, 2H), 2.85 (td, $J = 13.0$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.10-3.15 (m, 1H), 3.48-3.55 (m, 3H).

20

【0146】

(ステップ4):シン-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-4'-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2-メチル-5'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-6'-イルアミン(14d)

30

実施例3、ステップ1に記載された手順に従って、化合物(1c)(100mg、0.27mmol)を、化合物(14c)(97mg、0.40mmol)と反応させて変換し、分取TLC(シリカゲル;DCM/MeOH=94/6)により精製して、橙色の固体として化合物(14d)(114mg、0.19mmol、73%)を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.28-1.42 (m, 3H), 1.43-1.55 (m, 2H), 1.74-2.04 (m, 8H), 2.19-2.29 (m, 2H), 3.02-3.14 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.52-3.60 (m, 1H), 4.13-4.26 (m, 2H), 4.27-4.38 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.64 (bs, 2H), 7.15 (dd, $J = 8.4/1.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 8.00 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 579.

40

【0147】

(ステップ5):{シン-1-[7-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル]-2-メチル-ピペリジン-4-イル}-メタノール、実施例14

実施例2、ステップ1に記載の手順に従って、化合物(14d)(112mg、0.19mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル;DCM/メタノール=9/1+2% NH_3 、7Mメタノール溶液)により精製して、黄褐色の固体として実施例14(50mg、0.112mmol、59%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.19 (d, $J = 6.$

50

2 Hz, 3H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.36-1.50 (m, 2H), 1.56-1.69 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.90-2.04 (m, 6H), 2.19-2.27 (m, 2H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84-7.92 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.19 (bs, 1H), 8.35 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 445.

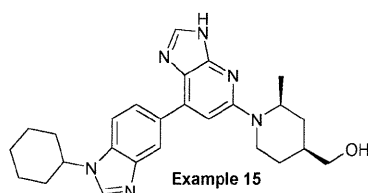
【 0 1 4 8 】

[実施例 15 : { アンチ - 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - 2 - メチル - ピペリジン - 4 - イル } - メタノールの合成]

【 0 1 4 9 】

10

【 化 2 6 】



【 0 1 5 0 】

(ステップ 1) : アンチ - 4 - { [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] メチル } - 2 - メチルピペリジン (1 5 a)

20

化合物 (1 4 b) (1 g、4.3 mmol) の D C M 懸濁液に、臭化亜鉛 (3.27 g、1.4 mmol) を導入した。16 時間後、中間物に重炭酸ナトリウムを加えて反応を停止し、ジエチルエーテルで希釈した。反応混合物を濾過し、有機層をジエチルエーテルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5 9 0 / 1 0 + 5 % アモンニア) によって精製し、化合物 (1 5 a) (200 mg、0.82 mmol、28 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.00 (s, 6H), 0.63-0.74 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.98-1.04 (m, 4H), 1.51-1.68 (m, 3H), 2.54-2.66 (m, 2H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.37 (d, J = 2.1Hz, 2H).

30

【 0 1 5 1 】

(ステップ 2) : アンチ - 4 - (t e r t - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 4' - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - 5' - ニトロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2'] ビピリジニル - 6' - イルアミン (1 5 b)

実施例 3、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (1 c) (100 mg、0.27 mmol) を化合物 (1 5 a) (97 mg、0.40 mmol) と反応させて変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 4 / 6) により精製して、オレンジ色の固体として化合物 (1 5 b) (116 mg、0.197 mmol、75 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.28-1.42 (m, 3H), 1.43-1.54 (m, 2H), 1.70-2.04 (m, 8H), 2.20-2.29 (m, 2H), 3.02-3.14 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.53-3.60 (m, 1H), 4.14-4.25 (m, 2H), 4.26-4.37 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.65 (bs, 2H), 7.15 (dd, J = 8.5/1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 579.

40

【 0 1 5 2 】

(ステップ 3) : { アンチ - 1 - [7 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 5 - イル] - 2 - メチル - ピペリジン - 4 - イル } - メタノール、実施例 1 5

実施例 2、ステップ 1 に記載の手順に従って、化合物 (1 5 b) (114 mg、0.197 mmol) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 2 %

50

NH₃、7 Mメタノール溶液)により精製して、黄褐色の固体として実施例 15 (51 mg、0.114 mmol、59%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.25-1.36 (m, 1H), 1.39-1.50 (m, 2H), 1.56-1.69 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.90-2.04 (m, 6H), 2.19-2.28 (m, 2H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.19 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 445.

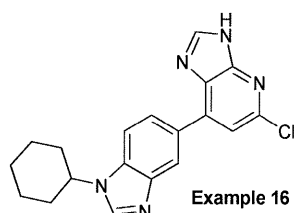
【0153】

[実施例 16: 5-クロロ-7-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの合成]

10

【0154】

【化27】



【0155】

20

実施例 2、ステップ 1 に記載の手順に従って、化合物 (1c) (100 mg、0.269 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM/メタノール 9/1 + 1% NH₃、7 Mメタノール溶液) により精製して、白色固体として実施例 16 (60 mg、0.17 mmol、64%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.38 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 4H), 2.05-2.12 (m, 2H), 4.40-4.50 (m, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.78-7.86 (m, 1H), 8.22 (bs, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.77 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 352.

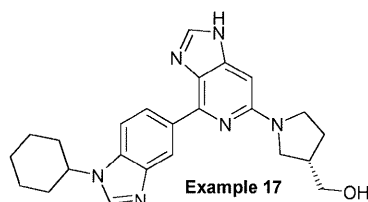
【0156】

[実施例 17: {(S)-1-[4-(1-シクロヘキシル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル]-ピロリジン-3-イル}-メタノールの合成]

30

【0157】

【化28】



40

【0158】

(ステップ 1): 2,6-ジクロロ-3-ニトロ-ピリジン-4-イルアミン (17a) 2,6-ジクロロ-ピリジン-4-イルアミン (2 g、12.27 mmol) を 0 で硫酸 (26 mL) に溶解した。溶液が均質になるまで 0 で 10 分間攪拌した。発煙硝酸 (630 μL、14.72 mmol) を 0 で中間物に滴下した。溶液を室温で 1 時間攪拌後、80 で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、水で洗浄した。固体を濾過し、五酸化リンを用いて 45 で減圧乾燥して、赤色の固体として化合物 (17a) (1.89 g、9.09 mmol、74%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 208/210.

【0159】

50

(ステップ2) : 6 - クロロ - 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - ニトロ - ピリジン - 4 - イルアミン (17 b)

化合物 (17 a) (150 mg、0.72 mmol) の THF (5 mL) および水 (1 mL) 混合溶液に、1 - シクロヘキシル - 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 H - ベンズイミダゾール (247 mg、0.76 mmol) 及び炭酸カリウム (300 mg、2.16 mmol) を溶解した。溶液をアルゴン下で10分間脱気し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (51 mg、0.07 mmol) を添加した。80 °C で16時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を炭酸水素ナトリウムで洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカケーキで濾過し、蒸発させた。粗生成物を分取 TLC (シリカゲル ; DCM / メタノール = 9 / 1) により精製し、黄色固体として化合物 (17 b) (115 mg、0.31 mmol、43%) を得た。MS m/z([M+H]⁺) 372/374.

10

【 0160 】

(ステップ3) : { (S) - 1 - [4 - アミノ - 6 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - メタノール (17 c)

化合物 (17 b) (57 mg、0.15 mmol)、(S) - 1 - ピロリジン - 3 - イル - メタノール (20 mg、0.20 mmol) および DIPEA (107 µL、0.61 mmol) の n - ブタノール (2 mL) 溶液を24時間110 °C で攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 TLC (シリカゲル ; DCM / メタノール = 9 / 1) により精製し、化合物 (17 c) (48 mg、0.11 mmol、71%) を得た。MS m/z([M+H]⁺) 437.

20

【 0161 】

(ステップ4) : { (S) - 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } メタノール、実施例 17

化合物 (17 c) (48 mg、0.11 mmol) を n - ブタノール (1 mL) およびギ酸 (1 mL) 混合物に溶解した。鉄 (61 mg、1.10 mmol) および塩化アンモニウム (59 mg、1.10 mmol) を添加し、溶液を110 °C で6時間攪拌した。反応混合物を、塩を除去するために濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 TLC (シリカゲル ; DCM / メタノール = 9 / 1、1% アンモニア) により精製し、実施例 17 (7 mg、0.02 mmol、18%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.39 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 2H), 1.88-1.95 (m, 4H), 2.08-2.12 (m, 3H), 2.44-2.46 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 3H), 3.55-3.60 (m, 1H), 3.65-3.68 (m, 1H), 4.35-4.44 (m, 1H), 4.74 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 12.26 (bs, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 417.

30

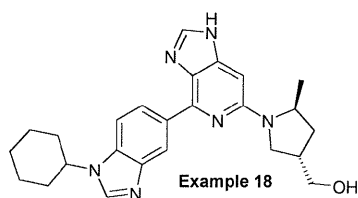
【 0162 】

[実施例 18 : { アンチ - 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル } - メタノールの合成]

40

【 0163 】

【化 2 9】



【 0 1 6 4】

10

(ステップ 1) : { アンチ - 1 - [4 - アミノ - 6 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル] - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル } - メタノール (1 8 a)

実施例 1 7、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 7 b) (1 0 0 m g、0 . 2 7 m m o l) を化合物 (8 a) (8 0 m g、0 . 7 0 m m o l) と反応させて変換し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 9 / 1 9 5 / 5) により精製して、オレンジ色の固体として化合物 (1 8 a) (5 0 m g、0 . 1 1 m m o l、4 1 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 451.

【 0 1 6 5】

20

(ステップ 2) : { アンチ - 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル } - メタノール、実施例 1 8

実施例 1 7、ステップ 4 に記載した手順に従って、化合物 (1 8 a) (5 0 m g、0 . 1 1 m m o l) を変換し、8 0 で 1 N の N a O H で処理した後、実施例 1 8 (6 . 9 m g、0 . 0 2 m m o l、1 4 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.26-1.39 (m, 2 H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.71-1.83 (m, 2H), 1.88-1.95 (m, 4H), 2.08-2.12 (m, 3H), 2.44-2.46 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 3H), 3.55-3.60 (m, 1H), 3.65-3.68 (m, 1H), 4.35-4.44 (m, 1H), 4.74 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 12.26 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 431.

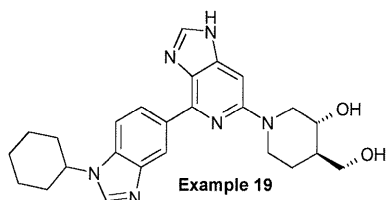
30

【 0 1 6 6】

[実施例 1 9 : (3 R , 4 R) - 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル] - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オールの合成]

【 0 1 6 7】

【化 3 0】



40

【 0 1 6 8】

(ステップ 1) : (3 R , 4 R) - 4 ' - アミノ - 6 ' - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシメチル - 5 ' - ニトロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピリジニル - 3 - オール (1 9 a)

実施例 1 7、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 7 b) (1 0 0 m g、0 . 2 7 m m o l) を、(3 R , 4 R) - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール (4 6 m g、0 . 3 5 m m o l) と反応させて変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C

50

M / メタノール = 9 / 1、1 % アンモニア) により精製し、オレンジ色の油状物として化合物 (19a) (92 mg、0.20 mmol、73 %) を得た。MS m/z([M+H]⁺) 467.

【0169】

(ステップ2) : (3R, 4R) - 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]ピリジン - 6 - イル] - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール、実施例19

実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(19a) (117 mg、0.25 mmol) を変換し、分取TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1、1 % アンモニア) により精製して、実施例19 (64 mg、0.14 mmol、57 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.41 (m, 2H), 1.45-1.67 (m, 3H), 1.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.84-1.93 (m, 5H), 2.09 (bd, J = 9.2 Hz, 2H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 12/0.4 Hz, 1H), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.67 (qt, J = 6 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.35-4.42 (m, 2H), 4.50 (dd, J = 12.4/4.8 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 8.8/1.6 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 12.32 (bs, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 447.

10

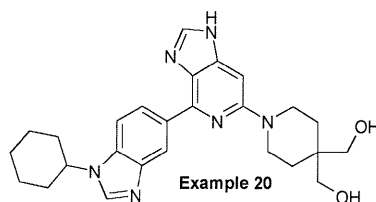
【0170】

[実施例20 : {1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]ピリジン - 6 - イル] - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - イル} - メタノールの合成]

20

【0171】

【化31】



【0172】

(ステップ1) : 4' - アミノ - 6' - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシメチル - 5' - ニトロ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] ビピリジニル - 4 - イル] - メタノール (20a)

30

実施例17、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(17b) (90 mg、0.24 mmol) を、(4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - イル) - メタノール塩酸塩 (66 mg、0.36 mmol) との反応により変換し、分取TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1、1 % アンモニア) により精製して、オレンジ色の油状物として、化合物(20a) (116 mg、0.24 mmol、100 %) を得た。MS m/z([M+H]⁺) 481.

【0173】

40

(ステップ2) : {1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - c]ピリジン - 6 - イル] - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - イル} メタノール、実施例20

実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(20a) (116 mg、0.24 mmol) を変換し、分取TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1、1 % アンモニア) により精製して、実施例20 (20 mg、0.04 mmol、18 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.33 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 1.47-1.58 (m, 6H), 1.74 (bd, J = 13.6 Hz, 1H), 1.83-1.93 (m, 4H), 2.09 (bd, J = 8.4 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 3.57 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 4.39 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 6.67 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 8.8/1

50

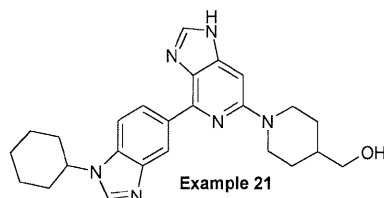
.6 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 12.31 (bs, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 461.

【 0 1 7 4 】

[実施例 2 1 : { 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル] - ピペリジン - 4 - イル } - メタノールの合成]

【 0 1 7 5 】

【 化 3 2 】



10

【 0 1 7 6 】

(ステップ 1) : 4' - アミノ - 6' - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5' - ニトロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - 1 , 2' - ビピリジニル - 4 - イル] - メタノール (2 1 a)

実施例 1 7、ステップ 3 に記載された手順にしたがって、化合物 (1 7 b) (9 0 m g、0 . 2 4 m m o l) を、(ピペリジン - 4 - イル) - メタノール (4 2 m g、0 . 3 6 m m o l) と反応させて変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1、1 % アンモニア) により精製して、オレンジ色の油状物として、化合物 (2 1 a) (1 0 8 m g、0 . 2 4 m m o l、1 0 0 %) を得た。MS m/z([M+H]⁺) 451.

20

【 0 1 7 7 】

(ステップ 2) : { 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル] - ピペリジン - 4 - イル } - メタノール、実施例 2 1

実施例 1 7、ステップ 4 に記載した手順に従って、化合物 (2 1 a) (1 0 8 m g、0 . 2 4 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1、1 % アンモニア) により精製して、実施例 2 1 (2 9 m g、0 . 0 6 7 m m o l、2 8 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.18-1.37 (m, 3H), 1.62-1.45 (m, 3H), 1.71-1.94 (m, 7H), 2.08 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.42-2.45 (m, 2H), 2.80 (t, J = 15.6 Hz, 2H), 4.37-4.48 (m, 4H), 6.71 (s, 1H), 7.72 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.67 (bs, 1H), 9.12 (bs, 1H), 12.34 (bs, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 431.

30

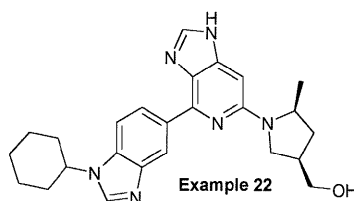
【 0 1 7 8 】

[実施例 2 2 : { シン - 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル } - メタノールの合成]

【 0 1 7 9 】

【 化 3 3 】

40



【 0 1 8 0 】

(ステップ 1) : { シン - 1 - [4 - アミノ - 6 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル] - 5 - メチル - ピロリジ

50

ン - 3 - イル} - メタノール (2 2 a)

実施例 1 7、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 7 b) (1 0 0 m g、0 . 2 7 m m o l) を、化合物 (7 e) (4 2 m g、0 . 3 6 m m o l) との反応により変換し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 9 / 1 9 5 / 5) により精製して、橙色の油状物として化合物 (2 2 a) (9 3 m g、0 . 2 1 m m o l、8 5 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 451.

【 0 1 8 1 】

(ステップ 2) : { シン - 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル] - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル } - メタノール、実施例 2 2

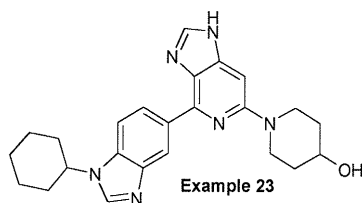
実施例 1 7、ステップ 4 に記載した手順に従って、化合物 (2 2 a) (5 0 m g、0 . 1 1 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1、1 % アンモニア) により精製して、実施例 2 2 (4 2 m g、0 . 1 0 m m o l、4 7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.30 (d, J = 6 Hz, 4H), 1.52 (q, J = 12.8 Hz, 2 H), 1.72-1.77 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 5H), 2.08 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.59-2.63 (m, 1H), 3.13 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.63 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.31-4.41 (m, 2H), 4.68 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.75 (dd, J = 8.4/1.2 Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 12.1 9 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 431.

【 0 1 8 2 】

[実施例 2 3 : 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル] - ピペリジン - 4 - オールの合成]

【 0 1 8 3 】

【 化 3 4 】



【 0 1 8 4 】

(ステップ 1) : 4 ' - アミノ - 6 ' - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 ' - ニトロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ピピリジニル - 4 - オール (2 3 a)

実施例 1 7、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 7 b) (1 1 5 m g、0 . 3 1 m m o l) をピペリジン - 4 - オール (4 7 m g、0 . 4 6 m m o l) と反応させることにより変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) により精製して、オレンジ色の油状物として化合物 (2 3 a) (5 2 m g、0 . 1 2 m m o l、3 8 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 437.

【 0 1 8 5 】

(ステップ 2) : 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル] - ピペリジン - 4 - オール、実施例 2 3

実施例 1 7、ステップ 4 に記載した手順に従って、化合物 (2 3 a) (5 2 m g、0 . 1 2 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1、1 % アンモニア) により精製して、実施例 2 3 (7 m g、0 . 0 2 m m o l、1 4 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.39 (qt, J = 2.8/13.2 Hz, 1H), 1.55-1.70 (m, 4H), 1.82 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.87-2.02 (m, 6H), 2.21 (bd, J = 11.6 Hz, 2H), 3.11-3

.18 (m, 2H), 3.81-3.85 (m, 1H), 4.15-4.19 (m, 2H), 4.40-4.44 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 417.

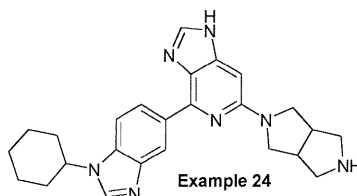
【 0 1 8 6 】

[実施例 2 4 : 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジンの合成]

【 0 1 8 7 】

【 化 3 5 】

10



【 0 1 8 8 】

(ステップ 1) : tert - ブチル 5 - [4 - アミノ - 6 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル] - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボキシレート (2 4 a)

20

化合物 (1 7 b) (1 0 0 m g 、 0 . 2 7 m m o l) 、 tert - ブチルヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボキシレート (8 6 m g 、 0 . 4 0 m m o l) および D I P E A (1 8 7 μ L 、 1 . 0 8 m m o l) の D M S O (2 m L) 溶液を 8 0 で 2 日間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル中で粉碎し、黄色固体として、化合物 (2 4 a) (1 3 9 m g 、 0 . 2 5 m m o l 、 9 4 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 548.

【 0 1 8 9 】

(ステップ 2) : 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン、実施例 2 4

30

実施例 1 7、ステップ 4 に記載した手順に従って、化合物 (2 4 a) (1 3 9 m g 、 0 . 2 5 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 8 / 2 、 5 % アンモニア) により精製し、実施例 2 4 (1 1 m g 、 0 . 0 3 m m o l 、 8 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.36-1.47 (m, 1H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.83 (bd, J = 13.2 Hz, 1H), 1.90-1.94 (m, 1H), 1.95-2.02 (m, 3H), 2.23 (bd, J = 10.8 Hz, 2H), 2.85 (dd, J = 4/11.6 Hz, 2H), 2.99-3.03 (m, 2H), 3.15-3.20 (m, 2H), 3.54 (dd, J = 2.8/10.4 Hz, 2H), 3.60-3.65 (m, 2H), 4.43 (tt, J = 3.6/11.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.43 (bd, J = 8 Hz, 1H), 8.73 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 428.

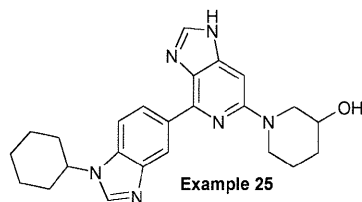
40

【 0 1 9 0 】

[実施例 2 5 : 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル] - ピペリジン - 3 - オールの合成]

【 0 1 9 1 】

【化 3 6】



【0192】

(ステップ1): 4'-アミノ-6'-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-5'-ニトロ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピリジニル-3-オール(25a)

実施例24、ステップ1に記載の手順に従って、化合物(17b)(97mg、0.26mmol)をピペリジン-3-オール(40mg、0.39mmol)との反応により変換し、さらに精製することなく、黄色の固体として、化合物(25a)(110mg、0.25mmol、96%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 437.

【0193】

(ステップ2): 1-[4-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル]-ピペリジン-3-オール、
実施例25

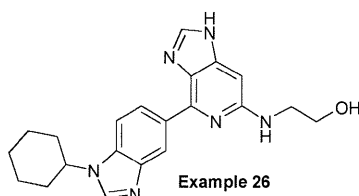
実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(25a)(110mg、0.25mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1)によって精製して、実施例25(20mg、0.05mmol、19%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.39-1.47 (m, 1H), 1.49-1.57 (m, 1H), 1.60-1.75 (m, 3H), 1.38 (bd, J = 13.2 Hz, 1H), 1.88-1.93 (m, 2H), 1.96-2.07 (m, 4H), 2.23 (bd, J = 11.2 Hz, 2H), 2.89-2.94 (m, 1H), 2.99-3.06 (m, 1H), 3.79-3.82 (m, 1H), 4.02 (tt, J = 4/12.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 4/12.4 Hz, 1H), 4.43 (tt, J = 3.6/12 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (bs, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.80 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 417.

【0194】

[実施例26: 2-[4-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イルアミノ]-エタノールの合成]

【0195】

【化 3 7】



【0196】

(ステップ1): 2-[4-アミノ-6-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-5-ニトロ-ピリジン-2-イルアミノ]-エタノール(26a)

実施例24、ステップ1に記載された手順に従って、化合物(17b)(97mg、0.26mmol)をエタノールアミン(80μL、1.30mmol)と反応させて変換し、さらに精製することなく、黄色固体の化合物(26a)(153mg、0.26mmol、100%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 397.

【0197】

(ステップ2): 2-[4-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イ

ル) - 1H - イミダゾ[4, 5-c]ピリジン - 6 - イルアミノ] - エタノール、実施例 26

実施例 17、ステップ 4 に記載された手順に従って、化合物 (26a) (103 mg、0.26 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1) により精製して、実施例 26 (6 mg、0.02 mmol、6%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.41 (qt, J = 3.2/13.2 Hz, 1H), 1.62 (qt, J = 3.2/13.2 Hz, 2H), 1.83 (bd, J = 12.8 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 3.2/12.4 Hz, 1H), 1.94-2.01 (m, 3H), 2.22 (bd, J = 11.2 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.43 (tt, J = 3.6/12 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 1.2/8.4 Hz, 1H), 8.36 (bs, 1H), 8.57 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 377.

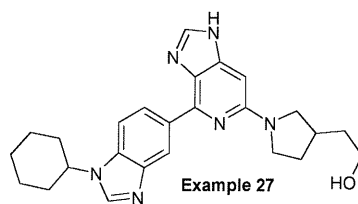
10

【0198】

[実施例 27: 2 - {1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1H - イミダゾ[4, 5-c]ピリジン - 6 - イル]} - ピロリジン - 3 - イル} - エタノールの合成]

【0199】

【化38】



20

【0200】

(ステップ 1): 2 - {1 - [4 - アミノ - 6 - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル]} - ピロリジン - 3 - イル} - エタノール (27a)

実施例 21、ステップ 1 に記載の手順に従って、化合物 (14b) (97 mg、0.26 mmol) を 2 - ピロリジン - 3 - イル - エタノール (51 mg、0.39 mmol) と反応させて変換し、さらに精製することなく、黄色固体としての化合物 (27a) (114 mg、0.25 mmol、94%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 451.

30

【0201】

(ステップ 2): 2 - {1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1H - イミダゾ[4, 5-c]ピリジン - 6 - イル]} - ピロリジン - 3 - イル} - エタノール、実施例 27

実施例 17、ステップ 4 に記載された手順に従って、化合物 (27a) (114 mg、0.25 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1) により精製して、実施例 27 (19 mg、0.04 mmol、17%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.41 (qt, J = 3.2/12.8 Hz, 1H), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 3H), 1.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.88-1.93 (m, 1H), 1.95-2.00 (m, 3H), 2.21-2.27 (m, 3H), 2.46 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.16 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.69 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 3.80-3.84 (m, 1H), 4.42 (tt, J = 3.2/12 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.43 (bd, J = 8 Hz, 1H), 8.72 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 431.

40

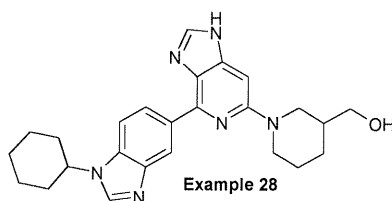
【0202】

[実施例 28: {1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1H - イミダゾ[4, 5-c]ピリジン - 6 - イル]} - ピペリジン - 3 - イル} - メタノールの合成]

50

【 0 2 0 3 】

【 化 3 9 】



10

【 0 2 0 4 】

(ステップ1) : [4' - アミノ - 6' - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5' - ニトロ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2'] ピピリジニル - 3 - イル] - メタノール (2 8 a)

実施例 2 4、ステップ 1 に記載の手順に従って、化合物 (1 7 b) (9 7 m g、0 . 2 6 m m o l) をピペリジン - 3 - イル - メタノール (4 5 m g、0 . 3 9 m m o l) と反応させて変換し、さらに精製することなく、黄色固体として化合物 (2 8 a) (1 1 7 m g、0 . 2 6 m m o l、1 0 0 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 451.

【 0 2 0 5 】

(ステップ2) : { 1 - [4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - イル] - ピペリジン - 3 - イル } - メタノール、実施例 2 8

20

実施例 1 7、ステップ 4 に記載された手順に従って、化合物 (2 8 a) (1 1 7 m g、0 . 2 6 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) により精製して、実施例 2 8 (1 4 m g、0 . 0 3 m m o l、1 2 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.22-1.33 (m, 1H), 1.42 (qt, J = 3.6/12.8 Hz, 1H), 1.57-1.76 (m, 3H), 1.82-1.93 (m, 5H), 1.95-2.02 (m, 3H), 2.23 (bd, J = 10.4 Hz, 2H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.96 (td, J = 2.8/12.4 Hz, 1H), 3.48-3.58 (m, 2H), 4.24-4.34 (m, 2H), 4.43 (tt, J = 3.6/12 Hz, 1H), 6.82 (bs, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.45 (bs, 1H), 8.77 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 431.

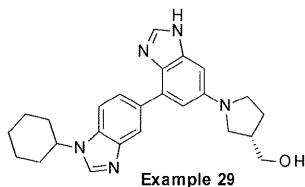
30

【 0 2 0 6 】

[実施例 2 9 : [(S) - 1 - (1' - シクロヘキシル - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - メタノールの合成]

【 0 2 0 7 】

【 化 4 0 】



40

【 0 2 0 8 】

(ステップ1) : 2 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 6 - ニトロ - フェニルアミン (2 9 a)

2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 6 - ニトロ - フェニルアミン (3 0 0 m g、1 . 2 7 m m o l)、炭酸カリウム (5 2 2 m g、3 . 7 7 m m o l) 及び (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) ピナコールボロネート (4 8 6 m g、1 . 8 9 m m o l) の、DMF (1 0 m L) および水 (2 m L) 混合溶液を 5 分間アルゴン下で脱気した。PdCl₂ (PPh₃)₂ 触媒 (1 0 0 m g、0 . 0 2 1 m m o l) を中間物へ添加

50

し、100 で2時間撹拌した。中間物を濃縮し、粗生成物をDCMで希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル；DCM/メタノール=97.5/2.5）で精製し、化合物（29a）（370mg、1.04mmol、82%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.31-1.42 (m, 1H), 1.49-1.62 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 3H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.23-2.32 (m, 2H), 4.25-4.32 (s, 1H), 6.19 (bs, 2H), 7.18 (dd, J = 3.1/7.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 1.6/8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (bs, 1H), 7.90 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 355.

【0209】

（ステップ2）：1-シクロヘキシル-5-（5-フルオロ-2,3-ジニトロ-フェニル）-1H-ベンズイミダゾール（29b）

過酸化水素（30%、20mL）溶液を、化合物（29a）（310mg、0.87mmol）の酢酸（30mL）溶液に添加した。中間物を60 で5時間加熱し、次いでDCMで希釈した。有機層を飽和Na₂CO₃溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して化合物（29b）（340mg、0.78mmol、100%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.29-1.40 (m, 1H), 1.47-1.60 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 3H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.21-2.28 (m, 2H), 4.18-4.26 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 1.8/8.4 Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 2.7/7.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 385.

【0210】

（ステップ3）：{（S）-1-[3-（1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル）-4,5-ジニトロ-フェニル]-ピロリジン-3-イル}-メタノール（29c）

化合物（29b）（180mg、0.47mmol）、（S）-ピロリジン-3-イル-メタノール（53mg、0.51mmol）およびDIPEA（140μL、0.78mmol）のCH₃CN（10mL）溶液を3時間50 で撹拌した。中間物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュ分取TLC（シリカゲル；DCM/MeOH=92/8）で精製し、化合物（29c）（100mg、0.21mmol、46%）を得た。MS m/z([M+H]⁺) 466.

【0211】

（ステップ4）：{（S）-1-[3,4-ジアミノ-5-（1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル）-フェニル]-ピロリジン-3-イル}-メタノール（29d）

化合物（29c）（100mg、0.21mmol）のエタノール（5mL）溶液を、アルゴン下で脱気した。Pd/C触媒（10%、35mg）を加え、続いてヒドラジン水和物（3mL、91mmol）を添加した。中間物を激しく46時間撹拌し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をDCMで希釈した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル；DCM/MeOH=94/6）で精製し、化合物（29d）（75mg、0.18mmol、88%）を得た。MS m/z([M+H]⁺) 406.

【0212】

（ステップ5）：[（S）-1-（1'-シクロヘキシル-1H,1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル-6-イル）-ピロリジン-3-イル]-メタノール、実施例29

化合物（29d）（75mg、0.18mmol）のオルトギ酸トリエチル（2mL）溶液を17時間110 で撹拌した。中間物を減圧下で濃縮し、粗生成物をDCMで希釈した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取TLC（シリカゲル；DCM/メタノール=9/1+1%NH₄OH）によって精製し、実施例29（13mg、0.031mmol、17%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.26-1.40 (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 2H), 1.76-1.92 (m, 5H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.14-2.28 (m, 3H), 2.57-2.66 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 3.1/6.5 Hz, 1H),

10

20

30

40

50

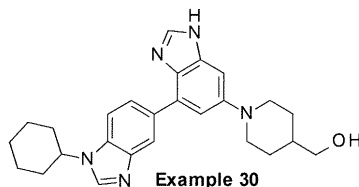
3.35-3.40 (m, 1H), 3.44-.52 (m, 2H), 3.66-3.76 (m, 2H), 4.18-4.26 (s, 1H), 6.72 (bs, 1H), 6.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.12 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 416.

【0213】

[実施例30: [1-(1'-シクロヘキシル-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-6-イル)-ピペリジン-4-イル]-メタノールの合成]

【0214】

【化41】



10

【0215】

(ステップ1): {1-[3-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4,5-ジニトロ-フェニル]-ピペリジン-4-イル}-メタノール(30a)

20

化合物(29b)(100mg、0.26mmol)をDMSO(1mL)に溶解した。ピペリジン-4-イル-メタノール(45mg、0.39mmol)及びDIEA(0.13mL、0.78mmol)を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。水を加え、得られた固体をろ過し、MeOHに溶解して濃縮した。粗生成物を分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH = 95/5)によって精製し、オレンジ色の固体として化合物(30a)(78mg、0.16mmol、63%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.30-1.43 (m, 4H), 1.46-1.58 (m, 1H), 1.76-1.93 (m, 6H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.56 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89-3.96 (m, 2H), 4.21 (tt, J = 11.9/3.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.05 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 480.

30

【0216】

(ステップ2): {1-[3,4-ジアミノ-5-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-フェニル]-ピペリジン-4-イル}-メタノール(30b)

実施例29、ステップ4に記載の手順に従って、化合物(30a)(30mg、0.06mmol)を変換し、さらに精製することなく、化合物(30b)(25mg、0.06mmol、100%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 420.

【0217】

(ステップ3): [1-(1'-シクロヘキシル-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-6-イル)-ピペリジン-4-イル]-メタノール、実施例30

40

化合物(30b)(25mg、0.06mmol)をギ酸(2mL)に溶解し、110で1時間撹拌した。中間物を濃縮し、残留物をMeOH(2mL)に溶解した。1NのNaOH(2mL)溶液を添加し、混合物を室温で一晩、次いで60で1時間撹拌した。濃縮後、DCM、MeOHおよびNH₄Cl飽和溶液を加えた。有機層を抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1)で精製し、実施例30(15mg、0.035mmol、60%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.28-1.40 (m, 3H), 1.46-1.60 (m, 3H), 1.71-1.83 (m, 3H), 1.84-1.94 (m, 4H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.69 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.69 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.41 (tt, J = 11.7/3.8 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72 (d,

50

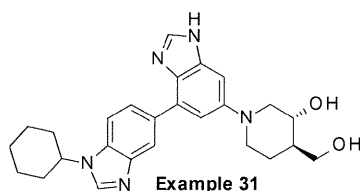
J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (bs, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.37 (s, 1H), 12.39 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 430.

【0218】

[実施例31: (3R, 4R) - 1 - (1' - シクロヘキシル - 1H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オールの合成]

【0219】

【化42】



10

【0220】

(ステップ1): (3R, 4R) - 1 - [3 - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4, 5 - ジニトロ - フェニル] - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール (31a)

実施例30、ステップ1に記載された手順に従って、化合物(29b) (100mg、0.26mmol)を、(3R, 4R) - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール (51mg、0.39mmol)と反応させて変換し、分取TLC (シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1) によって精製して、黄色固体として化合物(31a) (108mg、0.21mmol、84%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 496.

20

【0221】

(ステップ2): (3R, 4R) - 1 - [3, 4 - ジアミノ - 5 - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - フェニル] - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール (31b)

実施例29、ステップ4に記載の手順に従って、化合物(31a) (105mg、0.21mmol)を変換し、さらに精製することなく、化合物(31b) (91mg、0.21mmol、100%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 436.

30

【0222】

(ステップ3): (3R, 4R) - 1 - (1' - シクロヘキシル - 1H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール、実施例31

実施例30、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(31b) (91mg、0.21mmol)を変換し、分取TLC (シリカゲル; DCM/メタノール = 85/15 + 2% NH₃、7Mメタノール溶液) により精製して実施例31 (20mg、0.045mmol、21%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.42 (qt, J = 12.9/3.3 Hz, 1H), 1.53-1.69 (m, 4H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 5H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.60 (dd, J = 11.0/10.1 Hz, 1H), 2.76 (td, J = 11.6/2.5 Hz, 1H), 3.61-3.72 (m, 3H), 3.76-3.81 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 10.8/4.1 Hz, 1H), 4.44 (tt, J = 11.9/3.7 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.70-7.76 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.34 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 446.

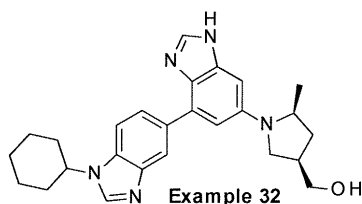
40

【0223】

[実施例32: [シン - 1 - (1' - シクロヘキシル - 1H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] - メタノールの合成]

【0224】

【化 4 3】



【 0 2 2 5 】

(ステップ 1) : {シン - 1 - [3 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 , 5 - ジニトロ - フェニル] - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル } - メタノール (3 2 a)

実施例 3 0、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (2 9 b) (1 0 0 m g、0 . 2 6 m m o l) を化合物 (7 e) (4 5 m g、0 . 3 9 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) により精製して、黄色の固体として化合物 (3 2 a) (9 2 m g、0 . 1 9 m m o l、7 4 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.25-1.37 (m, 1H), 1.44 -1.57 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 1.81-1.93 (m, 5H), 2.02-2.10 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 10.6/8.1 Hz, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H), 4.40 (tt, J = 11.8/3.5 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4/1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 480.

【 0 2 2 6 】

(ステップ 2) : {シン - 1 - [3 , 4 - ジアミノ - 5 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - フェニル] - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル } - メタノール (3 2 b)

実施例 2 9、ステップ 4 に記載の手順に従って、化合物 (3 2 a) (9 0 m g、0 . 1 8 m m o l) を変換し、さらに精製することなく、化合物 (3 2 b) (7 5 m g、0 . 1 8 m m o l、1 0 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.08 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.22-1.38 (m, 1H), 1.44-1.58 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.69-1.76 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 4H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.78 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.34-3.46 (m, 4H), 3.67-3.74 (m, 1H), 4.33-4.42 (m, 1H), 4.46 (bs, 2H), 4.59 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4/1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 420.

【 0 2 2 7 】

(ステップ 3) : [シン - 1 - (1 ' - シクロヘキシル - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ピベンズイミダゾリル - 6 - イル) - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] - メタノール、実施例 3 2

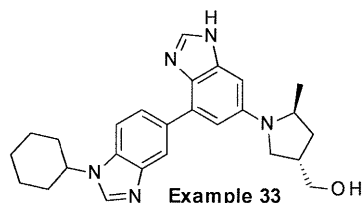
実施例 3 0、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (3 2 b) (4 0 m g、0 . 0 9 5 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール 8 5 / 1 5 + 2 % N H ₃、7 M メタノール溶液) により精製して、実施例 3 2 (1 3 m g、0 . 0 3 0 m m o l、3 1 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.20 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.22-1.38 (m, 2H), 1.44-1.58 (m, 2H), 1.72-1.92 (m, 5H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.16-2.27 (m, 2H), 2.68-2.78 (m, 1H), 3.02-3.10 (m, 1H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.62-3.69 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.96-4.05 (m, 1H), 4.13-4.24 (m, 1H), 6.65 (bs, 1H), 6.77 (bs, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.98-8.10 (m, 3H). MS m/z ([M-H]⁺) 430.

【 0 2 2 8 】

[実施例 33 : [アンチ - 1 - (1' - シクロヘキシル - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ピベンズイミダゾリル - 6 - イル) - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] - メタノールの合成]

【 0 2 2 9 】

【 化 4 4 】



10

【 0 2 3 0 】

(ステップ 1) : { アンチ - 1 - [3 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 , 5 - ジニトロ - フェニル] - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル } - メタノール (3 3 a)

実施例 30、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (2 9 b) (1 0 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l) を、化合物 (8 a) (4 5 m g 、 0 . 3 9 m m o l) と反応させて変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) により精製して、黄色の固体として化合物 (3 3 a) (9 9 m g 、 0 . 2 0 6 m m o l 、 8 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.21 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.24-1.36 (m, 1H), 1.44-1.57 (m, 3H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.82-1.93 (m, 4H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.31-2.38 (m, 2H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.42-3.52 (m, 2H), 3.61 (dd, J = 10.7/7.8 Hz, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 4.40 (tt, J = 11.5/3.7 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.65 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 480.

20

【 0 2 3 1 】

(ステップ 2) : { アンチ - 1 - [3 , 4 - ジアミノ - 5 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - フェニル] - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル } - メタノール (3 3 b)

実施例 29、ステップ 4 に記載の手順に従って、化合物 (3 3 a) (9 7 m g 、 0 . 2 m m o l) を変換し、さらに精製することなく、化合物 (3 3 b) (6 6 m g 、 0 . 2 m m o l 、 1 0 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.10 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.28-1.38 (m, 2H), 1.44-1.58 (m, 2H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 4H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 2H), 3.06-3.12 (m, 1H), 3.13-3.19 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 4H), 3.60-3.68 (m, 1H), 4.32-4.42 (m, 1H), 4.47 (bs, 2H), 4.60 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.5/1.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 420.

30

【 0 2 3 2 】

(ステップ 3) : [アンチ - 1 - (1' - シクロヘキシル - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ピベンズイミダゾリル - 6 - イル) - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] - メタノール、実施例 33

実施例 30、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (3 3 b) (4 0 m g 、 0 . 0 9 5 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 8 5 / 1 5 + 2 % N H ₃ 、 7 M メタノール溶液) により精製して、実施例 33 (1 5 m g 、 0 . 0 3 5 m m o l 、 3 7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.27-1.39 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.76-1.86 (m, 4H), 1.88-1.94 (m, 1H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.20-2.27 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.08 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.65-3.77 (m, 2H), 4.03 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.16-4.

40

50

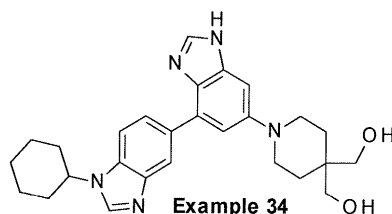
25 (m, 1H), 6.70 (bs, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.10 (s, 1H). MS m/z ([M-H]⁺) 430.

【 0 2 3 3 】

[実施例 3 4 : [1 - (1 ' - シクロヘキシル - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - イル] - メタノールの合成]

【 0 2 3 4 】

【 化 4 5 】



10

【 0 2 3 5 】

(ステップ 1) : { 1 - [3 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 , 5 - ジニトロ - フェニル] - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - イル } - メタノール (3 4 a)

実施例 30、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (2 9 b) (1 0 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l) を (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - イル) - メタノール塩酸塩 (6 2 m g 、 0 . 3 9 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) によって精製して、黄色の固体として化合物 (3 4 a) (1 0 4 m g 、 0 . 2 0 4 m m o l 、 7 9 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.24-1.36 (m, 1H), 1.44-1.56 (m, 6H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 4H), 2.02-2.09 (m, 2H), 3.33 (d, J = 5.4 Hz, 4H), 3.47-3.52 (m, 4H), 4.36-4.44 (m, 1H), 4.46 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4/1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 510.

20

【 0 2 3 6 】

(ステップ 2) : { 1 - [3 , 4 - ジアミノ - 5 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - フェニル] - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - イル } - メタノール (3 4 b)

実施例 29、ステップ 4 に記載の手順に従って、化合物 (3 4 a) (1 0 2 m g 、 0 . 2 m m o l) を変換し、さらに精製することなく、化合物 (3 4 b) (9 0 m g 、 0 . 2 m m o l 、 1 0 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.37 (m, 1H), 1.44-1.58 (m, 7H), 1.70-1.76 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 5H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.90 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 3.63 (bs, 2H), 4.32 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.33-4.42 (m, 1H), 4.48 (bs, 2H), 5.42 (bs, 2H), 6.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4/1.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 450.

30

40

【 0 2 3 7 】

(ステップ 3) : [1 - (1 ' - シクロヘキシル - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - イル] - メタノール、実施例 3 4

実施例 30、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (3 4 b) (4 0 m g 、 0 . 0 8 9 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 8 5 / 1 5 + 2 % N H ₃ 、 7 M メタノール溶液) により精製して、ピンク色の固体として実施例 3 4 (8 m g 、 0 . 0 1 7 m m o l 、 1 9 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.36-1.48 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.72 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.

50

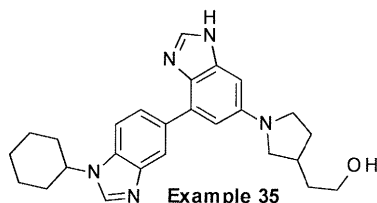
90-2.04 (m, 4H), 2.20-2.28 (m, 2H), 3.24 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.59 (s, 4H), 4.44 (tt, J = 11.9/3.6 Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.73 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.33 (s, 1H). MS m/z ([M-H]⁺) 460.

【 0 2 3 8 】

[実施例 3 5 : 2 - [1 - (1' - シクロヘキシル - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - エタノールの合成]

【 0 2 3 9 】

【 化 4 6 】



10

【 0 2 4 0 】

(ステップ 1) : 2 - { 1 - [3 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 , 5 - ジニトロ - フェニル] - ピロリジン - 3 - イル } - エタノール (3 5 a)

実施例 30、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (2 9 b) (1 0 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l) を 2 - ピロリジン - 3 - イル - エタノール (4 5 m g 、 0 . 3 9 m m o l) で反応させて、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 2 / 8) により精製して、オレンジ色の固体として化合物 (3 5 a) (1 2 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l 、 9 7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.34 (qt, J = 12.9/3.7 Hz, 1H), 1.46-1.56 (m, 3H), 1.74-1.88 (m, 6H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.21-2.32 (m, 3H), 2.47-2.56 (m, 1H), 3.05 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 9.7/7.6 Hz, 1H), 3.77 (td, J = 6.1/1.9 Hz, 2H), 4.25 (tt, J = 12.0/3.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.5/1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4/0.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 480.

20

30

【 0 2 4 1 】

(ステップ 2) : 2 - { 1 - [3 , 4 - ジアミノ - 5 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - フェニル] - ピロリジン - 3 - イル } - エタノール (3 5 b)

実施例 29、ステップ 4 に記載の手順に従って、化合物 (3 5 a) (1 1 7 m g 、 0 . 2 4 m m o l) を変換し、さらに精製することなく、化合物 (3 5 b) (1 0 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l 、 1 0 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.36 (m, 1H), 1.45-1.60 (m, 6H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.83-1.94 (m, 5H), 2.02-2.10 (m, 3H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.70-2.78 (m, 1H), 3.06-3.18 (m, 2H), 3.42-3.49 (m, 2H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.41 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.47 (bs, 2H), 5.67 (bs, 1H), 5.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.5/1.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 420.5

40

【 0 2 4 2 】

(ステップ 3) : 2 - [1 - (1' - シクロヘキシル - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - エタノール、実施例 3 5

実施例 30、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (3 5 b) (4 0 m g 、 0 . 0 9 5 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 8 5 / 1 5 + 2 % N H ₃ 、 7 M メタノール溶液) により精製して、ピンク色の固体として実施例 3 5 (1 4 m g 、 0 . 0 3 2 m m o l 、 3 4 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.41 (qt, J = 12.9/3.4 Hz, 1H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 3H), 1.80-1.88 (m,

50

1H), 1.88-1.95 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 3H), 2.19-2.29 (m, 3H), 2.41-2.54 (m, 1H), 3.02 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.57 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.42 (tt, J = 12.0/3.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.30 (s, 1H). MS m/z([M-H]⁺) 430.

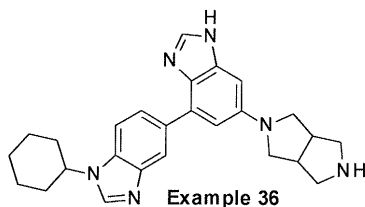
【0243】

[実施例36: 1'-シクロヘキシル-6-(ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル)-1H, 1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリルの合成]

【0244】

【化47】

10



【0245】

(ステップ1): tert-ブチル 5-[3-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4,5-ジニトロ-フェニル]-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボキシレート (36a)

実施例30、ステップ1に記載された手順に従って、化合物(29b)(100mg、0.26mmol)を、tert-ブチルヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボキシレート(83mg、0.39mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH = 94/6)により精製して、オレンジ色の固体として化合物(36a)(125mg、0.217mmol、84%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.34 (qt, J = 12.9/3.4 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 3H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 2H), 3.08 (bs, 2H), 3.25-3.40 (m, 4H), 3.62-3.72 (m, 4H), 4.21 (tt, J = 12.0/3.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.4/1.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.05 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 577.

20

30

【0246】

(ステップ2): tert-ブチル 5-[3,4-ジアミノ-5-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-フェニル]-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボキシレート (36b)

実施例29、ステップ4に記載の手順に従って、化合物(36a)(122mg、0.21mmol)を変換し、さらに精製することなく、化合物(36b)(84mg、0.16mmol、78%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.36 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.44-1.57 (m, 2H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 4H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.91 (bs, 2H), 2.97-3.04 (m, 2H), 3.12-3.20 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.44-3.56 (m, 4H), 4.32-4.42 (m, 1H), 4.50 (bs, 2H), 5.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4/1.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 517.

40

【0247】

(ステップ3): 1'-シクロヘキシル-6-(ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル)-1H, 1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル、実施例36

実施例30、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(36b)(45mg、0.087mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール = 85/15 + 2% NH₃、7Mメタノール溶液)により精製して、ベージュ色の固体として実施例36(10mg、0.023mmol、27%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

50

.42 (qt, $J = 12.9/3.4$ Hz, 1H), 1.56-1.69 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.88-2.04 (m, 4H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.96 (dd, $J = 11.5/3.8$ Hz, 2H), 3.02-3.10 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.39 (d, $J = 4.6$ Hz, 4H), 4.43 (tt, $J = 11.8/3.6$ Hz, 1H), 6.88 (bs, 1H), 6.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.74 (bs, 2H), 7.99 (bs, 2H), 8.31 (s, 1H). MS m/z ($[M-H]^+$) 427.

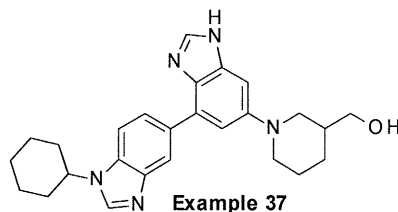
【0248】

[実施例37: [1-(1'-シクロヘキシル-1H, 1'H-[4,5'])ピベンズイミダゾリル-6-イル)-ピペリジン-3-イル]-メタノールの合成]

【0249】

【化48】

10



【0250】

(ステップ1): {1-[3-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4,5-ジニトロ-フェニル]-ピペリジン-3-イル}-メタノール(37a)

20

実施例30、ステップ1に記載された手順に従って、化合物(29b)(100mg、0.26mmol)をピペリジン-3-イル-メタノール(45mg、0.39mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH = 95/5)により精製して、橙色の固体として、化合物(37a)(96mg、0.20mmol、78%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.20-1.26 (m, 1H), 1.28-1.40 (m, 2H), 1.44-1.54 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 1H), 1.76-1.94 (m, 6H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.88 (dd, $J = 12.9/9.8$ Hz, 1H), 2.99-3.07 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.87-3.94 (m, 1H), 4.21 (tt, $J = 11.9/3.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.5/1.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 480.

30

【0251】

(ステップ2): {1-[3,4-ジアミノ-5-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-フェニル]-ピペリジン-3-イル}-メタノール(37b)

実施例29、ステップ4に記載の手順に従って、化合物(37a)(90mg、0.18mmol)を変換し、さらに精製することなく、化合物(37b)(75mg、0.18mmol、100%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0.91-1.03 (m, 1H), 1.25-1.37 (m, 1H), 1.45-1.60 (m, 3H), 1.63-1.76 (m, 4H), 1.82-1.94 (m, 4H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 3.22-3.36 (m, 3H), 3.41-3.47 (m, 1H), 3.64 (bs, 2H), 4.33-4.42 (m, 1H), 4.44 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.49 (bs, 2H), 6.02 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.4/1.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 420.

40

【0252】

(ステップ3): [1-(1'-シクロヘキシル-1H, 1'H-[4,5'])ピベンズイミダゾリル-6-イル)-ピペリジン-3-イル]-メタノール、実施例37

実施例30、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(37b)(40mg、0.095mmol)を分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1 + 2% NH

50

3、7 Mメタノール溶液)により精製し、ベージュ色の固体として実施例 37 (14 mg、0.032 mmol、35%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.12-1.20 (m, 1H), 1.42 (qt, J = 12.9/3.4 Hz, 1H), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.76-1.92 (m, 4H), 1.92-2.04 (m, 5H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.72-2.80 (m, 1H), 3.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.53-3.63 (m, 2H), 3.72-3.79 (m, 1H), 4.38-4.48 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 2H), 8.01 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.31 (s, 1H). MS m/z ([M-H]⁺) 430.

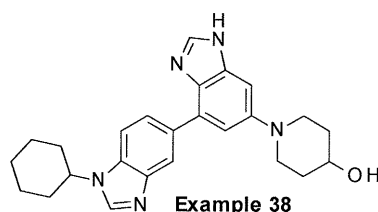
【0253】

[実施例 38: 1-(1'-シクロヘキシル-1H, 1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル-6-イル)-ピペリジン-4-オール]の合成]

10

【0254】

【化49】



【0255】

20

(ステップ1): 1-[3-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4,5-ジニトロ-フェニル]-ピペリジン-4-オール (38a)

実施例 30、ステップ1に記載された手順に従って、化合物 (29b) (100 mg、0.26 mmol) をピペリジン-4-オール (40 mg、0.39 mmol) と反応させて変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM/MeOH = 95/5) により精製してオレンジ色のゴム状物として、化合物 (38a) (111 mg、0.24 mmol、92%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.28-1.40 (m, 1H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 3H), 1.93-2.04 (m, 5H), 2.20-2.27 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.97-4.05 (m, 1H), 4.16-4.26 (m, 1H), 6.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.39 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.04 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 466.

30

【0256】

(ステップ2): 1-[3,4-ジアミノ-5-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-フェニル]-ピペリジン-4-オール (38b)

実施例 29、ステップ4に記載の手順に従って、化合物 (38a) (105 mg、0.22 mmol) を変換し、さらに精製することなく、化合物 (38b) (80 mg、0.19 mmol、90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.24-1.38 (m, 1H), 1.42-1.58 (m, 4H), 1.70-1.82 (m, 3H), 1.82-1.92 (m, 4H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.48-3.57 (m, 1H), 3.64 (bs, 2H), 4.32-4.42 (m, 1H), 4.48 (bs, 2H), 4.58 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4/1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 406.

40

【0257】

(ステップ3): 1-(1'-シクロヘキシル-1H, 1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル-6-イル)-ピペリジン-4-オール、実施例 38

実施例 30、ステップ3に記載された手順に従って、化合物 (38b) (40 mg、0.095 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1 + 2% NH₃、7 Mメタノール溶液) により精製して、ベージュ色の固体として実施例 38 (16 mg、0.038 mmol、40%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.42 (qt, J = 12.9/3.6 Hz, 1H), 1.56-1.69 (m, 2H), 1.70-1.88 (m, 3H), 1.90-2.08 (m, 6

50

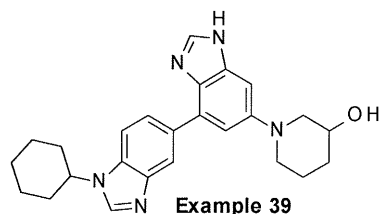
H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 2H), 3.54-3.62 (m, 2H), 3.74-3.82 (m, 1H), 4.38-4.48 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.72 (bs, 2H), 8.00 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.31 (s, 1H). MS m/z ([M-H]⁺) 416.

【0258】

[実施例39: 1-(1'-シクロヘキシル-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-6-イル)-ピペリジン-3-オール]の合成]

【0259】

【化50】



10

【0260】

(ステップ1): 1-[3-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4,5-ジニトロ-フェニル]-ピペリジン-3-オール(39a)

実施例30、ステップ1に記載された手順に従って、化合物(29b)(100mg、0.26mmol)をピペリジン-3-オール(40mg、0.39mmol)と反応させて変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH = 95/5)により精製して、オレンジ色のゴム状物として化合物(39a)(121mg、0.26mmol、100%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.28-1.40 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 3H), 1.90-2.04 (m, 4H), 2.12 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.20-2.28 (m, 2H), 3.16-3.29 (m, 2H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 12.8/3.4 Hz, 1H), 3.87-3.96 (m, 1H), 4.20 (tt, J = 12.0/3.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.4/1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 466.

20

【0261】

(ステップ2): 1-[3,4-ジアミノ-5-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-フェニル]-ピペリジン-3-オール(39b)

実施例29、ステップ4に記載の手順に従って、化合物(39a)(121mg、0.26mmol)を変換し、さらに精製することなく、化合物(39b)(87mg、0.21mmol、83%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.10-1.20 (m, 1H), 1.24-1.38 (m, 1H), 1.44-1.58 (m, 3H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 5H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.29 (dd, J = 11.1/9.2 Hz, 1H), 2.43 (td, J = 11.4/2.9 Hz, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 1H), 3.65 (bs, 2H), 4.32-4.42 (m, 1H), 4.51 (bs, 2H), 4.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4/1.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 406.

30

40

【0262】

(ステップ3): 1-(1'-シクロヘキシル-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-6-イル)-ピペリジン-3-オール、実施例39

実施例30、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(39b)(40mg、0.098mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1 + 2% NH₃、7Mメタノール溶液)により精製して、ベージュ色の固体として実施例39(20mg、0.048mmol、50%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.38-1.48 (m, 2H), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.90-2.04 (m, 6H), 2.20-2.27 (m, 2H), 2.74 (dd, J = 11.3/8.7 Hz, 1H), 2.83 (td, J = 10.5/2.9 Hz, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.83-3.91 (m, 1H), 4.38-4.47

50

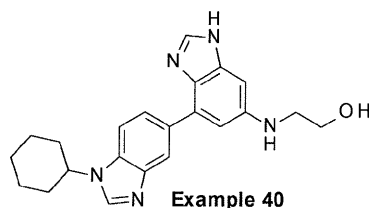
(m, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.72 (bs, 2H), 8.00 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.31 (s, 1H). MS m/z ([M-H]⁺) 416.

【 0 2 6 3 】

[実施例 4 0 : 2 - (1 ' - シクロヘキシル - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 6 - イルアミノ) - エタノールの合成]

【 0 2 6 4 】

【 化 5 1 】



10

【 0 2 6 5 】

(ステップ 1) : 2 - [3 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 , 5 - ジニトロ - フェニルアミノ] - エタノール (4 0 a)

実施例 3 0、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (2 9 b) (8 0 m g、0 . 2 1 m m o l) を 2 - アミノエタノール (1 9 m g、0 . 3 1 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) により精製して、オレンジ色の固体として化合物 (4 0 a) (5 8 m g、0 . 1 3 m m o l、6 5 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 426.

20

【 0 2 6 6 】

(ステップ 2) : 2 - [3 , 4 - ジアミノ - 5 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - フェニルアミノ] - エタノール (4 0 b)

実施例 2 9、ステップ 4 に記載の手順に従って、化合物 (4 0 a) (5 8 m g、0 . 1 3 m m o l) を変換し、さらに精製することなく、褐色固体として化合物 (4 0 b) (4 1 m g、0 . 1 1 m m o l、8 4 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 366.

【 0 2 6 7 】

(ステップ 3) : 2 - (1 ' - シクロヘキシル - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 6 - イルアミノ) - エタノール、実施例 4 0

30

実施例 3 0、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (4 0 b) (4 1 m g、0 . 1 1 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 3 % N H ₃、7 M メタノール溶液) により精製して、黄褐色の固体として実施例 4 0 (2 0 m g、0 . 0 4 8 m m o l、5 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.42 (qt, J = 12.9/3.4 Hz, 1H), 1.56-1.69 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.89-2.04 (m, 4H), 2.19-2.27 (m, 2H), 3.31-3.35 (m, 2H), 3.80 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.38-4.48 (m, 1H), 6.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69-7.76 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.00 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H). MS m/z ([M-H]⁺) 376.

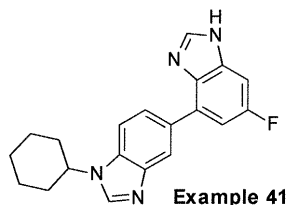
【 0 2 6 8 】

40

[実施例 4 1 : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリルの合成]

【 0 2 6 9 】

【化 5 2】



【0270】

4 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール (2 0 0 m g 、 0 . 9 3 m m o l) のジオキサン (2 m L) 溶液に、1 - シクロヘキシル - 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 H - ベンズイミダゾール (3 3 4 m g 、 1 . 0 2 m m o l) を溶解した。リン酸カリウム溶液 1 . 2 7 M (1 . 2 m L) を添加し、混合物を超音波浴中で 1 5 分間脱気した。ジクロロビス (ジ - t e r t - ブチルフェニルホスフィン) パラジウム (I I) (1 7 m g 、 0 . 0 3 m m o l) およびトリシクロヘキシルホスフィン (1 3 m g 、 0 . 0 5 m m o l) を、中間物に添加し、マイクロ波照射下で 1 時間 1 3 0 ° で加熱した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5) で精製し、実施例 4 1 (1 3 6 m g 、 0 . 4 1 m m o l 、 4 3 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.32 (qt, J = 12.8/3.2 Hz, 1H), 1.47-1.58 (m, 2H), 1.74 (bd, J = 12.8 Hz, 1H), 1.84-1.94 (m, 4H), 2.08 (bd, J = 9.2 Hz, 2H), 4.42 (tt, J = 11.6/3.2 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (bs, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.32 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H), 12.64 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 335.

10

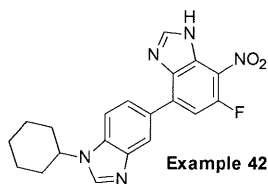
20

【0271】

[実施例 4 2 : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 7 - ニトロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ピベンズイミダゾリルの合成]

【0272】

【化 5 3】



30

【0273】

(ステップ 1) : 4 - ブロモ - 6 - フルオロ - 7 - ニトロ - 1 H - ベンズイミダゾール (4 2 a)

4 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール (1 g 、 4 . 6 5 m m o l) を 0 ° で硫酸 (7 5 0 μ L) に溶解した。発煙硝酸 (5 9 4 μ L 、 1 3 . 9 5 m m o l) を 0 ° で添加した。次いで、この溶液を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を氷上に注いだ。沈殿物を濾過し、水で洗浄した。固形物を五酸化リンを用いて 4 5 ° で減圧乾燥し、ベージュ色の固体として、化合物 (4 2 a) (8 7 1 m g 、 3 . 3 5 m m o l 、 7 1 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.82 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 260/262.

40

【0274】

(ステップ 2) : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 7 - ニトロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ピベンズイミダゾリル、実施例 4 2

化合物 (4 2 a) (2 0 m g 、 0 . 0 8 m m o l) の T H F (8 5 0 μ L) および水 (1 7 0 μ L) 混合溶液に、1 - シクロヘキシル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル -

50

【 1 , 3 , 2 】ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール (2 6 m g 、 0 . 0 8 m m o l) 及び炭酸カリウム (3 2 m g 、 0 . 2 3 m m o l) を溶解した。この溶液をアルゴン下で 1 0 分間脱気し、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリド (1 0 m g 、 0 . 0 1 m m o l) を添加した。8 5 で 1 6 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) により精製し、実施例 4 2 (1 6 m g 、 0 . 0 4 m m o l 、 5 5 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.38 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 4H), 2.04-2.12 (m, 2H), 4.39-4.50 (m, 1H), 7.69 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08-8.15 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.63 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 380.

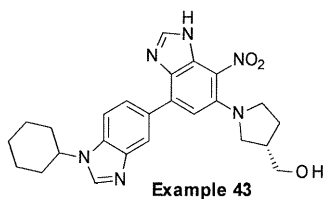
10

【 0 2 7 5 】

[実施例 4 3 : [(S) - 1 - (1 ' - シクロヘキシル - 7 - ニトロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - メタノールの合成]

【 0 2 7 6 】

【 化 5 4 】



20

【 0 2 7 7 】

実施例 2 9、ステップ 3 に記載された手順に従って、実施例 4 2 (1 6 m g 、 0 . 0 4 m m o l) を (S) - 1 - ピロリジン - 3 - イル - メタノール (6 . 4 m g 、 0 . 0 6 m m o l) との反応により変換し、ジエチルエーテル中で粉砕した後、赤色の固体として実施例 4 3 (1 5 m g 、 0 . 0 3 m m o l 、 7 8 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

1.28-1.37 (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 2H), 1.71-1.76 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 5H), 2.10-2.07 (m, 4H), 2.40-2.50 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 3H), 4.43 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 1.6/8.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 12.63 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 461.

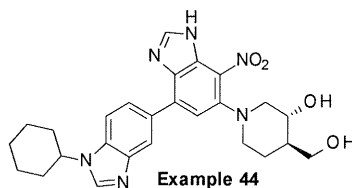
30

【 0 2 7 8 】

[実施例 4 4 : (3 R , 4 R) - 1 - (1 ' - シクロヘキシル - 7 - ニトロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オールの合成]

【 0 2 7 9 】

【 化 5 5 】



40

【 0 2 8 0 】

実施例 2 9、ステップ 3 に記載された手順に従って、実施例 4 2 (8 0 m g 、 0 . 2 1 m m o l) を、(3 R , 4 R) - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オール (3 6 m g 、 0 . 2 7 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) によって精製して、実施例 4 4 (7 m g 、 0 . 0 1 m m o l 、 6 %)

50

を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.36-1.46 (m, 1H), 1.53-1.71 (m, 4H), 1.78-1.86 (m, 1H), 1.88-2.01 (m, 5H), 2.18-2.26 (m, 2H), 2.80 (bt, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.99 (bt, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.38-3.46 (bs, 1H), 3.47-3.55 (bs, 1H), 3.65 (dd, $J = 6.1/10.6$ Hz, 1H), 3.77 (bs, 1H), 3.85 (dd, $J = 4.2/10.6$ Hz, 1H), 4.37-4.48 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (bs, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.23 (bs, 1H), 8.34 (s, 1H). MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 491.

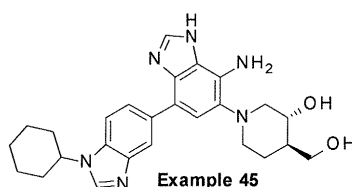
【0281】

[実施例45: (3R, 4R) - 1 - (7 - アミノ - 1' - シクロヘキシル - 1H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - 4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 3 - オールの合成]

10

【0282】

【化56】



【0283】

20

実施例44 (29 mg, 0.06 mmol) のエタノール (2 mL) 溶液を窒素でパージした。パラジウム / 炭素 10 % w (2 mg) を加え、水素圧力 (1 気圧) 下、溶液を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を PTFE フィルターで濾過し、蒸発させた。粗生成物を分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 8 / 2 + 1 % アンモニア) により精製し、実施例45 (11 mg, 0.02 mmol, 40 %) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.38 (m, 1H), 1.59 (m, 4H), 1.82 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 1.93 (m, 5H), 2.20 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.58-2.74 (m, 2H), 3.10 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.64-3.76 (m, 2H), 3.87 (dd, $J = 4.2/10.8$ Hz, 1H), 7.39 (tt, $J = 3.3/11.7$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 1.2/8.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.32 (s, 1H). MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 461.

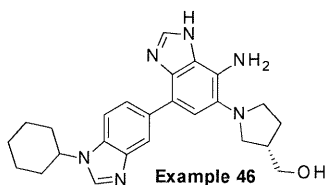
30

【0284】

[実施例46: [(S) - 1 - (7 - アミノ - 1' - シクロヘキシル - 1H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - メタノールの合成]

【0285】

【化57】



40

【0286】

実施例46に記載の手順に従って、実施例43 (44 mg, 0.10 mmol) を変換し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1、1 % アンモニア) により精製して、実施例46 (6 mg, 0.01 mmol, 14 %) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 1.41 (qt, $J = 3.0/12.9$ Hz, 1H), 1.53-1.74 (m, 3H), 2.83 (bd, $J = 16.8$ Hz, 1H), 1.91-2.01 (m, 4H), 2.07-2.16 (m, 1H), 2.21 (bd, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.46-2.60 (m, 1H), 3.01 (q, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.11-3.22 (m, 3H), 3.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.39 (tt, $J = 3.6/11.7$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.56 (d, $J =$

50

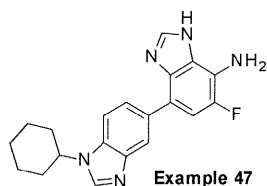
8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.28 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 431.

【 0 2 8 7 】

[実施例 47 : 1' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ピベンズイミダゾリル - 7 - イルアミンの合成]

【 0 2 8 8 】

【 化 5 8 】



10

【 0 2 8 9 】

実施例 42 (90 mg、0.237 mmol) を MeOH (5 mL) に溶解した。Pd / C 触媒 (20 mg、20 質量%) を添加し、混合物を水素雰囲気下で一晩撹拌した。中間物を PTFE フィルターで濾過し、濃縮し、MeOH で再結晶化して白色固体として実施例 47 (73 mg、0.209 mmol、89%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.25-1.38 (m, 1H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.81-1.95 (m, 4H), 2.03-2.11 (m, 2H), 4.32-4.46 (m, 1H), 5.20 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 7.04-7.26 (m, 1 H), 7.43-8.42 (m, 5H), 12.19 and 12.37 (2s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 350.

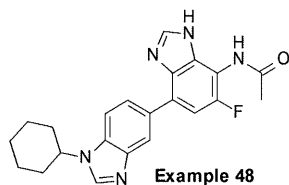
20

【 0 2 9 0 】

[実施例 48 : N - (1' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ピベンズイミダゾリル - 7 - イル) - アセトアミドの合成]

【 0 2 9 1 】

【 化 5 9 】



30

【 0 2 9 2 】

実施例 47 (27 mg、0.077 mmol) を DCM (5 mL) に溶解した。触媒量の DMA P 及び無水酢酸 (5 滴) を添加した。混合物を一晩室温で撹拌し、次いで濃縮した。残留物を EtOH に溶解し、1 N の NaOH の溶液を加えた。中間物を室温で 1 時間撹拌した。DCM 及び水を添加した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル ; DCM / MeOH = 9 / 1) により精製し、実施例 48 (3 mg、0.007 mmol、10%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.35-1.48 (m, 1H), 1.56-1.69 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.89-1.95 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 3H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 4.39-4.48 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 7.68-7.80 (m, 2H), 8.04-8.20 (m, 2H), 8.33 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 392.

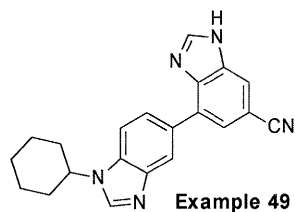
40

【 0 2 9 3 】

[実施例 49 : 1' - シクロヘキシル - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ピベンズイミダゾリル - 6 - カルボニトリルの合成]

【 0 2 9 4 】

【化 6 0】



【 0 2 9 5】

実施例 29、ステップ 1 に記載の手順に従って、7 - プロモ - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - カルボニトリル (500 mg、2.25 mmol) を、1 - シクロヘキシル - 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 H - ベンズイミダゾール (1.21 g、3.71 mmol) との反応により変換し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5 → 92 / 8) によって精製して、実施例 49 (180 mg、0.53 mmol、23%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.27-1.41 (m, 1H), 1.43-1.91 (m, 5H), 1.93-2.07 (m, 2H), 2.13-2.31 (m, 2H), 4.10-4.26 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.91 (bs, 1H), 7.97-8.07 (m, 1H), 8.10 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 11.96 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 342.

10

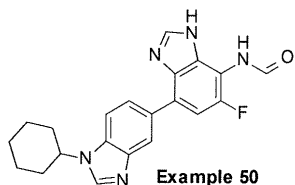
【 0 2 9 6】

20

[実施例 50 : N - (1' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H, 1' H - [4, 5'] - ビベンズイミダゾリル - 7 - イル) - ホルムアミドの合成]

【 0 2 9 7】

【化 6 1】



30

【 0 2 9 8】

実施例 47 (18 mg、0.051 mmol) を THF (1 mL) およびギ酸 (10 ~ 15 滴) に溶解した。混合物を 5 時間 80 ° で攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。中間物を濃縮した。残留物を分取 TLC (シリカゲル; DCM / DCM / MeOH = 9 / 1 + 2% NH₃、7 M メタノール溶液) によって精製し、実施例 50 (11 mg、0.029 mmol、58%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.27-1.39 (m, 1H), 1.45-1.58 (m, 2H), 1.72-1.88 (m, 3H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.92-8.40 (m, 5H), 9.63 (bs, 1H), 11.44 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 378.

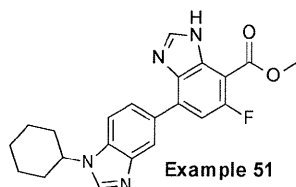
40

【 0 2 9 9】

[実施例 51 : メチル 6 - フルオロ - 1' - (1 - メチル - シクロヘキシル) - 1 H, 1' H - [4, 5'] - ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレート の合成]

【 0 3 0 0】

【化 6 2】



【 0 3 0 1】

(ステップ 1) : メチル 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - ベンゾエート (5 1 a)

実施例 4 2、ステップ 1 に記載された手順に従って、メチル 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロベンゾエート (4 g、15.93 mmol) を変換し、白色の固体として、化合物 (5 1 a) (4.66 g、15.74 mmol、99%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 297/298.

【 0 3 0 2】

(ステップ 2) : メチル 2 - アミノ - 4 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - ニトロ - ベンゾエート (5 1 b)

化合物 (5 1 a) (300 mg、1.01 mmol) のジオキサン (1 mL) 溶液に、0.5 N のアンモニアのジオキサン溶液 (2 mL、1.01 mmol) を 0 で滴下した。この溶液を室温で 15 分間攪拌した。さらに、0.5 N のアンモニアのジオキサン溶液 (4 mL、2.02 mmol) を反応混合物に加え、20 分間攪拌した。残留物を炭酸水素ナトリウムで洗浄し、DCM で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、黄色固体として化合物 (5 1 b) (260 mg、0.88 mmol、87%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 293/295.

【 0 3 0 3】

(ステップ 3) : メチル 7 - ブロモ - 5 - フルオロ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレート (5 1 c)

実施例 1 7、ステップ 4 に記載した手順に従って、化合物 (5 1 b) (260 mg、0.89 mmol) を変換し、シクロヘキサンおよびジエチルエーテルの混合物中で粉碎した後、赤色固体として、化合物 (5 1 c) (153 mg、0.56 mmol、63%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 273/275.

【 0 3 0 4】

(ステップ 4) : メチル 6 - フルオロ - 1' - (1 - メチル - シクロヘキシル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレート、実施例 5 1

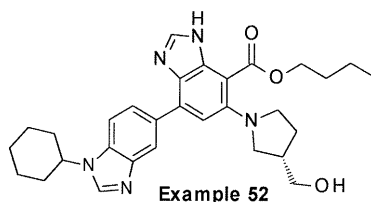
実施例 4 2、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (5 1 c) (50 mg、0.18 mmol) を 1 - シクロヘキシル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール (62 mg、0.19 mmol) との反応により変換し、さらに精製せずに、赤色の固体として実施例 5 1 (27 mg、0.07 mmol、35%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.27-1.37 (m, 1H), 1.53 (q, J = 11.6 Hz, 2H), 1.74 (bd, J = 13.2 Hz, 1H), 1.86-1.93 (m, 4H), 2.08 (bd, J = 9.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.43 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.61 (bs, 1H), 12.68 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 393.

【 0 3 0 5】

[実施例 5 2 : ブチル 1' - シクロヘキシル - 6 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレートの合成]

【 0 3 0 6】

【化 6 3】



【 0 3 0 7 】

実施例 12 (27 mg、0.07 mmol)、(S)-1-ピロリジン-3-イル-メタノール (10 mg、0.10 mmol) および DIPEA (48 μ L、0.28 mmol) の n-ブタノール (1 mL) 溶液を、2 日間 110 で攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 TLC (シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1) により精製し、実施例 52 (16 mg、0.03 mmol、46%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.29-1.40 (m, 1H), 1.46-1.59 (m, 5H), 1.80-1.88 (m, 6H), 2.00 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 2.14 (sex, J = 6.4 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 2.55 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.63-3.90 (m, 3H), 4.26 (tt, J = 3.2/12.0 Hz, 1H), 4.39-4.48 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.24 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 516.

10

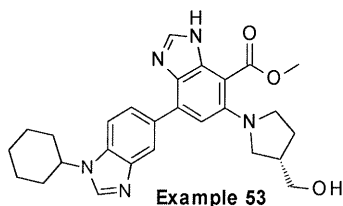
20

【 0 3 0 8 】

[実施例 53 : メチル 1' - シクロヘキシル - 6 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレートの合成]

【 0 3 0 9 】

【化 6 4】



30

【 0 3 1 0 】

実施例 30、ステップ 1 に記載された手順に従って、実施例 51 (100 mg、0.26 mmol) を、(S)-1-ピロリジン-3-イル-メタノール (39 mg、0.38 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1、0.1% アンモニア) により精製して実施例 53 (14 mg、0.03 mmol、11%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.41 (qt, J = 3.2/13.2 Hz, 1H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.89-1.93 (m, 1H), 1.96-2.01 (m, 3H), 1.08-1.16 (m, 1H), 2.23 (bd, J = 11.2 Hz, 2H), 2.45-2.56 (m, 1H), 3.26-3.28 (m, 1H), 3.37-3.42 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.56-3.67 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.43 (tt, J = 3.6/11.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (bd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.13 (bs, 1H), 8.31 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 474.

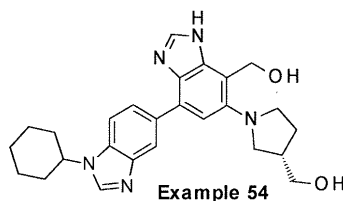
40

【 0 3 1 1 】

[実施例 54 : [(S) - 1 - (1' - シクロヘキシル - 7 - ヒドロキシメチル - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - メタノールの合成]

【 0 3 1 2 】

【化 6 5】



【 0 3 1 3 】

実施例 5 3 (3 9 m g 、 0 . 0 8 m m o l) および水素化アルミニウムリチウム (2 6 m g 、 0 . 6 8 m m o l) の T H F (5 m L) 溶液を 6 5 で 1 6 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 8 / 2 、 2 % アンモニア) により精製し、実施例 5 4 (4 m g 、 0 . 0 0 9 m m o l 、 1 1 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.47 (qt, J = 3.6/13.2 Hz, 1H), 1.62-1.73 (m, 2H), 1.75-1.81 (m, 1H), 1.88 (bd, J = 13.2 Hz, 1H), 1.94-2.07 (m, 4H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.28 (bd, J = 11.2 Hz, 2H), 2.54-2.63 (m, 1H), 3.18 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.32 (m, 3H), 3.68 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.47 (tt, J = 3.2/11.6 Hz, 1H), 5.18 (bs, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.08 (bs, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.36 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 446.

10

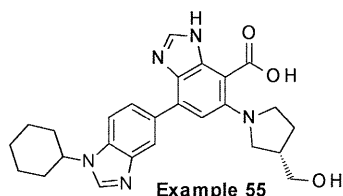
【 0 3 1 4 】

20

[実施例 5 5 : 1' - シクロヘキシル - 6 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボン酸の合成]

【 0 3 1 5 】

【化 6 6】



30

【 0 3 1 6 】

実施例 5 3 (2 8 m g 、 0 . 0 6 m m o l) のメタノール (1 0 m L) 溶液および K O H 0 . 5 M (4 m L) を 1 0 0 で 5 時間加熱した。反応混合物を塩化アンモニウム溶液で中和し、D C M で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。生成物を分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 8 / 2 、 3 % アンモニア) により精製し、実施例 5 5 (9 m g 、 0 . 0 2 m m o l 、 3 3 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.42 (tt, J = 3.2/12.8 Hz, 1H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.84 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.90-2.02 (m, 4H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.23 (bd, J = 10.8 Hz, 2H), 2.38-2.47 (m, 1H), 2.79-2.89 (m, 1H), 3.58 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.67-3.81 (m, 5H), 4.45 (tt, J = 3.6/12.0 Hz, 1H), 7.74 (bs, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.2/8.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.35 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 460.

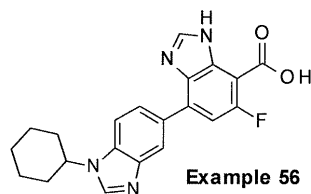
40

【 0 3 1 7 】

[実施例 5 6 : 1' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボン酸の合成]

【 0 3 1 8 】

【化 6 7】



【 0 3 1 9 】

実施例 5 5 に記載の手順に従って、実施例 5 1 (5 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l) を変換し、ジエチルエーテル中で粉砕した後、実施例 5 6 (2 4 m g 、 0 . 0 6 m m o l 、 5 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.32 (q, J = 13.2 Hz, 1H), 1.53 (q, J = 12.8 Hz, 2H), 1.74 (bd, J = 14.0 Hz, 1H), 1.88 (q, J = 11.2 Hz, 4H), 2.08 (bd, J = 9.2 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 12.56 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 379.

10

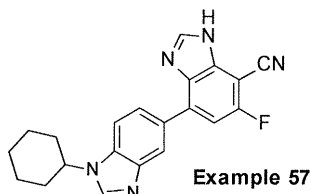
【 0 3 2 0 】

[実施例 5 7 : 1' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリルの合成]

【 0 3 2 1 】

20

【化 6 8】



【 0 3 2 2 】

(ステップ 1) : 4 - プロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - ベンゾニトリル (5 7 a)

30

実施例 4 2、ステップ 1 に記載の手順に従って、4 - プロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾニトリル (5 g 、 2 2 m m o l) を変換し、さらに精製せずに、黄色の油状物として化合物 (5 7 a) (5 . 4 g 、 2 0 m m o l 、 9 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.31 (dd, J = 8.8/2.1 Hz, 1H).

【 0 3 2 3 】

(ステップ 2) : 2 - アミノ - 4 - プロモ - 6 - フルオロ - 3 - ニトロ - ベンゾニトリル (5 7 b)

実施例 5 1、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (5 7 a) (5 . 4 g 、 2 0 m m o l) を変換し、DCM中で粉砕した後、黄色の固体として化合物 (5 7 b) (4 . 1 g 、 1 6 m m o l 、 7 8 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (bs, 2H). MS m/z ([M-H]⁺) 258/260.

40

【 0 3 2 4 】

(ステップ 3) : 7 - プロモ - 5 - フルオロ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボニトリル (5 7 c)

実施例 1 7、ステップ 4 に記載された手順に従って、化合物 (5 7 b) (2 g 、 7 . 7 m m o l) を変換し、熱 MeOH中で粉砕した後、褐色の固体として化合物 (5 7 c) (1 . 0 5 g 、 4 . 3 m m o l 、 5 7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.77 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 240/242.

【 0 3 2 5 】

50

(ステップ4) : 1'-シクロヘキシル-6-フルオロ-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボニトリル、実施例57

実施例29、ステップ1に記載の手順に従って、化合物(57c)(1g、4.16mmol)を、1-シクロヘキシル-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-ベンズイミダゾール(1.63g、5mmol)と反応させることにより変換し、クロマトグラフィー(シリカゲル; DCM DCM/メタノール9/1)により精製して、褐色の固体として実施例57(1.06g、2.95mmol、72%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.27-1.37 (m, 1H), 1.53 (q, J = 13.6 Hz, 2H), 1.74 (bd, J = 12.4 Hz, 1H), 1.82-1.94 (m, 4H), 2.08 (bd, J = 9.2 Hz, 2H), 4.40-4.50 (m, 1H), 7.54 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (bs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.52 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 360.

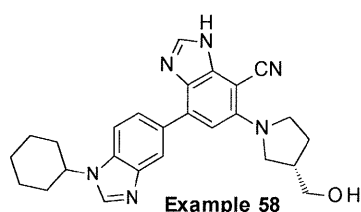
10

【0326】

[実施例58 : 1'-シクロヘキシル-6-((S) - 3-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボニトリルの合成]

【0327】

【化69】



20

【0328】

実施例57(200mg、0.55mmol)、DIPEA(0.29mL、1.65mmol)および(S)-1-ピロリジン-3-イル-メタノール(85mg、0.83mmol)をDMSO(1mL)に溶解した。混合物を4日間90℃で撹拌した。次いで、水を添加した。得られた固体を濾過し、MeOHに溶解し、濃縮した。粗生成物を分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH = 9/1 + 2% NH₃、7Mメタノール溶液)により精製した。所望の生成物を含む画分を熱CH₃CN中で粉砕した。混合物を冷却し、濾過後、ベージュ色の固体として実施例58(75mg、0.17mmol、31%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.38 (m, 1H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.83-1.96 (m, 4H), 2.01-2.12 (m, 3H), 2.40-2.50 (m, 1H), 3.41-3.53 (m, 3H), 3.63-3.78 (m, 3H), 4.36-4.50 (m, 1H), 4.71-4.77 (m, 1H), 6.71 and 6.80 (2s, 1H), 7.53-8.46 (m, 5H), 12.65 and 12.80 (2s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 441.

30

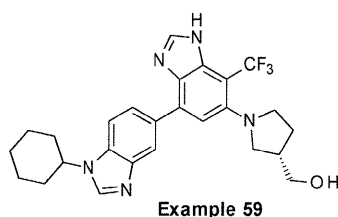
【0329】

[実施例59 : [(S)-1-(1'-シクロヘキシル-7-トリフルオロメチル-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-6-イル)-ピロリジン-3-イル]-メタノールの合成]

40

【0330】

【化70】



50

【0331】

(ステップ 1) : 1 - ブロモ - 3 , 5 - ジフルオロ - 2 - ニトロ - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼン (5 9 a)

実施例 4 2、ステップ 1 に記載の手順に従って、5 - ブロモ - 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼン (9 0 0 m g、3 . 4 5 m m o l) を変換し、さらに精製せずに、化合物 (5 9 a) (8 5 0 m g、2 . 7 8 m m o l、8 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.43 (d, J = 9.3 Hz, 1H).

【 0 3 3 2 】

(ステップ 2) : 3 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロ - 6 - トリフルオロメチル - フェニルアミン (5 9 b)

実施例 5 1、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (5 9 a) (7 5 0 m g、2 . 4 7 m m o l) を変換し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; シクロヘキサン / D C M = 8 / 2) で精製して、化合物 (5 9 b) (6 5 0 m g、2 . 1 4 m m o l、8 7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.48 (bs, 2H), 6.86 (d, J = 10.4 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 303/305.

【 0 3 3 3 】

(ステップ 3) : 3 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - フルオロ - 2 - ニトロ - 6 - トリフルオロメチル - フェニルアミン (5 9 c)

実施例 4 1、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (5 9 b) (3 8 0 m g、1 . 2 5 m m o l) を 1 - シクロヘキシル - 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 H - ベンズイミダゾール (5 3 0 m g、1 . 6 2 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / 酢酸エチル = 7 / 3) により精製して、化合物 (5 9 c) (1 7 0 m g、0 . 4 m m o l、3 2 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.26-1.41 (m, 1H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.75-1.89 (m, 3H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.18-2.29 (m, 2H), 4.15-4.26 (m, 1H), 5.59 (bs, 2H), 6.59 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 1.5/8.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 423.

【 0 3 3 4 】

(ステップ 4) : { (S) - 1 - [3 - アミノ - 5 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル] - ピロリジン - 3 - イル } - メタノール (5 9 d)

実施例 5 8 に記載の手順に従って、化合物 (5 9 c) (8 5 m g、0 . 2 m m o l) を、(S) - 1 - ピロリジン - 3 - イル - メタノール (3 0 m g、0 . 3 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 3 / 7) で精製して、化合物 (5 9 d) (9 0 m g、0 . 1 7 9 m m o l、8 9 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.27-1.39 (m, 1H), 1.44-1.57 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 4H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.46-2.53 (m, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.48-3.57 (m, 3H), 3.64-3.74 (m, 2H), 4.15-4.23 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.30 (bs, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.02 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 504.

【 0 3 3 5 】

(ステップ 5) : [(S) - 1 - (1 ' - シクロヘキシル - 7 - トリフルオロメチル - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - メタノール、実施例 5 9

化合物 (5 9 d) (5 0 m g、0 . 1 m m o l) の M e O H (5 m L) 溶液を水素でバージした。次いでパラジウム / 木炭触媒 1 0 % (2 0 m g) を添加し、反応物を 1 4 時間、水素雰囲気 (1 バール) 下で撹拌した。中間物をろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をオルトギ酸トリエチル (1 . 5 m L) およびエタノール (2 0 0 μ L) で希釈し、4 時間 9 0 ° で加熱した。中間物を、次いで、シクロヘキサンで希釈し、濾過した。沈殿物を分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) により精製し、実施例 5 9 (8 . 6 m g、0 . 0 1 8 m m o l、1 8 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.28-1.

40 (m, 1H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 4H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.10-2.29 (m, 3H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 2H), 3.33-3.44 (m, 2H), 3.67-3.80 (m, 2H), 4.17-4.28 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.97-8.09 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 10.15 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 484.

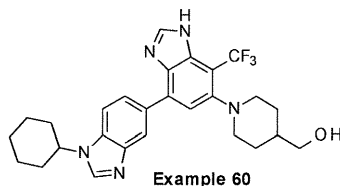
【 0 3 3 6 】

[実施例 6 0 : [1 - (1 ' - シクロヘキシル - 7 - トリフルオロメチル - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - メタノールの合成]

【 0 3 3 7 】

【 化 7 1 】

10



【 0 3 3 8 】

(ステップ 1) : { 1 - [3 - アミノ - 5 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 - ニトロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル] - ピペリジン - 4 - イル } - メタノール (6 0 a)

20

実施例 5 8 に記載の手順に従って、化合物 (5 9 c) (8 5 m g 、 0 . 2 m m o l) を、ピペリジン - 4 - イル - メタノール (3 5 m g 、 0 . 3 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 3 / 7) で精製して、化合物 (6 0 a) (9 8 m g 、 0 . 1 9 m m o l 、 9 5 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.29-1.54 (m, 5H), 1.59-1.71 (m, 1H), 1.76-1.89 (m, 5H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.83 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.53-3.59 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 1H), 5.75 (bs, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.03 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 518.

【 0 3 3 9 】

30

(ステップ 2) : [1 - (1 ' - シクロヘキシル - 7 - トリフルオロメチル - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - メタノール、実施例 6 0

実施例 5 9、ステップ 5 に記載された手順に従って、化合物 (6 0 a) (5 0 m g 、 0 . 0 9 7 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) により精製して、実施例 6 0 (1 4 . 6 m g 、 0 . 0 2 9 m m o l 、 3 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.28-1.38 (m, 1H), 1.44-1.59 (m, 4H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 5H), 1.92-2.04 (m, 3H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.84 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 3.11-3.20 (m, 2H), 3.58 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.17-4.27 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (bs, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 10.41 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 498.

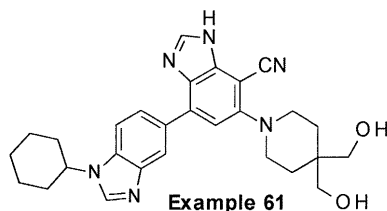
40

【 0 3 4 0 】

[実施例 6 1 : 6 - (4 , 4 - ビス - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 ' - シクロヘキシル - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリルの合成]

【 0 3 4 1 】

【化 7 2】



【 0 3 4 2】

実施例 5 8 に記載の手順に従って、実施例 5 7 (2 0 0 m g、0 . 5 5 m m o l) を (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - イル) - メタノール塩酸塩 (1 3 3 m g、0 . 8 3 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 8 5 / 1 5 + 3 % N H ₃、7 M メタノール溶液) で精製して、ベージュ色の固体として実施例 6 1 (5 5 m g、0 . 1 1 m m o l、2 1 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

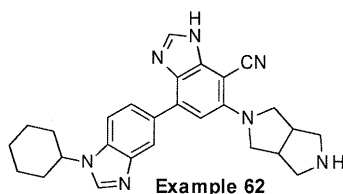
1.25-1.39 (m, 1H), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.58-1.64 (m, 4H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 4H), 2.04-2.12 (m, 2H), 3.17-3.22 (m, 2H), 3.23-3.28 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 4H), 4.38-4.50 (m, 3H), 7.11 and 7.22 (2s, 1H), 7.56-8.48 (m, 5H), 12.87 and 13.17 (2s, 1H). MS *m/z* ([M+H]⁺) 485.

【 0 3 4 3】

[実施例 6 2 : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリルの合成]

【 0 3 4 4】

【化 7 3】



【 0 3 4 5】

(ステップ 1) : t e r t - ブチル 5 - (7 - シアノ - 1 ' - シクロヘキシル - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 6 - イル) - ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボキシレート (6 2 a)

実施例 5 8 に記載の手順に従って、実施例 5 7 (2 0 0 m g、0 . 5 5 m m o l) を t e r t - ブチルヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - カルボキシレート (1 7 6 m g、0 . 8 3 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 / 1 + 1 % N H ₃、7 M メタノール溶液) で精製して、ベージュ色の固体として化合物 (6 2 a) (7 0 m g、0 . 1 2 7 m m o l、2 3 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.25-1.36 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 4H), 2.04-2.12 (m, 2H), 3.02 (bs, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.52-3.62 (m, 4H), 3.80-3.92 (m, 2H), 4.36-4.50 (m, 1H), 6.76 and 6.85 (2s, 1H), 7.54-8.44 (m, 5H), 12.69 and 12.85 (2s, 1H). MS *m/z* ([M+H]⁺) 552.

【 0 3 4 6】

(ステップ 2) : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - (ヘキサヒドロ - ピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、実施例 6 2

化合物 (6 2 a) (3 5 m g、0 . 0 6 3 m m o l) を M e O H (1 m L) に溶解した。4 N の H C l ジオキサン (0 . 3 2 m L、1 . 2 6 m m o l) 溶液を加え、混合物を室

温で一晩攪拌した。濃縮後、残留物をアンモニア/メタノール溶液に溶解し、分取TLC（シリカゲル；DCM/MeOH = 8/2、+ 3% NH₃、7 Mメタノール溶液）により精製した。所望の生成物を含有する画分を、DCM/MeOH混合物に溶解し、水、Na₂CO₃溶液およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、黄褐色固体として、実施例62（7 mg、0.015 mmol、25%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.34-1.46 (m, 1H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.87-2.02 (m, 4H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.87-2.92 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 2H), 3.17-3.23 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 4H), 4.37-4.47 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5/1.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.35 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 452.

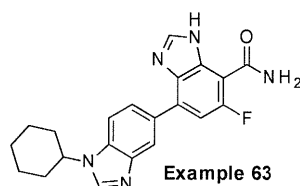
10

【0347】

[実施例63：1'-シクロヘキシル-6-フルオロ-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

【0348】

【化74】



20

【0349】

実施例51（403 mg、1.03 mmol）の7 Mアンモニア/メタノール（20 mL）溶液を、マイクロ波照射下、100 で10時間加熱した。溶液を蒸発させた。次いで、残留物を水で洗浄し、DCMで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル；DCM/メタノール = 9/1、1%アンモニア）で精製して、白色の固体として、実施例63（122 mg、0.32 mmol、31%）を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.33 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.52 (q, J = 13.2 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.84-1.93 (m, 4H), 2.08 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.38-4.46 (m, 1H), 7.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.02 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.51 (bs, 1H), 12.63 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 378.

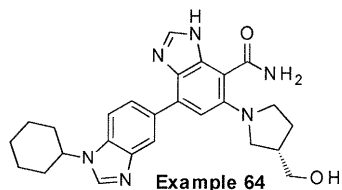
30

【0350】

[実施例64：1'-シクロヘキシル-6-((S)-3-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

【0351】

【化75】



40

【0352】

実施例58に記載の手順に従って、実施例63（50 mg、0.13 mmol）を、(S)-1-ピロリジン-3-イル-メタノール（20 mg、0.2 mmol）と反応させて変換し、分取TLC（シリカゲル；DCM/MeOH = 9/1 + 3% NH₃、7 Mメタノール溶液）で精製して、白色の固体として実施例64（22 mg、0.048 mmol）

50

、37%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.36-1.48 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.74-1.88 (m, 2H), 1.89-1.95 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 3H), 2.13-2.20 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.54-2.64 (m, 1H), 3.16-3.22 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 2H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.57-3.68 (m, 2H), 4.40-4.49 (m, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.86-7.91 (m, 1H), 8.12-8.18 (m, 2H), 8.32 (s, 1H). MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 459.

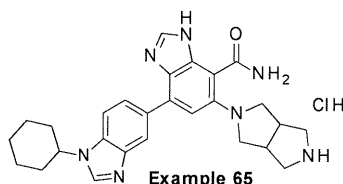
【0353】

[実施例65: 1'-シクロヘキシル-6-(ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル)-1H, 1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボン酸アミド塩酸塩の合成]

10

【0354】

【化76】



【0355】

(ステップ1): tert-ブチル 5-(7-カルバモイル-1'-シクロヘキシル-1H, 1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル-6-イル)-ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボキシレート (65a)

20

実施例58に記載の手順に従って、実施例63 (100 mg、0.26 mmol) を、tert-ブチルヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-カルボキシレート (83 mg、0.39 mmol) との反応により変換し、分取TLC (シリカゲル; DCM/MeOH = 9/1 + 3% NH_3 、7 Mメタノール溶液) で精製して、褐色固体として化合物 (65a) (18 mg、0.031 mmol、13%) を得た。MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 570.

【0356】

(ステップ2): 1'-シクロヘキシル-6-(ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル)-1H, 1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボン酸アミド塩酸塩、実施例65

30

実施例63に記載した手順に従って、化合物 (65a) (18 mg、0.031 mmol) を変換し、水/ CH_3CN 混合物中で粉砕し、実施例65 (8 mg、0.016 mmol、54%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.38-1.51 (m, 1H), 1.63-1.76 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.93-2.10 (m, 4H), 2.34-2.42 (m, 2H), 3.34-3.39 (m, 2H), 3.46-3.68 (m, 8H), 4.75-4.84 (m, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.99-8.03 (m, 1H), 8.24-8.28 (m, 2H), 9.23 (bs, 1H), 9.66 (s, 1H). MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 470.

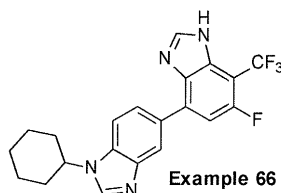
【0357】

[実施例66: 1'-シクロヘキシル-6-フルオロ-7-トリフルオロメチル-1H, 1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリルの合成]

40

【0358】

【化77】



50

【 0 3 5 9 】

(ステップ 1) : 4 - ブロモ - 6 - フルオロ - 7 - トリフルオロメチル - 1 H - ベンズイミダゾール (6 6 a)

実施例 1 7、ステップ 4 に記載した手順に従って、化合物 (5 9 b) (2 . 9 5 g、9 . 7 3 m m o l) を変換し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / 酢酸エチル = 7 / 3) で精製して、化合物 (6 6 a) (2 . 1 3 g、7 . 5 2 m m o l、7 7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.43 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 10.00 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 283/285.

【 0 3 6 0 】

(ステップ 2) : 1' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 7 - トリフルオロメチル - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ピベンズイミダゾリル、実施例 6 6

10

【 0 3 6 1 】

化合物 (6 6 a) (2 5 0 m g、0 . 8 8 3 m m o l)、1 - シクロヘキシル - 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 H - ベンズイミダゾール (3 5 0 m g、1 . 0 7 2 m m o l)、および炭酸カリウム (3 6 0 m g、2 . 6 m m o l) を、ジオキサン (1 0 m L) および水 (1 . 5 m L) の混合物に溶解した。この溶液を、5 分間アルゴン下で脱気して、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリド (5 0 m g、0 0 7 1 m m o l) を添加した。この反応は、マイクロ波照射下 1 5 0 で 1 時間加熱して行った。中間物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取 T L C (シリカゲル ; 酢酸エチル / メタノール = 9 / 1) により精製し、実施例 6 6 (3 0 0 m g、0 . 7 4 5 m m o l、8 4 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.30-1.42 (m, 1H), 1.45-1.61 (m, 2H), 1.74-1.91 (m, 3H), 1.94-2.07 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 2H), 4.18-4.29 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (bs, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.30 (bs, 1H), 9.90 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 403.

20

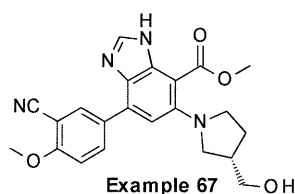
【 0 3 6 2 】

[実施例 6 7 : メチル 7 - (3 - シアノ - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレート の合成]

【 0 3 6 3 】

30

【 化 7 8 】



【 0 3 6 4 】

(ステップ 1) : メチル 7 - ブロモ - 5 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレート (6 7 a)

40

実施例 2 9、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (5 1 c) (3 0 7 m g、1 . 1 2 m m o l) を、(S) - 1 - ピロリジン - 3 - イル - メタノール (2 2 7 m g、2 . 2 5 m m o l) との反応により変換し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 8 / 2) で精製して、ベージュ色の固体として化合物 (6 7 a) (3 8 7 m g、1 . 0 9 m m o l、9 7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.80-1.88 (m, 1H), 2.09-2.17 (m, 1H), 2.54 (sex, J = 6.4 Hz, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 3H), 3.68-3.78 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.95 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 354/356.

【 0 3 6 5 】

50

(ステップ 2) : メチル 7 - (3 - シアノ - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレート、実施例 6 7

実施例 4 2、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (6 7 a) (1 0 0 m g、0 . 2 8 m m o l) を、3 - シアノ - 4 - メトキシフェニルボロン酸 (7 7 m g、0 . 3 0 m m o l) との反応により、変換し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) で精製して、実施例 6 7 (8 9 m g、0 . 2 2 m m o l、7 7 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.63-1.75 (m, 1H), 1.98 (sex, J = 5.4 Hz, 1H), 2.36 (qt, J = 6.9 Hz, 1H), 3.12-3.18 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.35-3.49 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.68 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 9.0/2.1 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 11.97 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 407.

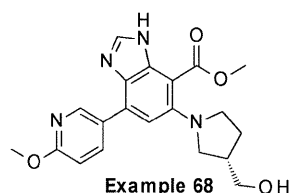
10

【 0 3 6 6 】

[実施例 6 8 : メチル 5 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレートの合成]

【 0 3 6 7 】

【 化 7 9 】



20

【 0 3 6 8 】

実施例 4 2、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (6 7 a) (1 0 0 m g、0 . 2 8 m m o l) を、6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルボロン酸 (4 5 m g、0 . 3 0 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) で精製して、実施例 6 8 (6 9 m g、0 . 1 8 m m o l、6 3 %) を得た。¹H NMR 400 MHz, DMSO-d₆) 1.64-1.73 (m, 1H), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.34-2.39 (m, 1H), 3.12-3.17 (m, 1H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.45 (qint, J = 4.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.67 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 8.4/2.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 11.95 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 383.

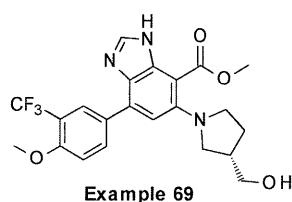
30

【 0 3 6 9 】

[実施例 6 9 : メチル 5 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - (4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレートの合成]

【 0 3 7 0 】

【 化 8 0 】



40

【 0 3 7 1 】

実施例 4 2、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (6 7 a) (1 5 0 m g、0 .

50

42 mmol) を、4-メトキシ-3-トリフルオロメチルベンゼンボロン酸 (98 mg、0.44 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1) で精製して、実施例 69 (89 mg、0.20 mmol、46%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.65-1.74 (m, 1H), 1.99 (sex, J = 6.0 Hz, 1H), 2.34-2.40 (m, 1H), 3.13-3.17 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.37-3.48 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.68 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 8.4/1.6 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 11.96 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 450.

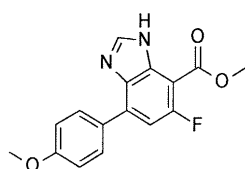
【0372】

[実施例 70 : メチル 5 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレート の合成]

10

【0373】

【化 8 1】



Example 70

20

【0374】

実施例 42、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (51c) (150 mg、0.42 mmol) を、3-メトキシフェニルボロン酸 (88 mg、0.58 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1) により精製して、実施例 70 (73 mg、0.24 mmol、44%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 3.87 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 301.

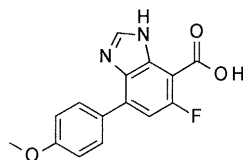
【0375】

[実施例 71 : 5 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸 の合成]

30

【0376】

【化 8 2】



Example 71

40

【0377】

実施例 55 に記載の手順に従って、実施例 70 (30 mg、0.10 mmol) を変換し、MeOH 中、次いでジエチルエーテル中で粉砕して、実施例 71 (19 mg、0.07 mmol、66%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.32 (bs, 1H), 3.83 (s, 3H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 12.55 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 287.

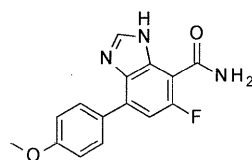
【0378】

[実施例 72 : 5 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド の合成]

【0379】

50

【化 8 3】



Example 72

【0380】

実施例 70 (30 mg、0.10 mmol) の 7 M アンモニアメタノール (1 mL) 溶液および水酸化アンモニウム溶液 (1 mL) を、圧力下 *weatheron* 管中 80 で 16 時間加熱した。溶液を蒸発させた。残留物をメタノール中で、次いでジエチルエーテルで粉砕して、実施例 72 (14 mg、0.05 mmol、50%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 3.83 (s, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.70 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.17 (bs, 2H), 8.22 (s, 1H), 12.61 (s, 1H). MS *m/z* ([*M*+*H*]⁺) 286.

10

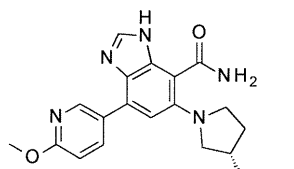
【0381】

[実施例 73 : 5 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド の合成]

【0382】

20

【化 8 4】



Example 73

【0383】

実施例 72 に記載の手順に従って、実施例 68 (18 mg、0.05 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1、1% アンモニア) によって精製して、実施例 73 (8.5 mg、0.02 mmol、49%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 2.82-2.86 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.61-2.65 (m, 1H), 3.23 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.38-3.41 (m, 2H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.63-3.73 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.4 / 2.4 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H). MS *m/z* ([*M*+*H*]⁺) 368.

30

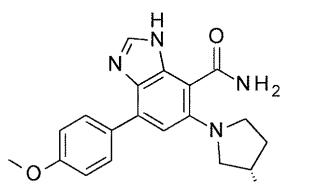
【0384】

[実施例 74 : 5 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド の合成]

【0385】

【化 8 5】

40



Example 74

【0386】

(ステップ 1) : メチル 5 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレート

50

(7 4 a)

実施例 4 2、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (6 7 a) (8 1 m g、0 . 2 3 m m o l) を、3 - メトキシフェニルボロン酸 (3 6 m g、0 . 2 4 m m o l) との反応により変換し、ジエチルエーテル中で粉碎して、化合物 (7 4 a) (8 7 m g、0 . 2 3 m m o l、1 0 0 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 382.

【 0 3 8 7 】

(ステップ 2) : 5 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - (4 - メトキシ - フェニル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 7 4

実施例 6 3 に記載の手順に従って、化合物 (7 4 a) (4 0 m g、0 . 1 0 m m o l) を変換し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1、1 % アンモニア) で精製して、実施例 7 4 (1 1 m g、0 . 0 3 m m o l、2 8 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.76-1.85 (m, 2H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.59-2.63 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 1H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.65-3.77 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.82 (bs, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 10.12 (bs, 1H), 11.47 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 367.

10

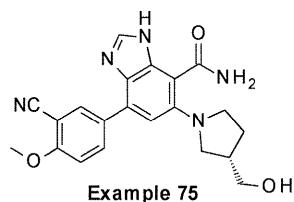
【 0 3 8 8 】

[実施例 7 5 : 7 - (3 - シアノ - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

20

【 0 3 8 9 】

【 化 8 6 】



【 0 3 9 0 】

30

実施例 7 2 に記載の手順に従って、実施例 6 7 (4 0 m g、0 . 1 0 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1、1 % アンモニア) で精製して、実施例 7 5 (1 9 m g、0 . 0 5 m m o l、5 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.66 (sex, J = 7.2 Hz, 1H), 2.03 (sex, J = 6.4 Hz, 1H), 2.39-2.44 (m, 1H), 3.09-3.13 (m, 1H), 3.26-3.35 (m, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.69 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 8.8/2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 12.19 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 392.

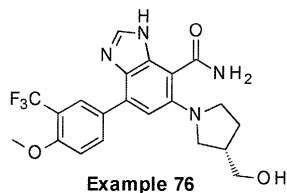
【 0 3 9 1 】

40

[実施例 7 6 : 5 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 7 - (4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 0 3 9 2 】

【化 8 7】



【 0 3 9 3】

実施例 7 2 に記載の手順に従って、実施例 6 9 (4 0 m g、0 . 0 9 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1、1 % アンモニア) によって精製して、実施例 7 6 (1 6 m g、0 . 0 4 m m o l、4 2 %) を得た。¹H NMR (400 M H z, DMSO-*d*₆) 1.67 (sex, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.03 (sex, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.39-2.44 (m, 1H), 3.10-3.13 (m, 1H), 3.27-3.28 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.69 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 12.18 (s, 1H). MS *m/z* ([*M*+*H*)⁺) 435.

10

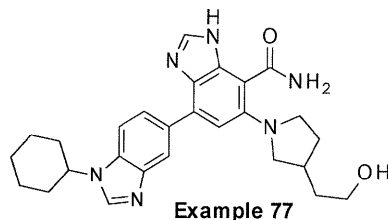
【 0 3 9 4】

[実施例 7 7 : 1' - シクロヘキシル - 6 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

20

【 0 3 9 5】

【化 8 8】



30

【 0 3 9 6】

実施例 5 8 に記載の手順に従って、実施例 6 3 (5 5 m g、0 . 1 5 m m o l) を、2 - ピロリジン - 3 - イル - エタノール (2 5 m g、0 . 2 2 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1、1 % アンモニア) で精製して、実施例 7 7 (2 2 m g、0 . 0 5 m m o l、3 1 %) を得た。¹H NMR (400 M H z, C D₃OD) 1.39-1.43 (m, 1H), 1.56-1.66 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 3H), 1.84 (bd, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.90-2.03 (m, 5H), 2.23 (bd, *J* = 10.4 Hz, 3H), 2.49 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.65 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.44 (tt, *J* = 3.6/12.0 Hz, 1H), 7.30 (bs, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (bd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.14 (bs, 1H), 8.33 (s, 1H). MS *m/z* ([*M*+*H*)⁺) 473.

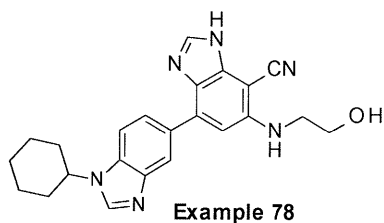
40

【 0 3 9 7】

[実施例 7 8 : 1' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリルの合成]

【 0 3 9 8】

【化 8 9】



【 0 3 9 9】

実施例 5 8 に記載の手順に従って、実施例 5 7 (1 0 0 m g、0 . 2 8 m m o l) を、
2 - アミノエタン - 1 - オール (2 6 m g、0 . 4 2 m m o l) との反応により変換し、
分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 / 1 + 1 % N H ₃、7 M メタノール溶液) で精製して、実施例 7 8 (3 4 m g、0 . 0 8 5 m m o l、3 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.30-1.36 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.74 (d, J = 12.8Hz, 1H), 1.87-1.90 (m, 4H), 2.07 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 4.41-4.44 (m, 1H), 4.84-4.91 (m, 1H), 5.64 (t, J = 5.8 Hz, 0.5H), 5.84 (t, J = 5.4 Hz, 0.5H), 6.80 (s, 0.5H), 6.91 (s, 0.5H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 0.5H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 0.5H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.94 (s, 0.5H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 0.5H), 8.07 (s, 0.5H), 8.16 (s, 0.5H), 8.39 (s, 0.5H), 8.41 (s, 0.5H), 8.45 (s, 0.5H), 12.65 (s, 0.5H), 12.89 (s, 0.5H). MS m/z ([M+H]⁺) 401.

10

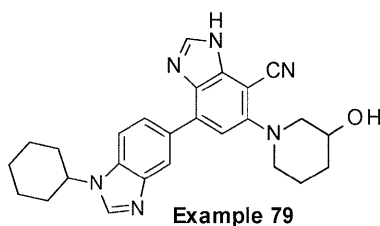
20

【 0 4 0 0】

[実施例 7 9 : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - (3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリルの合成]

【 0 4 0 1】

【化 9 0】



30

【 0 4 0 2】

実施例 5 8 に記載の手順に従って、実施例 5 7 (5 0 m g、0 . 1 4 m m o l) を、ピペリジン - 3 - オール (2 1 m g、0 . 2 1 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 2 % N H ₃、7 M メタノール溶液) で精製して、実施例 7 9 (1 9 m g、0 . 0 4 3 m m o l、3 1 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.31 (m, 2H), 1.52-1.55 (m, 2H), 1.65-1.99 (m, 8H), 2.08 (m, 2H), 2.64-2.69 (m, 1H), 2.85 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.57-3.61 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 4.44 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.30 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 13.05 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 441.

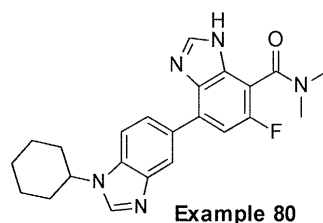
40

【 0 4 0 3】

[実施例 8 0 : N , N - ジメチル - 1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

【 0 4 0 4】

【化 9 1】



【 0 4 0 5 】

HATU (70 mg、0.185 mmol)、DIPEA (71 μ L、0.407 mmol) および 2 M ジメチルアミン THF (0.11 mL、0.222 mmol) 溶液を、実施例 56 (70 mg、0.185 mmol) DMF (1 mL) 溶液に加えた。混合物を 2 日間 40℃ で撹拌した。濃縮後、DCM および水を添加した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取 TLC (シリカゲル; DCM / AcOEt / MeOH = 8 / 1 / 1) で精製し、白色固体として、実施例 80 (30 mg、0.074 mmol、41%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

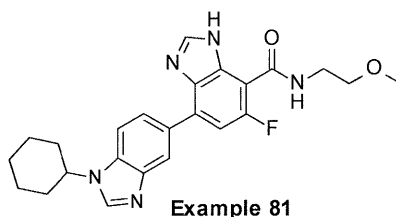
1.30-1.62 (m, 4H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 2H), 3.12 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.26 (tt, J = 12.0/3.7 Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.86-7.96 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.30 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 406.

【 0 4 0 6 】

[実施例 81 : N - (2 - メトキシ - エチル) - 1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

【 0 4 0 7 】

【化 9 2】



【 0 4 0 8 】

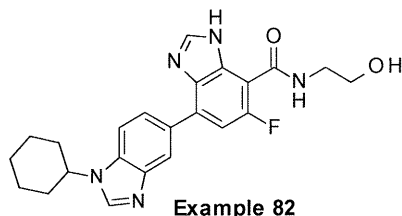
実施例 80 に記載の手順に従って、実施例 56 (70 mg、0.185 mmol) を、2 - メトキシ - エチルアミン (17 mg、0.222 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / 酢酸エチル / メタノール = 45 / 45 / 10) で精製して、白色固体として、実施例 81 (38 mg、0.087 mmol、48%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.28-1.62 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.22-2.32 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.60-3.65 (m, 2H), 3.71-3.78 (m, 2H), 4.22-4.34 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.12-8.18 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.3 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 436.

【 0 4 0 9 】

[実施例 82 : N - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

【 0 4 1 0 】

【化 9 3】



【 0 4 1 1】

実施例 8 1 (3 0 m g、0 . 0 6 8 m m o l) を D C M (2 m L) に溶解した。0 で
 、1 M 三臭化ホウ素の D C M (0 . 3 4 m L、0 . 3 4 m m o l) 溶液を加え、混合物を
 室温で一晩撹拌した。D C M 及び水を添加した。中間物を 1 N の N a O H を加えて中和し
 た。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。
 粗生成物を分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 / 1 + 2 % N H ₃、7 M メタ
 ノール溶液) によって精製して、白色固体として実施例 8 2 (8 m g、0 . 0 1 9 m m o
 l、2 9 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 1.28-1.40 (m, 1H), 1.48-1.61 (m,
 3H), 1.78-1.90 (m, 3H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.22-2.30 (m, 2H), 3.69-3.75 (m, 2H),
 3.89-3.92 (m, 2H), 4.24 (t t, J = 12.0/3.7 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.43-7.55
 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.11-8.15 (m, 1H), 8.16 (s, 1H
), 8.31 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 11.35 (b s, 1H). MS m/z ([M + H] ⁺) 422.

10

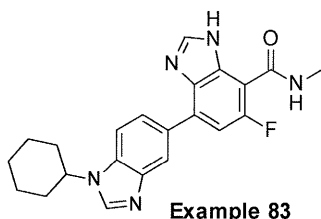
20

【 0 4 1 2】

[実施例 8 3 : N - メチル - 1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1 ' H - [4
 , 5 '] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

【 0 4 1 3】

【化 9 4】



30

【 0 4 1 4】

実施例 8 0 に記載の手順に従って、実施例 5 6 (7 0 m g、0 . 1 8 5 m m o l) を、
 N - メチルアミン (T H F 中 2 M、0 . 1 1 m L、0 . 2 2 2 m m o l) との反応により
 変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 / 1 + 1 % N H ₃、7 M メタ
 ノール溶液) で精製して、白色固体として実施例 8 3 (2 5 m g、0 . 0 6 4 m m o l、3
 5 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, D M S O - d ₆) 1.26-1.38 (m, 1H), 1.46-1.59 (m, 2H),
 1.70-1.78 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 4H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.90 (d, J = 4.6 Hz, 3
 H), 4.37-4.48 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (b s, 1H
), 8.25 (s, 1H), 8.30 (b s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.50 (b s, 1H), 12.69 (b s, 1H). MS
 m/z ([M + H] ⁺) 392.

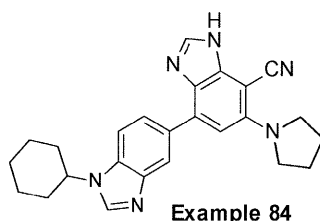
40

【 0 4 1 5】

[実施例 8 4 : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - ピロリジン - 1 - イル - 1 H , 1 ' H - [4
 , 5 '] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリルの合成]

【 0 4 1 6】

【化 9 5】



【 0 4 1 7 】

10

実施例 5 8 に記載の手順に従って、実施例 5 7 (5 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l) を、ピロリジン (1 5 m g 、 0 . 2 4 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) で精製して、実施例 8 4 (3 . 5 m g 、 0 . 0 0 8 5 m m o l 、 6 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.32-1.36 (m, 1H), 1.52-1.55 (m, 2H), 1.82-1.84 (m, 3H), 1.97-2.06 (m, 6H), 2.23-2.25 (m, 2H), 3.61-3.86 (m, 4H), 4.18-4.26 (m, 1H), 6.75 (bs, 1H), 7.53 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.95 (bs, 2H), 8.06 (bs, 1H), 8.18 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 411.

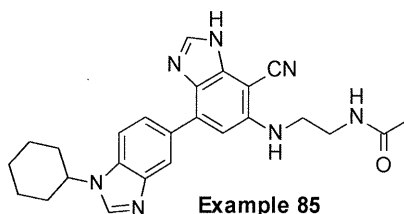
【 0 4 1 8 】

20

[実施例 8 5 : N - [2 - (7 - シアノ - 1 ' - シクロヘキシル - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ピベンズイミダゾリル - 6 - イルアミノ) - エチル] - アセトアミドの合成]

【 0 4 1 9 】

【化 9 6】



30

【 0 4 2 0 】

実施例 5 8 に記載の手順に従って、実施例 5 7 (2 0 0 m g 、 0 . 5 6 m m o l) を、N - (2 - アミノエチル) アセトアミド (8 6 m g 、 0 . 8 4 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 / 1 + 2 % アンモニア、7 M メタノール溶液) で精製して、実施例 8 5 (3 2 m g 、 0 . 0 7 2 m m o l 、 1 3 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.27-1.37 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.73-1.76 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.84-1.94 (m, 4H), 2.07-2.09 (m, 2H), 3.26-3.29 (m, 2H), 3.36-3.39 (m, 2H), 4.41-4.47 (m, 1H), 6.06 (bs, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.78-7.80 (m, 2H), 8.05-8.10 (m, 3H), 8.41 (s, 1H), 12.73 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 442.

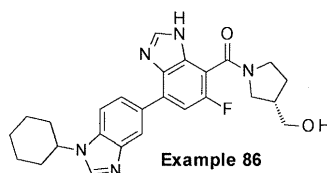
40

【 0 4 2 1 】

[実施例 8 6 : (1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ピベンズイミダゾリル - 7 - イル) - (3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノンの合成]

【 0 4 2 2 】

【化 9 7】



【 0 4 2 3 】

(ステップ 1) : 3 - (t e r t - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル) - ピロリジン (8 6 a)

10

ピロリジン - 3 - イル - メタノール (5 0 m g 、 0 . 4 9 m m o l) を D C M (2 m L) に溶解した。触媒量の D M A P 、トリエチルアミン (0 . 2 m L 、 1 . 4 7 m m o l) 及び t e r t - ブチルジフェニルシリルクロリド (1 4 8 m g 、 0 . 5 4 m m o l) を加え、混合物を室温で 4 時間撹拌した。D C M および水を加え、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) により精製して、化合物 (8 6 a) (7 5 m g 、 0 . 2 2 m m o l 、 4 2 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 340.

【 0 4 2 4 】

(ステップ 2) : [3 - (t e r t - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル) - ピロリジン - 1 - イル] - (1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - イル) - メタノン (8 6 b)

20

実施例 8 0 に記載の手順に従って、実施例 5 6 (7 0 m g 、 0 . 1 8 5 m m o l) を、化合物 (8 6 a) (7 5 m g 、 0 . 2 2 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 2 / 8) で精製して、白色の固体として化合物 8 6 b (7 0 m g 、 0 . 1 m m o l 、 5 4 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 700.

【 0 4 2 5 】

(ステップ 3) : (1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - イル) - (3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン、実施例 8 6

30

1 M フッ化テトラブチルアンモニウムの T H F (0 . 0 9 m L 、 0 . 0 8 7 m m o l) 溶液を、化合物 (8 6 b) (7 0 m g 、 0 . 1 m m o l) の T H F (2 m L) 溶液に添加した。混合物を室温で 4 時間撹拌した。酢酸エチルと水を加え、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 / 1 + 4 % N H ₃ 、 7 M メタノール溶液) で精製して、白色固体として実施例 8 6 (1 0 m g 、 0 . 0 2 2 、 2 5 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.36-1.49 (m, 1H), 1.57-1.70 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.90-2.20 (m, 5H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.42-2.62 (m, 1H), 3.42-3.76 (m, 5H), 3.84-3.95 (m, 1H), 4.41-4.50 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 11.0/0.9 Hz, 1H), 7.70-7.82 (m, 2H), 8.06 (bs, 1H), 8.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 462.

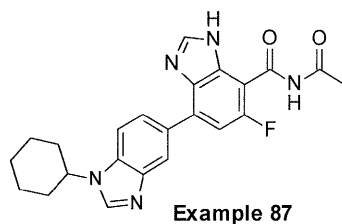
40

【 0 4 2 6 】

[実施例 8 7 : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボン酸アセトアミドの合成]

【 0 4 2 7 】

【化 9 8】



【 0 4 2 8】

10

硫酸（2滴）を実施例63（38mg、0.1mmol）の無水酢酸（0.03mL、0.3mmol）溶液に添加した。混合物を15分間90℃で撹拌した。中間物を氷上に注ぎ、DCMを加えた。中間物を1NのNaOHを加えて中和した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取TLC（シリカゲル；DCM/メタノール＝9/1）により精製して、実施例87（6mg、0.014mmol、15%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD） 1.41 (qt, J = 13.0/3.3 Hz, 1H), 1.61 (qt, J = 13.0/3.3 Hz, 2H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.88-2.03 (m, 4H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 4.38-4.47 (m, 1H), 7.24-7.36 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.82-8.00 (m, 1H), 8.20-8.40 (m, 3H). MS m/z ([M+H]⁺) 420.

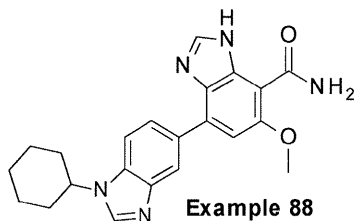
【 0 4 2 9】

20

[実施例 88：6 - メトキシ - 1' - (1 - メチル - シクロヘキシル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

【 0 4 3 0】

【化 9 9】



30

【 0 4 3 1】

（ステップ1）：メチル 2 - アミノ - 4 - ブロモ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロ - ベンゾエート（88a）

化合物（51b）（300mg、1.02mmol）およびナトリウムメタノレート（0.5Nメタノール溶液、2.5mL、1.23mmol）のメタノール（3.5mL）溶液を、室温で2時間撹拌した。次いで、反応混合物を1NのHCl溶液で中和した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、黄色固体として、化合物（88a）（295mg、0.97mmol、95%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.31 (bs, 2H), 6.74 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 305/307.

40

【 0 4 3 2】

（ステップ2）：メチル 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロ - ベンゾエート（88b）

実施例66、ステップ2に記載の手順に従って、化合物88a（295mg、0.97mmol）を、1 - シクロヘキシル - 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 H - ベンズイミダゾール（331mg、1.01mmol）との反応により変換し、ジエチルエーテル中で粉砕して、黄色の固体として化合物88b（287mg、0.68mmol、70%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） 1.25-1.35 (m, 1H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.73 (bd, J = 12.0 Hz, 1H), 1.83-1.

50

91 (m, 4H), 2.05 (bd, J = 8.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.36-4.43 (m, 1H), 6.29 (bs, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 1.6/8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 425.

【 0 4 3 3 】

(ステップ 3) : メチル 1' - シクロヘキシル - 6 - メトキシ - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレート (8 8 c)

実施例 17、ステップ 4 に記載した手順に従って、化合物 (8 8 b) (2 8 7 m g 、 0 . 6 8 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) で精製して、化合物 (8 8 c) (1 0 2 m g 、 0 . 2 5 m m o l 、 3 7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.37-1.47 (m, 1H), 1.57-1.68 (m, 2H), 1.84 (bd, J = 13.2 Hz, 1H), 1.93-2.02 (m, 4H), 2.23 (bd, J = 11.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.41-4.47 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (bd, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.21 (bs, 1H), 8.34 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 405.

10

【 0 4 3 4 】

(ステップ 4) : 6 - メトキシ - 1' - (1 - メチル - シクロヘキシル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシルアミド、実施例 8 8

実施例 72 に記載の手順に従って、化合物 (8 8 c) (4 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 、 1 % アンモニア) により精製して、実施例 8 8 (2 1 m g 、 0 . 0 5 m m o l 、 5 5 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.36 (m, 1H), 1.52 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.87-1.90 (m, 4H), 2.08 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.35-4.50 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.66-7.87 (m, 3H), 8.10 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.36 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 390.

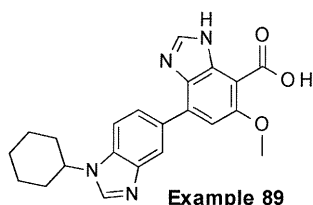
20

【 0 4 3 5 】

[実施例 8 9 : 6 - メトキシ - 1' - (1 - メチル - シクロヘキシル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボン酸の合成]

【 0 4 3 6 】

【 化 1 0 0 】



30

【 0 4 3 7 】

実施例 55 に記載した手順に従って、化合物 (8 8 c) (2 0 m g 、 0 . 0 5 m m o l) を変換し、ジエチルエーテル中、次いで M e O H 中で粉砕して、実施例 8 9 (2 0 m g 、 0 . 0 5 m m o l 、 3 6 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.46-1.50 (m, 1H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.90 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.00-2.08 (m, 4H), 2.29 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.35-4.55 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 1.2/8.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 391.

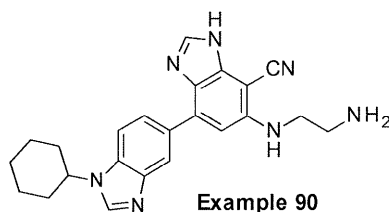
40

【 0 4 3 8 】

[実施例 9 0 : 6 - (2 - アミノ - エチルアミノ) - 1' - シクロヘキシル - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリルの合成]

【 0 4 3 9 】

【化 1 0 1】



【 0 4 4 0】

10

塩酸（4 M ジオキサン溶液、0.2 mL、0.8 mmol）を、0 で、実施例 85（30 mg、0.07 mmol）のジオキサン（0.2 mL）溶液中に添加し、混合物を室温で撹拌した。24 時間後、メタノール（0.4 mL）および塩酸（4 M ジオキサン溶液、0.2 mL、0.8 mmol）を添加し、中間物を 80 で撹拌した。72 時間後、メタノール（0.5 mL）を、塩酸（4 M ジオキサン溶液、0.5 mL、2 mmol）、および塩酸水溶液（6 N、0.5 mL）を添加し、中間物を 48 時間 80 で撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取 TLC（シリカゲル；DCM / MeOH = 9 / 1 + 1 % アンモニア、7 M メタノール溶液）で精製して、実施例 90（13.5 mg、0.034 mmol、48 %）を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.23-1.37 (m, 1H), 1.49-1.59 (m, 2H), 1.75 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.86-1.94 (m, 4H), 2.08-2.11 (m, 2H), 3.02-3.07 (m, 2H), 3.34 (bs, 2H), 3.62-3.64 (m, 2H), 4.48-4.53 (m, 1H), 6.22 (bs, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (bs, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.69 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 400.

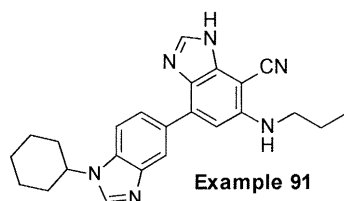
20

【 0 4 4 1】

[実施例 91 : 1'-シクロヘキシル - 6 - プロピルアミノ - 1H , 1' H - [4 , 5'] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリルの合成]

【 0 4 4 2】

【化 1 0 2】



30

【 0 4 4 3】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - ニトロベンゾニトリル (91 a)

40

実施例 42、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (57 b) (2.0 g、7.6 mmol) を、1 - シクロヘキシル - 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 - ベンズイミダゾール (2.48 g、7.6 mmol) との反応により変換し、DCM 中で粉碎した後、化合物 (91 a) (1.05 g、2.77 mmol、36 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.23-1.34 (m, 1H), 1.43-1.53 (m, 2H), 1.70-1.75 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.02-2.04 (m, 2H), 4.36-4.42 (m, 1H), 6.78 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.17 (dd, J = 8.4/1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 380.

【 0 4 4 4】

(ステップ 2) : 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール -

50

5 - イル) - 3 - ニトロ - 6 - (プロピルアミノ) ベンゾニトリル (91b)

実施例 29、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (91a) (120 mg、0.32 mmol) を、n - プロピルアミン (19 mg、0.32 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5) によって精製して、化合物 (91b) (47 mg、0.11 mmol、35%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.28-1.35 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 4H), 1.71-1.74 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 4.35-4.41 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 7.07 (dd, J = 8.4/1.6 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 419.

10

【0445】

(ステップ 3): 1' - シクロヘキシル - 6 - プロピルアミノ - 1H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、実施例 91

実施例 59、ステップ 5 に記載された手順に従って、化合物 (91b) (46 mg、0.11 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 95 / 5) によって精製して、実施例 91 (7 mg、0.018 mmol、16%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.28-1.43 (m, 1H), 1.55-1.64 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 2H), 1.80-2.01 (m, 5H), 2.22 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 4.37-4.47 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 8.34 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 399.

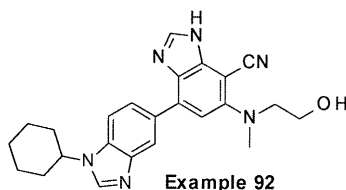
20

【0446】

[実施例 92: 1' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 1H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリルの合成]

【0447】

【化103】



30

【0448】

(ステップ 1): 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - [(2 - ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ] - 3 - ニトロベンゾニトリル (92a)

実施例 29、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (91a) (200 mg、0.53 mmol) を、2 - (メチルアミノ) エタン - 1 - オール (40 mg、0.53 mmol) と反応させて変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5) で精製して化合物 (92a) (208 mg、0.48 mmol、90%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.29-1.40 (m, 1H), 1.44-1.56 (m, 2H), 1.79-2.02 (m, 5H), 2.21-2.26 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.79 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.95-4.00 (m, 2H), 4.14-4.25 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.52 (bs, 2H), 7.11 (dd, J = 8.4/1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 435.

40

【0449】

(ステップ 2): 1' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 1H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、実施例 92

50

実施例 59、ステップ 5 に記載された手順に従って、化合物 (92a) (208 mg、0.48 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5) により精製して、実施例 92 (4.8 mg、0.012 mmol、2.4%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.38-1.43 (m, 1H), 1.56-1.66 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 4H), 2.19-2.22 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.39-4.47 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.69-7.77 (m, 2H), 8.02 (bs, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.36 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 415.

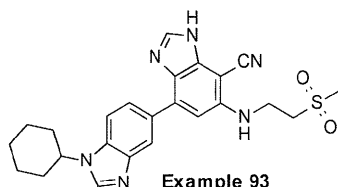
【0450】

[実施例 93: 1'-シクロヘキシル-6-(2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボニトリルの合成]

10

【0451】

【化104】



Example 93

【0452】

20

(ステップ 1): 2-アミノ-4-(1'-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-6-[(2-メタンスルホニルエチル)アミノ]-3-ニトロベンズニトリル (93a)

実施例 29、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (91a) (200 mg、0.53 mmol) を、2-メタンスルホニルエタン-1-アミン (65 mg、0.53 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (DCM / MeOH = 95 / 5) による精製後、化合物 (93a) (203 mg、0.42 mmol、80%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 483.

【0453】

30

(ステップ 2): 1'-シクロヘキシル-6-(2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボニトリル、実施例 93

実施例 59、ステップ 5 に記載された手順に従って、化合物 (93a) (203 mg、0.42 mmol) を変換し、さらに精製せずに、実施例 93 (30 mg、0.064 mmol、15%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.29-1.32 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.48 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.66-4.72 (m, 1H), 6.36 (bs, 1H), 6.96 (s, 1H), 8.09 (bs, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.45 (bs, 1H), 9.47 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 463.

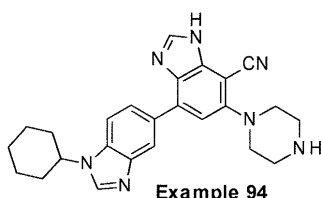
【0454】

40

[実施例 94: 1'-シクロヘキシル-6-ピペラジン-1-イル-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボニトリルの合成]

【0455】

【化105】



Example 94

50

【 0 4 5 6 】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - ニトロ - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ベンゾニトリル (9 5 a)

実施例 2 9、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (9 1 a) (3 0 0 m g、0 . 8 m m o l) を、ピペラジン (6 2 m g、0 . 7 2 m m o l) との反応により変換し、さらに精製することなく、化合物 (9 4 a) (3 2 1 m g、0 . 7 2 m m o l、1 0 0 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 446.

【 0 4 5 7 】

(ステップ 2) : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - ピペラジン - 1 - イル - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、実施例 9 4

10

実施例 5 9、ステップ 5 に記載された手順に従って、化合物 (9 4 a) (3 2 1 m g、0 . 7 2 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 5 / 5) により精製した後、実施例 9 4 (1 1 m g、0 . 0 2 6 m m o l、3 . 6 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.34 (m, 1H), 1.46-1.57 (m, 2H), 1.71-1.74 (m, 1H), 1.86-1.89 (m, 4H), 2.05-2.07 (m, 2H), 2.96 (m, 4H), 3.19 (bs, 4H), 4.42-4.44 (m, 1H), 7.12 (bs, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.84 (bs, 1H), 8.01 (bs, 1H), 8.31-8.42 (m, 3H). MS m/z ([M+H]⁺) 426.

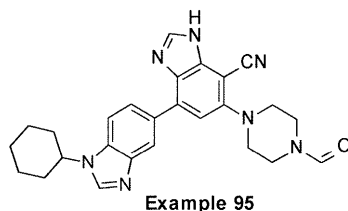
【 0 4 5 8 】

[実施例 9 5 : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - (4 - ホルミル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリルの合成]

20

【 0 4 5 9 】

【 化 1 0 6 】



【 0 4 6 0 】

30

実施例 5 9、ステップ 5 に記載された手順に従って、化合物 (9 4 a) (3 2 1 m g、0 . 7 2 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 5 / 5) により精製して、反応の副生成物として、実施例 9 5 (1 6 m g、0 . 0 3 5 m m o l、4 . 9 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.31-1.35 (m, 1H), 1.49-1.59 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 4H), 2.07-2.09 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 4H), 4.43-4.48 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.20 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.44 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 454.

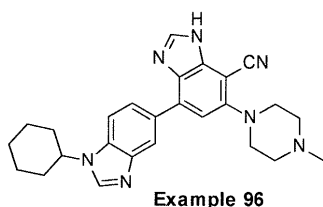
【 0 4 6 1 】

[実施例 9 6 : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリルの合成]

40

【 0 4 6 2 】

【 化 1 0 7 】



50

【 0 4 6 3 】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - ニトロベンゾニトリル (9 6 a)

実施例 2 9、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (9 1 a) (2 0 0 m g、0 . 5 3 m m o l) を、N - メチルピペラジン (7 9 m g、0 . 7 9 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール 9 5 / 5) によって精製して、化合物 (9 6 a) (2 2 6 m g、0 . 4 9 m m o l、9 3 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.28-1.34 (m, 1H), 1.44-1.54 (m, 2H), 1.70-1.74 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 4H), 2.03-2.05 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.46 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.38 (m, 4H), 4.35-4.41 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 7.11 (dd, J = 8.4/1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 460.

10

【 0 4 6 4 】

(ステップ 2) : 1' - シクロヘキシル - 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、実施例 9 6

実施例 5 9、ステップ 5 に記載された手順に従って、化合物 (9 6 a) (2 2 3 m g、0 . 4 9 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 / 1 + 1 % N H₃、M e O H 溶液) により精製して、実施例 9 6 (6 6 m g、0 . 1 5 m m o l、3 1 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.28-1.32 (m, 1H), 1.46-1.57 (m, 2H), 1.71-1.74 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 4H), 2.05-2.07 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.53 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.24 (m, 4H), 4.39-4.45 (m, 1H), 7.12 (bs, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (bs, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 13.05 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 440.

20

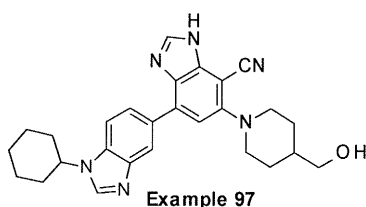
【 0 4 6 5 】

[実施例 9 7 : 1' - シクロヘキシル - 6 - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリルの合成]

【 0 4 6 6 】

【 化 1 0 8 】

30



【 0 4 6 7 】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ニトロ - ベンゾニトリル (9 7 a)

40

実施例 2 9、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (9 1 a) (3 5 0 m g、0 . 9 2 m m o l) を、ピペリジン - 4 - イルメタノール (1 5 9 m g、1 . 3 8 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5) により精製して、化合物 (9 7 a) (1 0 3 m g、0 . 2 2 m m o l、2 4 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 475.

【 0 4 6 8 】

(ステップ 2) : 1' - シクロヘキシル - 6 - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、実施例 9 7

50

実施例 59、ステップ 5 に記載された手順に従って、化合物 (97a) (103 mg、0.22 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5) により精製して、実施例 97 (6 mg、0.013 mmol、6%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.38-1.43 (m, 3H), 1.51-1.56 (m, 3H), 1.74-1.77 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 5H), 2.08-2.10 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 2H), 3.30-3.36 (m, 2H), 3.56-3.64 (m, 2H), 4.42-4.50 (m, 1H), 4.51-4.54 (m, 1H), 7.10 and 7.22 (2s, 1H), 7.58 and 8.03 (2dd, J = 8.5/1.6 Hz, 1H), 7.78-7.86 (2d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99-8.46 (2d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.29-8.33 (2d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.41 and 8.47 (2s, 1H), 12.87 and 13.18 (2s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 455.

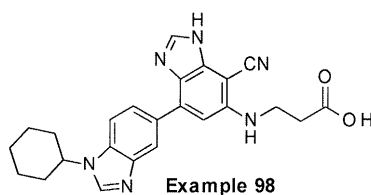
【0469】

10

[実施例 98 : 3 - [3 - アミノ - 2 - シアノ - 5 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 - ニトロ - フェニルアミノ] - プロピオン酸の合成]

【0470】

【化109】



20

【0471】

(ステップ 1) : メチル 3 - [3 - アミノ - 2 - シアノ - 5 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 - ニトロ - フェニルアミノ] - プロピオネート (98a)

実施例 29、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (91a) (300 mg、0.8 mmol) を、メチル 3 - アミノプロパノエート (112 mg、0.8 mmol) と反応させて変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5) により精製して、化合物 (98a) (332 mg、0.72 mmol、90%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 463.

30

【0472】

(ステップ 2) : 3 - [3 - アミノ - 2 - シアノ - 5 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 4 - ニトロ - フェニルアミノ] - プロピオン酸、実施例 98

実施例 59、ステップ 5 に記載された手順に従って、化合物 (98a) (332 mg、0.72 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5) によって精製して得られた粗生成物を、NaOH (2 M、1 mL) のメタノール (3 mL) 溶液で、80℃、48 時間処理した。中間物を減圧下で濃縮し、粗生成物を、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 1% AcOH) によって精製した。生成物を 1 N 塩酸および水で洗浄し、最終的に実施例 98 (7 mg、0.016 mmol、2%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.43-1.51 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.84-1.90 (m, 1H), 1.93-2.07 (m, 4H), 2.36-2.40 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.84-4.87 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 8.7/1.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.73 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 429.

40

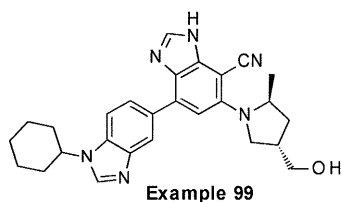
【0473】

[実施例 99 : 1' - シクロヘキシル - 6 - (アンチ - 4 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリルの合成]

【0474】

50

【化 1 1 0】



【 0 4 7 5】

10

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - (アンチ 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ニトロ - ベンゾニトリル (9 9 a)

実施例 2 9、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (9 1 a) (1 5 0 m g、0 . 3 9 m m o l) を、化合物 (8 a) (8 0 m g、0 . 6 9 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5) で精製して、化合物 (9 9 a) (1 6 0 m g、0 . 3 4 m m o l、8 7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.23 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.30-1.56 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 4H), 2.04-2.07 (m, 2H), 2.22-2.34 (m, 2H), 3.46-3.55 (m, 2H), 3.64-3.72 (m, 2H), 4.29-4.42 (m, 1H), 4.74 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 7.11 (dd, J = 8.4/1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 475.

20

【 0 4 7 6】

(ステップ 2) : 1' - シクロヘキシル - 6 - (アンチ - 4 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル) - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、実施例 9 9

実施例 5 9、ステップ 5 に記載された手順に従って、化合物 (9 9 a) (1 6 0 m g、0 . 3 4 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) で精製して、実施例 9 9 (1 2 m g、0 . 0 2 6 m m o l、8 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.20 (bs, 3H), 1.28-1.57 (m, 4H), 1.72-1.75 (m, 1H), 1.85-1.93 (m, 4H), 2.06-2.08 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 2H), 3.45-3.56 (m, 3H), 3.68 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.27 (bs, 1H), 4.44-4.45 (m, 1H), 4.70 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 6.86 (bs, 1H), 7.54 and 8.37 (2bs, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.95 (bs, 1H), 8.14 (bs, 1H), 8.42 (bs, 1H), 12.73 and 12.91 (2bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 455.

30

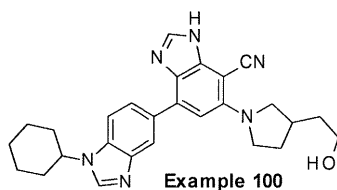
【 0 4 7 7】

[実施例 1 0 0 : 1' - シクロヘキシル - 6 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリルの合成]

【 0 4 7 8】

【化 1 1 1】

40



【 0 4 7 9】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピロリジン - 1 - イル] - 3 - ニ

50

トロ - ベンゾニトリル (1 0 0 a)

実施例 2 9、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (9 1 a) (2 0 0 m g、0 . 5 3 m m o l) を 2 - (ピロリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オール (9 1 m g、0 . 7 9 m m o l) と反応させて変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5) で精製して、化合物 (1 0 0 a) (2 2 7 m g、0 . 4 8 m m o l、9 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.28-1.31 (m, 1H), 1.48-1.63 (m, 5H), 1.71-1.74 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 4H), 2.03-2.13 (m, 3H), 2.29-2.33 (m, 1H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.63-3.85 (m, 3H), 4.10 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.37-4.39 (m, 1H), 4.49 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.03 (bs, 2H), 7.08 (dd, J = 8.4/1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 475.

10

【 0 4 8 0 】

(ステップ 2) : 1' - シクロヘキシル - 6 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピロリジン - 1 - イル] - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、実施例 1 0 0

実施例 9 8、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (1 0 0 a) (2 2 7 m g、0 . 4 8 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) で精製して、実施例 1 0 0 (4 m g、0 . 0 0 9 m m o l、1 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.15-1.27 (m, 3H), 1.28-1.45 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 4H), 2.07-2.10 (m, 2H), 2.23-2.39 (m, 2H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.71 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 4.28 (bs, 1H), 4.43 (bs, 1H), 4.70 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 6.77 (bs, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.95 (bs, 1H), 8.16 (bs, 1H), 8.42 (bs, 1H), 12.76 and 12.91 (2s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 455.

20

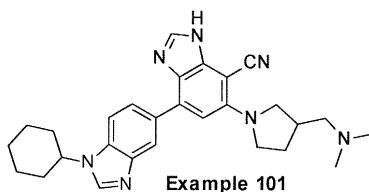
【 0 4 8 1 】

[実施例 1 0 1 : 1' - シクロヘキシル - 6 - (3 - ジメチルアミノメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリルの合成]

【 0 4 8 2 】

【 化 1 1 2 】

30



【 0 4 8 3 】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - (3 - ジメチルアミノメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ニトロ - ベンゾニトリル (1 0 1 a)

40

実施例 2 9、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (9 1 a) (1 5 0 m g、0 . 3 9 m m o l) を、ジメチル (ピロリジン - 3 - イルメチル) アミン (7 6 m g、0 . 5 9 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5) で精製して、化合物 (1 0 1 a) (1 3 5 m g、0 . 2 8 m m o l、7 1 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.22-1.33 (m, 1H), 1.43-1.53 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 4H), 2.02-2.06 (m, 3H), 2.13 (s, 6H), 2.17-2.28 (m, 2H), 2.44-2.50 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.67-3.80 (m, 3H), 4.32-4.39 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 7.07 (dd, J = 8.4/1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 488.

【 0 4 8 4 】

50

(ステップ 2) : 1' - シクロヘキシル - 6 - (3 - ジメチルアミノメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、実施例 101

実施例 59、ステップ 5 に記載された手順に従って、化合物 (101 a) (135 mg、0.28 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル ; DCM / メタノール = 9 / 1) で精製して、実施例 101 (34 mg、0.073 mmol、26%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.30-1.37 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.70-1.76 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 4H), 2.07-2.09 (m, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.29-2.34 (m, 2H), 2.50-2.59 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.66-3.80 (m, 3H), 4.38-4.48 (m, 1H), 6.71 and 6.80 (2s, 1H), 7.55 and 7.99 (2dd, J = 8.5/1.4 Hz, 1H), 7.75-7.83 (2d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.96-8.41 (2d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.06-8.39 (2s, 1H), 8.16 and 8.45 (2s, 1H), 12.67 and 12.82 (2s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 468.

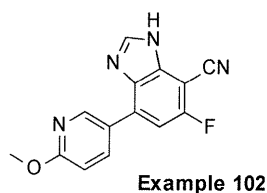
10

【 0485 】

[実施例 102 : 5 - フルオロ - 7 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボニトリルの合成]

【 0486 】

【 化 113 】



20

【 0487 】

実施例 29、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (57 c) (480 mg、2 mmol) を 2 - メトキシピリジン - 5 - ボロン酸 (470 mg、2 mmol) と反応させて変換し、分取 TLC (シリカゲル ; DCM / MeOH = 95 / 5) で精製して、実施例 102 (2 mg、0.0075 mmol、0.4%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 3.99 (s, 3H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 8.10 (bs, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.57 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 269.

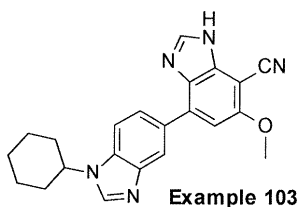
30

【 0488 】

[実施例 103 : 1' - シクロヘキシル - 6 - メトキシ - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリルの合成]

【 0489 】

【 化 114 】



40

【 0490 】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - ブロモ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロベンゾニトリル (103 a)

実施例 88、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (57 b) (600 mg、2.3 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル ; DCM / MeOH = 99 / 1) により精製して、化合物 (103 a) (469 mg、1.72 mmol、75%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 272/274.

50

【 0 4 9 1 】

(ステップ 2) : 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロ - ベンゾニトリル (1 0 3 b)

実施例 2 9、ステップ 1 に記載の手順に従って、化合物 (1 0 3 a) (4 6 9 m g、1 . 7 2 m m o l) を、(1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) ピナコルボロネート (6 0 0 m g、1 . 8 3 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 8 / 2) で精製し、粗化合物 (1 0 3 b) を得て、これをさらに精製して使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 392.

【 0 4 9 2 】

(ステップ 3) : 1' - シクロヘキシル - 6 - メトキシ - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビ

10

ベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、実施例 1 0 3
 実施例 5 9、ステップ 5 に記載された手順に従って、化合物 (1 0 3 b) (6 0 m g、0 . 1 5 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5) により精製して、実施例 1 0 3 (2 3 m g、0 . 0 6 m m o l、4 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.36-1.45 (m, 1H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.81-2.00 (m, 5H), 2.16-2.22 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.35-4.43 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.70-7.71 (m, 2H), 8.02 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.34 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 372.

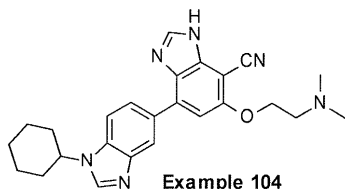
【 0 4 9 3 】

[実施例 1 0 4 : 1' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビ

20

【 0 4 9 4 】

【 化 1 1 5 】



【 0 4 9 5 】

30

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - ニトロ - ベンゾニトリル (1 0 4 a)

2 - (ジメチルアミノ) エタン - 1 - オール (0 . 0 4 m L、0 . 4 m m o l) を、冷却したナトリウム (9 2 m g、4 m m o l) の T H F (8 m L) 溶液にゆっくりと加えた。室温で、化合物 (9 1 a) (1 5 0 m g、0 . 4 m m o l) を滴下し、得られた混合物を室温で撹拌した。2 時間後、反応混合物を水と酢酸エチルで希釈し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固させて粗化合物 (1 0 4 a) (2 3 0 m g) を得て、さらに精製することなく次の工程で使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 449.

40

【 0 4 9 6 】

(ステップ 2) : 1' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビ

40

ベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、実施例 1 0 4
 実施例 5 9、ステップ 5 に記載された手順に従って、化合物 (1 0 4 a) (2 0 2 m g、0 . 4 5 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5 + 1 % アンモニア) により精製して、実施例 1 0 4 (1 0 1 m g、0 . 2 4 m m o l、5 3 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.27-1.35 (m, 1H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 4H), 2.08-2.11 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.45-4.47 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 8.08 (bs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 13.09

50

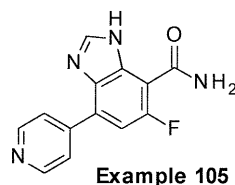
(bs, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 429.

【 0 4 9 7 】

[実施例 1 0 5 : 5 - フルオロ - 7 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 0 4 9 8 】

【 化 1 1 6 】



10

【 0 4 9 9 】

(ステップ 1) : メチル 5 - フルオロ - 7 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレート (1 0 5 a)

実施例 4 2、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (5 1 c) (2 0 0 m g、0 . 7 3 m m o l) を、4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピリジン (1 5 8 m g、0 . 7 7 m m o l) と反応させて変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) で精製して、化合物 (1 0 5 a) (9 2 m g、0 . 3 4 m m o l、6 7 %) を得た。MS m/z ($[M+H]^+$) 272.

20

【 0 5 0 0 】

(ステップ 2) : 5 - フルオロ - 7 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 1 0 5

実施例 7 2 に記載の手順に従って、化合物 (1 0 5 a) (6 0 m g、0 . 2 2 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 1 % アンモニア) により精製して、実施例 1 0 5 (2 0 m g、0 . 0 8 m m o l、3 6 %) を得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 7.62 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.82 (bs, 1H), 7.94 (bs, 1H), 8.22 (bs, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.70-8.72 (m, 2H), 12.82 (bs, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 257.

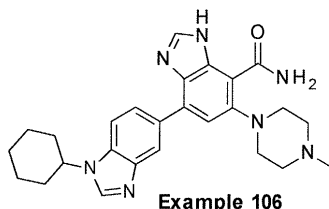
30

【 0 5 0 1 】

[実施例 1 0 6 : 1' - シクロヘキシル - 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

【 0 5 0 2 】

【 化 1 1 7 】



40

【 0 5 0 3 】

(ステップ 1) : メチル 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 4 - [1 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロ - ベンゾエート (1 0 6 a)

化合物 (5 1 b) (5 0 0 m g、1 . 7 1 m m o l) のジオキササン (2 . 5 m L) および水 (0 . 8 5 m L) 混合溶液に、1 - シクロヘキシル - 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 H - ベンズイミダゾール (5 8 4 m g、1 . 7 9 m m o l) 及び炭酸カリウム (4 7 3 m g、3 . 4 2 m m o l) を溶

50

解した。この溶液を10分間アルゴン下で脱気し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(99mg、0.008mmol)を加えた。マイクロ波照射下120で1時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル;シクロヘキサン/酢酸エチル9/17/3)により精製し、化合物(106a)(56mg、0.96mmol、56%)を得た。MS m/z([M+H]⁺)(413)。

【0504】

(ステップ2):メチル2-アミノ-4-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-3-ニトロ-ベンゾエート(106b)

実施例29、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(106a)(100mg、0.34mmol)を、1-メチル-ピペラジン(227mg、2.25mmol)と反応させることによって変換し、ジエチルエーテル中で粉砕した後、化合物(106b)(230mg、0.47mmol、100%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.31-1.39 (m, 1H), 1.43-1.58 (m, 4H), 1.75-1.88 (m, 4H), 2.00 (bd, J = 12.9 Hz, 3H), 2.24 (bd, J = 12.9 Hz, 3H), 2.61 (bs, 2H), 3.44-3.57 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.16-4.25 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.76 (bs, 2H), 7.16 (dd, J = 1.5/8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 493.

【0505】

(ステップ3):メチル1'-シクロヘキシル-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H, 1'H-[4, 5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキシレート(106c)

実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(106b)(191mg、0.39mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル;DCM/メタノール=9/1+1%アンモニア)により精製して、化合物(106c)(181mg、0.38mmol、98%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.25-1.39 (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 3H), 2.00 (bd, J = 13.6 Hz, 2H), 2.25 (bd, J = 11.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.68 (bs, 4H), 3.26 (bs, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.24 (tt, J = 3.6/12.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 1.6/8.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 10.69 (bs, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 473.

【0506】

(ステップ4):1'-シクロヘキシル-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H, 1'H-[4, 5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミド、実施例106

実施例72に記載の手順に従って、化合物(106c)(50mg、0.11mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル;DCM/メタノール=9/1+1%アンモニア)により精製して、実施例106(24mg、0.05mmol、50%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.36 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.74 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.84-1.93 (m, 4H), 2.04-2.11 (m, 2H), 2.14 (s, 4H), 2.39 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 3.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.42 (tt, J = 3.6/12.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.56 (bd, J = 3.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.6/8.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 10.03 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 12.39 (s, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 458.

【0507】

[実施例107:1'-シクロヘキシル-6-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-1H, 1'H-[4, 5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

【0508】

10

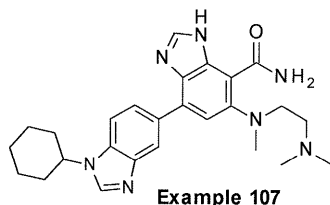
20

30

40

50

【化 1 1 8】



【 0 5 0 9 】

(ステップ 1) : メチル 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 - ニトロベンゾエート (1 0 7 a)

10

実施例 2 9、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 0 6 a) (1 8 0 m g、0 . 4 4 m m o l) を N , N , N ' - トリメチルエチレンジアミン (6 0 μ L、0 . 4 6 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) で精製して、オレンジ色の固体として化合物 (1 0 7 a) (2 1 7 m g、0 . 4 4 m m o l、1 0 0 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 495.

【 0 5 1 0 】

(ステップ 2) : メチル 1 ' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレート (1 0 7 b)

20

実施例 1 7、ステップ 4 に記載した手順に従って、化合物 (1 0 7 a) (2 1 7 m g、0 . 4 4 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 1 % アンモニア) により精製して、黄色固体として化合物 (1 0 7 b) (1 4 9 m g、0 . 3 1 m m o l、7 1 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.25-1.37 (m, 1H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.83 (bd, J = 12.4 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 3.6/12.4 Hz, 1H), 1.96-2.02 (m, 3H), 2.23 (bd, J = 11.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.44 (tt, J = 3.2/11.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (bs, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.14 (bs, 1H), 8.34 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 475.

30

【 0 5 1 1 】

(ステップ 3) : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 1 0 7

実施例 7 2 に記載の手順に従って、化合物 (1 0 7 b) (9 9 m g、0 . 2 1 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 2 % アンモニア) により精製して、実施例 1 0 7 (5 5 m g、0 . 1 2 m m o l、5 7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.36 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.75 (bd, J = 12.8 Hz, 1H), 1.84-1.93 (m, 4H), 2.08 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.35-4.50 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.57 (bd, J = 3.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 1.6/8.4 Hz, 1H), 8.15 (bs, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.46 (s, J = 1.2 Hz, 1H), 10.02 (s, 1H), 12.39 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 460.

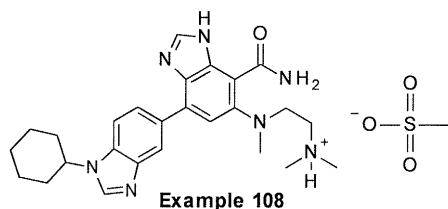
40

【 0 5 1 2 】

[実施例 1 0 8 : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

【 0 5 1 3 】

【化 1 1 9】



【 0 5 1 4 】

実施例 107 (961 mg、2.091 mmol) の DCM (5 mL) およびメタノール (5 mL) 溶液に、メタンスルホン酸 (H₂O 中 0.1 N、2.091 mL、2.091 mmol) 溶液を加えた。中間物を濃縮し、残留物をジエチルエーテル中で粉砕して、白色粉末として実施例 108 (1.116 g、2.01 mmol、96%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.27-1.37 (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 4H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.91-2.95 (m, 9H), 3.13 (bs, 1H), 3.41-3.49 (m, 2H), 4.34-4.49 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (bs, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.10 (bs, 1H), 9.67 (bs, 1H), 12.61 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 460.

10

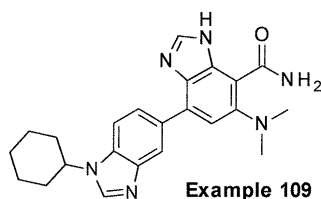
【 0 5 1 5 】

[実施例 109 : 1' - シクロヘキシル - 6 - ジメチルアミノ - 1 H , 1' H - [4 , 5 '] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

20

【 0 5 1 6 】

【化 1 2 0】



30

【 0 5 1 7 】

(ステップ 1) : メチル 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - ジメチルアミノ - 3 - ニトロ - ベンゾエート (109 a)

実施例 29、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (106 a) (160 mg、0.39 mmol) をジメチルアミン (THF 中 2 M、203 μL、0.41 mmol) との反応により変換し、ジエチルエーテル中で粉砕して、化合物 (109 a) (176 mg、0.40 mmol、100%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.25-1.40 (m, 1H), 1.38-1.45 (m, 2H), 1.74-1.87 (m, 3H), 2.00 (bd, J = 12.0 Hz, 2H), 2.25 (bd, J = 12.0 Hz, 2H), 3.00 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.24 (tt, J = 3.6/11.7 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 1.5/8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (bs, 2H), 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 438.

40

【 0 5 1 8 】

(ステップ 2) : メチル 1' - シクロヘキシル - 6 - ジメチルアミノ - 1 H , 1' H - [4 , 5 '] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレート (109 b)

実施例 17、ステップ 4 に記載した手順に従って、化合物 (109 a) (169 mg、0.39 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル ; DCM / メタノール = 9 / 1) により精製して化合物 (109 b) (75 mg、0.18 mmol、46%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 418.

【 0 5 1 9 】

(ステップ 3) : 1' - シクロヘキシル - 6 - ジメチルアミノ - 1 H , 1' H - [4 , 5

50

’] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 109

実施例 72 に記載の手順に従って、化合物 (109b) (50 mg、0.11 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1 + 1% アンモニア) により精製して、実施例 109 (14.8 mg、0.04 mmol、31%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.36 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.74 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.83-1.93 (m, 4H), 2.08 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 4.42 (tt, J = 3.6/11.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.70 (bd, J = 4.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.6/8.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.69 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 12.38 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 403.

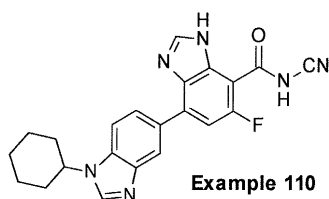
【0520】

10

[実施例 110 : 1' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ピベンズイミダゾリル - N - シアノ - 7 - カルボキサミドの合成]

【0521】

【化121】



Example 110

20

【0522】

実施例 80 に記載の手順に従って、実施例 56 (70 mg、0.185 mmol) を、シアナミド (12 mg、0.277 mmol) との反応により変換し、DCM/メタノールの混合物中で粉砕して、褐色の固体として実施例 110 (38 mg、0.094 mmol、51%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.22-1.38 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.82-1.96 (m, 4H), 2.04-2.14 (m, 2H), 4.40-4.50 (m, 1H), 7.70-7.88 (m, 1H), 8.12-8.20 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.55-8.70 (m, 2H), 9.08 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 403.

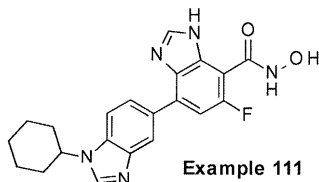
【0523】

30

[実施例 111 : 1' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ピベンズイミダゾリル - N - ヒドロキシ - 7 - カルボキサミドの合成]

【0524】

【化122】



Example 111

40

【0525】

(ステップ 1) : 1' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ピベンズイミダゾリル - N - ベンジルオキシ - 7 - カルボキサミド (111a)

実施例 80 に記載の手順に従って、実施例 56 (70 mg、0.185 mmol) を、O - ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (35 mg、0.222 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM/MeOH = 9/1 + 1% NH₃、7 M メタノール溶液) により精製して、ベージュ色の固体として、化合物 (111a) (32 mg、0.066 mmol、36%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 484.

【0526】

(ステップ 2) : 1' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ピ

50

ベンズイミダゾリル - N - ヒドロキシ - 7 - カルボキサミド、実施例 1 1 1

化合物 (1 1 1 a) (3 2 m g 、 0 . 0 6 6 m m o l) を M e O H (2 m L) および D C M (2 m L) の混合物に溶解した。P d / C 触媒 (2 1 m g 、 3 0 質量 %) を添加し、混合物を水素雰囲気下で一晩撹拌した。中間物を、P T F E フィルターで濾過し、濃縮した。残留物を D C M 中で粉砕し、ベージュ色の固体として実施例 1 1 1 (8 . 5 m g 、 0 . 0 2 1 m m o l 、 3 3 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.24-1.38 (m, 1H), 1.48-1.62 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 4H), 2.10-2.19 (m, 2H), 4.52-4.62 (m, 1H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.94-8.02 (m, 1H), 8.11 (bs, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.60 (bs, 1H), 8.95 (bs, 1H), 9.32 (bs, 1H), 11.11 (s, 1H), 12.88 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 394.

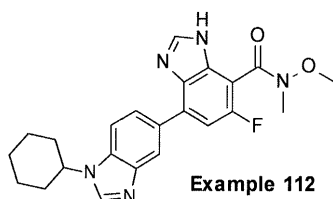
10

【 0 5 2 7 】

[実施例 1 1 2 : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ピベンズイミダゾリル - N - メトキシ - N - メチル - 7 - カルボキサミドの合成]

【 0 5 2 8 】

【 化 1 2 3 】



20

【 0 5 2 9 】

実施例 8 0 に記載の手順に従って、実施例 5 6 (2 0 0 m g 、 0 . 5 3 m m o l) を、O , N - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (7 7 m g 、 0 . 7 9 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) で精製して、褐色の固体として実施例 1 1 2 (1 1 5 m g 、 0 . 2 7 m m o l 、 5 2 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.22-1.60 (m, 3H), 1.76-1.92 (m, 3H), 1.94-2.06 (m, 2H), 2.16-2.30 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.16-4.30 (m, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.87 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.23 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 422.

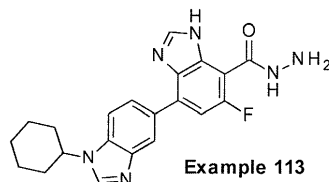
30

【 0 5 3 0 】

[実施例 1 1 3 : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシルヒドラジドの合成]

【 0 5 3 1 】

【 化 1 2 4 】



40

【 0 5 3 2 】

(ステップ 1) : ベンジル N ' - (1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボニル) - ヒドラジンカルボキシレート (1 1 3 a)

実施例 8 0 に記載の手順に従って、実施例 5 6 (7 0 m g 、 0 . 1 8 5 m m o l) を、ベンジルヒドラジンカルボキシレート (4 6 m g 、 0 . 2 7 7 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 1 % N H ₃ 、 7 M メタ

50

ノール溶液)によって精製して、ベージュ色の固体として、化合物(113a)(47mg、0.089mmol、49%)を得た。MS m/z ($[M+H]^+$) 527.

【0533】

(ステップ2): 1'-シクロヘキシル-6-フルオロ-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキシヒドラジド、実施例113

実施例111、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(113a)(47mg、0.089mmol)を変換し、さらに精製せずに、ベージュ色の固体として、実施例113(9mg、0.023mmol、27%)を得た。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.38-1.50 (m, 1H), 1.61-1.74 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 1H), 1.91-2.08 (m, 4H), 2.30-2.37 (m, 2H), 4.64-4.73 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 8.06-8.10 (m, 2H), 8.37-8.41 (m, 2H), 9.25 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 393.

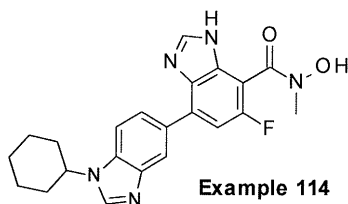
10

【0534】

[実施例114: 1'-シクロヘキシル-6-フルオロ-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-N-ヒドロキシ-N-メチル-7-カルボキシルアミドの合成]

【0535】

【化125】



20

【0536】

(ステップ1): 2-{[(ベンジルオキシ)カルバモイル]オキシ}-2-メチルピロリジン(114a)

O-ベンジル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(300mg、1.89mmol)をDCM(5mL)に溶解した。トリエチルアミン(1.05mL、7.56mmol)、DMA P(触媒量)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(617mg、2.83mmol)を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。水およびDCMを加えた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH = 99/1)で精製し、化合物(114a)(210mg、0.94mmol、50%)を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.48 (s, 9H), 4.86 (s, 2H), 7.07 (bs, 1H), 7.33-7.42 (m, 5H).

30

【0537】

(ステップ2): N-メチル-2-{[(ベンジルオキシ)カルバモイル]オキシ}-2-メチルピロリジン(114b)

化合物(114a)(210mg、0.94mmol)をDMF(2mL)に溶解した。水素化ナトリウム(鉱油中60%、42mg、1.04mmol)を加え、混合物を室温で30分間撹拌した。ヨードメタン(146mg、1.04mmol)を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。水およびブラインを加えた。中間物をEtOAcで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を分取TLC(シリカゲル; シクロヘキサン/酢酸エチル = 8/2)により精製して、黄色油状物として化合物(114b)(165mg、0.696mmol、75%)を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.49 (s, 9H), 3.05 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 7.31-7.43 (m, 5H).

40

【0538】

(ステップ3): O-ベンジル-N-メチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩(114c)

実施例62、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(114b)(160mg、0.675mmol)を変換し、さらに精製せずに、黄色固体として化合物(114c)(105mg、0.607mmol、91%)を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 2.97

50

(s, 3H), 5.30 (s, 2H), 7.36-7.40 (m, 3H), 7.41-7.46 (m, 2H).

【0539】

(ステップ4): 1'-シクロヘキシル-6-フルオロ-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-N-ベンジルオキシ-N-メチル-7-カルボキサミド(114d)

実施例80に記載の手順に従って、実施例56(70mg、0.185mmol)を、化合物(114c)(39mg、0.222mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1)で精製して、化合物(114d)(44mg、0.088mmol、49%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 498.

【0540】

(ステップ5): 1'-シクロヘキシル-6-フルオロ-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-N-ヒドロキシ-N-メチル-7-カルボキシルアミド、実施例114

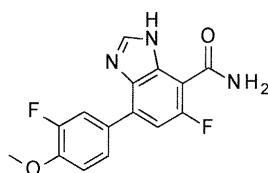
実施例111、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(114d)(44mg、0.088mmol)を変換し、DCM中で粉砕して、白色の固体として実施例114(13mg、0.032mmol、37%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.38 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 4H), 2.04-2.13 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.37-4.48 (m, 1H), 7.33 (bs, 1H), 7.72-7.81 (m, 1H), 8.00 (bs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.48 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 408.

【0541】

[実施例115: 5-フルオロ-7-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

【0542】

【化126】



Example 115

【0543】

(ステップ1): 7-ブロモ-5-フルオロ-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド(115a)

密封したバイアル管中、化合物(51c)(250mg、0.91mmol)およびアンモニア溶液(7Mメタノール、4mL、28mmol)を投入した。反応物を46時間90℃で撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、白色の固体が沈殿した。固体を濾過により単離し、メタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して化合物(115a)(220mg、0.85mmol、94%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 259.

【0544】

(ステップ2): 5-フルオロ-7-(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、実施例115

3-フルオロ-4-メトキシベンゼンボロン酸(66mg、0.38mmol)、化合物(115a)(100mg、0.38mmol)及び炭酸カリウム(157mg、1.14mmol)の1,4-ジオキサン(3.8mL)/水(0.8mL)溶液を10分間アルゴン下で脱気した。次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)触媒(88mg、0.076mmol)を添加した。120℃で16時間後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。粗生成物をDCM/メタノール(1/1)溶液中で粉砕し、実施例115(27.4mg、0.09mmol、24%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.92 (s, 3H), 7.31 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45-7.

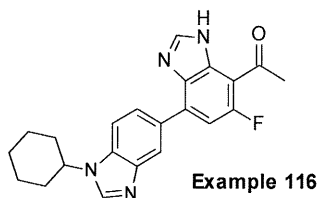
49 (m, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.86 (bs, 1H), 8.08 (bs, 1H), 8.26 (bs, 2H), 12.69 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 304.

【0545】

[実施例116: 1-(1'-シクロヘキシル-6-フルオロ-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-イル)-エタノンの合成]

【0546】

【化127】



10

【0547】

実施例112 (105 mg、0.25 mmol)をTHF (1 mL)に溶解した。0、アルゴン下、メチルマグネシウムブロミド (Et₂O中3 M、0.4 mL、1.24 mmol) 溶液を加えた。混合物を0で2時間、次いで室温で一晩撹拌した。中間物に、塩化アンモニウム溶液を添加して反応をとめた。中間物をEtOAcで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取TLC (シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1) によって精製した。所望の生成物を含む画分をMeOH中で粉砕し、白色固体として実施例116 (55 mg、0.14 mmol、59%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.34 (qt, J = 12.7/3.5 Hz, 1H), 1.54 (qt, J = 13.0/3.1 Hz, 2H), 1.77-1.92 (m, 3H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.22-2.31 (m, 2H), 2.79 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 4.24 (tt, J = 11.9/3.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.13-8.18 (m, 2H), 8.36 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 11.28 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 377.

20

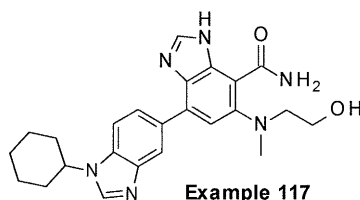
【0548】

[実施例117: 1'-シクロヘキシル-6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

30

【0549】

【化128】



40

【0550】

(ステップ1): メチル 2-アミノ-4-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-3-ニトロベンゾエート (117a)

実施例29、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(106a) (200 mg、0.48 mmol)を、2-メチルアミノ-エタノール (47 μL、0.58 mmol)との反応により変換し、分取TLC (シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1) によって精製して、オレンジ色の固体として化合物(117a) (226 mg、0.48 mmol、99%)を得た。MS m/z ($[M+H]^+$) 468.

【0551】

50

(ステップ2) : 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - メチル - 1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 - オキサ - 1 , 3 , 6 - トリアザ - シクロヘプタ [e] インデン - 10 - オン (117 b)

実施例 17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物 (117 a) (226 mg、0.48 mmol) を変換し、さらに精製せずに、黄色の油状物として化合物 (117 b) (201 mg、0.48 mmol、100%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 416.

【0552】

(ステップ3) : 1' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 117

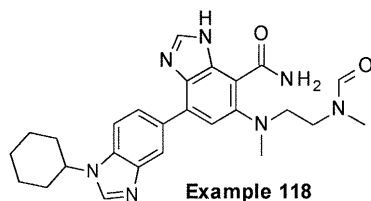
実施例 72 に記載の手順に従って、化合物 (117 b) (100 mg、0.24 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル ; DCM / メタノール = 9 / 1 + 1% アンモニア) により精製して、実施例 117 (23 mg、0.05 mmol、22%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.23-1.37 (m, 1H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.74 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.82-1.94 (m, 4H), 2.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.17 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.57 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 4.37-4.45 (m, 1H), 4.75 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.61 (bd, J = 3.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4/1.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.92 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 12.40 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 433.

【0553】

[実施例 118 : 1' - シクロヘキシル - 6 - { [2 - (ホルミル - メチル - アミノ) - エチル] - メチル - アミノ } - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

【0554】

【化129】



【0555】

(ステップ1) : メチル 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - [メチル - (2 - メチルアミノ - エチル) - アミノ] - 3 - ニトロ - ベンゾエート (118 a)

実施例 29、ステップ3に記載された手順に従って、化合物 (106 a) (200 mg、0.48 mmol) を、N, N' - ジメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミン (63 μL、0.58 mmol) との反応により変換し、ジエチルエーテル中で粉砕して、オレンジ色の固体として化合物 (118 a) (233 mg、0.48 mmol、100%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 481.

【0556】

(ステップ2) : メチル 1' - シクロヘキシル - 6 - { [2 - (ホルミル - メチル - アミノ) - エチル] - メチル - アミノ } - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレート (118 b)

実施例 17、ステップ4に記載された手順に従って、化合物 (118 a) (233 mg、0.48 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル ; DCM / メタノール = 9 / 1) により精製して、化合物 (118 b) (80 mg、0.16 mmol、33%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 489.

【0557】

10

20

30

40

50

(ステップ3) : 1'-シクロヘキシル-6-{[2-(ホルミル-メチル-アミノ)-エチル]-メチル-アミノ}-1H,1'-H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミド、実施例118

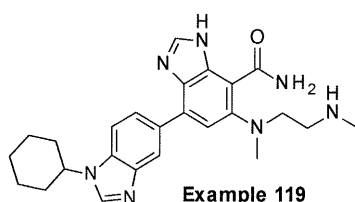
実施例72に記載の手順に従って、化合物(118b)(80mg、0.16mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル;DCM/メタノール=9/1+1%アンモニア)により精製して、実施例118(39mg、0.08mmol、50%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.37-1.47 (m, 1H), 1.58-1.69 (m, 2H), 1.84 (bd, J = 12.0 Hz, 1H), 1.91-1.95 (m, 1H), 1.97-2.02 (m, 3H), 2.24 (bd, J = 10.8 Hz, 2H), 2.84 and 2.87 (2s, 3H), 2.88 and 2.97 (2s, 3H), 3.36 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 7.53 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 and 8.04 (2s, 1H), 7.92 (bd, J = 8.8 Hz, 1H), 8.21 (bd, J = 3.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 474.

【0558】

[実施例119: 1'-シクロヘキシル-6-[メチル-(2-メチルアミノ-エチル)-アミノ]-1H,1'-H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

【0559】

【化130】



【0560】

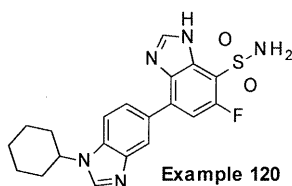
実施例118(28mg、0.06mmol)1のメタノール(1mL)溶液と、1Nの水酸化ナトリウム溶液(1mL)を、80℃で5時間加熱した。溶液を蒸発させた。残留物をDCMで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。残留物を分取TLC(シリカゲル;DCM/メタノール=85/15+5%アンモニア)により精製し、実施例119(13mg、0.03mmol、50%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.29-1.40 (m, 1H), 1.49-1.59 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 3H), 2.00 (bd, J = 13.6 Hz, 2H), 2.26 (bd, J = 10.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.82 (bs, 5H), 3.29 (bs, 2H), 4.24 (tt, J = 4.0/12.0 Hz, 1H), 5.84 (bs, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.56 (bd, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.14 (bs, 2H), 8.24 (s, 1H), 10.60 (bs, 1H), 11.55 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 446.

【0561】

[実施例120: 1'-シクロヘキシル-6-フルオロ-1H,1'-H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-スルホンアミドの合成]

【0562】

【化131】



【0563】

(ステップ1): 7-ブロモ-5-フルオロ-3H-ベンズイミダゾール-4-スルホニルクロリド(120a)

10

20

30

40

50

4 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール (3 0 0 m g 、 1 . 3 9 m m o l) を塩化チオニル (0 . 7 5 m L) に溶解した。クロロスルホン酸 (1 . 2 5 m L) を加え、混合物を 3 時間 3 0 分間、9 0 ° で撹拌した。粗化合物 (1 2 0 a) を、さらに精製することなく次のステップで使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 313/315.

【 0 5 6 4 】

(ステップ 2) : 7 - ブロモ - 5 - フルオロ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - スルホンアミド (1 2 0 b)

0 ° で、粗化合物 (1 2 0 a) (1 . 3 9 m m o l) を含む溶液に、水酸化アンモニウム (2 8 - 3 0 % 、 6 m L) およびアセトン (3 m L) 混合物をゆっくりと加えた。中間物を 1 0 分間 0 ° で撹拌し、ついで 1 0 分間室温で撹拌した。濃縮後、水を添加し、中間物に 1 N の H C l を加えて p H 4 - 5 に酸性化した。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体として化合物 (1 2 0 b) (1 7 8 m g 、 0 . 6 0 m m o l 、 4 4 % 、 2 工程) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 294/296.

10

【 0 5 6 5 】

(ステップ 3) : t e r t - ブチル (7 - ブロモ - 5 - フルオロ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - スルホニル) カルバメート (1 2 0 c)

化合物 (1 2 0 b) (1 7 8 m g 、 0 . 6 0 m m o l) を D C M (5 m L) に溶解した。トリエチルアミン (0 . 2 5 m L 、 1 . 8 1 m m o l) 、 D M A P (触媒量) およびジ - t e r t - ブチルジカーボネート (1 9 8 m g 、 0 . 9 0 8 m m o l) を加えた。混合物を室温で 2 時間撹拌した。水および D C M を加えた。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) により精製して、化合物 (1 2 0 c) (1 5 6 m g 、 0 . 3 9 m m o l 、 6 6 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 1.10 (s, 9H), 7.24 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 11.12 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 394/396.

20

【 0 5 6 6 】

(ステップ 4) : t e r t - ブチル (1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ピベンズイミダゾリル - 7 - スルホニル) カルバメート (1 2 0 d)

実施例 2 9 、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (1 2 0 c) (1 5 0 m g 、 0 . 3 8 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 0 . 5 % N H ₃ 、 7 M メタノール溶液) により精製して、ベージュ色の固体として化合物 (1 2 0 d) (3 9 m g 、 0 . 0 7 6 m m o l 、 2 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, D M S O - d ₆) 1.15 (s, 9H), 1.28-1.39 (m, 1H), 1.47-1.60 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 4H), 2.06-2.13 (m, 2H), 4.38-4.48 (m, 1H), 7.38-7.50 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02-8.09 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 12.17 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 514.

30

【 0 5 6 7 】

(ステップ 5) : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ピベンズイミダゾリル - 7 - スルホンアミド、実施例 1 2 0

化合物 (1 2 0 d) (3 9 m g 、 0 . 0 7 6 m m o l) を D C M (2 . 5 m L) に溶解した。0 ° で、T F A (0 . 5 m L) 中を添加し、混合物を室温で 2 時間撹拌した。濃縮後、残留物を M e O H 中で粉砕した。得られた固体を濾過し真空下で乾燥させて、白色の固体として実施例 1 2 0 (2 0 m g 、 0 . 0 4 8 m m o l 、 6 9 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, D M S O - d ₆) 1.26-1.38 (m, 1H), 1.48-1.64 (m, 2H), 1.72-1.81 (m, 1H), 1.84-1.98 (m, 4H), 2.14-2.24 (m, 2H), 4.59-4.70 (m, 1H), 7.67 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 8.07-8.14 (m, 1H), 8.21-8.27 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 12.45 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 414.

40

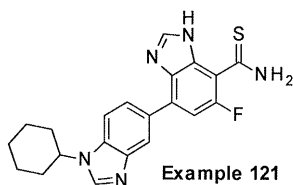
【 0 5 6 8 】

[実施例 1 2 1 : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ピベンズイミダゾリル - 7 - チオカルボキサミドの合成]

【 0 5 6 9 】

50

【化 1 3 2】



【0 5 7 0】

実施例 57 (100 mg、0.278 mmol) および五硫化リン (618 mg、1.39 mmol) の EtOH (3 mL) 溶液を一晚還流した。濃縮後、残留物を分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 9 / 1) によって精製した。所望の生成物を含有する画分を DCM で再結晶化し、淡黄色固体として実施例 121 (10 mg、0.025 mmol、10%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.39 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 4H), 2.05-2.12 (m, 2H), 4.38-4.48 (m, 1H), 7.41 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.78 (bs, 1H), 10.29 (bs, 1H), 12.59 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 394.

10

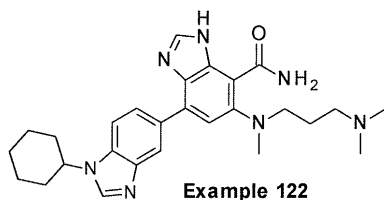
【0 5 7 1】

[実施例 122 : 1'-シクロヘキシル - 6 - [(3 - ジメチルアミノ - プロピル) - メチル - アミノ] - 1H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

20

【0 5 7 2】

【化 1 3 3】



30

【0 5 7 3】

(ステップ 1) : メチル 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - [(3 - ジメチルアミノ - プロピル) - メチル - アミノ] - 3 - ニトロ - ベンゾエート (122 a)

実施例 29、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (106 a) (200 mg、0.48 mmol) を、N, N' - ジメチル - プロパン - 1, 3 - ジアミン (75 μL、0.51 mmol) との反応により変換し、オレンジ色の固体として化合物 (122 a) (244 mg、0.48 mmol、99%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 509.

40

【0 5 7 4】

(ステップ 2) : メチル 1' - シクロヘキシル - 6 - [(3 - ジメチルアミノ - プロピル) - メチル - アミノ] - 1H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレート (122 b)

実施例 17、ステップ 4 に記載された手順に従って、化合物 (122 a) (244 mg、0.48 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 1% アンモニア) により精製して、黄色固体として化合物 (122 b) (96 mg、0.20 mmol、41%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.38 (m, 1H), 1.48-1.55 (m, 2H), 1.63-1.77 (m, 3H), 1.84-1.94 (m, 4H), 2.03-2.14 (m, 8H), 2.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 3.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.36-4.46 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 1.6/8.8 Hz,

50

1H), 8.12 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 12.17 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 489.

【0575】

(ステップ3): 1'-シクロヘキシル-6-[(3-ジメチルアミノ-プロピル)-メチル-アミノ]-1H, 1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキサミド、実施例122

実施例72に記載の手順に従って、化合物(122b)(93mg、0.19mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1+2%アンモニア)により精製して、実施例122(35mg、0.07mmol、39%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.36 (m, 1H), 1.48-1.63 (m, 4H), 1.74 (bd, J = 12.0 Hz, 1H), 1.84-1.94 (m, 4H), 2.07-2.10 (m, 8H), 2.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.42 (tt, J = 4.0/11.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.72 (bd, J = 4.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.6/8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 12.44 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 474.

10

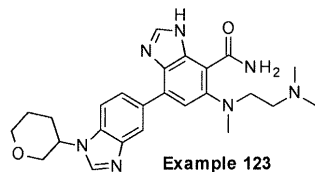
【0576】

[実施例123: 6-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-1'-(テトラヒドロ-ピラン-3-イル)-1H, 1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

【0577】

20

【化134】



【0578】

(ステップ1): (4-ブロモ-2-ニトロ-フェニル)-(テトラヒドロ-ピラン-3-イル)-アミン(123a)

実施例52、ステップ5に記載された手順に従って、4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロ-ベンゼン(1.5g、6.82mmol)を、テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン(0.828g、8.18mmol)との反応により変換し、さらに精製せずに、オレンジ色の固体として化合物(123a)(2.1g、6.82mmol、100%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 301/303.

30

【0579】

(ステップ2): 4-ブロモ-N^{*}1^{*}-(テトラヒドロ-ピラン-3-イル)-ベンゼン-1,2-ジアミン(123b)

化合物(123a)(2.1g、6.82mmol)の、塩化アンモニウム(3.65g、68.20mmol)を含むエタノール/水(2:1)の混合物(52mL)溶液を60℃にして、どの試薬も完全に溶解させると、鉄(1.14g、20.46mmol)を添加した。混合物を2時間90℃で加熱した。冷却後、溶液をセライトで濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、褐色がかった油状物として、化合物(123b)(1.86g、6.82mmol、100%)を得て、これを、さらに精製することなく次の工程に使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 271/273.

40

【0580】

(ステップ3): 5-ブロモ-1-(テトラヒドロ-ピラン-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール(123c)

化合物(123b)(1.86g、6.82mmol)のトルエン(45mL)混合物中に、窒素雰囲気下でオルトギ酸トリメチル(1.12mL、1.023mmol)およ

50

び p - トルエンスルホン酸一水和物 (26 mg、0.136 mmol) を加えた。得られた溶液を 2 時間還流した。混合物を冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で洗浄した。合わせた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; DCM / MeOH = 98 / 2 95 / 5) により精製し、褐色油状物として化合物 (123c) (1.92 g、6.82 mmol、100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.71-1.89 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.83-3.93 (m, 2H), 4.11-4.15 (m, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.8/8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 281/283.

10

【0581】

(ステップ4) : 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル) - 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 - ベンズイミダゾール (123d)

化合物 (123c) (1.92 g、6.82 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (2.6 g、10.24 mmol) および酢酸カリウム (2.01 g、20.49 mmol) の乾燥 1, 4 - ジオキサン (45 mL) 溶液を 10 分間アルゴン下で脱気した。Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ 触媒 (279 mg、0.34 mmol) を添加し、反応混合物を一晩 85 ° で撹拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で洗浄した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシクロヘキサン中で粉砕し、濾過して褐色固体として化合物 (123d) (1.76 g、78%) を得て、さらに精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.37 (s, 12H), 1.73-1.89 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.89-3.94 (m, 1H), 4.12-4.16 (m, 1H), 4.41-4.47 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 0.9/8.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.29 (bt, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 329.

20

【0582】

(ステップ5) : メチル 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 3 - ニトロ - 4 - [1 - (テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - ベンゾエート (123e)

30

実施例 115、ステップ2に記載の手順に従って、化合物 (51b) (350 mg、1.19 mmol) を、化合物 (123d) (412 mg、1.25 mmol) との反応により変換し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; DCM / MeOH = 98 / 2) で精製して、ベージュ色の固体として化合物 (123e) (381 mg、0.92 mmol、77%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.80-1.84 (m, 2H), 2.16-2.20 (m, 1H), 2.26-2.30 (m, 1H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.14-4.18 (m, 1H), 4.42-4.46 (m, 1H), 6.46 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.21 (bs, 2H), 7.22 (dd, J = 1.6/8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 415.

40

【0583】

(ステップ6) : メチル 2 - アミノ - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 - ニトロ - 4 - [1 - (テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - ベンゾエート (123f)

実施例 29、ステップ3に記載された手順に従って、化合物 (123e) (375 mg、0.90 mmol) を、N, N, N' - トリメチルエチレンジアミン (127 μL、0.99 mmol) との反応により変換し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; DCM / MeOH = 95 / 5) で精製して、オレンジ色の固体として化合物 (123f) (318 mg、0.64 mmol、71%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.80 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H)

50

), 3.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.87-3.91 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.14-4.18 (m, 1H), 4.42-4.46 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.18 (dd, $J = 1.6/8.4$ Hz, 1H), 7.32 (bs, 2H), 7.38 (dd, $J = 0.5/8.4$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 0.5/1.6$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 497.

【0584】

(ステップ7): メチル 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1' - (テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル) - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレート (123 g)

実施例 17、ステップ 4 に記載した手順に従って、化合物 (123 f) (318 mg、0.64 mmol) を変換し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; DCM / MeOH = 94 / 6 → 92 / 8) により精製して、オレンジ色の固体として化合物 (123 g) (229 mg、4.80 mmol、76%) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.80-1.84 (m, 2H), 2.21-2.25 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.72-3.76 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.16-4.20 (m, 1H), 4.46-4.50 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.14 (bd, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.27 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 477.

10

【0585】

(ステップ8): 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1' - (テトラヒドロ - ピラン - 3 - イル) - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 123

20

実施例 72 に記載の手順に従って、化合物 (123 g) (102 mg、0.214 mmol) を変換し、フラッシュ分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 2% アンモニア) により精製して、ベージュ色の固体として、実施例 123 (47.8 mg、0.103 mmol、48%) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.80-1.84 (m, 2H), 2.22-2.26 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.50 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.24 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.72-3.76 (m, 1H), 4.88-4.92 (m, 2H), 4.15-4.19 (m, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 5.80 (bs, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.19 (dd, $J = 1.4/8.5$ Hz, 1H), 8.25 (m, 2H). MS m/z ($[M+H]^+$) 462.

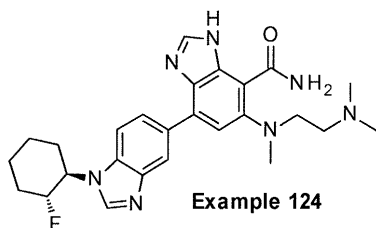
30

【0586】

[実施例 124: 1' - ((1R, 2R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル) - 6 - [メチル - (2 - メチルアミノ - エチル) - アミノ] - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

【0587】

【化135】



40

【0588】

(ステップ1): (4 - ブロモ - 2 - ニトロ - フェニル) - ((1R, 2R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル) - アミン (124 a)

実施例 52、ステップ 5 に記載された手順に従って、4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - ニトロ - ベンゼン (1.5 g、6.82 mmol) を、(1R, 2R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシルアミン (0.639 g、5.45 mmol) との反応により変換し、さらに精製することなく、オレンジ色の油状物として化合物 (124 a) (1.61 g、4.55 mmol、100%) を得た。MS m/z ($[M+H]^+$) 317/319.

50

【0589】

(ステップ2): 4 - ブロモ - ((1 R , 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル) - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (1 2 4 b)

実施例 1 2 3、ステップ2に記載された手順に従って、化合物 (1 2 4 a) (1 . 6 1 g、4 . 5 5 m m o l) を、褐色がかった油状物として、化合物 (1 2 4 b) (1 . 2 7 g、4 . 4 2 m m o l、9 7 %) に変換し、さらに精製せずに次のステップで使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 287/289.

【0590】

(ステップ3): 5 - ブロモ - 1 - ((1 R , 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル) - 1 H - ベンズイミダゾール (1 2 4 c)

実施例 1 2 3、ステップ3に記載された手順に従って、化合物 (1 2 4 b) (1 . 2 7 g、4 . 4 2 m m o l) を変換し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル; D C M / M e O H = 9 8 / 2 9 5 / 5) で精製して、褐色の油状物として化合物 (1 2 4 c) (1 . 1 4 g、3 . 8 4 m m o l、8 4 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.43-1.51 (m, 2H), 1.62-1.75 (m, 1H), 1.91-2.03 (m, 3H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 1H), 4.20-4.29 (m, 1H), 4.62-4.81 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 1.8/8.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 297/299.

【0591】

(ステップ4): 1 - ((1 R , 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル) - 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 H - ベンズイミダゾール (1 2 4 d)

実施例 1 2 3、ステップ4に記載された手順に従って、化合物 (1 2 4 c) (1 . 1 4 g、3 . 8 3 m m o l) を変換し、シクロヘキサン中で粉碎した後、褐色固体として化合物 (1 2 4 d) (1 . 0 9 g、3 . 1 8 m m o l、8 3 %) を得て、これを、さらに精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.37 (s, 12H), 1.44-1.53 (m, 2H), 1.63-1.76 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 3H), 2.21-2.29 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 4.25-4.33 (m, 1H), 4.68-4.87 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 0.9/8.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.29 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 345.

【0592】

(ステップ5): メチル 2 - アミノ - 4 - ブロモ - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 - ニトロ - ベンゾエート (1 2 4 e)

化合物 (5 1 b) (2 . 2 4 g、7 . 6 4 m m o l) を窒素雰囲気下で無水アセトニトリル (6 . 8 m L) に溶解した。反応混合物を - 4 5 に冷却した。D I P E A (2 . 0 m L、1 1 . 4 7 m m o l) 及び N , N , N ' - トリメチルエチレンジアミン (9 8 9 μ L、7 . 6 4 m m o l) をゆっくりと添加し、混合物を1時間、- 4 5 で攪拌した。N , N , N ' - トリメチルエチレンジアミン (1 9 8 μ L、1 . 5 3 m m o l) を再度添加し、混合物をさらに1時間攪拌した。水を加え、有機相を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、さらに精製することなくオレンジ色の油状物として、化合物 (1 2 4 e) (2 . 8 7 g、7 . 6 4 m m o l、1 0 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.24 (s, 6H), 2.50 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.37 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.57 (s, 1H), 7.12 (bs, 2H). MS m/z ([M+H]⁺) 375/377.

【0593】

(ステップ6): メチル 7 - ブロモ - 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレート (1 2 4 f)

実施例 1 7、ステップ4に記載した手順に従って、化合物 (1 2 4 e) (2 . 8 7 g、7 . 6 4 m m o l) を変換し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; D C M / M e O H = 9 / 1 + 1 % アンモニア) により精製して、黄色の油状物として化合物 (1 2 4 f) (2 . 1 0 g、5 . 9 1 m m o l、7 7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

) 2.23 (s, 6H), 2.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.99 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 355/357.

【0594】

(ステップ7): 7-ブロモ-5-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド(124g)

実施例115、ステップ1に記載の手順に従って、化合物(124f)(2.07g、5.83mmol)を変換し、さらに精製することなく、ベージュ色の固体として化合物(124g)(1.98g、5.83mmol、100%)を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 2.21 (s, 6H), 2.44 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 3.14 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.73 (bs, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.14 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 340/342.

10

【0595】

(ステップ8): 1'-(1R, 2R)-2-フルオロ-シクロヘキシル)-6-[メチル-(2-メチルアミノ-エチル)-アミノ]-1H, 1'H-[4, 5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミド、実施例124

実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(124g)(102mg、0.214mmol)を、化合物(124d)(101mg、0.29mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH = 9/1 + 1%アンモニア)による精製後、透明な褐色の固体として実施例124(66.7mg、0.14mmol、48%)を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.49-2.38 (m, 8H), 2.22 (s, 6H), 2.47 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.77, 4.89 (m, 1H), 5.78 (bs, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 1.3/8.5$ Hz, 1H), 8.26 (bd, $J = 1.3$ Hz, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 478.

20

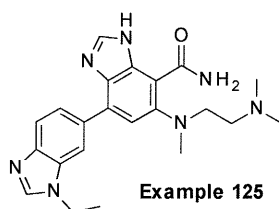
【0596】

[実施例125: 6-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-3'-エチル-1H, 3'H-[4, 5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

【0597】

【化136】

30



【0598】

(ステップ1): 5-ブロモ-N-エチル-2-ニトロアニリン(125a)

実施例29、ステップ3に記載された手順に従って、4-ブロモ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン(220mg、1mmol)を、エチルアミン塩酸塩(82mg、1mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM)により精製して、化合物(125a)(244mg、1mmol、100%)を得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.36-3.40 (m, 2H), 6.82 (dd, $J = 9.1/2.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.12 (bs, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 245/247.

40

【0599】

(ステップ2): 5-ブロモ-1-N-エチルベンゼン-1, 2-ジアミン(125b)

実施例123、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(125a)(244mg、1mmol)を変換し、さらに精製することなく、粗化合物(125b)を得た。MS m/z

50

([M+H]⁺) 215/217.

【0600】

(ステップ3) : 6 - ブロモ - 1 - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール (125c)

窒素雰囲気下、粗化合物 (125b) のトルエン (4 mL) 混合物に、オルトギ酸トリメチル (0.12 mL、1.1 mmol) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (1 mg、0.005 mmol) を加えた。得られた溶液を1時間還流した。混合物を冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を重炭酸ナトリウムの飽和溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を酢酸エチル中で粉碎し、濾過して化合物 (125c) (175 mg、0.78 mmol、78%、2工程) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.40 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 4.29 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 8.6/1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 225/227.

10

【0601】

(ステップ4) : 1 - エチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール (125d)

実施例123、ステップ4に記載された手順に従って、化合物 (125c) (175 mg、0.78 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5) によって精製して、化合物 (125d) (57 mg、0.21 mmol、27%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.33 (s, 12H), 1.42 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 4.34 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 8.1/1.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.31 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 273.

20

【0602】

(ステップ5) : 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3' - エチル - 1 H, 3' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例125

実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物 (124g) (72 mg、0.21 mmol) を、化合物 (125d) (57 mg、0.21 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 9 / 1 + 1% アンモニア) で精製して、実施例125 (27 mg、0.067 mmol、32%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.48 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.40 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.34 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.58 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.5/1.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 10.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 12.41 (s, 1H). MS m/z ([M-H]⁺) 406.

30

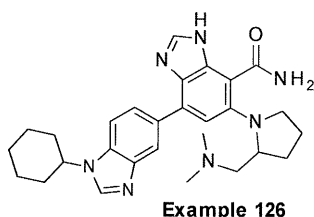
【0603】

[実施例126 : 1' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ジメチルアミノメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

【0604】

【化137】

40



【0605】

(ステップ1) : メチル 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - (2 - ジメチルアミノメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ニ

50

トロ - ベンゾエート (1 2 6 a)

実施例 2 9、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 0 6 a) (2 0 0 m g、0 . 4 8 m m o l) を、ジメチル - ピロリジン - 2 - イルメチル - アミン (1 4 5 m g、1 . 1 3 m m o l) との反応により変換し、化合物 (1 2 6 a) (2 5 2 m g、0 . 4 8 m m o l、1 0 0 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 521.

【 0 6 0 6 】

(ステップ 2) : メチル 1 ' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ジメチルアミノメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレート (1 2 6 b)

実施例 1 7、ステップ 4 に記載された手順に従って、化合物 (1 2 6 a) (2 5 2 m g、0 . 4 8 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 1 % アンモニア) で精製して、化合物 (1 2 6 b) (2 4 3 m g、0 . 4 8 m m o l、1 0 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.09-1.35 (m, 1H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 3H), 1.82-1.93 (m, 4H), 2.08 (bd, J = 9.2 Hz, 2H), 2.23 (m, 6H), 2.76 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.12-4.14 (m, 1H), 4.41 (tt, J = 3.2/12.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (bd, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.41 (bs, 1H), 11.96 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 501.

【 0 6 0 7 】

(ステップ 3) : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ジメチルアミノメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 1 2 6

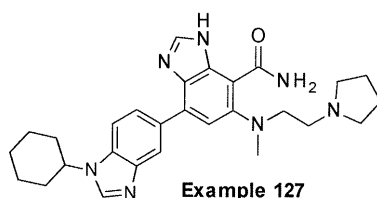
実施例 7 2 に記載の手順に従って、化合物 (1 2 6 b) (2 4 3 m g、0 . 4 8 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 1 % アンモニア) により精製して、実施例 1 2 6 (4 6 m g、0 . 0 9 m m o l、1 9 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.27-1.37 (m, 1H), 1.53 (q, J = 12.8 Hz, 2H), 1.70-1.77 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 6H), 2.08 (bs, 8H), 2.22-2.30 (m, 3H), 2.93 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.40-3.45 (m, 1H), 3.87 (quin, J = 6.4 Hz, 1H), 4.42 (tt, J = 11.6/4.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.60 (bs, J = 3.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.4/1.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 12.96 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 486.

【 0 6 0 8 】

[実施例 1 2 7 : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - [メチル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

【 0 6 0 9 】

【 化 1 3 8 】



【 0 6 1 0 】

(ステップ 1) : メチル 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - [メチル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 3 - ニトロ - ベンゾエート (1 2 7 a)

実施例 2 9、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 0 6 a) (1 0 0 m g、0 . 2 4 m m o l) を、メチル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミン (3 7 m g、0 . 2 9 m m o l) との反応により変換し、化合物 (1 2 7 a) (1 2 5 m g、

10

20

30

40

50

0.24 mmol、定量的)を得た。MS m/z ($[M+H]^+$) 521.

【0611】

(ステップ2): メチル 1'-シクロヘキシル-6-[メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミノ]-1H, 1'H-[4, 5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキシレート(127b)

実施例17、ステップ4に記載された手順に従って、化合物(127a)(125 mg、0.24 mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1+2%アンモニア)により精製して、化合物(127b)(85 mg、0.17 mmol、70%)を得た。MS m/z ($[M+H]^+$) 501.

【0612】

(ステップ3): 1'-シクロヘキシル-6-[メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミノ]-1H, 1'H-[4, 5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキサミド、実施例127

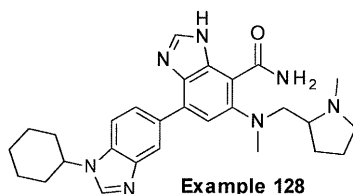
実施例115、ステップ1に記載の手順に従って、化合物(127b)(120 mg、0.24 mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1+2%アンモニア)により精製して、実施例127(20 mg、0.04 mmol、17%)を得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.26-1.36 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.63-1.69 (m, 4H), 1.74 (bd, J = 13.6 Hz, 1H), 1.84-1.93 (m, 4H), 2.08 (bd, J = 9.2 Hz, 2H), 2.40-2.42 (m, 4H), 2.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 3.24 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.42 (tt, J = 3.6/11.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.57 (bd, J = 3.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.6/8.8 Hz, 1H), 8.14 (bs, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 10.04 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 12.37 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 486.

【0613】

[実施例128: 1'-シクロヘキシル-6-[メチル-(1-メチル-ピロリジン-2-イルメチル)-アミノ]-1H, 1'H-[4, 5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

【0614】

【化139】



【0615】

(ステップ1): メチル 2-アミノ-4-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-6-[メチル-(1-メチル-ピロリジン-2-イルメチル)-アミノ]-3-ニトロ-ベンゾエート(128a)

実施例29、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(106a)(100 mg、0.24 mmol)をメチル-(1-メチル-ピロリジン-2-イルメチル)-アミン(37 mg、0.29 mmol)との反応により変換し、化合物(128a)(126 mg、0.24 mmol、100%)を得た。MS m/z ($[M+H]^+$) 521.

【0616】

(ステップ2): メチル 1'-シクロヘキシル-6-[メチル-(1-メチル-ピロリジン-2-イルメチル)-アミノ]-1H, 1'H-[4, 5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキシレート(128b)

実施例17、ステップ4に記載された手順に従って、化合物(128a)(126 mg、0.24 mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1+2%アンモニア)により精製して、化合物(128b)(107 mg、0.24 mmol、88%)を得た。MS m/z ($[M+H]^+$) 501.

【 0 6 1 7 】

(ステップ3) : 1'-シクロヘキシル-6-[メチル-(1-メチル-ピロリジン-2-イルメチル)-アミノ]-1H, 1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキサミド、実施例128

実施例115、ステップ1に記載の手順に従って、化合物(128b)(121mg、0.24mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル;DCM/メタノール=9/1+2%アンモニア)により精製して、実施例128(8mg、0.02mmol、7%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.30-1.37 (m, 1H), 1.47-1.62 (m, 5H), 1.73-1.76 (bd, J = 10.8 Hz, 1H), 1.87-1.91 (m, 5H), 2.03-2.10 (m, 3H), 2.19-2.24 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 2H), 3.45 (dd, J = 3.2/12.0 Hz, 1H), 4.42 (tt, J = 4.0/12.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.72 (bd, J = 4.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.6/8.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.98 (bd, J = 4.0 Hz, 1H), 12.44 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 486.

10

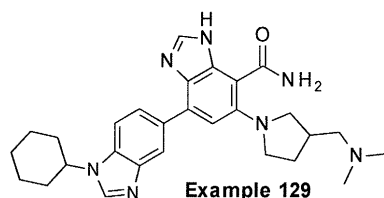
【 0 6 1 8 】

[実施例129: 1'-シクロヘキシル-6-(3-ジメチルアミノメチル-ピロリジン-1-イル)-1H, 1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

【 0 6 1 9 】

【 化 1 4 0 】

20



【 0 6 2 0 】

(ステップ1) : メチル2-アミノ-4-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-6-(3-ジメチルアミノメチル-ピロリジン-1-イル)-3-ニトロ-ベンゾエート(129a)

30

実施例29、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(106a)(100mg、0.24mmol)を、ジメチル-ピロリジン-3-イルメチル-アミン(37mg、0.29mmol)との反応により変換し、化合物(129a)(126mg、0.24mmol、100%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 521.

【 0 6 2 1 】

(ステップ2) : メチル1'-シクロヘキシル-6-(3-ジメチルアミノメチル-ピロリジン-1-イル)-1H, 1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキシレート(129b)

実施例17、ステップ4に記載された手順に従って、化合物(129a)(126mg、0.24mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル;DCM/メタノール=9/1+2%アンモニア)により精製して、化合物(129b)(74mg、0.15mmol、61%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 501.

40

【 0 6 2 2 】

(ステップ3) : 1'-シクロヘキシル-6-(3-ジメチルアミノメチル-ピロリジン-1-イル)-1H, 1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキサミド、実施例129

実施例115、ステップ1に記載の手順に従って、化合物(129b)(74mg、0.15mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル;DCM/メタノール=9/1+2%アンモニア)により精製して、実施例129(4.2mg、0.01mmol、6%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.32-1.36 (m, 1H), 1.52-1.56 (m, 2H), 1.69-1.

50

77 (m, 1H), 1.80-1.87 (m, 4H), 1.91-2.02 (m, 6H), 2.17-2.27 (m, 4H), 2.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.61 (sept, J = 7.7 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 6.8/9.6 Hz, 1H), 3.21-3.35 (m, 2H), 3.41 (dd, J = 7.6/9.6 Hz, 1H), 4.24 (tt, J = 3.6/12.0 Hz, 1H), 5.80 (bs, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 1.6/8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 10.13 (bs, 1H), 11.44 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 486.

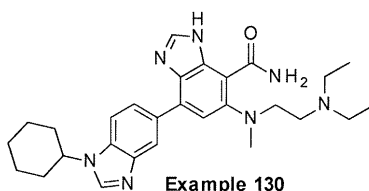
【 0 6 2 3 】

[実施例 130 : 1' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ジエチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾール - 7 - カルボキサミド の合成]

10

【 0 6 2 4 】

【 化 1 4 1 】



【 0 6 2 5 】

(ステップ 1) : 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - 安息香酸 (130 a)

20

実施例 42、ステップ 1 に記載の手順に従って、4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - 安息香酸 (10 g、42.19 mmol) を変換し、さらに精製することなく、白色の固体として、化合物 (130 a) (10.82 g、38.37 mmol、91%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 282/284.

【 0 6 2 6 】

(ステップ 2) : ベンジル 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - ベンゾエート (130 b)

化合物 (130 a) (5 g、17.73 mmol) の DCM (80 mL) 溶液に、N , N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (4.85 g、21.28 mmol) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (217 mg、1.77 mmol) を 0 で溶解した。次いでベンジルアルコール (2.2 mL、21.28 mmol) を添加し、混合物を室温で 18 時間 30 攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。オレンジ色の油をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル ; シクロヘキサン / DCM = 85 / 15 60 / 40) で精製し、白色固体として化合物 (130 b) (5.31 g、14.27 mmol、80%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.40 (s, 2H), 7.33-7.43 (m, 6H). MS m/z ([M-H]⁻) 368/370.

【 0 6 2 7 】

(ステップ 3) : ベンジル 2 - アミノ - 4 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - ニトロ - ベンゾエート (130 c)

実施例 51、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (130 b) (5.6 g、15.05 mmol) を変換し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル ; シクロヘキサン / DCM = 7 / 3 1 / 1) により精製して、黄色固体として化合物 (130 c) (5.05 g、13.68 mmol、91%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.38 (s, 2H), 6.73 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.09 (bs, 2H), 7.33-7.44 (m, 5H). MS m/z [M-H]⁻ 367/369.

40

【 0 6 2 8 】

(ステップ 4) : ベンジル 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - ニトロ - ベンゾエート (130 d)

実施例 115、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (130 c) (5.05 g、13.57 mmol) を、1 - シクロヘキシル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル -

50

[1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール (4 . 6 5 g 、 1 4 . 2 5 m m o l) との反応により変換し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / E t O A c = 9 / 1) で精製して、黄色の固体として、化合物 (1 3 0 d) (4 . 5 8 g 、 9 . 3 7 m m o l 、 6 9 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.30-1.36 (m, 1H), 1.48-1.53 (m, 2H), 1.76-1.86 (m, 3H), 2.00 (bd, J = 13.6 Hz, 2H), 2.22 (bd, J = 13.2 Hz, 2H), 4.20 (tt, J = 4.0/11.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 6.47 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.16-7.19 (m, 3H), 7.34-7.47 (m, 6H), 7.77 (dd, J = 0.4/1.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 489.

【 0 6 2 9 】

(ステップ 5) : ベンジル 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - [(2 - ジエチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 - ニトロベンゾエート (1 3 0 e)

実施例 2 9、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 3 0 d) (1 5 0 m g 、 0 . 3 1 m m o l) を、N, N - ジエチル - N' - メチル - エタン - 1 , 2 - ジアミン (3 4 μ L 、 0 . 3 7 m m o l) との反応により変換し、オレンジ色の固体として、化合物 (1 3 0 e) (1 8 4 m g 、 0 . 3 1 m m o l 、 1 0 0 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 599.

【 0 6 3 0 】

(ステップ 6) : ベンジル 1' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ジエチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレート (1 3 0 f)

実施例 1 7、ステップ 4 に記載した手順に従って、化合物 (1 3 0 e) (1 8 4 m g 、 0 . 3 1 m m o l) を変換し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 1 % アンモニア) で精製して、化合物 (1 3 0 f) (1 6 3 m g 、 0 . 2 8 m m o l 、 9 1 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 1.26-1.37 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.70-1.78 (1H), 1.84-1.93 (m, 4H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.38-2.50 (m, 5H), 2.55 (bs, 1H), 2.86 (bs, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 4.41 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 7.23 (bs, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.50 (bd, J = 7.4 Hz, 2H), 7.75 (bd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94-8.01 (m, 1H), 8.14 (bs, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.39 (bd, J = 10.8 Hz, 1H), 12.23 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 579.

【 0 6 3 1 】

(ステップ 7) : 1' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ジエチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 1 3 0

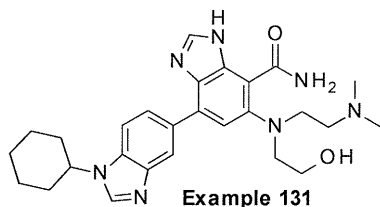
実施例 1 1 5、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (1 3 0 f) (1 6 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 1 % アンモニア) により精製して、実施例 1 3 0 (1 4 m g 、 0 . 0 3 m m o l 、 1 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.9 (bs, 6H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.47-1.57 (m, 2H), 1.74 (bd, J = 11.2 Hz, 1H), 1.83-1.94 (m, 4H), 2.08 (bd, J = 8.4 Hz, 2H), 2.48-2.54 (m, 6H under solvent), 2.73 (s, 3H), 3.21 (bs, 2H), 4.41 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.63 (bs, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.00 (bs, 1H), 12.38 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 488.

【 0 6 3 2 】

[実施例 1 3 1 : 1' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

【 0 6 3 3 】

【化 1 4 2】



【 0 6 3 4 】

(ステップ 1) : ベンジル 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミノ] - 3 - ニトロ - ベンゾエート (1 3 1 a)

実施例 29、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 3 0 d) (1 0 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l) を、2 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - エタノール (3 3 μ L 、 0 . 2 5 m m o l) との反応により変換し、化合物 (1 3 1 a) (1 2 3 m g 、 0 . 2 0 m m o l 、 1 0 0 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 601.

【 0 6 3 5 】

(ステップ 2) : ベンジル 1' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - (2 - ホルミルオキシ - エチル) - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレート (1 3 1 b)

実施例 17、ステップ 4 に記載された手順に従って、化合物 (1 3 1 a) (1 2 3 m g 、 0 . 2 0 m m o l) を変換し、DCM 中で粉砕して、化合物 (1 3 1 b) (1 1 9 m g 、 0 . 2 0 m m o l 、 1 0 0 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 609.

【 0 6 3 6 】

(ステップ 3) : 1' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 1 3 1

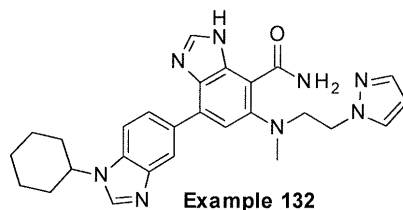
実施例 115、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (1 3 1 b) (1 1 9 m g 、 0 . 2 0 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 1 % アンモニア) により精製して実施例 1 3 1 (1 5 m g 、 0 . 0 3 m m o l 、 2 5 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.27-1.37 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.74 (bd, J = 12.0 Hz, 1H), 1.83-1.95 (m, 4H), 2.07 (bs, 1H), 2.12 (s, 6H), 2.36 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.27-3.29 (m, 2H), 3.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.42 (tt, J = 3.2/11.6 Hz, 1H), 4.68 (bs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.55 (bs, J = 4.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.6/8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.84 (bs, 1H), 12.36 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 490.

【 0 6 3 7 】

[実施例 1 3 2 : 1' - シクロヘキシル - 6 - [メチル - (2 - ピラゾール - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

【 0 6 3 8 】

【化 1 4 3】



【 0 6 3 9 】

(ステップ 1) : ベンジル 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダ

10

20

30

40

50

ゾール - 5 - イル) - 6 - [メチル - (2 - ピラゾール - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 3 - ニトロ - ベンゾエート (132a)

化合物 (130d) (150 mg、0.31 mmol)、メチル - (2 - ピラゾール - 1 - イル - エチル) - アミン (46 mg、0.37 mmol)、トリエチルアミン (428 μ L、2.46 mmol) および硫酸マグネシウムの DMSO (3 mL) 溶液を、40 で 48 時間撹拌した。反応混合物を PTFE で濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を水で洗浄し、DCM で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、化合物 (132a) (182 mg、0.31 mmol、100%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 594.

【0640】

(ステップ2): ベンジル 1' - シクロヘキシル - 6 - [メチル - (2 - ピラゾール - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 1H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレート (132b)

実施例 17、ステップ 4 に記載した手順に従って、化合物 (132a) (182 mg、0.31 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール 9 / 1 + 1% アンモニア) により精製して、化合物 (132b) (69 mg、0.12 mmol、39%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 574.

【0641】

(ステップ3): 1' - シクロヘキシル - 6 - [メチル - (2 - ピラゾール - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 1H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 132

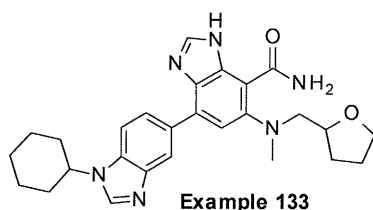
実施例 115、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (132b) (69 mg、0.12 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 1% アンモニア) により精製して、実施例 132 (11 mg、0.02 mmol、18%) を得た。¹H NMR (400, MHz DMSO-d₆) 1.27-1.37 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.74 (bd, J = 12.4 Hz, 1H), 1.84-1.93 (m, 4H), 2.09 (bs, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.59 (bs, 2H), 4.35 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 7.39 (bs, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.02 (bs, 1H), 12.39 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 483.

【0642】

[実施例 133: 1' - シクロヘキシル - 6 - [メチル - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 1H, 1' H - [4, 5'] ビスベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

【0643】

【化144】



【0644】

(ステップ1): ベンジル 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - [メチル - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 3 - ニトロ - ベンゾエート (133a)

実施例 29、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (130d) (100 mg、0.20 mmol) をメチル - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - アミン (28 mg、0.29 mmol) との反応により変換し、化合物 (133a) (122 mg、0.24 mmol、100%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 508.

【 0 6 4 5 】

(ステップ2) : 1' - シクロヘキシル - 6 - [メチル - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボン酸 (133b)

実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(133a) (122mg、0.24mmol)を変換し、DCM中で粉砕して、化合物(133b) (79mg、0.17mmol、70%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 474.

【 0 6 4 6 】

(ステップ3) : 1' - シクロヘキシル - 6 - [メチル - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - アミノ] - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例133

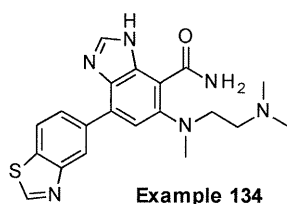
実施例80に記載の手順に従って、化合物(133b) (79mg、0.17mmol)を、アンモニア(0.5Mジオキサソ、500μL、0.25mmol)と反応させることにより変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1)で精製して、実施例133 (8mg、0.02mmol、10%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.29-1.39 (m, 1H), 1.45-1.59 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 5H), 2.00 (bd, J = 13.2 Hz, 4H), 2.26 (bd, J = 11.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.02-3.07 (m, 1H), 3.18 (bd, J = 11.6 Hz, 1H), 3.76 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.85 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13 (bd, J = 4.8 Hz, 1H), 4.24 (tt, J = 12.0/3.2 Hz, 1H), 5.84 (bs, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 10.59 (bs, 1H), 11.55 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 473.

【 0 6 4 7 】

[実施例134 : 7 - ベンゾチアゾール - 5 - イル - 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 0 6 4 8 】

【 化 1 4 5 】



【 0 6 4 9 】

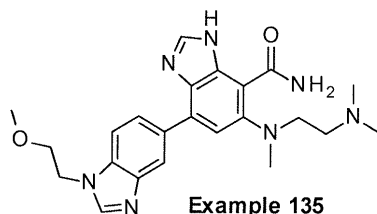
実施例115、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(124g) (70mg、0.20mmol)を、5 - (テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール (53.80mg、0.20mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH=98/2+5%アンモニア)により精製して、褐色の固体として実施例134 (31.3mg、0.079mmol、38%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.14 (s, 6H), 2.41 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.23 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.62 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.29-8.30 (m, 2H), 8.95 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 10.04 (d, J = 3.4Hz, 1H), 12.47 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 395.

【 0 6 5 0 】

[実施例135 : 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1' - (2 - メトキシ - エチル) - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

【 0 6 5 1 】

【化 1 4 6】



【 0 6 5 2】

(ステップ 1) : (4 - ブロモ - 2 - ニトロ - フェニル) - (2 - メトキシ - エチル) - アミン (1 3 5 a) 10

実施例 2 9、ステップ 3 に記載された手順に従って、4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - ニトロ - ベンゼン (1.4 g、6.36 mmol) を、2 - メトキシエチルアミン (0.956 g、12.73 mmol) と反応させることにより変換し、さらに精製せずに化合物 (1 3 5 a) (1.76 g、6.36 mmol、100%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 275/277.

【 0 6 5 3】

(ステップ 2) : 4 - ブロモ - N^{*}1^{*} - (2 - メトキシ - エチル) - ベンゼン - 1, 2 - ジアミン (1 3 5 b)

実施例 12 3、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (1 3 5 a) (1.76 g、6.36 mmol) を変換し、さらに精製することなく、褐色がかった油状物として化合物 (1 3 5 b) (1.52 g、6.20 mmol、98%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 245/247. 20

【 0 6 5 4】

(ステップ 3) : 5 - ブロモ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1 H - ベンズイミダゾール (1 3 5 c)

実施例 1 2 3、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 3 5 b) (1.52 g、6.20 mmol) を変換し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル; DCM / MeOH = 98 / 2) によって精製して、褐色の油状物として化合物 (1 3 5 c) (1.45 g、5.68 mmol、90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.31 (s, 3H), 3.69 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 1.9/8.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (m, 2H). MS m/z ([M+H]⁺) 255/257. 30

【 0 6 5 5】

(ステップ 4) : 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール (1 3 5 d)

実施例 1 2 3、ステップ 4 に記載された手順に従って、化合物 (1 3 5 c) (1.45 g、5.68 mmol) を変換し、シクロヘキサン中で粉砕した後、ベージュ色の固体として化合物 (1 3 5 d) (992 mg、3.29 mmol、58%) を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.37 (s, 12H), 3.30 (s, 3H), 3.70 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.32 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 0.6/8.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 0.9/8.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.29 (bt, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 303. 40

【 0 6 5 6】

(ステップ 5) : 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1' - (2 - メトキシ - エチル) - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 1 3 5

実施例 1 1 5、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (115 mg、0.34 mmol) を、化合物 (1 3 5 d) (102 mg、0.34 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 98 / 2 + 5% アンモ 50

ニア)で精製して、ベージュ色の固体として実施例 135 (49.8 mg、0.114 mmol、34%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.20 (s, 6H), 2.47 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 5.80 (bs, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 1.5/8.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 436.

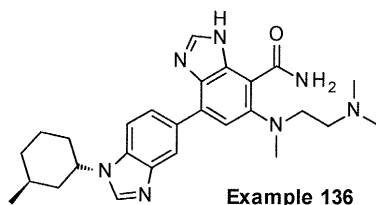
【0657】

[実施例 136: rac-1'-(trans)-3-メチル-シクロヘキシル)-6-[メチル-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノ]-1H,1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

10

【0658】

【化147】



【0659】

20

実施例 116、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (124 g) (100 mg、0.29 mmol) を、rac-1-(trans)-3-メチル-シクロヘキシル)-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-ベンズイミダゾール (100 mg、0.294 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1 + 1% アンモニア) によって精製して、透明な褐色の固体として、実施例 136 (59 mg、0.124 mmol、42%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.74 (m, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.15 (m, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.47 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.22 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.55 (m, 1H), 5.81 (bs, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 1.6/8.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 474.

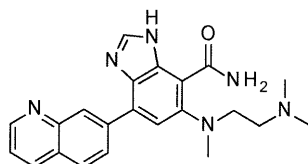
30

【0660】

[実施例 137: 5-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-7-キノリン-7-イル-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

【0661】

【化148】



40

【0662】

実施例 115、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (124 g) (102 mg、0.3 mmol) を、7-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノロン (77 mg、0.3 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1 + 1% アンモニア) によって精製して、実施例 137 (68 mg、0.175 mmol、58%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.16 (s, 6H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.25 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.52-7.58 (m,

50

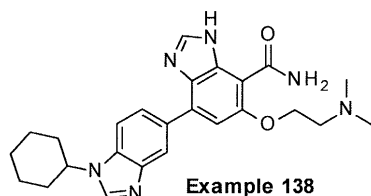
1H), 7.64 (bs, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 8.6/1.6 Hz, 2H), 8.88 (m, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2/1.7 Hz, 1H), 9.99 (bs, 1H), 12.48 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 389.

【0663】

[実施例138: 1'-シクロヘキシル-6-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

【0664】

【化149】



10

【0665】

実施例104(30mg、0.07mmol)の硫酸(0.1mL)およびトリフルオロ酢酸(0.3mL)混合溶液を、室温で撹拌した。24時間後、硫酸(0.2mL)を添加し、混合物を2時間撹拌した。中間物を、メタノールで希釈し、冷却し、0℃で、7Mアンモニアのメタノール溶液によって中和した。得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1+1%アンモニア)で精製して、実施例138(23mg、0.052mmol、74%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.28-1.39 (m, 1H), 1.49-1.60 (m, 2H), 1.74-1.78 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 4H), 2.09-2.11 (m, 2H), 2.41 (bs, 6H), 2.89 (bs, 2H), 4.40-4.49 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.12-8.15 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 12.36 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 447.

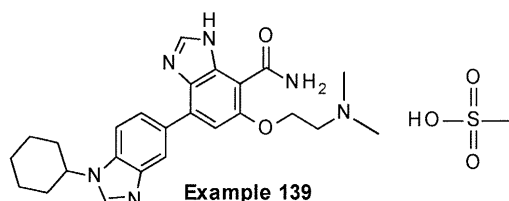
20

【0666】

[実施例139: 1'-シクロヘキシル-6-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

【0667】

【化150】



30

【0668】

実施例108に記載の手順に従って、実施例138(68mg、0.175mmol、58%)を変換し、エタノール中、次いでジエチルエーテル中で粉碎し、さらに精製することなく実施例139(47.1mg、0.87mmol、87%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.38 (m, 1H), 1.47-1.61 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 4H), 2.04-2.13 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 3.66 (bs, 2H), 4.38-4.49 (m, 1H), 4.67 (bs, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.22-7.85 (m, 3H), 8.11-8.21 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.65 (bs, 1H), 12.41 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 447.

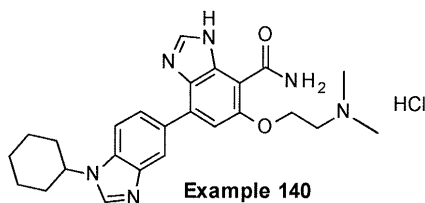
40

【0669】

[実施例140: 1'-シクロヘキシル-6-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミド塩酸塩の合成]

【0670】

【化 1 5 1】



【 0 6 7 1】

実施例 138 (49 mg、0.11 mmol) を DCM (5 mL) およびメタノール (5 mL) 混合物に室温で溶解した。塩酸 (0.1 N 水溶液、1.1 mL、0.11 mmol) 溶液を加えた。次いで、混合物を濃縮した。残留物をエタノール中、次いでジエチルエーテル中で粉砕し、さらに精製することなく、実施例 140 (50.3 mg、1.04 mmol、95%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.39 (m, 1H), 1.49-1.59 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.83-1.97 (m, 4H), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 3.67 (bs, 2H), 4.40-4.51 (m, 1H), 4.72 (bs, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.72-7.88 (m, 3H), 8.06-8.25 (m, 2H), 8.51 (m, 2H), 10.25 (bs, 1H), 12.42 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 447.

10

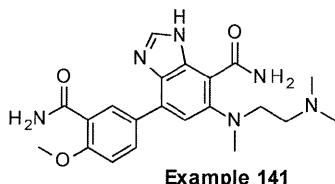
【 0 6 7 2】

[実施例 141 : 7 - (3 - カルバモイル - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

20

【 0 6 7 3】

【化 1 5 2】



30

【 0 6 7 4】

(ステップ 1) : 2 - メトキシ - 5 - (テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンズアミド (141 a)

実施例 123、ステップ 4 に記載の手順に従って、5 - ブロモ - 2 - メトキシベンズアミド (230 mg、1 mmol) を変換し、粗化合物 (141 a) (453 mg) を得て、これをさらに精製することなく使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 278.

【 0 6 7 5】

(ステップ 2) : 7 - (3 - カルバモイル - 4 - メトキシ - フェニル) - 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 141

40

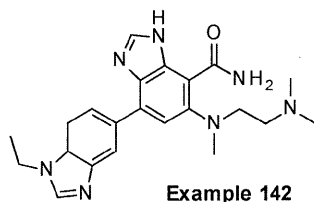
実施例 115、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (124 g) (102 mg、0.3 mmol) を、化合物 (142 a) (83 mg、0.3 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 9 / 1 + 1% アンモニア) で精製して、実施例 141 (17 mg、0.041 mmol、14%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.14 (s, 6H), 2.40 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 3.18 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.56 (bs, 2H), 7.67 (bs, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 8.7/2.5 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.93 (bs, 1H), 12.39 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 411.

【 0 6 7 6】

[実施例 142 : 1' - エチル - 6 - [メチル - (2 - メチルアミノ - エチル) - アミノ]

50

]-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]
 【0677】
 【化153】



【0678】

10

実施例115、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(124g)(102mg、0.3mmol)を、1-エチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール(115mg、0.39mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル;DCM/メタノール=9/1+1%アンモニア)で精製して、ベージュ色の固体として、実施例142(34.5mg、0.085mmol、28%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.56 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.46 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.27 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 5.82 (bs, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 1.6/8.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 0.4/1.5 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 406.

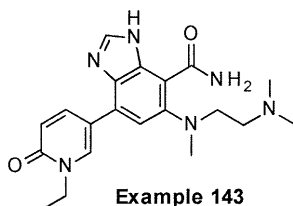
20

【0679】

[実施例143: 5-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-7-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

【0680】

【化154】



30

【0681】

(ステップ1): 5-ブロモ-1-エチル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(143a)

5-ブロモ-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(1.04g、6mmol)のDMF(12mL)溶液を、室温で水素化ナトリウム(鉱油中60%分散液、960mg、24mmol)で処理し、30分撹拌した。ヨードエタン(0.58mL、7.2mmol)を混合物に添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。反応が完了するまで、この操作を2回繰り返した。中間物を水およびDCMで希釈した。有機層を重炭酸ナトリウムの飽和溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル;DCM/MeOH=98/2)により精製し化合物(143a)(532mg、2.63mmol、44%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.88 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.35 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.7/2.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 202-204.

40

【0682】

(ステップ2): 1-エチル-5-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(143b)

50

実施例 1 2 3、ステップ 4 に記載の手順に従って、化合物 (1 4 3 a) (3 0 3 m g 、 1 . 5 m m o l) を変換し、粗化合物 (1 4 3 b) (6 9 7 m g) を得て、これをさらに精製することなく使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 250.

【 0 6 8 3 】

(ステップ 3) : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (1 - エチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 1 4 3

実施例 1 1 5、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (2 7 2 m g 、 0 . 8 m m o l) を、化合物 (1 4 3 b) (3 0 0 m g 、 0 . 8 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 / 1 + 1 % アンモニア) で精製して、実施例 1 4 3 (3 8 m g 、 0 . 1 m m o l 、 1 2 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 3.17 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.55 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 9.5/2.6 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 10.00 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 12.42 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 383.

10

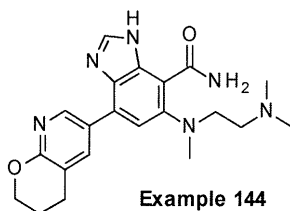
【 0 6 8 4 】

[実施例 1 4 4 : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

20

【 0 6 8 5 】

【 化 1 5 5 】



【 0 6 8 6 】

実施例 1 1 5、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (7 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l) を、6 - (テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 H - , 3 H , 4 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン (5 4 m g 、 0 . 2 0 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 5 / 5 + 2 % アンモニア) による精製後、褐色固体として、実施例 1 4 4 (2 0 . 6 m g 、 0 . 0 5 2 m m o l 、 2 5 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.08-2.10 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.50 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.83-5.84 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.32-8.33 (m, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.68 (s, 1H), 11.60 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 395.

30

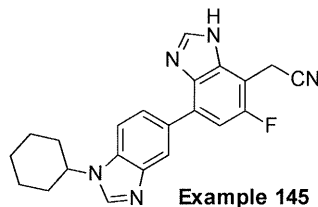
40

【 0 6 8 7 】

[実施例 1 4 5 : [6 - フルオロ - 1 ' - (1 - メチル - シクロヘキシル) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - イル] - アセトニトリルの合成]

【 0 6 8 8 】

【化 1 5 6】



【 0 6 8 9 】

(ステップ 1) : 2 - (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロフェニル) アセトニトリル (1 4 5 a)

10

実施例 4 2、ステップ 1 に記載の手順に従って、4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロフェニルアセトニトリル (1 g、4 . 3 m m o l) を変換し、さらに精製することなく、黄色の油状物として、化合物 (1 4 5 a) (1 . 4 g、5 . 0 m m o l、1 0 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.82 (s, 2H), 7.43 (dd, J = 8.2/2.2Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 277/279.

【 0 6 9 0 】

(ステップ 2) : 2 - (2 - アミノ - 4 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) アセトニトリル (1 4 5 b)

0 で、アンモニア (7 Mメタノール溶液、3 . 2 0 m L) 溶液を、化合物 (1 4 5 a) (1 . 4 g、5 . 0 m m o l) の T H F (6 . 2 5 m L) 溶液に添加した。混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、蒸発させて、褐色油状物として、粗化合物 (1 4 5 b) (1 . 4 g) を得て、さらに精製することなく使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 274/276.

20

【 0 6 9 1 】

(ステップ 3) : (7 - ブロモ - 5 - フルオロ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - イル) - アセトニトリル (1 4 5 c)

実施例 1 7、ステップ 4 に記載された手順に従って、化合物 (1 4 5 b) (1 . 4 g、5 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5) により精製し、オレンジ色の粉末として化合物 (1 4 5 c) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 254/256.

【 0 6 9 2 】

(ステップ 4) : [6 - フルオロ - 1 ' - (1 - メチル - シクロヘキシル) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ピベンズイミダゾリル - 7 - イル] - アセトニトリル、実施例 1 4 5

30

実施例 1 1 5、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (1 4 5 c) (1 0 0 m g、0 . 3 9 m m o l) を、1 - シクロヘキシル - 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 H - ベンズイミダゾール (1 3 4 m g、0 . 4 1 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5 + 2 % アンモニア) によって精製してオレンジ色の粉末として実施例 1 4 5 (8 0 m g、0 . 2 1 m m o l、5 5 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.25-1.33 (m, 1H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.95-1.99 (m, 2H), 2.13-2.15 (m, 2H), 4.12-4.15 (m, 3H), 7.16 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 13.10 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 374.

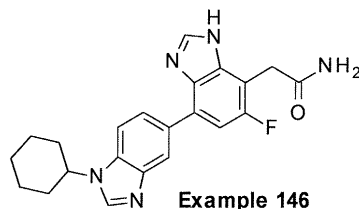
40

【 0 6 9 3 】

[実施例 1 4 6 : 2 - (1 ' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ピベンズイミダゾリル - 7 - イル) - アセトアミドの合成]

【 0 6 9 4 】

【化 1 5 7】



【 0 6 9 5】

実施例 1 4 5 (7 0 m g、0 . 1 8 m m o l) の硫酸 (5 0 μ L) および酢酸 (3 . 7 5 m L) 混合溶液を 2 時間 1 0 0 で加熱した。次いで、反応混合物を D C M で希釈し、1 N 水酸化ナトリウム溶液で中和した。有機層を 2 回抽出し、合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発した。粗生成物を分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5 + 2 % アンモニア) で精製して、ベージュ色の粉末として、実施例 1 4 6 (1 1 . 3 m g、0 . 0 2 8 m m o l、1 5 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, D MSO-d₆) 1.28-1.38 (m, 1H), 1.49-1.59 (m, 2H), 1.73-1.77 (m, 1H), 1.88-1.91 (m, 4H), 2.08-2.10 (m, 2H), 3.77-3.84 (m, 2H), 4.41-4.45 (m, 1H), 6.94 and 7.05 (2 bs, 1H), 7.17 and 7.32 (2d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.46 and 7.52 (2bs, 1H), 7.74 and 7.84 (2m, 1H), 7.92 and 8.01 (2m, 1H), 8.23 and 8.29 (s, 1H), 8.36 and 7.52 (2bs, 1H), 8.43 and 8.48 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 392.

10

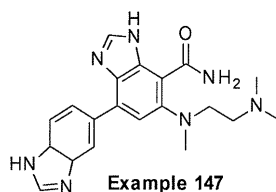
20

【 0 6 9 6】

[実施例 1 4 7 : 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

【 0 6 9 7】

【化 1 5 8】



30

【 0 6 9 8】

(ステップ 1) : 5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール (1 4 7 a)

窒素雰囲気下、0 で、ペンタンで洗浄した水素化ナトリウム (6 0 % 鉱油、1 0 1 m g、2 . 5 4 m m o l) を、5 - ブロモ - 1 H - ベンズイミダゾール (5 0 0 m g、2 . 5 4 m m o l) の無水 D M F (5 m L) 溶液に添加した。1 5 分後、2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (4 7 7 μ L、2 . 6 9 m m o l) を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液を中間物に添加した。水層を A c O E t で抽出し、有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル ; シクロヘキサン / A c O E t = 6 / 4) で精製し、無色の油状物として化合物 (1 4 7 a) (3 7 0 m g、1 . 1 3 m m o l、4 4 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 327/329.

40

【 0 6 9 9】

(ステップ 2) : 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 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール (1 4 7 b)

実施例 1 2 3、ステップ 4 に記載された手順に従って、化合物 (1 4 7 a) (1 1 9 m g、0 . 3 6 m m o l) を変換し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 7 / 3) で精製して、黄色油状物として、化合物 (1 4 7 b) (1 3 3 m

50

g、0.35 mmol、97%)を得た。MS m/z ($[M+H]^+$) 375.

【0700】

(ステップ3): 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1' - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド (147c)

実施例115、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(124g)(167mg、0.45 mmol)を、化合物(147b)(238mg、0.64 mmol)との反応により変換し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル; DCM/MeOH = 9/1 + 1%アンモニア)により精製して、無色の油状物として、化合物(147c)(177mg、0.35 mmol、71%)を得た。MS m/z ($[M-H]^-$) 506.

10

【0701】

(ステップ4): 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例147

化合物(147c)(177mg、0.35 mmol)およびTBAF (THF中1M、420 μ L)のTHF(3.2 mL)溶液を24時間還流した。次いで、混合物を冷却し、濃縮乾固した。粗生成物を分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1 + 4%アンモニア)により精製し、白色固体として実施例147(18mg、0.048 mmol、14%)を得た。 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) 2.26 (s, 6H), 2.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 8.21 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.27 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 378.

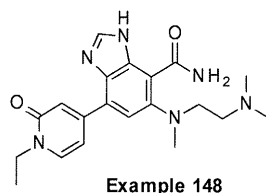
20

【0702】

[実施例148: 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (1 - エチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【0703】

【化159】



30

【0704】

(ステップ1): 4 - ブロモ - 1 - エチル - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (148a)

4 - ブロモ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (1.00g、5.75 mmol)のTHF(20 mL)溶液を、0 アルゴン雰囲気下で、水素化ナトリウム(鉱油中60%分散液、230mg、5.75 mmol)で処理し、次いで室温で30分間撹拌した。ヨードエタン(1.39 mL、17.25 mmol)を混合物に添加し、反応物を室温で16時間撹拌し、次いで50 で24時間加熱した。中間物を、水および酢酸エチルで希釈した。有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; DCM/酢酸エチル = 100/0 85/15)で精製して化合物(148a)(981mg、4.86 mmol、84%)を得た。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.94 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.33 (dd, J = 7.2/2.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 202-204.

40

【0705】

(ステップ2): 1 - エチル - 4 - (テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (148b)

化合物(148a)(202mg、1.0 mmol)、ビスピナコールジボロン(38

50

1 mg、1.5 mmol) および酢酸カリウム (294 mg、3 mmol) の、N, N'-ジメチルアセトアミド (0.7 mL) 溶液をアルゴンで10分間脱気し、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (Pd₂dba₃、9 mg、0.01 mmol)、およびジ(1-アダマンチル)-N-ブチルホスフィン(11 mg、0.03 mmol)を添加した。混合物を一晩90℃で加熱し、次いで濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈した。有機層を重炭酸ナトリウムの飽和溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗化合物(148b)(800 mg)を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 250.

【0706】

(ステップ3): 5-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-7-(1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、実施例148

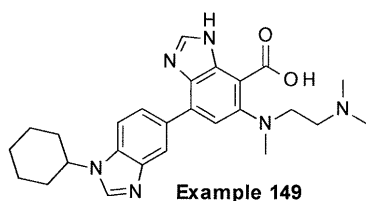
実施例115、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(124g)(340 mg、1 mmol)を、粗化合物(148b)(800 mg)との反応により変換し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル; DCM/MeOH = 9/1 + 1%アンモニア)で精製して、実施例148(60 mg、0.16 mmol、16%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.17 (bs, 6H), 2.25 (bs, 2H), 2.70 (s, 3H), 3.18 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 7.1/2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.75 (bs, 1H), 7.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.85 (bs, 1H), 12.48 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 383.

【0707】

[実施例149: 1'-シクロヘキシル-6-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボン酸の合成]

【0708】

【化160】



【0709】

(ステップ1): ベンジル2-アミノ-4-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-6-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-3-ニトロ-ベンゾエート(149a)

実施例29、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(130d)(200 mg、0.41 mmol)を、N, N, N'-トリメチル-エタン-1,2-ジアミン(55 μL、0.43 mmol)との反応により変換し、オレンジ色の固体として化合物(149a)(184 mg、0.32 mmol、78%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.25-1.34 (m, 1H), 1.45-1.53 (m, 2H), 1.76-1.86 (m, 3H), 2.00 (bd, J = 12.8 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H), 2.24 (bd, J = 12.0 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.33 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (tt, J = 3.6/12.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 1.6/8.4 Hz, 1H), 7.28 (bs, 2H), 7.33-7.44 (m, 6H), 7.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 571.

【0710】

(ステップ2): ベンジル1'-シクロヘキシル-6-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキシレート(149b)

実施例17、ステップ4に記載された手順に従って、化合物(149a)(180 mg

、0.31 mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1 + 2%アンモニア)により精製して、化合物(149b)(106 mg、0.19 mmol、61%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 128-1.38 (m, 1H), 1.45-1.54 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 3H), 2.00 (bd, J = 13.6 Hz, 2H), 2.25 (bd, J = 11.2 Hz, 2H), 2.47 (bs, 6H), 2.93 (bs, 5H), 3.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.24 (tt, J = 3.6/12.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03-8.07 (m, 3H), 8.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 551.

【0711】

(ステップ3): 1'-シクロヘキシル-6-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾール-7-カルボン酸、実施例149

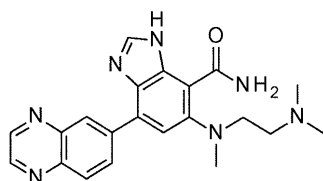
化合物(149b)(106 mg、0.18 mmol)のエタノール(2 mL)溶液と、10%パラジウム/炭素(10 mg、10% w)を、水素下で撹拌した。3時間後、溶液をPTFEフィルターで濾過し、蒸発させた。残留物を分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール/7MアンモニアMeOH溶液 = 8/1/1)で精製して、実施例149(25.5 mg、0.06 mmol、30%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.25-1.38 (m, 1H), 1.45-1.58 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 3H), 2.00 (bd, J = 13.6 Hz, 2H), 2.28 (bs, 7H), 2.25 (bs, 1H), 2.54 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.26 (tt, J = 3.6/12.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 1.8/8.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 11.20 (bs, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 461.

【0712】

[実施例150: 5-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-7-キノキサリン-6-イル-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

【0713】

【化161】



Example 150

【0714】

(ステップ1): 6-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノキサリン(150a)の合成

実施例123、ステップ4に記載された手順に従って、6-プロモキノキサリン(210 mg、1.0 mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH = 95/5)により精製して、黄色の油状物として化合物(150a)(130 mg、0.50 mmol、50%)を得て、これをさらに精製することなく次の工程に用いた。MS m/z([M+H]⁺) 257.

【0715】

(ステップ2): 5-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-7-キノキサリン-6-イル-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、実施例150

実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(124 g)(75.7 mg、0.22 mmol)を、化合物(150a)(57 mg、0.22 mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール = 98/2 + 5%アンモニア)で精製して、黄色粉末として実施例150(16.2 mg、0.04 mmol、19%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.26 (s, 6H), 2.52 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.28 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.87-5.88 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.22

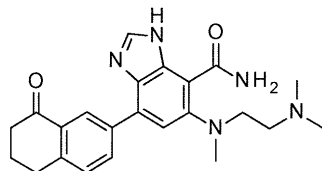
(s, 1H), 8.28-8.30 (m, 1H), 8.67-8.69 (m, 2H), 8.90-8.92 (m, 2H), 10.74 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 11.65 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 390.

【 0 7 1 6 】

[実施例 1 5 1 : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (8 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 0 7 1 7 】

【 化 1 6 2 】



Example 151

10

【 0 7 1 8 】

(ステップ 1) : 7 - (テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オン (1 5 1 a)

実施例 1 2 3、ステップ 4 に記載の手順に従って、7 - プロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オン (2 2 5 m g、1 m m o l) を変換し、粗化合物 (1 5 1 a) (4 2 8 m g) を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.29 (s, 12H), 2.02 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.6/1.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.1 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 273.

20

【 0 7 1 9 】

(ステップ 2) : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (8 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 1 5 1

実施例 1 1 5、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (1 7 0 m g、0 . 5 m m o l) を、粗化合物 (1 5 1 a) (2 1 4 m g) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 / 1 + 1 % アンモニア) で精製して、実施例 1 5 1 (8 0 m g、0 . 2 m m o l、4 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

30

2.04-2.09 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 2.36 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.99 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 8.0/2.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.97 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 12.42 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 406.

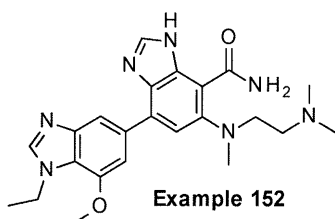
【 0 7 2 0 】

[実施例 1 5 2 : 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 ' - エチル - 7 ' - メトキシ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

40

【 0 7 2 1 】

【 化 1 6 3 】



Example 152

50

【0722】

(ステップ1) : N - エチル - 2 - メトキシ - 6 - ニトロアニリン (152a)

2 M エチルアミンの THF (5.4 mL、10.77 mmol) 溶液を、2 - ブロモ - 1 - メトキシ - 3 - ニトロベンゼン (500 mg、2.15 mmol) のジオキサソラン (7.5 mL) 溶液とともに、加圧下 *weatheron* チューブに添加した。混合物を3日間100℃で攪拌し、蒸発させて、オレンジ色の油状物として、化合物 (152a) (250 mg、1.27 mmol、60%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.58-3.64 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.65 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 7.8/1.4 Hz, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.74 (dd, J = 8.7 Hz, J = 1.4 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 197.

10

【0723】

(ステップ2) : 4 - ブロモ - N - エチル - 2 - メトキシ - 6 - ニトロアニリン (152b)

臭素 (230 μL、4.5 mmol) を、化合物 (152a) (880 mg、4.5 mmol) の酢酸 (4.5 mL) 溶液に導入した。混合物を室温で5時間攪拌した。氷水を加えた後、反応混合物を1時間攪拌し、濾過し、水で洗浄して、赤色の粉末として、化合物 (152b) (1.1 g、4 mmol、90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.62 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 275/277.

20

【0724】

(ステップ3) : 4 - ブロモ - 1 - N - エチル - 6 - メトキシベンゼン - 1, 2 - ジアミン (152c)

塩化スズ二水和物 (4.95 g、0.022 mol) を、化合物 (152b) (1.2 g、4.4 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に導入した。この混合物を70℃で3時間攪拌した。水酸化ナトリウムの30%溶液を加え、有機層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; シクロヘキサノール / 酢酸エチル = 9 / 1) で精製して、黄色油状物として、化合物 (152c) (850 mg、3.5 mmol、79%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.91 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (bs, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 245/247.

30

【0725】

(ステップ4) : 5 - ブロモ - 1 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ベンズイミダゾール (152d)

実施例125、ステップ3に記載された手順に従って、化合物 (152c) (850 mg、3.5 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5) によって精製して、ベージュ色の粉末として化合物 (152d) (300 mg、1.18 mmol、34%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.51 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 255/257.

40

【0726】

(ステップ5) : 1 - エチル - 7 - メトキシ - 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 H - ベンズイミダゾール (152e)

実施例125、ステップ4に記載の手順に従って、化合物 (152d) (236 mg、0.92 mmol) を変換して粗化合物 (152e) (300 mg) を得て、さらに精製することなく次の工程で使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 303.

【0727】

(ステップ6) : 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1' - エチル - 7' - メトキシ - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例152

50

実施例 115、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (124 g) (70 mmol)、0.20 mmol) を、粗化合物 (152 e) (60.4 mg、0.20 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5 + 2% アンモニア) で精製して、無色の油状物として実施例 152 (5.3 mg、0.012 mmol、6%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.55 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.51 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.25 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.78-5.79 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 10.7 (bs, 1H), 11.57 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 436.

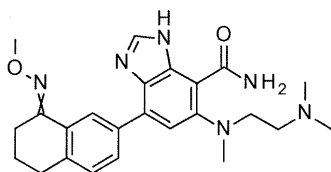
【0728】

10

[実施例 153 : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - { 8 - (メトキシイミノ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル } - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【0729】

【化 164】



Example 153

20

【0730】

実施例 151 (80 mg、0.2 mmol)、O - メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (50 mg、0.6 mmol) および酢酸ナトリウム (98 mg、1.2 mmol) のエタノール (4 mL) および THF (1 mL) 混合溶液を、50 で一晩撹拌した。次いで濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈した。有機層を重炭酸塩の飽和溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5) で精製し、実施例 153 (23 mg、0.053 mmol、27%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.78-1.81 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 2.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.69-2.72 (m, 5H), 2.78 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.58 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 7.9/1.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.97 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 12.39 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 435.

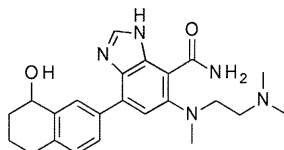
30

【0731】

[実施例 154 : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (8 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【0732】

【化 165】



Example 154

40

【0733】

(ステップ 1) : 7 - ブロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール (154 a)

7 - ブロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オン (225 mg、1 mmol) の DCM (1.5 mL) およびメタノール (3 mL) の冷溶液に、NaBH₄ (

50

95 mg、2.5 mmol) を滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、水を加えて反応を停止した。水層をDCMで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物(154a) (229 mg、1 mmol、100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.73-1.87 (m, 2H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.72-2.79 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.2/2.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H). MS m/z ([M-H₂O+H]⁺) 209-211.

【0734】

(ステップ2): 7-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール(154b)

実施例123、ステップ4に記載の手順に従って、化合物(154a) (229 mg、1 mmol) を変換して粗化合物(154b) (730 mg) を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.15 (s, 12H), 1.62-1.67 (m, 2H), 1.84-1.88 (m, 2H), 2.64-2.75 (m, 2H), 4.53-4.57 (m, 1H), 5.13 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H). MS m/z ([M-H₂O+H]⁺) 257.

10

【0735】

(ステップ3): 5-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-7-(8-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、実施例154

実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(124g) (170 mg、0.5 mmol) を、粗化合物(154b) (365 mg) との反応により変換し、分取TLC (シリカゲル; DCM/メタノール = 95/5 + 1% アンモニア) によって精製して、実施例145 (33 mg、0.081 mmol、16%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.69-1.78 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.66-2.81 (m, 5H), 3.15 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.64-4.69 (m, 1H), 5.13 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.55 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.9/1.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.99 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 12.37 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 408.

20

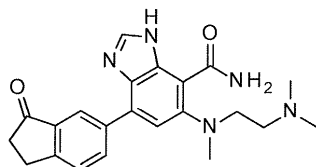
【0736】

[実施例155: 5-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-7-(3-オキソ-インダン-5-イル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

30

【0737】

【化166】



Example 155

40

【0738】

(ステップ1): 6-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(155a)

実施例123、ステップ4に記載の手順に従って、6-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(211 mg、1 mmol) を変換して、粗化合物(155a) (584 mg) を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.31 (s, 12H), 2.64 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 7.6/0.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 259.

【0739】

50

(ステップ2) : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (3 - オキソ - インダン - 5 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 1 5 5

実施例 1 1 5、ステップ2に記載された手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (3 4 0 m g、1 m m o l) を、粗化合物 (1 5 5 a) (5 8 4 m g) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) で精製して、実施例 1 5 5 (1 6 3 m g、0 . 4 2 m m o l、4 2 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.14 (s, 6H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.72-2.74 (m, 5H), 3.17-3.22 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 8.0/1.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 12.46 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 392.

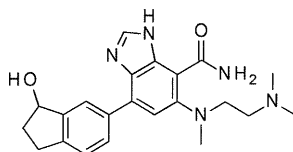
10

【 0 7 4 0 】

[実施例 1 5 6 : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (3 - ヒドロキシ - インダン - 5 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 0 7 4 1 】

【 化 1 6 7 】



Example 156

20

【 0 7 4 2 】

(ステップ1) : 6 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール (1 5 7 a)

実施例 1 5 4、ステップ1に記載の手順に従って、6 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン (2 1 1 m g、1 m m o l) を変換し、さらに精製することなく、化合物 (1 5 6 a) (2 0 6 m g、0 . 9 7 m m o l、9 7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.74-1.79 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 5.02-5.05 (m, 1H), 5.34 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.0/1.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.4 Hz, 1H). MS m/z ([M-H₂O+H]⁺) 195-197.

30

【 0 7 4 3 】

(ステップ2) : 6 - (テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オール (1 5 6 b)

実施例 1 2 3、ステップ4に記載の手順に従って、化合物 (1 5 6 a) (2 0 6 m g、0 . 9 7 m m o l) を変換して、粗化合物 (1 5 6 b) (5 8 0 m g) を得て、さらに精製することなく次の工程で使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.30 (s, 12H), 1.71-1.80 (m, 1H), 2.29-2.37 (m, 1H), 2.68-2.77 (m, 1H), 2.89-2.95 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 5.22 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H). MS m/z ([M-H₂O+H]⁺) 243.

40

【 0 7 4 4 】

(ステップ3) : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (3 - ヒドロキシ - インダン - 5 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 1 5 6

実施例 1 1 5、ステップ2に記載された手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (1 7 0 m g、0 . 5 m m o l) を、粗化合物 (1 5 6 b) (3 0 0 m g) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) で精製して、実施例 1 5 6 (3 4 m g、0 . 0 8 6 m m o l、1 7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.83-1.87 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 2.36-2.41 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.

50

95-3.02 (m, 1H), 3.17-3.22 (m, 2H), 5.12-5.16 (m, 1H), 5.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 12.40 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 394.

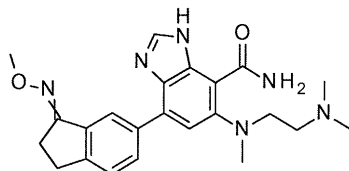
【 0 7 4 5 】

[実施例 1 5 7 : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - { 3 - (メトキシイミノ) インダン - 5 - イル } - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボン酸アミドの合成]

【 0 7 4 6 】

【 化 1 6 8 】

10



Example 157

【 0 7 4 7 】

実施例 1 5 3 に記載された手順に従って、実施例 1 5 5 (7 9 m g 、 0 . 2 m m o l) を、メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (5 0 m g 、 0 . 6 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 8 5 / 1 5) によって精製して、実施例 1 5 7 の異性体混合物 (E / Z 比率 6 6 / 3 4 、 2 9 m g 、 0 . 0 6 9 m m o l 、 3 4 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.86 (bs, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.38-2.42 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.83-2.91 (m, 2H), 3.07-3.12 and 3.17-3.22 (2m, 2H), 3.89 and 3.94 (2s, 3H), 7.38 and 7.48 (2s, 1H), 7.53 and 7.54 (2d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (bs, 1H), 8.12 and 8.14 (2dd, J = 8.0/1.5 Hz, 1H), 8.16 and 8.18 (2s, 1H), 8.40 and 8.86 (2bs, 1H), 9.98 and 10.02 (2bs, 1H), 12.42 and 12.44 (2s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 421.

20

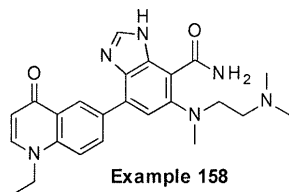
【 0 7 4 8 】

[実施例 1 5 8 : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

30

【 0 7 4 9 】

【 化 1 6 9 】



Example 158

40

【 0 7 5 0 】

(ステップ 1) : 5 - [(4 - ブロモ - フェニルアミノ) - メチレン] - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキシナン (d i o x i n a n e) - 4 , 6 - ジオン (1 5 8 a)

アルゴン雰囲気下、メルドラム酸 (4 3 2 m g 、 3 m m o l) のオルトギ酸トリメチル (5 . 5 m L 、 5 0 m m o l) 溶液を 2 時間加熱還流した。室温で、4 - ブロモアニリン (3 4 4 m g 、 2 m m o l) を添加し、反応混合物を一晩加熱還流した。沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、化合物 (1 5 8 a) (5 3 5 m g 、 1 . 6 4 m m o l 、 8 2 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.68 (s, 6H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 11.25 (s, 1H). MS m/z ([M-H]⁻) 324-326.

50

【 0 7 5 1 】

(ステップ2) : 6 - ブロモ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 4 - オン (1 5 8 b)

化合物 (1 5 8 a) (5 3 5 m g 、 1 . 6 4 m m o l) をホットジフェニルエーテル (1 0 m L) に溶解し、ガス状生成物の形成が停止するまで、30 分間還流下で加熱した。冷却後、ペンタン (8 m L) を添加し、混合物を室温で48 時間撹拌した。沈殿物を濾過により単離し、ペンタンで洗浄して、化合物 (1 5 8 b) (2 5 8 m g 、 1 . 1 5 m m o l 、 7 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 6.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8/2.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 11.9 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 224-226.

【 0 7 5 2 】

10

(ステップ3) : 6 - ブロモ - 1 - エチル - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 4 - オン (1 5 8 c)

アルゴン雰囲気下、ヨウ化エチル (0 . 2 3 m L 、 2 . 8 5 m m o l) を、化合物 (1 5 8 b) (2 5 5 m g 、 1 . 1 4 m m o l) 及び炭酸カリウム (4 7 2 m g 、 3 . 4 2 m m o l) のDMF (2 m L) 溶液に添加した。混合物を一晩80 °C で加熱した。中間物を氷の上に注ぎ、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5) により精製し、化合物 (1 5 8 c) (1 4 4 m g 、 0 . 5 7 m m o l 、 5 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.1/2.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 252-254.

20

【 0 7 5 3 】

(ステップ4) : 1 - エチル - 6 - (テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 4 - オン (1 5 8 d)

実施例 1 4 8、ステップ2に記載の手順に従って、化合物 (1 5 8 c) (1 8 9 m g 、 0 . 7 5 m m o l) を変換して粗化合物 (1 5 8 d) (9 7 6 m g) を得て、さらに精製することなく次の工程で使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 300.

【 0 7 5 4 】

30

(ステップ5) : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (1 - エチル - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キノリン - 6 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 1 5 8

実施例 1 1 5、ステップ2に記載された手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (2 5 5 m g 、 0 . 7 5 m m o l) を、粗化合物 (1 5 8 d) (9 7 6 m g) との反応により変換し、分取TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 1 % アンモニア) で精製して、実施例 1 5 8 (4 5 m g 、 0 . 1 0 4 m m o l 、 1 4 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.45-2.50 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.22-3.28 (m, 2H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 9.0/2.2 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.91 (bs, 1H), 12.48 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 433.

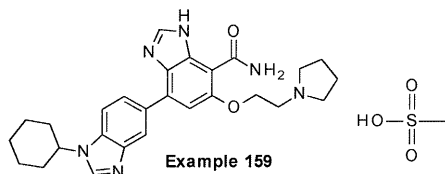
40

【 0 7 5 5 】

[実施例 1 5 9 : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

【 0 7 5 6 】

【化 170】



【0757】

(ステップ1) : 2 - アミノ - 4 - ブロモ - 3 - ニトロ - 6 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンゾニトリル (159 a)

10

実施例 104、ステップ1に記載の手順に従って、化合物 (57 b) (1 g、3.84 mmol) を、2 - ピロリジン - 1 - イル - エタノール (840 μ L、7 mmol) との反応により変換し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; DCM / MeOH = 95 / 5) で精製して、化合物 (159 a) (820 mg、2.31 mmol、60%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.62-1.71 (m, 4H), 2.50-2.60 (m, 4H), 2.73-2.85 (m, 2H), 4.27 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 6.84 (bs, 2H), 6.85 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 355/357.

【0758】

(ステップ2) : 7 - ブロモ - 5 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボニトリル (159 b)

20

実施例 17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物 (159 a) (820 mg、2.31 mmol) を変換し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; DCM / MeOH = 9 / 1 + 0.5% アンモニア、7 M メタノール溶液) で精製して、化合物 (159 b) (320 mg、0.955 mmol、41%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.64-1.72 (m, 4H), 2.53-2.59 (m, 4H), 2.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 13.36 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 335/337.

【0759】

(ステップ3) : 1' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル (159 c)

30

アルゴン雰囲気下、化合物 (159 b) (320 mg、0.95 mmol)、1 - シクロヘキシル - 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 H - ベンズイミダゾール (404 mg、1.24 mmol) 及び炭酸カリウム (404 mg、2.92 mmol) を DMF (7 mL) および水 (1.5 mL) の混合物に溶解した。溶液を5分間アルゴン下で脱気し、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (109 mg、0.133 mmol) を加えた。反応は100℃で加熱して行った。1時間後、中間物を濃縮した。残留物を DCM / メタノール (9 / 1) の混合物中で粉砕し、残留塩を除去した。濾液を濃縮し、残留 DMF を除去するためにジエチルエーテル中で粉砕した。粗生成物を分取 TLC (DCM / MeOH + 7 M アンモニア・メタノール溶液 = 9 / 1) により精製し、化合物 (159 c) (140 mg、0.308 mmol、32%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.25-1.39 (m, 1H), 1.47-1.60 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 5H), 1.83-1.97 (m, 4H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 4H), 2.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.33-4.52 (m, 3H), 7.17-7.38 (m, 1H), 7.56-7.67 (m, 1H), 7.74-7.92 (m, 1H), 7.98-8.19 (m, 1H), 8.28-8.59 (m, 2H), 12.96 and 13.28 (2bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 455.

40

【0760】

(ステップ4) : 1' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド (159 d)

実施例 138に記載の手順に従って、化合物 (159 c) (140 mg、0.308 mmol) を変換し、分取 TLC (DCM / MeOH + 7 M アンモニア・メタノール溶液 = 9 / 1) により精製して、化合物 (159 d) (89 mg、0.188 mmol、61%)

50

を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.26-1.37 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 5H), 1.84-1.94 (m, 4H), 2.04-2.13 (m, 2H), 2.50-2.58 (m, 4H), 2.88 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.37-4.48 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.11 (dd, $J = 1.5/8.6$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.67 (bs, 1H), 12.33 (bs, 1H). MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 473. MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 471.

【0761】

(ステップ5): 1'-シクロヘキシル-6-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例159

10

実施例108に記載された手順に従って、化合物(159d)(89mg、0.188mmol)を変換し、ジエチルエーテル中で粉砕して、実施例159(88mg、0.155mmol、82%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.26-1.39 (m, 1H), 1.47-1.61 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.84-1.98 (m, 6H), 2.01-2.13 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.10-3.24 (m, 2H), 3.61-3.81 (m, 4H), 4.38-4.49 (m, 1H), 4.65 (bs, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.74-7.91 (m, 3H), 8.11-8.21 (m, 2H), 8.43 (bs, 1H), 8.50 (bs, 1H), 9.76 (bs, 1H), 12.42 (bs, 1H). MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 473. MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 471.

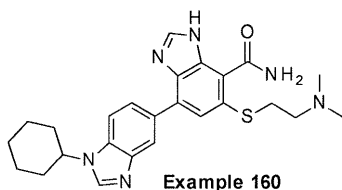
【0762】

[実施例160: 1'-シクロヘキシル-6-(2-ジメチルアミノ-エチルスルファニル)-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

20

【0763】

【化171】



【0764】

(ステップ1): 4-ブロモ-2,6-ジフルオロ-ベンズアミド(160a)

30

実施例80に記載の手順に従って、4-ブロモ-2,6-ジフルオロ-安息香酸(1g、4.22mmol)をアンモニア(ジオキサン中0.5M、12.7mL、6.33mmol)との反応により変換し、化合物(160a)(726mg、3.08mmol、72%)を得た。MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 236/238.

【0765】

(ステップ2): 4-ブロモ-2,6-ジフルオロ-3-ニトロ-ベンズアミド(160b)

実施例42、ステップ1に記載された手順に従って、化合物(160a)(726mg、3.08mmol)を変換し、ベージュ色の固体として化合物(160b)(165mg、0.59mmol、19%)を得た。MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 281/283.

40

【0766】

(ステップ3): 2-アミノ-4-ブロモ-6-フルオロ-3-ニトロ-ベンズアミド(160c)

実施例51、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(160b)(165mg、0.59mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1)で精製して、黄色の固体として化合物(160c)(119mg、0.43mmol、73%)を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 7.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.68 (bs, 2H). MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 278/280.

【0767】

(ステップ4): 2-アミノ-4-(1'-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-

50

5 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - ニトロ - ベンズアミド (160d)

実施例 115、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (160c) (119 mg、0.43 mmol) を、1 - シクロヘキシル - 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 H - ベンズイミダゾール (146 mg、0.45 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1) で精製して、化合物 (160d) (113 mg、0.28 mmol、66%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.24-1.34 (m, 1H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.73 (bd, J = 12.0 Hz, 1H), 1.81-1.91 (m, 4H), 2.05 (bd, J = 9.2 Hz, 2H), 4.39 (tt, J = 3.6/11.6 Hz, 1H), 6.61-6.64 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 1.6/8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 8.42 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 398.

10

【0768】

(ステップ 5) : 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルスルファニル) - 3 - ニトロ - ベンズアミド (160e)

実施例 29、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (160d) (111 mg、0.28 mmol) を、2 - ジメチルアミノ - エタンチオール塩酸塩 (47 mg、0.33 mmol) と反応させて変換し、化合物 (160e) (134 mg、0.28 mmol、100%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 483.

20

【0769】

(ステップ 6) : 2, 3 - ジアミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルスルファニル) - ベンズアミド (160f)

化合物 (160e) (134 mg、0.28 mmol) をエタノール (4 mL) に溶解した。塩化スズ (526 mg、2.78 mmol) を加え、溶液を 50 ° で 16 時間撹拌した。反応混合物を、塩を除去するために PTFE フィルターで濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 (160f) (125 mg、0.28 mmol、100%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 453.

【0770】

(ステップ 7) : 1' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルスルファニル) - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 160

30

化合物 (160f) (125 mg、0.28 mmol) のギ酸 (10 mL) 溶液を 110 ° で 4 時間加熱した。溶液を濃縮した。残留物を DCM 中で粉碎した。固形物を、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1) により精製し、実施例 160 (31 mg、0.07 mmol、24%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 1.37-1.48 (m, 1H), 1.57-1.69 (m, 3H), 1.84 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.90-2.02 (m, 4H), 2.20-2.35 (m, 7H), 2.66 (bs, 2H), 3.19 (t, 2H), 4.45 (tt, J = 3.6/11.6 Hz, 1H), 7.63 (bs, 1H), 7.78 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.09 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.36 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 463.

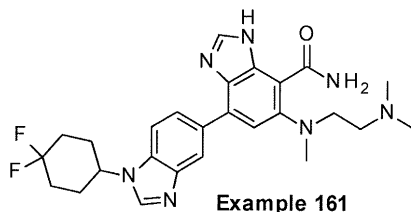
40

【0771】

[実施例 161 : 1' - (4, 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

【0772】

【化 1 7 2】



【 0 7 7 3】

(ステップ 1) : (4 - ブロモ - 2 - ニトロ - フェニル) - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - アミン (1 6 1 a) 10

4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシルアミン塩酸塩 (4 7 0 m g 、 2 . 7 m m o l) および 5 - ブロモ - 2 - フルオロニトロベンゼン (5 0 0 m g 、 2 . 3 m m o l) を、アセトニトリル (3 m L) およびトリエチルアミン (3 1 5 μ L 、 2 . 7 m m o l) 混合溶液に加えた。混合物を 1 6 時間 8 5 で撹拌した。水を加え、有機層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、オレンジ色の粉末として、化合物 (1 6 1 a) (7 8 0 m g 、 2 . 3 m m o l 、 1 0 0 %) を得た。MS m/z ($[M+H]^+$) 336.

【 0 7 7 4】

(ステップ 2) : 4 - ブロモ - N * 1 * - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (1 6 1 b) 20

実施例 1 2 3、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (1 6 1 a) (7 8 0 m g 、 2 . 3 m m o l) を変換して粗化合物 (1 6 1 b) (5 0 0 m g 、 1 . 6 m m o l) を得て、さらに精製することなく次の工程で使用した。MS m/z ($[M+H]^+$) 306.

【 0 7 7 5】

(ステップ 3) : 5 - ブロモ - 1 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 1 H - ベンズイミダゾール (1 6 1 c)

実施例 1 2 5、ステップ 3 に記載された手順に従って、粗化合物 (1 6 1 b) (5 0 0 m g 、 1 . 6 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5) により精製して、褐色油状物として化合物 (1 6 1 c) (2 5 0 m g 、 0 . 8 m m o l 、 5 0 %) を得た。MS m/z ($[M+H]^+$) 315/317. 30

【 0 7 7 6】

(ステップ 4) : 1 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 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 H - ベンズイミダゾール (1 6 1 d)

実施例 1 2 3、ステップ 4 に記載の手順に従って、化合物 (1 6 1 c) (2 5 0 m g 、 0 . 8 m m o l) を変換して、褐色油状物として粗化合物 (1 6 1 d) (5 0 0 m g) を得て、これを、さらに精製することなく次の工程に使用した。MS m/z ($[M+H]^+$) 362.

【 0 7 7 7】

(ステップ 5) : 1 ' - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシル) - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 1 6 1 40

実施例 1 1 5、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (1 0 2 m g 、 0 . 3 m m o l) を、化合物 (1 6 1 d) (2 8 6 m g 、 0 . 8 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 5 / 5 + 3 % アンモニア) で精製して、無色の油状物として実施例 1 6 1 (1 2 m g 、 0 . 0 2 4 m m o l 、 9 %) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 2.05-2.15 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.28-2.42 (m, 6H), 2.50 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.25 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.40-4.44 (m, 1H), 5.83 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 8.5/1.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.1 Hz 50

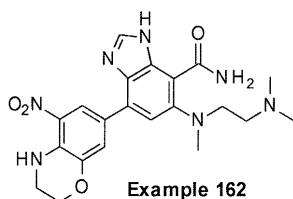
, 1H), 10.73 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 11.59 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 496.

【0778】

[実施例162: 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (5 - ニトロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 7 - イル) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【0779】

【化173】



10

【0780】

(ステップ1): 5 - ニトロ - 7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン (162a)

実施例123、ステップ4に記載の手順に従って、7 - ブロモ - 5 - ニトロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン (100mg、0.4mmol) を、粗化合物 (162a) (268mg) に変換し、さらに精製することなく次の工程で使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 307.

20

【0781】

(ステップ2): 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (5 - ニトロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 7 - イル) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例162

実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物 (124g) (136mg、0.4mmol) を、粗化合物 (162a) (268mg) との反応により変換し、分取TLC (シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1 + 1%アンモニア) で精製して、実施例162 (79mg、0.18mmol、45%、2工程) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.27 (bs, 6H), 2.45-2.50 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 3.26 (bs, 2H), 3.61-3.68 (m, 2H), 4.27 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.84 (bs, 1H), 12.48 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 440.

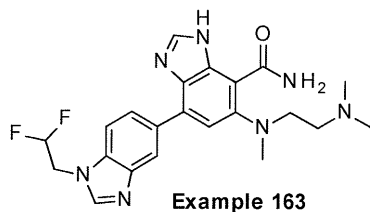
30

【0782】

[実施例163: 1' - (2, 2 - ジフルオロ - エチル) - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

【0783】

【化174】



40

【0784】

(ステップ1): (4 - ブロモ - 2 - ニトロ - フェニル) - (2, 2 - ジフルオロ - エチル) - アミン (164a)

実施例161、ステップ1に記載の手順に従って、5 - ブロモ - 2 - フルオロニトロベンゼン (500mg、2.3mmol) を、2, 2 - ジフルオロエチルアミン (200μ

50

L、1.2 mmol)との反応により変換し、オレンジ色の粉末として、化合物(163a)(600 mg、2.1 mmol、94%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 282.

【0785】

(ステップ2): 4-ブロモ-N^{*}1^{*}-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ベンゼン-1,2-ジアミン(163b)

実施例123、ステップ5に記載の手順に従って、化合物(163a)(600 mg、2.1 mmol)を変換して粗化合物(163b)(430 mg)を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 252.

【0786】

(ステップ3): 5-ブロモ-1-(2,2-ジフルオロ-エチル)-1H-ベンズイミダゾール(163c)

実施例125、ステップ3に記載された手順に従って、粗化合物(163b)(430 mg、1.7 mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH = 95/5)により精製して、褐色粉末として化合物(163c)(371 mg、1.4 mmol、80%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 262.

【0787】

(ステップ4): 1-(2,2-ジフルオロ-エチル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール(163d)

実施例123、ステップ4に記載された手順に従って、化合物(163c)(371 mg、1.4 mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH = 95/5)で精製して、白色の粉末として、化合物(163d)(200 mg、0.6 mmol、50%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 309.

【0788】

(ステップ5): 1'-(2,2-ジフルオロ-エチル)-6-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-1H,1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキサミド、実施例163

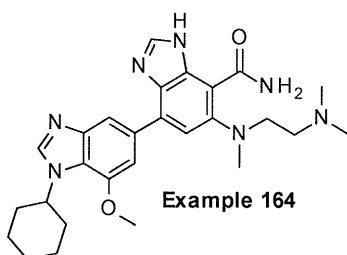
実施例115、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(124g)(100 mg、0.3 mmol)を、化合物(163d)(109 mg、0.3 mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1 + 3%アンモニア)で精製して、無色の油状物として、実施例163(3.1 mg、0.007 mmol、2.4%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.27 (s, 6H), 2.52 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.26 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.60 (td, J = 14.2/3.7 Hz, 2H), 5.80 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.12-6.26 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 1.5/8.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H), 11.58 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 442.

【0789】

[実施例164: 1'-シクロヘキシル-6-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-7'-メトキシ-1H,1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

【0790】

【化175】



【0791】

(ステップ 1) : (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - 6 - ニトロ - フェニル) - シクロヘキシル - アミン (164a)

密封したバイアル中で、2 - ブロモ - 3 - ニトロアニソール (700 mg、3.02 mmol) のシクロヘキシルアミン (6 mL) 溶液を 100 で一晚撹拌し、濃縮した。残留物を水および DCM で希釈した。有機層を飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 TLC (シリカゲル; シクロヘキサン / 酢酸エチル = 7 / 3) で精製して、化合物 (164a) (715 mg、2.86 mmol、95%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.24-1.32 (m, 5H), 1.5-1.65 (m, 1H), 1.75-1.79 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 7.9/1.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.7/1.4 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 251.

10

【0792】

(ステップ 2) : (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - 6 - ニトロ - フェニル) - シクロヘキシル - アミン (164b)

実施例 152、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (164a) (715 mg、2.86 mmol) を変換し、化合物 (164b) (287 mg、0.87 mmol、30%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.24-1.39 (m, 5H), 1.61-1.64 (m, 1H), 1.75-1.79 (m, 2H), 1.97-2.00 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.98-4.02 (m, 1H), 7.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 329/331.

20

【0793】

(ステップ 3) : 5 - ブロモ - N * 2 * - シクロヘキシル - 3 - メトキシ - ベンゼン - 1, 2 - ジアミン (164c)

実施例 152、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (164b) (580 mg、1.76 mmol) を変換して化合物 (164c) (344 mg、1.76 mmol、100%) を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 299/301.

【0794】

(ステップ 4) : 5 - ブロモ - 1 - シクロヘキシル - 7 - メトキシ - 1 H - ベンズイミダゾール (164d)

実施例 125、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (164c) (344 mg、1.76 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5) によって精製して、化合物 (164d) (383 mg、1.24 mmol、70%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.21-1.33 (m, 1H), 1.37-1.52 (m, 2H), 1.69-1.88 (m, 5H), 1.98-2.02 (m, 1H), 2.06-2.10 (m, 1H), 3.94 and 3.95 (2s, 3H), 4.34 and 4.66 (2m, 1H), 6.85 and 6.94 (2d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 and 7.54 (2d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.25 and 8.30 (2s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 309/311.

30

【0795】

(ステップ 5) : 1 - シクロヘキシル - 7 - メトキシ - 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 H - ベンズイミダゾール (164e)

40

実施例 123、ステップ 4 に記載の手順に従って、化合物 (164d) (380 mg、1.23 mmol) を変換して化合物 (164e) (383 mg、1.24 mmol、70%) を得て、さらに精製することなく次の工程に使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 357.

【0796】

(ステップ 6) : 1' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7' - メトキシ - 1 H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 164

実施例 115、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (124g) (136 mg、0.4 mmol) を、化合物 (164e) (142 mg、0.4 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 1% NH₃) で

50

精製して、実施例 164 (19 mg、0.039 mmol、10%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.24-1.34 (m, 1H), 1.50-1.54 (m, 2H), 1.72-1.76 (m, 1H), 1.86-1.91 (m, 4H), 2.08-2.09 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.38 (m, 1H), 7.46 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.59 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 10.04 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 12.41 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 490. MS m/z ([M-H]⁻) 488.

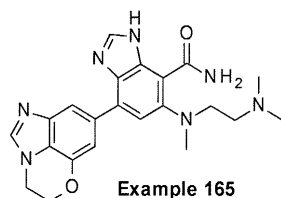
【0797】

[実施例 165: 7-(3,4-ジヒドロ-5-オキサ-1,2a-ジアザ-アセナフチレン-7-イル)-5-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

10

【0798】

【化176】



【0799】

20

実施例 59、ステップ 5 に記載された手順に従って、実施例 162 (79 mg、0.18 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5 + 1% アンモニア) により精製して、実施例 165 (7.8 mg、0.019 mmol、10%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.29 (s, 6H), 2.47-2.50 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.25-3.30 (m, 2H), 4.50-4.20 (m, 2H), 4.54-4.56 (m, 2H), 7.11 and 7.13 (2s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.56 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.69 (bs, 1H), 8.03 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.79 (bs, 1H), 12.44 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 420.

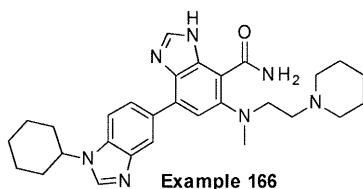
【0800】

[実施例 166: 1'-シクロヘキシル-6-[メチル-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミノ]-1H,1'H-[4,5']-ベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

30

【0801】

【化177】



【0802】

40

(ステップ 1): 2-アミノ-4-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-6-[メチル-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミノ]-3-ニトロ-ベンズアミド (166a)

実施例 29、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (160d) (100 mg、0.25 mmol) を、メチル-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミン (43 mg、0.30 mmol) との反応により変換し、化合物 (166a) (108 mg、0.28 mmol、20%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 520.

【0803】

(ステップ 2): 2,3-ジアミノ-4-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-6-[メチル-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミノ]-

50

ベンズアミド (1 6 6 b)

実施例 1 6 0、ステップ 6 に記載の手順に従って、化合物 (1 6 6 a) (1 0 8 m g、0 . 2 0 8 m m o l) を変換して、化合物 (1 6 6 b) (1 0 2 m g、0 . 2 0 8 m m o l、1 0 0 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 490.

【 0 8 0 4 】

(ステップ 3) : 1' - シクロヘキシル - 6 - [メチル - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 1 6 6

実施例 1 6 0、ステップ 7 に記載した手順に従って、化合物 (1 6 6 b) (1 0 2 m g、0 . 2 0 8 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 / 1 + 1 % アンモニア) により精製して、実施例 1 6 6 (2 1 m g、0 . 0 4 m m o l、2 3 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.29-1.40 (m, 1H), 1.45-1.60 (m, 4H), 1.72-1.80 (m, 4H), 1.81-1.90 (m, 3H), 2.01 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.76 (bs, 4H), 2.82-2.85 (m, 5H), 3.47 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.26 (tt, J = 3.6/12.0 Hz, 1H), 6.04 (bd, J = 3.6 Hz, 1H), 7.44 (bs, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (bs, 1H), 8.16 (dd, J = 1.6/8.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.41 (bs, 1H), 10.33 (d, J = 3.6 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 500.

10

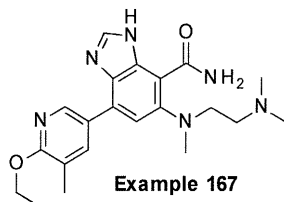
【 0 8 0 5 】

[実施例 1 6 7 : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (6 - エトキシ - 5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

20

【 0 8 0 6 】

【 化 1 7 8 】



【 0 8 0 7 】

30

(ステップ 1) : 5 - ブロモ - 2 - エトキシ - 3 - メチルピリジン (1 6 7 a)

水素化ナトリウム (2 2 . 4 m g、0 . 5 6 m m o l、油中 6 0 %) を、エタノール (0 . 0 5 m L、0 . 8 m m o l) の T H F (0 . 5 m L) 溶液中に少しずつ加えた。混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - ピコリン (1 0 3 m g、0 . 5 m m o l) を添加し、得られた溶液を 7 2 時間還流した。ナトリウムエトキシド溶液 [水素化ナトリウム (4 0 m g) をエタノール (0 . 0 6 m L) の T H F 溶液中に添加して調製] を添加し、混合物を一晩還流した。中間物を水と酢酸エチルで希釈した。有機層を、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し化合物 (1 6 7 a) (1 0 9 m g、0 . 5 m m o l、1 0 0 %) を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 4.31 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.78 (dd, J = 0.9/2.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 0.6 Hz, J = 2.5 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 216/218.

40

【 0 8 0 8 】

(ステップ 2) : 2 - エトキシ - 3 - メチル - 5 - ピリジニルボロン酸 (1 6 7 b)

実施例 1 2 6、ステップ 4 に記載の手順に従って、化合物 (1 6 7 a) (1 0 9 m g、0 . 5 m m o l) を粗化合物 (1 6 7 b) (1 3 2 m g) に変換し、さらに精製することなく次の工程で使用した。MSm/z ([M+H]⁺) 182.

【 0 8 0 9 】

(ステップ 3) : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (6 - エトキシ - 5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カル

50

ボキサミド、実施例 167

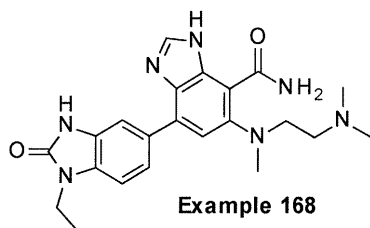
実施例 115、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (124 g) (170 mmol) を、化合物 (167b) (132 mg、0.5 mmol) と反応させることにより変換し、2 回の連続した分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 1 % アンモニア、次いで DCM / メタノール = 9 / 1) で精製して、実施例 167 (9 mg、0.023 mmol、4.5 %、2 工程) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.27 (bs, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.29-3.35 (m, 2H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.51 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 397.

【0810】

[実施例 168 : 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1' - エチル - 2' - オキソ - 2', 3' - ジヒドロ - 1H, 1' H - [4, 5'] ピベンズイミダゾール - 7 - カルボキサミドの合成]

【0811】

【化 179】



【0812】

(ステップ 1) : (4 - ブロモ - 2 - ニトロ - フェニル) - エチル - アミン (168a) エチルアミン (THF 中 2 M、1.37 mL、2.7 mmol) および 5 - ブロモ - 2 - フルオロニトロベンゼン (500 mg、2.3 mmol) をアセトニトリル (3 mL) およびトリエチルアミン (315 μL、2.7 mmol) の混合溶液に添加した。混合物を 16 時間 85 ° で撹拌した。水を加え、有機層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、オレンジ色の粉末として、化合物 (168a) (550 mg、2.2 mmol、98 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 246.

【0813】

(ステップ 2) : 4 - ブロモ - N * 1 * - エチル - ベンゼン - 1, 2 - ジアミン (168b)

実施例 123、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (168a) (550 mg、2.2 mmol) を変換して化合物 (168b) (260 mg、1.2 mmol、54 %) を得て、さらに精製することなく次の工程に使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 216.

【0814】

(ステップ 3) : 5 - ブロモ - 1 - エチル - 1, 3 - ジヒドロ - ベンズイミダゾール - 2 - オン (168c)

カルボニルジイミダゾール (200 mg、1.2 mmol) を、化合物 (168b) (260 mg、1.2 mmol) の THF (3 mL) 溶液に導入した。混合物を 16 時間 50 ° で撹拌した。カルボニルジイミダゾール (200 mg、1.2 mmol) を、反応を完了するために混合物に添加した。混合物を 16 時間 65 ° で撹拌した。水を加え、有機層を抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5) により精製し、粉末として、化合物 (168c) (180 mg、0.7 mmol、62 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 242.

【0815】

(ステップ 4) : 1 - エチル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 3 - ジヒドロ - ベンズイミダゾール - 2 - オン (168d)

10

20

30

40

50

実施例 123、ステップ 4 に記載された手順に従って、化合物 (168c) (180 mg、0.7 mmol) を変換して、褐色の油状物として粗化合物 (168d) (215 mg) を得て、さらに精製することなく次の工程に用いた。MS m/z ($[M+H]^+$) 288.

【0816】

(ステップ 5) : 6 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1' - エチル - 2' - オキソ - 2', 3' - ジヒドロ - 1H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 168

実施例 115、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (124g) (252 mg、0.7 mmol) を、化合物 (168d) (213 mg、0.7 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 9 / 1 + 5% アンモニア) で精製して、無色粉末として、実施例 168 (60 mg、0.14 mmol、20%) を得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.16 (bs, 6H), 2.42 (bs, 2H), 2.73 (s, 3H), 3.20 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.76 (dd, J = 1.6/8.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.98 (bs, 1H), 10.92 (s, 1H), 12.42 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 422.

10

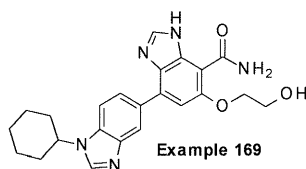
【0817】

[実施例 169 : 1' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 1H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

【0818】

20

【化 180】



【0819】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 6 - (2 - ベンジルオキシ - エトキシ) - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - ニトロ - ベンズアミド (169a)

30

実施例 104、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (160d) (200 mg、0.50 mmol) を、2 - ベンジルオキシ - エタノール (143 μ L、1.00 mmol) と反応させることにより変換し、化合物 (169a) (264 mg、0.50 mmol、100%) を得た。MS m/z ($[M+H]^+$) 530.

【0820】

(ステップ 2) : 2, 3 - ジアミノ - 6 - (2 - ベンジルオキシ - エトキシ) - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ベンズアミド (169b)

化合物 (169a) (264 mg、0.50 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解した。パラジウム / 炭素 10% (132 mg) を加え、溶液を水素 (5 バール) 下で 16 時間攪拌した。塩を除去するために、反応混合物を PTFE フィルターで濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 (169b) (248 mg、0.50 mmol、100%) を得た。MS m/z ($[M+H]^+$) 500.

40

【0821】

(ステップ 3) : 6 - (2 - ベンジルオキシ - エトキシ) - 1' - シクロヘキシル - 1H, 1' H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド (169c)

実施例 160、ステップ 7 に記載された手順に従って、化合物 (169b) (200 mg、0.50 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1) により精製して、化合物 (169c) (35 mg、0.08 mmol、14%) を得た。MS m/z ($[M+H]^+$) 510.

【0822】

50

(ステップ4) : 1'-シクロヘキシル-6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-1H, 1'-H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミド、実施例169

三臭化ホウ素(DCM中1N、75 μ L、0.075mmol)溶液を、化合物(169c)(35mg、0.08mmol)溶液に0で添加した。室温で16時間後、混合物に水および1NNaOH(75 μ L)を加えて反応を停止した。残留物を分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1+2%アンモニア)で精製して、実施例169(9mg、0.02mmol、31%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.36-1.47 (m, 1H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.84 (bd, J = 12.4 Hz, 1H), 1.89-2.02 (m, 4H), 2.24 (bd, J = 11.2 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.41 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.44-4.51 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 2.4/8.4 Hz, 1H), 8.22 (bs, 1H), 8.23 (bs, 1H), 8.50 (bs, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 420.

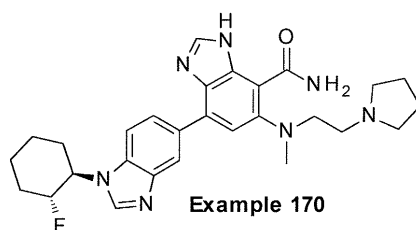
10

【0823】

[実施例170: 1'-((1R, 2R)-2-フルオロ-シクロヘキシル)-6-[メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミノ]-1H, 1'-H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

【0824】

【化181】



20

【0825】

(ステップ1) : 2-アミノ-6-フルオロ-4-[1-((1R, 2R)-2-フルオロ-シクロヘキシル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-3-ニトロ-ベンズアミド(170a)

実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(160c)(600mg、2.16mmol)を、化合物(124d)(781mg、2.27mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH=96/4)で精製して、化合物(170a)(498mg、1.2mmol、56%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.47-1.52 (m, 2H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.78-1.87 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 2H), 2.22-2.28 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.95 and 5.08 (2m, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 1.0/8.4 Hz, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.53 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 416.

30

【0826】

(ステップ2) : 2-アミノ-4-[1-((1R, 2R)-2-フルオロ-シクロヘキシル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-6-[メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミノ]-3-ニトロ-ベンズアミド(170b)

40

実施例29、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(170a)(150mg、0.36mmol)を、メチル[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミン(55mg、0.43mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1)で精製して、化合物(170b)(112mg、0.21mmol、59%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.48-1.54 (m, 2H), 1.63 (bs, 5H), 1.80-1.85 (m, 2H), 2.05-2.10 (m, 2H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.43 (s, 4H), 2.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.47 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.58-4.64 (m, 1H), 4.95 and 5.08 (2m, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.08 (bs, 2H), 7.11 (dd, J = 1.5/8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (bs, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 524.

50

【 0 8 2 7 】

(ステップ3) : 1' - ((1 R , 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル) - 6 - [メチル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 1 7 0

化合物 (1 7 0 b) (1 1 2 m g 、 0 . 2 1 m m o l) のメタノール (4 m L) 溶液を、水素でパージした。次いで P d / C 触媒 1 0 % (2 1 m g) を添加し、反応物を一晩水素雰囲気下 (1 バール) 下で撹拌した。中間物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をギ酸 (3 m L) で希釈して、次いで 1 1 0 に加熱した。3 時間後、中間物を濃縮し、粗生成物を分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5 + 1 % N H ₃) により精製して、実施例 1 7 0 (6 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l 、 5 7 %) を得た。¹H NMR (400 M H z , DMSO-*d*₆) 1.48-1.54 (m , 2 H) , 1.66-1.71 (b s , 4 H) , 1.83-1.88 (m , 2 H) , 2.08-2.13 (m , 2 H) , 2.24-2.30 (m , 1 H) , 2.45 (b s , 4 H) , 2.60 (t , J = 6.3 H z , 2 H) , 2.74 (s , 3 H) , 3.26 (t , J = 6.3 H z , 2 H) , 4.62-4.65 (m , 1 H) , 4.98 and 5.10 (2 m , 1 H) , 7.50 (s , 1 H) , 7.61 (b s , 1 H) , 7.79 (d , J = 8.6 H z , 1 H) , 8.06 (d , J = 8.8 H z , 1 H) , 8.16 (s , 1 H) , 8.29 (b s , 1 H) , 8.48 (m , 2 H) , 10.02 (b s , 1 H) , 12.41 (s , 1 H) . MS m/z ([M + H] ⁺) 504.

10

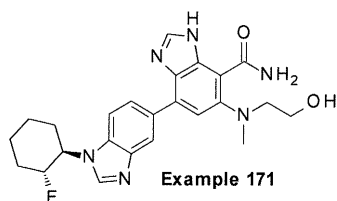
【 0 8 2 8 】

[実施例 1 7 1 : 1' - ((1 R , 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル) - 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

20

【 0 8 2 9 】

【 化 1 8 2 】



【 0 8 3 0 】

(ステップ1) : 2 - アミノ - 4 - [1 - ((1 R , 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (1 7 1 a)

30

実施例 2 9、ステップ3に記載された手順に従って、化合物 (1 7 0 a) (1 5 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l) を、2 - (メチルアミノ) エタノール (0 . 0 3 5 m L 、 0 . 4 3 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) によって精製して、化合物 (1 7 1 a) (1 2 7 m g 、 0 . 2 7 m m o l 、 7 5 %) を得た。¹H NMR (400 M H z , DMSO-*d*₆) 1.46-1.54 (m , 2 H) , 1.60-1.72 (m , 1 H) , 1.80-1.85 (m , 2 H) , 2.05-2.09 (m , 2 H) , 2.22-2.28 (m , 1 H) , 2.97 (s , 3 H) , 3.38 (t , J = 5.5 H z , 2 H) , 3.62 (q , J = 5.5 H z , 2 H) , 4.60 (m , 1 H) , 4.95 and 5.08 (2 m , 1 H) , 6.32 (s , 1 H) , 6.82 (b s , 2 H) , 7.10 (d d , J = 1.6/8.4 H z , 1 H) , 7.56 (d , J = 1.5 H z , 1 H) , 7.70 (d , J = 8.4 H z , 1 H) , 7.79 (m , 2 H) , 8.47 (s , 1 H) . MS m/z ([M + H] ⁺) 471.

40

【 0 8 3 1 】

(ステップ2) : 1' - ((1 R , 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル) - 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 1 7 1

化合物 (1 7 1 a) (1 2 7 m g 、 0 . 2 7 m m o l) のメタノール (4 m L) 溶液を水素でパージした。次いで P d / C 触媒 1 0 % (2 7 m g) を添加し、反応物を一晩水素雰囲気下 (1 バール) で撹拌した。中間物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をギ酸 (3 m L) で希釈して、次いで、1 1 0 に加熱した。3 時間後、中間物を濃縮し、粗生成物を分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5 + 1 % N H ₃) により精製

50

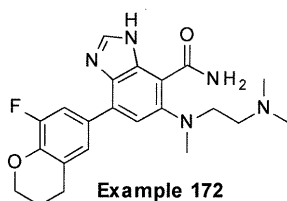
した。黄色粉末をメタノール (2 mL) で希釈し、水酸化ナトリウム 5 M を添加した。得られた混合物を 40 で 2 時間撹拌した。粗生成物を減圧下で濃縮し、水に注いだ。沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、実施例 171 (20 mg、0.044 mmol、16%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.50-1.55 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 2H), 1.80-1.85 (m, 2H), 2.24-2.29 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 3.17-3.22 (m, 2H), 3.55-3.61 (m, 2H), 4.61-4.67 (m, 1H), 4.98 and 5.10 (2m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.48 (m, 2H), 9.95 (bs, 1H), 12.42 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 451.

【0832】

[実施例 172 : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (8 - フルオロ - 1 - ベンゾピラン - 6 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【0833】

【化183】



Example 172

【0834】

(ステップ1) : 3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロパン酸 (172 a)

2 - フルオロフェノール (3.0 g、26.8 mmol) の THF (30 mL) 懸濁液に、0 ~ 5 でカリウム tert - ブトキシド (THF 中 1 N、28.1 mL、28.1 mmol) 溶液を滴下し、続いて - プロピオラクトン (1.85 mL、29.4 mmol) を一度に滴下した。混合物を 1 時間室温へと温め、次いで 50 で 2 時間加熱した。室温に冷却後、混合物に炭酸水素ナトリウム飽和溶液を加えて反応を停止し、水で希釈した。水層を酢酸エチルで洗浄し、pH 2 になるまで 1 M 塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、化合物 (172 a) (3.73 g、20.3 mmol、76%) を得て、さらに精製せずに使用した。MS m/z ([M-H]⁻) 183.

【0835】

(ステップ2) : 8 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン (172 b)

化合物 (172 a) (3.7 g、20.3 mmol) とポリリン酸 (59.5 g、607.6 mmol) との混合物を 100 で 2 時間撹拌した。室温に冷却後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル中で粉碎し、濾過した。濾液を濃縮して、化合物 (172 b) (1.80 g、10.8 mmol、53%) を得て、さらに精製することなく用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.83-2.90 (m, 2H), 4.60-4.68 (m, 2H), 6.95 (td, J = 8.0/4.4 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 1.4/8.0/10.6 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 1.4/8.0 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 167.

【0836】

(ステップ3) : 8 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン (172 c)

化合物 (172 b) (1.80 g、10.83 mmol) の酢酸 (14 mL) 溶液を、亜鉛末 (9.21 g、140.8 mmol) の酢酸 (14 mL) 懸濁液に添加した。反応混合物を 100 で 5 時間加熱した。室温に冷却後、混合物をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、続いて酢酸エチル (80 mL) およびトルエン (80 mL) ですすいだ。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; シ

10

20

30

40

50

クロヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0.95 / 5) により精製して、化合物 (172c) (827 mg、5.43 mmol、50%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.99-2.08 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.23-4.29 (m, 2H), 6.69-6.93 (m, 3H).

【0837】

(ステップ4): 6-ブロモ-8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン (172d)

化合物 (172c) (820 mg、5.39 mmol) および酢酸 (8.5 mL) の混合物を、臭素 (0.33 mL、6.47 mmol) の酢酸 (5 mL) 溶液で処理した。混合物を室温で20分間攪拌し、次いで、トルエン (20 mL) で希釈した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、順次、15%チオ硫酸ナトリウム溶液と炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、化合物 (172d) (1.21 g、5.24 mmol、92%) を得て、さらに精製することなく用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.97-2.07 (m, 2H), 2.78 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.21-4.27 (m, 2H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 2.3/10.2 Hz, 1H).

【0838】

(ステップ5): 2-(8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-6-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (172e)

[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) (318 mg、0.39 mmol) を、先に脱気した、化合物 (173f) (900 mg、3.89 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.48 g、5.84 mmol) および酢酸カリウム (1.34 g、13.63 mmol) の無水DMF (30 mL) 溶液に添加した。反応混合物を16時間95℃で加熱した。水 (30 mL) を加え、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水に取り、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で、トルエンとの共沸により濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; シクロヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0.95 / 5) により精製した。生成物をペンタン中で粉碎して、濾過し、白色粉末として化合物 (172e) (515 mg、1.85 mmol、47%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (s, 12H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.80 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.25-4.31 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 2H). MS m/z ([M+H]⁺) 279.

【0839】

(ステップ6): 5-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-7-(8-フルオロ-1-ベンゾピラン-6-イル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、実施例172

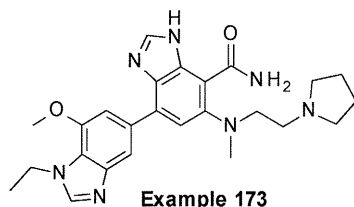
実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物 (124g) (119 mg、0.35 mmol) を、化合物 (172e) (97 mg、0.35 mmol) との反応により変換し、分取TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 9 / 1 + 1%アンモニア) で精製して、実施例172 (47 mg、0.114 mmol、33%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.01 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.88 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.19 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.79 (bs, 1H), 8.03 (dd, J = 13.0/1.8 Hz, 1H), 8.16 (bs, 1H), 10.02 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 12.41 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 412.

【0840】

[実施例173: 1'-エチル-7'-メトキシ-6-[メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミノ]-1H,1'-H-[4,5']-ビベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

【0841】

【化 1 8 4】



【 0 8 4 2】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (1 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - ニトロ - ベンズアミド (1 7 3 a) 10

実施例 1 1 5、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (1 6 0 c) (6 0 0 m g、2 . 1 6 m m o l) を、化合物 (1 5 2 e) (6 8 6 m g、2 . 2 7 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5) で精製して、黄色粉末として化合物 (1 7 3 a) (4 5 0 m g、1 . 2 m m o l、5 6 %) を得た。
MS m/z ([M+H]⁺) 374.

【 0 8 4 3】

(ステップ 2) : 2 - アミノ - 4 - (1 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - [メチル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (1 7 3 b) 20

実施例 2 9、ステップ 3 に記載の手順に従って、化合物 (1 7 3 a) (1 4 0 m g、0 . 3 7 m m o l) を、メチル - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] アミン (5 5 m g、0 . 4 3 m m o l) を用いて反応させることにより変換し、粗化合物 (1 7 3 b) (1 7 8 m g、0 . 3 7 m m o l) を得て、さらに精製することなく次の工程で使用した。
MS m/z ([M+H]⁺) 482.

【 0 8 4 4】

(ステップ 3) : 2 , 3 - ジアミノ - 4 - (1 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - [メチル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - ベンズアミド (1 7 3 c) 30

化合物 (1 7 3 b) (1 7 8 m g、0 . 3 7 m m o l) をメタノール (4 m L) に溶解した。パラジウム / 炭素 1 0 % (3 7 m g) を加え、溶液を水素 (1 バール) 下で 1 6 時間攪拌した。塩を除去するために、反応混合物を P T F E フィルターで濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 (1 7 3 c) (1 6 7 m g、0 . 3 7 m m o l、1 0 0 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 452.

【 0 8 4 5】

(ステップ 4) : 1 ' - エチル - 7 ' - メトキシ - 6 - [メチル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 1 7 3

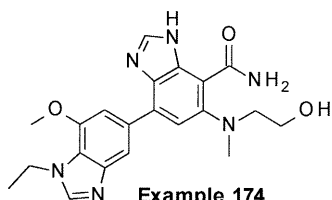
実施例 1 2 5、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 7 3 c) (1 6 7 m g、0 . 3 7 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5 + 2 % アンモニア) により精製して、実施例 1 7 3 (3 6 . 3 m g、0 . 0 7 8 m m o l、2 2 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 1.54 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.72-1.82 (m, 5H), 2.48-2.58 (m, 4H), 2.66-2.74 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.24-3.32 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 11.58 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 462. 40

【 0 8 4 6】

[実施例 1 7 4 : 1 ' - エチル - 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 ' - メトキシ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成] 50

【 0 8 4 7 】

【 化 1 8 5 】



【 0 8 4 8 】

(ステップ1) : 2 - アミノ - 4 - (1 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (1 7 4 a)

10

実施例 2 9、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 7 3 a) (1 8 0 m g、0 . 4 8 m m o l) を、2 - メチルアミノ - エタノール (4 6 . 5 μ L、0 . 5 8 m m o l) と反応させることによって変換して粗化合物 (1 7 4 a) (1 3 7 m g、0 . 3 2 m m o l) を得て、さらに精製せずに次の工程で使用了。MS m/z ([M+H]⁺) 429.

【 0 8 4 9 】

(ステップ2) : 2 , 3 - ジアミノ - 4 - (1 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンズアミド (1 7 4 b)

20

実施例 1 7 3、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 7 4 a) (2 0 5 m g、0 . 4 8 m m o l) を変換して化合物 (1 7 4 b) (1 9 1 m g、0 . 4 8 m m o l、1 0 0 %) を得て、さらに精製することなく次の工程に使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 399 .

【 0 8 5 0 】

(ステップ3) : 1 ' - エチル - 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 ' - メトキシ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 1 7 4

30

実施例 1 2 5、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 7 4 a) (1 9 1 m g、0 . 4 8 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5 + 2 % アンモニア) により精製して、実施例 1 7 4 (4 5 . 8 m g、0 . 1 1 m m o l、2 4 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.50 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.12-3.23 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.44-6.54 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 10.67 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 409.

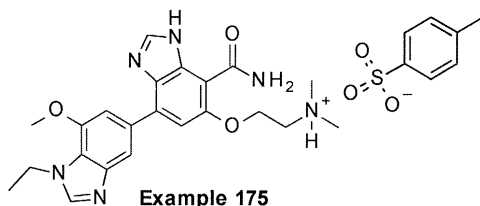
【 0 8 5 1 】

[実施例 1 7 5 : 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1 ' - エチル - 7 ' - メトキシ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド p - トルエンスルホン酸塩の合成]

40

【 0 8 5 2 】

【 化 1 8 6 】



【 0 8 5 3 】

(ステップ1) : 2 - アミノ - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 4 - (1 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - ニトロ - ベンズアミド

50

(1 7 5 a)

実施例 1 0 4、ステップ 7 に記載された手順に従って、化合物 (1 7 3 a) (1 3 0 m g、0 . 3 5 m m o l) を、2 - ジメチルアミノ - エタノール (7 0 μ L、0 . 7 0 m m o l) と反応させることによって変換し、粗化合物 (1 7 5 a) (1 0 0 m g、0 . 2 2 m m o l) を得て、さらに精製せずに次の工程で使用した。MS m/z ($[M+H]^+$) 443.

【 0 8 5 4 】

(ステップ 2) : 2 , 3 - ジアミノ - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 4 - (1 - エチル - 7 - メトキシ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - ベンズアミド (1 7 5 b)

実施例 1 7 3、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 7 5 a) (1 0 0 m g、0 . 2 2 m m o l) を変換して化合物 (1 7 5 b) (1 4 4 m g、0 . 3 5 m m o l、1 0 0 %) を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。MS m/z ($[M+H]^+$) 413.

【 0 8 5 5 】

(ステップ 3) : 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1 ' - エチル - 7 ' - メトキシ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド p - トルエンスルホン酸塩、実施例 1 7 5

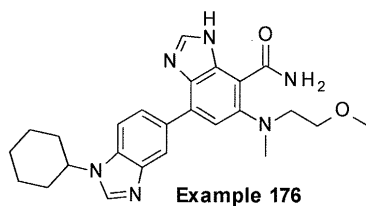
実施例 1 2 5、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 7 5 b) (1 4 4 m g、0 . 3 5 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 / 1 + 2 % アンモニア) により精製し、実施例 1 7 5 (6 . 8 m g、0 . 0 1 6 m m o l、3 . 5 %) を得た。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.56 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.68-3.75 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.58 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.60 - 4.70 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.69-7.72 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.39 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 423.

【 0 8 5 6 】

[実施例 1 7 6 : 1 ' - シクロヘキシル - 6 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

【 0 8 5 7 】

【 化 1 8 7 】



【 0 8 5 8 】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (1 7 6 a)

実施例 3 0、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (1 6 0 d) (1 0 0 m g、0 . 2 5 m m o l) を、(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミン (5 5 μ L、0 . 5 0 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) で精製して、化合物 (1 7 6 a) (7 3 m g、0 . 1 6 m m o l、6 2 %) を得た。MS m/z ($[M+H]^+$) 467.

【 0 8 5 9 】

(ステップ 2) : 2 , 3 - ジアミノ - 4 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - ベンズアミド (1 7 6 b)

実施例 1 6 0、ステップ 6 に記載の手順に従って、化合物 (1 7 6 a) (7 3 m g、0

． 16 mmol) を変換し、化合物 (176 b) (68 mg、0.16 mmol、100 %) を得た。MS m/z ($[M+H]^+$) 437.

【 0860 】

(ステップ3) : 1'-シクロヘキシル-6-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ] -1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミド、実施例 176

実施例 160、ステップ7に記載された手順に従って、化合物 (176 b) (68 mg、0.16 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 9 / 1 + 1 % アンモニア) により精製して、実施例 176 (17 mg、0.04 mmol、29 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.25-1.38 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 4H), 2.05-2.13 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.27 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.37-4.46 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (bd, J = 3.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 1.4/8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.87 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 12.41 (bs, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 447.

10

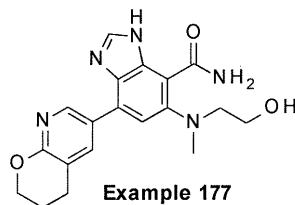
【 0861 】

[実施例 177 : 7-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-5-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ] -3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

【 0862 】

20

【 化 188 】



【 0863 】

(ステップ1) : 2-アミノ-4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-6-フルオロ-3-ニトロ-ベンズアミド (177 a)

30

実施例 115、ステップ2に記載の手順に従って、化合物 (160 c) (800 mg、2.88 mmol) を、6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン (789 mg、3.02 mmol) と反応させて変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5) で精製して、化合物 (177 a) (723 mg、2.17 mmol、75 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.91-1.95 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.00 (bs, 1H), 8.03 (bs, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 333.

【 0864 】

40

(ステップ2) : 2-アミノ-4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ] -3-ニトロ-ベンズアミド (177 b)

実施例 29、ステップ3に記載された手順に従って、化合物 (177 a) (133 mg、0.4 mmol) を、2-(メチルアミノ)エタノール (0.038 mL、0.48 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5) によって精製して、化合物 (177 b) (135 mg、0.35 mmol、88 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.93 (m, 2H), 2.80 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.39 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.58-3.64 (m, 2H), 4.30 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.83-4.89 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73

50

(bs, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 388.

【 0 8 6 5 】

(ステップ 3) : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 1 7 7

化合物 (1 7 7 b) (1 3 5 m g 、 0 . 3 5 m m o l) のメタノール (4 m L) 溶液を、水素でパージした。次いで P d - C 触媒 1 0 % (3 5 m g) を添加し、反応物を一晩水素雰囲気下 (1 バール) 下で撹拌した。中間物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をトルエン (3 m L) およびエタノール (1 m L) で希釈した。オルトギ酸トリエチル (0 . 0 7 m l 、 0 . 4 2 m m o l) を添加し、混合物を 2 時間 1 1 0 ° で加熱した。中間物を濃縮し、粗生成物を分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) により精製し、実施例 1 7 7 (4 4 m g 、 0 . 1 2 m m o l 、 3 4 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.95-2.00 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.90 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.56 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.74 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.63 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.91 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 12.44 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 368.

10

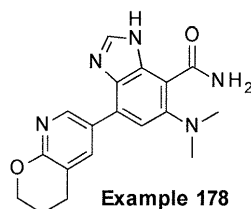
【 0 8 6 6 】

[実施例 1 7 8 : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - ジメチルアミノ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

20

【 0 8 6 7 】

【 化 1 8 9 】



【 0 8 6 8 】

30

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - ジメチルアミノ - 3 - ニトロ - ベンズアミド (1 7 8 a)

実施例 2 9、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 7 7 a) (1 6 6 m g 、 0 . 5 m m o l) をジメチルアミン (T H F 中 2 M 、 0 . 3 m L 、 0 . 6 m m o l) との反応により変換し、化合物 (1 7 8 a) (1 8 6 m g) を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 358.

【 0 8 6 9 】

(ステップ 2) : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - ジメチルアミノ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 1 7 8

40

実施例 1 7 7、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 7 8 a) (1 7 9 m g 、 0 . 5 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) により精製して、実施例 1 7 8 (8 7 m g 、 0 . 2 6 m m o l 、 5 2 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.98 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.90 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.71 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.66 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 12.42 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 338.

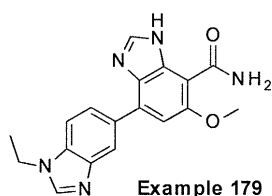
【 0 8 7 0 】

[実施例 1 7 9 : 1 ' - エチル - 6 - メトキシ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドの合成]

50

【 0 8 7 1 】

【 化 1 9 0 】



【 0 8 7 2 】

(ステップ 1) : メチル 2 - アミノ - 4 - ブロモ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロ - ベンゾエート (1 7 9 a)

10

実施例 88、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (5 1 b) (1 g、3 mmol) を、メタノールとの反応によって変換し、分取 T L C (シリカゲル ; シクロヘキサノン / 酢酸エチル = 7 / 3) で精製して、化合物 (1 7 9 a) (4 5 0 mg、1 . 4 7 mmol、4 3 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.81 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.32 (bs, 2H), 6.75 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 306/308.

【 0 8 7 3 】

(ステップ 2) : メチル 7 - ブロモ - 5 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレート (1 7 9 b)

20

実施例 17、ステップ 4 に記載された手順に従って、化合物 (1 7 9 a) (4 5 0 mg、1 . 4 7 mmol) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 8 / 2 + 5 % アンモニア) により精製して、黄色油状物として化合物 (1 7 9 b) (2 2 3 mg、0 . 7 8 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 12.40 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 285/287.

【 0 8 7 4 】

(ステップ 3) : メチル 1' - エチル - 6 - メトキシ - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレート (1 7 9 c)

30

化合物 (1 7 9 b) (2 2 3 mg、0 . 7 8 mmol)、1 - エチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H ベンズイミダゾール (2 2 3 mg、0 . 8 2 mmol) および炭酸カリウム (3 2 3 mg、2 . 3 4 mmol) の、テトラヒドロフラン (4 mL) および水 (1 mL) 混合溶液を、10 分間アルゴン下で脱気した。ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリド触媒 (9 8 . 5 mg、0 . 1 4 mmol) を添加した。85 °C で 16 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。固形物を分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5 + 3 % アンモニア) によって精製し、褐色油状物として、化合物 (1 7 9 c) (7 0 mg、0 . 2 mmol) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.47 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.20 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 10.81 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 351.

40

【 0 8 7 5 】

(ステップ 4) : 1' - エチル - 6 - メトキシ - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 1 7 9

実施例 115、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (1 7 9 c) (7 0 mg、0 . 2 mmol) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 5 / 5 + 2 % アンモニア) により精製して、白色粉末として実施例 1 7 9 (2 3 . 2 mg、0 . 0 7 mmol、3 5 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (bs, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.35 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 336.

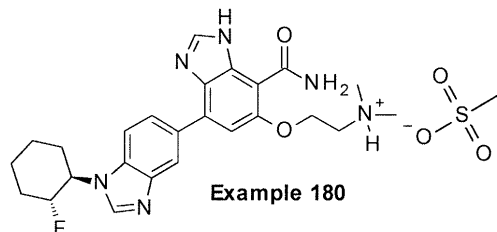
50

【 0 8 7 6 】

[実施例 1 8 0 : 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1 ' - ((1 R , 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

【 0 8 7 7 】

【 化 1 9 1 】



10

【 0 8 7 8 】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 4 - [1 - ((1 R , 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (1 8 0 a)

実施例 1 0 4、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (1 7 0 a) (1 8 0 m g、0 . 4 3 m m o l) を、N , N - ジメチルエタノールアミン (0 . 0 9 m L、0 . 9 m m o l) と反応させて変換し、化合物 (1 8 0 a) (2 0 7 m g、0 . 4 3 m m o l、1 0 0 %) を得て、これをさらに精製せずに使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 485.

20

【 0 8 7 9 】

(ステップ 2) : 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1 ' - ((1 R , 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド (1 8 0 b)

実施例 1 7 0、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 8 0 a) (2 7 7 m g、0 . 4 3 m m o l) を、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 / 1 + 1 % アンモニア) により精製して、化合物 (1 8 0 b) (1 7 0 m g、0 . 3 6 m m o l、8 4 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 465.

【 0 8 8 0 】

(ステップ 3) : 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1 ' - ((1 R , 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル) - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例 1 8 0

実施例 1 0 8 に記載した手順に従って、化合物 (1 8 0 b) (2 7 m g、0 . 0 5 8 m m o l) を変換し、さらに精製することなく、実施例 1 8 0 (2 9 m g、0 . 0 5 2 m m o l、9 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.48-1.55 (m, 2H), 1.70-1.76 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.15-2.22 (m, 2H), 2.29-2.35 (m, 4H), 2.90-2.98 (m, 6H), 3.64-3.70 (m, 2H), 4.67-4.73 (m, 2H), 4.82-4.89 (m, 1H), 5.12 and 5.00 (2m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.92-7.97 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.65 (bs, 1H), 9.11 (bs, 1H), 9.81 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 465.

30

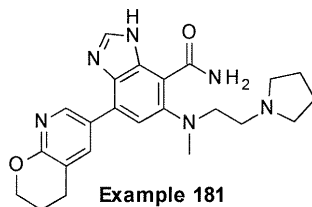
40

【 0 8 8 1 】

[実施例 1 8 1 : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [メチル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 0 8 8 2 】

【化 1 9 2】



【 0 8 8 3 】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - [メチル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (1 8 1 a) 10

実施例 2 9、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 7 7 a) (1 3 3 m g、0 . 4 m m o l) を、メチル [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] アミン (6 2 m g、0 . 4 8 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 5 / 5) により精製して、化合物 (1 8 1 a) (1 5 5 m g、0 . 3 5 m m o l、8 8 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.62 (bs, 4H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.42 (bs, 4H), 2.62 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.49 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.19 (bs, 2H), 7.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.76 (bs, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 441. 20

【 0 8 8 4 】

(ステップ 2) : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [メチル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 1 8 1

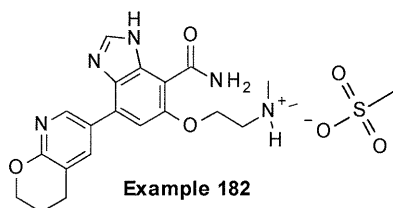
実施例 1 7 7、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 8 1 a) (1 5 5 m g、0 . 3 5 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1、次いで D C M / メタノール 9 / 1 + 1 % N H₃) により二回精製して、実施例 1 8 1 (3 6 m g、0 . 0 8 6 m m o l、2 4 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.76 (bs, 4H), 1.95-2.01 (m, 2H), 2.40-2.47 (m, 4H), 2.58-2.64 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.90 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.61 (bs, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.0 (bs, 1H), 12.42 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 421. 30

【 0 8 8 5 】

[実施例 1 8 2 : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドタンスルホン酸塩の合成]

【 0 8 8 6 】

【化 1 9 3】



【 0 8 8 7 】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - ニトロ - ベンズアミド (1 8 2 a)

実施例 1 0 4、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (1 7 7 a) (1 5 0 m 50

g、0.45 mmol)を、N,N-ジメチルエタノールアミン(0.09 mL、0.9 mmol)と反応させることにより変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH = 95/5)により精製して、化合物(182a)(78 mg、0.19 mmol、42%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.90-1.96 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.61 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.32 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 402.

【0888】

(ステップ2): 7-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド(182b)

実施例177、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(182a)(78 mg、0.19 mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1 + 1% NH₃)により、二回精製して、化合物(182b)(51 mg、0.13 mmol、68%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.95-2.02 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.69-2.75 (m, 2H), 2.90 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.59 (bs, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (bs, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 12.38 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 382.

【0889】

(ステップ3): 7-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例182

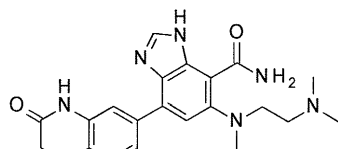
実施例108に記載した手順に従って、化合物(182b)(51 mg、0.13 mmol)を変換し、実施例182(63 mg、0.13 mmol、100%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.95-2.01 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.86-2.90 (m, 2H), 2.91-2.95 (m, 6H), 3.65-3.69 (m, 2H), 4.34-4.39 (m, 2H), 4.63-4.70 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.86 (bs, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.54 (bs, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.75 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 382.

【0890】

[実施例183: 5-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-7-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリン-7-イル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

【0891】

【化194】



Example 183

【0892】

(ステップ1): 7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-キノリン-2-オン(183a)

実施例123、ステップ4に記載の手順に従って、7-ブロモ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(100 mg、0.44 mmol)を化合物(183a)(63 mg、0.13 mmol、100%)に変換し、さらに精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.34 (s, 12H), 2.63 (dd, J = 8.6/6.4 Hz, 2H), 2.90-3.04 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.5/1.2 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 274.

【 0 8 9 3 】

(ステップ 2) : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キノリン - 7 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 1 8 3

実施例 1 1 5、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (1 5 0 m g、0 . 4 4 m m o l) を、化合物 (1 8 3 a) (1 2 1 m g、0 . 4 4 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M および 1 0 % N H ₄ O H の M e O H 溶液) により精製して、実施例 1 8 3 (1 2 0 m g、0 . 2 9 m m o l、6 7 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, C D C l ₃) 2.21 (s, 6H), 2.45 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 8.7/6.4 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.03 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 5.99 (s, 1H), 7.26-7.39 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 7.7/1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 10.67 (s, 1H), 11.61 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 407.

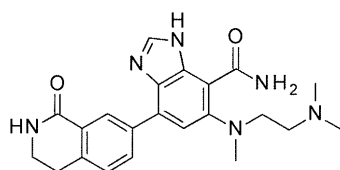
10

【 0 8 9 4 】

[実施例 1 8 4 : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 0 8 9 5 】

【 化 1 9 5 】



Example 184

20

【 0 8 9 6 】

(ステップ 1) : 7 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (1 8 4 a)

実施例 1 2 3、ステップ 4 に記載の手順に従って、7 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オン (1 0 0 m g、0 . 4 4 m m o l) を変換し、粗化合物 (1 8 4 a) (1 2 1 m g、0 . 4 4 m m o l、1 0 0 %) を得て、さらに精製することなく次の工程に使用した。MS m/z([M+H]⁺) 274.

30

【 0 8 9 7 】

(ステップ 2) : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 1 8 4

実施例 1 1 5、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (1 5 0 m g、0 . 4 4 m m o l) を、化合物 (1 8 4 a) (1 2 1 m g、0 . 4 4 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M および 1 0 % N H ₄ O H の M e O H 溶液) により精製して、実施例 1 8 4 (1 0 0 m g、0 . 2 4 6 m m o l、5 6 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, C D C l ₃) 2.15 (s, 6H), 2.39 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.71 (s, 3 H), 3.01 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.55 (td, J = 6.5/2.6 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 7.27-7.42 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.31 (dt, J = 7.9/1.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H), 11.47 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 407.

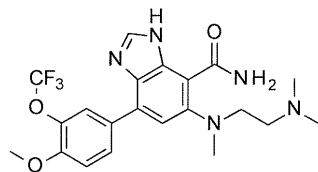
40

【 0 8 9 8 】

[実施例 1 8 5 : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (4 - メトキシ - 3 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 0 8 9 9 】

【化 1 9 6】



Example 185

【0900】

(ステップ1): 2-(4-メトキシ-3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(185a)

10

実施例123、ステップ4に記載の手順に従って、4-ブロモ-1-メトキシ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン(100mg、0.37mmol)を変換し、粗化合物(185a)(117mg、0.37mmol、100%)を得て、さらに精製することなく次の工程で使用した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.33 (s, 12H), 3.89 (s, 3H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59-7.79 (m, 2H).

【0901】

(ステップ2): 5-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-7-(4-メトキシ-3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、実施例185

20

実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(124g)(126mg、0.369mmol)を、化合物(185a)(117mg、0.369mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCMおよび10% NH₄ OHのMeOH溶液)により精製して、実施例185(154mg、0.34mmol、92%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.21 (s, 6H), 2.46 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.20 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 5.72 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (dt, J = 8.5/2.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 11.52 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 452.

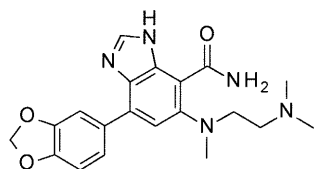
【0902】

[実施例186: 7-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル-5-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

30

【0903】

【化 1 9 7】



Example 186

40

【0904】

(ステップ1): 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-ベンゾジオキサール(186a)

実施例123、ステップ4に記載の手順に従って、5-ブロモベンゾ[d][1,3]ジオキサール(100mg、0.50mmol)を、粗化合物(186a)(123mg、0.50mmol、100%)に変換し、さらに精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.32 (s, 12H), 5.95 (s, 2H), 6.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.29-7.41 (m, 1H).

【0905】

50

(ステップ2) : 7 - 1 , 3 - ベンゾジオキサゾール - 5 - イル - 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
実施例 1 8 6

実施例 1 1 5、ステップ2に記載された手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (1 6 9 m g、0 . 5 0 m m o l) を、化合物 (1 8 6 a) (1 2 3 m g、0 . 5 0 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M および 1 0 % N H ₄ O H の M e O H 溶液) により精製して、実施例 1 8 6 (8 4 m g、0 . 2 2 0 m m o l、4 4 %) を得た。
¹H NMR (300 MHz, C D C l ₃) 2.21 (s, 6H), 2.44 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.18 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 5.69 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 6.87-7.02 (m, 1H), 7.30 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.43-7.60 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 11.50 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 382.

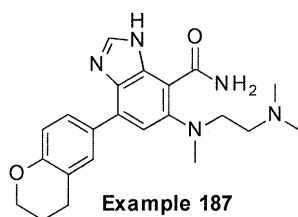
10

【 0 9 0 6 】

[実施例 1 8 7 : 7 - 1 - ベンゾピラン - 6 - イル - 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 0 9 0 7 】

【 化 1 9 8 】



20

【 0 9 0 8 】

実施例 1 1 5、ステップ2に記載の手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (1 0 0 m g、0 . 2 9 4 m m o l) を 2 - (クロマン - 7 - イル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (7 6 m g、0 . 2 9 4 m m o l) と反応させて変換し、カラムクロマトグラフィーと分取 T L C (シリカゲル ; D C M、1 0 % N H ₄ O H の M e O H 溶液) により精製して、実施例 1 8 7 (6 8 m g、0 . 1 7 3 m m o l、5 9 %) を得た。
¹H NMR (300 MHz, C D C l ₃) 1.93-2.13 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.44 (t, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.19 (t, 2H), 4.13-4.30 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 11.50 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 394.

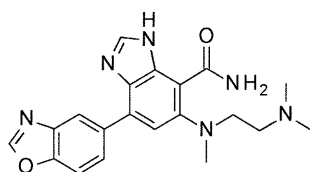
30

【 0 9 0 9 】

[実施例 1 8 8 : 7 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル - 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 0 9 1 0 】

【 化 1 9 9 】



40

【 0 9 1 1 】

(ステップ1) : 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - ベンゾオキサゾール (1 8 8 a)

実施例 1 2 3、ステップ4に記載の手順に従って、5 - プロモベンゾ [d] オキサゾール (1 0 0 m g、0 . 5 0 5 m m o l) を変換して、粗化合物 (1 8 8 a) (1 2 4 m g、0 . 5 0 5 m m o l、1 0 0 %) を得て、これをさらに精製せずに、次のステップに使

50

用した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.37 (s, 12H), 7.58 (dd, J = 8.3/1.4 Hz, 1H), 7.78-7.90 (m, 1H), 8.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H).

【0912】

(ステップ2): 7-ベンゾオキサゾール-5-イル-5-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、実施例188

実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(124g)(172mg、0.505mmol)を、化合物(188a)(124mg、0.505mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCMおよび10%NH₄OHのMeOH溶液)により精製して、実施例188(84mg、0.222mmol、44%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.22 (s, 6H), 2.44 (t, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 5.72 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.14-8.18 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 11.52 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 379.

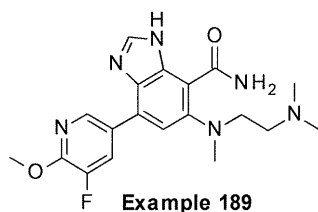
10

【0913】

[実施例189: 5-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-7-(5-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

【0914】

【化200】



20

【0915】

(ステップ1): 3-フルオロ-2-メトキシ-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)-ピリジン(189a)

実施例123、ステップ4に記載の手順に従って、5-ブロモ-3-フルオロ-2-メトキシピリジン(100mg、0.485mmol)を変換し、粗化合物(189a)(123mg、0.485mmol、100%)を得て、さらに精製することなく次の工程で使用した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.33 (s, 12H), 4.04 (s, 3H), 7.54-7.68 (m, 1H), 8.27 (s, 1H).

30

【0916】

(ステップ2): 5-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-7-(5-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、実施例189

実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(124g)(165mg、0.485mmol)を、化合物(189a)(123mg、0.485mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM、10%NH₄OHのMeOH溶液)により精製して、実施例189(82mg、0.212mmol、44%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.20 (s, 6H), 2.45 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.19 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 5.72 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 11.3/2.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 10.66 (s, 1H), 11.51 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 387.

40

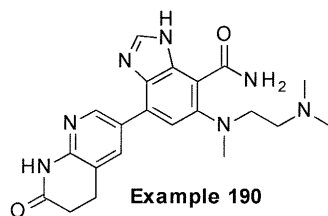
【0917】

[実施例190: 5-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-アミノ]-7-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

【0918】

50

【化 2 0 1】



【 0 9 1 9 】

(ステップ 1) : 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - オン (1 9 0 a)

10

実施例 1 2 3、ステップ 4 に記載の手順に従って、6 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (1 0 0 m g 、 0 . 4 4 0 m m o l) を変換し、粗化合物 (1 9 0 a) (1 2 1 m g 、 0 . 4 4 0 m m o l 、 1 0 0 %) を得て、さらに精製することなく次の工程で使用した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.34 (s, 12H), 2.63 (dd, J = 8.6/6.4 Hz, 2H), 2.87-3.06 (m, 2H), 7.06-7.22 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 7.5/1.2 Hz, 1H).

【 0 9 2 0 】

(ステップ 2) : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (7 - オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 1 9 0

20

実施例 1 1 5、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (1 5 0 m g 、 0 . 4 4 0 m m o l) を、化合物 (1 9 0 a) (1 2 1 m g を、 0 . 4 4 0 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M 、 1 0 % N H ₄ O H の M e O H 溶液) により精製して、実施例 1 9 0 (8 6 m g 、 0 . 2 1 1 m m o l 、 4 8 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.22 (s, 6H), 2.47 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.63-2.85 (m, 5H), 3.11 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 11.55 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 408.

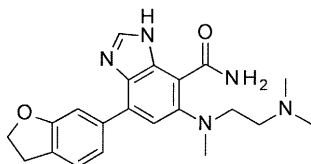
【 0 9 2 1 】

[実施例 1 9 1 : 7 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

30

【 0 9 2 2 】

【化 2 0 2】



Example 191

40

【 0 9 2 3 】

(ステップ 1) : 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン (1 9 1 a)

実施例 1 2 3、ステップ 4 に記載の手順に従って、6 - プロモ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン (1 0 0 m g 、 0 . 5 0 2 m m o l) を変換して、粗化合物 (1 9 1 a) (1 2 4 m g 、 0 . 5 0 2 m m o l 、 1 0 0 %) を得て、さらに精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.33 (s, 12H), 3.21 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H).

【 0 9 2 4 】

50

(ステップ2) : 7 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 191

実施例 115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物 (124 g) (171 mg、0.502 mmol) を、化合物 (191a) (124 mg、0.502 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM および 10% NH₄OH の MeOH 溶液) により精製して、実施例 191 (79 mg、0.208 mmol、41%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.21 (s, 6H), 2.45 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.63 (td, J = 8.7, 1.3 Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.56 (dt, J = 7.5/1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.69 (s, 1H), 11.49 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 380.

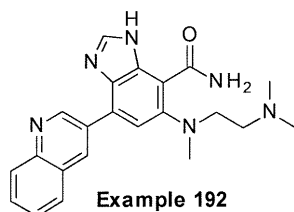
10

【0925】

[実施例 192 : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - キノリン - 3 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【0926】

【化203】



20

【0927】

(ステップ1) : 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - キノリン (192a)

実施例 123、ステップ4に記載の手順に従って、3 - ブロモキノリン (100 mg、0.481 mmol) を変換して、粗化合物 (192a) (123 mg、0.481 mmol、100%) を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0928】

30

(ステップ2) : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - キノリン - 3 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 192

実施例 115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物 (124 g) (164 mg、0.481 mmol) を、化合物 (192a) (123 mg、0.481 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM および 10% NH₄OH の MeOH 溶液) により精製して、実施例 192 (74 mg、0.190 mmol、40%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.08-2.33 (s, 6H), 2.47 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.69-2.90 (m, 3H), 3.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08-8.33 (m, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H), 11.57 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 389.

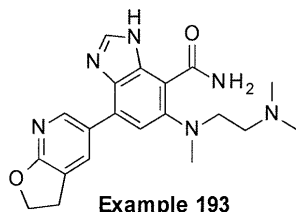
40

【0929】

[実施例 193 : 7 - (2, 3 - ジヒドロ - フロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【0930】

【化 2 0 4】



【 0 9 3 1】

(ステップ 1) : 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 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン (1 9 3 a)

10

実施例 1 2 3、ステップ 4 に記載された手順に従って、5 - プロモ - 2 , 3 - ジヒドロ フロ [2 , 3 - b] ピリジン (5 5 . 0 m g 、 0 . 2 7 5 m m o l) を変換し、粗化合物 (1 9 3 a) (6 7 . 8 m g 、 0 . 2 7 5 m m o l 、 1 0 0 %) を得て、さらに精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.33 (s, 12H), 3.22 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.63 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H).

【 0 9 3 2】

(ステップ 2) : 7 - (2 , 3 - ジヒドロ - フロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 1 9 3

20

実施例 1 1 5、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (9 3 m g 、 0 . 2 7 4 5 m m o l) を、化合物 (1 9 3 a) (6 7 . 8 m g を、 0 . 2 7 5 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M および M e O H 中 1 0 % N H₄ O H) により精製して、実施例 1 9 3 (6 5 m g 、 0 . 1 7 1 m m o l 、 6 2 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.20 (s, 6H), 2.45 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.65-2.85 (s, 3H), 3.19 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.69 (td, J = 8.7/1.9 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.28-8.52 (m, 2H), 10.67 (s, 1H), 11.58 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 381.

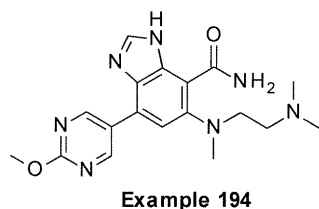
【 0 9 3 3】

[実施例 1 9 4 : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド の合成]

30

【 0 9 3 4】

【化 2 0 5】



40

【 0 9 3 5】

実施例 1 1 5、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (1 0 0 m g 、 0 . 2 9 4 m m o l) を、(2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (4 5 . 2 m g 、 0 . 2 9 4 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M および 1 0 % N H₄ O H の M e O H 溶液) で精製して、実施例 1 9 4 (8 7 m g 、 0 . 2 3 6 m m o l 、 8 0 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.22 (s, 6H), 2.46 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 5.75 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.21 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 10.67 (s, 1H), 11.52 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 370.

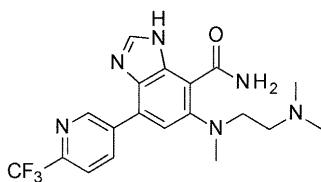
【 0 9 3 6】

50

[実施例 195 : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 0937 】

【 化 206 】



Example 195

10

【 0938 】

実施例 115、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (124 g) (100 mmol) を、(6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (56.1 mg、0.294 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル ; DCM および 10% NH₄OH の MeOH 溶液) により精製して、実施例 195 (66 mg、0.162 mmol、55%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.22 (s, 6H), 2.47 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 7.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.3/0.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 8.3/2.4 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.68 (s, 1H), 11.60 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 407.

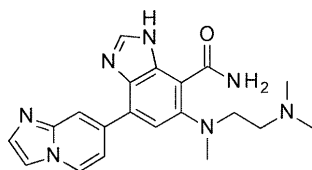
20

【 0939 】

[実施例 196 : 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 7 - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 0940 】

【 化 207 】



Example 196

30

【 0941 】

実施例 115、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (124 g) (80 mmol、0.235 mmol) を、7 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (68.9 mg、0.282 mmol) と反応させて変換し、分取 TLC (シリカゲル ; DCM および 10% NH₄OH の MeOH 溶液) により精製して、実施例 196 (41 mg、0.109 mmol、46%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.22 (s, 6H), 2.47 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.1/1.8 Hz, 1H), 8.10-8.19 (m, 2H), 8.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 10.69 (s, 1H), 11.55 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 378.

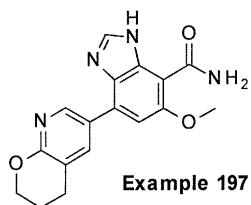
40

【 0942 】

[実施例 197 : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 0943 】

【化 2 0 8】



【 0 9 4 4】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロ - ベンズアミド (1 9 7 a) 10

実施例 8 8、ステップ 1 に記載の手順に従って、化合物 (1 7 7 a) (1 3 0 m g、0 . 3 9 m m o l) を、ナトリウムメトキシド (4 9 m g、0 . 9 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5) によって精製して、化合物 (1 9 7 a) (3 5 m g、0 . 1 0 2 m m o l、2 6 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 345.

【 0 9 4 5】

(ステップ 2) : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - メトキシ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 1 9 7

実施例 1 7 7、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 9 7 a) (3 5 m g、0 . 1 0 2 m m o l) を変換して、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 1 % N H ₃) により精製して、実施例 1 9 7 (1 6 m g、0 . 0 4 9 m m o l、4 8 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.95-1.99 (m, 2H), 2.89 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.34 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 12.38 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 325. 20

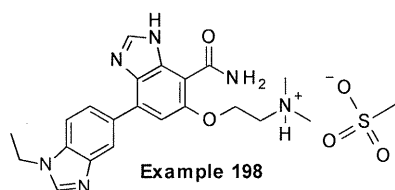
【 0 9 4 6】

[実施例 1 9 8 : 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1 ' - エチル - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

【 0 9 4 7】

30

【化 2 0 9】



【 0 9 4 8】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - プロモ - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - ニトロ - ベンズニトリル (1 9 8 a) 40

実施例 1 0 4、ステップ 1 に記載の手順に従って、化合物 (5 7 b) (2 g、7 . 6 9 m m o l) を、N , N - ジメチルエタノールアミン (1 m L、9 . 9 4 m m o l) と反応させて変換し、さらに精製することなく、化合物 (1 9 8 a) (2 . 3 g、6 . 9 9 m m o l、9 1 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 329/331.

【 0 9 4 9】

(ステップ 2) : 7 - プロモ - 5 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボニトリル (1 9 8 b)

実施例 1 9、ステップ 4 に記載した手順に従って、化合物 (1 9 8 a) (2 . 3 g、6 . 9 9 m m o l) を変換し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 / 1 + 2 % アンモニア) により精製して、化合物 (1 9 8 b) (1 . 2 g、3 . 8 8 50

mmol、50%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 309/311.

【0950】

(ステップ3): 6-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-1'-エチル-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボニトリル(198c)

実施例29、ステップ1に記載された手順に従って、化合物(198b)(180mg、0.58mmol)を、1-エチル-5,4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール(175mg、0.64mmol)と反応させて変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH = 9/1 + 1%アンモニア)によって精製して、化合物(198c)(90mg、0.24mmol、41%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 375.

10

【0951】

(ステップ4): 6-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-1'-エチル-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミド(198d)

実施例138に記載された手順に従って、化合物(198c)(90mg、0.24mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール/7Mアンモニア・メタノール溶液 = 94/4/2)により精製して、化合物(198d)(24mg、0.061mmol、25%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.61 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.70 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.46 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.70 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.5/1.2 Hz, 1H), 8.19 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.49 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 393.

20

【0952】

(ステップ5): 6-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-1'-エチル-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例198

実施例108に記載された手順に従って、化合物(198d)(24mg、0.061mmol)を変換し、さらに精製することなく、実施例198(29mg、0.06mmol、100%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.09 (s, 6H), 3.83-3.86 (m, 2H), 4.71 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.83-4.85 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.7/1.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.7/0.4 Hz, 1H), 8.35 (bs, 1H), 9.50 (bs, 1H), 9.65 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 393.

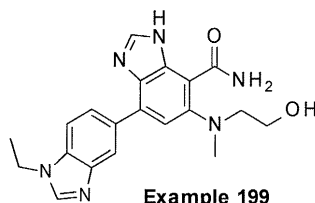
30

【0953】

[実施例199: 1'-エチル-6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-1H, 1'H-[4,5']ピベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

【0954】

【化210】



40

【0955】

(ステップ1): メチル2-アミノ-4-ブromo-6-[(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-3-ニトロ-ベンゾエート(199a)

実施例124、ステップ5に記載された手順に従って、化合物51(1g、3.4mmol)を、2-メチルアミノエタノール(0.3mL、3.75mmol)との反応により変換し、化合物(199a)(1.16g、3.33mmol、98%)を得て、これを精製せずに次の工程で使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.89 (s, 3H), 3.29-3.31 (m, 2H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.75-4.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.

50

69 (s, 1H), 6.79 (bs, 2H). MS m/z ([M+H]⁺) 348/350.

【 0 9 5 6 】

(ステップ 2) : メチル 7 - ブロモ - 5 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレート (1 9 9 b)

実施例 1 9、ステップ 4 に記載した手順に従って、化合物 (1 9 9 a) (1 . 1 6 g、3 . 3 3 m m o l) を変換し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 5 / 5) によって精製して、化合物 (1 9 9 b) (1 8 0 m g、0 . 5 5 m m o l、1 6 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.85 (s, 3H), 3.20 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.55-3.56 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.51 (bs, 1H), 7.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 12.34 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 328/330.

10

【 0 9 5 7 】

(ステップ 3) : 4 - (1 - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - メチル - 1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 9 - オキサ - 1 , 3 , 6 - トリアザ - シクロヘプタ [e] インデン - 1 0 - オン (1 9 9 c)

実施例 4 2、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (1 9 9 b) (1 8 0 m g、0 . 5 5 m m o l) を、1 - エチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール (1 6 4 m g、0 . 6 0 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H 9 2 / 8) により精製して、化合物 (1 9 9 c) (3 4 m g、0 . 0 9 4 m m o l、1 7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.52-3.55 (m, 2H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.48-4.50 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 1.5/8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 12.20 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 362.

20

【 0 9 5 8 】

(ステップ 4) : 1' - エチル - 6 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 1 9 9

実施例 1 1 5、ステップ 1 に記載された手順に従って、化合物 (1 9 9 c) (3 4 m g、0 . 0 9 4 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 / 1 + 1 % アンモニア) により精製して、実施例 1 9 9 (1 1 m g、0 . 0 2 9 m m o l、3 1 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.17-3.20 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H) 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.75 (t, J = 5 . 0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8 . 09 (dd, J = 1.5/8.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 9.94 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 12.41 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 379.

30

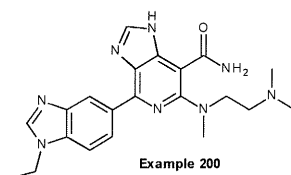
【 0 9 5 9 】

[実施例 2 0 0 : 6 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 4 - (1 - エチルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミドの合成]

【 0 9 6 0 】

【 化 2 1 1 】

40



【 0 9 6 1 】

(ステップ 1) : 3 - ブロモ - 2 , 6 - ジクロロ - 5 - ニトロ - ピリジン - 4 - アミン (2 0 0 a)

50

化合物 (17 a) (3 . 80 g、18 . 3 mmol) を窒素下、室温で酢酸 (80 mL) 中に懸濁させ、NBS (3 . 58 g、2 . 01 mmol) で処理した。懸濁液を 60 で 3 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をトルエンと共沸させた。酢酸エチル (200 mL) を添加し、溶液を飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。黄色固体として化合物 (200 a) (4 . 85 g、92 %) を得て、さらに精製することなく次のステップで使用した。

【 0962 】

(ステップ 2) : 2 - ベンジルオキシ - 5 - ブロモ - 6 - クロロ - 3 - ニトロ - ピリジン - 4 - アミン (200 b)

ベンジルアルコール (2 . 38 g、2 . 2 mmol) を窒素下、0 でトルエン (160 mL) に溶解し、NaH (60 % 油分散液、845 mg、2 . 11 mmol) を用いて処理した。30 分後、化合物 (200 a) (4 . 85 g、16 . 9 mmol) を分割して添加し、赤色懸濁液を室温で 48 時間撹拌した。その後、トルエンを除去し、残留物を酢酸エチルと飽和 NH₄Cl の間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル ; 石油エーテル / DCM = 1 / 0 3 / 7) により精製し、黄色粉末として化合物 (200 b) (5 . 46 g、15 . 2 mmol、90 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 5.38 (s, 2H), 7.33-7.46 (m, 5H), 7.62 (bs, 2H).

【 0963 】

(ステップ 3) : 2 - ベンジルオキシ - 5 - ブロモ - 6 - クロロピリジン - 3 , 4 - ジアミン (200 c)

化合物 (200 b) (2 . 52 g、7 mmol) および塩化アンモニウム (3 . 77 g、70 mmol) を、エタノール (34 mL) および水 (17 mL) の混合物に溶解した。中間物を、20 分間 60 で加熱し、鉄 (1 . 74 g、3 . 08 mmol) を添加した。混合物を 90 で 2 時間撹拌した。得られた暗色溶液をセライトで濾過し、DCM (200 mL) で希釈した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて、化合物 (200 c) (2 . 27 g、6 . 91 mmol、98 %) を得て、さらに精製することなく次の工程に用いた。

【 0964 】

(ステップ 4) : 4 - ベンジルオキシ - 7 - ブロモ - 6 - クロロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン (200 d)

化合物 (200 c) (2 . 26 g、6 . 88 mmol) のトリエチルオルトホルメート (7 . 5 mL) および無水酢酸 (4 mL) 溶液を、4 時間 120 で加熱した。得られた溶液を蒸発させ、残留物をエタノールで 2 回共沸させた。粗生成物を、クロマトグラフィー (シリカゲル ; 石油エーテル / 酢酸エチル = 4 / 1 1 / 4) により精製して、ベージュ色の固体として化合物 (200 d) (1 . 89 g、5 . 58 mmol、81 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 5.49 (s, 2H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.52-7.55 (m, 2H), 8.40 (s, 1H).

【 0965 】

(ステップ 5) : ジメチル 4 - ベンジルオキシ - 6 - クロロ - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 1 , 7 - ジカルボキシレート (200 e)

化合物 (200 d) (335 mg、0 . 99 mmol) を窒素下、室温で THF (10 mL) に溶解し、-78 に冷却した。ブチルリチウム (1 . 6 M、1 . 36 mL、1 . 18 mmol) を 5 分かけて滴下し、混合物を 10 分間 -78 で撹拌した。クロロギ酸メチル (775 μL、9 . 9 mmol) を 2 分間かけて滴下した。混合物を 0 に温め、この温度で 1 時間撹拌した。反応物に飽和塩化アンモニウム (2 mL) を加えて反応を停止した。混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、有機相を飽和塩化アンモニウムおよびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。粗生成物を、クロマトグラフィー (シリカゲル ; 石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 1 / 1) で精製して、淡黄色の固体として、化合物 (200 e) (124 mg、0 . 33 mmol、33 %

10

20

30

40

50

を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.92 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.52-7.55 (m, 2H), 8.56 (s, 1H).

【0966】

(ステップ6): メチル 4 - ベンジルオキシ - 6 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 7 - カルボキシレート (2 0 0 f)

化合物 (2 0 0 e) (3 6 0 m g 、 0 . 9 6 m m o l) 、 N , N ' , N ' - トリメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン (7 5 0 μ L 、 5 . 7 6 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (3 7 0 μ L 、 2 . 2 2 m m o l) のジオキサン (1 3 m L) 溶液を 1 0 0 で 2 4 時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (8 0 m L) で希釈した。有機相を水およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / メタノール = 1 / 0 8 / 2) により精製して、黄色油状物として、化合物 (2 0 0 f) (3 0 1 m g 、 0 . 7 8 m m o l 、 8 2 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.37 (s, 6H), 2.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 5.61 (s, 2H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 10.22 (bs, 1H).

10

【0967】

(ステップ7): メチル 4 - ベンジルオキシ - 6 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 7 - カルボキシレート (2 0 0 g)

20

0 室素下で、2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (1 4 3 μ L 、 0 . 8 m m o l) を、化合物 (2 0 0 f) (2 5 5 m g 、 0 . 6 7 m m o l) およびトリエチルアミン (1 8 7 μ L 、 1 . 3 4 m m o l) の T H F (3 m L) 溶液に添加した。次いで、溶液を室温で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮した。粗生成物を素早くシリカゲルパッド (D C M / M e O H = 1 / 1 + 1 % N E t ₃) で精製し、黄色の固形物として、粗化合物 (2 0 0 g) (1 8 2 m g) を得て、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0968】

(ステップ8): メチル 6 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 4 - ヒドロキシ - 1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 7 - カルボキシレート (2 0 0 h)

30

室温で、粗化合物 (2 0 0 g) (1 8 0 m g) のメタノール (1 0 m L) 溶液を室素で脱気した。パラジウム触媒 (P d / C 1 0 % 、 1 0 0 m g) を添加した。混合物を水素でパージし、室温で 1 5 時間撹拌した。懸濁液を濾過し、蒸発させて粗化合物 (2 0 0 h) (1 4 6 m g) を得て、さらに精製することなく次の工程で使用した。

【0969】

(ステップ9): メチル 6 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) - 1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 7 - カルボキシレート (2 0 0 i)

0 で、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (4 9 μ L 、 0 . 2 9 m m o l) をゆっくりと粗化合物 (2 0 0 h) (1 4 3 m g) および 2 , 6 - ルチジン (5 7 μ L 、 0 . 4 8 m m o l) の D C M (2 m L) 溶液に添加した。混合物を 0 で 2 時間撹拌し、D C M (1 0 m L) で希釈した。溶液をブラインで 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、粗化合物 (2 0 0 i) (2 0 0 m g) を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

40

【0970】

(ステップ10): メチル 6 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 4 - (1 - エチルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 - (2 - トリメチルシリルエトキシメチル) イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 7 - カルボキシレート (2 0 0 j)

粗化合物 (2 0 0 i) (2 0 0 m g) 、 1 - エチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンズイミダゾール (7 2 m g 、 0 .

50

264 mmol) および NaHCO_3 (60 mg、0.72 mmol) の、THF (1.5 mL) および水 (100 μL) 混合溶液を、窒素で脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (55 mg、0.048 mmol) を加えた。混合物を2時間85 で攪拌し、次いで濾過した。粗生成物を迅速にシリカゲルパッド (DCM / MeOH = 7 / 3 + 1 % NEt_3) で精製して粗化合物 (200 j) (77 mg) を得て、さらに精製せずに次の工程で利用した。

【0971】

(ステップ11) : 6 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル - メチル - アミノ] - 4 - (1 - エチルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミド、実施例200

フッ化テトラブチルアンモニウム (THF 中 1 M、1 mL、1 mmol) および粗化合物 (200 j) (77 mg) の THF (1 mL) 溶液を 60 で2時間攪拌した。混合物を室温へと冷却し、スチール容器に移した。そしてメタノール (10 mL) で希釈し、水酸化アンモニウム (30 %、5 mL) で処理した。混合物を15時間70 で攪拌し、次いで濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー (H_2O / メタノール = 1 / 0 - 0 / 1) により精製し、油状物として、実施例200 (8 mg、0.02 mmol、3 %、後半5ステップの収率) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.57 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.40 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H). MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 407. MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 405.

10

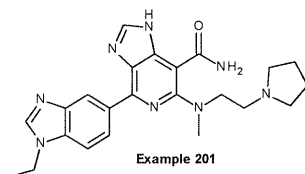
20

【0972】

[実施例201 : 4 - (1 - エチルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - [メチル(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 7 - カルボキサミドの合成]

【0973】

【化212】



30

【0974】

(ステップ1) : メチル 4 - ベンジルオキシ - 6 - [メチル(2 - ピロリジン - 1 - イルエチル)アミノ] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 7 - カルボキシレート (201 a)

化合物 (200 e) (400 mg、1.06 mmol)、N - メチル - 2 - (1 - ピロリジニル)エタンアミン (750 μL 、6.36 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (460 μL 、3.18 mmol) のジオキサン (15 mL) 混合溶液を、100 で24時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (80 mL) で希釈した。有機相を水およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル ; DCM / メタノール = 1 / 0 - 4 / 1 + 1 % NEt_3) により精製し、オレンジ色の油状物として、化合物 (201 a) (379 mg、0.92 mmol、87 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.59-1.67 (m, 4H), 2.38-2.46 (m, 4H), 2.63-2.68 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.59-3.64 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.44-7.57 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 12.07 (bs, 1H).

40

【0975】

(ステップ2) : メチル 4 - ベンジルオキシ - 6 - [メチル(2 - ピロリジン - 1 - イル

50

エチル)アミノ]-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-カルボキシレート(201b)

0 で、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(98 μ L、0.55 mmol)を、化合物(201a)(190 mg、0.46 mmol)およびトリエチルアミン(128 μ L、0.92 mmol)のTHF(3 mL)溶液に、窒素下で添加した。次いで、溶液を室温で2時間撹拌した。混合物を濃縮した。粗生成物を素早くシリカゲルパッド(DCM/MeOH=3/1+1%NEt₃)で精製し、黄色の油状物として、粗化合物(201b)(120 mg)を得て、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0976】

(ステップ3):メチル4-ヒドロキシ-6-[メチル(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ]-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-カルボキシレート(201c)

室温で、粗化合物(201b)(116 mg)のメタノール(8 mL)溶液を窒素で脱気した。パラジウム触媒(Pd/C、10%、80 mg)を添加した。混合物を水素で飽和し、室温で15時間撹拌した。懸濁液を濾過し、蒸発させ、粗化合物(201c)(95 mg)を得て、さらに精製することなく次の工程で使用した。

【0977】

(ステップ4):メチル6-[メチル(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ]-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-カルボキシレート(201d)

0 で、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(31 μ L、0.18 mmol)を、ゆっくりと粗化合物(201c)(92 mg)および2,6-ルチジン(36 μ L、0.3 mmol)のDCM(1.5 mL)溶液に添加した。混合物を0 で2時間撹拌し、DCM(10 mL)で希釈した。溶液をブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、粗化合物(201d)(170 mg)を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0978】

(ステップ5):メチル4-(1-エチルベンズイミダゾール-5-イル)-6-[メチル(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ]-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-カルボキシレート(201e)

粗化合物(201d)(170 mg)、1-エチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズイミダゾール(45 mg、0.165 mmol)、およびNaHCO₃(38 mg、0.45 mmol)の、THF(1.5 mL)および水(100 μ L)の混合溶液を、窒素で脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(35 mg、0.03 mmol)を加え、混合物を2時間85 で撹拌し、次いで濾過した。粗生成物を迅速にシリカゲルパッド(DCM/MeOH=7/3+1%NEt₃)で精製して粗化合物(201e)(52 mg)を得て、さらに精製せずに次の工程で使用した。

【0979】

(ステップ6):4-(1-エチルベンズイミダゾール-5-イル)-6-[メチル(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-カルボキサミド、実施例201

フッ化テトラブチルアンモニウムのTHF溶液(THF中1M、700 μ L、0.7 mmol)および粗化合物(201e)(52 mg)のTHF(1 mL)溶液を60 で2時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、スチール容器に移し、メタノール(8 mL)で希釈し、水酸化アンモニウム(30%、4 mL)で処理した。混合物を15時間70 で撹拌し、次いで濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィー(シリカゲル;DCM/メタノール=1/0 7/3+1%NEt₃)によって最初に精製し、次いで逆相クロマトグラフィー(H₂O/メタノール=1/0 0/1)で精製して、油状物として、実施例201(5 mg、0.011 mmol、3%、後半5ステップの収率)を得た。 ¹H

10

20

30

40

50

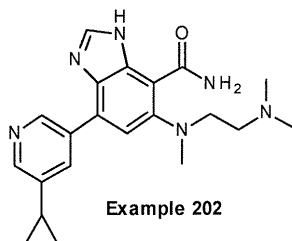
NMR (300 MHz, CD₃OD) 1.56 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.75-1.78 (m, 4H), 2.64-2.68 (m, 4H), 2.84 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.69 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.39 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 433. MS m/z ([M-H]⁻) 431.

【 0 9 8 0 】

[実施例 2 0 2 : 4 - (5 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) - 6 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) - (メチル) アミノ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - カルボキサミドの合成]

【 0 9 8 1 】

【 化 2 1 3 】



【 0 9 8 2 】

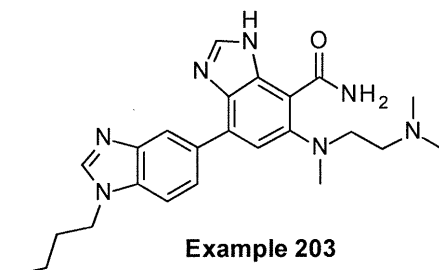
実施例 1 1 5、ステップ 2 に記載した手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (1 0 0 m g、0.294 mmol) を、(5 - シクロプロピルピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (5 7.5 m g、0.35 mmol) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / 1 0 % N H₄ O H メタノール = 9 / 1) により精製して、実施例 2 0 2 (2 5 m g、0.066 mmol、22%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.83 (dt, J = 4.1/2.0 Hz, 2H), 1.06 (ddd, J = 8.5/4.0/2.2 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 8.7/4.7 Hz, 1H), 2.13-2.23 (s, 6H), 2.45 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.20 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 7.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01-8.22 (m, 2H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 11.57 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 379. MS m/z ([M-H]⁻) 377.

【 0 9 8 3 】

[実施例 2 0 3 : 7 - (1 - ブチルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 0 9 8 4 】

【 化 2 1 4 】



【 0 9 8 5 】

実施例 1 1 5、ステップ 2 に記載した手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (1 0 0 m g、0.294 mmol) を、1 - 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) ベンズイミダゾール (2 9 0 m g、0.97 mmol) との反応により変換し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 8 / 2 + 1 % N E t₃) により精製して、実施例 2 0 3 (2 2 3 m g、0.54 mmol、55%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.50 (t, J = 6.3 Hz, 2H),

10

20

30

40

50

2.75 (s, 3H), 3.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 5.83 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5/0.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 10.52 (bs, 1H), 11.55 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 434. MS m/z ([M-H]⁻) 432.

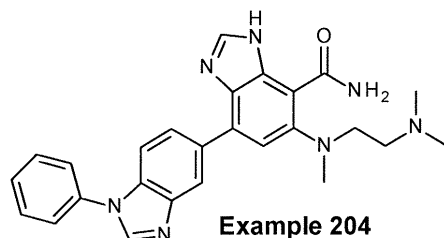
【 0 9 8 6 】

[実施例 2 0 4 : 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 7 - (1 - フェニルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 0 9 8 7 】

【 化 2 1 5 】

10



【 0 9 8 8 】

(ステップ 1) : 1 - 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) ベンズイミダゾール (2 0 4 a)

20

実施例 1 2 3、ステップ 4 に記載した手順に従って、5 - プロモ - 1 - フェニル - 1 H - ベンズイミダゾール (9 5 0 m g、3 . 4 5 m m o l) を変換して、褐色の油状物として化合物 (2 0 4 a) (2 2 3 m g、0 . 5 4 m m o l、5 5 %) を得て、これをさらに精製することなく粗生成物として使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 321.

【 0 9 8 9 】

(ステップ 2) : 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 7 - (1 - フェニルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 2 0 4

30

実施例 1 1 5、ステップ 2 に記載した手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (1 7 0 m g、0 . 5 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 1 % アンモニア) によって精製して、実施例 2 0 4 (1 1 . 5 m g、0 . 0 2 5 m m o l、5 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.15 (s, 6H), 2.42 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.59 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.72-7.77 (m, 3H), 8.19 (bs, 2H), 8.63 (dd, J = 1.7/0.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.03 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 12.42 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 454. MS m/z ([M-H]⁻) 452.

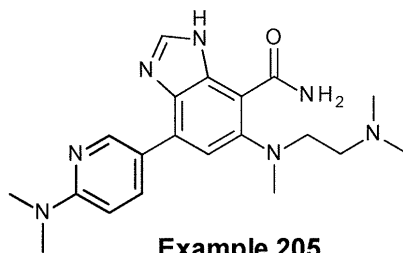
【 0 9 9 0 】

[実施例 2 0 5 : 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 7 - [6 - (ジメチルアミノ) - 3 - ピリジル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド]

40

【 0 9 9 1 】

【化 2 1 6】



【 0 9 9 2】

10

実施例 1 1 5、ステップ 2 に記載した手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (5 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l) を、N , N - 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) ピリジン - 2 - アミン (3 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 2 % アンモニア) で精製して、実施例 2 0 5 (1 4 . 2 m g 、 0 . 0 3 7 m m o l 、 2 5 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.27 (s, 6H), 2.51 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.19 (s, 6H), 3.24 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.88 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.9/0.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.42 (bs, 1H), 8.77 (dd, J = 2.5/0.9 Hz, 1H), 10.62 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 11.60 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 382.

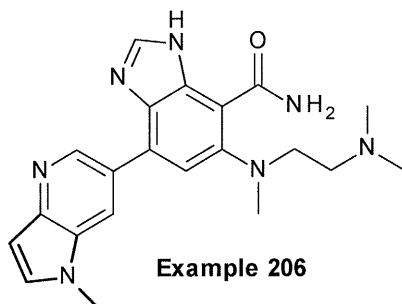
20

【 0 9 9 3】

[実施例 2 0 6 : 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 7 - (1 - メチルピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 0 9 9 4】

【化 2 1 7】



30

【 0 9 9 5】

(ステップ 1) : 6 - プロモ - 1 - メチル - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン (2 0 6 a) 6 - プロモ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン (2 5 0 m g 、 1 . 2 7 m m o l) を、冷却した水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 、 5 2 m g 、 1 . 0 2 m m o l) の D M F (1 . 5 m L) 溶液にゆっくりと加えた。反応生成物を 0 で 3 0 分間攪拌し、ヨウ化メチル (8 0 μ L 、 1 . 0 2 m m o l) を滴下した。得られた混合物を 0 で 1 時間、次いで室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を、水と酢酸エチルで抽出し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物は、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / 酢酸エチル = 5 0 / 5 0) で精製し、化合物 (2 0 6 a) (2 5 0 m g 、 1 . 1 8 m m o l 、 9 3 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.82 (s, 3H), 6.58 (dd, J = 3.2/0.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 2.1/0.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 212.

40

【 0 9 9 6】

(ステップ 2) : 1 - メチル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオ

50

キサボロラン - 2 - イル) ピロロ[3, 2 - b]ピリジン(206b)

実施例123、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(206a)(250mg、1.18mmol)を変換し、褐色の油状物として化合物(206b)(250mg)を得て、これをさらに精製せずに粗生成物として使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 259.

【0997】

(ステップ3): 5 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル - メチル - アミノ] - 7 - (1 - メチルピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 6 - イル) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例206

実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(124g)(371mg、1.09mmol)を、粗化合物(206b)(250mg)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1+5%アンモニア)で精製して、実施例206(9.4mg、0.024mmol、2.2%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.28 (s, 6H), 2.53 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.28 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 5.74-5.86 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 3.2/0.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 1.9/1.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 10.73 (s, 1H), 11.61 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 392. MS m/z ([M-H]⁻) 390.

10

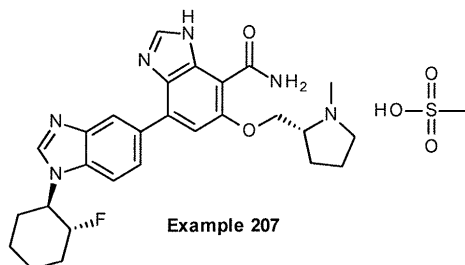
【0998】

[実施例207: 7 - [1 - [(1R, 2R) - 2 - フルオロシクロヘキシル]ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 5 - [[(2R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル]メトキシ] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩]

20

【0999】

【化218】



30

【1000】

(ステップ1): 2 - アミノ - 4 - [1 - [(1R, 2R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル]ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 6 - [[(2R) - 1 - エチルピロリジン - 2 - イル]メトキシ] - 3 - ニトロ - ベンズアミド(207a)

実施例104、ステップ1に記載した手順に従って、化合物(170a)(1.5g、3.61mmol)を、[(2R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル]メタノール(1.18g、10.2mmol)との反応により変換し、クロマトグラフィー(シリカゲル; DCM/MeOH=95/5 9/1)で精製して、化合物(207a)(1.41g、2.76mmol、76%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.42-1.56 (m, 2H), 1.59-1.75 (m, 4H), 1.76-1.87 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 2H), 2.16-2.29 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.94-3.01 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 4.5/9.9 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 3.7/9.9 Hz, 1H), 4.54-4.66 (m, 1H), 4.90-5.11 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.17 (dd, J = 1.5/8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.49 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 511.

40

【1001】

(ステップ2): 7 - [1 - [(1R, 2R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル]ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 5 - [[(2R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル]メトキシ] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド(207b)

50

化合物(207a)(1.41g、2.76mmol)のエタノール(20mL)溶液を窒素でパージした。次いでPd/C触媒10%(200mg)を添加し、反応物を一晩水素雰囲気下(1バル)で撹拌した。中間物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をトルエン(30mL)およびエタノール(5mL)で希釈した。オルトギ酸トリエチル(2mL、12.02mmol)を加え、混合物を1時間110℃で加熱した。中間物を濃縮し、粗生成物を分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1+1%NH₃、7Mメタノール溶液)で精製し、化合物(207b)(827mg、1.68mmol、61%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.44-1.59 (m, 2H), 1.63-1.91 (m, 6H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.56-2.66 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 4.1/9.8 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 2.9/9.8 Hz, 1H), 4.58-4.67 (m, 1H), 4.94-5.13 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 1.3/8.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 12.34 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 491. MS m/z ([M-H]⁻) 489.

10

20

30

40

50

【1002】

(ステップ3): 7-[1-[(1R, 2R)-2-フルオロ-シクロヘキシル]ベンズイミダゾール-5-イル]-5-[[[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例207

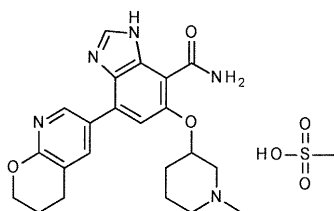
化合物(207b)(827mg、1.68mmol)のDCM(2mL)およびメタノール(10mL)溶液を、メタンスルホン酸(H₂O中0.1N、16.8mL、1.68mmol)溶液に加えた。中間物をDCMおよびMeOHを除去するために濃縮し、凍結乾燥して、白色の粉末として実施例207(920mg、1.57mmol、93%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.43-1.59 (m, 2H), 1.62-1.74 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 3H), 2.21-2.30 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.12-3.24 (m, 1H), 3.61-3.96 (m, 1H), 3.95-4.07 (m, 1H), 4.49-4.58 (m, 1H), 4.61-4.73 (m, 2H), 4.92-5.14 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.71-7.80 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.09 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.44 (bs, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.89 (bs, 1H), 12.49 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 491. MS m/z ([M-H]⁻) 489.

【1003】

[実施例208: 7-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-5-[(1-メチル-3-ピペリジル)オキシ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

【1004】

【化219】



Example 208

【1005】

(ステップ1): 2-アミノ-4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-6-[(1-メチル-3-ピペリジル)オキシ]-3-ニトロ-ベンズアミド(208a)

実施例104、ステップ1に記載した手順に従って、化合物(177a)(166mg、0.5mmol)を、1-メチルピペリジン-3-オール(0.12mL、1mmol)と反応させて変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=95/5)で精

製して、化合物 (208a) (129 mg、0.30 mmol、60%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.49-1.55 (m, 1H), 1.62-1.87 (m, 3H), 1.91-1.96 (m, 2H), 2.14 (s, 4H), 2.27-2.33 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.81 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.29-4.34 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.49 (dd, J = 2.3/1.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 428.

【1006】

(ステップ2): 7-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-5-[(1-メチル-3-ピペリジル)オキシ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド (208b)

10

【1007】

実施例177、ステップ3に記載した手順に従って、化合物 (208a) (129 mg、0.30 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; ジクロロメタン/メタノール = 9/1 + 1% アンモニア) により精製して、化合物 (208b) (80 mg、0.20 mmol、65%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.57 (dt, J = 13.4/4.3 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.82-2.02 (m, 4H), 2.02-2.09 (m, 2H), 2.28 (s, 4H), 2.50 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.37-4.43 (m, 2H), 4.85 (dt, J = 5.2/2.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.28 (dt, J = 2.2/1.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 11.52 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 408.

20

【1008】

(ステップ3): 7-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-5-[(1-メチル-3-ピペリジル)オキシ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドメタンサルホン酸塩、実施例208

実施例207、ステップ3に記載した手順に従って、化合物 (208b) (80 mg、0.20 mmol) を変換し、実施例208 (97 mg、0.19 mmol、98%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.88-1.97 (m, 2H), 2.10 (dt, J = 10.5/6.1 Hz, 2H), 2.21-2.37 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.09 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.60-3.66 (m, 2H), 4.46 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.43 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 408. MS m/z ([M-H]⁻) 406.

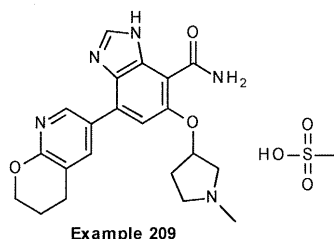
30

【1009】

[実施例209: 7-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-5-(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドメタンサルホン酸塩の合成]

【1010】

【化220】



40

【1011】

(ステップ1): 2-アミノ-4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-6-(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ-3-ニトロ-ベンズアミド (209a)

実施例104、ステップ1に記載した手順に従って、化合物 (177a) (166 mg、0.5 mmol) を、1-メチル-3-ピロリジノール (0.11 mL、1 mmol)

50

と反応させて変換し、分取ＴＬＣ（シリカゲル；ＤＣＭ／メタノール＝９５／５）で精製して、化合物（２０９ａ）（１６６ｍｇ、０．４０１ｍｍｏｌ、８０％）を得た。¹H NMR（４００ MHz, CDCl₃） ２.００-２.１０（ｍ, ３H), ２.２５-２.３５（ｍ, ２H), ２.３７（s, ３H), ２.５０（dd, J = １０.９/４.５ Hz, １H), ２.８２（t, J = ６.４ Hz, ２H), ２.９８-３.０３（ｍ, ２H), ４.３６-４.４１（ｍ, ２H), ５.０１-５.０５（ｍ, １H), ５.６６（s, １H), ６.０４（s, １H), ７.２５（d, J = １.１ Hz, １H), ７.９０（s, ２H), ８.０４（d, J = ２.５ Hz, １H), ８.２４（s, １H). MS m/z ([M+H]⁺) ４１４.

【 １ ０ １ ２ 】

（ステップ２）： ７ - （ ３ , ４ - ジヒドロ - ２ H - ピラノ [２ , ３ - b] ピリジン - ６ - イル ） - ５ - （ １ - メチルピロリジン - ３ - イル ） オキシ - ３ H - ベンズイミダゾール - ４ - カルボキサミド（２０９ｂ）

10

実施例 １ ７ ７、ステップ ３ に記載された手順に従って、化合物（２０９ａ）（１６４ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を変換し、分取ＴＬＣ（シリカゲル；ＤＣＭ／メタノール＝９／１＋１％アンモニア）により精製して、化合物（２０９ｂ）（５９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、３８％）を得た。¹H NMR（４００ MHz, CDCl₃） ２.０２-２.１７（ｍ, ３H), ２.３２-２.３９（ｍ, ２H), ２.４１（s, ３H), ２.６６（dd, J = １０.８/４.９ Hz, １H), ２.９４（t, J = ６.４ Hz, ２H), ２.９７-３.０８（ｍ, ２H), ４.３７-４.４３（ｍ, ２H), ５.１７（dd, J = ７.７/３.９ Hz, １H), ５.８１-５.８６（ｍ, １H), ７.００（s, １H), ８.０８（s, １H), ８.３０（d, J = ２.４ Hz, １H), ８.４５（s, １H), ８.５０（d, J = ２.３ Hz, １H), １１.５１（s, １H). MS m/z ([M+H]⁺) ３９４.

【 １ ０ １ ３ 】

（ステップ３）： ７ - （ ３ , ４ - ジヒドロ - ２ H - ピラノ [２ , ３ - b] ピリジン - ６ - イル ） - ５ - （ １ - メチルピロリジン - ３ - イル ） オキシ - ３ H - ベンズイミダゾール - ４ - カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例 ２ ０ ９

20

実施例 ２ ０ ７、ステップ ３ に記載した手順に従って、化合物（２０９ｂ）（５９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を変換し、実施例 ２ ０ ９（６５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、８９％）を得た。¹H NMR（４００ MHz, CD₃OD） ２.１０-２.１２（ｍ, ２H), ２.４２-２.６０（ｍ, ２H), ２.７１（s, ３H), ２.８５-２.８５（ｍ, １H), ２.９９（t, J = ６.４ Hz, ２H), ３.０４-３.１０（ｍ, ４H), ３.４５-３.５３（ｍ, １H), ３.９２-４.０８（ｍ, １H), ４.４７（t, J = ５.２ Hz, ２H), ５.５５-５.５６（ｍ, １H), ７.２３（s, １H), ８.１７（s, １H), ８.３６（s, １H), ８.４８（d, J = ２.４ Hz, １H). MS m/z ([M+H]⁺) ３９４. MS m/z ([M-H]⁻) ３９２.

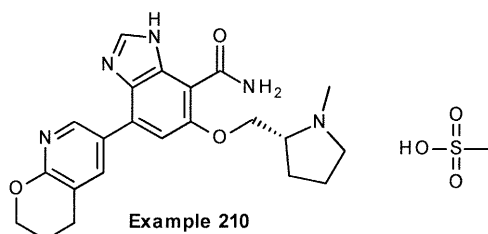
【 １ ０ １ ４ 】

30

[実施例 ２ １ ０： ７ - （ ３ , ４ - ジヒドロ - ２ H - ピラノ [２ , ３ - b] ピリジン - ６ - イル ） - ５ - [[(２ R) - １ - メチルピロリジン - ２ - イル] メトキシ] - ３ H - ベンズイミダゾール - ４ - カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

【 １ ０ １ ５ 】

【 化 ２ ２ １ 】



40

【 １ ０ １ ６ 】

（ステップ１）： ２ - アミノ - ４ - （ ３ , ４ - ジヒドロ - ２ H - ピラノ [２ , ３ - b] ピリジン - ６ - イル ） - ６ - [[(２ R) - １ - メチルピロリジン - ２ - イル] メトキシ] - ３ - ニトロ - ベンズアミド（２１０ａ）

実施例 １ ０ ４、ステップ １ に記載した手順に従って、化合物（１７７ａ）（１６６ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を、N - メチル - D - プロリノール（１．０７ｍＬ、９ｍｍｏｌ）との反応により変換し、酢酸エチル中で粉碎して、化合物（２１０ａ）（１．４７４ｇ、３．４５ｍｍｏｌ、７７％）を得た。¹H NMR（４００ MHz, DMSO-d₆） １.６８（q, J = ９.２, ６.

50

8 Hz, 3H), 1.92 (q, J = 5.8 Hz, 4H), 2.20 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.54 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 9.8/4.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 9.9/3.8 Hz, 1H), 4.28-4.33 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 428.

【1017】

(ステップ2): 7-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-5-[[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド(210b)

【1018】

実施例177、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(210a)(1.474g、3.45mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル;DCM/メタノール=9/1+1%アンモニア)により精製して、化合物(210b)(309mg、0.76mmol、22%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.78 (s, 2H), 1.91-2.10 (m, 4H), 2.35 (td, J = 9.4/7.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.64 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.08/3.16 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 9.4/4.3 Hz, 1H), 4.36-4.43 (m, 3H), 5.69 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 8.08 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.31 (dt, J = 2.2/1.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 11.46 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 408.

【1019】

(ステップ3): 7-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-5-[[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例210

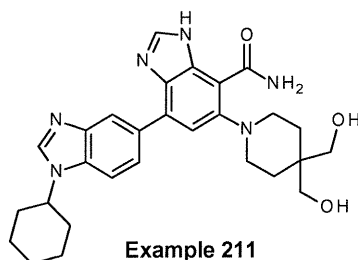
実施例207、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(211b)(158mg、0.39mmol)を変換し、実施例210(190mg、0.38mmol、97%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 2.08-2.21 (m, 4H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.45-2.51 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 3.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.82 (dt, J = 11.9/6.2 Hz, 1H), 4.00-4.06 (m, 1H), 4.45-4.50 (m, 2H), 4.56 (dd, J = 11.3/6.3 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 11.1/3.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.45-8.49 (m, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 408. MS m/z ([M-H]⁻) 406.

【1020】

[実施例211: 5-[4,4-ビス(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル]-7-(1-シクロヘキシルベンズイミダゾール-5-イル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

【1021】

【化222】



【1022】

(ステップ1): 2-アミノ-6-[4,4-ビス(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル]-4-(1-シクロヘキシルベンズイミダゾール-5-イル)-3-ニトロ-ベンズアミド(211a)

実施例29、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(160d)(155mg、

0.39 mmol) を、[4-(ヒドロキシメチル)-4-ピペリジル]メタノール(87 mg、0.48 mmol) と反応させて変換し、化合物(211b)(168 mg、0.322 mmol、81%)を得て、さらに精製することなく次のステップに使用した。
MS m/z ([M+H]⁺) 523.

【1023】

(ステップ2): 5-[4,4-ビス(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル]-7-(1-シクロヘキシルベンズイミダゾール-5-イル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、実施例211

実施例177、ステップ3に記載の手順に従って、化合物(211a)(168 mg、0.32 mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=8/2+1%アンモニア)で精製して、実施例211(42 mg、0.083 mmol、26%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.39-1.49 (m, 1H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 5H), 1.96-2.05 (m, 4H), 2.24 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.12 (bs, 4H), 3.63 (bs, 4H), 4.40-4.50 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.35 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 503. MS m/z ([M-H]⁻) 501.

10

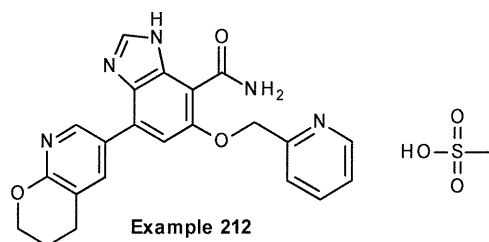
【1024】

[実施例212: 7-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-ピリジルメトキシ)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

20

【1025】

【化223】



【1026】

30

(ステップ1): 2-アミノ-4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-3-ニトロ-6-(2-ピリジルメトキシ)ベンズアミド(212a)

実施例104、ステップ1に記載した手順に従って、化合物(177a)(166 mg、0.5 mmol)を、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン(0.95 mL、1 mmol)と反応させて変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=95/5)で精製して、化合物(212a)(160 mg、0.38 mmol、76%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.90-1.99 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.28-4.36 (m, 2H), 4.56 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 7.24 (bs, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.48 (bs, 1H), 8.57 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 422.

40

【1027】

(ステップ2): 7-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-5-(2-ピリジルメトキシ)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド(212b)

実施例19、ステップ4に記載された手順に従って、化合物(212a)(160 mg、0.38 mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1)により精製し、DCM中で粉碎して、化合物(212b)(33.1 mg、0.08 mmol、22%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.99 (dt, J = 10.5/6.1 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.31-4.38 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.35-7.44 (m, 2H)

50

, 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.88 (bs, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.63 (bs, 1H), 8.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 12.43 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 402.

【 1 0 2 8 】

(ステップ3) : 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - (2 - ピリジルメトキシ) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例 2 1 2

実施例 2 0 7、ステップ 3 に記載した手順に従って、化合物 (2 1 2 b) (3 3 . 1 mg、0 . 0 8 mmol) を変換し、実施例 2 1 2 (3 9 . 7 mg、0 . 0 7 9 mmol、9 9 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.99-2.03 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.9 2 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.40 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.89-8.01 (m, 2H), 8.11-8.16 (m, 1H), 8 . 54-8.60 (m, 2H), 8.61-8.67 (m, 1H), 9.03 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 402. MS m/z ($[M-H]^-$) 400.

10

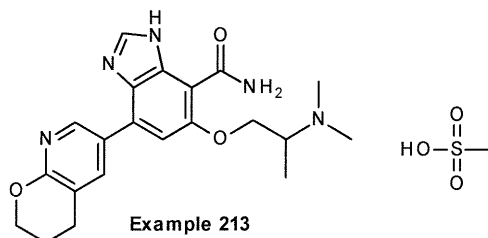
【 1 0 2 9 】

[実施例 2 1 3 : 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [2 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

【 1 0 3 0 】

【 化 2 2 4 】

20



【 1 0 3 1 】

(ステップ1) : 2 - アミノ - 4 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - [2 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (2 1 3 a)

30

実施例 1 0 4、ステップ 1 に記載した手順に従って、化合物 (1 7 7 a) (1 6 6 mg、0 . 5 mmol) を、ジメチルアミノ - 1 - プロパノール (1 0 3 mg、1 mmol) と反応させて変換し、分取 T L C (シリカゲル; D C M / メタノール = 9 5 / 5) によって精製して、化合物 (2 1 3 a) (9 0 mg、0 . 2 1 mmol、4 4 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.89-2.02 (m, 2H), 2.17 (s, 6 H), 2.82 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.93-3.06 (m, 1H), 4.00-4.11 (m, 1H), 4.21 (dd, $J = 10.5/4.8$ Hz, 1H), 4.28-4.36 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.51 (dd, $J = 2.5/1.1$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 416.

40

【 1 0 3 2 】

(ステップ2) : 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [2 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド (2 1 3 b)

実施例 1 9、ステップ 4 に記載した手順に従って、化合物 (2 1 3 a) (9 0 mg、0 . 2 1 mmol) を変換し、分取 T L C (シリカゲル; D C M / メタノール = 8 0 / 2 0 + 2 % アンモニア) により精製して、化合物 (2 1 3 b) (1 0 . 1 mg、0 . 0 2 5 mmol、1 2 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.10 - 2.15 (m, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.99 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.28 (dd, $J = 10.5/8.4$ Hz, 1H), 4.41-4.49 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.54 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 402.

50

]⁺) 396.

【 1 0 3 3 】

(ステップ3) : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [2 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例 2 1 3

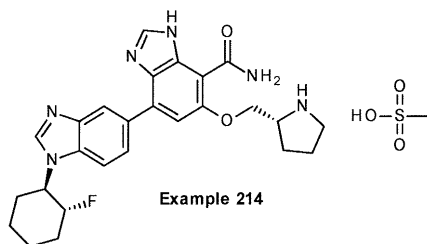
実施例 2 0 7、ステップ 3 に記載した手順に従って、化合物 (2 1 3 b) (1 0 . 1 m g、0 . 0 2 5 m m o l) を変換し、実施例 2 1 3 (8 . 9 m g、0 . 0 1 8 m m o l、7 2 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.88-2.93 (m, 6H), 3.98 (bs, 1H), 4.32-4.41 (m, 2H), 4.54 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.36 (bs, 2H), 8.41 (bs, 1H), 8.73 (bs, 1H), 9.91 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 396. MS m/z ([M-H]⁻) 394.

【 1 0 3 4 】

[実施例 2 1 4 : 7 - [1 - [(1 R , 2 R) - 2 - フルオロシクロヘキシル] ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 5 - [[(2 R) - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

【 1 0 3 5 】

【 化 2 2 5 】



【 1 0 3 6 】

(ステップ1) : tert - ブチル (2 R) - 2 - [[3 - アミノ - 2 - カルバモイル - 5 - [1 - [(1 R , 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル] ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 4 - ニトロ - フェノキシ] メチル] ピロリジン - 1 - カルボキシレート (2 1 4 a)

実施例 1 0 4、ステップ 1 に記載した手順に従って、化合物 (1 7 0 a) (3 0 0 m g、0 . 7 2 2 m m o l) を、tert - ブチル (2 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (4 3 5 m g、2 . 1 7 m m o l) と反応させて変換し、クロマトグラフィー (シリカゲル ; A c O E t 定組成 (isochratic)) により精製して、化合物 (2 1 4 a) (4 2 0 m g、0 . 7 m m o l、9 7 %) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 597.

【 1 0 3 7 】

(ステップ2) : tert - ブチル (2 R) - 2 - [[4 - カルバモイル - 7 - [1 - [(1 R , 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル] ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] オキシメチル] ピロリジン - 1 - カルボキシレート (2 1 4 b)

実施例 1 7 7、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (2 1 4 a) (4 2 0 m g、0 . 7 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1) で精製して、化合物 (2 1 4 b) (2 2 0 m g、0 . 3 8 m m o l、5 4 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.47 (s, 9H), 1.55-1.79 (m, 4H), 1.85-2.18 (m, 6H), 2.23-2.33 (m, 1H), 2.44-2.50 (m, 1H), 3.44-3.55 (m, 1H), 3.46-3.59 (m, 1H), 4.03-4.44 (m, 4H), 4.67-4.97 (m, 1H), 5.74 (bs, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.61 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.14-8.38 (m, 3H), 8.62 (bs, 1H), 11.56 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 577.

【 1 0 3 8 】

(ステップ3) : 7 - [1 - [(1 R , 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル] ベンズ
イミダゾール - 5 - イル] - 5 - [[(2 R) - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 3
H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド (2 1 4 c)

実施例 6 2、ステップ 2 に記載した手順に従って、化合物 (2 1 4 c) (2 2 0 m g、
0 . 3 8 m m o l) を変換し、さらに精製することなく化合物 (2 1 4 c) (7 0 m g、
0 . 1 4 7 m m o l、3 9 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.47-1.59 (m, 3
H), 1.62-1.94 (m, 7H), 2.07-2.16 (m, 2H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 2H),
3.53-3.61 (m, 1H), 4.09-4.13 (m, 1H), 4.29-4.33 (m, 1H), 4.60-4.69 (m, 1H), 4.95
-5.15 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.63 (bs, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1
H), 8.14 (dd, J = 1.5/8.6 Hz, 1H), 8.44 (bs, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.5
Hz, 1H), 12.35 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 477.

10

【 1 0 3 9 】

(ステップ4) : 7 - [1 - [(1 R , 2 R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル] ベンズ
イミダゾール - 5 - イル] - 5 - [[(2 R) - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 3
H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例 2 1 4

実施例 2 0 7、ステップ 3 に記載した手順に従って、化合物 (2 1 4 c) (1 0 . 1 m
g、0 . 0 2 5 m m o l) を変換し、白色粉末として、実施例 2 1 4 (8 1 m g、0 . 1
4 1 m m o l、9 6 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.44-1.58 (m, 2H), 1.
62-2.21 (m, 9H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.24 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.00
-4.11 (m, 1H), 4.46 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.55-4.67 (m, 2H), 4.94-5.13 (m, 1H), 7
.35 (s, 1H), 7.72-7.81 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 1.3/8.6 Hz, 1H), 8.4
9 (s, 2H), 8.86 (bs, 2H), 12.39 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 477. MS m/z ([M-H]⁻) 47
5.

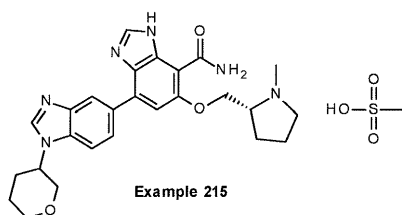
20

【 1 0 4 0 】

[実施例 2 1 5 : 5 - [[(2 R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7
- (1 - テトラヒドロピラン - 3 - イル) ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - ベンズ
イミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

【 1 0 4 1 】

【 化 2 2 6 】



30

【 1 0 4 2 】

(ステップ1) : 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 3 - ニトロ - 4 - (1 - テトラヒドロピラ
ン - 3 - イル) ベンズイミダゾール - 5 - イル) ベンズアミド (2 1 5 a)

実施例 1 1 5、ステップ 2 に記載した手順に従って、化合物 (1 6 0 c) (2 g、7 .
2 m m o l) を、化合物 (1 2 3 d) (2 . 6 g、7 . 9 2 m m o l) との反応により変
換し、クロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / アセトン = 1 / 1 0 / 1) で精製し
て、化合物 (2 1 5 a) (2 g、5 m m o l、7 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-
d₆) 1.68-1.80 (m, 2H), 2.12-2.24 (m, 2H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.77-3.87 (m, 2H
) , 4.01 (dd, J = 3.9/11.1 Hz, 1H), 4.57-4.64 (m, 1H), 6.61-6.64 (m, 3H), 7.18 (d
d, J = 1.5/8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99
(d, J = 11.6 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 400.

40

【 1 0 4 3 】

(ステップ2) : 2 - アミノ - 6 - [[(2 R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メ
トキシ] - 3 - ニトロ - 4 - (1 - テトラヒドロピラン - 3 - イル) ベンズイミダゾール -
5 - イル) ベンズアミド (2 1 5 b)

50

実施例 104、ステップ 1 に記載した手順に従って、化合物 (215a) (2.28 g、5.72 mmol) を、[(2R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メタノール (2.14 g、18.55 mmol) との反応により変換し、ジエチルエーテル中で粉砕して、化合物 (215b) (2.8 g、5.66 mmol、99%) を得て、これをさらに精製することなく、次の工程で使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.63-1.79 (m, 5H), 1.87-1.97 (m, 1H), 2.13-2.24 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.94-3.02 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.79 (dd, J = 8.9/11.1 Hz, 1H), 3.82-3.88 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 3.9/11.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 4.6/9.9 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 3.9/9.9 Hz, 1H), 4.56-4.64 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.18 (dd, J = 1.5/8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 495.

10

【1044】

(ステップ 3) : 5 - [[(2R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - テトラヒドロピラン - 3 - イルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド (215c)

実施例 177、ステップ 3 に記載した手順に従って、化合物 (215b) (2.8 g、5.66 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 1% NH₃、7 M メタノール溶液) で精製し、次いで分取 TLC (アセトン / メタノール = 7 / 3) で精製し、最終的にアセトン中で粉砕して、化合物 (215c) (370 mg、0.78 mmol、14%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.70-1.81 (m, 4H), 1.83-1.89 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.19-2.29 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.61 (bs, 1H), 3.04 (bs, 1H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 8.9/11.0 Hz, 1H), 3.86-3.89 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 4.0/11.0 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 3.8/9.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 2.8/9.9 Hz, 1H), 4.59-4.66 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.63 (bs, 1H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 1.5/8.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.45 (bs, 1H), 8.55 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 12.35 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 475.

20

【1045】

(ステップ 4) : 5 - [[(2R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - テトラヒドロピラン - 3 - イルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例 215

30

化合物 (215c) (370 mg、0.78 mmol) の水 (5 mL) 懸濁液に、メタンスルホン酸溶液 (H₂O 中 0.1 N、7.8 mL、0.78 mmol) を加えた。中間物を凍結し、凍結乾燥して、白色の粉末として実施例 215 (425 mg、0.745 mmol、95%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.72-1.82 (m, 2H), 1.91-2.03 (m, 2H), 2.06-2.16 (m, 1H), 2.19-2.25 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.31-2.36 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.13-3.24 (m, 1H), 3.55-3.70 (m, 2H), 3.77-3.92 (m, 2H), 3.96-4.09 (m, 2H), 4.48-4.57 (m, 1H), 4.61-4.73 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.81-7.91 (m, 2H), 8.18 (bs, 2H), 8.51 (s, 2H), 9.80 (bs, 1H), 12.43 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 475. MS m/z ([M-H]⁻) 473.

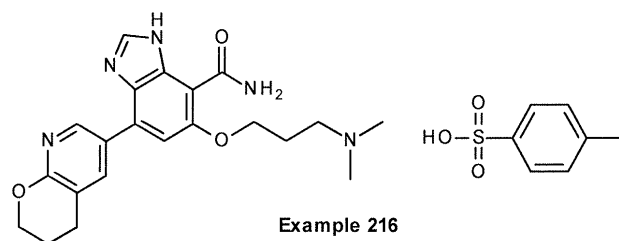
【1046】

40

[実施例 216 : 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩の合成]

【1047】

【化 2 2 7】



【 1 0 4 8】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (2 1 6 a)

10

実施例 1 0 4、ステップ 1 に記載した手順に従って、化合物 (1 7 7 a) (8 3 m g、0 . 2 5 m m o l) を、3 - ジメチルアミノ - 1 - プロパノール (9 0 μ L、0 . 7 5 m m o l) との反応によって変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 8 0 / 2 0 + 1 % アンモニア) により精製して、化合物 (2 1 6 a) (2 0 m g、0 . 0 4 8 m m o l、1 9 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.07 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 2.53 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.3 8-4.45 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.01-8.10 (m, 3H), 8.20 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 416.

20

【 1 0 4 9】

(ステップ 2) : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩、実施例 2 1 6

化合物 (2 1 6 a) (4 2 m g、0 . 1 0 m m o l) のメタノール (2 m L) 溶液を、水素でパージした。Pd / C 触媒 1 0 % (1 0 m g) を次いで添加し、反応物を一晩水素雰囲気下 (1 バール) で撹拌した。中間物を濾過し、メタノール (3 m L) で希釈し、次いでトリエチルオルトホルメート (1 m L) および触媒量の 4 - メチルベンゼンスルホン酸を添加した。混合物を 1 1 0 に加熱した。3 時間後、中間物を濃縮し、粗生成物を分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 0 / 1 0 + 2 % アンモニア) により 2 回精製し、実施例 2 1 6 (6 . 4 m g、0 . 0 1 1 m m o l、1 1 %) を得た。¹H NMR (40 0 MHz, CDCl₃) 2.09 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.89-3.05 (m, 8H), 3.3 2 (m, 2H), 4.44 (m, 4H), 6.12 (s, 1H), 7.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8. 54 (s, 1H), 11.58 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 396.

30

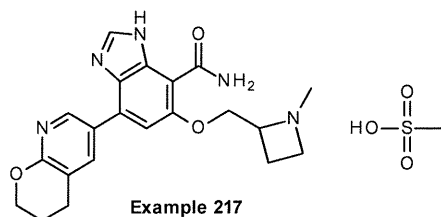
【 1 0 5 0】

[実施例 2 1 7 : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(1 - メチルアゼチジン - 2 - イル) メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

【 1 0 5 1】

40

【化 2 2 8】



【 1 0 5 2】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - [(1 - メチルアゼチジン - 2 - イル) メトキシ] - 3 - ニト

50

ロ - ベンズアミド (2 1 7 a)

実施例 1 0 4、ステップ 1 に記載した手順に従って、化合物 (1 7 7 a) (2 0 0 m g、0 . 6 m m o l) を、1 - メチル - 2 - アゼチジンメタノール (2 4 3 m g、2 . 4 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 5 / 5) で精製して、化合物 (2 1 7 a) (8 0 m g、0 . 1 9 m m o l、3 2 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.89-2.08 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.75-2.90 (m, 3H), 3.25-3.32 (m, 2H), 4.08-4.21 (m, 2H), 4.27-4.36 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H). MS *m/z* ([*M*+*H*]⁺) 414.

【 1 0 5 3 】

10

(ステップ 2) : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(1 - メチルアゼチジン - 2 - イル) メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド (2 1 7 b)

化合物 (2 1 7 a) (8 0 m g、0 . 1 9 m m o l) の D C M (1 . 5 m L) およびメタノール (1 . 5 m L) 混合溶液を水素でパージした。次いで P d / C 触媒 1 0 % (1 9 m g) を添加し、反応物を一晩水素雰囲気下 (1 バール) で撹拌した。中間部を濾過し、メタノール (2 m L) で希釈し、次いでオルトギ酸トリエチル (2 m L) および触媒量の A P T S を添加した。混合物を 3 時間 1 1 0 ° で加熱した。中間物を濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / メタノール = 8 0 / 2 0 + 2 % アンモニア) 及び (D C M / M e O H = 9 0 / 1 0 + 2 % アンモニア) で 2 回精製して、化合物 (2 1 7 b) (1 4 m g、0 . 0 3 5 m m o l、1 9 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.06-2.19 (m, 3H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.95-3.02 (m, 3H), 3.44-3.54 (m, 2H), 4.17 (dd, *J* = 10.2/3.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 10.2/3.4 Hz, 1H), 4.40-4.47 (m, 2H), 5.90 (bs, 1H), 7.10 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.34 (dd, *J* = 2.3/1.1 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.08 (bs, 1H), 11.55 (bs, 1H). MS *m/z* ([*M*+*H*]⁺) 394.

20

【 1 0 5 4 】

(ステップ 3) : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(1 - メチルアゼチジン - 2 - イル) メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例 2 1 7

30

実施例 2 0 7、ステップ 3 に記載した手順に従って、化合物 (2 1 7 b) (1 4 m g、0 . 0 3 5 m m o l) を変換し、実施例 2 1 7 (1 7 . 9 m g、0 . 0 3 m m o l、8 6 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.98-2.02 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.37-2.50 (m, 2H), 2.78-2.98 (m, 5H), 3.89 (bs, 1H), 4.08 (bs, 1H), 4.30-4.41 (m, 2H), 4.56-4.85 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 10.14 (bs, 1H), 12.44 (s, 1H). MS *m/z* ([*M*+*H*]⁺) 394. MS *m/z* ([*M*-*H*]⁻) 392.

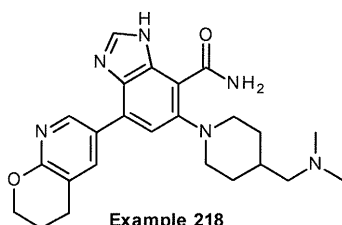
【 1 0 5 5 】

[実施例 2 1 8 : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [4 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1 - ピペリジル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

40

【 1 0 5 6 】

【 化 2 2 9 】



Example 218

50

【 1 0 5 7 】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - [4 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1 - ピペリジル] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (2 1 8 a)

実施例 2 9、ステップ 3 に記載した手順に従って、化合物 (1 7 7 a) (3 2 3 m g、0 . 7 5 m m o l) を、N , N - ジメチル - 1 - ピペリジン - 4 - イルメタンアミン (1 2 8 m g、0 . 9 0 m m o l) と反応させて変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 5 / 5 + 1 % アンモニア) によって精製して、化合物 (2 1 8 a) (9 0 m g、0 . 1 9 m m o l、2 1 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.22-1.28 (m, 2H), 1.59 (dt, J = 11.3/6.6 Hz, 1H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.07 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.77-2.88 (m, 4H), 3.47 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.27-4.34 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 7.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.79-7.91 (m, 3H). MS m/z ([M+H]⁺) 455.

10

【 1 0 5 8 】

(ステップ 2) : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [4 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1 - ピペリジル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 2 1 8

化合物 (2 1 8 a) (9 0 m g、0 . 1 9 m m o l) のメタノール (2 m L) 溶液を、水素でバージした。Pd / C 触媒 1 0 % (2 0 m g) を次いで添加し、反応物を一晩水素雰囲気下 (1 バール) で撹拌した。中間物を濾過し、メタノール (2 m L) で希釈し、次いでオルトギ酸トリエチル (2 m L) および触媒量の A P T S を添加した。混合物を 2 時間 1 1 0 ° で加熱した。中間物を濃縮し、粗生成物を分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 0 / 1 0 + 2 % アンモニア) で精製して、実施例 2 1 8 (2 3 . 8 m g、0 . 0 5 5 m m o l、2 8 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.48-1.55 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 1H), 1.98-2.13 (m, 4H), 2.57 (s, 6H), 2.59-2.67 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 4H), 3.17 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 4.38-4.46 (m, 2H), 6.43 (bs, 1H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 11.76 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 435. MS m/z ([M-H]⁻) 433.

20

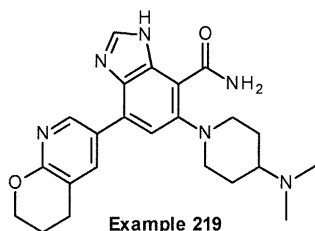
【 1 0 5 9 】

[実施例 2 1 9 : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピペリジル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

30

【 1 0 6 0 】

【 化 2 3 0 】



40

【 1 0 6 1 】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピペリジル] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (2 1 9 a)

実施例 2 9、ステップ 3 に記載した手順に従って、化合物 (1 7 7 a) (2 3 3 m g、0 . 7 m m o l) を、4 - ジメチルアミノピペリジン (1 0 8 m g、0 . 8 4 m m o l) との反応により変換し、化合物 (2 1 9 a) (2 5 8 m g、0 . 5 9 m m o l、8 4 %) を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 441.

50

【 1 0 6 2 】

(ステップ 2) : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピペリジル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成、実施例 2 1 9

実施例 2 1 8、ステップ 2 に記載した手順に従って、化合物 (2 1 9 a) (2 5 8 m g、0 . 5 9 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 1 % N H ₃) により精製して、実施例 2 1 9 (6 2 m g、0 . 1 5 m m o l、2 6 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) 1.70-1.85 (m, 2H), 2.05 (dt, J = 10.9/5.1 Hz, 2 H), 2.15 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.90-3.02 (m, 5H), 3.25-3.32 (m, 2H), 4.36-4.42 (m, 2H), 6.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 11.60 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 421. MS m/z ([M-H]⁻) 419.

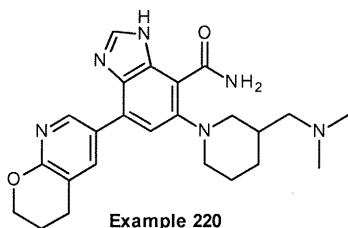
10

【 1 0 6 3 】

[実施例 2 2 0 : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1 - ピペリジル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 1 0 6 4 】

【 化 2 3 1 】



20

【 1 0 6 5 】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - [3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1 - ピペリジル] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (2 2 0 a)

実施例 2 9、ステップ 3 に記載した手順に従って、化合物 (1 7 7 a) (2 0 0 m g、0 . 6 0 m m o l) を、N , N - ジメチル - 1 - (3 - ピペリジル) メタンアミン (1 0 3 m g、0 . 7 2 m m o l) と反応させて変換し、化合物 (2 2 0 a) (2 2 8 m g、0 . 5 0 m m o l、8 4 %) を得て、さらに精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.00-1.05 (m, 1H), 1.58-1.80 (m, 3H), 1.84-1.89 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 2.77-2.85 (m, 3H), 3.44-3.51 (m, 2H), 4.11 (q, J = 5.2 Hz, 3H), 4.31 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 7.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.79-7.91 (m, 3H). MS m/z ([M+H]⁺) 455.

30

【 1 0 6 6 】

(ステップ 2) : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1 - ピペリジル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 2 2 0

40

実施例 2 1 6、ステップ 2 に記載した手順に従って、化合物 (2 2 0 a) (2 2 8 m g、0 . 5 0 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 2 % N H ₃) により精製して、実施例 2 2 0 (4 2 . 1 m g、0 . 0 9 m m o l、1 9 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, C D C l ₃) 1.05-1.16 (m, 1H), 1.69-1.86 (m, 1H), 1.90-2.02 (m, 2H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.15-2.31 (m, 8H), 2.57 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 4.37-4.49 (m, 2H), 6.09 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.30-8.32 (m, 1H), 8.53-8.58 (m, 1H), 10.61 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 11.66 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 435. MS m/z ([M-H]⁻) 433.

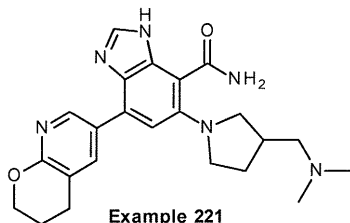
50

【 1 0 6 7 】

[実施例 2 2 1 : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [3 - [(ジメチルアミノ) メチル] ピロリジン - 1 - イル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 1 0 6 8 】

【 化 2 3 2 】



10

【 1 0 6 9 】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - [3 - [(ジメチルアミノ) メチル] ピロリジン - 1 - イル] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (2 2 1 a)

実施例 2 9、ステップ 3 に記載した手順に従って、化合物 (1 7 7 a) (2 0 0 m g 、 0 . 6 0 m m o l) を、N , N - ジメチル - 1 - ピロリジン - 3 - イル - メタンアミン (9 2 m g 、 0 . 7 2 m m o l) との反応により変換し、化合物 (2 2 1 a) (2 5 0 m g 、 0 . 5 6 m m o l 、 9 4 %) を得て、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.62-1.69 (m, 6H), 2.03-2.10 (m, 3H), 2.32 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.44-2.50 (m, 1H), 2.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.27 (dd, J = 10.2/7.9 Hz, 1H), 3.45-3.67 (m, 4H), 4.36-4.44 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.27 (dd, J = 2.3/1.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 441.

20

【 1 0 7 0 】

(ステップ 2) : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [3 - [(ジメチルアミノ) メチル] ピロリジン - 1 - イル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 2 2 1

実施例 2 1 8、ステップ 2 に記載した手順に従って、化合物 (2 2 1 a) (2 5 0 m g 、 0 . 5 6 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 0 / 1 0 + 2 % アンモニア) により精製して、実施例 2 2 1 (8 . 6 m g 、 0 . 0 2 m m o l 、 3 . 6 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.70-1.81 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.22-2.29 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.45 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.65 (hept, J = 7.7 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.04-3.10 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.31-3.38 (m, 1H), 3.40-3.46 (m, 1H), 4.40-4.48 (m, 2H), 5.87 (bs, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.07 (bs, 1H), 11.50 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 421. MS m/z ([M-H]⁻) 419.

30

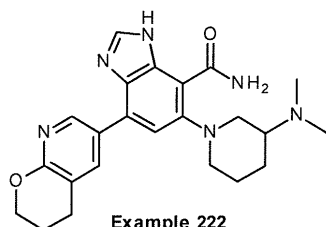
【 1 0 7 1 】

[実施例 2 2 2 : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピペリジル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 1 0 7 2 】

40

【化 2 3 3】



【 1 0 7 3 】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - [3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピペリジル] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (2 2 3 a) 10

実施例 2 9、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (1 7 7 a) (2 3 3 m g 、 0 . 7 m m o l) を、3 - ジメチルアミノピペリジン (1 3 5 m g 、 1 . 0 5 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 5 / 5) により精製して、化合物 (2 2 2 a) (2 2 4 m g 、 0 . 5 1 m m o l 、 7 3 %) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.26-1.42 (m, 1H), 1.53-1.67 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 3H), 2.30 (bs, 6H), 2.68-2.76 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.31 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.72 (s, 2H), 7.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.93 (bs, 1H). MS m/z ([M+H] $^+$) 441. 20

【 1 0 7 4 】

(ステップ 2) : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピペリジル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 2 2 2

実施例 2 1 8、ステップ 2 に記載した手順に従って、化合物 (2 2 2 a) (2 2 4 m g 、 0 . 5 1 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 1 % アンモニア) により精製して、実施例 2 2 2 (6 9 m g 、 0 . 1 6 m m o l 、 3 2 %) を得た。

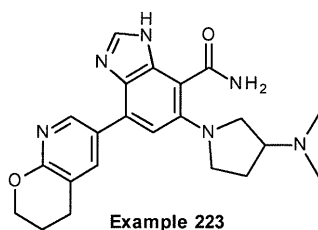
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.51-1.77 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 4H), 2.40 (s, 6H), 2.54-2.73 (m, 1H), 2.87-2.92 (m, 4H), 3.03 (bs, 1H), 3.34 (m, 1H), 4.3 2-4.43 (m, 2H), 6.25 (bs, 1H), 7.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.36 (bs, 1H), 11.72 (bs, 1H). MS m/z ([M+H] $^+$) 42 1. MS m/z ([M-H] $^-$) 419. 30

【 1 0 7 5 】

[実施例 2 2 3 : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 1 0 7 6 】

【化 2 3 4】



【 1 0 7 7 】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (2 2 3 a)

実施例 2 9、ステップ 3 に記載した手順に従って、化合物 (1 7 7 a) (2 3 3 m g 、 50

0.7 mmol) を、3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン (96 mg、0.84 mmol) との反応により変換し、化合物 (223a) (249 mg、0.58 mmol、83%) を得て、これをさらに精製せずに次の工程で用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.72 (p, J = 10.4 Hz, 1H), 1.88-1.99 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.80 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.43-3.62 (m, 2H), 4.26-4.34 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 7.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77-7.84 (m, 2H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 427.

【1078】

(ステップ2): 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 223

10

実施例 218、ステップ2に記載した手順に従って、化合物 (223a) (249 mg、0.58 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 1% アンモニア) で精製して、実施例 223 (69 mg、0.16 mmol、32%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.00-2.08 (m, 3H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.90-2.97 (m, 3H), 3.25-3.40 (m, 4H), 4.37-4.45 (m, 2H), 5.80 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.28 (dt, J = 2.3/1.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.96 (bs, 1H), 11.46 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 407. MS m/z ([M-H]⁻) 405.

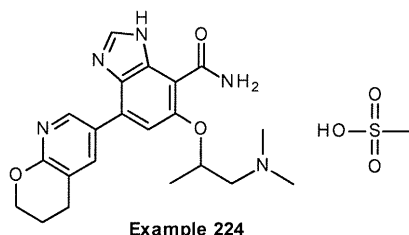
【1079】

20

[実施例 224: 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - エトキシ] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

【1080】

【化235】



30

【1081】

(ステップ1): 2 - アミノ - 4 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - エトキシ] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (224a)

実施例 104、ステップ1に記載した手順に従って、化合物 (177a) (200 mg、0.6 mmol) を、1 - ジメチルアミノ - 2 - プロパノール (150 μL、1.2 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 95 / 5) で精製して、化合物 (224a) (70 mg、0.17 mmol、28%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.42 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.29 (dd, J = 13.0/3.0 Hz, 1H), 2.67-2.98 (m, 3H), 4.31-4.52 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 2.3/1.1 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 8.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.15-9.36 (m, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 416.

40

【1082】

(ステップ2): 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - エトキシ] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド (224b)

実施例 218、ステップ2に記載した手順に従って、化合物 (224a) (70 mg、0.17 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 +

50

2 % アンモニア) により精製して、化合物 (224b) (14 mg、0.035 mmol、20 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.53 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.46 (dd, J = 13.0/3.9 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 13.0/8.7 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.35-4.51 (m, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 11.45 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 396.

【1083】

(ステップ3) : 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [2 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - エトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例 224

10

実施例 207、ステップ3に記載した手順に従って、化合物 (224b) (14 mg、0.035 mmol) を変換し、さらに精製することなく実施例 224 (12.6 mg、0.025 mmol、73 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.08-1.40 (m, 4H), 1.96-2.02 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.83-2.95 (m, 8H), 3.65-3.80 (m, 1H), 4.35 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 5.28 (bs, 1H), 7.40 (bs, 1H), 7.72-7.91 (m, 2H), 8.21 (bs, 1H), 8.40 (bs, 1H), 8.80 (bs, 1H), 9.61 (bs, 1H), 12.53 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 396. MS m/z ([M-H]⁻) 394.

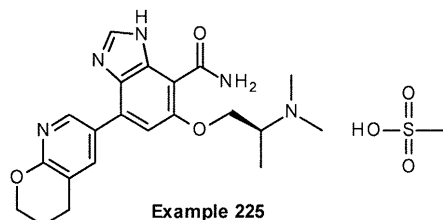
【1084】

[実施例 225 : 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(2S) - 2 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

20

【1085】

【化236】



30

【1086】

(ステップ1) : 2 - アミノ - 4 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - [(2S) - 2 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (225a)

実施例 104、ステップ1に記載した手順により、化合物 (177a) (200 mg、0.6 mmol) を、(2S) - 2 - (ジメチルアミノ) プロパン - 1 - オール (150 μL、1.2 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 95 / 5) で精製して、化合物 (225a) (130 mg、0.31 mmol、52 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.99-2.08 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.83 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.09-3.16 (m, 1H), 3.92 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 10.0/4.3 Hz, 1H), 4.35-4.43 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03-8.10 (m, 3H), 9.31 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 416.

40

【1087】

(ステップ2) : 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(2S) - 2 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド (225b)

実施例 218、ステップ2に記載した手順に従って、化合物 (225a) (130 mg、0.31 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 2 % アンモニア) により精製して、化合物 (225b) (35 mg、0.09 mmol

50

、28%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.09 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.20 (bs, 1H), 4.04 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 9.7/4.4 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 5.78 (bs, 1H), 7.06 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.35 (bs, 1H), 11.51 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 396.

【1088】

(ステップ3): 7-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-5-[(2S)-2-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例225

実施例207、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(225b)(35mg、0.09mmol)を変換し、さらに精製することなく実施例225(35mg、0.07mmol、89%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.96-2.09 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.83-2.95 (m, 8H), 3.97-4.04 (m, 1H), 4.35-4.38 (m, 2H), 4.52-4.59 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.85 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 396. MS m/z ([M-H]⁻) 394.

10

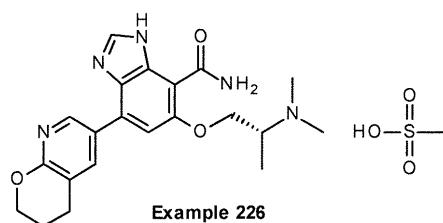
【1089】

[実施例226: 7-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-5-[(2R)-2-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

【1090】

20

【化237】



【1091】

(ステップ1): 2-アミノ-4-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-6-[(2R)-2-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-3-ニトロ-ベンズアミド(226a)

30

実施例104、ステップ1に記載した手順に従って、化合物(177a)(233mg、0.7mmol)を、(2R)-2-(ジメチルアミノ)プロパン-1-オール(145mg、1.4mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=95/5)で精製して、化合物(226a)(167mg、0.402mmol、57%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 416.

【1092】

(ステップ2): 7-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-5-[(2R)-2-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド(226b)

40

実施例218、ステップ2に記載した手順に従って、化合物(226a)(167mg、0.402mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1+1%アンモニア)で精製して、化合物(226b)(54mg、0.14mmol、35%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.99 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.95-2.02 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.90 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.09 (bs, 1H), 4.07 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.31-4.37 (m, 2H), 4.41 (dd, J = 10.2/4.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.54 (bs, 1H), 8.11 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (bs, 1H), 12.37 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 396.

【1093】

50

(ステップ3) : 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(2R) - 2 - (ジメチルアミノ)プロポキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例 226

実施例 207、ステップ3に記載した手順に従って、化合物 (226b) (52 mg、0.131 mmol) を変換し、さらに精製することなく、実施例 226 (64 mg、0.130 mmol、99%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 3H), 2.98-3.09 (m, 5H), 3.97-4.02 (m, 1H), 4.45-4.54 (m, 3H), 4.65 (dd, J = 11.8/3.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 396. MS m/z ([M-H]⁻) 394.

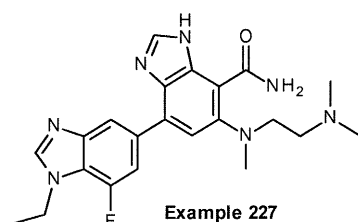
10

【1094】

[実施例 227 : 5 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル - メチル - アミノ] - 7 - (1 - エチル - 7 - フルオロ - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【1095】

【化238】



20

【1096】

実施例 156、ステップ2に記載した手順に従って、化合物 (124g) (234 mg、0.69 mmol) を、1 - エチル - 7 - フルオロ - 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 H - ベンゾ [d] イミダゾール (200 mg、0.69 mmol) との反応により変換し、クロマトグラフィー (シリカゲル; DCM / メタノール = 8 / 2 + 1% アンモニア) で精製して、黄色のガラス質の油状物として、実施例 227 (161 mg、0.38 mmol、55%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.57 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.50 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.24 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.41 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 5.98 (bs, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 12.7/1.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 10.57-10.76 (m, 1H), 11.68 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 424. MS m/z ([M-H]⁻) 422.

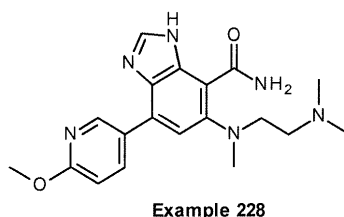
30

【1097】

[実施例 228 : 5 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル - メチル - アミノ] - 7 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【1098】

【化239】



40

【1099】

実施例 115、ステップ2に記載した手順に従って、化合物 (124g) (276 mg、0.81 mmol) を、6 - メトキシ - 3 - ピリジニルボロン酸 (124 mg、0.8

50

1 mmol)との反応により変換し、クロマトグラフィー（シリカゲル；DCM/メタノール = 8/2 + 1%アンモニア）で精製して、黄色のガラス質の油状物として実施例 228 (104 mg、0.28 mmol、35%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 2.25 (s, 6H), 2.52 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 369. MS m/z ([M-H]⁻) 367.

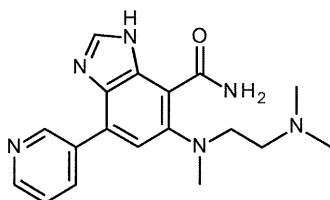
【1100】

[実施例 229：5 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル - メチル - アミノ] - 7 - (3 - ピリジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

10

【1101】

【化 240】



Example 229

【1102】

20

実施例 115、ステップ 2 に記載した手順に従って、化合物 (124 g) (276 mg、0.81 mmol)を、3 - ピリジルボロン酸 (100 mg、0.81 mmol)との反応により変換し、クロマトグラフィー（シリカゲル；DCM/メタノール = 8/2 + 1%アンモニア）で精製して、黄色のガラス状油状物として実施例 229 (91 mg、0.27 mmol、33%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 2.36 (s, 6H), 2.62-2.66 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.32-3.38 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0/4.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 4.9/1.6 Hz, 1H), 9.10 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 339. MS m/z ([M-H]⁻) 337.

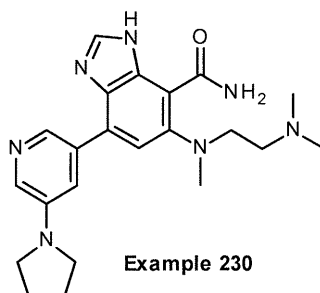
【1103】

[実施例 230：5 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル - メチル - アミノ] - 7 - (5 - ピロリジン - 1 - イル - 3 - ピリジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

30

【1104】

【化 241】



Example 230

40

【1105】

実施例 115、ステップ 2 に記載した手順に従って、化合物 (124 g) (177 mg、0.52 mmol)を、5 - ピロリジノピリジン - 3 - ボロン酸 (100 mg、0.52 mmol)との反応により変換し、クロマトグラフィー（シリカゲル；DCM/メタノール = 8/2 + 1%アンモニア）で精製して、黄色のガラス状油状物として、実施例 230 (135 mg、0.33 mmol、64%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.04-2.09 (m, 4H), 2.27 (s, 6H), 2.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.25 (t, J

50

= 6.4 Hz, 2H), 3.38-3.45 (m, 4H), 5.93-6.04 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 2.9/1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 10.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 11.65 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 408. MS m/z ([M-H]⁻) 406.

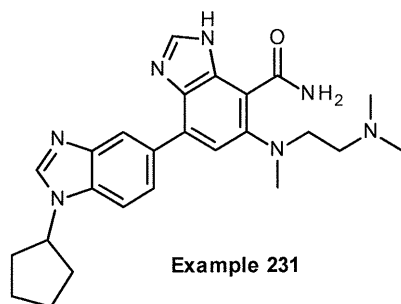
【 1 1 0 6 】

[実施例 2 3 1 : 7 - (1 - シクロペンチルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 1 1 0 7 】

【 化 2 4 2 】

10



【 1 1 0 8 】

20

(ステップ 1) : 4 - ブロモ - N - シクロペンチル - 2 - ニトロアニリン (2 3 1 a) シクロペンチルアミン (1 . 3 5 m L 、 1 3 . 6 m m o l) 、 次いで K₂CO₃ (3 . 8 g 、 2 7 . 3 m m o l) を、窒素雰囲気下、攪拌中の 4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン (3 . 0 g 、 1 3 . 6 m m o l) の DMF (3 0 m l) 溶液に、添加した。溶液を室温まで冷却し、水を加えた。混合物を E t O A c で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、オレンジ色の油状固体を得た。これをヘキサン中で粉碎し、オレンジ色の固体として化合物 (2 3 1 a) (2 . 7 4 g 、 9 . 6 m m o l 、 7 1 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.62-1.76 (m, 4H), 1.77-1.89 (m, 2H), 2.10-2.14 (m, 2H), 3.96 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.2/2.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 285/287.

30

【 1 1 0 9 】

(ステップ 2) : 4 - ブロモ - N 1 - シクロペンチル - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (2 3 1 b)

実施例 1 2 3、ステップ 2 に記載した手順に従って、化合物 (2 3 1 a) (2 . 7 4 g 、 9 . 6 m m o l) を変換し、褐色の油状物として化合物 (2 3 1 b) (2 . 6 g 、 1 0 . 2 m m o l 、 1 0 0 %) を得て、これをさらに精製せずに次のステップに使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 255/257.

【 1 1 1 0 】

(ステップ 3) : 5 - ブロモ - 1 - シクロペンチル - ベンズイミダゾール (2 3 1 c)

実施例 1 2 5、ステップ 3 に記載した手順に従って、化合物 (2 3 1 b) (2 . 6 g 、 1 0 . 2 m m o l) を変換し、クロマトグラフィー (シリカゲル ; A c O E t / 石油エーテル = 7 / 2) で精製して、灰色の油状物として、化合物 (2 3 1 c) (1 . 9 1 g 、 7 . 2 1 m m o l 、 7 1 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.82-1.98 (m, 4H), 2.01-2.10 (m, 2H), 2.25-2.39 (m, 2H), 4.67-4.82 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6/0.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.6/1.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 1.8/0.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 265/267.

40

【 1 1 1 1 】

(ステップ 4) : 1 - シクロペンチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンズイミダゾール (2 3 1 d)

実施例 1 2 3、ステップ 4 に記載した手順に従って、化合物 (2 3 1 c) (1 . 2 9 g

50

、5.1 mmol)を変換し、ヘキサン中で粉砕し、オフホワイトの固体として、化合物(231d)(140 mg、0.45 mmol、13%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.28 (s, 12H), 1.78-2.47 (m, 8H), 4.86 (bs, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.83 (bs, 1H), 8.38 (bs, 2H). MS m/z ([M+H]⁺) 313.

【1112】

(ステップ5): 7-(1-シクロペンチルベンズイミダゾール-5-イル)-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル-メチル-アミノ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、実施例231

実施例115、ステップ2に記載した手順に従って、化合物(124g)(153 mg、0.45 mmol)を、化合物(231d)(140 mg、0.45 mmol)との反応により変換し、クロマトグラフィー(シリカゲル; DCM/メタノール=8/2+1%アンモニア)で精製して、黄色の油状固体として、実施例231(98 mg、0.22 mmol、49%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.74-1.80 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.18-2.26 (m, 8H), 2.45-2.50 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.17-3.22 (m, 2H), 4.73 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 5.83 (bs, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 10.58 (bs, 1H), 11.54 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 446. MS m/z ([M-H]⁻) 444.

10

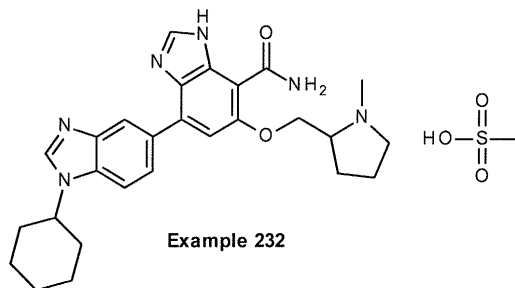
【1113】

[実施例232: 7-(1-シクロヘキシルベンズイミダゾール-5-イル)-5-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

20

【1114】

【化243】



30

【1115】

(ステップ1): 2-アミノ-4-(1-シクロヘキシルベンズイミダゾール-5-イル)-6-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]-3-ニトロ-ベンズアミド(232a)

実施例104、ステップ1に記載した手順に従って、化合物(160d)(600 mg、1.5 mmol)を、N-メチルプロリノール(313 mg、2.7 mmol)との反応により変換し、オレンジ色の固体として、化合物(232a)(620 mg、1.26 mmol、83%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.38-1.50 (m, 4H), 1.69-1.77 (m, 6H), 1.88-1.96 (m, 4H), 2.11-2.22 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.42-2.54 (m, 1H), 2.95-3.15 (m, 1H), 4.08-4.19 (m, 2H), 5.58-5.68 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4/1.7 Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 1.7/0.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.70 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 473.

40

【1116】

(ステップ2): 7-(1-シクロヘキシルベンズイミダゾール-5-イル)-5-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド(232b)

実施例170、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(232a)(620 mg、1.26 mmol)を変換し、クロマトグラフィー(シリカゲル; DCM/メタノール9/1)で精製して、酢酸エチル中で粉砕して、ライトブラウン/オレンジ色の固体とし

50

て、化合物 (2 3 2 b) (3 2 8 m g 、 0 . 6 9 m m o l 、 5 5 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.20-1.36 (m, 1H), 1.47-1.57 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 3H), 1.84-2.01 (m, 8H), 2.07-2.10 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.05 (s, 1H), 4.20-4.23 (m, 1H), 4.35-4.57 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.35 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 473.

【 1 1 1 7 】

(ステップ 3) : 7 - (1 - シクロヘキシルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - [(1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例 2 3 2

10

実施例 2 0 7、ステップ 3 に記載した手順に従って、化合物 (2 3 2 b) (3 0 8 m g 、 0 . 6 5 m m o l) を変換し、酢酸エチル中で粉碎して、ベージュ色の固体として、実施例 2 3 2 (3 2 0 m g 、 0 . 5 6 m m o l 、 8 6 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.22-1.39 (m, 1H), 1.49-1.64 (m, 2H), 1.75-1.78 (m, 1H), 1.84-2.04 (m, 7H), 2.10-2.18 (m, 3H), 2.30-2.34 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.19-3.21 (m, 1H), 3.99-4.06 (m, 1H), 4.53-4.73 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.95 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 473. MS m/z ([M-H]⁻) 471.

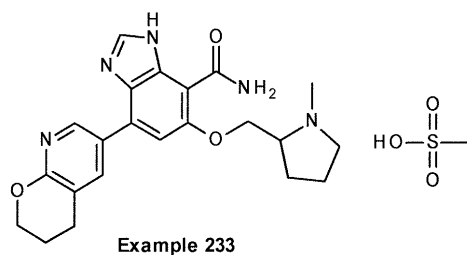
【 1 1 1 8 】

[実施例 2 3 3 : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

20

【 1 1 1 9 】

【 化 2 4 4 】



30

【 1 1 2 0 】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - [(1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (2 3 3 a)

実施例 1 0 4、ステップ 1 に記載した手順に従って、化合物 (1 7 7 a) (5 5 0 m g 、 1 . 6 6 m m o l) を、N - メチルプロリノール (4 0 0 m g 、 3 . 4 8 m m o l) との反応により変換し、化合物 (2 3 3 a) (9 0 0 m g 、 2 . 1 m m o l 、 1 0 0 %) を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.66-1.87 (m, 6H), 1.92-2.02 (m, 4H), 2.52 (s, 1H), 2.71-2.78 (m, 2H), 3.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.97-4.11 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 9.6/2.4 Hz, 1H), 4.24-4.40 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 2.3/1.1 Hz, 1H), 7.85-8.18 (m, 3H), 8.72 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 428.

40

【 1 1 2 1 】

(ステップ 2) : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド (2 3 3 b)

実施例 1 7 0、ステップ 3 に記載した手順に従って、化合物 (2 3 3 a) (9 0 0 m g 、 2 . 1 m m o l) を変換し、クロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / メタノール =

50

85 / 15 + 1%アンモニア)により精製して、ライトブラウン/オレンジ色の固体として、化合物(233b)(300mg、0.74mmol、44%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.72-1.89 (m, 3H), 1.95-2.05 (m, 3H), 2.25-2.45 (m, 4H), 2.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.03-3.19 (m, 2H), 4.20-4.28 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 5.8/4.4 Hz, 2H), 4.47 (dd, J = 10.1/3.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.67 (bs, 1H), 8.12 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 12.40 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 408.

【1122】

(ステップ3): 7-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-5-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例233

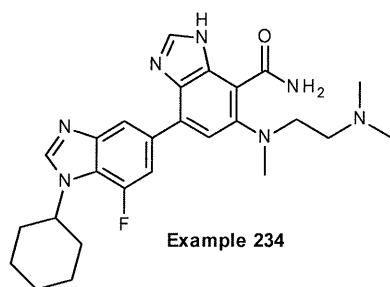
実施例215、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(233b)(176mg、0.433mmol)を変換し、さらに精製することなく実施例233(204mg、0.405mmol、80%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.89-2.03 (m, 4H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 4H), 2.89 (m, 2H), 2.98 (t, J = 4.4 Hz, 3H), 3.14-3.25 (m, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.49 (dd, J = 3.2/11.5 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 3.2/11.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.71-7.88 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.84 (bs, 1H), 12.65 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 408. MS m/z ([M-H]⁻) 406.

【1123】

[実施例234: 7-(1-シクロヘキシル-7-フルオロ-ベンズイミダゾール-5-イル)-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル-メチル-アミノ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

【1124】

【化245】



【1125】

(ステップ1): 4-ブロモ-N-シクロヘキシル-2-フルオロ-6-ニトロ-アニリン(234a)

シクロヘキシルアミン(2.75ml、24mmol)を、窒素雰囲気下、攪拌中の4-ブロモ-2-フルオロ-6-ニトロアニソール(3.0g、12mmol)のDMF(20ml)溶液に加えた。混合物を室温で3時間、次いで一晚50℃で攪拌した。混合物を濃縮した。ヘキサンを残留物に添加し、沈殿物を濾過した。濾液を濃縮し、オレンジ色の油状物として化合物(234a)(3.0g、9.46mmol、79%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.23-1.48 (m, 5H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 2H), 2.02-2.06 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 13.2/2.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 2.4/1.8 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 317.

【1126】

(ステップ2): 5-ブロモ-N,N'-シクロヘキシル-3-フルオロ-ベンゼン-1,2-ジアミン(234b)

実施例123、ステップ2に記載した手順に従って、化合物(234a)(3.0g、9.46mmol)を変換し、褐色の油状物として、化合物(234b)(2.3g、8

. 0 mmol、85%)を得た。MS m/z ($[M+H]^+$) 288.

【1127】

(ステップ3): 5-ブロモ-1-シクロヘキシル-7-フルオロ-ベンズイミダゾール
(234c)

実施例125、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(234b)(2.3g、
8.0 mmol)を変換し、クロマトグラフィー(シリカゲル; 酢酸エチル/石油エーテ
ル = 6/4)により精製して、淡褐色油状固体として、化合物(234c)(2.0g、
6.7 mmol、84%)を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.24-1.40 (m, 1H), 1.
49-1.54 (m, 2H), 1.70-1.89 (m, 3H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.22-2.35 (m, 2H), 4.40-4
.48 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 11.0/1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H
) . MS m/z ($[M+H]^+$) 298.

10

【1128】

(ステップ4): 1-シクロヘキシル-7-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメ
チル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズイミダゾール(234d)

実施例123、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(234c)(1.0g、
3.37 mmol)を変換し、ヘキサン中で粉碎して、オフホワイトの固体として、化
合物(234d)(680mg、1.98 mmol、59%)を得た。 1H NMR (400 MHz, C
 DCl_3) 1.29-1.35 (m, 1H), 1.38 (s, 12H), 1.45-1.61 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 3H),
1.94-2.05 (m, 2H), 2.29 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 4.49-4.54 (m, 1H), 7.42 (d, J = 1
2.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 2H). MS m/z ($[M+H]^+$) 345.

20

【1129】

(ステップ5): 7-(1-シクロヘキシル-7-フルオロ-ベンズイミダゾール-5-
イル)-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル-メチル-アミノ]-3H-ベンズイミダ
ゾール-4-カルボキサミド、実施例234

実施例115、ステップ2に記載した手順に従って、化合物(124g)(198mg
、0.58 mmol)を、化合物(234d)(200mg、0.58 mmol)との反
応により変換し、分取TLC(DCM/メタノール = 9/1 + 1%アンモニア)で精製し
て、白色固体として実施例234(28mg、0.058 mmol、10%)を得た。 1H
NMR (400 MHz, CD_3OD) 1.29-1.45 (m, 1H), 1.51-1.63 (m, 2H), 1.78-2.04 (m, 5H),
2.25-2.30 (m, 8H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.32-3.38 (m, 2H), 4.59 (tt
, J = 11.7, 3.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.72 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H),
8.24 (s, 1H), 8.37 (s, 1H). MS m/z ($[M+H]^+$) 478. MS m/z ($[M-H]^-$) 476.

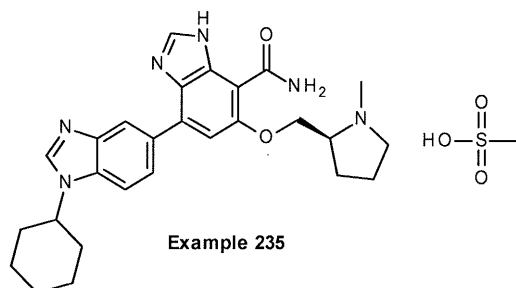
30

【1130】

[実施例235: 7-(1-シクロヘキシルベンズイミダゾール-5-イル)-5-[[
(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-3H-ベンズイミダゾール-
4-カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

【1131】

【化246】



40

【1132】

(ステップ1): 2-アミノ-4-(1-シクロヘキシルベンズイミダゾール-5-イル)
) - 6-[[(2S) - 1-メチルピロリジン - 2-イル]メトキシ] - 3-ニトロ - ベ
ンズアミド(235a)

50

実施例 104、ステップ 1 に記載した手順に従って、化合物 (160d) (600 mg、1.5 mmol) を、(S)-N-メチルピロリノール (313 mg、2.7 mmol) と反応させることによって変換し、橙色固体として、化合物 (235a) (740 mg、1.5 mmol、100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.46-1.62 (m, 4H), 1.77-1.88 (m, 6H), 1.99-2.03 (m, 4H), 2.23-2.28 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.59 (s, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 4.18-4.27 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.4/1.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.4/0.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.7/0.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.06 (bs, 2H), 8.82 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 493.

【 1 1 3 3 】

10

(ステップ 2) : 7 - (1 - シクロヘキシルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - [[(2S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド (235b)

実施例 170、ステップ 3 に記載した手順に従って、化合物 (235a) (740 mg、1.5 mmol) を変換し、クロマトグラフィー (シリカゲル; DCM / MeOH = 9 / 1 + 1% アンモニア) により精製して、MeOH 中で再結晶化し、淡黄色固体として、化合物 (235b) (280 mg、0.59 mmol、40%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.35 (m, 1H), 1.45-1.61 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 3H), 1.80-2.03 (m, 6H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.25 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.58-2.65 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 4.18-4.23 (m, 1H), 4.35-4.53 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.09-8.16 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 12.35 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 473.

20

【 1 1 3 4 】

(ステップ 3) : 7 - (1 - シクロヘキシルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - [[(2S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例 235

実施例 207、ステップ 3 に記載した手順に従って、化合物 (235b) (256 mg、0.54 mmol) を変換し、酢酸エチル中で粉碎して、ベージュ色の固体として、実施例 235 (349 mg、0.61 mmol、100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.35 (m, 1H), 1.51-1.67 (m, 2H), 1.77 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.88-2.04 (m, 6H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.61-3.75 (m, 2H), 4.00-4.10 (m, 2H), 4.55-4.60 (m, 1H), 4.68-4.85 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.11-8.20 (m, 1H), 8.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.94 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 473. MS m/z ([M-H]⁻) 471.

30

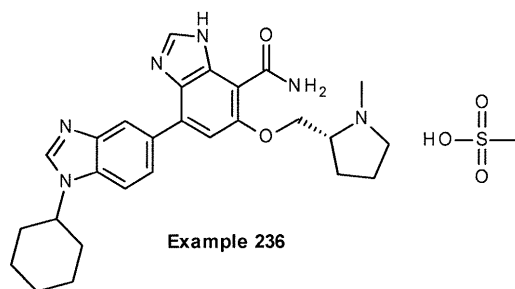
【 1 1 3 5 】

[実施例 236 : 7 - (1 - シクロヘキシルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - [[(2R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

40

【 1 1 3 6 】

【化 2 4 7】



10

【 1 1 3 7 】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - [[(2 R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (2 3 6 a)

実施例 1 0 4、ステップ 1 に記載した手順に従って、化合物 (1 6 0 d) (6 0 0 m g、1 . 5 m m o l) を、(R) - N - メチルピロリノール (3 1 3 m g、2 . 7 m m o l) と反応させて変換し、橙色固体として化合物 (2 3 6 a) (7 4 0 m g、1 . 5 m m o l、1 0 0 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.48-1.55 (m, 4H), 1.78-1.89 (m, 6H), 1.98-2.05 (m, 4H), 2.26 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.58-2.65 (m, 1H), 3.00-3.15 (m, 1H), 4.18-4.28 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.4/1.7 Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 26.5 Hz, 3H), 8.82 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 493.

20

【 1 1 3 8 】

(ステップ 2) : 7 - (1 - シクロヘキシルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - [[(2 R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド (2 3 6 b)

実施例 1 7 0、ステップ 3 に記載した手順に従って、化合物 (2 3 6 a) (7 4 0 m g、1 . 5 m m o l) を変換し、クロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / M e O H = 9 / 1 + 1 % アンモニア) により精製して、MeOH で再結晶化し、ベージュ色の固体として化合物 (2 3 6 b) (1 8 1 m g、0 . 3 8 m m o l、2 5 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.23-1.41 (m, 1H), 1.45-1.62 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 3H), 1.83-2.02 (m, 6H), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.25 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.99-3.09 (m, 1H), 4.15-4.26 (m, 1H), 4.36-4.53 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 12.35 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 473.

30

【 1 1 3 9 】

(ステップ 3) : 7 - (1 - シクロヘキシルベンズイミダゾール - 5 - イル) - 5 - [[(2 R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例 2 3 6

40

実施例 2 0 7、ステップ 3 に記載した手順に従って、化合物 (2 3 6 b) (1 6 3 m g、0 . 3 4 m m o l) を変換し、酢酸エチル中で粉碎し、ベージュ色の固体として、実施例 2 3 6 (1 7 8 m g、0 . 3 1 m m o l、9 1 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.32 (m, 1H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 6H), 2.10-2.14 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.17-3.24 (m, 2H), 3.65-3.69 (m, 2H), 4.50-4.59 (m, 2H), 4.65-4.70 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.90 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 473. MS m/z ([M-H]⁻) 471.

【 1 1 4 0 】

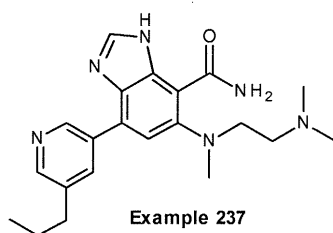
[実施例 2 3 7 : 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 7 - (5 -

50

プロピル - 3 - ピリジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 1 1 4 1 】

【 化 2 4 8 】



10

【 1 1 4 2 】

(ステップ1) : 3 - プロピル - 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) ピリジン (2 3 7 a)

実施例 1 2 3、ステップ 4 に記載した手順に従って、3 - プロモ - 5 - (n - プロピル) ピリジン (5 0 0 m g、2 . 5 m m o l) を変換し、ヘキサン中で粉砕して、オフホワイトの固体として、化合物 (2 3 7 a) (1 6 5 m g、0 . 6 7 m m o l、2 7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.37 (s, 12H), 1.57-1.80 (m, 2H), 2.53-2.69 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.80 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 248.

20

【 1 1 4 3 】

(ステップ2) : 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 7 - (5 - プロピル - 3 - ピリジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 2 3 7

実施例 1 1 5、ステップ 2 に記載した手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (2 2 7 m g、0 . 6 7 m m o l) を、化合物 (2 3 7 a) (1 6 5 m g、0 . 6 7 m m o l) との反応により変換し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル; DCM / MeOH = 9 / 1 + 1 % アンモニア) による精製後、白色固体として、実施例 2 3 7 (6 7 m g、0 . 1 8 m m o l、2 6 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.69-1.82 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.43-2.55 (m, 2H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.26-3.34 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.25 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 381. MS m/z ([M-H]⁻) 379.

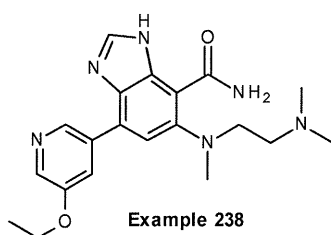
30

【 1 1 4 4 】

[実施例 2 3 8 : 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 7 - (5 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【 1 1 4 5 】

【 化 2 4 9 】



40

【 1 1 4 6 】

(ステップ1) : 3 - エトキシ - 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) ピリジン (2 3 8 a)

実施例 1 2 3、ステップ 4 に記載した手順に従って、3 - プロモ - 5 - エトキシピリジン (5 0 0 m g、2 . 5 m m o l) を変換し、ヘキサン中で粉砕して、褐色の固体として

50

、化合物 (2 3 8 a) (3 2 0 m g 、 1 . 2 9 m m o l 、 5 1 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.33 (s, 12H), 1.39-1.46 (m, 3H), 4.09-4.13 (m, 2H), 7.58 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 250.

【 1 1 4 7 】

(ステップ 2) : 5 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル - メチル - アミノ] - 7 - (5 - エトキシ - 3 - ピリジル) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 2 3 8

実施例 1 1 5、ステップ 2 に記載した手順に従って、化合物 (1 2 4 g) (2 9 0 m g 、 0 . 9 0 m m o l) を、化合物 (2 3 8 a) (3 0 5 m g 、 1 . 2 m m o l) との反応により変換し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 / 1 + 1 % アンモニア) により精製して、淡褐色油状の泡状物として、実施例 2 3 8 (6 5 m g 、 0 . 1 7 m m o l 、 1 9 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.48 (t, J = 7 . 0 Hz, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.52 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.25 (t, J = 6 . 5 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 2.8/1.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 10.63 (s, 1H), 11.74 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 383. MS m/z ([M-H]⁻) 381.

10

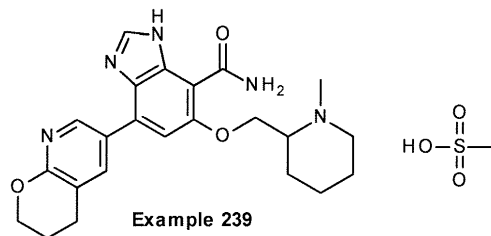
【 1 1 4 8 】

[実施例 2 3 9 : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(1 - メチル - 2 - ピペリジル) メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

20

【 1 1 4 9 】

【 化 2 5 0 】



30

【 1 1 5 0 】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 6 - [(1 - メチル - 2 - ピペリジル) メトキシ] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (2 3 9 a)

実施例 1 0 4、ステップ 1 に記載した手順に従って、化合物 (1 7 7 a) (1 6 6 m g 、 0 . 5 m m o l) を、2 - メチル - 2 - ピペリジンメタノール (0 . 1 3 m L 、 1 m m o l) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 9 5 / 5) によって精製して、化合物 (2 3 9 a) (1 9 0 m g 、 0 . 4 3 m m o l 、 8 6 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.18-1.33 (m, 1H), 1.42-1.60 (m, 3H), 1.63-1.76 (m, 2H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.18 (s, 4H), 2.81 (m, 3H), 4.17 (d, J = 10.4/2.6 Hz, 1H), 4.26-4.36 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 442.

40

【 1 1 5 1 】

(ステップ 2) : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(1 - メチル - 2 - ピペリジル) メトキシ] - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド (2 3 9 b)

実施例 1 9、ステップ 4 に記載した手順に従って、化合物 (2 3 9 a) (1 9 0 m g 、 0 . 4 3 m m o l) を変換し、分取 T L C (シリカゲル ; D C M / メタノール = 8 0 / 2

50

0) により 2 回精製して、化合物 (239b) (30 mg、0.071 mmol、16%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.35 (m, 1H), 1.50 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.66-1.80 (m, 3H), 1.96-2.02 (m, 2H), 2.12-2.17 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 4H), 2.85-2.93 (m, 3H), 4.29-4.37 (m, 3H), 4.41-4.48 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 12.37 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 422.

【1152】

(ステップ3): 7-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-5-[(1-メチル-2-ピペリジル)メトキシ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドメタンスルホン酸塩、実施例239

10

実施例207、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(239b)(30 mg、0.071 mmol)を変換し、さらに精製することなく実施例239(15.3 mg、0.029 mmol、41%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.45-1.90 (m, 4H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.90 (m, 6H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.48-3.65 (m, 1H), 4.34-4.48 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.73 b(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 422. MS m/z ([M-H]⁻) 420.

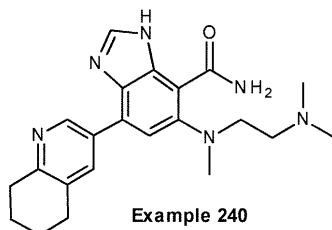
【1153】

[実施例240: 5-[2-(ジメチルアミノ)エチル-メチル-アミノ]-7-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

20

【1154】

【化251】



30

【1155】

(ステップ1): 3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(240a)

実施例123、ステップ4に記載した手順に従って、3-プロモ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(250 mg、1.18 mmol)を変換し、化合物(240a)(250 mg、>100%)を得て、これをさらに精製することなく次の粗生成物として使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 260.

【1156】

(ステップ2): 5-[2-(ジメチルアミノ)エチル-メチル-アミノ]-7-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、実施例240

40

実施例115、ステップ2に記載した手順に従って、化合物(124 g)(340 mg、1.10 mmol)を、化合物(240a)(250 mg、1.18 mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=90/10+2%アンモニア)により精製して、実施例240(18.11 mg、0.046 mmol、5%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.79-1.89 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.46 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.89 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.99 (bs, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.66 (bs, 1H), 11.66 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 393. MS m/z ([M-H]⁻) 391.

50

【 1 1 5 7 】

[本発明の化合物に関する薬学の研究]

本発明の化合物が D l t A 酵素に与える影響を、インヴィトロでの D l t A 活性抑制の測定に基づいて調べた。この目的のため、以下に記載するように、スタフィロコッカス・アウレウス (Staphylococcus aureus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、エンテロコッカス・フェシウム (Enterococcus faecium) およびストレプトコッカス・アガラクティエ (Streptococcus agalactiae) を遺伝子クローニングした後、組み換えタンパク質 D l t A を発現させ、それを精製した。D l t A 酵素活性に対する本発明の化合物の抑制能力は、以下に記載する D l t A 分析を使用して評価した：

D l t A 遺伝子を、スタフィロコッカス・アウレウス (Staphylococcus aureus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、エンテロコッカス・フェシウム (Enterococcus faecium) およびストレプトコッカス・アガラクティエ (Streptococcus agalactiae) の染色体 DNA から増幅し、以下のメーカーの指示に従って、大腸菌：E. coli (BL21) (Invitrogen、カルスバード (CA)) に導入した。大腸菌を好気性条件下、37℃で成長させた。細菌培地の OD₆₀₀ が 0.5 に達した時イソプロピル-β-D-チオガラクトピラノシド (IPTG) を 0.5 - 1 mM で加えた。3 時間さらに培養した後、セルを遠心分離によって収穫した。組み換え D l t A タンパク質の精製は、以下のメーカー (Qiagen) の指示に従って、ニッケルニトリロ三酢酸 (Ni-NTA) カラムでのアフィニティクロマトグラフィーによって行なわれた。組み換え D l t A タンパク質を含む画分を、50%グリセリンで調節し、使用まで -20℃で保管した。

【 1 1 5 8 】

D l t A 酵素に対する抑制剤の結合能は、インヴィトロでの D l t A 活性アッセイの IC₅₀ 測定によって評価した。アッセイバッファー「AB」は、Hepes (50 mM、pH 8.0)、MgCl₂ (10 mM)、KCl (50 mM)、トリトン X100 (0.012%)、DTT (10 mM) およびミエリン塩基性タンパク質 (100 nM) を含んでいた。以下の成分を、最終容積 30 μL まで、白色ポリスチレンコスタープレートに加えた：DMSO または DMSO に溶解した抑制剤 (3 μL)、および D l t A 酵素含有 AB (27 μL)。室温で 30 分間プレ・インキュベートした後、AB 中の基質混合物 (30 μL) を、最終容積 60 μL まで各ウェルに加えた。その際、この反応混合物は、アッセイバッファー中、D l t A [スタフィロコッカス・アウレウス (Staphylococcus aureus)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis)、エンテロコッカス・フェシウム (Enterococcus faecium) およびストレプトコッカス・アガラクティエ (Streptococcus agalactiae) 由来；室内製造 (in house)]、D - アラニン (シグマ) (0.5 mM)、ATP (シグマ) (0.5 - 5 μM) および無機ピロホスファターゼ (シグマ) (0.05 u/mL) で構成された。典型的には室温で 1 ~ 2 時間インキュベートした後 (転換比率：30%前後)、検出用混合液 (revelation mixture) 30 μL を加えて、最終容積 90 μL とした。なお、次の要素を、それぞれ最終濃度として含む：ルシフェラーゼ (1 u/mL) (シグマ)、D - ルシフェリン (シグマ) (30 μM)、N - アセチルシステアミン (アルドリッチ) (100 μM)。発光強度は、BMG 社製 Fluostar Optima (励起 360 nm および蛍光 520 nm) で直ちに測定され、抑制率 (%) に変換された。IC₅₀ (50% 阻害濃度) の決定については、抑制剤を 6 ~ 10 の異なる濃度で試験し、それぞれの抑制を、XLFIT (IDBS) を使用して、古典的ラングミュア平衡モデルで適合した。

【 1 1 5 9 】

発光信号 (クエンチング) に干渉する化合物については、D l t A 酵素を含まない以外は、同じ実験がクエンチング決定および修正を行うために行なわれた。

【 1 1 6 0 】

のコントロールと比較した本発明の化合物が有する壁テイコ酸 (WTA) およびリポテイコ酸 (LTA) のバクテリアの D - アラニル化 (alanylation) への抑制効果は、インヴ

10

20

30

40

50

イトロでの、バクテリアのD-アラニル化抑制の測定に基づいて評価した。この研究の中で使用される菌株は以下のとおりであった：スタフィロコッカス・アウレウス (Staphylococcus aureus) (S A 1 1 3)、エンテロコッカス・フェカリス (Enterococcus faecalis) (A T C C 2 9 2 1 2)、エンテロコッカス・フェシウム (Enterococcus faecium) ((V R E) S F 0 9 0 7 0 3) およびストレプトコッカス・アガラクティエ (Streptococcus agalactiae) (N E M 3 1 6)。

【1161】

この目的のために、供試化合物は脱イオン化水/DMSO(60/40)溶液で調整され、無菌のディープウェル培養マイクロプレートに分配された(75 µL)。

【1162】

細菌はトリプシン作用のソイアガー(TSA)上で一晚成長した。分離されたコロニーは、典型的に光学密度(OD)0.15になるまで、ブドウ球菌は、陽イオンで調整されたミュラー=ヒントンブロス(c a - MHB)の10 mL中でインキュベートされ、連鎖球菌と腸球菌は、トッド=ヒューイット+0.5%の酵母抽出物(THYE)中でインキュベートされた。指数関数的に成長する細菌は、 5×10^5 cfu/mLに最終的に薄められ、37 °Cでインキュベートのために化合物を含む各ウェル(1.425 mL)に加えられた。なお連鎖球菌と腸球菌には5% CO₂とともにインキュベートした。16~20時間インキュベートした後、細菌を沈殿させ、100 °C 30分で、0.5 mLのMES(0.1 M、pH 6.0 + Triton X 100 (0.1%)中で、熱により不活性化した。得られた混合物は、0.25 mLのMES(0.1 M、pH 6.0)で遠心/洗浄を3回行った。得られた細胞壁抽出物の沈殿ペレットは、0.5 mLの穏やかなアルカリ性バッファー(TRIS、0.2 M、pH 8.5) + 200 µMのTriton X 100で再び懸濁され、テイコ酸からのD-アラニン(D-Ala)加水分解を行うためにエア・オープン中60 °Cで3時間加熱された。混合物は最終的に遠心され、上澄み液中のD-Ala滴定および沈殿ペレット中のリン酸塩滴定を行なった。

【1163】

D-Alaの量は、D-アミノ酸酸化酵素(DAAO)およびペルオキシダーゼ(HRP)と、蛍光色素分子としてのAmplex Red(登録商標)とを使用して、共役酵素分析で測定された(Kontinenら、J. Biol. Chem 2000からの改良方法)。投与は、最終容積100 µLの黒色ポリスチレン96ウェルマイクロプレート中で実行された。分析バッファーはTRIS(0.2 M、pH 8.5) + Triton X 100(200 µM)を使用した。試薬は次の順序でマイクロプレートに加えられた：

D-Alaサンプルまたは参照用D-Alaスケール(50 µL)、検出用混合液(40 µL) [FAD(5 µM)、HRP(1 u/mL)、5 µM Amplex Red(最終濃度)]。背景信号をこの時点で読み、続いて0.15 u/mLのDAAO(10 µL)を追加した。プレートは最終的におよそ90分後に読まれた。(BMG社製Fluostar Optima; 励起544 nm、蛍光590 nm)。データ処理：背景信号は90分での信号を除いた。次に、参照スケールを用いてD-Alaの標準カーブを確立し、信号を各サンプルのD-Ala濃度に変換するために使用した。最終的に、結果はnmolで、D-Ala/サンプルで表示された。

【1164】

リン酸塩(Pi)滴定は、Zhouら(J. Lipid Res., 1992, 33, 1233)を改変した。細胞壁抽出物からのPi加水分解物により開始され、D-Ala加水分解物に由来するペレットは、1 mLのH₂SO₄(0.9 M)/(0.16 M)HClO₄中で2.5時間インキュベートされた。滴定は、最終容積200 µLの透明ポリスチレン・プレートの中で実行された。試薬を次の順序でマイクロプレートに加えた：Pi加水分解サンプルまたは参照用KH₂PO₄スケール(100 µL)、6 mMモリブデン酸アンモニウム(50 µL)および0.12 mMマラカイトグリーン+0.06% Tween 20(50 µL)。20分後、620 nmでのODを測定した(BMG社製、Fluostar Optima)。参照を用いてPiの標準カーブを確立し、サンプル信号をPi濃度に変換した。最終的に、結果はnmol

10

20

30

40

50

1 で、P i / サンプルで示された。

【 1 1 6 5 】

最終処理：各サンプル（処理および未処理）について、標準化された比率 D A l a / P i を計算し、未処理と比較した場合の処理サンプル中の D - アラニン化抑制率（%）を計算するために使用した。E C ₅₀ は、調査した菌株について、テイコ酸 D - アラニン化の 50 % 抑制を生じる D l t A 抑制剤の投与量として定義された。

【 1 1 6 6 】

式（ I ）の化合物の阻害活性

スタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*） D l t A、エンテロコッカス・フェカリス（*Enterococcus faecalis*） D l t A、エンテロコッカス・フェシウム（*Enterococcus faecium*） D l t A およびストレプトコッカス・アガラクティエ（*Streptococcus agalactiae*） D l t A に対する、式（ I ）の化合物の I C ₅₀

【表 1】

実施例	<i>S. aureus</i> DltA IC ₅₀ (μM)	<i>E. feacalis</i> DltA IC ₅₀ (μM)	<i>E. feacium</i> DltA IC ₅₀ (μM)	<i>S. Agalactiae</i> DltA IC ₅₀ (μM)
2	0.066	0.018	0.086	0.50
3	0.20	0.052	0.10	1.4
4	0.52	0.38	2.2	3.1
6	0.011	0.018	0.029	0.18
10	0.16	0.072	0.12	3.8
11	0.0014	0.019	0.03	0.26
19	0.033	0.46	1.8	1.9
20	0.012	0.056	0.17	0.29
24	0.038	0.57	3.7	5.2
34	0.11	0.079	0.17	0.38
36	0.08	0.17	1.1	3.8
43	0.085	0.03	0.17	6.3
44	0.049	0.071	0.096	1.5
55	0.25	0.15	0.36	0.76
58	0.18	0.12	0.23	8.6
61	0.24	0.11	0.23	4.7
63	0.049	0.043	0.083	2.0
64	0.065	0.027	0.068	0.71
65	0.066	0.036	0.14	1.8
77	0.077	0.041	0.11	1.3
78	0.21	0.17	0.59	5.4
88	0.033	0.026	0.079	0.69
92	0.19	0.24	0.60	8.2
104	0.053	0.084	0.39	2.4
106	0.034	0.018	0.076	0.50
111	0.28	0.61	1.1	11
117	0.023	0.016	0.027	0.56
122	0.059	0.031	0.082	1.8
123	0.0069	0.0082	0.041	0.97
126	0.057	0.056	0.24	1.8
127	0.025	0.0029	0.018	0.14
130	0.073	0.036	0.17	0.79
131	0.075	0.04	0.23	1.9
134	0.25	0.024	0.12	1.1

10

20

30

40

【表 2】

実施例	<i>S. aureus</i> DltA IC ₅₀ (μM)	<i>E. feacalis</i> DltA IC ₅₀ (μM)	<i>E. feacium</i> DltA IC ₅₀ (μM)	<i>S. Agalactiae</i> DltA IC ₅₀ (μM)
135	0.017	0.069	0.045	0.84
136	0.0057	0.0043	0.025	0.36
142	0.016	0.015	0.073	0.92
144	0.039	0.017	0.12	0.63
152	0.013	0.016	0.058	2.2
161	0.013	0.0081	0.069	1.2
163	0.014	0.0054	0.034	0.78
165	0.029	0.026	0.09	2.2
171	0.015	0.0067	0.04	0.35
176	0.94	0.035	0.19	2.3
177	0.17	0.045	0.32	1.1
181	0.051	0.0092	0.16	0.18
182	0.0048	0.0045	0.059	0.48
198	0.0068	0.0083	0.073	1.4
200	0.022	0.071	0.8	5.4
202	0.11	0.095	0.19	2
203	0.028	0.0073	0.11	0.35
204	0.017	0.012	0.058	1.4
205	0.14	0.0092	0.03	4.3
208	0.23	0.061	0.28	1.9
210	0.0062	0.0051	0.036	0.15
211	0.024	0.0068	0.002	0.47
214	0.004	0.004	0.032	0.39
215	0.0008	0.0014	0.0057	0.086
222	0.047	0.009	0.067	0.18
227	0.032	0.03	0.083	1.3
230	0.064	0.03	0.28	2.1
233	0.0065	0.0047	0.024	0.13
236	0.0004	0.0014	0.0036	0.091

10

20

30

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/053857

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/14 C07D405/14 C07D401/04 C07D235/04 C07D403/04 C07D403/14 C07D405/04 C07D413/04 C07D471/04 C07D487/04 C07D491/04 A61K31/4184 A61K31/4188 A61P31/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/172043 A1 (BIODIM LAB [FR]; ATAMANYUK DMYTRO [FR]; DENIS ALEXIS [FR]; GERUSZ VINC) 20 December 2012 (2012-12-20) cited in the application page 1, paragraph 1 - paragraph 2 page 3; compound (I) page 10, line 30 - page 11, line 12 examples page 189 - page 191 -----	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
6 May 2015		10/06/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hoepfner, Wolfgang

Information on patent family members

PCT/EP2015/053857

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 2012172043 A1	20-12-2012	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 3 7	4 C 0 8 6
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 491/052 (2006.01)	C 0 7 D 491/052	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 498/06 (2006.01)	C 0 7 D 498/06	
C 0 7 D 235/26 (2006.01)	C 0 7 D 235/26 C	
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 4 A	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	C 0 7 D 491/048	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 8 Q	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 K 31/436	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 K 31/4355 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4355	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
	A 6 1 K 45/00	
	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
	A 6 1 K 31/4725	

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

(72)発明者 アタマニユク・ドミトロ

フランス国, エフ - 7 7 5 0 0 シェル, リュ ドゥ ラ リベルテ 3

(72)発明者 シュヴルイユ・フランシス

フランス国, エフ - 6 0 5 0 0 シャンティユイ, リュ デ ジョンキユ 2

(72)発明者 フェブル・ファビアン

フランス国, エフ - 9 3 7 0 0 ドランシー, リュ デュ シュヴァリエ ドゥ ラ パール 1

2

- (72)発明者 ルコワント・ニコラ
フランス国, エフ - 9 3 2 0 0 サン ドニ, リュ メナン 4 1
- (72)発明者 レドゥサル・ブノワ
フランス国, エフ - 2 2 4 5 0 ボムリ ジョディ, コンヴェナン クルムンギ
- (72)発明者 オリヴェラ・クリステル
フランス国, エフ - 9 5 1 2 0 エルモン, リュ ドゥ ロズレ 2 9
- (72)発明者 シモン・クリストフ
フランス国, エフ - 9 4 5 5 0 シュヴィリ ラ リュ, アヴニユ デュ プレジダ エフ ロー
ズヴル 7 1

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB07 CC04 CC16 CC18 EE01 EE02 FF01 FF10
GG01 HH04

4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB08 BB09 CC26 CC29 CC34 CC52
CC54 CC62 CC73 CC76 CC78 CC79 CC81 DD03 DD10 DD12
DD14 DD15 DD22 DD26 EE01

4C065 AA03 AA04 BB04 BB06 BB09 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01
HH10 JJ01 JJ04 JJ08 KK01 KK09 KK10 LL01 PP10 PP18

4C072 AA02 AA06 BB02 BB06 CC02 CC11 EE07 FF04 GG10 HH07
MM02 UU01

4C084 AA19 MA16 MA22 MA28 MA31 MA34 MA35 MA37 MA41 MA43
MA52 MA55 MA57 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 ZB351 ZB352
ZC751 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 BC42 BC50 BC52 BC70 BC74 BC84
CB03 CB05 CB09 CB22 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12
GA13 GA14 GA16 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB35 ZC75

【要約の続き】

4員までであり、N、O、Sから選択されたヘテロ原子を5個まで含んでもよく；

・Bは、明細書中の置換基から選択され、あるいは、置換可能な4員または6 - 10員の単環式または二環式の複素環（N、O、Sから選択された1～3のヘテロ原子を含む）であり、Cによって連結され、置換されていてもよく；

・R₁は、Hまたは明細書中の置換基；

・R₂は、HまたはHalである。

【選択図】なし