

(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 1	テーマコード (参考)	
C07D 235/06 (2006.01)	C07D 235/06	C S P	4 C050
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04	1 O 7 E	4 C063
C07D 519/00 (2006.01)	C07D 519/00	3 1 1	4 C065
C07D 403/14 (2006.01)	C07D 403/14		4 C072
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14		4 C084
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)	(71) 出願人	516118969 ミュタビリス MUTABILIS フランス国, 75007 パリ, リュード ウ グレネル, 84
(86) (22) 出願日	平成27年2月24日 (2015. 2. 24)	(74) 代理人	100087941 弁理士 杉本 修司
(85) 翻訳文提出日	平成28年10月25日 (2016.10.25)	(74) 代理人	100086793 弁理士 野田 雅士
(86) 國際出願番号	PCT/EP2015/053857	(74) 代理人	100112829 弁理士 堀 健郎
(87) 國際公開番号	W02015/128333	(74) 代理人	100142608 弁理士 小林 由佳
(87) 國際公開日	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) 優先権主張國	歐州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

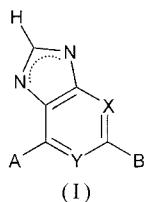
(54) 【発明の名称】新規なヘテロ芳香族誘導体およびそれらの医薬としての使用

(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。

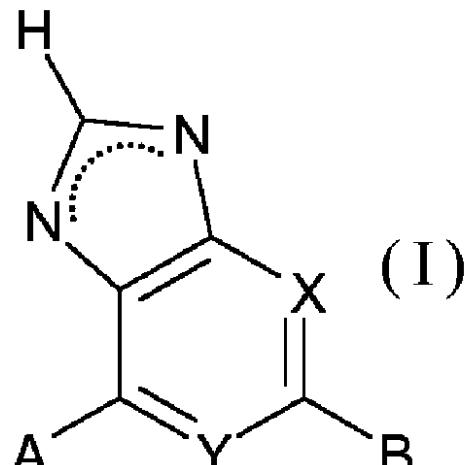
【解決手段】前記化合物は、式(I)：

【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員の单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、この複素環は单環式で融合し飽和または不饱和で、この多環系は1

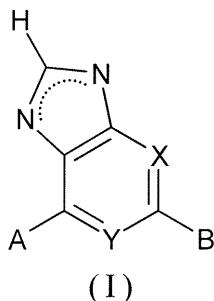


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) の化合物 :

【化 1】



式中 :

10

20

30

40

50

・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

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 個まで含んでいてもよく ;

・ B は、ハロゲン原子、 CN 、 NR₄ R₅ 、 (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_a R_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_a R_b 、および NR₄ R₅ 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

・ 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いてもよく、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_a R_b 、 CN 、 C(Hal)_n 、 C(S) NR_a R_b 、 S(O)₂ NR_a R_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_a R_b 、 C(O) OR_a 、 C(O) R_a 、 C(O) N(R_a) OR_b 、 C(O) N(R_a) NR_b R_c 、 C(O) N(R_a) CN 、 NR_a C(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、 O R_a 、 N R_a R_b 、 C N 、 (C₁ - C₆) アルキル - O R_a および C (O) N R_a R_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；
- ・ R₃ は、水素原子、 H a l 、 C N 、 C (H a l)_n 、 O - C (H a l)_n 、 N O₂ 、 (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) O R_a 、 C (= N O R_a) R_b 、 C (O) N R_a R_b 、 O - R_a 、 N R₄ R₅ および N R_a C (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、 O R_a および N R₄ R₅ 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、 O R_a 、ハロゲン原子、 (C₁ - C₆) アルキル、 N R₄ R₅ 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) N R_a R_b 、 C (O) O R_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 O R_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、 O R_a 、 N R_a R_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) O R_a 、 C (O) R_a 、および C (O) N R_a R_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 、 C N 、 C (O) R_a 、 C (O) O R_a 、 C (O) N R_a R_b 、 O - R_a 、 N R_a C (O) R_b および N R_a R_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、 O R_a と N R_a R_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、 N R_a R_b 、 C (O) N R_a R_b 、 C (H a l)_n および 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、 O H 、 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。

【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。

【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。

【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-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、
- (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、
- {1-[7-(1-シクロヘキシル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3H-

10

20

30

40

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、

- 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] - 1H , 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) - 1H , 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 - 1H , 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) - 1H , 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 - 1H , 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) - 1H , 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) - 1H , 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] - 1H , 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 - 1H , 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] - 1H , 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) - 1H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- 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'] 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] - 1H , 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] - 1H , 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] - 1H , 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] - 1H , 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] - 1H , 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) - 1H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
- r a c - 1' - ((t r a n s) - 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] - 1H , 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 - 3H - 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) - 1H , 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] - 3H - 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 」 - 1H . 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 -
 10 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 -
 20 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
 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 - シクロプロビルピリジン - 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
 30
 - 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 -
 40 50

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 - シクロヘキシリ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 - シクロヘキシリ] 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、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。

【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。

10

20

30

40

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、リポ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、リポ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。

【0003】

抗生素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癒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】

10

20

30

40

50

細菌が先天的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、先天的な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】

d1t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、d1t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、D1tA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。d1tA遺伝子を欠く突然変異体では、LTA中でD-A1aエステルが存在しなかつた(非特許文献4:Poyart et al., J Bacteriol. 2001, 183, 6324)。その結果、D-A1a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、カチオン性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)。ダブトマイシンに対する抵抗は、より高いd1tA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)。

10

20

50

【0007】

d1t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、現在の抗生素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的な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ので、反病原性ターゲットとして、現時点で、D1tAは未だに未開発である。D1tA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。

30

【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(WO 2012/172043A1)、特許文献2(特開2009-46435号公報)、特許文献3(WO 96/04270A1)、特許文献4(US 20060247263)、特許文献5(特許第5002851号)、特許文献6(WO 2006/077816)、特許文献7(US 20040186127)および特許文献8(WO 2003/057696)。これらのうち、WO 2012/172043A1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。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】 WO 2012 / 172043 A1

【特許文献2】 特開2009 - 46435号公報

【特許文献3】 WO 96 / 04270 A1

【特許文献4】 US 2006 0247263

50

【特許文献 5】特許第 5 0 0 2 8 5 1 号
 【特許文献 6】WO 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】WO 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
 【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

10

【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 (カチオング性抗菌性ペプチド) 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、ダブ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

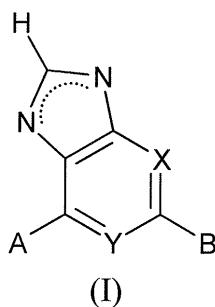
【0 0 1 3】

本発明は、一般式 (I) を有する化合物に関する。

30

【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

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個まで含んでいてもよく；

・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-O-R_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

・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いてもよく、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)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；

・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

10

20

30

40

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】

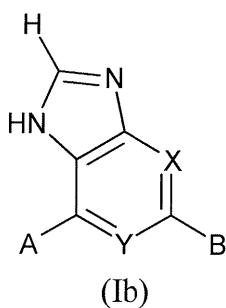
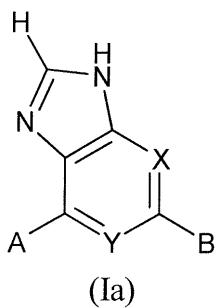
10

20

30

40

【化 2】



10

【 0 0 1 9 】

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。

【 0 0 2 0 】

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、グリオキシリ酸、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

【 0 0 2 1 】

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、ジシクロヘキシリルアミン、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。

[0 0 2 2]

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も

- ・「(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；
 - ・「(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「H_al」は、フッ素原子(F)、塩素原子(Cl)、臭素原

30

40

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、ベンゾチオフェニル、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、オキソアザベンゾシクロヘプテニル、オキソジアザベンゾシクロヘプテニル、フタラジニル、ブテリジニル、ブリニル、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、チアジアゾリル、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、チオフェニル、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、ジオキサノニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、1,1-二酸化チオフェニル(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、チオフェニル、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、アザビシクロ[3.2.0]ヘプタニル、アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、アザビシクロ[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、ジアゼビニル、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、オキソカニル(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、例えばアゼビニル、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、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、シクロブチル、シクロヘキシリル、シクロペンチル、シクロプロピル、ジオキサンニル、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、モルフォリノニル、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、チオフェニル、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、アザビシクロ[3.2.0]ヘプタニル、アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンニル、アザビシクロ[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、アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンニル、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-R₁であり、R₁は上に定義され；

・ 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-O-R_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、

・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、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

10

20

30

40

50

ている。

【0027】

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、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から選択される。

【0028】

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-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、
- (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、
- {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、
- 2-[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-イルアミノ] - エタノール、
- {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]-アゼチジン-3-イル} - メタノール、
- {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-4-イル} - メタノール、
- 7-(1-シクロヘキシル-1H-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)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、
- {(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、
- {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-4-イル} - メタノール、
- 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-7-カルボキサミド、
- [(S)-1-(1'-シクロヘキシル-7-ニトロ-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、
- (3R,4R)-1-(1'-シクロヘキシル-7-ニトロ-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、
- (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、

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) - 1H, 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) - 1H, 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 - 1H, 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) - 1H, 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 - 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、
 - [1 - (1' - シクロヘキシル - 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 - 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) - 1H, 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) - 1H, 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] - 1H, 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) - 1H, 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 - 1H, 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) - 1H, 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 - 1H, 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) - 1H, 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) - 1H, 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] - 1H, 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 - 1H, 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) - 1H, 1'H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、
 - 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'] 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] - 1H, 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] - 1H, 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] 10 50

- 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、
 - r a c - 1 ' - ((t r a n s) - 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

10

20

30

40

50

ル) - アミノ] - 1H, 1'H - [4, 5'] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキサミド、
 - 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - 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] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
 - 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、
 - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1' - エチル - 1H, 1'H - [4, 5']
] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキサミド、
 - 4 - (5 - シクロプロビルピリジン - 3 - イル) - 6 - ((2 - (ジメチルアミノ)
 エチル) - (メチル) アミノ) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - カルボキサミド
 、
 - 7 - (1 - プ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、
 - 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) - 3H - 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) - 3H - 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) - 1H - 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 - 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、
 - 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) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
 - 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、
 - 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、
 - 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
 キシリ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、
 - 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、
 - 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] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、
 - 7 - [1 - [(1R, 2R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシリ] ベンズイミダゾール
 - 5 - イル] - 5 - [(2R) - 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、
 - 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) - 3H - ベンズイミダゾール
 - 4 - カルボキサミド、
 - 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) - 1 - ピペリジル] - 3H - 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 - 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。

【0029】

上に示されるように、本発明の化合物はD1tA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。

【0030】

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、深刻な感染の予防用および/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*)、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌、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・サプロフィチカス(*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]、バチルス(*Bacillus*)属[バチルス・アントラキス(*Bacillus anthracis*)およびバチルス・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*)を含み、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・ウレアリチクム(*Corynebacterium urealyticum*)、およびコリネバクテリウム・セロシス(*Corynebacterium xerosis*)を含む]。
10
20
30

【0031】

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。

【0032】

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。

【0033】

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。

【0034】

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ィコプラニン)と共同する使用に特に関する。

【0035】

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、リポペプ

40

50

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。

【 0 0 3 6 】

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。

【 0 0 3 7 】

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、G M - C S F（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。

【 0 0 3 8 】

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。

10

【 0 0 3 9 】

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ヤーと共同して存在してもよい。

20

【 0 0 4 0 】

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みしい。

【 0 0 4 1 】

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。

30

【 0 0 4 2 】

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。

40

【 0 0 4 3 】

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

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。

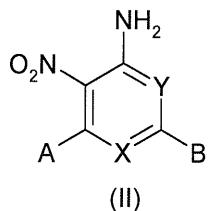
【0044】

上に定義された式(I)の化合物は、式(II)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、プロパンノール、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。

【0045】

【化3】

10



【0046】

式中、X、Y、AおよびBは上に定義される。

【0047】

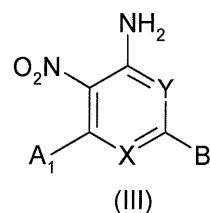
20

上に定義された式(II)の化合物は、式(III)の化合物と、式(IV)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(II)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。

【0048】

30

【化4】



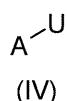
【0049】

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、

【0050】

【化5】



【0051】

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。

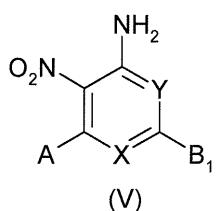
【0052】

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

【0053】

【化6】



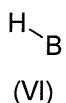
20

【0054】

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。

【0055】

【化7】



30

【0056】

式中、Bは上に定義される。

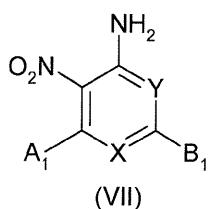
【0057】

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

【0058】

【化8】



50

【0059】

式中、X、Y、A₁およびB₁は上に定義される。

【0060】

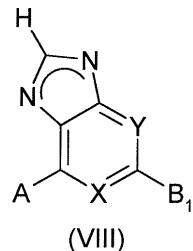
上に定義される式(V)の化合物は、上に定義される式(VII)の化合物と、上に定義される式(IV)の化合物とを、当業者に公知である適切な金属転移カップリング条件の存在下で、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドなどのパラジウム触媒、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなどの塩基、キサントフォスまたはトリシクロヘキシルホスフィンなどのホスフィンリガンドを使用して、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフ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

【0061】

上に定義された式(I)の化合物はまた、式(VIII)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。20

【0062】

【化9】



30

【0063】

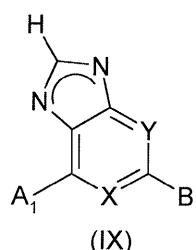
式中、X、Y、A₁およびB₁は上に定義される。

【0064】

上に定義された式(I)の化合物はまた、式(IX)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。40

【0065】

【化10】



10

【0066】

式中、X、Y、BおよびA₁は上に定義される。

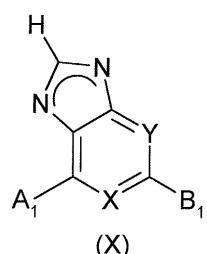
【0067】

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11】



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(IV)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、グリニヤール、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、
 ジヒドロキシリ化、
 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リルアミン基のオキシム生成、
 適切な基の酸化反応、
 塩化 (salification)。
【0072】

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：

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、グリニヤール、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;

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.

【0073】
 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リ化反応 : Noe, M. C., Letavic, M. A., Snow, S.

10

20

30

40

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.

【0074】

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 - シクロヘキシリ - 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、WO 2012 / 172043 に記載
 されている。

【0075】

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。

【実施例】

【0076】

(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。

【0077】

(材料と手順)

陽子核磁気共鳴 (1 H NMR) スペクトルは 300 または 400 MHz のいずれかで
 プリュー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
 (TMS) 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 = ダブレット
 ・ダブレット, dt = ダブレット・トリプレット・, td = トリプレット・ダブレット,
 tt = トリプレット・トリプレット, ddd = ダブレット・ダブレット・ダブレット, 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。CDCl₃ は、重水素クロロ
 ホルム、DMSO-D₆ はヘキサ重水素ジメチルスルホキシドであり、CD₃OD はテト
 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 (electro
 spray ionization) (ESI) 技術を使用して得られ、Agilent 社製、1100
 シリーズ LCMS および Waters 社製、Acuity UPLC-MS 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、MS は質量分析計を指す。薄層クロ
 マトグラフィーには、Analtech 社製、シリカゲル GF および E. Merck シリ
 カゲル 60 F - 254 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、F1
 ash smart パックカードトリッジの非球状シリカ (40 - 60 μm) または球状シリ
 カ (20 - 40 μm) を用いて行った。分取薄層クロマトグラフィーは、アナルテック・
 シリカゲル (Analtech Silica Gel) GF 1000 (μm) 20 × 20 cm を用いて行つ
 た。

【0078】

(略語)

10

20

30

40

50

A c はアセチルを意味し、 A C N または C H₃ C N 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 - プチルカルボキシレートを意味し、 n - B u O H は n - ブタノールを意味し、 N - B u L i は、 n - プ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を意味し、 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を意味し、 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を意味し、 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фин) 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を意味し、 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。

【 0 0 7 9 】

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。

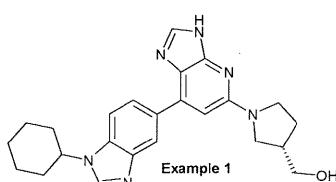
【 0 0 8 0 】

(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]

【 0 0 8 1 】

【 化 1 2 】



10

20

30

40

50

【0082】

(ステップ1) : 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロ - ピリジン (1a)

2 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロ - ピリジン - 4 - イルアミン (600 mg, 2.88 mmol) を、65 °C で CuBr₂ (965 mg, 4.33 mmol) および tert - ブチルニトリト (0.52 mL, 4.33 mmol) の CH₃CN (6 mL) 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、1N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 TLC (シリカゲル；シクロヘキサン / 酢酸エチル = 92 / 8) により精製し、白色の固体 (605 mg, 2.23 mmol, 78%) として、化合物 (1a)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H).

10

【0083】

(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) - 1H - ベンズイミダゾール (1b)

アルゴン雰囲気下、化合物 (1a) (1.38 g, 5.09 mmol) 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) - 1H - ベンズイミダゾール (1.82 g, 5.60 mmol) 、炭酸カリウム (1.05 g, 7.63 mmol) を THF (50 mL) および水 (10 mL) 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) (294 mg, 0.25 mmol) を加え、反応物を7時間85 °C 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 (1b) (1.58 g, 4.05 mmol, 79%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 391/393/395.

20

【0084】

(ステップ3) : 6 - クロロ - 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 - ピリジン - 2 - イルアミン (1c)

化合物 (1b) (1.58 g, 4.05 mmol) を NH₃ 溶液 (ジオキサン中 0.5 M, 30 mL) に溶解した。水酸化アンモニウム (2 mL) を添加し、混合物を3時間110 °C 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 mL) を加え、混合物をさらに1時間110 °C 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 / DCM / MeOH = 99 / 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 (1c) (644 mg, 1.73 mmol, 44%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 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 ([M+H]⁺) 372/374.

30

【0085】

(ステップ4) : { (S) - 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] - ピロリジン - 3 - イル } - メタノール (1d)

化合物 (1c) (100 mg, 0.27 mmol) を DMSO (1.5 mL) に溶解した。(S) - 1 - ピロリジン - 3 - イル - メタノール (41 mg, 0.40 mmol) を加え、混合物を50 °C 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 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 (1d) (115 mg, 0.26 mmol, 99%) を得た。¹H NMR (50

400 MHz, CDCl₃) 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 ([M+H]⁺) 437.

【0086】

(ステップ5) : (S)-1-[7-(1-シクロヘキシリル-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-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 ([M+H]⁺) 445.

【0087】

(ステップ6) : { (S)-1-[7-(1-シクロヘキシリル-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

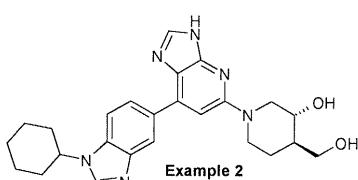
化合物(1e)(0.15mmol)をEtOH(2mL)に溶解した。1NのNaOH(2mL)溶液を添加し、混合物を60℃で30分間加熱した。中間物を濃縮した。DCMおよび水を中間物に添加し、1NのHClを添加して中和した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=85/15)によって精製した。所望の生成物を含有する画分を熱EtOAc中で粉碎した。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させて明褐色の固体として実施例1(11mg、0.026mmol、18%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 1.41 (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 ([M+H]⁺) 417.

【0088】

[実施例2: (3R,4R)-1-[7-(1-シクロヘキシリル-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】



【0090】

(ステップ1) : (3R,4R)-6'-アミノ-4'-(1-シクロヘキシリル-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CH₃CN(2mL)およびDMSO(0.3mL)に溶解した。この混合物を、一晩50℃で加熱し、

10

20

30

40

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) δ 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、1N の NaOH を pH 12-14 になるまで加えた。中間物を、その後 30 分間室温で攪拌した。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) δ 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

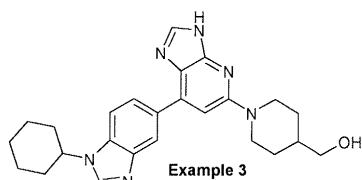
【0092】

[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。混合物を一晩 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) δ 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-シクロヘキシリル-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、実施例3

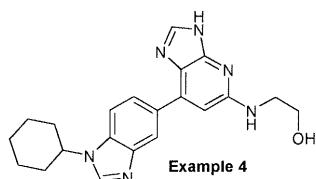
実施例2、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(3a)(115mg、0.25mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル;DCM/メタノール=8/2)によって精製して、ベージュ色の固体として実施例3(30mg、0.069mmol、28%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 1.15-1.27 (m, 2H), 1.27-1.38 (m, 1H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 3H), 1.82-1.94 (m, 4H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.81-2.90 (m, 2H), 3.27-3.30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

【0096】

[実施例4:2-[7-(1-シクロヘキシリル-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-イルアミノ]-エタノールの合成]

【0097】

【化15】



【0098】

(ステップ1) : 2-[6-アミノ-4-(1-シクロヘキシリル-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(4a)

実施例2、ステップ1に記載の手順に従って、化合物(1c)(100mg、0.27mmol)を2-アミノエタノール(25mg、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)で精製し、黄色の固体として化合物(4a)(91mg、0.23mmol、86%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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】

(ステップ2) : 2-[7-(1-シクロヘキシリル-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(4a)(91mg、0.23mmol)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(13mg、0.035mmol、15%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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,

10

20

40

50

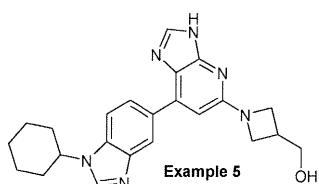
$J = 8.6/1.2$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 12.44 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 377.

【0100】

[実施例5：{1-[7-(1-シクロヘキシリル-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]-アゼチジン-3-イル}-メタノールの合成]

【0101】

【化16】



10

【0102】

(ステップ1)：{1-[6-アミノ-4-(1-シクロヘキシリル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-5-ニトロ-ピリジン-2-イル]-アゼチジン-3-イル}-メタノール(5a)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(1c)(100mg、0.27mmol)を、アゼチジン-3-イル-メタノール(35mg、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、黄色固体として化合物(5a)(105mg、0.25mmol、93%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 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=6.1Hz, 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=8.5/1.1Hz, 1H), 7.41(d, J=8.5Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 8.15(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 423.

【0103】

30

(ステップ2)：{1-[7-(1-シクロヘキシリル-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]-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(5a)(105mg、0.25mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM/メタノール=8/2+2%NH₃、7M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(22mg、0.055mmol、22%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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), 2.04-2.12(m, 2H), 3.20-3.28(m, 2H), 3.50-3.58(m, 3H), 4.12(dd, J=13.6/8.6Hz, 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=8.5Hz, 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.

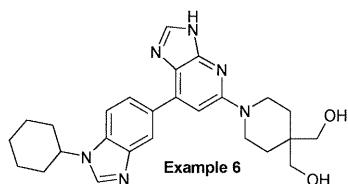
40

【0104】

[実施例6：{1-[7-(1-シクロヘキシリル-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-4-イル}-メタノールの合成]

【0105】

【化17】



【0106】

(ステップ1) : { [6'-アミノ-4'-(1-シクロヘキシリル-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']ビペリジニル-4-イル]-メタノール(6a) } 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-ビペリジン-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-シクロヘキシリル-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-4-イル } -メタノール、実施例6の調製 20

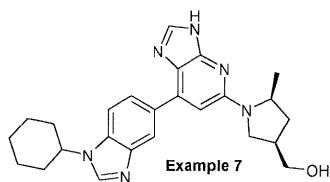
実施例2、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(6a)(130mg、0.27mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM/メタノール=9/1+2%NH₃、7Mメタノール溶液)により精製して、ピンク色の固体として実施例6(30mg、0.065mmol、25%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.38 (m, 1H), 1.45-1.60 (m, 6H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 4H), 2.04-2.12 (m, 2H), 3.37 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 3.57-3.64 (m, 4H),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

[実施例7 : {シン-1-[7-(1-シクロヘキシリル-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 } -メタノールの合成] 30

【0109】

【化18】



【0110】

(ステップ1) : 1-ベンジル-5-メチル-ピロリジン-2-オン(7a)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) 40

で精製し、黄色油状物として化合物(7a)(7.56g、40.0mmol、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1.6M、41mL、71.5mmol)を、窒素雰囲気下でジイソプロピルアミン(13.38mL、94mmol)のTHF(50mL)溶液中に加えた。混合物を0で10分間攪拌し、-78に冷却した。化合物(7a)(5g、26mmol)のTHF(50mL)溶液を混合物に加えた。-78で90分後、クロロギ酸エチル(2.7mL、39mmol)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)(4.70g、18.0mmol、68%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 262

【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(2.5g、66mmol)を、化合物(7b)(4.7g、18mmol)のTHF(90mL)懸濁液に添加した。中間物を、室温で3時間攪拌した。水と3M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)(1.12g、5.4mmol、30%)および化合物(7d)(1.12g、5.4mmol、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 = 6.0Hz, 3H), 1.45-1.51 (m, 1H), 2.19-2.36 (m, 3H), 2.47-2.55 (m, 1H), 2.86 (d, J = 9.4Hz, 1H), 3.08 (d, J = 12.9Hz, 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 = 13.0Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 5H). MS m/z ([M+H]⁺) 206.

【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)(1.12g、4.8mmol)のエタノール(35mL)溶液をアルゴンでバージした。水酸化パラジウム/炭素触媒(350mg)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)(630mg、4.8mmol、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.

【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

10

20

30

30

40

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) (100 mg、0.27 mmol) を、シス - ((3 R , 5 S) - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノール (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) によって精製して、オレンジ色の固体として化合物 (7 f) (106 mg、0.23 mmol、88 %)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.

【 0115】

(ステップ 6) : { シン - 1 - [7 - (1 - シクロヘキシリル - 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

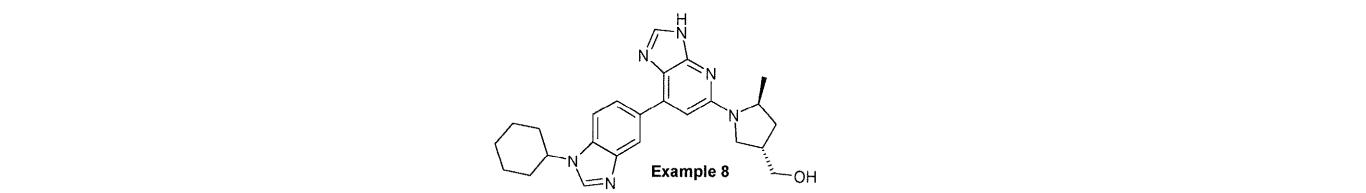
実施例 2、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (7 f) (106 mg、0.23 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 2 % NH₃、7 M メタノール溶液) により精製し、ベージュ色の固体として、実施例 7 (20 mg、0.046 mmol、21 %)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26-1.38 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.80-1.95 (m, 5H), 2.05-2.12 (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.

【 0116】

[実施例 8 : { アンチ - 1 - [7 - (1 - シクロヘキシリル - 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]

【 0117】

【 化 19】



【 0118】

(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) (1.12 g、4.8 mmol) を変換し、黄色の油状物として、化合物 (8 a) (630 mg、4.8 mmol、100 %)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.

【 0119】

(ステップ 2) : { アンチ - 1 - [6 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシリル - 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) (100 mg、0.23 mmol) を、シス - ((3 R , 5 S) - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - メタノール (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) によって精製して、オレンジ色の固体として化合物 (8 b) (106 mg、0.23 mmol、88 %)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.

2.7 mmol) を、化合物(8a)(46mg、0.40mmol)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)(110mg、0.24mmol、91%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 1.37(d, J = 6.2Hz, 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 = 11.3/8.4Hz, 1H), 3.59(dd, J = 10.9/6.9Hz, 1H), 3.65(dd, J = 10.9/5.5Hz, 1H), 3.95(bs, 1H), 4.20-4.30(m, 1H), 4.38(tt, J = 12.0/3.6Hz, 1H), 5.86(s, 1H), 7.18(dd, J = 8.5/1.6Hz, 1H), 7.56(d, J = 1.1Hz, 1H), 7.59(d, J = 8.5Hz, 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)(110mg、0.24mmol)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、白色固体として実施例8(13mg、0.030mmol、13%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.32(d, J = 6.0Hz, 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 = 5.3Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 7.75(d, J = 8.6Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 8.12(dd, J = 8.5/1.2Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 8.56(d, J = 1.0Hz, 1H), 12.49(bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 431.

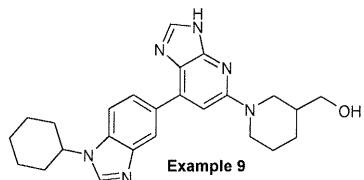
20

【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)(100mg、0.27mmol)をピペリジン-3-イル-メタノール(0.40mmol、46mg)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)(121mg、0.27mmol、100%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 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 = 8.2Hz, 1H), 3.58(dd, J = 11.0/5.1Hz, 1H), 3.99(bs, 1H), 4.06-4.13(m, 1H), 4.23(tt, J = 12.0/3.7Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 6.70(bs, 2H), 7.18(dd, J = 8.5/1.5Hz, 1H), 7.42(d, J = 8.5Hz, 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-シクロヘキシリ-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、実施例9

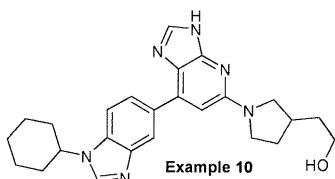
実施例2、ステップ1に記載の手順に従って、化合物(9a)(121mg、0.27mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM/メタノール=9/1+1%NH₃、7Mメタノール溶液)により精製し、白色の固体として実施例9(59mg、0.137mmol、52%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 1.13-1.24(m, 1H), 1.25-1.38(m, 1H), 1.46-1.60(m, 3H), 1.66-1.81(m, 4H), 1.82-1.94(m, 4H), 2.04-2.12(m, 2H), 2.65(dd, J=12.7/10.4Hz, 1H), 2.84-2.93(m, 1H), 3.31-3.42(m, 2H), 4.22-4.30(m, 1H), 4.35-4.47(m, 2H), 4.55(t, J=5.4Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 7.75(d, J=8.5Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 8.15(dd, J=8.3/1.4Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 8.58(d, J=1.1Hz, 1H), 12.53(bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 431.

【0125】

[実施例10：2-{1-[7-(1-シクロヘキシリ-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}-エタノールの合成]

【0126】

【化21】



20

【0127】

(ステップ1) : 2-{1-[6-アミノ-4-(1-シクロヘキシリ-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(10a)

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2-ピロリジン-3-イル-エタノール(46mg、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(10a)(121mg、0.27mmol、100%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 1.25-1.35(m, 1H), 1.40-1.50(m, 2H), 1.73(q, J=6.4Hz, 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), 3.74(t, J=6.2Hz, 2H), 3.82-4.02(m, 1H), 4.25(tt, J=12.0/3.6Hz, 1H), 5.78(s, 1H), 6.80(bs, 2H), 7.20(dd, J=8.5/1.5Hz, 1H), 7.44(d, J=8.5Hz, 1H), 7.83(d, J=1.0Hz, 1H), 8.28(bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 451.

【0128】

(ステップ2) : 2-{1-[7-(1-シクロヘキシリ-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}-エタノール、実施例10

実施例2、ステップ1に記載の手順に従って、化合物(10a)(121mg、0.27mmol)を変換し、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)により精製して、黄色固体として実施例10(28mg、0.065mmol、25%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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=9.5/8.7Hz, 1H), 3.40-3.48(m, 1H), 3.52(q, J=6.1Hz, 2H), 3.59-3.66(m, 1H), 3.75(dd,

40

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.

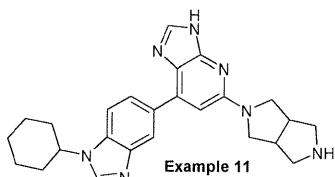
【0129】

[実施例11：7-(1-シクロヘキシリル-1H-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)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンの合成]

【0130】

【化22】

10



【0131】

(ステップ1) : tert-ブチル5-[6-アミノ-4-(1-シクロヘキシリル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-5-ニトロ-ピリジン-2-イル]-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(11a)

20

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(85mg、0.40mmol)と反応させて変換し、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(11a)(128mg、0.23mmol、87%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 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

【0132】

(ステップ2) : 7-(1-シクロヘキシリル-1H-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)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、実施例11

実施例2、ステップ1に記載の手順に従って、化合物(11a)(128mg、0.23mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH = 8/2 + 3% NH₃、7Mメタノール溶液)により精製して、白色固体として実施例11(15mg、0.035mmol、16%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 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.

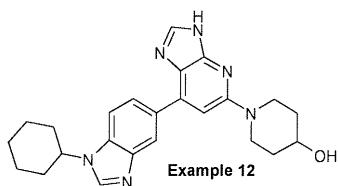
40

【0133】

[実施例12：1-[7-(1-シクロヘキシリル-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-オールの合成]

【0134】

【化23】



【0135】

(ステップ1) : 6' - アミノ - 4' - (1 - シクロヘキシリル - 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) 10

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.

【0136】

(ステップ2) : 1 - [7 - (1 - シクロヘキシリル - 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

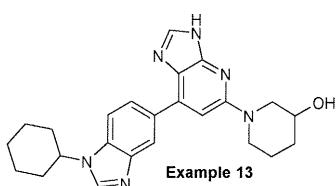
実施例2、ステップ1に記載の手順に従って、化合物(12a)(108mg、0.24mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=8/2+3%NH₃、7Mメタノール溶液)により精製して、淡色の固体として実施例12(41mg、0.098mmol、41%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.38 (m, 1H), 1.39-1.60 (m, 4H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 6H), 2.05-2.12 (m, 2H), 3.11-3.19 (m, 2H), 3.67-3.76 (m, 1H), 4.08-4.15 (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.

【0137】

[実施例13 : 1 - [7 - (1 - シクロヘキシリル - 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 - オールの合成]

【0138】

【化24】 40



【0139】

(ステップ1) : 6' - アミノ - 4' - (1 - シクロヘキシリル - 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 (13a) 50

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 - オール (13a)

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) (100 mg、0.27 mmol) を、ピペリジン - 3 - オール (40 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、黄色の固体として化合物 (13a) (95 mg、0.21 mmol、82%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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.

【 0140 】

(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 13

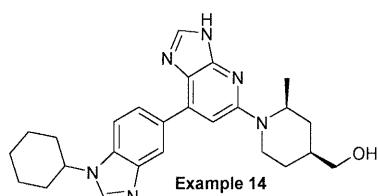
実施例 2、ステップ 1 に記載の手順に従って、化合物 (13a) (95 mg、0.21 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル ; DCM / メタノール = 9 / 1 + 1% NH₃ 、 7 M メタノール溶液) により精製して、白色固体として実施例 13 (44 mg、0.106 mmol、49%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.28-1.42 (m, 2H), 1.46-1.60 (m, 3H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.82-1.96 (m, 5H), 2.05-2.12 (m, 2H), 2.77 (dd, J = 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.

【 0141 】

[実施例 14 : { 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]

【 0142 】

【 化 25 】



【 0143 】

(ステップ 1) : t e r t - プチル 4 - { [(t e r t - プ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 (14a)

窒素雰囲気下で 4 - ヒドロキシ - 1 - t e r t - プトキシカルボニルピペリジン (5 . 40 g、25 mmol) の DCM (188 mL) 懸濁液に、t e r t - プチルジメチルシリルクロリド (5.55 g、37 mmol) 、イミダゾール (5.1 g、75 mmol) 、および 4 - ジメチルアミノピペリジン (152 mg、12 mmol) を加えた。室温で 16 時間攪拌した後、DCM および水を添加した。有機層を、DCM 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 (14a) (6 g、18.23 mmol、73%) を得た。¹H NMR (400 MHz,

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) : $t_{\text{e r t}} - \text{ブチル} 4 - \{ [(t_{\text{e r t}} - \text{ブチルジメチルシリル}) \text{オキシ}] \text{メチル} \} - 2 - \text{メチルピペリジン} - 1 - \text{カルボキシレート}$ (14b)

化合物(14a) (5.68 g, 17 mmol) およびN,N,N',N' - テトラメチレンジアミン(3.23 mL, 21 mmol) を、-78で、窒素雰囲気下でジエチルエーテル(57 mL) に溶解した。sec - ブチルリチウム(シクロヘキサン中 1.4 M, 16, 4 mL, 22 mmol) を中間物に添加した。-78で、3時間後、硫酸ジメチル(3.4 mL, 34 mmol) 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) (4.95 g、比75 / 25) の混合物を得た。

10

【0145】

(ステップ3) : シン - 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 (14c)

混合物(14b) (4.95 g, 14 mmol) のDCM懸濁液に、臭化亜鉛(7.8 g, 35 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、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) (360 mg, 1.48 mmol, 10.5%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 - (t_{e r t} - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 4' - (1 - シクロヘキシリル - 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']ビピリジニル - 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) (100 mg, 0.27 mmol) を、化合物(14c) (97 mg, 0.40 mmol) 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) (114 mg, 0.19 mmol, 73%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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 - シクロヘキシリル - 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) (112 mg, 0.19 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、黄褐色の固体として実施例14 (50 mg, 0.112 mmol, 59%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 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.

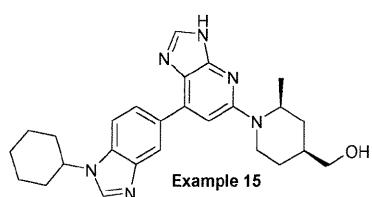
【0148】

[実施例15：{アンチ-1-[7-(1-シクロヘキシリル-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}-メタノールの合成]

【0149】

【化26】

10



【0150】

(ステップ1)：アンチ-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(15a)

化合物(14b)(1g、4.3mmol)のDCM懸濁液に、臭化亜鉛(3.27g、1.4mmol)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; DCM/MeOH = 95/5 90/10 + 5%アソニニア)によって精製し、化合物(15a)(200mg、0.82mmol、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).

20

30

【0151】

(ステップ2)：アンチ-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-4'-(1-シクロヘキシリル-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']ビピリジニル-6'-イルアミン(15b)

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(15a)(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、オレンジ色の固体として化合物(15b)(116mg、0.197mmol、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

【0152】

(ステップ3)：{アンチ-1-[7-(1-シクロヘキシリル-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15

実施例2、ステップ1に記載の手順に従って、化合物(15b)(114mg、0.197mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1 + 2%)

50

NH₃、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15(51mg、0.114mmol、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.

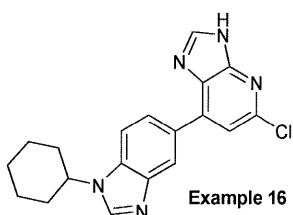
【0153】

[実施例16: 5-クロロ-7-(1-シクロヘキシリ-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)(100mg、0.269mmol)を変換し、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)により精製して、白色固体として実施例16(60mg、0.17mmol、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.

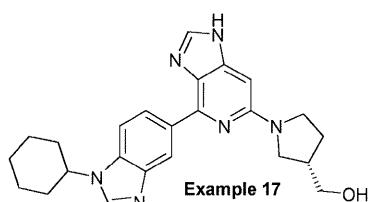
【0156】

[実施例17: {[(S)-1-[4-(1-シクロヘキシリ-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-4-イルアミン(17a)
2,6-ジクロロ-ピリジン-4-イルアミン(2g、12.27mmol)を0で硫酸(26mL)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(630μL、14.72mmol)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)(1.89g、9.09mmol、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 - 1H - 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 (17b)

化合物(17a) (150mg、0.72mmol)のTHF(5mL)および水(1mL)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) - 1H - ベンズイミダゾール(247mg、0.76mmol)及び炭酸カリウム(300mg、2.16mmol)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(51mg、0.07mmol)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、シリカゲルで濾過し、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(17b) (115mg、0.31mmol、43%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 372/374.

【0160】

(ステップ3) : { (S) - 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} - メタノール(17c)

化合物(17b) (57mg、0.15mmol)、(S) - 1 - ピロリジン - 3 - イル - メタノール(20mg、0.20mmol)およびDIPA(107μL、0.61mmol)のn - ブタノール(2mL)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(17c) (48mg、0.11mmol、71%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 437.

【0161】

(ステップ4) : { (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、実施例17

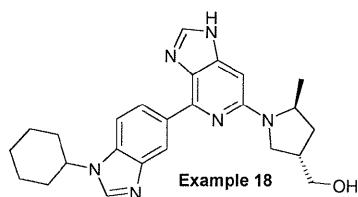
化合物(17c) (48mg、0.11mmol)をn - ブタノール(1mL)およびギ酸(1mL)混合物に溶解した。鉄(61mg、1.10mmol)および塩化アンモニウム(59mg、1.10mmol)を添加し、溶液を110°Cで6時間攪拌した。反応混合物を、塩を除去するために濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取TLC(シリカゲル；DCM/メタノール=9/1、1%アンモニア)により精製し、実施例17(7mg、0.02mmol、18%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26-1.39 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.71-1.83 (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.

【0162】

[実施例18 : {アンチ - 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] - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル} - メタノールの合成]

【0163】

【化29】



【0164】

10

(ステップ1) : {アンチ-1-[4-アミノ-6-(1-シクロヘキシリ-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-ピロリジン-3-イル}-メタノール(18a)

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)(100mg、0.27mmol)を化合物(8a)(80mg、0.70mmol)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; DCM / MeOH = 99 / 1 95 / 5)により精製して、オレンジ色の固体として化合物(18a)(50mg、0.11mmol、41%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 451.

【0165】

20

(ステップ2) : {アンチ-1-[4-(1-シクロヘキシリ-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]-5-メチル-ピロリジン-3-イル}-メタノール、実施例18

実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(18a)(50mg、0.11mmol)を変換し、80で1NのNaOHで処理した後、実施例18(6.9mg、0.02mmol、14%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.26-1.39 (m, 2H), 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.

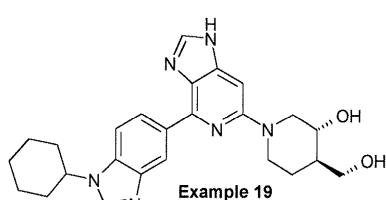
30

【0166】

[実施例19:(3R,4R)-1-[4-(1-シクロヘキシリ-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-オールの合成]

【0167】

【化30】



40

【0168】

(ステップ1) : (3R,4R)-4'-(1-シクロヘキシリ-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-[1,2']ビピリジニル-3-オール(19a)

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)(100mg、0.27mmol)を、(3R,4R)-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-3-オール(46mg、0.35mmol)と反応させて変換し、分取TLC(シリカゲル; DC

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)(92mg、0.20mmol、73%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 467.

【0169】

(ステップ2) : (3R,4R)-1-[4-(1-シクロヘキシリル-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

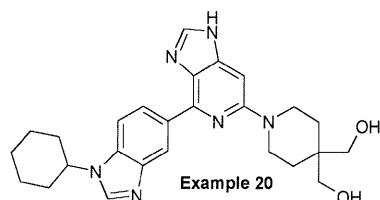
実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(19a)(117mg、0.25mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1、1% アンモニア)により精製して、実施例19(64mg、0.14mmol、57%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.41 (m, 2H), 1.45-1.67 (m, 3H), 1.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.84-1.93 (m, 5H), 2.09 (bd, J = 9.2 Hz, 2H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 12/0.4 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.

【0170】

[実施例20: {1-[4-(1-シクロヘキシリル-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]

【0171】

【化31】



【0172】

(ステップ1) : 4'-アミノ-6'-(1-シクロヘキシリル-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)

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)(90mg、0.24mmol)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(66mg、0.36mmol)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)(116mg、0.24mmol、100%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 481.

【0173】

(ステップ2) : {1-[4-(1-シクロヘキシリル-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)(116mg、0.24mmol)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(20mg、0.04mmol、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

10

20

30

40

50

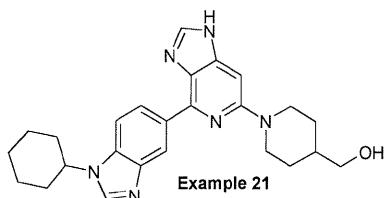
.6 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 12.31 (bs, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 461.

【0174】

[実施例21：{1-[4-(1-シクロヘキシリ-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-4-イル}-メタノールの合成]

【0175】

【化32】



10

【0176】

(ステップ1)：4'-アミノ-6'-(1-シクロヘキシリ-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'-ビペリジニル-4-イル]-メタノール(21a)

実施例17、ステップ3に記載された手順にしたがって、化合物(17b)(90mg、0.24mmol)を、(ピペリジン-4-イル)-メタノール(42mg、0.36mmol)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、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(21a)(108mg、0.24mmol、100%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 451.

【0177】

(ステップ2)：{1-[4-(1-シクロヘキシリ-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-4-イル}-メタノール、実施例21

実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(21a)(108mg、0.24mmol)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21(29mg、0.067mmol、28%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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.

【0178】

[実施例22：{シン-1-[4-(1-シクロヘキシリ-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]-5-メチル-ピロリジン-3-イル}-メタノールの合成]

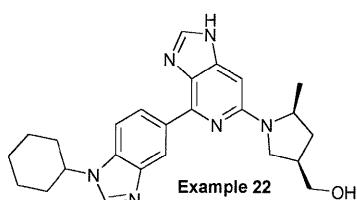
【0179】

【化33】

20

30

40



【0180】

(ステップ1)：{シン-1-[4-アミノ-6-(1-シクロヘキシリ-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 (2 2 a)

実施例 17、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (17 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 22

10

実施例 17、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 22 (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, 2H), 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), 12.19 (s, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 431.

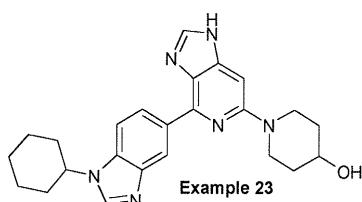
【 0 1 8 2 】

[実施例 23 : 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]

20

【 0 1 8 3 】

【 化 3 4 】



30

【 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 17、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (17 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.

40

【 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 23

実施例 17、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 23 (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

50

.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.

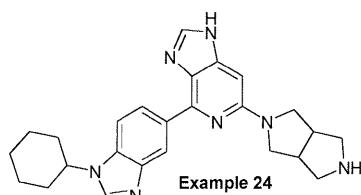
【0186】

[実施例24：4-(1-シクロヘキシリル-1H-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)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジンの合成]

【0187】

【化35】

10



【0188】

(ステップ1) : t_{er}t-ブチル5-[4-アミノ-6-(1-シクロヘキシリル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-5-ニトロ-ピリジン-2-イル]-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(24a)
化合物(17b)(100mg、0.27mmol)、t_{er}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(86mg、0.40mmol)およびDIPPEA(187μL、1.08mmol)のDMSO(2mL)溶液を80度で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(24a)(139mg、0.25mmol、94%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 548.

20

【0189】

(ステップ2) : 4-(1-シクロヘキシリル-1H-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)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン、実施例24

30

実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(24a)(139mg、0.25mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM/メタノール=8/2、5%アンモニア)により精製し、実施例24(11mg、0.03mmol、8%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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.

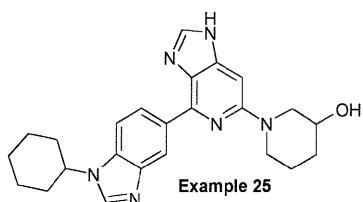
40

【0190】

[実施例25：1-[4-(1-シクロヘキシリル-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]-ビペリジン-3-オールの合成]

【0191】

【化36】



【0192】

(ステップ1) : 4' - アミノ - 6' - (1 - シクロヘキシリル - 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) 10

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 - シクロヘキシリル - 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 20

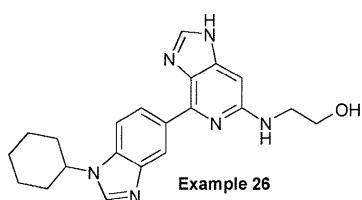
実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(25a) (110mg、0.25mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1)によって精製して、実施例25 (20mg、0.05mmol、19%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.39-1.47 (m, 1H), 1.49-1.57 (m, 1H), 1.60-1.75 (m, 3H), 1.38 (bd, J = 13.2 Hz, 1H), 1.88-1.93 (m, 2H), 1.96-2.07 (m, 4H), 2.23 (bd, J = 11.2 Hz, 2H), 2.89-2.94 (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 - シクロヘキシリル - 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37】



【0196】

(ステップ1) : 2 - [4 - アミノ - 6 - (1 - シクロヘキシリル - 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 - シクロヘキシリル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イ 50

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

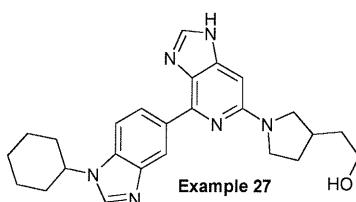
実施例 17、ステップ 4 に記載された手順に従って、化合物 (26a) (103 mg、
0.26 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル；DCM / メタノール = 9 / 1)
により精製して、実施例 26 (6 mg、0.02 mmol、6%) を得た。¹H NMR (400
MHz, CD₃OD) 1.41 (qt, J = 3.2/13.2 Hz, 1H), 1.62 (qt, J = 3.2/13.2 Hz, 2H), 1.
83 (bd, J = 12.8 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 3.2/12.4 Hz, 1H), 1.94-2.01 (m, 3H), 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]⁺) 3
77.

【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、0.2
6 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) (1
14 mg、0.25 mmol、94%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 451.

【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, 1
H), 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.

【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]

20

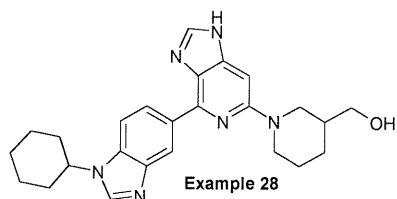
30

40

50

【0203】

【化39】



10

【0204】

(ステップ1) : [4' - アミノ - 6' - (1 - シクロヘキシリル - 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'] ピピリジニル - 3 - イル] - メタノール (28a)

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-イル-メタノール(45mg、0.39mmol)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(28a) (117mg、0.26mmol、100%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 451.

【0205】

(ステップ2) : {1 - [4 - (1 - シクロヘキシリル - 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、実施例28

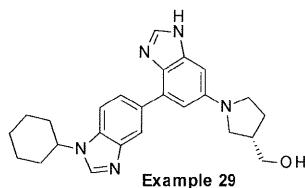
実施例17、ステップ4に記載された手順に従って、化合物(28a) (117mg、0.26mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1)により精製して、実施例28 (14mg、0.03mmol、12%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.22-1.33 (m, 1H), 1.42 (qt, J = 3.6/12.8 Hz, 1H), 1.57-1.76 (m, 3H), 1.82-1.93 (m, 5H), 1.95-2.02 (m, 3H), 2.23 (bd, J = 10.4 Hz, 2H), 2.72-2.78 (m, 1H), 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.

【0206】

[実施例29: [(S) - 1 - (1' - シクロヘキシリル - 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]

【0207】

【化40】



40

【0208】

(ステップ1) : 2 - (1 - シクロヘキシリル - 1H - 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 (29a)

2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 6 - ニトロ - フェニルアミン (300mg、1.27mmol)、炭酸カリウム (522mg、3.77mmol) 及び (1 - シクロヘキシリル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) ピナコールボロネート (486mg、1.89mmol) の、DMF (10mL) および水 (2mL) 混合溶液を5分間アルゴン下で脱気した。PdCl₂(PPh₃)₂触媒 (100mg、0.021mmol) を中間物へ添加

50

し、100で2時間攪拌した。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、フラッショ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(400MHz, 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=3.1/7.8Hz, 1H), 7.32(dd, J=1.6/8.4Hz, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.87(bs, 1H), 7.90(d, J=3.0Hz, 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) - 1 H - ベンズイミダゾール(29b) 10

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(400MHz, 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=1.8/8.4Hz, 1H), 7.49-7.53(m, 2H), 7.79(d, J=1.3Hz, 1H), 7.88(dd, J=2.7/7.3Hz, 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 - 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} - メタノール(29c) 20

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DIPPEA(140μL、0.78mmol)のCH₃CN(10mL)溶液を3時間50で攪拌した。中間物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッショ分取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 - 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} - メタノール(29d) 30

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時間攪拌し、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ョ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 - 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で攪拌した。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)によつて精製し、実施例29(13mg、0.031mmol、17%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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=3.1/6.5Hz, 1H), 50

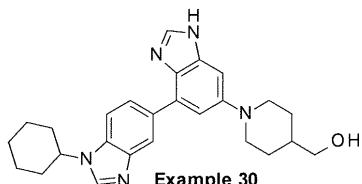
3.35-3.40 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.66-3.76 (m, 2H), 4.18-4.26 (s, 1H), 6.72 (bs, 1H), 6.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.12 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 416.

【0213】

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

【0214】

【化41】



10

【0215】

(ステップ1)：{1-[3-(1-シクロヘキシリル-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)

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DIPPEA(0.13mL、0.78mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。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) δ 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.

20

【0216】

(ステップ2)：{1-[3,4-ジアミノ-5-(1-シクロヘキシリル-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'-シクロヘキシリル-1H, 1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル-6-イル)-ピペリジン-4-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度1時間攪拌した。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度1時間攪拌した。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) δ 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

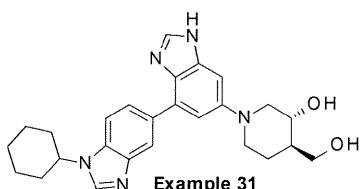
$J = 8.5$ Hz, 1H), 7.85 (bs, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.37 (s, 1H), 12.39 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]+) 430.

【0218】

[実施例31：(3R,4R)-1-(1'-シクロヘキシリル-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-シクロヘキシリル-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-シクロヘキシリル-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'-シクロヘキシリル-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) δ 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.

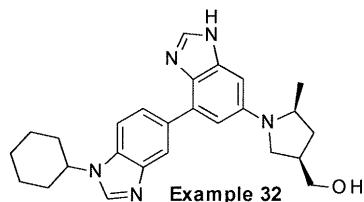
40

【0223】

[実施例32：[シン-1-(1'-シクロヘキシリル-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43】



【0225】

(ステップ1) : {シン - 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] - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル} - メタノール (32a) 10

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)を化合物(7e) (45mg、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)により精製して、黄色の固体として化合物(32a) (92mg、0.19mmol、74%)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. 20

【0226】

(ステップ2) : {シン - 1 - [3 , 4 - デアミノ - 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] - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル} - メタノール (32b)

実施例29、ステップ4に記載の手順に従って、化合物(32a) (90mg、0.18mmol)を変換し、さらに精製することなく、化合物(32b) (75mg、0.18mmol、100%)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. 30

【0227】

(ステップ3) : [シン - 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) - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] - メタノール、実施例32 40

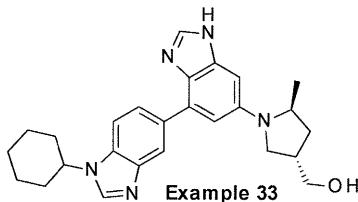
実施例30、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(32b) (40mg、0.095mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM/メタノール85/15+2%NH₃、7Mメタノール溶液)により精製して、実施例32 (13mg、0.030mmol、31%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.20 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.22-1.38 (m, 2H), 1.44-1.58 (m, 2H), 1.72-1.92 (m, 5H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.16-2.27 (m, 2H), 2.68-2.78 (m, 1H), 3.02-3.10 (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.

【0228】

[実施例 33 : [アンチ - 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]

【0229】

【化44】



10

【0230】

(ステップ1) : {アンチ - 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] - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル} - メタノール (33a)

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、化合物(8a) (45mg、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)により精製して、黄色の固体として化合物(33a) (99mg、0.206mmol、80%)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

【0231】

(ステップ2) : {アンチ - 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] - 5 - メチル - ピロリジン - 3 - イル} - メタノール (33b)

30

実施例29、ステップ4に記載の手順に従って、化合物(33a) (97mg、0.2mmol)を変換し、さらに精製することなく、化合物(33b) (66mg、0.2mmol、100%)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.

40

【0232】

(ステップ3) : [アンチ - 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
、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(33b) (40mg、0.095mmol)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33 (15mg、0.035mmol、37%)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.

50

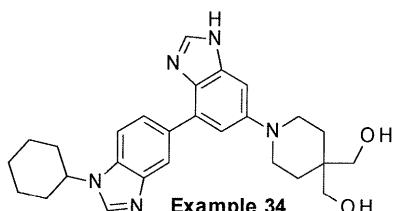
25 (m, 1H), 6.70 (bs, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.10 (s, 1H). MS m/z ([M-H]+) 430.

【0233】

[実施例34：[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-4-イル]-メタノールの合成]

【0234】

【化45】



10

【0235】

(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]-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-4-イル}-メタノール(34a)

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(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(62mg、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)によって精製して、黄色の固体として化合物(34a)(104mg、0.204mmol、79%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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=5.4Hz, 4H), 3.47-3.52(m, 4H), 4.36-4.44(m, 1H), 4.46(t, J=5.4Hz, 2H), 7.04(d, J=2.7Hz, 1H), 7.17(dd, J=8.4/1.5Hz, 1H), 7.49(d, J=2.6Hz, 1H), 7.65(d, J=1.2Hz, 1H), 7.73(d, J=8.3Hz, 1H), 8.42(s, 1H). MS m/z ([M+H]+) 510.

【0236】

(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]-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-4-イル}-メタノール(34b)

実施例29、ステップ4に記載の手順に従って、化合物(34a)(102mg、0.2mmol)を変換し、さらに精製することなく、化合物(34b)(90mg、0.2mmol、100%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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=5.5Hz, 4H), 3.63(bs, 2H), 4.32(t, J=5.4Hz, 2H), 4.33-4.42(m, 1H), 4.48(bs, 2H), 5.42(bs, 2H), 6.02(d, J=2.6Hz, 1H), 6.30(d, J=2.6Hz, 1H), 7.25(dd, J=8.4/1.5Hz, 1H), 7.58(d, J=1.1Hz, 1H), 7.68(d, J=8.4Hz, 1H), 8.33(s, 1H). MS m/z ([M+H]+) 450.

【0237】

(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)-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34

実施例30、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(34b)(40mg、0.089mmol)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、ピンク色の固体として実施例34(8mg、0.017mmol、19%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) 1.36-1.48(m, 1H), 1.56-1.70(m, 2H), 1.72(t, J=5.7Hz, 4H), 1.80-1.88(m, 1H), 1.

30

40

50

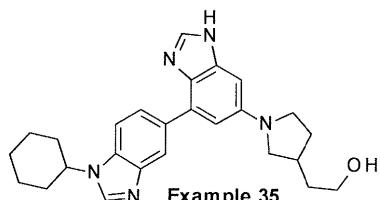
90-2.04 (m, 4H), 2.20-2.28 (m, 2H), 3.24 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.59 (s, 4H), 4.44 (tt, J = 11.9/3.6 Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.73 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.33 (s, 1H). MS m/z ([M-H]+) 460.

【0238】

[実施例35：2-[1-(1'-シクロヘキシリル-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]-エタノールの合成]

【0239】

【化46】



10

【0240】

(ステップ1) : 2-[1-[3-(1-シクロヘキシリル-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]-エタノール(35a)

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2-ピロリジン-3-イル-エタノール(45mg、0.39mmol)で反応させて、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(35a)(120mg、0.25mmol、97%)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

【0241】

(ステップ2) : 2-[1-[3,4-ジアミノ-5-(1-シクロヘキシリル-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]-エタノール(35b)

実施例29、ステップ4に記載の手順に従って、化合物(35a)(117mg、0.24mmol)を変換し、さらに精製することなく、化合物(35b)(100mg、0.24mmol、100%)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

30

【0242】

(ステップ3) : 2-[1-(1'-シクロヘキシリル-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]-エタノール、実施例35

実施例30、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(35b)(40mg、0.095mmol)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、ピンク色の固体として実施例35(14mg、0.032mmol、34%)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,

40

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.

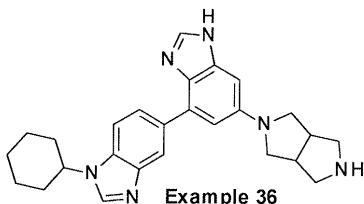
【0243】

[実施例36：1'-シクロヘキシリル-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) : t_{er}t-ブチル5-[3-(1-シクロヘキシリル-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、t_{er}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(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.

【0246】

(ステップ2) : t_{er}t-ブチル5-[3,4-ジアミノ-5-(1-シクロヘキシリル-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.

【0247】

(ステップ3) : 1'-シクロヘキシリル-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) 1

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.

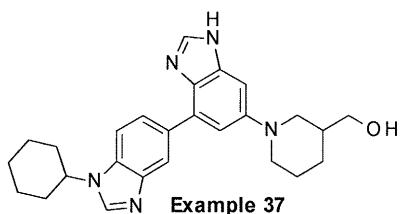
【0248】

[実施例37：[1-(1'-シクロヘキシル-1H, 1'H-[4,5']ビ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, CDCl₃) 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.

【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)

30

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, DMSO-d₆) 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.

【0252】

(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-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% NH₃

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.

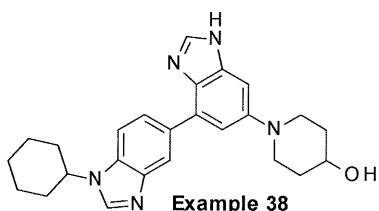
【0253】

[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.

【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.

【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

40

50

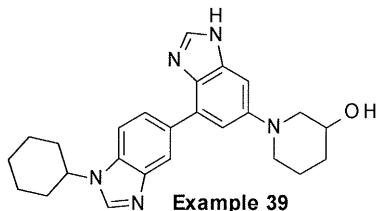
H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 2H), 3.54-3.62 (m, 2H), 3.74-3.82 (m, 1H), 4.38-4.48 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.72 (bs, 2H), 8.00 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.31 (s, 1H). MS m/z ([M-H]+) 416.

【0258】

[実施例39：1-(1'-シクロヘキシル-1H, 1'H-[4,5']ビ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

【0262】

(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-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

40

50

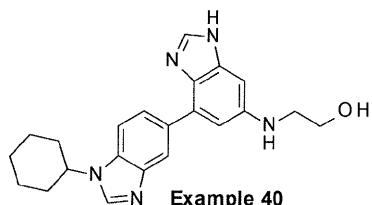
(m, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.72 (bs, 2H), 8.00 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.31 (s, 1H). MS m/z ([M-H]+) 416.

【0263】

[実施例40：2-(1'-シクロヘキシリル-1H, 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]

【0264】

【化51】



10

【0265】

(ステップ1) : 2-[3-(1-シクロヘキシリル-1H-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(40a)

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)(80mg、0.21mmol)を2-アミノエタノール(19mg、0.31mmol)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、オレンジ色の固体として化合物(40a)(58mg、0.13mmol、65%)を得た。MS m/z([M+H]+) 426.

20

【0266】

(ステップ2) : 2-[3,4-ジアミノ-5-(1-シクロヘキシリル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-フェニルアミノ]-エタノール(40b)

実施例29、ステップ4に記載の手順に従って、化合物(40a)(58mg、0.13mmol)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(40b)(41mg、0.11mmol、84%)を得た。MS m/z([M+H]+) 366.

20

【0267】

(ステップ3) : 2-(1'-シクロヘキシリル-1H, 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40

30

実施例30、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(40b)(41mg、0.11mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1+3% NH₃、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40(20mg、0.048mmol、50%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 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.

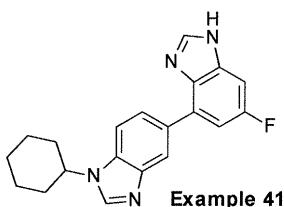
40

【0268】

[実施例41：1'-シクロヘキシリル-6-フルオロ-1H, 1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリルの合成]

【0269】

【化52】



【0270】

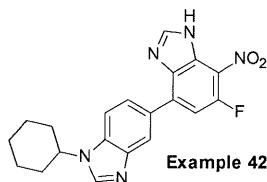
4 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール (200 mg、0.93 mmol) のジオキサン (2 mL) 溶液に、1 - シクロヘキシル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ディオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ベンズイミダゾール (334 mg、1.02 mmol) を溶解した。リン酸カリウム溶液 1.27 M (1.2 mL) を添加し、混合物を超音波浴中で 15 分間脱気した。ジクロロビス(ジ - tert - プチルフェニルホスフィン)パラジウム (II) (17 mg、0.03 mmol) およびトリシクロヘキシルホスフィン (13 mg、0.05 mmol) を、中間物に添加し、マイクロ波照射下で 1 時間 130 °C 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 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5) で精製し、実施例 41 (136 mg、0.41 mmol、43%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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.

【0271】

[実施例 42 : 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53】



【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 (42a)

4 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール (1 g、4.65 mmol) を 0 °C で硫酸 (750 μL) に溶解した。発煙硝酸 (594 μL、13.95 mmol) を 0 °C 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。固体を五酸化リンを用いて 45 °C で減圧乾燥し、ベージュ色の固体として、化合物 (42a) (871 mg、3.35 mmol、71%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 260/262.

【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 42

化合物 (42a) (20 mg、0.08 mmol) の THF (850 μL) および水 (170 μL) 混合溶液に、1 - シクロヘキシル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル -

10

20

30

40

50

[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール(26mg、0.08mmol)及び炭酸カリウム(32mg、0.23mmol)を溶解した。この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(10mg、0.01mmol)を添加した。85で16時間後、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42(16mg、0.04mmol、55%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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=14.2Hz, 1H), 7.82(d, J=8.6Hz, 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.

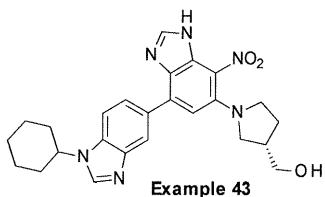
10

【0275】

[実施例43: [(S)-1-(1'-シクロヘキシル-7-ニトロ-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]

【0276】

【化54】



20

【0277】

実施例29、ステップ3に記載された手順に従って、実施例42(16mg、0.04mmol)を(S)-1-ピロリジン-3-イル-メタノール(6.4mg、0.06mmol)との反応により変換し、ジエチルエーテル中で粉碎した後、赤色の固体として実施例43(15mg、0.03mmol、78%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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=11.2Hz, 1H), 4.73(t, J=5.2Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.77(d, J=8.8Hz, 1H), 8.03(dd, J=1.6/8.4Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.45(d, J=1.2Hz, 1H), 12.63(bs, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 461.

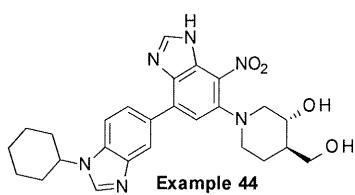
30

【0278】

[実施例44: (3R,4R)-1-(1'-シクロヘキシル-7-ニトロ-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]

【0279】

【化55】



40

【0280】

実施例29、ステップ3に記載された手順に従って、実施例42(80mg、0.21mmol)を、(3R,4R)-4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-3-オール(36mg、0.27mmol)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、実施例44(7mg、0.01mmol、6%)

50

を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 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 ([M+H]⁺) 491.

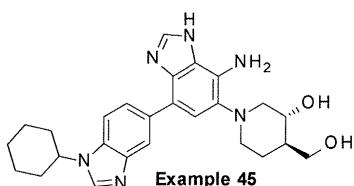
【0281】

[実施例45：(3R,4R)-1-(7-アミノ-1'-シクロヘキシリル-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】

実施例44 (29 mg、0.06 mmol) のエタノール (2 mL) 溶液を窒素でバージした。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, CD₃OD) 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 ([M+H]⁺) 461.

20

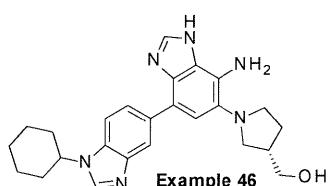
【0284】

[実施例46：[(S)-1-(7-アミノ-1'-シクロヘキシリル-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]

30

【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, CD₃OD) 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

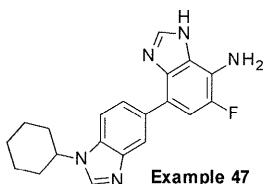
8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.28 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 431.

【0287】

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

【0288】

【化58】



10

【0289】

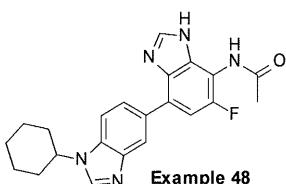
実施例42 (90 mg、0.237 mmol) を MeOH (5 mL) に溶解した。Pd/C触媒 (20 mg、20質量%) を添加し、混合物を水素雰囲気下で一晩攪拌した。中間物を PTFE フィルターで濾過し、濃縮し、MeOH で再結晶化して白色固体として実施例47 (73 mg、0.209 mmol、89%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.38 (m, 1H), 1.46-1.59 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.81-1.95 (m, 4H), 2.03-2.11 (m, 2H), 4.32-4.46 (m, 1H), 5.20 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 7.04-7.26 (m, 1H), 7.43-8.42 (m, 5H), 12.19 and 12.37 (2s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 350.

【0290】

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

【0291】

【化59】



30

【0292】

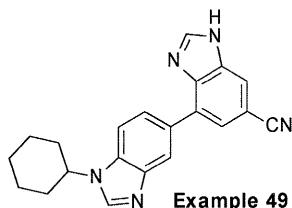
実施例47 (27 mg、0.077 mmol) を DCM (5 mL) に溶解した。触媒量の DMAP 及び無水酢酸 (5滴) を添加した。混合物を一晩室温で攪拌し、次いで濃縮した。残留物を EtOH に溶解し、1N の NaOH の溶液を加えた。中間物を室温で1時間攪拌した。DCM 及び水を添加した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル; DCM / MeOH = 9 / 1) により精製し、実施例48 (3 mg、0.007 mmol、10%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.35-1.48 (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.

【0293】

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

【0294】

【化60】



【0295】

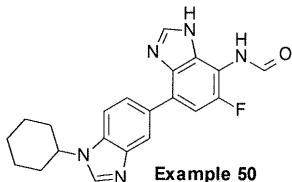
実施例29、ステップ1に記載の手順に従って、7-ブロモ-3H-ベンズイミダゾール-5-カルボニトリル(500mg、2.25mmol)を、1-シクロヘキシリル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール(1.21g、3.71mmol)との反応により変換し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル; DCM/MeOH = 95/5~92/8)によって精製して、実施例49(180mg、0.53mmol、23%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.27-1.41 (m, 1H), 1.43-1.91 (m, 5H), 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.

【0296】

[実施例50: N-(1'-シクロヘキシリル-6-フルオロ-1H,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]

【0297】

【化61】



【0298】

実施例47(18mg、0.051mmol)をTHF(1mL)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、7Mメタノール溶液)によって精製し、実施例50(11mg、0.029mmol、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.

【0299】

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

【0300】

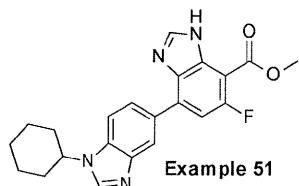
10

20

30

40

【化62】



【0301】

(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 (51a) 10

実施例42、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 (51a) (4.66 g、15.74 mmol、99%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 297/298.

【0302】

(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 (51b)

化合物 (51a) (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 度で滴下した。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 (51b) (260 mg、0.88 mmol、87%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 293/295.

【0303】

(ステップ3) : メチル7 - ブロモ - 5 - フルオロ - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレート (51c)

実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物 (51b) (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 (51c) (153 mg、0.56 mmol、63%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 273/275.

【0304】

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

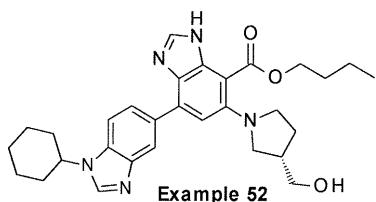
実施例42、ステップ2に記載の手順に従って、化合物 (51c) (50 mg、0.18 mmol) を 1 - シクロヘキシリル - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - [1,3,2]ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ベンズイミダゾール (62 mg、0.19 mmol) との反応により変換し、さらに精製せずに、赤色の固体として実施例51 (27 mg、0.07 mmol、35%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27-1.37 (m, 1H), 1.53 (q, J = 11.6 Hz, 2H), 1.74 (bd, J = 13.2 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.

【0305】

[実施例52 : プチル1' - シクロヘキシリル - 6 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 1H , 1' H - [4 , 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレートの合成]

【0306】

【化63】



【0307】

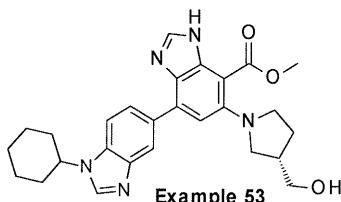
実施例 12 (27 mg、0.07 mmol)、(S)-1-ピロリジン-3-イル-メタノール (10 mg、0.10 mmol) および DIPSEA (48 μL、0.28 mmol) の n-ブタノール (1 mL) 溶液を、2日間 110 °C で攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1) により精製し、実施例 52 (16 mg、0.03 mmol、46%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.29-1.40 (m, 1H), 1.46-1.59 (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.

【0308】

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

【0309】

【化64】



【0310】

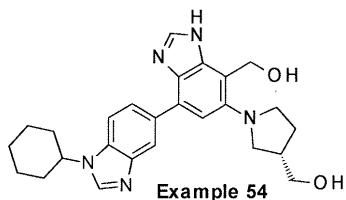
実施例 30、ステップ 1 に記載された手順に従って、実施例 51 (100 mg、0.26 mmol) を、(S)-1-ピロリジン-3-イル-メタノール (39 mg、0.38 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1、0.1% アンモニア) により精製して実施例 53 (14 mg、0.03 mmol、11%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.41 (qt, J = 3.2/13.2 Hz, 1H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.89-1.93 (m, 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.

【0311】

[実施例 54：[(S)-1-(1'-シクロヘキシリル-7-ヒドロキシメチル-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]

【0312】

【化65】



【0313】

実施例53(39mg、0.08mmol)および水素化アルミニウムリチウム(26mg、0.68mmol)のTHF(5mL)溶液を65で16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TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=8/2、2%アンモニア)により精製し、実施例54(4mg、0.009mmol、11%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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

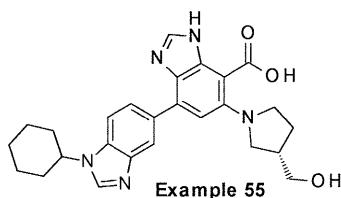
【0314】

[実施例55: 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']ビベンズイミダゾリル-7-カルボン酸の合成]

20

【0315】

【化66】



30

【0316】

実施例53(28mg、0.06mmol)のメタノール(10mL)溶液およびKOH 0.5M(4mL)を100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、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。生成物を分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=8/2、3%アンモニア)により精製し、実施例55(9mg、0.02mmol、33%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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.

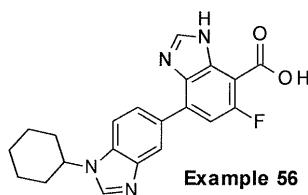
40

【0317】

[実施例56: 1'-シクロヘキシル-6-フルオロ-1H,1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボン酸の合成]

【0318】

【化67】



【0319】

実施例55に記載の手順に従って、実施例51(50mg、0.13mmol)を変換し、ジエチルエーテル中で粉碎した後、実施例56(24mg、0.06mmol、50%)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.

【0320】

[実施例57：1'-シクロヘキシリル-6-フルオロ-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]

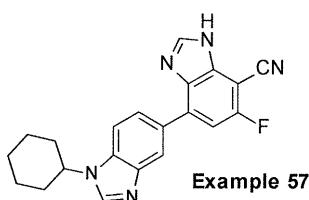
【0321】

【化68】

10

20

20



【0322】

(ステップ1)：4-ブロモ-2,6-ジフルオロ-3-ニトロ-ベンゾニトリル(57a)

30

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-ベンゾニトリル(5g、22mmol)を変換し、さらに精製せずに、黄色の油状物として化合物(57a)(5.4g、20mmol、90%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.31 (dd, J = 8.8/2.1 Hz, 1H).

【0323】

(ステップ2)：2-アミノ-4-ブロモ-6-フルオロ-3-ニトロ-ベンゾニトリル(57b)

40

実施例51、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(57a)(5.4g、20mmol)を変換し、DCM中で粉碎した後、黄色の固体として化合物(57b)(4.1g、16mmol、78%)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.

【0324】

(ステップ3)：7-ブロモ-5-フルオロ-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボニトリル(57c)

40

実施例17、ステップ4に記載された手順に従って、化合物(57b)(2g、7.7mmol)を変換し、熱MeOH中で粉碎した後、褐色の固体として化合物(57c)(1.05g、4.3mmol、57%)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.

【0325】

50

(ステップ4) : 1' - シクロヘキシリル - 6 - フルオロ - 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

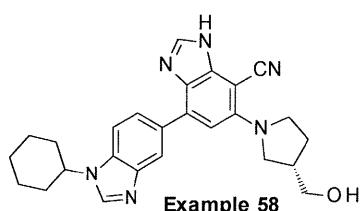
実施例29、ステップ1に記載の手順に従って、化合物(57c)(1g、4.16mmol)を、1 - シクロヘキシリル - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ベンズイミダゾール(1.63g、5mmol)と反応させることにより変換し、クロマトグラフィー(シリカゲル; DCM/DCM/メタノール9/1)により精製して、褐色の固体として実施例57(1.06g、2.95mmol、72%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 1.27-1.37(m, 1H), 1.53(q, J = 13.6Hz, 2H), 1.74(bd, J = 12.4Hz, 1H), 1.82-1.94(m, 4H), 2.08(bd, J = 9.2Hz, 2H), 4.40-4.50(m, 1H), 7.54(d, J = 12.0Hz, 1H), 7.77(bs, 1H), 7.85(d, J = 8.0Hz, 1H), 8.21(bs, 1H), 8.46(s, 1H), 8.52(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 360.

【0326】

[実施例58: 1' - シクロヘキシリル - 6 - ((S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 1H, 1'H - [4, 5']ビ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)、DIPA(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で攪拌した。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中で粉碎した。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(400MHz, 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

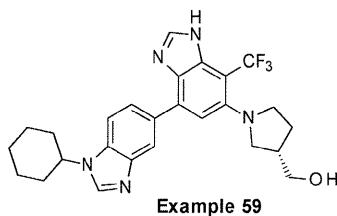
【0329】

[実施例59: [(S) - 1 - (1' - シクロヘキシリル - 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 - 6 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - メタノールの合成]

40

【0330】

【化70】



【0331】

50

(ステップ1) : 1 - プロモ - 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 (59a)

実施例42、ステップ1に記載の手順に従って、5 - プロモ - 1 , 3 - ジフルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼン (900mg、3.45mmol) を変換し、さらに精製せずに、化合物 (59a) (850mg、2.78mmol、80%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.43 (d, J = 9.3 Hz, 1H).

【0332】

(ステップ2) : 3 - プロモ - 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 (59b)

実施例51、ステップ2に記載の手順に従って、化合物 (59a) (750mg、2.47mmol) 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 / DCM = 8 / 2) で精製して、化合物 (59b) (650mg、2.14mmol、87%)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.

【0333】

(ステップ3) : 3 - (1 - シクロヘキシル - 1H - 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 (59c)

実施例41、ステップ2に記載の手順に従って、化合物 (59b) (380mg、1.25mmol) 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 (530mg、1.62mmol)との反応により変換し、分取TLC (シリカゲル；DCM / 酢酸エチル = 7 / 3) により精製して、化合物 (59c) (170mg、0.4mmol、32%)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.

【0334】

(ステップ4) : { (S) - 1 - [3 - 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) - 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 (59d)

実施例58に記載の手順に従って、化合物 (59c) (85mg、0.2mmol) を、(S) - 1 - ピロリジン - 3 - イル - メタノール (30mg、0.3mmol)との反応により変換し、分取TLC (シリカゲル；DCM / MeOH = 93 / 7) で精製して、化合物 (59d) (90mg、0.179mmol、89%)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.

【0335】

(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 - 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59

化合物 (59d) (50mg、0.1mmol) のMeOH (5mL) 溶液を水素でパージした。次いでパラジウム / 木炭触媒 10% (20mg) を添加し、反応物を 14 時間、水素雰囲気 (1バール) 下で攪拌した。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 (1.5mL) およびエタノール (200μL) で希釈し、4時間 90 度で加熱した。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TLC (シリカゲル；DCM / メタノール = 9 / 1) により精製し、実施例59 (8.6mg、0.018mmol、18%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.28-1.

10

20

30

40

50

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.

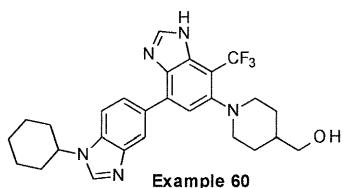
【0336】

[実施例60：[1-(1'-シクロヘキシル-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-6-イル)-ピペリジン-4-イル]-メタノールの合成]

【0337】

【化71】

10



【0338】

(ステップ1)：{1-[3-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)-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(60a)

20

実施例58に記載の手順に従って、化合物(59c)(85mg、0.2mmol)を、ピペリジン-4-イル-メタノール(35mg、0.3mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM/MeOH = 93/7)で精製して、化合物(60a)(98mg、0.19mmol、95%)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.

【0339】

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-1H, 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60

実施例59、ステップ5に記載された手順に従って、化合物(60a)(50mg、0.097mmol)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60(14.6mg、0.029mmol、30%)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.

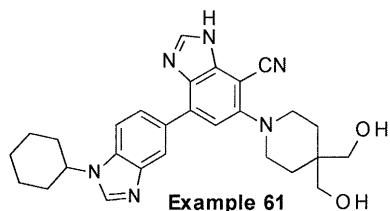
40

【0340】

[実施例61：6-(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-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]

【0341】

【化72】



【0342】

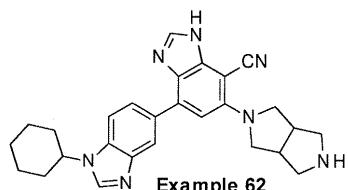
実施例58に記載の手順に従って、実施例57(200mg、0.55mmol)を(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-4-イル)-メタノール塩酸塩(133mg、0.83mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM/メタノール=8.5/1.5+3%NH₃、7Mメタノール溶液)で精製して、ベージュ色の固体として実施例61(55mg、0.11mmol、21%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.39(m, 1H), 1.46-1.58(m, 2H), 1.58-1.64(m, 4H), 1.70-1.78(m, 1H), 1.83-1.96(m, 4H), 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.

【0343】

[実施例62：1'-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-カルボニトリルの合成]

【0344】

【化73】



20

30

【0345】

(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 - 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 (62a)

実施例58に記載の手順に従って、実施例57(200mg、0.55mmol)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(176mg、0.83mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM/MeOH=9/1+1%NH₃、7M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(62a)(70mg、0.127mmol、23%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 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.

【0346】

(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 - カルボニトリル、実施例62

化合物(62a)(35mg、0.063mmol)をMeOH(1mL)に溶解した。4NのHClジオキサン(0.32mL、1.26mmol)溶液を加え、混合物を室

40

50

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 T L C (シリカゲル; D C M / M e O H = 8 / 2、+ 3 % N H₃、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、D C M / M e O H 混合物に溶解し、水、N a₂ C O₃ 溶液およびブライントで洗浄した。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 6 2 (7 m g、0 . 0 1 5 m m o l、2 5 %)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.

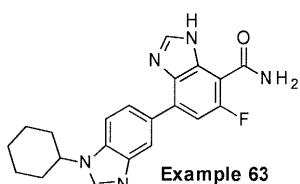
10

【0 3 4 7】

[実施例 6 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 - カルボキサミドの合成]

【0 3 4 8】

【化 7 4】



20

【0 3 4 9】

実施例 5 1 (4 0 3 m g、1 . 0 3 m m o l) の 7 M アンモニア / メタノール (2 0 m L) 溶液を、マイクロ波照射下、1 0 0 で 1 0 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、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。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 / 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 6 3 (1 2 2 m g、0 . 3 2 m m o l、3 1 %) 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.

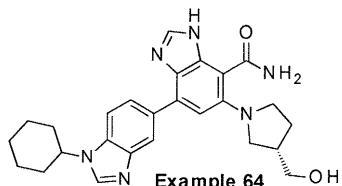
30

【0 3 5 0】

[実施例 6 4 : 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 - カルボキサミドの合成]

【0 3 5 1】

【化 7 5】



40

【0 3 5 2】

実施例 5 8 に記載の手順に従って、実施例 6 3 (5 0 m g、0 . 1 3 m m o l) を、(S) - 1 - ピロリジン - 3 - イル - メタノール (2 0 m g、0 . 2 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 / 1 + 3 % N H₃、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 6 4 (2 2 m g、0 . 0 4 8 m m o l

50

、37%を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 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 ([M+H]⁺) 459.

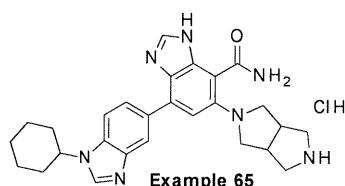
【0353】

[実施例65: 1'-シクロヘキシリル-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-t-ブチル5-(7-カルバモイル-1'-シクロヘキシリル-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(100mg、0.26mmol)を、tert-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(83mg、0.39mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DC M/MeOH = 9/1 + 3% NH₃、7Mメタノール溶液)で精製して、褐色固体として化合物(65a)(18mg、0.031mmol、13%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 570.

【0356】

(ステップ2): 1'-シクロヘキシリル-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)(18mg、0.031mmol)を変換し、水/C₂H₃CN混合物中で粉碎し、実施例65(8mg、0.016mmol、54%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 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 ([M+H]⁺) 470.

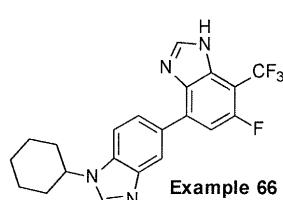
【0357】

[実施例66: 1'-シクロヘキシリル-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

【0359】

(ステップ1) : 4 - ブロモ - 6 - フルオロ - 7 - トリフルオロメチル - 1H - ベンズイミダゾール (66a)

実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(59b) (2.95g、9.73mmol)を変換し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル; DCM / 酢酸エチル = 7 / 3)で精製して、化合物(66a) (2.13g、7.52mmol、77%)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.

【0360】

(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 - 1H, 1'H - [4, 5']ビベンズイミダゾリル、実施例66

【0361】

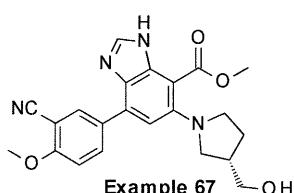
化合物(66a) (250mg、0.883mmol)、1 - シクロヘキシル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ベンズイミダゾール (350mg、1.072mmol)、および炭酸カリウム (360mg、2.6mmol)を、ジオキサン (10mL) および水 (1.5mL) の混合物に溶解した。この溶液を、5分間アルゴン下で脱気して、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I)ジクロリド (50mg、0071mmol)を添加した。この反応は、マイクロ波照射下150°で1時間加熱して行った。中間物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取TLC(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66 (300mg、0.745mmol、84%)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.

【0362】

[実施例67: 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) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレートの合成]

【0363】

【化78】



【0364】

(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) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレート (67a)

実施例29、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(51c) (307mg、1.12mmol)を、(S) - 1 - ピロリジン - 3 - イル - メタノール (227mg、2.25mmol)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 = 98 / 2)で精製して、ベージュ色の固体として化合物(67a) (387mg、1.09mmol、97%)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.

【0365】

10

20

30

40

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)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート、実施例67

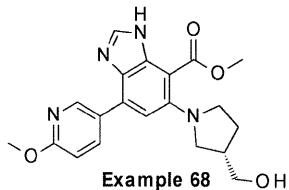
実施例42、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(67a)(100mg、0.28mmol)を、3-シアノ-4-メトキシフェニルボロン酸(77mg、0.30mol)との反応により、変換し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル；DCM/メタノール=9/1)で精製して、実施例67(89mg、0.22mmol、77%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.63-1.75(m, 1H), 1.98(sex, J=5.4Hz, 1H), 2.36(qt, J=6.9Hz, 1H), 3.12-3.18(m, 1H), 3.25-3.28(m, 1H), 3.35-3.49(m, 3H), 3.90(s, 3H), 3.99(s, 3H), 4.68(t, J=5.1Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 7.36(d, J=9.0Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 8.48(dd, J=9.0/2.1Hz, 1H), 8.56(d, J=3.2Hz, 1H), 11.97(s, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 407.

【0366】

[実施例68：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)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの合成]

【0367】

【化79】



20

【0368】

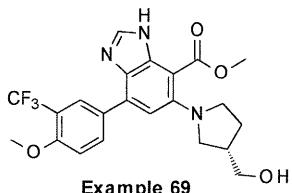
実施例42、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(67a)(100mg、0.28mmol)を、6-メトキシ-ピリジン-3-イルボロン酸(45mg、0.30mol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM/メタノール=9/1)で精製して、実施例68(69mg、0.18mmol、63%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 1.64-1.73(m, 1H), 1.95-2.03(m, 1H), 2.34-2.39(m, 1H), 3.12-3.17(m, 1H), 3.24-3.29(m, 2H), 3.45(qint, J=4.8Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.92(s, 3H), 4.67(t, J=5.2Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 6.94(d, J=8.4Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 8.44(dd, J=8.4/2.0Hz, 1H), 8.90(d, J=2.0Hz, 1H), 11.95(s, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 383.

【0369】

[実施例69：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)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの合成]

【0370】

【化80】



40

【0371】

実施例42、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(67a)(150mg、0.

50

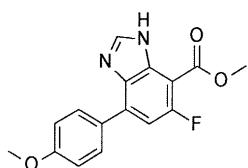
4.2 mmol) を、4-メトキシ-3-トリフルオロメチルベンゼンボロン酸(9.8 mg、0.44 mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM/メタノール=9/1)で精製して、実施例69(8.9 mg、0.20 mmol、46%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.65-1.74(m, 1H), 1.99(sex, J=6.0 Hz, 1H), 2.34-2.40(m, 1H), 3.13-3.17(m, 1H), 3.25-3.28(m, 1H), 3.37-3.48(m, 3H), 3.90(s, 3H), 3.96(s, 3H), 4.68(t, 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)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレートの合成]

【0373】

【化81】



Example 70

10

20

【0374】

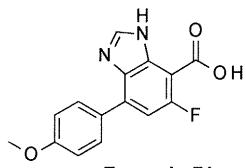
実施例42、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(51c)(150 mg、0.42 mmol)を、3-メトキシフェニルボロン酸(8.8 mg、0.58 mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM/メタノール=9/1)により精製して、実施例70(7.3 mg、0.24 mmol、44%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 3.87(s, 3H), 4.02(s, 3H), 7.07(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.22(d, J=13.2 Hz, 1H), 7.92(d, J=8.4 Hz, 2H), 8.23(s, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 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)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸の合成]

【0376】

【化82】



Example 71

30

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碎して、実施例71(19 mg、0.07 mmol、66%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 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.

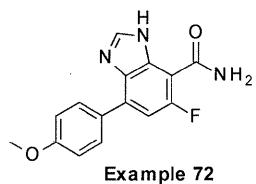
【0378】

[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)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

【0379】

50

【化83】



【0380】

実施例70(30mg、0.10mmol)の7Mアンモニアメタノール(1mL)溶液および水酸化アンモニウム溶液(1mL)を、圧力下 *w e a t h o n* 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碎して、実施例72(14mg、0.05mmol、50%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 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

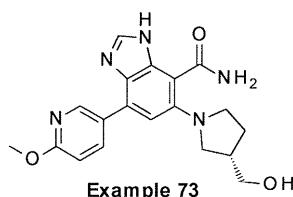
【0381】

[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)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

20

【0382】

【化84】



【0383】

実施例72に記載の手順に従って、実施例68(18mg、0.05mmol)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(8.5mg、0.02mmol、49%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 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

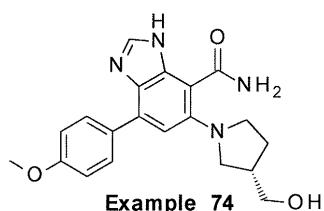
【0384】

[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)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

40

【0385】

【化85】



【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)-3H-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42、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(67a)(81mg, 0.23mmol)を、3-メトキシフェニルボロン酸(36mg, 0.24mmol)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(74a)(87mg, 0.23mmol, 100%)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) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例
 7 4

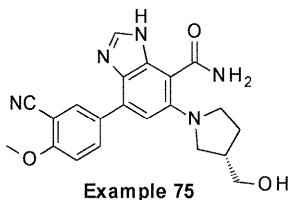
実施例 6 3 に記載の手順に従って、化合物 (74a) (40 mg, 0.10 mmol) を変換し、フラッショクロマトグラフィー（シリカゲル；DCM / メタノール = 9 / 1、1 % アンモニア）で精製して、実施例 7 4 (11 mg, 0.03 mmol, 28 %)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.76-1.85 (m, 2H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.59-2.63 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 1H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.34 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.65-3.77 (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.

〔 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]

〔 0 3 8 9 〕

【化 8 6】



[0 3 9 0]

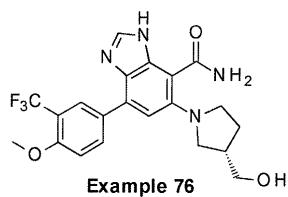
実施例 7-2 に記載の手順に従って、実施例 6-7 (40 mg, 0.10 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1, 1% アンモニア) で精製して、実施例 7-5 (19 mg, 0.05 mmol, 50%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.66 (sex, J = 7.2 Hz, 1H), 2.03 (sex, J = 6.4 Hz, 1H), 2.39-2.44 (m, 1H), 3.09-3.13 (m, 1H), 3.26-3.35 (m, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.99 (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 】

[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87】



【0393】

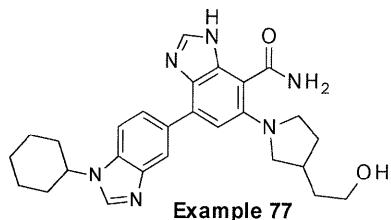
実施例72に記載の手順に従って、実施例69(40mg、0.09mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM/メタノール=9/1、1%アンモニア)によって精製して、実施例76(16mg、0.04mmol、42%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.67(sex, J=6.8Hz, 1H), 2.03(sex, J=6.4Hz, 1H), 2.39-2.44(m, 1H), 3.10-3.13(m, 1H), 3.27-3.28(m, 2H), 3.33-3.35(m, 1H), 3.40-3.50(m, 2H), 3.96(s, 3H), 4.69(t, J=5.2Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 7.38(d, J=8.8Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.32(dd, J=8.0Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 8.68(s, 1H), 12.18(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 435.

【0394】

[実施例77：1' - 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] - 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]

【0395】

【化88】



【0396】

実施例58に記載の手順に従って、実施例63(55mg、0.15mmol)を、2 - ピロリジン - 3 - イル - エタノール(25mg、0.22mmol)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77(22mg、0.05mmol、31%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 1.39-1.43(m, 1H), 1.56-1.66(m, 2H), 1.70-1.78(m, 3H), 1.84(bd, J=12.0Hz, 1H), 1.90-2.03(m, 5H), 2.23(bd, J=10.4Hz, 3H), 2.49(q, J=7.2Hz, 1H), 3.10(t, J=8.0Hz, 1H), 3.42-3.48(m, 2H), 3.65(t, J=6.8Hz, 2H), 4.44(tt, J=3.6/12.0Hz, 1H), 7.30(bs, 1H), 7.73(d, J=8.4Hz, 1H), 7.86(bd, J=7.2Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 8.14(bs, 1H), 8.33(s, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 473.

【0397】

[実施例78：1' - シクロヘキシル - 6 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 1H, 1'H - [4, 5']ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリルの合成

【0398】

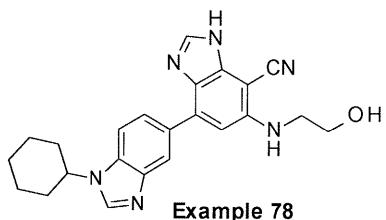
10

20

30

40

【化89】



【0399】

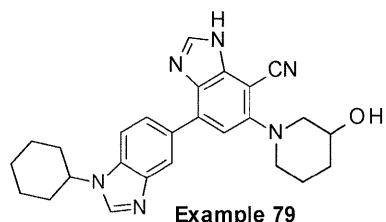
実施例58に記載の手順に従って、実施例57(100mg、0.28mmol)を、
2-アミノエタン-1-オール(26mg、0.42mmol)との反応により変換し、
分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH = 9/1 + 1% NH₃、7Mメタノール溶液)
で精製して、実施例78(34mg、0.085mmol、30%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 1.30-1.36 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.87-1.90 (m, 4H), 2.07 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.37-3.43 (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.

【0400】

[実施例79: 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]

【0401】

【化90】



【0402】

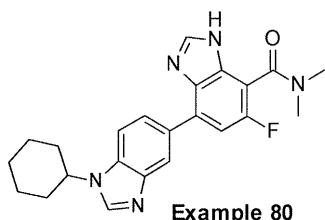
実施例58に記載の手順に従って、実施例57(50mg、0.14mmol)を、
ピペリジン-3-オール(21mg、0.21mmol)との反応により変換し、分取TLC
(シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1 + 2% NH₃、7Mメタノール溶液)
で精製して、実施例79(19mg、0.043mmol、31%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.31 (m, 2H), 1.52-1.55 (m, 2H), 1.65-1.99 (m, 8H), 2.08 (m, 2H), 2.64-2.69 (m, 1H), 2.85 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 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), 3.05 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 441.

【0403】

[実施例80: N,N-ジメチル-1'-シクロヘキシル-6-フルオロ-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]

【0404】

【化91】



【0405】

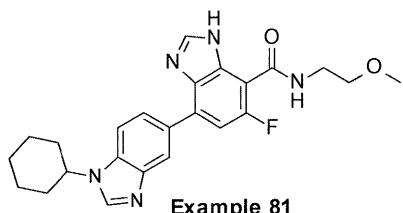
HATU (70 mg、0.185 mmol)、DIPSEA (71 μL、0.407 mmol) および2MジメチルアミンTHF (0.11 mL、0.222 mmol) 溶液を、実施例56 (70 mg、0.185 mmol) DMF (1 mL) 溶液に加えた。混合物を2日間40℃で攪拌した。濃縮後、DCMおよび水を添加した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取TLC (シリカゲル；DCM/AcOEt/MeOH = 8/1/1) で精製し、白色固体として、実施例80 (30 mg、0.074 mmol、41%)を得た。¹H NMR (400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

【0406】

[実施例81：N-(2-メトキシ-エチル)-1'-シクロヘキシリル-6-フルオロ-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]

【0407】

【化92】



【0408】

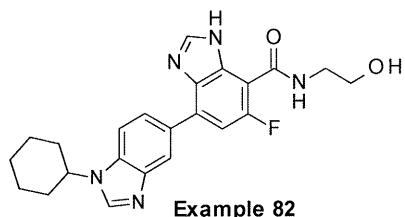
実施例80に記載の手順に従って、実施例56 (70 mg、0.185 mmol)を、2-メトキシ-エチルアミン (17 mg、0.222 mmol)との反応により変換し、分取TLC (シリカゲル；DCM/酢酸エチル/メタノール = 45/45/10) で精製して、白色固体として、実施例81 (38 mg、0.087 mmol、48%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.28-1.62 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.22-2.32 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.60-3.65 (m, 2H),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

【0409】

[実施例82：N-(2-ヒドロキシ-エチル)-1'-シクロヘキシリル-6-フルオロ-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]

【0410】

【化93】



【0411】

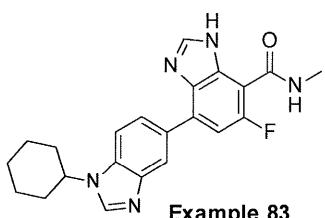
実施例81(30mg、0.068mmol)をDCM(2mL)に溶解した。0で
、1M三臭化ホウ素のDCM(0.34mL、0.34mmol)溶液を加え、混合物を
室温で一晩攪拌した。DCM及び水を添加した。中間物を1NのNaOHを加えて中和し
た。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。
粗生成物を分取TLC(シリカゲル；DCM/MeOH = 9/1 + 2% NH₃、7Mメタ
ノール溶液)によって精製して、白色固体として実施例82(8mg、0.019mmol
、29%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.28-1.40(m, 1H), 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(tt, J = 12.0/3.7Hz, 1H), 7.26-7.31(m, 1H), 7.43-7.55
(m, 1H), 7.57(d, J = 8.5Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 8.11-8.15(m, 1H), 8.16(s, 1H),
8.31(d, J = 1.0Hz, 1H), 11.35(bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 422.

【0412】

[実施例83：N-メチル-1'-シクロヘキシル-6-フルオロ-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]

【0413】

【化94】



【0414】

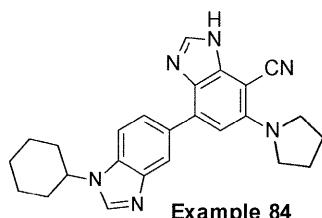
実施例80に記載の手順に従って、実施例56(70mg、0.185mmol)を、
N-メチルアミン(THF中2M、0.11mL、0.222mmol)との反応により
変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM/MeOH = 9/1 + 1% NH₃、7Mメタ
ノール溶液)で精製して、白色固体として実施例83(25mg、0.064mmol、
35%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.26-1.38(m, 1H), 1.46-1.59(m, 2H),
1.70-1.78(m, 1H), 1.83-1.95(m, 4H), 2.04-2.12(m, 2H), 2.90(d, J = 4.6Hz, 3
H), 4.37-4.48(m, 1H), 7.38-7.45(m, 1H), 7.77(d, J = 8.6Hz, 1H), 8.01(bs, 1H),
8.25(s, 1H), 8.30(bs, 1H), 8.39(s, 1H), 8.50(bs, 1H), 12.69(bs, 1H). MS
m/z ([M+H]⁺) 392.

【0415】

[実施例84：1'-シクロヘキシル-6-ピロリジン-1-イル-1H,1'H-[4
,5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボニトリルの合成]

【0416】

【化95】



【0417】

10

実施例58に記載の手順に従って、実施例57(50mg、0.14mmol)を、ピロリジン(15mg、0.24mmol)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84(3.5mg、0.0085mmol、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.

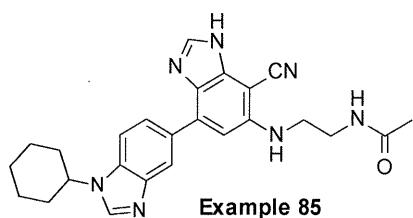
【0418】

20

[実施例85: N-[2-(7-シアノ-1'-シクロヘキシル-1H, 1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル-6-イルアミノ)-エチル]-アセトアミドの合成]

【0419】

【化96】



30

【0420】

実施例58に記載の手順に従って、実施例57(200mg、0.56mmol)を、N-(2-アミノエチル)アセトアミド(86mg、0.84mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH=9/1+2%アンモニア、7Mメタノール溶液)で精製して、実施例85(32mg、0.072mmol、13%)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.

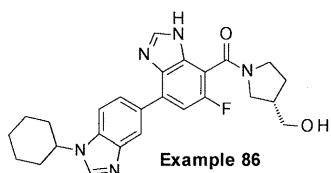
【0421】

40

[実施例86: (1'-シクロヘキシル-6-フルオロ-1H, 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)-メタノンの合成]

【0422】

【化97】



【0423】

(ステップ1) : 3 - (tert - ブチル - ジフェニル - シラニルオキシメチル) - ピロリジン (86a) 10

ピロリジン - 3 - イル - メタノール (50 mg、0.49 mmol) を DCM (2 mL) に溶解した。触媒量の DMAP、トリエチルアミン (0.2 mL、1.47 mmol) 及び tert - ブチルジフェニルシリルクロリド (148 mg、0.54 mmol) を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。DCM 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 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1) により精製して、化合物 (86a) (75 mg、0.22 mmol、42%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 340.

【0424】

(ステップ2) : [3 - (tert - 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 - 1H, 1'H - [4, 5']) ビベンズイミダゾリル - 7 - イル) - メタノン (86b) 20

実施例80に記載の手順に従って、実施例56 (70 mg、0.185 mmol) を、化合物 (86a) (75 mg、0.22 mmol) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 92 / 8) で精製して、白色の固体として化合物 86b (70 mg、0.1 mmol、54%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 700.

【0425】

(ステップ3) : (1' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1H, 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86 30

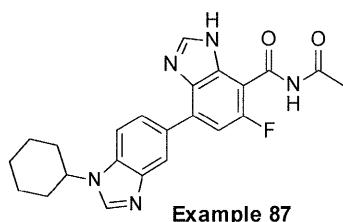
1 M フッ化テトラブチルアンモニウムの THF (0.09 mL、0.087 mmol) 溶液を、化合物 (86b) (70 mg、0.1 mmol) の THF (2 mL) 溶液に添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。酢酸エチルと水を加え、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 9 / 1 + 4% NH₃、7 M メタノール溶液) で精製して、白色固体として実施例86 (10 mg、0.022、25%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.36-1.49 (m, 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.

【0426】

[実施例87: 1' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1H, 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]

【0427】

【化98】



【0428】

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で攪拌した。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) δ 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.

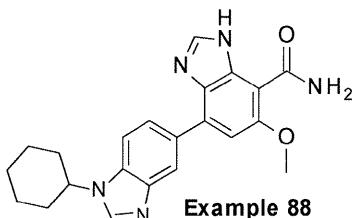
【0429】

20

[実施例88：6-メトキシ-1'-(1-メチル-シクロヘキシル)-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]

【0430】

【化99】



30

【0431】

(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ラート（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時間攪拌した。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) δ 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.31 (bs, 2H), 6.74 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 305/307.

40

【0432】

(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-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)-1H-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碎して、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) δ 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.

【0433】

(ステップ3)：メチル1'-シクロヘキシリル-6-メトキシ-1H, 1'H-[4, 5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキシレート(88c)

実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(88b)(287mg、0.68mmol)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、化合物(88c)(102mg、0.25mmol、37%)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.

【0434】

(ステップ4)：6-メトキシ-1'-(1-メチル-シクロヘキシリル)-1H, 1'H-[4, 5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキシリルアミド、実施例88

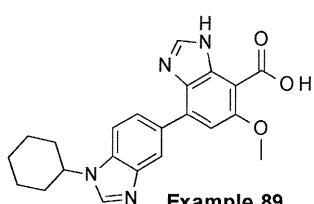
実施例72に記載の手順に従って、化合物(88c)(40mg、0.10mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM/メタノール=9/1、1%アンモニア)により精製して、実施例88(21mg、0.05mmol、55%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.36 (m, 1H), 1.52 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.87-1.90 (m, 4H), 2.08 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.35-4.50 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 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.

【0435】

[実施例89：6-メトキシ-1'-(1-メチル-シクロヘキシリル)-1H, 1'H-[4, 5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボン酸の合成]

【0436】

【化100】



30

【0437】

実施例55に記載した手順に従って、化合物(88c)(20mg、0.05mmol)を変換し、ジエチルエーテル中、次いでMeOH中で粉碎して、実施例89(20mg、0.05mmol、36%)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.

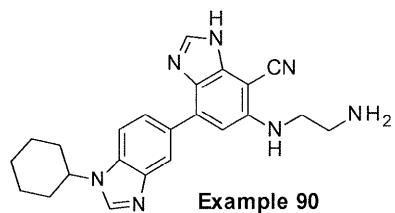
【0438】

[実施例90：6-(2-アミノ-エチルアミノ)-1'-シクロヘキシリル-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]

【0439】

40

【化 1 0 1】



【 0 4 4 0 】

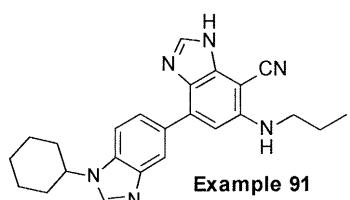
塩酸（4Mジオキサン溶液、0.2mL、0.8mmol）を、0で、実施例85（30mg、0.07mmol）のジオキサン（0.2mL）溶液中に添加し、混合物を室温で攪拌した。24時間後、メタノール（0.4mL）および塩酸（4Mジオキサン溶液、0.2mL、0.8mmol）を添加し、中間物を80で攪拌した。72時間後、メタノール（0.5mL）を、塩酸（4Mジオキサン溶液、0.5mL、2mmol）、および塩酸水溶液（6N、0.5mL）を添加し、中間物を48時間80で攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、残留物を分取TLC（シリカゲル；DCM/MeOH = 9/1 + 1%アンモニア、7Mメタノール溶液）で精製して、実施例90（13.5mg、0.034mmol、48%）を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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.

【 0 4 4 1 】

[実施例 9-1 : 1'-シクロヘキシリ-6-プロピルアミノ-1H, 1'H-[4,5'-ビベンズイミダゾリル-7-カルボニトリルの合成]

【 0 4 4 2 】

【化 1 0 2】



【 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 (91a)

実施例 4 2、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (57b) (2.0 g, 7.6 mmol) を、1-シクロヘキシリ-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 (91a) (1.05 g, 2.77 mmol, 36%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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 -

5 - イル) - 3 - ニトロ - 6 - (プロピルアミノ) ベンゾニトリル (9 1 b)

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 2 0 m g、0 . 3 2 m m o l) を、n - プロピルアミン (1 9 m g、0 . 3 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 5 / 5) によって精製して、化合物 (9 1 b) (4 7 m g、0 . 1 1 m m o l 、3 5 %) 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

【 0 4 4 5 】

(ステップ 3) : 1 ' - シクロヘキシリル - 6 - プロピルアミノ - 1 H , 1 ' H - [4 , 5 '] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル、実施例 9 1

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 1 b) (4 6 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 5 / 5) によって精製して、実施例 9 1 (7 m g、0 . 0 1 8 m m o l 、1 6 %) 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.

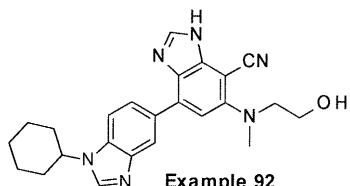
20

【 0 4 4 6 】

[実施例 9 2 : 1 ' - シクロヘキシリル - 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 - カルボニトリルの合成]

【 0 4 4 7 】

【 化 1 0 3 】



30

【 0 4 4 8 】

(ステップ 1) : 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシリル - 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 - ニトロベンゾニトリル (9 2 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 - (メチルアミノ) エタン - 1 - オール (4 0 m g、0 . 5 3 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 (9 2 a) (2 0 8 m g、0 . 4 8 m m o l 、9 0 %) 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

【 0 4 4 9 】

(ステップ 2) : 1 ' - シクロヘキシリル - 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 - カルボニトリル、実施例 9 2

50

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 (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.

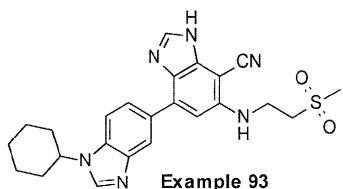
【0450】

[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】



【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 - ニトロベンゾニトリル (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】

(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

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 (93a) (203 mg、0.42 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.

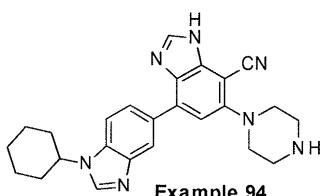
【0454】

[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]

40

【0455】

【化105】



50

【0456】

(ステップ1) : 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシリル - 1H - 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 (95a)

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) (300mg、0.8mmol)を、ピペラジン(62mg、0.72mmol)との反応により変換し、さらに精製することなく、化合物(94a) (321mg、0.72mmol、100%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 446.

【0457】

(ステップ2) : 1' - シクロヘキシリル - 6 - ピペラジン - 1 - イル - 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94

10

実施例59、ステップ5に記載された手順に従って、化合物(94a) (321mg、0.72mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / メタノール = 95/5)により精製した後、実施例94(11mg、0.026mmol、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.

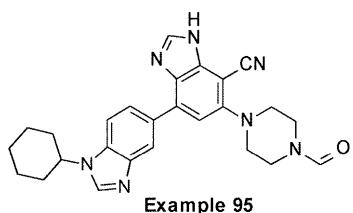
【0458】

[実施例95 : 1' - シクロヘキシリル - 6 - (4 - ホルミル - ピペラジン - 1 - イル) - 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]

20

【0459】

【化106】



【0460】

30

実施例59、ステップ5に記載された手順に従って、化合物(94a) (321mg、0.72mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / メタノール = 95/5)により精製して、反応の副生成物として、実施例95(16mg、0.035mmol、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.

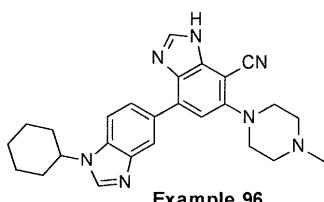
【0461】

[実施例96 : 1' - シクロヘキシリル - 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 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]

40

【0462】

【化107】



50

【0463】

(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 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 3 - ニトロベンゾニトリル (96a)

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) (200mg、0.53mmol)を、N - メチルピペラジン (79mg、0.79mmol)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)によって精製して、化合物(96a) (226mg、0.49mmol、93%)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.

【0464】

(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) - 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96

実施例59、ステップ5に記載された手順に従って、化合物(96a) (223mg、0.49mmol)を変換し、分取TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 9 / 1 + 1 % NH₃、MeOH溶液)により精製して、実施例96 (66mg、0.15mmol、31%)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.

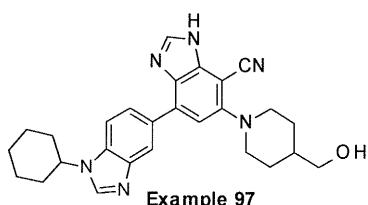
【0465】

[実施例97 : 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) - 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]

【0466】

【化108】

30



【0467】

(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 - (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 (97a)

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) (350mg、0.92mmol)を、ピペリジン - 4 - イルメタノール (159mg、1.38mmol)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、化合物(97a) (103mg、0.22mmol、24%)を得た。MS m/z ([M + H]⁺) 475.

【0468】

(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) - 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97

50

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 (97a) (103mg、0.22mmol) を変換し、分取 T L C (シリカゲル；DCM / MeOH = 95 / 5) により精製して、実施例 97 (6mg、0.013mmol、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.

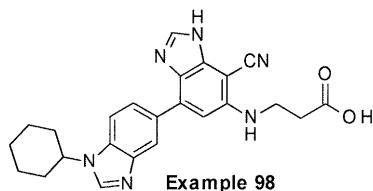
【0469】

10

[実施例 98：3-[3-アミノ-2-シアノ-5-(1-シクロヘキシル-1H-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-1H-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) (300mg、0.8mmol)を、メチル3-アミノプロパノエート (112mg、0.8mmol)と反応させて変換し、分取 T L C (シリカゲル；DCM / MeOH = 95 / 5) により精製して、化合物 (98a) (332mg、0.72mmol、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-1H-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 5 9、ステップ5に記載された手順に従って、化合物 (98a) (332mg、0.72mmol) を変換し、分取 T L C (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 (2M、1mL) のメタノール (3mL) 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 T L C (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 1N 塩酸および水で洗浄し、最終的に実施例 98 (7mg、0.016mmol、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

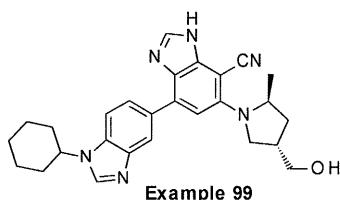
【0473】

[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)-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]

【0474】

50

【化110】



【0475】

10

(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 - (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 (99a)

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) (150mg、0.39mmol)を、化合物(8a) (80mg、0.69mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5)で精製して、化合物(99a) (160mg、0.34mmol、87%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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.

【0476】

(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) - 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99

実施例59、ステップ5に記載された手順に従って、化合物(99a) (160mg、0.34mmol)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99 (12mg、0.026mmol、8%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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.

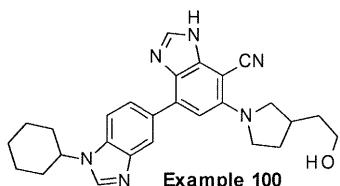
【0477】

[実施例100 : 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] - 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]

【0478】

【化111】

40



【0479】

(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 - [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 (100a)

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)(200mg、0.53mmol)を2-(ピロリジン-3-イル)エタン-1-オール(91mg、0.79mmol)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(100a)(227mg、0.48mmol、90%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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=5.3Hz, 1H), 4.37-4.39(m, 1H), 4.49(t, J=5.1Hz, 1H), 5.99(s, 1H), 7.03(bs, 2H), 7.08(dd, J=8.4/1.7Hz, 1H), 7.59(d, J=1.3Hz, 1H), 7.65(d, J=8.5Hz, 1H), 8.38(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 475.

【0480】

(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] - 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100

実施例98、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(100a)(227mg、0.48mmol)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100(4mg、0.009mmol、1%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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=9.5Hz, 2H), 4.28(bs, 1H), 4.43(bs, 1H), 4.70(t, J=5.1Hz, 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.

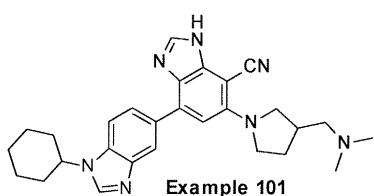
【0481】

[実施例101 : 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 - カルボニトリルの合成]

【0482】

【化112】

30



【0483】

(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 - (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(101a)

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)(150mg、0.39mmol)を、ジメチル(ピロリジン-3-イルメチル)アミン(76mg、0.59mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル;DCM/MeOH=95/5)で精製して、化合物(101a)(135mg、0.28mmol、71%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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=8.4/1.7Hz, 1H), 7.57(d, J=1.4Hz, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 8.36(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 488.

【0484】

50

(ステップ2) : 1' - シクロヘキシリル - 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

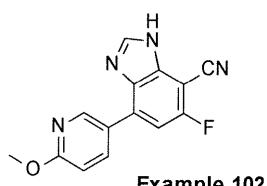
実施例59、ステップ5に記載された手順に従って、化合物(101a)(135mg、0.28mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1)で精製して、実施例101(34mg、0.073mmol、26%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 1.30-1.37(m, 1H), 1.48-1.58(m, 2H), 1.70-1.76(m, 2H), 1.85-1.92(m, 4H), 2.07-2.09(m, 3H), 2.20(s, 6H), 2.29-2.34(m, 2H), 2.50-2.59(m, 1H), 3.38-3.45(m, 1H), 3.66-3.80(m,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

【0485】

[実施例102: 5 - フルオロ - 7 - (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】

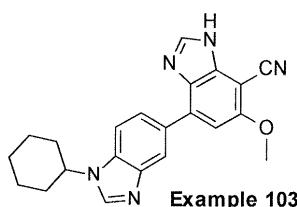
実施例29、ステップ1に記載された手順に従って、化合物(57c)(480mg、2mmol)を2 - メトキシピリジン - 5 - ボロン酸(470mg、2mmol)と反応させて変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH=95/5)で精製して、実施例102(2mg、0.0075mmol、0.4%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) 3.99(s, 3H), 6.97(d, J=8.7Hz, 1H), 7.38(d, J=11.1Hz, 1H), 8.10(bs, 1H), 8.38(s, 1H), 8.57(bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 269.

【0488】

[実施例103: 1' - シクロヘキシリル - 6 - メトキシ - 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]

【0489】

【化114】



40

【0490】

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

実施例88、ステップ1に記載された手順に従って、化合物(57b)(600mg、2.3mmol)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(103a)(469mg、1.72mmol、75%)を得た。

MS m/z([M+H]⁺) 272/274.

50

【0491】

(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 - 5 - イル) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロ - ベンゾニトリル (103b)

実施例29、ステップ1に記載の手順に従って、化合物(103a) (469mg、1.72mmol)を、(1 - シクロヘキシル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル)ピナコルボロネート(600mg、1.83mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / MeOH = 98 / 2)で精製し、粗化合物(103b)を得て、これをさらに精製して使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 392.

【0492】

(ステップ3) : 1' - シクロヘキシル - 6 - メトキシ - 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103 10

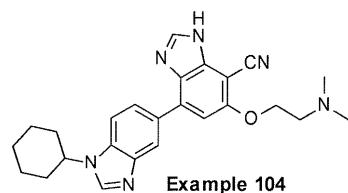
実施例59、ステップ5に記載された手順に従って、化合物(103b) (60mg、0.15mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5)により精製して、実施例103(23mg、0.06mmol、40%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.36-1.45 (m, 1H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.81-2.00 (m, 5H), 2.16-2.22 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.35-4.43 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.70-7.71 (m, 2H), 8.02 (bs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.34 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 372.

【0493】

[実施例104 : 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 - カルボニトリルの合成] 20

【0494】

【化115】



【0495】

(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 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - ニトロ - ベンゾニトリル (104a) 30

2 - (ジメチルアミノ)エタン - 1 - オール (0.04mL、0.4mmol)を、冷却したナトリウム(92mg、4mmol)のTHF(8mL)溶液にゆっくりと加えた。室温で、化合物(91a) (150mg、0.4mmol)を滴下し、得られた混合物を室温で攪拌した。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ൻ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(104a) (230mg)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.

【0496】

(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) - 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104

実施例59、ステップ5に記載された手順に従って、化合物(104a) (202mg、0.45mmol)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104(101mg、0.24mmol、53%)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

40

50

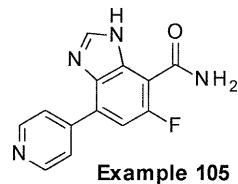
(bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 429.

【0497】

[実施例105：5-フルオロ-7-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]

【0498】

【化116】



10

【0499】

(ステップ1)：メチル5-フルオロ-7-ピリジン-4-イル-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート(105a)

実施例42、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(51c)(200mg、0.73mmol)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(158mg、0.77mmol)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)で精製して、化合物(105a)(92mg、0.34mmol、67%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 272.

20

【0500】

(ステップ2)：5-フルオロ-7-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105

実施例72に記載の手順に従って、化合物(105a)(60mg、0.22mmol)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)により精製て、実施例105(20mg、0.08mmol、36%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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

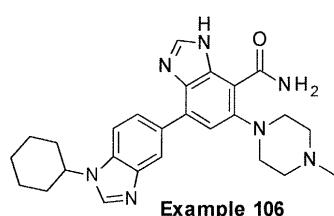
30

【0501】

[実施例106：1'-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']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

【0502】

【化117】



40

【0503】

(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)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-3-ニトロ-ベンゾエート(106a)

化合物(51b)(500mg、1.71mmol)のジオキサン(2.5mL)および水(0.85mL)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)-1H-ベンズイミダゾール(584mg、1.79mmol)及び炭酸カリウム(473mg、3.42mmol)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)(9.9mg、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9/1 7/3)により精製し、化合物(106a)(5.6mg、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碎した後、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']ビ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']ビ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']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

【0508】

10

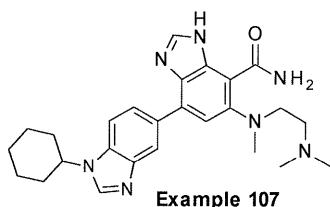
20

30

40

50

【化118】



【0509】

(ステップ1) : メチル2-アミノ-4-[(1-シクロヘキシリル-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(107a) 10

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)(180mg、0.44mmol)をN,N,N'-トリメチルエチレンジアミン(60μL、0.46mmol)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、オレンジ色の固体として化合物(107a)(217mg、0.44mmol、100%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 495.

【0510】

(ステップ2) : メチル1'-シクロヘキシリル-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-カルボキシレート(107b) 20

実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(107a)(217mg、0.44mmol)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(107b)(149mg、0.31mmol、71%)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

【0511】

(ステップ3) : 1'-シクロヘキシリル-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107

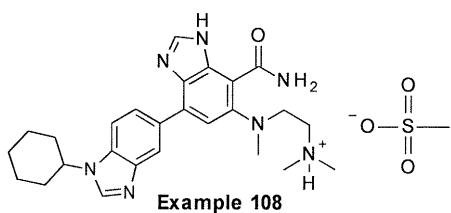
実施例72に記載の手順に従って、化合物(107b)(99mg、0.21mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=9/1+2%アンモニア)により精製して、実施例107(55mg、0.12mmol、57%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.36 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.75 (bd, J = 12.8 Hz, 1H), 1.84-1.93 (m, 4H), 2.08 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 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

【0512】

[実施例108 : 1'-シクロヘキシリル-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-カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

【0513】

【化119】



【0514】

実施例107(961mg、2.091mmol)のDCM(5mL)およびメタノール(5mL)溶液に、メタンスルホン酸(H₂O中0.1N、2.091mL、2.091mmol)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碎して、白色粉末として実施例108(1.116g、2.01mmol、96%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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 = 8.6Hz, 1H), 8.01(bs, 1H), 8.10(d, J = 8.6Hz, 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

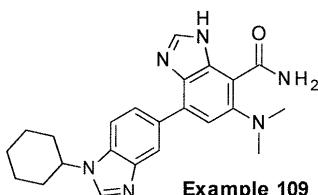
【0515】

[実施例109: 1'-シクロヘキシリル-6-ジメチルアミノ-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

【0516】

【化120】



30

【0517】

(ステップ1): メチル2-アミノ-4-(1-シクロヘキシリル-1H-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(109a)

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)(160mg、0.39mmol)をジメチルアミン(THF中2M、203μL、0.41mmol)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(109a)(176mg、0.40mmol、100%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.25-1.40(m, 1H), 1.38-1.45(m, 2H), 1.74-1.87(m, 3H), 2.00(bd, J = 12.0Hz, 2H), 2.25(bd, J = 12.0Hz, 2H), 3.00(s, 6H), 3.92(s, 3H), 4.24(tt, J = 3.6/11.7Hz, 1H), 6.15(s, 1H), 7.19(dd, J = 1.5/8.4Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 7.44(bs, 2H), 7.85(d, J = 1.2Hz, 1H), 8.18(s, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 438.

40

【0518】

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

実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(109a)(169mg、0.39mmol)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(109b)(75mg、0.18mmol、46%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 418.

50

【0519】

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

50

'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 109

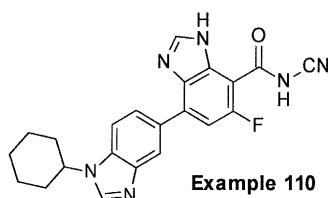
実施例 72 に記載の手順に従って、化合物 (109b) (50 mg, 0.11 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 1% アンモニア) により精製して、実施例 109 (14.8 mg, 0.04 mmol, 31%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26-1.36 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.74 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.83-1.93 (m, 4H), 2.08 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 4.42 (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】

[実施例 110 : 1' - シクロヘキシル - 6 - フルオロ - 1H, 1'H - [4, 5'] ビ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】



10

20

【0522】

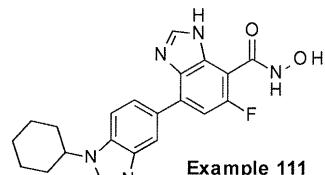
実施例 80 に記載の手順に従って、実施例 56 (70 mg, 0.185 mmol) を、シアナミド (12 mg, 0.277 mmol) との反応により変換し、DCM / メタノールの混合物中で粉碎して、褐色の固体として実施例 110 (38 mg, 0.094 mmol, 51%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22-1.38 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.82-1.96 (m, 4H), 2.04-2.14 (m, 2H), 4.40-4.50 (m, 1H), 7.70-7.88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

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

【0524】

【化122】



30

40

【0525】

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

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 111

化合物 (111a) (32 mg、0.066 mmol) を MeOH (2 mL) および DCM (2 mL) の混合物に溶解した。Pd/C触媒 (21 mg、30質量%) を添加し、混合物を水素雰囲気下で一晩攪拌した。中間物を、PTFEフィルターで濾過し、濃縮した。残留物を DCM 中で粉碎し、ベージュ色の固体として実施例 111 (8.5 mg、0.021 mmol、33%)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.

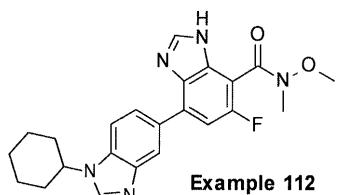
10

【0527】

[実施例 112 : 1' - シクロヘキシリル - 6 - フルオロ - 1H, 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]

【0528】

【化123】



20

【0529】

実施例 80 に記載の手順に従って、実施例 56 (200 mg、0.53 mmol) を、O, N - デミチルヒドロキシリルアミン塩酸塩 (77 mg、0.79 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、褐色の固体として実施例 112 (115 mg、0.27 mmol、52%)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.

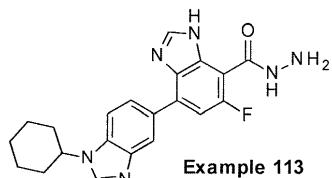
30

【0530】

[実施例 113 : 1' - シクロヘキシリル - 6 - フルオロ - 1H, 1'H - [4, 5'] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシリルヒドラジドの合成]

【0531】

【化124】



40

【0532】

(ステップ 1) : ベンジル N' - (1' - シクロヘキシリル - 6 - フルオロ - 1H, 1'H - [4, 5'] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボニル) - ヒドラジンカルボキシレート (113a)

実施例 80 に記載の手順に従って、実施例 56 (70 mg、0.185 mmol) を、ベンジルヒドラジンカルボキシレート (46 mg、0.277 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、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)(4.7mg、0.089mmol、49%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 527.

【0533】

(ステップ2) : 1' - シクロヘキシリル - 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

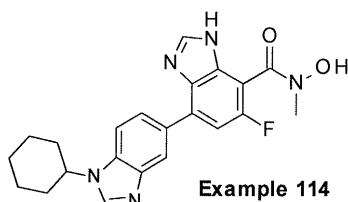
実施例111、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(113a)(4.7mg、0.089mmol)を変換し、さらに精製せずに、ベージュ色の固体として、実施例113(9mg、0.023mmol、27%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.38-1.50 (m, 1H), 1.61-1.74 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 1H), 1.91-2.08 (m, 4H), 2.30-2.37 (m, 2H), 4.64-4.73 (m, 1H), 7.43 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 8.06-8.10 (m, 2H), 8.37-8.41 (m, 2H), 9.25 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 393.

【0534】

[実施例114 : 1' - シクロヘキシリル - 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 - カルボキシリルアミドの合成]

【0535】

【化125】



10

20

30

40

40

【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 - ヒドロキシリルアミン塩酸塩(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 - t e r t - 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攪拌した。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, CDCl₃) 1.48 (s, 9H), 4.86 (s, 2H), 7.07 (bs, 1H), 7.33-7.42 (m, 5H).

【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分間攪拌した。ヨードメタン(146mg、1.04mmol)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。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, CDCl₃) 1.49 (s, 9H), 3.05 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 7.31-7.43 (m, 5H).

【0538】

(ステップ3) : O - ベンジル - N - メチル - ヒドロキシリルアミン塩酸塩(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, CDCl₃) 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' - シクロヘキシリル - 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TL_C (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' - シクロヘキシリル - 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 - カルボキシリルアミド、実施例114

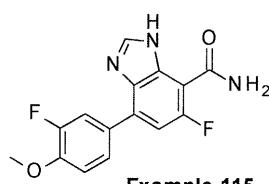
実施例111、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(114d) (44mg、0.088mmol) を変換し、DCM中で粉碎して、白色の固体として実施例114 (13mg、0.032mmol、37%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.38 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 4H), 2.04-2.13 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.37-4.48 (m, 1H), 7.33 (bs, 1H), 7.72-7.81 (m, 1H), 8.00 (bs, 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 - プロモ - 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℃で攪拌した。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) 溶液中で粉碎し、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), 7.45-7.50

10

20

30

40

50

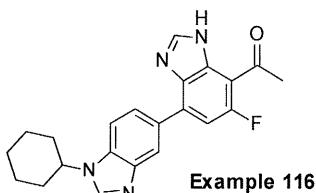
49 (m, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.86 (bs, 1H), 8.08 (bs, 1H), 8.26 (bs, 2H), 12.69 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 304.

【0545】

[実施例116 : 1-(1'-シクロヘキシリル-6-フルオロ-1H, 1'H-[4,5']ビ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 (105mg、0.25mmol)をTHF (1mL)に溶解した。0、アルゴン下、メチルマグネシウムプロミド (Et₂O中3M、0.4mL、1.24mmol)溶液を加えた。混合物を0で2時間、次いで室温で一晩攪拌した。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。所望の生成物を含有する画分をMeOH中で粉碎し、白色固体として実施例116 (55mg、0.14mmol、59%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 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

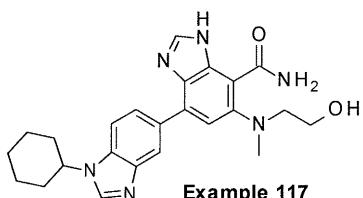
【0548】

[実施例117 : 1'-シクロヘキシリル-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-シクロヘキシリル-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) (200mg、0.48mmol)を、2-メチルアミノ-エタノール (47μL、0.58mmol)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) (226mg、0.48mmol、99%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 468.

50

【0551】

(ステップ2) : 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 , 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 (117b)

実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(117a) (226mg、0.48mmol)を変換し、さらに精製せずに、黄色の油状物として化合物(117b) (201mg、0.48mmol、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} - 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117

10

実施例72に記載の手順に従って、化合物(117b) (100mg、0.24mmol)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 (23mg、0.05mmol、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.

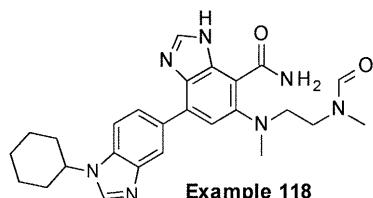
20

【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} - 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]

【0554】

【化129】



30

【0555】

(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 - (2 - メチルアミノ - エチル) - アミノ] - 3 - ニトロ - ベンゾエート (118a)

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) (200mg、0.48mmol)を、N,N'-ジメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミン (63μL、0.58mmol)との反応により変換し、ジエチルエーテル中で粉碎して、オレンジ色の固体として化合物(118a) (233mg、0.48mmol、100%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 481.

40

【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} - 1H , 1' H - [4 , 5'] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレート (118b)

実施例17、ステップ4に記載された手順に従って、化合物(118a) (233mg、0.48mmol)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(118b) (80mg、0.16mmol、33%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 489.

【0557】

50

(ステップ3) : 1' - シクロヘキシリル - 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'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例 118

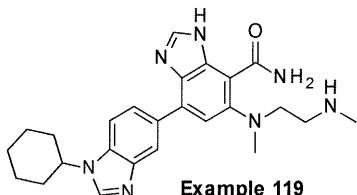
実施例 72 に記載の手順に従って、化合物(118b)(80 mg, 0.16 mmol)を変換し、分取 TLC(シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 1% アンモニア)により精製して、実施例 118(39 mg, 0.08 mmol, 50%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 1.37-1.47(m, 1H), 1.58-1.69(m, 2H), 1.84(bd, J = 12.0 Hz, 1H), 1.91-1.95(m, 1H), 1.97-2.02(m, 3H), 2.24(bd, J = 10.8 Hz, 2H), 2.84 and 2.87(2s, 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' - シクロヘキシリル - 6 - [メチル - (2 - メチルアミノ - 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]

【0559】

【化130】



20

【0560】

実施例 118(28 mg, 0.06 mmol)1のメタノール(1 mL)溶液と、1Nの水酸化ナトリウム溶液(1 mL)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(13 mg, 0.03 mmol, 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.

30

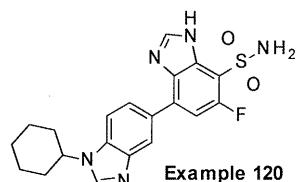
【0561】

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

【0562】

【化131】

40



50

【0563】

(ステップ1) : 7 - プロモ - 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)

4 - プロモ - 6 - フルオロ - 1 H - ベンズイミダゾール (300 mg、1.39 mmol) を塩化チオニル (0.75 mL) に溶解した。クロロスルホン酸 (1.25 mL) を加え、混合物を3時間30分間、90°Cで攪拌した。粗化合物 (120 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.

【0564】

(ステップ2) : 7 - プロモ - 5 - フルオロ - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - スルホンアミド (120 b)

0°Cで、粗化合物 (120 a) (1.39 mmol) を含む溶液に、水酸化アンモニウム (28-30%、6 mL) およびアセトン (3 mL) 混合物をゆっくりと加えた。中間物を10分間0°Cで攪拌し、ついで10分間室温で攪拌した。濃縮後、水を添加し、中間物に1NのHClを加えてpH4-5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 (120 b) (178 mg、0.60 mmol、44%、2工程)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 294/296.

10

【0565】

(ステップ3) : t_{er}t - ブチル (7 - プロモ - 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 (120 c)

化合物 (120 b) (178 mg、0.60 mmol) をDCM (5 mL) に溶解した。トリエチルアミン (0.25 mL、1.81 mmol)、DMAP (触媒量) およびジ - t_{er}t - ブチルジカルボネート (198 mg、0.908 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。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 / メタノール = 9 / 1)により精製して、化合物 (120 c) (156 mg、0.39 mmol、66%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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

【0566】

(ステップ4) : t_{er}t - ブチル (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 - スルホニル) カルバメート (120 d)

実施例29、ステップ1に記載された手順に従って、化合物 (120 c) (150 mg、0.38 mmol) を変換し、分取TLC (シリカゲル；DCM / メタノール = 9 / 1 + 0.5% 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 (120 d) (39 mg、0.076 mmol、20%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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

【0567】

(ステップ5) : 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 - スルホンアミド、実施例120

化合物 (120 d) (39 mg、0.076 mmol) をDCM (2.5 mL) に溶解した。0°Cで、TFA (0.5 mL) 中を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。濃縮後、残留物をMeOH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、白色の固体として実施例120 (20 mg、0.048 mmol、69%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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

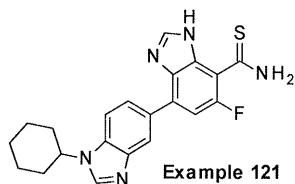
【0568】

[実施例121 : 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 - チオカルボキサミドの合成]

【0569】

50

【化132】



【0570】

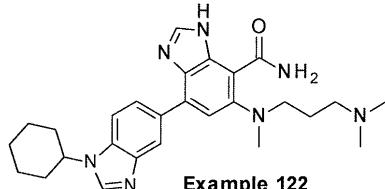
実施例57(100mg、0.278mmol)および五硫化リン(618mg、1.39mmol)のEtOH(3mL)溶液を一晩還流した。濃縮後、残留物を分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH = 91/9)によって精製した。所望の生成物を含有する画分をDCMで再結晶化し、淡黄色固体として実施例121(10mg、0.025mmol、10%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.39(m, 1H), 1.46-1.60(m, 2H), 1.72-1.79(m, 1H), 1.84-1.96(m, 4H), 2.05-2.12(m, 2H), 4.38-4.48(m, 1H), 7.41(d, J = 12.5Hz, 1H), 7.77(d, J = 8.5Hz, 1H), 8.04(d, J = 8.5Hz, 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.

【0571】

[実施例122: 1'-シクロヘキシリル-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]

【0572】

【化133】



10

20

30

【0573】

(ステップ1)：メチル2-アミノ-4-(1-シクロヘキシリル-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(122a)

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)(200mg、0.48mmol)を、N,N'-ジメチル-プロパン-1,3-ジアミン(75μL、0.51mmol)との反応により変換し、オレンジ色の固体として化合物(122a)(244mg、0.48mmol、99%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 509.

【0574】

(ステップ2)：メチル1'-シクロヘキシリル-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(122b)

実施例17、ステップ4に記載された手順に従って、化合物(122a)(244mg、0.48mmol)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(122b)(96mg、0.20mmol、41%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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 = 7.2Hz, 2H), 2.86(s, 3H), 3.20(t, J = 7.2Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 4.36-4.46(m, 1H), 7.22(s, 1H), 7.75(d, J = 8.4Hz, 1H), 8.00(dd, J = 1.6/8.8Hz,

40

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' - シクロヘキシリル - 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

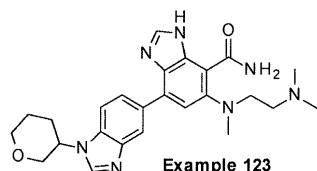
【0576】

[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】

【化134】

20



【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 (2 6 m g 、 0 . 1 3 6 m m o l) 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 ; D C M / M e O H = 9 8 / 2 9 5 / 5) により精製し、褐色油状物として化合物 (1 2 3 c) (1 . 9 2 g 、 6 . 8 2 m m o l 、 1 0 0 %) 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

【 0 5 8 1 】

(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) - 1 H - ベンズイミダゾール (1 2 3 d)

化合物 (1 2 3 c) (1 . 9 2 g 、 6 . 8 2 m m o l) 、ビス (ピナコラート) ジボロン (2 . 6 g 、 1 0 . 2 4 m m o l) および酢酸カリウム (2 . 0 1 g 、 2 0 . 4 9 m m o l) の乾燥 1 , 4 - ジオキサン (4 5 mL) 溶液を 1 0 分間アルゴン下で脱気した。Pd (d p p f) C 1₂ · C H₂ C 1₂ 触媒 (2 7 9 m g 、 0 . 3 4 m m o l) を添加し、反応混合物を一晩 8 5 °C で搅拌した。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碎し、濾過して褐色固体として化合物 (1 2 3 d) (1 . 7 6 g 、 7 8 %) 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

【 0 5 8 2 】

(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) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - ベンゾエート (1 2 3 e)

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 (5 1 b) (3 5 0 m g 、 1 . 1 9 m m o l) を、化合物 (1 2 3 d) (4 1 2 m g 、 1 . 2 5 m m o l) 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 ; 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 (1 2 3 e) (3 8 1 m g 、 0 . 9 2 m m o l 、 7 7 %) 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

【 0 5 8 3 】

(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) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - ベンゾエート (1 2 3 f)

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 2 3 e) (3 7 5 m g 、 0 . 9 0 m m o l) を、N , N , N ' - トリメチルエチレンジアミン (1 2 7 μ L 、 0 . 9 9 m m o l) 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 ; D C M / M e O H = 9 5 / 5) で精製して、オレンジ色の固体として化合物 (1 2 3 f) (3 1 8 m g 、 0 . 6 4 m m o l 、 7 1 %) 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)-1H,1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキシレート(123g)

実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(123f)(318mg、0.64mmol)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(123g)(229mg、4.80mmol、76%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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.

【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)-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123

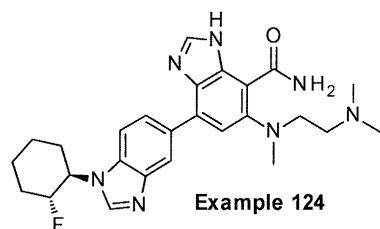
実施例72に記載の手順に従って、化合物(123g)(102mg、0.214mmol)を変換し、フラッシュ分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1 + 2%アンモニア)により精製して、ベージュ色の固体として、実施例123(47.8mg、0.103mmol、48%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.80-1.84 (m, 2H), 2.22-2.26 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.50 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.24 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.72-3.76 (m, 1H), 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.

【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]-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]

【0587】

【化135】



【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(124a)

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、(1R,2R)-2-フルオロ-シクロヘキシルアミン(0.639g、5.45mmol)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(124a)(1.61g、4.55mmol、100%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 317/319.

10

20

30

40

50

【0589】

(ステップ2) : 4 - ブロモ - ((1R, 2R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル) - ベンゼン - 1, 2 - ジアミン (124b)

実施例123、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(124a) (1.61g、4.55mmol)を、褐色がかった油状物として、化合物(124b) (1.27g、4.42mmol、97%)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 - ((1R, 2R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシル) - 1H - ベンズイミダゾール (124c)

実施例123、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(124b) (1.27g、4.42mmol)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 + 95/5)で精製して、褐色の油状物として化合物(124c) (1.14g、3.84mmol、84%)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 - ((1R, 2R) - 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) - 1H - ベンズイミダゾール (124d)

実施例123、ステップ4に記載された手順に従って、化合物(124c) (1.14g、3.83mmol)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(124d) (1.09g、3.18mmol、83%)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 (dd, 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 (124e)

化合物(51b) (2.24g、7.64mmol)を窒素雰囲気下で無水アセトニトリル(6.8mL)に溶解した。反応混合物を-45℃に冷却した。DIPA (2.0mL、11.47mmol)及びN,N,N' - トリメチルエチレンジアミン(989μL、7.64mmol)をゆっくりと添加し、混合物を1時間、-45℃で攪拌した。N,N,N' - トリメチルエチレンジアミン(198μL、1.53mmol)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(124e) (2.87g、7.64mmol、100%)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] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレート (124f)

実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(124e) (2.87g、7.64mmol)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 = 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(124f) (2.10g、5.91mmol、77%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

10

20

30

40

50

) 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 (124 g)

実施例115、ステップ1に記載の手順に従って、化合物 (124 f) (2.07 g、5.83 mmol) 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 (124 g) (1.98 g、5.83 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。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 - シクロヘキシリル) - 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 (124 g) (102 mg、0.214 mmol) を、化合物 (124 d) (101 mg、0.29 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) による精製後、透明な褐色の固体として実施例124 (66.7 mg、0.14 mmol、48%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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

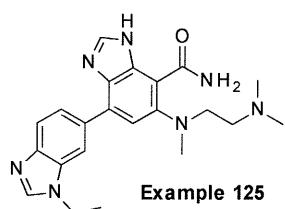
【0596】

[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 (125 a)

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 (220 mg、1 mmol) を、エチルアミン塩酸塩 (82 mg、1 mmol) 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 (125 a) (244 mg、1 mmol、100%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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 (125 b)

実施例123、ステップ2に記載の手順に従って、化合物 (125 a) (244 mg、1 mmol) を変換し、さらに精製することなく、粗化合物 (125 b)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 - 1H - 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 (4mL) 混合物に、オルトギ酸トリメチル (0.12mL, 1.1mmol) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (1g, 0.005mmol) 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) (175mg, 0.78mmol, 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.

【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) - 1H - 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) (175mg, 0.78mmol) 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) (57mg, 0.21mmol, 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.

【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 - 1H, 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

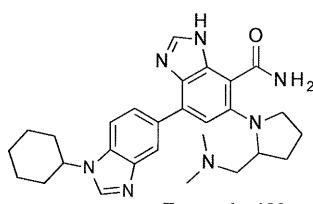
実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物 (124g) (72mg, 0.21mmol) を、化合物 (125d) (57mg, 0.21mmol) との反応により変換し、分取TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 9/1 + 1%アンモニア) で精製して、実施例125 (27mg, 0.067mmol, 32%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.48 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.40 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.21 (t, J = 6.3 Hz, 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.

【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) - 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]

【0604】

【化137】



【0605】

(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 - ジメチルアミノメチル - ピロリジン - 1 - イル) - 3 - 二

10

20

30

40

50

トロ - ベンゾエート (126a)

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)(200mg、0.48mmol)を、ジメチル - ピロリジン - 2 - イルメチル - アミン(145mg、1.13mmol)との反応により変換し、化合物(126a)(252mg、0.48mmol、100%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 521.

【0606】

(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) - 1H, 1'H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレート(126b)

実施例17、ステップ4に記載された手順に従って、化合物(126a)(252mg、0.48mmol)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(126b)(243mg、0.48mmol、100%)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.

【0607】

(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) - 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126

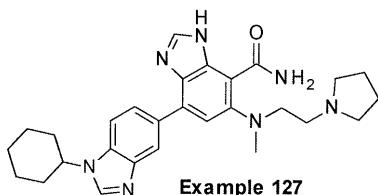
実施例72に記載の手順に従って、化合物(126b)(243mg、0.48mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM / メタノール = 9 / 1 + 1%アンモニア)により精製して、実施例126(46mg、0.09mmol、19%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.27-1.37 (m, 1H), 1.53 (q, J = 12.8 Hz, 2H), 1.70-1.77 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 6H), 2.08 (bs, 8H), 2.22-2.30 (m, 3H), 2.93 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.40-3.45 (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.

【0608】

[実施例127：1' - 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 - カルボキサミドの合成]

【0609】

【化138】



【0610】

(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 - (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(127a)

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、メチル - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミン(37mg、0.29mmol)との反応により変換し、化合物(127a)(125mg、

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)(125mg、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(127b)(85mg、0.17mmol、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

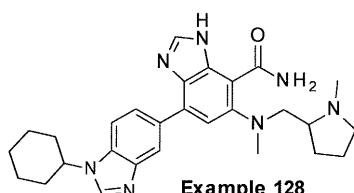
実施例115、ステップ1に記載の手順に従って、化合物(127b)(120mg、0.24mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / メタノール = 9/1 + 2%アンモニア)により精製して、実施例127(20mg、0.04mmol、17%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.36 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.63-1.69 (m, 4H), 1.74 (bd, J = 13.6 Hz, 1H), 1.84-1.93 (m, 4H), 2.08 (bd, J = 9.2 Hz, 2H), 2.40-2.42 (m, 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)(100mg、0.24mmol)をメチル - (1 - メチル - ピロリジン - 2 - イルメチル) - アミン(37mg、0.29mmol)との反応により変換し、化合物(128a)(126mg、0.24mmol、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)(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(128b)(107mg、0.24mmol、88%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 501.

10

20

30

40

50

【0617】

(ステップ3) : 1' - シクロヘキシリル - 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(400MHz, DMSO-d₆) 1.30-1.37(m, 1H), 1.47-1.62(m, 5H), 1.73-1.76(bd, J=10.8Hz, 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=3.2/12.0Hz, 1H), 4.42(tt, J=4.0/12.0Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.72(bd, J=4.0Hz, 1H), 7.76(d, J=8.4Hz, 1H), 8.05(dd, J=1.6/8.8Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.47(d, J=1.2Hz, 1H), 9.98(bd, J=4.0Hz, 1H), 12.44(bs, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 486.

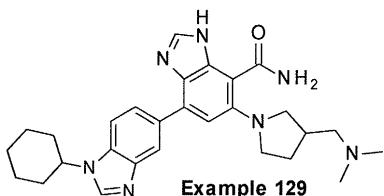
【0618】

[実施例129: 1' - シクロヘキシリル - 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]

【0619】

【化140】

20



【0620】

(ステップ1) : メチル2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシリル - 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.

【0621】

(ステップ2) : メチル1' - シクロヘキシリル - 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.

【0622】

(ステップ3) : 1' - シクロヘキシリル - 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(400MHz, CDCl₃) 1.32-1.36(m, 1H), 1.52-1.56(m, 2H), 1.69-1.76(bd, J=10.8Hz, 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=3.2/12.0Hz, 1H), 4.42(tt, J=4.0/12.0Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.72(bd, J=4.0Hz, 1H), 7.76(d, J=8.4Hz, 1H), 8.05(dd, J=1.6/8.8Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.47(d, J=1.2Hz, 1H), 9.98(bd, J=4.0Hz, 1H), 12.44(bs, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 486.

50

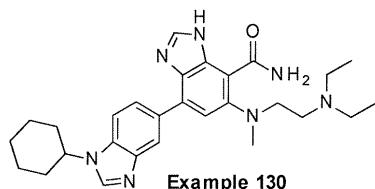
77 (m, 1H), 1.80-1.87 (m, 4H), 1.91-2.02 (m, 6H), 2.17-2.27 (m, 4H), 2.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.61 (sept, J = 7.7 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 6.8/9.6 Hz, 1H), 3.21-3.35 (m, 2H), 3.41 (dd, J = 7.6/9.6 Hz, 1H), 4.24 (tt, J = 3.6/12.0 Hz, 1H), 5.80 (bs, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 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]-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 2 4 】

【化 1 4 1】



Example 130

【 0 6 2 5 】

(ステップ1) : 4 - プロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - 安息香酸 (130a)

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-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 - プロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - ベンゾエート
(130b)

化合物(130a)(5g、17.73mmol)のDCM(80mL)溶液に、N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド(4.85g、21.28mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(217mg、1.77mmol)を0℃で溶解した。次いでベンジルアルコール(2.2mL、21.28mmol)を添加し、混合物を室温で18時間攪拌した。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(130b)(5.31g、14.27mmol, 80%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 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(130c)

実施例 5 1、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (130b) (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 (130c) (5.05 g、13.68 mmol、91%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 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.

【 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 - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - ニトロ - ベンゾエート(130d)

実施例 115、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (130c) (5.05 g, 13.57 mmol) を、1-シクロヘキシリ-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(4.65g、14.25mmol)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/EtOAc = 9/1)で精製して、黄色の固体として、化合物(130d)(4.58g、9.37mmol、69%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 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.

【0629】

(ステップ5)：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(130e) 10

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)(150mg、0.31mmol)を、N,N-ジエチル-N'-メチル-エタン-1,2-ジアミン(34μL、0.37mmol)との反応により変換し、オレンジ色の固体として、化合物(130e)(184mg、0.31mmol、100%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 599.

【0630】

(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]-1H, 1'H-[4, 5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキシレート(130f) 20

実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(130e)(184mg、0.31mmol)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)で精製して、化合物(130f)(163mg、0.28mmol、91%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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. 30

【0631】

(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]-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130

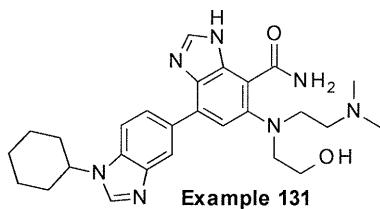
実施例115、ステップ1に記載された手順に従って、化合物(130f)(160mg、0.28mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1 + 1% アンモニア)により精製して、実施例130(14mg、0.03mmol、10%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.9 (bs, 6H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.47-1.57 (m, 2H), 1.74 (bd, J = 11.2 Hz, 1H), 1.83-1.94 (m, 4H), 2.08 (bd, J = 8.4 Hz, 2H), 2.48-2.54 (m, 6H under solvant), 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. 40

【0632】

[実施例131：1'-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]-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]

【0633】

【化142】



【0634】

(ステップ1) : ベンジル2-アミノ-4-[(1-シクロヘキシリル-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)-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-3-ニトロ-ベンゾエート(131a)

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)(100mg、0.20mmol)を、2-(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ)-エタノール(33μL、0.25mmol)との反応により変換し、化合物(131a)(123mg、0.20mmol、100%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 601.

【0635】

(ステップ2) : ベンジル1'-シクロヘキシリル-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]-1H,1'H-[4,5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキシレート(131b)

実施例17、ステップ4に記載された手順に従って、化合物(131a)(123mg、0.20mmol)を変換し、DCM中で粉碎して、化合物(131b)(119mg、0.20mmol、100%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 609.

【0636】

(ステップ3) : 1'-シクロヘキシリル-6-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-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131

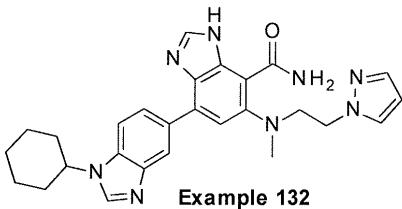
実施例115、ステップ1に記載された手順に従って、化合物(131b)(119mg、0.20mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM/メタノール=9/1+1%アンモニア)により精製して実施例131(15mg、0.03mmol、25%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.27-1.37 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.74 (bd, J = 12.0 Hz, 1H), 1.83-1.95 (m, 4H), 2.07 (bs, 1H), 2.12 (s, 6H), 2.36 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 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.

【0637】

[実施例132 : 1'-シクロヘキシリル-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-カルボキサミドの合成]

【0638】

【化143】



【0639】

(ステップ1) : ベンジル2-アミノ-4-[(1-シクロヘキシリル-1H-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)(150mg、0.31mmol)、メチル - (2 - ピラゾール - 1 - イル - エチル) - アミン(46mg、0.37mmol)、トリエチルアミン(428μL、2.46mmol)および硫酸マグネシウムのDMSO(3mL)溶液を、40で48時間攪拌した。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)(182mg、0.31mmol、100%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 594.

【0640】

(ステップ2)：ベンジル1' - シクロヘキシリル - 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)(182mg、0.31mmol)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)(69mg、0.12mmol、39%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 574.

【0641】

(ステップ3)：1' - シクロヘキシリル - 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

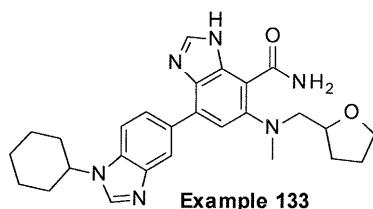
実施例115、ステップ1に記載された手順に従って、化合物(132b)(69mg、0.12mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM / メタノール = 9/1 + 1%アンモニア)により精製して、実施例132(11mg、0.02mmol、18%)を得た。¹H NMR (400, MHz DMSO-d₆) 1.27-1.37 (m, 1H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.74 (bd, J = 12.4 Hz, 1H), 1.84-1.93 (m, 4H), 2.09 (bs, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.59 (bs, 2H), 4.35 (t, J = 6.0 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' - シクロヘキシリル - 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 - シクロヘキシリル - 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)(100mg、0.20mmol)をメチル - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル) - アミン(28mg、0.29mmol)との反応により変換し、化合物(133a)(122mg、0.24mmol、100%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 508.

10

20

30

40

50

【0645】

(ステップ2) : 1' - シクロヘキシリル - 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中で粉碎して、化合物(133b) (79mg、0.17mmol、70%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 474.

【0646】

(ステップ3) : 1' - シクロヘキシリル - 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

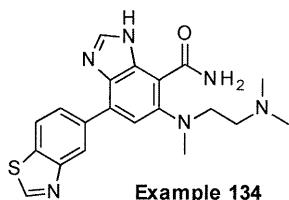
実施例80に記載の手順に従って、化合物(133b) (79mg、0.17mmol)を、アンモニア(0.5Mジオキサン、500μL、0.25mmol)と反応させることにより変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1)で精製して、実施例133 (8mg、0.02mmol、10%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.29-1.39 (m, 1H), 1.45-1.59 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 5H), 2.00 (bd, J = 13.2 Hz, 4H), 2.26 (bd, J = 11.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 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.

【0647】

[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] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【0648】

【化145】



Example 134

【0649】

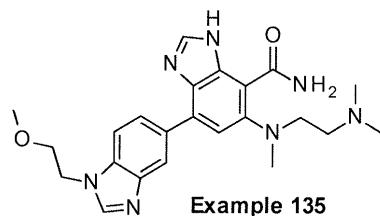
実施例115、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(124g) (70mg、0.20mmol)を、5 - (テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 3 - ベンゾチアゾール (53.80mg、0.20mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / MeOH = 98 / 2 + 5%アンモニア)により精製して、褐色の固体として実施例134 (31.3mg、0.079mmol、38%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 2.14 (s, 6H), 2.41 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.76 (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.

【0650】

[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) - 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]

【0651】

【化146】



【0652】

(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) - 10
アミン (135a)

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 - 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
(135a) (1.76 g、6.36 mmol、100%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 275/277.

【0653】

(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 (135b)

実施例123、ステップ2に記載の手順に従って、化合物 (135a) (1.76 g、
6.36 mmol) を変換し、さらに精製することなく、褐色がかかった油状物として化合物
(135b) (1.52 g、6.20 mmol、98%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 245/247.

【0654】

(ステップ3) : 5 - ブロモ - 1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1H - ベンズイミダゾール (135c)

実施例123、ステップ3に記載された手順に従って、化合物 (135b) (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 (135c) (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.

【0655】

(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) - 1H - ベンズイミダゾール (135d)

実施例123、ステップ4に記載された手順に従って、化合物 (135c) (1.45 g、
5.68 mmol) を変換し、シクロヘキサン中で粉碎した後、ベージュ色の固体として
化合物 (135d) (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.

【0656】

(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) - 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135

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) (115 m
g、0.34 mmol) を、化合物 (135d) (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

10

20

30

40

50

ニア)で精製して、ベージュ色の固体として実施例135(49.8mg、0.114mmol、34%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 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.

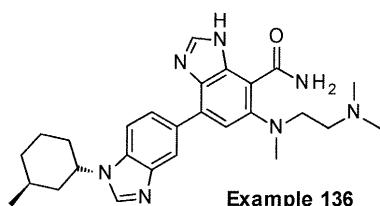
【0657】

[実施例136: rac-1'-((trans)-3-メチル-シクロヘキシリル)-6-[メチル-(2-ジメチルアミノ-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]

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(124g)(100mg、0.29mmol)を、rac-1-((trans)-3-メチル-シクロヘキシリル)-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(100mg、0.294mmol)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(59mg、0.124mmol、42%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 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.

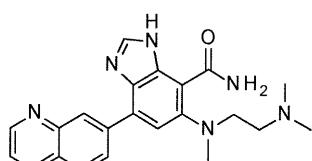
【0660】

30

[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】



Example 137

40

【0662】

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、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(77mg、0.3mmol)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(68mg、0.175mmol、58%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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

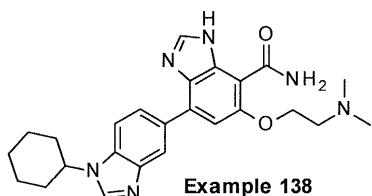
1H), 7.64 (bs, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 8.6/1.6 Hz, 2H), 8.88 (m, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2/1.7 Hz, 1H), 9.99 (bs, 1H), 12.48 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 389.

【0663】

[実施例138：1'-シクロヘキシリル-6-(2-ジメチルアミノ-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]

【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、室温で攪拌した。24時間後、硫酸(0.2mL)を添加し、混合物を2時間攪拌した。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(400MHz, 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=8.6Hz, 1H), 8.12-8.15(m, 2H), 8.40(s, 1H), 8.52(d, J=1.2Hz, 1H), 12.36(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 447.

20

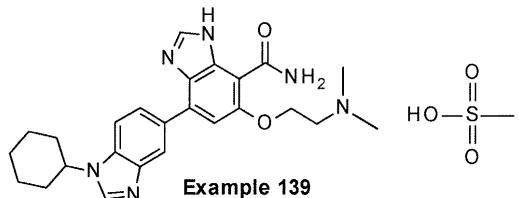
【0666】

[実施例139：1'-シクロヘキシリル-6-(2-ジメチルアミノ-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、0.087mmol、87%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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.

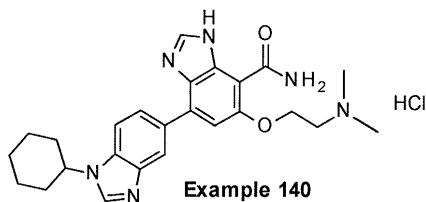
40

【0669】

[実施例140：1'-シクロヘキシリル-6-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-1H, 1'H-[4, 5']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキサミド塩酸塩の合成]

【0670】

【化151】



【0671】

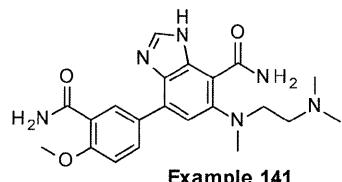
実施例 138 (4.9 mg、0.11 mmol) を DCM (5 mL) およびメタノール (5 mL) 混合物に室温で溶解した。塩酸 (0.1 N 水溶液、1.1 mL、0.11 mmol) 溶液を加えた。次いで、混合物を濃縮した。残留物をエタノール中、次いでジエチルエーテル中で粉碎し、さらに精製することなく、実施例 140 (5.0 . 3 mg、1.04 mmol、95%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26-1.39 (m, 1H), 1.49-1.59 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.83-1.97 (m, 4H), 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.

【0672】

[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]

【0673】

【化152】



30

【0674】

(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 (141a)

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 (141a) (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.

【0675】

(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

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 (142a) (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) δ 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.

【0676】

[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]

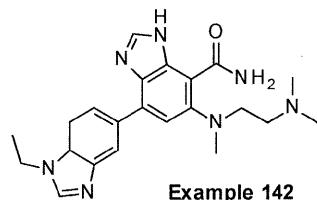
40

50

] - 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 7 7 】

【 化 1 5 3 】



【 0 6 7 8 】

10

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 2 m g 、 0 . 3 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 1 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 + 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 1 4 2 (3 4 . 5 m g 、 0 . 0 8 5 m m o l 、 2 8 %) 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.

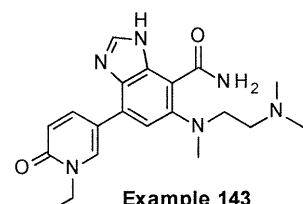
20

【 0 6 7 9 】

[実施例 1 4 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 - カルボキサミドの合成]

【 0 6 8 0 】

【 化 1 5 4 】



30

【 0 6 8 1 】

(ステップ 1) : 5 - プロモ - 1 - エチル - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (1 4 3 a)

5 - プロモ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 2 - オン (1 . 0 4 g 、 6 m m o l) の D M F (1 2 m L) 溶液を、室温で水素化ナトリウム (鉛油中 6 0 % 分散液、 9 6 0 m g 、 2 4 m m o l) で処理し、 3 0 分攪拌した。ヨードエタン (0 . 5 8 m L 、 7 . 2 m m o l) を混合物に添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。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 D C M 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 ; D C M / MeOH = 9 8 / 2) により精製し化合物 (1 4 3 a) (5 3 2 m g 、 2 . 6 3 m m o l 、 4 4 %) 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

【 0 6 8 2 】

(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 (1 4 3 b)

50

実施例 123、ステップ4に記載の手順に従って、化合物(143a)(303mg、1.5mmol)を変換し、粗化合物(143b)(697mg)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.

【0683】

(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143

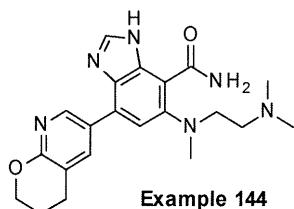
実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(124g)(272mg、0.8mmol)を、化合物(143b)(300mg、0.8mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / MeOH = 9 / 1 + 1%アンモニア)で精製して、実施例143(38mg、0.1mmol、12%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 3.17 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.03 (q, 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.

【0684】

[実施例144 : 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]

【0685】

【化155】



【0686】

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、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(54mg、0.20mmol)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 + 2%アンモニア)による精製後、褐色固体として、実施例144(20.6mg、0.052mmol、25%)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), 8.1 (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.

【0687】

[実施例145 : [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] -アセトニトリルの合成]

【0688】

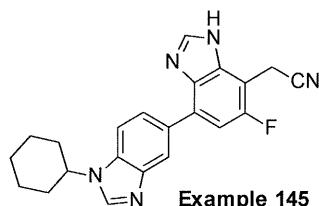
10

20

30

40

【化156】



【0689】

(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 (145a)

10

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 - ジフルオロフェニルアセトニトリル (1g、4 . 3 mmol) 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 (145a) (1 . 4 g、5 . 0 mmol、100%)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.

【0690】

(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 (145b)

0 度、アンモニア (7 M メタノール溶液、3 . 20 mL) 溶液を、化合物 (145a) (1 . 4 g、5 . 0 mmol) の THF (6 . 25 mL) 溶液に添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、蒸発させて、褐色油状物として、粗化合物 (145b) (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

【0691】

(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 (145c)

実施例17、ステップ4に記載された手順に従って、化合物 (145b) (1 . 4 g、5 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5) により精製し、オレンジ色の粉末として化合物 (145c)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 254/256.

【0692】

(ステップ4) : [6 - フルオロ - 1' - (1 - メチル - シクロヘキシル) - 1H, 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145

30

実施例115、ステップ2に記載の手順に従って、化合物 (145c) (100 mg、0 . 39 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 (134 mg、0 . 41 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) によって精製してオレンジ色の粉末として実施例145 (80 mg、0 . 21 mmol、55%)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.

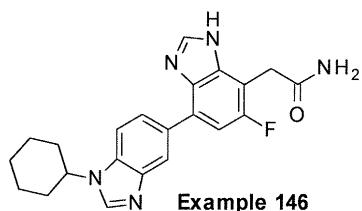
40

【0693】

[実施例146 : 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 - イル) - アセトアミドの合成]

【0694】

【化157】



【0695】

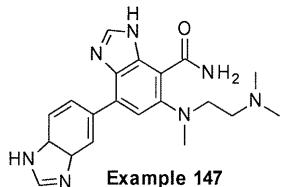
実施例145(70mg、0.18mmol)の硫酸(50μL)および酢酸(3.75mL)混合溶液を2時間100℃で加熱した。次いで、反応混合物をDCMで希釈し、1N水酸化ナトリウム溶液で中和した。有機層を2回抽出し、合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発した。粗生成物を分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH = 95/5 + 2%アンモニア)で精製して、ベージュ色の粉末として、実施例146(11.3mg、0.028mmol、15%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.28-1.38(m, 1H), 1.49-1.59(m, 2H), 1.73-1.77(m, 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(2bs, 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.

【0696】

[実施例147: 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]

【0697】

【化158】



【0698】

(ステップ1) : 5-ブロモ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール(147a)

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(60%鉱油、101mg、2.54mmol)を、5-ブロモ-1H-ベンズイミダゾール(500mg、2.54mmol)の無水DMF(5mL)溶液に添加した。15分後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(477μL、2.69mmol)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AcOEt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/AcOEt = 6/4)で精製し、無色の油状物として化合物(147a)(370mg、1.13mmol、44%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 327/329.

【0699】

(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-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-ベンズイミダゾール(147b)

実施例123、ステップ4に記載された手順に従って、化合物(147a)(119mg、0.36mmol)を変換し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル；DCM/MeOH = 97/3)で精製して、黄色油状物として、化合物(147b)(133m

10

20

30

40

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、0.45mmol)を、化合物(147b)(238mg、0.64mmol)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、0.35mmol、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、0.35mmol)およびTBAF(THF中1M、420μL)のTHF(3.2mL)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、0.048mmol、14%)を得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) 2.26(s, 6H), 2.53(t, J = 7.2Hz, 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.

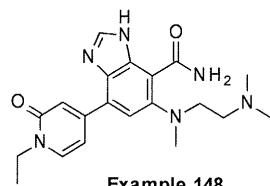
20

【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、5.75mmol)のTHF(20mL)溶液を、0アルゴン雰囲気下で、水素化ナトリウム(鉛油中60%分散液、230mg、5.75mmol)で処理し、次いで室温で30分間攪拌した。ヨードエタン(1.39mL、17.25mmol)を混合物に添加し、反応物を室温で16時間攪拌し、次いで50度で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、ブライントで洗浄し、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、4.86mmol、84%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.33(t, J = 7.2Hz, 3H), 3.94(q, J = 7.2Hz, 2H), 6.33(dd, J = 7.2/2.1Hz, 1H), 6.82(d, J = 2.1Hz, 1H), 7.13(d, J = 7.2Hz, 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、1.0mmol)、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ൻ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

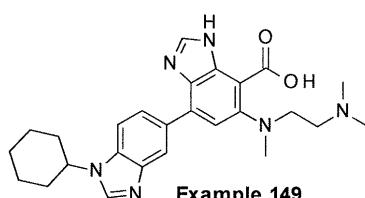
実施例115、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(124 g)(340 mg、1 mmol)を、粗化合物(148b)(800 mg)との反応により変換し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル; DCM/MeOH = 9/1 + 1% アンモニア)で精製して、実施例148(60 mg、0.16 mmol、16%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.17 (bs, 6H), 2.25 (bs, 2H), 2.70 (s, 3H), 3.18 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 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'-シクロヘキシリル-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-シクロヘキシリル-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(130 d)(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'-シクロヘキシリル-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)

10

20

30

40

50

、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)(106mg、0.19mmol、61%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 128-1.38(m, 1H), 1.45-1.54(m, 2H), 1.82-1.88(m, 3H), 2.00(bd, J=13.6Hz, 2H), 2.25(bd, J=11.2Hz, 2H), 2.47(bs, 6H), 2.93(bs, 5H), 3.50(t, J=6.8Hz, 2H), 4.24(tt, J=3.6/12.0Hz, 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=8.0Hz, 1H), 8.03-8.07(m, 3H), 8.26(d, J=1.2Hz, 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']ビベンズイミダゾリル-7-カルボン酸、実施例149

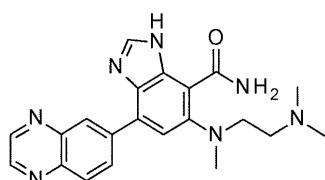
化合物(149b)(106mg、0.18mmol)のエタノール(2mL)溶液と、10%パラジウム/炭素(10mg、10%w)を、水素下で攪拌した。3時間後、溶液をPTFEフィルターで濾過し、蒸発させた。残留物を分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール/7MアンモニアMeOH溶液=8/1/1)で精製して、実施例149(25.5mg、0.06mmol、30%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.38(m, 1H), 1.45-1.58(m, 2H), 1.82-1.88(m, 3H), 2.00(bd, J=13.6Hz, 2H), 2.28(bs, 7H), 2.25(bs, 1H), 2.54(t, J=6.6Hz, 2H), 2.94(s, 3H), 3.33(t, J=6.6Hz, 2H), 4.26(tt, J=3.6/12.0Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.17(dd, J=1.8/8.7Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 8.25(d, J=1.8Hz, 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-ブロモキノキサリン(210mg、1.0mmol)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)(130mg、0.50mmol、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(124g)(75.7mg、0.22mmol)を、化合物(150a)(57mg、0.22mmol)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(16.2mg、0.04mmol、19%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 2.26(s, 6H), 2.52(t, J=6.2Hz, 2H), 2.84(s, 3H), 3.28(t, J=6.2Hz, 2H), 5.87-5.88(m, 1H), 7.58(s, 1H), 8.22

10

20

30

40

50

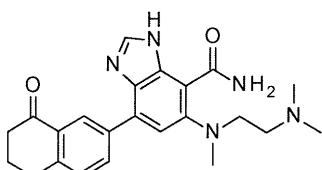
(s, 1H), 8.28-8.30 (m, 1H), 8.67-8.69 (m, 2H), 8.90-8.92 (m, 2H), 10.74 (d, J=3.2 Hz, 1H), 11.65 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 390.

【0716】

[実施例 151 : 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]

【0717】

【化162】



Example 151

10

【0718】

(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 (151a)

実施例 123、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 (225 mg、1 mmol) を変換し、粗化合物 (151a) (428 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) 1.29 (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

【0719】

(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 151

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 mg、0.5 mmol) を、粗化合物 (151a) (214 mg)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 151 (80 mg、0.2 mmol、40%)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.

30

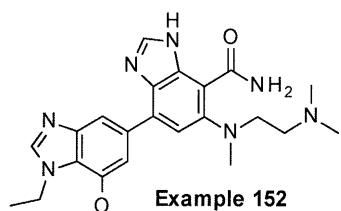
【0720】

[実施例 152 : 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 -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]

40

【0721】

【化163】



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)
 2MエチルアミンのTHF (5.4mL、10.77mmol) 溶液を、2 - プロモ -
 1 - メトキシ - 3 - ニトロベンゼン (500mg、2.15mmol) のジオキサン (7.
 5mL) 溶液とともに、加圧下 *w e a t h o n* 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.
 0mg、1.27mmol、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 = 1.4Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺)
 197.

10

【0723】

(ステップ2) : 4 - プロモ - N - エチル - 2 - メトキシ - 6 - ニトロアニリン (152b)
 臭素 (230 μL、4.5mmol) を、化合物 (152a) (880mg、4.5mmol) の酢酸 (4.5mL) 溶液に導入した。混合物を室温で5時間攪拌した。冰水を
 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) (1.1g、4mmol、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 - プロモ - 1 - N - エチル - 6 - メトキシベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (152c)
 塩化スズニ水和物 (4.95g、0.022モル) を、化合物 (152b) (1.2g、4.4mmol) のメタノール (20mL) 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；シクロヘキサン / 酢酸エチル = 9 / 1) で精製して、
 黄色油状物として、化合物 (152c) (850mg、3.5mmol、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 - プロモ - 1 - エチル - 7 - メトキシ - 1H - 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) (850mg、3.5mmol) 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) (300mg、1.18mmol、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) - 1H - 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) (236mg、0.92mmol) を変換して粗化合物 (152e) (300mg)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 - 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 mg、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) δ 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)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

【0729】

【化164】



20

Example 153

【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 °C で一晩攪拌した。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 (2.3 mg、0.053 mmol、27%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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.

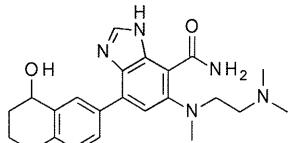
30

【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)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

【0732】

【化165】



40

Example 154

【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

9.5 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)(229mg、1mmol、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)(229mg、1mmol)を変換して粗化合物(154b)(730mg)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.

【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

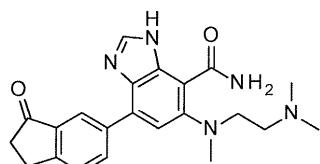
実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(124g)(170mg、0.5mmol)を、粗化合物(154b)(365mg)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / メタノール = 95 / 5 + 1% アンモニア)によって精製して、実施例145(33mg、0.081mmol、16%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.69-1.78 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.66-2.81 (m, 5H), 3.15 (t, J = 6.3 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.

【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]

【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-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(211mg、1mmol)を変換して、粗化合物(155a)(584mg)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155

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)(340mg、1mmol)を、粗化合物(155a)(584mg)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155(163mg、0.42mmol、42%)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.

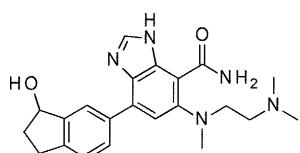
10

【0740】

[実施例156 : 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]

【0741】

【化167】



20

Example 156

【0742】

(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(157a)

実施例154、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(211mg、1mmol)を変換し、さらに精製することなく、化合物(156a)(206mg、0.97mmol、97%)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

【0743】

(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(156b)

実施例123、ステップ4に記載の手順に従って、化合物(156a)(206mg、0.97mmol)を変換して、粗化合物(156b)(580mg)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

【0744】

(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156

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)(170mg、0.5mmol)を、粗化合物(156b)(300mg)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156(34mg、0.086mmol、17%)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.

【0745】

[実施例 157 : 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]

【0746】

【化168】

10



Example 157

【0747】

実施例 153 に記載された手順に従って、実施例 155 (79 mg, 0.2 mmol) を、メチルヒドロキシリルアミン塩酸塩 (50 mg, 0.6 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 = 85 / 15) によって精製して、実施例 157 の異性体混合物 (E/Z 比率 66 / 34、29 mg, 0.069 mmol, 34 %) 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

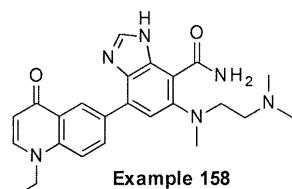
【0748】

[実施例 158 : 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

【0749】

【化169】



Example 158

40

【0750】

(ステップ 1) : 5 - [(4 -プロモ -フェニルアミノ) -メチレン] -2 , 2 -ジメチル -1 , 3 -ジオキサン (di ox inane) -4 , 6 -ジオン (158a)

アルゴン雰囲気下、メルドラム酸 (432 mg, 3 mmol) のオルトギ酸トリメチル (5.5 mL, 50 mmol) 溶液を 2 時間加熱還流した。室温で、4 -プロモアニリン (344 mg, 2 mmol) 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 (158a) (535 mg, 1.64 mmol, 82 %) 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

【0751】

(ステップ2) : 6 - ブロモ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 4 - オン (158b)
 化合物 (158a) (535 mg, 1.64 mmol) をホットジフェニルエーテル (10 mL) 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 mL) を添加し、混合物を室温で48時間攪拌した。沈殿物を濾過により単離し、ペンタンで洗浄して、化合物 (158b) (258 mg, 1.15 mmol, 70%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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.

【0752】

(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 (158c)
 アルゴン雰囲気下、ヨウ化エチル (0.23 mL, 2.85 mmol) を、化合物 (158b) (255 mg, 1.14 mmol) 及び炭酸カリウム (472 mg, 3.42 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に添加した。混合物を一晩80°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 (158c) (144 mg, 0.57 mmol, 50%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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.

【0753】

(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 (158d)
 実施例148、ステップ2に記載の手順に従って、化合物 (158c) (189 mg, 0.75 mmol) を変換して粗化合物 (158d) (976 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]⁺) 300.

【0754】

(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158
 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) (255 mg, 0.75 mmol) を、粗化合物 (158d) (976 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 = 9/1 + 1% アンモニア) で精製して、実施例158 (45 mg, 0.104 mmol, 14%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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.

【0755】

[実施例159 : 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]

【0756】

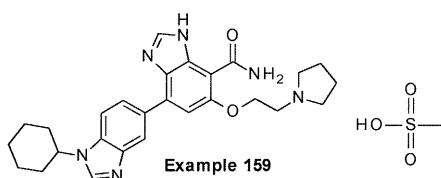
10

20

30

40

【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 (159a) 10

実施例104、ステップ1に記載の手順に従って、化合物(57b) (1g、3.84 mmol)を、2 - ピロリジン - 1 - イル - エタノール (840 μL、7mmol)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(159a) (820mg、2.31mmol、60%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボニトリル (159b) 20

実施例17、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(159a) (820mg、2.31mmol)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、7Mメタノール溶液)で精製して、化合物(159b) (320mg、0.955mmol、41%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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) - 1H, 1'H - [4, 5']ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボニトリル (159c) 30

アルゴン雰囲気下、化合物(159b) (320mg、0.955mmol)、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 (404mg、1.24mmol) 及び炭酸カリウム (404mg、2.92mmol) をDMF (7mL) および水 (1.5mL) 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ノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (109mg、0.133mmol)を加えた。反応は100度で加熱して行った。1時間後、中間物を濃縮した。残留物をDCM / メタノール (9/1) の混合物中で粉碎し、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碎した。粗生成物を分取TLC (DCM / MeOH + 7Mアンモニア・メタノール溶液 = 9/1)により精製し、化合物(159c) (140mg、0.308mmol、32%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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.

【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) - 1H, 1'H - [4, 5']ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド (159d) 40

実施例138に記載の手順に従って、化合物(159c) (140mg、0.308mmol)を変換し、分取TLC (DCM / MeOH + 7Mアンモニア・メタノール溶液 = 9/1)により精製して、化合物(159d) (89mg、0.188mmol、61%)

10

20

30

40

50

)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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 ([M+H]⁺) 473. MS m/z ([M-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'] 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159
10

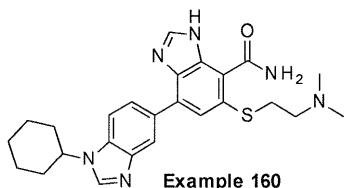
実施例108に記載された手順に従って、化合物(159d) (89 mg, 0.188 mmol)を変換し、ジエチルエーテル中で粉碎して、実施例159 (88 mg, 0.155 mmol, 82%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26-1.39 (m, 1H), 1.47-1.61 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.84-1.98 (m, 6H), 2.01-2.13 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.10-3.24 (m, 2H), 3.61-3.81 (m, 4H), 4.38-4.49 (m, 1H), 4.65 (bs, 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 ([M+H]⁺) 473. MS m/z ([M-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'] ビ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 - プロモ - 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 - プロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - 安息香酸 (1 g, 4.22 mmol)をアンモニア (ジオキサン中 0.5 M, 12.7 mL, 6.33 mmol)との反応により変換し、化合物(160a) (726 mg, 3.08 mmol, 72%)を得た。MS m/z ([M + H]⁺) 236 / 238.

【0765】

(ステップ2) : 4 - プロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - ベンズアミド (160b)
40

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) (726 mg, 3.08 mmol)を変換し、ベージュ色の固体として化合物(160b) (165 mg, 0.59 mmol, 19%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 281/283.

【0766】

(ステップ3) : 2 - アミノ - 4 - プロモ - 6 - フルオロ - 3 - ニトロ - ベンズアミド (160c)
40

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) (165 mg, 0.59 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、黄色の固体として化合物(160c) (119 mg, 0.43 mmol, 73%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.98 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.68 (bs, 2H). MS m/z ([M+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 (1 6 0 d)

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 6 0 c) (1 1 9 m g 、 0 . 4 3 m m o l) を、 1 - シクロヘキシリ - 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 4 6 m g 、 0 . 4 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 / 1) で精製して、化合物 (1 6 0 d) (1 1 3 m g 、 0 . 2 8 m m o l 、 6 6 %) 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.

【 0 7 6 8 】

(ステップ 5) : 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシリ - 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 (1 6 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 6 0 d) (1 1 1 m g 、 0 . 2 8 m m o l) を、 2 - ジメチルアミノ - エタンチオール塩酸塩 (4 7 m g 、 0 . 3 3 m m o l) と反応させて変換し、化合物 (1 6 0 e) (1 3 4 m g 、 0 . 2 8 m m o l 、 1 0 0 %) を得た。MS m/z([M+H]⁺) 483.

【 0 7 6 9 】

(ステップ 6) : 2 , 3 - ジアミノ - 4 - (1 - シクロヘキシリ - 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 (1 6 0 f)

化合物 (1 6 0 e) (1 3 4 m g 、 0 . 2 8 m m o l) をエタノール (4 m L) に溶解した。塩化スズ (5 2 6 m g 、 2 . 7 8 m m o l) を加え、溶液を 5 0 ℃ で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を、塩を除去するために 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 6 0 f) (1 2 5 m g 、 0 . 2 8 m m o l 、 1 0 0 %) を得た。MS m/z([M+H]⁺) 453.

【 0 7 7 0 】

(ステップ 7) : 1 ' - シクロヘキシリ - 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 1 6 0

化合物 (1 6 0 f) (1 2 5 m g 、 0 . 2 8 m m o l) のギ酸 (1 0 m L) 溶液を 1 1 0 ℃ で 4 時間加熱した。溶液を濃縮した。残留物を D C M 中で粉碎した。固体物を、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 6 0 (3 1 m g 、 0 . 0 7 m m o l 、 2 4 %) 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.

【 0 7 7 1 】

[実施例 1 6 1 : 1 ' - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシリ) - 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]

【 0 7 7 2 】

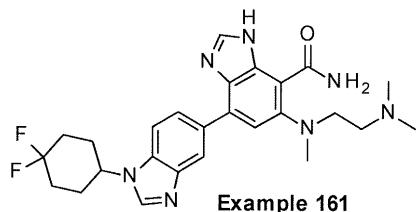
10

20

30

40

【化172】



【0773】

(ステップ1) : (4 - ブロモ - 2 - ニトロ - フェニル) - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシリル) - アミン (161a) 10

4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシリルアミン塩酸塩 (470 mg、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 μ L、2 . 7 mmol) 混合溶液に加えた。混合物を 16 時間 85 度で攪拌した。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 (161a) (780 mg、2 . 3 mmol、100%) を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 336.

【0774】

(ステップ2) : 4 - ブロモ - N^{*} 1^{*} - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシリル) - ベンゼン - 1 , 2 - ディアミン (161b) 20

実施例 123、ステップ2に記載の手順に従って、化合物 (161a) (780 mg、2 . 3 mmol) を変換して粗化合物 (161b) (500 mg、1 . 6 mmol) 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.

【0775】

(ステップ3) : 5 - ブロモ - 1 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシリル) - 1H - ベンズイミダゾール (161c) 20

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 (161b) (500 mg、1 . 6 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5) により精製して、褐色油状物として化合物 (161c) (250 mg、0 . 8 mmol、50%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 315/317.

【0776】

(ステップ4) : 1 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシリル) - 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 (161d) 20

実施例 123、ステップ4に記載の手順に従って、化合物 (161c) (250 mg、0 . 8 mmol) を変換して、褐色油状物として粗化合物 (161d) (500 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]⁺) 362.

【0777】

(ステップ5) : 1' - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシリル) - 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 161 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 (124g) (102 mg、0 . 3 mmol) を、化合物 (161d) (286 mg、0 . 8 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 + 3 % アンモニア) で精製して、無色の油状物として実施例 161 (12 mg、0 . 024 mmol、9 %)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 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

40

50

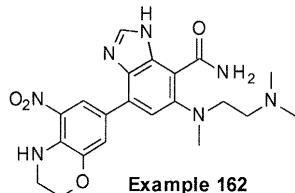
, 1H), 10.73 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 11.59 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 496.

【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 -2 H -1 , 4 -ベンゾオキサジン -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]

【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 -2 H -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 -プロモ -5 -ニトロ -3 , 4 -ジヒドロ -2 H -1 , 4 -ベンゾオキサジン (100 mg、0 . 4 mmol) を、粗化合物 (162a) (268 mg) 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.

【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 -2 H -1 , 4 -ベンゾオキサジン -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 162

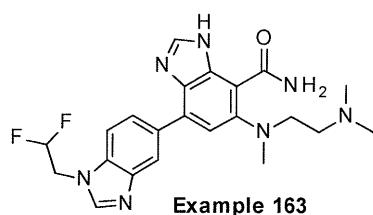
実施例 115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物 (124 g) (136 mg、0 . 4 mmol) を、粗化合物 (162a) (268 mg) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 1 % アンモニア) で精製して、実施例 162 (79 mg、0 . 18 mmol、45%、2工程)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.27 (bs, 6H), 2.45-2.50 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 3.26 (bs, 2H), 3.61-3.68 (m, 2H), 4.27 (t, 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.

【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] -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]

【0783】

【化174】



40

【0784】

(ステップ1) : (4 -プロモ -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 -プロモ -2 -フルオロニトロベンゼン (500 mg、2 . 3 mmol) を、2 , 2 -ジフルオロエチルアミン (200 μ

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)(600mg、2.1mmol、94%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 282.

【0785】

(ステップ2) : 4-ブロモ-N¹-[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)(600mg、2.1mmol)を変換して粗化合物(163b)(430mg)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。MSm/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)(430mg、1.7mmol)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)(371mg、1.4mmol、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)(371mg、1.4mmol)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)(200mg、0.6mmol、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

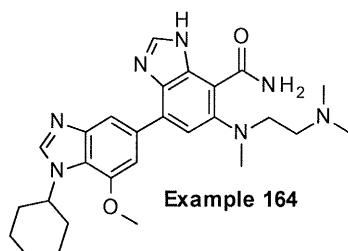
実施例115、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(124g)(100mg、0.3mmol)を、化合物(163d)(109mg、0.3mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール = 9/1 + 3%アンモニア)で精製して、無色の油状物として、実施例163(3.1mg、0.007mmol、2.4%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.27 (s, 6H), 2.52 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.26 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.60 (td, J = 14.2/3.7 Hz, 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'-シクロヘキシリル-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】

10

20

30

40

50

(ステップ1) : (4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロ-フェニル)-シクロヘキシリ-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(700mg、3.02mmol)のシクロヘキシリアミン(6mL)溶液を100で一晩攪拌し、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)(715mg、2.86mmol、95%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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=7.9/1.3Hz, 1H), 7.77(dd, J=8.7/1.4Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 251.

【0792】

(ステップ2) : (4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロ-フェニル)-シクロヘキシリ-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)(715mg、2.86mmol)を変換し、化合物(164b)(287mg、0.87mmol、30%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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=2.2Hz, 1H), 7.94(d, J=2.2Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 329/331.

【0793】

(ステップ3) : 5-ブロモ-N²-2^{*}-シクロヘキシリ-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)(580mg、1.76mmol)を変換して化合物(164c)(344mg、1.76mmol、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-シクロヘキシリ-7-メトキシ-1H-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)(344mg、1.76mmol)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)(383mg、1.24mmol、70%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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=1.6Hz, 1H), 7.43 and 7.54(2d, J=1.6Hz, 1H), 8.25 and 8.30(2s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 309/311.

【0795】

(ステップ5) : 1-シクロヘキシリ-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)-1H-ベンズイミダゾール(164e)

実施例123、ステップ4に記載の手順に従って、化合物(164d)(380mg、1.23mmol)を変換して化合物(164e)(383mg、1.24mmol、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'-シクロヘキシリ-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、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)(136mg、0.4mmol)を、化合物(164e)(142mg、0.4mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM/メタノール=9/1+1%NH₃)で

10

20

40

50

精製して、実施例 164 (19 mg、0.039 mmol、10%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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.

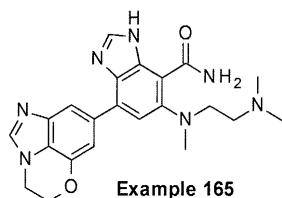
【0797】

[実施例 165 : 7 - (3,4 - ジヒドロ - 5 - オキサ - 1,2 - 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) δ 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.

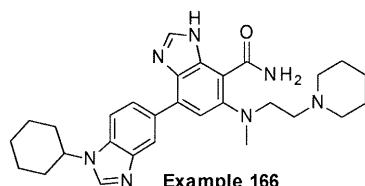
【0800】

[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] - 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]

30

【0801】

【化177】



【0802】

40

(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 - [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 - 1 H - 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(166b)

実施例160、ステップ6に記載の手順に従って、化合物(166a)(108mg、0.208mmol)を変換して、化合物(166b)(102mg、0.208mmol、100%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 490.

【0804】

(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] - 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166

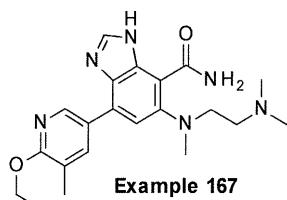
実施例160、ステップ7に記載した手順に従って、化合物(166b)(102mg、0.208mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / MeOH = 9 / 1 + 1%アンモニア)により精製して、実施例166(21mg、0.04mmol、23%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.29-1.40 (m, 1H), 1.45-1.60 (m, 4H), 1.72-1.80 (m, 4H), 1.81-1.90 (m, 3H), 2.01 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.76 (bs, 4H), 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.

【0805】

[実施例167: 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]

【0806】

【化178】



【0807】

(ステップ1) : 5 - ブロモ - 2 - エトキシ - 3 - メチルピリジン(167a)

水素化ナトリウム(22.4mg、0.56mmol、油中60%)を、エタノール(0.05mL、0.8mmol)のTHF(0.5mL)溶液中に少しづつ加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - ピコリン(103mg、0.5mmol)を添加し、得られた溶液を72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(40mg)をエタノール(0.06mL)のTHF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(167a)(109mg、0.5mmol、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, 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.

【0808】

(ステップ2) : 2 - エトキシ - 3 - メチル - 5 - ピリジニルボロン酸(167b)

実施例126、ステップ4に記載の手順に従って、化合物(167a)(109mg、0.5mmol)を粗化合物(167b)(132mg)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]⁺) 182.

【0809】

(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 -カルボキサミド

10

20

30

40

50

ボキサミド、実施例 167

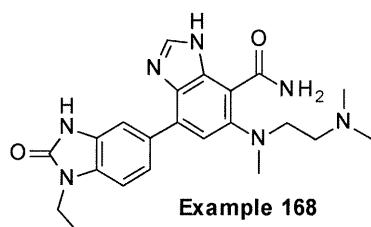
実施例 115、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (124 g) (170 mg, 0.5 mmol) を、化合物 (167 b) (132 mg, 0.5 mmol) と反応させることにより変換し、2 回の連続した分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 1% アンモニア、次いで DCM / メタノール = 9 / 1) で精製して、実施例 167 (9 mg, 0.023 mmol, 4.5%、2 工程) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.27 (bs, 6H), 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'] ピベンズイミダゾリル -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 (168 a) 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 度で攪拌した。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 (168 a) (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 (168 b)

実施例 123、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (168 a) (550 mg, 2.2 mmol) を変換して化合物 (168 b) (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 (168 c)

カルボニルジイミダゾール (200 mg, 1.2 mmol) を、化合物 (168 b) (260 mg, 1.2 mmol) の THF (3 mL) 溶液に導入した。混合物を 16 時間 50 度で攪拌した。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 度で攪拌した。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 (168 c) (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 (168 d)

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)(180mg、0.7mmol)を変換して、褐色の油状物として粗化合物(168d)(215mg)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

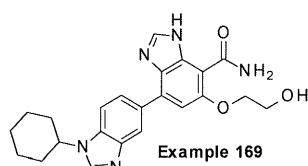
実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(124g)(252mg、0.7mmol)を、化合物(168d)(213mg、0.7mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM/MeOH = 9/1 + 5%アンモニア)で精製して、無色粉末として、実施例168(60mg、0.14mmol、20%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.16 (bs, 6H), 2.42 (bs, 2H), 2.73 (s, 3H), 3.20 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (q, J = 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.

【0817】

[実施例169 : 1'-シクロヘキシリル-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】

【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-シクロヘキシリル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-ニトロ-ベンズアミド(169a)

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)(200mg、0.50mmol)を、2-ベンジルオキシ-エタノール(143μL、1.00mmol)と反応させることにより変換し、化合物(169a)(264mg、0.50mmol、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-シクロヘキシリル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ベンズアミド(169b)

化合物(169a)(264mg、0.50mmol)をエタノール(5mL)に溶解した。パラジウム/炭素10%(132mg)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)(248mg、0.50mmol、100%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 500.

【0821】

(ステップ3) : 6-(2-ベンジルオキシ-エトキシ)-1'-シクロヘキシリル-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)(200mg、0.50mmol)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)(35mg、0.08mmol、14%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 510.

【0822】

10

20

30

40

50

(ステップ4) : 1' - シクロヘキシリル - 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、実施例169

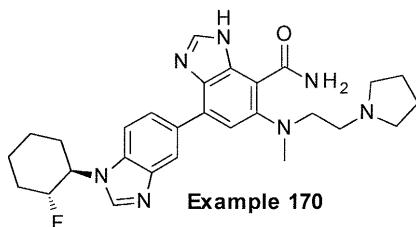
三臭化ホウ素(DCM 中 1N、75 μL、0.075 mmol) 溶液を、化合物(169c)(35 mg、0.08 mmol) 溶液に 0°で添加した。室温で 16 時間後、混合物に水および 1NNaOH(75 μL) を加えて反応を停止した。残留物を分取 TLC(シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 2% アンモニア) で精製して、実施例169(9 mg、0.02 mmol、31%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.36-1.47 (m, 1H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.84 (bd, J = 12.4 Hz, 1H), 1.89-2.02 (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.

【0823】

[実施例170: 1' - ((1R, 2R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシリル) - 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 - カルボキサミドの合成]

【0824】

【化181】



【0825】

(ステップ1) : 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 4 - [1 - ((1R, 2R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシリル) - 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)(600 mg、2.16 mmol)を、化合物(124d)(781 mg、2.27 mmol)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)(498 mg、1.2 mmol、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.

【0826】

(ステップ2) : 2 - アミノ - 4 - [1 - ((1R, 2R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシリル) - 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)

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)(150 mg、0.36 mmol)を、メチル[2 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル]アミン(55 mg、0.43 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(170b)(112 mg、0.21 mmol、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.

10

20

30

40

50

【0827】

(ステップ3) : 1' - ((1R, 2R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシリル) - 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170

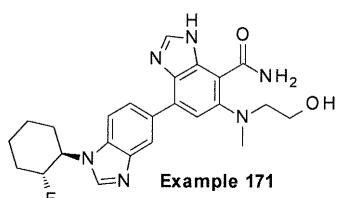
化合物(170b)(112mg、0.21mmol)のメタノール(4mL)溶液を水素でバージした。次いでPd/C触媒10%(21mg)を添加し、反応物を一晩水素雰囲気下(1バール)下で攪拌した。中間物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をギ酸(3mL)で希釈して、次いで110℃に加熱した。3時間後、中間物を濃縮し、粗生成物を分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH = 95/5 + 1% NH₃)により精製して、実施例170(60mg、0.12mmol、57%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 1.48-1.54(m, 2H), 1.66-1.71(bs, 4H), 1.83-1.88(m, 2H), 2.08-2.13(m, 2H), 2.24-2.30(m, 1H), 2.45(bs, 4H), 2.60(t, J = 6.3Hz, 2H), 2.74(s, 3H), 3.26(t, J = 6.3Hz, 2H), 4.62-4.65(m, 1H), 4.98 and 5.10(2m, 1H), 7.50(s, 1H), 7.61(bs, 1H), 7.79(d, J = 8.6Hz, 1H), 8.06(d, J = 8.8Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.29(bs, 1H), 8.48(m, 2H), 10.02(bs, 1H), 12.41(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 504.

【0828】

[実施例171: 1' - ((1R, 2R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシリル) - 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 - カルボキサミドの合成]

【0829】

【化182】



【0830】

(ステップ1) : 2 - アミノ - 4 - [1 - ((1R, 2R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシリル) - 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 - ベンズアミド(171a)

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、2-(メチルアミノ)エタノール(0.035mL、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)によって精製して、化合物(171a)(127mg、0.27mmol、75%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 1.46-1.54(m, 2H), 1.60-1.72(m, 1H), 1.80-1.85(m, 2H), 2.05-2.09(m, 2H), 2.22-2.28(m, 1H), 2.97(s, 3H), 3.38(t, J = 5.5Hz, 2H), 3.62(q, J = 5.5Hz, 2H), 4.60(m, 1H), 4.95 and 5.08(2m, 1H), 6.32(s, 1H), 6.82(bs, 2H), 7.10(dd, J = 1.6/8.4Hz, 1H), 7.56(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.70(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.79(m, 2H), 8.47(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 471.

【0831】

(ステップ2) : 1' - ((1R, 2R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシリル) - 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 - カルボキサミド、実施例171

化合物(171a)(127mg、0.27mmol)のメタノール(4mL)溶液を水素でバージした。次いでPd/C触媒10%(27mg)を添加し、反応物を一晩水素雰囲気下(1バール)で攪拌した。中間物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をギ酸(3mL)で希釈して、次いで、110℃に加熱した。3時間後、中間物を濃縮し、粗生成物を分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH = 95/5 + 1% NH₃)により精製

10

20

30

40

50

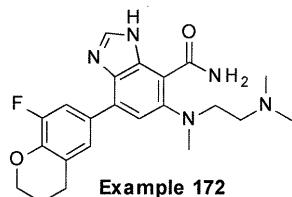
した。黄色粉末をメタノール(2 mL)で希釈し、水酸化ナトリウム5 Mを添加した。得られた混合物を40℃で2時間攪拌した。粗生成物を減圧下で濃縮し、水に注いだ。沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、実施例171(20 mg、0.044 mmol、16%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.50-1.55 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 2H), 1.80-1.85 (m, 2H), 2.24-2.29 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 3.17-3.22 (m, 2H), 3.55-3.61 (m, 2H), 4.61-4.67 (m, 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)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

【0833】

【化183】



10

20

【0834】

(ステップ1): 3-(2-フルオロフェノキシ)プロパン酸(172a)

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1N、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、pH2になるまで1M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(172a)(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-2H-1-ベンゾピラン-4-オン(172b)

化合物(172a)(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時間攪拌した。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、ブラインドで洗浄し、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(172b)(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-2H-1-ベンゾピラン(172c)

化合物(172b)(1.80 g、10.8 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

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).

10

【 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 °C 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。残留物を水を取り、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライൻ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.

20

【 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

30

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) (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 (b s, 1H), 10.02 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 12.41 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 412.

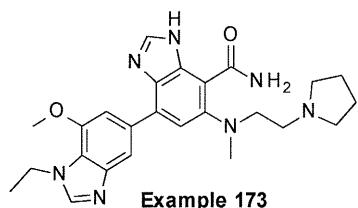
40

【 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184】



【0842】

(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 (173a) 10

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) (600 mg、2.16 mmol) を、化合物 (152e) (686 mg、2.27 mmol) との反応により変換し、分取TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5) で精製して、黄色粉末として化合物 (173a) (450 mg、1.2 mmol、56%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 374.

【0843】

(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 (173b) 20

実施例29、ステップ3に記載の手順に従って、化合物 (173a) (140 mg、0.37 mmol) を、メチル - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] アミン (55 mg、0.43 mmol) を用いて反応させることにより変換し、粗化合物 (173b) (178 mg、0.37 mmol) 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.

【0844】

(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 (173c)

化合物 (173b) (178 mg、0.37 mmol) をメタノール (4 mL) に溶解した。パラジウム / 炭素 10% (37 mg) を加え、溶液を水素 (1 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 (173c) (167 mg、0.37 mmol、100%)を得た。MS m/z([M+H]⁺) 452.

【0845】

(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] - 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173

実施例125、ステップ3に記載された手順に従って、化合物 (173c) (167 mg、0.37 mmol) を変換し、分取TLC (シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5 + 2% アンモニア) により精製して、実施例173 (36.3 mg、0.078 mmol、22%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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.

【0846】

[実施例174 : 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 - 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]

10

20

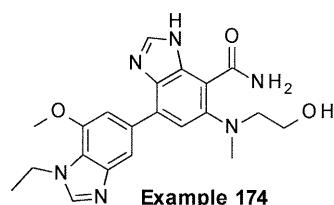
30

40

50

【0847】

【化185】



【0848】

(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 (174 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(173a)(180mg、0.48mmol)を、2-メチルアミノ-エタノール(46.5μL、0.58mmol)と反応させることによって変換して粗化合物(174a)(137mg、0.32mmol)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]⁺) 429.

【0849】

(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 (174 b)

実施例173、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(174a)(205mg、0.48mmol)を変換して化合物(174b)(191mg、0.48mmol、100%)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

【0850】

(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 '] ピベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド、実施例174

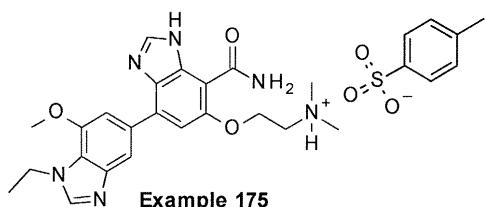
実施例125、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(174a)(191mg、0.48mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / MeOH = 95 / 5 + 2%アンモニア)により精製して、実施例174(45.8mg、0.11mmol、24%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.50 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.12-3.23 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.44-6.54 (m, 1H), 7.34 (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.

【0851】

[実施例175: 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の合成]

【0852】

【化186】



【0853】

(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

10

20

30

40

50

(175a)

実施例104、ステップ7に記載された手順に従って、化合物(173a)(130mg、0.35mmol)を、2-ジメチルアミノ-エタノール(70μL、0.70mmol)と反応させることによって変換し、粗化合物(175a)(100mg、0.22mmol)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.

【0854】

(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-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ベンズアミド(175b)

実施例173、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(175a)(100mg、0.22mmol)を変換して化合物(175b)(144mg、0.35mmol、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]⁺) 413.

【0855】

(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-1H,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、実施例175

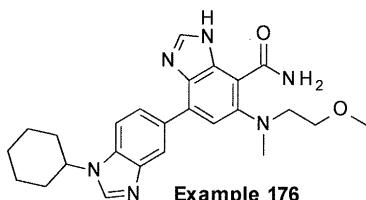
実施例125、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(175b)(144mg、0.35mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/MeOH = 9/1 + 2%アンモニア)により精製し、実施例175(6.8mg、0.016mmol、3.5%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.56 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.68-3.75 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.58 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.60-4.70 (m, 2H), 7.20 (d, J = 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.

【0856】

[実施例176: 1'-シクロヘキシリル-6-[(2-メトキシ-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-カルボキサミドの合成]

【0857】

【化187】



【0858】

(ステップ1) : 2-アミノ-4-(1-シクロヘキシリル-1H-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(176a)

実施例30、ステップ1に記載された手順に従って、化合物(160d)(100mg、0.25mmol)を、(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミン(55μL、0.50mmol)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(176a)(73mg、0.16mmol、62%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 467.

【0859】

(ステップ2) : 2,3-ジアミノ-4-(1-シクロヘキシリル-1H-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(176b)

実施例160、ステップ6に記載の手順に従って、化合物(176a)(73mg、0

10

20

30

40

50

. 16 mmol) を変換し、化合物 (176b) (68 mg, 0.16 mmol, 100%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 437.

【0860】

(ステップ3) : 1' - シクロヘキシリル - 6 - [(2 - メトキシ - 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 (176b) (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-d₆) 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.

【0861】

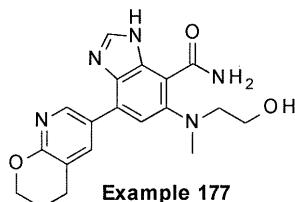
[実施例177 : 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【0862】

【化188】

10

20



【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 (177a)

30

実施例115、ステップ2に記載の手順に従って、化合物 (160c) (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 (177a) (723 mg, 2.17 mmol, 75%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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】

(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 (177b)

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 (177a) (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 (177b) (135 mg, 0.35 mmol, 88%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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.

【0865】

(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 - 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、実施例177

化合物(177b)(135mg、0.35mmol)のメタノール(4mL)溶液を、水素でパージした。次いでPd-C触媒10%(35mg)を添加し、反応物を一晩水素雰囲気下(1バール)下で攪拌した。中間物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をトルエン(3mL)およびエタノール(1mL)で希釈した。オルトギ酸トリエチル(0.07ml、0.42mmol)を添加し、混合物を2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)により精製し、実施例177(44mg、0.12mmol、34%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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

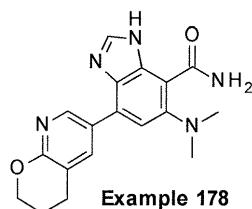
【0866】

[実施例178: 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - ジメチルアミノ - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

20

【0867】

【化189】



【0868】

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) - 6 - ジメチルアミノ - 3 - ニトロ - ベンズアミド(178a)

実施例29、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(177a)(166mg、0.5mmol)をジメチルアミン(THF中2M、0.3mL、0.6mmol)との反応により変換し、化合物(178a)(186mg)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.

【0869】

(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 - ジメチルアミノ - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例178

40

実施例177、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(178a)(179mg、0.5mmol)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178(87mg、0.26mmol、52%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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.

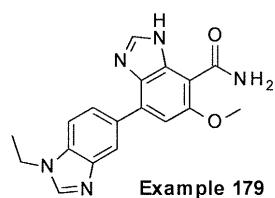
【0870】

[実施例179: 1' - エチル - 6 - メトキシ - 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]

50

【0871】

【化190】



【0872】

(ステップ1) : メチル2 - アミノ - 4 - プロモ - 6 - メトキシ - 3 - ニトロ - ベンゾエート (179a) 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(51b)(1g、3mmol)を、メタノールとの反応によって変換し、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(179a)(450mg、1.47mmol、43%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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.

【0873】

(ステップ2) : メチル7 - プロモ - 5 - メトキシ - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキシレート (179b)

実施例17、ステップ4に記載された手順に従って、化合物(179a)(450mg、1.47mmol)を変換し、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、黄色油状物として化合物(179b)(223mg、0.78mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, 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. 20

【0874】

(ステップ3) : メチル1' - エチル - 6 - メトキシ - 1H, 1'H - [4, 5']ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキシレート (179c)

化合物(179b)(223mg、0.78mmol)、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(223mg、0.82mmol)および炭酸カリウム(323mg、2.34mmol)の、テトラヒドロフラン(4mL)および水(1mL)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(II)ジクロリド触媒(98.5mg、0.14mmol)を添加した。85度で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。固体物を分取TLC(シリカゲル；DCM/MeOH=95/5+3%アンモニア)によって精製し、褐色油状物として、化合物(179c)(70mg、0.2mmol)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 1.47(t, J=7.3Hz, 3H), 3.93(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.20(q, J=7.3Hz, 2H), 7.10(s, 1H), 7.45(d, J=8.5Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.99(s, 1H), 8.08(d, J=8.5Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 10.81(bs, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 351. 30

【0875】

(ステップ4) : 1' - エチル - 6 - 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、実施例179

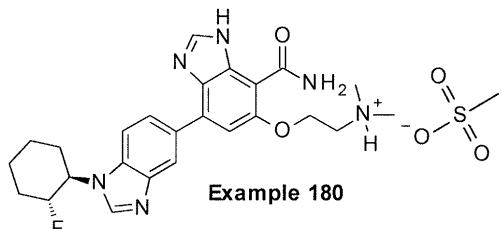
実施例115、ステップ1に記載された手順に従って、化合物(179c)(70mg、0.2mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM/メタノール=95/5+2%アンモニア)により精製して、白色粉末として実施例179(23.2mg、0.07mmol、35%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 1.46(t, J=7.2Hz, 3H), 4.11(s, 3H), 4.33(q, J=7.2Hz, 2H), 7.30(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.72(d, J=8.5Hz, 1H), 7.88(bs, 1H), 8.10(s, 1H), 8.14(d, J=8.5Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.53(s, 1H), 12.35(s, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 336. 40

【0876】

[実施例180 : 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1' - ((1R, 2R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシリル) - 1H, 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]

【0877】

【化191】



10

【0878】

(ステップ1) : 2 - アミノ - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 4 - [1 - ((1R, 2R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシリル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (180a)

実施例104、ステップ1に記載された手順に従って、化合物(170a)(180mg、0.43mmol)を、N,N-ジメチルエタノールアミン(0.09mL、0.9mmol)と反応させて変換し、化合物(180a)(207mg、0.43mmol、100%)を得て、これをさらに精製せずに使用した。MS m/z ([M+H]⁺) 485.

【0879】

(ステップ2) : 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1' - ((1R, 2R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシリル) - 1H, 1'H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミド (180b)

実施例170、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(180a)(277mg、0.43mmol)を、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、化合物(180b)(170mg、0.36mmol、84%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 465.

【0880】

(ステップ3) : 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1' - ((1R, 2R) - 2 - フルオロ - シクロヘキシリル) - 1H, 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180

実施例108に記載した手順に従って、化合物(180b)(27mg、0.058mmol)を変換し、さらに精製することなく、実施例180(29mg、0.052mmol、90%)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

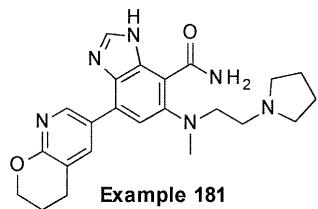
【0881】

[実施例181 : 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - 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] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【0882】

40

【化 1 9 2】



【 0 8 8 3 】

(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 - [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 (181a) 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 (177a) (133mg、0.4mmol) を、メチル [2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミン (62mg、0.48mmol)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)により精製して、化合物 (181a) (155mg、0.35mmol、88%)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.

【 0 8 8 4 】

(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 - [メチル-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミノ] - 3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、実施例181

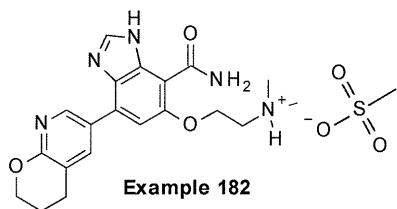
実施例 177、ステップ 3 に記載された手順に従って、化合物 (181a) (155 mg, 0.35 mmol) を変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1、次いで DCM / メタノール 9 / 1 + 1% NH₃) により二回精製して、実施例 181 (36 mg, 0.086 mmol, 24%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.76 (bs, 4H), 1.95-2.01 (m, 2H), 2.40-2.47 (m, 4H), 2.58-2.64 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.90 (t, J = 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.

【 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 - カルボキサミドメ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 - 2H - 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(182a)

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 (177a) (150 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(b s, 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

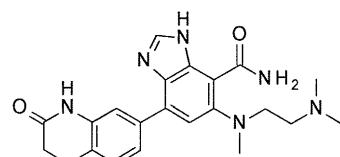
実施例108に記載した手順に従って、化合物(182b)(51 mg、0.13 mmol)を変換し、実施例182(63 mg、0.13 mmol、100%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 1.95-2.01(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.86-2.90(m, 2H), 2.91-2.95(m, 6H), 3.65-3.69(m, 2H), 4.34-4.39(m, 2H), 4.63-4.70(m, 2H), 7.39(s, 1H), 7.86(bs, 1H), 7.91(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.54(bs, 1H), 8.72(s, 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.

10

20

30

40

50

【0893】

(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183

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)(150mg、0.44mmol)を、化合物(183a)(121mg、0.44mmol)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183(120mg、0.29mmol、67%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 2.21(s, 6H), 2.45(t, J = 6.3Hz, 2H), 2.67(t, J = 8.7/6.4Hz, 2H), 2.77(s, 3H), 3.03(t, J = 7.6Hz, 2H), 3.20(t, J = 6.3Hz, 2H), 5.99(s, 1H), 7.26-7.39(m, 2H), 7.52(dd, J = 7.7/1.6Hz, 1H), 7.59(d, J = 1.6Hz, 1H), 8.12(s, 2H), 10.67(s, 1H), 11.61(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺] 407.

【0894】

[実施例184 : 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]

【0895】

【化195】



Example 184

20

【0896】

(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(184a)

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 -ジヒドロイソキノリン -1 (2H) -オン(100mg、0.44mmol)を変換し、粗化合物(184a)(121mg、0.44mmol、100%)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

【0897】

(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184

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)(150mg、0.44mmol)を、化合物(184a)(121mg、0.44mmol)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184(100mg、0.246mmol、56%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 2.15(s, 6H), 2.39(t, J = 6.3Hz, 2H), 2.71(s, 3H), 3.01(t, J = 6.4Hz, 2H), 3.15(t, J = 6.2Hz, 2H), 3.55(td, J = 6.5/2.6Hz, 2H), 5.72(s, 1H), 6.07(s, 1H), 7.27-7.42(m, 2H), 8.07(s, 1H), 8.31(dt, J = 7.9/1.6Hz, 1H), 8.44(d, J = 1.8Hz, 1H), 10.66(s, 1H), 11.47(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺] 407.

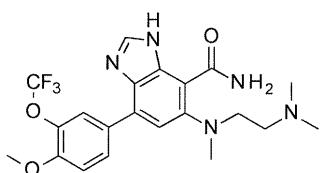
40

【0898】

[実施例185 : 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]

【0899】

【化196】



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) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例185 20

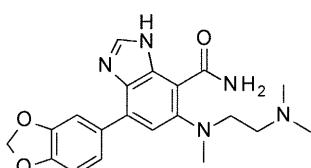
実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物 (124g) (126mg、0.369mmol) を、化合物 (185a) (117mg、0.369mmol) との反応により変換し、分取TLC (シリカゲル; DCMおよび10% NH₄OHのMeOH溶液) により精製して、実施例185 (154mg、0.34mmol、92%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.21 (s, 6H), 2.46 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.20 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 5.72 (s, 1H), 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 - ベンゾジオキソール - 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] 30

【0903】

【化197】



Example 186

【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 - ベンゾジオキソール (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] ディオキソール (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】

(ステップ2) : 7 - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 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186

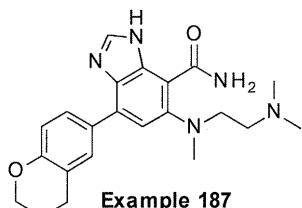
実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(124g)(169mg、0.50mmol)を、化合物(186a)(123mg、0.50mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル;DCMおよび10%NH₄OHのMeOH溶液)により精製して、実施例186(84mg、0.220mmol、44%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 2.21(s, 6H), 2.44(t, 2H), 2.77(s, 3H), 3.18(d, J = 6.5Hz, 2H), 5.69(s, 1H), 6.02(s, 2H), 6.87-7.02(m, 1H), 7.30(d, J = 1.0Hz, 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.

【0906】

[実施例187 : 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]

【0907】

【化198】



20

【0908】

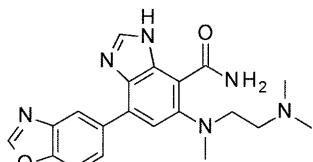
実施例115、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(124g)(100mg、0.294mmol)を2-(クロマン-7-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(76mg、0.294mmol)と反応させて変換し、カラムクロマトグラフィーと分取TLC(シリカゲル;DCM、10%NH₄OHのMeOH溶液)により精製して、実施例187(68mg、0.173mmol、59%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 1.93-2.13(m, 2H), 2.21(s, 6H), 2.44(t, 2H), 2.76(s, 3H), 2.92(t, J = 6.6Hz, 2H), 3.19(t, 2H), 4.13-4.30(m, 2H), 5.69(s, 1H), 6.93(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.31(d, J = 1.7Hz, 1H), 7.71(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 8.12(s, 1H), 10.68(s, 1H), 11.50(s, 1H). MS m/z([M+H]⁺) 394.

【0909】

[実施例188 : 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]

【0910】

【化199】



Example 188

40

【0911】

(ステップ1) : 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - デオキサボロラン - 2 - イル) - ベンゾオキサゾール(188a)

実施例123、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(100mg、0.505mmol)を変換して、粗化合物(188a)(124mg、0.505mmol、100%)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] - 3 H - 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(124 g) (172 mg、0.505 mmol)を、化合物(188 a) (124 mg、0.505 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188(84 mg、0.222 mmol、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

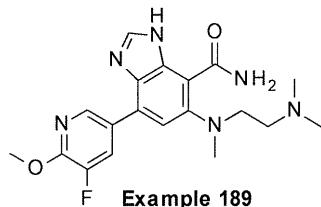
【0913】

[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) - 3 H - 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(189 a)

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(100 mg、0.485 mmol)を変換し、粗化合物(189 a) (123 mg、0.485 mmol、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) - 3 H - 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(124 g) (165 mg、0.485 mmol)を、化合物(189 a) (123 mg、0.485 mmol)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(82 mg、0.212 mmol、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

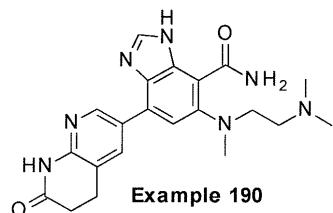
【0917】

[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) - 3 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【0918】

50

【化201】



【0919】

(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 (190a) 10

実施例123、ステップ4に記載の手順に従って、6 - ブロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン (100 mg、0 . 440 mmol) を変換し、粗化合物 (190a) (121 mg、0 . 440 mmol、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) 1.34 (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).

【0920】

(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190 20

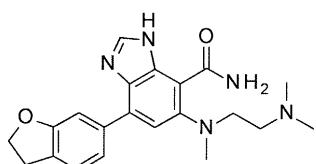
実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物 (124 g) (150 mg、0 . 440 mmol) を、化合物 (190a) (121 mgを、0 . 440 mmol)との反応により変換し、分取TLC (シリカゲル; DCM、10% NH₄OHのMeOH溶液)により精製して、実施例190 (86 mg、0 . 211 mmol、48%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.22 (s, 6H), 2.47 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.63-2.85 (m, 5H), 3.11 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.20 (d, 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.

【0921】

[実施例191 : 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

【0922】

【化202】



【0923】

(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 (191a)

実施例123、ステップ4に記載の手順に従って、6 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン (100 mg、0 . 502 mmol) を変換して、粗化合物 (191a) (124 mg、0 . 502 mmol、100%)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).

【0924】

10

20

30

40

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

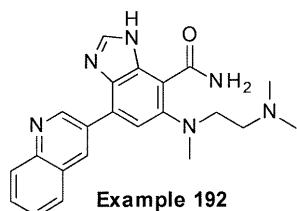
実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(124g)(171mg、0.502mmol)を、化合物(191a)(124mg、0.502mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル;DCMおよび10%NH₄OHのMeOH溶液)により精製して、実施例191(79mg、0.208mmol、41%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 2.21(s, 6H), 2.45(t, J = 6.4Hz, 2H), 2.76(s, 3H), 3.18(t, J = 6.4Hz, 2H), 3.27(t, J = 8.6Hz, 2H), 4.63(td, J = 8.7, 1.3Hz, 2H), 5.71(s, 1H), 7.30-7.40(m, 3H), 7.56(dt, J = 7.5/1.5Hz, 1H), 8.12(d, J = 1.5Hz, 1H), 10.69(s, 1H), 11.49(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 380.

【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】



10

20

30

30

【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 -プロモキノリン(100mg、0.481mmol)を変換して、粗化合物(192a)(123mg、0.481mmol、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】

(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

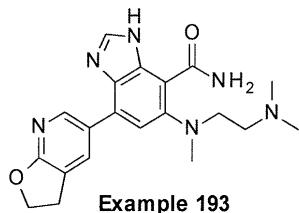
実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物(124g)(164mg、0.481mmol)を、化合物(192a)(123mg、0.481mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル;DCMおよび10%NH₄OHのMeOH溶液)により精製して、実施例192(74mg、0.190mmol、40%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 2.08-2.33(s, 6H), 2.47(t, J = 6.5Hz, 2H), 2.69-2.90(m, 3H), 3.23(t, J = 6.4Hz, 2H), 5.76(s, 1H), 7.51(d, J = 1.9Hz, 1H), 7.60(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.75(t, J = 7.7Hz, 1H), 7.98(d, J = 8.2Hz, 1H), 8.08-8.33(m, 2H), 8.98(s, 1H), 9.44(d, J = 2.4Hz, 1H), 10.72(s, 1H), 11.57(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 389.

【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204】



【0931】

(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 (193a) 10

実施例123、ステップ4に記載された手順に従って、5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロフロ [2 , 3 - b] ピリジン (55.0 mg、0 . 275 mmol) を変換し、粗化合物 (193a) (67.8 mg、0 . 275 mmol、100%)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).

【0932】

(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] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例193

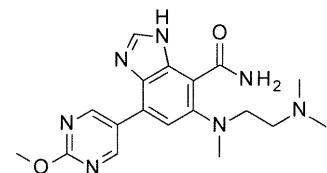
実施例115、ステップ2に記載された手順に従って、化合物 (124g) (93mg、0 . 2745 mmol) を、化合物 (193a) (67.8 mg を、0 . 275 mmol 1)との反応により変換し、分取TLC (シリカゲル; DCMおよびMeOH中10%NH₄OH)により精製して、実施例193 (65mg、0 . 171 mmol、62%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.20 (s, 6H), 2.45 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.65-2.85 (s, 3H), 3.19 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.36 (t, 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.

【0933】

[実施例194 : 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) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【0934】

【化205】



【0935】

実施例115、ステップ2に記載の手順に従って、化合物 (124g) (100mg、0 . 294 mmol) を、(2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) ボロン酸 (45.2 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)で精製して、実施例194 (87mg、0 . 236 mmol、80%)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.

【0936】

10

20

30

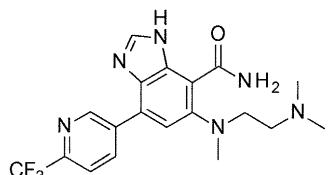
40

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】

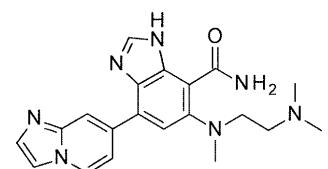
実施例 115、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (124 g) (100 mg、0.294 mmol) を、(6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (56.1 mg、0.294 mmol) との反応により変換し、分取 T L C (シリカゲル; DCM および 10% NH₄OH の MeOH 溶液) により精製して、実施例 195 (66 mg、0.162 mmol、55%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.22 (s, 6H), 2.47 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.21 (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.

【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】

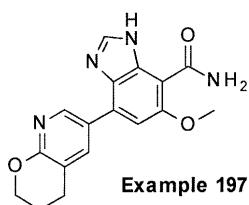
実施例 115、ステップ 2 に記載の手順に従って、化合物 (124 g) (80 mg、0.235 mmol) を、7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン (68.9 mg、0.282 mmol) と反応させて変換し、分取 T L C (シリカゲル; DCM および 10% NH₄OH の MeOH 溶液) により精製して、実施例 196 (41 mg、0.109 mmol、46%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.22 (s, 6H), 2.47 (t, 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.

【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208】



【0944】

(ステップ1) : 2 - アミノ - 4 - (3, 4 - デヒドロ - 2H - 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 (197a) 10
リジン - 6 - イル) - 6 - メトキシ - 3 - ニトロ - ベンズアミド (197a)

実施例 88、ステップ1に記載の手順に従って、化合物 (177a) (130mg、0.39mmol) を、ナトリウムメトキシド (49mg、0.9mmol) 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 (197a) (35mg、0.102mmol、26%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 345.

【0945】

(ステップ2) : 7 - (3, 4 - デヒドロ - 2H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - メトキシ - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 197

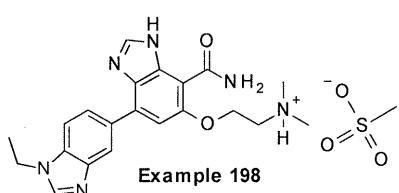
実施例 177、ステップ3に記載された手順に従って、化合物 (197a) (35mg、0.102mmol) を変換して、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 1% NH₃) により精製して、実施例 197 (16mg、0.049mmol、48%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.95-1.99 (m, 2H), 2.89 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.34 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.86 (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.

【0946】

[実施例 198 : 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 1' - エチル - 1H, 1'H - [4, 5'] ビベンズイミダゾリル - 7 - カルボキサミドメタンスルホン酸塩の合成]

【0947】

【化209】



【0948】

(ステップ1) : 2 - アミノ - 4 - ブロモ - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - ニトロ - ベンゾニトリル (198a) 40

実施例 104、ステップ1に記載の手順に従って、化合物 (57b) (2g、7.69mmol) を、N, N - ジメチルエタノールアミン (1mL、9.94mmol) と反応させて変換し、さらに精製することなく、化合物 (198a) (2.3g、6.99mmol、91%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 329/331.

【0949】

(ステップ2) : 7 - ブロモ - 5 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボニトリル (198b)

実施例 19、ステップ4に記載した手順に従って、化合物 (198a) (2.3g、6.99mmol) 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 + 2% アンモニア) により精製して、化合物 (198b) (1.2g、3.88

30

40

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']ビ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']ビ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']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

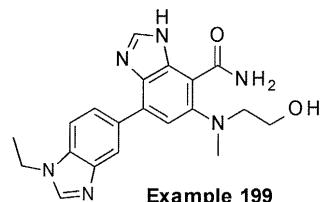
実施例108に記載された手順に従って、化合物(198d)(24mg、0.061mmol)を変換し、さらに精製することなく、実施例198(29mg、0.06mmol、100%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.09 (s, 6H), 3.83-3.86 (m, 2H), 4.71 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.83-4.85 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.7/1.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.7/0.4 Hz, 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']ビベンズイミダゾリル-7-カルボキサミドの合成]

【0954】

【化210】



【0955】

(ステップ1) : メチル2-アミノ-4-ブロモ-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.

【0956】

(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]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキシレート (199b)

実施例19、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(199a) (1.16g, 3.33mmol)を変換し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル; DCM/MeOH = 95/5)によって精製して、化合物(199b) (180mg, 0.55mmol, 16%)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

【0957】

(ステップ3) : 4-(1-エチル-1H-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(199c)

実施例42、ステップ2に記載の手順に従って、化合物(199b) (180mg, 0.55mmol)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(164mg, 0.60mmol)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、化合物(199c) (34mg, 0.094mmol, 17%)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

【0958】

(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]-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19
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(199c) (34mg, 0.094mmol)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199 (11mg, 0.029mmol, 31%)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

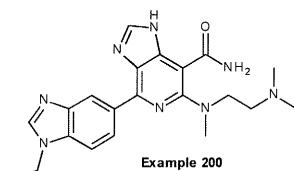
【0959】

[実施例200: 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)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-カルボキサミドの合成]

【0960】

【化211】

40



【0961】

(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(200a)

50

化合物(17a)(3.80g、18.3mmol)を窒素下、室温で酢酸(80mL)中に懸濁させ、NBS(3.58g、2.01mmol)で処理した。懸濁液を60で3時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物をトルエンと共に沸させた。酢酸エチル(200mL)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(200a)(4.85g、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-プロモ-6-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-4-アミン(200b)

ベンジルアルコール(2.38g、2.2mmol)を窒素下、0でトルエン(160mL)に溶解し、NaH(60%油分散液、845mg、2.11mmol)を用いて処理した。30分後、化合物(200a)(4.85g、16.9mmol)を分割して添加し、赤色懸濁液を室温で48時間攪拌した。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(200b)(5.46g、15.2mmol、90%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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-プロモ-6-クロロピリジン-3,4-ジアミン(200c)

化合物(200b)(2.52g、7mmol)および塩化アンモニウム(3.77g、70mmol)を、エタノール(34mL)および水(17mL)の混合物に溶解した。中間物を、20分間60で加熱し、鉄(1.74g、3.08mmol)を添加した。混合物を90で2時間攪拌した。得られた暗色溶液をセライトで濾過し、DCM(200mL)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(200c)(2.27g、6.91mmol、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-プロモ-6-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン(200d)

化合物(200c)(2.26g、6.88mmol)のトリエチルオルトホルメート(7.5mL)および無水酢酸(4mL)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(200d)(1.89g、5.58mmol、81%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1,7-ジカルボキシレート(200e)

化合物(200d)(335mg、0.99mmol)を窒素下、室温でTHF(10mL)に溶解し、-78に冷却した。ブチルリチウム(1.6M、1.36mL、1.18mmol)を5分かけて滴下し、混合物を10分間-78で攪拌した。クロロギ酸メチル(775μL、9.9mmol)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時間攪拌した。反応物に飽和塩化アンモニウム(2mL)を加えて反応を停止した。混合物を酢酸エチル(50mL)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(200e)(124mg、0.33mmol、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]-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-カルボキシレート(200f)

化合物(200e)(360mg、0.96mmol)、N,N',N'-トリメチルエタン-1,2-ジアミン(750μL、5.76mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(370μL、2.22mmol)のジオキサン(13mL)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(80mL)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 8/2)により精製して、黄色油状物として、化合物(200f)(301mg、0.78mmol、82%)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).

【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(200g)

0 窒素下で、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(143μL、0.8mmol)を、化合物(200f)(255mg、0.67mmol)およびトリエチルアミン(187μL、1.34mmol)のTHF(3mL)溶液に添加した。次いで、溶液を室温で2時間攪拌した。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=1/1+1%NEt₃)で精製し、黄色の固体として、粗化合物(200g)(182mg)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(200h)

室温で、粗化合物(200g)(180mg)のメタノール(10mL)溶液を窒素で脱気した。パラジウム触媒(Pd/C 10%、100mg)を添加した。混合物を水素でバージし、室温で15時間攪拌した。懸濁液を濾過し、蒸発させて粗化合物(200h)(146mg)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(200i)

0 で、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(49μL、0.29mmol)をゆっくりと粗化合物(200h)(143mg)および2,6-ルチジン(57μL、0.48mmol)のDCM(2mL)溶液に添加した。混合物を0で2時間攪拌し、DCM(10mL)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(200i)(200mg)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。

【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(200j)

粗化合物(200i)(200mg)、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(72mg)、0.

10

20

30

40

50

264 mmol) および NaHCO₃ (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% NEt₃) 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使用した。

【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)-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-カルボキサミド、実施例200

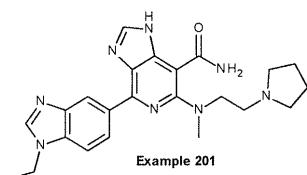
フッ化テトラブチルアンモニウム (THF中1M、1mL、1mmol) および粗化合物 (200 j) (77 mg) のTHF (1mL) 溶液を60℃で2時間攪拌した。混合物を室温へと冷却し、スチール容器に移した。そしてメタノール (10 mL) で希釈し、水酸化アンモニウム (30%、5mL) で処理した。混合物を15時間70℃で攪拌し、次いで濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー (H₂O / メタノール = 1/0 → 0/1) により精製し、油状物として、実施例200 (8 mg、0.02 mmol、3%、後半5ステップの収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 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 ([M+H]⁺) 407. MS m/z ([M-H]⁻) 405.

【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]-1H-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】



【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]-1H-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% NEt₃) 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, DMSO-d₆) δ 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).

【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

10

20

30

40

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(98μL、0.55mmol)を、化合物(201a)(190mg、0.46mmol)およびトリエチルアミン(128μL、0.92mmol)のTHF(3mL)溶液に、窒素下で添加した。次いで、溶液を室温で2時間搅拌した。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)(120mg)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)(116mg)のメタノール(8mL)溶液を窒素で脱气した。パラジウム触媒(Pd/C、10%、80mg)を添加した。混合物を水素でページし、室温で15時間搅拌した。懸濁液を濾過し、蒸発させ、粗化合物(201c)(95mg)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(31μL、0.18mmol)を、ゆっくりと粗化合物(201c)(92mg)および2,6-ルチジン(36μL、0.3mmol)のDCM(1.5mL)溶液に添加した。混合物を0で2時間搅拌し、DCM(10mL)で希釈した。溶液をブラインドで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)(170mg)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)(170mg)、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(45mg、0.165mmol)、およびNaHCO₃(38mg、0.45mmol)の、THF(1.5mL)および水(100μL)の混合溶液を、窒素で脱气した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(35mg、0.03mmol)を加え、混合物を2時間85で搅拌し、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)(52mg)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、700μL、0.7mmol)および粗化合物(201e)(52mg)のTHF(1mL)溶液を60で2時間搅拌した。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(8mL)で希釈し、水酸化アンモニウム(30%、4mL)で処理した。混合物を15時間70で搅拌し、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(5mg、0.011mmol、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.

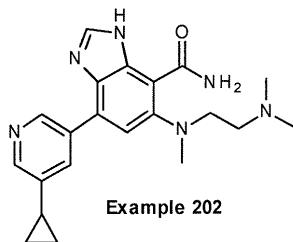
【0980】

[実施例202：4-(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)-1H-ベンズ[*d*]イミダゾール-7-カルボキサミドの合成]

【0981】

【化213】

10



【0982】

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) (100 mg、0.294 mmol)を、(5-シクロプロピルピリジン-3-イル)ボロン酸(57.5 mg、0.35 mmol)との反応により変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / 10% NH₄OHメタノール = 9/1)により精製して、実施例202(25 mg、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.

20

【0983】

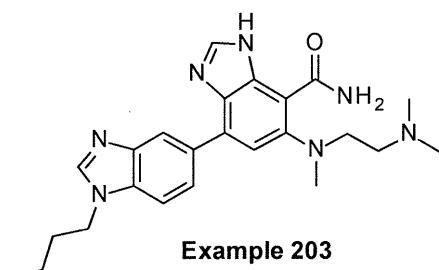
[実施例203：7-(1-ブチルベンズイミダゾール-5-イル)-5-[(2-(ジメチルアミノ)エチル)-メチル-アミノ]-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミドの合成]

30

【0984】

【化214】

40



【0985】

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) (100 mg、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(290 mg、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; DCM / メタノール = 9/1 8/2 + 1% NEt₃)により精製して、実施例203(223 mg、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),

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.

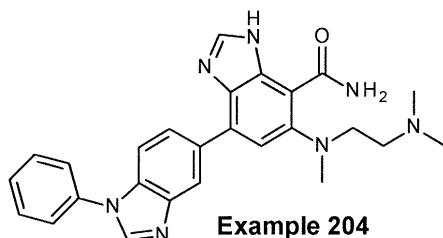
【0986】

[実施例 204 : 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) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【0987】

【化215】

10



【0988】

(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 (204a)

実施例 123、ステップ4に記載した手順に従って、5 - ブロモ - 1 - フェニル - 1H - ベンズイミダゾール (950 mg、3.45 mmol) を変換して、褐色の油状物として化合物 (204a) (223 mg、0.54 mmol、55%)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.

【0989】

(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) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 204

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) (170 mg、0.5 mmol) を変換し、分取 T L C (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 204 (11.5 mg、0.025 mmol、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.

【0990】

[実施例 205 : 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] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド]

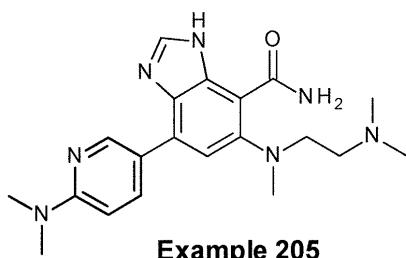
【0991】

20

30

40

【化216】



Example 205

【0992】

10

実施例115、ステップ2に記載した手順に従って、化合物(124g)(50mg、0.15mmol)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(30mg、0.17mmol)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+2%アンモニア)で精製して、実施例205(14.2mg、0.037mmol、25%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 2.27(s, 6H), 2.51(t, J=6.4Hz, 2H), 2.80(s, 3H), 3.19(s, 6H), 3.24(t, J=6.4Hz, 2H), 5.88(d, J=4.1Hz, 1H), 6.70(dd, J=8.9/0.9Hz, 1H), 7.36(d, J=1.0Hz, 1H), 8.15(d, J=1.0Hz, 1H), 8.42(bs, 1H), 8.77(dd, J=2.5/0.9Hz, 1H), 10.62(d, J=4.6Hz, 1H), 11.60(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 382.

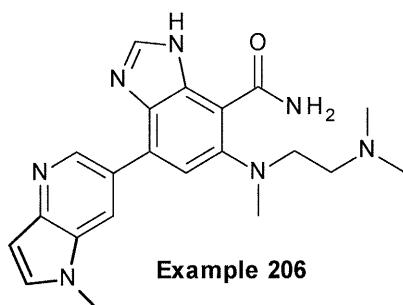
20

【0993】

[実施例206: 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-カルボキサミドの合成]

【0994】

【化217】



Example 206

30

【0995】

(ステップ1): 6-ブロモ-1-メチル-ピロロ[3,2-b]ピリジン(206a) 6-ブロモ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン(250mg、1.27mmol)を、冷却した水素化ナトリウム(鉱油中60%、52mg、1.02mmol)のDMF(1.5mL)溶液にゆっくりと加えた。反応生成物を0で30分間攪拌し、ヨウ化メチル(80μL、1.02mmol)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TLC(シリカゲル;DCM/酢酸エチル=50/50)で精製し、化合物(206a)(250mg、1.18mmol、93%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 3.82(s, 3H), 6.58(dd, J=3.2/0.9Hz, 1H), 7.67(d, J=3.2Hz, 1H), 8.24(dd, J=2.1/0.9Hz, 1H), 8.39(d, J=2.0Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 212.

40

【0996】

(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) ピロ口 [3 , 2 - b] ピリジン (206 b)

実施例 123、ステップ 4 に記載した手順に従って、化合物 (206 a) (250 mg 、 1.18 mmol) を変換し、褐色の油状物として化合物 (206 b) (250 mg) 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 - メチルピロ口 [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、実施例 206

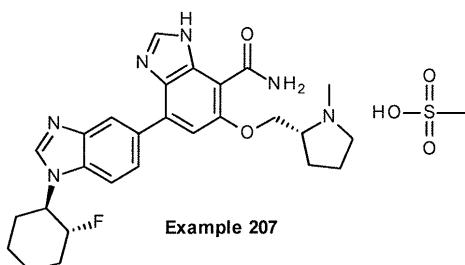
実施例 115、ステップ 2 に記載された手順に従って、化合物 (124 g) (371 mg 、 1.09 mmol) を、粗化合物 (206 b) (250 mg) との反応により変換し、分取 TLC (シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 5 % アンモニア) で精製して、実施例 206 (9.4 mg 、 0.024 mmol 、 2.2 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.28 (s, 6H), 2.53 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.28 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.95 (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.

【 0998 】

[実施例 207 : 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) - 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]

【 0999 】

【 化 218 】



【 1000 】

(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] ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 6 - [[(2 R) - 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 (207 a)

実施例 104、ステップ 1 に記載した手順に従って、化合物 (170 a) (1.5 g 、 3.61 mmol) を、 [(2 R) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メタノール (1.18 g 、 10.2 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 / MeOH = 95 / 5 9 / 1) で精製して、化合物 (207 a) (1.41 g 、 2.76 mmol 、 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.

【 1001 】

(ステップ 2) : 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) - 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 (207 b)

10

20

30

40

50

化合物(207a)(1.41g、2.76mmol)のエタノール(20mL)溶液を窒素でバージした。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バール)で攪拌した。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(400MHz, DMSO-d₆) δ 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=4.1/9.8Hz, 1H), 4.48(dd, J=2.9/9.8Hz, 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=8.6Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 8.13(dd, J=1.3/8.6Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.53(d, J=1.3Hz, 1H), 12.34(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 491. MS m/z ([M-H]⁻) 489.

【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-[[1-(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

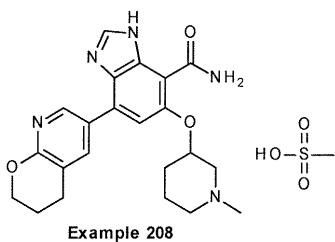
化合物(207b)(827mg、1.68mmol)のDCM(2mL)およびメタノール(10mL)溶液を、メタンスルホン酸(H₂O中0.1N、16.8mL、1.68mmol)溶液に加えた。中間物をDCMおよびMeOHを除去するために濃縮し、凍結乾燥して、白色の粉末として実施例207(920mg、1.57mmol、93%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.43-1.59(m, 2H), 1.62-1.74(m, 1H), 1.78-1.90(m, 2H), 1.92-2.03(m, 2H), 2.04-2.16(m, 3H), 2.21-2.30(m, 2H), 2.31(s, 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】



【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

10

20

30

40

50

製して、化合物(208a)(129mg、0.30mmol、60%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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 = 3.3/1.2 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)(129mg、0.30mmol)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)(80mg、0.20mmol、65%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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スルホン酸塩、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)(80mg、0.20mmol)を変換し、実施例208(97mg、0.19mmol、98%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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.

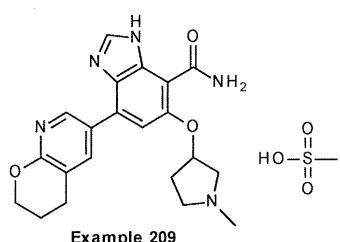
30

【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スルホン酸塩の合成]

【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)(166mg、0.5mmol)を、1-メチル-3-ピロリジノール(0.11mL、1mmol)

50

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) で精製して、化合物 (2 0 9 a) (1 6 6 m g、0 . 4 0 1 m m o l、8 0 %) 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 (2 0 9 b)

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 (2 0 9 a) (1 6 4 m g、0 . 4 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、化合物 (2 0 9 b) (5 9 m g、0 . 1 5 m m o l、3 8 %) 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 (2 0 9 b) (5 9 m g、0 . 1 5 m m o l) を変換し、実施例 2 0 9 (6 5 m g、0 . 1 3 m m o l、8 9 %) 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.

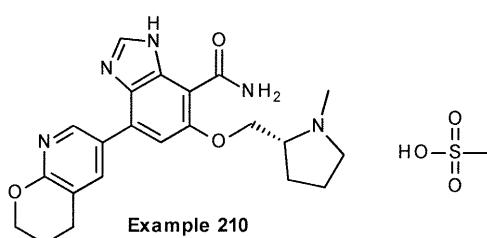
30

【1 0 1 4】

[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 (2 1 0 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、N - メチル - D - プロリノール (1 . 0 7 m L、9 m m o l) との反応により変換し、酢酸エチル中で粉碎して、化合物 (2 1 0 a) (1 . 4 7 4 g、3 . 4 5 m m o l、7 7 %) 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) (1.474 g, 3.45 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(210b) (309 mg, 0.76 mmol, 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

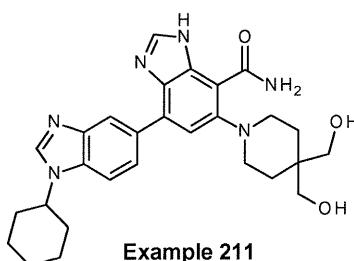
実施例207、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(211b) (158 mg, 0.39 mmol)を変換し、実施例210 (190 mg, 0.38 mmol, 97%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 2.08-2.21 (m, 4H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.45-2.51 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 3.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.82 (dt, J = 11.9/6.2 Hz, 1H), 4.00-4.06 (m, 1H), 4.45-4.50 (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 - シクロヘキシリ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 - シクロヘキシリ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) (155 mg, 50)

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-シクロヘキシリ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

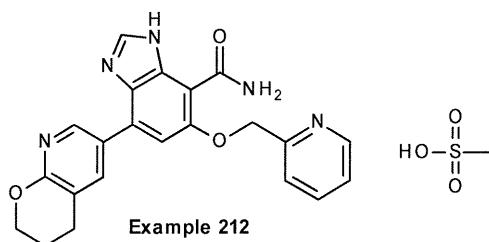
実施例177、ステップ3に記載の手順に従って、化合物(211a)(168 mg、0.32 mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール=8/2+1%アンモニア)で精製して、実施例211(42 mg、0.083 mmol、26%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.39-1.49 (m, 1H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 5H), 1.96-2.05 (m, 4H), 2.24 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.12 (bs, 4H), 3.63 (bs, 4H), 4.40-4.50 (m, 1H), 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.

【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]

【1025】

【化223】



【1026】

(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.

【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)

10

20

30

40

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.

【1028】

(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 212

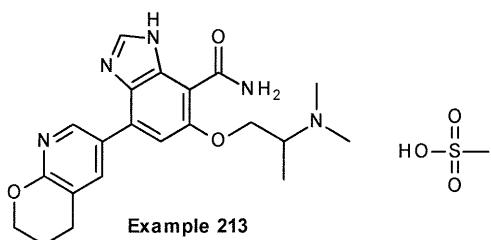
実施例 207、ステップ3に記載した手順に従って、化合物 (212b) (33.1 mg、0.08 mmol) を変換し、実施例 212 (39.7 mg、0.079 mmol、99%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.99-2.03 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.92 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89-8.01 (m, 2H), 8.11-8.16 (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.

【1029】

[実施例 213 : 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]

【1030】

【化224】



【1031】

(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 (213a)

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、ジメチルアミノ - 1 - プロパノール (103 mg、1 mmol) と反応させて変換し、分取 T L C (シリカゲル; DCM / メタノール = 95 / 5) によつて精製して、化合物 (213a) (90 mg、0.21 mmol、44%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.89-2.02 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 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.

【1032】

(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 (213b)

実施例 19、ステップ4に記載した手順に従って、化合物 (213a) (90 mg、0.21 mmol) を変換し、分取 T L C (シリカゲル; DCM / メタノール = 80 / 20 + 2% アンモニア) により精製して、化合物 (213b) (10.1 mg、0.025 mmol、12%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 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.

10

20

40

50

$]$ ⁺) 396.

【1033】

(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) 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213

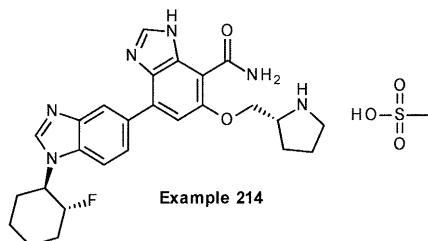
実施例207、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(213b)(10.1mg、0.025mmol)を変換し、実施例213(8.9mg、0.018mmol、72%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.84 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.88-2.93 (m, 6H), 3.98 (bs, 1H), 4.32-4.41 (m, 2H), 4.54 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 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.

【1034】

[実施例214 : 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) - 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]

【1035】

【化225】



【1036】

(ステップ1) : t_{er}t - ブチル(2R) - 2 - [(3 - アミノ - 2 - カルバモイル - 5 - [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] - 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(214a)

実施例104、ステップ1に記載した手順に従って、化合物(170a)(300mg、0.722mmol)を、t_{er}t - ブチル(2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート(435mg、2.17mmol)と反応させて変換し、クロマトグラフィー(シリカゲル; AcOE 定組成(isochratic))により精製して、化合物(214a)(420mg、0.7mmol、97%)を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 597.

【1037】

(ステップ2) : t_{er}t - ブチル(2R) - 2 - [(4 - カルバモイル - 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] - 3H - 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(214b)

実施例177、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(214a)(420mg、0.7mmol)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、化合物(214b)(220mg、0.38mmol、54%)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.

【1038】

10

20

30

40

50

(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 (214c)

実施例62、ステップ2に記載した手順に従って、化合物(214c)(220mg、0.38mmol)を変換し、さらに精製することなく化合物(214c)(70mg、0.147mmol、39%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.47-1.59 (m, 3H), 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, 1H), 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.

【1039】

(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214

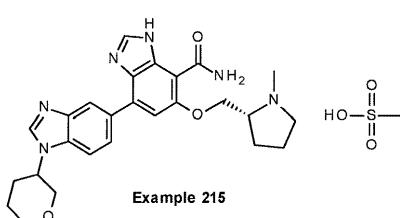
実施例207、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(214c)(10.1mg、0.025mmol)を変換し、白色粉末として、実施例214(81mg、0.141mmol、96%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.44-1.58 (m, 2H), 1.62-2.21 (m, 9H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.24 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.00-4.11 (m, 1H), 4.46 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.55-4.67 (m, 2H), 4.94-5.13 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.72-7.81 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 1.3/8.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.86 (bs, 2H), 12.39 (s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 477. MS m/z ([M-H]⁻) 475.

【1040】

[実施例215 : 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]

【1041】

【化226】



【1042】

(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 (215a)

実施例115、ステップ2に記載した手順に従って、化合物(160c)(2g、7.2mmol)を、化合物(123d)(2.6g、7.92mmol)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 / アセトン = 1 / 1 0 / 1)で精製して、化合物(215a)(2g、5mmol、70%)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 (dd, 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.

【1043】

(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 (215b)

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碎して、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.

【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)-3H-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碎して、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.

【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)-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 215

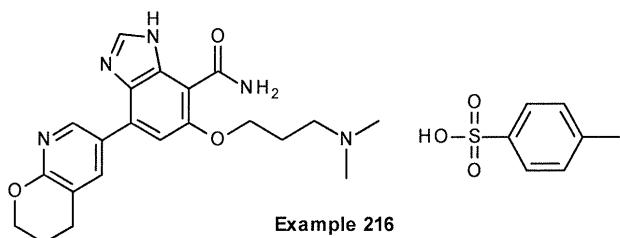
化合物 (215c) (370 mg、0.78 mmol) の水 (5 mL) 懸濁液に、メタンスルホン酸溶液 (H₂O 中 0.1 N、7.8 mL、0.78 mmol) を加えた。中間物を凍結し、凍結乾燥して、白色の粉末として実施例 215 (425 mg、0.745 mmol、95%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.72-1.82 (m, 2H), 1.91-2.03 (m, 2H), 2.06-2.16 (m, 1H), 2.19-2.25 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.31-2.36 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.13-3.24 (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】

[実施例 216 : 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)プロポキシ]-3H-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227】



【1048】

(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 (216a) 10

実施例104、ステップ1に記載した手順に従って、化合物(177a)(83mg、0.25mmol)を、3 - デミチルアミノ - 1 - プロパノール(90μL、0.75mmol)との反応によって変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM / メタノール = 80 / 20 + 1%アンモニア)により精製して、化合物(216a)(20mg、0.048mmol、19%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 2.07(m, 4H), 2.28(s, 6H), 2.53(t, J=6.5Hz, 2H), 2.85(t, J=6.5Hz, 2H), 4.27(t, J=6.0Hz, 2H), 4.38-4.45(m, 2H), 5.87(s, 1H), 6.15(s, 1H), 7.30(d, J=2.3Hz, 1H), 8.01-8.10(m, 3H), 8.20(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 416. 20

【1049】

(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216

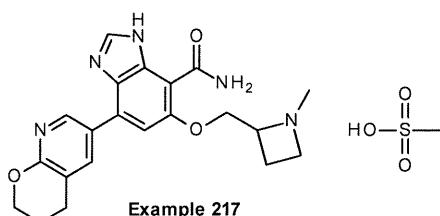
化合物(216a)(42mg、0.10mmol)のメタノール(2mL)溶液を、水素でバージした。Pd / C触媒10%(10mg)を次いで添加し、反応物を一晩水素雰囲気下(1バール)で攪拌した。中間物を濾過し、メタノール(3mL)で希釈し、次いでトリエチルオルトホルムート(1mL)および触媒量の4 - メチルベンゼンスルホン酸を添加した。混合物を110℃に加熱した。3時間後、中間物を濃縮し、粗生成物を分取TLC(シリカゲル；DCM / メタノール = 90 / 10 + 2%アンモニア)により2回精製し、実施例216(6.4mg、0.011mmol、11%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 2.09(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.54(m, 2H), 2.89-3.05(m, 8H), 3.32(m, 2H), 4.44(m, 4H), 6.12(s, 1H), 7.03(d, J=5.3Hz, 1H), 7.21(d, J=7.7Hz, 2H), 7.80(d, J=7.7Hz, 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

【1050】

[実施例217 : 7 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラノ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [(1 - メチルアセチジン - 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]

【1051】

【化228】



【1052】

(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 - メチルアセチジン - 2 - イル) メトキシ] - 3 - ニト

口 - 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-d₆) 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 】

(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) 混合溶液を水素でバージした。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) で攪拌した。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.

【 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

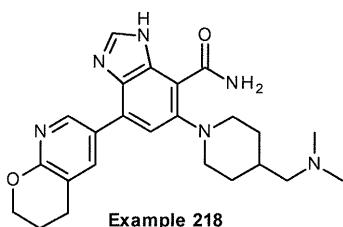
実施例 2 0 7、ステップ 3 に記載した手順に従って、化合物 (2 1 7 b) (1 4 m g 、 0 . 0 3 5 m m o l) を変換し、実施例 2 1 7 (1 7 . 9 m g 、 0 . 0 3 m m o l 、 8 6 %) を得た。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.98-2.02 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.37-2.50 (m, 2H), 2.78-2.98 (m, 5H), 3.89 (bs, 1H), 4.08 (bs, 1H), 4.30-4.41 (m, 2H), 4.56-4.85 (m, 3H), 7.31 (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]

【 1 0 5 6 】

【 化 2 2 9 】



10

20

30

40

50

【1057】

(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 - [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 (218a)

実施例29、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(177a) (323mg、0.75mmol)を、N, N - ヒメチル - 1 - ピペリジン - 4 - イルメタンアミン(128mg、0.90mmol)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 + 1% アンモニア)によって精製して、化合物(218a) (90mg、0.19mmol、21%)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.

【1058】

(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 - [4 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジル] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例218

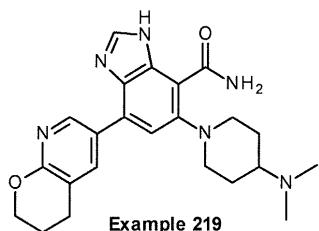
化合物(218a) (90mg、0.19mmol)のメタノール(2mL)溶液を、水素でバージした。Pd / C触媒10% (20mg)を次いで添加し、反応物を一晩水素雰囲気下(1バール)で攪拌した。中間物を濾過し、メタノール(2mL)で希釈し、次いでオルトギ酸トリエチル(2mL)および触媒量のAPTSを添加した。混合物を2時間110℃で加熱した。中間物を濃縮し、粗生成物を分取TLC(シリカゲル; DCM / MeOH = 90 / 10 + 2% アンモニア)で精製して、実施例218 (23.8mg、0.055mmol、28%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.48-1.55 (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.

【1059】

[実施例219 : 7 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - 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] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【1060】

【化230】



【1061】

(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 - [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピペリジル] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (219a)

実施例29、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(177a) (233mg、0.7mmol)を、4 - ヒメチルアミノピペリジン(108mg、0.84mmol)との反応により変換し、化合物(219a) (258mg、0.59mmol、84%)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.

10

20

30

40

50

【1062】

(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 - [4 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピペリジル] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成、実施例219

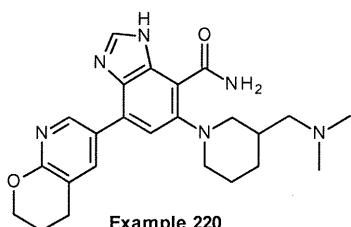
実施例218、ステップ2に記載した手順に従って、化合物(219a)(258mg、0.59mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 1% NH₃)により精製して、実施例219(62mg、0.15mmol、26%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 1.70-1.85(m, 2H), 2.05(dt, J = 10.9/5.1Hz, 2H), 2.15(d, J = 12.7Hz, 2H), 2.44(s, 6H), 2.90-3.02(m, 5H), 3.25-3.32(m, 2H), 4.36-4.42(m, 2H), 6.09(d, J = 5.5Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.29(d, J = 2.3Hz, 1H), 8.52(d, J = 2.4Hz, 1H), 10.35(d, J = 5.4Hz, 1H), 11.60(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 421. MS m/z ([M-H]⁻) 419.

【1063】

[実施例220 : 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)メチル] - 1 - ピペリジル] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【1064】

【化231】



20

【1065】

(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 - [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(220a)

実施例29、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(177a)(200mg、0.60mmol)を、N, N - デミチル - 1 - (3 - ピペリジル)メタンアミン(103mg、0.72mmol)と反応させて変換し、化合物(220a)(228mg、0.50mmol、84%)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(400MHz, DMSO-d₆) 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 = 5.2Hz, 3H), 4.31(t, J = 5.1Hz, 2H), 6.19(s, 1H), 6.81(s, 2H), 7.44(d, J = 2.5Hz, 1H), 7.79-7.91(m, 3H). MS m/z ([M+H]⁺) 455.

【1066】

(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)メチル] - 1 - ピペリジル] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例220

実施例216、ステップ2に記載した手順に従って、化合物(220a)(228mg、0.50mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 2% NH₃)により精製して、実施例220(42.1mg、0.09mmol、19%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 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 = 10.8Hz, 2H), 2.83-2.92(m, 1H), 2.97(t, J = 6.4Hz, 2H), 3.15-3.25(m, 1H), 3.30-3.40(m, 1H), 4.37-4.49(m, 2H), 6.09(d, J = 5.7Hz, 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 = 5.7Hz, 1H), 11.66(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 435. MS m/z ([M-H]⁻) 433.

40

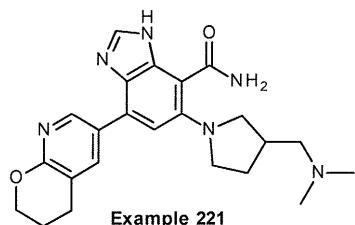
50

【1067】

[実施例221] : 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)メチル] ピロリジン - 1 - イル] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【1068】

【化232】



10

【1069】

(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 - [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 (221a)

実施例29、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(177a)(200mg、0.60mmol)を、N,N-ジメチル-1-ピロリジン-3-イル-メタンアミン(92mg、0.72mmol)との反応により変換し、化合物(221a)(250mg、0.56mmol、94%)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

【1070】

(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)メチル] 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221

30

実施例218、ステップ2に記載した手順に従って、化合物(221a)(250mg、0.56mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / MeOH = 90 / 10 + 2%アンモニア)により精製して、実施例221(8.6mg、0.02mmol、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.

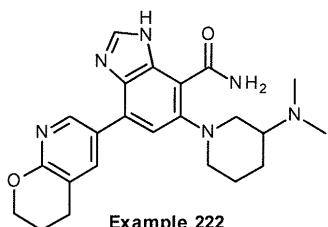
40

【1071】

[実施例222] : 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) - 1 - ピペリジル] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミドの合成]

【1072】

【化233】



【1073】

(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 - [3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ピペリジル] - 3 - ニトロ - ベンズアミド (223a) 10

実施例29、ステップ3に記載された手順に従って、化合物(177a)(233mg、0.7mmol)を、3 - ジメチルアミノピペリジン(135mg、1.05mmol)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)により精製して、化合物(222a)(224mg、0.51mmol、73%)を得た。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 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

【1074】

(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) - 1 - ピペリジル] - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例222

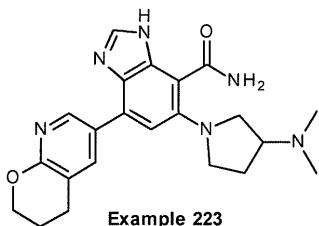
実施例218、ステップ2に記載した手順に従って、化合物(222a)(224mg、0.51mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM / メタノール = 9 / 1 + 1%アンモニア)により精製して、実施例222(69mg、0.16mmol、32%)を得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.51-1.77 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 4H), 2.40 (s, 6H), 2.54-2.73 (m, 1H), 2.87-2.92 (m, 4H), 3.03 (bs, 1H), 3.34 (m, 1H), 4.32-4.43 (m, 2H), 6.25 (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]⁺) 421. 30
 1. MS m/z ([M-H]⁻) 419.

【1075】

[実施例223 : 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 - カルボキサミドの合成]

【1076】

【化234】



【1077】

(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 - [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 (223a)

実施例29、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(177a)(233mg、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) δ 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

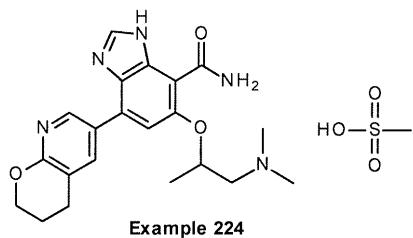
実施例218、ステップ2に記載した手順に従って、化合物(223a)(249 mg、0.58 mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル；DCM/メタノール = 9/1 + 1%アンモニア)で精製して、実施例223(69 mg、0.16 mmol、32%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.00-2.08 (m, 3H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.90-2.97 (m, 3H), 3.25-3.40 (m, 4H), 4.37-4.45 (m, 2H), 5.80 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 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】

[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】



【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) δ 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.

【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 +

10

20

30

40

50

2 % アンモニア)により精製して、化合物(224b)(14mg、0.035mmol、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 - 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)(14mg、0.035mmol)を変換し、さらに精製することなく実施例224(12.6mg、0.025mmol、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.

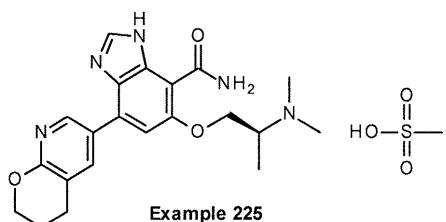
【1084】

[実施例225 : 7 - (3, 4 -ジヒドロ - 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 - 2H - 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)(200mg、0.6mmol)を、(2S) - 2 - (ジメチルアミノ) プロパン - 1 - オール(150μL、1.2mmol)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)(130mg、0.31mmol、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 - 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(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)(130mg、0.31mmol)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)(35mg、0.09mmol)

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

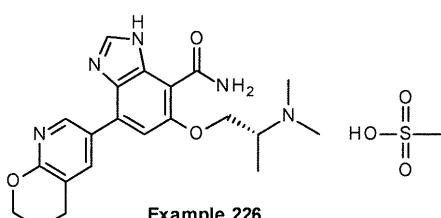
実施例207、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(225b) (35 mg、0.09 mmol)を変換し、さらに精製することなく実施例225 (35 mg、0.07 mmol、89%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.96-2.09 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.83-2.95 (m, 8H), 3.97-4.04 (m, 1H), 4.35-4.38 (m, 2H), 4.52-4.59 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.85 (bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 396. MS m/z ([M-H]⁻) 394.

【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】

【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)

実施例104、ステップ1に記載した手順に従って、化合物(177a) (233 mg、0.7 mmol)を、(2R)-2-(ジメチルアミノ)プロパン-1-オール(145 mg、1.4 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=95/5)で精製して、化合物(226a) (167 mg、0.402 mmol、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)

実施例218、ステップ2に記載した手順に従って、化合物(226a) (167 mg、0.402 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、化合物(226b) (54 mg、0.14 mmol、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】

10

20

30

40

50

(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)-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)(52mg、0.131mmol)を変換し、さらに精製することなく、実施例226(64mg、0.130mmol、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.

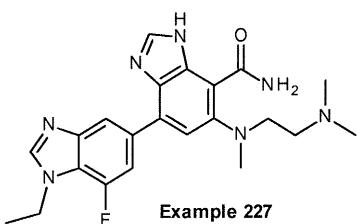
10

【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)-3H-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)(234mg、0.69mmol)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)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(200mg、0.69mmol)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(161mg、0.38mmol、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.

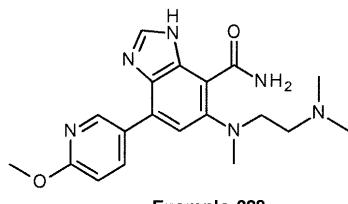
30

【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)-3H-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)(276mg、0.81mmol)を、6-メトキシ-3-ピリジニルボロン酸(124mg、0.81mmol)

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(104mg、0.28mmol、35%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) 2.25(s, 6H), 2.52(t, J=7.0Hz, 2H), 2.81(d, J=3.1Hz, 3H), 3.28(t, J=7.0Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 6.93(d, J=8.9Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.24(d, J=5.8Hz, 1H), 8.71(d, J=2.4Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 369. MS m/z ([M-H]⁻) 367.

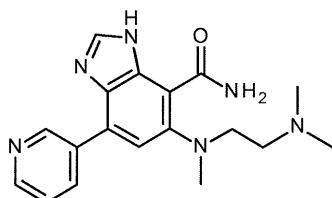
【1100】

[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)-3H-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(124g)(276mg、0.81mmol)を、3-ピリジニルボロン酸(100mg、0.81mmol)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(91mg、0.27mmol、33%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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=8.0/4.9Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.39(d, J=8.0Hz, 1H), 8.60(dd, J=4.9/1.6Hz, 1H), 9.10(bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 339. MS m/z ([M-H]⁻) 337.

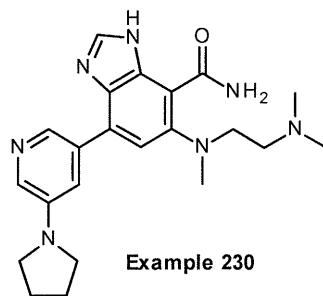
【1103】

[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)-3H-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(124g)(177mg、0.52mmol)を、5-ピロリジノピリジン-3-ボロン酸(100mg、0.52mmol)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(135mg、0.33mmol、64%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 2.04-2.09(m, 4H), 2.27(s, 6H), 2.52(t, J=6.4Hz, 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.

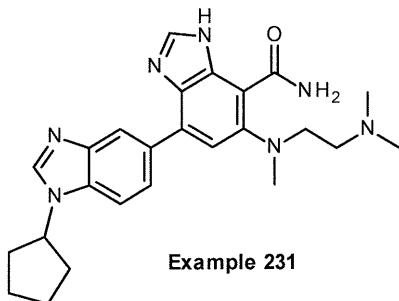
【1106】

[実施例 231 : 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]

【1107】

【化242】

10



【1108】

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 (231a) シクロペンチルアミン (1.35 mL、13.6 mmol)、次いで K₂CO₃ (3.8 g、27.3 mmol) 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、13.6 mmol) の DMF (30 mL) 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 EtOAc 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 (231a) (2.74 g、9.6 mmol、71%)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

【1109】

(ステップ2) : 4 - ブロモ - N1 - シクロペンチル - ベンゼン - 1 , 2 - ディアミン (231b)

実施例 123、ステップ2に記載した手順に従って、化合物 (231a) (2.74 g、9.6 mmol) を変換し、褐色の油状物として化合物 (231b) (2.6 g、10.2 mmol、100%)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.

【1110】

(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 (231c)

実施例 125、ステップ3に記載した手順に従って、化合物 (231b) (2.6 g、10.2 mmol) を変換し、クロマトグラフィー (シリカゲル; AcOEt / 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 (231c) (1.91 g、7.21 mmol、71%)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

【1111】

(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 (231d)

実施例 123、ステップ4に記載した手順に従って、化合物 (231c) (1.29 g

50

、 5.1 mmol)を変換し、ヘキサン中で粉碎し、オフホワイトの固体として、化合物(231d)(140mg、 0.45 mmol 、13%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 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

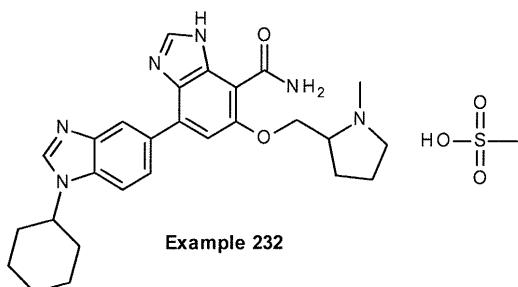
実施例115、ステップ2に記載した手順に従って、化合物(124g)(153mg、 0.45 mmol)を、化合物(231d)(140mg、 0.45 mmol)との反応により変換し、クロマトグラフィー(シリカゲル; DCM/メタノール = 8/2 + 1% アンモニア)で精製して、黄色の油状固体として、実施例231(98mg、 0.22 mmol 、49%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.74-1.80(m, 2H), 1.85-1.92(m, 2H), 1.97-2.08(m, 2H), 2.18-2.26(m, 8H), 2.45-2.50(m, 2H), 2.74(s, 3H), 3.17-3.22(m, 2H), 4.73(q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 1H), 5.83(bs, 1H), 7.38(s, 1H), 7.52(d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.95(s, 1H), 8.05-8.15(m, 2H), 8.17(d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H), 10.58(bs, 1H), 11.54(bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 446. MS m/z ([M-H]⁻) 444.

【1113】

[実施例232 : 7-(1-シクロヘキシリルベンズイミダゾール-5-イル)-5-[2-(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]

【1114】

【化243】



【1115】

(ステップ1) : 2-アミノ-4-(1-シクロヘキシリルベンズイミダゾール-5-イル)-6-[2-(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)(600mg、 1.5 mmol)を、N-メチルプロリノール(313mg、 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)(620mg、 1.26 mmol 、83%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 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, $J = 8.4/1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.33-7.38(m, 1H), 7.74(dd, $J = 1.7/0.6\text{ Hz}$, 1H), 7.88(d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 2H), 7.96(s, 1H), 8.70(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 473.

【1116】

(ステップ2) : 7-(1-シクロヘキシリルベンズイミダゾール-5-イル)-5-[2-(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)(620mg、 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、酢酸エチル中で粉碎して、ライトブラウン/オレンジ色の固体とし

10

20

30

40

50

て、化合物(232b)(328mg、0.69mmol、55%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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.

【1117】

(ステップ3)：7-(1-シクロヘキシリ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、実施例232

10

実施例207、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(232b)(308mg、0.65mmol)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232(320mg、0.56mmol、86%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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.

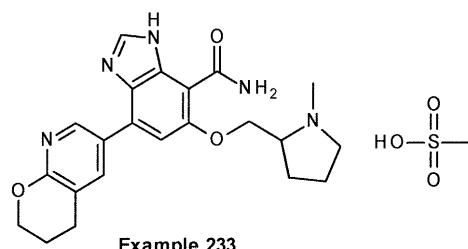
【1118】

[実施例233：7-(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の合成]

20

【1119】

【化244】



30

【1120】

(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-2-イル)メトキシ]-3-ニトロ-ベンズアミド(233a)

実施例104、ステップ1に記載した手順に従って、化合物(177a)(550mg、1.66mmol)を、N-メチルプロリノール(400mg、3.48mmol)との反応により変換し、化合物(233a)(900mg、2.1mmol、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。¹H NMR(400MHz, 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

【1121】

(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(233b)

実施例170、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(233a)(900mg、2.1mmol)を変換し、クロマトグラフィー(シリカゲル；DCM / メタノール=

50

8.5 / 1.5 + 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) (300 mg, 0.74 mmol, 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 10

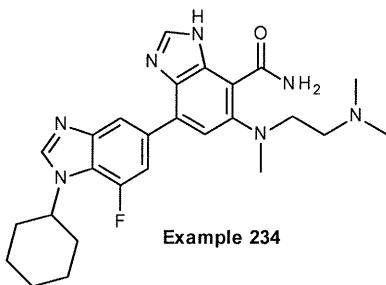
実施例 215、ステップ4に記載した手順に従って、化合物 (233b) (176 mg, 0.433 mmol) を変換し、さらに精製することなく実施例 233 (204 mg, 0.405 mmol, 80%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.89-2.03 (m, 4H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 4H), 2.89 (m, 2H), 2.98 (t, J = 4.4 Hz, 3H), 3.14-3.25 (m, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 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 - シクロヘキシリル - 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 - シクロヘキシリル - 2 - フルオロ - 6 - ニトロ - アニリン (234a)

シクロヘキシリルアミン (2.75 ml, 24 mmol) 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 (3.0 g, 12 mmol) の DMF (20 ml) 溶液中に加えた。混合物を室温で 3 時間、次いで一晩 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) (3.0 g, 9.46 mmol, 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 2 - シクロヘキシリル - 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) (3.0 g, 9.46 mmol) を変換し、褐色の油状物として、化合物 (234b) (2.3 g, 8

10

20

30

40

50

. 0 mmol、85%を得た。MS m/z ([M+H]⁺) 288.

【1127】

(ステップ3) : 5-ブロモ-1-シクロヘキシリ-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、8.0mmol)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、6.7mmol、84%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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.

【1128】

(ステップ4) : 1-シクロヘキシリ-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、3.37mmol)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、1.98mmol、59%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 Hz, 1H), 8.07 (s, 2H). MS m/z ([M+H]⁺) 345.

【1129】

(ステップ5) : 7-(1-シクロヘキシリ-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

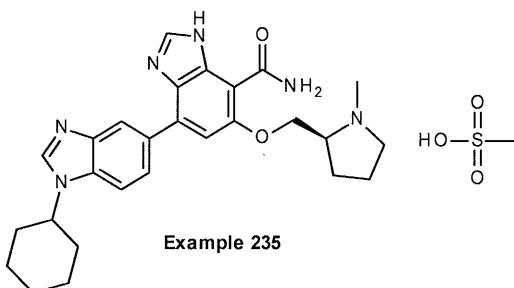
実施例115、ステップ2に記載した手順に従って、化合物(124g)(198mg、0.58mmol)を、化合物(234d)(200mg、0.58mmol)との反応により変換し、分取TLC(DCM/メタノール=9/1+1%アンモニア)で精製して、白色固体として実施例234(28mg、0.058mmol、10%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.29-1.45 (m, 1H), 1.51-1.63 (m, 2H), 1.78-2.04 (m, 5H), 2.25-2.30 (m, 8H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.32-3.38 (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.

【1130】

[実施例235 : 7-(1-シクロヘキシリ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】



【1132】

(ステップ1) : 2-アミノ-4-(1-シクロヘキシリ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)

40

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

【1133】

10

(ステップ 2) : 7 - (1 - シクロヘキシリ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 (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

【1134】

(ステップ 3) : 7 - (1 - シクロヘキシリ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、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

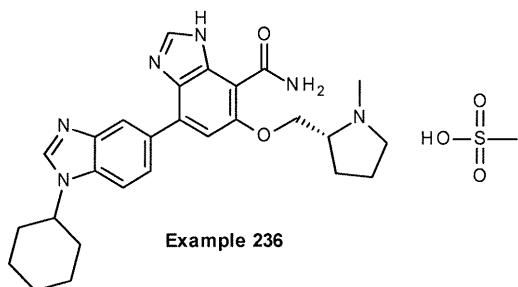
【1135】

[実施例 236 : 7 - (1 - シクロヘキシリ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の合成]

40

【1136】

【化247】



10

【1137】

(ステップ1) : 2 - アミノ - 4 - (1 - シクロヘキシリベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - [[(2R) - 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 (236a)

実施例104、ステップ1に記載した手順に従って、化合物(160d)(600mg、1.5mmol)を、(R) - N - メチルピロリノール(313mg、2.7mmol)と反応させて変換し、橙色固体として化合物(236a)(740mg、1.5mmol、100%)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.

【1138】

(ステップ2) : 7 - (1 - シクロヘキシリ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 (236b)

実施例170、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(236a)(740mg、1.5mmol)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で再結晶化し、ベージュ色の固体として化合物(236b)(181mg、0.38mmol、25%)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.

【1139】

(ステップ3) : 7 - (1 - シクロヘキシリ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236

実施例207、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(236b)(163mg、0.34mmol)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236(178mg、0.31mmol、91%)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.

【1140】

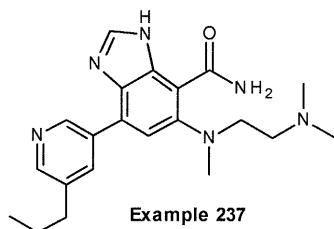
[実施例237 : 5 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル - メチル - アミノ] - 7 - (5 -

50

プロピル - 3 - ピリジル) - 3H - 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 】



Example 237

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 (237a)

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 - (n - プロピル) ピリジン (500 mg 、 2.5 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 (237a) (165 mg 、 0.67 mmol 、 27%) 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) - 3H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド、実施例 237

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) (227 mg 、 0.67 mmol) を、化合物 (237a) (165 mg 、 0.67 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 = 9 / 1 + 1 % アンモニア) による精製後、白色固体として、実施例 237 (67 mg 、 0.18 mmol 、 26%) 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.

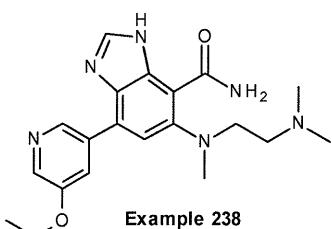
30

【 1 1 4 4 】

[実施例 238 : 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) - 3H - 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 】



Example 238

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 (238a)

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 - エトキシピリジン (500 mg 、 2.5 mmol) を変換し、ヘキサン中で粉碎して、褐色の固体として

50

、化合物(238a)(320mg、1.29mmol、51%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 1.33(s, 12H), 1.39-1.46(m, 3H), 4.09-4.13(m, 2H), 7.58(d, J = 3.3Hz, 1H), 8.28(t, J = 3.3Hz, 1H), 8.46(d, J = 3.6Hz, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 250.

【1147】

(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)-3H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド、実施例238

実施例115、ステップ2に記載した手順に従って、化合物(124g)(290mg、0.90mmol)を、化合物(238a)(305mg、1.2mmol)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/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238(65mg、0.17mmol、19%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 1.48(t, J = 7.0Hz, 3H), 2.26(s, 6H), 2.52(t, J = 6.5Hz, 2H), 2.81(s, 3H), 3.25(t, J = 6.5Hz, 2H), 4.21(q, J = 7.0Hz, 2H), 6.17(s, 1H), 7.40(s, 1H), 8.03(dd, J = 2.8/1.8Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.32(d, J = 2.8Hz, 1H), 8.66(d, J = 1.9Hz, 1H), 10.63(s, 1H), 11.74(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 383. MS m/z ([M-H]⁻) 381.

10

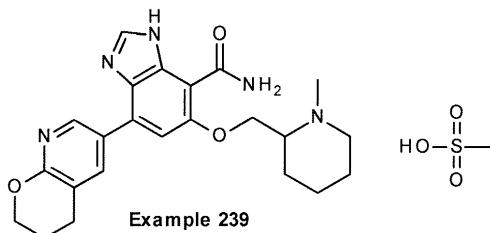
【1148】

[実施例239: 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の合成]

20

【1149】

【化250】



30

【1150】

(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-2-ピペリジル)メトキシ]-3-ニトロ-ベンズアミド(239a)

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、2-メチル-2-ピペリジンメタノール(0.13mL、1mmol)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)によって精製して、化合物(239a)(190mg、0.43mmol、86%)を得た。¹H NMR(400MHz, 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 = 10.4/2.6Hz, 1H), 4.26-4.36(m, 3H), 6.36(s, 1H), 7.42(s, 2H), 7.52(d, J = 2.5Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.93(d, J = 2.5Hz, 1H), 8.41(s, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 442.

40

【1151】

(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-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(239b)

実施例19、ステップ4に記載した手順に従って、化合物(239a)(190mg、0.43mmol)を変換し、分取TLC(シリカゲル; DCM/メタノール = 80/2

50

0)により2回精製して、化合物(239b)(30mg、0.071mmol、16%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.35(m, 1H), 1.50(d, J = 12.7Hz, 1H), 1.61(d, J = 12.6Hz, 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 = 2.4Hz, 1H), 8.57(s, 1H), 8.86(d, J = 2.4Hz, 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

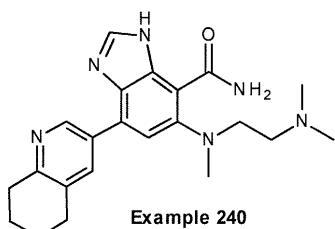
実施例207、ステップ3に記載した手順に従って、化合物(239b)(30mg、0.071mmol)を変換し、さらに精製することなく実施例239(15.3mg、0.029mmol、41%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 1.45-1.90(m, 4H), 1.96-2.10(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.74(s, 3H), 2.90(m, 6H), 3.15-3.22(m, 1H), 3.48-3.65(m, 1H), 4.34-4.48(m, 2H), 4.75(m, 1H), 7.04(s, 1H), 7.16(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.89(bs, 1H), 7.96(s, 1H), 8.38(bs, 1H), 8.73(b, 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】



Example 240

【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-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(250mg、1.18mmol)を変換し、化合物(240a)(250mg、>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(124g)(340mg、1.10mmol)を、化合物(240a)(250mg、1.18mmol)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(18.11mg、0.046mmol、5%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 1.79-1.89(m, 2H), 1.89-1.97(m, 2H), 2.21(s, 6H), 2.46(t, J = 6.3Hz, 2H), 2.77(s, 3H), 2.89(t, J = 6.3Hz, 2H), 2.98(t, J = 6.4Hz, 2H), 3.20(t, J = 6.3Hz, 2H), 5.99(bs, 1H), 7.33(s, 1H), 8.12(d, J = 2.2Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.80(d, J = 2.2Hz, 1H), 10.66(bs, 1H), 11.66(bs, 1H). MS m/z ([M+H]⁺) 393. MS m/z ([M-H]⁻) 391.

【1157】

[本発明の化合物に関する薬学の研究]

本発明の化合物が D₁tA 酵素に与える影響を、インヴィトロでの D₁tA 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 D₁tA を発現させ、それを精製した。D₁tA 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 D₁tA 分析を使用して評価した：

D₁tA 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、カールスバード (CA)) に導入した。大腸菌を好気性条件下、37 度成長させた。細菌培地の OD₆₀₀ が 0.5 に達した時イソプロピル - ベータ - 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 D₁tA 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 D₁tA 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 度保管した。

【1158】

D₁tA 酵素に対する抑制剤の結合能は、インヴィトロでの D₁tA 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ブレートに加えた : DMSO または DMSO に溶解した抑制剤 (3 μL)、および D₁tA 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 の中の基質混合物 (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、D₁tA [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 (アルドリッヒ) (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。

【1159】

発光信号 (クエンチング) に干渉する化合物については、D₁tA 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。

【1160】

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*) (SA113)、エンテロコッカス・フェカリス(*Enterococcus faecalis*) (ATCC29212)、エンテロコッカス・フェシウム(*Enterococcus faecium*) ((VRE)SF090703)およびストレプトコッカス・アガラクティエ(*Streptococcus agalactiae*) (NEM316)。

【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(75μL)。

【1162】

細菌はトリプシン作用のソイアガー(TSA)上で一晩成長した。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=Hintonプロス(c a - M H B)の10mL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(T H Y E)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、5e5 c f u / mLに最終的に薄められ、37でインキュベートのために化合物を含む各ウェル(1.425mL)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、10030分で、0.5mLのMES(0.1M、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、0.25mLのMES(0.1M、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、0.5mLの穏やかなアルカリ性バッファー(TRIS、0.2M、pH 8.5)+200μM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100μL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(0.2M、pH 8.5)+Triton X 100(200μM)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(50μL)、検出用混合液(40μL)[FAD(5μM)、HRP(1u/mL)、5μM Ampex Red(最終濃度)]。背景信号をこの時点で読み、続いて0.15u/mLのDAAO(10μL)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544nm、蛍光590nm)。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、1mLのH₂SO₄(0.9M)/(0.16M)HClO₄中で2.5時間インキュベートされた。滴定は、最終容積200μL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(100μL)、6mMモリブデン酸アンモニウム(50μL)および0.12mMマラカイトグリーン+0.06%Tween 20(50μL)。20分後、620nm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

l 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 抑制剂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

10

【表1】

実施例	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>S. Agalactiae</i>
	DltA IC ₅₀ (μM)	DltA IC ₅₀ (μM)	DltA IC ₅₀ (μM)	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. faecalis</i> DltA IC ₅₀ (μM)	<i>E. faecium</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) EPO-Internal, CHEM ABS Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category ^a	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. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Hoepfner, Wolfgang		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2015/053857

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 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
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	4 C 0 8 6
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, T J, 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, R 0, 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, H N, 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 アタマニュク・ドミトロ

フランス国, エフ - 7 7 5 0 0 シエル, リュ ドウ 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 シャンティイユイ, 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 ドウ 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 ポムリ ジョディ, コンヴェナン クルムンギ

(72)発明者 オリヴェラ・クリスティル

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 ローブル 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H a lである。

【選択図】なし