

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5826773号
(P5826773)

(45) 発行日 平成27年12月2日 (2015. 12. 2)

(24) 登録日 平成27年10月23日 (2015. 10. 23)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 249/12 (2006. 01)

C O 7 D 249/12 5 0 6

C O 7 D 401/06 (2006. 01)

C O 7 D 249/12 5 0 7

C O 7 D 403/06 (2006. 01)

C O 7 D 401/06

C O 7 D 409/06 (2006. 01)

C O 7 D 403/06

C O 7 D 409/14 (2006. 01)

C O 7 D 409/06

請求項の数 12 (全 179 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-554345 (P2012-554345)
 (86) (22) 出願日 平成23年2月25日 (2011. 2. 25)
 (65) 公表番号 特表2013-520470 (P2013-520470A)
 (43) 公表日 平成25年6月6日 (2013. 6. 6)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/052781
 (87) 国際公開番号 W02011/104322
 (87) 国際公開日 平成23年9月1日 (2011. 9. 1)
 審査請求日 平成26年1月27日 (2014. 1. 27)
 (31) 優先権主張番号 102010009631.8
 (32) 優先日 平成22年2月27日 (2010. 2. 27)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 512137348
 バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
 Bayer Intellectual Property GmbH
 ドイツ40789モンハイム・アム・ライン、アルフレート・ノーベル・シュトラッセ10番
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

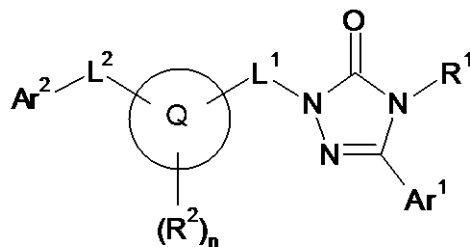
(54) 【発明の名称】 ビスアリアル-結合アリアルトリアゾロン及びその用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



(I)

〔式中、

R¹は、フッ素、トリフルオロメチル、オキソ、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、(C₃-C₆)-シクロアルキル及びフェニルからなる群から選択される同一又は異なる基でモノないしトリ置換されていてもよい(C₁-C₆)-アルキルを表し、ここで(C₃-C₆)-シクロアルキルは、フッ素、メチル、トリフルオロメチル、エチル及びヒドロキシルからなる群から選択される同一又は異なる基で2回まで置換されていてもよく、フェニルは、フッ素、塩素、シアノ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エ

トキシカルボニル及びアミノカルボニルからなる群から選択される同一又は異なる基で2回まで置換されていてもよく、

又は

(C₂-C₆)-アルケニルを表すか、

又は

フッ素、メチル、トリフルオロメチル、エチル及びヒドロキシルからなる群から選択される同一又は異なる基でモノ又はジ置換されていてもよい(C₃-C₆)-シクロアルキルを表し、Ar¹は、フェニル又はチエニルを表し、それぞれフッ素、塩素、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメトキシ及びエトキシからなる群から選択される同一又は異なる基でモノまたはジ置換されていてもよく、

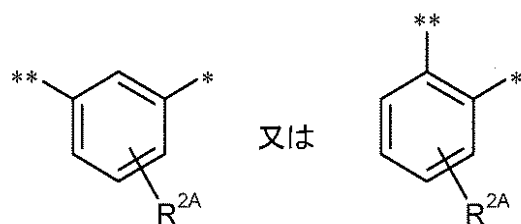
10

L¹は、-CH₂-又は-SO₂-を表し、

Qは、N、O及びSからなる群からなる3つまでの環ヘテロ原子を有する5員ヘテロアリアル環、又は2つまでの環窒素原子を有する6員ヘテロアリアル環を表すか、または

Qは、式

【化2】



20

で示される、置換されていてもよいフェニルを表し、

ここで

*は、L¹基との結合点を表し、

**は、L²基との結合点を表し、

R^{2A}は、水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、カルバモイルオキシメチル、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル又はtert-ブチルアミノカルボニルを表し、

30

R²は、フッ素、塩素、臭素、(C₁-C₄)-アルキル、(C₃-C₆)-シクロアルキル、フェニル、(C₁-C₄)-アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、(C₁-C₄)-アルコキシカルボニル、アミノカルボニル及びモノ-(C₁-C₄)-アルキルアミノカルボニルからなる群から選択される置換基を表し、ここで、この部分の(C₁-C₄)-アルキル置換基は、ヒドロキシル、(C₁-C₄)-アルコキシ、カルバモイルオキシ、ヒドロキシカルボニル、(C₁-C₄)-アルコキシカルボニル又はアミノカルボニルによって、又は3回までフッ素によって置換されていてもよく、この部分のフェニル置換基は、フッ素、塩素、メチル又はトリフルオロメチルで置換されていてもよく、

nは、0又は1の数字を表し、

40

L²は、結合又は式-(CR^{3A}R^{3B})_p-を表し、ここで

R^{3A}は、水素又はメチルを表し、

R^{3B}は、水素、(C₁-C₄)-アルキル、ヒドロキシカルボニル、(C₁-C₄)-アルコキシカルボニル又はアミノカルボニルを表し、ここで(C₁-C₄)-アルキルは、ヒドロキシル又はカルバモイルオキシで置換されていてもよく、

pは、1又は2の数字を表し、ここで

-CR^{3A}R^{3B}-基が2回現れる場合には、それぞれのR^{3A}及びR^{3B}は、それぞれ同一であっても異なってもよく、

Ar²は、フッ素、塩素、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁-C₄)-アルキル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ及びエトキシからなる群か

50

ら選択される同一又は異なる基でモノ又はジ置換されていてもよいフェニルを表す。]の化合物又はその塩、溶媒和物又は塩の溶媒和物。

【請求項2】

R^1 が、フッ素、トリフルオロメチル、オキソ、ヒドロキシル及びフェニルからなる群から選択される同一又は異なる基でモノ又はジ置換されていてもよい(C_1 - C_4)-アルキルを表し、ここで、この部分のフェニルはフッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ヒドロキシカルボニル及びメトキシカルボニルからなる群から選択される基で置換されていてもよく、

又は

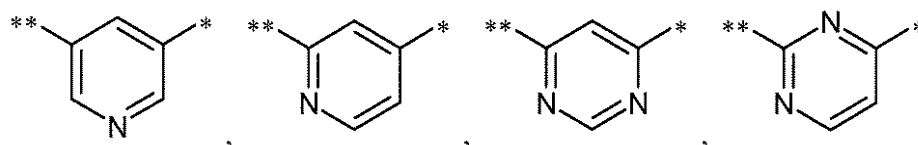
アリル又はシクロプロピルを表し、

Ar^1 が、フェニル又はチエニルを表し、それぞれフッ素及び塩素からなる群から選択される基で置換されていてもよく、

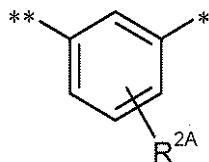
L^1 が、 $-CH_2-$ を表し、

Qが、式

【化3】

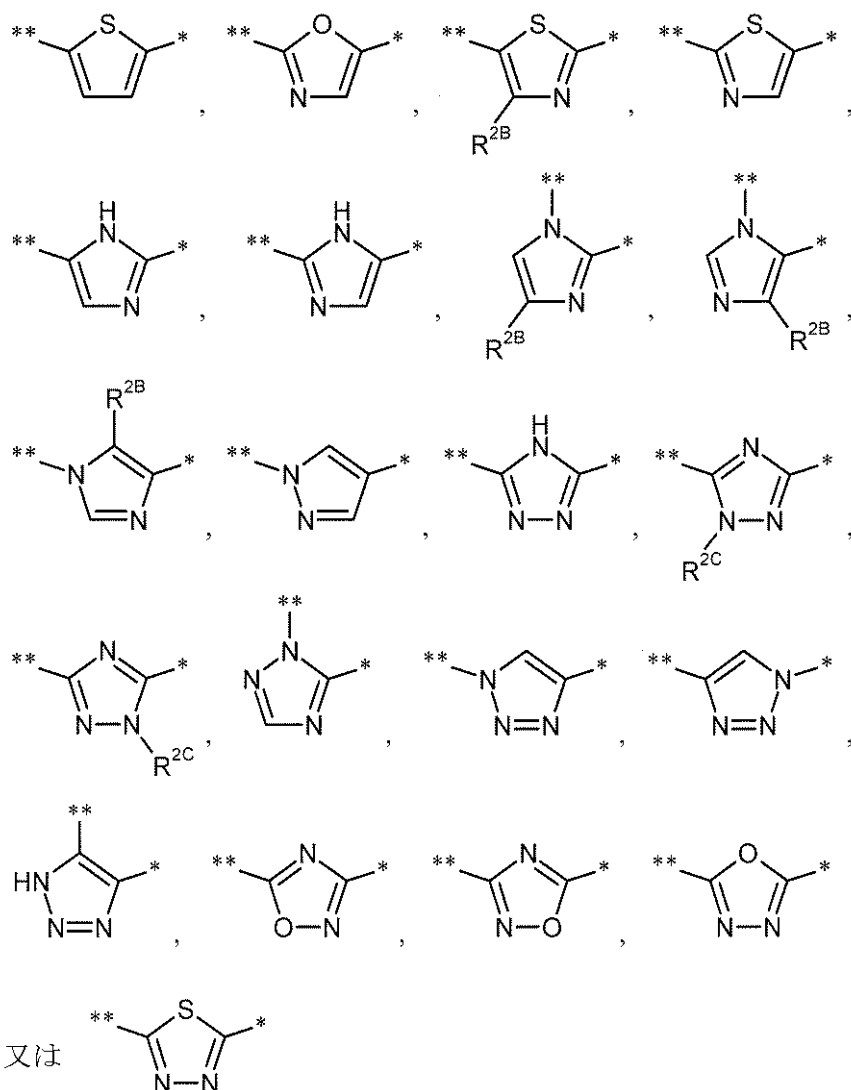


又は



で示されるピリジル環、ピリミジニル環又は置換されていてもよいフェニル環、又は、式

【化 4】



で示される、置換されていてもよい5員ヘテロアリアル環を表し、
ここで、

*が、 L^1 との結合点を表し、

**が、 L^2 との結合点を表し、

R^{2A} が、水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、カルバモイルオキシメチル、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル又はtert-ブチルアミノカルボニルを表し、

R^{2B} が、水素、メチル又はトリフルオロメチルを表し、

R^{2C} が、水素又はヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル又はアミノカルボニルで置換されていてもよいメチルを表し、

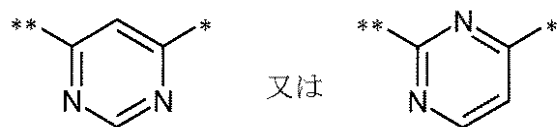
L^2 が、結合又は $-CH_2-$ 基を表し、

Ar^2 が、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びトリフルオロメトキシからなる群から選択される同一又は異なる基でモノ又はジ置換されたフェニルを表す、請求項1に記載の式(I)の化合物又はその塩、溶媒和物又は塩の溶媒和物。

【請求項3】

R^1 が、フッ素、トリフルオロメチル及びヒドロキシルからなる群から選択される同一又は異なる基でモノ又はジ置換されていてもよい (C_1-C_4) -アルキル、又はシクロプロピルを表し、

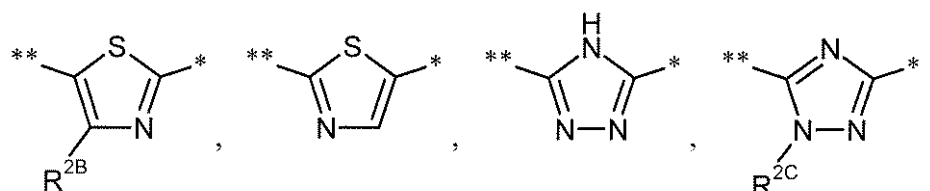
Ar¹が、p-クロロフェニルを表し、
 L¹が、-CH₂-を表し、
 Qが、式
 【化5】



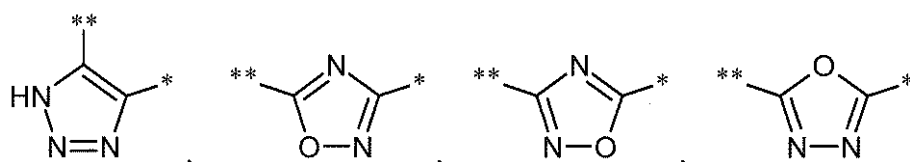
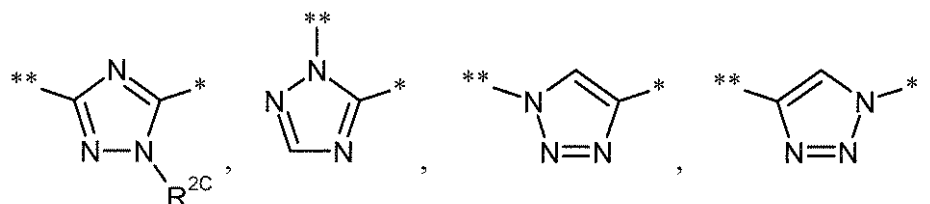
10

で示されるピリミジニル環又は
 式

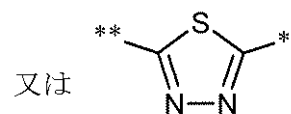
【化6】



20



30



で示される、置換されていてもよい5員ヘテロアリアル環を表し、
 ここで

*が、L¹との結合点を表し、

**が、L²との結合点を表し、

R^{2B}が、水素、メチル又はトリフルオロメチルを表し、

R^{2C}が、水素又はヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル又はアミノカルボニルによ
 り置換されていてもよいメチルを表し、

40

L²が、結合又は-CH₂-基を表し、

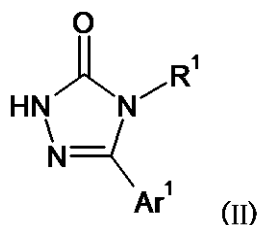
Ar²が、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びトリフルオロメトキシ
 シからなる群から選択される同一又は異なる基でモノ又はジ置換されていてもよいフェニ
 ルを表す、

請求項1又は2に記載の式(I)の化合物又はその塩、溶媒和物又は塩の溶媒和物。

【請求項4】

式(II)

【化 7】

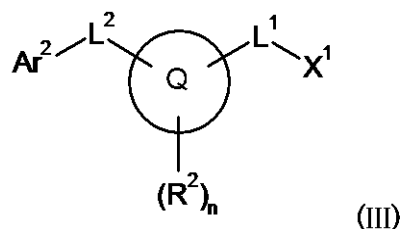


(式中、Ar¹及びR¹は、請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載した意味である)

の5-アリール-1,2,4-トリアゾロン誘導体を塩基の存在下、

式(III)

【化 8】



(式中、Ar²、L¹、L²、Q、R²及びnは、請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載した意味であり、

X¹は、塩素、臭素、ヨウ素、メシレート及びトシレートからなる群から選択される脱離基である)

の化合物と反応させて式(I)の化合物を得て、

生成した式(I)の化合物を、場合によりそれらのエナンチオマー及び/又はジアステレオマー及び/又は適切な(i)溶媒及び/又は(ii)塩基又は酸によりそれらの溶媒和物、塩及び/又はその塩の溶媒和物に変換する

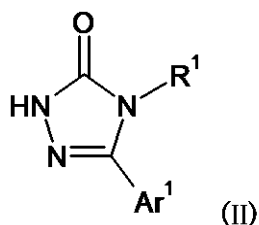
ことにより特徴付けられる、請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載の式(I)の化合物の製造方法。

【請求項 5】

式(I)において、L²が結合を表し、Ar²基が環Qの炭素原子に結合する場合に、

式(II)

【化 7】

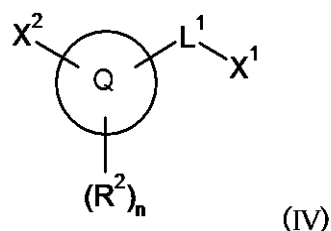


(式中、Ar¹及びR¹は、請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載した意味である)

の5-アリール-1,2,4-トリアゾロン誘導体を塩基の存在下、

式(IV)

【化 9】



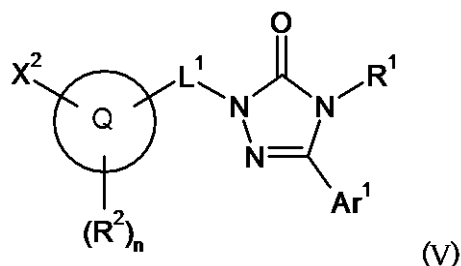
(式中、L¹、Q、R²及びnは、請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載した意味であり、

X^1 は、塩素、臭素、ヨウ素、メシレート及びトシレートからなる群から選択される脱離基であり、

X^2 は、塩素、臭素、ヨウ素、メシレート及びトシレートからなる群から選択される脱離基であり、ここで、これは環Qの炭素原子に結合している)

の化合物と反応させ、式(V)

【化10】

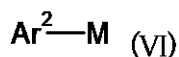


10

(式中、 Ar^1 、 L^1 、Q、 R^1 、 R^2 、 X^2 及びnは、上述の意味である)

で示される中間体を得て、続いてこれを遷移金属触媒存在下、式(VI)

【化11】



(式中、 Ar^2 は、請求項1ないし3のいずれかに記載した意味であり、

20

Mは、式- $B(OR^4)_2$ 、-MgHal、-ZnHal又は-Sn(R^5)₃基を表し、ここで

Halは、ハロゲンを表し、

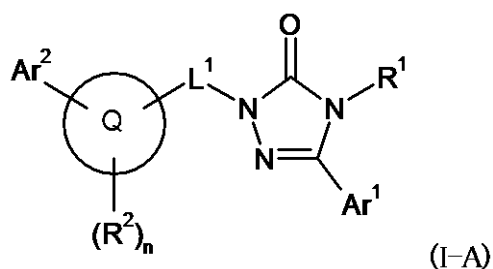
R^4 は、水素又は(C_1-C_4)-アルキル、又は基 R^4 はいずれも互いに結合し、-(CH_2)₂、-(CH_2)₃、-C(CH_3)₂-C(CH_3)₂-又は- CH_2 -C(CH_3)₂- CH_2 -架橋を形成し、

R^5 は、(C_1-C_4)-アルキルを表す)

の化合物とカップリングさせて、

式(I-A)

【化12】



30

(式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 L^1 、Q、 R^1 、 R^2 及びnは上述の意味である)

の化合物を得て、

生成した式(I-A)の化合物を、場合によりそれらのエナンチオマー及び/又はジアステレオマー及び/又は適切な(i)溶媒及び/又は(ii)塩基又は酸によりそれらの溶媒和物、塩及び/又はその塩の溶媒和物に変換する

40

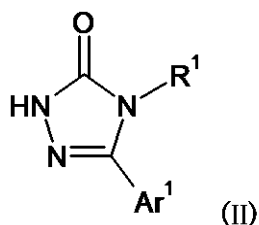
ことにより特徴付けられる、請求項1ないし3のいずれかに記載の式(I)の化合物の製造方法。

【請求項6】

式(I)の L^2 が、請求項1ないし3のいずれかに定義した-($CR^{3A}R^{3B}$)_p-を表し、環Qの窒素原子と結合する場合には、

式(II)

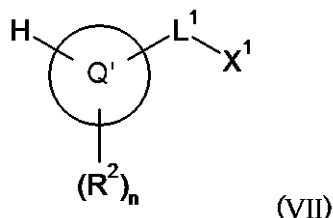
【化 7】



(式中、Ar¹及びR¹は、請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載した意味である)
 の5-アリール-1,2,4-トリアゾロン誘導体を塩基の存在下、
 式(VII)

10

【化 1 3】

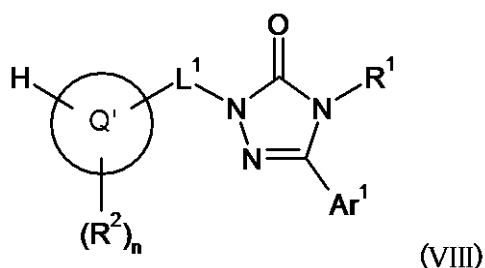


(式中、L¹、R²及びnは、請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載した意味であり、
 Q' は、Qについて請求項 1 ないし 3 のいずれかに定義した5員ヘテロアリール環であり、
 示した水素原子に結合する三価の窒素環原子を有するものを表し、
 X¹は、塩素、臭素、ヨウ素、メシレート及びトシレートからなる群から選択される脱離基
 を示す)

20

の化合物と反応させ、式(VIII)

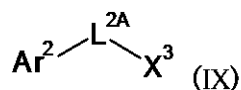
【化 1 4】



30

(式中、Ar¹、L¹、Q'、R¹、R²及びnは、上述の意味である)
 の中間体を生成し、続いてこれを、塩基の存在下、式(IX)

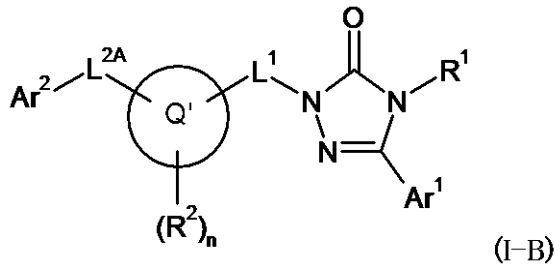
【化 1 5】



(式中、Ar²は、請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載した意味であり、
 L^{2A}は、請求項 1 ないし 3 のいずれかに定義した-(CR^{3A}R^{3B})_p-基を表し、
 X³は、塩素、臭素、ヨウ素、メシレート及びトシレートからなる群から選択される脱離基
 である)
 の化合物でN-アルキル化して、
 式(I-B)

40

【化 1 6】



(式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 L^1 、 L^{2A} 、 Q' 、 R^1 、 R^2 及び n は、上述の意味である)

10

の化合物を得て、

生成した式(I-B)の化合物を、場合によりそれらのエナンチオマー及び/又はジアステレオマー及び/又は適切な(i)溶媒及び/又は(ii)塩基又は酸によりそれらの溶媒和物、塩及び/又はその塩の溶媒和物に変換する

ことにより特徴付けられる、請求項1ないし3のいずれかに記載の式(I)の化合物の製造方法。

【請求項7】

疾患の処置及び/又は予防のための請求項1ないし3のいずれかに記載の式(I)の化合物。

【請求項8】

20

急性及び慢性心不全、循環血液量増加型及び正常血液量型低ナトリウム血症、肝硬変、腹水、浮腫及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)の処置及び/又は予防方法に使用するための請求項1ないし3のいずれかに記載の式(I)の化合物。

【請求項9】

急性及び慢性心不全、循環血液量増加型及び正常血液量型低ナトリウム血症、肝硬変、腹水、浮腫及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)の処置及び/又は予防用医薬を製造するための請求項1ないし3のいずれかに記載の式(I)の化合物の使用。

【請求項10】

請求項1ないし3のいずれかに定義される式(I)の化合物を1種以上の不活性、非毒性、薬学的に適切な補助剤と共に含む医薬。

30

【請求項11】

さらに利尿薬、アンジオテンシンAIIアンタゴニスト、ACE阻害剤、 β 受容体ブロッカー、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、有機硝酸薬、NO供与体及び陽性変力効果物質からなる群からなる活性物質の1つ以上と組合せた、請求項1ないし3のいずれかに記載の式(I)の化合物を含む医薬。

【請求項12】

急性及び慢性心不全、循環血液量増加型及び正常血液量型低ナトリウム血症、肝硬変、腹水、浮腫及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)の処置及び/又は予防のための請求項10又は11に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なビスアリール-結合5-アリール-1,2,4-トリアゾロン誘導体、それらの製造方法、疾患の処置及び/又は予防のためのそれらの単独又は組合せでの使用、及び疾患の処置及び/又は予防、より具体的には心血管疾患の処置及び/又は予防のための医薬の製造のための使用に関する。

【背景技術】

【0002】

人体における体液量は、様々な生理学的制御メカニズムに支配されるが、その目的は体液量を一定に保つことである(容積恒常性)。その過程においては、適切なセンサー(圧受

50

容器及び浸透圧受容器)によって、血管系を満たす容量及びまた血漿の浸透圧が連続的に記録される。これらのセンサーが脳における関連する中枢に供給する情報が、体液及び神経シグナルの手段により飲む行動を制御し、腎臓を介する体液分泌を制御する。ペプチドホルモンであるバソプレシンは、ここでは最も重要である [Schrier R.W., Abraham, W.T., New Engl. J. Med. 341, 577-585(1999)]。

【0003】

バソプレシンは、第3脳室壁(視床下部)の視索上核及び室傍核の特殊な内分泌ニューロンで生産され、そこから神経伝達に従い下垂体の後葉(神経性下垂体)へと伝達される。ここでは、該ホルモンが刺激により血流に放出される。例えば急性の出血、多量の発汗、長期の口渴又は下痢の結果としての容量の喪失が、該ホルモンの放出を増強する刺激となる。逆に、例えば、増加した液体の摂取の結果として血管内容量が増加すると、バソプレシンの分泌は阻害される。

10

【0004】

バソプレシンはV1a、V1b及びV2受容体として分類され、Gタンパク質共役受容体ファミリーに属する、3つの受容体に結合することによって、主として作用を発現する。V1a受容体は、主として血管平滑筋系の細胞上に局在する。それらの活性化により血管収縮が起こり、結果として末梢抵抗及び血圧を上昇させる。またこれとは別に、V1a受容体は肝臓においても検出される。V1b受容体(V3受容体とも呼ばれる)は中枢神経系において検出される。副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)と合わせて、バソプレシンは、V1b受容体を介する副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の基底の及びストレス誘発性の分泌を制御する。V2受容体は腎臓における遠位尿細管上皮及び集合管の上皮に局在する。それらの活性化によりこれらの上皮細胞が水を透過させる。この現象は、アクアポリン(特別な水のチャネル)の上皮細胞の管腔膜への結合による。

20

【0005】

腎臓における尿中の水の再吸収におけるバソプレシンの重要性は、例えば下垂体損傷による、ホルモンの欠乏により引き起こされる尿崩症の臨床像から明らかになってきている。この臨床像を有する患者は、ホルモン補充をしない限り、24時間で最大20リットルの尿を排泄する。この量は、原尿の約10%に対応する。尿からの水の再吸収に極めて重要であるため、バソプレシンは、同義語的に抗利尿ホルモン(ADH)と呼ばれる。論理的には、V2受容体におけるバソプレシン/ADH活性の薬理的阻害が、尿排泄の増加を生じさせる。しかし、他の利尿薬(チアジド類及びループ利尿薬)の作用とは対照的に、V2受容体アンタゴニストは、実質的に電解質の排泄の増加なしに水分の排泄を増加させる。これは、V2アンタゴニスト薬の手段によって、電解質ホメオスタシスに影響を与えるプロセスがなく、容積恒常性を保つことができることを意味する。それゆえ、V2アンタゴニスト活性を有する薬物は、電解質が並行して事実上増加することがなく、体内の水分の過負荷と関連するすべての疾患の処置に、特に適切であると考えられる。顕著な電解質異常は、低ナトリウム血症として臨床化学で測定可能である(ナトリウム濃度<135mmol/L)；これは、アメリカ合衆国単独で、入院患者において年間約5%又は250000例の事例がある、最も重要な電解質異常である。血漿ナトリウム濃度が115mmol/Lよりも低くなると、昏睡状態となり死が目前となる。

30

40

【0006】

根底の原因により、循環血液量減少型、正常血液量型及び循環血液量増加型の低ナトリウム血症に区別される。浮腫を形成する循環血液量過多の形態が臨床的には重要である。この典型的な例は、ADH/バソプレシン分泌異常症候群(SIAD)(例えば、頭蓋大脳外傷後又は癌における腫瘍随伴病変としての)及び肝硬変、種々の腎疾患及び心不全における、循環血液量増加型低ナトリウム血症である [De Luca L. et al., Am. J. Cardiol. 96(suppl.), 19L-23L(2005)]。特に、心不全患者においては、相対的低ナトリウム血症及び循環血液量増加症であるにもかかわらず、バソプレシンレベルの上昇を示し、これは心不全における一般的に障害された神経液性制御の結果として見られる [Francis G.S. et al., Circulation 82, 1724-1729(1990)]。

50

【0007】

障害された神経液性制御は、本質的に交感神経系の緊張増加及びレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の不適当な活性化によりそれ自体顕在化する。一方での β 受容体ブロッカーによる、及び他方でのACE阻害剤又はアンジオテンシン受容体阻害剤によるこれらの成分の障害は、現在心不全の薬理的処置における必須の(inharant)部分であるが、進行した心不全における不適当なバソプレシン分泌上昇は、今のところまだ十分に処置できていない。V2受容体が仲介する水保持及びそれに関連する積み戻しの増加の点で望ましくない血流力学とは別に、左心室の排出、肺血管の血圧及び心拍出はまた、V1a仲介血管収縮により不利に影響を受ける。さらに、動物実験でのデータに基づく、心筋における直接肥大化促進作用もまたバソプレシンに起因する。V2受容体の活性化を介する腎臓における体液量増加効果とは対照的に、心筋における直接作用はV1a受容体の活性化により開始される。

10

【0008】

これらの理由により、バソプレシンの作用をV2及び/又はV1a受容体で障害する物質は、心不全の処置に適切であると考えられる。特に、バソプレシン受容体の両方(V1a及びV2)に連合して作用する化合物は、望ましい腎臓作用及びまた血流力学的作用の両方を有し、それゆえ、心不全の患者の処置において得に理想的なプロファイルを与えるはずである。かかる連合したバソプレシナンタゴニストの提供は、V2受容体遮断のみを介する容量減少が浸透圧受容器の刺激を伴い、結果として、さらにバソプレシン放出を代償的に増加させるために、また理に適うと考えられる。結果として、V1a受容体を同時に障害する成分の存在しない状態では、バソプレシンの有害な作用、例えば血管収縮及び心筋の肥大化がさらに増強されうる[Saghi P. et al., Europ. Heart J. 26, 538-543(2005)]。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、強力な選択的又はデュアルV1a/V2受容体アンタゴニストとして作用し、そのようなものとして疾患の処置及び/又は予防、より具体的には心血管疾患の処置及び/又は予防に適する新規化合物を提供することである。

【0010】

欧州特許出願公開第0412594-A2、国際公開第92/20662-A1号及び米国特許出願2001/0020100-A1号公報には、心血管疾患の処置のためのアンジオテンシンII-アンタゴニスト活性を有する4-(ビフェニルアルキル)-1,2,4-トリアゾロン類が記載されている。国際公開第99/31099-A1号は、治療に有効なインテグリン受容体アンタゴニストとしての種々の置換1,2,4-トリアゾロン類を請求している。国際公開第99/54315-A2号には、神経保護作用を有する医薬としての5-アリール-1,2,4-トリアゾロン類の使用が記載されており、国際公開第2006/117657-A1号には、抗炎症剤としての4,5-ジアリールトリアゾロン誘導体類が記載されている。国際公開第2006/078698-A1号は、糖尿病の処置のためのチロシンホスファターゼ阻害剤としての種々のヘテロ環化合物を請求している。国際公開第2005/105779-A1号は、バソプレシンV1A受容体阻害剤としての3-ヘテロサイクリル-4-フェニルトリアゾール類が記載されており、国際公開第2007/134862-A1号には、デュアルバソプレシナンタゴニストとしてのアミドを介して結合した5-アリール-1,2,4-トリアゾロン類が記載されている。国際公開第00/58306-A1号及び国際公開第00/68227-A1号には、除草剤としてのヘテロ環置換ベンゾイルピラゾール類及び-イソキサゾール類が記載されている。

30

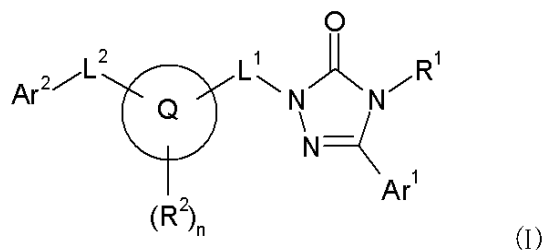
40

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、一般式(I)

【化 1】



〔式中、

R^1 は、 (C_1-C_6) -アルキル、 (C_2-C_6) -アルケニル又は (C_2-C_6) -アルキニルを表し、それぞれフッ素、塩素、シアノ、トリフルオロメチル、オキソ、ヒドロキシル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 (C_1-C_4) -アルコキシ、 (C_3-C_7) -シクロアルキル及びフェニルからなる群から選択される同一又は異なる基でモノ-ないしトリ置換されていてもよく、ここで、 (C_3-C_7) -シクロアルキルは、フッ素、トリフルオロメチル、 (C_1-C_4) -アルキル、オキソ、ヒドロキシル、トリフルオロメトキシ及び (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる基で2回まで置換されていてもよく、

ここで、フェニルは、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 (C_1-C_4) -アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、 (C_1-C_4) -アルコキシ、 (C_1-C_4) -アルコキシメチル、ヒドロキシカルボニル、 (C_1-C_4) -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ- (C_1-C_4) -アルキルアミノカルボニル及びジ- (C_1-C_4) -アルキルアミノカルボニルからなる群から選択される同一又は異なる基で3回まで置換されていてもよく、

又は

(C_3-C_7) -シクロアルキルを表し、フッ素、トリフルオロメチル、 (C_1-C_4) -アルキル、オキソ、ヒドロキシル、トリフルオロメトキシ及び (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる基でモノ-又はジ置換されていてもよく、

Ar^1 は、フェニル、チエニル又はフリルを表し、それぞれハロゲン、シアノ、ニトロ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 (C_1-C_4) -アルキル、ヒドロキシル、トリフルオロメトキシ及び (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる基でモノ-ないしトリ置換されていてもよく、

L^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 又は $-SO_2-$ を表し、

Qは、フェニル環、N、O及びSからなる群から選択される3つまでの環ヘテロ原子を有する5員ヘテロアリール環、又は3つまでの環窒素原子を有する6員ヘテロアリール環を表し、

【0012】

R^2 は、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ニトロ、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_3-C_6) -シクロアルキル、フェニル、ヒドロキシル、 (C_1-C_4) -アルコキシ、アミノ、アミノカルボニルアミノ、 (C_1-C_4) -アルキルカルボニルアミノ、ヒドロキシカルボニル、 (C_1-C_4) -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ- (C_1-C_4) -アルキルアミノカルボニル及びジ- (C_1-C_4) -アルキルアミノカルボニルからなる群から選択される置換基を表し、

ここで、

(C_1-C_4) -アルキル置換基は、その部分をヒドロキシル、 (C_1-C_4) -アルコキシ、カルバモイルオキシ、ヒドロキシカルボニル、 (C_1-C_4) -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ- (C_1-C_4) -アルキルアミノカルボニル又はジ- (C_1-C_4) -アルキルアミノカルボニルによって、又は3回までフッ素で置換されていてもよく、

ここで、フェニル置換基は、その部分をフッ素、塩素、シアノ、メチル、トリフルオロメチル又はメトキシによって置換されていてもよく、

nは、0、1又は2の数字を表し、

ここで、置換基 R^2 が2回現れる場合には、その意義は同一でも異なってもよく、

L^2 は、結合、 $-O-$ 又は $-(CR^{3A}R^{3B})_p-$ の基を表し、ここで

R^{3A} は、水素、フッ素又はメチルを表し、

10

20

30

40

50

R^{3B} は、水素、フッ素、 (C_1-C_4) -アルキル、ヒドロキシカルボニル、 (C_1-C_4) -アルコキシカルボニル又はアミノカルボニルを表し、
ここで、 (C_1-C_4) -アルキルは、ヒドロキシル又はカルバモイルオキシによって、又は3回までフッ素によって置換されていてもよく、
又は

【0013】

R^{3A} 及び R^{3B} は、互いに結合し、一緒になって $-(CH_2)_r$ 架橋を形成し、

ここで、

r は2、3、4又は5の数字を表し、

この架橋の CH_2 基は $-O-$ で置き換えられていてもよく、

p は1又は2の数字を表し、

ここで、 $-CR^{3A}R^{3B}-$ 基が2回現れる場合には、それぞれの場合において、 R^{3A} 及び R^{3B} は同一であっても異なっているとしてもよく、

Ar^2 は、フェニル、ナフチル又はN、O及びSからなる群から選択される3つまでのヘテロ原子を有する、5-ないし10-員ヘテロアリアルを表し、それぞれハロゲン、シアノ、ニトロ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 (C_1-C_4) -アルキル、ヒドロキシル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ及び (C_1-C_4) -アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる基でモノないしトリ置換されていてもよい。]

の化合物及びそれらの塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明の化合物は、下に特定する式(I)に包含される化合物がまだ塩、溶媒和物および溶媒和物の塩でない場合、式(I)の化合物及びそれらの塩、溶媒和物、及びその塩の溶媒和物；式(I)に包含される以下に特定する化合物及びそれらの塩、溶媒和物、及びその塩の溶媒和物；及びまた、作業実施例(working examples)として下に特定し、式(I)に包含される化合物、及びそれらの塩、溶媒和物、及びその塩の溶媒和物である。

【0015】

構造に依存して、本発明の化合物は、異なる立体異性体の形態、すなわち立体配置異性体(configurational isomers)又は適切である場合には配座異性体(conformational isomers)(アトロプ異性体である場合を含む、エナンチオマー及び/又はジアステレオマー)を含む。それゆえ本発明は、エナンチオマー又はジアステレオマー及びそれらの混合物を含む。立体異性体として単一の構成物は、エナンチオマー及び/又はジアステレオマーの混合物から知られた方法で単離できる；これにはクロマトグラフィ法、特にアキラル又はキラル相によるHPLCクロマトグラフィを使用するのが好ましい。

【0016】

本発明における化合物が互変異性体の形態で生じうる場合には、本発明はすべての互変異性体の形態を含む。

【0017】

また本発明は、本発明化合物のすべての適切な同位体化合物を含む。本発明の同位体化合物は、本発明の化合物において少なくとも1つの元素が、同じ元素番号の原子であるが、天然に通常又は優勢に存在するものとは異なる原子質量の原子で置き換えられていることを意味する。本発明の化合物に組み込まれる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素、例えば、 ^2H (重水素)、 ^3H (トリチウム)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I 及び ^{131}I である。特に、1つ以上の放射性同位体が組み込まれている本発明の化合物の特定の同位体化合物は、例えば、作用機序又は体内での活性化化合物分布の試験に有益でありうる；比較的容易な調製及び検出可能性のため、特にこの目的で ^3H 又は ^{14}C 同位体で標識した化合物が適切である。加えて、同位体、例えば重水素を組み込むことで、該化合物の大きな代謝安定性の結果、例えば、体内における半減期の延長又は有効用量の減少のような特定の治療利益をもたらさうる；本発明の化合物のそのような修飾は、それゆえ

10

20

30

40

50

ある場合には本発明の好ましい態様をも構成する。本発明化合物の同位体化合物は、当業者に一般に知られた工程を用いて製造され、例えば、後述する方法及び作業実施例に記載した方法で、特定の試薬及び/又は出発物質を同位体に置き換えたものを用いて行われる。

。

【0018】

本発明の文脈において好ましい塩は、本発明の化合物の生理学的に許容される塩である。また、それ自体は薬学的適用に適していないが、例えば本発明の化合物の単離、精製又は保存において使用し得る塩も包含する。

【0019】

本発明の化合物の生理学的に許容される塩には、鉱酸、カルボン酸及びスルホン酸の酸付加塩を含み、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸及び安息香酸の塩がある。

10

【0020】

本発明の化合物の生理学的に許容される塩は、通常用いられる塩基との塩をも含み、例えば一例であり好ましいものは-アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム及びカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム及びマグネシウム塩)及びアンモニア又は1ないし16の炭素原子を有する有機アミンに由来するアンモニウム塩、例えば一例であり好ましいものは-エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジメチルアミノエタノール、ジエチルアミノエタノール、プロカイン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リジン及び1,2-エチレンジアミンがある。

20

【0021】

本発明の文脈における溶媒和物は、溶媒分子の配位により固体又は液体状態で複合体を形成する本発明の化合物の形態である。水和物は、溶媒和物の1つの特定形態であり、水と配位しているものである。本発明の文脈において好ましい溶媒和物は、水和物である。

【0022】

さらに、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグをも含む。用語「プロドラッグ」は、生物学的に活性又は不活性でありうるが、体内で本発明の化合物に(例えば、代謝又は加水分解により)変換されるものである。

30

【0023】

本発明の文脈において、他に特定しない限り、置換基は以下の定義を有する。

【0024】

本発明の文脈において、 (C_1-C_6) -アルキル及び (C_1-C_4) -アルキルは、それぞれ1ないし6及び1ないし4炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を表す。1ないし4炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基が好ましい。次のものを一例としておよび好ましいものとして挙げ得る：メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、2-ヘキシル及び3-ヘキシル。

40

【0025】

本発明の文脈において、 (C_1-C_4) -アルキルカルボニルは、カルボニル基 $[-C(=O)-]$ を介して他の分子と結合している、1ないし4炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を表す。次のものを一例としておよび好ましいものとして挙げ得る：アセチル、プロピオニル、n-ブチリル、イソブチリル、n-ペンタノイル及びピバロイル。

【0026】

本発明の文脈において、 (C_2-C_6) -アルケニルは、2ないし6炭素原子及び二重結合を有する直鎖又は分枝鎖アルケニル基を表す。好ましいものは、3ないし6炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルケニル基である。次のものを一例としておよび好ましいものとして挙げ得

50

る：ビニル、n-プロパ-1-エン-1-イル、アリル、イソプロペニル、2-メチル-2-プロペン-1-イル、n-ブト-1-エン-1-イル、n-ブト-2-エン-1-イル、n-ブト-3-エン-1-イル、n-ペント-2-エン-1-イル、n-ペント-3-エン-1-イル、n-ペント-4-エン-1-イル、3-メチルブト-2-エン-1-イル及び4-メチルペント-3-エン-1-イル。

【0027】

本発明の文脈において、(C₂-C₆)-アルキニルは、2ないし6炭素原子及び三重結合を有する直鎖又は分枝鎖アルキニル基を表す。好ましいものは、3ないし6炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキニル基である。次のものを一例としておよび好ましいものとして挙げ得る：エチニル、n-プロピ-1-イン-1-イル、n-プロピ-2-イン-1-イル、n-ブチ-2-イン-1-イル、n-ブチ-3-イン-1-イル、n-ペント-2-イン-1-イル、n-ペント-3-イン-1-イル及びn-ペント-4-イン-1-イル。

10

【0028】

本発明の文脈において、(C₁-C₄)-アルコキシは、1ないし4炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を表す。次のものを一例としておよび好ましいものとして挙げ得る：メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ及びtert-ブトキシ。

【0029】

本発明の文脈において、(C₁-C₄)-アルコキシメチルは、酸素原子に結合したメチレン基[-CH₂-]を介して分子の残りの部分と結合する、1ないし4炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を表す。次のものを一例としておよび好ましいものとして挙げ得る：メトキシメチル、エトキシメチル、n-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、n-ブトキシメチル及びtert-ブトキシメチル。

20

【0030】

本発明の文脈において、(C₁-C₄)-アルコキシカルボニルは、酸素に結合したカルボニル基[-C(=O)-]を介して分子の残りの部分と結合する、1ないし4炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を表す。次のものを一例としておよび好ましいものとして挙げ得る：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル及びtert-ブトキシカルボニル。

【0031】

本発明の文脈において、モノ-(C₁-C₄)-アルキルアミノは、1ないし4炭素原子を有する置換基を有する、直鎖又は分枝鎖アルキルを有するアミノ基を表す。次のものを一例としておよび好ましいものとして挙げ得る：メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ及びtert-ブチルアミノ。

30

【0032】

本発明の文脈において、ジ-(C₁-C₄)-アルキルアミノは、それぞれ1ないし4炭素原子を有する同一又は異なる2つの直鎖又は分枝鎖アルキル置換基を有するアミノ基を表す。次のものを一例としておよび好ましいものとして挙げ得る：N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N,N-プロピルアミノ、N-イソプロピル-N-メチルアミノ、N-イソプロピル-N,N-プロピルアミノ、N,N-ジイソプロピルアミノ、N,N-ブチル-N-メチルアミノ、N,N-ジ-n-ブチルアミノ及びN-tert-ブチル-N-メチルアミノ。

40

【0033】

本発明の文脈において、モノ-及びジ-(C₁-C₄)-アルキルアミノカルボニルは、カルボニル基[-C(=O)-]と、それぞれ1ないし4炭素原子を有する1つの直鎖又は分枝鎖、及び2つの同一又は異なる直鎖又は分枝鎖N-アルキル置換基を介して他の分子と結合するアミノ基を表す。次のものを一例としておよび好ましいものとして挙げ得る：メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n-プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、n-ブチルアミノカルボニル、tert-ブチルアミノカルボニル、N,N-ジメチルアミノカルボニル、N,N-ジエチルアミノカルボニル、N-エチル-N-メチルアミノカルボニル、N-メチル-N,N-プロピルアミノカルボニル、N,N-ジイソプロピルアミノカルボニル、N,N-ブチル-N-メチルアミノカルボニル及びN-tert-ブチル-N-メチルアミノカルボニル。

50

【0034】

本発明の文脈において、(C₁-C₄)-アルキルカルボニルアミノは、アルキル基において1ないし4炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキルカルボニル置換基が、カルボニルを介して窒素原子に結合するアミノ基を表す。次のものを一例としておおよび好ましいものとして挙げ得る：アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、n-ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、n-ペンタノイルアミノおよびピバロイルアミノ。

【0035】

本発明の文脈において、(C₃-C₇)-シクロアルキル及び(C₃-C₆)-シクロアルキルは、それぞれ3ないし7及び3ないし6炭素原子を有する単環式、飽和シクロアルキル基を表す。好ましいものは、3ないし6炭素原子を有するシクロアルキル基である。次のものを一例としておおよび好ましいものとして挙げ得る：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチル。

10

【0036】

環Qの定義における、5員ヘテロアリールは、合計5つの環原子を有し、3つまでの同一又は異なるN、O及びSからなる群から選択される環ヘテロ原子を含み、環炭素原子又は場合により環窒素原子を介して結合する芳香族ヘテロ環(ヘテロ芳香族)を表す。例としては、以下の、フリル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,2-オキサゾリル(イソオキサゾリル)、1,3-オキサゾリル、1,2-チアゾリル(イソチアゾリル)、1,3-チアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル及び1,3,4-チアジアゾリル。

20

【0037】

環Qの定義における6員ヘテロアリールは、合計6つの環原子を有し、1、2又は3つの環窒素原子を含み、環炭素原子を介して結合する芳香族ヘテロ環(ヘテロ芳香族)を表す。例としては、以下の、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、1,2,4-トリアジニル及び1,3,5-トリアジニルがある。好ましいものは、1又は2の環窒素原子を有する6員ヘテロアリール、例えば、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラジニルがある。

【0038】

本発明の文脈において、5ないし10員ヘテロアリールは、炭素環原子又は場合により環窒素原子を介して結合する、N、O及びSからなる群から選択される3つまでの環ヘテロ原子を含む、合計5つないし10の環原子を有する単環式又は場合により二環式の芳香族ヘテロ環(ヘテロ芳香族)を表す。例としては、以下の、フリル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニルがある。好ましいものは、N、O及びSからなる群から選択されるヘテロ原子を含む単環式又は場合により二環式の5ないし10員ヘテロアリール基を表す。特に好ましいものは、N、O及びSからなる群から選択される2つまでのヘテロ原子を有する単環式の5又は6員ヘテロアリール基、例えば、フリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニルである。

30

40

【0039】

本発明の文脈において、ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を含む。好ましいものは、塩素、フッ素又は臭素であり、特にフッ素又は塩素である。

【0040】

本発明の文脈において、オキソ置換基は、炭素原子と二重結合を介して結合する酸素原子を表す。

【0041】

50

本発明の文脈において、1つ以上現れる基は、すべてそれぞれ独立している。本発明の化合物において基が置換されている場合、その基は、他に示さない限り、単又は多置換である。1つ又は2つ又は3つの同一又は異なる置換基により置換されていることが好ましい。特に好ましいものは、1つ又は2つの同一又は異なる置換基により置換されているものである。非常に好ましいものは、1つの置換基で置換されているものである。

【0042】

本発明の文脈において、好ましいものは、

R^1 が、フッ素、トリフルオロメチル、オキソ、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、 (C_3-C_6) -シクロアルキル及びフェニルからなる群から選択される同一又は異なる基でモノないしトリ置換された (C_1-C_6) -アルキルを表し、ここで

(C_3-C_6) -シクロアルキルは、フッ素、メチル、トリフルオロメチル、エチル及びヒドロキシルからなる群から選択される同一又は異なる基で2回まで置換されていてもよく、フェニルは、フッ素、塩素、シアノ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル及びアミノカルボニルからなる群から選択される同一又は異なる基で2回まで置換されていてもよく、

又は

(C_2-C_6) -アルケニルを表すか、

又は

フッ素、メチル、トリフルオロメチル、エチル及びヒドロキシルからなる群から選択される同一又は異なる基でモノ又はジ置換されていてもよい (C_3-C_6) -シクロアルキルを表し、 Ar^1 が、フェニル又はチエニルを表し、それぞれフッ素、塩素、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメトキシ及びエトキシからなる群から選択される同一又は異なる基でモノまたはジ置換されていてもよく、

L^1 が、 $-CH_2-$ 又は $-SO_2-$ を表し、

Q が、フェニル環、N、O及びSからなる群からなる3つまでの環ヘテロ原子を有する5員ヘテロアリール環、又は2つまでの環窒素原子を有する6員ヘテロアリール環を表し、

【0043】

R^2 が、フッ素、塩素、臭素、 (C_1-C_4) -アルキル、 (C_3-C_6) -シクロアルキル、フェニル、 (C_1-C_4) -アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、 (C_1-C_4) -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル及びモノ- (C_1-C_4) -アルキルアミノカルボニルからなる群から選択される置換基を表し、ここで、

(C_1-C_4) -アルキル置換基はその部分が、ヒドロキシル、 (C_1-C_4) -アルコキシ、カルバモイルオキシ、ヒドロキシカルボニル、 (C_1-C_4) -アルコキシカルボニル又はアミノカルボニル、又は3回までフッ素によって置換されていてもよく、

ここで、フェニル置換基はその部分が、フッ素、塩素、メチル又はトリフルオロメチルで置換されていてもよく、

n が、0又は1の数字を表し、

L^2 が、結合又は式 $-(CR^{3A}R^{3B})_p-$ を表し、ここで

R^{3A} が、水素又はメチルを表し、

R^{3B} が、水素、 (C_1-C_4) -アルキル、ヒドロキシカルボニル、 (C_1-C_4) -アルコキシカルボニル又はアミノカルボニルを表し、ここで

(C_1-C_4) -アルキルは、ヒドロキシル又はカルバモイルオキシで置換されていてもよく、

p が、1又は2を表し、ここで

$-CR^{3A}R^{3B}-$ 基が2回現れる場合には、

それぞれの R^{3A} 及び R^{3B} は、それぞれ同一であっても異なってもよく、

Ar^2 が、フッ素、塩素、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 (C_1-C_4) -アルキル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ及びエトキシからなる群から選択される同一又は異なる基でモノ又はジ置換されていてもよいフェニルである、

式(I)の化合物及びその塩、溶媒和物及びその塩の溶媒和物である。

【0044】

本発明の特定の態様は、

R^1 が、フッ素、トリフルオロメチル、オキソ及びヒドロキシルからなる群から選択される同一又は異なる基でモノ又はジ置換されていてもよい(C_1 - C_4)-アルキルを表す、
本発明の式(I)の化合物及びその塩、溶媒和物及びその塩の溶媒和物を含む。

本発明の更なる特定の態様は、

Ar^1 が、フェニル又はチエニルを表し、それぞれフッ素、塩素、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメトキシ及びエトキシからなる群から選択される基で置換されていてもよい、
式(I)の化合物及びその塩、溶媒和物及びその塩の溶媒和物を含む。

10

【0045】

本発明の更なる特定の態様は、

Ar^2 が、フッ素、塩素、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C_1 - C_4)-アルキル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ及びエトキシからなる群から選択される同一又は異なる基でモノ又はジ置換されていてもよいフェニルを表す、
式(I)の化合物及びその塩、溶媒和物及びその塩の溶媒和物を含む。

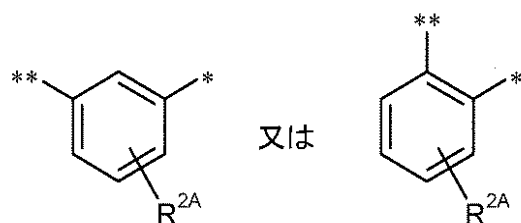
【0046】

本発明の更なる特定の態様は、

Qが、式

【化2】

20



で示される場合により置換されていてもよいフェニルを表し、
ここで

30

$*$ が、 L^1 基との結合点を表し、

$**$ が、 L^2 基との結合点を表し、

R^{2A} が、水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、カルバモイルオキシメチル、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル又はtert-ブチルアミノカルボニルを表す、

式(I)の化合物及びそれらの塩、溶媒和物及びその塩の溶媒和物を含む。

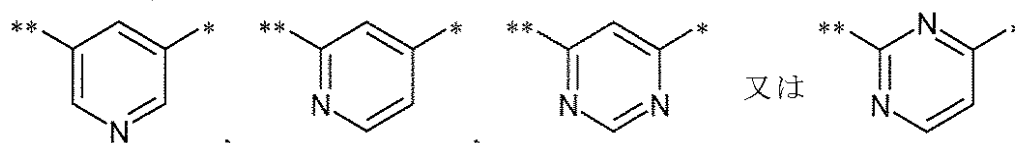
【0047】

本発明の更なる特定の態様は、

Qが、式

【化3】

40



で示されるピリジル環又はピリミジニル環であり、ここで、

$*$ が、 L^1 との結合点を表し、

$**$ が、 L^2 との結合点を表す、

50

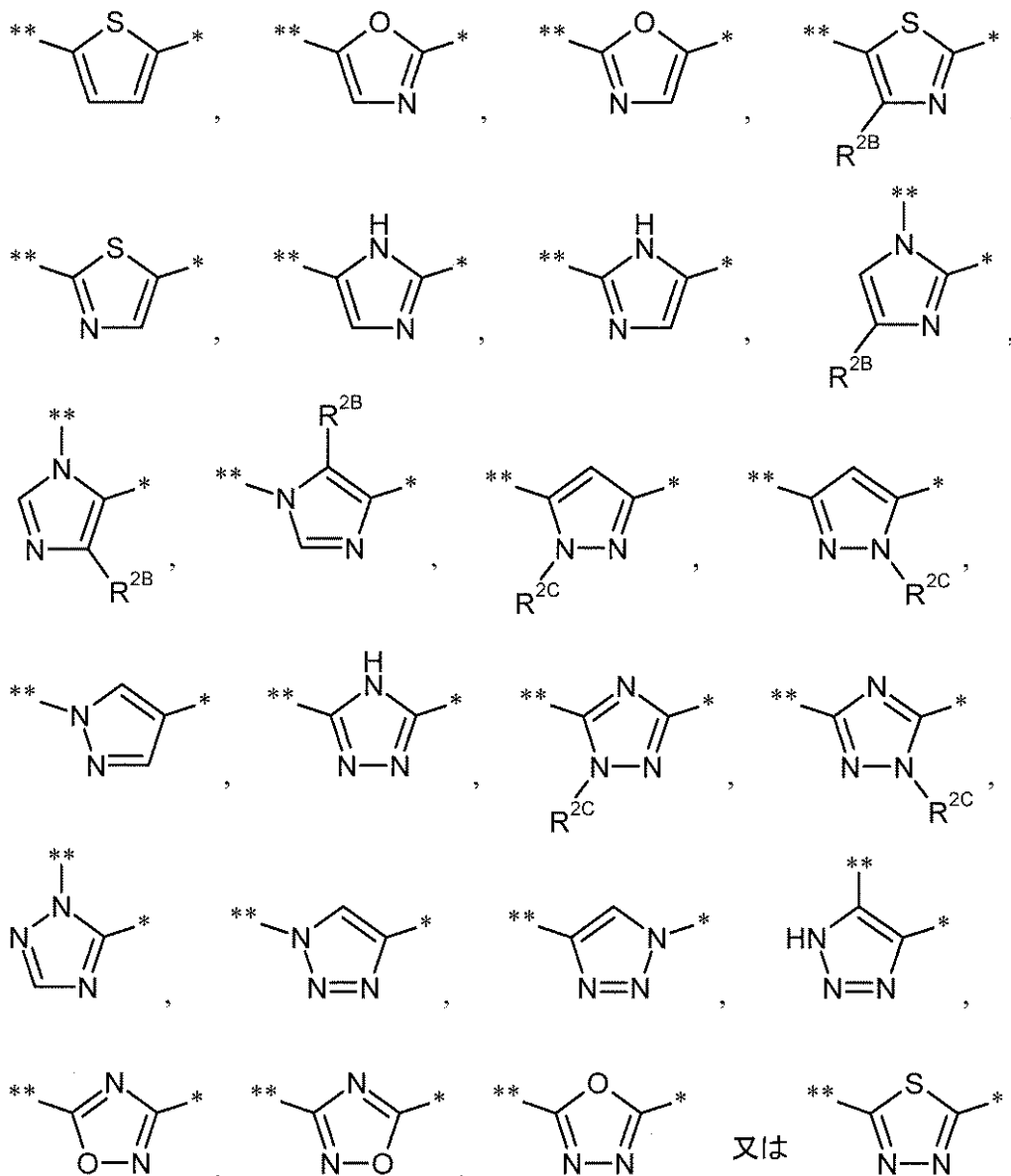
式(I)の化合物及びそれらの塩、溶媒和物及びその塩の溶媒和物を含む。

【0048】

本発明の更なる特定の態様は、

Qが、式

【化4】



で示される場合により置換されていてもよい5員ヘテロアリアル環であり、ここで、

*が、 L^1 との結合点を表し、

**が、 L^2 との結合点を表し、

R^{2B} が、水素、メチル又はトリフルオロメチルを表し、

R^{2C} が、水素又はヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル又はアミノカルボニルで置換されていてもよいメチルを表す、

式(I)の化合物及びその塩、溶媒和物及びその塩の溶媒和物を含む。

【0049】

本発明の文脈において特に好ましいものは、

R^1 が、フッ素、トリフルオロメチル、オキソ、ヒドロシル及びフェニルからなる群から選択される同一又は異なる基でモノ又はジ置換されていてもよい (C_1-C_4) -アルキルを表し、ここで、

10

20

30

40

50

フェニルは、その部分がフッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ヒドロキシカルボニル及びメトキシカルボニルからなる群から選択される基で置換されていてもよく、

又は

アリル又はシクロプロピルを表し、

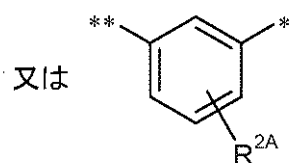
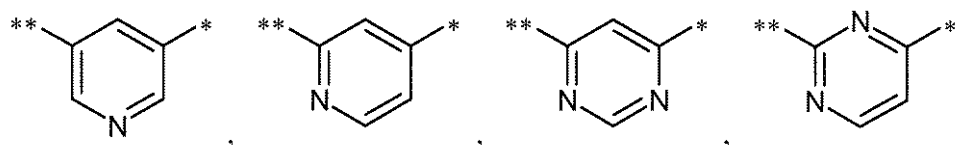
Ar¹が、フェニル又はチエニルを表し、それぞれフッ素及び塩素からなる群から選択される基で置換されていてもよく、

L¹が、-CH₂-を表し、

Qが、

【化 5】

10

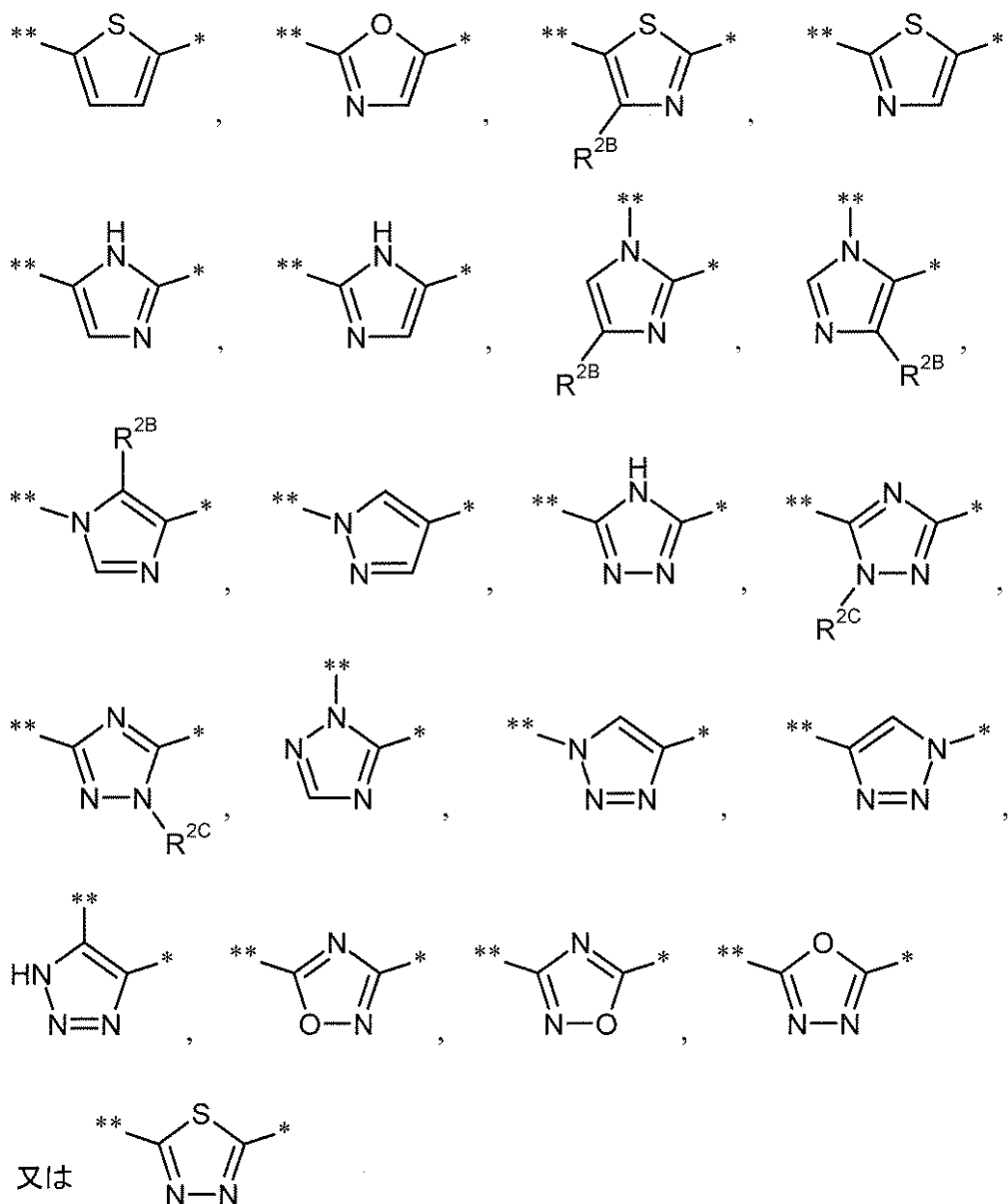


20

で示されるピリジル環、ピリミジニル環又は場合により置換されていてもよいフェニル環、又は、

式

【化 6】



で示される場合により置換されていてもよい5員ヘテロアリアル環を表し、ここで、

*が、 L^1 との結合点を表し、

**が、 L^2 との結合点を表し、

【0050】

R^{2A} が、水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、カルバモイルオキシメチル、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル又はtert-ブチルアミノカルボニルを表し、

R^{2B} が、水素、メチル又はトリフルオロメチルを表し、

R^{2C} が、水素又はヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル又はアミノカルボニルで置換されていてもよいメチルを表し、

L^2 が、結合又は $-CH_2-$ 基を表し、

Ar^2 が、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びトリフルオロメトキシからなる群から選択される同一又は異なる基でモノ又はジ置換されたフェニルを表す、式(I)の化合物及びその塩、溶媒和物及びその塩の溶媒和物である。

【0051】

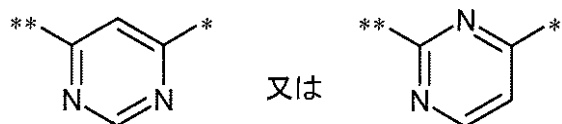
本発明の文脈において非常に好ましいものは、
 R^1 が、フッ素、トリフルオロメチル及びヒドロキシルからなる群から選択される同一又は異なる基でモノ又はジ置換されていてもよい(C_1 - C_4)-アルキル、又はシクロプロピルを表し、

Ar^1 が、p-クロロフェニルを表し、

L^1 が、 $-CH_2-$ を表し、

Qが、式

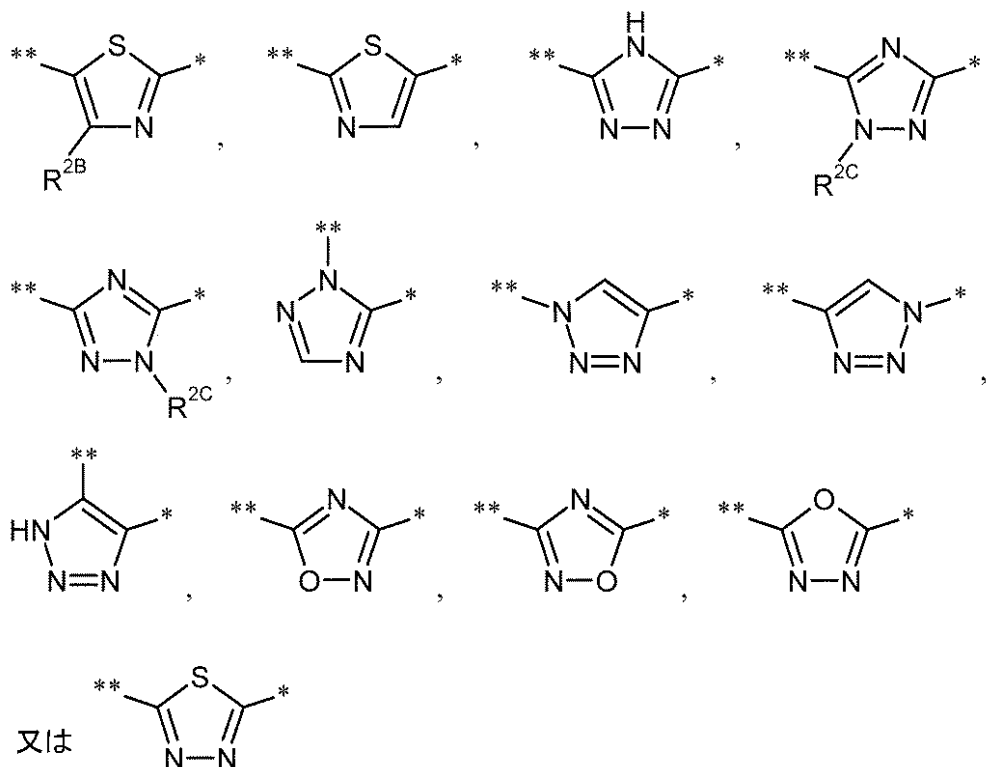
【化 7】



10

で示されるピリミジニル環又は式

【化 8】



20

30

で示される場合により置換されていてもよい5員ヘテロアリアル環を表し、

*が、 L^1 との結合点を表し、

**が、 L^2 との結合点を表し、

R^{2B} が、水素、メチル又はトリフルオロメチルを表し、

R^{2C} が、水素又はヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル又はアミノカルボニルにより置換されていてもよいメチルを表し、

L^2 が、結合又は $-CH_2-$ 基を表し、

Ar^2 が、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びトリフルオロメトキシからなる群から選択される同一又は異なる基でモノ又はジ置換されていてもよいフェニルを表す、

式(I)の化合物及びそれらの塩、溶媒和物及びその塩の溶媒和物である。

【0052】

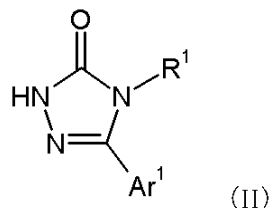
40

50

具体的にそれぞれの組合せにおいて示された基、又は好ましい基の組合せの定義は、その基において示された特定の組合せに関わらず、所望により他の基の組合せの定義によって置き換えられる。2つ以上の上述の好ましい範囲の組合せが特に好ましい。

【0053】

本発明は、さらに、本発明の式(I)の化合物の製造方法を提供するが、これは、式(II)



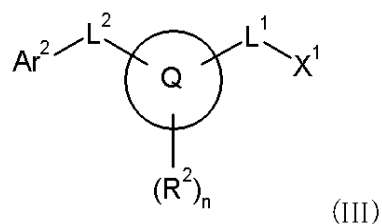
10

(式中、Ar¹及びR¹は上述の意味である)

の5-アリアル-1,2,4-トリアゾロン誘導体を塩基の存在下、

[A] 式(III)

【化10】



20

(式中、Ar²、L¹、L²、Q、R²及びnは、上述の意味であり、

X¹は、脱離基、例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メシレート又はトシレートである)

の化合物と反応させて式(I)の化合物を得るか、

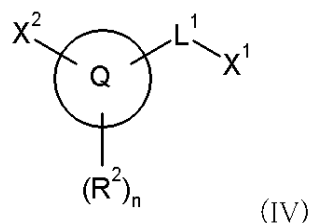
又は

【0054】

[B] 別法として、式(I)において、L²が結合であり、Ar²基が環Qの炭素原子に結合する場合に、

式(IV)

【化11】



30

(式中、L¹、Q、R²及びnは、上述の意味であり、

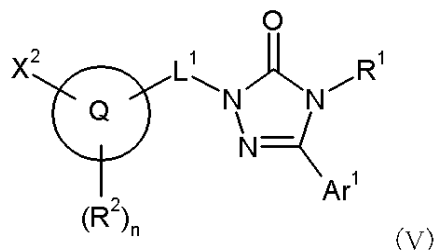
X¹は、脱離基、例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メシレート又はトシレートであり、

X²は、脱離基、例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メシレート又はトリフレートであり、ここで、これは環Qの炭素原子に結合している)

の化合物と反応させ、式(V)

40

【化 1 2】

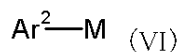


(式中、 Ar^1 、 L^1 、 Q 、 R^1 、 R^2 、 X^2 及び n は、上述の意味である)

10

で示される中間体を得て、続いてこれを、適切な遷移金属触媒存在下、式(VI)

【化 1 3】



(式中、 Ar^2 は上述の意味であり、

M は、式- $B(OR^4)_2$ 、- $MgHal$ 、- $ZnHal$ 又は- $Sn(R^5)_3$ 基であり、ここで

Hal は、ハロゲン、特に塩素、臭素又はヨウ素を表し、

R^4 は、水素又は (C_1-C_4) -アルキル、又は基 R^4 はいずれも互いに結合し、 $-(CH_2)_2-$ 、 $(CH_2)_3$

、 $C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ 又は $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ 架橋を形成し、

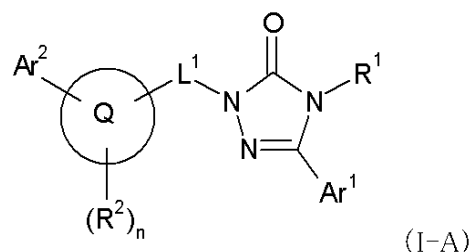
R^5 は、 (C_1-C_4) -アルキルを表す)

20

の化合物とカップリングさせて、

式(I-A)

【化 1 4】



30

(式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 L^1 、 Q 、 R^1 、 R^2 及び n は上述の意味である)

の化合物を得るか、

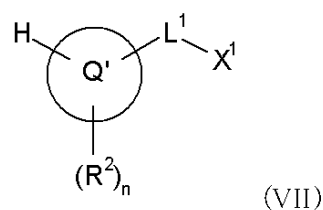
又は、

【0055】

[C] 別法として、式(I)の L^2 が、上述に示す $-(CR^{3A}R^{3B})_p-$ を表し、環 Q の窒素原子と結合する場合には、

式(VII)

【化 1 5】



40

(式中、 L^1 、 R^2 及び n は上述の意味であり、

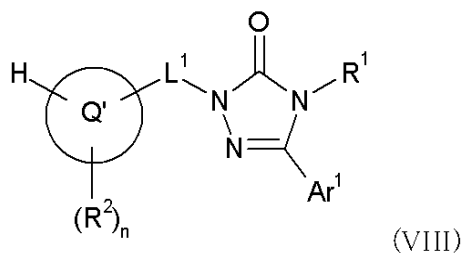
Q' は、 Q のもとで定義された5員ヘテロアリアル環であり、示した水素原子に結合する三価の窒素環原子を有するものであり、

X^1 は、脱離基、例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メシレート又はトシレートを示す)

50

の化合物と反応させて、式(VIII)

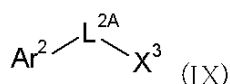
【化 1 6】



10

(式中、Ar¹、L¹、Q'、R¹、R²及びnは上述した意味である)
の中間体を生成し、続いてこれを、塩基の存在下、式(IX)

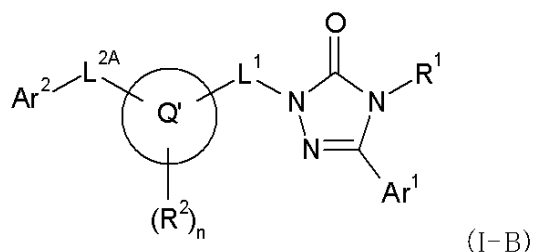
【化 1 7】



(式中、Ar²は上述の意味であり、
L^{2A}は、上に定義した-(CR^{3A}R^{3B})_p-基を表し、
X³は、脱離基、例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メシレート又はトシレートである)
の化合物でN-アルキル化して、
式(I-B)

20

【化 1 8】



30

(式中、Ar¹、Ar²、L¹、L^{2A}、Q'、R¹、R²及びnは上述の意味である)
の化合物を得て、

【0056】

生成した式(I)、(I-A)又は(I-B)の化合物を、場合によりそれらのエナンチオマー及び/又はジアステレオマー及び/又は適切な(i)溶媒及び/又は(ii)塩基又は酸によりそれらの溶媒和物、塩及び/又はその塩の溶媒和物に変換することにより特徴付けられる。

【0057】

工程(II)+(III)→(I)、(II)+(IV)→(V)、(II)+(VII)→(VIII)及び(VIII)+(IX)→(I-B)の不活性溶媒は、例えば、ハロゲン化炭化水素、例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、四塩化炭素、トリクロロエチレン又はクロロベンゼン、エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン又はビス-(2-メトキシエチル)エーテル、炭化水素、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン又は鉱油分画、又は双極性非プロトン性溶媒、例えば、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレンウレア(DMPU)、N-メチルピロリジノン(NMP)又はピリジンがある。上述の溶媒の混合物を使用することも可能である。好ましいものは、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン又はジメチルホルムアミドである。

40

50

【0058】

工程(II)+(III)→(I)、(II)+(IV)→(V)、(II)+(VII)→(VIII)及び(VIII)+(IX)→(I-B)における好ましい塩基は、通常用いられる無機又は有機塩基である。これらは好ましくは、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム、アルカリ金属又はアルカリ土類金属炭酸塩、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム又は炭酸セシウム、アルカリ金属アルコキシド、例えば、ナトリウムメトキシド又はカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウムエトキシド又はナトリウムtert-ブトキシド又はカリウムtert-ブトキシド、水素化アルカリ金属、例えば、水素化ナトリウム又は水素化カリウム、アミド、例えばナトリウムアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド又はカリウムビス(トリメチルシリル)アミド又はリチウムジイソプロピルアミド、又は有機アミン、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)又は1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO(登録商標))である。好ましいものは、炭酸カリウム又は炭酸セシウム又は水素化ナトリウムである。

10

【0059】

ここで、塩基は、式(II)又は(VIII)の化合物1モルに対し、1ないし5モル、好ましくは1ないし2.5モル用いられる。これらの工程は、任意にアルキル化触媒、例えば、臭化リチウム、ヨウ化ナトリウム、テトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド又はベンジルトリエチルアンモニウムクロリドを用いることにより有利に進行する。反応は、一般に-20℃ないし+150℃、好ましくは0℃ないし+80℃の範囲で行われる。反応は、大気中で、昇圧又は減圧下で行われ(例えば、0.5ないし5バール)；一般には、反応は大気圧下で行われる。

20

【0060】

工程(V)+(VI)→(I-A)における適切な不活性溶媒は、例えば、芳香族炭化水素、例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレン、エーテル、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ビス(2-メトキシエチル)エーテル、テトラヒドロフラン又は1,4-ジオキサン、又は双極性非プロトン性溶媒、例えば、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N'-ジメチルプロピレンウレア(DMPU)、N-メチルピロリジノン(NMP)又はピリジンがある。上述の溶媒の混合物も用いることができる。好ましいものは、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン又はジメチルホルムアミドである。

30

【0061】

カップリング反応(V)+(VI)→(I-A)は、一般に遷移金属触媒を用いて行われる。この目的に適切なものは、銅触媒、例えば、ヨウ化銅(I)、及び特にパラジウム触媒、例えばパラジウム-活性炭、酢酸パラジウム(II)、ビス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(II)クロライド、ビス(アセトニトリル)パラジウム(II)クロライド、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)クロライド、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)又はテトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(0)であり、場合により追加のホスファンリガンド、例えば、トリ-tert-ブチルホスフィン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル、ジシクロヘキシル[2',4',6'-トリ(1-メチルエチル)ビフェニル-2-イル]ホスファン(XPHOS)又は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(キサントホス)を組み合わせてもよい[例えば、J. Hassan et al., Chem. Rev. 102, 1359-1469(2002); V. Farina, V. Krishnamurthy and W.J. Scott, in: The Stille Reaction, Wiley, New York, 1998参照]。

40

【0062】

アリールボロネートとのカップリング[M=B(OR⁴)₂；「鈴木カップリング」]は、一般には、無機塩基を加えることにより行われる。この目的に適切なものは、特にアルカリ金属炭酸塩、二炭酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、酢酸塩又はフッ化物、例えば、炭酸ナトリ

50

ウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸三カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、フッ化カリウム及びフッ化セシウムである。そのような塩基は、それらの水溶液の形態でも用いられる。好ましいものは、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム又はリン酸三カリウムの使用である。

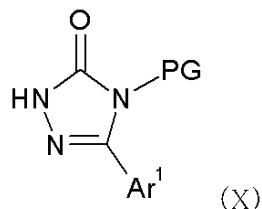
【0063】

一般に工程(V)+(VI)→(I-A)は、+20℃ないし+200℃、好ましくは+60℃ないし+150℃で、大気圧下で行われる。しかし、昇圧して行うことも可能である(例えば、0.5ないし5バール)。場合により本反応をマイクロ波を照射して行うことが有利でありうる。

【0064】

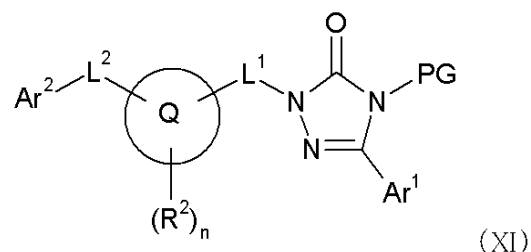
上述の工程[A]の特定の変法として、本発明の式(I)の化合物は、場合により化合物(II)の代わりに、最初に一時的に保護された式(X)

【化19】



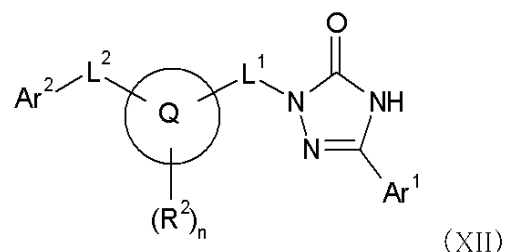
(式中、Ar¹は上述した意味であり、
PGは、適切な保護基、例えば、アリル又はp-メトキシベンジルである)
の1,2,4-トリアゾロン誘導体を式(III)の化合物と反応させ；生成した式(XI)

【化20】



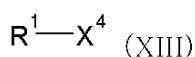
(式中、Ar¹、Ar²、L¹、L²、PG、Q、R²及びnは上述した意味である)
の生成物を、保護基を除去して、式(XII)

【化21】



(式中、Ar¹、Ar²、L¹、L²、Q、R²及びnは上述した意味である)
の化合物を得た後、これを式(XIII)

【化22】



(式中、R¹は上述した意味であり
X⁴は、脱離基、例えば塩素、臭素、ヨウ素、メシレート又はトシレートを表す)
の化合物との塩基による反応により対応する式(I)の化合物に変換することにより製造してもよい。

【0065】

類似の変換PG→R¹はまた場合により上述の変法[B]及び[C]の間に行うこともでき、各場合保護アリールトリアゾロン(X)から出発する。

この方法でPG-保護された式(XI)の化合物のいくつかは、顕著なバソプレシン-アンタゴニスト活性を有し、それゆえ本発明の範囲、すなわち式(I)の化合物の範囲に含まれる。

保護基PGの導入及び除去は、文献において知られた慣用法により行われる[例えば、T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999参照]。それゆえ、アリル基の除去は好ましくは、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)触媒及びアミン塩基、例えばトリエチルアミン存在下、ギ酸の助けを借りて行われる。p-メトキシベンジル保護基の除去は、好ましくは、強酸、例えばトリフルオロ酢酸の助けを借りて、又は酸化的に、例えば、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)又は硝酸セリウム(IV)アンモニウムでの処理により行われる。

10

【0066】

続く反応(XII)+(XIII)→(I)は、上述の工程(II)+(III)→(I)と類似の方法で行われる。ここでは、好ましくは不活性溶媒は、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテル及びそれらの混合物である。塩基として用いられるのに好ましいのは、水素化ナトリウム又は炭酸カリウム又は炭酸セシウムである。反応は、一般に、大気圧下で0℃ないし+150℃で、好ましくは+20℃ないし+80℃で行われる。

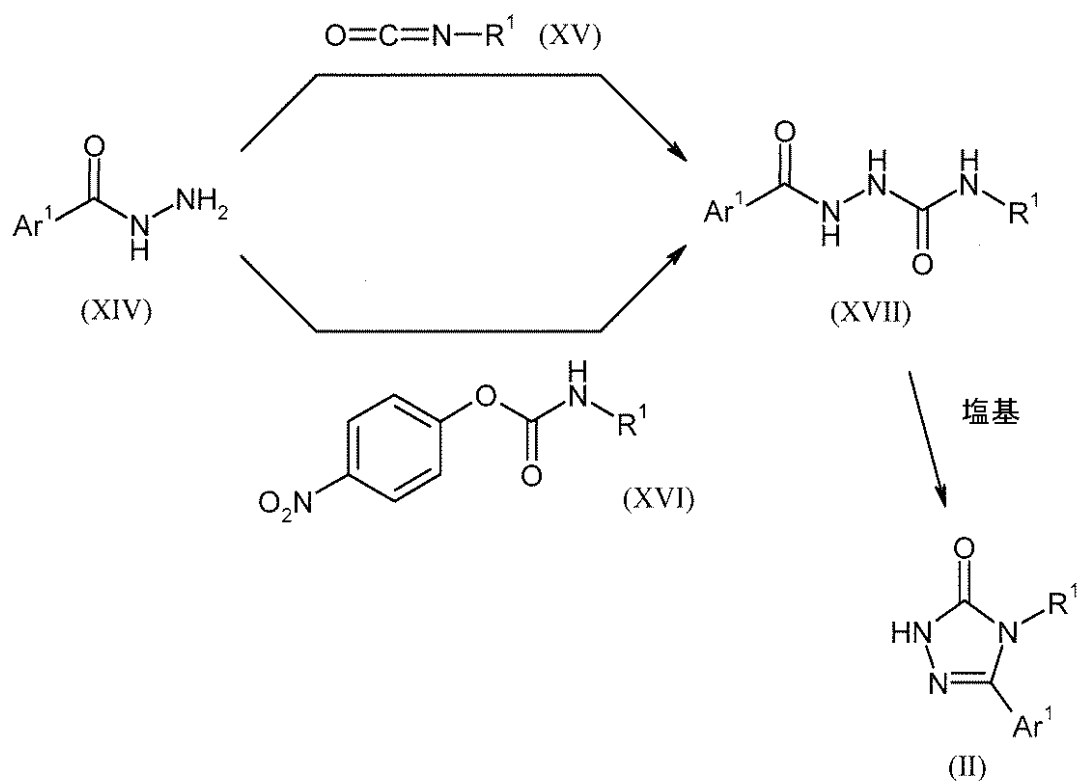
【0067】

式(II)の1,2,4-トリアゾロン誘導体は、式(XIV)のカルボヒドラジドから出発して、式(XV)のイソシアネート又は式(XVI)のニトロフェニルカルバメートを反応させ、続くヒドラジンカルボキサミド中間体(XVII)の塩基誘導環化により行われる(スキーム1参照)：

20

スキーム1

【化23】



30

40

【0068】

類似の方法において、一時的に保護された式(X)の1,2,4-トリアゾロン誘導体、特にPGがアリル又はp-メトキシベンジルであるものも得られる。

【0069】

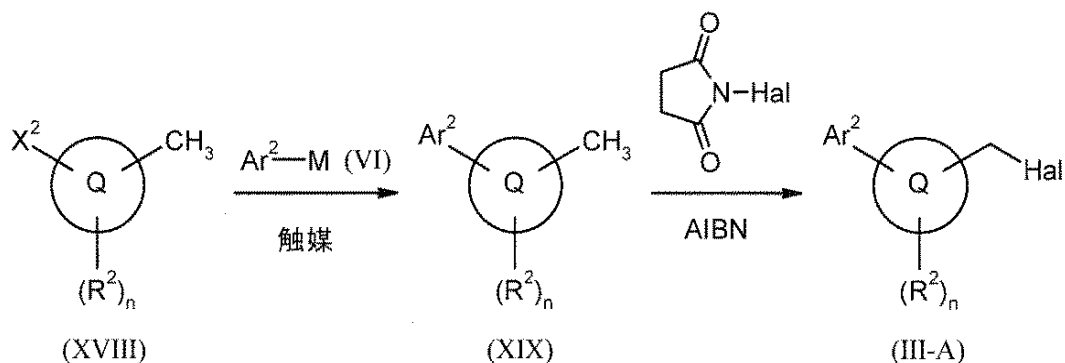
L¹が-CH₂-であり、L²が結合を表す式(III)の化合物は、例えば、工程[B]と類似の方法

50

で、上述の式(VI)の化合物と式(XVIII)の化合物の遷移金属触媒カップリング、及び続く中間体(XIX)のフリーラジカルハロゲン化により製造できる(スキーム2)：

スキーム2

【化24】



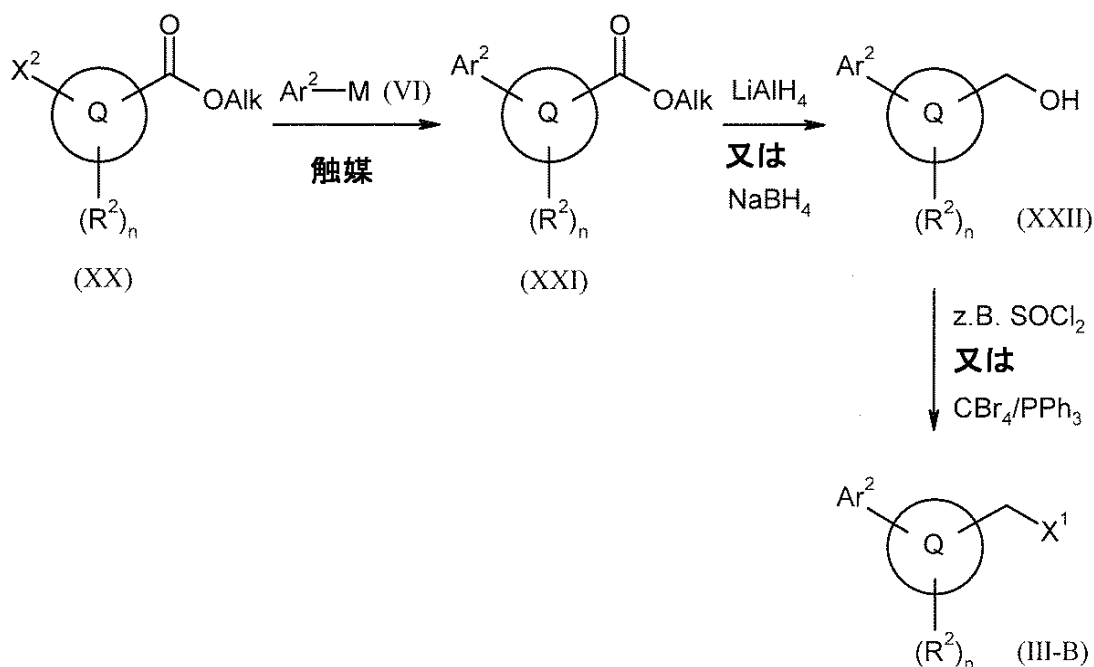
10

【0070】

この工程の変法において、カップリングが式(XX)のエステル誘導体と行われる；続く、式(XXII)の1級アルコールへの還元及び文献に従った慣用の、ヒドロキシル基の脱離基への変換により、対応する式(III-B)の化合物を得る(スキーム3)：

スキーム3

【化25】



20

30

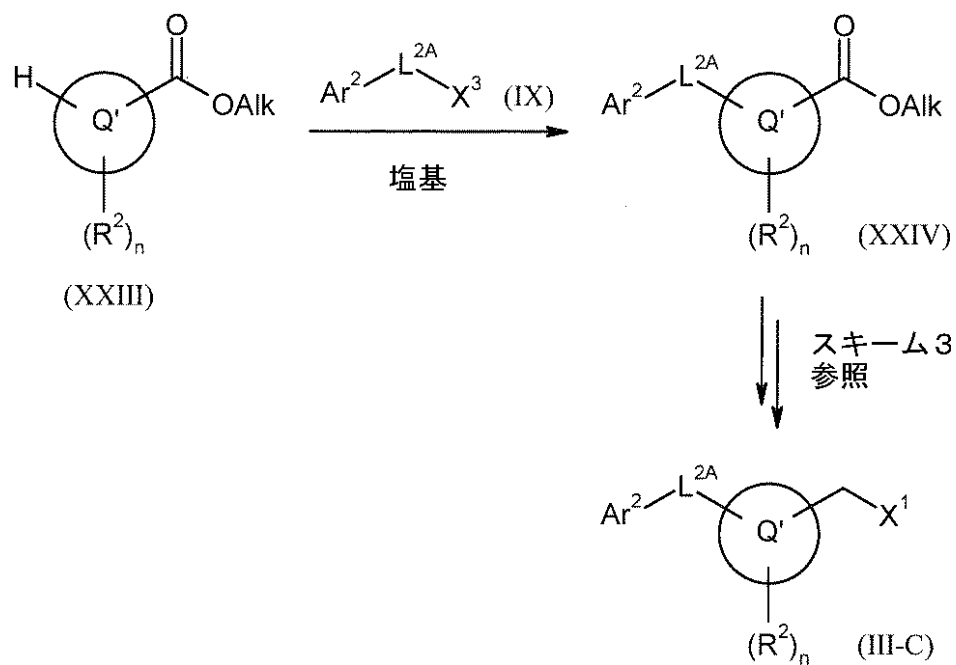
【0071】

類似の方法において、L¹が-CH₂-でありL²が-(CR^{3A}R^{3B})_p-基を表す式(III)の化合物を製造することができ、ここで、該L²は対応する式(XXIV)カルボン酸エステルからの環Qの窒素原子に結合し、該エステルは、その部分については、上述の工程[C]と類似の方法により得られる(スキーム4参照)：

スキーム4

40

【化 2 6】



10

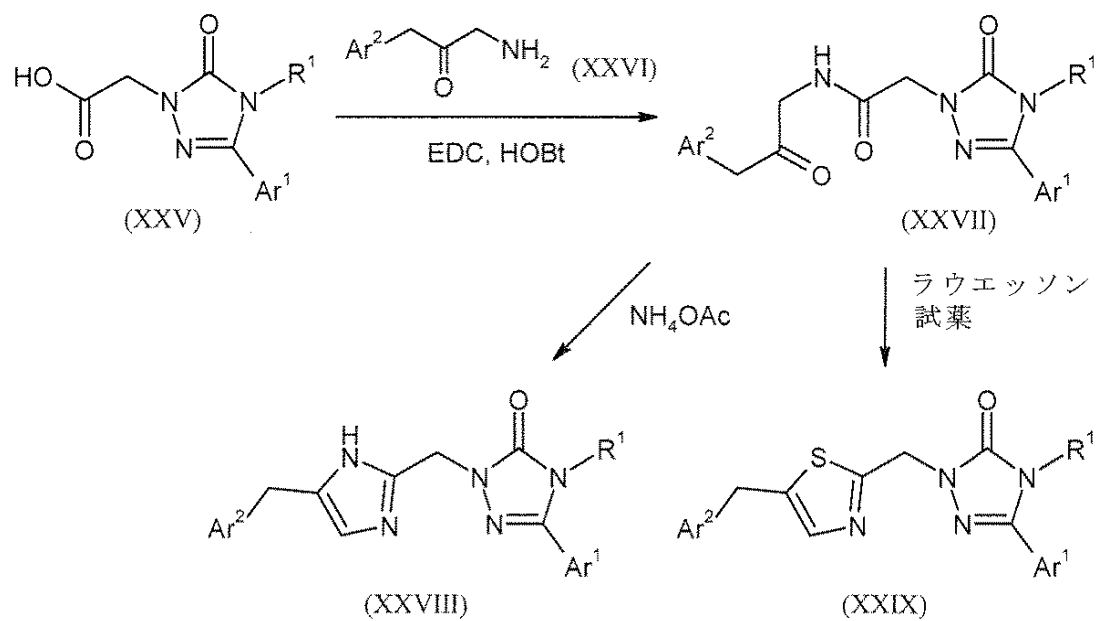
20

【0072】

環 Q が5員ヘテロアリール環である本発明の式(I)の化合物は、場合により、文献により知られた方法と類似の方法で、問題のヘテロアリール系の新規合成を介しても製造できる。そのような工程は、以下の反応スキーム5-10に例示される：

【化 2 7】

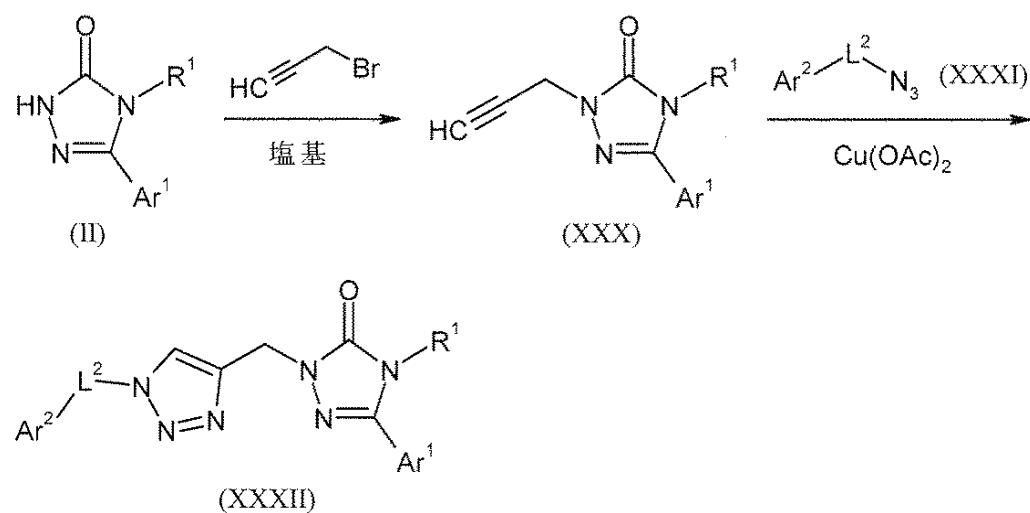
スキーム5 Q = イミダゾリル又はチアゾリル



10

20

スキーム6 Q = 1,2,3-トリアゾリル



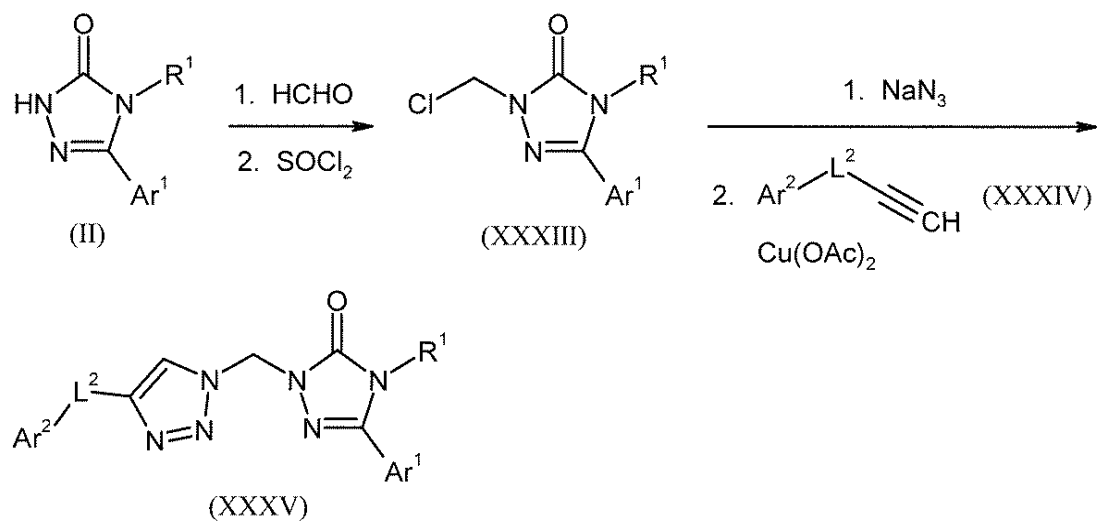
30

【0073】

スキーム7 Q = 1,2,3-トリアゾリル(位置異性体)

40

【化 2 8】



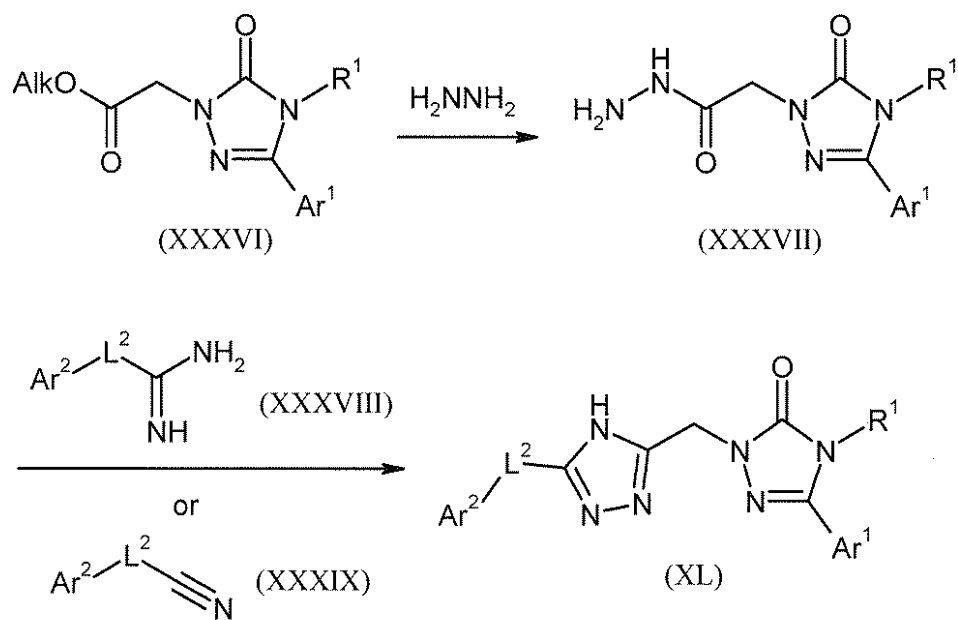
10

【0074】

スキーム8

Q=1,2,4-トリアゾリル

【化 2 9】



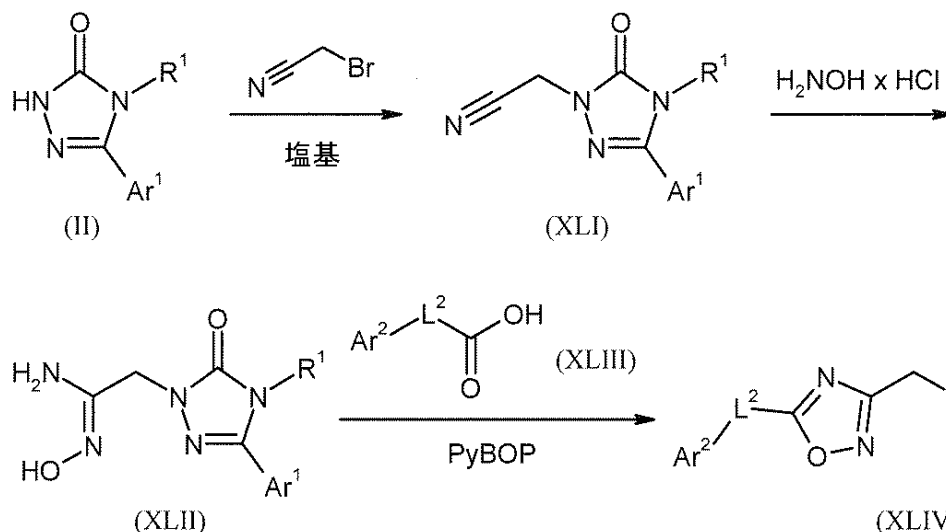
20

30

スキーム9

Q=1,2,4-オキサジアゾリル

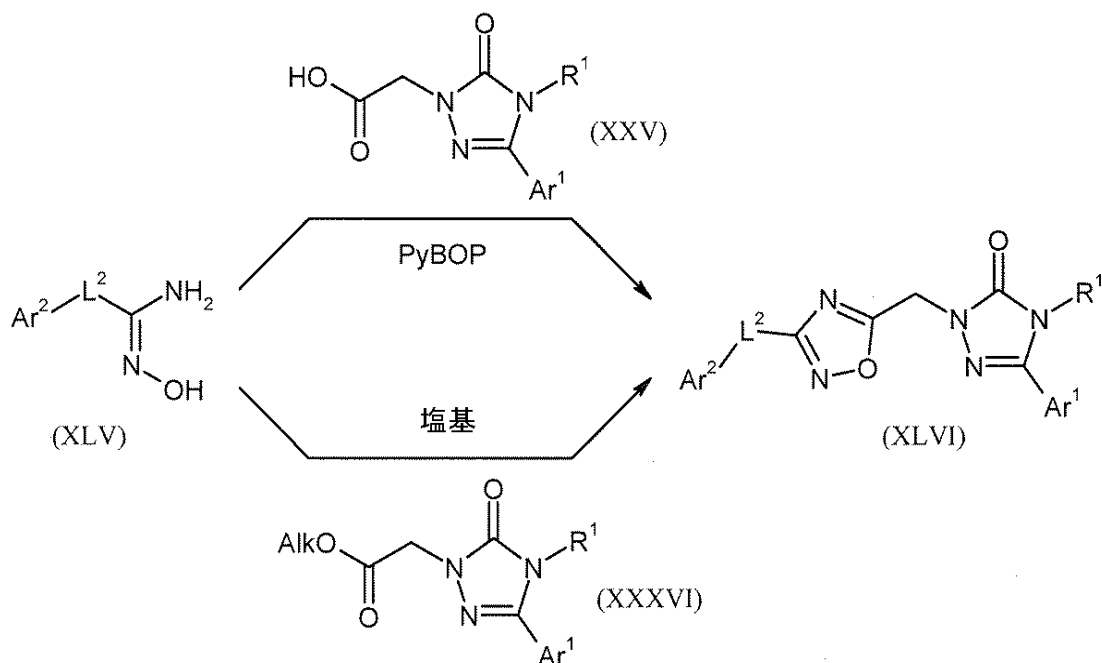
【化 3 0】



10

スキーム 10
【化 3 1】

Q=1,2,4-オキサジアゾリル(位置異性体)



20

30

【0075】

さらに、本発明の式(I)の化合物は、好都合であるならば、上述の工程により得られる他の式(I)の化合物から出発して、個々の基および置換基、特にR¹、R²、Ar¹及びAr²の下に記載されたものの変換により製造することもできる。これらの変換は、当業者に周知の工程により行われ、例えば、求核置換反応又は求電子置換反応、遷移金属介在性カップリング反応(例えば、鈴木又はヘック反応)、酸化、還元、水素化、アルキル化、アシル化、アミノ化、ヒドロキシル化、エーテル化、エステル化、エーテル開裂及び加水分解、ニトリル、カルボキサミド、スルホンアミド、カルバメート及びウレア形成、及び一時的な保護基の導入及び除去により行われる[以下の実験項部分に詳述された作業実施例における製造方法も参照されたい]。

40

【0076】

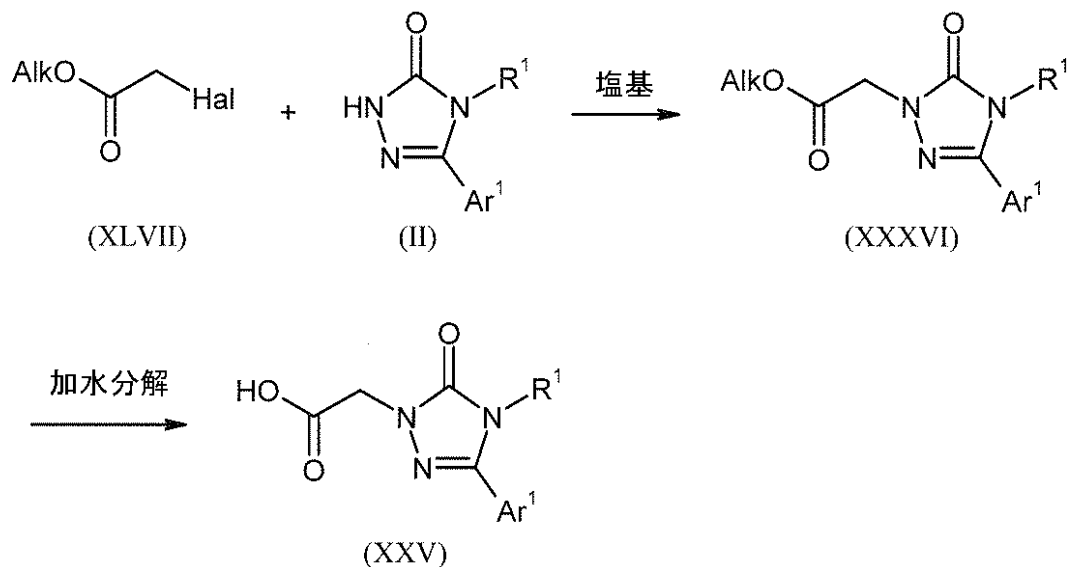
式(XXXVI)の中間体は、式(II)の5-アリール-1,2,4-トリアゾール-3-オンの塩基による

50

式(XLVII)のハロ酢酸エステルを用いたアルキル化という単純な方法により製造される；対応する式(XXV)のカルボン酸は、続くエステル加水分解により得られる(スキーム11参照)：

スキーム11

【化32】

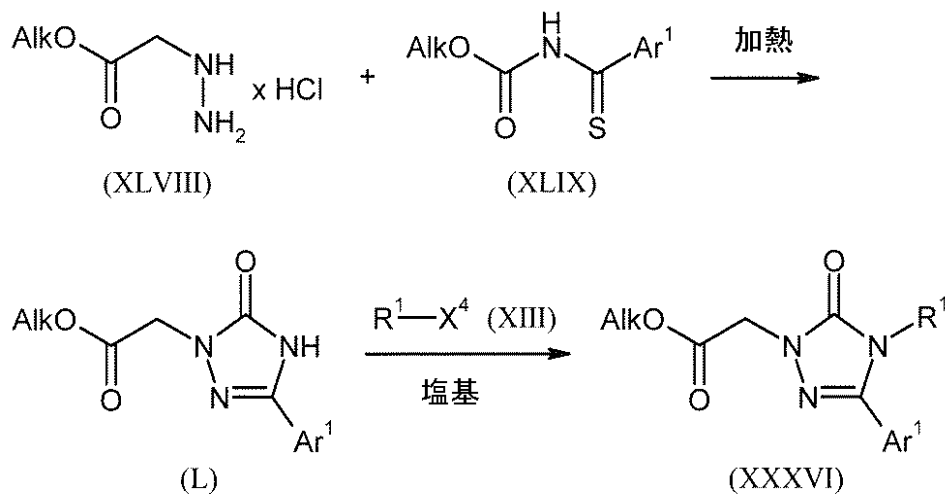


【0077】

あるいは、式(XXXVI)の化合物は、文献で知られた式(XLIX)のN-(アルコシカルボニル)アリアルチオアミド[例えば、M. Arnschuld, W.P. Neumann, J. Org. Chem. 58(25)、7022-7028(1993)；E.P. Papadopoulos, J. Org. Chem. 41(6)、962-965(1976)参照]から、式(XLVIII)のヒドラジノ酢酸エステルとの反応、続く、トリアゾロン(L)のN-4位のアルキル化によっても製造される(スキーム12)：

スキーム12

【化33】



【0078】

本発明の化合物の、対応するエナンチオマー及び/又はジアステレオマーの分離は、適切であれば、有用性に応じて、上述のそれぞれの中間体の段階において行ってもよく、それを続いてさらに上述の工程に従い、分離した形態で反応させる。そのような立体異性体の分離は、当該分野の通常の知識を有する者に知られた通常の方法により行われる。好ましくは、クロマトグラフィ、特にアキラル又はキラル相HPLCクロマトグラフィである。

【0079】

式(IV)、(VI)、(VII)、(IX)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVIII)、(XX)、(XXIII)、(XXVI)、(XXXI)、(XXXIV)、(XXXVIII)、(XXXIX)、(XLIII)、(XLV)、(XLVII)、(XLVIII)及び(XLIX)の化合物は、市販されているか、それ自体文献に述べられているか、又はそれらは文献に公開された方法に準じる当業者に明らかな方法により製造される。出発物質の製造のための数多くの詳細な工程及び参照文献を、実験項の出発物質及び中間体の製造に関する部分にも見ることができる。

【0080】

本発明の化合物は、有用な薬理的性質を有し、ヒト及び動物において様々な疾患及び疾患から誘発される状態の予防及び/又は処置に用いられうる。

10

【0081】

本発明の化合物は、強力で選択的なV1a、V2又はデュアルV1a/V2受容体アンタゴニストであり、インビトロ及びインビボにおいてバソプレシン活性を阻害する。加えて、本発明の化合物はまた、関連するオキシトシン受容体のアンタゴニストとして適切である。

【0082】

本発明の化合物は、特に循環器疾患の予防及び/又は処置に適している。この点について、次のものが好ましくは標的の適応症として例示されうる：急性及び慢性心不全、動脈性高血圧症、冠動脈疾患、安定型及び不安定型狭心症、心筋虚血、心筋梗塞、ショック、動脈硬化症、心房性及び心室性不整脈、一過性虚血発作、脳卒中、炎症循環器疾患、末梢及び心血管疾患、末梢循環器系疾患、動脈性肺性高血圧症、冠動脈及び末梢動脈の攣縮、血栓症、血栓塞栓性疾患、浮腫、例えば、肺性浮腫、脳浮腫、腎性浮腫又は心不全関連浮腫の形成、及び例えば血栓溶解処置、経皮的血管形成術(PTA)、経皮経管冠動脈形成(PTCA)、心臓移植及びバイパス手術の後の再狭窄である。

20

【0083】

本発明の意味においては、用語心不全は、より特定した又は関連する疾患、例えば、右心不全、左心不全、全体的不全(global insufficiency)、虚血性心筋症、拡張型心筋症、先天性心臓欠陥、心臓弁の欠陥、心臓弁の欠陥を伴う心不全、僧帽弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症、大動脈弁狭窄症、大動脈弁閉鎖不全症、尖弁狭窄症、尖弁閉鎖不全症、肺動脈弁狭窄症、肺動脈弁閉鎖不全症、複数の心臓弁の欠陥、心筋炎症(心筋炎)、慢性心筋炎、急性心筋炎、ウイルス性心筋炎、糖尿病性心不全、アルコール性心筋症(alcohol-toxic cardiomyopathy)、心臓の蓄積症、拡張期心不全症及び収縮期心不全がある。

30

【0084】

さらに、本発明の化合物は、浮腫及び電解質異常、特に循環血液量増加型及び正常血液量型の低ナトリウム血症の治療において利尿薬としての用途に適している。

【0085】

本発明の化合物は、多発性嚢胞腎(PCKD)及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)の予防及び/又は処置にも適切である。

【0086】

さらに、本発明の化合物は、肝硬変、腹水、糖尿病及び糖尿病性合併症、例えば、神経障害及び腎障害、急性及び慢性腎疾患及び慢性腎不全の予防及び/又は処置に用いられうる。

40

【0087】

さらに、本発明の化合物は、中枢神経疾患、例えば不安症及びうつ病、緑内障及び癌、特に肺腫瘍の予防及び/又は処置に適している。

【0088】

さらに、本発明の化合物は、炎症性疾患、喘息性疾患、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、疼痛、前立腺肥大、尿失禁、膀胱炎症、過活動膀胱、副腎疾患、例えば、褐色細胞腫及び副腎卒中、消化管の疾患、例えばクローン病及び下痢、又は月経異常、例えば月経困難症又は子宮内膜症の予防及び/又は処置に用いられうる。

【0089】

50

活性プロファイルのため、本発明の化合物は特に、急性及び慢性心不全、循環血液量増加型及び正常血液量型低ナトリウム血症、肝硬変、腹水、浮腫及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)の処置及び/又は予防に適切である。

【0090】

更なる本発明の目的は、本発明の化合物の疾患、特に上述の処置及び/又は予防における使用である。

本発明の更なる目的は、疾患、特に上述の処置及び/又は予防のための薬剤の製造のための本発明の化合物の使用である。

【0091】

更なる本発明の目的は、疾患、特に上述の疾患の処置及び/又は予防方法における本発明の化合物の使用である。

更なる本発明の目的は、本発明の化合物の少なくとも1つを有効量で使用する、疾患、特に上述の疾患の処置及び/又は予防方法である。

【0092】

本発明の化合物は、単独で又は必要であれば他の活性物質と組合せて用いることができる。更なる本発明の目的は、少なくとも1つの本発明の化合物、及び1つ以上の他の活性物質を含有する、特に上述の疾患の処置及び/又は予防のための治療剤である。この組合せに適切な活性物質は、例えば、そして、好ましくは次のものを挙げうる：

有機硝酸エステル及びNO供与体、例えば、ニトロプルシドナトリウム、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビド、モルシドミン又はSIN-1、及び吸入性NO；

利尿薬、特にループ利尿薬及びチアジド類及びチアジド様利尿薬；

陽性変力性活性化合物(positive-inotropically active compounds)、例えば強心配糖体(ジゴキシン)、及びβ-アドレナリン作動性及びドパミン性アゴニスト、例えばイソプロテレノール、アドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミン及びドブタミン；

サイクリックグアノシンーリン酸(cGMP)及び/又はサイクリックアデノシンーリン酸(cAMP)の分解を阻害する化合物、例えば、ホスホジエステラーゼ(PDE)1、2、3、4及び/又は5阻害剤、特にPDE5阻害剤、特にシルデナフィル、バルデナフィル及びタダラフィル、及びPDE3阻害剤、例えば、アムリノン及びミルリノン；

【0093】

ナトリウム利尿ペプチド、例えば「心房性ナトリウム利尿ペプチド」(ANP、アナリチド)、「B-型ナトリウム利尿ペプチド」又は「脳性ナトリウム利尿ペプチド」(BNP、ネシリチド)、「C-型ナトリウム利尿ペプチド」(CNP)及びウロジラチン；

カルシウム増感剤、例えば、そして好ましくは、レボシメンダン；

NO-及びヘム-非依存性グアニル酸シクラーゼ活性化剤、例えば、特にシナシグアト及び国際公開第01/19355号、国際公開第01/19776号、国際公開第01/19778号、国際公開第01/19780号、国際公開第02/070462号及び国際公開第02/070510号に記載されている化合物；

NO-非依存性、しかしヘム-依存性グアニル酸シクラーゼ活性化剤、例えば、特にリオシグアト(riociguat)及びまた国際公開第00/06568号、国際公開第00/06569号、国際公開第02/42301号及び国際公開第03/095451号に記載の化合物；

ヒト好中球エラスターゼ(HNE)阻害剤、例えばシベレスタット又はDX-890(レルトラン(reltran))；

【0094】

シグナル伝達カスケードを阻害する化合物、例えば、チロシンキナーゼ阻害剤、特にソラフェニブ、イマチニブ、ゲフィチニブ及びエルロチニブ；

心臓のエネルギー代謝に影響を与える化合物、例えば、そして好ましくは、エトモキシル、ジクロロ酢酸、ラノラジン又はトリメタジジン；

抗血栓効果のある薬剤、例えば、そして好ましくは、血小板阻害剤、抗凝血剤及び線維素溶解性物質からなる群からのもの；

血圧低下物質、例えば、そして好ましくはカルシウムアンタゴニスト、アンジオテン

10

20

30

40

50

シンAIIアンタゴニスト、ACE阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、 α 受容体ブロッカー、 β 受容体ブロッカー、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト及びrho-キナーゼ阻害剤からなる群からのもの；及び/又は

脂肪代謝を修飾する活性物質、例えば、そして好ましくは、甲状腺受容体アゴニストからなる群、コレステロール合成阻害剤、例えば、そして好ましくはHMG-CoAレダクターゼ又はスクアレン合成阻害剤、ACAT阻害剤、CETP阻害剤、MTP阻害剤、PPAR- α 、PPAR- γ 及び/又はPPAR- δ アゴニスト、コレステロール吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤、ポリマー性没食子酸吸収剤、没食子酸再吸収阻害剤及びリポタンパク質(a)アンタゴニスト。

【0095】

10

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、フロセミド、ブメタニド、トルセミド、ベンドロフルメチアジド、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロロチアジド、ポリチアジド、トリクロロメチアジド、クロルタリドン、インダパミド、メトラゾン、キネタゾン、アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、メタゾラミド、グリセリン、イソソルビド、マンニトール、アミロライド又はトリアムトレンのような利尿薬と組合せて投与される。

【0096】

抗血栓作用剤は、好ましくは血小板凝集阻害剤、抗凝血剤及び線維素溶解性物質からなる群の化合物を意味すると理解される。

【0097】

20

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくはアスピリン、クロピドグレル、チクロピジン又はジピリダモールのような血小板凝集阻害剤と組合せて投与される。

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、キシメラガトラン、メラガトラン、ダビガトラン、ビバリルジン又はクレキサンのようなトロンビン阻害剤と組合せて投与される。

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、チロフィバン又はアブシキシマブのようなGPIIb/IIIaアンタゴニストと組合せて投与される。

【0098】

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、リバロキサバン、DU-176b、アピキサバン、オタミキサバン、フィデキサバン、ラザキサバン、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512又はSSR-128428のような第Xa因子阻害剤と組合せて投与される。

30

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、ヘパリン又は低分子量(LMW)ヘパリン誘導体と組合せて投与される。

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、ビタミンKアンタゴニスト、例えば、そして好ましくはクマリンと組合せて投与される。

降圧剤は、好ましくは、カルシウムアンタゴニスト、アンジオテンシンAIIアンタゴニスト、ACE阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、 α -受容体ブロッカー、 β 受容体ブロッカー、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、rho-キナーゼ阻害剤及び利尿薬からなる群から選択される化合物を意味すると理解される。

40

【0099】

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくはニフェジピン、アムロジピン、ベラパミル又はジルチアゼムのようなカルシウムアンタゴニストと組合せて投与される。

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくはロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン又はエンブサルタンのようなアンジオテンシンAIIアンタゴニストと組合せて投与される。

50

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくはエナラプリル、カプトプリル、リシノプリル、ラミプリル、デラプリル、フォシノプリル、キノプリル、ペリンドプリル又はトランドプリル(trandopril)のようなACE阻害剤と組合せて投与される。

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、オマパトリラト又はAVE-7688のようなバソペプチダーゼ阻害剤又は中性エンドペプチダーゼ(NEP)阻害剤と組合せて投与される。

【0100】

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、ボセンタン、ダルセンタン、アンブリセンタン又はシタクセンタンのようなエンドセリンアンタゴニストと組合せて投与される。

10

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、アリスキレン、SPP-600又はSPP-800のようなレニン阻害剤と組合せて投与される。

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、プラゾシンのような α -1受容体ブロッカーと組合せて投与される。

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、プロプラノロール、アテノロール、チモロール、ピンドロール、アルプレノロール、オキシプレノロール、ペンブトロール、ブプラノロール、メトリプラノロール、ナドロロール、メピンドロール、カラゾロール、ソタロール、メトプロロール、ベタキソロール、セリプロロール、ビソプロロール、カルテオロール、エスモロール、ラベタロール、カルベジロール、アダプロロール、ランジオロール、ネビボロール、エパノロール又はブシンドロールのような β -受容体ブロッカーと組合せて投与される。

20

【0101】

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、スピロノラクトン、エプレレノン、カンレノン又はカンレノ酸カリウムのようなミネラルコルチコイド受容体アンタゴニストと組合せて投与される。

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくはファスジル、Y-27632、SLx-2119、BF-66851、BF-66852、BF-66853、KI-23095又はBA-1049のようなrho-キナーゼ阻害剤と組合せて投与される。

脂肪代謝修飾剤は、好ましくはCETP阻害剤、甲状腺受容体アゴニスト、コレステロール合成阻害剤、例えばHMG-CoAレダクターゼ又はスクアレン合成阻害剤、ACAT阻害剤、MTP阻害剤、PPAR- α 、PPAR- γ 及び/又はPPAR- δ アゴニスト、コレステロール吸収阻害剤、ポリマー性没食子酸吸収剤、没食子酸再吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤及びリポタンパク質(a)アンタゴニストからなる群の化合物であると理解される。

30

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、トルセトラピブ、ダルセトラピブ、アナセトラピブ、BAY 60-5521又はCETP-ワクチン(CETi-1)のようなCETP阻害剤と組合せて投与される。

【0102】

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、D-チロキシニン、3,5,3'-トリヨードチロニン(T3)、CGS 23425又はアキシチロム(CGS 26214)のような甲状腺受容体アゴニストと組合せて投与される。

40

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、スタチン類、例えば、そして好ましくは、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン又はピタバスタチンのようなHMG-CoAレダクターゼ阻害剤と組合せて投与される。

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、BMS-188494又はTAK-475のようなスクアレン合成阻害剤と組合せて投与される。

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、アバシミベ、メリナミド、パクチミベ、エフルシミベ又はSMP-797のようなACAT阻害剤と組合せて投与される。

50

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、インプリタピド、BMS-201038、R-103757又はJTT-130のようなMTP阻害剤と組合せて投与される。

【0103】

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、ピオグリタゾン又はロシグリタゾンのようなPPAR- γ アゴニストと組合せて投与される。

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、GW-501516又はBAY 68-5042のようなPPAR- δ アゴニストと組合せて投与される。

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、エゼチミベ、チクエシド又はパマクエシドのようなコレステロール吸収阻害剤と組合せて投与される。

10

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、オーリスタットのようなリパーゼ阻害剤と組合せて投与される。

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくはコレステラミン、コレステポール、コレソルバン(colesolvam)、コレスタゲル又はコレステミドのようなポリマー性没食子酸吸収剤と組合せて投与される。

【0104】

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、ASBT(=IBAT)阻害剤、例えば、AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435又はSC-635のような没食子酸再吸収阻害剤と組合せて投与される。

20

本発明の好ましい態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくは、ゲンカベン(gemcabene)カルシウム(CI-1027)又はニコチン酸のようなりボタンパク質(a)アンタゴニストと組合せて投与される。

【0105】

更なる本発明の目的は、通常、1つ以上の不活性、非毒性、薬学的に適切な補助剤を共に含む、少なくとも1つの本発明の化合物を含有する治療剤、及び前述した目的のためのそれらの使用である。

【0106】

本発明の化合物は、全身的及び/又は局所的に作用する。この目的で、それらは、適切な方法で、例えば、経口、非経腸、経肺、経鼻、舌下、舌側、バツカル、経直腸、皮下、経皮、経結膜又は経耳経路による投与又はインプラント又はステントにより投与できる。

30

これらの投与経路について、本発明の化合物は、適切な投与形態で投与できる。

【0107】

経口投与には、先行技術に従い、本発明の化合物を結晶及び/又はアモルファスで及び/又は溶解した形態で含む、本発明の化合物を急速に及び/又は修飾した方法で放出するように機能する投与形態、例えば、錠剤(コーティングなし又はコーティング錠剤、例えば本発明の化合物の放出を制御する胃液抵抗性又は遅延溶解性又は不溶性コーティング)、口腔内で急速に崩壊する錠剤又はフィルム/ウエハース、フィルム/凍結乾燥製剤、カプセル剤(例えば、ハード又はソフトゼラチンカプセル剤)、糖衣錠、顆粒剤、丸薬、散剤、乳濁液、懸濁液、エアロゾル又は溶液が適切である。

40

【0108】

非経腸投与は、吸収過程の省略(例えば、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内又は腰椎内投与)又は吸収を伴うこと(例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮又は腹腔内投与)により作用することができる。非経腸投与の適切な投与形態は、溶液、懸濁液、乳濁液、凍結乾燥製剤又は滅菌散剤がある。

【0109】

他の投与経路には、例えば、吸入製剤(粉末吸入製剤及びネブライザーを含む)、点鼻剤、溶液又はスプレー、舐剤、舌下錠又はバツカル投与用錠剤、錠剤、フィルム/ウエハース又はカプセル剤、坐剤、口腔又は眼科用製剤、腔カプセル剤、水性懸濁液(ローション、振とう可能な混合物)、脂溶性懸濁液、軟膏剤、クリーム剤、経皮治療システム(例えば

50

、プラスター)、乳液剤、泥膏剤、フォーム剤、散布剤(dusting powder)、インプラント又はステントが適切である。

経口又は非経腸投与、特に経口及び静脈内投与が好ましい。

【0110】

本発明の化合物は、記載した投与形態に変換することができる。これは、不活性で、非毒性の、薬学的に適切な助剤と混合することによりそれ自体知られた方法で行いうる。これらの添加剤は、担体(例えば、微結晶セルロース、乳糖、マンニトール)、溶媒(例えば、液体ポリエチレングリコール)、乳化剤及び分散剤又は湿潤剤(例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、オレイン酸ポリオキシソルビタン)、結合剤(例えば、ポリビニルピロリドン)、合成及び天然のポリマー(例えばアルブミン)、安定化剤(例えば、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸)、着色剤(例えば、無機色素、例えば、酸化鉄)及び風味剤及び/又は矯臭剤を含む。

10

【0111】

一般に、非経腸投与で有益な結果を得るためには、約0.001ないし10mg/kg体重、好ましくは約0.01ないし1mg/kg体重の量を投与することが有利であることが判明した。経口投与においては、用量は、0.01ないし100mg/kg体重、好ましくは0.01ないし20mg/kgであり、極めて好ましくは0.1ないし10mg/kg体重である。

【0112】

それにもかかわらず、やむを得ず、すなわち、それは体重、投与経路、固体の活性物質に対する反応、製剤の性質及び投与が行われる時間又は間隔によって、該用量から逸脱することが必要である場合があるかもしれない。それゆえ、ある場合には、前述した最小用量より低用量で管理するのが十分であるのに対して、他の場合には述べた上限を超えなければならない。大用量を投与する場合には、これらを一日を通して数回の投与に分けることが賢明でありうる。

20

【0113】

以下の実施例において本発明を説明する。本発明は実施例に限られるものではない。

他に述べない限り、以下の試験及び例における割合は、重量パーセントであり、部は、重量部であり、溶媒比、希釈比及び液体/液体溶液の濃度情報は、それぞれ容量に基づく。

【実施例】

30

【0114】

A. 実施例

略語及び頭字語：

Ac	アセチル
AIBN	2,2'-アゾビス-2-メチルプロパンニトリル
Alk	アルキル
Boc	tert-ブトキシカルボニル
Ex.	実施例
CI	化学イオン化(MS)
DCI	直接化学イオン化(MS)
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	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
ee	エナンチオマー過剰率
EA	酢酸エチル
eq.	当量
ESI	エレクトロスプレーイオン化(MS)
GC/MS	ガスクロマトグラフィ連結質量分析
h	時間

40

50

Hal	ハロゲン	
HOBt	1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物	
HPLC	高圧、高速液体クロマトグラフィ	
conc.	濃縮	
LC/MS	液体クロマトグラフィ連結質量分析	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラザン	
min	分	
MS	質量分析	
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル	10
NMR	核磁気共鳴分光法	
OAc	アセテート	
p	パラ	
Ph	フェニル	
PyBOP	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
quant.	定量的(収量)	
rac	ラセミ(racemic/racemate)	
RT	室温	
R _t	保持時間(HPLC)	20
THF	テトラヒドロフラン	
TMOF	トリメチルオルトホルメート	
UV	紫外分光法	
v/v	容積比(溶液)	

【0115】

LC/MS、GC/MS及びHPLC法：方法1(LC/MS)：

MS機器の型：ミクロマス(Micromass)ZQ；HPLC機器の型：ウォーターズアライアンス(Waters Alliance)2795；カラム：フェノメネックスシネルジー(Phenomenex Synergi)2.5μ MA X-RP 100A Mercury 20mm x 4mm；移動相A：水1L + 50%のギ酸0.5mL、移動相B：アセトニトリル1L + 50%のギ酸0.5mL；勾配：0.0分 90% A→0.1分 90% A→3.0分 5% A→4.0分 5% A→4.01分 90% A；流速：2ml/分；オープン：50℃；UV検出：210nm。

【0116】

方法2(LC/MS)：

装置：HPLC Agilent Series 1100を有するMicromass Quattro Micro MS；カラム：Thermo Hypersil GOLD 3μ 20mm x 4mm；移動相A：水1L + 50%のギ酸0.5mL、移動相B：アセトニトリル1L + 50%のギ酸0.5mL；勾配：0.0分 100% A→3.0分 10% A→4.0分 10% A→4.01分 100% A(流速 2.5ml/分)→5.00分 100% A；オープン：50℃；流速：2ml/分；UV検出：210nm。

【0117】

方法3(LC/MS)：装置：Waters UPLC Acquityを伴うMicromass QuattroPremier；カラム：Thermo Hypersil GOLD 1.9μ 50mm x 1mm；移動相A：水1L + 50%のギ酸0.5mL、移動相B：アセトニトリル1L + 50%のギ酸0.5mL；勾配：0.0分 90% A→0.1分 90% A→1.5分 10% A→2.2分 10% A；流速：0.33ml/分；オープン：50℃；UV検出：210nm。

【0118】

方法4(LC/MS)：

装置：Waters Acquity SQD UPLCシステム；カラム：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8μ 50mm x 1mm；移動相A：水1L + 99%のギ酸0.25mL、移動相B：アセトニトリル1L + 99%のギ酸0.25mL；勾配：0.0分 90% A→1.2分 5% A→2.0分 5% A；流速：0.40ml/分；オープン：50℃；UV検出：210-400nm。

10

20

30

40

50

【0119】

方法5(LC/MS)：

MS装置の型：Micromass ZQ；HPLC装置の型：HP 1100 Series；UV DAD；カラム：Phenomenex Gemini 3 μ 30mm x 3.00mm；移動相A：水1L + 50%のギ酸0.5mL、移動相B：アセトニトリル1L + 50%のギ酸0.5mL；勾配：0.0分 90% A $\rightarrow$ 2.5分 30% A $\rightarrow$ 3.0分 5% A $\rightarrow$ 4.5分 5% A；流速：0.0分 1ml/分 $\rightarrow$ 2.5分/3.0分/4.5分 2ml/分；オープン：50℃；UV検出：210nm。

【0120】

方法6(LC/MS)：

MS装置の型：Waters ZQ；HPLC装置の型：Agilent 1100 Series；UV DAD；カラム：Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20mm x 4mm；移動相A：水1L + 50%のギ酸0.5mL、移動相B：アセトニトリル1L + 50%のギ酸0.5mL；勾配：0.0分 100% A $\rightarrow$ 3.0分 10% A $\rightarrow$ 4.0分 10% A $\rightarrow$ 4.1分 100% A(流速 2.5ml/分)；オープン：55℃；流速：2ml/分；UV検出：210nm。

10

【0121】

方法7(LC/MS)：

MS装置の型：Micromass ZQ；HPLC装置の型：Waters Alliance 2795；カラム：Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20mm x 4mm；移動相A：水1L + 50%のギ酸0.5mL、移動相B：アセトニトリル1L + 50%のギ酸0.5mL；勾配：0.0分 90% A $\rightarrow$ 2.5分 30% A $\rightarrow$ 3.0分 5% A $\rightarrow$ 4.5分 5% A；流速：0.0分 1ml/分 $\rightarrow$ 2.5分/3.0分/4.5分 2ml/分；オープン：50℃；UV検出：210nm。

20

【0122】

方法8(LC/MS)：

装置：HPLC Agilent Series 1100を有するMicromass Platform LCZ；カラム：Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20mm x 4mm；移動相A：水1L + 50%のギ酸0.5mL、移動相B：アセトニトリル1L + 50%のギ酸0.5mL；勾配：0.0分 100% A $\rightarrow$ 0.2分 100% A $\rightarrow$ 2.9分 30% A $\rightarrow$ 3.1分 10% A $\rightarrow$ 5.5分 10% A；流速：0.8ml/分；オープン：50℃；UV検出：210nm。

【0123】

方法9(LC/MS)：

装置：HPLC Agilent Serie 1100を有するMicromass Quattro LCZ；カラム：Phenomenex Onyx Monolithic C18、100mm x 3mm；移動相A：水1L + 50%のギ酸0.5mL、移動相B：アセトニトリル1L + 50%のギ酸0.5mL；勾配：0.0分 90% A $\rightarrow$ 2分 65% A $\rightarrow$ 4.5分 5% A $\rightarrow$ 6分 5% A；流速：2ml/分；オープン：40℃；UV検出：208-400nm。

30

【0124】

方法10(LC/MS)：

MS装置の型：Waters ZQ；HPLC装置の型：Waters Alliance 2795；カラム：Phenomenex Onyx Monolithic C18、100mm x 3mm；移動相A：水1L + 50%のギ酸0.5mL、移動相B：アセトニトリル1L + 50%のギ酸0.5mL；勾配：0.0分 90% A $\rightarrow$ 2分 65% A $\rightarrow$ 4.5分 5% A $\rightarrow$ 6分 5% A；流速：2ml/分；オープン：40℃；UV検出：210nm。

【0125】

方法11(キラル分析的HPLC)：

固定相：Daicel Chiralcel OD-H；カラム：250mm x 4mm；流速：1ml/分；温度：RT；UV検出：230nm；移動相：

方法11a：イソヘキサン/イソプロパノール50：50(v/v)；

方法11b：イソヘキサン/メタノール/エタノール70：15：15(v/v/v)；

方法11c：イソヘキサン/イソプロパノール75：25(v/v)。

40

【0126】

方法12(キラル分取HPLC)：

固定相：ダイセルキラルパックAD-H、5 μ m；カラム：250mm x 20mm；温度：40℃；UV検出：220nm；移動相：イソヘキサン/イソプロパノール80：20(v/v)；流速：15ml/分。

【0127】

50

方法13(キラル分析的HPLC)：

固定相：ダイセルキラルパックAD-H、5 μ m；カラム：250mm x 4.6mm；温度：40℃；UV検出：220nm；移動相：イソヘキサン/イソプロパノール80：20(v/v)；流速：1.0ml/分。

【0128】

方法14(キラル分析的HPLC)：

固定相：ダイセルキラルパックAD-H、5 μ m；カラム：250mm x 4.6mm；温度：30℃；UV検出：220nm；移動相：イソヘキサン/イソプロパノール/20%トリフルオロ酢酸75：24：1(v/v)；流速：1.0ml/分。

【0129】

方法15(分取HPLC)：

装置：Abimed Gilson Pump 305/306、Manometric Module 806；カラム：Grom-Sil 120 OD S-4HE、10 μ m、250mm x 30mm；移動相A：水、移動相B：アセトニトリル；勾配：0.0分30% B→3分 30% B→30分 95% B→42分 95% B→42.01分 10% B→45分 10% B；流速：50ml/分；カラム温度：RT；UV検出：210nm。

【0130】

方法16(分取HPLC)：

カラム：クロマシル100 C18、5 μ m、250mm x 20mm；移動相A：0.2%トリフルオロ酢酸、移動相B：アセトニトリル；均一勾配 55% A、45% B；流速：25ml/分；カラム温度：30℃；UV検出：210nm。

【0131】

方法17(キラル分取HPLC)：

固定相：ダイセルキラルパックAD-H、5 μ m；カラム：250mm x 20mm；温度：40℃；UV検出：220nm；移動相：イソヘキサン/エタノール80：20(v/v)；流速：15ml/分。

【0132】

方法18(キラル分析的HPLC)：

固定相：ダイセルキラルパックAS-H、5 μ m；カラム：250mm x 4.6mm；温度：40℃；UV検出：220nm；移動相：イソヘキサン/エタノール80：20(v/v)；流速：1ml/分。

【0133】

方法19(分取HPLC)：

カラム：Grom-Sil 120 ODS-4HE、10 μ m、250mm x 30mm；移動相A：水、移動相B：アセトニトリル；勾配：0.0分 10% B→3分 10% B→30分 95% B→42分 95% B→42.01分 10% B→45分 10% B；流速：50ml/分；カラム温度：RT；UV検出：210nm。

【0134】

方法20(GC/MS)：

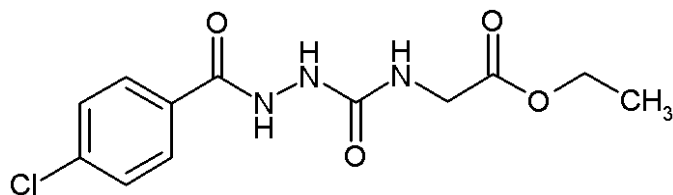
装置：Micromass GCT、GC 6890；カラム：Restek RTX-35、15m x 200 μ m x 0.33 μ m；一定のヘリウム気流：0.88ml/分；オープン：70℃；注入口：250℃；勾配：70℃、30℃/分→310℃(3分間維持)。

【0135】

出発物質及び中間体：実施例1A

エチルN-({2-[(4-クロロフェニル)カルボニル]ヒドラジニル}カルボニル)グリシネート

【化34】



まず、4-クロロベンゾヒドラジド12.95g(75.9mmol)の乾燥THF懸濁液50mLを50℃にし、エチル2-イソシアナートアセテート10.0g(77.5mmol)の乾燥THF溶液100mLを滴下した。当

10

20

30

40

50

初溶液であったが、沈殿が生成した。添加が終わると、混合物を50℃で2時間攪拌し、続いて室温で終夜静置した。結晶を濾過により単離し、少量のジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させた。これにより表題化合物21.43g(理論値の89%)を得た。

LC/MS[方法1]: $R_t=1.13$ 分; $m/z=300(M+H)^+$

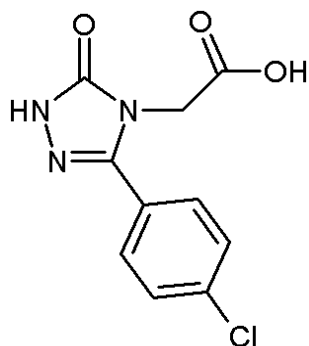
^1H -NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta=1.19(t, 3H)$ 、 $3.77(d, 2H)$ 、 $4.09(q, 2H)$ 、 $6.88(br.s, 1H)$ 、 $7.57(d, 2H)$ 、 $7.91(d, 2H)$ 、 $8.21(s, 1H)$ 、 $10.29(s, 1H)$ 。

【0136】

実施例2A

[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]酢酸

【化35】



3N水酸化ナトリウム水溶液91mLを実施例1Aからの化合物21.43g(67.9mmol)に加え、終夜、還流下加熱した。RTに冷まし、約20%塩酸をゆっくり加えて混合物をpH1にした。沈殿した固体を濾過して単離し、水で洗浄し、60℃で減圧下乾燥させた。これにより、表題化合物17.55gを、約88%の純度で得た(理論値の90%)。

LC/MS[方法1]: $R_t=0.94$ 分; $m/z=254(M+H)^+$

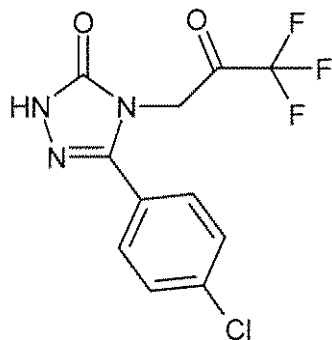
^1H -NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta=4.45(s, 2H)$ 、 $7.65-7.56(m, 4H)$ 、 $12.09(s, 1H)$ 、 $13.25(br.s, 1H)$ 。

【0137】

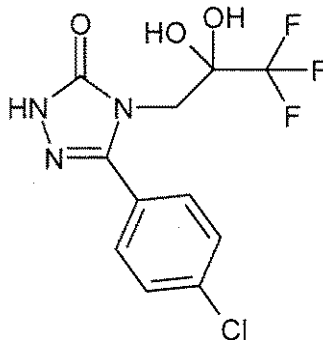
実施例3A

5-(4-クロロフェニル)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(ケトン形態)又は5-(4-クロロフェニル)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジヒドロキシプロピル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(水和物形態)

【化36】



又は



アルゴン下、実施例2Aからの化合物5.0g(16.36mmol)をピリジン200mLに溶解させ、トリフルオロ無水酢酸17.18g(81.8mmol)を加えた。添加中、温度が約35℃まで上昇した。30分後、ピリジンをロータリーエバポレータで除去し、残渣に0.5N塩酸1.5Lを加えた。混合物を70℃に昇温し、温かいうちに濾過した。固体を少量の水で洗浄した。全濾液を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和塩化ナト

リウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレータで溶媒を除去した。残渣を高真空下乾燥させた。これにより、表題化合物を水和物の形態で3.56g(理論値の68%)得た。

LC/MS[方法1]: $R_t=1.51$ 分; $m/z=306(M+H)^+$ 及び $324(M+H)^+$ (ケトン又は水和物形態)

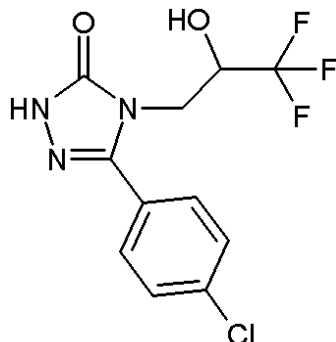
^1H -NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta=3.98$ (s, 2H)、7.61(d, 2H)、7.68(br.s, 2H)、7.72(d, 2H)、12.44(s, 1H)。

【0138】

実施例4A

5-(4-クロロフェニル)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化37】



実施例3Aからの化合物を3.56g(11.0mmol)をメタノール100mLに溶解させ、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム3.75g(99.5mmol)を加えた。1.5時間後、1M塩酸200mLをゆっくり加えた。メタノールをロータリーエバポレータで除去し、残渣を水500mLで希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、続いて飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレータで溶媒を除去した。残渣を高真空下乾燥させた。これにより、表題化合物3.04g(理論値の90%)を得た。

LC/MS[方法2]: $R_t=1.80$ 分; $m/z=308(M+H)^+$

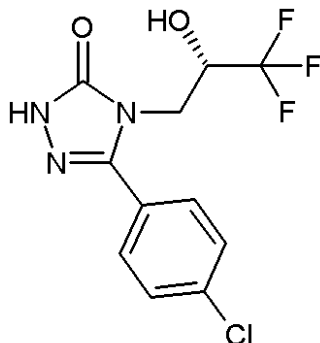
^1H -NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): $\delta=3.77$ (dd, 1H)、3.92(dd, 1H)、4.34-4.23(m, 1H)、6.85(d, 1H)、7.62(d, 2H)、7.75(d, 2H)、12.11(s, 1H)。

【0139】

実施例5A

5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化38】



実施例3Aからの化合物1.08g(3.3mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド11mLに溶解させた。大気酸素を減圧して除去し、溶液をアルゴンで飽和させた。アルゴン下、(N-[(1S,2S)-(+)-2-アミノ-1,2-ジフェニルエチル](4-トルエンスルホニル)アミド)(p-シメン)ルテニウム(II)クロライド[CAS Reg.-No. 192139-90-5] 21mg(0.033mmol)をこの溶液に加えた。続いて、ギ酸0.63mL(16.6mmol)及びトリエチルアミン0.27mL(1.91mmol)の混合物を加え、空

10

20

30

40

50

気から遮断して室温で48時間攪拌した。後処理として、混合物を0.1N塩酸10mLに加え、それぞれ20mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製した(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル3：1、続いて1：1)。これにより、目的化合物830mg(理論値の81%)を得た。

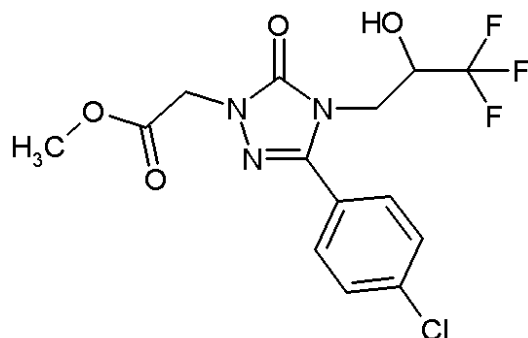
鏡像体過剰率(ee)は、方法14に従うクロマトグラフィにより決定し、96%と決定した：S-エナンチオマー $R_t=5.73$ 分、R-エナンチオマー $R_t=6.82$ 分。

【0140】

実施例6A

メチル{3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}アセテート(ラセミ体)

【化39】



実施例4Aからの化合物3.04g(9.9mmol)をアセトニトリル100mLに溶解させ、クロロ酢酸メチル1.07g(9.9mmol)、炭酸カリウム2.73g(19.8mmol)及び小スパチュラの先につけたヨウ化カリウムを加えた。反応混合物を還流下1時間加熱し、室温に冷まし、濾過した。ロータリーエバポレータで濾液から揮発成分を除去し、残渣を高真空下乾燥させさせた。これにより、表題化合物3.70gを約90%(理論値の89%)の純度で得た。

LC/MS[方法3]： $R_t=1.10$ 分； $m/z=380(M+H)^+$

^1H -NMR(DMSO- d_6 , 400MHz)： $\delta=3.70$ (s, 3H)、3.84(dd, 1H)、3.99(dd, 1H)、4.16-4.35(m, 1H)、4.72(s, 2H)、6.91(d, 1H)、7.64(d, 2H)、7.78(d, 2H)。

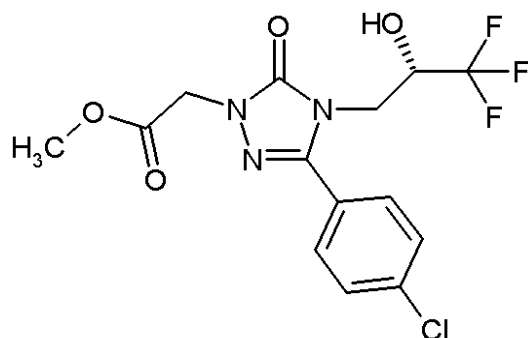
実施例6Aからのラセミ化合物をキラル相分取HPLCでエナンチオマーに分離した[試料調製：ラセミ体3.6gを酢酸エチル/イソヘキサン(1：1 v/v)54mLに溶解させ、3回に分けてカラムで分離した；カラム：セレクトターポリ(N-メタクリロイル-L-イソロイシン-3-ペンチルアミド)に基づくキラルシリカゲル相、430mm x 40mm；移動相：段階勾配イソヘキサン/酢酸エチル1：1→酢酸エチル→イソヘキサン/酢酸エチル1：1；流速：50ml/分；温度：24℃；UV検出：260nm]。これにより、最初に溶出したエナンチオマー1(実施例7A)1.6gおよび、後で溶出したエナンチオマー2(実施例8A)1.6gを得た：

【0141】

実施例7A

メチル{3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}アセテート(エナンチオマー1)

【化40】



10

20

30

40

50

実施例6Aのラセミ体分割において最初に溶出するエナンチオマー

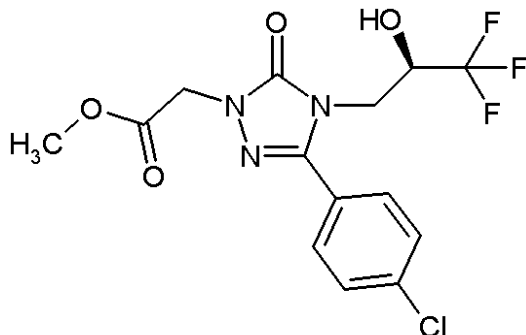
$R_t=3.21$ 分[カラム：セレクトーポリ(N-メタクリロイル-L-イソロイシン-3-ペンチルアミド)に基づくキラルシリカゲル相、250mm x 4.6mm；移動相：イソヘキサン/酢酸エチル1：1；流速：1ml/分；UV検出：260nm]。

【0142】

実施例8A

メチル{3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}アセテート(エナンチオマー2)

【化41】



10

実施例6Aのラセミ体分割において最後に溶出するエナンチオマー

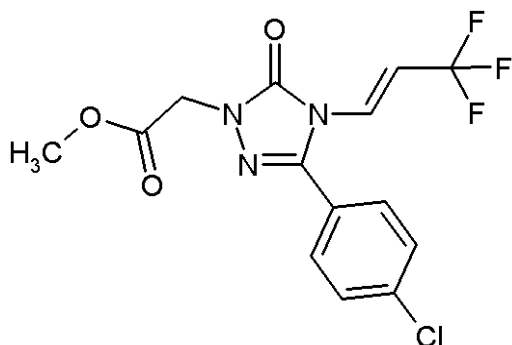
$R_t=4.48$ 分[カラム：セレクトーポリ(N-メタクリロイル-L-イソロイシン-3-ペンチルアミド)に基づくキラルシリカゲル相、250mm x 4.6mm；移動相：イソヘキサン/酢酸エチル1：1；流速：1ml/分；UV検出：260nm]。

【0143】

実施例9A

メチル{3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(1E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-1-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}アセテート

【化42】



30

室温で、実施例8Aからの化合物5.0g(13.12mmol)と4-N,N-ジメチルアミノピリジン1.93g(15.8mmol)をピリジン70mLに入れ、トリフルオロメタンスルホン酸無水物5.54mL(32.92mmol)を少しずつ加え、混合物を18時間攪拌した。後処理として、1N塩酸5mLを加え、ピリジンをロータリーエバポレータで除去した。残渣を酢酸エチル50mLに溶解させ、水25mLで洗浄した。水相をそれぞれ25mLの酢酸エチルで2回再抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製した(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル10：1、続いて4：1)。これにより、表題化合物3.50g(理論値の73%)を得た。

LC/MS[方法4]： $R_t=1.14$ 分； $m/z=362(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6)： $\delta=7.68(s, 4H)$ 、 $7.18(d, 1H)$ 、 $6.85(dd, 1H)$ 、 $4.78(s, 2H)$ 、 $3.72(s, 3H)$ 。

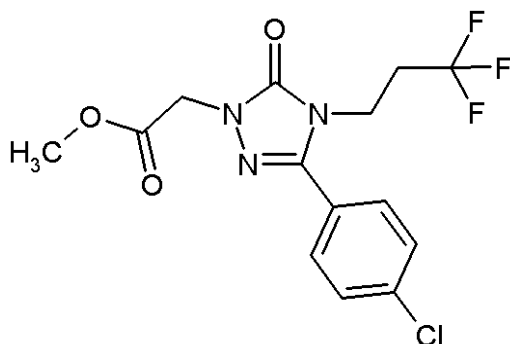
【0144】

実施例10A

50

メチル[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセテート

【化 4 3】



10

実施例9Aからの化合物1.3g(3.59mmol)及び白金-炭素(5%)150mgをメタノール150mLに溶解させ、大気圧下18時間水素化した。後処理として、触媒を珪藻土で濾過し、濾液をロータリーエバポレータ濃縮した。残渣を高真空下で乾燥させ、表題化合物1.26g(理論値の89%)を92%純度で得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.00$ 分; $m/z=364(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=2.55$ - 2.68 (m, 2H)、 3.69 (s, 3H)、 4.01 (t, 2H)、 4.70 (s, 2H)、 7.61 - 7.72 (m, 4H)。

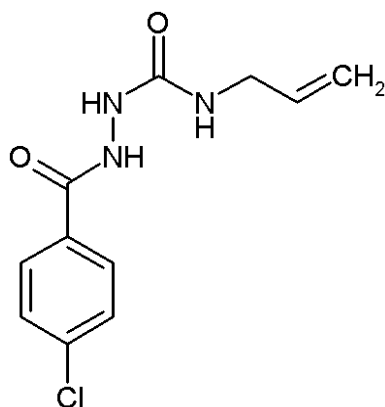
20

【0 1 4 5】

実施例11A

2-[(4-クロロフェニル)カルボニル]-N-(プロパ-2-エン-1-イル)ヒドラジンカルボキサミド

【化 4 4】



30

50℃において、4-クロロベンゾヒドラジド5.00g(29.3mmol)を乾燥THF 150mLに懸濁させた。乾燥THF 110mLに溶解させたアリルイソシアネート2.63mL(29.9mmol)を滴下した。当初すべての出発物質が溶解し、その後細かい沈殿が形成した。混合物は50℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後、ジエチルエーテルを加えた。無色の固体を吸引濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空下乾燥させた。これにより、目的化合物7.42g(理論値の100%)を得た。

40

LC/MS[方法5]: $R_t=1.51$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=254(M+H)^+$

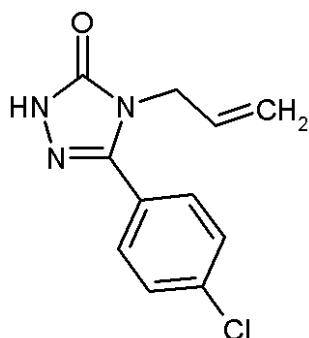
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.60$ - 3.70 (m, 2H)、 5.01 (dd, 1H)、 5.14 (dd, 1H)、 5.72 - 5.86 (m, 1H)、 6.70 (s, 1H)、 7.56 (d, 2H)、 7.85 - 7.95 (m, 3H)、 10.21 (s, 1H)。

【0 1 4 6】

実施例12A

5-(4-クロロフェニル)-4-(プロパ-2-エン-1-イル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 4 5】



10

実施例11Aからの2-[(4-クロロフェニル)カルボニル]-N-(プロパ-2-エン-1-イル)ヒドラジンカルボキサミド26.8g(106mmol)を3M水酸化ナトリウム水溶液210mLに溶解させ、混合物を還流下20時間加熱した。冷却後、準濃縮(semiconcentrated)塩酸を用いてpHを10とした。沈殿した無色の固体を吸引濾過し、中性になるまで水で洗浄し、メタノール中で攪拌した。濾過により、混合物を不溶性物質と分離し、濾液をロータリーエバポレータ減圧下濃縮し、残渣を高真空下乾燥させた。これにより、表題化合物21.5g(理論値の86.4%)を無色の固体として得た。

LC/MS[方法5]: $R_t=1.79$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=236(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=4.30$ - 4.35 (m, 2H)、 4.91 (dd, 1H)、 5.11 (dd, 1H)、 5.76 - 5.90 (m, 1H)、 7.58 (d, 2H)、 7.65 (d, 2H)、 12.05 (s, 1H)。

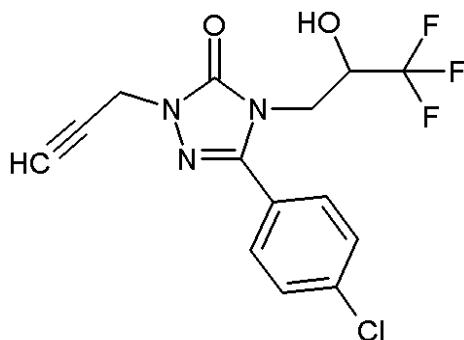
20

【0147】

実施例13A

5-(4-クロロフェニル)-2-(プロピ-2-イン-1-イル)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 4 6】



30

実施例4Aからの化合物300mg(0.98mmol)をアセトニトリル10mLに溶解させ、3-ブロモ-1-プロピン122mg(1.02mmol)及び炭酸カリウム270mg(1.95mmol)を加えた。混合物を1時間還流下加熱した。後処理として、反応混合物を室温に冷却し、水約10mLを加えた。混合物をそれぞれ15mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物166mg(理論値の49%)を得た。

40

LC/MS[方法4]: $R_t=0.97$ 分; $m/z=346(M+H)^+$

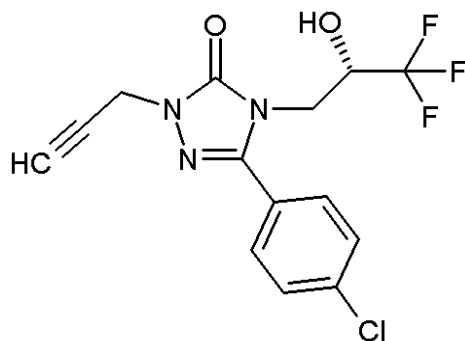
^1H -NMR($CDCl_3$, 400MHz): $\delta=2.38$ (t, 1H)、 3.94 - 4.09 (m, 1H)、 4.43 - 4.54 (m, 1H)、 4.68 (d, 2H)、 4.73 - 4.78 (m, 1H)、 7.50 (d, 2H)、 7.57 (d, 2H)。

【0148】

実施例14A

5-(4-クロロフェニル)-2-(プロピ-2-イン-1-イル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 4 7】



10

実施例5Aからの化合物1110mg(3.61mmol)をアセトニトリル30mLに溶解させ、3-ブロモ-1-プロピン451mg(3.79mmol)及び炭酸セシウム2.35g(7.22mmol)を加えた。混合物を、1時間還流下加熱した。後処理として、反応混合物を室温に冷却し、水約30mLを加えた。混合物をそれぞれ30mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製した(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル10：1、続いて3：1)。これにより、表題化合物203mg(理論値の16%)を得た。

LC/MS[方法3]： $R_t=1.11$ 分； $m/z=346(M+H)^+$

^1H -NMR($CDCl_3$, 400MHz)： $\delta=2.38(t, 1H)$ 、 $3.94-4.09(m, 1H)$ 、 $4.43-4.54(m, 1H)$ 、 $4.68(d, 2H)$ 、 $4.73-4.78(m, 1H)$ 、 $7.50(d, 2H)$ 、 $7.57(d, 2H)$ 。

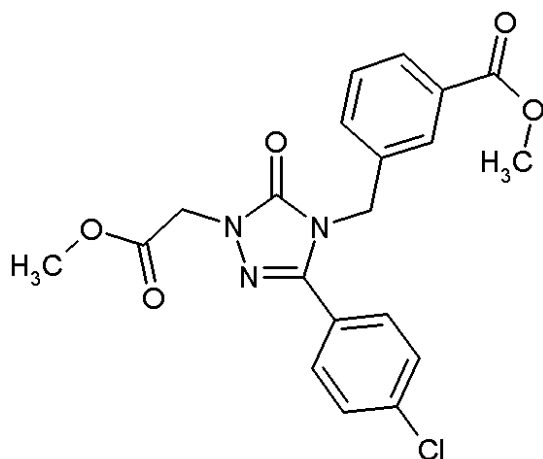
20

【0149】

実施例15A

メチル3-{[3-(4-クロロフェニル)-1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル}ベンゼンカルボキシレート

【化 4 8】



30

メチル[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセテート[国際公開第2007/134862号実施例222Aに基づき製造]200mg(0.75mmol)をアセトン7.5mLに懸濁させ、炭酸セシウム365mg(1.12mmol)及びメチル3-ブロモメチルベンゾエート223mg(0.97mmol)を加え、混合物を1時間沸騰させた。冷却後、混合物をエキストレルートで濾過し、フィルターケーキをアセトンで洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィで精製した(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル4：1→1：1)。標的化合物を無色の泡状物質として得た(165mg、理論値の53%)。

40

MS[DCI]： $m/z=433(M+NH_4)^+$ 、 $416(M+H)^+$

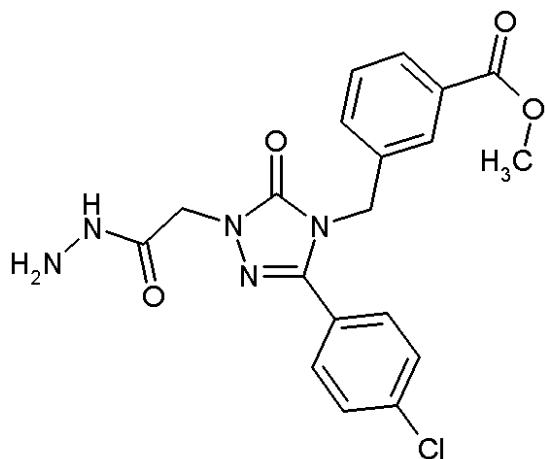
^1H -NMR(400MHz、 $DMSO-d_6$)： $\delta=3.71(s, 3H)$ 、 $3.82(s, 3H)$ 、 $4.75(s, 2H)$ 、 $5.08(s, 2H)$ 、 $7.32(d, 1H)$ 、 $7.46(t, 1H)$ 、 $7.55(s, 4H)$ 、 $7.66(s, 1H)$ 、 $7.82(d, 1H)$ 。

【0150】

実施例16A

50

メチル3-{[3-(4-クロロフェニル)-1-(2-ヒドラジノ-2-オキソエチル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル}ベンゼンカルボキシレート
 【化 4 9】



10

実施例15Aからの化合物172mg(0.41mmol)をエタノール1mLに懸濁させ、ヒドラジン水和物40 μ l(0.83mmol)を加えた。混合物を還流下4時間加熱し、室温で18時間静置した。反応液をロータリーエバポレータで減圧下濃縮し、残渣を高真空下乾燥させた。これにより、目的化合物161mg(理論値の94%)を無色の固体として得た。

20

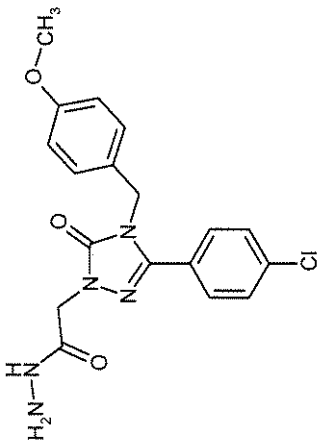
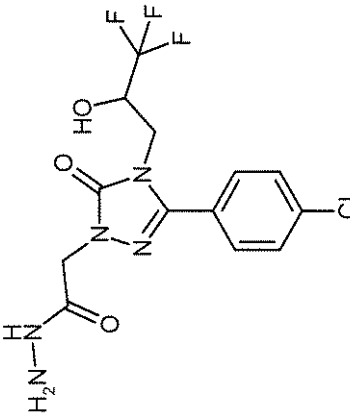
MS[DCI] : $m/z=433(M+NH_4)^+$ 、 $416(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6) : $\delta=3.82$ (s、3H)、4.31(d、2H)、4.43(s、2H)、5.05(s、2H)、7.37(d、1H)、7.42-7.57(m、5H)、7.71(s、1H)、7.83(d、1H)、9.30(t、1H)。

【 0 1 5 1 】

以下の化合物を、類似の方法で得た：

【表 1 - 1】

実施例	化合物名	構造	出発物質	分析的データ
17A	2-[3-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-5-オキノ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセトヒド ラジド		国際公開第 2007/134862 号パンフレ ット 実施例 78A	LC/MS [方法 5]: $R_t = 1.88$ 分; MS [ESI陽イオンモード]: $m/z = 388 (M+H)^+$
18A	2-[3-(4-クロロフェニル)-5-オキノ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセトヒドラジド		実施例 6A	LC/MS [方法 5]: $R_t = 1.83$ 分; MS [ESI陽イオンモード]: $m/z = 380 (M+Na)^+$

10

20

30

40

【表 1-2】

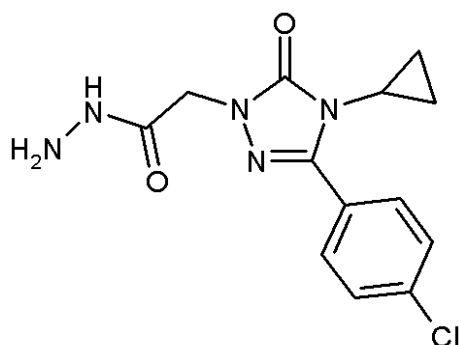
実施例	化合物名	構造	出発物質	分析のデータ
19A	2-[3-(4-クロロフェニル)-5-オキシ -4-[(2 <i>S</i>)-3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ プロピル]-4,5-ジヒドロ-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾ ール-1-イル]アセトヒドラジド (エナンチオ マー I)		実施例 7A	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 3.33 (br. s, 2H), 3.77-3.86 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.33-4.43 (m, 2H), 6.93 (br. s, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.72-7.79 (m, 2H), 9.21-9.30 (br. s, 1H).
20A	2-[3-(4-クロロフェニル)-5-オキシ -4-[(2 <i>R</i>)-3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ プロピル]-4,5-ジヒドロ-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾ ール-1-イル]アセトヒドラジド (エナンチオ マー II)		実施例 8A	LC/MS [方法 3]: R _t = 0.90 分; MS [ESI陽イオンモード]: m/z = 380 (M+H) ⁺

【 0 1 5 2 】

实施例21A

2-[3-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾ

ールー1ーイル]アセトヒドラジド
【化50】



10

[3-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]酢酸[国際公開第2007/134862号実施例88Aに従い製造]50mg(0.17mmol)をメタノール0.4mLに溶解させ、トルエン0.6mLで希釈し、トリメチルシリルジアゾメタン溶液(2Mのヘキサン溶液)128 μ l(0.26mmol)を、薄い黄色が維持されるまで滴下した。反応混合物を1時間攪拌し、続いて蒸発乾固した。残渣をエタノール1mLに溶解させ、ヒドラジン水和物43mg(0.85mmol)を加え、混合物を還流下2.5時間攪拌した。冷却後、溶液を減圧下濃縮し、残渣を高真空下乾燥させた。これにより、表題化合物54mg(理論値の96%)を無色の固体として93%純度で得た。

20

LC/MS[方法5]: R_t =1.65分; MS[ESI陽イオンモード]: m/z =308(M+H)⁺。

【0153】

以下の2つの化合物を類似の方法で得た:

【表 2】

実施例	化合物名	構造	出発物質	分析的データ
22A	2-[3-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-(2-フルオロベンジル)-5-オキシノ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセトヒド ラジド		国際公開第 2007/134862 号パンフレ ット 実施例 154A	LC/MS [方法 7]: $R_t = 1.73$ 分; MS [ESI 陽イオンモード]: $m/z = 382 (M+H)^+$
23A	2-[3-(4-クロロフェニル)-5-オキシノ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセト ヒドラジド		10A	LC/MS [方法 6]: $R_t = 1.75$ 分; MS [ESI 陽イオンモード]: $m/z = 384 (M+H)^+$

【0154】

実施例24A

10

20

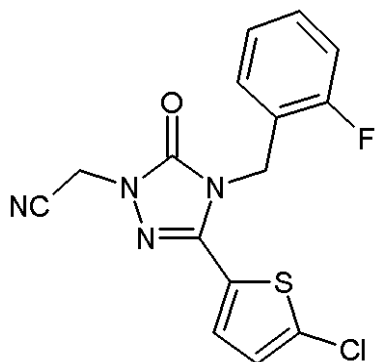
30

40

50

[3-(5-クロロチオフエン-2-イル)-4-(2-フルオロベンジル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセトニトリル

【化 5 1】



10

5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-(2-フルオロベンジル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン[国際公開第2007/134862号実施例154Aに従い製造]250mg(0.81mmol)、プロモアセトニトリル67 μ l(0.97mmol)及び炭酸カリウム223mg(1.61mmol)を乾燥DMF 8mL中、油浴中100℃で1時間攪拌した。冷却後、混合物を珪藻土により濾過し、濾液を減圧下濃縮し、残渣をMTBEと水に分配した。有機相を順次水10mL及び飽和塩化ナトリウム溶液10mLで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製した(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル4：1)。これにより、目的化合物258mg(理論値の92%)をわずかに黄色がかった固体として得た。

20

MS[DCI] : m/z =366($M+NH_4$)⁺、349($M+H$)⁺

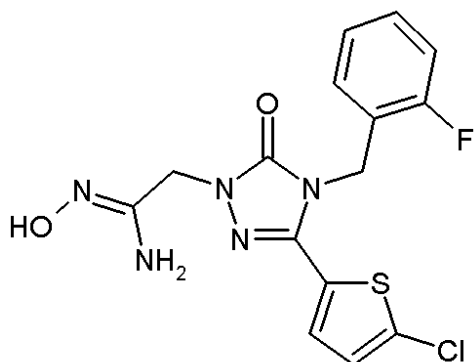
¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) : δ =4.81(s、2H)、5.11(s、2H)、6.87(d、1H)、6.97(s、1H)、7.05-7.16(m、3H)、7.28-7.36(m、1H)。

【0 1 5 5】

実施例25A

(1Z)-2-[3-(5-クロロチオフエン-2-イル)-4-(2-フルオロベンジル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N'-ヒドロキシエタンイミドアミド

【化 5 2】



30

実施例24Aからの化合物250mg(0.66mmol)及びヒドロキシルアミン塩酸塩92mg(1.32mmol)をエタノール3.3mLに懸濁させ、混合物を沸騰するまで加熱した。トリエチルアミン193 μ l(1.39mmol)を加え、さらに1時間加熱還流した。反応混合物を冷却すると、無色の固体が析出した；この固体を濾過し、少量のエタノールで洗浄した。これにより、目的化合物174mg(理論値の69%)を無色の固体として得た。母液をロータリーエバポレータで減圧下濃縮し、残渣を水および酢酸エチルで分液処理した。有機相を順次水10mL及び飽和塩化ナトリウム溶液10mLで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。これにより、さらに目的化合物69mg(理論値の24%)をわずかに黄色がかった固体として87%純度で得た。

40

MS[ESI陽イオンモード] : m/z =382($M+H$)⁺

¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆) : δ =4.36(s、2H)、5.11(s、2H)、5.46(s、2H)、7.04-7.12(m、

50

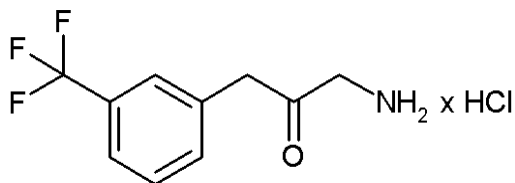
1H)、7.12-7.28(m、4H)、7.30-7.41(m、1H)、9.27(s、1H)。

【0156】

実施例26A

1-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトン塩酸塩

【化53】



10

アルゴン下かつ氷冷下、ジホルミルアミドナトリウム塩に1.13g(11.8mmol)を1-クロロ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-2-オン2.67g(11.2mmol)のDMF溶液11mLに少しずつ加えた。混合物を氷浴で1時間攪拌し、続いて室温で終夜攪拌した。混合物を続いて酢酸エチル25mLで希釈し、それぞれ15mLの0.5N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で及びもう1回水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。暗色の油状残渣を短いシリカゲルカラム(移動相：ジクロロメタン/エタノール95:5)で予備精製した。これにより、暗褐色の固体2.0gを得た。これを7N塩化水素のイソプロパノール溶液25mLに溶解させ、混合物を終夜攪拌した。溶媒をロータリーエバポレータで除去し、残渣をメタノール約15mLに溶解させた。攪拌下、この溶液にジエチルエーテル100mLを加え、沈殿を濾過により単離した。フィルターケーキをジイソプロピルエーテル約10mLで洗浄し、高真空下乾燥させた。これにより、目的化合物0.79g(理論値の28%)を褐色の固体として得た。

20

LC/MS[方法8]: $R_t=2.30$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=218(M-HCl)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=4.00-4.11$ (m、4H)、7.49-7.70(m、4H)、8.17(br.d、1H)。

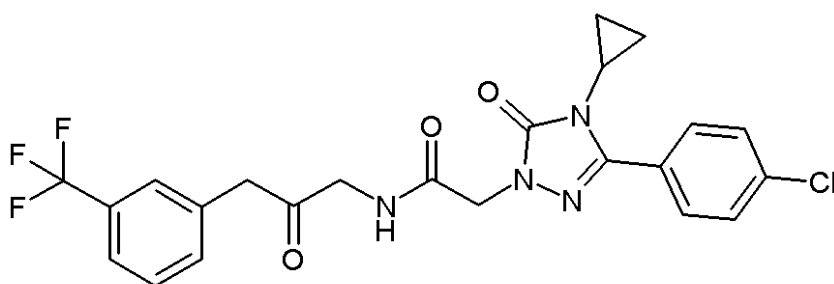
【0157】

実施例27A

2-[3-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-{2-オキソ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}アセトアミド

30

【化54】



HOBt 391mg(2.90mmol)及びEDC 513mg(2.67mmol)を、[3-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]酢酸[国際公開第2007/134862号実施例88Aに従い製造]654mg(2.23mmol)及び実施例26Aからの化合物650mg(2.56mmol)の乾燥DMF 4.4mL溶液に加えた。続いて、N,N-ジイソプロピルエチルアミン465 μ l(2.67mmol)を加え、終夜攪拌した。後処理として、反応混合物を酢酸エチル20mLで希釈し、それぞれ15mLの水で2回抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリルで再結晶した。これにより、非常に細かい無色の結晶として目的化合物610mg(理論値の56%)を得た。さらに、母液を濃縮し、第2の結晶から、わずかに黄色がかった結晶として目的化合物84mg(理論値の8%)を得た。

40

MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=493(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、CDCl₃): $\delta=0.73-0.83$ (m、2H)、0.97-1.09(m、2H)、2.94-3.04(m、1H)、

50

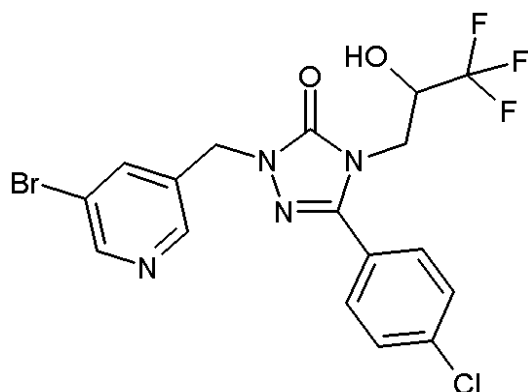
3.80(s, 2H)、4.25(d, 2H)、4.53(s, 2H)、6.91-7.02(m, 1H)、7.39(d, 1H)、7.43-7.51(m, 4H)、7.57(d, 1H)、7.71(d, 2H)。

【0158】

実施例28A

2-[(5-ブロモピリジン-3-イル)メチル]-5-(4-クロロフェニル)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化55】



10

実施例4Aからの化合物300mg(0.98mmol)及び炭酸セシウム953mg(2.93mmol)をDMF 4mLに溶解させ、3-ブロモ-5-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩261mg(1.10mmol)を加えた。混合物を、当初40℃で20時間、続いて70℃で24時間攪拌した。反応を完了させるため、続いてさらに3-ブロモ-5-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩130mg(0.55mmol)及び炭酸セシウム450mg(1.38mmol)を加え、70℃でさらに20時間攪拌した。冷却後、室温で水10mLを加え、混合物をそれぞれ10mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物263mg(理論値の56%)を得た。

20

LC/MS[方法4]： R_t =1.07分；MS[ESI陽イオンモード]： m/z =477及び479(M+H)⁺。

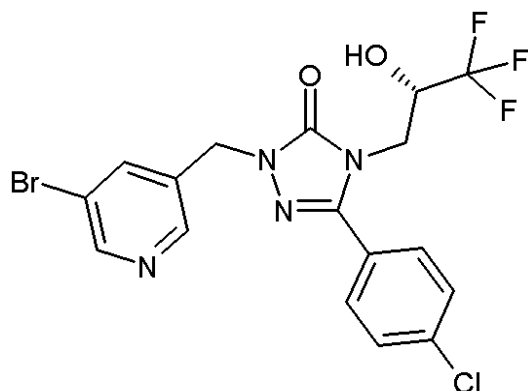
【0159】

実施例29A

2-[(5-ブロモピリジン-3-イル)メチル]-5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

30

【化56】



40

実施例5Aからの化合物171mg(0.56mmol)及び炭酸セシウム543mg(1.67mmol)をアセトニトリル11mLに溶解させ、3-ブロモ-5-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩135mg(0.56mmol)を加えた。混合物を65℃で5時間攪拌した。冷却後、室温で水10mLを加え、混合物をそれぞれ10mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物102mg(理論値の38%)を得た。

LC/MS[方法4]： R_t =1.05分；MS[ESI陽イオンモード]： m/z =477及び479(M+H)⁺。

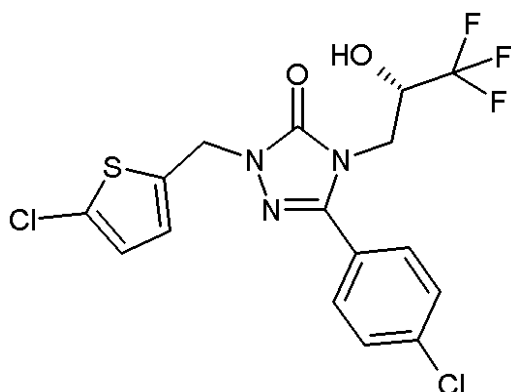
50

【0160】

実施例30A

5-(4-クロロフェニル)-2-[(5-クロロ-2-チエニル)メチル]-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化57】



10

実施例5Aからの化合物119mg(0.39mmol)及び炭酸カリウム107mg(0.77mmol)をアセトニトリル5mLに溶解させ、2-クロロ-5-(クロロメチル)チオフェン65mg(0.39mmol)を加えた。混合物を還流下2時間攪拌した。室温に冷却後、水10mLを加え、混合物をそれぞれ10mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液10mLで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル10：1→8：1→5：1→1：1)。これにより、目的化合物114mg(理論値の65%)を得た。

20

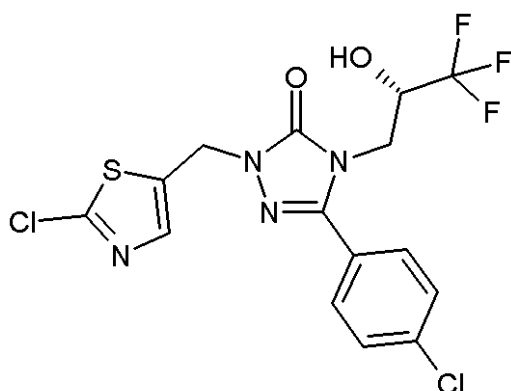
LC/MS[方法4]： R_t =1.20分；MS[ESI陽イオンモード]： m/z =438及び440(M+H)⁺。

【0161】

実施例31A

5-(4-クロロフェニル)-2-[(2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化58】



30

実施例5Aからの化合物500mg(1.63mmol)及び炭酸カリウム449mg(3.25mmol)をアセトニトリル4mLに溶解させ、2-クロロ-5-(クロロメチル)-1,3-チアゾール287mg(1.71mmol)を加えた。混合物を80℃で1.5時間攪拌した。室温に冷却後、水10mLを加え、混合物をそれぞれ10mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液10mLで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル7：1、続いて1：1)。これにより、目的化合物619mg(理論値の87%)を得た。

40

LC/MS[方法3]： R_t =1.24分；MS[ESI陽イオンモード]： m/z =439及び441(M+H)⁺。

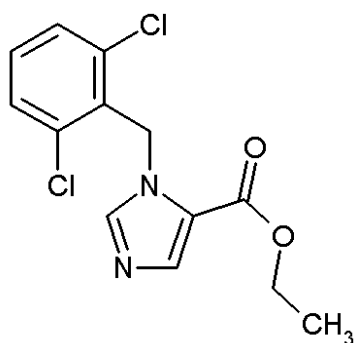
【0162】

実施例32A

50

エチル1-(2,6-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート

【化59】



10

エチル1H-イミダゾール-4-カルボキシレート258mg(1.84mmol)と2,6-ジクロロベンジルブロミド486mg(2.03mmol)をDMF 7mLに溶解させ、炭酸セシウム720mg(2.21mmol)を加えた。混合物を80℃で16時間攪拌した。室温に冷却後、水10mLを加え、混合物をそれぞれ10mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレータで溶媒を除去した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物220mg(理論値の40%)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.03$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=299$ 及び $301(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=1.37$ (t、3H)、4.34(q、2H)、5.44(s、2H)、7.27-7.33(m、1H)、7.37-7.43(m、2H)、7.68(d、2H)。

20

別の分画において位置異性体エチル1-(2,6-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート110mg(理論値の20%)を得た:

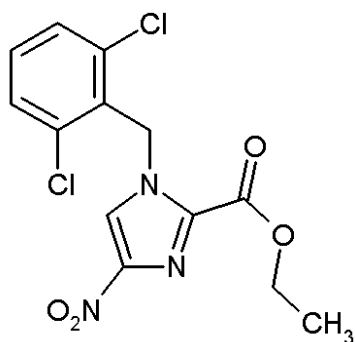
LC/MS[方法3]: $R_t=1.12$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=299$ 及び $301(M+H)^+$ 。

【0163】

実施例33A

エチル1-(2,6-ジクロロベンジル)-4-ニトロ-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート

【化60】



30

エチル4-ニトロ-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート1000mg(5.4mmol)と2,6-ジクロロベンジルブロミド1426mg(5.94mmol)のDMF 37mL溶液に、炭酸セシウム2112mg(6.48mmol)を加えた。混合物は、75℃で4時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を氷水100mLに加えた。沈殿を濾過し、水で洗浄した。ベージュ色の固体を高真空下乾燥させた。これにより、目的化合物1500mg(理論値の81%)を得た。

40

LC/MS[方法1]: $R_t=2.05$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=344$ 及び $346(M+H)^+$

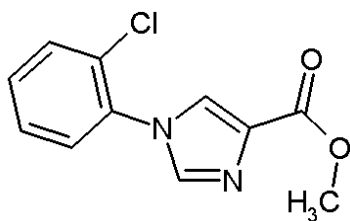
^1H -NMR(400MHz、 $DMSO-d_6$): $\delta=1.35$ (t、3H)、4.41(q、2H)、5.96(s、2H)、7.53(dd、1H)、7.59-7.64(m、2H)、7.96(s、1H)。

【0164】

実施例34A

メチル1-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

【化 6 1】



まずメチル1H-イミダゾール-4-カルボキシレート200mg(1.59mmol)、2-クロロフェニル
 ボロン酸496mg(3.17mmol)、3 Å モレキュラーシーブ100mg及び酢酸銅(II)432mg(2.28mmol)
 をジクロロメタン2mLに加え、ピリジン256 μ l(3.17mmol)を加えた。混合物を室温で20時
 間攪拌した。後処理として、混合物を少量の珪藻土で濾過し、ろ過残渣を酢酸エチル約15
 mLで洗浄し、合わせた濾液を水5mLで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾
 過し、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製した(移動相：シ
 クロヘキサン/酢酸エチル3：1→1：1→1：3)。これにより、目的化合物55mg(理論値の13
 %)を得た。

LC/MS[方法3]：R_t=0.90分；MS[ESI陽イオンモード]：m/z=237(M+H)⁺

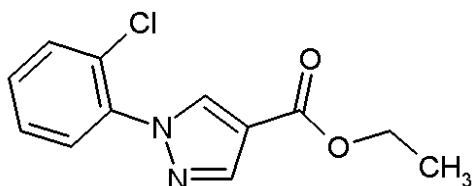
¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆)：δ=3.79(s、3H)、7.53-7.58(m、2H)、7.64(dd、1H)、7.70-7.
 77(m、1H)、8.05(d、1H)、8.20(d、1H)。

【0165】

実施例35A

エチル1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

【化 6 2】



エチル1H-ピラゾール-4-カルボキシレート400mg(2.85mmol)、2-クロロフェニルボロン
 酸893mg(5.71mmol)、3 Å モレキュラーシーブ100mg及び酢酸銅(II)778mg(4.28mmol)をジク
 ロロメタン2mLに加え、ピリジン461 μ l(5.71mmol)を加えた。混合物を室温で20時間攪拌
 した。後処理として、混合物を少量の珪藻土で濾過し、濾過残渣をジクロロメタン10mLで
 洗浄し、合わせた濾液を減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製
 した(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル10：1、続いて5：1)。これにより、目的化合物
 71mg(理論値の10%)を得た。

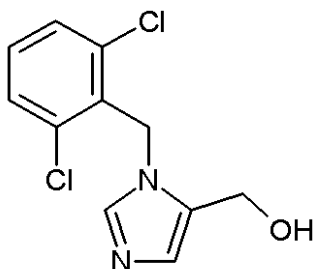
LC/MS[方法3]：R_t=1.15分；MS[ESI陽イオンモード]：m/z=251(M+H)⁺。

【0166】

実施例36A

[1-(2,6-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-5-イル]メタノール

【化 6 3】



実施例32Aからの化合物220mg(0.74mmol)をTHF 3mLに溶解し、1M溶液水素化アルミニウ
 ムリチウムのTHF溶液0.74mL(0.74mmol)を0°Cで滴下した。混合物を室温で1時間攪拌した

。後処理として、飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液5mLを氷冷下に加え、混合物を酢酸エチル10mLで希釈し、沈殿した固体を濾過した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物188mg(理論値の99%)を得た。

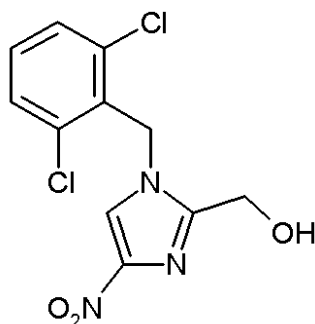
LC/MS[方法3]: $R_t=0.51$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=257$ 及び $259(M+H)^+$ 。

【0167】

実施例37A

[1-(2,6-ジクロロベンジル)-4-ニトロ-1H-イミダゾール-2-イル]メタノール

【化64】



10

実施例33Aからの化合物1200mg(3.5mmol)と塩化リチウム15mg(0.35mmol)を1,2-ジメトキシエタン53mLに溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム198mg(5.23mmol)を0℃で加えた。混合物は室温で1時間攪拌した。後処理として、飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液25mLを氷冷下に加え、混合物を酢酸エチル50mLで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製した(移動相: 酢酸エチル/シクロヘキサン1:1)。これにより、目的化合物800mg(理論値の76%)を得た。

20

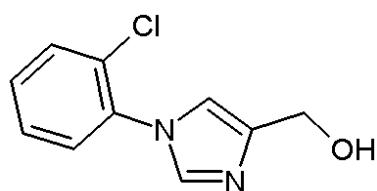
LC/MS[方法5]: $R_t=1.82$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=302$ 及び $304(M+H)^+$ 。

【0168】

実施例38A

[1-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]メタノール

【化65】



30

実施例34Aからの化合物50mg(0.21mmol)をTHF 1mLに溶解させ、1N水素化アルミニウムリチウムのTHF溶液222 μ l(0.22mmol)を10℃で加えた。1時間後、混合物を室温に温めた。後処理として、水2mL及び飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液5mLを加え、混合物をそれぞれ10mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。これにより、目的化合物34mg(理論値の56%)を73%純度で得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=0.34$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=209(M+H)^+$ 。

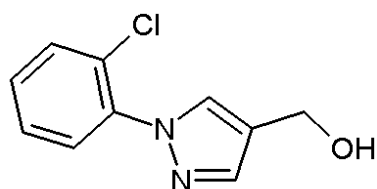
40

【0169】

実施例39A

[1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール

【化66】



50

実施例35Aからの化合物80mg(0.32mmol)をTHF 2mLに溶解させ、1N水素化アルミニウムリチウムのTHF溶液335 μ l(0.34mmol)を10°Cで加えた。混合物を1時間以上かけて、室温に温めた。後処理として、水2mL及び飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液5mLを加え、混合物をそれぞれ10mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。これにより、目的化合物61mg(理論値の83%)を91%純度で得た。

LC/MS[方法3]: R_t =0.76分; MS[ESI陽イオンモード]: m/z =209(M+H)⁺。

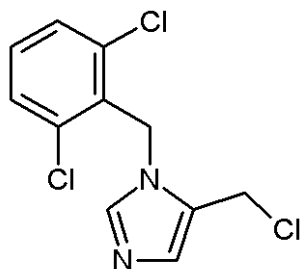
【0170】

実施例40A

5-(クロロメチル)-1-(2,6-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール

10

【化67】



実施例36Aからの化合物45mg(0.18mmol)をトリエチルアミン27mg(0.26mmol)と共にトルエン1mLに溶解させ、塩化チオニル25mg(0.21mmol)を室温で滴下した。混合物を室温で1時間攪拌した。減圧下、反応混合物からすべての揮発性成分を除去した。これにより、目的化合物48mg(理論値の99%)を得て、それを更なる精製なしに次の反応に用いた。

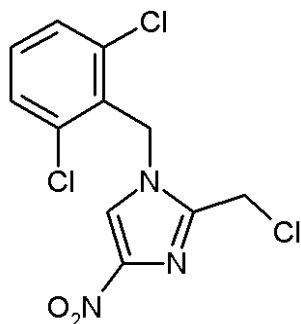
20

【0171】

実施例41A

2-(クロロメチル)-1-(2,6-ジクロロベンジル)-4-ニトロ-1H-イミダゾール

【化68】



30

実施例37Aからの化合物210mg(0.70mmol)をジクロロメタン10mLに溶解させ、トリエチルアミン145 μ l(1.04mmol)及び塩化チオニル61 μ l(0.83mmol)を0°Cで加えた。混合物を室温で24時間攪拌した。さらに塩化チオニル200 μ l(2.72mmol)を加え、混合物を還流下15分攪拌した。減圧下、反応混合物からすべての揮発性成分を除去した。これにより、目的化合物200mg(理論値の80%)を88%純度で得て、それを更なる精製なしに次の反応に用いた。

40

LC/MS[方法3]: R_t =1.16分; MS[ESI陽イオンモード]: m/z =320及び322(M+H)⁺

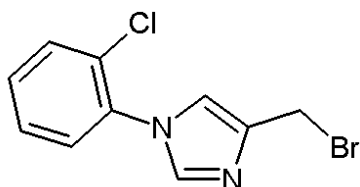
¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ =5.03(s, 2H)、5.61(s, 2H)、7.52-7.57(m, 1H)、7.62-7.65(m, 2H)、7.86-7.88(m, 1H)。

【0172】

実施例42A

4-(ブロモメチル)-1-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール

【化 6 9】



実施例38Aからの化合物48mg(0.16mmol)及びトリフェニルホスフィン63mg(0.24mmol)をTHF 1.6mLに溶解させ、四臭化炭素80mg(0.24mmol)を室温に加えた。続いて、混合物を室温で16時間攪拌した。後処理として、混合物を珪藻土20gで濾過し、濾過残渣を酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製した(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル5:1、続いて1:1)。これにより、目的化合物17mg(理論値の39%)を得て、それを直ちに次の反応に用いた。

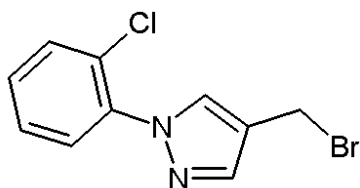
LC/MS[方法4]: $R_t=0.34$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=209$ (M-Br+OH+H)⁺。

【0173】

実施例43A

4-(ブロモメチル)-1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール

【化 7 0】



実施例39Aからの化合物61mg(0.27mmol)及びトリフェニルホスフィン105mg(0.40mmol)をTHF 1.6mLに溶解させ、四臭化炭素132mg(0.40mmol)を室温に加えた。続いて、混合物を室温で16時間攪拌した。後処理として、混合物を珪藻土20gで濾過し、濾過残渣を酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製した(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル10:1、続いて5:1)。これにより、目的化合物30mg(理論値の42%)を得て、それを直ちに次の反応に用いた。

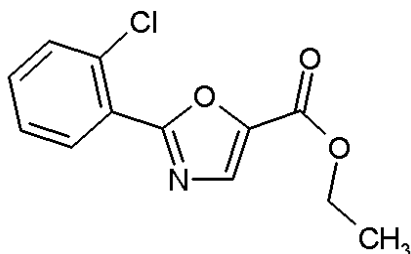
LC/MS[方法4]: $R_t=0.67$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=209$ (M-Br+OH+H)⁺。

【0174】

実施例44A

エチル2-(2-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボキシレート

【化 7 1】



アルゴン下、エチル2-ブromo-1,3-オキサゾール-5-カルボキシレート300mg(1.71mmol)を2-クロロフェニルボロン酸422mg(2.56mmol)と共にトルエン7mLに溶解させ、続いて、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル67mg(0.17mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム78mg(0.085mmol)及びリン酸カリウム725mg(3.42mmol)を加えた。混合物を110℃に加熱し、この温度で20時間攪拌した。後処理として、反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル20mL及び水20mLで希釈した。相分離後、水相をそれぞれ20mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製した[方法19]。これにより、目

10

20

30

40

50

的化合物217mg(理論値の50%)を得た。

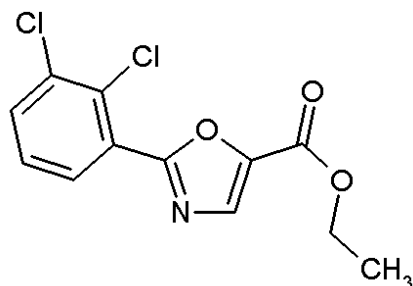
LC/MS[方法3]: $R_t=1.21$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=252(M+H)^+$ 。

【0175】

実施例45A

エチル2-(2,3-ジクロロフェニル)-1,3-オキサゾール-5-カルボキシラート

【化72】



10

エチル2-ブロモ-1,3-オキサゾール-5-カルボキシラート300mg(1.71mmol)を実施例44Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物174mg(理論値の31%)を87%純度で得た。

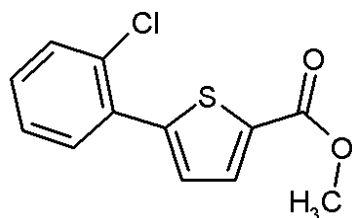
LC/MS[方法4]: $R_t=1.19$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=286$ 及び $288(M+H)^+$ 。

【0176】

実施例46A

メチル5-(2-クロロフェニル)チオフェン-2-カルボキシラート

【化73】



20

アルゴン下、メチル5-ブロモチオフェン-2-カルボキシラート310mg(1.40mmol)を2-クロロフェニルボロン酸328mg(2.10mmol)と共にジオキサン10mLに溶解させ、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)81mg(0.07mmol)を加えた。混合物を110℃に加熱し、2M炭酸ナトリウム水溶液1.4mL(2.80mmol)を加え、混合物をこの温度で20時間攪拌した。後処理として、反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル20mL及び水20mLで希釈した。相分離後、水相をそれぞれ20mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製した(移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル15:1、続いて10:1)。これにより、目的化合物289mg(理論値の61%)を75%純度で得た。

30

LC/MS[方法2]: $R_t=2.58$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=253(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.85(s, 3H)$ 、 $7.45-7.48(m, 2H)$ 、 $7.53(d, 1H)$ 、 $7.64(dd, 1H)$ 、 $7.73(dd, 1H)$ 、 $7.85(d, 1H)$ 。

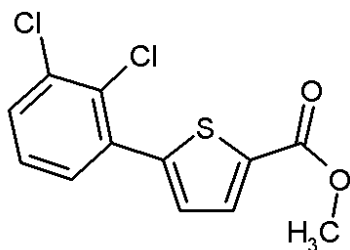
【0177】

実施例47A

メチル5-(2,3-ジクロロフェニル)チオフェン-2-カルボキシラート

40

【化 7 4】



メチル5-ブロモチオフェン-2-カルボキシラート300mg(1.36mmol)を実施例46Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物273mg(理論値の58%)を83%純度で得た。
LC/MS[方法4]: $R_t=1.30$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=287(M+H)^+$ 。

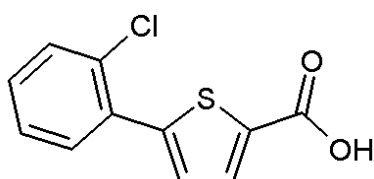
10

【0 1 7 8】

実施例48A

5-(2-クロロフェニル)チオフェン-2-カルボン酸

【化 7 5】



20

実施例46Aからの化合物289mg(1.14mmol)をTHF/メタノール(1:1)2mLに溶解させ、2M水酸化ナトリウム水溶液1.14mL(2.29mmol)を加えた。反応混合物を80℃で2時間攪拌した。室温に冷却後、ロータリーエバポレータで溶媒を除去し、残渣を水5mLに溶解させ、酢酸エチル5mLで洗浄した。水相を1N塩酸で酸性化し、それぞれ5mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。これにより、目的化合物218mg(理論値の73%)を91%純度で得た。

LC/MS[方法2]: $R_t=2.16$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=239(M+H)^+$ 。

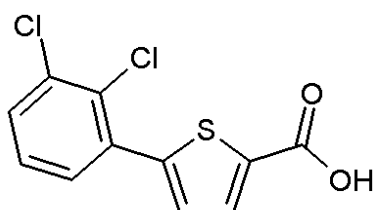
【0 1 7 9】

実施例49A

5-(2,3-ジクロロフェニル)チオフェン-2-カルボン酸

30

【化 7 6】



実施例47Aからの化合物273mg(0.79mmol)を実施例48Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物228mg(理論値の97%)を92%純度で得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.07$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=271$ 及び $273(M-H)^-$ 。

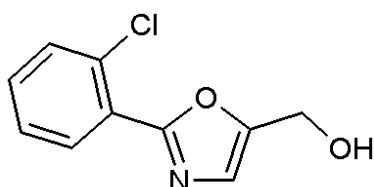
40

【0 1 8 0】

実施例50A

[2-(2-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-5-イル]メタノール

【化 7 7】



50

実施例44Aからの化合物217mg(0.86mmol)を実施例39Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物181mg(理論値の89%)を89%純度で得た。

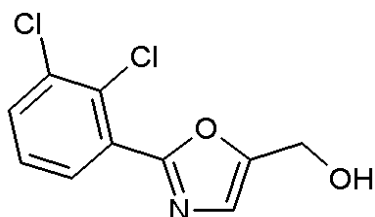
LC/MS[方法4]: $R_t=0.75$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=210(M+H)^+$ 。

【0181】

実施例51A

[2-(2,3-ジクロロフェニル)-1,3-オキサゾール-5-イル]メタノール

【化78】



10

実施例45Aからの化合物186mg(0.65mmol)を実施例39Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物89mg(理論値の48%)を86%純度で得た。

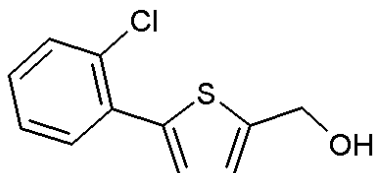
LC/MS[方法4]: $R_t=0.87$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=244$ 及び $246(M+H)^+$ 。

【0182】

実施例52A

[5-(2-クロロフェニル)-2-チエニル]メタノール

【化79】



20

実施例48Aからの化合物350mg(1.47mmol)をTHF 5mLに溶解させ、混合物を0℃に冷却し、トリエチルアミン0.20mL(1.47mmol)及びイソブチルクロロホルメート0.21mL(1.61mmol)を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。続いて懸濁液をSeitz fritで、0℃に冷却したフラスコに濾過し、残渣をTHF約2mLで洗浄した。激しく攪拌しながら、得られた濾液を0℃で水素化ホウ素ナトリウム166mg(4.40mmol)の水溶液2mLに加えた。1時間後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液5mLを加え、混合物を室温に温めた。混合物を酢酸エチル15mLで抽出した。続いて有機相をそれぞれ5mLの飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、混合物を濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製した(移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル10:1、続いて5:1)。これにより、表題化合物252mg(理論値の63%)を83%純度で得た。

30

LC/MS[方法3]: $R_t=1.12$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=206(M-H_2O+H)^+$

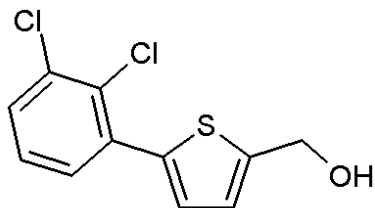
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=4.66$ (d、2H)、5.54(t、1H)、6.99(d、1H)、7.27(d、1H)、7.33-7.43(m、2H)、7.55-7.62(m、2H)。

【0183】

実施例53A

[5-(2,3-ジクロロフェニル)-2-チエニル]メタノール

【化80】



40

実施例49Aからの化合物268mg(0.98mmol)を実施例52Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物184mg(理論値の63%)を87%純度で得た。

50

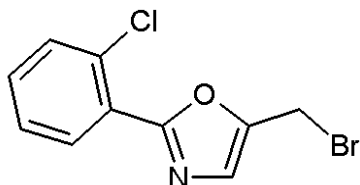
LC/MS[方法4]: $R_t=1.10$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=241$ 及び $243(M-H_2O+H)^+$
 ^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=4.67(d, 2H)$ 、 $5.58(t, 1H)$ 、 $7.01(d, 1H)$ 、 $7.29(d, 1H)$ 、 $7.39-7.44(m, 1H)$ 、 $7.55-7.58(m, 1H)$ 、 $7.62-7.66(m, 1H)$ 。

【0184】

実施例54A

5-(ブロモメチル)-2-(2-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール

【化81】



10

実施例50Aからの化合物181mg(0.77mmol)及びトリフェニルホスフィン242mg(0.92mmol)をTHF 4mLに溶解させ、四臭化炭素306mg(0.92mmol)を室温に加えた。続いて、混合物を室温で16時間攪拌した。後処理として、混合物を珪藻土20gで濾過し、濾過残渣を酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物112mg(理論値の42%)を80%純度で得て、それを直ちに次の反応に用いた。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.09$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=272$ 及び $274(M+H)^+$ 。

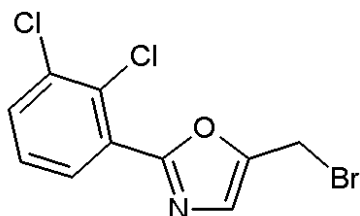
20

【0185】

実施例55A

5-(ブロモメチル)-2-(2,3-ジクロロフェニル)-1,3-オキサゾール

【化82】



30

実施例51Aからの化合物89mg(0.31mmol)を実施例54Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物50mg(理論値の52%)を87%純度で得た。

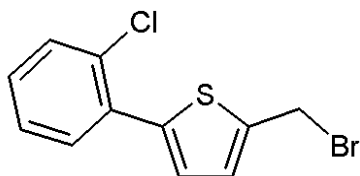
LC/MS[方法4]: $R_t=1.15$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=308(M+H)^+$ 。

【0186】

実施例56A

2-(ブロモメチル)-5-(2-クロロフェニル)チオフェン

【化83】



40

実施例52Aからの化合物200mg(0.74mmol)及びトリフェニルホスフィン291mg(1.11mmol)をTHF 8mLに溶解させ、四臭化炭素367mg(1.11mmol)を室温に加えた。続いて、混合物を室温で16時間攪拌した。後処理として、混合物を珪藻土20gで濾過し、濾過残渣を酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製した(移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル10:1、続いて5:1)。これにより、不純な標的化合物113mgを得て(理論値の32%純度、17%)、それを直ちに次の反応に用いた。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.37$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=207(M-HBr)^+$ 。

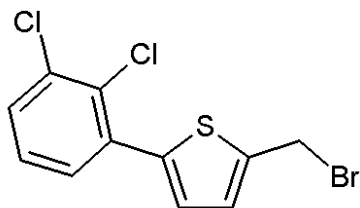
【0187】

50

実施例57A

2-(プロモメチル)-5-(2,3-ジクロロフェニル)チオフェン

【化 8 4】



実施例53Aからの化合物89mg(0.31mmol)を実施例56Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物70mg(理論値の30%)を86%純度で得た。 10

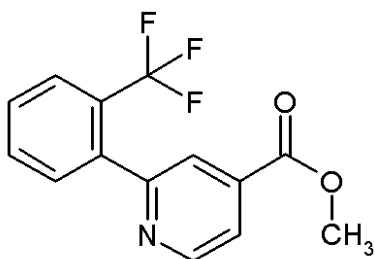
LC/MS[方法4]: $R_t=1.08$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=241$ 及び $243(M-HBr)^+$ 。

【0188】

実施例58A

メチル2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]イソニコチネート

【化 8 5】



20

アルゴン雰囲気下、メチル2-ブロモイソニコチネート500mg(2.31mmol)及び2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸694mg(3.47mmol)をトルエン10mLに溶解させた。続いて、アルゴン下トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム106mg(0.12mmol)、トリ-tert-ブチルホスフィン91mg(0.23mmol)及びリン酸カリウム982mg(4.63mmol)を加えた。混合物を10℃で20時間加熱した。後処理として、混合物を室温で酢酸エチル15mL及び水15mLで希釈し、有機相を分離し、水相をそれぞれ15mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した(移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル20:1、続いて10:1)。これにより、目的化合物498mg(理論値の59%)を77%純度で得た。純度の低い第二の生成物分画を方法19によりさらに精製した。これにより、さらに目的化合物54mg(理論値の8%)を得た。 30

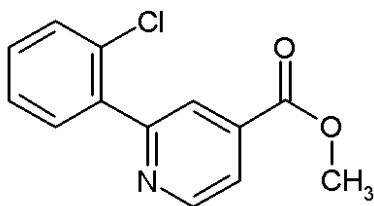
LC/MS[方法2]: $R_t=2.21$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=282(M+H)^+$ 。

【0189】

実施例59A

メチル2-(2-クロロフェニル)イソニコチネート

【化 8 6】



40

メチル2-ブロモイソニコチネート500mg(2.31mmol)及び2-クロロフェニルボロン酸597mg(3.47mmol)を実施例58Aと類似の工程により反応させた。これにより、目的化合物323mg(理論値の56%)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.15$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=248(M+H)^+$ 。

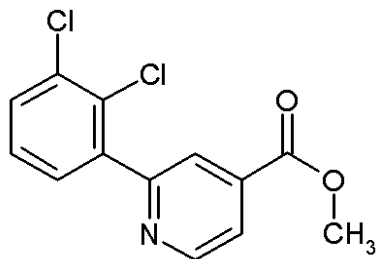
50

【0190】

実施例60A

メチル2-(2,3-ジクロロフェニル)イソニコチネート

【化87】



10

アルゴン雰囲気下、メチル2-ブロモイソニコチネート250mg(1.16mmol)及び2,3-ジクロロフェニルボロン酸331mg(1.74mmol)をトルエン5mLに溶解させた。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム53mg(0.06mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル46mg(0.12mmol)及びリン酸カリウム491mg(2.31mmol)を加え、アルゴン下、混合物を110℃で20時間加熱した。後処理として、混合物を室温で酢酸エチル15mL及び水15mLで希釈し、有機相を分離し、水相をそれぞれ15mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物138mg(理論値の42%)を87%純度で得た。

20

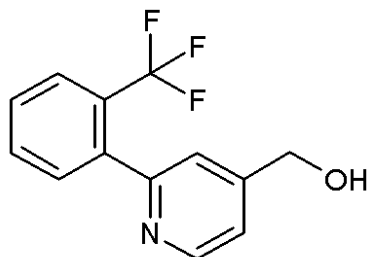
LC/MS[方法4]: $R_t=1.13$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=282$ 及び $284(M+H)^+$ 。

【0191】

実施例61A

{2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-4-イル}メタノール

【化88】



30

実施例58Aからの化合物432mg(1.54mmol)をTHF 10mLに溶解させ、1M水素化アルミニウムリチウムのTHF溶液1.08mL(1.08mmol)を10℃で加えた。添加終了後、混合物を室温で2時間攪拌した。後処理として、飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液4mLを室温で加え、混合物を酢酸エチル15mLで抽出した。有機相を飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液10mLで1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。これにより、目的化合物497mg(理論値の>100%)を得て、これを更なる精製なしに次の反応に用いた。

40

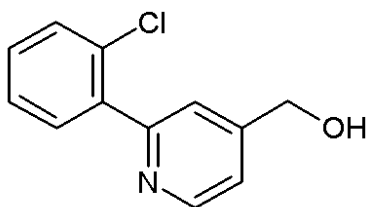
LC/MS[方法2]: $R_t=1.40$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=254(M+H)^+$ 。

【0192】

実施例62A

[2-(2-クロロフェニル)ピリジン-4-イル]メタノール

【化 8 9】



実施例59Aからの化合物323mg(1.24mmol)を実施例61Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物303mg(理論値の>100%)を得て、更なる精製なしに次の反応に用いた。

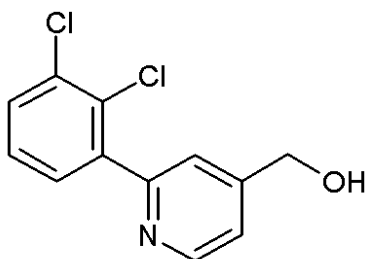
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6)： δ =4.61(d、2H)、5.47(t、1H)、7.33-7.37(m、1H)、7.42-7.48(m、2H)、7.53-7.60(m、3H)、8.61(d、1H)。

【0193】

実施例63A

[2-(2,3-ジクロロフェニル)ピリジン-4-イル]メタノール

【化 9 0】



実施例60Aからの化合物138mg(0.49mmol)を実施例61Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物132mg(理論値の90%)を84%純度で得て、更なる精製なしに次の反応に用いた。

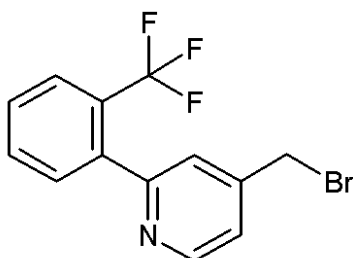
LC/MS[方法2]： R_t =0.78分；MS[ESI陽イオンモード]： m/z =254及び256(M+H) $^+$ 。

【0194】

実施例64A

4-(プロモメチル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン

【化 9 1】



実施例61Aからの化合物495mg(1.96mmol)及びトリフェニルホスフィン615mg(2.35mmol)をTHF 15mLに溶解させ、四臭化炭素778mg(2.35mmol)を室温で加えた。添加終了後、混合物を室温で16時間攪拌した。後処理として、混合物を珪藻土20gで濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィにより精製した(移動相：最初はシクロヘキサン/酢酸エチル70：30、続いて酢酸エチル)。これにより、目的化合物149mg(理論値の22%)を90%純度で得て、それを直ちに次の反応に用いた。

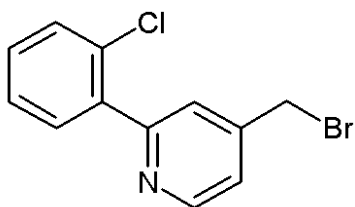
LC/MS[方法3]： R_t =1.23分；MS[ESI陽イオンモード]： m/z =318(M+H) $^+$ 。

【0195】

実施例65A

4-(プロモメチル)-2-(2-クロロフェニル)ピリジン

【化 9 2】



実施例62Aからの化合物294mg(1.34mmol)を実施例64Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物242mg(理論値の57%)を89%純度で得て、それを直ちに次の反応に用いた。

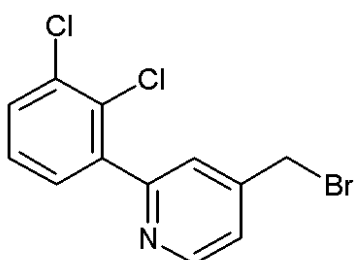
LC/MS[方法4]: $R_t=1.08$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=282$ 及び $284(M+H)^+$ 。

【0196】

実施例66A

4-(プロモメチル)-2-(2,3-ジクロロフェニル)ピリジン

【化 9 3】



実施例63Aからの化合物131mg(0.52mmol)を実施例54Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物81mg(理論値の50%)を得て、それを直ちに次の反応に用いた。

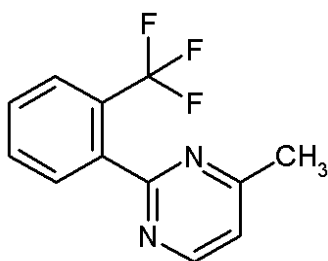
LC/MS[方法4]: $R_t=1.08$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=316$ 、 318 及び $320(M+H)^+$ 。

【0197】

実施例67A

4-メチル-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン

【化 9 4】



アルゴン雰囲気下、2-クロロ-4-メチルピリミジン250mg(1.95mmol)及び2-(トリフルオロメチル)フェニル硼酸583mg(2.92mmol)をトルエン8mLに溶解させ、続いてトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム89mg(0.10mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル77mg(0.19mmol)及びリン酸カリウム826mg(3.89mmol)を加え、混合物を、アルゴン下、110℃で20時間加熱した。後処理として、混合物を室温で酢酸エチル15mL及び水15mLで希釈し、有機相を分離し、水相をそれぞれ15mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィにより精製した(移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル9:1、続いて4:1)。これにより、目的化合物249mg(理論値の54%)を87%純度で得た。

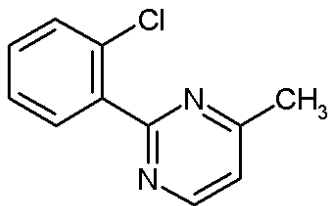
LC/MS[方法3]: $R_t=1.02$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=239(M+H)^+$ 。

【0198】

実施例68A

2-(2-クロロフェニル)-4-メチルピリミジン

【化 9 5】



2-クロロ-4-メチルピリミジン250mg(1.95mmol)を実施例67Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物202mg(理論値の34%)を66%純度で得た。

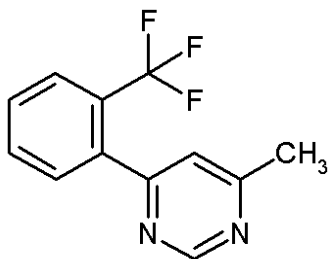
LC/MS[方法3]: $R_t=0.90$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=205(M+H)^+$ 。

【0199】

実施例69A

4-メチル-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン

【化 9 6】



4-クロロ-6-メチルピリミジン250mg(1.95mmol)を実施例67Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物332mg(理論値の70%)を得た。

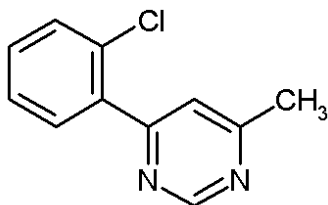
LC/MS[方法3]: $R_t=1.04$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=239(M+H)^+$ 。

【0200】

実施例70A

4-メチル-6-[2-クロロフェニル]ピリミジン

【化 9 7】



4-クロロ-6-メチルピリミジン250mg(1.95mmol)を実施例67Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物191mg(理論値の43%)を得た。

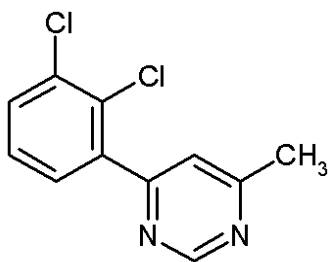
LC/MS[方法3]: $R_t=0.99$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=205(M+H)^+$ 。

【0201】

実施例71A

4-(2,3-ジクロロフェニル)-6-メチルピリミジン

【化 9 8】



4-クロロ-6-メチルピリミジン250mg(1.95mmol)を実施例67Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物185mg(理論値の40%)を得た。 10

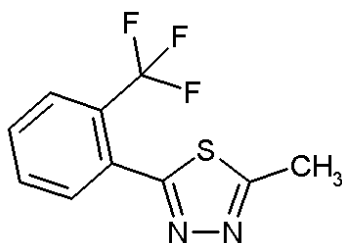
LC/MS[方法6]: $R_t=1.93$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=239$ 及び $241(M+H)^+$ 。

【0202】

実施例72A

2-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-チアジアゾール

【化 9 9】



2-ブロモ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール500mg(1.95mmol)を実施例67Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物331mg(理論値の36%)を75%純度で得た。 20

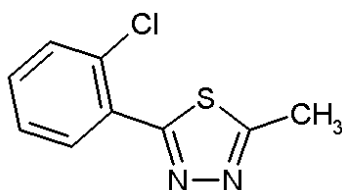
LC/MS[方法4]: $R_t=0.93$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=245(M+H)^+$ 。

【0203】

実施例73A

2-(2-クロロフェニル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール

【化 1 0 0】



2-ブロモ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール315mg(1.76mmol)を実施例44Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物155mg(理論値の36%)を得た。 30

LC/MS[方法4]: $R_t=0.92$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=211(M+H)^+$

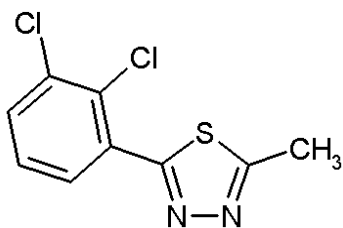
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=2.82$ (s、3H)、7.52-7.62(m、2H)、7.70(dd、1H)、8.10(dd、1H)。 40

【0204】

実施例74A

2-(2,3-ジクロロフェニル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール

【化 1 0 1】



2-ブロモ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール310mg(1.73mmol)を実施例44Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物91mg(理論値の21%)を得た。

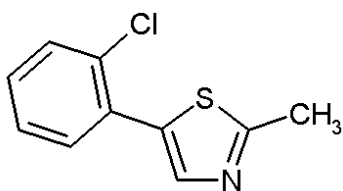
LC/MS[方法6]: $R_t=2.13$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=245$ 及び $247(M+H)^+$ 。

【0 2 0 5】

実施例75A

5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール

【化 1 0 2】



5-ブロモ-2-メチル-1,3-チアゾール臭素水素酸塩756mg(2.92mmol)を実施例67Aと類似の方法で反応させた。この反応では、リン酸カリウム2.49g(11.68mmol)を塩基として用いた。これにより、目的化合物181mg(理論値の30%)を得た。

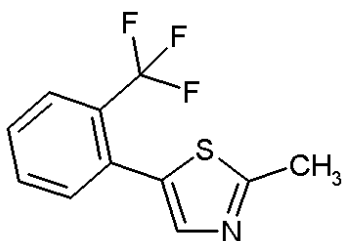
LC/MS[方法2]: $R_t=2.21$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=210(M+H)^+$ 。

【0 2 0 6】

実施例76A

2-メチル-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール

【化 1 0 3】



5-ブロモ-2-メチル-1,3-チアゾール臭素水素酸塩430mg(1.66mmol)を実施例44Aと類似の方法で反応させた。この反応では、リン酸カリウム1.41g(6.64mmol)を塩基として用いた。これにより、目的化合物52mg(理論値の13%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.08$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=244(M+H)^+$ 。

【0 2 0 7】

実施例77A

5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール

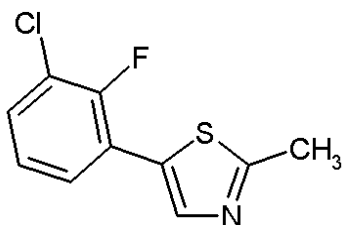
10

20

30

40

【化 1 0 4】



5-ブロモ-2-メチル-1,3-チアゾール臭素水素酸塩586mg(2.26mmol)を実施例44Aと類似の方法で反応させた。この反応では、リン酸カリウム1.92g(9.05mmol)を塩基として用いた。

10

。これにより、目的化合物147mg(理論値の29%)を得た。

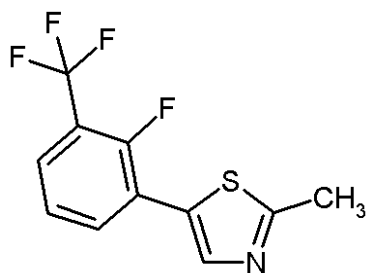
LC/MS[方法3]: $R_t=1.27$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=228(M+H)^+$ 。

【0 2 0 8】

実施例78A

5-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチル-1,3-チアゾール

【化 1 0 5】



20

5-ブロモ-2-メチル-1,3-チアゾール臭素水素酸塩350mg(1.35mmol)を実施例44Aと類似の方法で反応させた。この反応では、リン酸カリウム1.15g(5.41mmol)を塩基として用いた。反応時間は2時間であった。これにより、目的化合物89mg(理論値の25%)を得た。

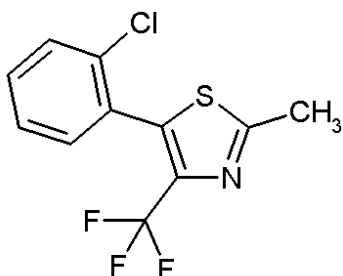
LC/MS[方法4]: $R_t=1.12$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=262(M+H)^+$ 。

【0 2 0 9】

実施例79A

5-(2-クロロフェニル)-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール

【化 1 0 6】



40

5-ブロモ-2-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール臭素水素酸塩635mg(1.94mmol)を実施例44Aと類似の方法で反応させた。この反応では、リン酸カリウム1.15g(5.41mmol)を塩基として用いた。これにより、目的化合物142mg(理論値の26%)を得た。

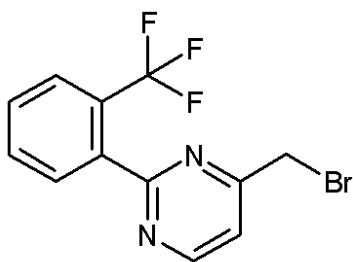
LC/MS[方法3]: $R_t=1.34$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=278(M+H)^+$ 。

【0 2 1 0】

実施例80A

4-(ブロモメチル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン

【化 1 0 7】



実施例67Aからの化合物247mg(1.04mmol)とN-ブロモスクシンイミド185mg(1.04mmol)及び2,2'-アゾビス-2-メチルプロパンニトリル17mg(0.10mmol)の四塩化炭素溶液3mLを還流下18時間加熱した。後処理として、反応混合物を室温に冷まし、ジクロロメタン10mLを加えた。混合物を水5mLで洗浄し、水相をそれぞれ5mLのジクロロメタンで2回再抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物を短時間高真空中乾燥させ、更なる精製なしに次の反応に用いた。これにより、目的化合物を20%純度で含む生成物303mgを得た(理論値の20%に対応する)。粗生成物の主成分は、未反応の出発物質であった(実施例67A)。

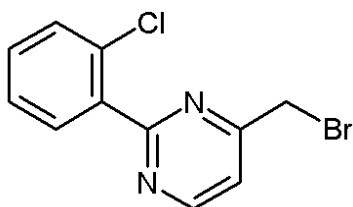
LC/MS[方法4]: $R_t=1.02$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=317$ 及び $319(M+H)^+$ 。

【0 2 1 1】

実施例81A

4-(プロモメチル)-2-(2-クロロフェニル)ピリミジン

【化 1 0 8】



実施例68Aからの化合物200mg(0.98mmol)を実施例80Aと類似の方法で反応させた。これにより、目的化合物259mg(理論値の19%)を約20%純度で得た。粗生成物の主成分は、未反応の出発物質であった(実施例68A)。

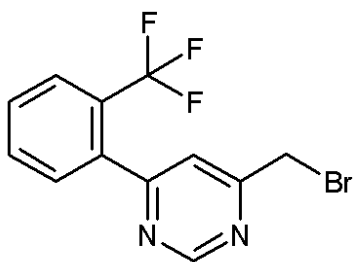
LC/MS[方法4]: $R_t=1.00$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=283$ 及び $285(M+H)^+$ 。

【0 2 1 2】

実施例82A

4-(プロモメチル)-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン

【化 1 0 9】



実施例69Aからの化合物332mg(1.39mmol)を実施例80Aと類似の方法で反応させた。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物37mg(理論値の8%)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.19$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=317$ 及び $319(M+H)^+$ 。

【0 2 1 3】

実施例83A

10

20

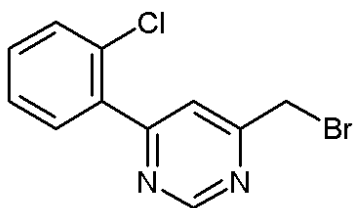
30

40

50

4-(ブロモメチル)-6-[2-クロロフェニル]ピリミジン

【化 1 1 0】



実施例70Aからの化合物191mg(0.93mmol)を実施例80Aと類似の方法で反応させた。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物27mg(理論値の10%)を得た。

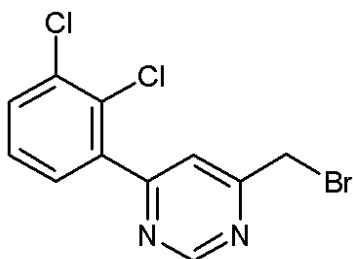
LC/MS[方法3]： R_t =1.15分；MS[ESI陽イオンモード]： m/z =283及び285($M+H$)⁺。

【0 2 1 4】

実施例84A

4-(ブロモメチル)-6-(2,3-ジクロロフェニル)ピリミジン

【化 1 1 1】



実施例71Aからの化合物185mg(0.93mmol)を実施例80Aと類似の方法で反応させた。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物を23mg(理論値の9%)得た。

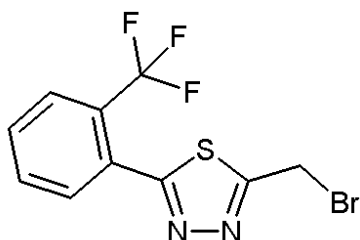
LC/MS[方法6]： R_t =2.32分；MS[ESI陽イオンモード]： m/z =317、319及び321($M+H$)⁺。

【0 2 1 5】

実施例85A

2-(ブロモメチル)-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-チアジアゾール

【化 1 1 2】



実施例72Aからの化合物172mg(0.70mmol)をN-ブロモスクシンイミド251mg(1.41mmol)及び2,2'-アズビス-2-メチルプロパンニトリル12mg(0.07mmol)の四塩化炭素溶液5mLと共に還流下8時間加熱した。後処理として、反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン10mLを加えた。混合物を水5mLで洗浄し、水相をそれぞれ5mLのジクロロメタンで2回再抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物33mg(理論値の15%)を得た。

LC/MS[方法4]： R_t =1.05分；MS[ESI陽イオンモード]： m/z =323及び325($M+H$)⁺。

【0 2 1 6】

実施例86A

2-(ブロモメチル)-5-(2-クロロフェニル)-1,3,4-チアジアゾール

10

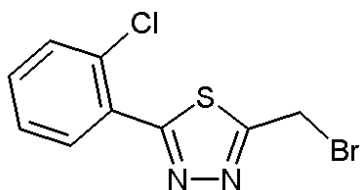
20

30

40

50

【化 1 1 3】



実施例73Aからの化合物185mg(0.88mmol)を実施例85Aと類似の方法で反応させた。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物31mg(理論値の12%)を得た。

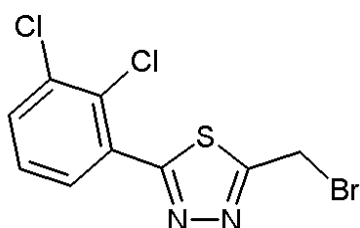
LC/MS[方法6]： $R_t=2.21$ 分；MS[ESI陽イオンモード]： $m/z=289$ 及び $291(M+H)^+$ 。

【0 2 1 7】

実施例87A

2-(プロモメチル)-5-(2,3-ジクロロフェニル)-1,3,4-チアゾール

【化 1 1 4】



実施例74Aからの化合物91mg(0.37mmol)を実施例85Aと類似の方法で反応させた。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物38mg(理論値の32%)を得た。

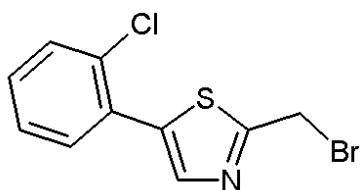
LC/MS[方法3]： $R_t=1.30$ 分；MS[ESI陽イオンモード]： $m/z=323$ 、 325 及び $327(M+H)^+$ 。

【0 2 1 8】

実施例88A

2-(プロモメチル)-5-(2-クロロフェニル)-1,3-チアゾール

【化 1 1 5】



実施例75Aからの化合物180mg(0.86mmol)をN-ブロモスクシンイミド229mg(1.29mmol)及び2,2'-アゾビス-2-メチルプロパンニトリル14mg(0.09mmol)の四塩化炭素溶液5mLと共に還流下8時間加熱した。後処理として、反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン10mLを加えた。混合物を水5mLで洗浄し、水相をそれぞれ5mLのジクロロメタンで2回再抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物66mg(理論値の27%)を得た。

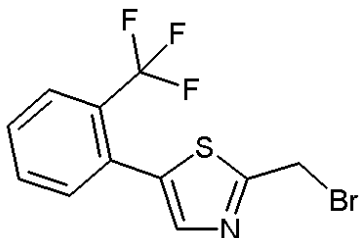
LC/MS[方法2]： $R_t=2.42$ 分；MS[ESI陽イオンモード]： $m/z=288$ 及び $290(M+H)^+$ 。

【0 2 1 9】

実施例89A

2-(プロモメチル)-5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール

【化 1 1 6】



実施例76Aからの化合物110mg(0.45mmol)を実施例88Aと類似の方法で反応させた。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物40mg(理論値の27%)を得た。

10

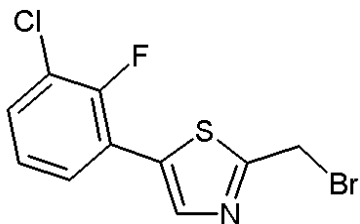
LC/MS[方法4]: $R_t=1.17$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=322$ 及び $324(M+H)^+$ 。

【0 2 2 0】

実施例90A

2-(ブロモメチル)-5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール

【化 1 1 7】



20

実施例77Aからの化合物142mg(0.62mmol)を実施例88Aと類似の方法で反応させた。粗生成物はクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物70mg(理論値の37%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.21$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=306$ 及び $308(M+H)^+$ 。

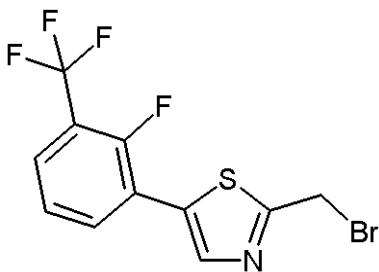
【0 2 2 1】

実施例91A

2-(ブロモメチル)-5-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール

30

【化 1 1 8】



実施例78Aからの化合物120mg(0.46mmol)を実施例88Aと類似の方法で反応させた。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物60mg(理論値の38%)を得た。

40

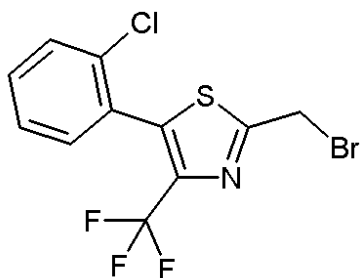
LC/MS[方法4]: $R_t=1.20$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=340$ 及び $342(M+H)^+$ 。

【0 2 2 2】

実施例92A

2-(ブロモメチル)-5-(2-クロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール

【化 1 1 9】



実施例79Aからの化合物140mg(0.50mmol)を実施例88Aと類似の方法で反応させた。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物49mg(理論値の27%)を得た。

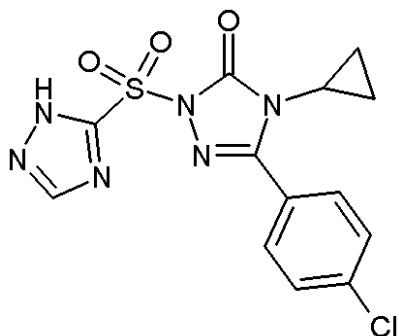
LC/MS[方法4]: $R_t=1.27$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=356$ 及び $358(M+H)^+$ 。

【0 2 2 3】

実施例93A

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルスルホニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 2 0】



5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン[国際公開第2007/134862号実施例36Aに従い製造]300mg(1.27mmol)をTHF 10mLに溶解させ、カリウムtert-ブトキシド143mg(1.27mmol)を-78℃で加えた。30分以上をかけて反応混合物を室温に温め、混合物をこの温度でさらに20分攪拌した。混合物を再度-78℃にし、1H-1,2,4-トリアゾール-5-スルホニルクロライド213mg(1.27mmol)の5mLTHF溶液を加えた。30分以上をかけて反応混合物を室温に温め、混合物をこの温度でさらに20時間攪拌した。後処理として、水10mLを加えた。混合物をそれぞれ15mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物136mg(理論値の29%)を得た。

LC/MS[方法5]: $R_t=1.91$ 分; $m/z=367(M+H)^+$ 。

【0 2 2 4】

実施例94A

5-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イルスルホニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

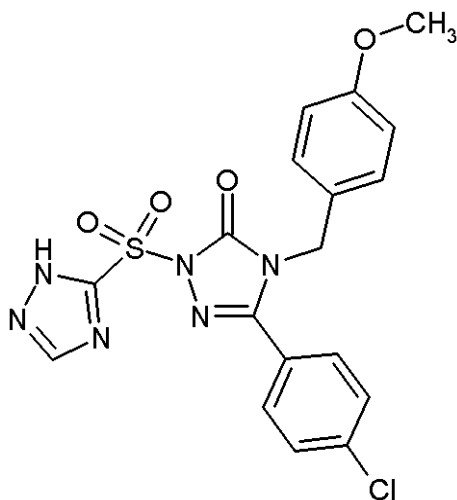
10

20

30

40

【化 1 2 1】



10

5-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン[国際公開第2007/134862号実施例55Aに従い製造]529mg(1.68mmol)をアセトニトリル10mLに溶解し、続いて、炭酸セシウム1.09g(3.35mmol)及び1H-1,2,4-トリアゾール-5-スルホニルクロライド281mg(1.68mmol)のアセトニトリル5mLを加えた。反応混合物を室温で90分攪拌した。後処理として、シリカゲル10gを加え、溶媒を減圧下除去した。シリカゲルに吸着した粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製した(移動相：最初は酢酸エチル、続いてジクロロメタン/メタノール90：10→80：20)。これにより、目的化合物268mg(理論値の32%)を得た。

20

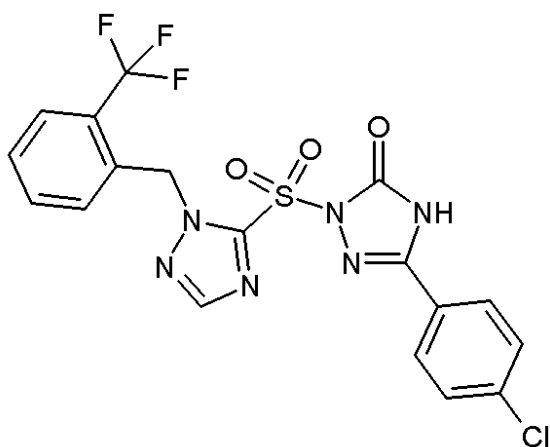
LC/MS[方法5]： $R_t=2.21$ 分； $m/z=447(M+H)^+$ 。

【0 2 2 5】

実施例95A

5-(4-クロロフェニル)-2-({1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}スルホニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 2 2】



30

40

実施例116からの化合物230mg(0.38mmol)をアセトニトリル5mLに溶解し、水5mLに溶解させた硝酸アンモニウムセリウム(IV)417mg(0.76mmol)を加えた。続いて混合物を70℃で20時間攪拌した。後処理として、混合物を減圧下濃縮し、残渣を水15mLに溶解させ、それぞれ15mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製した(移動相：ジクロロメタン/メタノール99：1→90：10)。これにより、目的化合物130mg(理論値の70%)を得た。

LC/MS[方法3]： $R_t=1.22$ 分； $m/z=485(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3)： $\delta=5.59(\text{s}, 2\text{H})$ 、 $7.38(\text{d}, 1\text{H})$ 、 $7.44(\text{d}, 2\text{H})$ 、 $7.45\text{--}7.55(\text{m}, 2\text{H})$

50

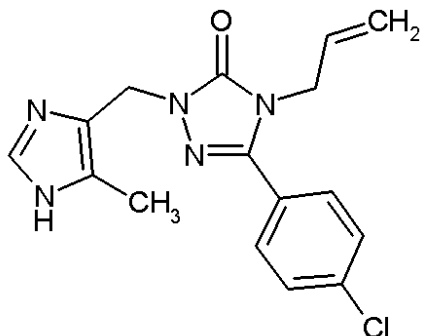
)、7.70(d、1H)、7.81(d、2H)、8.12(s、1H)。

【0226】

実施例96A

4-アрил-5-(4-クロロフェニル)-2-[(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化123】



10

4-ヒドロキシメチル-5-メチル-1H-イミダゾール100mg(0.89mmol)、実施例12Aからの化合物252mg(1.07mmol)及び炭酸カリウム370mg(2.68mmol)をDMF 4.5mL及び水4.5mLに溶解させ、混合物をマイクロ波照射オープン中、200℃で75分反応させた。室温に冷却後、後処理として、混合物を水10mLで希釈し、それぞれ15mLの2回酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製した(移動相：まずシクロヘキサン/酢酸エチル1:1、続いてジクロロメタン/メタノール10:1)。これにより、目的化合物153mg(理論値の52%)を73%純度で得た。

20

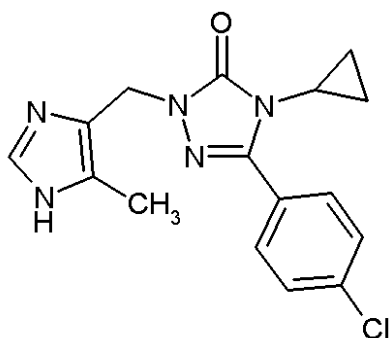
LC/MS[方法3]: $R_t=0.82$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=330(M+H)^+$ 。

【0227】

実施例97A

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-[(5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化124】



30

実施例96Aの化合物と類似の方法で、4-ヒドロキシメチル-5-メチル-1H-イミダゾール181mg(1.62mmol)、5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン[国際公開第2007/134862号実施例36Aに従い製造]381mg(1.62mmol)及び炭酸カリウム670mg(4.85mmol)を反応させた。これにより、目的化合物180mg(理論値の47%)を76%純度で得た。

40

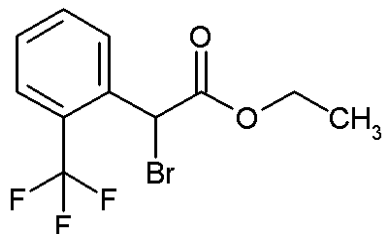
LC/MS[方法1]: $R_t=0.82$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=330(M+H)^+$ 。

【0228】

実施例98A

エチルプロモ[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセテート

【化 1 2 5】



まず水2mLに臭素酸ナトリウム585mg(3.89mmol)を加え、酢酸エチル2.5mLに溶解させたエチル2-(トリフルオロメチル)フェニルアセテート300mg(1.29mmol)を室温に加えた。続いて、亜硫酸水素ナトリウム403mg(3.89mmol)の3.8mL水溶液をゆっくり加えた。混合物は室温で18時間攪拌した。10%の亜ジチオン酸ナトリウム水溶液を加えた。混合物を酢酸エチル15mLで抽出し、有機相を10%亜ジチオン酸ナトリウム溶液5mL及び飽和塩化ナトリウム溶液5mLで1回ずつ洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製した(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル20：1、続いて10：1)。これにより、表題化合物と出発物質エチル2-(トリフルオロメチル)フェニルアセテート(割合はGC/MS[方法20]で16：84)からなる混合物186mgを得た。この混合物を上述の工程に従い、臭素酸ナトリウム362mg(2.40mmol)及び亜硫酸水素ナトリウム250mg(2.40mmol)と再度反応させた。後処理により、表題化合物31%及びエチル2-(トリフルオロメチル)フェニルアセテート69%を得て、これを更なる精製なしに次の反応に用いた。

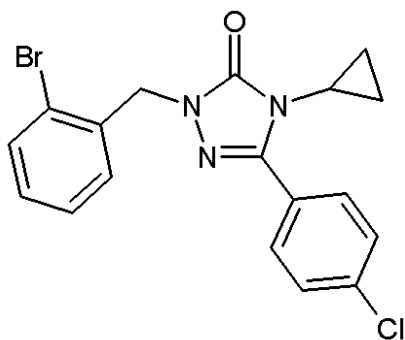
GC/MS[方法20]： $R_t=4.28$ 分；MS[ESI陽イオンモード]： $m/z=237(M-CO_2C_2H_5)^+$ 。

【0 2 2 9】

実施例99A

2-(2-ブロモベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 2 6】



5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン[国際公開第2007/134862号実施例36Aに従い製造]1.04g(4.41mmol)及び炭酸セシウム2.16g(6.62mmol)をアセトニトリル35mLに懸濁させ、2-ブロモベンジルブロミド1.32g(5.30mmol)を加えた。混合物を還流下18時間攪拌した。続いて沈殿した固体を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残った固体をジエチルエーテル約50mL中で攪拌し、濾過し、少量のジエチルエーテルで洗浄した。減圧下乾燥させ、目的化合物1.05g(理論値の59%)を白色の固体として得た。

LC/MS[方法4]： $R_t=1.19$ 分；MS[ESI陽イオンモード]： $m/z=404$ 及び $406(M+H)^+$

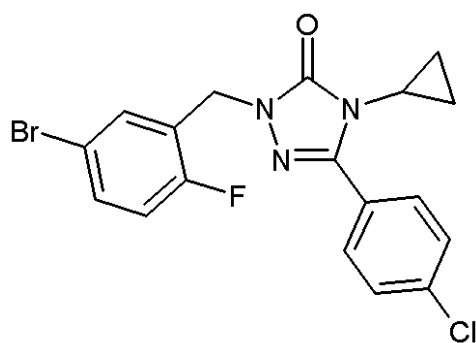
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6)： $\delta=0.58-0.65(m, 2H)$ 、 $0.85-0.93(m, 2H)$ 、 $3.20(tt, 1H)$ 、 $4.99(s, 2H)$ 、 $7.18-7.30(m, 2H)$ 、 $7.34-7.41(m, 1H)$ 、 $7.56-7.61(m, 2H)$ 、 $7.65(d, 1H)$ 、 $7.80(d, 2H)$ 。

【0 2 3 0】

実施例100A

2-(5-ブロモ-2-フルオロベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2,4-ジヒド

ロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
【化127】



10

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン[国際公開第2007/134862号実施例36Aに従い製造]300mg(1.27mmol)及び炭酸セシウム622mg(1.91mmol)をアセトニトリル5mLに懸濁させ、4-ブロモ-2-(ブロモメチル)-1-フルオロベンゼン536mg(1.40mmol)を加えた。混合物を還流下18時間攪拌した。続いて沈殿した固体を濾過し、濾液を約1.5mlの容量となるまで減圧下濃縮した。1N塩酸0.5mLを加えた後、混合物を直接クロマトグラフィによって精製した[方法19]。これにより、目的化合物427mg(理論値の56%)を71%純度で得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.23$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=422$ 及び $424(M+H)^+$ 。

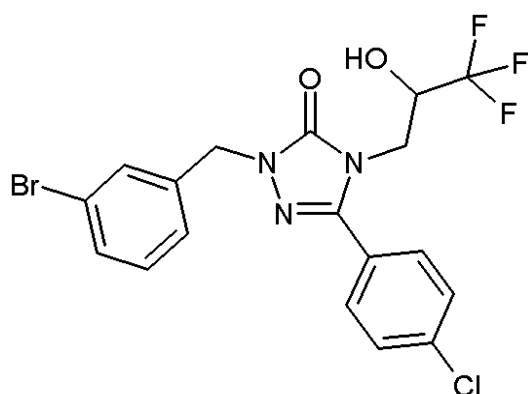
【0231】

20

実施例101A

2-(3-ブロモベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化128】



30

実施例4Aからの化合物400mg(1.30mmol)及び炭酸セシウム635mg(1.95mmol)をアセトニトリル3mLに溶解させ、3-ブロモベンジルブロミド357mg(1.43mmol)を加えた。混合物を還流下20時間攪拌した。続いて沈殿した固体を濾過し、濾液を約1.5mLの容量となるまで減圧下濃縮し、直接クロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物507mg(理論値の82%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.21$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=476$ 及び $478(M+H)^+$ 。

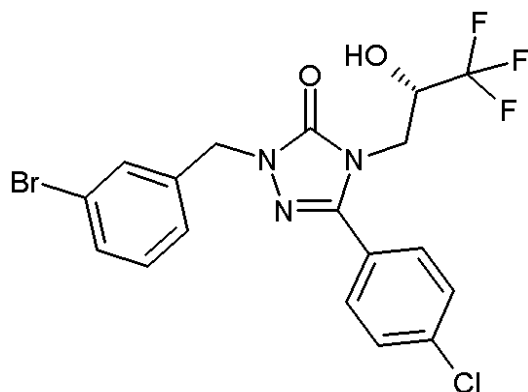
【0232】

40

実施例102A

2-(3-ブロモベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 2 9】



10

実施例5Aからの化合物80mg(0.26mmol)は、実施例101Aの製造と類似の方法により反応させた。これにより、目的化合物95mg(理論値の76%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.21$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=476$ 及び $478(M+H)^+$ 。

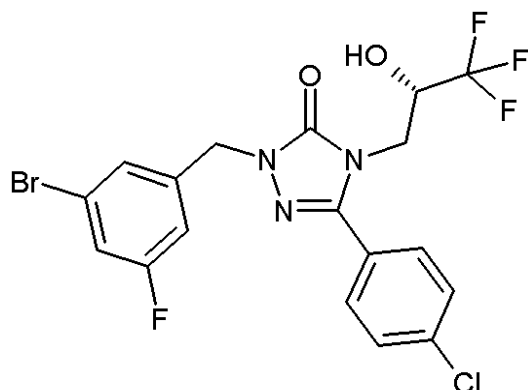
【 0 2 3 3】

実施例103A

2-(3-ブromo-5-フルオロベンジル)-5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 3 0】

20



30

実施例5Aからの化合物219mg(0.71mmol)及び1-ブromo-3-(ブromoメチル)-5-フルオロベンゼン191mg(0.71mmol)を実施例101Aの製造と類似の方法により反応させた。これにより、目的化合物181mg(理論値の51%)を得た。

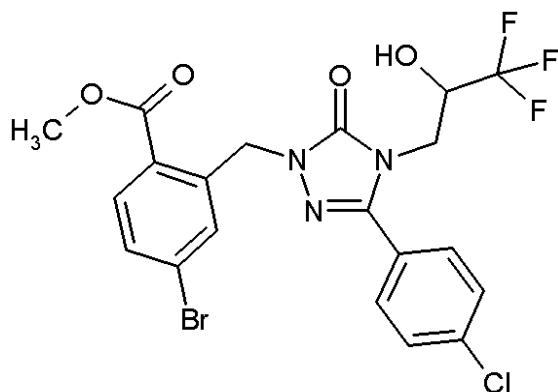
LC/MS[方法4]: $R_t=1.24$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=494$ 及び $496(M+H)^+$ 。

【 0 2 3 4】

実施例104A

メチル4-ブromo-2-{[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ベンゾエート

【化 1 3 1】



10

実施例4Aからの化合物450mg(1.30mmol)及び炭酸セシウム715mg(2.19mmol)をアセトニトリル6mLに懸濁させ、メチル4-ブロモ-2-(プロモメチル)ベンゾエート708mg(1.61mmol)を加えた。混合物を還流下20時間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、濾液を約1.5mlの容量となるまで減圧下濃縮した。1N塩酸1mLを加えた後、混合物を直接クロマトグラフィによって精製した[方法19]。これにより、目的化合物545mg(理論値の64%)を92%純度で得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.24$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=534$ 及び $536(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.81$ - 3.90 (m, 4H)、 4.01 (dd, 1H)、 4.24 - 4.34 (m, 1H)、 5.29 - 5.40 (m, 2H)、 6.89 (d, 1H)、 7.42 (d, 1H)、 7.64 (d, 2H)、 7.69 (dd, 1H)、 7.74 (d, 2H)、 7.84 (d, 1H)。

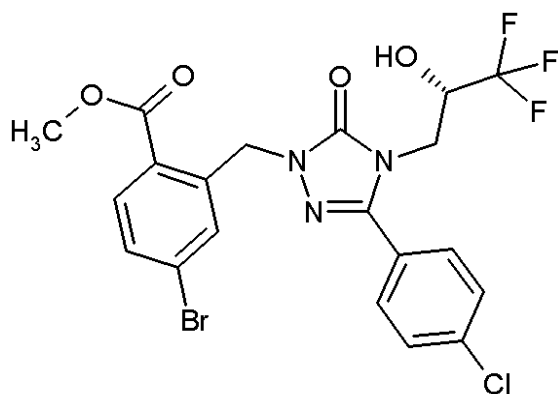
20

【0 2 3 5】

実施例105A

メチル4-ブロモ-2-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)ベンゾエート

【化 1 3 2】



30

実施例5Aからの化合物515mg(1.67mmol)及び炭酸セシウム818mg(2.51mmol)をアセトニトリル10mLに懸濁させ、メチル4-ブロモ-2-(プロモメチル)ベンゾエート810mg(1.84mmol)を加えた。混合物を還流下3時間攪拌した。室温に冷却後、水15mLを加え、混合物をそれぞれ10mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物455mg(理論値の51%)を得た。

40

LC/MS[方法4]: $R_t=1.21$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=534$ 及び $536(M+H)^+$ 。

【0 2 3 6】

実施例106A

メチル5-メチル-2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-カルボキシラート

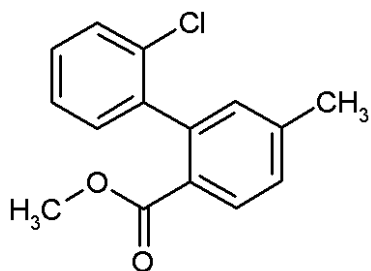
COC(=O)c1ccc(C)c2cc(C(F)(F)F)ccc12

10

20

实施例107A

【化 1 3 4】



30

【 0 2 3 8 】

メチル5-(ブロモメチル)-2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-カルボキシラート

40

COC(=O)c1ccc(CBr)cc1C2=CC=CC=C2C2(F)(F)F

50

実施例107Aからの化合物590mg(2.01mmol)、N-ブロモスクシンイミド357mg(2.01mmol)及び2,2'-アズピス-2-メチルプロパンニトリル33mg(0.20mmol)の四塩化炭素溶液8mLを還流下16時間加熱した。室温に冷却後、混合物をジクロロメタン10mLで希釈し、水10mLで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物346mg(理論値の30%)を64%純度で得て、それを直ちに次の反応に用いた。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.27$ 分; MS[DCI]: $m/z=390$ 及び $392(M+NH_4)^+$ 。

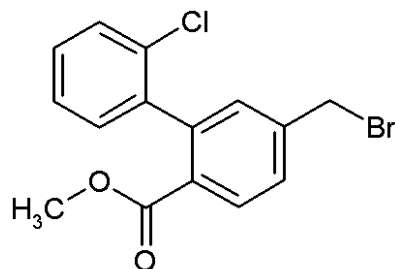
【0239】

実施例109A

メチル5-(ブROMOMETHYL)-2'-クロロビフェニル-2-カルボキシラート

10

【化136】



実施例108Aからの化合物270mg(1.04mmol)及びN-ブロモスクシンイミドを実施例109Aの製造と類似の方法により反応させた。これにより、目的化合物232mg(理論値の66%)を得て、それを直ちに次の反応に用いた。

20

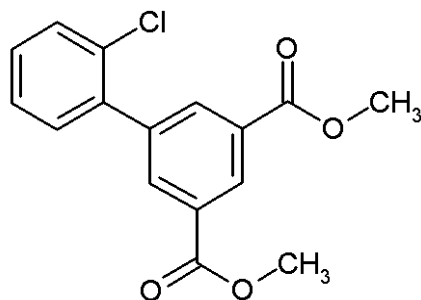
LC/MS[方法4]: $R_t=1.22$ 分; MS[DCI]: $m/z=356$ 及び $358(M+NH_4)^+$ 。

【0240】

実施例110A

ジメチル2'-クロロビフェニル-3,5-ジカルボキシラート

【化137】



30

アルゴン下、ジメチル5-ブROMOイソフタレート500mg(1.83mmol)と2-クロロフェニルボロン酸429mg(2.75mmol)をトルエン8mLに溶解させ、続いて2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル72mg(0.18mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム84mg(0.09mmol)及びリン酸カリウム777mg(3.66mmol)を加えた。混合物を110°Cに加熱し、この温度で20時間攪拌した。後処理として、反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル20mLで希釈した。固体を吸引濾過し、残渣をそれぞれ10mLの酢酸エチルで3回洗浄した。合わせた濾液をそれぞれ10mLの水で2回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物305mg(理論値の55%)を得た。

40

LC/MS[方法4]: $R_t=1.24$ 分; MS[EIpos]: $m/z=305(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.92$ (s, 6H)、7.46-7.55(m, 3H)、7.60-7.68(m, 1H)、8.23(d, 2H)、8.52(t, 1H)。

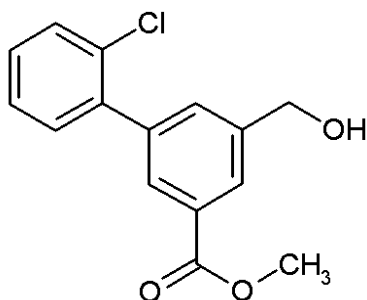
【0241】

実施例111A

メチル2'-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-3-カルボキシラート

50

【化 1 3 8】



実施例110Aからの化合物305mg(1.00mmol)をTHF 6mLに溶解させ、1M水素化アルミニウム
リチウムのTHF溶液0.5mL(0.50mmol)を10℃で加えた。続いて反応混合物を室温で1時間攪
拌した。後処理として、飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液3mLを室温に加え、混合物
を酢酸エチル15mLで抽出した。有機相を飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液10mLで1回洗
浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をクロマトグラフィ
により精製した[方法19]。これにより、目的化合物189mg(理論値の68%)を得た。

LC/MS[方法4]： $R_t=1.03$ 分；MS[ESI陽イオンモード]： $m/z=277(M+H)^+$

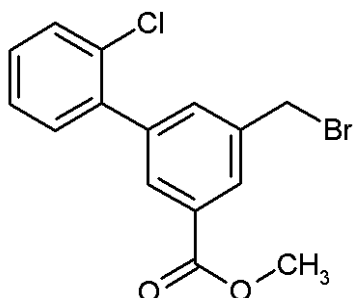
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6)： $\delta=3.88$ (s, 3H)、4.63(d, 2H)、5.43(t, 1H)、7.43-7.47(m, 3H)、7.58-7.62(m, 1H)、7.62-7.64(m, 1H)、7.84-7.87(m, 1H)、7.97-8.00(m, 1H)。

【0 2 4 2】

実施例112A

メチル5-(ブromoメチル)-2'-クロロビフェニル-3-カルボキシラート

【化 1 3 9】



実施例111Aからの化合物187mg(0.68mmol)及びトリフェニルホスフィン266mg(1.01mmol)
をTHF 6mLに溶解させ、四臭化炭素336mg(1.01mmol)を室温で加えた。続いて、混合物を室
温で16時間攪拌した。後処理として、混合物を珪藻土20gで濾過し、フィルターケーキ
を酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによ
り精製した(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル7：3)。これにより、目的化合物275mg(
理論値の>100%)を得て、それを直ちに次の反応に用いた。

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6)： $\delta=3.89$ (s, 3H)、4.86(s, 2H)、7.44-7.50(m, 3H)、7.58-7.64(m, 1H)、7.80-7.82(m, 1H)、7.90-7.92(m, 1H)、8.08-8.11(m, 1H)。

【0 2 4 3】

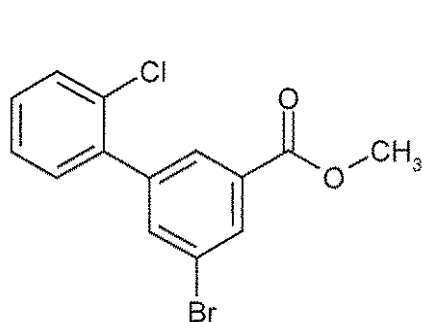
実施例113A及び実施例114A

メチル5-ブromo-2',2'-クロロビフェニル-3-カルボキシラート

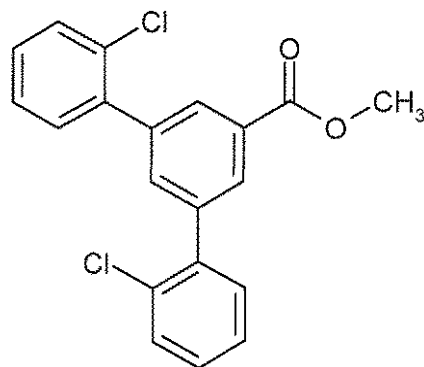
及び

メチル2,2'-ジクロロ-1,1':3',1'-テルフェニル-5'-カルボキシラート

【化 1 4 0】



及び



10

アルゴン下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)60mg(0.05mmol)にメチル3,5-ジブロモベンゾエート300mg(1.02mmol)のジオキサン溶液6mLを加えた。混合物を110℃に加熱し、続いて2M炭酸ナトリウム水溶液1.0mL(2.00mmol)及びジオキサン1mLに溶解させた2-クロロフェニルボロン酸239mg(1.53mmol)を加えた。続いて混合物を110℃で1時間攪拌した。後処理として、反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル20mL及び水20mLで希釈した。相分離後、水相をそれぞれ20mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLCで分離した[方法19]。これにより、メチル5-ブロモ-2'-クロロビフェニル-3-カルボキシラート(実施例113A)142mg(理論値の43%)及びメチル2,2'-ジクロロ-1,1'-ジフェニル-5'-カルボキシラート(実施例114A)166mg(理論値の46%)を反応生成物として得た。

20

【0 2 4 4】

実施例113A：

GC/MS[方法20]： R_t =7.50分；MS[ESI陽イオンモード]： m/z =324及び326(M)⁺。

実施例114A：

GC/MS[方法20]： R_t =10.26分；MS[ESI陽イオンモード]： m/z =356及び358(M)⁺。

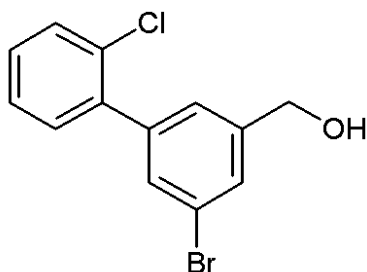
【0 2 4 5】

実施例115A

(5-ブロモ-2'-クロロビフェニル-3-イル)メタノール

30

【化 1 4 1】



40

実施例113Aからの化合物170mg(0.52mmol)をTHF 6mLに溶解させ、1M水素化アルミニウムリチウム0.37mL(0.37mmol)のTHF溶液を10℃で加えた。続いて、混合物を室温で1時間攪拌した。後処理として、飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液4mLを室温に加え、混合物を酢酸エチル15mLで抽出した。有機相を飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液10mLで1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。これにより、目的化合物177mg(理論値の>100%)を得た。

LC/MS[方法2]： R_t =2.39分。

GC/MS[方法20]： R_t =7.67分；MS[ESI陽イオンモード]： m/z =296及び298(M)⁺。

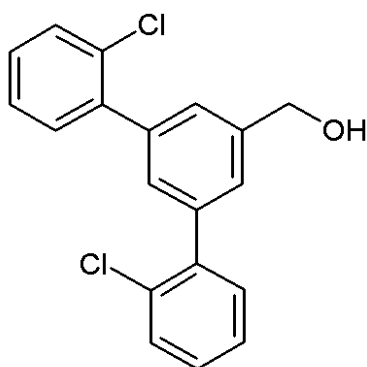
【0 2 4 6】

実施例116A

50

(2,2'-ジクロロ-1,1':3',1'-テルフェニル-5'-イル)メタノール

【化142】



10

実施例114Aからの化合物311mg(0.87mmol)を実施例115Aの製造と類似の方法により反応させた。これにより、目的化合物283mg(理論値の91%)を得た。

LC/MS[方法2]: $R_t=2.63$ 分。

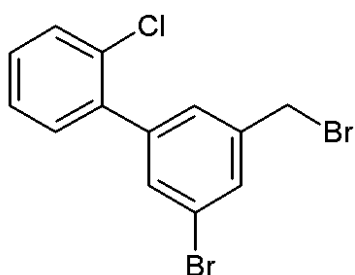
MS[DCI]: $m/z=346(M+NH_4)^+$ 。

【0247】

実施例117A

3'-プロモ-5'-(プロモメチル)-2-クロロビフェニル

【化143】



20

実施例115Aからの化合物177mg(0.60mmol)及びトリフェニルホスフィン187mg(0.71mmol)をTHF 4mLに溶解させ、四臭化炭素237mg(0.71mmol)を室温に加えた。続いて、混合物を室温で16時間攪拌した。後処理として、混合物を珪藻土20gで濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物129mg(理論値の60%)を79%純度で得て、それを直ちに次の反応に用いた。

30

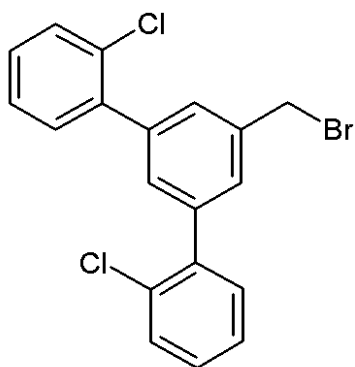
LC/MS[方法4]: $R_t=1.41$ 分。

【0248】

実施例118A

5'-(プロモメチル)-2,2'-ジクロロ-1,1':3',1'-テルフェニル

【化144】



40

実施例116Aからの化合物280mg(0.85mmol)を実施例117Aの製造と類似の方法により反応させた。粗生成物の精製をシリカゲルクロマトグラフィ(移動相:シクロヘキサン/酢酸エ

50

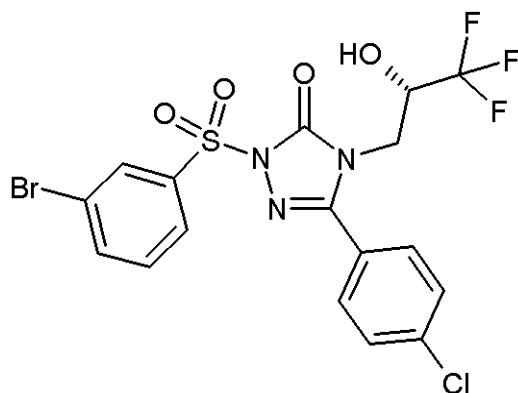
チル10：1)により行った。これにより、目的化合物300mg(理論値の76%)を得た。
GC/MS[方法20]： $R_t=10.64$ 分；MS[ESI陽イオンモード]： $m/z=390$ 、 392 及び $394(M)^+$
MS[DCI]： $m/z=408$ 、 410 及び $412(M+NH_4)^+$ 。

【0249】

実施例119A

2-[(3-ブロモフェニル)スルホニル]-5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化145】



10

実施例5Aからの化合物360mg(1.17mmol)をTHF 10mLに溶解させ、0℃で水素化ナトリウム (鉱油中60%の分散体)94mg(2.34mmol)を加えた。20分後、3-ブロモベンゼンスルホニルクロライド299mg(1.17mmol)を加え、混合物を0℃で1時間攪拌した。後処理として、水10mLを加え、混合物をそれぞれ15mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル8：1、続いて1：1)。これにより、目的化合物181mg(理論値の27%)を得た。

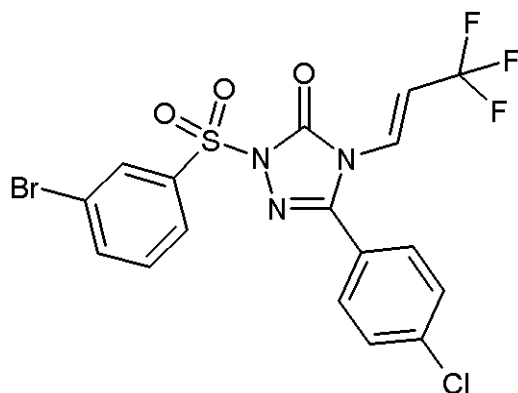
LC/MS[方法3]： $R_t=1.33$ 分；MS[ESI陽イオンモード]： $m/z=526$ 及び $528(M+H)^+$ 。

【0250】

実施例120A

2-[(3-ブロモフェニル)スルホニル]-5-(4-クロロフェニル)-4-[(1E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-1-イル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化146】



40

実施例5Aからの化合物500mg(1.63mmol)をアセトニトリル10mLに溶解させ、炭酸カリウム449mg(3.25mmol)及び3-ブロモベンゼンスルホニルクロライド415mg(1.63mmol)を加えた。混合物を還流下2時間加熱した。後処理として、水10mLを加え、混合物をそれぞれ15mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル8：1→5：1→1：1)。これにより、目的化合物285mg(理論値の34%)を得た。

50

LC/MS[方法4]: $R_t=1.31$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=508$ 及び $510(M+H)^+$

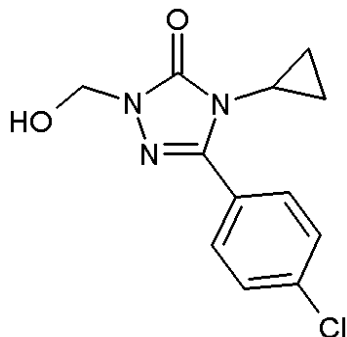
^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=6.72$ (dq, 1H)、6.89-6.95(m, 1H)、7.62-7.66(m, 2H)、7.67-7.73(m, 3H)、8.05-8.11(m, 2H)、8.14(t, 1H)。

【0251】

実施例121A

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-(ヒドロキシメチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化147】



10

ホルムアルデヒドの37%水溶液7mLに、5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン[国際公開第2007/134862号実施例36Aに従い製造]1000mg(4.24mmol)を加え、混合物を室温で20時間攪拌した。沈殿した固体を吸引濾過し、水で洗浄した。高真空下、乾燥させ、目的化合物878mg(理論値の62%)を得た。

20

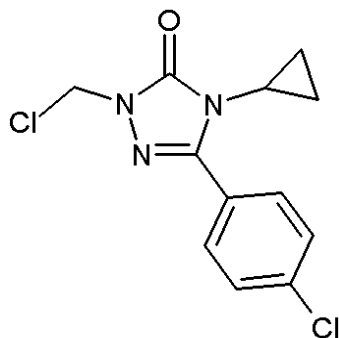
^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=0.71$ -0.78(m, 2H)、0.98-1.06(m, 2H)、2.98(m, 1H)、5.34(s, 2H)、7.46(d, 2H)、7.69(d, 2H)。

【0252】

実施例122A

2-(クロロメチル)-5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化148】



30

実施例121Aからの化合物875mg(3.29mmol)をジクロロメタン3mLに懸濁させ、DMF 1滴及び塩化チオニル288 μ l(3.95mmol)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。後処理として、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液5mLを加えた。混合物をtert-ブチルメチルエーテル10mLで1回抽出した。有機相を水5mLで1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を高真空下乾燥させ、目的化合物803mg(理論値の86%)を得た。

40

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=0.74$ -0.80(m, 2H)、1.00-1.06(m, 2H)、2.98(m, 1H)、5.66(s, 2H)、7.48(d, 2H)、7.72(d, 2H)。

【0253】

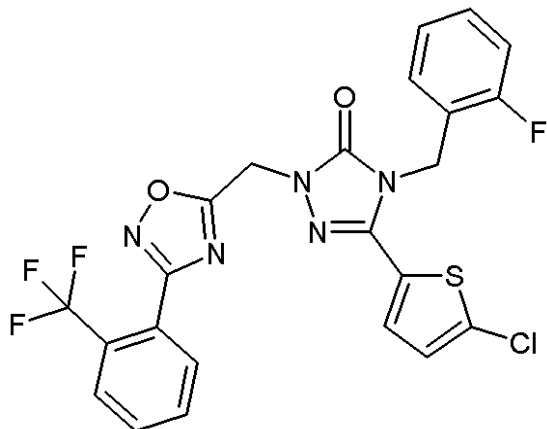
作業実施例:

実施例1

5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-(2-フルオロベンジル)-2-({3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

50

【化 1 4 9】



10

アルゴン下、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸95mg(0.18mmol)を、[3-(5-クロロ-2-チエニル)-4-(2-フルオロベンジル)-5-オキシ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]酢酸[国際公開第2007/134862号実施例154Aに従い製造]56mg(0.15mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン32 μ l(0.18mmol)の乾燥DMF 1.5mL溶液に加えた。20分攪拌した後、N'-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンカルボキシミドアミド34mg(0.17mmol)を加えた。続いて、混合物を室温で16時間攪拌した。後処理として、水10mLを加え、混合物をそれぞれ10mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相をそれぞれ10mLの水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、エキストレールで濾過し、減圧下濃縮した。残渣をDMF 2mLに溶解し、マイクロ波照射オーブン中、250℃で15分攪拌した。冷却後、減圧下、溶媒をロータリーエバポレータで除去し、粗生成物をシリカゲルでクロマトグラフィに付した(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル4:1)。これにより、目的化合物60mg(理論値の72%)を黄色の樹脂として得た。

20

LC/MS[方法9]: R_t =4.25分; MS[ESI陽イオンモード]: m/z =536(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ =5.15(s, 2H)、5.42(s, 2H)、6.35(d, 2H)、6.93(d, 2H)、7.01-7.29(m, 3H)、7.23-7.34(m, 1H)、7.60-7.70(m, 2H)、7.76-7.89(m, 2H)。

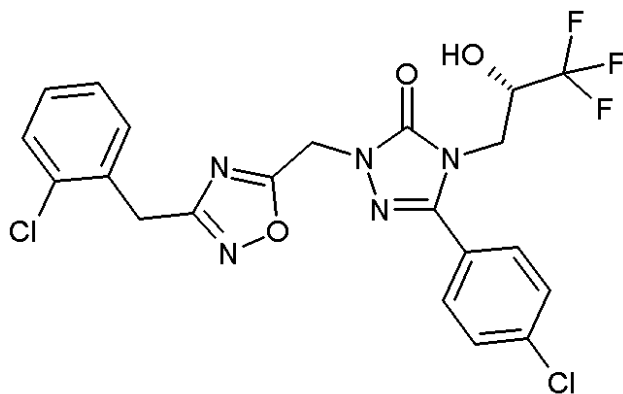
【0 2 5 4】

30

実施例2

2-[3-(2-クロロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル}-5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 5 0】



40

実施例7Aからの化合物50mg(0.13mmol)をトルエン2mLに溶解させ、(1Z)-2-(2-クロロフェニル)-N'-ヒドロキシエタンイミドアミド51mg(0.28mmol)及び炭酸カリウム38mg(0.28mmol)を加え、混合物を還流下6時間加熱した。後処理として、水10mLを加え、混合物をそれぞれ10mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を水10mL及び飽和塩化ナトリウ

50

ム溶液10mLで1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物40mg(理論値の59%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.19$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=514(M+H)^+$

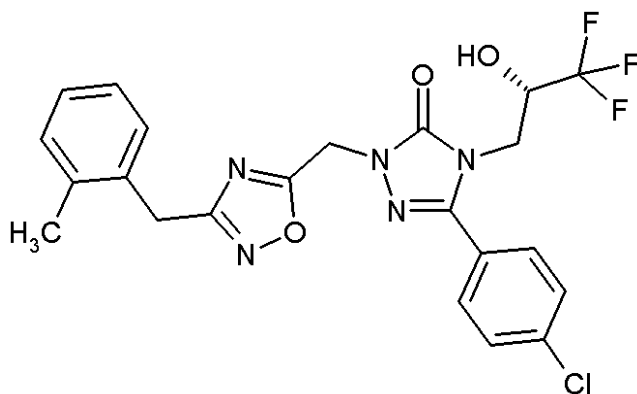
^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.97$ (dd, 1H)、4.04(dd, 1H)、4.22(s, 2H)、4.47-4.59(m, 1H)、4.64(br.s, 1H)、5.25(d, 1H)、5.32(d, 1H)、7.19-7.29(m, 3H)、7.35-7.42(m, 1H)、7.46-7.51(m, 2H)、7.54-7.60(m, 2H)。

【0255】

実施例3

5-(4-クロロフェニル)-2-{{3-(2-メチルベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化151】



実施例2の化合物の製造と類似の方法により、実施例7Aの化合物50mg(0.13mmol)から表題化合物45mg(理論値の69%)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.38$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=494(M+H)^+$

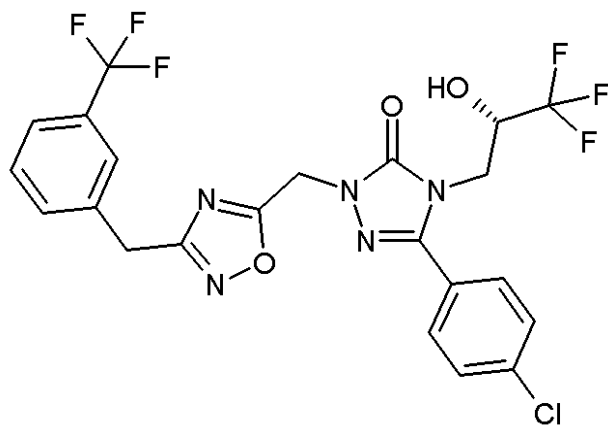
^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=2.33$ (s, 3H)、3.97(dd, 1H)、4.01-4.08(m, 3H)、4.44(d, 1H)、4.47-4.54(m, 1H)、5.23(d, 1H)、5.30(d, 1H)、7.13-7.22(m, 4H)、7.49(d, 2H)、7.55(d, 2H)。

【0256】

実施例4

5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2-({3-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化152】



実施例2の化合物の製造と類似の方法により、実施例7Aの化合物50mg(0.13mmol)から表題化合物24mg(理論値の34%)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.43$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=548(M+H)^+$

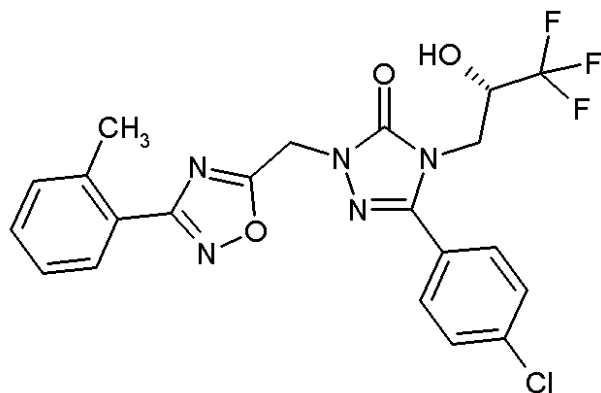
^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.99$ (dd、1H)、4.06(dd、1H)、4.14(s、2H)、4.45-4.57(m、2H)、5.23-5.34(m、2H)、7.41-7.60(m、8H)。

【0257】

実施例5

5-(4-クロロフェニル)-2-{[3-(2-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化153】



10

20

実施例2の化合物の製造と類似の方法により、実施例7Aの化合物50mg(0.13mmol)から20時間の反応後、表題化合物47mg(理論値の74%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.22$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=480(M+H)^+$

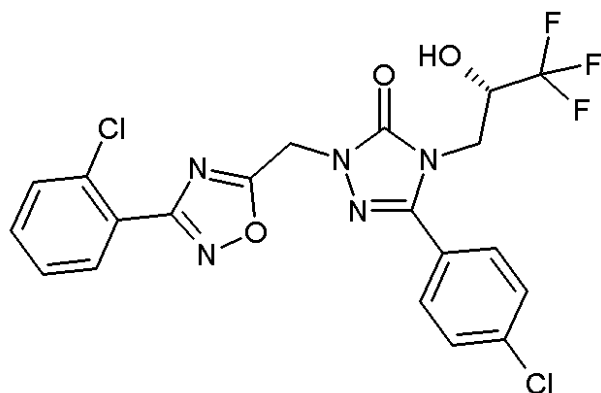
^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=2.60$ (s、3H)、3.98-4.06(m、1H)、4.06-4.12(m、1H)、4.50(d、1H)、4.56(d、1H)、5.34-5.44(m、2H)、7.31(d、2H)、7.36-7.42(m、1H)、7.47-7.53(m、2H)、7.55-7.61(m、2H)、7.94(d、1H)。

【0258】

実施例6

5-(4-クロロフェニル)-2-{[3-(2-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化154】



40

実施例2の化合物の製造と類似の方法により、実施例7Aの化合物50mg(0.13mmol)から20時間の反応後、表題化合物52mg(理論値の79%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.17$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=500$ 及び $502(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.95$ -4.15(m、2H)、4.51-4.62(m、1H)、5.33-5.48(m、2H)、7.34-7.56(m、5H)、7.56-7.64(m、2H)、7.89(d、1H)。

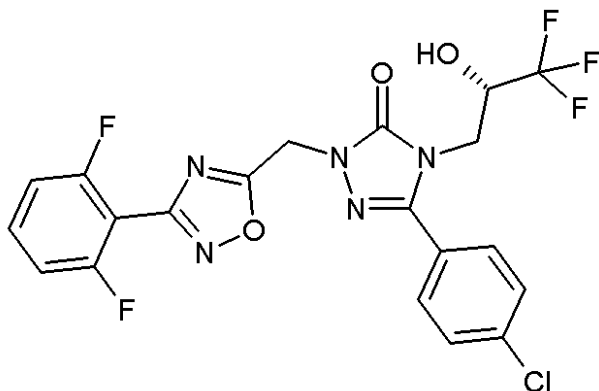
【0259】

実施例7

50

5-(4-クロロフェニル)-2-{{3-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 5 5】



10

実施例2の化合物の製造と類似の方法により、実施例7Aの化合物50mg(0.13mmol)から2時間の反応後、表題化合物46mg(理論値の70%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.13$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=502(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.99$ (dd, 1H)、4.08(dd, 1H)、4.53-4.62(m, 1H)、4.66(d, 1H)、5.36-5.49(m, 2H)、7.01-7.10(m, 2H)、7.44-7.54(m, 3H)、7.58-7.64(m, 2H)。

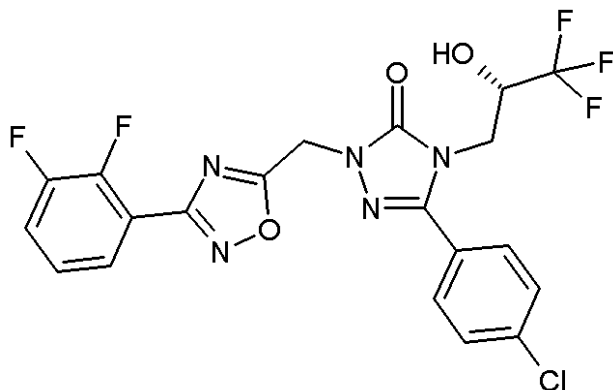
20

【 0 2 6 0】

実施例8

5-(4-クロロフェニル)-2-{{3-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 5 6】



30

実施例2の化合物の製造と類似の方法により、実施例7Aの化合物50mg(0.13mmol)から2時間の反応により、表題化合物47mg(理論値の71%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.18$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=502(M+H)^+$

40

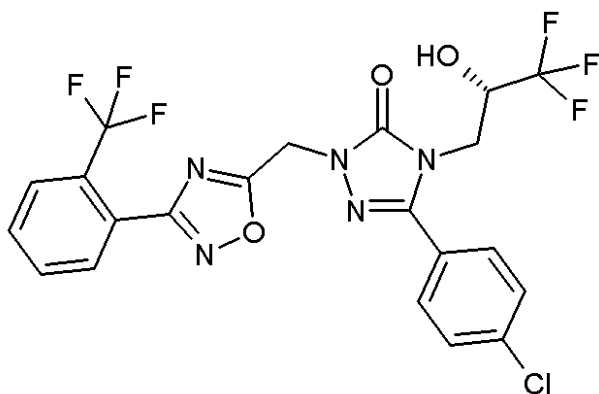
^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=4.03$ (dd, 1H)、4.07-4.13(m, 1H)、4.38(d, 1H)、4.52-4.59(m, 1H)、5.35-5.47(m, 2H)、7.17-7.25(m, 1H)、7.34(q, 1H)、7.51(d, 2H)、7.58(d, 2H)、7.79(t, 1H)。

【 0 2 6 1】

実施例9

5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2-({3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 5 7】



10

実施例2の化合物の製造と類似の方法により、実施例7Aの化合物50mg(0.13mmol)から表題化合物50mg(理論値の71%)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.39$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=534(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=4.01$ (dd, 1H)、4.08(dd, 1H)、4.47-4.51(m, 1H)、4.52-4.61(m, 1H)、5.36-5.47(m, 2H)、7.50(d, 2H)、7.59(d, 2H)、7.63-7.69(m, 2H)、7.76-7.87(m, 2H)。

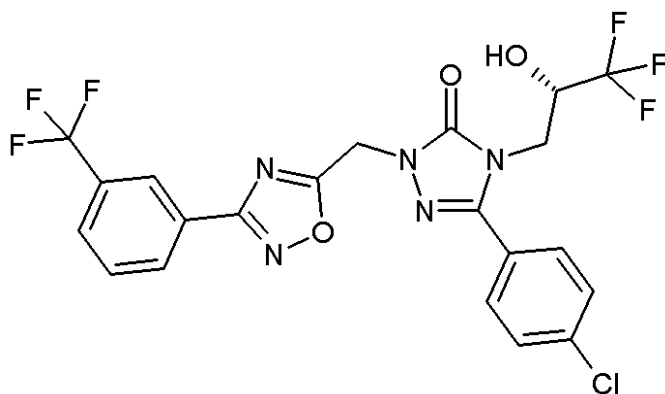
【0 2 6 2】

実施例10

5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2-({3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

20

【化 1 5 8】



30

実施例2の化合物の製造と類似の方法により、実施例7Aの化合物50mg(0.13mmol)から2時間の反応後、表題化合物44mg(理論値の62%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.25$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=534(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=4.05$ (dd, 1H)、4.08-4.14(m, 1H)、4.37(d, 1H)、4.52-4.58(m, 1H)、5.35-5.45(m, 2H)、7.50(d, 2H)、7.56-7.61(m, 2H)、7.63(d, 1H)、7.77(d, 1H)、8.26(d, 1H)、8.34(s, 1H)。

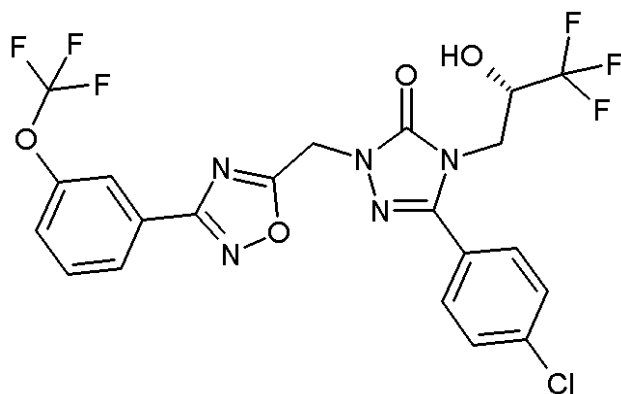
40

【0 2 6 3】

実施例11

5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2-({3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 5 9】



10

実施例2の化合物の製造と類似の方法により、実施例7Aの化合物50mg(0.13mmol)から2時間の反応後、表題化合物53mg(理論値の73%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.27$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=550(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=4.04$ (dd, 1H)、4.08-4.12(m, 1H)、4.47(d, 1H)、4.52-4.59(m, 1H)、5.34-5.44(m, 2H)、7.37(d, 1H)、7.46-7.55(m, 3H)、7.56-7.61(m, 2H)、7.93(s, 1H)、8.01(d, 1H)。

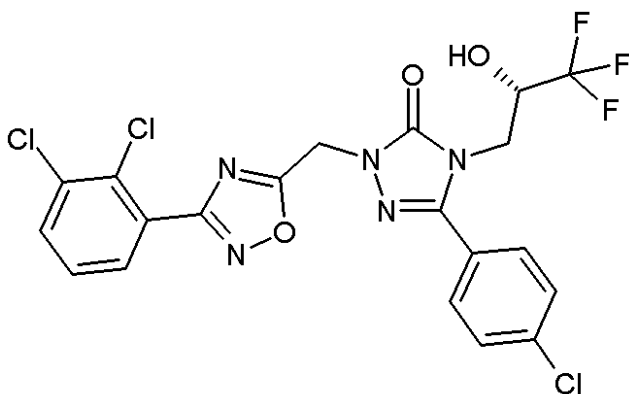
【0 2 6 4】

実施例12

5-(4-クロロフェニル)-2-{{3-(2,3-ジクロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

20

【化 1 6 0】



30

実施例2の化合物の製造と類似の方法により、実施例7Aの化合物50mg(0.13mmol)から20時間の反応後、表題化合物51mg(理論値の72%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.26$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=534$ 及び $536(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.86$ (dd, 1H)、3.99-4.06(m, 1H)、4.26-4.32(m, 1H)、5.58(s, 2H)、6.94(d, 1H)、7.57(t, 1H)、7.65(d, 2H)、7.78(d, 2H)、7.86(d, 1H)、7.91(d, 1H)。

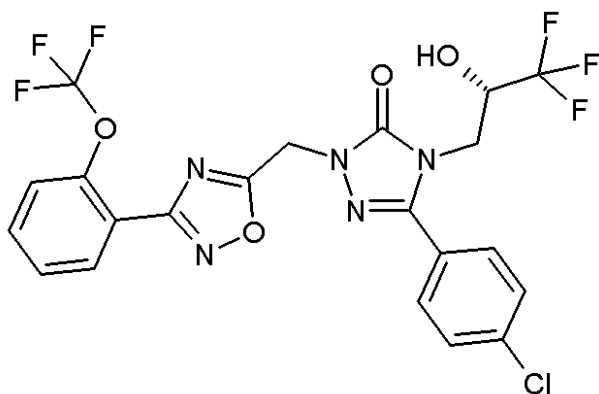
40

【0 2 6 5】

実施例13

5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2-({3-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 6 1】



10

実施例2の化合物の製造と類似の方法により、実施例7Aの化合物50mg(0.13mmol)から20時間の反応により、表題化合物37mg(理論値の52%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.25$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=550(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$): $\delta=3.87$ (dd, 1H)、4.02(dd, 1H)、4.25-4.34(m, 1H)、5.57(s, 2H)、6.94(d, 1H)、7.60-7.67(m, 4H)、7.73-7.80(m, 3H)、8.09(dd, 1H)。

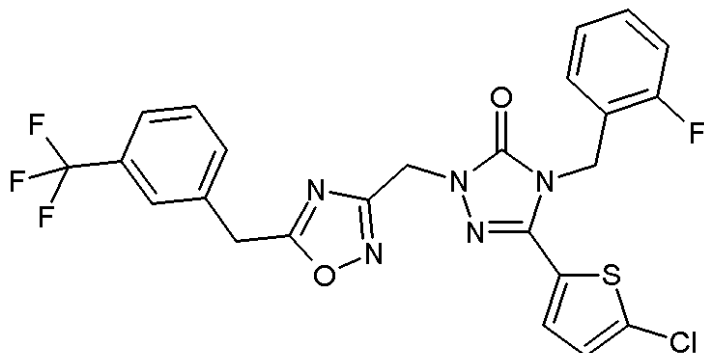
【 0 2 6 6】

実施例14

5-(5-クロロチオフエン-2-イル)-4-(2-フルオロベンジル)-2-({5-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

20

【化 1 6 2】



30

アルゴン下、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸81mg(0.16mmol)を、3-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸29mg(0.14mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン27 μ l(0.16mmol)の乾燥DMF溶液1.3mLに加えた。30分攪拌後、実施例25Aの化合物50mg(0.13mmol)を加え、混合物は、室温で18時間攪拌した。続いて水2mLを加え、混合物をそれぞれ5mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相をそれぞれ5mLの水及び塩化ナトリウム溶液で洗浄し、エキストレールで濾過し、減圧下濃縮した。残渣をDMF 2mLに溶解し、マイクロ波照射オーブン中250℃で15分攪拌した。冷却後、減圧下、溶媒をロータリーエバポレータで除去し、粗生成物をクロマトグラフィーで精製した[方法15]。これにより、目的化合物25mg(理論値の34%)を暗黄色樹脂として得た。

40

LC/MS[方法9]: $R_t=4.28$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=550(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$): $\delta=5.12$ (s, 2H)、5.20(s, 2H)、6.32(d, 2H)、6.90(d, 2H)、7.04-7.19(m, 3H)、7.22-7.34(m, 1H)、7.43-7.55(m, 2H)、7.55-7.62(m, 2H)。

【 0 2 6 7】

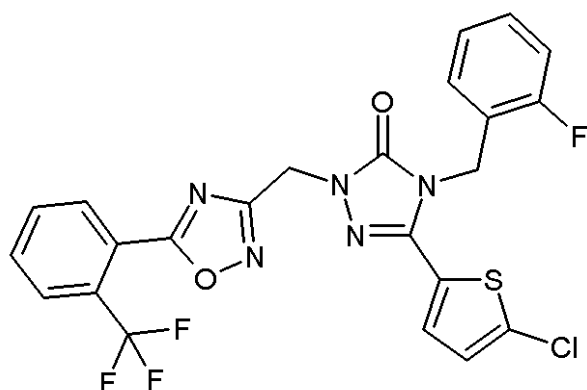
実施例15

5-(5-クロロチオフエン-2-イル)-4-(2-フルオロベンジル)-2-({5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリア

50

ゾール-3-オン

【化 1 6 3】



10

実施例14の化合物の製造と類似の方法により、実施例25Aからの化合物50mg(0.13mmol)から表題化合物35mg(理論値の49%)を得た。

MS[ESI陽イオンモード] : $m/z=536(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$) : $\delta=5.16(s, 2H)$ 、 $5.35(s, 2H)$ 、 $6.33(d, 2H)$ 、 $6.92(d, 2H)$ 、 $7.04-7.13(m, 2H)$ 、 $7.13-7.20(m, 1H)$ 、 $7.23-7.33(m, 1H)$ 、 $7.68-7.78(m, 2H)$ 、 $7.83-7.92(m, 1H)$ 、 $7.96-8.05(m, 1H)$ 。

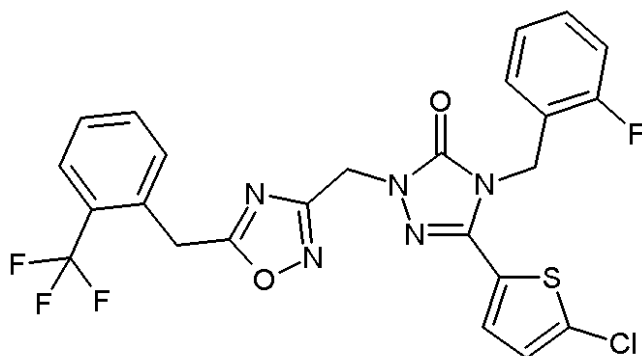
【 0 2 6 8 】

20

実施例16

5-(5-クロロチオフエン-2-イル)-4-(2-フルオロベンジル)-2-({5-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 6 4】



30

実施例14の化合物の製造と類似の方法により、実施例25Aの化合物15mg(理論値の20%)から表題化合物50mg(0.13mmol)を得た。

MS[CIpos] : $m/z=550(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$) : $\delta=4.93(s, 2H)$ 、 $5.14(s, 2H)$ 、 $5.20(s, 2H)$ 、 $6.82(d, 2H)$ 、 $6.90(d, 2H)$ 、 $7.04-7.18(m, 3H)$ 、 $7.25-7.35(m, 1H)$ 、 $7.35-7.50(m, 2H)$ 、 $7.50-7.59(m, 1H)$ 、 $7.66-7.75(m, 1H)$ 。

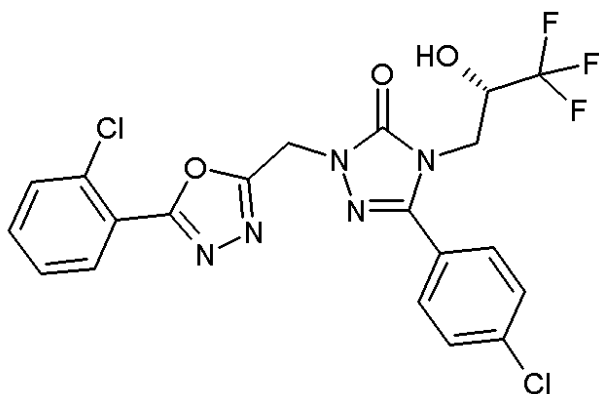
40

【 0 2 6 9 】

実施例17

5-(4-クロロフェニル)-2-{{5-[(2-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 6 5】



10

実施例5Aの化合物85mg(0.28mmol)をアセトニトリル5mLに溶解させ、炭酸セシウム180mg(0.55mmol)及び2-(クロロメチル)-5-(2-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール66mg(0.29mmol)を加えた。混合物を80℃で1時間攪拌した。後処理として、混合物を室温に冷却し、水10mLを加えた。混合物をそれぞれ15mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物66mg(理論値の48%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.12$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=500(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.85$ (dd, 1H)、4.01(dd, 1H)、4.25-4.31(m, 1H)、5.41-5.51(m, 2H)、6.90(d, 1H)、7.55-7.60(m, 1H)、7.61-7.69(m, 3H)、7.70-7.78(m, 3H)、7.94(dd, 1H)。

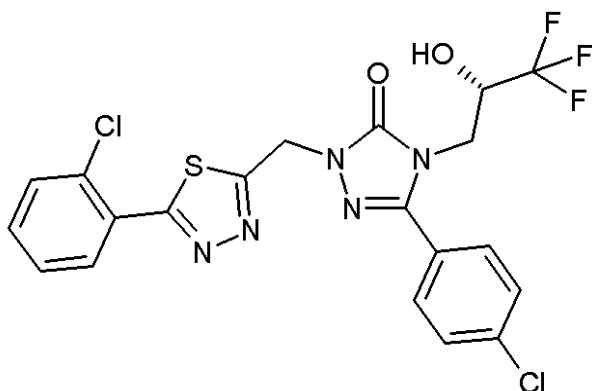
20

【0 2 7 0】

実施例18

5-(4-クロロフェニル)-2-{[5-(2-クロロフェニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 6 6】



30

実施例5Aの化合物30mg(0.10mmol)をアセトニトリル3mLに溶解させ、炭酸セシウム48mg(0.15mmol)及び実施例86Aからの化合物28mg(0.10mmol)を加えた。混合物は、70℃で8時間攪拌した。後処理は、混合物を室温に冷却し、メタノール5mLで希釈し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィで精製した[方法19]。これにより、目的化合物11mg(理論値の22%)を得た。

40

LC/MS[方法6]: $R_t=2.48$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=516(M+H)^+$

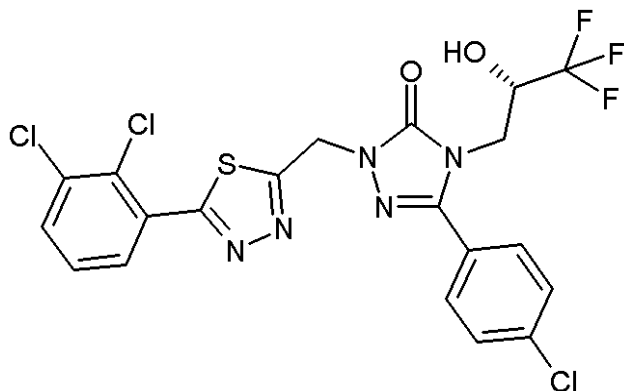
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.85$ (dd, 1H)、4.01(dd, 1H)、4.24-4.35(m, 1H)、5.56-5.65(m, 2H)、6.92(s, 1H)、7.53-7.59(m, 1H)、7.59-7.67(m, 3H)、7.72(dd, 1H)、7.77(d, 2H)、8.14(dd, 1H)。

【0 2 7 1】

実施例19

50

5-(4-クロロフェニル)-2-{{5-(2,3-ジクロロフェニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル}メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
【化167】



10

実施例18の製造と類似の方法で、実施例5Aからの化合物36mg(0.12mmol)を実施例87Aからの化合物38mg(0.12mmol)と反応させた。これにより、目的化合物33mg(理論値の48%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.25$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=550$ 及び $552(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.85$ (dd, 1H)、 4.01 (dd, 1H)、 4.25 - 4.35 (m, 1H)、 5.56 - 5.66 (m, 2H)、 6.94 (br.s, 1H)、 7.57 (t, 1H)、 7.64 (d, 2H)、 7.78 (d, 2H)、 7.90 (dd, 1H)、 8.05 (dd, 1H)。

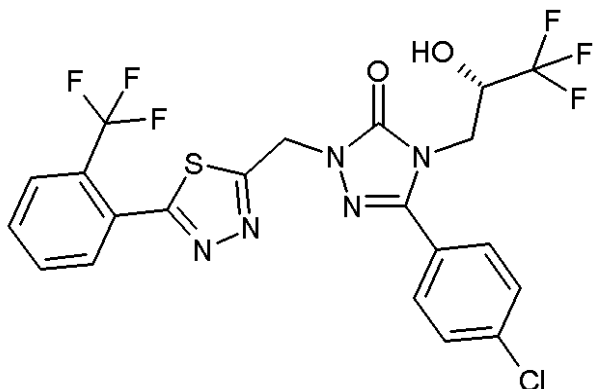
20

【0272】

実施例20

5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2-({5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化168】



30

実施例18の製造と類似の方法で、実施例5Aからの化合物33mg(0.11mmol)を実施例85Aからの化合物35mg(0.11mmol)と反応させた。これにより、目的化合物16mg(理論値の27%)を得た。

40

LC/MS[方法3]: $R_t=1.33$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=550(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.86$ (dd, 1H)、 4.02 (dd, 1H)、 4.25 - 4.35 (m, 1H)、 5.56 - 5.65 (m, 2H)、 6.92 (br.s, 1H)、 7.62 - 7.67 (m, 2H)、 7.75 - 7.88 (m, 5H)、 7.97 - 8.01 (m, 1H)。

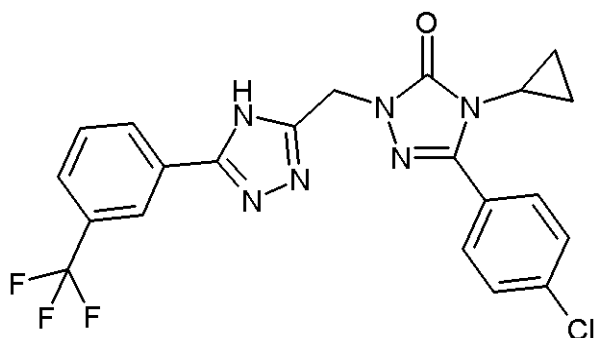
【0273】

実施例21

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-({5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

50

【化 1 6 9】



10

実施例21Aからの化合物100mg(0.33mmol)をDMF 1.6mLに溶解させ、3-トリフルオロメチルベンズアミジン塩酸塩109mg(0.49mmol)を加え、混合物をマイクロ波照射オーブン中150℃で45分反応させた。冷却後、反応液をロータリーエバポレータにより減圧下濃縮し、残渣をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物70mg(理論値の47%)を無色の固体として得た。

LC/MS[方法7]: $R_t=2.33$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=461(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=0.74$ - 0.84 (m、2H)、 0.99 - 1.10 (m、2H)、 2.96 - 3.06 (m、1H)、 5.28 (s、2H)、 7.45 (d、2H)、 7.53 (t、1H)、 7.64 (d、1H)、 7.68 (d、2H)、 8.25 (d、1H)、 8.36 (s、1H)。

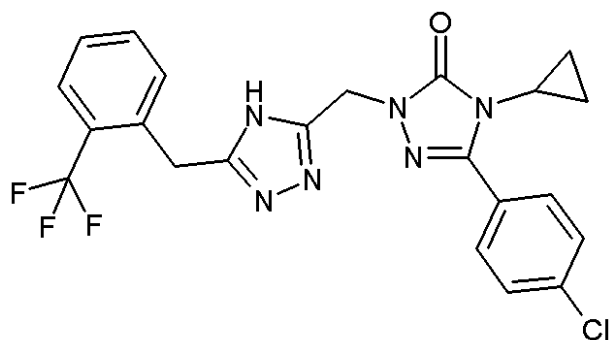
【 0 2 7 4 】

20

実施例22

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-({5-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 7 0】



30

実施例21の化合物の製造と類似の方法により、実施例21Aの化合物100mg(0.33mmol)から表題化合物54mg(理論値の35%)を得た。

MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=475(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=0.70$ - 0.80 (m、2H)、 0.96 - 1.06 (m、2H)、 2.92 - 3.03 (m、1H)、 4.30 (s、2H)、 5.15 (s、2H)、 7.30 - 7.40 (m、2H)、 7.40 - 7.51 (m、3H)、 7.61 - 7.71 (m、3H)、 10.80 (br.s、1H)。

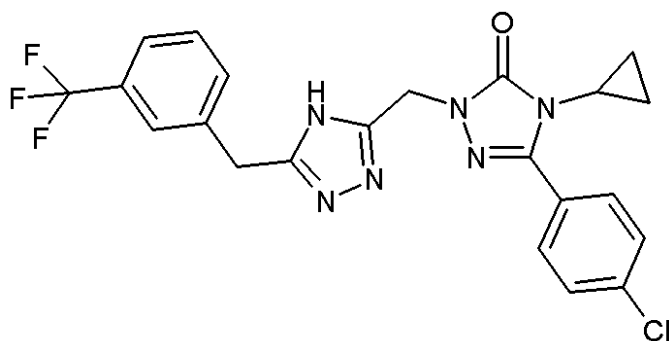
【 0 2 7 5 】

40

実施例23

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-({5-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 7 1】



10

実施例21の化合物の製造と類似の方法により、実施例21Aからの化合物75mg(0.24mmol)から表題化合物55mg(理論値の48%)を得た。

LC/MS[方法5]: $R_t=2.42$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=475(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=0.70$ - 0.79 (m, 2H)、 0.96 - 1.06 (m, 2H)、 2.93 - 3.03 (m, 1H)、 4.14 (s, 2H)、 5.15 (s, 2H)、 7.38 - 7.51 (m, 5H)、 7.56 (s, 1H)、 7.62 - 7.70 (m, 2H)。

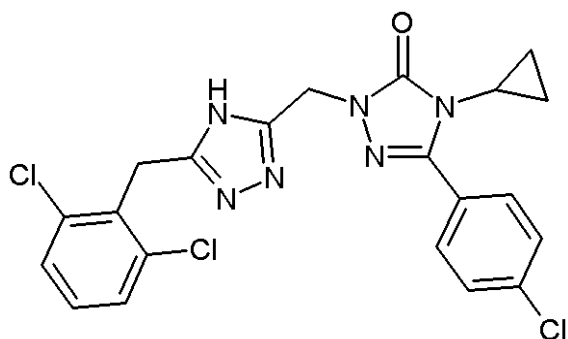
【0 2 7 6】

実施例24

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-{{5-(2,6-ジクロロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 7 2】

20



まず2-(2,6-ジクロロフェニル)エタンイミドアミド塩酸塩58mg(0.24mmol)を乾燥メタノール1mLに加え、ナトリウムメトキシドの25%メタノール溶液66 μ l(0.24mmol)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。続けてメタノール0.6mLに溶解させた実施例21Aからの化合物50mg(0.16mmol)を加えた。反応物を室温で終夜攪拌した。沈殿した無色の固体を吸引濾過し、少量のメタノールで洗浄し、高真空下乾燥させた。続いてこの固体をキシレンに懸濁させ、還流下4時間攪拌した。冷却後、混合物を減圧下濃縮し、残渣をクロマトグラフィーで精製した[方法19]。これにより、目的化合物30mg(理論値の39%)を無色の固体として得た。

30

LC/MS[方法5]: $R_t=2.38$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=476(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=0.70$ - 0.80 (m, 2H)、 0.96 - 1.06 (m, 2H)、 2.93 - 3.04 (m, 1H)、 4.46 (s, 2H)、 5.13 (s, 2H)、 7.19 (t, 1H)、 7.35 (d, 2H)、 7.44 (d, 2H)、 7.67 (d, 2H)、 11.00 (br.s, 1H)。

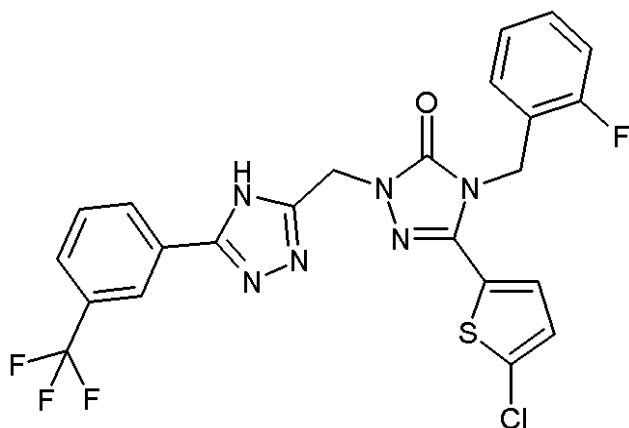
40

【0 2 7 7】

実施例25

5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-4-(2-フルオロベンジル)-2-{{5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 7 3】



10

実施例22Aからの化合物100mg(0.26mmol)をDMF 1.0mLに溶解させ、3-(トリフルオロメチル)ベンゼンカルボキシミドアミド塩酸塩88mg(0.39mmol)を加え、混合物をマイクロ波照射オープン中220℃で30分間攪拌した。冷却後、反応液をロータリーエバポレータにより減圧下濃縮し、残渣をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物71mg(理論値の51%)を無色の樹脂として得た。

MS[ESI陽イオンモード]：m/z=535(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃)：δ=5.14(s, 2H)、5.34(s, 2H)、6.85(s, 1H)、6.95(s, 1H)、7.04-7.16(m, 3H)、7.28-7.37(m, 1H)、7.50-7.60(m, 1H)、7.61-7.70(m, 1H)、8.20-8.30(m, 1H)、8.35(s, 1H)、12.00(br.s, 1H)。

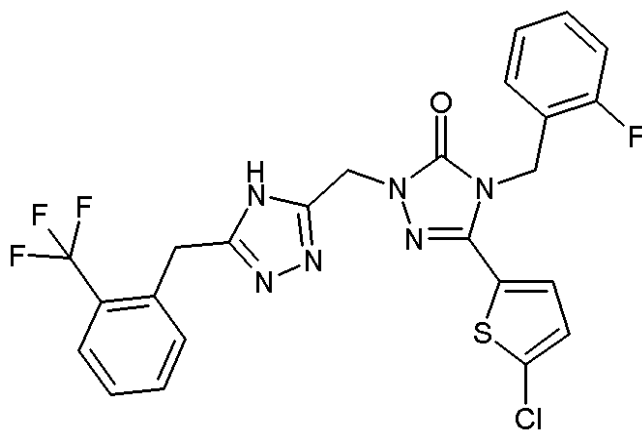
20

【0 2 7 8】

実施例26

5-(5-クロロチオフエン-2-イル)-4-(2-フルオロベンジル)-2-({5-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 7 4】



30

実施例25の化合物の製造と類似の方法により、実施例22Aからの化合物75mg(0.20mmol)から表題化合物19mg(理論値の18%)を得た。

LC/MS[方法5]：R_t=2.62分；MS[ESI陽イオンモード]：m/z=549(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃)：δ=4.32(s, 2H)、5.11(s, 2H)、5.21(s, 2H)、6.82(d, 1H)、6.90(d, 1H)、7.03-7.16(m, 3H)、7.25-7.32(m, 1H)、7.32-7.44(m, 2H)、7.45-7.52(m, 1H)、7.68(d, 1H)、10.70(br.s, 1H)。

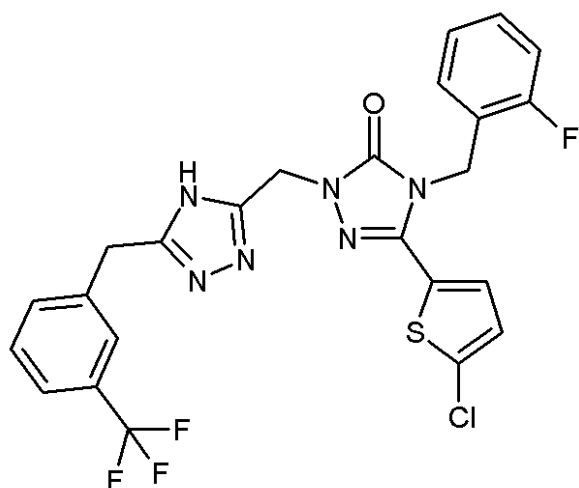
【0 2 7 9】

実施例27

5-(5-クロロチオフエン-2-イル)-4-(2-フルオロベンジル)-2-({5-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリア

50

ゾール-3-オン
【化175】



10

実施例25の化合物の製造と類似の方法により、実施例22Aからの化合物75mg(0.20mmol)から表題化合物29mg(理論値の27%)を得た。

MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=549(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$): $\delta=4.15(s, 2H)$ 、 $5.11(s, 2H)$ 、 $5.22(s, 2H)$ 、 $6.84(d, 1H)$ 、 $6.91(d, 1H)$ 、 $7.03-7.15(m, 3H)$ 、 $7.25-7.34(m, 1H)$ 、 $7.44(d, 1H)$ 、 $7.48-7.53(m, 2H)$ 、 $7.58(s, 1H)$ 、 $11.10(br.s, 1H)$ 。

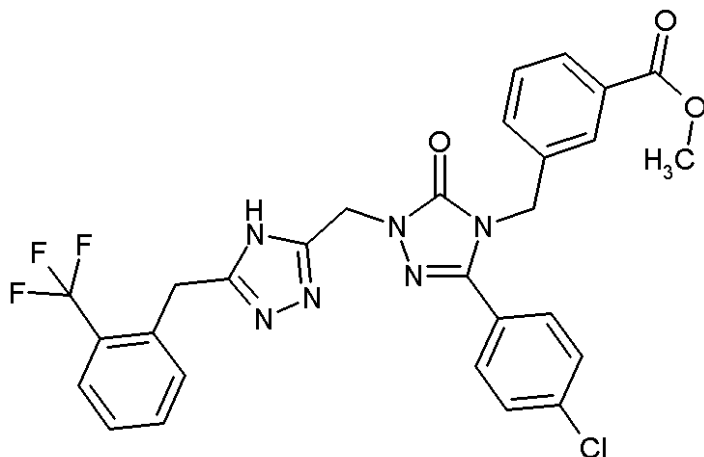
20

【0280】

実施例28

メチル3-{[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-1-({5-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル}ベンゼンカルボキシラート

【化176】



30

40

2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エタンイミドアミド臭素水素酸塩77mg(0.27mmol)を乾燥メタノール1mLに溶解させ、25%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液74 μ l(0.27mmol)を加え、混合物を30分間攪拌した。実施例16Aからの化合物75mg(0.18mmol)を加え、混合物をまず室温で16時間攪拌し、続いて還流下5時間反応させた。続いて混合物を直接クロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物67mg(理論値の64%)を無色の泡状物質として得た。

LC/MS[方法5]: $R_t=2.59$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=583(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$): $\delta=3.88(s, 3H)$ 、 $4.31(s, 2H)$ 、 $5.00(s, 2H)$ 、 $5.25(s, 2H)$ 、 $7.29-7.44(m, 8H)$ 、 $7.49(d, 1H)$ 、 $7.58(d, 1H)$ 、 $7.90(s, 1H)$ 、 $7.95(d, 1H)$ 。

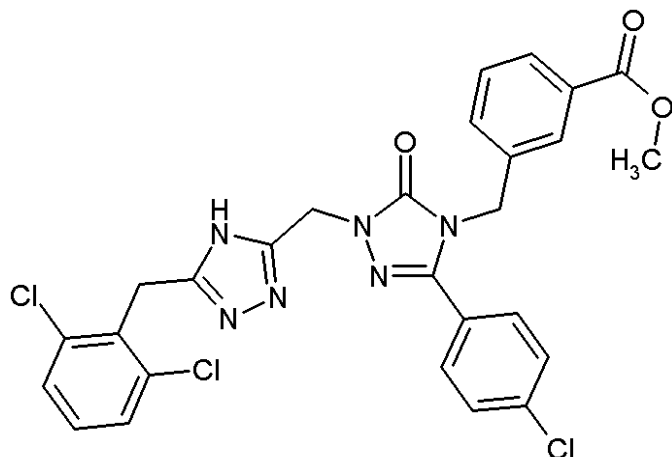
50

【0281】

実施例29

メチル3-{[3-(4-クロロフェニル)-1-{[5-(2,6-ジクロロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル}ベンゼンカルボキシラート

【化177】



10

実施例28の化合物の製造と類似の方法により、実施例16Aからの化合物80mg(0.19mmol)から表題化合物67mg(理論値の60%)を得た。

MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=583$ 及び $585(M+H)^+$

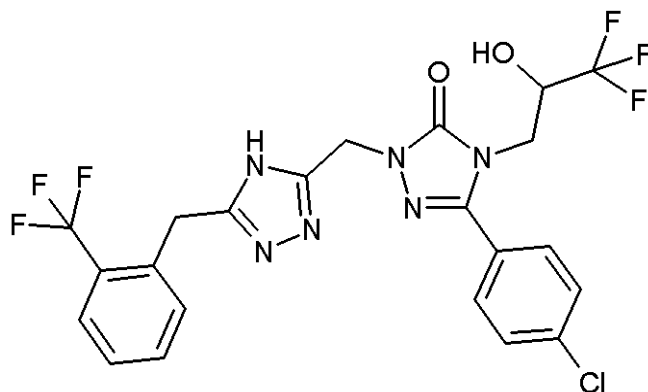
^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.90(s, 3H)$ 、 $4.49(s, 2H)$ 、 $5.00(s, 2H)$ 、 $5.24(s, 2H)$ 、 $7.19(t, 1H)$ 、 $7.28-7.44(m, 8H)$ 、 $7.88-8.00(m, 2H)$ 、 $11.20(br.s, 1H)$ 。

【0282】

実施例30

5-(4-クロロフェニル)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-2-({5-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化178】



30

40

実施例18Aからの化合物370mg(0.97mmol)をDMF 5mLに溶解させ、2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エタンイミドアミド塩酸塩349mg(1.46mmol)を加え、混合物をマイクロ波照射オーブン中200℃で90分攪拌した。冷却後、反応液をメタノール5mLで希釈し、直接クロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物170mg(理論値の32%)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.24$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=547(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.87-4.00(m, 2H)$ 、 $4.21(s, 2H)$ 、 $4.56-4.62(m, 1H)$ 、 $5.03-5.21(m, 2H)$ 、 $5.70(br.s, 1H)$ 、 $7.31(d, 1H)$ 、 $7.38(t, 1H)$ 、 $7.44(d, 2H)$ 、 $7.49(t, 1H)$ 、 $7.59(s, 2H)$ 、 $7.67(d, 1H)$ 、 $11.48(br.s, 1H)$ 。

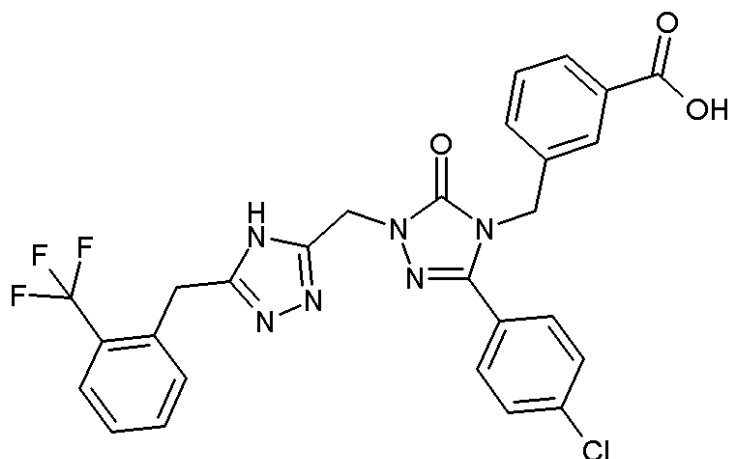
50

【0283】

実施例31

3-{[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-1-({5-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル}ベンゼンカルボン酸

【化179】



10

実施例28からの化合物62mg(0.11mmol)をエタノール1mLに懸濁させ、1M水酸化ナトリウム水溶液213 μ l(0.21mmol)を加えた。混合物は、50℃で4時間攪拌した。室温に冷却後、反応液を1M塩酸215 μ lで中和し、減圧下濃縮し、残渣をクロマトグラフィで精製した[方法19]。これにより、目的化合物37mg(理論値の61%)を無色の泡状物質として得た。

MS[ESI陽イオンモード]：m/z=569(M+H)⁺

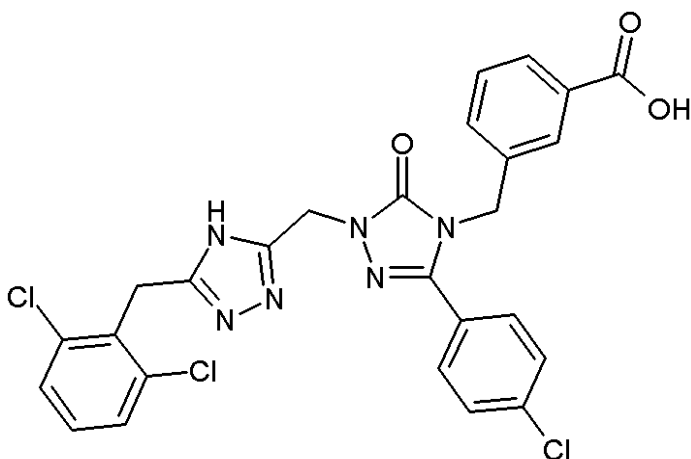
¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆)： δ =4.04-4.35(m、2H)、4.90-5.25(m、4H)、7.25-7.38(m、1H)、7.38-7.54(m、7H)、7.54-7.65(m、1H)、7.65-7.78(m、2H)、7.80(d、1H)、13.02(br.s、1H)、13.65-13.93(br.s、1H)。

【0284】

実施例32

3-{[3-(4-クロロフェニル)-1-{[5-(2,6-ジクロロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]メチル}ベンゼンカルボン酸

【化180】



40

実施例31の化合物の製造と類似の方法により、実施例29からの化合物60mg(0.10mmol)から表題化合物40mg(理論値の68%)を得た。

MS[ESI陽イオンモード]：m/z=569(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆)： δ =4.16-4.44(m、2H)、4.85-5.25(m、4H)、7.24-7.40(m、2H)

50

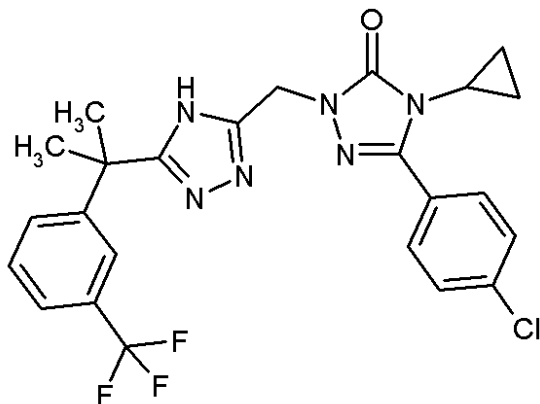
、7.43(t, 1H)、7.45-7.58(m, 6H)、7.70(s, 1H)、7.82(d, 1H)、13.03(br.s, 1H)、13.70(br.s, 1H)。

【0285】

実施例33

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-[(5-{2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-2-イル}-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化181】



10

実施例21Aからの化合物42mg(0.14mmol)をDMF 1.2mLに溶解させ、2-メチル2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンイミドアミド塩酸塩40mg(0.15mmol)及びナトリウムメトキシド9mg(0.16mmol)を加え、混合物をマイクロ波照射装置中180℃で2時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を直接分取HPLCで精製した[方法19]。これにより、目的化合物2mg(理論値の3%)を無色の泡状物質として得た。

20

LC/MS[方法1]: $R_t=2.06$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=503(M+H)^+$

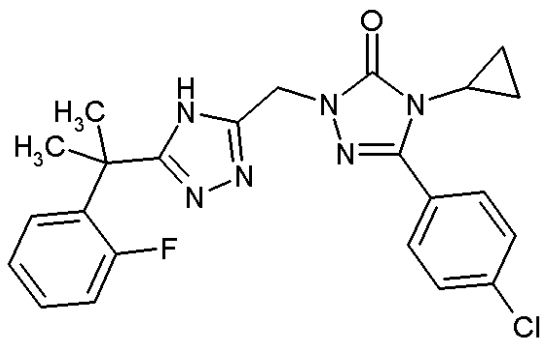
^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$): $\delta=0.75$ - 0.79 (m, 2H)、 1.00 - 1.05 (m, 2H)、 1.79 (s, 6H)、 2.96 - 3.02 (m, 1H)、 5.16 (s, 2H)、 7.38 - 7.43 (q, 1H)、 7.45 (d, 2H)、 7.46 - 7.49 (m, 2H)、 7.59 (s, 1H)、 7.67 (d, 2H)。

【0286】

実施例34

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-({5-[1-(2-フルオロフェニル)-1-メチルエチル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化182】



40

実施例21Aからの化合物60mg(0.20mmol)をDMF 1mLに溶解させ、2-(2-フルオロフェニル)-2-メチルプロパンイミドアミド塩酸塩63mg(0.29mmol)及びナトリウムメトキシド17mg(0.31mmol)を加えた。懸濁液を150℃で8時間攪拌した。続いてマイクロ波照射装置中200℃で45分攪拌して反応を終了させた。懸濁液をメタノール約1mLで希釈し、濾過し、濾液を分取HPLCにより精製した[方法19]。これにより、表題化合物13mg(理論値の15%)を得た。

LC/MS[方法5]: $R_t=2.30$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=453(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$): $\delta=0.75$ (m, 2H)、 0.95 (m, 2H)、 1.88 (s, 6H)、 2.99 (m, 1H)、5.

50

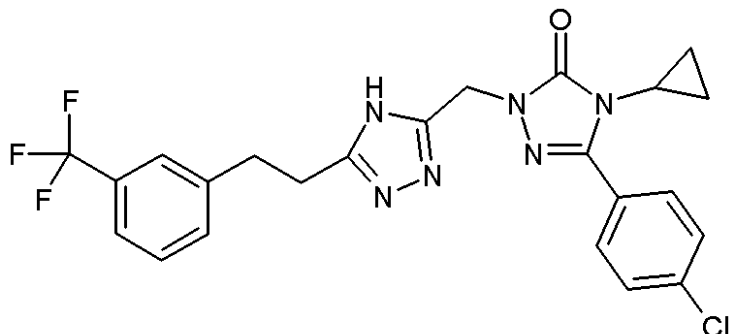
32(s, 2H)、6.93-7.00(m, 1H)、7.14-7.21(m, 1H)、7.38-7.49(m, 4H)、7.62-7.72(m, 2H)。

【0287】

実施例35

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-[(5-{2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化183】



10

実施例21Aからの化合物50mg(0.16mmol)をDMF 1mLに溶解させ、3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンイミドアミド塩酸塩62mg(0.24mmol)を加え、混合物をマイクロ波照射オープン中180℃で1時間攪拌した。冷却後、反応混合物をメタノールで希釈し、溶液を直接分取HPLCで分離した[方法19]。これにより、表題化合物11mg(理論値の14%)を得た。

20

LC/MS[方法1]: $R_t=1.96$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=489(M+H)^+$

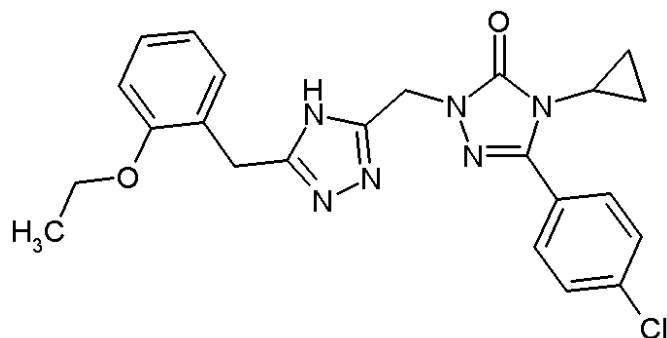
^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$): $\delta=0.71$ - 0.81 (m, 2H)、 0.98 - 1.06 (m, 2H)、 2.99 (m, 1H)、 3.03 - 3.09 (m, 2H)、 3.10 - 3.16 (m, 2H)、 5.16 (s, 2H)、 7.37 (d, 2H)、 7.41 - 7.48 (m, 4H)、 7.68 (d, 2H)。

【0288】

実施例36

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-{[5-(2-エトキシベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化184】



30

実施例21Aからの化合物50mg(0.16mmol)をDMF 1mLに溶解させ、2-(2-エトキシフェニル)エタンイミドアミド塩酸塩52mg(0.24mmol)を加え、混合物をマイクロ波照射オープン中200℃で1時間攪拌した。冷却後、反応液をメタノール約1mLで希釈し、溶液を直接分取HPLCで分離した[方法19]。これにより、表題化合物21mg(理論値の28%)を得た。

40

LC/MS[方法3]: $R_t=1.14$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=451(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$): $\delta=0.75$ - 0.79 (m, 2H)、 0.97 - 1.02 (m, 2H)、 1.44 (t, 3H)、 2.97 (m, 1H)、 4.09 - 4.14 (m, 4H)、 5.10 (s, 2H)、 6.91 (t, 2H)、 7.25 (t, 2H)、 7.41 (2d, 2H)、 7.67 (d, 2H)。

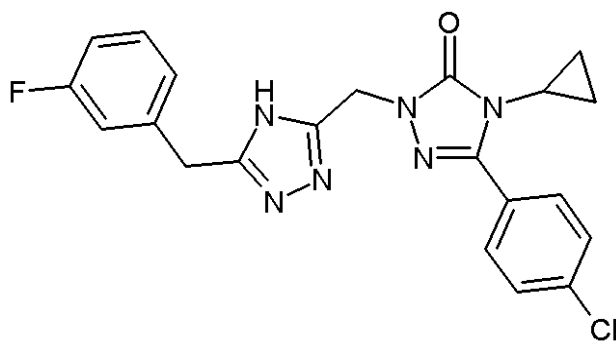
【0289】

実施例37

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-{[5-(3-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリア

50

ゾール-3-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
【化185】



10

実施例36の化合物の製造と類似の方法により、実施例21Aからの化合物50mg(0.16mmol)から表題化合物11mg(理論値の16%)を得た。

LC/MS[方法5]: $R_t=2.16$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=425(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$): $\delta=0.75-0.79(m, 2H)$, $0.99-1.05(m, 2H)$, $2.98(m, 1H)$, $4.10(s, 2H)$, $5.15(s, 2H)$, $6.93(m, 1H)$, $7.00(d, 1H)$, $7.07(d, 1H)$, $7.23-7.30(m, 1H)$, $7.44(d, 2H)$, $7.67(d, 2H)$ 。

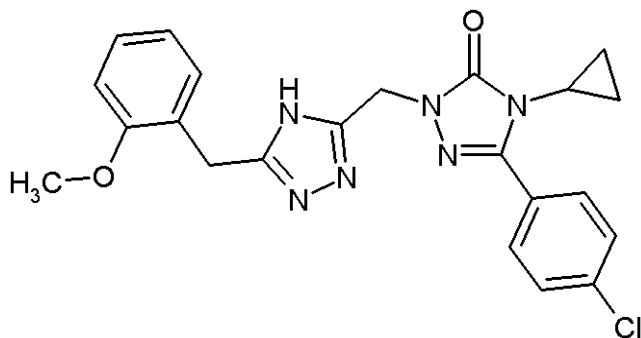
【0290】

実施例38

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-{[5-(2-メトキシベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

20

【化186】



30

実施例36の化合物の製造と類似の方法により、実施例21Aからの化合物50mg(0.16mmol)から表題化合物11mg(理論値の16%)を得た。

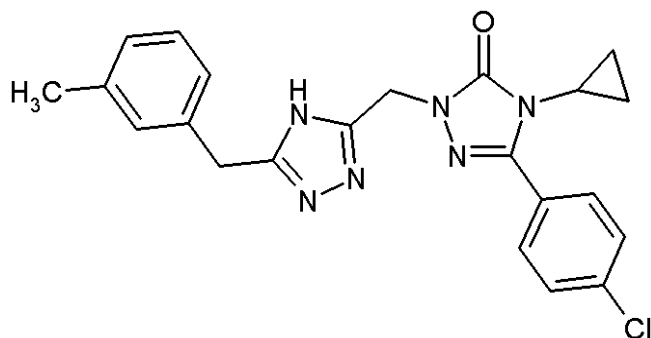
LC/MS[方法3]: $R_t=1.09$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=437(M+H)^+$ 。

【0291】

実施例39

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-{[5-(3-メチルベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化187】



40

実施例36の化合物の製造と類似の方法により、実施例21Aからの化合物50mg(0.16mmol)から表題化合物11mg(理論値の16%)を得た。

50

LC/MS[方法3]: $R_t=1.13$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=421(M+H)^+$

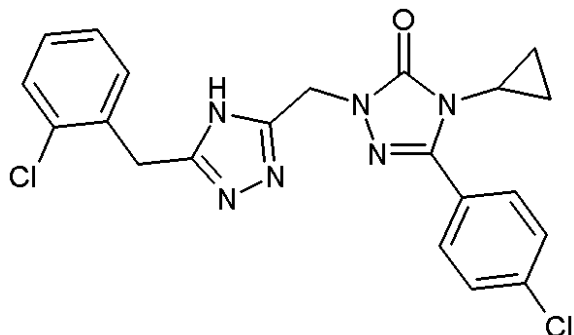
^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=0.73-0.79(m, 2H)$ 、 $0.97-1.04(m, 2H)$ 、 $2.31(s, 3H)$ 、 $2.93-3.01(m, 1H)$ 、 $4.07(s, 2H)$ 、 $5.13(s, 2H)$ 、 $7.04-7.11(m, 3H)$ 、 $7.18-7.23(m, 1H)$ 、 $7.43(d, 2H)$ 、 $7.67(d, 2H)$ 。

【0292】

実施例40

2- $\{[5-(2-クロロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]$ メチル $\}-5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン$

【化188】



10

実施例36の化合物の製造と類似の方法により、実施例21Aからの化合物50mg(0.16mmol)から表題化合物22mg(理論値の31%)を得た。

20

LC/MS[方法3]: $R_t=1.13$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=441(M+H)^+$

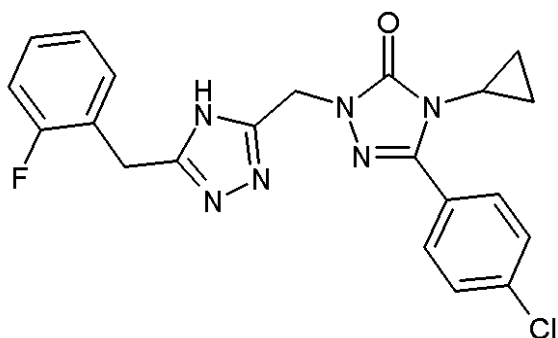
^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=0.74-0.79(m, 2H)$ 、 $0.99-1.04(m, 2H)$ 、 $2.98(m, 1H)$ 、 $4.25(s, 2H)$ 、 $5.14(s, 2H)$ 、 $7.21-7.23(m, 2H)$ 、 $7.30-7.32(m, 1H)$ 、 $7.38-7.40(m, 1H)$ 、 $7.44(d, 2H)$ 、 $7.67(d, 2H)$ 。

【0293】

実施例41

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2- $\{[5-(2-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]$ メチル $\}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン$

【化189】



30

実施例36の化合物の製造と類似の方法により、実施例21Aからの化合物50mg(0.16mmol)から表題化合物11mg(理論値の16%)を得た。

40

LC/MS[方法5]: $R_t=2.07$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=425(M+H)^+$

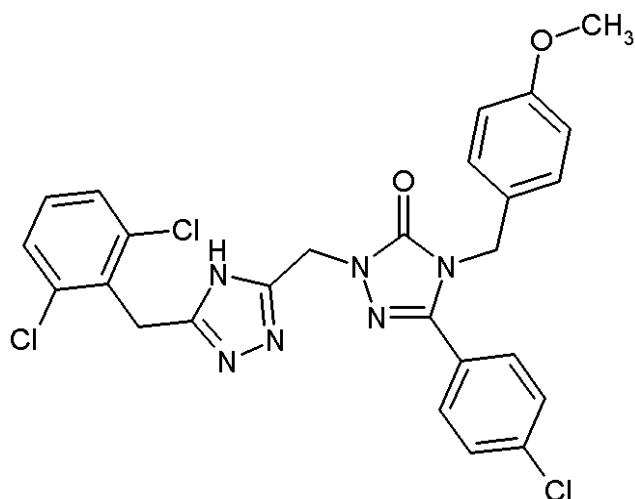
^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=0.74-0.79(m, 2H)$ 、 $0.98-1.05(m, 2H)$ 、 $2.98(m, 1H)$ 、 $4.14(s, 2H)$ 、 $5.14(s, 2H)$ 、 $7.03-7.12(m, 2H)$ 、 $7.21-7.31(m, 2H)$ 、 $7.44(d, 2H)$ 、 $7.67(d, 2H)$ 。

【0294】

実施例42

5-(4-クロロフェニル)-2- $\{[5-(2,6-ジクロロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]$ メチル $\}-4-(4-メトキシベンジル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン$

【化 1 9 0】



10

実施例36の化合物の製造と類似の方法により、実施例17Aからの化合物70mg(0.18mmol)から表題化合物36mg(理論値の36%)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.30$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=557(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.78(s, 3H)$ 、 $4.47(s, 2H)$ 、 $4.86(s, 2H)$ 、 $5.22(s, 2H)$ 、 $6.82(d, 2H)$ 、 $7.06(d, 2H)$ 、 $7.18(t, 1H)$ 、 $7.33-7.39(m, 6H)$ 。

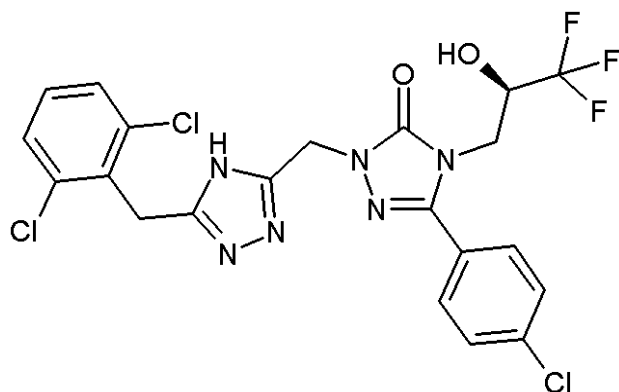
20

【 0 2 9 5】

実施例43

5-(4-クロロフェニル)-2-{[5-(2,6-ジクロロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-4-[(2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 9 1】



30

実施例36の化合物の製造と類似の方法により、実施例20Aからの化合物70mg(0.18mmol)から表題化合物21mg(理論値の21%)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.23$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=548(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.86-3.99(m, 2H)$ 、 $4.36-4.45(m, 2H)$ 、 $4.56-4.66(m, 1H)$ 、 $5.07(d, 1H)$ 、 $5.18(d, 1H)$ 、 $7.20(t, 1H)$ 、 $7.35(d, 2H)$ 、 $7.44(d, 2H)$ 、 $7.58(d, 2H)$ 。

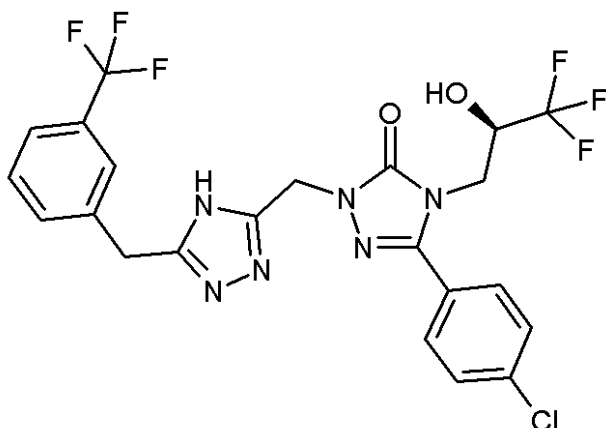
40

【 0 2 9 6】

実施例44

5-(4-クロロフェニル)-4-[(2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2-({5-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 9 2】



10

実施例36の化合物の製造と類似の方法により、実施例20Aからの化合物70mg(0.18mmol)から表題化合物21mg(理論値の21%)を得た。

LC/MS[方法5]: $R_t=2.43$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=547(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.86-4.00(m, 2H)$ 、 $4.05(s, 2H)$ 、 $4.56-4.66(m, 1H)$ 、 $5.08(d, 1H)$ 、 $5.21(d, 1H)$ 、 $7.38-7.47(m, 4H)$ 、 $7.50-7.55(m, 2H)$ 、 $7.61(d, 2H)$ 。

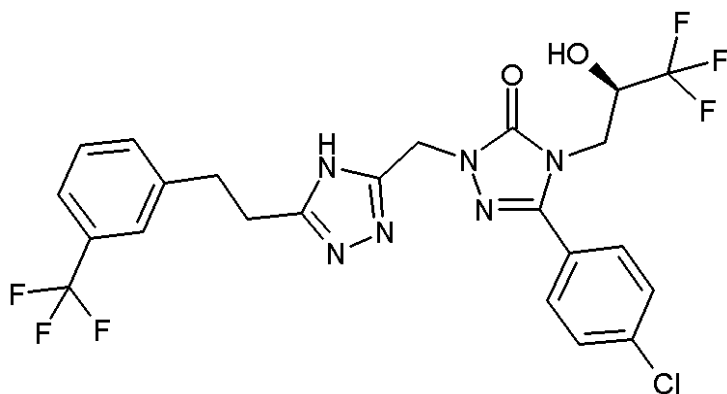
【0 2 9 7】

実施例45

20

5-(4-クロロフェニル)-4-[(2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2-[(5-{2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 9 3】



30

実施例36の化合物の製造と類似の方法により、実施例20Aからの化合物70mg(0.18mmol)から表題化合物18mg(理論値の17%)を得た。

LC/MS[方法5]: $R_t=2.49$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=561(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=2.91-2.99(m, 2H)$ 、 $3.02-3.10(m, 2H)$ 、 $3.87-4.01(m, 2H)$ 、 $4.59-4.69(m, 1H)$ 、 $5.09(d, 1H)$ 、 $5.25(d, 1H)$ 、 $7.32(d, 1H)$ 、 $7.38(m, 1H)$ 、 $7.41-7.49(m, 2H)$ 、 $7.44(d, 2H)$ 、 $7.63(d, 2H)$ 。

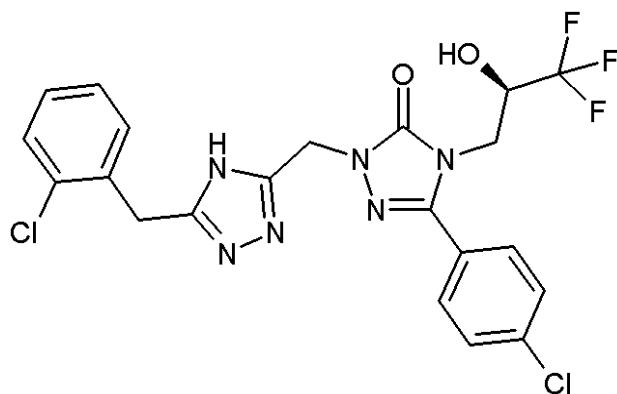
40

【0 2 9 8】

実施例46

2-[(5-(2-クロロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-5-(4-クロロフェニル)-4-[(2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 9 4】



10

実施例36の化合物の製造と類似の方法により、実施例20Aからの化合物70mg(0.18mmol)から表題化合物17mg(理論値の18%)を得た。

LC/MS[方法5]: $R_t=2.30$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=513(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.83$ - 3.97 (m, 2H)、 4.04 - 4.16 (m, 2H)、 4.59 - 4.70 (m, 1H)、 5.03 (d, 1H)、 5.14 (d, 1H)、 7.19 - 7.25 (m, 3H)、 7.36 - 7.40 (m, 1H)、 7.42 (d, 2H)、 7.59 (d, 2H)。

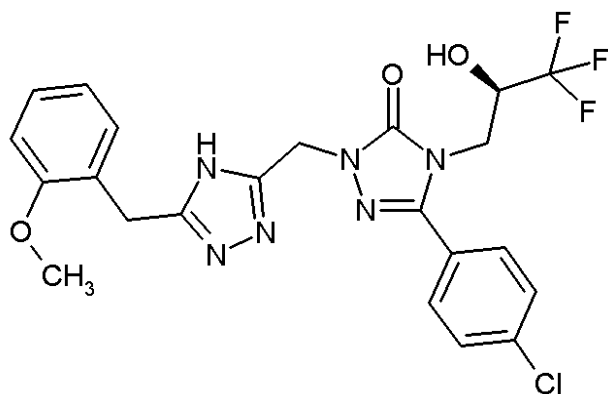
【0 2 9 9】

実施例47

5-(4-クロロフェニル)-2-{{[5-(2-メトキシベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-4-[(2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

20

【化 1 9 5】



30

実施例36の化合物の製造と類似の方法により、実施例20Aからの化合物70mg(0.18mmol)から表題化合物16mg(理論値の17%)を得た。

LC/MS[方法5]: $R_t=2.25$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=509(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.86$ (s, 3H)、 3.83 - 3.99 (m, 2H)、 4.01 (s, 2H)、 4.63 - 4.71 (m, 1H)、 5.01 (d, 1H)、 5.19 (d, 1H)、 6.02 (d, 1H)、 6.88 - 6.95 (m, 2H)、 7.13 - 7.19 (m, 1H)、 7.25 - 7.29 (m, 1H)、 7.43 (d, 2H)、 7.61 (d, 2H)、 11.03 - 11.15 (br.s, 1H)。

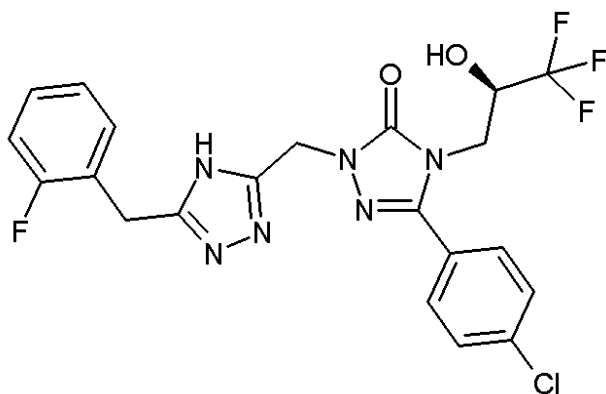
40

【0 3 0 0】

実施例48

5-(4-クロロフェニル)-2-{{[5-(2-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-4-[(2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 9 6】



10

実施例36の化合物の製造と類似の方法により、実施例20Aからの化合物100mg(0.26mmol)から表題化合物34mg(理論値の26%)を得た。

LC/MS[方法5]: $R_t=2.24$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=497(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.83$ - 3.98 (m、2H)、 3.97 - 4.03 (m、2H)、 4.59 - 4.71 (m、1H)、 5.02 (d、1H)、 5.15 (d、1H)、 6.00 (br.s、1H)、 7.02 - 7.12 (m、2H)、 7.15 - 7.21 (m、1H)、 7.22 - 7.30 (m、1H)、 7.42 (d、2H)、 7.60 (d、2H)、 11.87 (br.s、1H)。

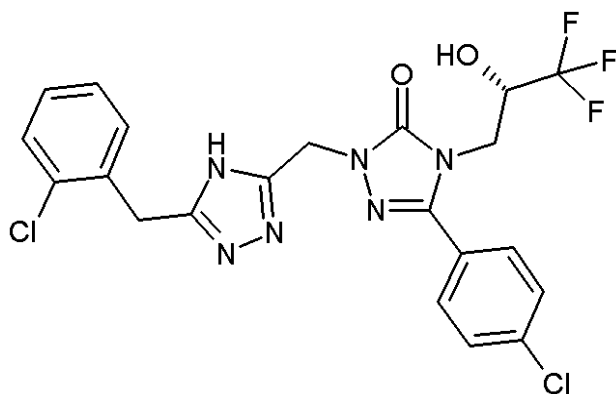
【0301】

実施例49

2-{{5-((2-クロロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル}-5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

20

【化 1 9 7】



30

実施例36の化合物の製造と類似の方法により、実施例19Aからの化合物138mg(0.36mmol)から表題化合物35mg(理論値の19%)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.20$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=513$ 及び $515(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.89$ (dd、1H)、 3.96 (dd、1H)、 4.07 - 4.18 (m、2H)、 4.58 - 4.69 (m、1H)、 5.05 + 5.16 (2d、2H)、 5.90 (br.s、1H)、 7.20 - 7.25 (m、3H)、 7.36 - 7.41 (m、1H)、 7.43 (d、2H)、 7.57 - 7.61 (m、2H)、 11.65 (br.s、1H)。

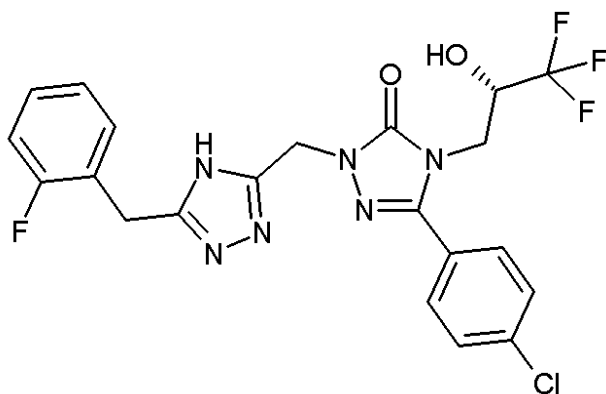
40

【0302】

実施例50

5-(4-クロロフェニル)-2-{{5-((2-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 1 9 8】



10

実施例36の化合物の製造と類似の方法により、実施例19Aからの化合物124mg(0.33mmol)から表題化合物37mg(理論値の23%)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.16$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=497(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.89$ (dd, 1H)、3.97(dd, 1H)、3.98-4.08(m, 2H)、4.61-4.70(m, 1H)、5.04+5.16(2d, 2H)、5.86(br.s, 1H)、7.03-7.31(m, 4H)、7.43(d, 2H)、7.59(d, 2H)、11.65(br.s, 1H)。

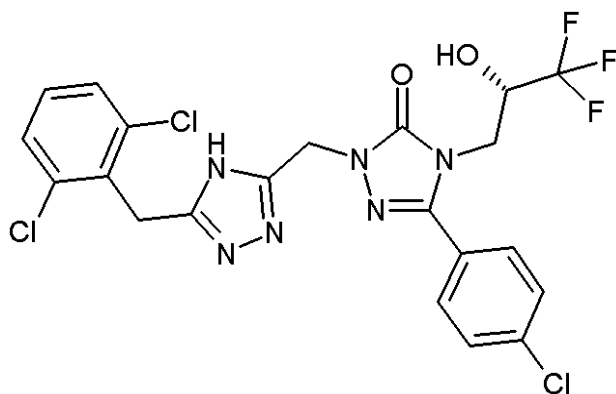
【0303】

実施例51

5-(4-クロロフェニル)-2-{[5-(2,6-ジクロロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

20

【化 1 9 9】



30

実施例36の化合物の製造と類似の方法により、実施例19Aからの化合物106mg(0.28mmol)から表題化合物49mg(理論値の32%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.08$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=547$ 及び $549(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.88$ (dd, 1H)、3.96(dd, 1H)、4.34-4.46(m, 2H)、4.57-4.67(m, 1H)、5.03-5.22(m, 2H)、7.16-7.23(m, 1H)、7.35(d, 2H)、7.44(d, 2H)、7.60(d, 2H)。

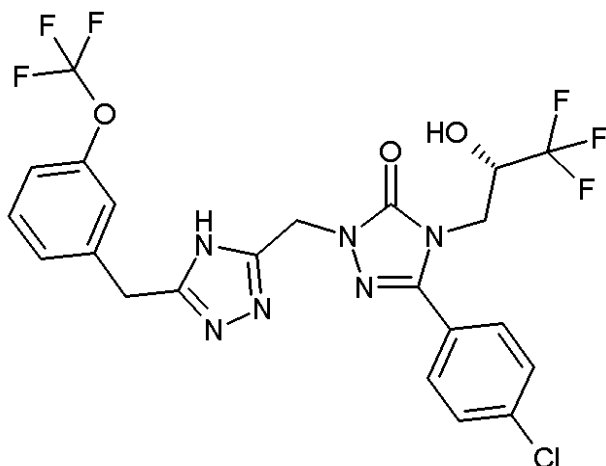
40

【0304】

実施例52

5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2-({5-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 0 0】



10

実施例36の化合物の製造と類似の方法により、実施例19Aからの化合物120mg(0.32mmol)から表題化合物83mg(理論値の47%)を得た。

LC/MS[方法2]: $R_t=2.39$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=563(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.86-3.96(m, 2H)$ 、 $3.95-4.05(m, 2H)$ 、 $4.57-4.67(m, 1H)$ 、 $5.04-5.24(m, 2H)$ 、 $7.09-7.17(m, 3H)$ 、 $7.30-7.36(m, 1H)$ 、 $7.45(d, 2H)$ 、 $7.60(d, 2H)$ 。

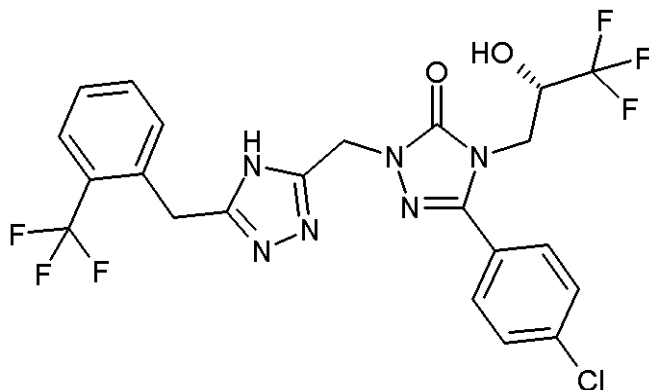
【 0 3 0 5】

20

実施例53

5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2-({5-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 0 1】



30

実施例19Aからの化合物1190mg(3.13mmol)を実施例36の化合物の製造と類似の方法により反応させた。後処理として、反応混合物を水25mLで希釈し、それぞれ25mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、表題化合物932mg(理論値の54%)を得た。

40

LC/MS[方法4]: $R_t=1.08$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=547(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.83-3.96(m, 2H)$ 、 $4.11-4.22(m, 2H)$ 、 $4.56-4.68(m, 1H)$ 、 $5.00-5.18(m, 2H)$ 、 $5.88(br.s, 1H)$ 、 $7.25-7.29(m, 1H)$ 、 $7.33-7.52(m, 4H)$ 、 $7.58(d, 2H)$ 、 $7.67(d, 1H)$ 、 $11.89(br.s, 1H)$ 。

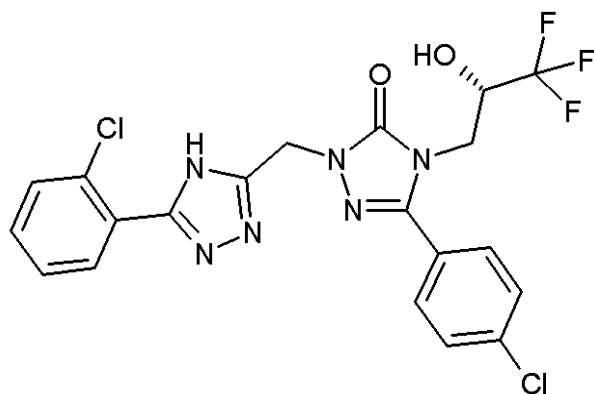
【 0 3 0 6】

実施例54

5-(4-クロロフェニル)-2-{{5-[2-(4-クロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

50

【化 2 0 2】



10

19Aからの化合物1200mg(3.16mmol)をDMF 15mLに溶解させ、2-クロロベンゼンカルボキシミドアミド塩酸塩906mg(4.74mmol)を加え、混合物をマイクロ波照射オーブン中220℃で1時間攪拌した。冷却後、1N塩酸20mLを加え、混合物をそれぞれ25mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。更なる精製をシリカゲルクロマトグラフィにより行った(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル2：1、続いて1：1)。これにより、表題化合物395mg(理論値の80%)を80%純度で得た。

LC/MS[方法4]： R_t =1.02分；MS[ESI陽イオンモード]： m/z =499及び501($M+H$)⁺

¹H-NMR(400MHz、DMSO- d_6)： δ =3.85(dd、1H)、4.00(dd、1H)、4.25-4.37(m、1H)、5.00-5.30(m、2H)、6.92(d、1H)、7.40-7.67(m、5H)、7.71-7.81(m、3H)、14.27(br.s、1H)。

20

【0 3 0 7】

実施例55

メチル(3-{[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}-5-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アセテート

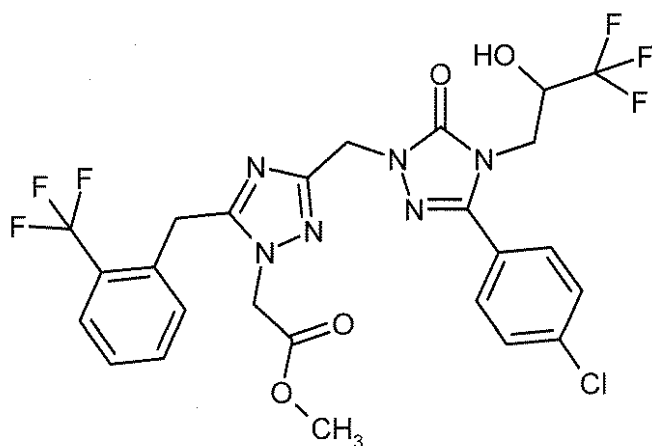
及び

メチル(5-{[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}-3-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アセテート

30

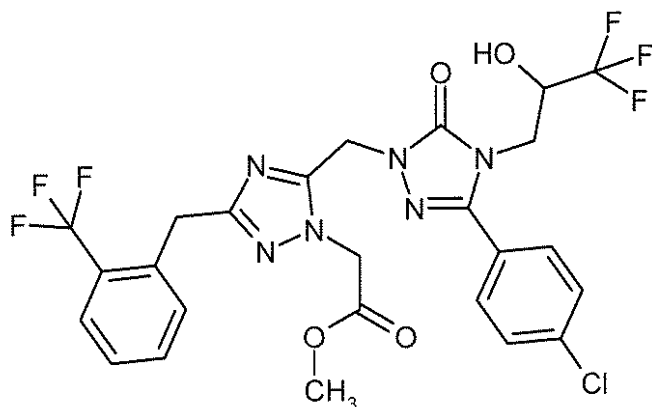
(位置異性体の混合物)

【化 2 0 3】



及び

10



20

実施例30からの化合物350mg(0.57mmol)をDMF 9mLに溶解させ、水素化ナトリウム(60%パラフィンに分散)27mg(0.68mmol)を加えた。混合物を室温で10分間攪拌した。続けて、クロロ酢酸メチル68mg(0.63mmol)を加え、混合物を40℃で30分間攪拌した。後処理として、水10mLを加え、混合物をそれぞれ15mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製した[方法19]；この精製中に位置異性体を分離することはできなかった。これにより、表題化合物の位置異性体の混合物310mg(理論値の88%)を得て、それをそのまま次の反応に用いた(実施例58及び59参照)。

30

LC/MS[方法5]： $R_t=2.52$ 分；MS[ESI陽イオンモード]： $m/z=619(M+H)^+$ 及び $R_t=2.60$ 分；MS[ESI陽イオンモード]： $m/z=619(M+H)^+$ 。

【0308】

実施例56及び実施例57

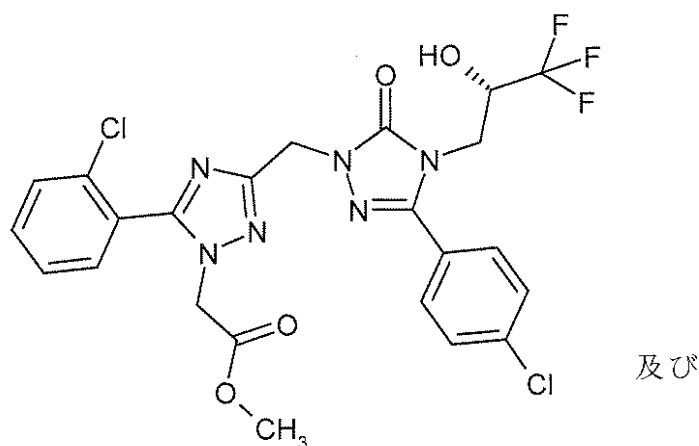
メチル[5-(2-クロロフェニル)-3-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセテート(位置異性体1)

40

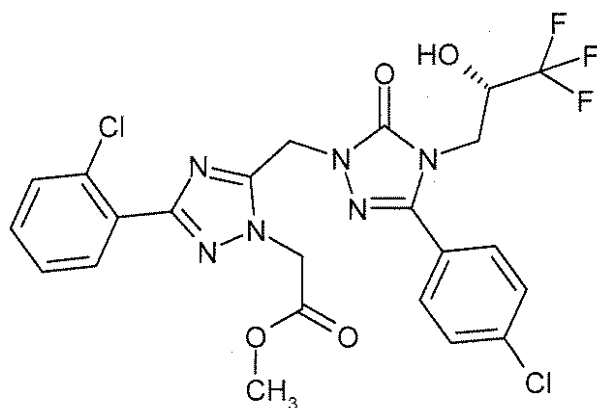
及び

メチル[3-(2-クロロフェニル)-5-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセテート(位置異性体2)

【化 2 0 4】



及び



実施例54からの化合物395mg(0.79mmol)をDMF 10mLに溶解させ、水素化ナトリウム(60%パラフィンに分散)38mg(0.95mmol)を加えた。混合物を室温で10分間攪拌した。続いてクロロ酢酸メチル94mg(0.87mmol)を加え、混合物を40℃で30分間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を更なる後処理なしに直接クロマトグラフィにより精製し[方法19]、位置異性体の分離を完了した。これにより、位置異性体1(実施例56)71mg(理論値の16%)及び位置異性体2(実施例57)210mg(理論値の46%)を得た。

30

【0309】

実施例56:

LC/MS[方法4]: $R_t=1.09$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=571$ 及び $573(M+H)^+$
 ^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.69$ (s、3H)、3.94(dd、1H)、4.05(dd、1H)、4.55-4.64(m、1H)、4.80(s、2H)、5.14-5.33(m、2H)、5.36(d、1H)、7.34-7.40(m、1H)、7.42-7.52(m、5H)、7.54-7.60(m、2H)。

実施例57:

LC/MS[方法4]: $R_t=1.15$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=571$ 及び $573(M+H)^+$
 ^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.74$ (s、3H)、3.92(dd、1H)、3.99(dd、1H)、4.55-4.65(m、1H)、4.89(d、1H)、5.16-5.39(m、4H)、7.28-7.34(m、2H)、7.42-7.50(m、3H)、7.59-7.64(m、2H)、7.85-7.91(m、1H)。

【0310】

実施例58及び実施例59

(3-{[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}-5-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)酢酸(位置異性体1)

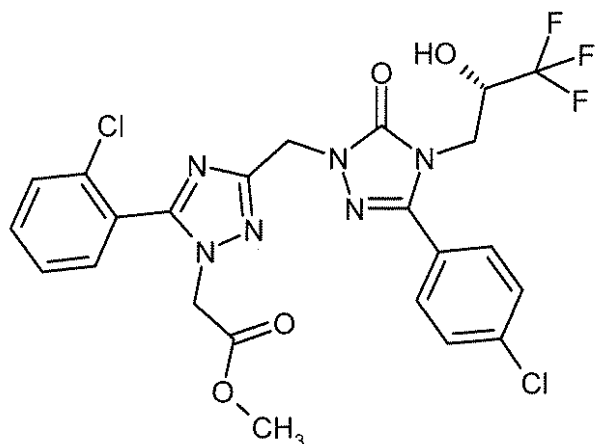
及び

(5-{[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-4

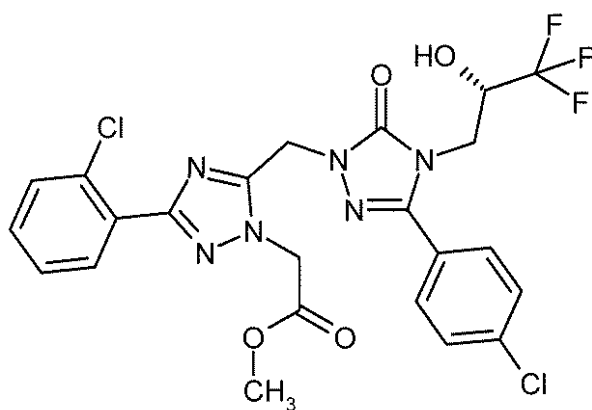
50

,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}-3-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)酢酸(位置異性体2)

【化 2 0 5】



及び



実施例55からの化合物(位置異性体の混合物)310mg(0.50mmol)をメタノール5mLに溶解させ、1N水酸化リチウム水溶液0.85mL(0.85mmol)を加えた。混合物を室温で45分攪拌した。続いて混合物から減圧下溶媒を除去し、水10mLに溶解させ、1N塩酸0.85mL(0.85mmol)で中和した。混合物をそれぞれ15mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより位置異性体を分離し、精製した[方法16]。これにより、位置異性体1(実施例58)81mg(理論値の27%)及び位置異性体2(実施例59)83mg(理論値の27%)を得た。

【 0 3 1 1】

実施例58：

LC/MS[方法2]： R_t =2.27分；MS[ESI陽イオンモード]： m/z =605(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆)： δ =3.81(dd, 1H)、3.97(dd, 1H)、4.26(s, 3H)、4.86-4.97(m, 2H)、5.06(s, 2H)、6.89(d, 1H)、7.32(d, 1H)、7.45-7.52(m, 1H)、7.56-7.65(m, 3H)、7.69-7.76(m, 3H)、13.35(br.s, 1H)。

実施例59：

LC/MS[方法2]： R_t =2.37分；MS[ESI陽イオンモード]： m/z =605(M+H)⁺

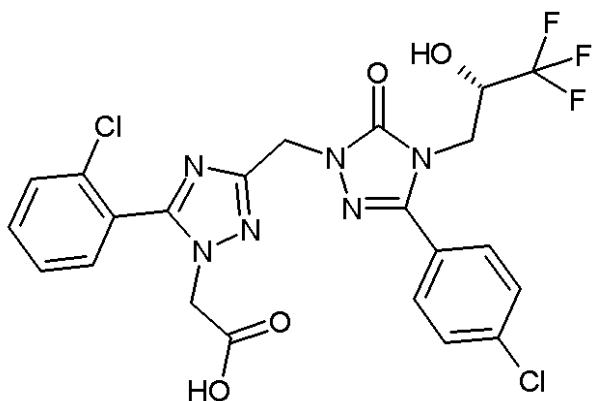
¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆)： δ =3.79(dd, 1H)、3.93(dd, 1H)、4.12(s, 2H)、4.24-4.30(m, 1H)、5.07-5.22(m, 4H)、6.89(d, 1H)、7.40-7.48(m, 2H)、7.55-7.66(m, 3H)、7.67-7.75(m, 3H)、13.26(br.s, 1H)。

【 0 3 1 2】

実施例60

[5-(2-クロロフェニル)-3-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]酢酸

【化 2 0 6】



10

実施例56からの化合物65mg(0.11mmol)をメタノール5mLに溶解させ、1N水酸化リチウム水溶液0.26mL(0.26mmol)を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。続いて混合物から減圧下溶媒を除去し、水10mLに溶解させ、1N塩酸0.85mL(0.85mmol)で中和した。混合物をそれぞれ15mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。これにより、表題化合物57mg(理論値の76%)を84%純度で得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=0.95$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=557$ 及び $559(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.85$ (dd, 1H)、3.96-4.03(m, 1H)、4.24-4.36(m, 1H)、4.86(s, 2H)、5.03-5.14(m, 2H)、6.90(d, 1H)、7.47-7.52(m, 2H)、7.55-7.68(m, 4H)、7.76(d, 2H)、13.30(br.s, 1H)。

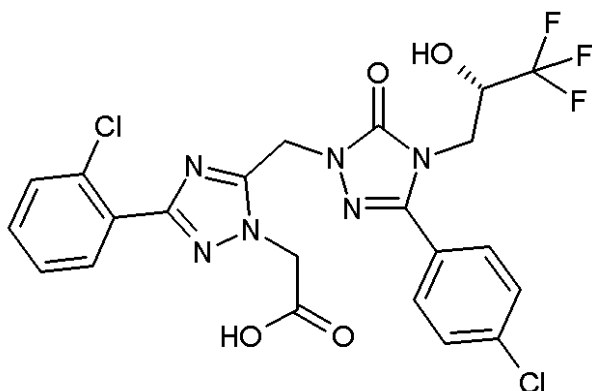
20

【0313】

実施例61

[3-(2-クロロフェニル)-5-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]酢酸

【化 2 0 7】



30

実施例57からの化合物205mg(0.36mmol)を実施例60の化合物の製造と類似の方法により反応させた。これにより、表題化合物198mg(理論値の94%)を93%純度で得た。

40

LC/MS[方法2]: $R_t=2.20$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=557$ 及び $559(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.81$ (dd, 1H)、3.96(dd, 1H)、4.24-4.38(m, 1H)、5.20-5.37(m, 4H)、6.90(br.s, 1H)、7.42-7.47(m, 2H)、7.55-7.58(m, 1H)、7.62(d, 2H)、7.74(d, 2H)、7.82-7.87(m, 1H)、13.38(br.s, 1H)。

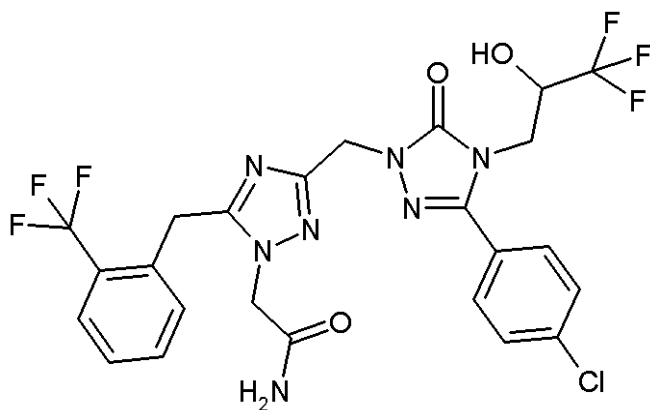
【0314】

実施例62

2-(3-{[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}-5-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アセトアミド(ラセミ体)

50

【化 2 0 8】



10

まず実施例58からの化合物85mg(0.14mmol)をDMF 2.5mLに加え、HOBt 23mg(0.17mmol)及びEDC 35mg(0.18mmol)を加えた。室温で20分攪拌した後、アンモニア溶液(32%水溶液)0.3mL(5.65mmol)を加え、反応液を室温で16時間攪拌した。続いて反応溶液から過剰のアンモニアを減圧下除去し、水約3mLを加え、混合物をそれぞれ5mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物58mg(理論値の69%)を得た。

LC/MS[方法5]: $R_t=2.22$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=604(M+H)^+$ 。

20

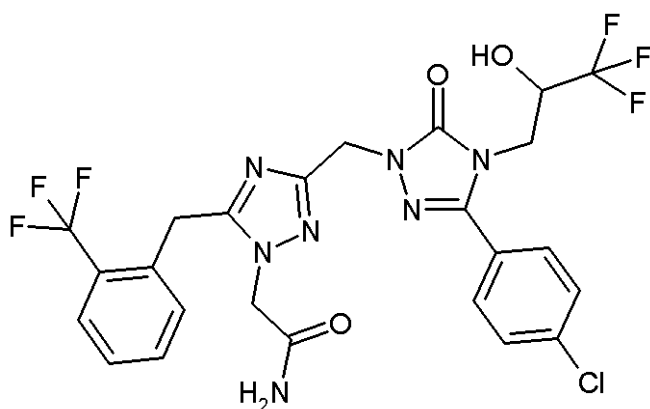
キラル相分取HPLC[方法17]により、実施例62(58mg)のラセミ体をエナンチオマーに分離した。これにより、最初に溶出するエナンチオマー1(実施例63)27mg及び後に溶出するエナンチオマー2(実施例64)29mgを得た:

【0315】

実施例63

2-(3-{[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}-5-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アセトアミド(エナンチオマー1)

【化 2 0 9】



30

40

実施例62のラセミ体分離において最初に溶出するエナンチオマー

キラルHPLC[方法18]: $R_t=6.57$ 分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.81(\text{dd}, 1\text{H})$ 、 $3.97(\text{dd}, 1\text{H})$ 、 $4.22-4.33(\text{m}, 3\text{H})$ 、 $4.83(\text{s}, 2\text{H})$ 、 $4.85-4.95(\text{m}, 2\text{H})$ 、 $6.89(\text{d}, 1\text{H})$ 、 $7.31-7.38(\text{m}, 2\text{H})$ 、 $7.45-7.50(\text{m}, 1\text{H})$ 、 $7.55-7.64(\text{m}, 3\text{H})$ 、 $7.65-7.76(\text{m}, 4\text{H})$ 。

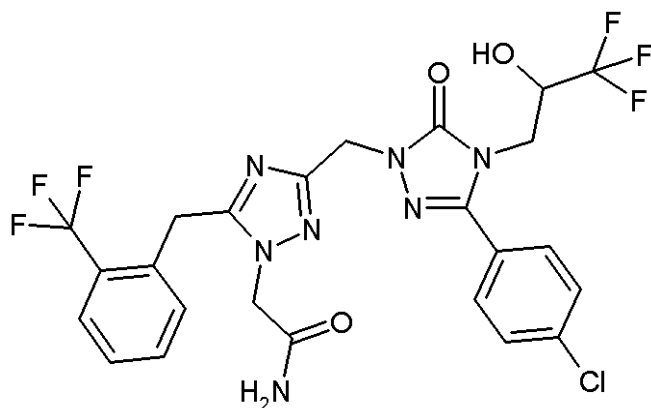
【0316】

実施例64

2-(3-{[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}-5-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アセトアミド(エナンチオマー2)

50

【化 2 1 0】



10

実施例62のラセミ体分離において最後に溶出するエナンチオマー

キラルHPLC[方法18]: $R_t=7.70$ 分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 DMSO-d_6): $\delta=3.81(\text{dd}, 1\text{H})$ 、 $3.97(\text{dd}, 1\text{H})$ 、 $4.22-4.33(\text{m}, 3\text{H})$ 、 $4.83(\text{s}, 2\text{H})$ 、 $4.85-4.95(\text{m}, 2\text{H})$ 、 $6.89(\text{d}, 1\text{H})$ 、 $7.31-7.38(\text{m}, 2\text{H})$ 、 $7.45-7.50(\text{m}, 1\text{H})$ 、 $7.55-7.64(\text{m}, 3\text{H})$ 、 $7.65-7.76(\text{m}, 4\text{H})$ 。

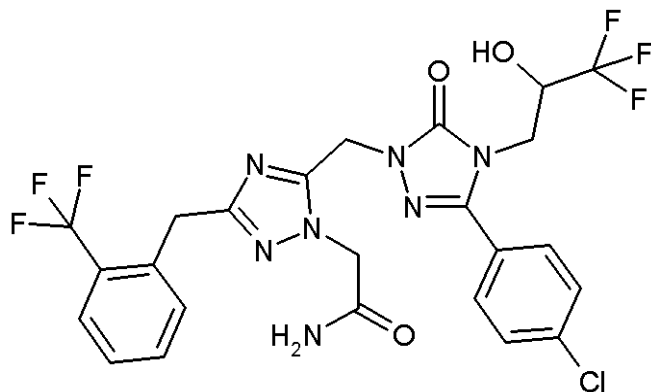
【0 3 1 7】

実施例65

2-(5-{[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}-3-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アセトアミド(ラセミ体)

20

【化 2 1 1】



30

まず、実施例59からの化合物95mg(0.16mmol)をDMF 2.5mLに加え、HOBT 25mg(0.19mmol)及びEDC 39mg(0.20mmol)を加えた。室温で20分攪拌した後、アンモニア溶液(32%水溶液)0.3mL(5.65mmol)を加え、反応液を室温で16時間攪拌した。続いて反応溶液から過量のアンモニアを減圧下除去し、水約3mLを加え、混合物をそれぞれ5mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物58mg(理論値の61%)を得た。

40

LC/MS[方法5]: $R_t=2.32$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=604(\text{M}+\text{H})^+$ 。

キラル相分取HPLCにより[方法12]、実施例65(58mg)からのラセミ体をエナンチオマーに分離した。これにより、最初に溶出したエナンチオマー1(実施例66)28mgを得、及び後から溶出したエナンチオマー2(実施例67)28mgを得た:

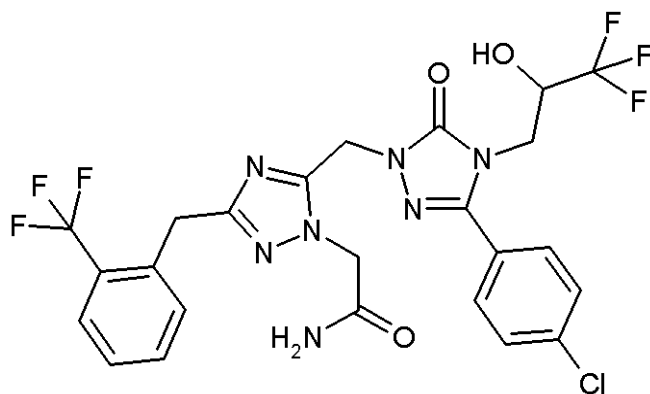
【0 3 1 8】

実施例66

2-(5-{[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}-3-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アセトアミド(エナンチオマー1)

50

【化 2 1 2】



10

実施例65のラセミ体分離において最初に溶出するエナンチオマー

キラルHPLC[方法13]: $R_t=4.78$ 分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 DMSO-d_6): $\delta=3.79(\text{dd}, 1\text{H})$ 、 $3.94(\text{dd}, 1\text{H})$ 、 $4.10(\text{s}, 2\text{H})$ 、 $4.24-4.35(\text{m}, 1\text{H})$ 、 $4.93(\text{s}, 2\text{H})$ 、 $5.09-5.19(\text{m}, 2\text{H})$ 、 $6.87(\text{d}, 1\text{H})$ 、 $7.34(\text{s}, 1\text{H})$ 、 $7.40-7.48(\text{m}, 2\text{H})$ 、 $7.55-7.75(\text{m}, 7\text{H})$ 。

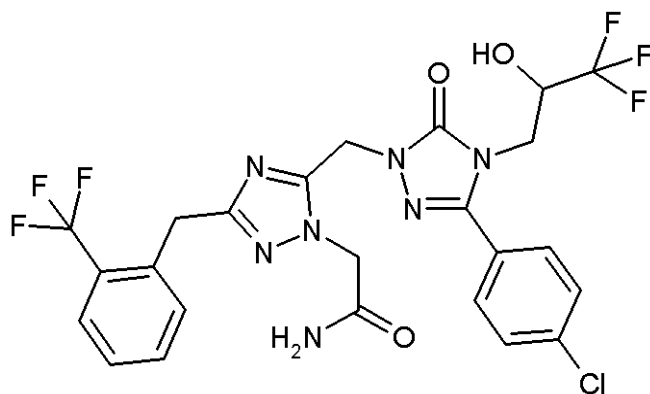
【0 3 1 9】

実施例67

2-(5-{[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}-3-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アセトアミド(エナンチオマー2)

20

【化 2 1 3】



30

実施例65のラセミ体分離において最後に溶出するエナンチオマー

キラルHPLC[方法13]: $R_t=6.35$ 分。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 DMSO-d_6): $\delta=3.79(\text{dd}, 1\text{H})$ 、 $3.94(\text{dd}, 1\text{H})$ 、 $4.10(\text{s}, 2\text{H})$ 、 $4.24-4.35(\text{m}, 1\text{H})$ 、 $4.93(\text{s}, 2\text{H})$ 、 $5.09-5.19(\text{m}, 2\text{H})$ 、 $6.87(\text{d}, 1\text{H})$ 、 $7.34(\text{s}, 1\text{H})$ 、 $7.40-7.48(\text{m}, 2\text{H})$ 、 $7.55-7.75(\text{m}, 7\text{H})$ 。

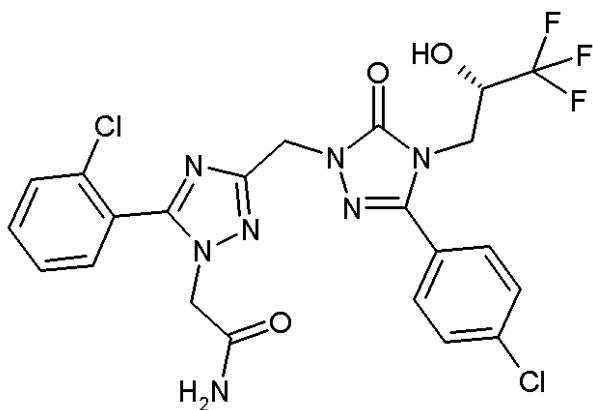
【0 3 2 0】

実施例68

2-[5-(2-クロロフェニル)-3-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセトアミド

40

【化 2 1 4】



10

まず実施例60からの化合物54mg(0.10mmol)をDMF 4mLに加え、HOBT 19mg(0.13mmol)及びEDC 24mg(0.03mmol)を加えた。室温で10分攪拌した後、アンモニア溶液(32%水溶液)0.1mL(1.93mmol)を加え、混合物は、室温で16時間攪拌した。続いて反応溶液から過剰のアンモニアを減圧下除去し、水約3mLを加え、混合物は、それぞれ5mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物の27mg(理論値の46%)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.08$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=556$ 及び $558(M+H)^+$

20

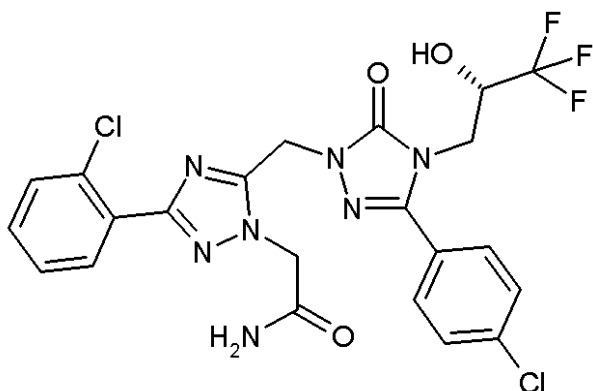
^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.85$ (dd, 1H)、4.00(dd, 1H)、4.25-4.37(m, 1H)、4.64(s, 2H)、5.07(s, 2H)、6.91(d, 1H)、7.24(br. s, 1H)、7.46-7.67(m, 7H)、7.76(d, 2H)。

【0 3 2 1】

実施例69

2-[3-(2-クロロフェニル)-5-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセトアミド

【化 2 1 5】



30

実施例61からの化合物100mg(0.18mmol)を実施例68の化合物の製造と類似の方法により反応させた。これにより、表題化合物67mg(理論値の67%)を得た。

40

LC/MS[方法3]: $R_t=1.14$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=556$ 及び $558(M+H)^+$

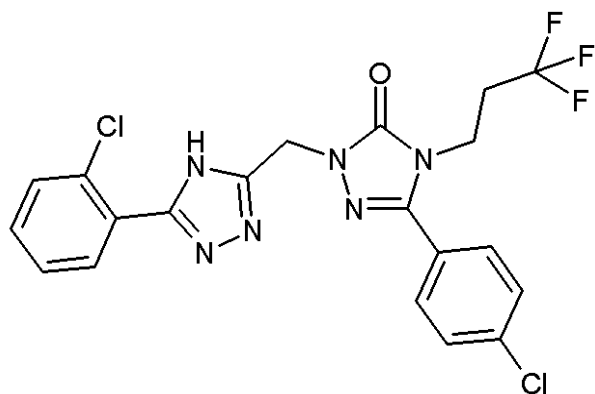
^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.81$ (dd, 1H)、3.96(dd, 1H)、4.28-4.34(m, 1H)、5.04-5.14(m, 2H)、5.22-5.32(m, 2H)、6.86(d, 1H)、7.39-7.46(m, 2H)、7.52-7.57(m, 1H)、7.62(d, 2H)、7.72-7.78(m, 3H)、7.83-7.88(m, 1H)、7.95(s, 1H)。

【0 3 2 2】

実施例70

5-(4-クロロフェニル)-2-{[5-(2-クロロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 1 6】



10

実施例23Aからの化合物50mg(0.14mmol)を実施例54の化合物の製造と類似の方法により反応させた。これにより、表題化合物8mg(理論値の11%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.06$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=483(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=2.59$ - 2.69 (m, 2H)、 4.00 (t, 2H)、 5.13 (s, 2H)、 7.42 - 7.51 (m, 2H)、 7.56 - 7.71 (m, 5H)、 7.75 - 7.81 (m, 1H)、 14.25 (br.s, 1H)。

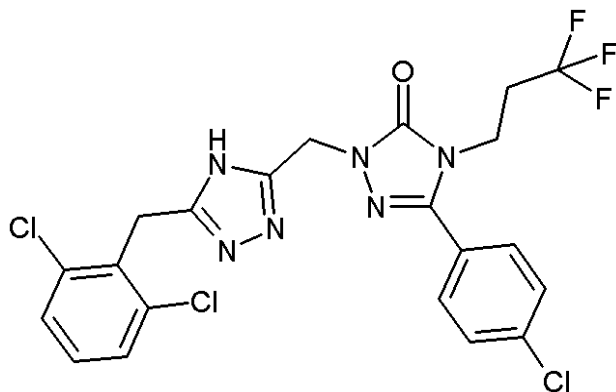
【 0 3 2 3】

実施例71

5-(4-クロロフェニル)-2-{[5-(2,6-ジクロロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

20

【化 2 1 7】



30

実施例23Aからの化合物50mg(0.14mmol)を実施例54の化合物の製造と類似の方法により反応させた。これにより、表題化合物18mg(理論値の25%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.10$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=531$ 及び $533(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=2.55$ - 2.69 (m, 2H)、 3.97 (t, 2H)、 4.23 - 4.34 (m, 2H)、 4.95 (s, 2H)、 7.31 - 7.37 (m, 1H)、 7.48 (d, 2H)、 7.60 - 7.68 (m, 4H)、 13.70 (br.s, 1H)。

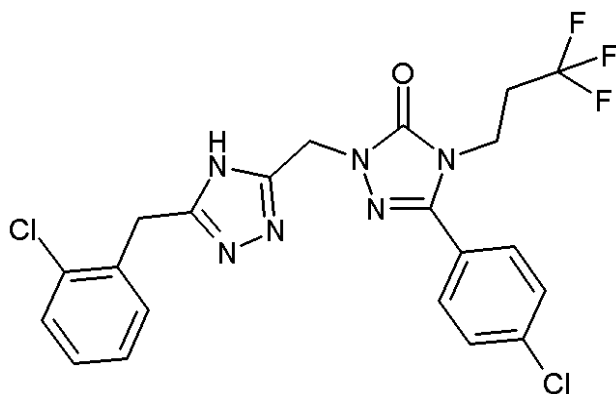
【 0 3 2 4】

実施例72

2-{[5-(2-クロロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-5-(4-クロロフェニル)-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

40

【化 2 1 8】



10

実施例23Aからの化合物48mg(0.13mmol)を実施例54の化合物の製造と類似の方法により反応させた。これにより、表題化合物22mg(理論値の33%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.07$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=497$ 及び $499(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=2.56$ - 2.69 (m、2H)、 3.98 (t、2H)、 4.12 (s、2H)、 4.97 (s、2H)、 7.25 - 7.34 (m、3H)、 7.40 - 7.46 (m、1H)、 7.59 - 7.68 (m、5H)。

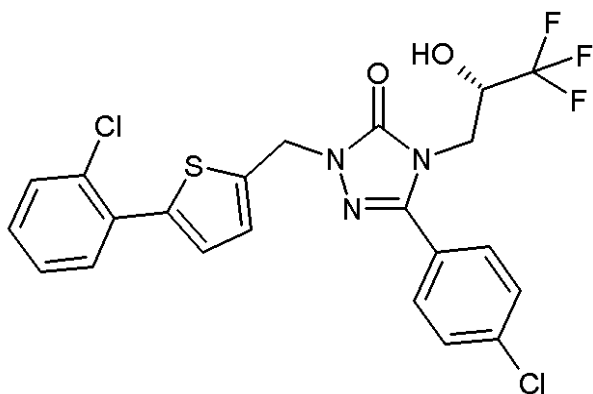
【 0 3 2 5】

実施例73

5-(4-クロロフェニル)-2-{[5-(2-クロロフェニル)-2-チエニル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

20

【化 2 1 9】



30

実施例5Aからの化合物85mg(0.28mmol)及び炭酸セシウム134mg(0.41mmol)をアセトニトリル5mLに懸濁させ、実施例56Aからの化合物113mg(0.28mmol)を加えた。混合物を還流下20時間攪拌した。後処理として、混合物を室温に冷却し、アセトニトリルを減圧下除去し、水10mLを残渣に加えた。混合物をそれぞれ10mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物4mg(理論値の3%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.32$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=514$ 及び $516(M+H)^+$

40

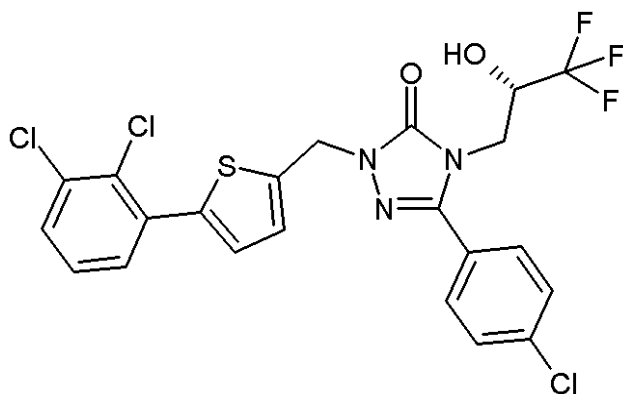
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.83$ (dd、1H)、 4.00 (dd、1H)、 4.22 - 4.35 (m、1H)、 5.16 - 5.26 (m、2H)、 6.91 (br.s、1H)、 7.16 (d、1H)、 7.32 (d、1H)、 7.34 - 7.44 (m、2H)、 7.53 - 7.65 (m、4H)、 7.76 (d、2H)。

【 0 3 2 6】

実施例74

5-(4-クロロフェニル)-2-{[5-(2,3-ジクロロフェニル)-2-チエニル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 2 0】



10

実施例5Aからの化合物67mg(0.22mmol)及び炭酸セシウム142mg(0.44mmol)をアセトニトリル4mLに懸濁させ、実施例57Aからの化合物70mg(0.28mmol)を加えた。混合物を還流下2時間攪拌した。後処理として、混合物を室温に冷却し、アセトニトリルを減圧下除去し、水10mLを残渣に加えた。混合物をそれぞれ10mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物29mg(理論値の24%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.37$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=548$ 及び $550(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.83$ (dd, 1H)、 3.99 (dd, 1H)、 4.24 - 4.34 (m, 1H)、 5.18 - 5.27 (m, 2H)、 6.90 (d, 1H)、 7.17 (d, 1H)、 7.33 (d, 1H)、 7.42 (t, 1H)、 7.57 (dd, 1H)、 7.61 - 7.67 (m, 3H)、 7.74 - 7.79 (m, 2H)。

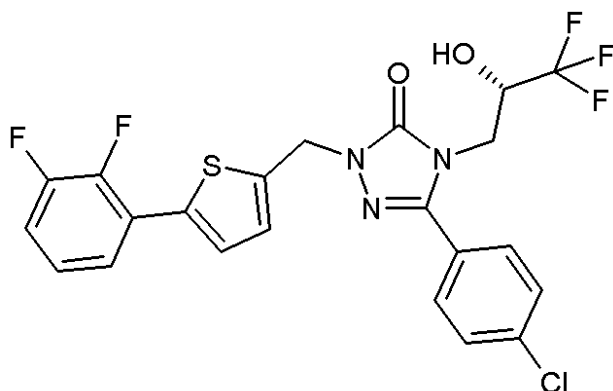
20

【0 3 2 7】

実施例75

5-(4-クロロフェニル)-2-[[5-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-チエニル]メチル]-4-[(2S)-3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 2 1】



30

アルゴン雰囲気下、実施例30Aからの化合物84mg(0.19mmol)及び2,3-ジフルオロフェニルボロン酸45mg(0.29mmol)をトルエン2mLに溶解させた。続いてトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム9mg(0.01mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル8mg(0.02mmol)及びリン酸カリウム81mg(0.38mmol)を加え、アルゴン下混合物を110℃で14時間攪拌した。後処理として、混合物を室温で酢酸エチル10mL及び水10mLで希釈し、有機相を分離し、水相をそれぞれ10mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物25mg(理論値の24%)を得た。

40

LC/MS[方法2]: $R_t=2.72$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=516(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.78$ - 4.07 (m, 2H)、 4.23 - 4.39 (m, 1H)、 5.10 - 5.26 (m, 2H)、 6.86 - 6.95 (m, 1H)、 6.99 - 7.05 (m, 1H)、 7.17 - 7.59 (m, 4H)、 7.60 - 7.66 (m, 1H)、 7.73 -

50

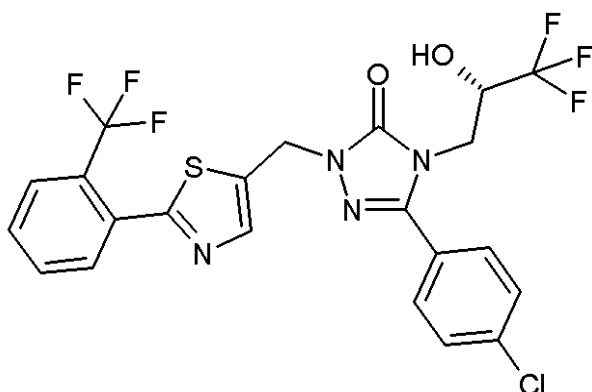
.80(m, 2H)、7.83-7.90(m, 1H)。

【0328】

実施例76

5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2-({2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化222】



10

アルゴン雰囲気下、実施例31Aからの化合物62mg(0.14mmol)及び2-(トリフルオロメチル)フェニル硼酸40mg(0.21mmol)をトルエン2mLに溶解させた。続いてトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム6.5mg(0.007mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'- (N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル5.6mg(0.014mmol)及びリン酸カリウム60mg(0.28mmol)を加え、アルゴン下、混合物を110℃で48時間攪拌した。後処理として、混合物を室温で酢酸エチル10mL及び水10mLで希釈し、有機相を分離し、水相をそれぞれ10mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物10mg(理論値の13%)を得た。

20

LC/MS[方法2]: $R_t=2.54$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=549(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.83$ (dd, 1H)、4.00(dd, 1H)、4.22-4.34(m, 1H)、5.29-5.38(m, 2H)、6.90(d, 1H)、7.61-7.67(m, 2H)、7.71-7.83(m, 5H)、7.93(d, 1H)、7.96(s, 1H)。

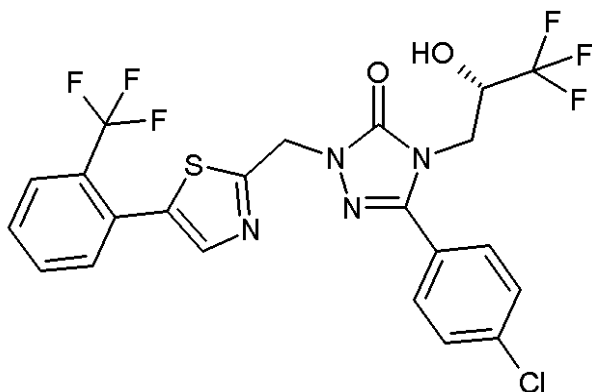
30

【0329】

実施例77

5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2-({5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化223】



40

実施例5Aからの化合物40mg(0.13mmol)をアセトニトリル7mLに溶解させ、炭酸セシウム66mg(0.20mmol)及び実施例89Aからの化合物42mg(0.13mmol)を加えた。混合物を80℃で1時

50

間攪拌した。後処理として、混合物を室温に冷まし、メタノール5mLで希釈し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、続いて粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物47mg(理論値の66%)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=2.48$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=549(M+H)^+$

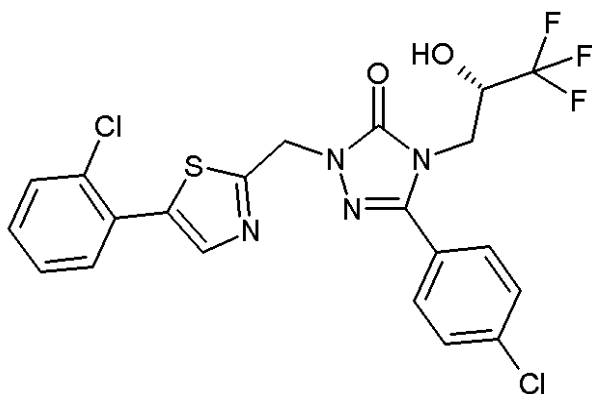
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.86$ (dd, 1H)、4.02(dd, 1H)、4.24-4.34(m, 1H)、5.35-5.45(m, 2H)、6.92(s, 1H)、7.58-7.66(m, 3H)、7.66-7.80(m, 5H)、7.90(d, 1H)。

【0330】

実施例78

5-(4-クロロフェニル)-2-{[5-(2-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化224】



実施例5Aからの化合物70mg(0.23mmol)を実施例88Aからの化合物66mg(0.23mmol)と実施例77の化合物の製造と類似の方法により反応させた。これにより、表題化合物65mg(理論値の55%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.23$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=515$ 及び $517(M+H)^+$

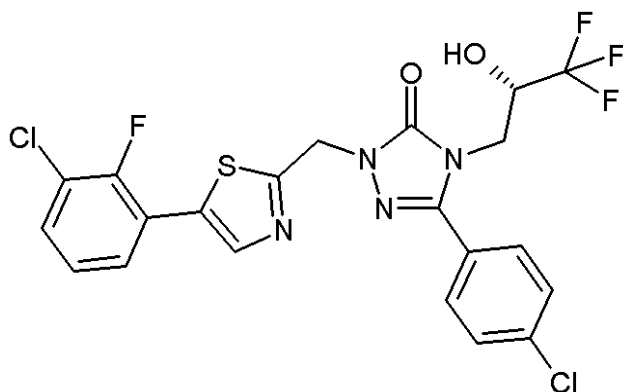
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.86$ (dd, 1H)、4.02(dd, 1H)、4.24-4.35(m, 1H)、5.39(s, 2H)、6.92(br.s, 1H)、7.44(dd, 2H)、7.58-7.72(m, 4H)、7.78(d, 2H)、8.06(s, 1H)。

【0331】

実施例79

2-{[5-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}-5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化225】



実施例5Aからの化合物70mg(0.23mmol)を実施例90Aからの化合物70mg(0.23mmol)と実施例77の化合物の製造と類似の方法により反応させた。これにより、表題化合物90mg(理論値の72%)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.44$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=533$ 及び $535(M+H)^+$

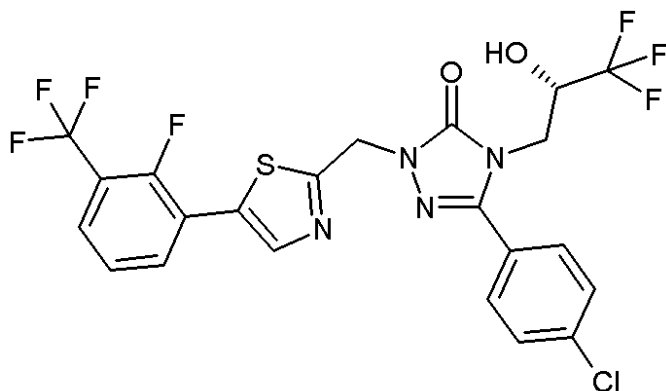
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.86$ (dd、1H)、 4.02 (dd、1H)、 4.25 - 4.35 (m、1H)、 5.37 - 5.43 (m、2H)、 6.92 (s、1H)、 7.30 - 7.36 (m、1H)、 7.60 - 7.67 (m、3H)、 7.75 - 7.82 (m、3H)、 8.27 (s、1H)。

【0332】

実施例80

5-(4-クロロフェニル)-2-({5-[2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-2-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化226】



実施例5Aからの化合物55mg(0.18mmol)を実施例91Aからの化合物61mg(0.18mmol)と実施例77の化合物の製造と類似の方法により反応させた。これにより、表題化合物55mg(理論値の52%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.26$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=567(M+H)^+$

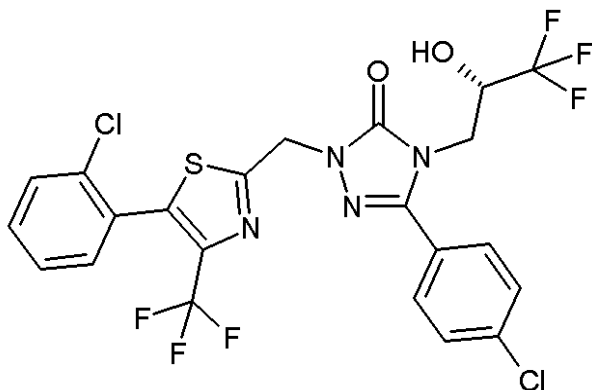
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.86$ (dd、1H)、 4.02 (dd、1H)、 4.25 - 4.35 (m、1H)、 5.41 (s、2H)、 6.92 (s、1H)、 7.52 (t、1H)、 7.64 (d、2H)、 7.75 - 7.84 (m、3H)、 8.17 (t、1H)、 8.33 (s、1H)。

【0333】

実施例81

5-(4-クロロフェニル)-2-{{5-[(2-クロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化227】



実施例5Aからの化合物40mg(0.13mmol)を実施例92Aからの化合物46mg(0.13mmol)と実施例77の化合物の製造と類似の方法により反応させた。これにより、表題化合物58mg(理論値の76%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.32$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=583$ 及び $585(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.86$ (dd、1H)、 4.02 (dd、1H)、 4.24 - 4.34 (m、1H)、 5.44 - 5.50 (m、2H)、 6.92 (s、1H)、 7.52 (t、1H)、 7.64 (d、2H)、 7.75 - 7.84 (m、3H)、 8.17 (t、1H)、 8.33 (s、1H)。

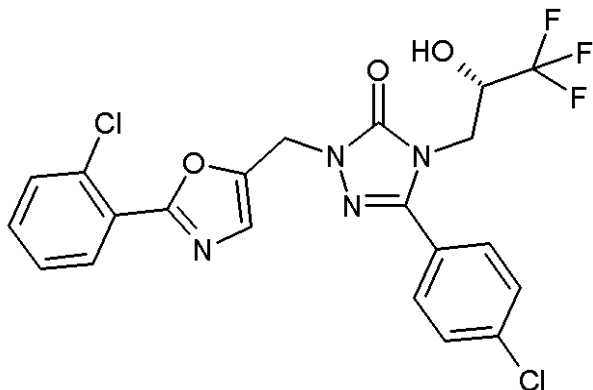
.49(m, 2H)、6.90(br.s, 1H)、7.44-7.50(m, 1H)、7.53-7.60(m, 2H)、7.61-7.68(m, 3H)、7.75-7.80(m, 2H)。

【0334】

実施例82

5-(4-クロロフェニル)-2-{[2-(2-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-5-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化228】



10

実施例5Aからの化合物113mg(0.37mmol)を実施例54Aからの化合物100mg(0.37mmol)と実施例77の化合物の製造と類似の方法により反応させた。これにより、表題化合物23mg(理論値の12%)を得た。

20

LC/MS[方法6]: $R_t=2.44$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=499(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.82$ (dd, 1H)、3.98(dd, 1H)、4.25-4.33(m, 1H)、5.15-5.25(m, 2H)、6.88(d, 1H)、7.41(s, 1H)、7.48-7.57(m, 2H)、7.60-7.66(m, 3H)、7.72-7.76(m, 2H)、7.92(dd, 1H)。

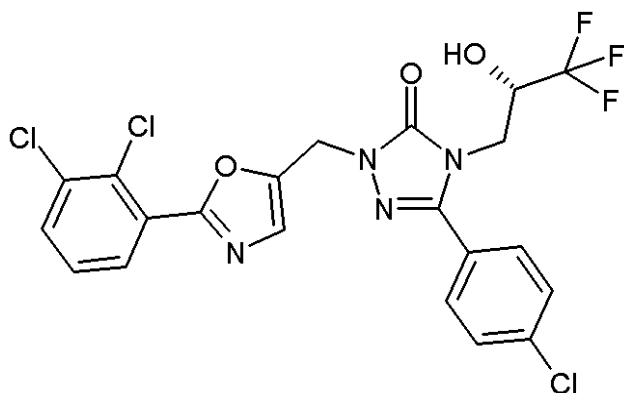
【0335】

実施例83

5-(4-クロロフェニル)-2-{[2-(2,3-ジクロロフェニル)-1,3-オキサゾール-5-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

30

【化229】



40

実施例5Aからの化合物49mg(0.16mmol)を実施例55Aからの化合物49mg(0.16mmol)と実施例77の化合物の製造と類似の方法により反応させた。これにより、表題化合物35mg(理論値の40%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.23$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=533$ 及び535($M+H$) $^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.82$ (dd, 1H)、3.98(dd, 1H)、4.22-4.34(m, 1H)、5.17-5.26(m, 2H)、6.89(s, 1H)、7.45(s, 1H)、7.53(t, 1H)、7.61-7.65(m, 2H)、7.72-7.76(m, 2H)、7.84(dd, 1H)、7.88(dd, 1H)。

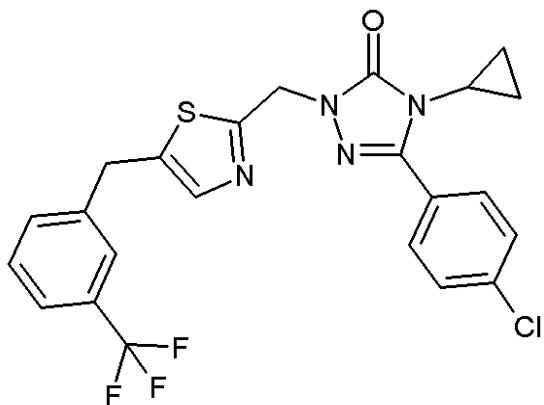
50

【0336】

実施例84

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-({5-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,3-チアゾール-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化230】



10

実施例27Aからの化合物52mg(0.11mmol)及び4-メトキシフェニルジチオホスホン酸無水物(ラウエッソン試薬)47mg(0.12mmol)をTHF 1mLに溶解させ、混合物を70℃で16時間攪拌した。室温に冷却後、混合物をtert-ブチルメチルエーテル10mL及び水10mLに分配した。有機相を分離し、それぞれ10mLの水及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣は分取HPLCにより精製した[方法19]。これにより、表題化合物50mg(理論値の97%)を無色の固体として得た。

20

MS[ESI陽イオンモード]: m/z=491(M+H)⁺

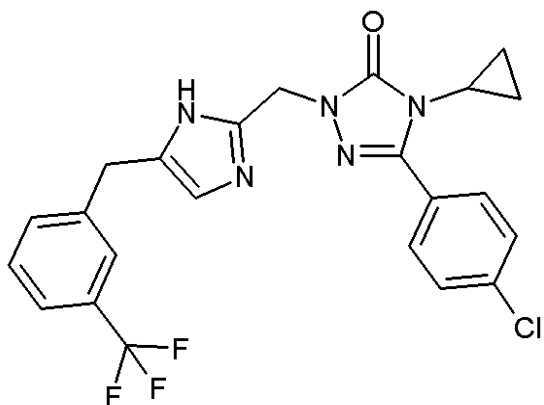
¹H-NMR(400MHz、CDCl₃): δ=0.71-0.81(m, 2H)、0.97-1.06(m, 2H)、2.94-3.03(m, 1H)、4.18(s, 2H)、5.25(s, 2H)、7.35-7.55(m, 6H)、7.69(d, 2H)。

【0337】

実施例85

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-({5-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-2-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化231】



30

40

実施例27Aからの化合物50mg(0.10mmol)をDMF 1mLに溶解させ、酢酸アンモニウム23mg(0.30mmol)と混合し、混合物をマイクロ波照射オーブン中200℃で15分攪拌した。冷却後、さらに酢酸アンモニウム30mg(0.39mmol)を加え、混合物をマイクロ波照射オーブン中200℃でさらに30分攪拌した。室温に冷却後、混合物を酢酸エチル10mLと水10mLに分配した。有機相を分離し、それぞれ10mLの水と飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物17mg(理論値の35%)を黄色の樹脂として得た。

MS[ESI陽イオンモード]: m/z=474(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃): δ=0.65-0.82(br. m, 2H)、0.97-1.09(m, 2H)、2.92-3.03(m, 1H)

50

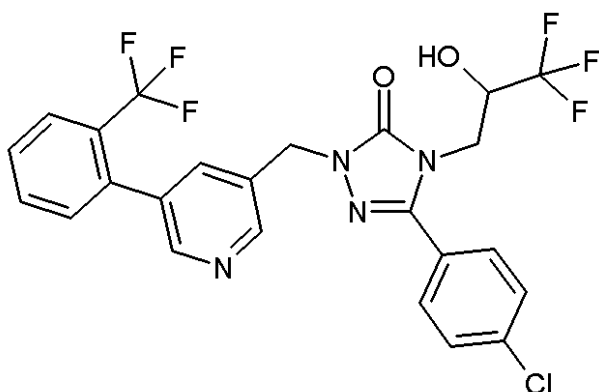
), 3.98(s, 2H)、5.10(s, 2H)、7.33-7.58(m, 6H)、7.68(d, 2H)、10.19(s, 1H)。

【0338】

実施例86

5-(4-クロロフェニル)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-2-({5-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-3-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化232】



10

実施例28Aからの化合物72mg(0.15mmol)及び2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸43mg(0.23mmol)をジオキサン2mLに溶解させた。この溶液に10分間アルゴンを吹き込み、アルゴン下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)8.7mg(0.008mmol)を加えた。混合物を加熱して沸騰させ、アルゴン下、2N炭酸ナトリウム水溶液0.15mL(0.30mmol)を加えた。混合物を還流下20時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を水10mLで希釈し、それぞれ15mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物36mg(理論値の44%)を得た。

20

LC/MS[方法4]: $R_t=1.18$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=543(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.83$ (dd, 1H)、3.99(dd, 1H)、4.23-4.35(m, 1H)、5.09-5.20(m, 2H)、6.90(d, 1H)、7.47(d, 1H)、7.59-7.65(m, 2H)、7.65-7.81(m, 5H)、7.89(d, 1H)、8.49(d, 1H)、8.62(d, 1H)。

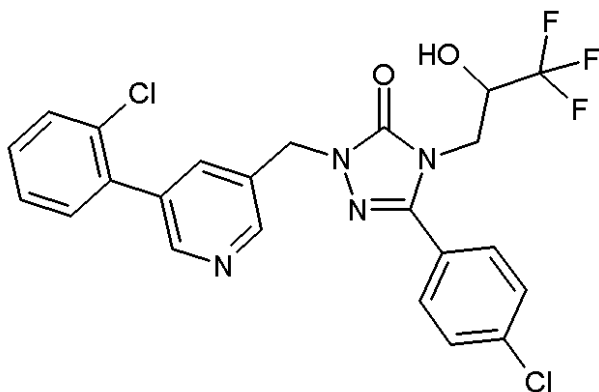
30

【0339】

実施例87

5-(4-クロロフェニル)-2-{{5-[2-(4-クロロフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化233】



40

実施例86の化合物の製造と類似の方法により、実施例28Aからの化合物72mg(0.15mmol)及び2-クロロフェニルボロン酸59mg(0.23mmol)を反応させた。これにより、目的化合物49mg(理論値の64%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.16$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=509$ 及び $511(M+H)^+$

50

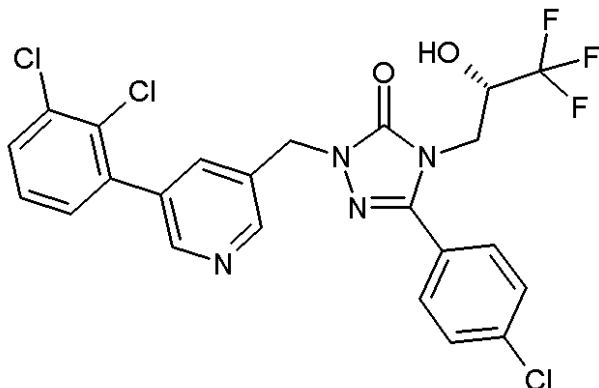
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 DMSO-d_6) : δ =3.83(dd、1H)、3.99(dd、1H)、4.24-4.36(m、1H)、5.10-5.20(m、2H)、6.90(d、1H)、7.44-7.50(m、3H)、7.58-7.65(m、3H)、7.75(d、2H)、7.86(t、1H)、8.57-8.62(m、2H)。

【0340】

実施例88

5-(4-クロロフェニル)-2-{{5-(2,3-ジクロロフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化234】



10

20

実施例86の化合物の製造と類似の方法により、実施例29Aからの化合物34mg(0.07mmol)及び2,3-ジクロロフェニルボロン酸20mg(0.10mmol)を反応させた。これにより、目的化合物26mg(理論値の69%)を得た。

LC/MS[方法4] : R_t =1.21分 ; MS[ESI陽イオンモード] : m/z =543及び545($M+H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 DMSO-d_6) : δ =3.83(dd、1H)、3.99(dd、1H)、4.26-4.34(m、1H)、5.10-5.20(m、2H)、6.90(d、1H)、7.42-7.53(m、2H)、7.60-7.65(m、2H)、7.71-7.78(m、3H)、7.86(t、1H)、8.61(dd、2H)。

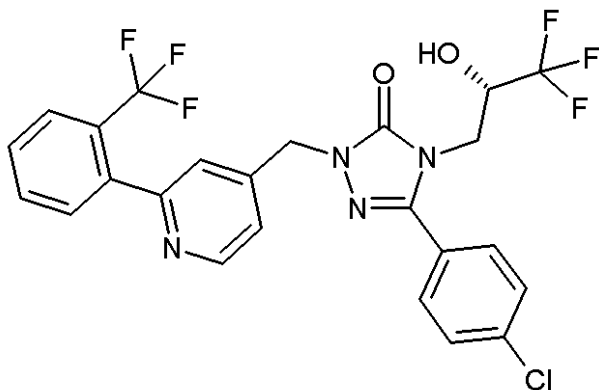
【0341】

実施例89

5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2-({2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン-4-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

30

【化235】



40

実施例64Aからの化合物145mg(0.46mmol)をアセトニトリル3mLに溶解させ、実施例5Aからの化合物141mg(0.46mmol)及び炭酸セシウム224mg(0.69mmol)を加えた。混合物を60℃で16時間攪拌した。室温に冷却後、固体を濾過し、少量のアセトニトリルで洗浄した。減圧下、濾液を約2mLの容量に濃縮し、1N塩酸0.1mLを加え、生成物を直接クロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物49mg(理論値の20%)を得た。

LC/MS[方法4] : R_t =1.15分 ; MS[ESI陽イオンモード] : m/z =543($M+H$) $^+$

50

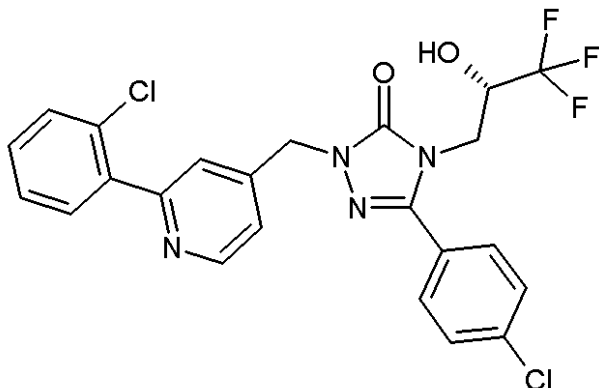
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 DMSO-d_6) : δ =3.85(dd, 1H)、4.01(dd, 2H)、4.28-4.35(m, 1H)、5.09-5.20(m, 2H)、6.90(d, 1H)、7.32(dd, 1H)、7.41(s, 1H)、7.52(d, 1H)、7.61-7.66(m, 2H)、7.68(d, 1H)、7.73-7.79(m, 3H)、7.85(d, 1H)、8.63(d, 1H)。

【0342】

実施例90

5-(4-クロロフェニル)-2-{[2-(2-クロロフェニル)ピリジン-4-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化236】



10

20

実施例89の化合物の製造と類似の方法により、実施例5Aからの化合物261mg(0.85mmol)及び実施例65Aからの化合物240mg(0.85mmol)を反応させた。これにより、目的化合物249mg(理論値の54%)を得た。

LC/MS[方法3] : R_t =1.28分 ; MS[ESI陽イオンモード] : m/z =509及び511($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 DMSO-d_6) : δ =3.87(dd, 1H)、4.01(dd, 1H)、4.26-4.39(m, 1H)、5.10-5.20(m, 2H)、6.90(d, 1H)、7.30(d, 1H)、7.41-7.50(m, 2H)、7.55-7.60(m, 3H)、7.64(d, 2H)、7.77(d, 2H)、8.68(d, 1H)。

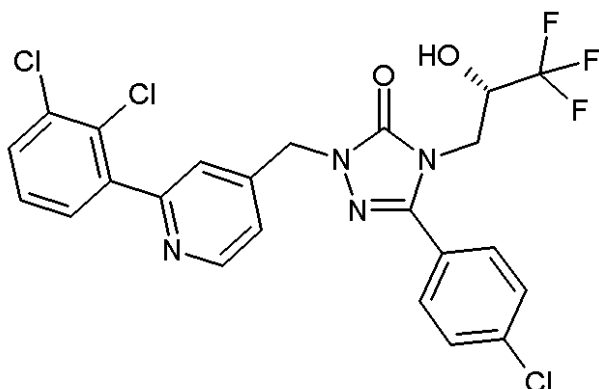
【0343】

実施例91

5-(4-クロロフェニル)-2-{[2-(2,3-ジクロロフェニル)ピリジン-4-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

30

【化237】



40

実施例66Aからの化合物81mg(0.26mmol)をアセトニトリル3mLに溶解させ、実施例5Aからの化合物79mg(0.26mmol)及び炭酸セシウム125mg(0.38mmol)を加えた。混合物を65℃で2時間及び室温で更に16時間攪拌した。固体を濾過し、少量のアセトニトリルで洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、直接クロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物79mg(理論値の56%)を得た。

LC/MS[方法4] : R_t =1.21分 ; MS[ESI陽イオンモード] : m/z =543及び545($M+H$)⁺

50

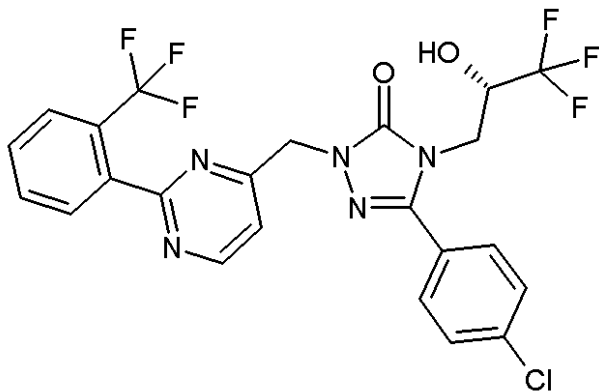
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 DMSO-d_6) : δ =3.85(dd, 1H)、4.01(dd, 1H)、4.28-4.35(m, 1H)、5.10-5.21(m, 2H)、6.91(d, 1H)、7.34(dd, 1H)、7.45-7.52(m, 2H)、7.57(s, 1H)、7.61-7.66(m, 2H)、7.71-7.79(m, 3H)、8.67(d, 1H)。

【0344】

実施例92

5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2-({2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化238】



10

20

実施例80Aからの化合物303mg(0.19mmol)(約20%純度)をアセトニトリル2mLに溶解させ、実施例5Aからの化合物65mg(0.21mmol)及び炭酸セシウム93mg(0.29mmol)を加えた。混合物を60℃で2.5時間及び室温で更に96時間攪拌した。続いて固体を濾過し、少量のアセトニトリルで洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、直接クロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物19mgを得て、それを更にシリカゲルクロマトグラフィに付した(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル7：3、続いて1：1)。これにより、目的化合物8mg(理論値の7%)を得た。

LC/MS[方法3] : R_t =1.32分 ; MS[ESI陽イオンモード] : m/z =544($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 DMSO-d_6) : δ =3.86(dd, 1H)、4.01(dd, 1H)、4.31-4.35(m, 1H)、5.13-5.26(m, 2H)、6.93(d, 1H)、7.39(d, 1H)、7.61-7.67(m, 2H)、7.69-7.83(m, 5H)、7.88(d, 1H)、8.93(d, 1H)。

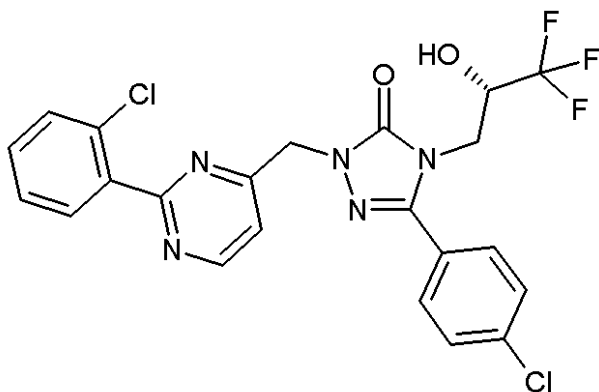
30

【0345】

実施例93

5-(4-クロロフェニル)-2-{{2-[2-(2-クロロフェニル)ピリミジン-4-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化239】



40

実施例81Aからの化合物259mg(0.18mmol)(約20%純度)をアセトニトリル2mLに溶解させ、実施例5Aからの化合物62mg(0.21mmol)及び炭酸セシウム89mg(0.27mmol)を加えた。混合

50

物を60℃で2.5時間及び室温で更に96時間攪拌した。続いて固体を濾過し、少量のアセトニトリルで洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、直接クロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物31mgを得て、それを更にシリカゲルクロマトグラフィに付した(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル7：3、続いて1：1)。これにより、目的化合物23mg(理論値の22%)を得た。

LC/MS[方法4]： $R_t=1.13$ 分；MS[ESI陽イオンモード]： $m/z=510$ 及び $512(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6)： $\delta=3.87$ (dd、1H)、 4.02 (dd、1H)、 $4.28-4.38$ (m、1H)、 $5.16-5.26$ (m、2H)、 6.93 (d、1H)、 7.36 (d、1H)、 $7.44-7.54$ (m、2H)、 $7.56-7.60$ (m、1H)、 $7.61-7.66$ (m、2H)、 $7.71-7.79$ (m、3H)、 8.94 (d、1H)。

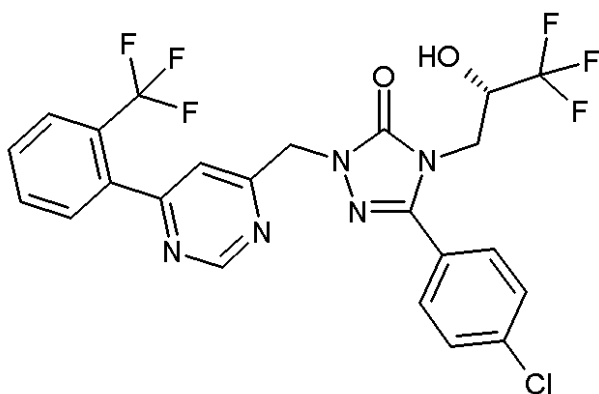
【0346】

10

実施例94

5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2-({6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化240】



20

実施例82Aからの化合物37mg(0.12mmol)をアセトニトリル2mLに溶解させ、実施例5Aからの化合物39mg(0.13mmol)及び炭酸セシウム57mg(0.18mmol)を加えた。混合物を60℃で2.5時間攪拌した。室温に冷却後、固体を濾過し、少量のアセトニトリルで洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、直接クロマトグラフィにより精製した[方法19]。生成物を更にシリカゲルクロマトグラフィに付した(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル4：1、続いて3：2)。これにより、目的化合物28mg(理論値の41%)を得た。

30

LC/MS[方法6]： $R_t=2.34$ 分；MS[ESI陽イオンモード]： $m/z=544(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6)： $\delta=3.86$ (dd、1H)、 4.01 (dd、1H)、 $4.27-4.34$ (m、1H)、 $5.17-5.29$ (m、2H)、 6.91 (d、1H)、 7.55 (s、1H)、 7.59 (d、1H)、 7.63 (d、2H)、 $7.72-7.78$ (m、3H)、 $7.80-7.85$ (m、1H)、 7.91 (d、1H)、 9.24 (d、1H)。

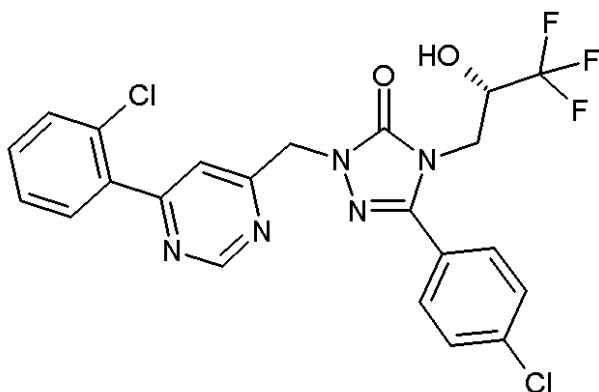
【0347】

実施例95

5-(4-クロロフェニル)-2-{{6-[2-(4-クロロフェニル)ピリミジン-4-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

40

【化 2 4 1】



10

実施例94の化合物の製造と類似の方法により、実施例83Aからの化合物27mg(0.10mmol)及び実施例5Aからの化合物32mg(0.11mmol)を反応させた。これにより、目的化合物29mg(理論値の54%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.15$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=510$ 及び $512(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.86$ (dd, 1H)、 4.02 (dd, 1H)、 $4.27-4.35$ (m, 1H)、 $5.19-5.29$ (m, 2H)、 6.91 (d, 1H)、 $7.48-7.59$ (m, 2H)、 $7.60-7.69$ (m, 4H)、 7.72 (d, 1H)、 $7.74-7.80$ (m, 2H)、 9.27 (d, 1H)。

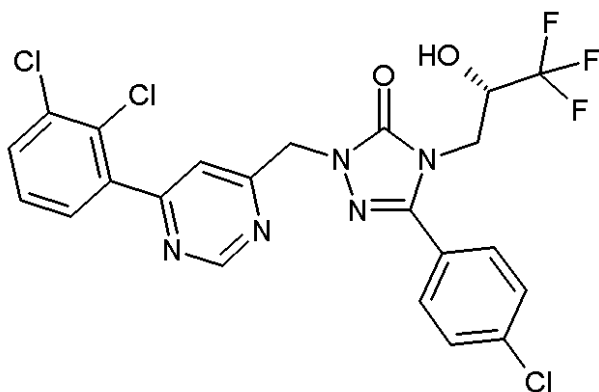
【0 3 4 8】

20

実施例96

5-(4-クロロフェニル)-2-{[6-(2,3-ジクロロフェニル)ピリミジン-4-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 4 2】



30

実施例94の化合物の製造と類似の方法により、実施例84Aからの化合物23mg(0.07mmol)及び実施例5Aからの化合物24mg(0.08mmol)を反応させた。これにより、目的化合物29mg(理論値の66%)を得た。

LC/MS[方法6]: $R_t=2.54$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=544$ 及び $546(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.86$ (dd, 1H)、 4.02 (dd, 1H)、 $4.26-4.38$ (m, 1H)、 $5.18-5.30$ (m, 2H)、 6.92 (s, 1H)、 $7.51-7.56$ (m, 1H)、 $7.57-7.60$ (m, 1H)、 $7.61-7.65$ (m, 2H)、 7.71 (d, 1H)、 $7.74-7.79$ (m, 2H)、 7.81 (dd, 1H)、 9.29 (d, 1H)。

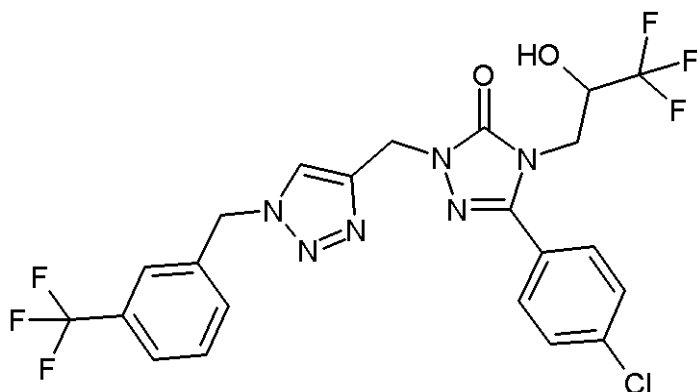
【0 3 4 9】

40

実施例97

5-(4-クロロフェニル)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-2-({1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 4 3】



10

まず3-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド29mg(0.12mmol)をアセトニトリル1mLに加え、ナトリウムアジド8mg(0.12mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。酢酸銅(II)一水和物0.24mg(0.012mmol)及び実施例13Aからの化合物50mg(0.14mmol)を加えた。生じた混合物を室温で11日攪拌した。続いて反応混合物を少量のシリカゲルで濾過し、生成物は酢酸エチル約10mLで溶出し、濾液を減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物52mg(理論値の65%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.13$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=547(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.91-3.99(m, 1H)$ 、 $3.98-4.05(m, 1H)$ 、 $4.46-4.56(m, 1H)$ 、 $5.15(q, 2H)$ 、 $5.34(d, 1H)$ 、 $5.51-5.61(m, 2H)$ 、 $7.41-7.59(m, 8H)$ 、 $7.63(d, 1H)$ 。

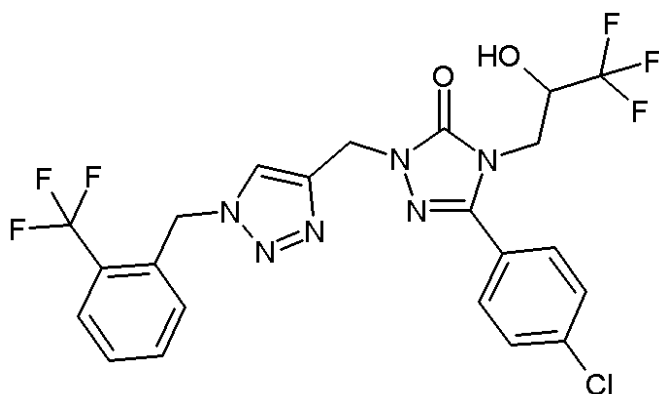
20

【0 3 5 0】

実施例98

5-(4-クロロフェニル)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-2-({1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 4 4】



30

実施例97の化合物の製造と類似の方法により、実施例13Aからの化合物50mg(0.14mmol)から表題化合物54mg(理論値の68%)を得た。

40

LC/MS[方法4]: $R_t=1.13$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=547(M+H)^+$

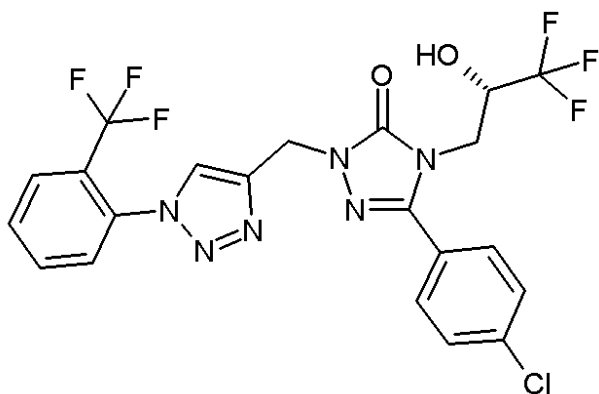
^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=3.91-3.99(m, 1H)$ 、 $3.99-4.06(m, 1H)$ 、 $4.46-4.57(m, 1H)$ 、 $5.16(q, 2H)$ 、 $5.31(d, 1H)$ 、 $5.72(s, 2H)$ 、 $7.20(d, 1H)$ 、 $7.42-7.58(m, 7H)$ 、 $7.72(d, 1H)$ 。

【0 3 5 1】

実施例99

5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2-({1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 4 5】



10

まずナトリウムアジド20mg(0.31mmol)をメタノール1mLに加え、2-(トリフルオロメチル)フェニル硼酸58mg(0.31mmol)及び酢酸銅(II)一水和物6mg(0.03mmol)を加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。続いて混合物に、水0.9mL、L-アスコルビン酸ナトリウム塩30mg(0.15mmol)、及び実施例14Aからの化合物117mg(0.34mmol)を加えた。混合物を室温でさらに18時間攪拌した。後処理として、混合物を水10mL及び酢酸エチル10mLで希釈し、攪拌しながら0.1N水酸化ナトリウム水溶液5mLを加えた。相分離後、水相をそれぞれ10mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製した(移動相：シクロヘキサン/酢酸エチル5：1、続いて1：2)。これにより、目的化合物117mg(理論値の71%)を得た。

20

LC/MS[方法3]： $R_t=1.26$ 分；MS[ESI陽イオンモード]： $m/z=533(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6)： $\delta=3.83$ (dd、1H)、3.99(dd、1H)、4.28-4.34(m、1H)、5.12-5.23(m、2H)、6.91(d、1H)、7.63(d、2H)、7.68-7.79(m、3H)、7.81-7.96(m、2H)、8.03(d、1H)、8.51(s、1H)。

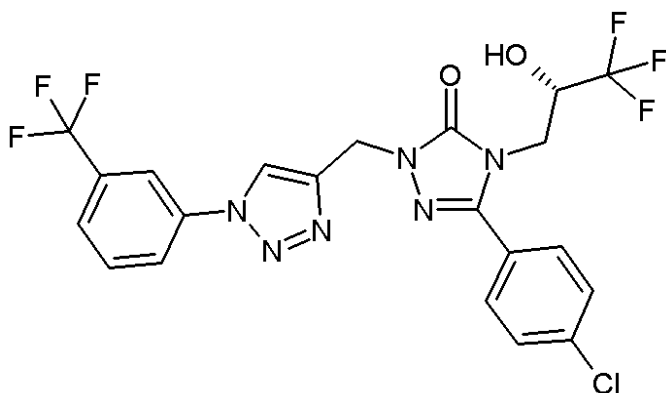
【0 3 5 2】

実施例100

5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2-({1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

30

【化 2 4 6】



40

実施例99の化合物の製造と類似の方法により、実施例14Aからの化合物117mg(0.34mmol)から表題化合物138mg(理論値の84%)を得た。

LC/MS[方法3]： $R_t=1.33$ 分；MS[ESI陽イオンモード]： $m/z=533(M+H)^+$

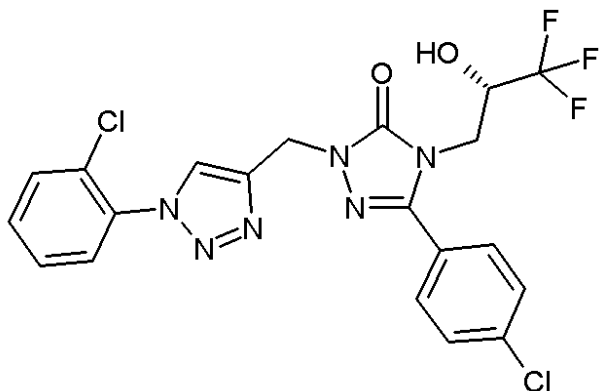
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6)： $\delta=3.83$ (dd、1H)、3.99(dd、1H)、4.27-4.38(m、1H)、5.13-5.22(m、2H)、6.91(d、1H)、7.59-7.65(m、2H)、7.73-7.79(m、2H)、7.81-7.90(m、2H)、8.24-8.32(m、2H)、9.02(s、1H)。

【0 3 5 3】

実施例101

50

5-(4-クロロフェニル)-2-{{1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
【化 2 4 7】



10

実施例99の化合物の製造と類似の方法により、実施例14Aからの化合物75mg(0.22mmol)から表題化合物56mg(理論値の55%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.09$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=499$ 及び $501(M+H)^+$

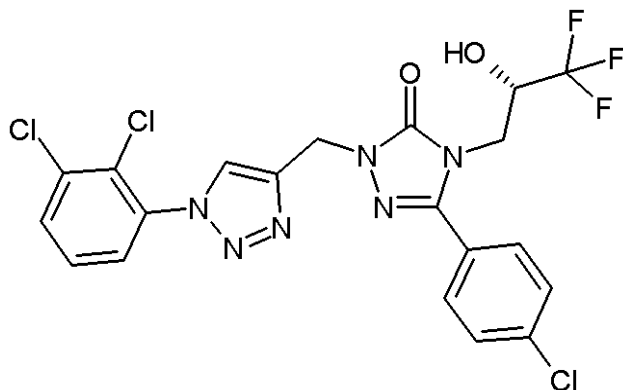
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.83$ (dd, 1H)、 3.99 (dd, 1H)、 4.28 - 4.35 (m, 1H)、 5.13 - 5.22 (m, 2H)、 6.91 (d, 1H)、 7.55 - 7.70 (m, 5H)、 7.74 - 7.80 (m, 3H)、 8.54 (s, 1H)。

20

【0 3 5 4】

実施例102

5-(4-クロロフェニル)-2-{{1-(2,3-ジクロロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
【化 2 4 8】



30

実施例14Aからの化合物124mg(0.36mmol)をアセトニトリル2mLに溶解させ、酢酸銅(II)一水和物0.6mg(0.003mmol)及び1-アジド-2,3-ジクロロベンゼン56mg(0.30mmol)を加えた。混合物を50℃で2時間攪拌した。後処理として、粗混合物を室温に冷却し、少量のシリカゲルで濾過した。生成物を酢酸エチルで溶出し、得られた溶液を減圧下濃縮した。続いて粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィで精製した(移動相:シクロヘキサン/酢酸エチル1:1)。これにより、目的化合物61mg(理論値の31%)を得た。

40

LC/MS[方法4]: $R_t=1.13$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=533$ 及び $535(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.83$ (dd, 1H)、 3.99 (dd, 1H)、 4.29 - 4.34 (m, 1H)、 5.13 - 5.23 (m, 2H)、 6.91 (d, 1H)、 7.58 - 7.66 (m, 3H)、 7.69 (dd, 1H)、 7.77 (d, 2H)、 7.92 (dd, 1H)、 8.59 (s, 1H)。

【0 3 5 5】

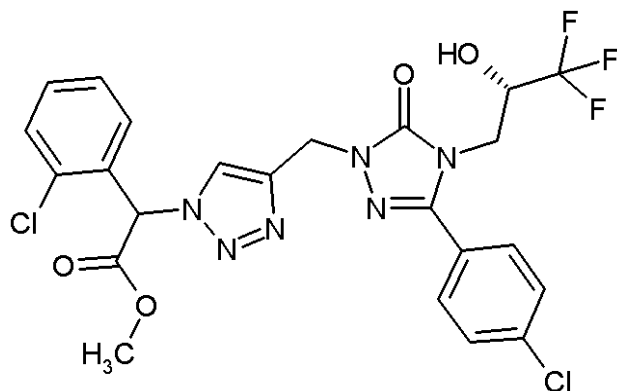
実施例103

メチル(2-クロロフェニル)[4-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフ

50

ルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]アセテート

【化249】



10

まず、メチルブromo(2-クロロフェニル)アセテート361mg(1.37mmol)をアセトニトリル10mLに加え、ナトリウムアジド89mg(1.37mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。続いて酢酸銅(II)一水和物2.7mg(0.14mmol)及び実施例14Aからの化合物569mg(1.64mmol)を加えた。生じた混合物を50℃で48時間攪拌した。続いて反応混合物を少量のシリカゲルで濾過し、生成物を酢酸エチル約10mLで溶出し、濾液を減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した(移動相:シクロヘキサン/酢酸エチル8:1→6:1→4:1→2:1→1:1)。これにより、目的化合物496mg(理論値の53%)を得た。

20

LC/MS[方法4]: $R_t=1.13$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=571$ 及び $573(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.76$ (s, 3H)、3.81(dd, 1H)、3.96(dd, 1H)、4.25-4.32(m, 1H)、5.02-5.12(m, 2H)、6.88(dd, 1H)、7.12(s, 1H)、7.39-7.51(m, 3H)、7.57(d, 1H)、7.62(d, 2H)、7.72(d, 2H)、8.25(d, 1H)。

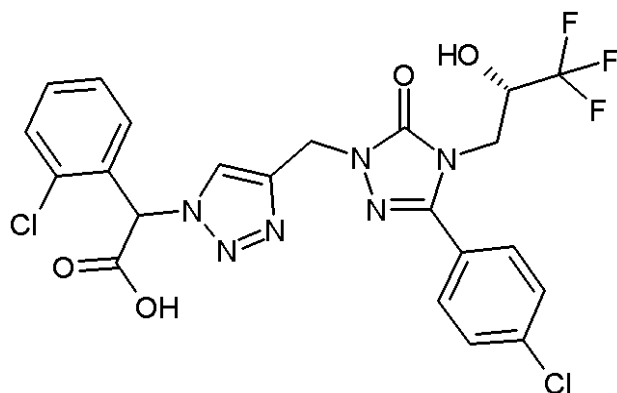
【0356】

実施例104

(2-クロロフェニル)[4-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]酢酸

30

【化250】



40

実施例103からの化合物49mg(0.09mmol)をメタノール2mLに溶解させ、1N水酸化リチウム水溶液193 μ l(0.19mmol)を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。続いて溶媒を減圧下除去し、残渣を水5mLに溶解し、溶液を酢酸エチル5mLで抽出した。有機相は廃棄した。水相を0.2mLの1N塩酸で酸性化し、それぞれ5mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。これにより、目的化合物40mg(理論値の83%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=0.95$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=557$ 及び $559(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.80$ (dd, 1H)、3.96(dd, 1H)、4.26-4.31(m, 1H)、5.03-5.12(m, 2H)、6.88(dd, 1H)、7.12(s, 1H)、7.39-7.51(m, 3H)、7.57(d, 1H)、7.62(d, 2H)、7.72(d, 2H)、8.25(d, 1H)。

50

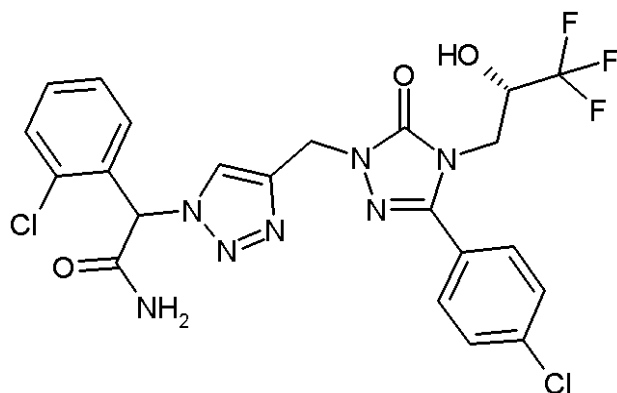
.10(m, 2H)、6.90(dd, 1H)、6.94(s, 1H)、7.42-7.51(m, 3H)、7.54-7.58(m, 1H)、7.59-7.65(m, 2H)、7.73(d, 2H)、8.22(d, 1H)。

【0357】

実施例105

2-(2-クロロフェニル)-2-[4-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]アセトアミド

【化251】



10

まず実施例104からの化合物25mg(0.045mmol)をDMF 1mLに加え、HOBT 9mg(0.058mmol)及びEDC 11mg(0.058mmol)を加えた。室温で10分間攪拌後、アンモニア溶液(35%水溶液)0.5mL(0.90mmol)を加え、反応液を室温で16時間攪拌した。続いて反応混合物をさらに後処理せずに直接クロマトグラフィで精製した[方法19]。これにより、目的化合物10mg(理論値の40%)を得た。

20

LC/MS[方法4]: $R_t=0.99$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=556$ 及び $558(M+H)^+$

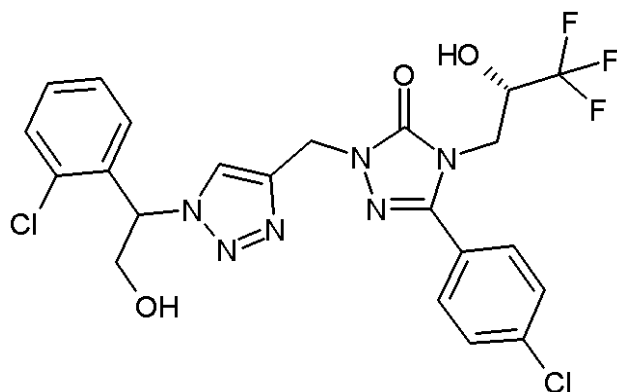
^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.75$ - 3.85 (m, 1H)、 3.91 - 4.00 (m, 1H)、 4.23 - 4.31 (m, 1H)、 5.03 (s, 2H)、 6.76 (s, 1H)、 6.90 (d, 1H)、 7.47 (br.s, 3H)、 7.55 (m, 1H)、 7.59 - 7.65 (m, 2H)、 7.71 (d, 3H)、 7.85 (m, 1H)、 8.08 (br.s, 1H)。

【0358】

実施例106

5-(4-クロロフェニル)-2-({1-[1-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化252】



40

実施例103からの化合物48mg(0.084mmol)をTHF 2mLに溶解し、1M水素化アルミニウムリチウムの88 μ l(0.088mmol)THF溶液を10℃で加えた。添加終了後、混合物を室温で1時間攪拌した。後処理として、飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液2mLを室温で加え、混合物を酢酸エチル5mLで抽出した。有機相を1回飽和塩化ナトリウム溶液5mLで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精

50

製した[方法19]。これにより、目的化合物8mg(理論値の18%)を得た。

LC/MS[方法2]: $R_t=2.20$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=543$ 及び $545(M+H)^+$

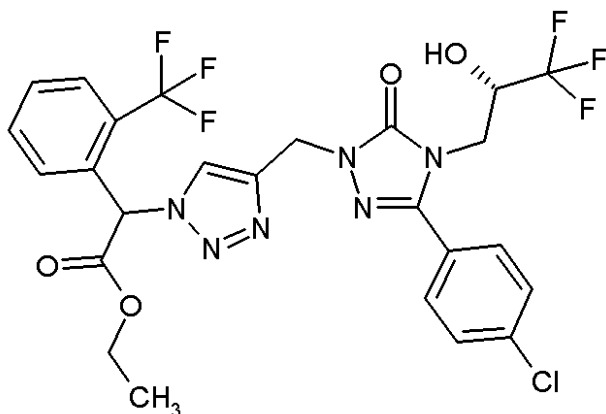
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.81$ (dd, 1H)、3.93-4.04(m, 2H)、4.21-4.32(m, 1H)、5.02-5.12(m, 2H)、5.45(dd, 1H)、6.14(dd, 1H)、6.90(d, 1H)、7.32-7.41(m, 3H)、7.50-7.54(m, 1H)、7.60-7.65(m, 2H)、7.71-7.76(m, 2H)、8.34(s, 1H)。

【0359】

実施例107

エチル[4-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル][2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセテート

【化253】



まず実施例98Aからの化合物158mg(0.15mmol)(約30%純度)をアセトニトリル2mLに加え、ナトリウムアジド9.9mg(0.15mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。続いて酢酸銅(II)一水和物0.3mg(0.002mmol)及び実施例14Aからの化合物63mg(0.18mmol)を加えた。生じた混合物を50℃で20時間攪拌した。続いて反応混合物を少量のシリカゲルで濾過し、生成物を酢酸エチル約10mLで溶出し、濾液を減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物9mg(理論値の8%)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.36$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=619(M+H)^+$

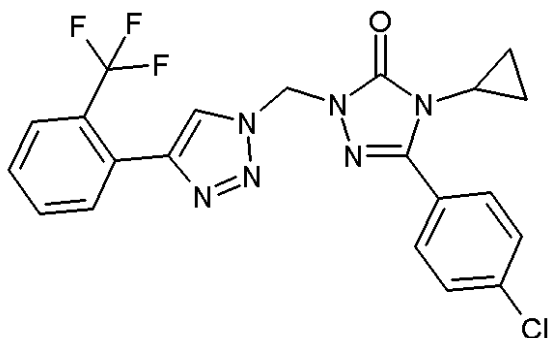
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=1.13$ (t, 3H)、3.81(dd, 1H)、3.96(dd, 1H)、4.17-4.31(m, 3H)、5.01-5.11(m, 2H)、6.89(dd, 1H)、6.93(d, 1H)、7.59-7.75(m, 6H)、7.77-7.88(m, 2H)、8.29(d, 1H)。

【0360】

実施例108

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-({4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化254】



実施例122Aからの化合物60mg(0.21mmol)をアセトニトリル2mLに溶解させ、ナトリウムアジド14mg(0.21mmol)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。続いて酢酸銅(II)一水和物0.4mg(0.002mmol)及び1-エチニル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン43mg(0.25mmol)を加えた。生じた混合物を室温で20時間攪拌した。後処理として、酢酸エチル10mLを加え、

混合物をそれぞれ5mLの水で2回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物48mg(理論値の45%)を得た。

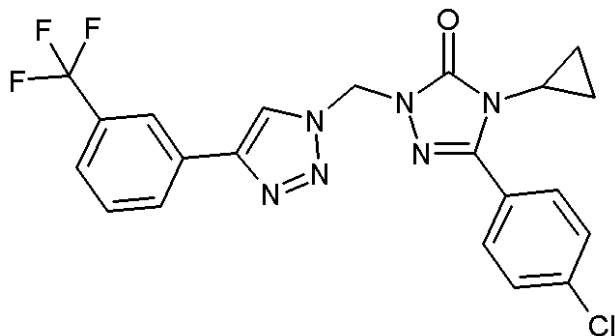
LC/MS[方法4]: $R_t=1.15$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=461(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=0.57$ - 0.63 (m、2H)、 0.85 - 0.92 (m、2H)、 3.19 (m、1H)、 6.44 (s、2H)、 7.58 - 7.68 (m、3H)、 7.74 - 7.84 (m、4H)、 7.87 (d、1H)、 8.42 (s、1H)。

【0361】

実施例109

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-({4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
【化255】



実施例108の化合物の製造と類似の方法により、実施例122Aからの化合物60mg(0.21mmol)から表題化合物21mg(理論値の21%)を得た。

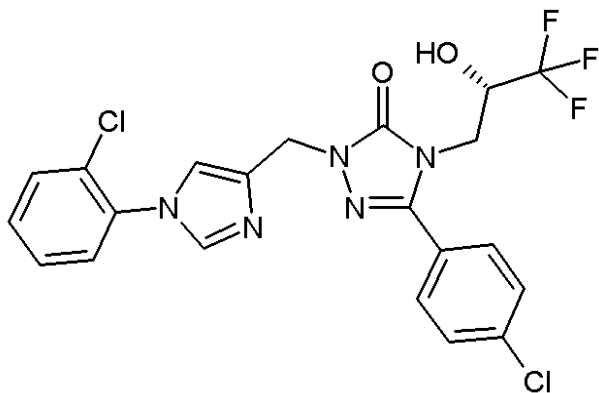
LC/MS[方法4]: $R_t=1.19$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=461(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=0.59$ - 0.64 (m、2H)、 0.85 - 0.92 (m、2H)、 3.18 (m、1H)、 6.39 (s、2H)、 7.57 - 7.62 (m、2H)、 7.66 - 7.73 (m、2H)、 7.78 - 7.83 (m、2H)、 8.19 - 8.26 (m、2H)、 8.91 (s、1H)。

【0362】

実施例110

5-(4-クロロフェニル)-2-{{1-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル}メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
【化256】



実施例5Aからの化合物19mg(0.06mmol)をアセトニトリル5mLに溶解させ、炭酸カリウム17mg(0.13mmol)及び実施例42Aからの化合物17mg(0.06mmol)を加えた。混合物を65°Cで2時間、続いて室温で20時間攪拌した。後処理として、水5mLを加え、混合物をそれぞれ10mLの酢酸エチルで2回抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液5mLで1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物4mg(理論値の12%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.04$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=498$ 及び $500(M+H)^+$

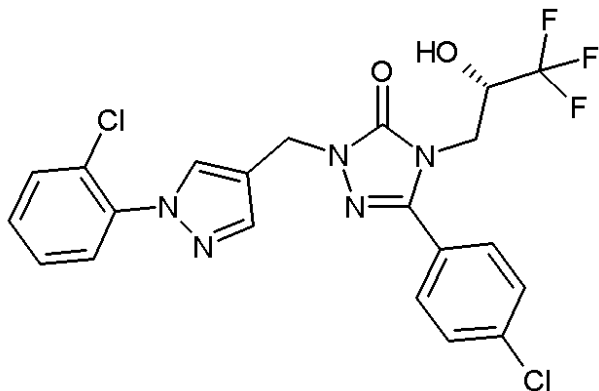
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) : δ =3.83(dd、1H)、3.99(dd、1H)、4.27-4.37(m、1H)、4.89-4.96(m、2H)、6.92(br.s、1H)、7.37(s、1H)、7.47-7.57(m、3H)、7.62(d、2H)、7.67-7.72(m、1H)、7.76(d、2H)、7.87(s、1H)。

【0363】

実施例111

5-(4-クロロフェニル)-2-{{1-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル}メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化257】



10

20

実施例5Aからの化合物27mg(0.09mmol)をアセトニトリル2mLに溶解させ、炭酸セシウム58mg(0.18mmol)及び実施例43Aからの化合物24mg(0.09mmol)を加えた。混合物を65°Cで2時間、室温で20時間攪拌した。後処理として、水5mLを加え、混合物をそれぞれ10mLの酢酸エチルで2回抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液5mLで1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物25mg(理論値の56%)を得た。

LC/MS[方法4] : R_t =1.11分 ; MS[ESI陽イオンモード] : m/z =498及び500($M+H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) : δ =3.82(dd、1H)、3.98(dd、1H)、4.31(d、1H)、4.92-5.01(m、2H)、6.90(d、1H)、7.45-7.52(m、2H)、7.55-7.70(m、4H)、7.73-7.79(m、3H)、8.16(s、1H)。

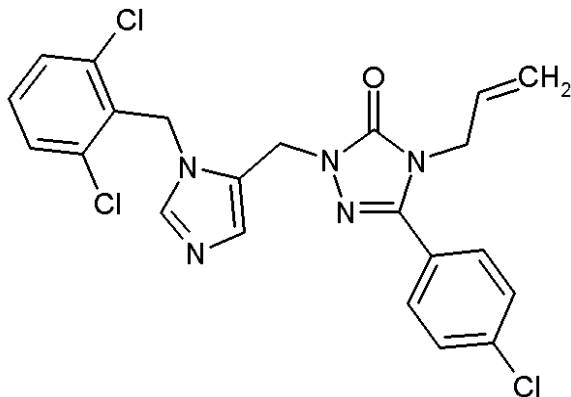
30

【0364】

実施例112

4-アリル-5-(4-クロロフェニル)-2-{{1-(2,6-ジクロロベンジル)-1H-イミダゾール-5-イル}メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化258】



40

実施例12Aからの化合物41mg(0.17mmol)をDMF 2mLに溶解させ、実施例40Aからの化合物48mg(0.17mmol)及び炭酸セシウム85mg(0.26mmol)を加えた。混合物は、80°Cで16時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物をメタノール1mLで希釈し、直接クロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物4mg(理論値の5%)を得た。

50

LC/MS[方法5]: $R_t=2.01$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=474$ 及び $476(M+H)^+$

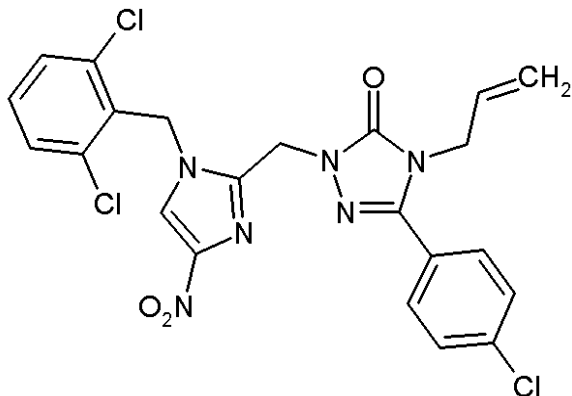
^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=4.35(d, 2H)$ 、 $4.98(s, 2H)$ 、 $5.09(d, 1H)$ 、 $5.23(d, 1H)$ 、 $5.29-5.42(m, 2H)$ 、 $5.83-5.96(m, 1H)$ 、 $7.07(s, 1H)$ 、 $7.22-7.29(m, 1H)$ 、 $7.34-7.43(m, 4H)$ 、 $7.50-7.61(m, 3H)$ 。

【0365】

実施例113

4-アрил-5-(4-クロロフェニル)-2-{{1-(2,6-ジクロロベンジル)-4-ニトロ-1H-イミダゾール-2-イル}メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化259】



10

20

実施例12Aからの化合物110mg(0.47mmol)をDMF 10mLに溶解させ、実施例41Aからの化合物150mg(0.47mmol)及び炭酸セシウム229mg(0.70mmol)を加えた。混合物は、80℃で16時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物に氷水約25mLを加え、10分間攪拌した。これにより沈殿が生じ、それを吸引濾過し、水で洗浄した。固体を高真空下乾燥させた。これにより、目的化合物120mg(理論値の44%)を90%純度で得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.35$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=519$ 及び $521(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $DMSO-d_6$): $\delta=4.31-4.45(m, 2H)$ 、 $5.03(d, 1H)$ 、 $5.16(d, 1H)$ 、 $5.32(s, 2H)$ 、 $5.63(s, 2H)$ 、 $5.80-5.92(m, 1H)$ 、 $7.50-7.56(m, 1H)$ 、 $7.57-7.67(m, 6H)$ 、 $7.77(s, 1H)$ 。

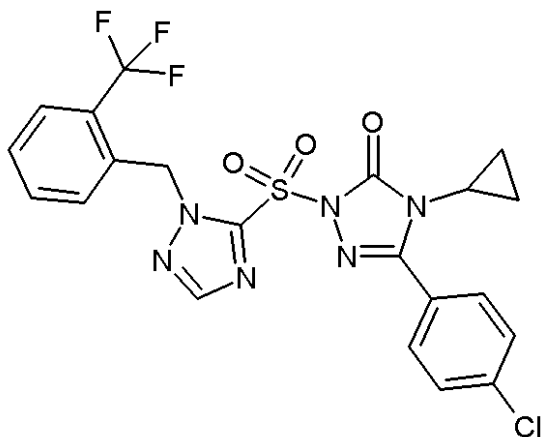
【0366】

30

実施例114

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-({1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}スルホニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化260】



40

実施例93Aからの化合物37mg(0.10mmol)をジクロロメタン3mLに溶解させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン21 μ l(0.13mmol)を加えた。ジクロロメタン1mLに溶解させた2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド30mg(0.13mmol)を加え、混合物を室温で48時間攪拌し

50

た。後処理として、混合物を減圧下濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物33mg(理論値の63%)を得た。

LC/MS[方法5]: $R_t=2.57$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=525(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=0.72-0.78(m, 2H)$ 、 $0.97-1.04(m, 2H)$ 、 $2.94(tt, 1H)$ 、 $5.60(s, 2H)$ 、 $7.40(d, 1H)$ 、 $7.46(d, 2H)$ 、 $7.48-7.60(m, 2H)$ 、 $7.69-7.75(m, 3H)$ 、 $8.11(s, 1H)$ 。

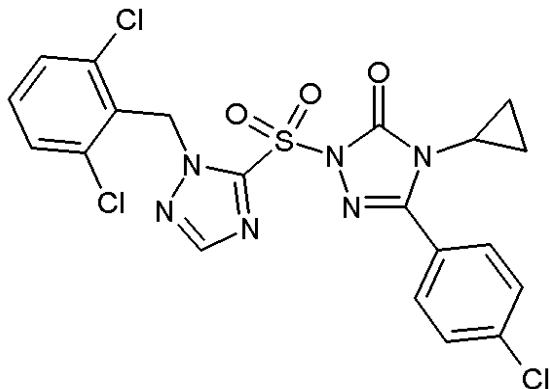
【0367】

実施例115

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-{{1-(2,6-ジクロロベンジル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}スルホニル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

10

【化261】



20

実施例93Aからの化合物37mg(0.10mmol)をジクロロメタン3mLに溶解させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン21 μ l(0.13mmol)を加えた。ジクロロメタン1mLに溶解させた2,6-ジクロロベンジルブロミド30mg(0.13mmol)を加え、混合物を室温で20時間攪拌した。後処理として、混合物を減圧下濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物39mg(理論値の74%)を得た。

LC/MS[方法2]: $R_t=2.41$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=525$ 及び $527(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、 $CDCl_3$): $\delta=0.73-0.79(m, 2H)$ 、 $0.98-1.05(m, 2H)$ 、 $2.95(tt, 1H)$ 、 $5.72(s, 2H)$ 、 $7.30-7.36(m, 1H)$ 、 $7.37-7.43(m, 2H)$ 、 $7.46(d, 2H)$ 、 $7.72(d, 2H)$ 、 $8.10(s, 1H)$ 。

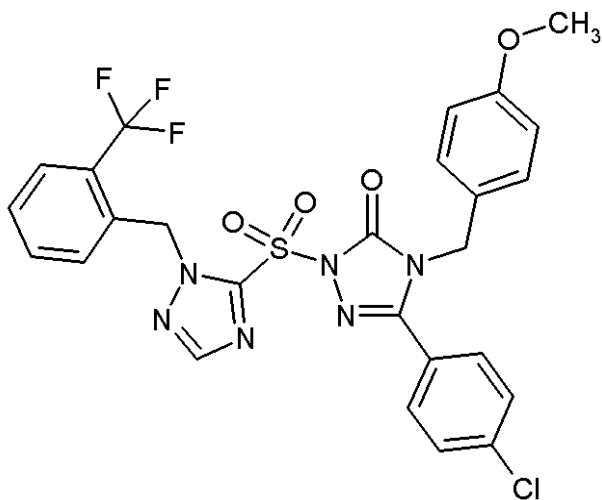
30

【0368】

実施例116

5-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-2-({1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}スルホニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 6 2】



10

実施例94Aからの化合物334mg(0.75mmol)をジクロロメタン5mLに溶解させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン154 μ l(0.93mmol)を加えた。続いて、ジクロロメタン0.5mLに溶解させた2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド223mg(0.93mmol)を加え、混合物を室温で20時間攪拌した。後処理として、混合物を減圧下濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物245mg(理論値の54%)を得た。

20

LC/MS[方法3]： R_t =1.44分；MS[ESI陽イオンモード]： m/z =605(M+H)⁺

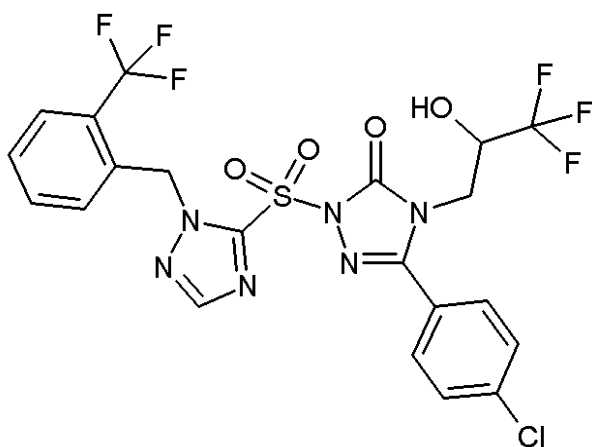
¹H-NMR(400MHz、CDCl₃)： δ =3.77(s, 3H)、4.81(s, 2H)、5.61(s, 2H)、6.78(d, 2H)、7.03(d, 2H)、7.35-7.43(m, 5H)、7.48-7.58(m, 2H)、7.74(d, 1H)、8.12(s, 1H)。

【0 3 6 9】

実施例117

5-(4-クロロフェニル)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-2-({1-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル}スルホニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 6 3】



30

40

実施例95Aからの化合物50mg(0.10mmol)と炭酸セシウム50mg(0.16mmol)をDMF 0.5mLに溶解させ、3-ブロモ-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール30mg(0.16mmol)を加えた。続いて混合物を75℃で8時間攪拌した。後処理として、反応混合物をアセトニトリル0.5mLで希釈し、直接クロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物15mg(理論値の22%)を得た。

LC/MS[方法5]： R_t =2.61分；MS[ESI陽イオンモード]： m/z =597(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz、CDCl₃)： δ =3.86(dd, 1H)、3.95(dd, 1H)、4.28-4.34(m, 1H)、4.68-4.76(m, 1H)、5.62(s, 2H)、7.42(d, 1H)、7.47(d, 2H)、7.50-7.61(m, 2H)、7.68(d, 2H)、7.74(d, 1H)、8.15(s, 1H)。

50

【0370】

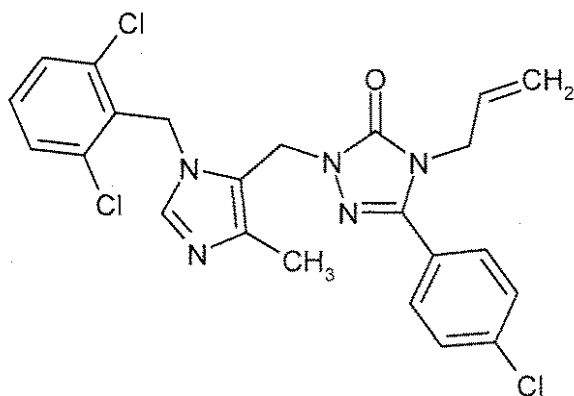
実施例118

4-アリル-5-(4-クロロフェニル)-2-[[1-(2,6-ジクロロベンジル)-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

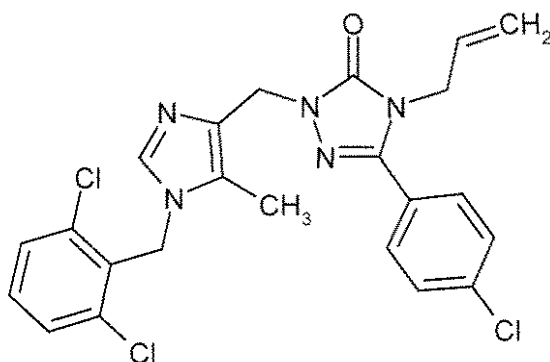
及び

4-アリル-5-(4-クロロフェニル)-2-[[1-(2,6-ジクロロベンジル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル]メチル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(位置異性体混合物)

【化264】



及び



実施例96Aからの化合物110mg(0.33mmol)と2,6-ジクロロベンジルブロミド88mg(0.37mmol)をDMF 5mLに溶解させ、炭酸セシウム130mg(0.40mmol)を加えた。混合物を60℃で6時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物をメタノール1mLで希釈し、直接クロマトグラフィーにより精製した[方法19]。これにより、表題化合物の位置異性体の約1:1混合物9mg(理論値の6%)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.08$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=488/490(M+H)^+$ 及び $R_t=1.10$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=488/490(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3): $\delta=2.38$ 及び 2.42 (2s、3H)、 4.30 - 4.41 (m、2H)、 4.97 及び 5.49 (2s、2H)、 5.05 - 5.32 (m、4H)、 5.84 - 5.95 (m、1H)、 6.97 及び 7.13 (2s、1H)、 7.24 - 7.47 (m、5H)、 7.49 - 7.58 (m、2H)。

【0371】

実施例119

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-({4-メチル-1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-5-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

及び

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-({5-メチル-1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1H-イミダゾール-4-イル}メチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(位置異性体混合物)

10

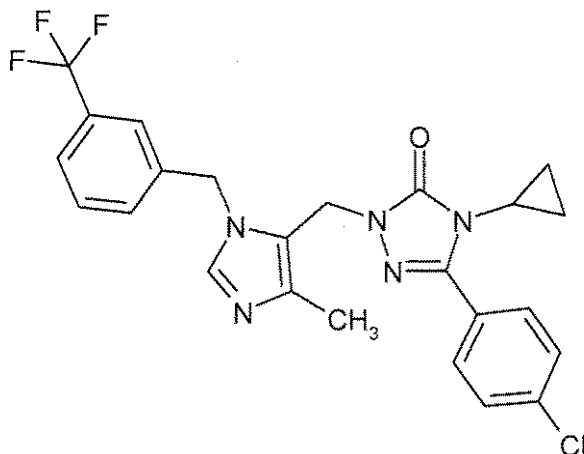
20

30

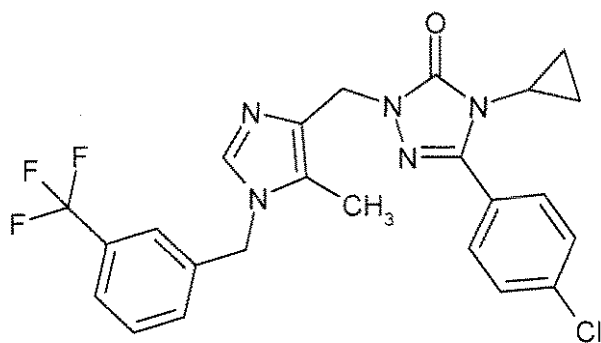
40

50

【化 2 6 5】



及び



実施例97Aからの化合物40mg(0.12mmol)と3-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド88mg(0.37mmol)をDMF 3mLに溶解させ、炭酸セシウム47mg(0.15mmol)を加えた。混合物は、60℃で3時間攪拌した。後処理として、室温に冷却後、混合物は、水5mLで希釈し、混合物をそれぞれ10mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をメタノール4mLに溶解させ、クロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、表題化合物の位置異性体約1：1.8混合物20mg(理論値の32%)を得た。

LC/MS[方法5]： $R_t=1.75$ 分；MS[ESI陽イオンモード]： $m/z=488(M+H)^+$ 及び $R_t=1.89$ 分；MS[ESI陽イオンモード]： $m/z=488(M+H)^+$

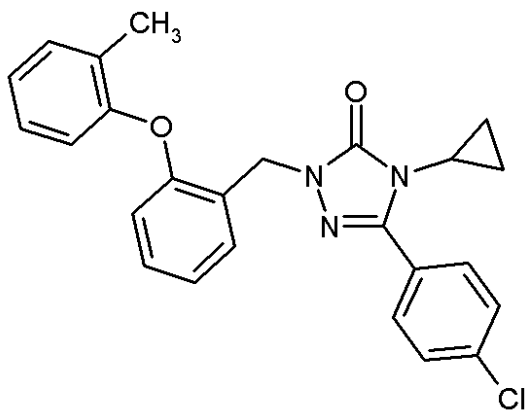
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 CDCl_3)： $\delta=0.53\text{-}0.59$ 及び $0.70\text{-}0.76$ (2m、2H)、 $0.91\text{-}1.03$ (m、2H)、 2.21 及び 2.40 (2s、3H)、 2.80 及び 2.94 (2tt、1H)、 4.82 及び 4.93 (2s、2H)、 5.30 及び 5.43 (2s、2H)、 7.11 及び 7.19 (2d、1H)、 $7.31\text{-}7.52$ (m、6H)、 $7.54\text{-}7.59$ 及び $7.66\text{-}7.70$ (2m、2H)。

【0372】

実施例120

5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2-[2-(2-メチルフェノキシ)ベンジル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 6 6】



10

実施例99Aからの化合物100mg(0.25mmol)、o-クレゾール53mg(0.49mmol)及び4-N,N-ジメチルアミノピリジン91mg(0.74mmol)をアセトニトリル5mLに溶解させ、銅粉末39mg(0.62mmol)及び酸化銅(II)49mg(0.62mmol)を加えた。混合物を85℃で16時間攪拌した。後処理として、混合物を室温に冷まし、シリカゲルで濾過し、残渣を少量の酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、続いて粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物25mg(理論値の23%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.33$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=432(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=0.34$ - 0.44 (m, 2H)、 0.76 - 0.85 (m, 2H)、 2.18 (s, 3H)、 3.05 (tt, 1H)、 5.00 (s, 2H)、 6.59 - 6.71 (m, 2H)、 7.01 (t, 1H)、 7.05 - 7.15 (m, 2H)、 7.24 - 7.32 (m, 2H)、 7.35 (d, 1H)、 7.56 (d, 2H)、 7.71 (d, 2H)。

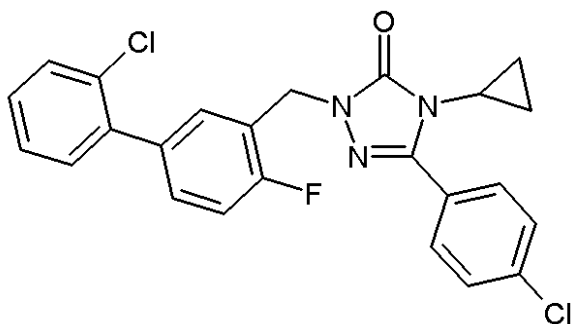
20

【 0 3 7 3】

実施例121

2-[(2'-クロロ-4-フルオロビフェニル-3-イル)メチル]-5-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 6 7】



30

実施例122の製造方法と類似の方法により、実施例100Aからの化合物89mg(0.15mmol)を2-クロロフェニル硼酸59mg(0.23mmol)と反応させた。これにより、目的化合物51mg(理論値の73%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.35$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=454$ 及び $456(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=0.54$ - 0.61 (m, 2H)、 0.84 - 0.91 (m, 2H)、 3.14 - 3.20 (m, 1H)、 5.04 (s, 2H)、 7.28 - 7.36 (m, 1H)、 7.37 - 7.47 (m, 5H)、 7.53 - 7.59 (m, 3H)、 7.77 (d, 2H)。

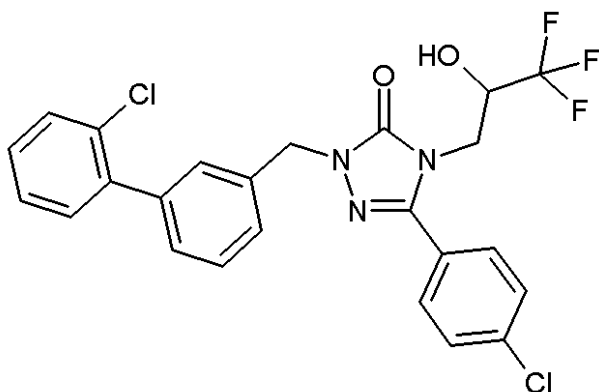
40

【 0 3 7 4】

実施例122

2-[(2'-クロロビフェニル-3-イル)メチル]-5-(4-クロロフェニル)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 6 8】



10

実施例101Aからの化合物72mg(0.15mmol)及び2-クロロフェニルボロン酸59mg(0.23mmol)をジオキサン2mLに溶解させた。この溶液に10分間アルゴン気流を通気させ、アルゴン下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)8.7mg(0.008mmol)を加えた。混合物を沸騰させ、アルゴン下2N炭酸ナトリウム水溶液0.15mL(0.30mmol)を加えた。続いて、混合物を還流下20時間攪拌した。室温に冷却後、混合物を水10mLで希釈し、それぞれ15mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物51mg(理論値の61%)を得た。

20

LC/MS[方法4]: $R_t=1.30$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=508(M+H)^+$

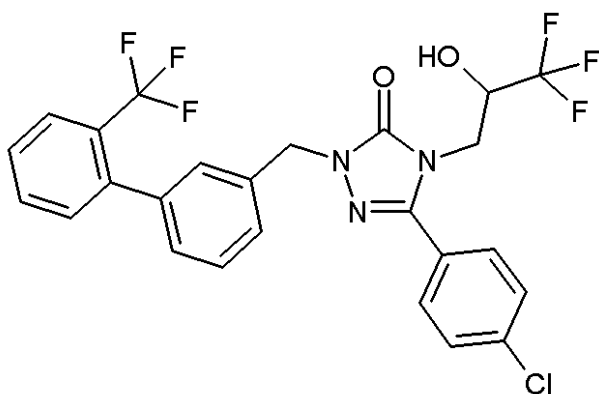
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.83$ (dd, 1H)、4.00(dd, 1H)、4.26-4.34(m, 1H)、5.01-5.13(m, 2H)、6.88(d, 1H)、7.32-7.50(m, 7H)、7.54-7.59(m, 1H)、7.62(d, 2H)、7.74(d, 2H)。

【 0 3 7 5】

実施例123

5-(4-クロロフェニル)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-2-{[2'-(トリフルオロメチル)フェニル-3-イル]メチル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 6 9】



30

40

実施例122の製造方法と類似の方法により、実施例101Aからの化合物72mg(0.15mmol)を2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸43mg(0.23mmol)と反応させた。これにより、目的化合物49mg(理論値の58%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.31$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=542(M+H)^+$

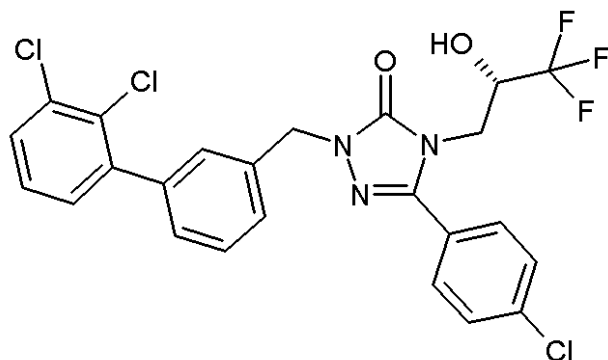
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.84$ (dd, 1H)、3.99(dd, 1H)、4.26-4.32(m, 1H)、4.99-5.12(m, 2H)、6.88(d, 1H)、7.22-7.29(m, 2H)、7.34-7.47(m, 3H)、7.57-7.64(m, 3H)、7.67-7.76(m, 3H)、7.83(d, 1H)。

【 0 3 7 6】

実施例124

50

5-(4-クロロフェニル)-2-[(2',3'-ジクロロビフェニル-3-イル)メチル]-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン
【化270】



10

実施例122の製造方法と類似の方法により、実施例102Aからの化合物94mg(0.20mmol)を2,3-ジクロロフェニルボロン酸56mg(0.23mmol)と反応させた。これにより、目的化合物48mg(理論値の45%)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.54$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=542$ 及び $544(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.84$ (dd, 1H)、 4.00 (dd, 1H)、 4.27 - 4.35 (m, 1H)、 5.02 - 5.12 (m, 2H)、 6.89 (d, 1H)、 7.34 - 7.42 (m, 4H)、 7.42 - 7.51 (m, 2H)、 7.60 - 7.64 (m, 2H)、 7.68 (dd, 1H)、 7.72 - 7.77 (m, 2H)。

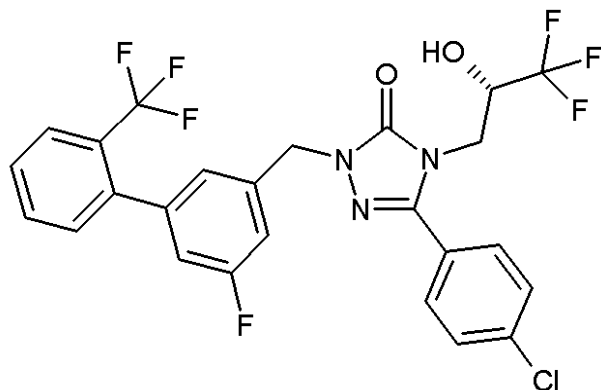
20

【0377】

実施例125

5-(4-クロロフェニル)-2-[[5-フルオロ-2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル]メチル]-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化271】



30

実施例122の製造方法と類似の方法により、実施例103Aからの化合物59mg(0.12mmol)を2-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸36mg(0.18mmol)と反応させた。これにより、目的化合物43mg(理論値の64%)を得た。

40

LC/MS[方法4]: $R_t=1.34$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=560(M+H)^+$

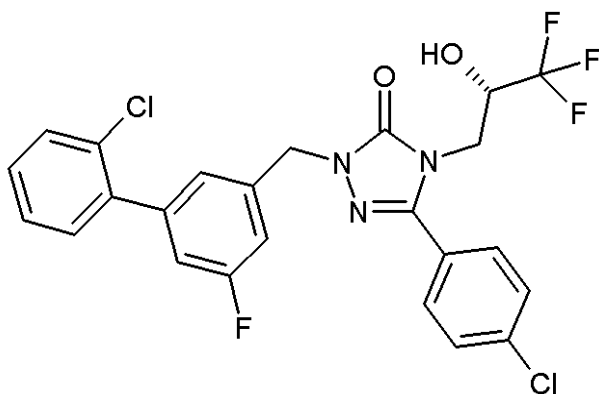
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.84$ (dd, 1H)、 3.99 (dd, 1H)、 4.26 - 4.33 (m, 1H)、 5.03 - 5.14 (m, 2H)、 6.89 (d, 1H)、 7.10 - 7.23 (m, 3H)、 7.43 (d, 1H)、 7.59 - 7.68 (m, 3H)、 7.70 - 7.77 (m, 3H)、 7.85 (d, 1H)。

【0378】

実施例126

2-[(2'-クロロ-5-フルオロビフェニル-3-イル)メチル]-5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 7 2】



10

実施例122の製造方法と類似の方法により、実施例103Aからの化合物59mg(0.12mmol)を2-クロロフェニルボロン酸28mg(0.18mmol)と反応させた。これにより、目的化合物34mg(理論値の54%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.34$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=526(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.84$ (dd, 1H)、4.00(dd, 1H)、4.26-4.34(m, 1H)、5.04-5.15(m, 2H)、6.90(d, 1H)、7.16-7.21(m, 1H)、7.22-7.28(m, 2H)、7.40-7.47(m, 3H)、7.55-7.65(m, 3H)、7.75(d, 2H)。

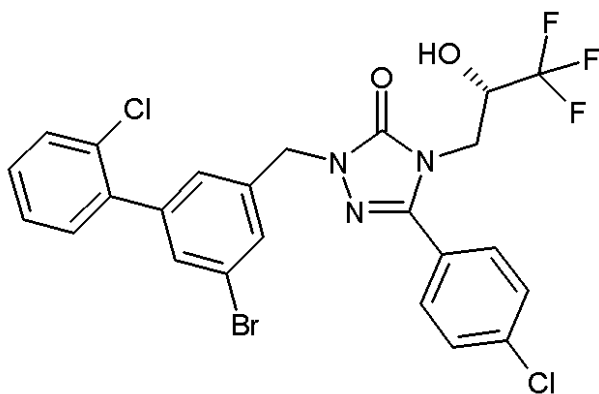
【0 3 7 9】

20

実施例127

2-[(5-ブロモ-2'-クロロビフェニル-3-イル)メチル]-5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 7 3】



30

実施例91の製造方法と類似の方法により、実施例5Aからの化合物109mg(0.36mmol)を実施例117Aからの化合物128mg(0.36mmol)と反応させた。これにより、目的化合物148mg(理論値の68%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.40$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=586$ 、588及び590($M+H$) $^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.83$ (dd, 1H)、3.97-4.03(m, 1H)、4.26-4.34(m, 1H)、5.03-5.13(m, 2H)、6.88(d, 1H)、7.40-7.47(m, 4H)、7.55-7.60(m, 3H)、7.61-7.65(m, 2H)、7.71-7.77(m, 2H)。

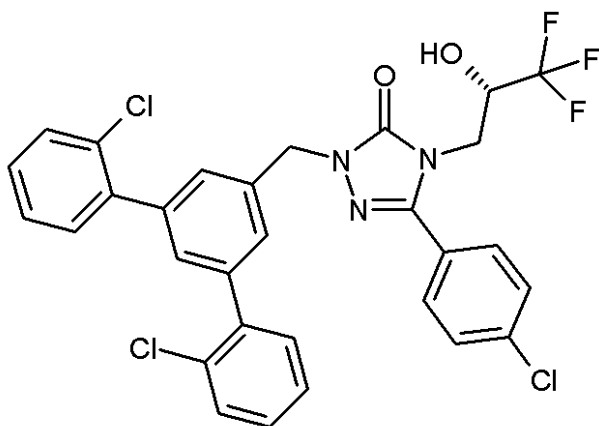
【0 3 8 0】

40

実施例128

5-(4-クロロフェニル)-2-[(2,2'-ジクロロ-1,1':3',1'-テルフェニル-5'-イル)メチル]-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 7 4】



10

実施例91の製造方法と類似の方法により、実施例5Aからの化合物105mg(0.34mmol)を実施例118Aからの化合物135mg(0.35mmol)と反応させた。これにより、目的化合物115mg(理論値の53%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.47$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=618$ 及び $620(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.83$ (dd、1H)、4.00(dd、1H)、4.26-4.32(m、1H)、5.08-5.20(m、2H)、6.86(d、1H)、7.39-7.52(m、9H)、7.55-7.65(m、4H)、7.74(d、2H)。

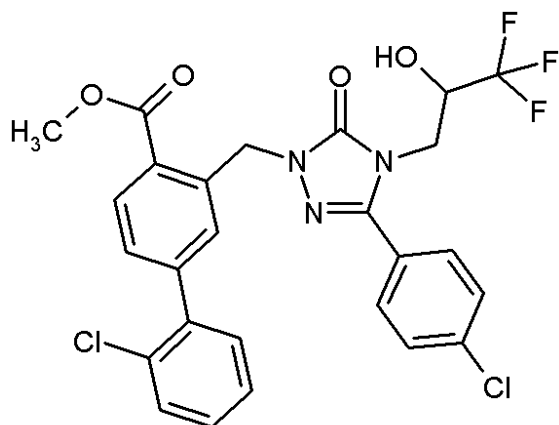
【0 3 8 1】

20

実施例129

メチル2'-クロロ-3-{[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}ビフェニル-4-カルボキシラート

【化 2 7 5】



30

実施例122の製造方法と類似の方法により、実施例104Aからの化合物265mg(0.50mmol)を2-クロロフェニルボロン酸194mg(0.74mmol)と反応させた。これにより、目的化合物54mg(理論値の19%)を98%純度で、167mg(理論値の49%)を83%純度で得た。

40

LC/MS[方法3]: $R_t=1.49$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=566$ 及び $568(M+H)^+$

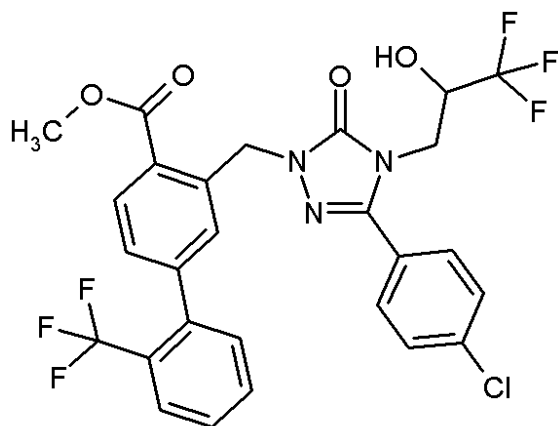
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.84$ (dd、1H)、3.90(s、3H)、3.99(dd、1H)、4.24-4.32(m、1H)、5.36-5.47(m、2H)、6.85(d、1H)、7.33(d、1H)、7.38-7.47(m、3H)、7.51-7.59(m、2H)、7.62(d、2H)、7.72(d、2H)、8.00(d、1H)。

【0 3 8 2】

実施例130

メチル3-{[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}-2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-カルボキシラート

【化 2 7 6】



10

実施例122の製造方法と類似の方法により、実施例104Aからの化合物265mg(0.50mmol)を2-(トリフルオロメチル)フェニル硼酸149mg(0.74mmol)と反応させた。これにより、目的化合物113mg(理論値の38%)を100%純度で、101mg(理論値の28%)を81%純度で得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.50$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=600(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.83$ (dd, 1H)、3.90(s, 3H)、3.97(dd, 1H)、4.19-4.30(m, 1H)、5.34-5.47(m, 2H)、6.83(d, 1H)、7.16(s, 1H)、7.37-7.45(m, 2H)、7.59-7.77(m, 6H)、7.83(d, 1H)、7.98(d, 1H)。

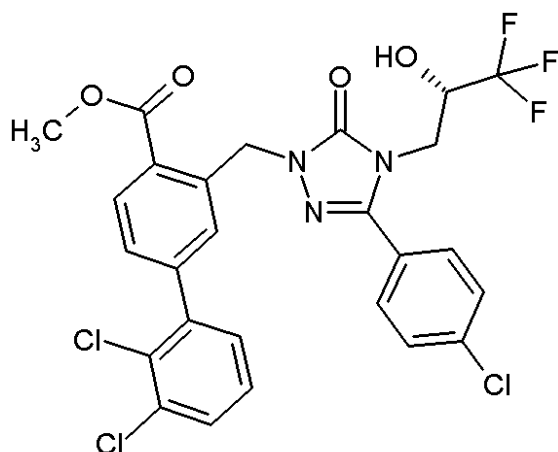
20

【0 3 8 3】

実施例131

メチル2',3'-ジクロロ-3-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)ビフェニル-4-カルボキシラート

【化 2 7 7】



30

実施例75の製造方法と類似の方法により、実施例105Aからの化合物455mg(0.85mmol)を2,3-ジクロロフェニル硼酸244mg(1.28mmol)と反応させた。これにより、目的化合物347mg(理論値の57%)を得た。

40

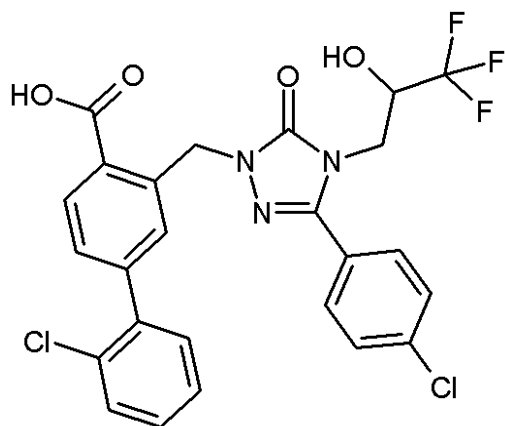
LC/MS[方法4]: $R_t=1.38$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=600$ 及び $602(M+H)^+$ 。

【0 3 8 4】

実施例132

2'-クロロ-3-{{3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ビフェニル-4-カルボン酸

【化 2 7 8】



10

実施例129からの化合物204mg(0.36mmol)をTHF 3mLに溶解させ、1N水酸化リチウム水溶液0.4mLを加えた。混合物を室温で20時間攪拌した。後処理として、溶媒を減圧下除去し、残渣を水約5mLに溶解させ、6N塩酸0.07mLを加えた。沈殿した固体を吸引濾過し乾燥させた。粗生成物の更なる精製をシリカゲルクロマトグラフィにより行った(移動相：まずシクロヘキサン/酢酸エチル1：3、続いて酢酸エチル、最後にジクロロメタン/メタノール1：1)。これにより、目的化合物97mg(理論値の47%)を得た。

LC/MS[方法4]： $R_t=1.20$ 分；MS[ESI陽イオンモード]： $m/z=552$ 及び $554(M+H)^+$

20

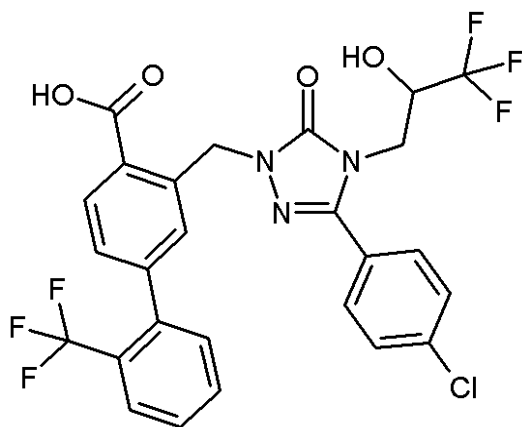
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6)： $\delta=3.80$ (dd, 1H)、3.99(dd, 1H)、4.33-4.43(m, 1H)、5.33-5.44(m, 1H)、5.49-5.58(m, 1H)、7.10(s, 1H)、7.28-7.43(m, 4H)、7.50-7.55(m, 1H)、7.60(d, 2H)、7.71(d, 2H)、7.74-7.83(m, 1H)。

【0 3 8 5】

実施例133

3-{[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]メチル}-2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-カルボン酸

【化 2 7 9】



30

40

実施例130からの化合物195mg(0.36mmol)をTHF 3mLに溶解させ、1N水酸化リチウム水溶液0.4mLを加えた。混合物を室温で20時間攪拌した。後処理として、溶媒を減圧下除去し、残渣を水約5mLに溶解させ、6N塩酸0.07mLを加えた。混合物を15分攪拌し、続いて沈殿した固体を吸引濾過し、高真空下乾燥させた。これにより、目的化合物146mg(理論値の73%)を得た。

LC/MS[方法3]： $R_t=1.38$ 分；MS[ESI陽イオンモード]： $m/z=586(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6)： $\delta=3.78$ (dd, 1H)、3.95(dd, 1H)、4.31-4.39(m, 1H)、5.25-5.34(m, 1H)、5.40-5.47(m, 1H)、7.02(s, 1H)、7.24(d, 1H)、7.37(d, 1H)、7.56-7.63(m, 2H)、7.66-7.83(m, 6H)。

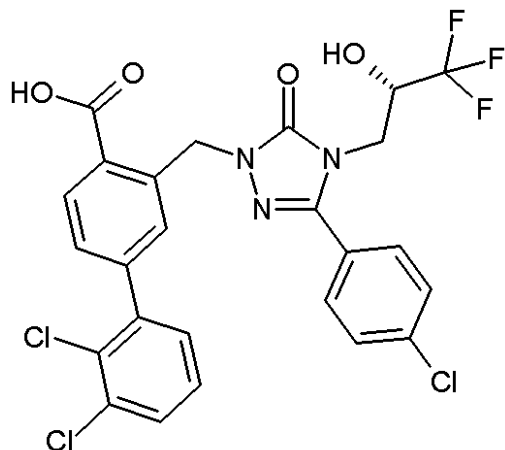
50

【0386】

実施例134

2',3'-ジクロロ-3-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)ビフェニル-4-カルボン酸

【化280】



10

実施例131からの化合物(84%純度)347mg(0.49mmol)を実施例132の製造と類似の方法により反応させた。これにより、目的化合物243mg(理論値の85%)を得た。

20

LC/MS[方法4]: $R_t=1.24$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=586$ 及び $588(M+H)^+$

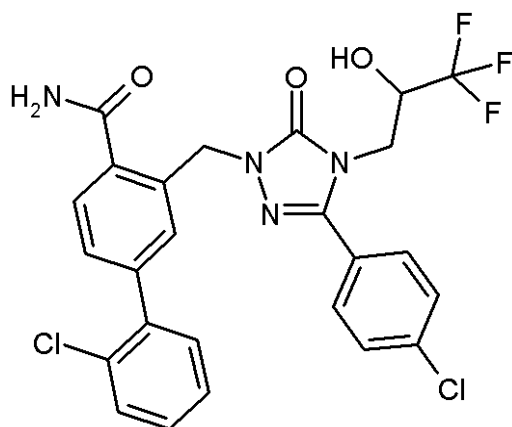
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.84$ (dd、1H)、 3.99 (dd、1H)、 4.23 - 4.31 (m、1H)、 5.40 - 5.51 (m、2H)、 6.88 (br.s、1H)、 7.24 (s、1H)、 7.33 - 7.37 (m、1H)、 7.45 (t、1H)、 7.50 (d、1H)、 7.62 (d、2H)、 7.69 (dd、1H)、 7.73 (d、2H)、 8.01 (d、1H)。

【0387】

実施例135

2'-クロロ-3-{{3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル}ビフェニル-4-カルボキサミド

【化281】



30

40

まず実施例132からの化合物43mg(0.08mmol)をDMF 1mLに加え、HOBt 14mg(0.10mmol)及びEDC 19mg(0.10mmol)を加えた。室温で10分攪拌した後、アンモニア溶液(35%水溶液)0.41mL(0.20mmol)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。続いて、減圧下、溶液から過剰のアンモニアを除去し、水約3mLを加え、混合物をそれぞれ5mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィにより精製した(移動相:シクロヘキサン/酢酸エチル1:3→1:5)。これにより、目的化合物19mg(理論値の42%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.14$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=551$ 及び $553(M+H)^+$

50

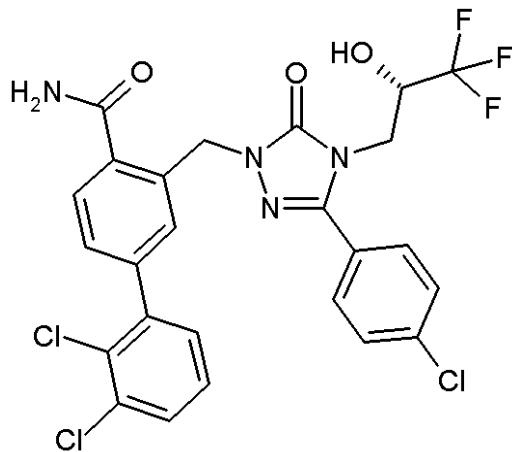
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) : δ =3.83(dd、1H)、3.98(dd、1H)、4.24-4.33(m、1H)、5.22-5.34(m、2H)、6.84(d、1H)、7.27(s、1H)、7.34-7.47(m、4H)、7.52-7.66(m、3H)、7.73(d、2H)、8.04(s、1H)。

【0388】

実施例136

2',3'-ジクロロ-3-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)ビフェニル-4-カルボキサミド

【化282】



まず、実施例134からの化合物45mg(0.07mmol)をDMF 1mLに加え、HOBt 13mg(0.09mmol)及びEDC 18mg(0.09mmol)を加えた。室温で10分攪拌した後、アンモニア溶液(35%水溶液) 80 μ l(1.44mmol)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。続いて減圧下、反応溶液から過剰のアンモニアを除去し、水約3mLを加え、混合物をそれぞれ5mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物20mg(理論値の46%)を得た。

LC/MS[方法3] : R_t =1.36分 ; MS[ESI陽イオンモード] : m/z =585及び587($M+H$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6) : δ =3.83(dd、1H)、3.98(dd、1H)、4.23-4.32(m、1H)、5.22-5.33(m、2H)、6.84(d、1H)、7.24(s、1H)、7.30-7.35(m、1H)、7.41-7.47(m、2H)、7.56-7.65(m、4H)、7.65-7.70(m、1H)、7.73(d、2H)、8.06(s、1H)。

【0389】

実施例137

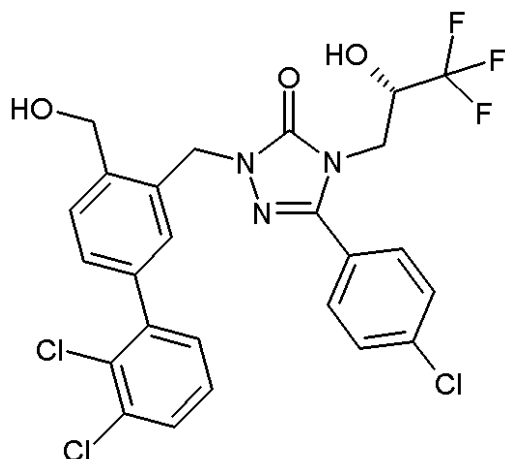
5-(4-クロロフェニル)-2-{[2',3'-ジクロロ-4-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-3-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

10

20

30

【化 2 8 3】



10

実施例134からの化合物230mg(0.39mmol)をTHF 5mLに溶解させ、溶液を0℃に冷却し、トリエチルアミン55μl(0.39mmol)及びビス(2-クロロエチル)エーテル56μl(0.43mmol)を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。続いて、懸濁液を0℃に冷却したフラスコにSeitz fritで濾過し、残渣をTHF約2mLで濯いだ。激しく攪拌しながら、この溶液を0℃に冷却した水素化ホウ素ナトリウム44mg(1.18mmol)の水溶液0.6mLに加えた。1時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液5mLを加え、混合物を室温に温めた。混合物を酢酸エチル15mLで抽出した。有機相をそれぞれ5mLの飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、混合物を濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物13mg(理論値の6%)を得た。

20

LC/MS[方法3]： R_t =1.44分；MS[ESI^{neg}]： m/z =572(M-H)⁻

¹H-NMR(400MHz、DMSO- d_6)： δ =3.82(dd, 1H)、3.98(dd, 1H)、4.23-4.30(m, 1H)、4.74(d, 2H)、5.05-5.15(m, 2H)、5.30(t, 1H)、6.86(d, 1H)、7.27(d, 1H)、7.33(dd, 1H)、7.38(dd, 1H)、7.43(t, 1H)、7.54(d, 1H)、7.61(d, 2H)、7.66(dd, 1H)、7.70-7.74(m, 2H)。

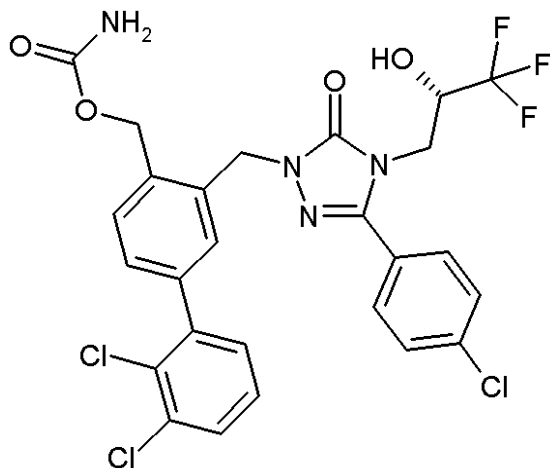
【0 3 9 0】

30

実施例138

[2',3'-ジクロロ-3-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)ピフェニル-4-イル]メチルカルバメート

【化 2 8 4】



40

実施例137からの化合物65mg(0.11mmol)をジクロロメタン3mLに溶解させ、混合物を0℃に冷却した。クロロスルホンイルイソシアネート14μl(0.16mmol)を加え、混合物を室温で1

50

8時間攪拌した。続いて水15mLを加え、混合物を60℃で更に18時間攪拌した。後処理として、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液3mLを加え、混合物をそれぞれ10mLの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物30mg(理論値の43%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.23$ 分; MS[ESI^{neg}]: $m/z=615$ 及び $617(M-H)^-$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.82$ (dd, 1H)、 3.98 (dd, 1H)、 4.26 - 4.33 (m, 1H)、 5.08 - 5.18 (m, 2H)、 5.23 (s, 2H)、 6.66 (br.s, 2H)、 6.86 (d, 1H)、 7.32 (d, 1H)、 7.34 (dd, 1H)、 7.39 - 7.51 (m, 3H)、 7.59 - 7.64 (m, 2H)、 7.67 (dd, 1H)、 7.73 (d, 2H)。

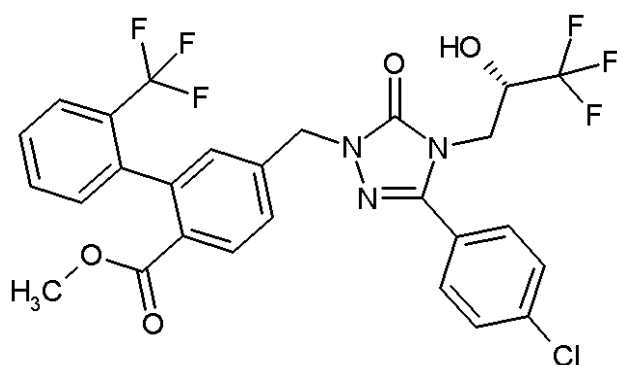
【0391】

10

実施例139

メチル5-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)-2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-カルボキシラート

【化285】



20

実施例5Aからの化合物179mg(0.58mmol)及び炭酸セシウム285mg(0.88mmol)をアセトニトリル5mLに懸濁させ、実施例108Aからの化合物340mg(0.58mmol)を加えた。混合物を還流下4時間攪拌した。続いて沈殿した固体を濾過し、濾液を減圧下約1.5mlの容量まで濃縮した。1N塩酸0.5mLを加えた後、混合物を直接クロマトグラフィによって精製した[方法19]。これにより、目的化合物231mg(理論値の65%)を得た。

30

LC/MS[方法4]: $R_t=1.26$ 分; MS[ESI^{陽イオンモード}]: $m/z=600(M+H)^+$

^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.52$ (s, 3H)、 3.84 (dd, 1H)、 3.99 (dd, 1H)、 4.25 - 4.32 (m, 1H)、 5.03 - 5.18 (m, 2H)、 6.88 (dd, 1H)、 7.21 - 7.29 (m, 2H)、 7.46 (d, 1H)、 7.55 - 7.69 (m, 4H)、 7.70 - 7.75 (m, 2H)、 7.77 (d, 1H)、 7.97 (d, 1H)。

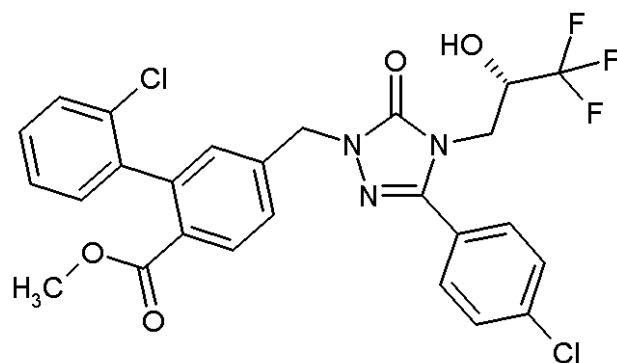
【0392】

実施例140

メチル2'-クロロ-5-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)ビフェニル-2-カルボキシラート

【化286】

40



50

実施例139の製造方法と類似の方法により、実施例5Aからの化合物208mg(0.68mmol)を実施例109Aからの化合物230mg(0.68mmol)と反応させた。これにより、目的化合物231mg(理論値の59%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.26$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=566$ 及び $568(M+H)^+$

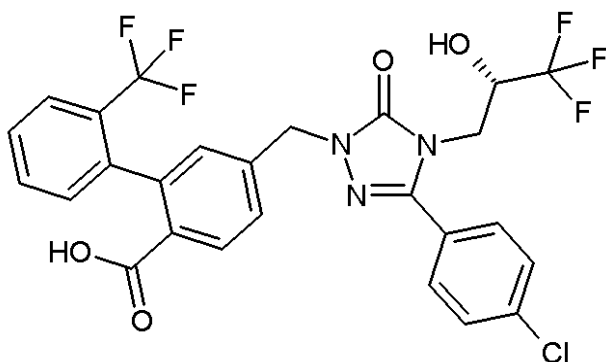
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.58$ (s、3H)、3.84(dd、1H)、4.02(dd、1H)、4.26-4.33(m、1H)、5.07-5.18(m、2H)、6.88(d、1H)、7.25-7.31(m、2H)、7.36-7.52(m、4H)、7.62(d、2H)、7.74(d、2H)、7.93(d、1H)。

【0393】

実施例141

5-(3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)-2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-カルボン酸

【化287】



実施例139からの化合物215mg(0.36mmol)をTHF 3mL及びメタノール3mLに溶解させ、2N水酸化ナトリウム水溶液0.36mLを加えた。混合物を80℃で16時間攪拌した。後処理として、混合物を水10mLで希釈し、それぞれ10mLの酢酸エチルで2回抽出した。水相を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチル10mLでもう1回抽出した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残渣を高真空中乾燥させた。これにより、目的化合物222mg(定量的)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.29$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=586(M+H)^+$

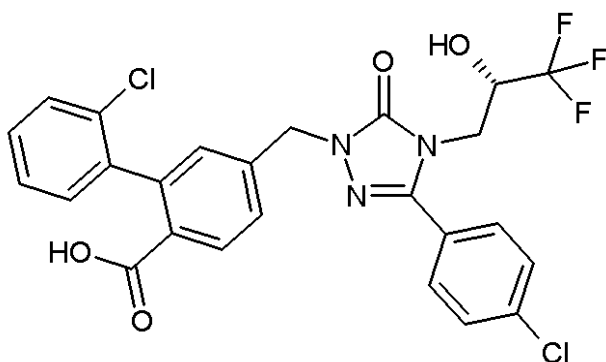
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.84$ (dd、1H)、3.98(dd、1H)、4.24-4.31(m、1H)、5.02-5.16(m、2H)、6.88(dd、1H)、7.19(br.s、1H)、7.26(d、1H)、7.43(d、1H)、7.56(t、1H)、7.59-7.67(m、3H)、7.69-7.77(m、3H)、7.96(d、1H)、12.59(br.s、1H)。

【0394】

実施例142

2'-クロロ-5-(3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)ビフェニル-2-カルボン酸

【化288】



実施例141の製造方法と類似の方法により、実施例140からの化合物218mg(0.39mmol)を2

N水酸化ナトリウム水溶液と反応させた。これにより、目的化合物220mg(定量的)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.26$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=552$ 及び $554(M+H)^+$

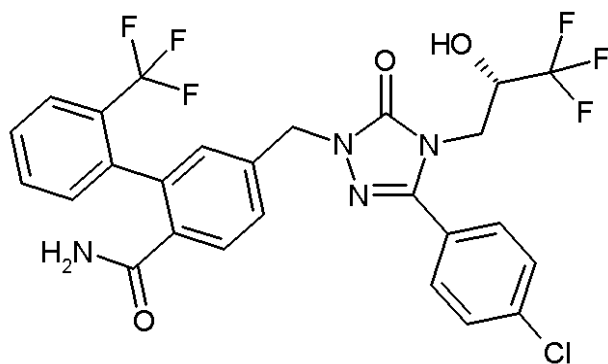
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.84$ (dd, 1H)、4.00(dd, 1H)、4.24-4.35(m, 1H)、5.05-5.16(m, 2H)、6.89(d, 1H)、7.24(s, 1H)、7.25-7.30(m, 1H)、7.34-7.39(m, 2H)、7.42(d, 1H)、7.45-7.50(m, 1H)、7.59-7.65(m, 2H)、7.72-7.77(m, 2H)、7.92(d, 1H)、12.64(br.s, 1H)。

【0395】

実施例143

5-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)-2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-カルボキサミド

【化289】



まず実施例141からの化合物208mg(0.36mmol)をDMF 5mLに加え、HOBt 62mg(0.46mmol)及びEDC 88mg(0.46mmol)を加えた。室温で10分攪拌した後、アンモニア溶液(33%水溶液)1.0mL(16mmol)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。続いて減圧下、反応溶液から過剰のアンモニアを除去し、水約3mLを加え、混合物をそれぞれ5mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィにより精製した[方法19]。これにより、目的化合物85mg(理論値の39%)を得た。

LC/MS[方法2]: $R_t=2.29$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=585(M+H)^+$

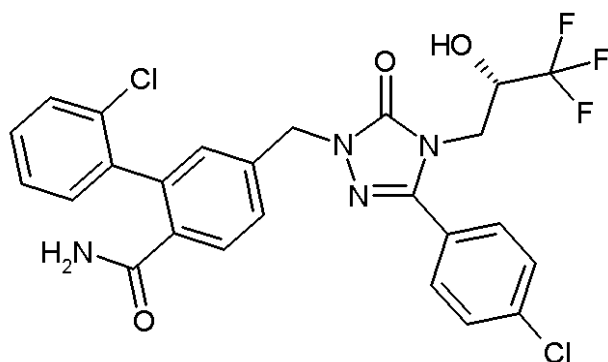
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.83$ (dd, 1H)、3.99(dd, 1H)、4.24-4.31(m, 1H)、4.98-5.12(m, 2H)、6.87(d, 1H)、7.08-7.18(m, 2H)、7.29(d, 1H)、7.37(d, 1H)、7.50-7.65(m, 6H)、7.67-7.76(m, 3H)。

【0396】

実施例144

2'-クロロ-5-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)ビフェニル-2-カルボキサミド

【化290】



実施例143の製造方法と類似の方法により、実施例142からの化合物210mg(0.38mmol)を

アンモニア溶液と反応させた。これにより、目的化合物122mg(理論値の54%)を得た。

LC/MS[方法4]: $R_t=1.06$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=551$ 及び $553(M+H)^+$

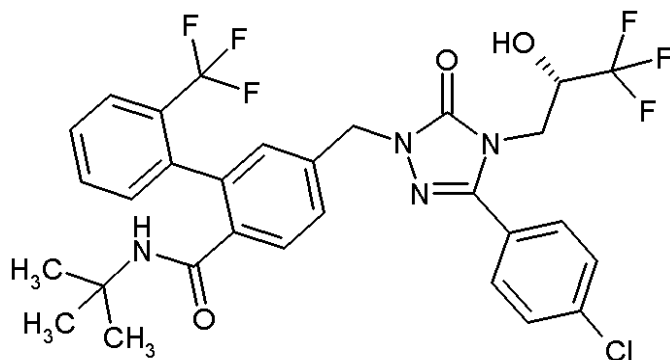
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=3.84$ (dd, 1H)、4.00(dd, 1H)、4.24-4.35(m, 1H)、5.01-5.12(m, 2H)、6.88(d, 1H)、7.17(s, 1H)、7.23(d, 1H)、7.26-7.31(m, 1H)、7.31-7.39(m, 3H)、7.44-7.49(m, 1H)、7.52-7.59(m, 2H)、7.62(d, 2H)、7.74(d, 2H)。

【0397】

実施例145

N-tert-ブチル5-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)-2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-カルボキサミド

【化291】



まず実施例141からの化合物30mg(0.05mmol)をDMF 0.75mLに加え、HOBt 9mg(0.074mmol)及びEDC 13mg(0.07mmol)を加えた。室温で10分攪拌後、2-メチルプロパン-2-アミン6 μ l(0.06mmol)を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。続いて1N塩酸50 μ lを加え、混合物を直接クロマトグラフィによって精製した[方法19]。これにより、目的化合物8.2mg(理論値の24%)を得た。

LC/MS[方法2]: $R_t=2.70$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=641(M+H)^+$

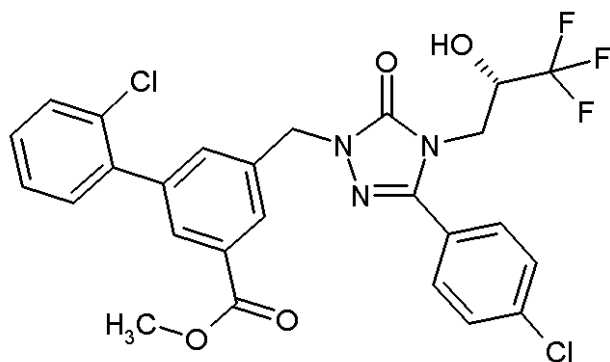
^1H -NMR(400MHz、DMSO- d_6): $\delta=1.08$ (s, 9H)、3.84(dd, 1H)、3.99(dd, 1H)、4.24-4.35(m, 1H)、4.99-5.11(m, 2H)、6.88(d, 1H)、7.17(d, 1H)、7.25(s, 1H)、7.38(t, 2H)、7.48(d, 1H)、7.54-7.67(m, 4H)、7.71(d, 2H)、7.78(d, 1H)。

【0398】

実施例146

メチル2'-(4-クロロ)-5-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)ビフェニル-3-カルボキシラート

【化292】



実施例139の製造方法と類似の方法により、実施例5Aからの化合物248mg(0.81mmol)を実施例112Aからの化合物274mg(0.81mmol)を得た。これにより、目的化合物271mg(理論値の59%)を得た。

LC/MS[方法3]: $R_t=1.48$ 分; MS[ESI陽イオンモード]: $m/z=566$ 及び $568(M+H)^+$

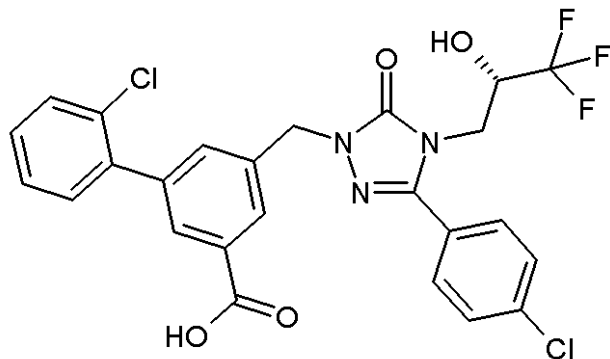
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 DMSO-d_6) : δ =3.84(dd、1H)、3.87(s、3H)、4.01(dd、1H)、4.23-4.33(m、1H)、5.10-5.21(m、2H)、6.87(s、1H)、7.42-7.48(m、3H)、7.58-7.65(m、3H)、7.68-7.76(m、3H)、7.93(s、1H)、7.99(s、1H)。

【0399】

実施例147

2'-クロロ-5-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)ビフェニル-3-カルボン酸

【化293】



10

実施例141の製造方法と類似の方法により、実施例146からの化合物244mg(0.43mmol)を20 N水酸化ナトリウム水溶液と反応させた。これにより、目的化合物242mg(理論値の100%)を得た。

LC/MS[方法3] : R_t =1.33分 ; MS[ESI陽イオンモード] : m/z =552及び554($M+H$)⁺

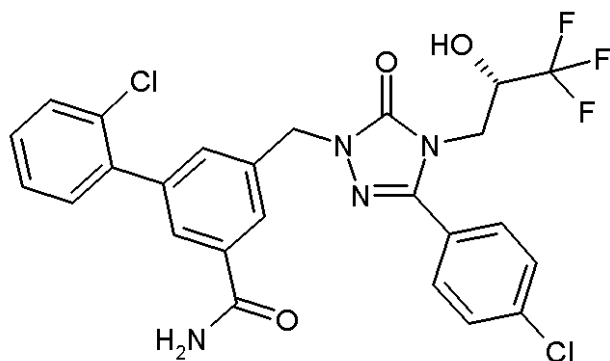
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 DMSO-d_6) : δ =3.83(dd、1H)、3.98-4.04(m、1H)、4.29-4.35(m、1H)、5.04-5.14(m、2H)、7.36-7.48(m、5H)、7.57(d、1H)、7.61(d、2H)、7.74(d、2H)、7.87(br.s、1H)。

【0400】

実施例148

2'-クロロ-5-({3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}メチル)ビフェニル-3-カルボキサミド

【化294】



40

実施例143の製造方法と類似の方法により、実施例147からの化合物55mg(0.10mmol)をアンモニア溶液と反応させた。これにより、目的化合物25mg(理論値の43%)を得た。

LC/MS[方法4] : R_t =1.12分 ; MS[ESI陽イオンモード] : m/z =551及び553($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、 DMSO-d_6) : δ =3.83(dd、1H)、3.96-4.03(m、1H)、4.26-4.33(m、1H)、5.05-5.16(m、2H)、6.52(s、1H)、6.89(d、1H)、7.41-7.49(m、4H)、7.55-7.65(m、3H)、7.74(d、2H)、7.88(d、2H)、8.06(s、1H)。

【0401】

B. 薬理活性の評価

50

本発明の化合物の薬理作用は、以下のアッセイによって示すことができる：

略語：

EDTA エチレンジアミン四酢酸
 DMEM ダルベッコ変法イーグル培地
 FCS ウシ胎児血清
 HEPES 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸
 SmGM 平滑筋細胞増殖培地
 トリス-HCl 2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール塩酸塩

【0402】

B-1. バソプレシン受容体活性を決定するための細胞内インビトロアッセイ

10

ヒト及びラットのV1a及びV2バソプレシン受容体のアゴニスト及びアンタゴニストの同定及びまた本発明の化合物の活性の定量を、組換え細胞株を用いて行う。これらの細胞は、元々、ハムスター卵巣上皮細胞(チャイニーズハムスター卵巣、CHO K1、ATCC：アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関、Manassas, VA 20108, USA)に由来する。試験細胞株は、カルシウム感受性発光タンパク質エクオリンの修飾形態を構成的に発現し、これは、補因子セレンテラジンで再構成後、遊離カルシウム濃度が増加すると発光する[Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T, Nature 358, 325-327(1992)]。加えて、細胞に、ヒト又はラットのV1a又はV2受容体を安定的に形質移入する。Gs-カップリングV2受容体の場合には、細胞に、乱交雑G_{α16}タンパク質をコードする更なる遺伝子を、独立して又は融合遺伝子として安定的に形質移入する[Amatruda TT, Steele DA, Slepak VZ, Simon MI, Proceedings in the National Academy of Science USA 88, 5587-5591(1991)]。得られたバソプレシン受容体試験細胞は細胞内カルシウムイオンを放出することにより組換え発現バソプレシン受容体の刺激に反応し、それは適切な照度計を用いて生じるエクオリン蛍光により定量できる[Milligan G, Marshall F, Rees S, Trends in Pharmacological Sciences 17, 235-237(1996)]。

20

【0403】

試験手順：

アッセイの前日、384ウェルマイクロタイタープレートに細胞を培地に播種し(DMEM、10% FCS、2mMグルタミン、10mM HEPES)、インキュベータに入れた(96%湿度、5% v/v CO₂、37℃)。アッセイの日、培地を、追加的に補因子セレンテラジン(50 μM)を含有するタイロッド溶液(140mM NaCl、5mM KCl、1mM MgCl₂、2mM CaCl₂、20mMグルコース、20mM HEPES)で置換し、マイクロタイタープレートを、更に3-4時間インキュベートした。種々の濃度の試験物質を10ないし20分加えておき、アゴニスト[Arg8]-バソプレシンを加え、生じた光シグナルを直ちに照度計で測定した。IC₅₀値を、GraphPad PRISMコンピュータプログラムを用いて計算した(Version 3.02)。

30

以下の表は、ヒトV1a又はV2受容体を形質移入させた細胞株についての本発明の化合物の代表的なIC₅₀値である：

【0404】

表

【表 3 - 1】

実施例番号	IC ₅₀ hV1a [μ M]	IC ₅₀ hV2 [μ M]
9	0.060	0.023
17	0.12	0.032
20	0.046	0.15
26	0.023	0.028
32	0.0086	0.0020
42	0.0040	0.011
49	0.019	0.0015
50	0.034	0.0014
54	0.0068	0.0085
60	0.050	0.012
68	0.012	0.0083
71	0.0042	0.013
74	0.26	0.040
76	0.017	0.023
78	0.029	0.023

10

20

30

40

【表 3 - 2】

83	0.23	0.067
84	9.2	1.1
85	9.3	1.7
87	0.26	0.012
90	0.088	0.40
93	0.089	0.10
96	0.12	0.0084
101	0.027	0.0044
110	0.0065	0.0033
111	0.031	0.0077
112	0.82	0.11
117	0.039	0.045
122	0.57	0.027
132	1.7	0.0046
135	0.49	0.0058

【0405】

B-2. バソプレシンV1a受容体アンタゴニストの線維化促進遺伝子の制御作用の検出のための、細胞によるインビトロアッセイ

ラット心臓組織から単離された、心筋細胞型として記述されるH9C2細胞株(アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関ATCC No. CRL-1446)は、バソプレシンV1A受容体AVPR1Aを高コピー数で内因的に発現し、一方、AVPR2発現は検出できない。受容体アンタゴニストによる、AVPR1A受容体-依存性遺伝子発現制御の阻害のための細胞アッセイについて、手順は以下の通りである：

【0406】

H9C2細胞を、100000細胞/ウェルの細胞密度で、2% FCS及び1%ペニシリン/ストレプト

10

20

30

40

50

マイシン溶液(Invitrogen、Cat. No. 10378-016)を含むOpti-MEM培地1.0mL(Invitrogen Corp.、Carlsbad CA、USACat. No. 11058-021)に、細胞培養用12-ウエルマイクロタイタープレートに播種し、細胞インキュベータに入れる(96%湿度、5%v/v二酸化炭素、37°C)。24時間後、3つのウエルのセット(3連)に、媒体溶液(ネガティブコントロール)、バソプレシン溶液([Arg8]-バソプレシンアセテート、Sigma、Cat. No. V9879)又は試験物質(媒体：20%容積エタノール含有水に溶解)及びバソプレシン溶液を入れる。細胞培養においては、最終バソプレシン濃度は0.05 μ Mである。試験物質の溶液を少量細胞培養に加え、細胞アッセイにおけるエタノールの終濃度が0.1%を超えないようにする。6時間インキュベーション後、吸引により培養上清を除去し、接着細胞をRLT緩衝液250 μ l(Qiagen、Ratingen、Cat. No. 79216)で溶解させ、RNeasyキット(Qiagen、Cat. No. 74104)を用いてRNAをこの溶解液から単離する。その後DNA加水分解酵素による分解(Invitrogen、Cat. No. 18068-015)、cDNA合成(Promega、ImProm-II Reverse Transcription System、Cat. No. A3800)及びRTPCR(pPCR MasterMix RT-QP2X-03-075 Eurogentec、Seraing、Belgiumより入手)を行う。すべての手順は、試験試薬製造業者の実施プロトコルに従って行う。RTPCRのプライマーセットは、6-FAM TAMRA-標識プローブを利用するPrimer3Plusプログラムを用いてmRNA遺伝子配列(NCBI Genbank Entrez Nucleotide Data Base)に基づいて選択する。種々のアッセイバッチにおける細胞内の相対的mRNAを決定するためのRTPCRを、96-ウエル又は384-ウエルマイクロタイタープレート形式においてアプライドバイオシステムズABI Prism 7700 Sequence Detectorを用いて、装置の操作説明書に従い行う。相対的遺伝子発現は、リボソームタンパク質L-32遺伝子発現レベル(Genbank Acc. No. NM_013226)及びCt=35であるCt閾値を参照して、デルタ-デルタCt値[アプライドバイオシステムズ、User Bulletin No. 2 ABI Prism 7700 SDS December 11、1997(updated 10/2001)]で示す。

【0407】

B-3. 心血管効果を検出するためのインビボアッセイ：麻酔ラットにおける血圧測定(バソプレシン「負荷」モデル)

ケタミン/キシラジン/ペントバルビタール注射麻酔下、雄のSprague-Dawleyラット(250-350g体重)の頸動脈及び大腿静脈にヘパリン含有(500 IU/ml)等張塩化ナトリウム溶液を満たしたポリエチレンチューブ(PE-50; Intramedic(登録商標))を導入し、連結させる。1つの静脈アクセスを介して、シリンジを用いてArg-バソプレシンを注入する；第2の静脈アクセスを介して試験物質を注入する。収縮期血圧の測定のため、血圧カテーテル(Millar SPR-320 2F)を頸静脈に連結する。動脈性カテーテルを、適切な記録用ソフトウェアを有し、そのシグナルを記録用コンピュータに送る圧力変換器に接続する。典型的な試験としては、実験動物に、等張塩化ナトリウム溶液中の一定用量のArg-バソプレシン(30ng/kg)を10-15分間隔で、3-4連続ボラス投与し、血圧が再度最初のレベルに戻ると、適切な溶媒中の試験物質をボラス投与し、続いて点滴する。この後、一定の間隔で(10-15分)、開始時と同じ用量でArg-バソプレシンを再度投与する。血圧の値に基づいて、試験物質がArg-バソプレシンの高血圧効果を相殺する範囲を決定する。コントロール動物には、試験物質の代わりに、溶媒のみを投与する。

静脈内投与後、本発明の化合物は、溶媒コントロールと比較してArg-バソプレシン誘発血圧上昇の阻害をもたらす。

【0408】

B-4. 心血管効果検出のためのインビボアッセイ：代謝ケージ中の覚醒マウスにおける利尿研究

Wistarラット(220-450g体重)を餌(Altromin)及び水を自由に摂取させて飼育する。試験中、動物は、この体重の種類のラットに適切な代謝ケージ(Tecniplast Deutschland GmbH、D-82383 Hohenpeissenberg)に入れて、それぞれ4ないし8時間自由に水を飲ませて飼育する。実験開始時に、動物に、適切な溶媒中1ないし3ml/kg体重の容量試験物質を胃管栄養法により胃に投与する。コントロール動物には溶媒のみを投与する。コントロール群及び試験物質試験を同じ日に並行して行う。コントロール群及び物質投与群は、それぞれ4ないし8動物から成る。試験中、動物から排泄される尿を、ケージの底のレシーバに継続

的に集める。単位時間あたりの尿の容量を各動物について別々に測定し、尿中排泄されるナトリウム及びカリウムイオン濃度を炎光光度法による標準的な方法で測定する。十分な容量の尿を得るため、動物に、実験開始時に一定用量の水を胃管栄養法で投与する(典型的には10mL/キログラム体重)。試験開始前及び試験終了時に個々の動物の体重を測定する。

経口投与後、溶媒コントロール投与群と比較して、本発明の化合物は、水の排泄の増加に基づく尿排泄(自由水利尿)の増加をもたらす。

【0409】

B-5. 心血管効果を検出するためのインビボアッセイ：麻酔した犬における血流力学研究

10

20ないし30kgの体重の雄及び雌の雑種犬(Mongrels、Marshall BioResources、USA)を、外科介入及び血流力学及び機能調査末端のためにペントバルビタール(30mg/kg iv、Narcoren(登録商標)、Merial、Germany)で麻酔する。アルクロニウムクロライド(Alloferin(登録商標)、ICN Pharmaceuticals、Germany、3mg/動物 iv)は追加的な骨格筋弛緩剤として役立つ。犬に挿管し、約5-6L/分で、酸素/大気混合物(40/60%)を通気する。通気をDraeger(Sulla 808)からの通気管を用いて行い、二酸化炭素分析器(Engstroem)を用いてモニターする。麻酔をペントバルビタール(50 µg/kg/分)の継続的な点滴により維持する；フェンタニルを鎮痛剤(10 µg/kg/h)として用いる。ペントバルビタールの代案の1つはイソフルラン(1-2%容量)である。

【0410】

20

準備的な介入として、犬に心臓ペースメーカーをつける。最初の薬物試験(すなわち、試験開始日)の21日前、Biotronik(Logos(登録商標))の心臓ペースメーカーを皮下の皮膚ポケットに埋め込み、これを照明と共に外部頸動脈から右心室にかけて進む、ペースメーカー電極を介して心臓と接続する。

ペースメーカを埋め込むと同時に、大腿動脈におけるシースイントロデューサ(Avanti+(登録商標)；Cordis)を介する7F生検鉗子(Cordis)の逆行を通して、そして大動脈弁の非侵襲的通過後、心エコー検査及び照明によりモニターすると僧帽弁に明確な損傷がある。その後、全てのアクセスを取り除き、犬を麻酔から自然に覚醒させる。更に7日後(すなわち、最初の薬物試験の14日前)、上述のペースメーカを作動させ、心臓を220回/分の頻度で刺激する。

30

【0411】

実際の薬物試験はを、以下の装置を用いてペースメーカによる刺激開始後14日目及び28日に行う：

膀胱負荷軽減と尿の流れを測定するための膀胱カテーテルの導入

ECG測定のための四肢へのECG誘導の装着

塩化ナトリウム溶液で満たされたフルードメディック(Fluidmedic)PE 300チューブの大腿動脈への導入。このチューブは、全身の血圧を測定するために圧センサー(Braun Melsungen、Melsungen、Germany)に接続する

心臓血行動態の測定のための、左心房又は頸動脈に確保した開口部を通じての、ミラーチップ(Millar Tip)カテーテル(350 PC型、Millar Instruments、Houston、USA)の導入

40

心臓拍出、酸素飽和度、肺動脈圧及び中心静脈圧の測定のための、頸動脈を介しての肺動脈へのスワンガンツ(Swan-Ganz)カテーテル(CCOmbo 7.5F、Edwards、Irvine、USA)の導入

ペントバルビタール注入、液体交換、血液サンプリング(物質の血漿レベル又は他の臨床血液値の決定)のための橈側皮静脈への静脈カテーテルの固定

フェンタニル注入及び物質の投与のための伏在静脈への静脈カテーテルの固定

最大4mU/kg/分用量まで増加させながらバソプレシン(Sigma)注入。続いて、この用量で薬理物質を試験する。

【0412】

初期シグナルを必要であれば増幅し(Gould amplifier、Gould Instrument Systems、Va

50

lley View、USA or Edwards-Vigilance-Monitor、Edwards、Irvine、USA)、続いて、評価のためにポネマーシステム(Ponemah system)に送る(DataSciences Inc、Minneapolis、USA)。シグナルを試験期間を通じて連続的に記録し、さらに該ソフトウェアでデジタル処理をし、30秒間の平均とする。

【0413】

C. 医薬組成物の具体例

本発明の化合物を、以下の方法で医薬製剤に加工しうる：

【0414】

錠剤：

組成物：

本発明の化合物100mg、乳糖(一水和物)50mg、トウモロコシデンプン(天然)50mg、ポリビニルピロリドン(PVP 25)(BASF、Ludwigshafen、Germanyより入手)10mg及びステアリン酸マグネシウム2mg。

錠剤の重量212mg、直径8mm、湾曲部分の半径12mm。

製造：

本発明の化合物、乳糖及びデンプンの混合物を5%PVP水溶液(m/m)と造粒する。顆粒剤を乾燥させ、続いてステアリン酸マグネシウムと5分間混合する。この混合物を、通常の打錠機で打錠する(錠剤の形態は上述を参照)。圧縮のための指針となる圧縮力は15kNである。

【0415】

経口投与できる懸濁液：

組成物：

本発明の化合物1000mg、エタノール(96%)1000mg、ロジゲル(Rhodigel(登録商標))(FMC、Pennsylvania、USAのキサントガム)400mg及び水99g。

10mLの経口懸濁液が本発明の化合物100mgの1回量に対応する。

製造：

ロジゲルをエタノールに懸濁させ、本発明の化合物を懸濁液に加える。攪拌しながら水を加える。ロジゲルの膨潤が完了するまで約6時間攪拌する。

【0416】

経口投与できる溶液：

組成物：

本発明の化合物500mg、ポリソルベート2.5g及びポリエチレングリコール400 97g。20gの経口溶液が本発明の化合物100mgの1回量に対応する。

製造：

本発明の化合物をポリエチレングリコール及びポリソルベートの混合物に攪拌しながら加える。本発明の化合物が完全に溶解するまで攪拌を行う。

【0417】

静注溶液：

本発明の化合物を生理学的に許容される溶媒(例えば、等張生理食塩水、5%グルコース溶液及び/又は30%PEG400溶液)に飽和未満の濃度で溶解させる。溶液を濾過により滅菌し、無菌の、発熱物質なしのコンテナへの充填に使用する。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 413/06	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/06	C S P
C 0 7 D 417/06	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/4196	(2006.01)	C 0 7 D 417/06	
A 6 1 K 31/4245	(2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/421	(2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/421	
A 6 1 K 31/433	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 7/10	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/10	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
		A 6 1 K 45/00	

(74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博

(74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和

(74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文

(72)発明者 シャンタル・フルストナー
ドイツ 4 5 4 7 8 ミュールハイム／ルール、アルノルトシュトラッセ 3 3 番

(72)発明者 イェルク・ケルデニツヒ
ドイツ 4 2 1 1 3 ヴッパートール、ダマシュケヴェーク 4 9 番

(72)発明者 マルティナ・デルベック
ドイツ 4 2 5 7 9 ハイリゲンハウス、ミューラーヴェーク 1 0 番

(72)発明者 ペーター・コルクホーフ
ドイツ 4 2 1 1 3 ヴッパートール、ファルケンベルク 1 2 1 番

(72)発明者 アクセル・クレッチュマー
ドイツ 4 2 1 1 3 ヴッパートール、アム・アッカー 2 3 番

(72)発明者 インゴ・プルシュケル

- ドイツ44879ボーfum、クランペンホーフ4番
(72)発明者 エリザベート・ポーク
ドイツ42109ヴッパータール、イム・レームブルフ24番
(72)発明者 カルステン・シュメック
ドイツ45472ミュールハイム／ルール、カールーフリードリッヒゲルデラーシュトラッセ
24番
(72)発明者 フーベルト・トリューベル
ドイツ42281ヴッパータール、ランテ23番

審査官 清水 紀子

- (56)参考文献 中国特許出願公開第1544418 (CN, A)
国際公開第93/017681 (WO, A1)
特表2009-537581 (JP, A)
CHANG L L, TRIAZOLINONES AS NONPEPTIDE ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS. 1.SYNTHESIS AND EVALUATION 以下備考, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 米国, 1993年, V36 N17, P2558-2568, OF POTENT 2,4,5-TRISUBSTITUTED TRIAZOLINONES
DOBOSZ, M. et al., Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, 2002年, Vol.59, No.4, p.281-90
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 249/12
C07D 401/00-421/14
A61K 31/4196-31/506
A61P 1/00-43/00
A61K 45/00
CAplus/REGISTRY (STN)