

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6001771号
(P6001771)

(45) 発行日 平成28年10月5日 (2016. 10. 5)

(24) 登録日 平成28年9月9日 (2016. 9. 9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 249/12	(2006. 01)	C O 7 D 249/12	5 O 6
C O 7 D 401/04	(2006. 01)	C O 7 D 401/04	C S P
C O 7 D 403/10	(2006. 01)	C O 7 D 403/10	
C O 7 D 403/12	(2006. 01)	C O 7 D 403/12	
C O 7 D 405/12	(2006. 01)	C O 7 D 405/12	

請求項の数 25 (全 263 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-516720 (P2015-516720)
(86) (22) 出願日	平成25年6月10日 (2013. 6. 10)
(65) 公表番号	特表2015-523353 (P2015-523353A)
(43) 公表日	平成27年8月13日 (2015. 8. 13)
(86) 国際出願番号	PCT/IB2013/054752
(87) 国際公開番号	W02013/186692
(87) 国際公開日	平成25年12月19日 (2013. 12. 19)
審査請求日	平成26年12月12日 (2014. 12. 12)
(31) 優先権主張番号	1733/MUM/2012
(32) 優先日	平成24年6月15日 (2012. 6. 15)
(33) 優先権主張国	インド (IN)
(31) 優先権主張番号	61/668, 146
(32) 優先日	平成24年7月5日 (2012. 7. 5)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	507119755
	グレンマーク・ファーマシューティカルズ・エスエー
	スイス・2300・ラ・ショー・ドゥーフ・オン・シュマン・ドゥ・ラ・コンベタ・5
(74) 代理人	100108453
	弁理士 村山 靖彦
(74) 代理人	100064908
	弁理士 志賀 正武
(74) 代理人	100089037
	弁理士 渡邊 隆
(74) 代理人	100110364
	弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

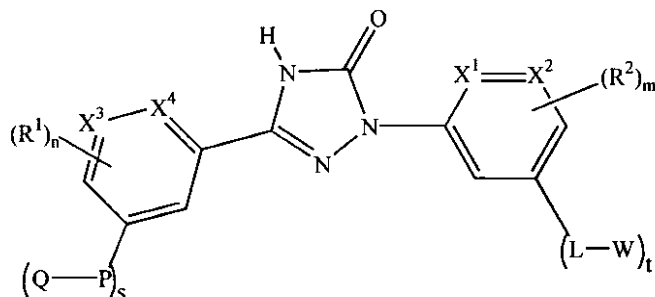
(54) 【発明の名称】 m P G E S - 1 阻害剤としてのトリアゾロン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I) の化合物

【化 1】



(II)

またはその薬剂的に許容できる塩であって、
式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 はそれぞれ独立して CH および N から選択され；

L の各箇所は独立して $-CH_2NHC(O)-$ および $-CH_2NHS(O)_2-$ から選択

され；

Pの各箇所は独立して $-CH_2NHC(O)-$ および $-CH_2NHS(O)_2-$ から選択され；

Qの各箇所は独立して C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、カルボキシル C_{1-8} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、3～15員ヘテロシクリル、および5～14員ヘテロアリールから選択され；

Wの各箇所は独立してイソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル
およびシクロプロピルから選択され；

10

R^1 の各箇所は独立してハロゲン、シアノ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5員ヘテロシクリル C_{1-8} アルキル、5員ヘテロアリール、5員ヘテロアリール C_{1-8} アルキル、および $-C\equiv CR$ から選択され；

R^2 の各箇所は独立してハロゲン、シアノ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5員ヘテロアリール、 $-C(O)NHR$ 、 $-NHC(O)R$ 、 $-S(O)_2NHR$ および $-C\equiv CR$ から選択され；

Rの各箇所は独立して C_{1-8} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、および C_{6-14} アリールから選択され；

20

「m」は0以上3以下の範囲の整数であり；

「n」は0以上3以下の範囲の整数であり；

「s」は0以上1以下の範囲の整数であり；

「t」は0以上1以下の範囲の整数であり；

ただし、(i)「s」および「t」は同時に「0」ではなく、(ii)「m」および「n」は同時に「0」ではない、

化合物またはその薬剂的に許容できる塩。

【請求項2】

R^1 の各箇所が独立してシアノ、Cl、F、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 、(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル、シクロプロピル、(ピロリジン-1-イル)メチル、5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル、3, 3-ジメチルブター-1-イニル、2-シクロプロピルエチニル、(2, 5-ジクロロフェニル)エチニル、(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エチニル、(3-クロロ-2-フルオロフェニル)エチニル、(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニルまたは(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニルであり；「n」が1または2である、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項3】

R^2 の各箇所が独立してシアノ、Cl、F、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、3-(4-クロロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、シクロプロパンカルボキサミド、3, 3-ジメチルブター-1-イニル、2-シクロプロピルエチニル、 $-CONH-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]$ 、 $-CONH-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]$ または $-CONH-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]$ であり；「m」が1または2である、請求項1または2に記載の化合物。

40

【請求項4】

Qがイソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル、1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-フルオロフェニル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン-2-イル、(S)-テトラヒドロフラン-2-イル、(R)-テトラヒドロフラン-2-イル、イソオキサゾリルまたは1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルであり；「s」が1であり；「t

50

」が0である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

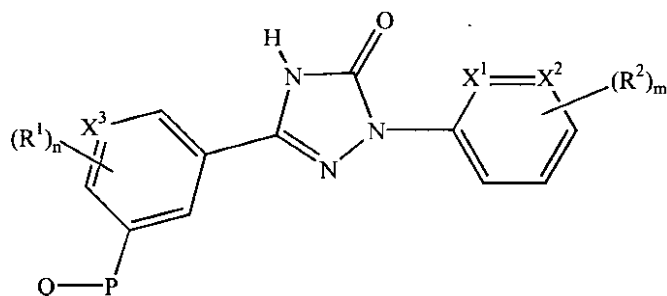
【請求項5】

「t」が1であり；「s」が0である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

式（III）の化合物

【化2】



(III)

またはその薬剂的に許容できる塩であって、

式中、

X^1 、 X^2 および X^3 はそれぞれ独立してCHおよびNから選択され；

Pは $-CH_2NHC(O)-$ および $-CH_2NHS(O)_2-$ から選択され；

Qは C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、カルボキシ C_{1-8} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、3～15員ヘテロシクリル、および5～14員ヘテロアリールから選択され；

R^1 の各箇所は独立してハロゲン、シアノ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ C_{1-8} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキルから選択され；

R^2 の各箇所は独立してハロゲン、シアノ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5員ヘテロアリール、 $-C(O)NHR$ 、 $-NHC(O)R$ 、 $-S(O)_2NHR$ および $-C\equiv CR$ から選択され；

Rの各箇所は独立して C_{1-8} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、および C_{6-14} アリールから選択され；

「m」は0以上3以下の範囲の整数であり；

「n」は0以上3以下の範囲の整数であり；ただし、「m」および「n」は同時に「0」ではない、

化合物またはその薬剂的に許容できる塩。

【請求項7】

X^1 、 X^2 、および X^3 がCHである、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R^1 の各箇所が独立してシアノ、Cl、F、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 またはシクロプロピルであり、

R^2 の各箇所が独立してシアノ、Cl、F、 CH_3 、 CF_3 、または OCH_3 であり、

Pが $-CH_2NHC(O)-$ であり、

「m」が1または2であり、

「n」が0、1、または2であり、

Qがイソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル、1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-フルオロフェニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-2-イル、(S)-テ

10

20

30

40

50

トラヒドロフラン-2-イル、(R)-テトラヒドロフラン-2-イル、イソオキサゾリルまたは1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルである、
請求項6または7に記載の化合物。

【請求項9】

以下から選択される化合物およびその薬剂的に許容できる塩：

4-(3-(2-クロロ-5-(シクロプロパンカルボキサミドメチル)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)-2-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド；

N-(4-クロロ-3-(1-(4-(3-(4-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-メトキシフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミド；

10

4-(3-(2-クロロ-5-(シクロプロパンカルボキサミドメチル)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)-N-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-2-メトキシベンズアミド；

N-(4-クロロ-3-(1-(4-(シクロプロパンカルボキサミド)-3-メトキシフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミド；

4-(3-(2-クロロ-5-(シクロプロパンカルボキサミドメチル)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)-N-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシベンズアミド；

20

4-(3-(2-クロロ-5-(シクロプロパンカルボキサミドメチル)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)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド；

N-(4-クロロ-3-(3-(4-(2,5-ジクロロフェニル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミド；

N-(4-クロロ-3-(3-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミド；

30

N-(4-クロロ-3-(3-(2-フルオロ-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)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)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミド；

N-(4-クロロ-3-(3-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミド；

N-(4-クロロ-3-(3-(4-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミド；

N-(4-クロロ-3-(1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フルオロベンジル)ピバルアミド；

40

N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバルアミド；

N-(4-クロロ-3-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フルオロベンジル)ピバルアミド；

N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-(1-(4-メトキシフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバルアミ

50

ド；

N-（4-クロロ-2-フルオロ-3-（3-（2-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）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）ベンジル）ピバルアミド；

N-（4-クロロ-3-（3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5-オキソ-4，5-ジヒドロ-1H-1，2，4-トリアゾール-1-イル）-2-フルオロベンジル）ピバルアミド；

N-（4-クロロ-3-（1-（4-シアノフェニル）-5-オキソ-4，5-ジヒドロ-1H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）-2-フルオロベンジル）ピバルアミド；

10

N-（4-クロロ-3-（3-（4-クロロ-2-フルオロフェニル）-5-オキソ-4，5-ジヒドロ-1H-1，2，4-トリアゾール-1-イル）-2-フルオロベンジル）ピバルアミド；

N-（4-クロロ-3-（3-（4-クロロ-2-フルオロフェニル）-5-オキソ-4，5-ジヒドロ-1H-1，2，4-トリアゾール-1-イル）ベンジル）シクロプロパンカルボキサミド；

N-（4-クロロ-3-（3-（2-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）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）ベンジル）シクロプロパンカルボキサミド；

N-（4-クロロ-2-フルオロ-3-（5-オキソ-3-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4，5-ジヒドロ-1H-1，2，4-トリアゾール-1-イル）ベンジル）ピバルアミド；

20

N-（4-クロロ-2-フルオロ-3-（5-オキソ-1-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-4，5-ジヒドロ-1H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）ピバルアミド；

N-（4-クロロ-2-フルオロ-3-（5-オキソ-1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-4，5-ジヒドロ-1H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）ピバルアミド；

N-（4-クロロ-3-（1-（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-3-イル）-2-フルオロベンジル）ピバルアミド；

30

N-（4-クロロ-3-（5-オキソ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4，5-ジヒドロ-1H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）-2，2，2-トリフルオロアセトアミド；

N-（4-クロロ-3-（5-オキソ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4，5-ジヒドロ-1H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）ピバルアミド；

（R）-N-（4-クロロ-3-（5-オキソ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4，5-ジヒドロ-1H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド；

40

N-（4-クロロ-3-（5-オキソ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4，5-ジヒドロ-1H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）シクロプロパンスルホンアミド；

N-（4-クロロ-3-（5-オキソ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4，5-ジヒドロ-1H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）-2-フルオロベンズアミド；

N-（4-クロロ-3-（5-オキソ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4，5-ジヒドロ-1H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）イソキサゾール-5-カルボキサミド；

N-（3-（1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4，5-ジヒドロ-5-オ

50

キソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2, 4-ジメチルベンジル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド;

(R)-N-(2, 4-ジメチル-3-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド;

N-(3-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2, 4-ジメチルベンジル)ピバルアミド;

(S)-N-(4-クロロ-3-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-10
テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド;

N-(4-クロロ-3-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド;

N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-(4, 5-ジヒドロ-3-(4-(3, 3-ジメチルブタ-1-イニル)フェニル)-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピバルアミド;

N-(4-クロロ-3-(3-(4-(2-シクロプロピルエチニル)フェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロベンジル)ピバルアミド; 20

N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド;

N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバルアミド;

N-(4-クロロ-3-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパンアミド;

N-(4-クロロ-3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド; 30

(R)-N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド;

N-(4-クロロ-3-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロパンアミド;

N-(4-クロロ-3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバルアミド 40

; N-(4-クロロ-5-(1-(4-クロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-フルオロベンジル)ピバルアミド;

N-(4-クロロ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メトキシベンジル)ピバルアミド;

N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバルアミド; 50

N- (4-クロロ-2-フルオロ-5- (1- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) ピバルアミド;

N- (2, 4-ジクロロ-5- (3- (4- (2-シクロプロピルエチニル) フェニル) -4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ベンジル) ピバルアミド;

N- (4-クロロ-5- (1- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -2-フルオロベンジル) ピバルアミド;

N- (4-クロロ-5- (1- (4-クロロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -2-フルオロベンジル) -2-フルオロベンズアミド;

10

N- (4-クロロ-2-フルオロ-5- (1- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) イソブチルアミド;

N- (4-クロロ-5- (1- (4-クロロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -2-フルオロベンジル) -3-フルオロ-2, 2-ジメチルプロパンアミド;

N- (4-クロロ-5- (1- (3-クロロ-4-メチルフェニル) -4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -2-フルオロベンジル) ピバルアミド;

20

N- (4-クロロ-5- (3- (4- (2-シクロプロピルエチニル) フェニル) -4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -2-フルオロベンジル) ピバルアミド;

N- (4-クロロ-2-フルオロ-5- (4, 5-ジヒドロ-3- (4- (3, 3-ジメチルブタ-1-イニル) フェニル) -5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ベンジル) ピバルアミド;

N- (4-クロロ-3- (1- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) ピバルアミド;

30

N- (4-クロロ-3- (1- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) ピバルアミド;

N- (4-クロロ-3- (1- (3-クロロ-4-メチルフェニル) -4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) ピバルアミド;

N- (4-クロロ-3- (3- (4- (2-シクロプロピルエチニル) フェニル) -4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ベンジル) ピバルアミド;

N- (4-クロロ-3- (1- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) -4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) ピバルアミド;

40

N- (4-クロロ-3- (4, 5-ジヒドロ-3- (4- (3, 3-ジメチルブタ-1-イニル) フェニル) -5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ベンジル) イソブチルアミド;

N- (4-クロロ-3- (1- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) イソブチルアミド;

N- (4-クロロ-3- (3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ベンジル) ピバルアミド;

N- (4-クロロ-3- (3- (3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル)

50

ー 4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ベンジル) ピ
バルアミド;

N-(4-クロロ-3-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル)-
4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ベンジル) ピバ
ルアミド;

N-(4-クロロ-3-(3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル)-
4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ベンジル) ピ
バルアミド;

N-(4-クロロ-3-(3-(3-フルオロ-4-(3, 3-ジメチルブタ-1-イニ
ル) フェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル
) ベンジル) イソブチルアミド;

10

N-(4-クロロ-3-(3-(4-(2-シクロプロピルエチニル)-3-フルオロフ
ェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ベン
ジル) イソブチルアミド;

N-(4-クロロ-3-(4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-3-(4-(ピロリジン-
1-イル) メチル) フェニル)-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ベンジル) ピバ
ルアミド;

N-(3-(3-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) メチル) フェニル)-
4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-4-クロロベ
ンジル) ピバルアミド;

20

N-(4-クロロ-3-(4, 5-ジヒドロ-3-(4-(5-イソプロピル-1, 3,
4-オキサジアゾール-2-イル) フェニル)-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール
-1-イル) ベンジル) ピバルアミド;

N-(4-クロロ-3-(1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-4, 5-ジヒドロ
-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) ピバルアミド;

N-(4-クロロ-3-(1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-4, 5-ジヒドロ
-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) イソブチルアミ
ド;

N-(4-クロロ-3-(1-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル)-
4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジ
ル) ピバルアミド;

30

N-(4-クロロ-3-(1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル)-
4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル
) ピバルアミド;

N-(4-クロロ-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)-4-メチルフェニル)-
4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル
) ピバルアミド;

N-(4-クロロ-3-(1-(4-(トリフルオロメチル)-2-メチルフェニル)-
4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル
) ピバルアミド;

40

N-(4-クロロ-3-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル)-
4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジ
ル) ピバルアミド;

N-(4-クロロ-3-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル)-
4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジ
ル) イソブチルアミド;

N-(4-クロロ-3-{5-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]-
4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル} ベンジル) プロパン-
2-スルホンアミド;

N-(4-クロロ-3-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル)

50

－4, 5－ジヒドロ－5－オキソ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル）ベンジル）ピバルアミド；

N－（3－（4, 5－ジヒドロ－1－（4－（3, 3－ジメチルブタ－1－イニル）フェニル）－5－オキソ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル）－2, 4－ジメチルベンジル）イソブチルアミド；

N－（3－（1－（4－（2－シクロプロピルエチニル）フェニル）－4, 5－ジヒドロ－5－オキソ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル）－2, 4－ジメチルベンジル）ピバルアミド；

N－（4－クロロ－3－（3－（4－（2－シクロプロピルエチニル）－3－フルオロフェニル）－4, 5－ジヒドロ－5－オキソ－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル）ベンジル）ピバルアミド；

10

N－（4－クロロ－3－（1－（4－（2－シクロプロピルエチニル）フェニル）－4, 5－ジヒドロ－5－オキソ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル）ベンジル）ピバルアミド；

N－（4－クロロ－3－（3－（4－（2－シクロプロピルエチニル）－2－フルオロフェニル）－4, 5－ジヒドロ－5－オキソ－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル）ベンジル）ピバルアミド；

N－（3－（1－（4－（2－シクロプロピルエチニル）フェニル）－4, 5－ジヒドロ－5－オキソ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル）－2, 4－ジメチルベンジル）－3－フルオロ－2, 2－ジメチルプロパンアミド；

20

N－（3－（1－（3－フルオロ－4－（3, 3－ジメチルブタ－1－イニル）フェニル）－4, 5－ジヒドロ－5－オキソ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル）－2, 4－ジメチルベンジル）イソブチルアミド；

N－（4－クロロ－3－（4, 5－ジヒドロ－3－（4－（3, 5－ジメチル－1H－ピラゾール－1－イル）メチル）フェニル）－5－オキソ－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル）ベンジル）ピバルアミド；

N－（4－クロロ－2－フルオロ－3－（1－（3－フルオロ－4－（トリフルオロメチル）フェニル）－4, 5－ジヒドロ－5－オキソ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル）ベンジル）ピバルアミド；

N－（4－クロロ－3－（1－（4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－4, 5－ジヒドロ－5－オキソ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル）－2－フルオロベンジル）ピバルアミド；

30

N－（4－クロロ－3－（1－（4－（トリフルオロメチル）フェニル）－4, 5－ジヒドロ－5－オキソ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル）ベンジル）－3－フルオロ－2, 2－ジメチルプロパンアミド；

N－（（6－シクロプロピル－5－（1－（4－（トリフルオロメチル）フェニル）－4, 5－ジヒドロ－5－オキソ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル）ピリジン－3－イル）メチル）ピバルアミド；

N－（4－クロロ－3－（1－（4－（2－シクロプロピルエチニル）－2－フルオロフェニル）－4, 5－ジヒドロ－5－オキソ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル）ベンジル）ピバルアミド；

40

N－（4－クロロ－3－（5－オキソ－1－（4－（トリフルオロメチル）フェニル）－4, 5－ジヒドロ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル）ベンジル）－2－メチルプロパン－2－スルホンアミド；

N－（4－クロロ－3－（5－オキソ－1－（4－（トリフルオロメチル）フェニル）－4, 5－ジヒドロ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル）ベンジル）シクロブタンカルボキサミド；

N－（4－クロロ－3－（5－オキソ－1－（4－（トリフルオロメチル）フェニル）－4, 5－ジヒドロ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル）ベンジル）シクロペンタンカルボキサミド；

50

N-((6-(ジフルオロメチル)-5-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)メチル)ピバラムイド;

N-((6-(ジフルオロメチル)-5-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イソブチラムイド;

N-((6-(ジフルオロメチル)-5-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)メチル)プロパン-2-スルホンアミド;

N-((6-(ジフルオロメチル)-5-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)メチル)シクロブタンカルボキサミド;

N-(4-クロロ-3-(3-(4-(シクロプロピルエチニル)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)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド;

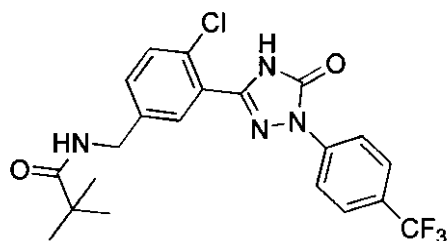
N-(4-クロロ-3-(3-(4-(シクロプロピルエチニル)フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパンアミド;

3-フルオロ-N-((6-(ジフルオロメチル)-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2,2-ジメチルプロパンアミド。

【請求項10】

下記式の化合物

【化3】

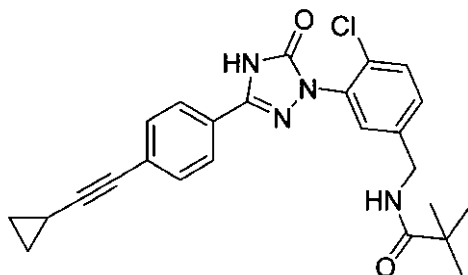


またはその薬剂的に許容できる塩。

【請求項11】

下記式の化合物

【化4】

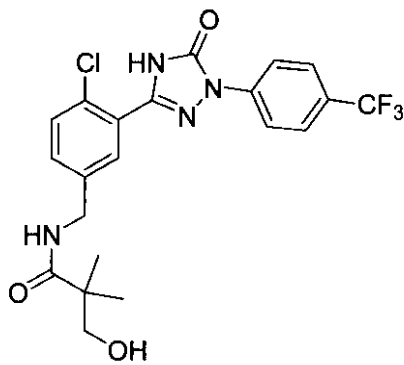


またはその薬剂的に許容できる塩。

【請求項12】

下記式の化合物

【化 5】



10

またはその薬剂的に許容できる塩。

【請求項 1 3】

以下から選択される化合物およびその薬剂的に許容できる塩：

3-（5-（アミノメチル）-2-クロロフェニル）-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5（4H）-オン；

N-（4-クロロ-3-（5-オキソ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド；

20

N-（4-クロロ-3-（4, 5-ジヒドロ-3-（4-ヨードフェニル）-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）ベンジル）ピバルアミド。

【請求項 1 4】

請求項 1～1 2 のいずれか一項に記載の化合物および薬剂的に許容できる賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 5】

薬剂的に許容できる賦形剤が担体または希釈剤である、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

有効量の請求項 1～1 2 のいずれか一項に記載の化合物を含む、対象における m P G E S-1 介在性の疾患、障害または症候群を治療するための組成物。

30

【請求項 1 7】

請求項 1～1 2 のいずれか一項に記載の化合物を含む、炎症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、急性痛、発熱、片頭痛、頭痛、腰痛、線維筋痛症、筋筋膜障害、ウイルス感染、インフルエンザ、感冒、带状疱疹、C 型肝炎、エイズ、細菌感染症、真菌感染症、月経困難症、熱傷、外科または歯科処置、悪性過剰プロスタグランジン E 症候群、古典的パーター症候群、滑膜炎、アテローム性動脈硬化症、痛風、関節炎、変形性関節症、若年性関節炎、関節リウマチ、若年発症型関節リウマチ、リウマチ熱、強直性脊椎炎、ホジキン病、全身性エリテマトーデス、脈管炎、脾炎、腎炎、滑液包炎、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治癒、皮膚炎、湿疹、乾癬、脳卒中、真性糖尿病、癌、神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、鼻炎、潰瘍、軽度～中程度に活性の潰瘍性大腸炎、家族性大腸腺腫症、冠動脈心疾患、並びにサルコイドーシスからなる群から選択される疾患、障害、症候群または状態を治療するための組成物。

40

【請求項 1 8】

疾患、障害、症候群または状態が疼痛である、請求項 1 7 に記載の組成物。

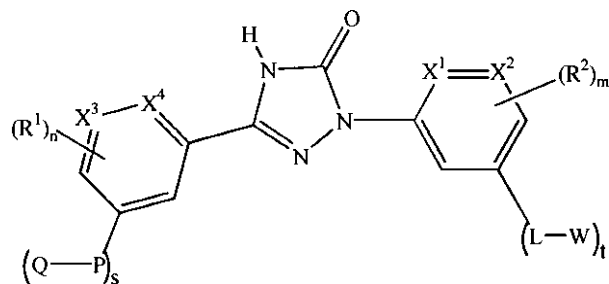
【請求項 1 9】

疾患、障害、症候群または状態が慢性の疼痛、急性の疼痛、関節リウマチ痛または骨関節炎痛である、請求項 1 7 に記載の組成物。

50

【請求項 20】

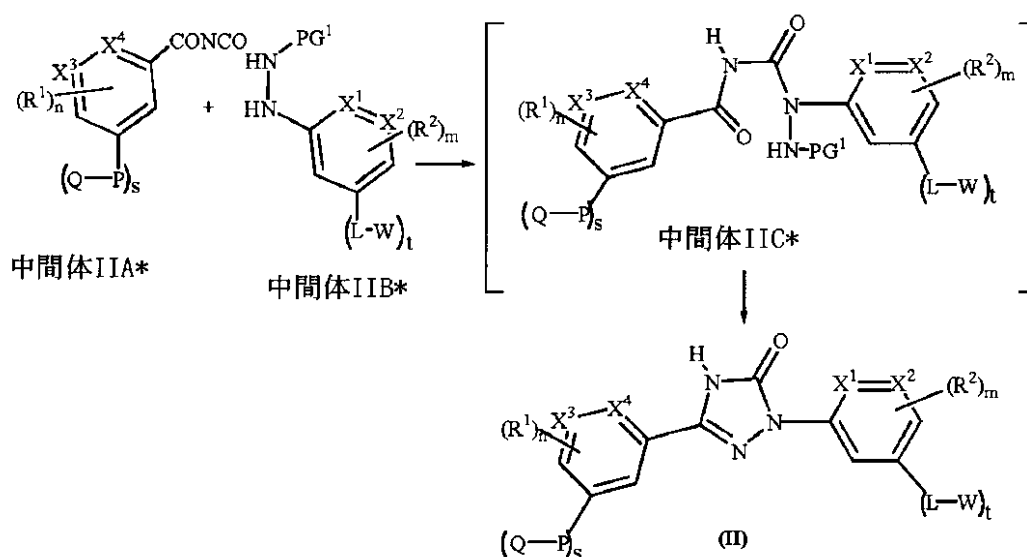
式 (I I) の化合物またはその薬剂的に許容できる塩を調製するための方法であって、
【化 6】



(II)

式 (中間体 I I A *) の化合物を式 (中間体 I I B *) の化合物と反応させることで式 (中間体 I I C *) の化合物を形成させ；式 (中間体 I I C *) の化合物を式 (I I) の化合物に変換することを含み：

【化 7】



式中、

X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 はそれぞれ独立して CH および N から選択され；

L の各箇所は独立して $-CH_2NHC(O)-$ および $-CH_2NHS(O)_2-$ から選択され；

P の各箇所は独立して $-CH_2NHC(O)-$ および $-CH_2NHS(O)_2-$ から選択され；

Q の各箇所は独立して C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、カルボキシ C_{1-8} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、3～15 員ヘテロシクリル、および 5～14 員ヘテロアリールから選択され；

W の各箇所は独立して イソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル および シクロプロピル から選択され；

R^1 の各箇所は独立してハロゲン、シアノ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5 員ヘテロシクリル C_{1-8} アルキル、5 員ヘテロアリール、5 員ヘテロアリール C

10

20

30

40

50

$C_1 - 8$ アルキル、および $-C \equiv C R$ から選択され；
 R^2 の各箇所は独立してハロゲン、シアノ、 $C_1 - 8$ アルキル、 $C_1 - 8$ アルコキシ、ハロ $C_1 - 8$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、5員ヘテロアリール、 $-C(O)NHR$ 、 $-NH C(O)R$ 、 $-S(O)_2 NHR$ および $-C \equiv C R$ から選択され；
 R の各箇所は独立して $C_1 - 8$ アルキル、 $C_3 - 12$ シクロアルキル、および $C_6 - 14$ アリールから選択され；

PG^1 はアミン保護基を表し；

「m」は0以上3以下の範囲の整数であり；

「n」は0以上3以下の範囲の整数であり；

「s」は0以上1以下の範囲の整数であり；

「t」は0以上1以下の範囲の整数であり；

ただし、(i) 「s」および「t」は同時に「0」ではなく；(ii) 「m」および「n」は同時に「0」ではない、

式 (I I) の化合物またはその薬剂的に許容できる塩を調製するための方法。

【請求項 2 1】

式 (中間体 I I A *) のイソシアン酸塩が対応する酸、アミドまたは酸ハロゲン化物誘導体から得られる、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

式 (中間体 I I A *) の化合物が DCM、トルエンまたは EDC 中で式 (中間体 I I B *) の化合物と反応させられる、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 3】

中間体 I I C * が単離されない、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 4】

PG^1 が tert-ブトキシカルボニルである、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 5】

式 (中間体 I I C *) の化合物が有機酸を用いて式 (I I) の化合物に変換される、請求項 2 0 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2012年6月15日に出願されたインド仮特許出願第1733/MUM/2012号；2012年11月19日に出願された同第3319/MUM/2012号；および2013年2月08日に出願された同第387/MUM/2013号；並びに2012年7月05日に出願された米国仮特許出願第61/668,146号；2012年12月11日に出願された同第61/735,679号；および2013年3月15日に出願された同第61/792,225号の利益を主張するものであり、これら仮特許出願の各々はその全体が参照によって本明細書に組み入れられている。

【0002】

本出願は mPGE₂-1 阻害剤としてのトリアゾロン化合物に関する。

【背景技術】

【0003】

炎症性の性質を有する多く疾患または障害が存在している。既存の炎症性疾患治療に伴う主な問題の一つは、不十分な有効性および/または副作用の発現率である。人口に影響を与える炎症性疾患としては、喘息、炎症性腸疾患、関節リウマチ、変形性関節症、鼻炎、結膜炎および皮膚炎が挙げられる。また炎症は疼痛の共通原因である。

【0004】

シクロオキシゲナーゼ (COX) 酵素はアラキドン酸を不安定な中間体のプロスタグランジン H_2 (PGH_2) に変換し、それがさらに、 PGE_2 、 $PGF_{2\alpha}$ 、 PGD_2 、プロスタサイクリンおよびトロンボキサン A_2 を含む他のプロスタグランジンに変換される

10

20

30

40

50

。これらのアラキドン酸代謝産物は、炎症誘発効果を含む、顕著な生理学的、病態生理学的な活性を有することが知られている。COX酵素は2つの形態で存在しており、一方は多くの細胞および組織内で恒常的に発現されており（COX-1）、大部分の細胞および組織内で発現されているもう一方は炎症反応中にサイトカイン等の炎症誘発性刺激によって誘発される（COX-2）。

【0005】

全プロスタグランジン代謝産物の中で、PGE₂は強力な炎症誘発性メディエーターであることが特に知られており、また発熱および疼痛を誘導することも知られている。従って、PGE₂の形成を阻害することを目的として多数の薬剤が開発されており、例えば、「NSAIDs」（非ステロイド系抗炎症剤）および「コキシブ」（選択的COX-2阻害剤）が挙げられる。これらの薬剤は、COX-1および／またはCOX-2の阻害によるPGE₂の形成抑制によって主に作用する。しかし、COXの阻害は、PGH₂の全代謝産物の形成を抑制することにより、代謝産物のうちのいくつかの有益な特性を低下させてしまうという不利点を有する。従って、COX阻害によって作用する薬剤には、有害な生物学的効果を引き起こすという疑いがある。例えば、NSAIDsによるCOXの非選択的阻害は、胃腸管系の副作用を引き起こし、血小板および腎機能に影響を与える場合がある。コキシブによるCOX-2の選択的阻害であっても、そのような胃腸管系の副作用を低減する一方で、心血管系の問題を生じさせると考えられている。

10

【0006】

薬理学的アプローチ、遺伝学的アプローチおよび中和抗体によるアプローチを組み合わせることにより、炎症におけるPGE₂の重要性が示される。従って、プロスタグランジンEシンターゼ（PGES）によるPGH₂のPGE₂への変換は、炎症性刺激の伝播における中心的な段階であり得る。2種のミクロソーム性プロスタグランジンEシンターゼ（mPGES-1およびmPGES-2）、および1種の細胞質性プロスタグランジンEシンターゼ（cPGES）が存在する。mPGES-1は炎症誘発性刺激への暴露後に誘導されるPGESである。mPGES-1は炎症によって末梢（periphery）およびCNSにおいて誘導され、そのことから、急性および慢性の炎症性疾患の標的となる。PGE₂は主要なプロスタノイドであり、ホスホリパーゼ（PLA）によって遊離されるアラキドン酸から生成され、炎症過程を駆動させる。アラキドン酸は、プロスタグランジンHシンターゼ（PGHSシンターゼ、シクロオキシゲナーゼ（cyclooxygenase））の作用によって、mPGES-1の基質であるPGH₂に変換され、PGH₂は炎症誘発性PGE₂に変換される。

20

30

【0007】

mPGES-1の作用を阻害することで、特定のアラキドン酸代謝産物PGE₂の形成を低減させることが可能な作用剤は、炎症治療において有用である。さらに、ロイコトリエン合成に関与するタンパク質の作用を阻害することが可能な作用剤も、喘息およびCOPDの治療に有益である。

【0008】

炎症性疼痛の動物モデルにおけるPGE₂形成の阻止は、炎症、疼痛および発熱反応の低減を引き起こす（Kojima et. al, The Journal of Immunology 2008, 180, 8361-6; Xu et. al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2008, 326, 754-63）。腹部大動脈瘤（abdominal aortic aneurism）において、炎症は結合組織の分解および平滑筋のアポトーシスを引き起こし、最終的に大動脈の拡張および破裂を引き起こす。mPGES-1を欠く動物において、より緩徐な疾患増悪および疾患重症度が示されている（Wang et. al., Circulation, 2008, 117, 1302-1309）。

40

【0009】

いくつかの証拠により、PGE₂が悪性増殖に関与することが示されている。PGE₂は、細胞増殖および血管新生の刺激によって、および免疫抑制（immunosuppression）の調節によって、腫瘍進行を促進する。PGE₂が癌において果たす役割の裏付けとして、マウスにおけるmPGES-1の遺伝子欠失は、腸管内腫瘍形成を抑制する（Nakanishi et

50

. al., Cancer Research 2008, 68(9), 3251-9)。ヒトにおいて、m P G E S - 1 はまた、結腸直腸癌等の癌において発現上昇している (Schroder, Journal of Lipid Research 2006, 47, 1071-80)。

【0010】

筋炎は筋肉の脱力感および疲労を特徴とする慢性的な筋障害である。炎症誘発性サイトカインおよびプロスタノイドは、筋炎の発生に関連付けられている。筋炎を患う患者から得られる骨格筋組織において、シクロオキシゲナーゼおよびm P G E S - 1 の増加が示されており、これにより、m P G E S - 1 はこの状態を治療するための標的として関係付けられている (Korotkova, Annals of the Rheumatic Diseases 2008, 67, 1596- 1602)。

【0011】

アテローム性動脈硬化症において、脈管構造の炎症は、最終的には梗塞に進行し得るアテローム形成を引き起こす。アテローム性頸動脈硬化症を有する患者において、プラーク領域におけるm P G E S - 1 の増加が報告されている (Gomez-Hernandez Atherosclerosis 2006,187, 139-49)。アテローム性動脈硬化症の動物モデルにおいて、m P G E S - 1 受容体を欠くマウスは、アテローム発生の遅延、および血管平滑筋細胞の増加に伴うマクロファージ由来泡沫細胞の減少を示すことがわかった (Wang, Proceedings of National Academy of Sciences 2006, 103(39), 14507-12)。

【0012】

国際公開第2006/063466号、同第2007/059610号、同第2010/034796号、同第2010/100249号、同第2012/055995号、同第2012/110860号および同第2013/038308号は、ミクロソーム性プロスタグランジンEシンターゼ-1 (m P G E S - 1) 酵素の阻害剤であると記述された多数の複素環式化合物を開示している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献1】国際公開第2006/063466号

【特許文献2】国際公開第2007/059610号

【特許文献3】国際公開第2010/034796号

【特許文献4】国際公開第2010/100249号

【特許文献5】国際公開第2012/055995号

【特許文献6】国際公開第2012/110860号

【特許文献7】国際公開第2013/038308号

【非特許文献】

【0014】

【非特許文献1】Kojima et. al., The Journal of Immunology 2008, 180, 8361-6; Xu et. al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2008, 326, 754-63

【非特許文献2】Wang et. al., Circulation, 2008, 117, 1302-1309

【非特許文献3】Nakanishi et. al., Cancer Research 2008, 68(9), 3251-9

【非特許文献4】Schroder, Journal of Lipid Research 2006, 47, 1071-80

【非特許文献5】Korotkova, Annals of the Rheumatic Diseases 2008, 67, 1596- 1602

【非特許文献6】Gomez-Hernandez Atherosclerosis 2006,187, 139-49

【非特許文献7】Wang, Proceedings of National Academy of Sciences 2006, 103(39), 14507-12

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

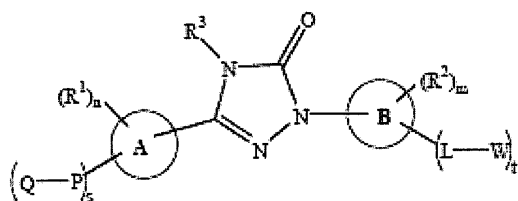
本出願は、m P G E S - 1 酵素の阻害剤として作用することから種々の疾患または状態における疼痛および炎症の治療に有用である、化合物に関する。

【課題を解決するための手段】

【0016】

一形態において、本発明は、式（I）の化合物

【化1】



(I)

またはその薬剂的に許容できる塩に関し、
式中、

環AはC₆₋₁₄アリール、5～14員ヘテロアリール、C₃₋₁₂シクロアルキルおよび3～15員ヘテロシクリルから選択され；

環BはC₆₋₁₄アリール、5～14員ヘテロアリール、C₃₋₁₂シクロアルキルおよび3～15員ヘテロシクリルから選択され；

Lの各箇所は独立して-(CR^xR^y)_qNR^xC(O)-、および-(CR^xR^y)_qNR^xS(O)₂-から選択され；

Pの各箇所は独立して-(CR^xR^y)_qNR^xC(O)-、および-(CR^xR^y)_qNR^xS(O)₂-から選択され；

Qの各箇所は独立してC₁₋₈アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₈アルコキシC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、カルボキシC₁₋₈アルキル、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₆₋₁₄アリールC₁₋₈アルキル、3～15員ヘテロシクリル、および5～14員ヘテロアリールから選択され；

Wの各箇所は独立してC₁₋₈アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₈アルコキシC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、カルボキシC₁₋₈アルキル、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₆₋₁₄アリールC₁₋₈アルキル、3～15員ヘテロシクリル、および5～14員ヘテロアリールから選択され；

R¹の各箇所は独立してハロゲン、シアノ、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₈アルコキシC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルコキシC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₈アルキル、C₆₋₁₄アリール、C₆₋₁₄アリールC₁₋₈アルキル、C₆₋₁₄アリールオキシ、3～15員ヘテロシクリル、3～15員ヘテロシクリルC₁₋₈アルキル、5～14員ヘテロアリール、5～14員ヘテロアリールC₁₋₈アルキル、-C(O)NHR、-S(O)₂NHR、-NHC(O)R、-CH₂S(O)NHRおよび-C≡CRから選択され；

R²の各箇所は独立してハロゲン、シアノ、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₈アルコキシC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₈アルキル、C₆₋₁₄アリール、C₆₋₁₄アリールC₁₋₈アルキル、C₆₋₁₄アリールオキシ、3～15員ヘテロシクリル、3～15員ヘテロシクリルC₁₋₈アルキル、5～14員ヘテロアリール、5～14員ヘテロアリールC₁₋₈アルキル、-NHR、-C(O)NHR、-S(O)₂NHR、-NHC(O)R、-CH₂S(O)NHRおよび-C≡CRから選択され；

Rの各箇所は独立してC₁₋₈アルキル、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₈アルキル、C₆₋₁₄アリール、C₆₋₁₄アリールC₁₋₈アルキル

10

20

30

40

50

、3～15員ヘテロシクリルおよび5～14員ヘテロアリールから選択され；

R^3 は独立して水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキルおよび C_{6-14} アリールから選択され；

各箇所において、同じであっても異なってもよい R^x および R^y は、独立して水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキルおよび C_{6-14} アリールから選択され；あるいは、 R^x および R^y は、それらが結合している共通の原子と一緒にあって、置換または非置換であり、O、NまたはSから選択される一つまたは複数のヘテロ原子を所望により含有する環を形成し；

「m」は0以上3以下の範囲の整数であり；

「n」は0以上3以下の範囲の整数であり；

「q」は1以上4以下の範囲の整数であり；

「s」は0以上1以下の範囲の整数であり；

「t」は0以上1以下の範囲の整数であり；

ただし、「m」および「n」は同時に「0」ではない。

【0017】

式（I）の化合物は一つまたは複数の実施形態を含んでもよい。式（I）の実施形態には、下記に記載される式（II）の化合物、式（III）の化合物および式（IV）の化合物が含まれる。下記の実施形態が本発明の説明を目的としており、例示された特定の実施形態に請求を限定することは意図されていないことを理解されたい。本明細書で定義される実施形態が、独立して、または本明細書で定義されるあらゆる他の実施形態のあらゆる定義と併せて、使用され得ることも理解されたい。従って、本発明は、種々の独立に記載された実施形態のあらゆる可能な組み合わせおよび置換（permutation）を企図している。例えば、本発明は、上記で定義された式（I）の化合物を提供し、式中、 R^3 は水素であり（下記で定義される一実施形態において）、「n」は0、1または2であり（下記で定義される別の実施形態において）、「s」は1であり「t」は0である（下記で定義される別の実施形態において）。

【0018】

一実施形態において、特に、環Aが C_{6-14} アリール（例えばフェニル）または5～14員ヘテロアリール（例えばピリジニル）である式（I）の化合物が提供される。

【0019】

別の実施形態において、特に、環Aがフェニルまたはピリジニルである式（I）の化合物が提供される。

【0020】

さらに別の実施形態において、特に、環Bが C_{6-14} アリール（例えばフェニル）、5～14員ヘテロアリール（例えばピリジニル）または C_{3-12} シクロアルキル（例えばシクロペンチルまたはシクロヘキシル）である式（I）の化合物が提供される。

さらに別の実施形態において、特に、環Bがフェニル、ピリジニル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである式（I）の化合物が提供される。

【0021】

さらに別の実施形態において、特に、 R^3 が水素である式（I）の化合物が提供される。

【0022】

さらに別の実施形態において、特に、 R^3 が C_{1-8} アルキル（例えばメチルまたはエチル）である式（I）の化合物が提供される。

【0023】

さらに別の実施形態において、特に、 R^3 が水素、メチルまたはエチルである式（I）の化合物が提供される。

【0024】

さらに別の実施形態において、特に、Pが $-(CR^xR^y)_qNR^xC(O)-$ または $-(CR^xR^y)_qNR^xS(O)_2-$ である式（I）の化合物が提供される。この実施

10

20

30

40

50

フェニルおよび 3- (ジフルオロメチル) フェニルから選択される。

【0031】

さらに別の実施形態において、特に、 R^1 の各箇所が独立してシアノ、F、Cl、Br、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、メトキシ、(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) メチル、シクロプロピル、(ピロリジン-1-イル) メチル、4-メチルチオフェニル、5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) メチル、N-シクロプロピルスルファモイル、4-(トリフルオロメチル) ベンズアミド、3, 5-ジフルオロベンズアミド、3, 3-ジメチルブター-1-イニル、2-シクロプロピルエチニル、(2, 5-ジクロロフェニル) エチニル、(4-クロロ-2-フルオロフェニル) エチニル、(3-クロロ-2-フルオロフェニル) エチニル、[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] エチニル、-CONH-[4-(トリフルオロメチル) フェニル]、-CONH-[3-(トリフルオロメチル) フェニル]、-CONH-[3-(ジフルオロメチル) フェニル]、-CONH-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル]、-CONH-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] または -CONH-[2-クロロ-4-メチルフェニル] である、式 (I) の化合物が提供される。

10

【0032】

さらに別の実施形態において、特に、「n」が 0、1 または 2 である、式 (I) の化合物が提供される。

【0033】

さらに別の実施形態において、特に、「n」が 1 または 2 である、式 (I) の化合物が提供される。

20

【0034】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が独立してシアノ、ハロゲン (例えば F、Cl または Br)、 C_{1-8} アルキル (例えば メチル)、ハロ C_{1-8} アルキル (例えば トリフルオロメチル)、ハロ C_{1-8} アルコキシ (例えば トリフルオロメトキシ)、 C_{3-12} シクロアルキル (例えば シクロプロピル)、 C_{1-8} アルコキシ (例えば メトキシ)、 C_{6-14} アリール (例えば 3-(トリフルオロメトキシ) フェニル)、5-14 員ヘテロアリール (例えば 3-イソプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(4-クロロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(3, 5-ジメトキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(3-フルオロ-5-(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、4-メチルチオフェン-2-イル、6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル、1, 5, 6-トリメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イルまたは 5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)、-NHR、-C(O)NHR、-NHC(O)R または $-C\equiv CR$ である、式 (I) の化合物が提供される。

30

【0035】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が独立して -NHR、-C(O)NHR または -NHC(O)R である、式 (I) の化合物が提供される。この実施形態では、R は独立して C_{1-8} アルキル (例えば イソプロピル または tert-ブチル)、 C_{3-12} シクロアルキル (例えば シクロプロピル、1-[2-(トリフルオロメチル) フェニル] シクロプロピル、または 1-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] シクロプロピル)、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-8} アルキル (例えば (シクロプロピル) メチル)、 C_{6-14} アリール (例えば 2, 5-ジクロロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、4-(トリフルオロメチル) フェニル、3-(トリフルオロメチル) フェニル、2-(トリフルオロメチル) フェニル、3-(ジフルオロメチル) フェニル、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル、2-クロロ-4-メチルフェニル、2-フルオロ-4-メチルフェニル、5

40

50

ークロロ-2-メチルフェニル、3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル、3-(ジフルオロメチル)フェニル、4-(メチルスルホニル)フェニルまたは2-クロロ-5-(シクロプロパンカルボキサミドメチル)フェニル)、 C_{6-14} アリール C_{1-8} アルキル(例えば2-(トリフルオロメチル)ベンジルまたは4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)、および5~14員ヘテロアリール(例えば6-フルオロピリジン-3-イル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、3-クロロピリジン-4-イル、2-モルホリノピリミジン-5-イル、または6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル)から選択される。

10

【0036】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が $-C \equiv CR$ である式(I)の化合物が提供される。この実施形態では、 R は独立して C_{1-8} アルキル(例えばイソプロピルまたはtert-ブチル)、 C_{3-12} シクロアルキル(例えばシクロプロピル)、 C_{6-14} アリール(2, 5-ジクロロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、または2-(トリフルオロメチル)フェニル)および5~14員ヘテロアリール(例えば6-フルオロピリジン-3-イル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、3-クロロピリジン-4-イル、2-モルホリノピリミジン-5-イル、または6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル)から選択される。

20

【0037】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が $-C \equiv CR$ である、式(I)の化合物が提供される。この実施形態では、 R は独立してイソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、2, 5-ジクロロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-(トリフルオロメチル)フェニル、6-フルオロピリジン-3-イル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル、3-クロロピリジン-4-イル、2-モルホリノピリミジン-5-イル、および6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イルから選択される。

【0038】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が $-NHR$ である、式(I)の化合物が提供される。この実施形態では、 R は3-(トリフルオロメチル)フェニルである。

30

【0039】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が $-NHC(O)R$ である、式(I)の化合物が提供される。この実施形態では、 R はシクロプロピルである。

【0040】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が $-C(O)NHR$ である、式(I)の化合物が提供される。この実施形態では、 R は(シクロプロピル)メチル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(ジフルオロメチル)フェニル、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル、2-クロロ-4-メチルフェニル、2-フルオロ-4-メチルフェニル、5-クロロ-2-メチルフェニル、3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル、3-(ジフルオロメチル)フェニル、2-クロロ-5-(シクロプロパンカルボキサミドメチル)フェニル、2-(トリフルオロメチル)ベンジル、4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル、1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル、1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル、6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル、5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルまたは4-(メチルスルホニル)フェニルである。

40

【0041】

50

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が独立してシアノ、F、Cl、Br、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、シクロプロピル、3-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3-イソプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(4-クロロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(4-フルオロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(3, 5-ジメトキシフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(3-フルオロ-5-(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、4-メチルチオフェン-2-イル、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、1, 5, 6-トリメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル、5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル、[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミン、シクロプロパンカルボキサミド、3, 3-ジメチルブタ-1-イニル、2-シクロプロピルエチニル、(2, 5-ジクロロフェニル)エチニル、(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エチニル、(3-クロロ-2-フルオロフェニル)エチニル、[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル、[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル、(6-フルオロピリジン-3-イル)エチニル、[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチニル、(3-クロロピリジン-4-イル)エチニル、(2-モルホリノピリミジン-5-イル)エチニル、[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]エチニル、C(O)NH-[(シクロプロピル)メチル]、-CONH-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]、-CONH-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]、-CONH-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]、-CONH-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]、-CONH-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]、-CONH-[2-クロロ-4-メチルフェニル]、-CONH-[2-フルオロ-4-メチルフェニル]、-CONH-[5-クロロ-2-メチルフェニル]、-CONH-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]、-CONH-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]、-CONH-{2-クロロ-5-(シクロプロパンカルボキサミドメチル)フェニル}、-CONH-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]、-CONH-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]、-CONH-{1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル}、-CONH-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル}、-CONH-{6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル}、-CONH-{1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル}、-CONH-{5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル}、または-CONH-[4-(メチルスルホニル)フェニル]である、式(I)の化合物が提供される。

【0042】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が-C(O)NHRまたは-C≡CRである、式(I)の化合物が提供される。この実施形態では、Rはシクロプロピルまたはシクロプロピルメチルであり、そのそれぞれは、ハロゲン(例えばF、ClまたはBr)、 C_{1-8} アルキル(例えばメチルまたはエチル)、ハロ C_{1-8} アルキル(例えばトリフルオロメチル)および置換フェニル(例えば2-(トリフルオロメチル)フェニルおよび4-(トリフルオロメチル)フェニル)から選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換されていてもよい。

【0043】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が-C(O)NHRまたは-C≡CRである、式(I)の化合物が提供される。この実施形態では、Rは、ハロゲン(例えばF、ClまたはBr)、 C_{1-8} アルキル(例えばメチルまたはエチル)、ハロ C_{1-8} アルキル(例えばトリフルオロメチルまたはジフルオロメチル)、 C_{1-8} アルコキシ(例えばメトキシまたはエトキシ)、ハロ C_{1-8} アルコキシ(例えばトリフルオロメトキシ)および-SO₂R^x(例えばメチルスルホニル)から選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換されたフェニルである。

【0044】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が $-C(O)NHR$ または $-C\equiv CR$ である、式(I)の化合物が提供される。この実施形態では、 R は、ハロゲン（例えばF、ClまたはBr）、 C_{1-8} アルキル（例えばメチルまたはエチル）およびハロ C_{1-8} アルキル（例えばトリフルオロメチル）から選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換されたベンジルである。

【0045】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が $-C\equiv CR$ である、式(I)の化合物が提供される。この実施形態では、 R はピリジンまたはピリミジンであり、そのそれぞれは、ハロゲン（例えばF、ClまたはBr）、 C_{1-8} アルキル（例えばメチルまたはエチル）、ハロ C_{1-8} アルキル（例えばトリフルオロメチル）および5員ヘテロシクリル（例えばモルホリニル）から選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換されていてもよい。

10

【0046】

さらに別の実施形態において、特に、「m」が0、1または2である、式(I)の化合物が提供される。

【0047】

さらに別の実施形態において、特に、「m」が1または2である、式(I)の化合物が提供される。

【0048】

さらに別の実施形態において、特に、 W の各箇所が C_{1-8} アルキル（例えばイソプロピルまたはtert-ブチル）、ハロ C_{1-8} アルキル（例えばトリフルオロメチルまたは1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル（例えば1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル）または C_{3-12} シクロアルキル（例えばシクロプロピル）である、式(I)の化合物が提供される。

20

【0049】

さらに別の実施形態において、特に、 W の各箇所が C_{1-4} アルキル（例えばイソプロピルまたはtert-ブチル）、ハロ C_{1-8} アルキル（例えばトリフルオロメチルまたは1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル（例えば1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル）または C_{3-6} シクロアルキル（例えばシクロプロピル）である、式(I)の化合物が提供される。

30

【0050】

さらに別の実施形態において、特に、 W の各箇所がイソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イルまたはシクロプロピルである、式(I)の化合物が提供される。

【0051】

さらに別の実施形態において、特に、 Q の各箇所が C_{1-8} アルキル（例えばイソプロピルまたはtert-ブチル）、ハロ C_{1-8} アルキル（例えばトリフルオロメチルまたは1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）、 C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル（例えば1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル）、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル（例えば1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル）、 C_{3-12} シクロアルキル（例えばシクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチル）、 C_{6-14} アリール（例えば2-フルオロフェニル）、3~15員ヘテロシクリル（例えばテトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン-2-イル、(S)-テトラヒドロフラン-2-イルまたは(R)-テトラヒドロフラン-2-イル）または5~14員ヘテロアリール（例えばイソオキサゾリルまたは1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）である、式(I)の化合物が提供される。

40

【0052】

さらに別の実施形態において、特に、 Q の各箇所がイソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-メトキシ-2

50

ーメチルプロパン-2-イル、1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-フルオロフェニル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン-2-イル、(S)-テトラヒドロフラン-2-イル、(R)-テトラヒドロフラン-2-イル、イソオキサゾールまたは1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルである、式(I)の化合物が提供される。

【0053】

さらに別の実施形態において、特に、「s」が0であり「t」が1である、式(I)の化合物が提供される。

【0054】

さらに別の実施形態において、特に、「s」が1であり「t」が0である、式(I)の化合物が提供される。

【0055】

さらに別の実施形態において、特に、「s」が1であり「t」が1である、式(I)の化合物が提供される。

【0056】

さらに別の実施形態において、特に、「s」が0であり「t」が0である、式(I)の化合物が提供される。

【0057】

さらに別の実施形態において、特に、Rの各箇所が独立して、C₁₋₈アルキル（例えばイソプロピルまたはtert-ブチル）、C₃₋₁₂シクロアルキル（例えばシクロプロピル、1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル、または1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル)、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₈アルキル（例えば(シクロプロピル)メチル)、C₆₋₁₄アリール（例えば2,5-ジクロロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、2-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(ジフルオロメチル)フェニル、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル、2-クロロ-4-メチルフェニル、2-フルオロ-4-メチルフェニル、5-クロロ-2-メチルフェニル、3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル、3-(ジフルオロメチル)フェニル、4-(メチルスルホニル)フェニルまたは2-クロロ-5-(シクロプロパンカルボキサミドメチル)フェニル)、C₆₋₁₄アリールC₁₋₈アルキル（例えば2-(トリフルオロメチル)ベンジルまたは4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)、および5~14員ヘテロアリール（例えば6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル、または5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル）から選択される、式(I)の化合物が提供される。

【0058】

さらに別の実施形態において、特に、Rの各箇所が独立してイソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル、1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル)、(シクロプロピル)メチル、2,5-ジクロロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、2-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(ジフルオロメチル)フェニル、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル、2-クロロ-4-メチルフェニル、2-フルオロ-4-メチルフェニル、5-クロロ-2-メチルフェニル、3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル、3-(ジフルオロメチル)フェニル、4-(メチルスルホニル)フェニル、2-クロロ-5-(シクロプロパンカルボキサミドメチル)フェニル、2-(トリフルオロメチル)ベンジル、4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)、6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イ

10

20

30

40

50

ル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル、または5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イルから選択される、式(I)の化合物が提供される。

【0059】

一実施形態において、特に、mPGE₂-1阻害に関して500nM未満、好ましくは100nM未満、より好ましくは50nM未満のIC₅₀値を示す、式(I)の化合物が提供される。

【0060】

R¹、R²、m、n、s、t、P、L、QおよびW基（並びにそこで定義される基）に関するさらなる実施形態が、式(II)、式(III)および式(IV)の化合物に関連して以下に記載される。これらの実施形態が、式(II)、式(III)または式(IV)と関連した使用に限定されないが、式(I)の化合物に独立して且つ個々に当てはまることを理解されたい。例えば、下記の一実施形態において、本発明は特に、「n」が0、1または2である式(II)、式(III)または式(IV)の化合物を提供し、結果的に、「n」が0、1または2である式(I)の化合物も提供される。

【0061】

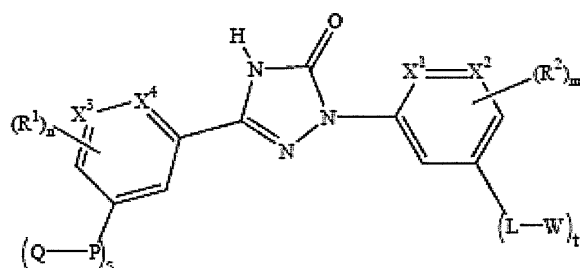
本発明は、式(I)の化合物の一実施形態である、式(II)の化合物も提供する。

【0062】

従って、本発明は式(II)の化合物

【0063】

【化2】



(II)

またはその薬剂的に許容できる塩を提供し、
式中、

X¹、X²、X³およびX⁴はそれぞれ独立してCHおよびNから選択され；

Lの各箇所は独立して-CH₂NHC(O)-および-CH₂NHS(O)₂-から選択され；

Pの各箇所は独立して-CH₂NHC(O)-および-CH₂NHS(O)₂-から選択され；

Qの各箇所は独立してC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシC₁₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、カルボキシルC₁₋₈アルキル、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、3~15員ヘテロシクリル、および5~14員ヘテロアリールから選択され；

Wの各箇所は独立してC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシC₁₋₈アルキル、ヒドロキシC₁₋₈アルキル、カルボキシルC₁₋₈アルキル、C₃₋₁₂シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、3~15員ヘテロシクリル、および5~14員ヘテロアリールから選択され；

R¹の各箇所は独立してハロゲン、シアノ、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、ハロC₁₋₈アルコキシC₁₋₈アルキル、ハロC₁₋₈アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、5員ヘテロシクリルC₁₋₈アルキル、5員ヘテロアリール、5員ヘテロアリールC₁₋₈アルキル、および-C≡CRから選択され；

R^2 の各箇所は独立してハロゲン、シアノ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5員ヘテロアリール、 $-C(O)NHR$ 、 $-NHC(O)R$ 、 $-S(O)_2NHR$ および $-C\equiv CR$ から選択され；

R の各箇所は独立して C_{1-8} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、および C_{6-14} アリールから選択され；

「m」は0以上3以下の範囲の整数であり；

「n」は0以上3以下の範囲の整数であり；

「s」は0以上1以下の範囲の整数であり；

「t」は0以上1以下の範囲の整数であり；

ただし、(i) 「s」および「t」は同時に「0」ではなく、(ii) 「m」および「n」は同時に「0」ではない。 10

【0064】

式 (I I) の化合物は一つまたは複数の実施形態を含んでいてもよい。下記の実施形態が本発明の説明を目的としており、例示された特定の実施形態に請求を限定することは意図されていないことを理解されたい。本明細書で定義される実施形態が、独立して、または本明細書で定義されるあらゆる他の実施形態のあらゆる定義と併せて、使用され得ることも理解されたい。従って、本発明は、種々の独立に記載された実施形態のあらゆる可能な組み合わせおよび置換 (permutation) を企図している。例えば、本発明は、上記で定義された式 (I I) の化合物を提供し、式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は CH であり (下記で定義される一実施形態において)、「m」は0、1または2であり (下記で定義される別の実施形態において)、「s」は0であり「t」は1である (下記で定義される別の実施形態において)。 20

【0065】

一実施形態において、特に、 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 が CH である、式 (I I) の化合物が提供される。

【0066】

別の実施形態において、特に、 X^1 が N であり、 X^2 、 X^3 および X^4 が CH である、式 (I I) の化合物が提供される。

【0067】

さらに別の実施形態において、特に、 X^2 が N であり、 X^1 、 X^3 および X^4 が CH である、式 (I I) の化合物が提供される。 30

【0068】

さらに別の実施形態において、特に、 X^3 が N であり、 X^1 、 X^2 および X^4 が CH である、式 (I I) の化合物が提供される。

【0069】

さらに別の実施形態において、特に、L の各箇所が $-CH_2NHC(O)-$ である、式 (I I) の化合物が提供される。

【0070】

さらに別の実施形態において、特に、P の各箇所が $-CH_2NHC(O)-$ である、式 (I I) の化合物が提供される。 40

【0071】

さらに別の実施形態において、特に、 R^1 の各箇所が独立してシアノ、ハロゲン (例えば F、Cl または Br)、 C_{1-8} アルキル (例えばメチル)、ハロ C_{1-8} アルキル (例えばトリフルオロメチルまたはジフルオロメチル)、 C_{1-8} アルコキシ (例えばメトキシ)、ハロ C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル (例えば (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル)、 C_{3-6} シクロアルキル (例えばシクロプロピル)、5員ヘテロシクリル C_{1-8} アルキル (例えば (ピロリジン-1-イル)メチル)、5員ヘテロアリール (例えば4-メチルチオフェニル、5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、5員ヘテロアリール C_{1-8} アルキル (例えば (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル) および $-C\equiv CR$ から選択される、式 (I I) の化合 50

物が提供される。

【0072】

さらに別の実施形態において、特に、 R^1 の各箇所が独立してシアノ、Cl、F、 CH_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 、(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル、シクロプロピル、(ピロリジン-1-イル)メチル、4-メチルチオフェニル、5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチルおよび $C \equiv CR$ から選択される、式(I I)の化合物が提供される。この実施形態では、Rはイソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニルまたは2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルである。

10

【0073】

さらに別の実施形態において、特に、 R^1 の各箇所が独立してシアノ、Cl、F、 CH_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 、(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル、シクロプロピル、(ピロリジン-1-イル)メチル、4-メチルチオフェニル、5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル、3, 3-ジメチルブタ-1-イニル、2-シクロプロピルエチニル、(2, 5-ジクロロフェニル)エチニル、(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エチニル、(3-クロロ-2-フルオロフェニル)エチニル、(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニルおよび(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニルから選択される、式(I I)の化合物が提供される。

20

【0074】

さらに別の実施形態において、特に、 R^1 の各箇所が独立してシアノ、Cl、F、 CH_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 、(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル、シクロプロピル、(ピロリジン-1-イル)メチル、4-メチルチオフェニル、5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル、3, 3-ジメチルブタ-1-イニル、2-シクロプロピルエチニル、(2, 5-ジクロロフェニル)エチニル、(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エチニル、(3-クロロ-2-フルオロフェニル)エチニル、(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニルまたは(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニルであり；「n」が1または2である、式(I I)の化合物が提供される。

30

【0075】

さらに別の実施形態において、特に、「n」が0、1または2である、式(I I)の化合物が提供される。

【0076】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が独立してシアノ、ハロゲン(例えばF、ClまたはBr)、 C_{1-8} アルキル(例えばメチル)、ハロ C_{1-8} アルキル(例えばトリフルオロメチル)、 C_{1-8} アルコキシ(例えばメトキシ)、5員ヘテロアリール(例えば3-(4-クロロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)、 $-C(O)NHR$ 、 $-NHC(O)R$ および $C \equiv CR$ から選択される、式(I I)の化合物が提供される。

40

【0077】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が独立して $-C(O)NHR$ 、 $-NHC(O)R$ または $C \equiv CR$ である、式(I I)の化合物が提供される。この実施形態では、Rはイソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニルまたは3-(ジフルオロメチル)フェニルである。

【0078】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が独立してシアノ、Cl、F、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、3-(4-クロロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-

50

5-イル、シクロプロパンカルボキサミド、3, 3-ジメチルブタ-1-イニル、2-シクロプロピルエチニル、-CONH-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]、-CONH-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]または-CONH-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]である、式(I I)の化合物が提供される。

【0079】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が独立してシアノ、Cl、F、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、3-(4-クロロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、シクロプロパンカルボキサミド、3, 3-ジメチルブタ-1-イニル、2-シクロプロピルエチニル、-CONH-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]、-CONH-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル]または-CONH-[3-(ジフルオロメチル)フェニル]であり；「m」が1または2である、式(I I)の化合物が提供される。

10

【0080】

さらに別の実施形態において、特に、「m」が0、1または2である、式(I I)の化合物が提供される。

【0081】

さらに別の実施形態において、特に、Wの各箇所が C_{1-8} アルキル（例えばイソプロピルまたはtert-ブチル）、ハロ C_{1-8} アルキル（例えばトリフルオロメチルまたは1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル（例えば1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル）または C_{3-12} シクロアルキル（例えばシクロプロピル）である、式(I I)の化合物が提供される。

20

【0082】

さらに別の実施形態において、特に、Wの各箇所が C_{1-4} アルキル（例えばイソプロピルまたはtert-ブチル）、ハロ C_{1-8} アルキル（例えばトリフルオロメチルまたは1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル（例えば1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル）または C_{3-6} シクロアルキル（例えばシクロプロピル）である、式(I I)の化合物が提供される。

【0083】

さらに別の実施形態において、特に、Wの各箇所がイソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イルまたはシクロプロピルである、式(I I)の化合物が提供される。

30

【0084】

さらに別の実施形態において、特に、Wがイソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イルまたはシクロプロピルであり；「t」が1であり；「s」が0である、式(I I)の化合物が提供される。

【0085】

さらに別の実施形態において、特に、Qの各箇所が C_{1-8} アルキル（例えばイソプロピルまたはtert-ブチル）、ハロ C_{1-8} アルキル（例えばトリフルオロメチルまたは1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）、 C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル（例えば1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル）、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル（例えば1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル）、 C_{3-12} シクロアルキル（例えばシクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチル）、 C_{6-14} アリール（例えば2-フルオロフェニル）、3~15員ヘテロシクリル（例えばテトラヒドロフランニル、テトラヒドロフラン-2-イル、(S)-テトラヒドロフラン-2-イルまたは(R)-テトラヒドロフラン-2-イル）または5~14員ヘテロアリール（例えばイソオキサゾリルまたは1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）である、式(I I)の化合物が提供される。

40

【0086】

50

さらに別の実施形態において、特に、Qの各箇所がイソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル、1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-フルオロフェニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロフラン-2-イル、(S)-テトラヒドロフラン-2-イル、(R)-テトラヒドロフラン-2-イル、イソオキサゾリルまたは1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルである、式(I I)の化合物が提供される。

【0087】

さらに別の実施形態において、特に、Qがイソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル、1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-フルオロフェニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロフラン-2-イル、(S)-テトラヒドロフラン-2-イル、(R)-テトラヒドロフラン-2-イル、イソオキサゾリルまたは1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルであり；「s」が1であり；「t」が0である、式(I I)の化合物が提供される。

10

【0088】

さらに別の実施形態において、特に、「s」が0であり「t」が1である、式(I I)の化合物が提供される。

【0089】

20

さらに別の実施形態において、特に、「s」が1であり「t」が0である、式(I I)の化合物が提供される。

【0090】

さらに別の実施形態において、特に、「s」が1であり「t」が1である、式(I I)の化合物が提供される。

【0091】

さらに別の実施形態において、特に、Rの各箇所が独立してC₁₋₈アルキル（例えばイソプロピルまたはtert-ブチル）、C₃₋₁₂シクロアルキル（例えばシクロプロピル）およびC₆₋₁₄アリール（例えば4-クロロ-2-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、3-（トリフルオロメチル）フェニル、2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル、3-（ジフルオロメチル）-4-フルオロフェニルまたは3-（ジフルオロメチル）フェニル）から選択される、式(I I)の化合物が提供される。

30

【0092】

さらに別の実施形態において、特に、Rの各箇所がCl、F、CH₃、トリフルオロメチルおよびジフルオロメチルから選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換されたフェニルである、式(I I)の化合物が提供される。

【0093】

さらに別の実施形態において、特に、Rの各箇所が独立してイソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、3-（トリフルオロメチル）フェニル、2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル、3-（ジフルオロメチル）-4-フルオロフェニルまたは3-（ジフルオロメチル）フェニルである、式(I I)の化合物が提供される。

40

【0094】

一実施形態において、特に、mPGE₂-1阻害に関して500nM未満、好ましくは100nM未満、より好ましくは50nM未満のIC₅₀値を示す、式(I)の化合物が提供される。

【0095】

R¹、R²、m、n、s、t、P、L、QおよびW基（並びにそこで定義される基）に関するさらなる実施形態が、式(I)、式(I I I)または式(I V)の化合物に関連し

50

て本明細書に記載される。これらの実施形態が、式 (I)、式 (I I I) または式 (I V) と関連した使用に限定されないが、式 (I I) の化合物に独立して且つ個々に当てはまることを理解されたい。例えば、下記の一実施形態において、本発明は特に、「n」が 0、1 または 2 である式 (I)、式 (I I I) または式 (I V) の化合物を提供し、結果的に、「n」が 0、1 または 2 である式 (I I) の化合物も提供される。

【0096】

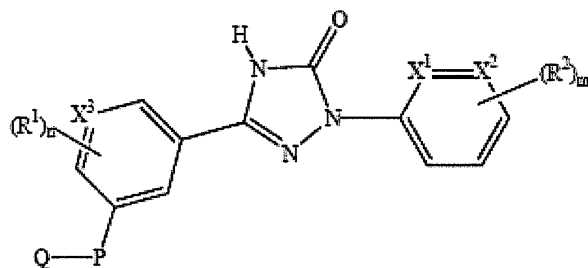
本発明は、式 (I) の化合物の一実施形態である式 (I I I) の化合物も提供する。

【0097】

従って、本発明は式 (I I I) の化合物

【0098】

【化 3】



(I I I)

またはその薬剂的に許容できる塩を提供し、
式中、

X^1 、 X^2 および X^3 はそれぞれ独立して CH および N から選択され；

P は $-CH_2NHC(O)-$ および $-CH_2NHS(O)_2-$ から選択され；

Q は C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、カルボキシ C_{1-8} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、3~15 員ヘテロシクリル、および 5~14 員ヘテロアリールから選択され；

R^1 の各箇所は独立してハロゲン、シアノ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ C_{1-8} アルキル および C_{3-6} シクロアルキルから選択され；

R^2 の各箇所は独立してハロゲン、シアノ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5 員ヘテロアリール、 $-C(O)NHR$ 、 $-NHC(O)R$ 、 $-S(O)_2NHR$ および $-C\equiv CR$ から選択され；

R の各箇所は独立して C_{1-8} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、および C_{6-14} アリールから選択され；

「m」は 0 以上 3 以下の範囲の整数であり；

「n」は 0 以上 3 以下の範囲の整数であり；

ただし、「m」および「n」は同時に「0」ではない。

【0099】

式 (I I I) の化合物は一つまたは複数の実施形態を含んでもよい。下記の実施形態が本発明の説明を目的としており、例示された特定の実施形態に請求を限定することは意図されていないことを理解されたい。本明細書で定義される実施形態が、独立して、または本明細書で定義されるあらゆる他の実施形態のあらゆる定義と併せて、使用され得ることも理解されたい。従って、本発明は、種々の独立に記載された実施形態のあらゆる可能な組み合わせおよび置換 (permutation) を企図している。例えば、本発明は、上記で定義された式 (I I I) の化合物を提供し、式中、 X^1 、 X^2 および X^3 は CH であり (下記で定義される一実施形態において)、「m」は 0、1 または 2 であり (下記で定義される別の実施形態において)、「n」は 0、1 または 2 である (下記で定義される別の実施形態において)。

【0100】

一実施形態において、特に、 X^1 、 X^2 および X^3 が CH である、式 (I I I) の化合物が提供される。

【0101】

別の実施形態において、特に、 X^1 が N であり、 X^2 および X^3 が CH である、式 (I I I) の化合物が提供される。

【0102】

さらに別の実施形態において、特に、 X^2 が N であり、 X^1 および X^3 が CH である、式 (I I I) の化合物が提供される。

【0103】

さらに別の実施形態において、特に、 X^3 が N であり、 X^1 および X^2 が CH である、式 (I I I) の化合物が提供される。

10

【0104】

さらに別の実施形態において、特に、P が $-CH_2NHC(O)-$ である、式 (I I I) の化合物が提供される。

【0105】

さらに別の実施形態において、特に、 R^1 の各箇所が独立してシアノ、ハロゲン (例えば F、Cl または Br)、 C_{1-8} アルキル (例えばメチル)、ハロ C_{1-8} アルキル (例えばトリフルオロメチルまたはジフルオロメチル)、 C_{1-8} アルコキシ (例えばメトキシ) および C_{3-6} シクロアルキル (例えばシクロプロピル) から選択される、式 (I I I) の化合物が提供される。

20

【0106】

さらに別の実施形態において、特に、 R^1 の各箇所が独立してシアノ、Cl、F、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 およびシクロプロピルから選択される、式 (I I I) の化合物が提供される。

【0107】

さらに別の実施形態において、特に、 R^1 の各箇所が独立してシアノ、Cl、F、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 またはシクロプロピルであり、「n」が 1 または 2 である、式 (I I I) の化合物が提供される。

【0108】

さらに別の実施形態において、特に、「n」が 0、1 または 2 である、式 (I I I) の化合物が提供される。

30

【0109】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が独立してシアノ、ハロゲン (例えば F、Cl または Br)、 C_{1-8} アルキル (例えばメチル)、ハロ C_{1-8} アルキル (例えばトリフルオロメチル)、 C_{1-8} アルコキシ (例えばメトキシ)、5 員ヘテロアリアル (例えば 3-(4-クロロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)、 $-C(O)NHR$ 、 $-NHC(O)R$ および $-C\equiv CR$ から選択される、式 (I I I) の化合物が提供される。

【0110】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が独立して $-C(O)NHR$ 、 $-NHC(O)R$ および $-C\equiv CR$ である、式 (I I I) の化合物が提供される。この実施形態では、R はイソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニルまたは 3-(ジフルオロメチル)フェニルである。

40

【0111】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が独立してシアノ、Cl、F、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、3-(4-クロロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、シクロプロパンカルボキサミド、3, 3-ジメチルブタ-1-イニル、2-シクロプロピルエチニル、 $-CONH-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]$ 、 $-CO$

50

NH- [3- (ジフルオロメチル) -4-フルオロフェニル] または-CONH- [3- (ジフルオロメチル) フェニル] である、式 (I I I) の化合物が提供される。

【0112】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 が独立してシアノ、Cl、F、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、3- (4-クロロフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、シクロプロパンカルボキサミド、3, 3-ジメチルブター-1-イニル、2-シクロプロピルエチニル、-CONH- [3- (トリフルオロメチル) フェニル]、-CONH- [3- (ジフルオロメチル) -4-フルオロフェニル] または-CONH- [3- (ジフルオロメチル) フェニル] であり；「m」が1または2である、式 (I I I) の化合物が提供される。

10

【0113】

さらに別の実施形態において、特に、「m」が0、1または2である、式 (I I I) の化合物が提供される。

【0114】

さらに別の実施形態において、特に、Qが C_{1-8} アルキル（例えばイソプロピルまたはtert-ブチル）、ハロ C_{1-8} アルキル（例えばトリフルオロメチルまたは1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル）、 C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル（例えば1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル）、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル（例えば1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル）、 C_{3-12} シクロアルキル（例えばシクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチル）、 C_{6-14} アリール（例えば2-フルオロフェニル）、3~15員ヘテロシクリル（例えばテトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラン-2-イル、(S)-テトラヒドロフラン-2-イルまたは(R)-テトラヒドロフラン-2-イル）または5~14員ヘテロアリール（例えばイソオキサゾリルまたは1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）である、式 (I I I) の化合物が提供される。

20

【0115】

さらに別の実施形態において、特に、Qがイソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル、1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-フルオロフェニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラン-2-イル、(S)-テトラヒドロフラン-2-イル、(R)-テトラヒドロフラン-2-イル、イソオキサゾリルまたは1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルである、式 (I I I) の化合物が提供される。

30

【0116】

さらに別の実施形態において、特に、Rの各箇所が独立して C_{1-8} アルキル（例えばイソプロピルまたはtert-ブチル）、 C_{3-12} シクロアルキル（例えばシクロプロピル）および C_{6-14} アリール（例えば4-クロロ-2-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、3- (トリフルオロメチル) フェニル、2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル、3- (ジフルオロメチル) -4-フルオロフェニルまたは3- (ジフルオロメチル) フェニル）から選択される、式 (I I I) の化合物が提供される。

40

【0117】

さらに別の実施形態において、特に、Rの各箇所がCl、F、 CH_3 、トリフルオロメチルおよびジフルオロメチルから選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換されたフェニルである、式 (I I I) の化合物が提供される。

【0118】

さらに別の実施形態において、特に、Rの各箇所が独立してイソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、3- (トリフルオロメチル) フェニル、2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル、3- (ジフルオロメチル) -4-フルオロフェニルまたは3- (ジフル

50

オロメチル) フェニルである、式 (I I I) の化合物が提供される。

【0119】

さらに別の実施形態において、特に、

各 R^1 が、独立して、シアノ、Cl、F、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 またはシクロプロピルであり；

各 R^2 が、独立して、シアノ、Cl、F、 CH_3 、 CF_3 または OCH_3 であり；

P が $-CH_2NHC(O)-$ であり；

「m」が1または2であり；

「n」が0、1または2であり；

Q がイソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル、1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-フルオロフェニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-2-イル、(S)-テトラヒドロフラン-2-イル、(R)-テトラヒドロフラン-2-イル、イソオキサゾールまたは1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルである、式 (I I I) の化合物が提供される。

10

【0120】

一実施形態において、特に、mPGE₂-1 阻害に関して500 nM未満、好ましくは100 nM未満、より好ましくは50 nM未満のIC₅₀ 値を示す、式 (I I I) の化合物が提供される。

20

【0121】

R^1 、 R^2 、m、n、s、t、P、L、QおよびW基（並びにそこで定義される基）に関するさらなる実施形態が、式 (I) の化合物、式 (I I) または式 (I V) に関連して以下に記載される。これらの実施形態が、式 (I)、式 (I I) または式 (I V) と関連した使用に限定されないが、式 (I I I) の化合物に独立して且つ個々に当てはまることを理解されたい。例えば、下記の一実施形態において、本発明は特に、「n」が0、1または2である式 (I)、式 (I I) または式 (I V) の化合物を提供し、結果的に、「n」が0、1または2である式 (I I I) の化合物も提供される。

【0122】

本発明は、式 (I) の化合物の一実施形態である式 (I V) の化合物も提供する。

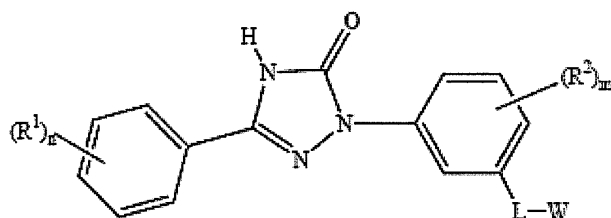
30

【0123】

従って、本発明は式 (I V) の化合物

【0124】

【化4】



40

(I V)

またはその薬剂的に許容できる塩を提供し、式中、

L は $-CH_2NHC(O)-$ および $-CH_2NHS(O)_2-$ から選択され；

W は C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル、カルボキシ C_{1-8} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、3~15員ヘテロシクリル、および5~14員ヘテロアリールから選択され；

50

R^1 の各箇所は独立してハロゲン、シアノ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル、ハロ C_{1-8} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、5員ヘテロシクリル C_{1-8} アルキル、5員ヘテロアリール、5員ヘテロアリール C_{1-8} アルキル、および $-C \equiv C R$ から選択され；

R^2 の各箇所は独立してハロゲン、シアノ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシおよびハロ C_{1-8} アルキルから選択され；

R の各箇所は独立して C_{1-8} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、および C_{6-14} アリールから選択され；

「 m 」は0以上3以下の範囲の整数であり；

「 n 」は0以上3以下の範囲の整数であり；

ただし、「 m 」および「 n 」は同時に「0」ではない。

【0125】

式 (I V) の化合物は一つまたは複数の実施形態を含んでいてもよい。下記の実施形態が本発明の説明を目的としており、例示された特定の実施形態に請求を限定することは意図されていないことを理解されたい。本明細書で定義される実施形態が、独立して、または本明細書で定義されるあらゆる他の実施形態のあらゆる定義と併せて、使用され得ることも理解されたい。従って、本発明は、種々の独立に記載された実施形態のあらゆる可能な組み合わせおよび置換 (permutation) を企図している。例えば、本発明は、上記で定義された式 (I) の化合物を提供し、式中、 L は $-CH_2NHC(O)-$ であり (下記で定義される一実施形態において)、「 m 」は0、1または2であり (下記で定義される別の実施形態において)、「 n 」は0、1または2である (下記で定義される別の実施形態において)。

【0126】

一実施形態において、特に、 L が $-CH_2NHC(O)-$ である、式 (I V) の化合物が提供される。

【0127】

別の実施形態において、特に、 R^1 の各箇所が独立してシアノ、ハロゲン (例えば F、Cl または Br)、 C_{1-8} アルキル (例えばメチル)、ハロ C_{1-8} アルキル (例えばトリフルオロメチルまたはジフルオロメチル)、 C_{1-8} アルコキシ (例えばメトキシ)、ハロ C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキル (例えば (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル)、5員ヘテロシクリル C_{1-8} アルキル (例えば (ピロリジン-1-イル)メチル)、5員ヘテロアリール (例えば4-メチルチオフェニル、5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、5員ヘテロアリール C_{1-8} アルキル (例えば (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル) および $-C \equiv C R$ から選択される、式 (I V) の化合物が提供される。

【0128】

さらに別の実施形態において、特に、 R^1 の各箇所が独立してシアノ、Cl、F、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 、(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル、(ピロリジン-1-イル)メチル、4-メチルチオフェニル、5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチルおよび $-C \equiv C R$ から選択される、式 (I V) の化合物が提供される。この実施形態では、 R はイソプロピル、tert-ブチル、シクロプロピル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニルまたは2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニルである。

【0129】

さらに別の実施形態において、特に、 R^1 の各箇所が独立してシアノ、Cl、F、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 、(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル、(ピロリジン-1-イル)メチル、4-メチルチオフェニル、5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル、3, 3-ジメチルブター-1-イニル、2-シクロプロピルエチニル、(2, 5-ジ

10

20

30

40

50

クロロフェニル) エチニル、(4-クロロ-2-フルオロフェニル) エチニル、(3-クロロ-2-フルオロフェニル) エチニル、(3-(トリフルオロメチル) フェニル) エチニルおよび(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) エチニルから選択される、式(I V)の化合物が提供される。

【0130】

さらに別の実施形態において、特に、 R^1 の各箇所が独立してシアノ、Cl、F、 CH_2F 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 、(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)メチル、(ピロリジン-1-イル)メチル、4-メチルチオフェニル、5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル、3, 3-ジメチルブター-1-イニル、2-シクロプロピルエチニル、(2, 5-ジクロロフェニル)エチニル、(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エチニル、(3-クロロ-2-フルオロフェニル)エチニル、(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニルまたは(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニルであり；「n」が1または2である、式(I V)の化合物が提供される。

10

【0131】

さらに別の実施形態において、特に、「n」が0、1または2である、式(I V)の化合物が提供される。

【0132】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が独立してシアノ、ハロゲン(例えばF、ClまたはBr)、 C_{1-8} アルキル(例えばメチル)、ハロ C_{1-8} アルキル(例えばトリフルオロメチル)および C_{1-8} アルコキシ(例えばメトキシ)から選択される、式(I V)の化合物が提供される。

20

【0133】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が独立してシアノ、Cl、F、 CH_3 、 CF_3 または OCH_3 である、式(I V)の化合物が提供される。

【0134】

さらに別の実施形態において、特に、 R^2 の各箇所が独立してシアノ、Cl、F、 CH_3 、 CF_3 または OCH_3 であり；「m」が1または2である、式(I V)の化合物が提供される。

【0135】

さらに別の実施形態において、特に、「m」が0、1または2である、式(I V)の化合物が提供される。

30

【0136】

さらに別の実施形態において、特に、Wが C_{1-8} アルキル(例えばイソプロピルまたはtert-ブチル)、ハロ C_{1-8} アルキル(例えばトリフルオロメチルまたは1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル(例えば1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)または C_{3-12} シクロアルキル(例えばシクロプロピル)である、式(I V)の化合物が提供される。

【0137】

さらに別の実施形態において、特に、Wが C_{1-4} アルキル(例えばイソプロピルまたはtert-ブチル)、ハロ C_{1-8} アルキル(例えばトリフルオロメチルまたは1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル(例えば1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)または C_{3-6} シクロアルキル(例えばシクロプロピル)である、式(I V)の化合物が提供される。

40

【0138】

さらに別の実施形態において、特に、Wがイソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イルまたはシクロプロピルである、式(I V)の化合物が提供される。

【0139】

さらに別の実施形態において、特に、Rの各箇所が独立して C_{1-8} アルキル(例えば

50

イソプロピルまたは *tert*-ブチル)、 C_{3-12} シクロアルキル (例えばシクロプロピル) および C_{6-14} アリール (例えば 4-クロロ-2-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、3-(トリフルオロメチル) フェニル、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル、3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニルまたは 3-(ジフルオロメチル) フェニル) から選択される、式 (I V) の化合物が提供される。

【0140】

さらに別の実施形態において、特に、R の各箇所が Cl、F、トリフルオロメチルおよびジフルオロメチルから選択される一つまたは複数の置換基で所望により置換されたフェニルである、式 (I V) の化合物が提供される。

10

【0141】

さらに別の実施形態において、特に、R の各箇所が独立してイソプロピル、*tert*-ブチル、シクロプロピル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル、3-(トリフルオロメチル) フェニル、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル、3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニルまたは 3-(ジフルオロメチル) フェニル) である、式 (I V) の化合物が提供される。

【0142】

さらに別の実施形態において、特に、

R^1 の各箇所が独立して Cl、F、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 、3,3-ジメチルブター-1-イニル、2-シクロプロピルエチニル、(2,5-ジクロロフェニル) エチニル、(4-クロロ-2-フルオロフェニル) エチニル、3-クロロ-2-フルオロフェニル) エチニル、3-(トリフルオロメチル) フェニル) エチニルまたは 2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) エチニルであり；

20

R^2 の各箇所が独立して Cl、F、 CH_3 、 CF_3 または OCH_3 であり；

L が $-CH_2NHC(O)-$ であり；

「m」が 1 または 2 であり；

「n」が 0、1 または 2 であり；

W がイソプロピル、*tert*-ブチル、トリフルオロメチル、1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル、1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イルまたはシクロプロピルである、

30

式 (I V) の化合物が提供される。

【0143】

一実施形態において、特に、mPGE S-1 阻害に関して 500 nM 未満、好ましくは 100 nM 未満、より好ましくは 50 nM 未満の IC_{50} 値を示す、式 (I V) の化合物が提供される。

【0144】

式 (I)、(II)、(III) および (IV) が、本明細書に記載される種類の化学構造から考えられ得る全ての幾何異性体、立体異性体、鏡像異性体およびジアステレオマー、N-オキシド、並びに薬剂的に許容できる塩を構造的に包含することが理解されよう。

40

【0145】

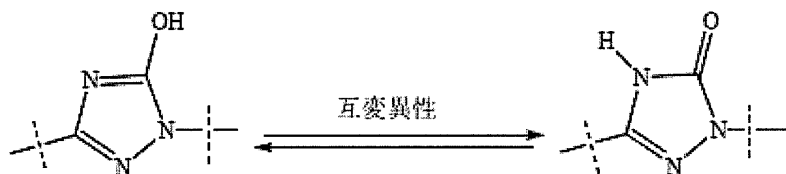
本発明の化合物は実施例 1 ~ 192 における化合物を含む。

【0146】

一実施形態において、式 (I) (式中、 R^3 は H である)、式 (II)、式 (III) または式 (IV) の化合物は、互変異性体が平衡状態で、または主に一方の形態で存在するかどうかにかかわらず、全ての互変異性型を構造的に包含する。そのような互変異性型は、化合物が mPGE S-1 酵素に結合している場合は、異なっても同じであってもよい。

【0147】

【化 5】



【0148】

本出願は、少なくとも1つの本明細書に記載の化合物および少なくとも1つの薬剂的に許容できる賦形剤（薬剂的に許容できる担体または希釈剤等）を含む、医薬組成物も提供する。医薬組成物は、治療有効量の、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物を含むことが好ましい。本明細書に記載の化合物は、薬剂的に許容できる賦形剤（担体または希釈剤等）を伴っていてもよく、担体によって希釈されてもよく、あるいはカプセル、サッシェ、紙または他の容器の形態であり得る担体内に包含されていてもよい。

10

【0149】

本発明の化合物および医薬組成物は、種々の病状に関連するmPGE₁の活性を阻害するのに有用である。

【0150】

さらに、本発明は、対象に一つまたは複数の本明細書に記載の化合物に係る受容体の阻害を引き起こすのに有効な量で投与することにより、治療を必要とする対象におけるmPGE₁を阻害する方法を提供する。

20

【発明を実施するための形態】

【0151】

定義

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素（フルオロ）、塩素（クロロ）、臭素（ブromo）、またはヨウ素（ヨード）を意味する。

【0152】

用語「アルキル」は、骨格内に炭素および水素原子のみを含み、不飽和を含有せず、1～8個の炭素原子を有し（すなわちC₁₋₈アルキル）、単結合によって分子の残りに結合している炭化水素鎖ラジカルを指し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル（イソプロピル）、n-ブチル、n-ペンチル、および1,1-ジメチルエチル（t-ブチル）である。用語「C₁₋₆アルキル」は1～6個の炭素原子を有するアルキル鎖を指す。用語「C₁₋₄アルキル」は1～4個の炭素原子を有するアルキル鎖を指す。特に記載がない限り、本明細書において記載または請求される全てのアルキル基は、直鎖であっても分岐鎖であってもよく、置換型であっても非置換型であってもよい。

30

【0153】

用語「アルケニル」は、2～10個の炭素原子を含有し（すなわちC₂₋₁₀アルケニル）、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む、炭化水素鎖を指す。アルケニル基の例としては、限定はされないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル（アリル）、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、および2-ブテニルが挙げられる。特に記載がない限り、本明細書において記載または請求される全てのアルケニル基は、直鎖であっても分岐鎖であってもよく、置換型であっても非置換型であってもよい。

40

【0154】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、2～約12個の炭素原子を有するヒドロカルビルラジカルを指す（2～約10個の炭素原子を有するラジカルが好ましい（すなわちC₂₋₁₀アルキニル））。アルキニル基の例としては、限定はされないが、エチニル、プロピニル、およびブチニルが挙げられる。特に記載がない限り、本明細書において記載または請求される全てのアルキニル基は、直鎖であっても分岐鎖であってもよく、置換型であっても非置換型であってもよい。

50

【0155】

用語「アルコキシ」は、分子の残りに酸素結合を介して結合したアルキル基を表す（すなわち $C_1 - 8$ アルコキシ）。そのような基の代表例は $-OCH_3$ および $-OC_2H_5$ である。特に記載がない限り、本明細書において記載または請求される全てのアルコキシ基は、直鎖であっても分岐鎖であってもよく、置換型であっても非置換型であってもよい。

【0156】

用語「アルコキシアルキル」または「アルキルオキシアルキル」は、上記で定義されたアルキル基に直接結合した、上記で定義されたアルコキシ基またはアルキルオキシ基を指す（すなわち $C_1 - 8$ アルコキシ $C_1 - 8$ アルキルまたは $C_1 - 8$ アルキルオキシ $C_1 - 8$ アルキル）。そのようなアルコキシアルキル部分の例としては、限定はされないが、 $-CH_2OCH_3$ および $-CH_2OC_2H_5$ が挙げられる。特に記載がない限り、本明細書に記載の全てのアルコキシアルキル基は、直鎖であっても分岐鎖であってもよく、置換型であっても非置換型であってもよい。

10

【0157】

用語「ハロアルキル」は、上記で定義されたアルキル基に連結した（F、Cl、BrまたはIから選択される）少なくとも1つのハロ基を指す（すなわちハロ $C_1 - 8$ アルキル）。そのようなハロアルキル部分の例としては、限定はされないが、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基およびフルオロメチル基が挙げられる。特に記載がない限り、本明細書に記載の全てのハロアルキル基は、直鎖であっても分岐鎖であってもよく、置換型であっても非置換型であってもよい。

20

【0158】

用語「ハロアルコキシ」は、一つまたは複数のハロゲン原子で置換されたアルコキシ基を指す（すなわちハロ $C_1 - 8$ アルコキシ）。「ハロアルコキシ」の例としては、限定はされないが、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、ペンタクロロエトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ（dichloromethoxy）、トリクロロメトキシおよび1-ブromoエトキシが挙げられる。特に記載がない限り、本明細書に記載の全てのハロアルコキシ基は、直鎖であっても分岐鎖であってもよく、置換型であっても非置換型であってもよい。

【0159】

用語「ハロアルコキシアルキル」は、上記で定義されたアルキル基に直接結合した、上記で定義されたハロアルコキシ基を指す（すなわちハロ $C_1 - 8$ アルコキシ $C_1 - 8$ アルキル）。「ハロ $C_1 - 8$ アルコキシ $C_1 - 8$ アルキル」の例としては、限定はされないが、（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）メチルまたは（2, 2-ジフルオロエトキシ）メチルが挙げられる。特に記載がない限り、本明細書に記載の全てのハロアルコキシアルキル基は、直鎖であっても分岐鎖であってもよく、置換型であっても非置換型であってもよい。

30

【0160】

用語「ヒドロキシアルキル」は、異なる炭素原子上の1～3個の水素原子がヒドロキシル基で置換されている、上記で定義されたアルキル基を指す（すなわち、ヒドロキシ $C_1 - 8$ アルキル）。ヒドロキシアルキル部分の例としては、限定はされないが、 $-CH_2OH$ 、 $-C_2H_4OH$ および $-CH(OH)C_2H_4OH$ が挙げられる。特に記載がない限り、本明細書に記載の全てのヒドロキシアルキル基は、直鎖であっても分岐鎖であってもよく、置換型であっても非置換型であってもよい。

40

【0161】

用語「カルボキシル」は $-COOH$ 基を意味する。

【0162】

用語「カルボキシルアルキル」は、 $C_1 - 8$ アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1つがカルボキシル基で置換されている、上記で定義された $C_1 - 8$ アルキル基を指す（すなわち、「カルボキシル $C_1 - 8$ アルキル」）。カルボキシルアルキル部分の例としては、限定はされないが、カルボキシルメチル（ $-CH_2COOH$ ）、カルボキシルエチ

50

ル ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$)、カルボキシイソプロピル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{COOH}$) およびカルボキシ *tert* ブチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-\text{COOH}$) が挙げられる。特に記載がない限り、本明細書に記載の全てのカルボキシアルキル基は、直鎖であっても分岐鎖であってもよく、置換型であっても非置換型であってもよい。

【0163】

用語「シクロアルキル」は、3～約12個の炭素原子の、非芳香族の単環式または多環式の環系を表す（すなわち、 C_{3-12} シクロアルキル）。単環式シクロアルキルの例としては、限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。多環式シクロアルキル基の例としては、限定はされないが、ペルヒドロナフチル (perhydronaphthyl) 基、アダマンチル基およびノルボルニル基、架橋環式基またはスピロ二環式基（例えば、スピロ(4, 4)ノナ-2-イル）が挙げられる。用語「 C_{3-6} シクロアルキル」は、3～6個の炭素原子を有する環を指す。特に記載がない限りまたは矛盾がない限り、本明細書において記載または請求される全てのシクロアルキル基は、置換型であっても非置換型であってもよい。

10

【0164】

用語「シクロアルキルアルキル」は、アルキル基に直接結合した、3～約8個の炭素原子を有する非芳香族環含有ラジカルを指す（すなわち、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-8} アルキル）。シクロアルキルアルキル基は、安定な構造の生成をもたらすアルキル基内のいかなる炭素原子においても、主構造に結合し得る。そのような基の例としては、限定はされないが、シクロプロピルメチル、シクロブチルエチル、およびシクロペンチルエチルが挙げられる。特に記載がない限りまたは矛盾がない限り、本明細書において記載または請求される全てのシクロアルキルアルキル基は、置換型であっても非置換型であってもよい。

20

【0165】

用語「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する3～約8個の炭素原子を有する環 (ccyclic ring) 含有ラジカルを指す（すなわち、 C_{3-8} シクロアルケニル）。「シクロアルケニル」の例としては、限定はされないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、およびシクロペンテニルが挙げられる。特に記載がない限りまたは矛盾がない限り、本明細書において記載または請求される全てのシクロアルケニル基は、置換型であっても非置換型であってもよい。

30

【0166】

用語「シクロアルケニルアルキル」は、アルキル基に直接結合した少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する3～約8個の炭素原子を有する、非芳香族の環含有ラジカルを指す（すなわち、 C_{3-8} シクロアルケニル C_{1-8} アルキル）。特に記載がない限りまたは矛盾がない限り、本明細書において記載または請求される全てのシクロアルケニルアルキル基は、置換型であっても非置換型であってもよい。

【0167】

用語「アリール」は、6～14個の炭素原子を有する芳香族ラジカルを指し（すなわち、 C_{6-14} アリール）、例えば、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル (tetrahydronaphthyl)、インダニル、およびビフェニル等の単環式、二環式および三環式の芳香族系が挙げられる。特に記載がない限りまたは矛盾がない限り、本明細書において記載または請求される全てのアリール基は、置換型であっても非置換型であってもよい。

40

【0168】

用語「アリールオキシ」は、分子の残りに酸素結合を介して結合した上記で定義されたアリール基を指す（すなわち、 C_{6-14} アリールオキシ）。アリールオキシ部分の例としては、限定はされないが、フェノキシおよびナフトキシが挙げられる。特に記載がない限りまたは矛盾がない限り、本明細書に記載の全てのアリールオキシ基は、置換型であっても非置換型であってもよい。

【0169】

用語「アリールアルキル」は、上記で定義されたアルキル基に直接結合した上記で定義

50

されたアリール基を指し（すなわち、 C_6-14 アリール C_1-8 アルキル）、例えば、 $-CH_2C_6H_5$ および $-C_2H_4C_6H_5$ である。特に記載がない限りまたは矛盾がない限り、本明細書において記載または請求される全てのアリールアルキル基は、置換型であっても非置換型であってもよい。

【0170】

用語「複素環」または「ヘテロシクリル」は、特に断りがない限り、炭素原子、並びに窒素、リン、酸素および硫黄から選択される1～5個のヘテロ原子からなる、置換型または非置換型の、非芳香族の、3～15員の環ラジカルを指す（すなわち3～15員ヘテロシクリル）。複素環ラジカルは、縮合環系、架橋環系またはスピロ環系を含んでもよい、単環式、二環式または三環式の環系であり得、複素環ラジカル内の窒素、リン、炭素、酸素または硫黄原子は、種々の酸化状態に所望により酸化されていてもよい。さらに、窒素原子は所望により四級化されていてもよく；または、定義により特に限定されていない限り、複素環またはヘテロシクリルは一つまたは複数のオレフィン結合を所望により含有していてもよい。そのような複素環ラジカルの例としては、限定はされないが、アゼピニル、アゼチジニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキサニル、クロマニル、ジオキソラニル、ジオキサホスホラニル、デカヒドロイソキノリル、インダニル、インドリニル、イソインドリニル、イソクロマニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、ペルヒドロアゼピニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピペリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリル (tetrahydroisquinolyl)、テトラヒドロフリルまたはテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシドおよびチアモルホリニルスルホンが挙げられる。特に記載がない限りまたは矛盾がない限り、本明細書において記載または請求される全てのヘテロシクリル基は、置換型であっても非置換型であってもよい。

【0171】

用語「ヘテロシクリルアルキル」は、アルキル基に直接結合した複素環ラジカルを指す（すなわち、3～15員ヘテロシクリル C_1-8 アルキル）。特に記載がない限りまたは矛盾がない限り、本明細書において記載または請求される全てのヘテロシクリルアルキル基は、置換型であっても非置換型であってもよい。

【0172】

用語「ヘテロアリール」は、特に断りがない限り、N、OまたはSから独立して選択される一つまたは複数のヘテロ原子を有する、置換または非置換の、5～14員の、芳香族複素環ラジカルを指す（すなわち、5～14員ヘテロアリール）。ヘテロアリールは単環式、二環式または三環式の環系であり得る。そのようなヘテロアリール環ラジカルの例としては、限定はされないが、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、フリル、インドリル、イソインドリル、ピロリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾイル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾピラニル、カルバゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、シンノニル、ナフチリジニル、プテリジニル、プリニル、キノキサリニル、キノリル、イソキノリル、チアジアゾリル、インドリジニル、アクリジニル、フェナジニルおよびフタラジニルが挙げられる。特に記載がない限りまたは矛盾がない限り、本明細書において記載または請求される全てのヘテロアリール基は、置換型であっても非置換型であってもよい。

【0173】

用語「ヘテロアリールアルキル」は、アルキル基に直接結合したヘテロアリール環ラジカルを指す（すなわち5～14員ヘテロアリール C_1-8 アルキル）。特に記載がない限

10

20

30

40

50

りまたは矛盾がない限り、本明細書において記載または請求される全てのヘテロアリールアルキル基は、置換型であっても非置換型であってもよい。

【0174】

特に断りがない限り、本明細書で使用される用語「置換された」は、以下の置換基のうちのいずれか一つまたはいずれかの組み合わせとの置換を指す：ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、オキソ(=O)、チオ(=S)、置換または非置換アルキル、置換または非置換ハロアルキル、置換または非置換ヒドロキシアルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換ハロアルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換アミノ、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換ヘテロアリール、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、置換または非置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換複素環、置換または非置換(unsubstituted)グアニジン、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^x$ 、 R^y 、 $-C(O)ONR^x$ 、 R^y 、 $-NR^x$ 、 $CONR^y$ 、 R^z 、 $-N(R^x)SOR^y$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^x$ 、 $C(O)OR^y$ 、 $-NR^x$ 、 R^y 、 $-NR^x$ 、 $C(O)R^y$ 、 $-NR^x$ 、 $C(S)R^y$ 、 $-NR^x$ 、 $C(S)NR^y$ 、 R^z 、 $-SONR^x$ 、 R^y 、 $-SO_2NR^x$ 、 R^y 、 $-OR^x$ 、 $-OC(O)NR^y$ 、 R^z 、 $-OC(O)OR^y$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^x$ 、 R^y 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 、および ONO_2 (式中、 R^x 、 R^y および R^z の各箇所は、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルコキシ、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換アリール、置換または非置換アリールアルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換シクロアルキルアルキル、置換または非置換シクロアルケニル、置換または非置換アミノ、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、置換ヘテロシクリルアルキル、置換または非置換ヘテロアリールアルキル、および置換または非置換複素環から独立して選択される)。前記「置換された」基内の置換基をさらに置換することはできない。例えば、「置換アルキル」上の置換基が「置換アリール」である場合、「置換アリール」上の置換基は、非置換アルケニルであり得るが、「置換アルケニル」ではあり得ない。

【0175】

用語「薬剂的に許容できる塩」には、無機または有機塩基および無機または有機酸を含む薬剂的に許容できる塩基または酸から調製される塩が含まれる。そのような塩の例としては、限定はされないが、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、重硫酸塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレソルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチルブロマイド、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、ポリガラクトツロ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオダイドおよび吉草酸塩が挙げられる。無機塩基由来の塩の例としては、限定はされないが、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、三価鉄塩、二価鉄塩、リチウム塩、マグネシウム塩、三価マンガン塩、亜マンガ(mangamous) 塩、カリウム塩、ナトリウム塩、および亜鉛塩が挙げられる。

【0176】

状態、障害または調子の「治療する」または「治療」という用語には、(a) その状態

10

20

30

40

50

、障害もしくは調子に罹患している場合がある、もしくはそれに罹患し易いがまだその状態、障害もしくは調子の臨床的もしくは準臨床的な症状を経験もしくは発現していない場合がある対象において発達している状態、障害もしくは調子の臨床症状の出現を予防もしくは遅延すること；（b）状態、障害もしくは調子を阻害すること、すなわち、疾患もしくは少なくとも1つのその臨床的もしくは準臨床的な症状の発達を停止もしくは抑制すること；または（c）疾患を軽減すること、すなわち、状態、障害もしくは調子、もしくはその臨床もしくは準臨床的な症状のうち少なくとも1つの後退を引き起こすこと、が含まれる。

【0177】

用語「対象」には、哺乳動物（特に、ヒト）および他の動物、例えば、家畜（例えば、ネコおよびイヌを含む家庭内ペット）および非家畜（例えば、野生生物）が含まれる。

10

【0178】

「治療有効量」とは、状態、障害または調子を治療するために対象に投与された場合に、そのような治療をもたらすのに十分な、化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、並びに治療を受ける対象の年齢、体重、体調および応答性に依りて異なり得る。

【0179】

疼痛の知覚は多数の物理的または化学的刺激によって作動され得、この有害な刺激に対する応答を仲介する感覚神経は「侵害受容器」と称される。侵害受容器は、化学的、機械的、熱的、および水素イオン（ $\text{pH} < 6$ ）様式を含む種々様々な侵害刺激によって活性化される主要な求心性感覚神経（CおよびA δ 線維）である。侵害受容器は、傷害を受けている身体の一部を知覚しそれに応答する神経である。侵害受容器は組織刺激、差し迫った傷害、または実際の傷害を信号で送る。活性化された場合、侵害受容器は疼痛シグナルを（末梢神経および脊髄を介して）脳に伝達する。

20

【0180】

用語「慢性疼痛」は、通常、3ヵ月以上持続し、患者の人格、生活様式、機能的能力および全体的な生活の質に重大な変化をもたらし得る疼痛を指す。慢性疼痛は、侵害受容性または神経障害性に分類することができる。侵害受容性疼痛には、関節炎に関連するもの等の、組織傷害誘発性疼痛および炎症性疼痛が含まれる。神経因性疼痛は、末梢神経または中枢神経系の感覚神経に対する損傷によって引き起こされ、異常な体性感覚処理によって維持される。疼痛は典型的には、極めて限局的であり、恒常的であり、しばしば疼くようなまたは拍動性の性質を有する。内臓痛は内部臓器に関係する侵害受容性疼痛の亜型である。内臓痛は突発性で局在がはっきりしない傾向がある。侵害受容性疼痛は通常、時間が限られているが、これは、組織の損傷が回復する際、疼痛が典型的には解消されることを意味する（関節炎は時限性でないという点で注目すべき例外である）。

30

【0181】

医薬組成物

本発明の化合物は、典型的には、医薬組成物の形態で投与される。そのような組成物は、製薬分野において公知の手順を用いて調製することができ、少なくとも1つの本発明の化合物を含む。本特許出願の医薬組成物は、一つまたは複数の本明細書に記載の化合物および一つまたは複数の薬剤的に許容できる賦形剤を含む。典型的に、薬剤的に許容できる賦形剤は、規制当局に承認されているか、または一般的に、ヒトもしくは動物への使用に安全であると見なされている。薬剤的に許容できる賦形剤としては、限定はされないが、担体、希釈剤、流動促進剤および滑沢剤、保存剤、緩衝剤、キレート化剤、高分子、ゲル化剤、増粘剤（viscosifying agent）、並びに溶媒が挙げられる。

40

【0182】

適切な担体の例としては、限定はされないが、水、塩類溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、落花生油、オリーブ油、ゼラチン、ラクトース、石膏、スクロース、デキストリン、炭酸マグネシウム、糖、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、滑石、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、セルロースの低級アルキルエーテル、

50

ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリドおよび脂肪酸ジグリセリド、脂肪酸エステル、並びにポリオキシエチレンが挙げられる。

【0183】

本医薬組成物は、一つまたは複数の薬剤的に許容できる助剤、湿潤剤、懸濁化剤、保存剤、緩衝液、甘味剤、香味剤、着色剤または上記のあらゆる組み合わせも含み得る。

【0184】

本医薬組成物は、従来の形態、例えば、カプセル剤、錠剤、液剤、懸濁剤、注射剤または局所投与用製品であってもよい。さらに、本発明の医薬組成物は、所望の放出プロファイルを与えるように製剤化されてもよい。

【0185】

純粋形態での、または適切な医薬組成物においての本発明の化合物の投与は、医薬組成物の承認された投与経路のいずれかを用いて行うことができる。投与経路は、本特許出願の活性化化合物を適切なまたは所望の作用部位に効率的に送達するいかなる経路であってもよい。適切な投与経路としては、限定はされないが、経口、経鼻、頬側、経皮（dermal）、皮内、経皮（transdermal）、非経口、直腸、皮下、静脈内、尿道内、筋肉内、または局所経路が挙げられる。

【0186】

固体経口製剤としては、限定はされないが、錠剤、カプセル剤（軟または硬ゼラチン）、糖剤（粉末またはペレット形態の活性成分を含有）、トローチおよび菓子錠剤が挙げられる。

【0187】

液剤としては、限定はされないが、シロップ剤、乳剤、および無菌注射液、例えば、懸濁剤または溶液が挙げられる。

【0188】

本化合物の局所投与形態としては、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、散剤、溶液、点耳または点眼剤、および含浸包帯材が挙げられ、適切な従来の添加剤、例えば保存剤、薬剤浸透を補助するための溶媒を含有していてもよい。

【0189】

本特許出願の医薬組成物は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., 2003 (Lippincott Williams & Wilkins)に記載される従来技術によって調製されてもよい。

【0190】

本明細書に記載の疾患および障害の治療用途に適した本化合物の用量は、当業者が決定することができる。治療的用量は、一般的には、動物試験から得られた予備的証拠に基づく、ヒトにおける用量設定試験を介して特定される。用量は、一般的には、望まれない副作用を引き起こすことなく所望の治療効果を生じさせるのに十分なものである。投与様式、剤形、および適切な医薬品賦形剤についても、当業者は適切に使用および調節することができる。全ての変更および修正は本特許出願の範囲内として想定される。

【0191】

別の実施形態では、本発明は、本明細書に記載の化合物、第二の治療薬、および所望により薬剤的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物に関する。一実施形態では、本医薬組成物は、本明細書に記載の化合物および第二の治療薬を含み、その中で、本明細書に記載の化合物および第二の治療薬のそれぞれが薬剤的に許容できる賦形剤と混合状態で製剤化されている。

【0192】

治療法

本発明の化合物は、プロスタグランジンEシンターゼ（特に、ミクロソーム性プロスタグランジンEシンターゼ-1（mPGE S-1））の活性を阻害し得るために、すなわち、mPGE S-1もしくはmPGE S-1酵素が一部を形成する複合体の作用を阻止、阻害、または抑制し得るために、および／またはmPGE S-1調節効果を誘発し得るため

10

20

30

40

50

に、特に有用である。従って、本発明の化合物は、P G E S、特にm P G E S - 1 の阻害によって治療可能な状態の治療に有用である。

【0193】

従って、本発明の化合物は、炎症治療に有用であることが期待される。用語「炎症」には、例えば前述の身体外傷、感染、慢性疾患、並びに／または外部刺激に対する化学的および／もしくは生理的反応（例えばアレルギー反応の一部として）によって誘発され得る、局在的または全身的な防御反応を特徴とするあらゆる状態が含まれることが、当業者には理解される。障害性物質および傷害組織の両方を破壊、希釈または隔離する働きをし得るそのような反応はいずれも、例えば、熱、腫脹、疼痛、発赤、血管拡張および／または血流増加によって明らかにされ得る。

10

【0194】

また、用語「炎症」には、あらゆる炎症性の疾患、障害もしくは状態それ自体、それに関連する炎症性成分を伴うあらゆる状態、および／または症状として炎症を特徴とするあらゆる状態が含まれるものと理解され、とりわけ、急性炎症、慢性炎症、潰瘍性炎症、特異性炎症、アレルギー性炎症、病原体による感染、過敏症、侵入異物、物理的傷害に起因する免疫反応、および壊死性炎症、並びに当業者に既知の他の炎症形態が挙げられる。従って、前記用語には、本発明の目的のために、炎症性疼痛、疼痛、一般的に、および／または発熱も含まれる。

【0195】

本発明の化合物は、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、炎症性疼痛、慢性疼痛、急性痛、発熱、片頭痛、頭痛、腰痛、線維筋痛症、筋筋膜障害、ウイルス感染（例えば、インフルエンザ、感冒、带状疱疹、C型肝炎およびエイズ）、細菌感染症、真菌感染症、月経困難症、熱傷、外科または歯科処置、悪性腫瘍（例えば、乳癌、結腸癌、および前立腺癌）、高プロスタグランジンE症候群、古典的バーター症候群、アテローム性動脈硬化症、痛風、関節炎、変形性関節症、若年性関節炎、関節リウマチ、若年発症型関節リウマチ、リウマチ熱、強直性脊椎炎、ホジキン病、全身性エリテマトーデス、脈管炎、脾炎、腎炎、滑液包炎、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治癒、皮膚炎、湿疹、乾癬、脳卒中、真性糖尿病、神経変性障害、例えば、アルツハイマー病および多発性硬化症、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、鼻炎、潰瘍、軽度～中程度に活性の潰瘍性大腸炎、家族性大腸腺腫症、冠動脈心疾患、サルコイドーシス、並びに

20

30

【0196】

本発明の化合物は、対象における骨量減少の低減等において、炎症機序と関連しない作用も有し得る。これに関連して言及され得る状態としては、骨粗しょう症、変形性関節症、パジェット病および／または歯周病が挙げられる。

【0197】

本発明の化合物のm P G E S - 1 阻害活性によって、本化合物は、種々の状態の疼痛、発熱および炎症、例えば、リウマチ熱、インフルエンザまたは他のウイルス感染に伴う症状、感冒、背下部および頸部の疼痛、月経困難症、頭痛、片頭痛（急性治療および予防的治療）、歯痛、捻挫および筋挫傷、筋炎、神経痛、滑膜炎、関節炎、例えば、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、変性関節疾患（変形性関節症）、急性痛風および強直性脊椎炎、急性、亜急性および慢性の筋骨格痛症候群、例えば、滑液包炎、熱傷、外傷、並びに外科的処置（術後痛）および歯科的処置並びに術後痛の先制的治療の後の疼痛の軽減に有用である。疼痛は、軽度の疼痛、中程度の疼痛、重度の疼痛、筋骨格痛、複合性局所疼痛症候群、神経因性疼痛、背痛、例えば急性内臓痛、ニューロパチー、急性外傷、化学療法により誘発された単ニューロパチー性疼痛状態、多発ニューロパチー性疼痛状態（例えば、糖尿病性末梢性ニューロパチー&化学療法誘導性ニューロパチー）、自律神経ニューロパチー性疼痛状態、末梢神経系（peripheral nervous system）（PNS）傷害または中枢神経系（CNS）傷害または疾患関連性の疼痛状態、頸部多発性神経根障害、腰または坐骨神経痛型、馬尾症候群、梨状筋症候群、対麻痺、四肢麻痺、種々の多発性神経炎状態

40

50

に関連する疼痛状態、根本にある種々の感染、化学損傷、放射線被爆、基礎疾患または欠乏状態（例えば、脚気、ビタミン欠乏症、甲状腺機能低下症、ポルフィリン症、癌、H I V、自己免疫疾患、例えば多発性硬化症および脊髄損傷、線維筋痛症、神経損傷、虚血、神経変性、脳卒中、脳卒中後痛、炎症性疾患、食道炎、胃食道逆流症（gastroesophageal reflux disorder）（GERD）、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、骨盤内過敏症（pelvic hypersensitivity）、尿失禁、膀胱炎、胃十二指腸潰瘍、筋痛、仙痛に起因する疼痛並びに関連痛であり得る。本発明の化合物は、子宮内膜症、血友病性関節症およびパーキンソン病の治療または予防にも有用であり得る。

【0198】

本発明の化合物は、収縮プロスタノイドの合成を阻止することによりプロスタノイド誘導性平滑筋収縮も阻害することから、月経困難症、早産および喘息の治療において有用であり得る。

【0199】

さらに、本発明の化合物は、細胞の悪性形質転換および転移性（metastatic）腫瘍増殖を阻害し得ることから、癌、および癌に伴う疼痛の治療に使用することができる。さらに、本発明は本明細書に記載の方法および使用の好ましい実施形態を提供し、その中で、癌には、急性リンパ芽球白血病、急性骨髄性白血病、青年期癌（Adolescents Cancer）、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫様腫瘍（Atypical Teratoid）、基底細胞癌、肝外胆管癌（Bile Duct Cancer, Extrahepatic）、膀胱癌、骨癌、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発巣不明の癌、心臓腫瘍、中枢神経系腫瘍、子宮頸癌、小児癌、脊索腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、肝外胆管癌（Duct Bile Extrahepatic cancer）、非浸潤性乳管癌、胚芽腫、中枢神経系の癌、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、感覚神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外生殖細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼癌、骨悪性線維性組織球腫（Fibrous Histiocytoma of Bone, Malignant）、および骨肉腫、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞性腫瘍、妊娠性絨毛性腫瘍、神経膠腫、毛様細胞性白血病、頭頸部癌、心臓癌、肝細胞（肝臓）癌、組織球増殖症、ランゲルハンス細胞、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼球内黒色腫、島細胞腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、カポジ肉腫、腎癌、ランゲルハンス細胞 組織球増殖症、喉頭癌、急性リンパ芽球白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、毛様細胞性白血病、口唇癌および口腔癌、肝臓癌、非浸潤性小葉癌、肺癌、エイズ関連リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、ワルデンシュトレーママクログロブリン血症、男性乳癌、骨悪性線維性組織球腫および骨肉腫、メラノーマ、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、原発不明の転移性扁平上皮頸部癌、NUT遺伝子が関連する正中線管癌（Midline Tract Carcinoma Involving NUT Gene）、口腔癌、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／形質細胞腫瘍、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、脊髄形成異常性／骨髄増殖性腫瘍、慢性骨髄性白血病（Myelogenous Leukemia, Chronic）、急性骨髄性白血病（Myeloid Leukemia Acute）、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性疾患、鼻腔および副鼻腔癌、鼻咽腔癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔癌（Oral Cancer）、口唇癌および口腔癌（Oral Cavity Cancer, Lip）並びに、中咽頭癌、骨肉腫および骨悪性線維性組織球腫、卵巣癌、膵癌、乳頭腫、傍神経節腫、副鼻腔および鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫瘍／多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、妊娠および乳癌（Pregnancy and Breast Cancer）、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞（腎臓）癌、腎盂および尿管の移行上皮癌（Renal Pelvis and Ureter, Transitional Cell Cancer）、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、ユーイング肉腫、カポジ肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫（Rhabdomyosarcoma）、軟部肉腫、子宮肉腫、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟部肉腫、扁平上皮癌、原発不明の転移性扁平上皮性頸部癌（Squamous Neck Cancer with Occult Primary, Metastatic）、胃癌、皮膚T細胞リンパ腫（T-Cell Lymphoma, Cutaneous）

10

20

30

40

50

、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺癌、腎盂および尿管の移行上皮癌 (Transitional Cell Cancer of the Renal Pelvis and Ureter)、妊娠性絨毛性腫瘍 (Trophoblastic Tumor, Gestational)、原発不明癌 (Unknown Primary, Carcinoma of)、尿管および腎盂の移行上皮癌 (Ureter and Renal Pelvis, Transitional Cell Cancer)、尿道癌、子宮内膜性子宮癌 (Uterine Cancer, Endometrial)、子宮肉腫、腔癌、外陰癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍並びに女性の癌が含まれる。

【0200】

本発明の化合物は、炎症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、急性痛、発熱、片頭痛、頭痛、腰痛、線維筋痛症、筋筋膜障害、ウイルス感染、インフルエンザ、感冒、带状疱疹、C型肝炎、エイズ、細菌感染症、真菌感染症、月経困難症、熱傷、外科または歯科処置、悪性過剰プロスタグランジンE症候群、古典的パーター症候群、滑膜炎、アテローム性動脈硬化症、痛風、関節炎、変形性関節症、若年性関節炎、関節リウマチ、若年発症型関節リウマチ、リウマチ熱、強直性脊椎炎、ホジキン病、全身性エリテマトーデス、脈管炎、膵炎、腎炎、滑液包炎、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治癒、皮膚炎、湿疹、乾癬、脳卒中、真性糖尿病、癌、神経変性障害、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、鼻炎、潰瘍、軽度～中程度に活性の潰瘍性大腸炎、家族性大腸腺腫症、冠動脈心疾患、およびサルコイドーシスからなる群から選択される疾患、障害、症候群または状態の治療に有用であり得る。

【0201】

本発明の化合物は、疼痛、慢性疼痛、急性疼痛、関節リウマチ痛または骨関節炎痛の治療に有用であり得る。

【0202】

本発明の化合物は、炎症、神経変性障害、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病および筋萎縮性側索硬化症の治療に有用であり得る。

【0203】

本発明の化合物は、癌の治療予防または管理に有用であり得る。

【0204】

本発明の化合物は、上記の状態の治療的処置および／または予防的処置の両方において必要とされる。上記の治療的用途において、投与量は、当然ながら、使用される化合物、投与様式、所望の処置および徴候となる障害に応じて異なる。本発明の化合物の1日の投与量は、 $0.05 \text{ mg/kg} \sim 100 \text{ mg/kg}$ の範囲であり得る。

【0205】

一般的な調製法

一般式(I)、(II)、(III)、および(IV)の化合物を含む本明細書に記載の化合物、並びに具体例は、合成スキームI、合成スキームII、合成スキームIII、合成スキームIV、合成スキームV、合成スキームVI、合成スキームVII、合成スキームVIII、合成スキームIX、合成スキームXおよび合成スキームXIに示される反応順序を通じて、並びに他の方法によって、当業者に既知の技術を用いて調製することができる。さらに、特定の酸、塩基、試薬、カップリング剤、溶媒等が記載される以下のスキームにおいて、他の適切な酸、塩基、試薬、カップリング剤等が使用されてもよく、本発明の範囲内に含まれることが理解される。反応条件(例えば、温度、反応持続時間またはその組み合わせ)の改変は本発明の一部であると考えられる。一般的な反応順序を用いることで得られる化合物は、純度が不十分である場合がある。これらの化合物は、当業者に既知の有機化合物の精製法のいずれかを用いることで精製することができ、例えば、結晶化または適切な比率の種々の溶媒を用いるシリカゲルもしくはアルミナカラムクロマトグラフィが挙げられる。可能な幾何異性体および立体異性体は全て、本発明の範囲内であると考えられる。

【0206】

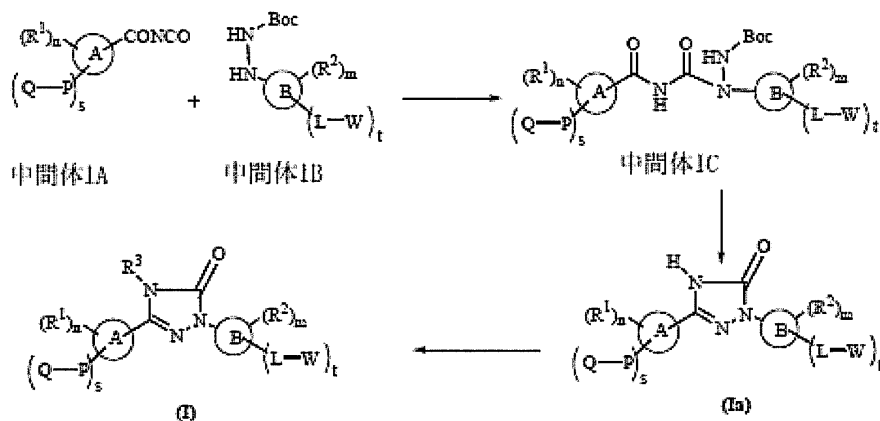
式(I)または(IIa)の化合物の一般的な調製法が、合成スキームIに示される(式

中、環A、環B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、L、P、Q、W、m、n、sおよびtは式(I)の化合物に関して定義された通りである)。

合成スキームI

【0207】

【化6】



10

【0208】

式(中間体IA)のイソシアネート(isocyanate)化合物は、対応する酸、アミドまたは酸ハロゲン化物誘導体から得ることができる。

20

【0209】

式(中間体IA)の化合物は、式(中間体IB)の化合物で処理(またはそれとカップリング)することで、式(中間体IC)化合物を形成することができる。式(中間体IA)の化合物は、DCM、トルエンまたはEDC等の溶媒中で式(中間体IB)の化合物と反応させることができる。前記プロセスに従って、式(中間体IC)の化合物を単離してもよいし、単離しなくてもよい。

【0210】

式(中間体IC)の化合物を脱保護(例えば、酸で処理)することで、式(Ia)の化合物を得ることができる。式(中間体IC)の化合物の変換に使用される酸は、TFA、CSAまたはメタンスルホン酸等の有機酸であり得る。

30

【0211】

式(I)の化合物(式中、 R^3 は水素ではない)は、NaH、 K_2CO_3 またはCsCO₃等の一つまたは複数の無機塩基の存在下でC₁-₈ハロゲン化アルキル/C₃-₁₂シクロハロゲン化アルキル/C₆-₁₄アリールハロゲン化物を用いることによる、一般的なアルキル化法によって、式(Ia)の化合物から調製することができる。

【0212】

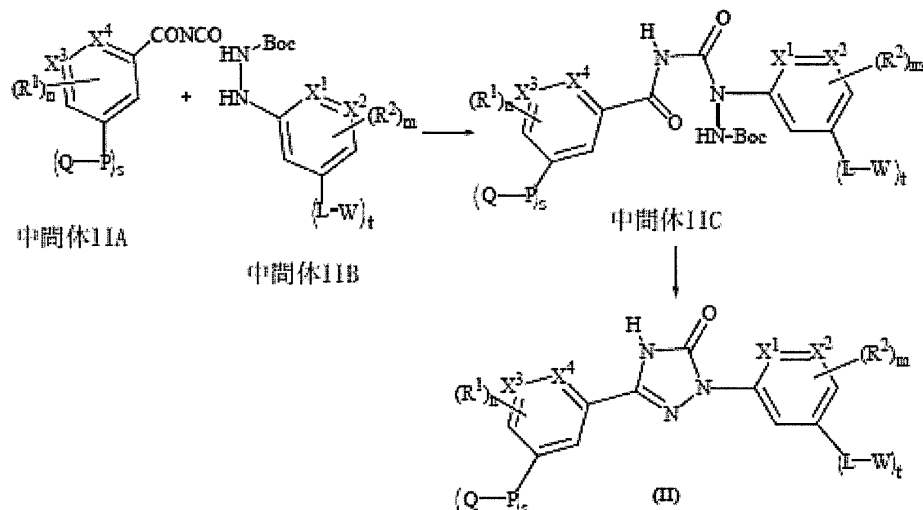
別の方法では、式(II)の化合物は、合成スキームIIに示される合成ステップに従って調製することができる(式中、 R^1 、 R^2 、L、P、Q、W、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、m、n、sおよびtは、式(II)の化合物に関して定義された通りである)。

合成スキームII

40

【0213】

【化 7】



10

【0214】

式（中間体 I I A）のイソシアネート化合物は、対応する酸、アミドまたは酸ハロゲン化物誘導体から得ることができる。式（中間体 I I A）の化合物は、式（中間体 I I B）の化合物で処理（またはそれとカップリング）することで、式（中間体 I I C）の化合物を形成することができる。式（中間体 I I C）の化合物を、室温で有機酸等の酸（例えば T F A、C S A または メタンスルホン酸）で処理することにより、式（I I）の化合物を得ることができる。前記プロセスに従って、式（中間体 I I A）の化合物を、D C M、トルエンまたは E D C 等の溶媒中で式（中間体 I I B）の化合物と反応させることができる。前記プロセスに従って、式（中間体 I I C）の化合物を単離してもよいし、単離しなくてもよい。

20

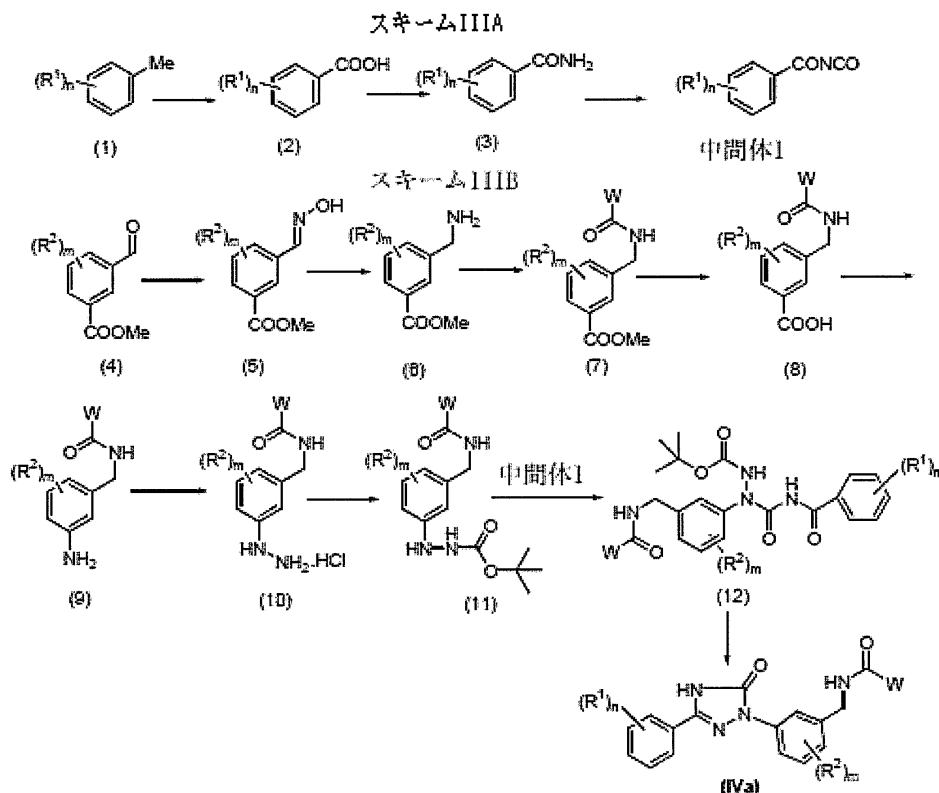
【0215】

式（I v a）の化合物の調製法が、合成スキーム I I I に模式的に示される（式中、R¹、R²、W、m、および n は式（I V）の化合物に関して定義された通りである）。
合成スキーム I I I

30

【0216】

【化 8】



10

20

【0217】

式(1)の化合物(スキームIIIA)は、 KMnO_4 、 CrO_3 、 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 等の酸化剤を用いる、当該技術分野において既知の一般的な酸化法を用いることにより、式(2)の化合物に変換することができる。式(2)の化合物は、塩化オキサリル/ NH_3 、塩化チオニル/ NH_3 または $\text{EDCI}/\text{NH}_4\text{Cl}$ 等の反応条件を用いることにより、式(3)の化合物に変換することができる。式(3)の化合物を、 EDC またはトルエン等の溶媒中で塩化オキサリルで処理することにより、中間体I(スキームIIIA)を得ることができる。

30

【0218】

式(5)の化合物(スキームIIIB)は、文献中の公知の手順に従って式(4)の化合物から調製することができる。さらに、 Fe/HCl または Zn/HCl 等の既知の還元剤によって式(6)の化合物に変換することができる。式(6)の化合物は、無水 THF 等の溶媒を用いてそれを芳香族または脂肪族の塩化カルボニルと反応させることにより、式(7)の化合物に変換することができる。式(7)の化合物は、加水分解により、例えば NaOH 、 KOH または LiOH を用いて、式(8)の化合物に変換することができる。式(8)の化合物を NaN_3 および濃 H_2SO_4 (例えば、約 50°C)で処理することにより、式(9)の化合物を得ることができる。式(9)の化合物は、亜硝酸ナトリウム水溶液および濃塩酸中塩化第一スズ溶液との反応により、式(10)の化合物に変換することができる。式(10)の化合物は、 Na_2CO_3 または K_2CO_3 等の無機塩基水溶液および THF または DMF 等の溶媒中で、 BOC 無水物を用いることにより、式(11)の化合物に変換することができる。式(11)の化合物を中間体Iで処理することにより、式(12)の化合物を得ることができる。式(11)の化合物を、 DCM 、トルエンまたは EDC 等の非プロトン性溶媒中で中間体Iと反応させることで、式(12)の化合物を得ることができる。式(12)の化合物を有機酸で処理することにより、式(IVa)の化合物を得ることができる(スキームIIIB)。式(12)の化合物の変換で用いられる有機酸は、 TFA 、 CSA またはメタンスルホン酸であり得る。

40

【0219】

50

合成スキーム I V

【化 9】



30

40

50

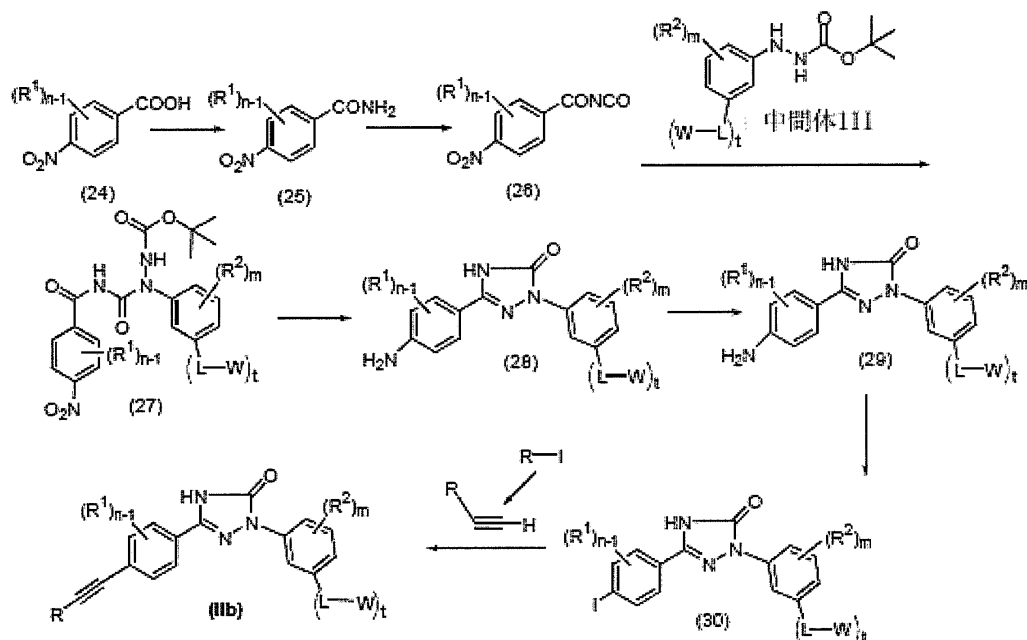
【0223】

式(IIb)の化合物の調製法が、合成スキームVに模式的に示される(式中、L、W、 R^1 、 R^2 、R、t、m、およびnは式(II)の化合物に関して定義された通りである)。

合成スキームV

【0224】

【化10】



10

20

【0225】

式(24)の化合物は、塩化オキサリル/ NH_3 、塩化チオニル/ NH_3 またはEDC/ NH_4Cl 等の反応条件を用いることにより、式(25)の化合物に変換することができ、式(25)の化合物を、EDCまたはトルエン等の溶媒中で塩化オキサリルでさらに処理することにより、式(26)の化合物を得ることができる。式(26)の化合物を、DCM、トルエンまたはEDC等の非プロトン性溶媒中で中間体IIIで処理することにより、式(27)の化合物を得ることができ、次に、式(27)の化合物を、室温でTFA、CSAまたはメタンスルホン酸等の有機酸でさらに処理することにより、式(28)の化合物を得ることができる。式(28)の化合物は、MeOHまたはEtOH等の溶媒中のPd/C、Fe-HClまたはラネーニッケル等の、合成分野において公知の還元法によって、式(29)の化合物に変換することができ、式(29)の化合物はさらに、KIを用いるヨウ素化、その後のPTSAおよび NaNO_2 を用いるジアゾ化によって、式(30)の化合物に変換することができる。式(30)の化合物は、遷移金属触媒反応(例えば、菌頭カップリング)等の一連の変換により、式(IIb)の化合物に変換することができる。

30

40

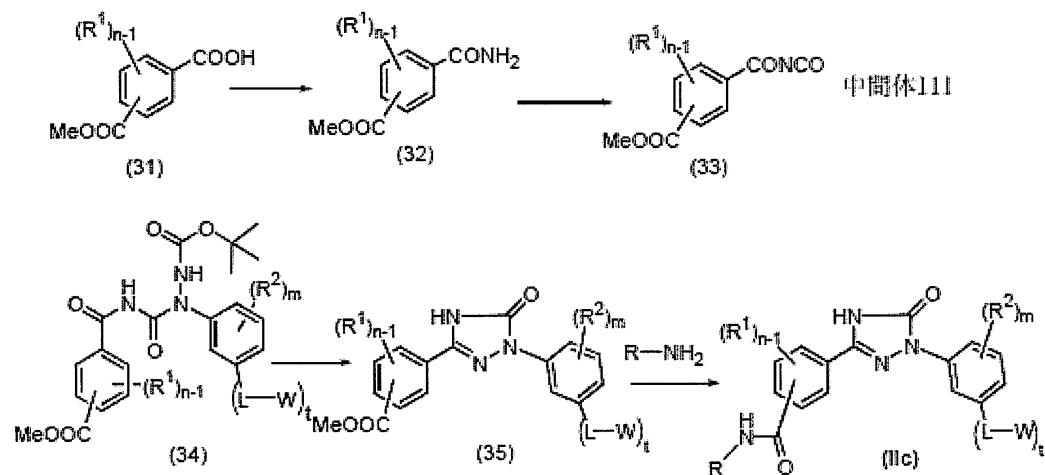
【0226】

式(IIc)の化合物の調製法が、合成スキームVIに模式的に示される(式中、L、W、 R^1 、 R^2 、R、m、およびnは式(II)の化合物に関して定義された通りである)。

合成スキームVI

【0227】

【化 1 1】



10

【0 2 2 8】

式 (31) の化合物は、塩化オキサリル／ NH_3 、塩化チオニル／ NH_3 または $\text{EDC I} / \text{NH}_4 \text{Cl}$ 等の標準条件を用いることにより、式 (32) の化合物に変換することができ、式 (32) の化合物を、 EDC またはトルエン等の溶媒中で塩化オキサリルでさらに処理することにより、式 (33) の化合物を得ることができる。式 (33) の化合物を、 DCM 、トルエンまたは EDC 等の非プロトン性溶媒中で中間体 III で処理（またはそれとカップリング）することで、式 (34) の化合物を得ることができ、式 (34) の化合物は、室温で TFA 、 CSA またはメタンスルホン酸等の有機酸でさらに処理された場合、式 (35) の化合物を与える。式 (IIc) の化合物は、トリメチルアルミニウムおよび $0 \sim 100^\circ\text{C}$ の温度のトルエン、キシレンまたは EDC 等の溶媒を用いることで、式 (35) の化合物から調製することができる。

20

【0 2 2 9】

あるいは、式 (35) の化合物のメチルエステルは、加水分解条件下でその酸誘導体に変換することができ、該酸誘導体を、 EDC I 、 HBTU 、 TBTU 、 DCC 等の標準的なカップリング条件を用いて、式 R-NH_2 のアミンでさらに処理することで、式 (IIc) の化合物を得ることができる。

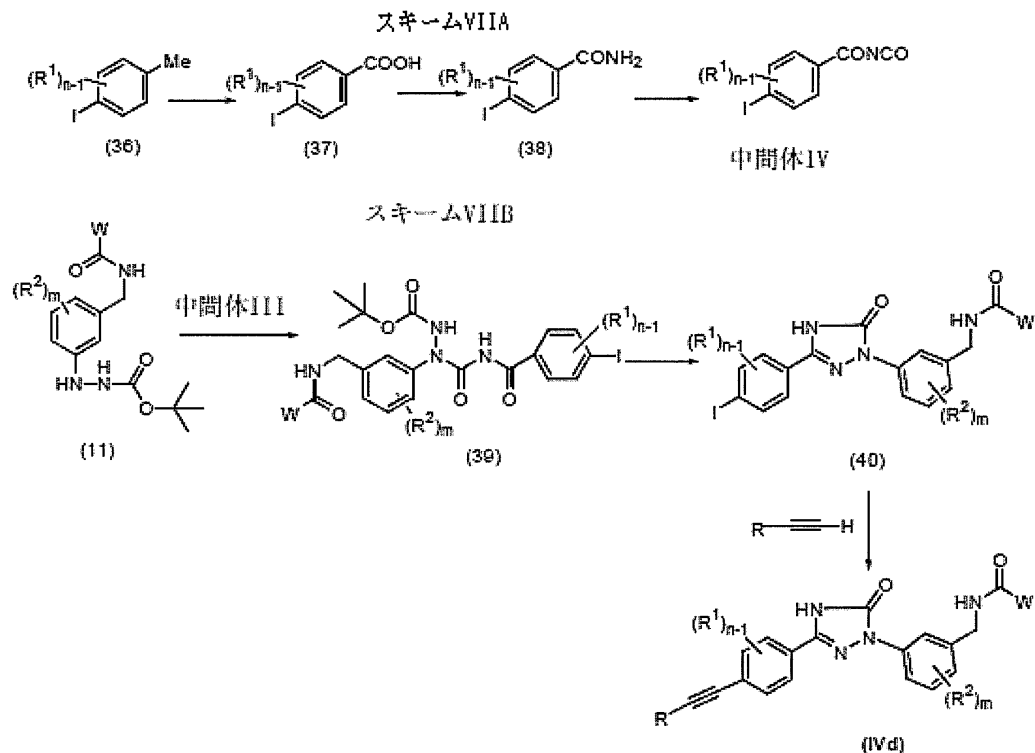
30

【0 2 3 0】

式 (IVd) の化合物の調製法が、合成スキーム VII に模式的に示される（式中、 R^1 、 R^2 、 R 、 W 、 m 、および n は式 (IV) の化合物に関して定義された通りである）。
合成スキーム VII

【0 2 3 1】

【化 1 2】



【0232】

式(36)の化合物は、スキームIIIAに記載される中間体Iのための反応ステップと同じ反応ステップに従って、中間体IVに変換することができる。式(11)の化合物を、DCM、トルエンまたはEDC等の非プロトン性溶媒中で中間体IVで処理することにより、式(39)の化合物を得ることができ、式(39)の化合物は、室温でTFA、CSAまたはメタンスルホン酸等の有機酸でさらに処理された場合、式(40)の化合物を与える。式(40)の化合物は、遷移金属触媒反応(例えば菌頭カップリング)等の一連の変換によって、式(IVd)の化合物に変換することができる。

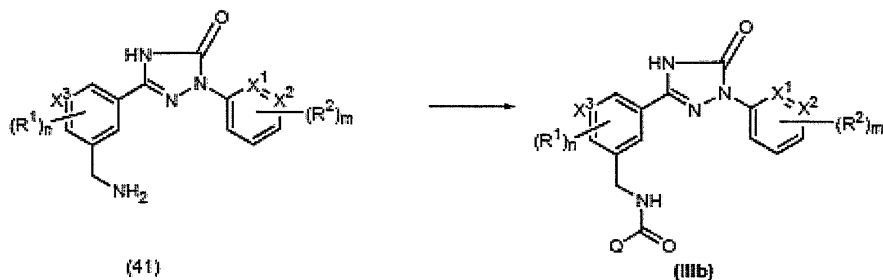
【0233】

別の方法では、式(IIIb)の化合物は、合成スキームVIIに示される合成ステップに従って調製することができる(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 、 R^2 、Q、mおよびnは式(III)の化合物に関して定義された通りである)。

合成スキームVII

【0234】

【化 1 3】



【0235】

式(41)の化合物を、適切な反応条件下でQ-C(O)LG(式中、LGは適切な脱離基(例えば、OHまたはClまたはBrまたはO-アルキル)を表す)と反応させることで、式(IIIb)の化合物を得ることができる。LGがClを表す場合、前記反応は、所望によりDIPEAまたはEt₃N等の適切な塩基の存在下で、0~120℃の温度

範囲のDMF、DCMまたはTHF等の適切な溶媒中で、行うことができる。さらに、LGがO-アルキルを表す場合、前記反応は、トルエンまたはDMF等の適切な溶媒中で、トリメチルアルミニウムまたは強塩基（例えば、水素化ナトリウム（NaH））等の適切な試薬を用いて、行うことができる。LGがOHを表す場合、前記反応は、所望によりDIPEA（ジイソプロピルエチルアミン）またはEt₃N等の適切な塩基の存在下で、0～120℃の温度範囲のDMFまたはテトラヒドロフラン（THF）等の適切な溶媒中で、当該技術分野において公知の適切なカップリング試薬、例えば、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（EDCI）を用いて、行うことができる。あるいは、前記反応は、DIPEAまたはEt₃N等の適切な塩基の存在下で、DMF、DCMまたはTHF等の適切な溶媒中で、クロロギ酸イソブチル、塩化オキサリルまたは塩化チオニル等の適切な試薬を用いて、行うことができる。

10

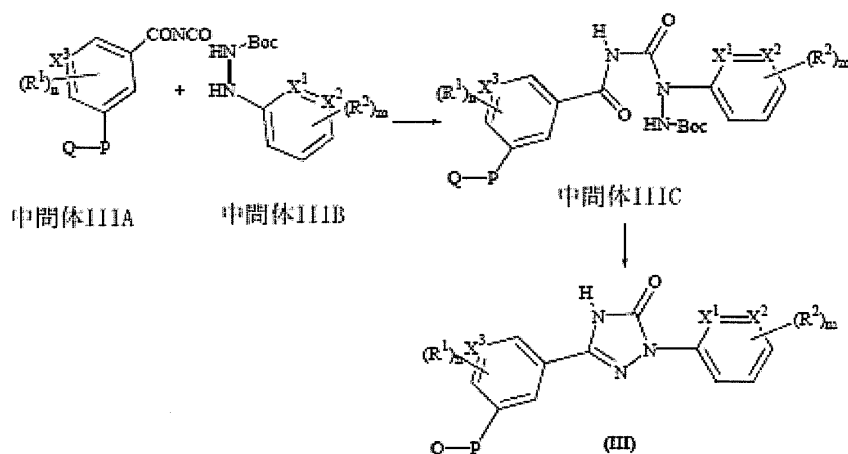
【0236】

別の方法では、式（III）の化合物は、合成スキームIXに示される合成ステップに従って調製することができる（式中、R¹、R²、P、Q、X¹、X²、X³、mおよびnは式（III）の化合物に関して定義された通りである）。

合成スキームIX

【0237】

【化14】



20

30

【0238】

式（中間体IIIA）のイソシアネート化合物は、対応する酸、アミドまたは酸ハロゲン化物誘導体から得ることができる。式（中間体IIIA）の化合物を、式（中間体IIIB）の化合物と反応させることで、式（中間体IIIC）の化合物を形成することができ、式（中間体IIIC）の化合物は、式（III）の化合物に変換することができる。前記プロセスに従って、式（中間体IIIA）の化合物は、DCM、トルエンまたはEDC等の溶媒中で、式（中間体IIIB）の化合物と反応させることができる。前記プロセスに従って、式（中間体IIIC）の化合物を単離してもよいし、単離しなくてもよい。前記プロセスに従って、式（中間体IIIC）の化合物は、酸を用いて式（III）の化合物に変換される。前記プロセスで使用される酸は、TFA、CSAまたはメタンスルホン酸等の有機酸であり得る。

40

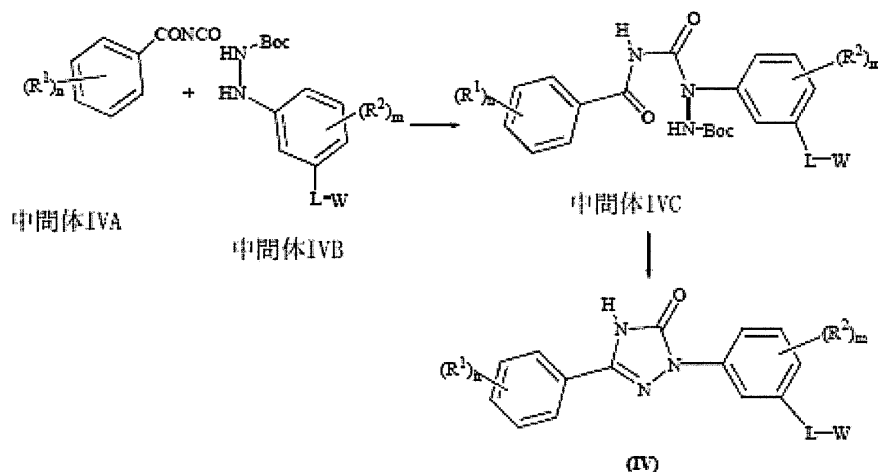
【0239】

別の方法では、式（IV）の化合物は、合成スキームXに示される合成ステップに従って調製することができる（式中、R¹、R²、L、W、mおよびnは式（IV）の化合物に関して定義された通りである）。

合成スキームX

【0240】

【化 1 5】



10

【0 2 4 1】

式（中間体IVA）のイソシアネート化合物は、対応する酸、アミドまたは酸ハロゲン化物誘導体から得ることができる。式（中間体IVA）の化合物を、式（中間体IVB）の化合物と反応させることで、式（中間体IVC）の化合物を形成することができ、式（中間体IVC）の化合物は、式（IV）の化合物に変換することができる。前記プロセスに従って、式（中間体IVA）の化合物は、DCM、トルエンまたはEDC等の溶媒中で、式（中間体IVB）の化合物と反応させることができる。前記プロセスに従って、式（中間体IVC）の化合物を単離してもよいし、単離しなくてもよい。前記プロセスに従って、式（中間体IVC）の化合物は、酸を用いて式（IV）の化合物に変換される。前記プロセスで使用される酸は、TFA、CSAまたはメタンスルホン酸等の有機酸であり得る。

20

【0 2 4 2】

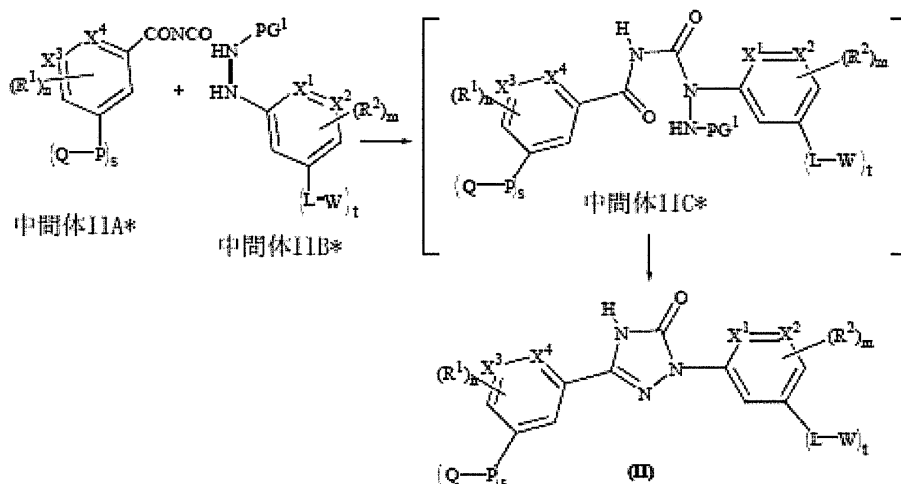
別の方法では、式（II）の化合物は、合成スキームXIに示される合成ステップに従って調製することができる（式中、 R^1 、 R^2 、 L 、 P 、 Q 、 W 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 m 、 n 、 s および t は、式（II）の化合物に関して定義された通りであり、 PG^1 はアミン保護基、例えば、限定はされないが、tert-ブトキシカルボニル（Boc）またはカルボキシベンジル（Cbz）またはベンジルを表す）。

30

合成スキームXI

【0 2 4 3】

【化 1 6】



40

【0 2 4 4】

50

式（中間体 I I A *）のイソシアネート化合物は、対応する酸、アミドまたは酸ハロゲン化合物誘導体から得ることができる。式（中間体 I I A *）の化合物を、式（中間体 I I B *）の化合物と反応させることができ、式（中間体 I I C *）の化合物を形成することができる。式（中間体 I I C *）の化合物は、式（I I）の化合物に変換することができる。前記プロセスに従って、式（中間体 I I A *）の化合物は、DCM、トルエンまたはEDC等の溶媒中で、式（中間体 I I B *）の化合物と反応させることができる。前記プロセスに従って、式（中間体 I I C *）の化合物を単離してもよいし、単離しなくてもよい。前記プロセスに従って、式（中間体 I I C *）の化合物は、酸を用いて式（I I）の化合物に変換される。前記プロセスで使用される酸は、TFA、CSAまたはメタンスルホン酸等の有機酸であり得る。

10

【0245】

Q、Wまたは他の置換基（例えばR¹またはR²）を、式（I）、（I I）、（I I I）または（I V）中に存在する場合に、有機合成分野において公知の手順に従って、適切な試薬の存在下で、合成順序の化学的に適合性のある段階で、別の化学基に変換することで、式（I）、（I I）、（I I I）または（I V）の最終化合物を得てもよい。

【0246】

実験

特に明記しない限り、ワークアップには、括弧内に示される有機相および水相の間での反応混合物の分配、相の分離、および硫酸ナトリウム（Na₂SO₄）での有機層の乾燥、並びに減圧下での溶媒の濾過および蒸発が含まれる。精製には、特に断りがない限り、移動相としての適切な極性を有する適切な溶媒中でのシリカゲルクロマトグラフ法による精製が含まれる。化学作用の説明および続く実施例の中で用いられる略語は、AIBN：アゾビスイソブチロニトリル；NBS：N-ブロモスクシンイミド；CCl₄：四塩化炭素；CSA：カンファースルホン酸；TFA：トリフルオロ酢酸；NaHCO₃：炭酸水素ナトリウム；PCl₅：五塩化リン；POCl₃：オキシ塩化リン；NaO^tBu：ナトリウムO-tertブチル；K₂CO₃：炭酸カリウム；DIPEA：N，N-ジイソプロピルエチルアミン；LDA：リチウムジイソプロピルアミド；TEA：トリエチルアミン；TBAF：テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド；DCC：N，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド；HOBT：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール；TBTU：O-（ベンゾトリアゾール-1-イル）-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート；HBTU：O-（ベンゾトリアゾール-1-イル）-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート；EDCI：1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド；BOP：（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート；Boc／BOC：tert-ブトキシカルボニル；BOC無水物：ジ-tert-ブチルジカルボネート；Cbz：ベンジルオキシカルボニル；DAST：ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド；PTSA：p-トルエンスルホン酸；DBU：1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン；DCMまたはMDC：ジクロロメタン；DEE：ジエチルエーテル；DMSO：ジメチルスルホキシド；THF：テトラヒドロフラン；EDC：二塩化エチレン；EtOAcまたはEA：酢酸エチル；CHCl₃：クロロホルム；MeOH：メタノール；RT：室温；h：時間、である。

20

30

40

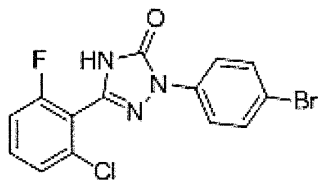
【0247】

中間体 1

2-（4-ブロモフェニル）-5-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-2，4-ジヒドロ-3H-1，2，4-トリアゾール-3-オン

【0248】

【化 17】



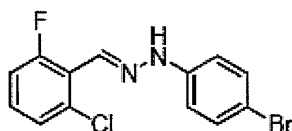
【0249】

ステップ1：(2E)-1-(4-ブロモフェニル)-2-(2-クロロ-6-フルオロベンジリデン)ヒドラジンの調製

10

【0250】

【化 18】



エタノール中の2-クロロ-6-フルオロベンズアルデヒド(1.0g、6.32mmol)の溶液に、(4-ブロモフェニル)ヒドラジン(1.7g、7.59mmol)およびNaHCO₃水溶液(0.637g、4.59mmol)を加えた。反応混合物を室温で5~6時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を、4.6%EA：石油エーテル(pet. ether)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、0.650gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23-7.40 (m, 5H), 8.07 (s, 1H), 10.87 (br s, 1H). MS (m/z): 329.17 (M+H)⁺.

20

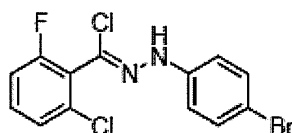
【0251】

ステップ2：N-(4-ブロモフェニル)-2-クロロ-6-フルオロベンゼンカルボヒドラゾノイルクロライドの調製

【0252】

30

【化 19】



ベンゼン(10mL)中の(2E)-1-(4-ブロモフェニル)-2-(2-クロロ-6-フルオロベンジリデン)ヒドラジン(0.300g、1.32mmol)の溶液に、PCl₅(0.330g、1.58mmol)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、NaHCO₃で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、0.110gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 7.45-7.61 (m, 2H), 10.26 (s, 1H). MS (m/z): 361.34 (M-H)⁻.

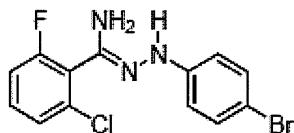
40

【0253】

ステップ3：N'-(4-ブロモフェニル)-2-クロロ-6-フルオロベンゼンカルボヒドラゾンアミドの調製

【0254】

【化 20】



無水THF中のN-(4-ブロモフェニル)-2-クロロ-6-フルオロベンゼンカルボヒドラゾノイルクロライド(0.070g、0.267mmol)の冷溶液に、アンモニア水溶液を加えた。反応生成物を0~5℃で2~3時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、希酢酸で中和し、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、0.040gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 6.29 (br s, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.28-7.50 (m, 3H), 8.33 (s, 1H).

10

【0255】

ステップ4: 2-(4-ブロモフェニル)-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンの調製

CHCl₃中のN'-(4-ブロモフェニル)-2-クロロ-6-フルオロベンゼンカルボヒドラゾンアミド(0.050g、0.146mmol)の冷溶液に、ピリジン(0.5mL)およびホスゲン(1.0mL)を0~5℃で加えた。反応生成物を0~5℃で2~3時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、希酢酸で中和し、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を、1.0% MeOH:DCMで溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、0.020gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56-7.71 (m, 4H), 7.89 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 12.69 (s, 1H). MS (m/z): 368.15 (M)⁺.

20

【0256】

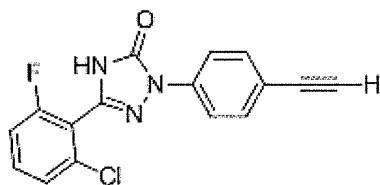
中間体2

5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-エチニルフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0257】

30

【化 21】



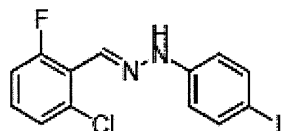
【0258】

ステップ1: (1E)-1-(2-クロロ-6-フルオロベンジリデン)-2-(4-ヨードフェニル)ヒドラジンの調製

40

【0259】

【化 22】



エタノール(10mL)中の(4-ヨードフェニル)ヒドラジン(1.0g、4.27mmol)の溶液に、エタノール(10mL)中の2-クロロ-6-フルオロベンズアルデヒド(0.675g、4.27mmol)の溶液をゆっくりと加えた。反応生成物を室

50

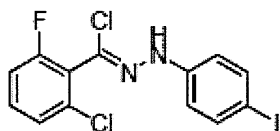
温で5～6時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮して、1.2gの所望の生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 10.84 (s, 1H). MS (m/z): 374.87 (M) $^+$.

【0260】

ステップ2: 2-クロロ-6-フルオロ-N-(4-ヨードフェニル)ベンゼンカルボヒドラゾノイルクロライドの調製

【0261】

【化23】



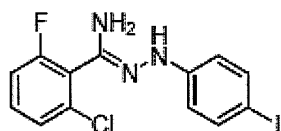
表題化合物を、(1E)-1-(2-クロロ-6-フルオロベンジリデン)-2-(4-ヨードフェニル)ヒドラジン(1.2g、3.20mmol)、 PCl_5 (0.990g、4.8mmol)およびベンゼン(20mL)を用いて、中間体1のステップ2に記載される手順に従って調製して、1.0gの所望の生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.48-7.60 (m, 4H), 10.22 (s, 1H).

【0262】

ステップ3: 2-クロロ-6-フルオロ-N'-(4-ヨードフェニル)ベンゼンカルボヒドラゾンアミドの調製

【0263】

【化24】



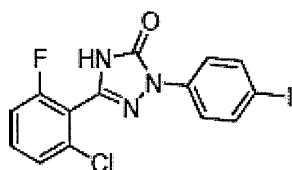
表題化合物を、2-クロロ-6-フルオロ-N-(4-ヨードフェニル)ベンゼンカルボヒドラゾノイルクロライド(1.00g、2.44mmol)、アンモニア水溶液(2.0mL)および無水THF(10mL)を用いることにより、中間体1のステップ3に記載される手順に従って調製して、0.900gの所望の生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 6.28 (br s, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.45-7.51 (m, 1H), 8.33 (s, 1H).

【0264】

ステップ4: 5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンの調製

【0265】

【化25】



表題化合物を、2-クロロ-6-フルオロ-N'-(4-ヨードフェニル)ベンゼンカルボヒドラゾンアミド(0.900g、2.31mmol)、ピリジン(0.65mL、5.79mmol)、ホスゲン(2.50mL、4.63mmol)および CHCl_3 (

10

20

30

40

50

20 mL) を用いて、中間体 1 のステップ 4 に記載の手順に従って調製した。得られた粗生成物を、1. 0% MeOH : DCM で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、0. 400 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.47 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.54-7.82 (m, 5H), 12.62 (s, 1H). MS (m/z): 414.25 (M-H)⁻.

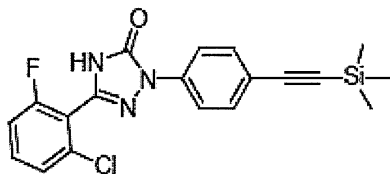
【0266】

ステップ 5: 5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-{4-[(トリメチルシリル)エチニル]フェニル}-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オンの調製

【0267】

【化26】

10



DMSO (2 mL) 中の 5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン (0. 200 g、0. 483 mmol) の溶液に、エチニル(トリメチル)シラン (0. 071 g、0. 724 mmol)、ヨウ化銅 (0. 005 g、0. 007 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド (0. 200 g、mmol) および TEA (2. 0 mL) を加えた。反応生成物を室温で 24 時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、希酢酸で中和し、DCM で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、0. 200 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 2.31 (s, 9H), 7.44-7.47 (m, 3H), 7.54-7.71 (m, 3H), 7.94-8.01 (m, 1H), 77.95 (br s, 1H). MS (m/z): 384.29 (M-H)⁻.

20

【0268】

ステップ 6: 5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-エチニルフェニル)-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オンの調製

DCM 中の 5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-{4-[(トリメチルシリル)エチニル]フェニル}-2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン (0. 200 g、0. 570 mmol) の溶液に、TBAF (0. 362 g、1. 11 mmol) を加えた。反応生成物を室温で 2~3 時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、セライト床で濾過し、濃縮した。得られた粗生成物を、2. 0% MeOH : DCM で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、0. 400 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 4.21 (s, 1H), 7.50 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 12.69 (br s, 1H).

30

【0269】

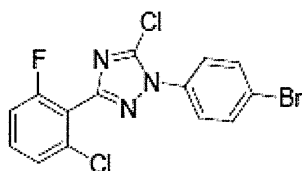
中間体 3

40

1-(4-ブロモフェニル)-5-クロロ-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール

【0270】

【化27】



50

2-(4-ブロモフェニル)-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(中間体1、0.100g、0.271mmol)に、 POCl_3 を加えた。反応生成物を48時間還流させた。反応生成物を水でクエンチし、 NaHCO_3 で塩基性化し、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。得られた粗生成物を、0.5%EA:DCMで溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、0.110gの所望の生成物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.44 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). MS (m/z): 388.22 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

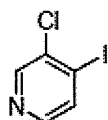
【0271】

中間体4

3-クロロ-4-ヨードピリジン

【0272】

【化28】



THF (30.0 mL) 中の3-クロロピリジン (1.0g、8.88mmol) の冷溶液に、LDA (5.9 mL、8.88mmol) を -75°C で加えた。反応混合物を -75°C で4時間攪拌した。ヨウ素 (2.2g、8.88mmol) を加え、 -75°C で1時間攪拌し続けた。反応混合物を -70°C の水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、濃縮して、0.500gの所望の生成物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.01 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H).

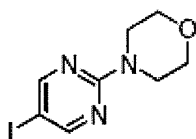
【0273】

中間体5

4-(5-ヨードピリミジン-2-イル)モルホリン

【0274】

【化29】

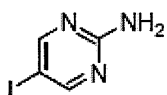


【0275】

ステップ1: 5-ヨードピリミジン-2-アミンの調製

【0276】

【化30】



DMSO (10 mL) 中のピリミジン-2-アミン (1.0g、0.010mol) の溶液に、ヨウ素 (3.2g、0.012mol) を加えた。反応混合物を 120°C で1時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、過剰なヨウ素をメタ重硫酸ナトリウムで中和した。反応生成物を酢酸エチルで抽出し、濃縮して、0.400gの所望の生成物を得た。

【0277】

ステップ2: 2-クロロ-5-ヨードピリミジンの調製

【0278】

10

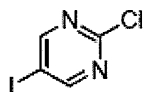
20

30

40

50

【化 3 1】



アセトニトリル（150 mL）中の5-ヨードピリミジン-2-アミン（10.0 g、0.045 mol）の溶液に、 CuCl_2 （11.57 g、0.067 mol）およびtert-ブチルニトリル（6.99 g、0.067 mol）を加えた。反応生成物を70℃で5～6時間加熱した。反応生成物をエーテルで希釈し、得られた固体を濾過した。得られた生成物を、DCMで溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、10

【0279】

ステップ3：4-（5-ヨードピリミジン-2-イル）モルホリンの調製

モルホリン（3.0 mL）中の2-クロロ-5-ヨードピリミジン（0.200 g、0.836 mmol）の混合物を、2～3時間還流した。反応生成物を水でクエンチし、得られた固体を濾過した。得られた固体を乾燥させて、0.180 gの所望の生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 3.63(s, 8H), 8.52 (s, 2H); MS (m/z): 292.25 (M+H) $^+$.

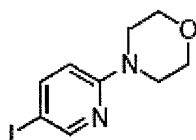
【0280】

中間体6

4-（5-ヨードピリミジン-2-イル）モルホリン

【0281】

【化 3 2】



モルホリン（3.0 mL）中の2-クロロ-5-ヨードピリミジン（0.200 g、0.836 mmol）の溶液を、12～15時間還流した。反応生成物を氷中でクエンチし、得られた固体を濾過して、0.170 gの所望の生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 3.40 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.67 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H), 8.28 (s, 1H).

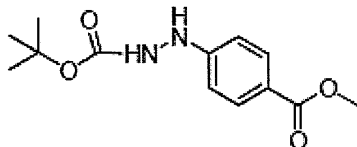
【0282】

中間体7

tert-ブチル 2-〔4-（メトキシカルボニル）フェニル〕ヒドラジンカルボキシレート

【0283】

【化 3 3】



【0284】

ステップ1：メチル4-アミノベンゾエートの調製

【0285】

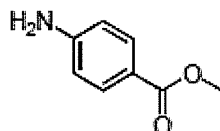
10

20

30

40

【化 3 4】



メタノール（400 mL）中の4-アミノ安息香酸（20.0 g、0.14 mol）の溶液に、濃硫酸（40 mL）を加えた。反応生成物を室温で6～7時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、NaHCO₃で塩基性化し、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、15.0 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.72 (s, 3H), 5.96 (br s, 2H), 6.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H) MS (m/z): 152.21 (M+H)⁺.

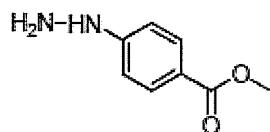
10

【0 2 8 6】

ステップ2：メチル4-ヒドラジニルベンゾエートの調製

【0 2 8 7】

【化 3 5】



20

濃塩酸中のメチル4-アミノベンゾエート（15.0 g、0.099 mol）の冷溶液に、亜硝酸ナトリウム（7.5 g、0.109 mmol）の水溶液を0～5℃で加えた。反応生成物を室温で1～2時間攪拌した。反応生成物を0℃に冷却し、塩化第一スズ（0.049 g、0.210 mmol）を加え、室温で2～3時間さらに攪拌した。反応生成物を濾過して、17.0 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.77 (s, 3H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 10.69 (br s, 2H); MS (m/z): 167.28 (M+H)⁺.

【0 2 8 8】

ステップ3：tert-ブチル2-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ヒドラジンカルボキシレートの調製

30

DCM（150 mL）中のメチル4-ヒドラジニルベンゾエート（10.0 g、0.049 mol）の溶液に、TEA（10 mL）およびBOC無水物（10.7 g、0.049 mmol）を加えた。反応生成物を室温で12時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた固体をペンタンで洗浄して、6.5 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.40 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.93 (br s, 1H).

【0 2 8 9】

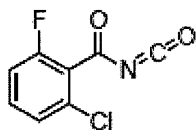
中間体8

40

2-クロロ-6-フルオロベンゾイルイソシアネート

【0 2 9 0】

【化 3 6】



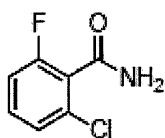
【0 2 9 1】

ステップ1：2-クロロ-6-フルオロベンズアミドの調製

50

【0292】

【化37】



濃硫酸（50 mL）中の2-クロロ-6-フルオロベンゾニトリル（8.0 g、51.6 mmol）の溶液を、60～70℃で6～7時間加熱した。反応生成物を水でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、5.5 g

10

【0293】

ステップ2：2-クロロ-6-フルオロベンゾイルイソシアネートの調製

EDC（10 mL）中の2-クロロ-6-フルオロベンズアミド（2.0 g、0.011 mmol）の溶液に、塩化オキサリル（2.18 g、0.017 mmol）を加えた。反応生成物を24時間還流させた。過剰な溶媒を真空下で除去して、2.0 gの所望の生成物を得た。

【0294】

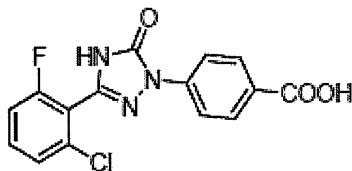
中間体9

4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]安息香酸

20

【0295】

【化38】



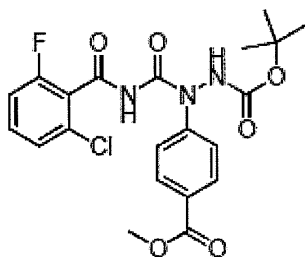
【0296】

30

ステップ1：tert-ブチル2-[(2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)カルバモイル]-2-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ヒドラジンカルボキシレートの調製

【0297】

【化39】



40

DCM（15 mL）中のtert-ブチル2-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ヒドラジンカルボキシレート（中間体7、2.0 g、7.54 mmol）の溶液に、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルイソシアネート（中間体8、1.50 g、7.54 mmol）を加えた。反応生成物を室温で2時間攪拌した。過剰な溶媒を真空下で除去して、3.0 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.42 (s, 9H), 3.83 (s, 3H), 7.24-7.46 (m, 5H), 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 9.91 (br s, 1H), 11.34-11.39 (br m, 1H); MS (m/z): 464.06 (M-H)⁻.

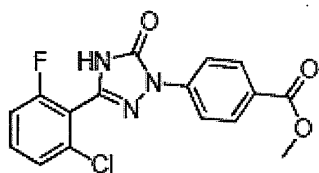
50

【0298】

ステップ2：メチル4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンゾエートの調製

【0299】

【化40】



10

DCM (30 mL) 中のtert-ブチル2-[(2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)カルバモイル]-2-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ヒドラジンカルボキシレート (3.0 g, 6.45 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.0 mL) を加えた。反応生成物を室温で2~3時間攪拌した。過剰な溶媒を低温で除去した。反応生成物を水中でクエンチし、濾過して、2.0 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.86 (s, 3H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 8.09 (br s, 4H), 12.79 (br s, 1H); MS (m/z): 348.55 (M+H)⁺.

【0300】

ステップ3：4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]安息香酸の調製

20

THF：水 (5 mL：10 mL) 中のメチル4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンゾエート (2.0 g, 5.76 mmol) の溶液に、水酸化ナトリウム (0.691 g, 17.27 mmol) を加えた。反応生成物を室温で3時間攪拌した。反応生成物を水で希釈し、ジエチルエーテルおよびトルエンで水層を洗浄した。水層を15℃に冷却し、希HClで酸性化した。反応生成物を濾過して、1.0 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.50 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67-7.74 (m, 1H), 8.06 (s, 4H), 12.77 (br s, 1H).

【0301】

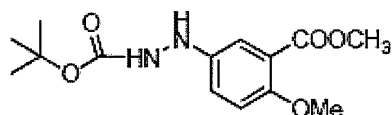
30

中間体10

tert-ブチル2-[4-メトキシ-3-(メトキシカルボニル)フェニル]ヒドラジンカルボキシレート

【0302】

【化41】



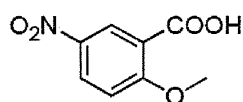
40

【0303】

ステップ1：2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸の調製

【0304】

【化42】



メタノール (500 mL) 中の2-クロロ-5-ニトロ安息香酸 (3.0 g, 0.14 mol) の溶液に、ナトリウムメトキシド (28.1 g, 0.520 mol) を加えた。

50

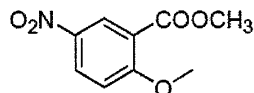
反応生成物を 15 時間還流させた。過剰な溶媒を真空下で除去し、反応生成物を水で希釈し、希 HCl で酸性化して固体を得て、それを濾過して、25.0 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.96 (s, 3H), 7.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 13.32 (br s, 1H); MS (m/z): 198.25 (M+H)⁺.

【0305】

ステップ 2: メチル 2-メトキシ-5-ニトロベンゾエートの調製

【0306】

【化 4 3】



10

DMF (100 mL) 中の 2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸 (25.0 g、0.12 mol) の溶液に、K₂CO₃ (26.3 g、0.19 mol) を加えた。反応生成物を 80 °C で 1 時間攪拌し、次にヨウ化メチル (12.3 mL、0.19 mol) を加えた。反応生成物を 80 °C で 5~6 時間さらに攪拌した。反応生成物を濾過し、得られた濾液を濃縮した。残渣を水でさらに希釈し、得られた固体を濾過して、20.0 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.83 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 2.4 Hz & 2.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H); MS (m/z): 212.44 (M+H)⁺.

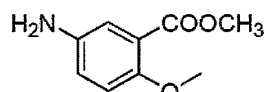
20

【0307】

ステップ 3: メチル 5-アミノ-2-メトキシベンゾエートの調製

【0308】

【化 4 4】



メタノール (300 mL) および 10% Pd/C (5.0 g) 中のメチル 2-メトキシ-5-ニトロベンゾエート (20.0 g、0.097 mol) の溶液を、Parr 装置において、70~80 psi 圧下、水素雰囲気下で、4~5 時間攪拌した。反応生成物を濾過し、得られた濾液を濃縮して、15.0 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.67 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.96 (br s, 2H), 6.75 (dd, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H); MS (m/z): 182.25 (M+H)⁺.

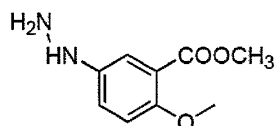
30

【0309】

ステップ 4: メチル 5-ヒドラジニル-2-メトキシベンゾエートの調製

【0310】

【化 4 5】



40

表題化合物を、メチル 5-アミノ-2-メトキシベンゾエート (15.0 g、0.082 mol)、塩化第一スズ (37.25 g、0.16 mmol)、亜硝酸ナトリウム (6.28 g、0.091 mmol)、濃塩酸 (400 mL) および水 (100 mL) を用いて、中間体 7 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、14.0 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.75 (s, 6H), 7.09 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 10.20 (br s, 2H); MS (m/z): 197.27 (M+H)⁺.

【0311】

50

ステップ5: tert-ブチル 2-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ヒドラジンカルボキシレートの調製

表題化合物を、メチル 5-ヒドラジニル-2-メトキシベンゾエート (10.0 g、0.051 mol)、DCM (150 mL)、TEA (10 mL) および BOC 無水物 (11.2 g、0.051 mmol) を用いて、中間体 7 のステップ 3 に記載される手順に従って調製して、2.0 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.43 (s, 9H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.81-6.85 (m, 1H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 8.78 (s, 1H); MS (m/z): 295.19 (M-H)⁻.

【0312】

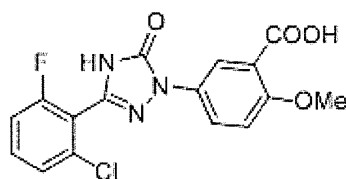
中間体 11

10

5-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-メトキシ安息香酸

【0313】

【化46】



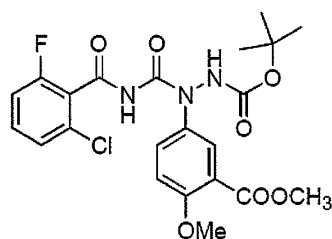
20

【0314】

ステップ1: tert-ブチル 2-[(2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)カルバモイル]-2-[4-メトキシ-3-(メトキシカルボニル)フェニル]ヒドラジンカルボキシレートの調製

【0315】

【化47】



30

表題化合物を、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルイソシアネート (中間体 8、2.0 g、6.75 mmol)、tert-ブチル 2-[4-メトキシ-3-(メトキシカルボニル)フェニル]ヒドラジンカルボキシレート (中間体 10、1.61 g、8.18 mmol) および DCM (30 mL) を用いて、中間体 9 のステップ 1 に記載される手順に従って調製して、3.0 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.40 (s, 9H), 3.81 (s, 6H), 7.13-7.83 (m, 6H), 9.6 (br s, 1H), 11.13 (br s, 1H); MS (m/z): 494.05 (M-H)⁻.

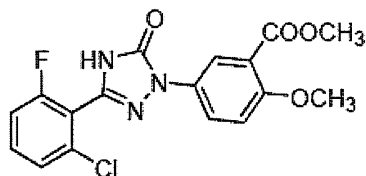
40

【0316】

ステップ2: メチル 5-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-メトキシベンゾエートの調製

【0317】

【化 4 8】



表題化合物を、tert-ブチル 2-[(2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)カルバモイル]-2-[4-メトキシ-3-(メトキシカルボニル)フェニル]ヒドラジンカルボキシレート (3.0 g、6.06 mmol)、DCM (30 mL) およびトリフルオロ酢酸 (3.0 mL) を用いて、中間体 9 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、2.0 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.28 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65-7.73 (m, 1H), 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 12.62 (s, 1H); MS (m/z): 376.27 (M-H)⁻.

10

【0318】

ステップ 3: 5-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-メトキシ安息香酸の調製

表題化合物を、メチル 5-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-メトキシベンゾエート (1.5 g、3.97 mmol) および水酸化ナトリウム (0.320 g、7.95 mmol) を用いて、中間体 9 のステップ 3 に記載される手順に従って調製して、0.700 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.84 (s, 3H), 7.24 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 12.60 (s, 1H), 12.85 (br s, 1H).

20

【0319】

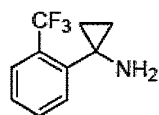
中間体 12

1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロパンアミン

【0320】

30

【化 4 9】



ジエチルエーテル (20 mL) 中の 2-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル (1.0 g、0.58 mmol) の冷溶液に、チタンイソプロポキシド (2.0 g、0.70 mmol) およびエチルマグネシウムブロマイド (4.30 mL、12.86 mmol) を -70 °C で加えた。反応生成物を室温で 2~3 時間攪拌した。次に、三フッ化ホウ素溶液 (1.5 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌し続けた。反応生成物を 1N HCl 中でクエンチし、NaOH 溶液で塩基性化した。得られた粗生成物を、1% EtOAc:DCM 溶出液で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーでさらに精製して、0.250 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 0.82-0.84 (s, 2H), 0.91-0.93 (br s, 2H), 2.24 (br s, 2H), 7.41 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.58-7.67 (m, 3H).

40

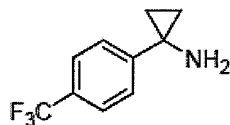
【0321】

中間体 13

1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロパンアミン

【0322】

【化 5 0】



表題化合物を、4-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(1.0g、0.58mmol)、ジエチルエーテル(20mL)、チタンイソプロポキシド(2.0g、0.70mmol)、エチルマグネシウムブロマイド(4.30mL、12.86mmol)および三フッ化ホウ素溶液(1.5mL)を用いて、中間体12に記載される手順に従って調製して、0.210gの所望の生成物を得た。¹HNMR(CDCl₃): δ 1.05(s, 2H), 1.60(s, 2H), 1.78(s, 2H), 7.36(d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55(d, J = 8.1 Hz, 2H).

10

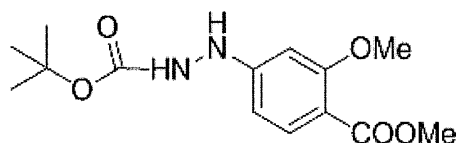
【0323】

中間体14

tert-ブチル 2-(3-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート

【0324】

【化 5 1】



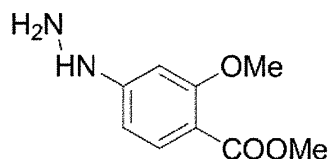
20

【0325】

ステップ1: メチル 4-ヒドラジニル-2-メトキシベンゾエートの調製

【0326】

【化 5 2】



30

表題化合物を、メチル 4-アミノ-2-メトキシベンゾエート(10.0g、0.055mol)、塩化第一スズ(31.00g、0.138mol)、亜硝酸ナトリウム(4.57g、0.066mol)、6N HCl(200mL)および水(100mL)を用いて、中間体7のステップ2に記載される手順に従って調製して、14.0gの所望の生成物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO d₆): δ 3.73(s, 3H), 3.80(s, 3H), 6.51(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 7.68(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.75(br s, 1H), 10.28(br hump, 2H); MS (m/z): 197.01 (M+H)⁺.

【0327】

40

ステップ2: tert-ブチル 2-(3-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレートの調製

表題化合物を、メチル 4-ヒドラジニル-2-メトキシベンゾエート(5.0g、0.025mol)、DCM(70mL)、TEA(5.0mL)およびBOC無水物(6.11g、0.028mol)を用いて、中間体7のステップ3に記載される手順に従って調製して、3.50gの所望の生成物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO d₆): δ 1.40(s, 9H), 3.68(s, 3H), 3.72(s, 3H), 6.26(s, 2H), 7.59(d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.94(s, 1H); MS (m/z): 297.02 (M+H)⁺.

【0328】

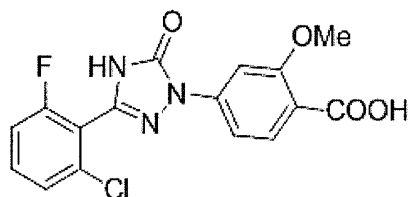
中間体15

50

4-((3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシ安息香酸

【0329】

【化53】



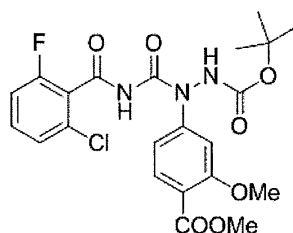
10

【0330】

ステップ1: tert-ブチル 2-((2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)カルバモイル)-2-(3-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレートの調製

【0331】

【化54】



20

表題化合物を、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルイソシアネート(中間体8、2.0g、6.75mmol)、tert-ブチル 2-(3-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体14、2.0g、10.10mmol)およびDCM(30mL)を用いて、中間体9のステップ1に記載される手順に従って調製して、3.0gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.42 (s, 9H), 3.76 (s, 6H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.2-7.50 (m, 4H), 9.88 (s, 1H), 11.32 (s, 1H); MS (m/z): 493.92 (M-H)⁻.

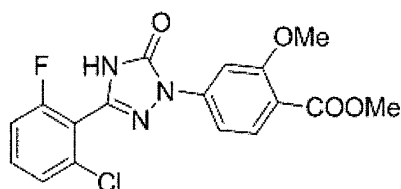
30

【0332】

ステップ2: メチル 4-((3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンゾエートの調製

【0333】

【化55】



40

表題化合物を、tert-ブチル 2-((2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)カルバモイル)-2-(3-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート(3.0g、6.06mmol)、DCM(30mL)およびトリフルオロ酢酸(2.0mL)を用いて、中間体9のステップ2に記載される手順に従って調製して、2.0gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.81 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.34-7.73 (m, 6H), 12.80 (s, 1H); MS (m/z): 376.16 (M-H)⁻.

【0334】

ステップ3: 4-((3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-

50

ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシ安息香酸の調製
表題化合物を、メチル4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンゾエート(1.0g、2.65mmol)および水酸化ナトリウム(0.210g、5.30mmol)を用いて、中間体9のステップ3に記載される手順に従って調製して、0.600gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.84 (s, 3H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.67-7.75 (m, 3H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 12.58 (br, 1H), 12.80 (s, 1H); MS (m/z): 362.21 (M-H)⁻.

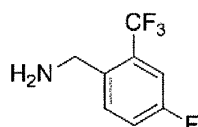
【0335】

中間体16

(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミン

【0336】

【化56】



エタノール(10.0mL)中の4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(2.0g)の溶液に、ラネーNi(触媒量)を加えた。反応混合物を、Parr装置において、50psi下で、2~3時間水素付加した。反応生成物をセライトで濾過し、濾液を濃縮して、0.400gの所望の生成物を得た。¹H NMR (CDCl₃): δ 3.98 (s, 2H), 7.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H); MS [M+H]⁺: 194.03.

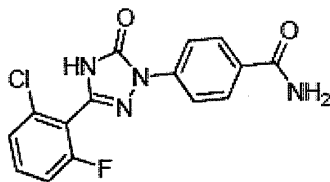
【0337】

中間体17

4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンズアミド

【0338】

【化57】

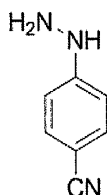


【0339】

ステップ1: 4-ヒドラジニルベンゾニトリルの調製

【0340】

【化58】



濃塩酸中の4-シアノアニリン(6.0g、0.050mol)の冷溶液に、亜硝酸ナトリウム(3.85g、0.055mmol)の水溶液を-15℃で加えた。反応生成物を0~10℃で15分間攪拌し、濾過して、不溶性物質を除去した。濾液を濃塩酸(24.0g、0.166mmol)中の塩化第一スズに加えた。反応生成物を-15℃で30

10

20

30

40

50

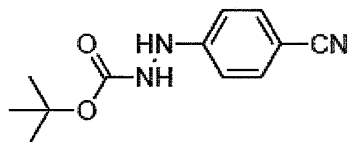
分間攪拌した。反応生成物を濾過して、5.2 gの所望の生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.04 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 9.17 (br s, 1H), 10.66 (br s, 2H).

【0341】

ステップ2: tert-ブチル 2-(4-シアノフェニル)ヒドラジンカルボキシレート
の調製

【0342】

【化59】



10

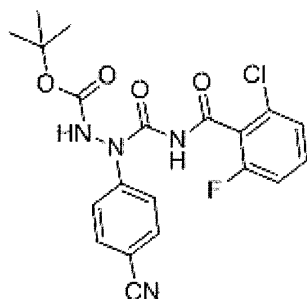
表題化合物を、4-ヒドラジニルベンズニトリル (10.0 g、0.059 mmol)、BOC無水物 (14.5 g、0.065 mmol)、TEAおよびDCMを用いて、中間体7のステップ3に記載される手順に従って調製して、12.0 gの所望の生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.41 (s, 9H), 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.48 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H); (M+H) $^+$. 233.94.

【0343】

ステップ3: tert-ブチル 2-((2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)カルバモイル)-2-(4-シアノフェニル)ヒドラジンカルボキシレートの調製

【0344】

【化60】



30

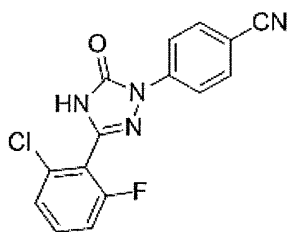
DCM (15 mL)中のtert-ブチル 2-(4-シアノフェニル)ヒドラジンカルボキシレート (2.5 g、0.01 mmol)の溶液に、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルイソシアネート (中間体8、2.56 g、0.012 mmol)を加えた。反応生成物を室温で2時間攪拌した。過剰な溶媒を真空下で除去して、4.0 gの所望の生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.42 (s, 9H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.47-7.60 (m, 3H), 7.82-7.85 (m, 2H), 9.96 (br s, 1H), 11.43 (br s, 1H); MS (m/z): 431.02 (M+H) $^+$.

【0345】

ステップ4: 4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンズニトリルの調製

【0346】

【化61】



50

表題化合物を、*tert*-ブチル 2-((2-クロロ-6-フルオロベンゾイル)カルバモイル)-2-シアノフェニル)ヒドラジンカルボキシレート (4.0 g、0.009 mol)、DCM (30 mL)、トリフルオロ酢酸 (5.0 mL) を用いて、中間体 9 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、2.2 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.50 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.70 (q, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 12.80 (br s, 1H); MS (m/z): 331.80 (M+H)⁺.

【0347】

ステップ 5: 4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンズアミドの調製

10

濃硫酸 (10 mL) 中の 4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンズニトリル (1.0 g、0.003 mol) の溶液を、15 時間かけて 70 °C に加熱した。反応混合物を氷水でクエンチした。反応生成物を希 NaOH で pH 約 6 ~ 6.5 まで塩基性化した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、吸引乾燥させて、0.300 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.36 (br s, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.98 (m, 5H), 12.70 (br s, 1H); MS (m/z): 333.11 (M+H)⁺.

【0348】

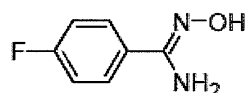
中間体 18

4-フルオロ-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド

20

【0349】

【化62】



エタノール (3 mL) 中の 4-フルオロベンズニトリル (0.500 g、4.13 mmol) の溶液に、ヒドロキシルアミン HCl (0.427 g、6.19 mmol) および炭酸カリウム (1.14 g、8.26 mmol) を加えた。反応生成物を室温で 15 ~ 17 時間攪拌した。過剰な溶媒を真空下で除去した。得られた残渣を水で希釈し、希 HCl で酸性化し、DCM で抽出した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、0.450 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 5.84 (br s, 2H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.68-7.73 (m, 2H), 9.64 (br s, 1H); MS (m/z): 155.13 (M+H)⁺.

30

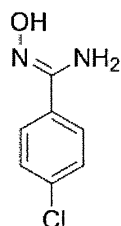
【0350】

中間体 19

4-クロロ-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド

【0351】

【化63】



40

エタノール (20 mL) 中の 4-クロロベンズニトリル (1.000 g、7.26 mmol) の溶液に、ヒドロキシルアミン HCl (0.752 g、10.90 mmol) および炭酸カリウム (3.00 g、21.80 mmol) を加えた。反応生成物を 10 ~ 12

50

時間還流させた。過剰な溶媒を真空下で除去し、残渣を水で希釈し、希HClで酸性化した。得られた沈殿物を濾過し、吸引乾燥して、0.500gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 5.88 (br s, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.70 (br s, 1H); MS (m/z): 171.13 (M+H)⁺.

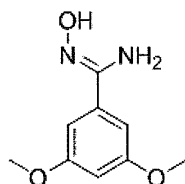
【0352】

中間体20

N'-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンズイミドアミド

【0353】

【化64】



10

表題化合物を、3,5-ジメトキシベンズニトリル(1.00g、6.13mmol)、ヒドロキシルアミンHCl(0.634g、9.23mmol)および炭酸カリウム(2.53g、18.40mmol)、エタノール(20mL)を用いて、中間体19に記載される手順に従って調製して、0.400gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.75 (s, 6H), 5.79 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 9.62 (br s, 1H); MS (m/z): 197.11 (M+H)⁺.

20

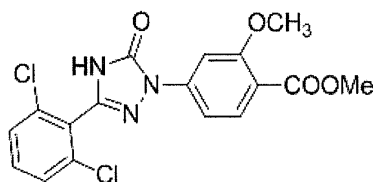
【0354】

中間体21

メチル4-(3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンズエート

【0355】

【化65】



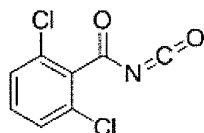
30

【0356】

ステップ1: 2,6-ジクロロベンズイルイソシアネートの調製

【0357】

【化66】



40

表題化合物を、2,6-ジクロロベンズアミド(1.00g、5.26mmol)、塩化オキサリル(0.795g、6.31mmol)およびトルエン(10mL)を用いて、中間体8のステップ2に記載される手順に従って調製して、1.00gの所望の生成物を得た。

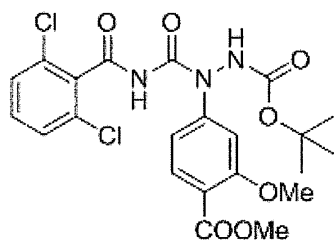
【0358】

ステップ2: tert-ブチル2-((2,6-ジクロロベンズイル)カルバモイル)-2-(3-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレーの調製

50

【0359】

【化67】



表題化合物を、2, 6-ジクロロベンゾイルイソシアネート (1.0 g、3.38 mmol)、tert-ブチル 2-(3-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート (中間体14、0.805 g、3.72 mmol) およびDCM (20 mL) を用いて、中間体9のステップ1に記載される手順に従って調製して、1.5 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.42 (s, 9H), 3.76 (s, 6H), 6.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.60-7.37 (m, 3H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.86 (br s, 1H), 11.30 (br s, 1H).

【0360】

ステップ3: メチル 4-(3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンゾエートの調製

表題化合物を、tert-ブチル 2-(2, 6-ジクロロベンゾイル)カルバモイル)-2-(3-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート (1.5 g、2.2 mmol)、DCM (50 mL) およびトリフルオロ酢酸 (5.0 mL) を用いて、中間体9のステップ2に記載される手順に従って調製して、0.900 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.78 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.62-7.30 (m, 5H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 12.76 (br s, 1H); MS (m/z): 393.85 (M+H)⁺.

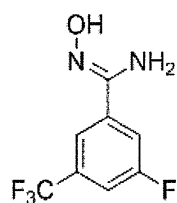
【0361】

中間体22

3-フルオロ-N'-ヒドロキシー-5-(トリフルオロメチル)ベンズイミドアミド

【0362】

【化68】



表題化合物を、3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル (2.00 g、10.0 mmol)、ヒドロキシルアミン・HCl (1.09 g、15 mmol) および炭酸カリウム (2.2 g、15 mmol)、エタノール (20 mL) を用いて、中間体19に記載される手順に従って調製して、0.900 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 6.10 (s, 2H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 10.03 (s, 1H); MS (m/z): 223.17 (M+H)⁺.

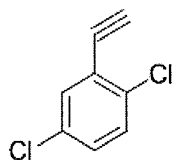
【0363】

中間体23

1, 4-ジクロロ-2-エチニルベンゼン

【0364】

【化 6 9】



表題化合物を、1, 4-ジクロロ-2-ヨードベンゼン (1.0 g、3.6 mmol)、エチニル (トリメチル) シラン (0.541 g、5.5 mmol)、ヨウ化銅 (0.027 g、0.14 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (0.050 g、0.072 mmol)、TBAF (触媒量) および DCM を用いて、中間体 2 のステップ 5 およびステップ 6 に記載される手順に従って調製して、0.550 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 4.73 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H).

10

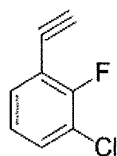
【0365】

中間体 2 4

1-クロロ-3-エチニル-2-フルオロベンゼン

【0366】

【化 7 0】



20

表題化合物を、1-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードベンゼン (1.0 g、3.9 mmol)、エチニル (トリメチル) シラン (0.541 g、5.5 mmol)、ヨウ化銅 (0.027 g、0.14 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (0.050 g、0.072 mmol)、TBAF (触媒量) および DCM を用いて、中間体 2 のステップ 5 およびステップ 6 に記載される手順に従って調製して、0.500 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 4.66 (s, 1H), 7.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H).

30

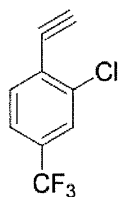
【0367】

中間体 2 5

2-クロロ-1-エチニル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン

【0368】

【化 7 1】



40

表題化合物を、2-クロロ-1-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.0 g、3.2 mmol)、エチニル (トリメチル) シラン (0.541 g、5.5 mmol)、ヨウ化銅 (0.027 g、0.14 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (0.050 g、0.072 mmol)、TBAF (触媒量) および DCM を用いて、中間体 2 のステップ 5 およびステップ 6 に記載される手順に従って調製して、0.525 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ

50

4.88 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H).

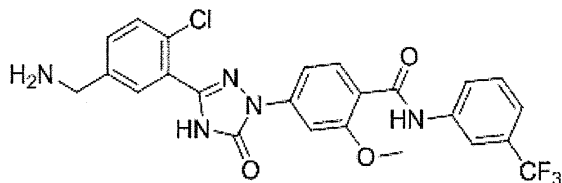
【0369】

中間体 26

4-(3-(5-(アミノメチル)-2-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)-2-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

【0370】

【化72】



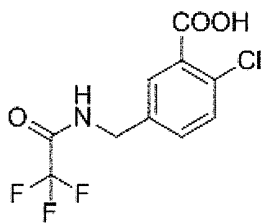
10

【0371】

ステップ1: 2-クロロ-5-{[(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}安息香酸の調製

【0372】

【化73】



20

濃H₂SO₄中の2-クロロ安息香酸(0.500g、3.49mmol)の溶液に、2,2,2-トリフルオロ-N-(ヒドロキシメチル)アセトアミド(0.547g、3.49mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、2時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、乾燥させ、トルエン/ブタン-2-オン(7:1)から再結晶させて、0.800gの表題生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 10.06 (br s, 1H), 13.47 (br s, 1H); MS (m/z): 280.18 (M-H)⁻.

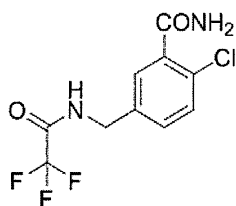
30

【0373】

ステップ2: 2-クロロ-5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)ベンズアミドの調製

【0374】

【化74】



40

THF:DCM(20:10mL)中の2-クロロ-5-{[(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}安息香酸(1.50g、5.33mmol)の冷溶液に、塩化オキサリル(0.6mL、6.40mmol)およびDMF(2~3滴)を0℃で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。THF(15mL)中の濃縮塊の溶液を、0℃のアンモニア・ガスで処理し(反応生成物にパージ)、反応混合物を室温で1時間攪拌し

50

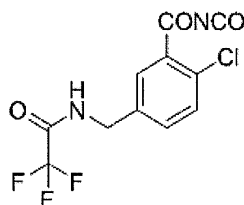
た。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。反応混合物を水、希HClおよびブラインで洗浄した。有機層を分取し、乾燥させ、濾過し、濃縮して、0.800gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 4.39 (s, 2H), 7.30- 7.34 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 10.06 (s, 1H).

【0375】

ステップ3：2-クロロ-5-((2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)メチル)ベンゾイルイソシアネートの調製

【0376】

【化75】



10

表題化合物を、2-クロロ-5-((2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)メチル)ベンゾアミド(0.700g、2.5mmol)、塩化オキサリル(0.3mL、3.0mmol)およびEDC(30mL)を用いて、中間体8のステップ2に記載される手順に従って調製して、0.700gの所望の生成物を得た。

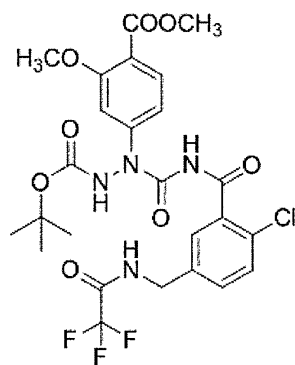
20

【0377】

ステップ4：tert-ブチル2-((2-クロロ-5-((2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)メチル)ベンゾイル)カルバモイル)-2-(3-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレートの調製

【0378】

【化76】



30

表題化合物を、2-クロロ-5-((2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)メチル)ベンゾイルイソシアネート(0.700g、2.2mmol)、tert-ブチル2-(3-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体14、0.675mL、2.20mmol)およびDCM(30mL)を用いて、中間体9のステップ1に記載される手順に従って調製して、1.2gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.39 (s, 9H), 3.09 (m, 6H), 4.48 (s, 2H), 6.22 - 6.26 (m, 2H), 7.13- 7.76 (m, 4H), 8.94 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 11.02 (s, 1H); MS (m/z): (M)⁺.602.72.

40

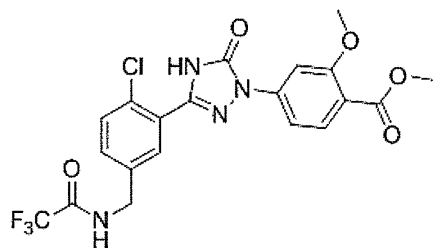
【0379】

ステップ5：メチル4-(3-(2-クロロ-5-((2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)メチル)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)-2-メトキシベンゾエートの調製

【0380】

50

【化 77】



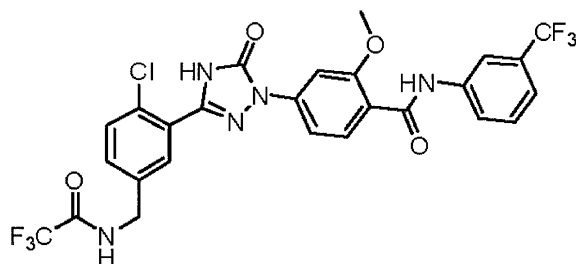
表題化合物を、tert-ブチル 2-((2-クロロ-5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)ベンゾイル)カルバモイル)-2-(3-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート (1.20 g、1.99 mmol)、TFA (2 mL) および DCM (20 mL) を用いて、中間体 9 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、0.280 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.78 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 3H), 7.78-7.84 (m, 2H), 10.09 (m, 1H), 12.70 (br s, 1H); MS (m/z): (M)⁺.484.95.

【0381】

ステップ 6: 4-(3-(2-クロロ-5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)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)-2-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの調製

【0382】

【化 78】



脱水トルエン (3 mL) 中のメチル 4-(3-(2-クロロ-5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)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)-2-メトキシベンゾエート (0.200 g、0.413 mmol) の溶液に、3-(トリフルオロメチル)アニリン (0.100 g、0.619 mmol) を加え、次にトリメチルアルミニウム (トルエン中 2 M 溶液) (2 mL) を加えた。反応生成物を 3~4 時間還流させた。反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、0.170 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.95 (s, 3H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.59-7.85 (m, 6H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.65 (s, 1H); MS (m/z): (M)⁺.614.08.

【0383】

ステップ 7: 4-(3-(5-(アミノメチル)-2-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)-2-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの調製

THF 中の 4-(3-(2-クロロ-6-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)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)-2-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズア

ミド (0.150 g、0.24 mmol) の溶液に、KOH 水溶液 (0.028 g、0.48 mmol) を加えた。混合物を室温で 3～4 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、DCM 中で抽出した。有機層を乾燥および濃縮して、0.080 g の表題生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.92-3.96 (m, 5H), 7.43- 7.61 (m, 5H), 7.70- 7.85 (m, 3H), 7.97 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 10.35 (m, 1H).

【0384】

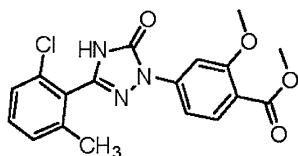
中間体 27

メチル 4- (3- (2-クロロ-6-メチルフェニル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -2-メトキシベンゾエート

【0385】

10

【化79】



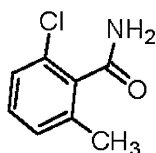
【0386】

ステップ 1: 2-クロロ-6-メチルベンズアミドの調製

【0387】

20

【化80】



濃硫酸 (10 mL) 中の 2-クロロ-6-メチルベンズニトリル (2.0 g) の溶液を、100℃で 3～4 時間加熱した。反応生成物を氷水でクエンチし、得られた固体を濾過した。沈殿物を吸引乾燥させて、1.5 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 2.28 (s, 3H), 7.21- 7.27 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.91 (s, 1H).

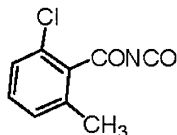
30

【0388】

ステップ 2: 2-クロロ-6-メチルベンゾイルイソシアネートの調製

【0389】

【化81】



40

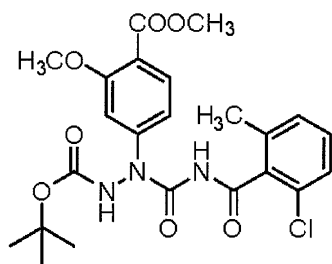
表題化合物を、2-クロロ-6-メチルベンズアミド (1.0 g、5.9 mmol)、塩化オキサリル (0.894 g、7.1 mmol) および EDC (20 mL) を用いて、中間体 8 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、1.00 g の所望の生成物を得た。

【0390】

ステップ 3: tert-ブチル 2- ((2-クロロ-6-メチルベンゾイル)カルバモイル)-2- (3-メトキシ-4- (メトキシカルボニル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレートの調製

【0391】

【化 8 2】



表題化合物を、2-クロロ-6-メチルベンゾイルイソシアネート（0.793 g、4.06 mmol）、tert-ブチル 2-（3-メトキシ-4-（メトキシカルボニル）フェニル）ヒドラジンカルボキシレート（中間体 14、1.2 g、4.06 mmol）および DCM（30 mL）を用いて、中間体 9 のステップ 1 に記載される手順に従って調製して、1.5 g の所望の生成物を得た。

【0392】

ステップ 4：メチル 4-（3-（2-クロロ-6-メチルフェニル）-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル）-2-メトキシベンゾエートの調製

表題化合物を、tert-ブチル 2-（（2-クロロ-6-メチルベンゾイル）カルバモイル）-2-（3-メトキシ-4-（メトキシカルボニル）フェニル）ヒドラジンカルボキシレート（2.0 g）、TFA（5 mL）および DCM（30 mL）を用いて、中間体 9 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、0.700 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 2.31 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 12.54 (s, 1H); MS (m/z): 373.95 (M+H)⁺.

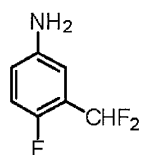
【0393】

中間体 28

3-（ジフルオロメチル）-4-フルオロアニリン

【0394】

【化 8 3】

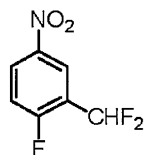


【0395】

ステップ 1：2-（ジフルオロメチル）-1-フルオロ-4-ニトロベンゼンの調製

【0396】

【化 8 4】



DCM（50 mL）中の 2-フルオロ-5-ニトロベンズアルデヒド（3.0 g、17 mmol）の溶液に、DAST（3.42 g、21 mmol）を加え、窒素雰囲気下、室温で 18 時間攪拌した。反応生成物を氷水でクエンチし、DCM で抽出した。有機層を乾燥および濃縮して、2.5 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.31 (s, 1H), 7.69 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 8.46-8.50 (m, 2H).

【0397】

ステップ 2 : 3- (ジフルオロメチル) - 4-フルオロアニリンの調製

メタノール (20 mL) 中の 2- (ジフルオロメチル) - 1-フルオロ-4-ベンゼン (1.2 g、6.2 mmol) の溶液に、鉄粉 (4.8 g、24.8 mmol) を加え、次に濃塩酸 (5 mL) を滴加した。反応生成物を室温で 1~2 時間攪拌した。反応生成物を氷水でクエンチし、NaHCO₃ で塩基性化し、DCM で抽出した。有機層を乾燥および濃縮して、0.800 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 5.25 (s, 2H), 6.66-6.73 (m, 2H), 6.86- 7.04 (m, 2H).

【0398】

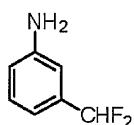
中間体 29

3- (ジフルオロメチル) アニリン

10

【0399】

【化85】



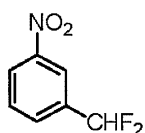
【0400】

ステップ 1 : 1- (ジフルオロメチル) - 3-ニトロベンゼンの調製

【0401】

20

【化86】



表題化合物を、3-ニトロベンズアルデヒド (2.0 g、13 mmol)、DAST (2.55 g、15 mmol) および DCM (30 mL) を用いて、中間体 28 のステップ 1 に記載される手順に従って調製して、1.5 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.21 (s, 1H), 7.83 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.40 (br s, 2H).

30

【0402】

ステップ 2 : 3- (ジフルオロメチル) アニリンの調製

表題化合物を、1- (ジフルオロメチル) - 3-ベンゼン (1.0 g、5.0 mmol)、鉄粉 (3.0 g、15.0 mmol)、濃塩酸 (5 mL) およびメタノール (20 mL) を用いて、中間体 28 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、0.700 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 5.36 (br s, 2H), 6.62- 6.82 (m, 4H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H); MS (m/z): 144.05 (M+H)⁺.

【0403】

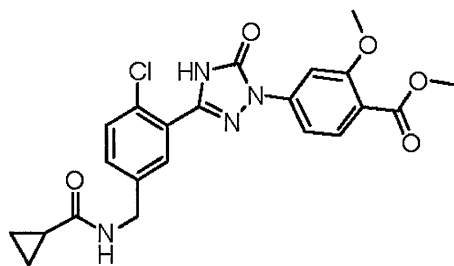
中間体 30

40

メチル 4- (3- (2-クロロ-5- (シクロプロパンカルボキサミドメチル) 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) - 2-メトキシベンゾエート

【0404】

【化 8 7】



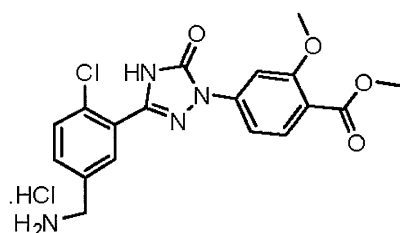
【0 4 0 5】

10

ステップ 1：メチル 4-（3-（5-（アミノメチル）-2-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）-2-メトキシベンゾエートハイドロクロライドの調製

【0 4 0 6】

【化 8 8】



20

メタノール（20 mL）中のメチル 4-（3-（2-クロロ-5-（（2,2,2-トリフルオロアセトアミド）メチル）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）-2-メトキシベンゾエート（中間体 26 のステップ 5、0.500 g）の溶液に、濃塩酸（5 mL）を滴加した。反応生成物を 24 時間還流させた。反応生成物を濃縮して、0.450 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.78 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.74- 7.84 (m, 4H), 7.94 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 12.81 (s, 2H); MS (m/z): 388.96 (M+H)⁺.

30

【0 4 0 7】

ステップ 2：メチル 4-（3-（2-クロロ-5-（シクロプロパンカルボキサミドメチル）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）-2-メトキシベンゾエートの調製

THF（20 mL）中のメチル 4-（3-（5-（アミノメチル）-2-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）-2-メトキシベンゾエートハイドロクロライド（0.500 g、1.29 mmol）の溶液に、DIPEA（2 mL）およびシクロプロピルカルボニルクロライド（0.201 g、1.9 mmol）を窒素雰囲気下で加えた。反応生成物を室温で 2～4 時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、DCMで抽出し、濃縮して、0.400 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 0.69 (m, 4H), 1.60 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.33 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.41- 7.54 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.71 (m, H); MS (m/z): 456.97 (M+H)⁺.

40

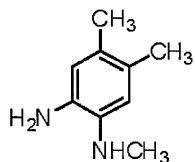
【0 4 0 8】

中間体 3 1

N¹, 4, 5-トリメチルベンゼン-1, 2-ジアミン

【0 4 0 9】

【化 8 9】



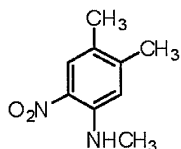
【0 4 1 0】

ステップ 1 : N¹, 4, 5-トリメチル-2-ニトロアニリンの調製

【0 4 1 1】

【化 9 0】

10



トルエン (25 mL) 中の 4, 5-ジメチル-2-ニトロアニリン (2.00 g、12 mmol) の溶液に、NaOH (1.93 g、48 mmol) を加えた。反応生成物を 100℃で1時間攪拌し、次に、硫酸ジメチル (4.6 g、36 mmol) を加え、反応生成物を室温で24時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、DCMで抽出し、濃縮して、1.5 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 2.11 (s, 3H), 2.24 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 2.92 (s, 3H), 6.77 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.06 (s, 1H); MS (m/z): 180.92 (M+H)⁺.

20

【0 4 1 2】

ステップ 2 : N¹, 4, 5-トリメチルベンゼン-1, 2-ジアミンの調製

表題化合物を、N¹, 4, 5-トリメチル-2-ニトロアニリン (0.350 g、1.9 mmol)、メタノール (20 mL)、鉄粉 (1.75 g、9.75 mmol)、濃塩酸 (5 mL) を用いて、中間体 28 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、0.120 g の所望の生成物を得た。

【0 4 1 3】

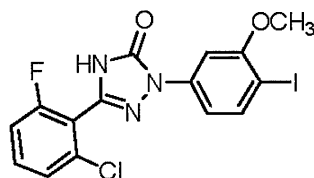
中間体 3 2

30

3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1-(4-ヨード-3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5(4H)-オン

【0 4 1 4】

【化 9 1】



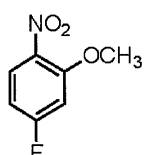
40

【0 4 1 5】

ステップ 1 : 4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼンの調製

【0 4 1 6】

【化 9 2】



DMF (10 mL) 中の 4-フルオロ-2-ヒドロキシ-1-ニトロベンゼン (5.0

50

g、31.8 mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (13.1 g、95.4 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に、ヨウ化メチル (9.93 g、69.9 mmol)を加え、反応混合物を60℃で2時間攪拌した。反応生成物を濃縮し、水でクエンチした。反応生成物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、4.5 gの所望の生成物を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 3.93 (s, 3H), 6.97 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H).

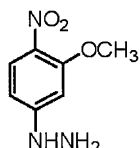
【0417】

ステップ2: (3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ヒドラジンの調製

【0418】

10

【化93】



エタノール (25 mL) 中の4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン (2.5 g、14.6 mmol)の溶液に、ヒドラジン水和物 (2.1 g、43.8 mmol)を加えた。反応混合物を3~4時間還流させた。反応混合物を濃縮して、2.0 gの所望の生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 3.84 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.31 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H); MS (m/z): (184.01 M) $^+$.

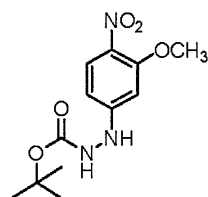
20

【0419】

ステップ3: tert-ブチル 2-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ヒドラジンカルボキシレート の調製

【0420】

【化94】



30

表題化合物を、(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ヒドラジン (0.500 g、2.68 mmol)、BOC無水物 (0.703 g、3.22 mmol)、炭酸ナトリウム (0.426 g、4.02 mmol) およびDCMを用いて、中間体7のステップ3に記載される手順に従って調製して、0.200 gの所望の生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.36 (s, 9H), 3.81 (s, 3H), 6.25- 6.29 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 9.12 (s, 1H); MS (m/z): 283.88 (M) $^+$.

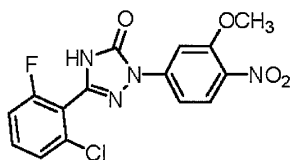
40

【0421】

ステップ4: 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンの調製

【0422】

【化 9 5】



表題化合物を、tert-ブチル 2-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ヒドラジンカルボキシレート (1.0 g) および 2-クロロ-6-フルオロベンゾイルイソシアネート (中間体 8、1.0 g)、TFA (5 mL) および DCM (40 mL) を用いて、中間体 9 のステップ 1 およびステップ 2 に記載される手順に従って調製して、0.900 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.96 (s, 3H), 7.51 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68- 7.73 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 12.93 (s, 1H); MS (m/z): 363 (M)⁺.

10

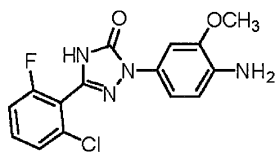
【0423】

ステップ 5: 1-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンの調製

【0424】

【化 9 6】

20



表題化合物を、3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン (0.100 g)、鉄粉 (触媒量)、濃塩酸 (5~6 滴) およびメタノール (5 mL) を用いて、中間体 28 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、0.070 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.77 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.50- 7.57 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 12.39 (s, 1H).

30

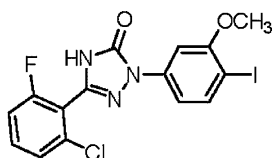
【0425】

ステップ 6: 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1-(4-ヨード-3-メトキシフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンの調製

【0426】

【化 9 7】

40



アセトニトリル (5.0 mL) 中の 1-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン (0.280 g、0.83 mmol) の溶液に、PTSA (0.477 g、2.51 mmol) を加えた。反応生成物を室温で 1 時間攪拌し、次にヨウ化カリウム (0.347 g、2.0 mmol) および亜硝酸ナトリウム (0.115 g、1.67 mmol) を 0~5 °C で加え、さらに 2 時間攪拌した。過剰な溶媒を真空下で除去し、残留反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をメタ重硫酸ナトリウムで洗浄し、

50

濃縮して粗生成物を得て、それを、10% EtOAc：石油エーテルで溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーでさらに精製して、0.200 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.85 (s, 3H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46- 7.74 (m, 4H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 12.71 (br s, 1H); MS (m/z): 445.84 (M+H)⁺.

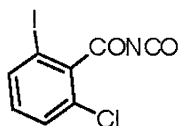
【0427】

中間体33

2-クロロ-6-ヨードベンゾイルイソシアネート

【0428】

【化98】

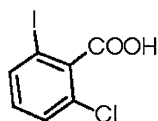


【0429】

ステップ1：2-クロロ-6-ヨード安息香酸の調製

【0430】

【化99】



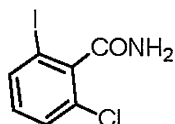
濃塩酸（10 mL）中の2-アミノ-6-クロロ安息香酸（2.0 g、11.6 mmol）の冷溶液に、亜硝酸ナトリウム（0.8 g、11.6 mmol）水溶液を加え、次に、水および濃硫酸（1 mL）中のヨウ化カリウム（2.88 g、17.4 mmol）の溶液を0℃で加えた。反応混合物を2時間還流させた。反応生成物をメタ重硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、2.0 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.37 (br s, 1H); MS (m/z): 280.59 (M)⁻.

【0431】

ステップ2：2-クロロ-6-ヨードベンズアミドの調製

【0432】

【化100】



表題化合物を、2-クロロ-6-ヨード安息香酸（2.7 g、9.6 mmol）、塩化オキサリル（1.4 g、11.5 mmol）、アンモニア・ガス、THF（20 mL）およびDCM（10 mL）を用いて、中間体26のステップ2に記載される手順に従って調製して、2.3 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H); MS (m/z): 281.98 (M+H)⁺.

【0433】

ステップ3：2-クロロ-6-ヨードベンゾイルイソシアネートの調製

表題化合物を、2-クロロ-6-ヨードベンズアミド（1.0 g、3.5 mmol）、塩化オキサリル（0.538 g、4.2 mmol）およびEDC（20 mL）を用いて、中間体8のステップ2に記載される手順に従って調製して、1.00 gの所望の生成物を得た。

10

20

30

40

50

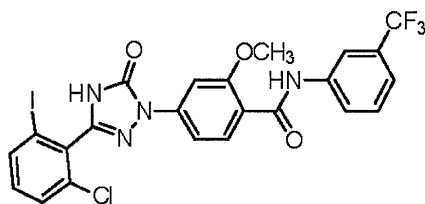
【0434】

中間体34

4-(3-(2-クロロ-6-ヨードフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

【0435】

【化101】



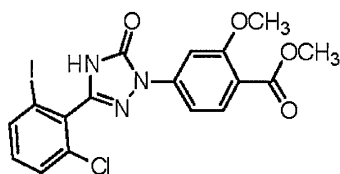
10

【0436】

ステップ1: メチル 4-(3-(2-クロロ-6-ヨードフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンゾエートの調製

【0437】

【化102】



20

表題化合物を、tert-ブチル 2-(3-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート (中間体14、1.0 g) および 2-クロロ-6-ヨードベンゾイルイソシアネート (中間体33、1.0 g)、TFA (5 mL) および DCM (40 mL) を用いて、中間体9のステップ1およびステップ2に記載される手順に従って調製して、0.900 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.78 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70-7.81 (m, 3H), 8.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H); MS (m/z): 285.75 (M+H)⁺.

30

【0438】

ステップ2: 4-(3-(2-クロロ-6-ヨードフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミドの調製

表題化合物を、メチル 4-(3-(2-クロロ-6-ヨードフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンゾエート (0.100 g, 0.206 mmol)、3-(トリフルオロメチル)アニリン (0.041 g, 0.247 mmol)、トリメチルアルミニウム (トルエン中 2 M 溶液) (0.5 mL)、脱水トルエン (10.0 mL) を用いて、中間体26のステップ6に記載される手順に従って調製して、0.075 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.95 (s, 3H), 7.19-8.03 (m, 9H), 8.25 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 12.65 (s, 1H); MS (m/z): 614.98 (M+H)⁺.

40

【0439】

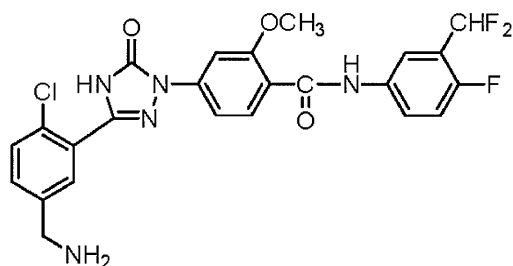
中間体35

4-(3-(5-(アミノメチル)-2-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)-N-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-2-メトキシベンズアミド

50

【0440】

【化103】



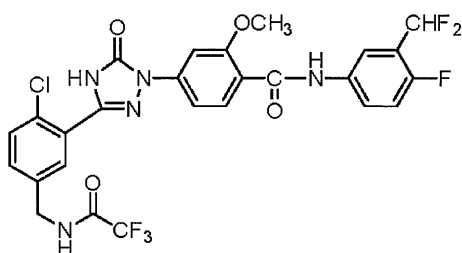
10

【0441】

ステップ1: 4-(3-(2-クロロ-5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)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)-N-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-2-メトキシベンズアミドの調製

【0442】

【化104】



20

表題化合物を、メチル4-(3-(2-クロロ-6-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)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)-2-メトキシベンズエート(中間体26のステップ5、0.100g、0.20mmol)、3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロアニリン(0.050g、0.30mmol)、トリメチルアルミニウム(トルエン中2M溶液)(1mL)を用いて、中間体26のステップ6に記載される手順に従って調製して、0.070gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.95 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 6.71 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.34- 7.40 (m, 1H), 7.50- 7.54 (m, 1H), 7.65- 7.70 (m, 3H), 7.79- 7.87 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 10.09 (m, 1H), 10.28 (s, 1H), 12.67 (brs, 1H); MS (m/z): 614.04 (M+H)⁺.

30

【0443】

ステップ2: 4-(3-(5-(アミノメチル)-2-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)-N-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-2-メトキシベンズアミドの調製

20% KOH水溶液(10mL)およびNH₃水溶液(2mL)中の4-(3-(2-クロロ-5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)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)-N-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-2-メトキシベンズアミド(0.070g、0.11mmol)の溶液を、室温で24時間攪拌した。過剰な溶媒を真空下で除去し、濾過して、0.015gの所望の生成物を得た。

40

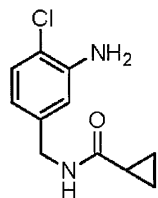
【0444】

中間体36

N-(3-アミノ-4-クロロベンジル)シクロプロパンカルボキサミド

【0445】

【化 1 0 5】



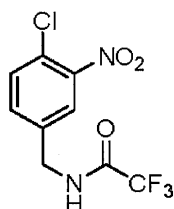
【 0 4 4 6】

ステップ 1：N-(4-クロロ-3-ニトロベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセ
トアミドの調製

10

【 0 4 4 7】

【化 1 0 6】



20

濃硫酸 (150 mL) 中の 1-クロロ-2-ベンゼン (10.0 g、0.063 mmol) の溶液に、N-ヒドロキシメチルトリフルオロアセトアミド (9.98 g、0.069 mmol) を加えた。反応混合物を 70~80 °C で 24 時間加熱した。反応生成物を氷冷水でクエンチし、水酸化ナトリウムで中和し、DCM で抽出した。有機層を濃縮し、得られた粗生成物を、4% EtOAc：石油エーテルで溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、5.5 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): 4.48 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 7.62- 7.64 (m, 1H), 7.72- 7.78 (m, 1H), 7.97- 8.01 (m, 1H), 10.09 (brs, 1H) .

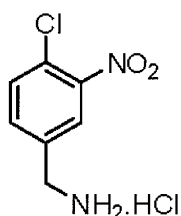
【 0 4 4 8】

ステップ 2：(4-クロロ-3-ニトロフェニル)メタンアミンハイドロクロライドの調
製

30

【 0 4 4 9】

【化 1 0 7】



40

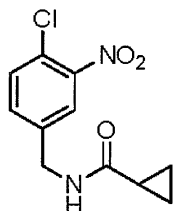
メタノール (20 mL) 中の N-(4-クロロ-3-ニトロベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (0.800 g) の溶液に、濃塩酸 (2.0 mL) を加えた。反応生成物を 18 時間還流させた。過剰な溶媒を真空中で除去して、0.700 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.18 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.72 (br s, 2H) .

【 0 4 5 0】

ステップ 3：N-(4-クロロ-3-ニトロベンジル)シクロプロパンカルボキサミドの
調製

【 0 4 5 1】

【化 1 0 8】



表題化合物を、(4-クロロ-3-ニトロフェニル)メタンアミンハイドロクロライド (0.700 g、3.14 mmol)、シクロプロピルカルボニルクロライド (0.490 g、4.71 mmol)、DIPEA (3.0 mL) および THF (15 mL) を用いて、中間体 30 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、0.400 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.69 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.55- 1.61 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 6.0 Hz), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H); MS (*m/z*): 255.09 (M+H)⁺.

10

【0 4 5 2】

ステップ 4: N-(3-アミノ-4-クロロベンジル)シクロプロパンカルボキサミドの調製

表題化合物を、N-(4-クロロ-3-ニトロベンジル)シクロプロパンカルボキサミド (0.400 g)、メタノール (10 mL)、鉄粉 (触媒量) および濃塩酸 (5 mL) を用いて、中間体 28 のステップ 2 に記載される手順に従って調製した。反応生成物を 2 時間還流させた。反応生成物を水でクエンチし、NaHCO₃ で塩基性化し、DCM で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、0.200 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 1.57 (m, 1H), 4.11 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H); MS (*m/z*): 225.07 (M+H)⁺.

20

【0 4 5 3】

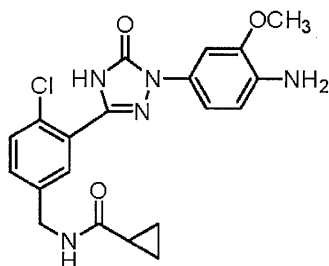
中間体 37

N-(3-(1-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-クロロベンジル)シクロプロパンカルボキサミド

30

【0 4 5 4】

【化 1 0 9】



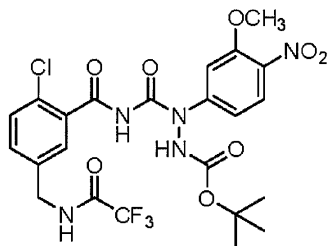
40

【0 4 5 5】

ステップ 1: tert-ブチル 2-((2-クロロ-5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)ベンゾイル)カルバモイル)-2-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ヒドラジンカルボキシレートの調製

【0 4 5 6】

【化 1 1 0】



表題化合物を、2-クロロ-5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)ベンゾイルイソシアネート(中間体26のステップ3、1.400g、4.57mmol)、tert-ブチル2-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体32のステップ3、1.30g、4.57mmol)およびDCM(30mL)を用いて、中間体9のステップ1に記載される手順に従って調製して、2.0gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.33- 1.46 (m, 9H), 3.87 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32- 7.36 (m, 3H), 7.45- 7.52 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 9.92 (s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 11.13 (br s, 1H); MS (m/z): 589.69 (M)⁺.

10

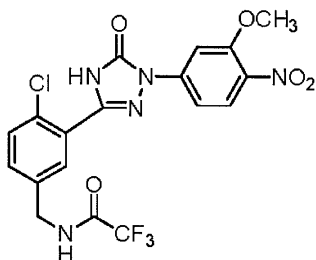
【0457】

ステップ2: N-(4-クロロ-3-(1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-5-オキシ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

20

【0458】

【化 1 1 1】



30

表題化合物を、tert-ブチル2-((2-クロロ-5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)ベンゾイル)カルバモイル)-2-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ヒドラジンカルボキシレート(2.0g、4.23mmol)、TFA(30mL)およびDCM(5mL)を用いて、中間体9のステップ2に記載される手順に従って調製して、1.300gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.96 (s, 3H), 4.47 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67- 7.74 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 10.11 (m, 1H), 12.86 (br s, 1H); MS (m/z): 471.88 (M+H)⁺.

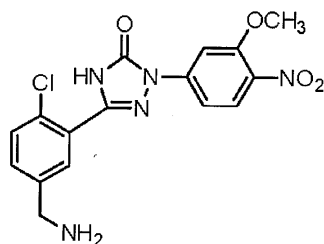
40

【0459】

ステップ3: 3-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンの調製

【0460】

【化 1 1 2】



20% KOH水溶液 (20 mL) 中のN-(4-クロロ-3-(1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (0.500 g、1.06 mmol) の溶液を、室温で2~3時間攪拌した。過剰な溶媒を真空下で除去し、残留反応生成物を濾過して、0.400 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.80 (br s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.27-7.39 (m, 2H), 7.78 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 8.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H); MS (m/z): 375.91 (M)⁺.

10

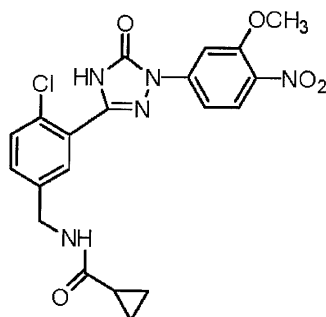
【0461】

ステップ4: N-(4-クロロ-3-(1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミドの調製

20

【0462】

【化 1 1 3】



30

表題化合物を、3-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン (0.500 g、1.33 mmol)、シクロプロピルカルボニルクロライド (0.207 g、1.99 mmol)、DIPEA (2.0 mL) およびTHF (30 mL) を用いて、中間体30のステップ2に記載される手順に従って調製して、0.300 gの粗生成物を得て、それをメタノール:DEEで研和して、0.300 gの純粋な生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 0.69 (s, 4H), 1.60 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.33 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.69-8.71 (m, 1H), 12.83 (s, 1H); MS (m/z): 442.14 (M-H)⁻.

40

【0463】

ステップ5: N-(3-(1-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-クロロベンジル)シクロプロパンカルボキサミドの調製

表題化合物を、N-(4-クロロ-3-(1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミド (0.500 g、1.12 mmol)、鉄粉 (触媒量)、メタノール (20 mL)、濃塩酸 (5.0 mL) を用いて、中間体28のステップ2に記載される手順に従って調製して、0.350 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300

50

MHz, DMSO d_6): δ 0.69 (s, 4H), 1.22 (br s, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.45- 7.58 (m, 3H), 7.70 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.71 (m, 1H), 12.30 (br s, 1H); MS (m/z): 414.09 ($M+H$)⁺.

【0464】

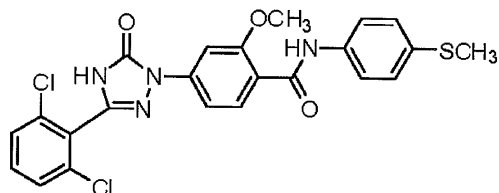
中間体 38

4- (3- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -2-メトキシ-N- (4- (メチルチオ) フェニル) ベンズアミド

【0465】

【化114】

10



表題化合物を、メチル 4- (3- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -2-メトキシベンズエート (中間体 21、0.150 g、0.380 mmol)、4- (メチルチオ) アニリン (0.079 g、0.570 mmol)、トリメチルアルミニウム (トルエン中 2 M 溶液) (1 mL) および脱水トルエン (5.0 mL) を用いて、中間体 26 のステップ 6 に記載される手順に従って調製して、0.080 g の所望の生成物を得た。1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 2.46 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.69- 7.72 (m, 6H), 7.78 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 12.76 (br s, 1H); MS (m/z): 501.0 (M)⁺.

20

【0466】

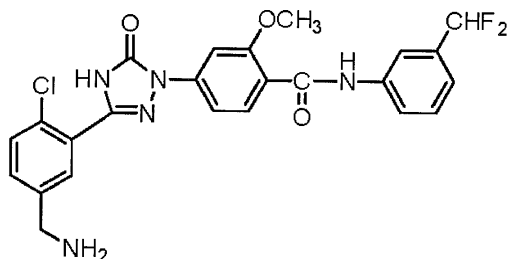
中間体 39

4- (3- (5- (アミノメチル) -2-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) -N- (3- (ジフルオロメチル) フェニル) -2-メトキシベンズアミド

【0467】

【化115】

30



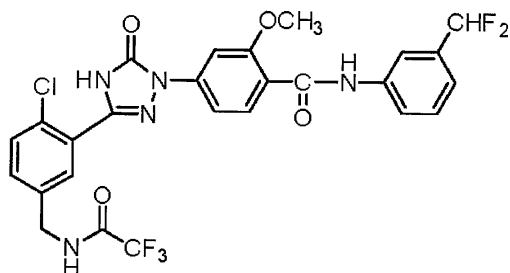
40

【0468】

ステップ 1: 4- (3- (2-クロロ-5- ((2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド) メチル) 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) -N- (3- (ジフルオロメチル) フェニル) -2-メトキシベンズアミドの調製

【0469】

【化 1 1 6】



表題化合物を、メチル 4-（3-（2-クロロ-5-（（2，2，2-トリフルオロアセトアミド）メチル）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）-2-メトキシベンゾエート（中間体 26 のステップ 5、0.100 g、0.20 mmol）、3-（ジフルオロメチル）アニリン（中間体 29、0.045 g、0.30 mmol）、トリメチルアルミニウム（トルエン中 2 M 溶液）（1.0 mL）および脱水トルエン（5.0 mL）を用いて、中間体 26 のステップ 6 に記載される手順に従って調製して、0.080 g の粗生成物を得て、それをメタノール：DCM：エーテルで研和して、0.080 g の純粋な生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.95 (s, 3H), 4.47 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 8.08 (s, 1H), 10.11 (br s, 1H), 10.28 (s, 1H), 12.72 (br s, 1H); MS (m/z): 596.12 (M+H)⁺.

【0 4 7 0】

ステップ 2：4-（3-（5-（アミノメチル）-2-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）-N-（3-（ジフルオロメチル）フェニル）-2-メトキシベンズアミドの調製

20% KOH 水溶液（10 mL）および NH₃ 水溶液（2 mL）中の 4-（3-（2-クロロ-5-（（2，2，2-トリフルオロアセトアミド）メチル）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）-N-（3-（ジフルオロメチル）フェニル）-2-メトキシベンズアミド（0.070 g、0.11 mmol）の溶液を、室温で 24 時間攪拌した。過剰な溶媒を真空下で除去し、濾過して、0.015 g の所望の生成物を得た。

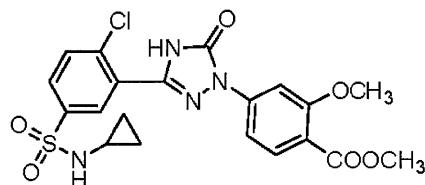
【0 4 7 1】

中間体 40

メチル 4-（3-（2-クロロ-5-（N-シクロプロピルスルファモイル）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）-2-メトキシベンゾエート

【0 4 7 2】

【化 1 1 7】



【0 4 7 3】

ステップ 1：2-クロロ-5-（クロロスルホニル）安息香酸の調製

【0 4 7 4】

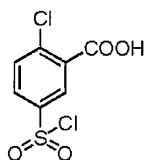
10

20

30

40

【化 1 1 8】



2-クロロ安息香酸 (5.0 g、31.93 mmol) の溶液に、クロロスルホン酸 (25 mL) をゆっくりと加えた。反応混合物を 100 °C で 5 ~ 6 時間加熱し、次に、室温で 24 時間攪拌した。反応生成物を氷冷水中でゆっくりとクエンチし、得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、4.0 g の純粋な生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 12.69-12.94 (br s, 1H).

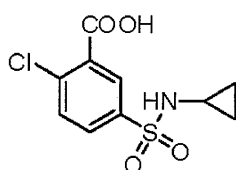
10

【0 4 7 5】

ステップ 2 : 2-クロロ-5-(N-シクロプロピルスルファモイル) 安息香酸の調製

【0 4 7 6】

【化 1 1 9】



20

DCM (60 mL) 中の 2-クロロ-5-(クロロスルホニル) 安息香酸 (4.0 g、15.68 mmol) の溶液に、シクロプロピルアミン (1.8 g、31.57 mmol) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応生成物を濃縮し、残渣を氷冷水で希釈し、希 HCl で酸性化した。未精製固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、3.0 g の純粋な生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 0.37 (s, 2H), 0.49 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.12-2.13 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 13.92 (br s, 1H).

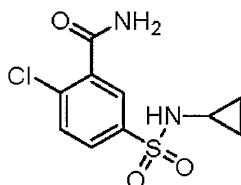
【0 4 7 7】

30

ステップ 3 : 2-クロロ-5-(N-シクロプロピルスルファモイル) ベンズアミドの調製

【0 4 7 8】

【化 1 2 0】



40

表題化合物を、2-クロロ-5-(N-シクロプロピルスルファモイル) 安息香酸 (3.0 g、10.0 mmol)、DCM (30 mL)、塩化オキサリル、アンモニア・ガス (1.2 mL、13.0 mmol)、DMF (2 ~ 3 滴) および THF (40 mL) を用いて、中間体 26 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、2.500 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 0.41 (m, 2H), 0.47-0.51 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 7.74-7.82 (m, 4H), 8.11 (br s, 2H); MS (m/z): 273.00 (M-H)⁺.

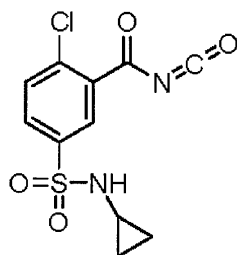
【0 4 7 9】

ステップ 4 : 2-クロロ-5-(N-シクロプロピルスルファモイル) ベンゾイルイソシアネートの調製

【0 4 8 0】

50

【化 1 2 1】



EDC (20 mL) 中の 2-クロロ-5-(N-シクロプロピルスルファモイル) ベン
ズアミド (1.50 g、5.46 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (0.59 mL、
6.55 mmol) を加えた。反応生成物を 1~2 時間還流させた。過剰な溶媒を真空下
で除去して、1.5 g の所望の生成物を得た。

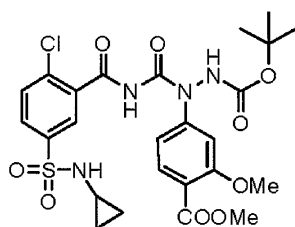
10

【0481】

ステップ 5: tert-ブチル 2-((2-クロロ-5-(N-シクロプロピルスルファ
モイル)ベンゾイル)カルバモイル)-2-(3-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)
フェニル)ヒドラジンカルボキシレートの調製

【0482】

【化 1 2 2】



20

DCM (20 mL) 中の tert-ブチル 2-(3-メトキシ-4-(メトキシカルボ
ニル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート (中間体 14、1.5 g、5.08 mmol)
の溶液に、2-クロロ-5-(N-シクロプロピルスルファモイル)ベンゾイルイソ
シアネート (1.6 g、5.32 mmol) を加えた。反応生成物を室温で 2 時間攪拌し
た。過剰な溶媒を真空下で除去して、0.500 g の所望の生成物を得た。1H NMR (300
MHz, DMSO d₆): δ 0.50 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 2.11 (m, 1H), 3.68-3.75 (m, 6H), 7
.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78- 7.87 (m, 4H), 8.10 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.95 (s
, 1H).

30

【0483】

ステップ 6: メチル 4-(3-(2-クロロ-5-(N-シクロプロピルスルファモイル)
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)-2-メトキシベンゾエートの調製

表題化合物を、tert-ブチル 2-((2-クロロ-5-(N-シクロプロピルスル
ファモイル)ベンゾイル)カルバモイル)-2-(3-メトキシ-4-(メトキシカルボ
ニル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート (0.500 g、0.83 mmol)、T
FA (2 mL) および DCM (10 mL) を用いて、中間体 9 のステップ 2 に記載される
手順に従って調製して、0.100 g の所望の生成物を得た。1H NMR (300 MHz, DMSO d₆
) : δ 0.40 (m, 2H), 0.52 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.18 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.85 (s, 3H),
7.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.93 (s, 2H), 8.18 (s, 2H), 12.8 (br s, 1H); MS (m/z): 478.97 (M+H)⁺.

40

【0484】

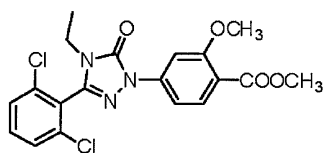
中間体 4 1

メチル 4-(3-(2, 6-ジクロロフェニル)-4-エチル-5-オキソ-4, 5-ジ
ヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンゾエート

50

【0485】

【化123】



無水DMF（3mL）中のメチル4-（3-（2，6-ジクロロフェニル）-5-オキソ-4，5-ジヒドロ-1H-1，2，4-トリアゾール-1-イル）-2-メトキシベンゾエート（中間体21、0.100g、0.25mmol）の溶液に、NaH（0.012g、0.30mmol）を0℃で加え、反応混合物を20～30分間撹拌した。エチルブロマイド（0.028g、0.25mmol）を加え、反応混合物を60℃で5～6時間さらに撹拌した。反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチル中で抽出した。有機層を乾燥および濃縮して、0.040gの粗生成物を得て、それをさらに0.5～1.0%メタノール：DCMで溶出させる塩基性アルミナカラムクロマトグラフィで精製して、0.040gの純粋な生成物を得た。¹H NMR（300 MHz，DMSO d₆）：δ 1.13（t，3H），3.54-3.56（m，2H），3.78（s，3H），3.86（s，3H），7.65（d，J = 8.4 Hz，1H），7.77（m，4H），7.84（d，J = 8.4 Hz，1H）；MS（m/z）：421.95（M+H）⁺.

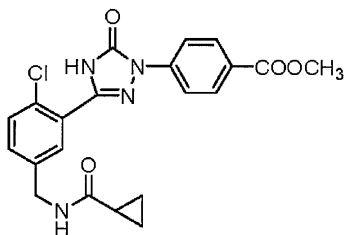
【0486】

中間体42

メチル4-（3-（2-クロロ-5-（シクロプロパンカルボキサミドメチル）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）ベンゾエート

【0487】

【化124】

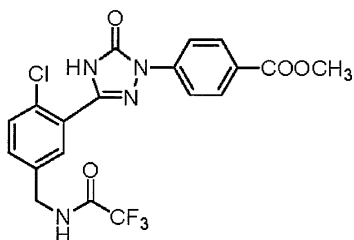


【0488】

ステップ1：メチル4-（3-（2-クロロ-5-（（2，2，2-トリフルオロアセトアミド）メチル）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）ベンゾエートの調製

【0489】

【化125】



表題化合物を、TFA（5～7mL）およびDCM（40mL）中の2-クロロ-5-（（2，2，2-トリフルオロアセトアミド）メチル）ベンゾイルイソシアネート（中間体26のステップ3、1.300g、4.2mmol）およびtert-ブチル2-〔4-（メトキシカルボニル）フェニル〕ヒドラジンカルボキシレート（中間体7、1.150g、3.8mmol）を用いて、中間体9のステップ1およびステップ2に記載される

手順に従って調製した。反応生成物を水でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、1.300 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.84 (s, 3H), 4.44 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.04-8.13 (m, 4H), 10.07 (m, 1H), 12.69 (s, 1H); MS (*m/z*): 453.14 (*M*-H)⁻.

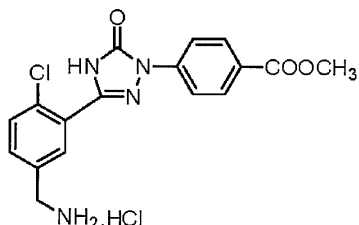
【0490】

ステップ2: メチル4-(3-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンゾエートハイドロクロライドの調製

【0491】

10

【化126】



表題化合物を、メチル4-(3-(2-クロロ-5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンゾエート(1.00 g、2.19 mmol)、メタノール(20 mL)およびHCl(10 mL)を用いて、中間体30のステップ1に記載される手順に従って調製して、1.00 gの所望の生成物を得た。

20

【0492】

ステップ3: メチル4-(3-(2-クロロ-5-(シクロプロパンカルボキサミドメチル)フェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンゾエートの調製

表題化合物を、メチル4-(3-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンゾエートハイドロクロライド(0.250 g、0.5 mmol)、シクロプロパンカルボニルクロライド(0.108 g、1.0 mmol)、DIPEA(2.0 mL)、THF(10 mL)を用いて、中間体30のステップ2に記載される手順に従って調製して、0.200 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.05 (s, 2H), 1.60 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.41-7.61 (m, 4H), 8.11-8.17 (m, 3H), 8.69 (m, 1H), 12.65 (br s, 1H); MS (*m/z*): 427.14 (*M*+H)⁺.

30

【0493】

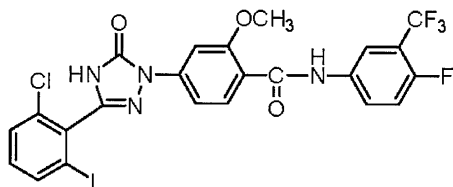
中間体43

4-(3-(2-クロロ-6-ヨードフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシベンズアミド

40

【0494】

【化127】



表題化合物を、メチル4-(3-(2-クロロ-6-ヨードフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンゾ

50

エート（中間体 3 4 のステップ 1、0. 1 0 0 g、0. 2 0 m m o l）、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン（0. 0 4 4 g、0. 3 4 m m o l）、トリメチルアルミニウム（トルエン中 2 M 溶液）（1. 0 m L）および脱水トルエン（8. 0 m L）を用いて、中間体 2 6 のステップ 6 に記載される手順に従って調製して、0. 0 2 0 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.94 (s, 3H), 3.78 (t, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.71- 7.82 (m, 3H), 8.03 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 10.38 (s, 1H), 12.69 (br s, 1H).

【0 4 9 5】

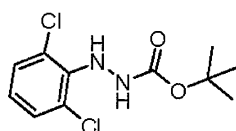
中間体 4 4

t e r t -ブチル 2-(2, 6-ジクロロフェニル)ヒドラジンカルボキシレート

10

【0 4 9 6】

【化 1 2 8】



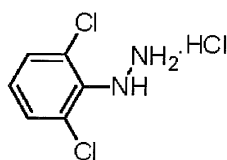
【0 4 9 7】

ステップ 1: (2, 6-ジクロロフェニル)ヒドラジンハイドロクロライドの調製

【0 4 9 8】

20

【化 1 2 9】



濃塩酸中の 2, 6-ジクロロアニリン（10. 0 g、61. 7 2 m m o l）の冷溶液に、亜硝酸ナトリウム（5. 1 1 g、7 4. 0 0 m m o l）水溶液を-1 5℃で加えた。反応生成物を 0 ~ 1 0℃で 1 5 分間攪拌した。反応生成物を濾過して不溶性物質を除去し、濃塩酸中塩化第一スズ（3 4. 7 g、1 5 0 m m o l）を濾液に加えた。反応生成物を-1 5℃で 3 0 分間さらに攪拌し、濾過して、1 5. 0 0 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.18- 7.28 (m, 1H), 7.39- 7.52 (m, 2H), 10.30 (br s, 3H); MS (m/z): 176.90 (M)⁺.

30

【0 4 9 9】

ステップ 2: t e r t -ブチル 2-(2, 6-ジクロロフェニル)ヒドラジンカルボキシレートの調製

T H F（5 0 m L）中の (2, 6-ジクロロフェニル)ヒドラジンハイドロクロライド（1 5. 0 g、8 4. 0 m m o l）の冷溶液に、K₂CO₃（2 3. 3 g、1 6 9 m m o l）水溶液および T H F 中の BOC 無水物溶液（2 0. 3 g、9 3. 0 0 m m o l）を 0℃で加えた。反応生成物を室温で 1 2 時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、D C M で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた固体をペンタンで洗浄して、6. 5 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.34 (s, 9H), 6.85 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 9.01 (s, 1H); MS (m/z): 276.88 (M-H)⁻.

40

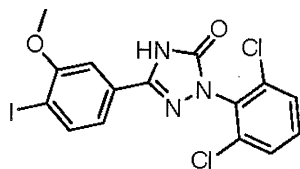
【0 5 0 0】

中間体 4 5

1-(2, 6-ジクロロフェニル)-3-(4-ヨード-3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5(4H)-オン

【0 5 0 1】

【化 1 3 0】



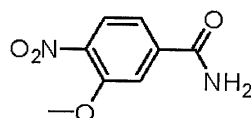
【 0 5 0 2】

ステップ 1：3-メトキシ-4-ニトロベンズアミドの調製

【 0 5 0 3】

10

【化 1 3 1】



THF (25 mL) 中の 3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸 (2.0 g、10.10 mmol) の冷溶液に、塩化オキサリル (1.1 mL、12.1 mmol) および DMF (2~3 滴) を 0℃ で加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮した。THF (15 mL) 中の濃縮塊の溶液を、0℃ のアンモニア・ガスで処理し (反応生成物にパージ)、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応生成物を酢酸エチルで希釈し、水、希 HCl およびブラインで洗浄した。有機層を分取し、乾燥させ、濾過し、濃縮した。濃縮物を、さらなる精製なしで次のステップに用いた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.97 (s, 3H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H); MS (*m/z*): 195.98 (*M*)⁻.

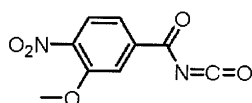
20

【 0 5 0 4】

ステップ 2：3-メトキシ-4-ニトロベンゾイルイソシアネートの調製

【 0 5 0 5】

【化 1 3 2】



30

EDC (10 mL) 中の 3-メトキシ-4-ニトロベンズアミド (1.00 g、5.10 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (0.64 g、6.12 mmol) を加えた。反応生成物を 24 時間還流させた。過剰な溶媒を真空下で除去して、1.0 g の所望の生成物を得た。

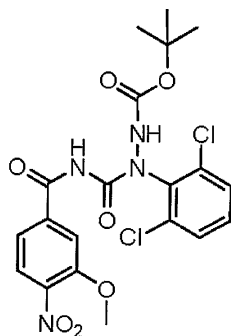
【 0 5 0 6】

ステップ 3：tert-ブチル 2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-((3-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)カルバモイル)ヒドラジンカルボキシレートの調製

【 0 5 0 7】

40

【化 1 3 3】



10

DCM (20 mL) 中の *tert*-ブチル 2-(2,6-ジクロロフェニル)ヒドラジンカルボキシレート (中間体 44、1.2 g、4.5 mmol) の溶液に、3-メトキシ-4-ニトロベンゾイルイソシアネート (1.0 g、4.5 mmol) を加えた。反応生成物を室温で 2 時間攪拌した。過剰な溶媒を真空下で除去して、1.5 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.35 (s, 9H), 3.97 (s, 3H), 7.89 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.62-7.75 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.03 (s, 1H); MS (*m/z*): 496.78 (M-H)⁻.

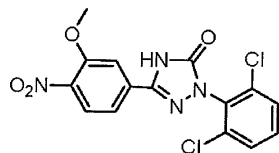
【0508】

ステップ 4: 1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンの調製

20

【0509】

【化 1 3 4】



DCM (20 mL) 中の *tert*-ブチル 2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-((3-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)カルバモイル)ヒドラジンカルボキシレート (1.0 g、2.002 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.0 mL) を加えた。反応生成物を室温で 2~3 時間攪拌した。過剰な溶媒を低温で除去した。反応生成物を氷中でクエンチし、濾過して、0.200 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.98 (s, 3H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 3H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 11-12 (br s, 1H); MS (*m/z*): 382.07 (M+H)⁺.

30

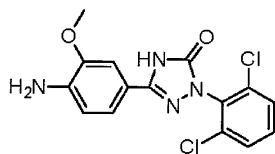
【0510】

ステップ 5: 3-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-1-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンの調製

【0511】

【化 1 3 5】

40



メタノール (10 mL) 中の 1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン (0.200 g、0.52 mmol) の溶液に、鉄粉 (0.060 g、1.84 mmol) および濃塩酸 (2 mL) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、炭酸水素ナトリウム飽和溶液で塩基性化し、DCM で抽出した。有機層を無水硫

50

酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、0.150 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.80 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18- 7.21 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 12.27 (s, 1H); MS (*m/z*): 351.05 (*M*)⁺.

【0512】

ステップ6: 1-(2,6-ジクロロフェニル)-3-(4-ヨード-3-メトキシフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンの調製

アセトニトリル(20 mL)中の3-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-1-(2,6-ジクロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン(0.300 g、0.85 mmol)の溶液に、PTSA(0.488 g、2.56 mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次にNaNO₂(0.118 g、1.170 mmol)およびKI(0.284 g、1.70 mmol)の水溶液を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応生成物を濃縮し、水でクエンチした。反応生成物をメタ重亜硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、0.220 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.89 (s, 3H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.71- 7.73 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 12.74 (s, 1H); MS (*m/z*): 461.93 (*M*)⁺.

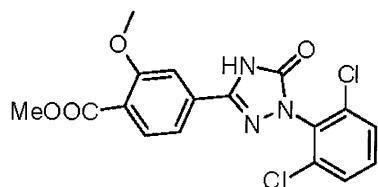
【0513】

中間体46

メチル4-(1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メトキシベンゾエート

【0514】

【化136】

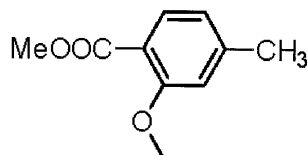


【0515】

ステップ1: メチル2-メトキシ-4-メチルベンゾエートの調製

【0516】

【化137】



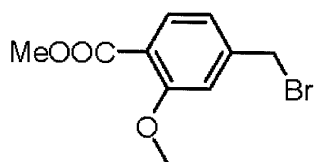
DMF(10 mL)中の2-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸(10.00 g、65 mmol)の溶液に、K₂CO₃(13.6 g、98 mmol)を加えた。反応混合物を60℃で1時間攪拌した。ヨウ化メチル(14.0 g、98 mmol)を反応混合物に加え、60℃で18時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、濃縮した。反応生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、10.00 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 2.34 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); MS (*m/z*): 180.95 (*M*+H)⁺.

【0517】

ステップ2: メチル4-(プロモメチル)-2-メトキシベンゾエートの調製

【0518】

【化138】



CCl₄ (150 mL) 中のメチル 2-メトキシ-4-メチルベンゾエート (10.0 g、55 mmol) の溶液に、NBS (11.8 g、66 mmol) および AIBN (0.100 g) を加えた。反応混合物を 18 時間還流した。反応生成物をジエチルエーテルで希釈し、25% NaOH 溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、10.00 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.77 (m, 6H), 4.68 (s, 2H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H); MS (m/z): 259.13 (M)⁺.

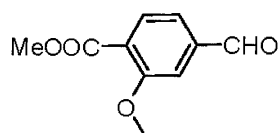
10

【0519】

ステップ 3: メチル 4-ホルミル-2-メトキシベンゾエートの調製

【0520】

【化139】



20

メタノール (200 mL) 中のナトリウムメトキシド (0.260 g、4.82 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下でニトロメタン (4.03 g、11.58 mmol) を加え、反応混合物を攪拌し、30 分間還流させた。メタノール中のメチル 4-(ブロモメチル)-2-メトキシベンゾエート (10.00 g、9.65 mmol) を加え、反応混合物を 7~8 時間還流させた。反応生成物を濃縮し、CHCl₃ で希釈した。希釈した反応生成物を 2N NaOH 溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、6.00 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.83 (m, 6H), 7.36 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 10.04 (s, 1H).

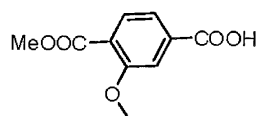
30

【0521】

ステップ 4: 3-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)安息香酸の調製

【0522】

【化140】



40

アセトン (50 mL) 中のメチル 4-ホルミル-2-メトキシベンゾエート (6.0 g、7.73 mmol) の冷溶液に、スルファミン酸水溶液 (4.5 g、11.59 mmol) および亜硫酸ナトリウム水溶液 (4.04 g、11.59 mmol) を 0~5℃ で加えた。反応混合物を室温で 3~4 時間攪拌した。過剰な溶媒を真空下で除去した。得られた残渣を水で希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液で塩基性化した。水層をジエチルエーテルで洗浄して有機不純物を除去し、得られた水層を濃塩酸で再度酸性化した。得られた固体を濾過し、吸引乾燥させて、2.00 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 13.37 (s, 1H); MS (m/z): 210.97 (M+H)⁺.

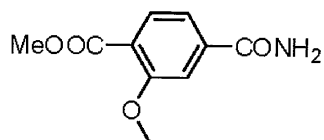
50

【0523】

ステップ5：メチル4-カルバモイル-2-メトキシベンゾエートの調製

【0524】

【化141】



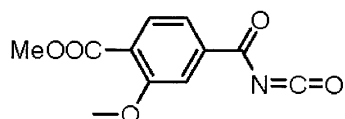
表題化合物を、3-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)安息香酸(2.00g、9.52mmol)、塩化オキサリル(1.02g、11.42mmol)、アンモニア・ガスおよびTHF(25mL)を用いて、中間体26のステップ2に記載される手順に従って調製して、1.40gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.79 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H); MS (m/z): 209.99 (M)⁺.

【0525】

ステップ6：メチル4-(イソシアナートカルボニル)-2-メトキシベンゾエートの調製

【0526】

【化142】



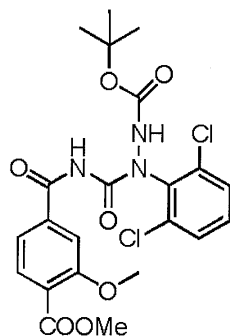
表題化合物を、メチル4-カルバモイル-2-メトキシベンゾエート(1.4g、6.9mmol)、塩化オキサリル(0.72mL、8.03mmol)およびEDC(10mL)を用いて、中間体8のステップ2に記載される手順に従って調製して、1.00gの所望の生成物を得た。

【0527】

ステップ7：tert-ブチル2-(2,6-ジクロロフェニル)-2-((3-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)ベンゾイル)カルバモイル)ヒドラジンカルボキシレートの調製

【0528】

【化143】



表題化合物を、メチル4-(イソシアナートカルボニル)-2-メトキシベンゾエート(0.84g、3.61mmol)、tert-ブチル2-(2,6-ジクロロフェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体44、1.0g、3.61mmol)およびDCM(20mL)を用いて、中間体9のステップ1に記載される手順に従って調製して、1.50gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.35 (s, 9H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.28-7.42 (m, 6H), 9.57 (s, 1H), 10.85 (s, 1H); MS (m/z):

10

20

30

40

50

511.73 (M)⁺.

【0529】

ステップ8：メチル4-（1-（2，6-ジクロロフェニル）-5-オキソ-4，5-ジヒドロ-1H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）-2-メトキシベンゾエートの調製

表題化合物を、tert-ブチル2-（2，6-ジクロロフェニル）-2-（（3-メトキシ-4-（メトキシカルボニル）ベンゾイル）カルバモイル）ヒドラジンカルボキシレート（1.5g、2.9mmol）、DCM（20mL）およびトリフルオロ酢酸（2.0mL）を用いて、中間体9のステップ2に記載される手順に従って調製して、0.600gの所望の生成物を得た。1H NMR（300 MHz，DMSO d₆）：δ 3.80（s，3H），3.80（s，3H），7.49- 7.71（m，3H），7.74- 7.79（m，3H），12.85（s，1H）；MS（m/z）：393.95（M）⁺.

10

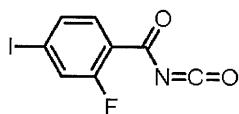
【0530】

中間体47

2-フルオロ-4-ヨードベンゾイルイソシアネート

【0531】

【化144】



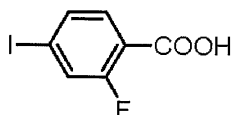
20

【0532】

ステップ1：2-フルオロ-4-ヨード安息香酸の調製

【0533】

【化145】



酢酸（100mL）中の二クロム酸ナトリウム（25.2g、84.0mmol）の溶液を、10分間攪拌し、次に2-フルオロ-4-ヨード-1-メチルベンゼン（10.0g、42mmol）を加えた。反応混合物を5分間攪拌し、次に、1～2時間かけて濃H₂SO₄（60mL）をゆっくりと加えた。反応混合物を90～100℃で7～8時間攪拌した。反応混合物を冷却し、氷水でクエンチした。反応生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、5.0gの所望の生成物を得た。1H NMR（300 MHz，DMSO d₆）：δ 7.58（t，J = 8.4 Hz，1H），7.67（d，J = 7.5 Hz，1H），7.75（d，J = 8.4 Hz，1H），13（br s，1H）；MS（m/z）：264.99（M-H）⁻.

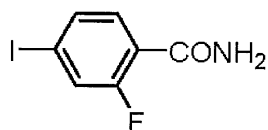
30

【0534】

ステップ2：2-フルオロ-4-ヨードベンズアミドの調製

【0535】

【化146】



表題化合物を、2-フルオロ-4-ヨード安息香酸（5.00g、18.0mmol）、塩化オキサリル（2.0mL、22.0mmol）、アンモニア・ガス、DCM（100mL）およびTHF（100mL）を用いて、中間体26のステップ2に記載される手順に従って調製して、2.00gの所望の生成物を得た。1H NMR（300 MHz，DMSO d₆）：δ 7.40（t，J = 7.8 Hz，1H），7.63- 7.76（m，1H）；MS（m/z）：266.19（M+H）⁺.

40

50

【0536】

ステップ3：2-フルオロ-4-ヨードベンゾイルイソシアネートの調製

表題化合物を、2-フルオロ-4-ヨードベンズアミド（0.500 g、1.8 mmol）、塩化オキサリル（0.285 g、2.2 mmol）およびEDC（10 mL）を用いて、中間体8のステップ2に記載される手順に従って調製して、0.350 gの所望の生成物を得た。

【0537】

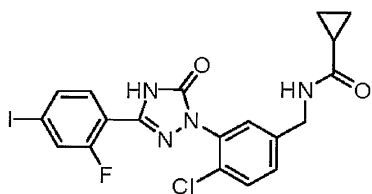
中間体48

N-（4-クロロ-3-（3-（2-フルオロ-4-ヨードフェニル）-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル）ベンジル）シクロプロパンカルボキサミド

10

【0538】

【化147】



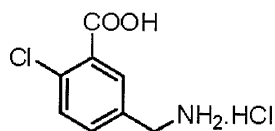
20

【0539】

ステップ1：5-（アミノメチル）-2-クロロ安息香酸ハイドロクロライドの調製

【0540】

【化148】



メタノール（100 mL）中の2-クロロ-5-（（2,2,2-トリフルオロアセトアミド）メチル）安息香酸（中間体26のステップ1、10.0 g、35.50 mmol）の溶液に、濃塩酸（10 mL）を加えた。反応混合物を18時間還流させた。反応混合物を濃縮し、未精製の反応混合物を次のステップに用いた。

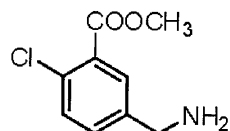
30

【0541】

ステップ2：メチル5-（アミノメチル）-2-クロロベンゾエートの調製

【0542】

【化149】



40

メタノール（200 mL）中の5-（アミノメチル）-2-クロロ安息香酸ハイドロクロライド（17.0 g、76.5 mmol）の溶液に、濃H₂SO₄（15 mL）を加えた。反応混合物を15時間還流させた。反応混合物を濃縮し、水を加えた。その水溶液を炭酸水素ナトリウムで塩基性化した。反応混合物を10% MeOH：DCMで抽出し、濃縮して、15.0 gの所望の生成物を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）：δ 2.1（br s, 2H），3.73（s, 2H），3.85（s, 3H），7.50（s, 2H），7.77（s, 1H）；MS（m/z）：200.05（M+H）⁺。

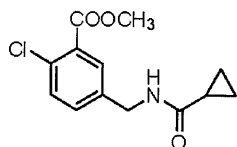
【0543】

50

ステップ 3：メチル 2-クロロ-5-（シクロプロパンカルボキサミドメチル）ベンゾエートの調製

【0544】

【化150】



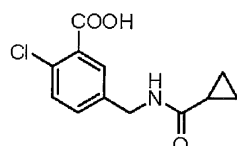
無水 THF（150 mL）中のメチル 5-（アミノメチル）-2-クロロベンゾエート（15.0 g、75 mmol）の溶液に、DIPPA（15 mL）を窒素雰囲気下に加えた。シクロプロパンカルボニルクロライドを反応混合物に 10 °C で加えた（11.81 g、113 mmol）。反応混合物を室温で 5～6 時間撹拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を希 HCl で洗浄し、次に、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、濃縮して、10.0 g の所望の生成物を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-*d*₆）: δ 0.69 (m, 4H), 1.59 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.64 (br s, 1H); MS (*m/z*): 268.16 (*M*+H)⁺.

【0545】

ステップ 4：2-クロロ-5-（シクロプロパンカルボキサミドメチル）安息香酸の調製

【0546】

【化151】



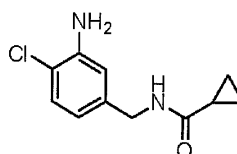
THF：メタノール（10：20 mL）中のメチル 2-クロロ-5-（シクロプロパンカルボキサミドメチル）ベンゾエート（10.0 g、30 mmol）の溶液に、NaOH（6.0 g、140 mmol）水溶液を加えた。反応混合物を 3～5 時間還流させた。反応混合物を濃縮し、水で希釈し、希 HCl で酸性化した。反応混合物を 10 % MeOH：DCM で抽出し、濃縮して、4.0 g の所望の生成物を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-*d*₆）: δ 0.67 (m, 4H), 1.59 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.37- 7.50 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 13.40 (br s, 1H).

【0547】

ステップ 5：N-（3-アミノ-4-クロロベンジル）シクロプロパンカルボキサミドの調製

【0548】

【化152】



濃 H₂SO₄（30 mL）中の 2-クロロ-5-（シクロプロパンカルボキサミドメチル）安息香酸（5.0 g、19 mmol）の溶液に、NaN₃（1.4 g、21 mmol）を 50 °C で加えた（added lotwise）。反応混合物を 50 °C で 18 時間撹拌した。反応生成物をアンモニアおよび氷水でクエンチした。得られた固体を濾過し、吸引乾燥させて、3.0 g の所望の生成物を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-*d*₆）: δ 0.66 (m, 4H), 1.56 (m, 1H), 4.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.6

10

20

30

40

50

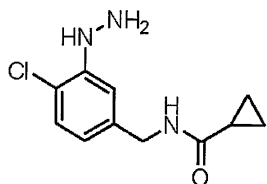
1 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.48 (m, 1H); MS (m/z): 225.22 (M+H)⁺.

【0549】

ステップ6: N-(4-クロロ-3-ヒドラジニルベンジル)シクロプロパンカルボキサミドの調製

【0550】

【化153】



10

濃塩酸 (25 mL) 中の N-(3-アミノ-4-クロロベンジル)シクロプロパンカルボキサミド (2.00 g, 8.90 mmol) の冷溶液に、亜硝酸ナトリウム (0.676 g, 9.7 mmol) 水溶液を -20℃ ~ -25℃ で加えた。反応生成物を -20℃ ~ -25℃ で 30 分間攪拌し、次に濃塩酸中の塩化第一スズ溶液 (5.0 g, 22.2 mmol) をゆっくりと加えた。反応生成物を -20℃ ~ -25℃ で 1 時間攪拌した。反応生成物を 0℃ 以下の NaOH 水溶液を用いて塩基性化した。反応生成物を水で希釈し、10% MeOH : DCM で抽出し、濃縮して、1.6 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 0.66 (m, 4H), 1.58 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.18 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.47 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 8.51 (br s, 1H); MS (m/z): 240.05 (M+H)⁺.

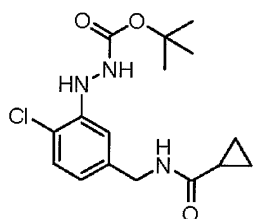
20

【0551】

ステップ7: tert-ブチル 2-(2-クロロ-5-(シクロプロパンカルボキサミドメチル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレートの調製

【0552】

【化154】



30

アセトニトリル (20 mL) 中の N-(4-クロロ-3-ヒドラジニルベンジル)シクロプロパンカルボキサミド (1.60 g, 6.69 mmol) の冷溶液に、Na₂CO₃ (1.06 g, 10.04 mmol) および BOC 無水物 (1.06 g, 7.36 mmol) の水溶液を加えた。反応生成物を室温で 12 時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、濃縮して、1.00 g の粗生成物を得て、それをさらに 0.3% MeOH : DCM で溶出させる塩基性アルミナを用いるカラムクロマトグラフィで精製して、0.900 g の純粋な生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 0.63 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.54 (m, 1H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.59 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (m/z): 338.41 (M-H)⁻.

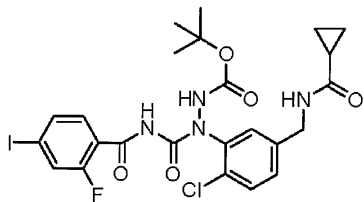
40

【0553】

ステップ8: tert-ブチル 2-(2-クロロ-5-(シクロプロパンカルボキサミドメチル)フェニル)-2-((2-フルオロ-4-ヨードベンゾイル)カルバモイル)ヒドラジンカルボキシレートの調製

【0554】

【化 1 5 5】



表題化合物を、2-フルオロ-4-ヨードベンゾイルイソシアネート（中間体47、0.500g、1.71mmol）、tert-ブチル2-（2-クロロ-5-（シクロプロパンカルボキサミドメチル）フェニル）ヒドラジンカルボキシレート（0.582g、1.71mmol）およびDCM（20mL）を用いて、中間体9のステップ1に記載される手順に従って調製して、0.200gの所望の生成物を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO d₆）: δ 0.69 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.56 (m, 1H), 4.17 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.58- 6.63 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.63- 7.79 (m, 2H), 8.53 (m, 1H), 8.90 (s, 1H); MS (m/z): 630.85 (M+H)⁺.

【0 5 5 5】

ステップ9：N-（4-クロロ-3-（3-（2-フルオロ-4-ヨードフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）ベンジル）シクロプロパンカルボキサミドの調製

DCM（10mL）中のtert-ブチル2-（2-クロロ-5-（シクロプロパンカルボキサミドメチル）フェニル）-2-（（2-フルオロ-4-ヨードベンゾイル）カルバモイル）ヒドラジンカルボキシレート（0.200g、0.31mmol）の溶液に、トリフルオロ酢酸（1.0mL）を加えた。反応生成物を室温で12時間攪拌し、15時間還流させた。反応生成物を室温に冷却し、NaHCO₃（pH8）で塩基性化し、DCMで抽出し、濃縮して、0.110gの所望の生成物を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO d₆）: δ 0.68 (m, 4H), 1.59 (m, 1H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.51- 7.63 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 8.68 (m, 1H), 12.43 (br s, 1H); MS (m/z): 513.01 (M+H)⁺.

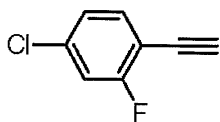
【0 5 5 6】

中間体49

4-クロロ-1-エチニル-2-フルオロベンゼン

【0 5 5 7】

【化 1 5 6】

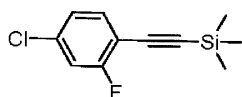


【0 5 5 8】

ステップ1：（（4-クロロ-2-フルオロフェニル）エチニル）トリメチルシランの調製

【0 5 5 9】

【化 1 5 7】



DMSO（10mL）中の4-クロロ-2-フルオロ-1-ヨードベンゼン（2.0g、7.8mmol）の溶液に、エチニル（トリメチル）シラン（1.14g、11.0m

mol)、ヨウ化銅(0.029g、0.15mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.218g、0.3mmol)およびTEA(1mL)を加えた。反応生成物を室温で4~5時間撹拌した。反応生成物を水でクエンチし、セライト床を通し、酢酸エチルで抽出し、濃縮して、1.0gの所望の生成物を得た。

【0560】

ステップ2: 4-クロロ-1-エチニル-2-フルオロベンゼンの調製

DCM(20mL)中の((4-クロロ-2-フルオロフェニル)エチニル)トリメチルシラン(1.0g、4.42mmol)の溶液に、TBAF(触媒量)を加え、反応混合物を撹拌し室温で1~2時間した。反応生成物を水でクエンチし、DCMで抽出し、濃縮して、0.900gの粗生成物を得て、それをさらに石油エーテルで溶出させるカラムクロマトグラフィで精製して、0.500gの純粋な生成物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO d₆): δ 4.60 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56- 7.61 (m, 2H).

10

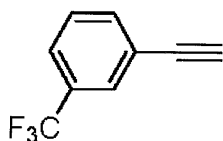
【0561】

中間体50

1-エチニル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン

【0562】

【化158】



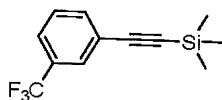
20

【0563】

ステップ1: トリメチル((3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)シランの調製

【0564】

【化159】



30

酢酸エチル(20mL)中の1-ヨード-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(1.0g、3.6mmol)の溶液に、エチニル(トリメチル)シラン(0.540g、5.5mmol)、ヨウ化銅(0.042g、0.22mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.129g、0.18mmol)およびTEA(2.2mL、14.7mmol)を加えた。反応生成物50~60℃で24時間撹拌した。反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、濃縮して、0.500gの所望の生成物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO d₆): δ 0.26 (s, 9H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H).

【0565】

40

ステップ2: 1-エチニル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンの調製

エタノール(10mL)中のトリメチル((3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)シラン(0.500g、2.06mmol)の溶液に、炭酸カリウム(0.253g、1.8mmol)を加え、反応混合物を室温で18時間撹拌した。反応生成物を水でクエンチし、希塩酸で中和し、ヘキサンで抽出し、濃縮して、0.200gの粗生成物を得て、それをさらに、石油エーテルで溶出させるシリカ(60~120メッシュ)を用いるカラムクロマトグラフィで精製して、0.500gの純粋な生成物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO d₆): δ 4.41 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.77- 7.81 (m, 3H).

【0566】

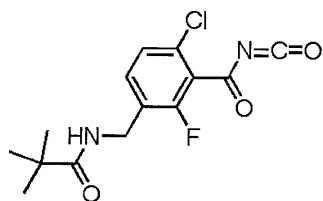
50

中間体 5 1

6-クロロ-2-フルオロ-3-(ピバラムイドメチル)ベンゾイルイソシアネート

【0567】

【化160】



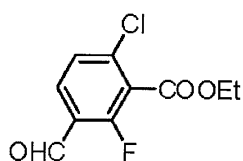
10

【0568】

ステップ1：エチル6-クロロ-2-フルオロ-3-ホルミルベンゾエートの調製

【0569】

【化161】



20

THF (35 mL) 中のエチル2-クロロ-6-フルオロベンゾエート (0.500 g、2.47 mmol) の冷溶液に、LDA (6.6 g、61.8 mmol) を -78°C で加えた。反応混合物を同じ温度で2時間攪拌し、次にDMF (2.7 g、37 mmol) を加えた。反応混合物を同じ温度で2時間さらに攪拌した。反応生成物を希HClでクエンチし、酢酸エチルで抽出し、濃縮して粗生成物を得て、それをさらに、EtOAc：石油エーテルで溶出させるカラムクロマトグラフィーで精製して、2.00 gの純粋な生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.31 (t, 3H), 4.42 (q, 2H), 7.94-7.99 (m, 2H), 10.14 (s, 1H).

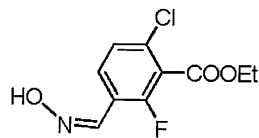
【0570】

30

ステップ2：エチル6-クロロ-2-フルオロ-3-((ヒドロキシイミノ)メチル)ベンゾエートの調製

【0571】

【化162】



MeOH (5 mL) 中のエチル6-クロロ-2-フルオロ-3-ホルミルベンゾエート (1.1 g、4.0 mmol) の溶液に、ヒドロキシシルアミン (水溶液) (4 mL) を加え、反応混合物を 60°C で2~3時間加熱した。反応生成物を濃縮し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、濃縮して、0.900 gの生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.31 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.40 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 11.89 (br s, 1H).

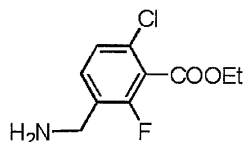
【0572】

40

ステップ3：エチル3-(アミノメチル)-6-クロロ-2-フルオロベンゾエートの調製

【0573】

【化 1 6 3】



MeOH (5 mL) 中のエチル 6-クロロ-2-フルオロ-3-((ヒドロキシイミノ)メチル)ベンゾエート (0.800 g、3.26 mmol) の溶液に、Zn (0.850 g、13.06 mmol) を加え、次に濃塩酸 (触媒量) を滴加し、反応混合物を 60 °C で 2 ~ 3 時間加熱した。過剰な溶媒を真空下で除去し、残渣を水で希釈し、NaHCO₃ で塩基性化し、EtOAc で抽出し、濃縮して、0.600 g の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.76 (s, 2H), 4.38 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8.1 Hz, 1H).

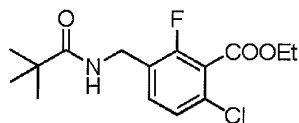
10

【0 5 7 4】

ステップ 4 : エチル 6-クロロ-2-フルオロ-3-(ピバルアミドメチル)ベンゾエートの調製

【0 5 7 5】

【化 1 6 4】



20

THF (5 mL) 中のエチル 3-(アミノメチル)-6-クロロ-2-フルオロベンゾエート (0.540 g、2.5 mmol) の溶液に、ピバロイルクロライド (0.335 g、2.79 mmol) および TEA (0.1 mL) を加え、反応混合物を室温で 2 ~ 3 時間撹拌した。過剰な溶媒を真空下で除去し、残渣を水で希釈し、EtOAc で抽出し、濃縮して、0.500 g の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.11 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 4.26 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.39 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 7.33- 7.43 (m, 2H), 8.13 (m, 1H).

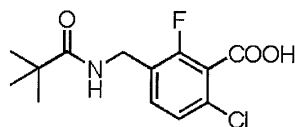
30

【0 5 7 6】

ステップ 5 : 6-クロロ-2-フルオロ-3-(ピバルアミドメチル)安息香酸の調製

【0 5 7 7】

【化 1 6 5】



表題化合物を、THF : メタノール (2 : 2 mL) 中のエチル 6-クロロ-2-フルオロ-3-(ピバルアミドメチル)ベンゾエート (0.800 g) および NaOH (1.0 g) 水溶液を用いて、中間体 48 のステップ 4 に記載される手順に従って調製して、0.500 g の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.11 (s, 9H), 4.26 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.26- 7.38 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 14.07 (br s, 1H).

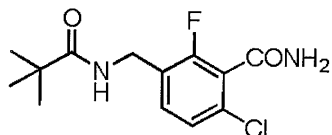
40

【0 5 7 8】

ステップ 6 : 6-クロロ-2-フルオロ-3-(ピバルアミドメチル)ベンズアミドの調製

【0 5 7 9】

【化 1 6 6】



表題化合物を、6-クロロ-2-フルオロ-3-（ピバルアミドメチル）安息香酸（0.400 g、1.39 mmol）、THF（25 mL）、塩化オキサリル（0.14 mL、1.67 mmol）およびアンモニア・ガスを用いて、中間体 26 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、0.220 g の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.12 (s, 9H), 4.25 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.12 (br s, 2H); MS (*m/z*): 287.01 (*M*+*H*⁺).

10

【0 5 8 0】

ステップ 7：6-クロロ-2-フルオロ-3-（ピバルアミドメチル）ベンゾイルイソシアネートの調製

EDC（10 mL）中の 6-クロロ-2-フルオロ-3-（ピバルアミドメチル）ベンズアミド（0.300 g、1.04 mmol）の溶液に、塩化オキサリル（0.11 mL、1.25 mmol）を加えた。反応生成物を 60～70℃で 4～5 時間加熱した。過剰な溶媒を真空中で除去して、1.0 g の所望の生成物を得た。

【0 5 8 1】

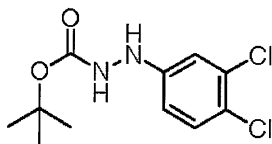
20

中間体 5 2

tert-ブチル 2-（3, 4-ジクロロフェニル）ヒドラジンカルボキシレート

【0 5 8 2】

【化 1 6 7】



表題化合物を、（3, 4-ジクロロフェニル）ヒドラジンハイドロクロライド（1.00 g、4.6 mmol）、BOC無水物（1.22 g、5.6 mmol）、Na₂CO₃（1.24 g、11.7 mmol）、アセトニトリル（20 mL）および水（10 mL）を用いて、中間体 7 のステップ 3 に記載される手順に従って調製して、0.700 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.40 (s, 9H), 6.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.91 (s, 9H).

30

【0 5 8 3】

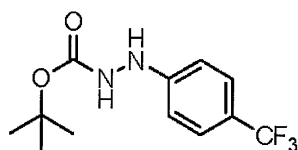
中間体 5 3

tert-ブチル 2-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）ヒドラジンカルボキシレート

【0 5 8 4】

40

【化 1 6 8】



表題化合物を、4-（トリフルオロメチル）フェニルヒドラジンハイドロクロライド（1.00 g、5.6 mmol）、BOC無水物（1.46 g、6.8 mmol）、Na₂CO₃（0.900 g、8.5 mmol）、アセトニトリル（20 mL）および水（10 mL）を用いて、中間体 7 のステップ 3 に記載される手順に従って調製して、0.600

50

g の所望の生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.41 (s, 9H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.94 (br s, 1H).

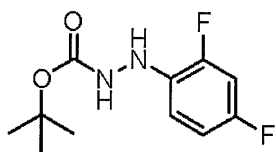
【0585】

中間体 5 4

tert-ブチル 2- (2, 4-ジフルオロフェニル) ヒドラジンカルボキシレート

【0586】

【化169】



10

表題化合物を、(2, 4-ジフルオロフェニル) ヒドラジンハイドロクロライド (1. 00 g、5. 54 mmol)、BOC無水物 (1. 81 g、8. 31 mmol)、 Na_2CO_3 (1. 46 g、13. 85 mmol)、アセトニトリル (20 mL) および水 (10 mL) を用いて、中間体 7 のステップ 3 に記載される手順に従って調製して、0. 500 g の所望の生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.40 (s, 9H), 6.70- 6.72 (m, 1H), 6.90 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07- 7.14 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H).

【0587】

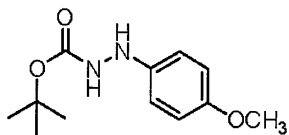
20

中間体 5 5

tert-ブチル 2- (4-メトキシフェニル) ヒドラジンカルボキシレート

【0588】

【化170】



表題化合物を、(4-メトキシフェニル) ヒドラジンハイドロクロライド (1. 00 g、5. 72 mmol)、BOC無水物 (1. 8 g、8. 59 mmol)、 Na_2CO_3 (1. 51 g、14. 31 mmol)、アセトニトリル (20 mL) および水 (10 mL) を用いて、中間体 7 のステップ 3 に記載される手順に従って調製して、0. 400 g の所望の生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.39 (s, 9H), 3.64 (s, 3H), 6.60 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H).

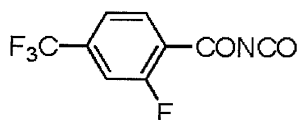
【0589】

中間体 5 6

2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンゾイルイソシアネート

【0590】

【化171】



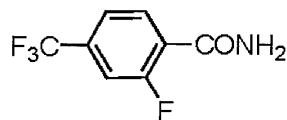
【0591】

ステップ 1: 2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製

【0592】

40

【化 1 7 2】



表題化合物を、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)安息香酸(1.5 g)、THF(25 mL)、塩化オキサリル(0.5 mL)およびアンモニア・ガスを用いて、中間体26のステップ2に記載される手順に従って調製して、1.35 gの生成物を得た。
¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77- 7.84 (m, 3H), 7.96 (br s, 1H); MS (m/z): 208.06 (M⁺).

10

【0 5 9 3】

ステップ2: 2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルイソシアネートの調製

表題化合物を、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(0.200 g、0.96 mmol)、EDC(10 mL)および塩化オキサリル(0.1 mL、1.15 mmol)を用いて、中間体8のステップ2に記載される手順に従って調製して、0.200 gの生成物を得た。

【0 5 9 4】

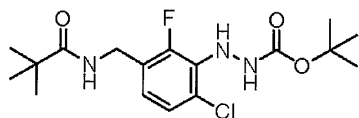
中間体57

tert-ブチル 2-(6-クロロ-2-フルオロ-3-(ピバルアミドメチル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート

20

【0 5 9 5】

【化 1 7 3】



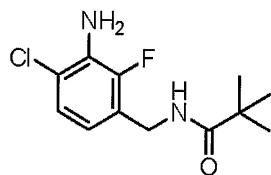
【0 5 9 6】

ステップ1: N-(3-アミノ-4-クロロ-2-フルオロベンジル)ピバルアミドの調製

30

【0 5 9 7】

【化 1 7 4】



濃硫酸(10.0 mL)中の6-クロロ-2-フルオロ-3-(ピバルアミドメチル)安息香酸(中間体51のステップ5、1.0 g、3.48 mmol)の溶液に、アジ化ナトリウム(0.271 g、4.18 mmol)を加えた。反応生成物を50~60℃で18時間攪拌した。反応生成物をアンモニア溶液(冷却)でクエンチし、得られた固体を濾過し、吸引乾燥させて、0.570 gの生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.11 (s, 9H), 4.21 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H); MS (m/z): 259.12 (M+H⁺).

40

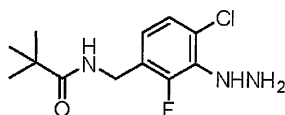
【0 5 9 8】

ステップ2: N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-ヒドラジニルベンジル)ピバルアミドの調製

【0 5 9 9】

50

【化 1 7 5】



表題化合物を、N-(3-アミノ-4-クロロ-2-フルオロベンジル) ピバルアミド (0.500 g、1.93 mmol)、亜硝酸ナトリウム (0.200 g、2.90 mmol)、塩化第一スズ・H₂O (4.84 g、1.09 mmol)、濃塩酸 (20.0 g) および水 (3 mL) を用いて、中間体 7 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、0.300 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.12 (s, 9H), 4.23 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.34 (br s, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H); MS (m/z): 274.08 (M+H⁺).

10

【0 6 0 0】

ステップ 3: tert-ブチル 2-(6-クロロ-2-フルオロ-3-(ピバルアミドメチル)フェニル)ヒドラジニカルボキシレート の調製

表題化合物を、N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-ヒドラジニルベンジル) ピバルアミド (0.300 g、1.09 mmol)、BOC無水物 (0.360 g、1.64 mmol)、Na₂CO₃ (0.231 g、2.18 mmol)、アセトニトリル (10 mL) および水 (5 mL) を用いて、中間体 7 のステップ 3 に記載される手順に従って調製して、0.150 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.11 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 4.20 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.64 (m, 1H), 7.06 (br s, 2H), 8.00 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H).

20

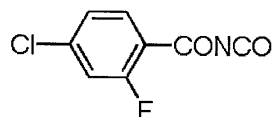
【0 6 0 1】

中間体 5 8

4-クロロ-2-フルオロベンゾイルイソシアネート

【0 6 0 2】

【化 1 7 6】



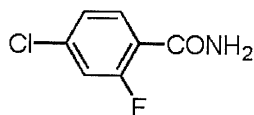
30

【0 6 0 3】

ステップ 1: 4-クロロ-2-フルオロベンズアミド の調製

【0 6 0 4】

【化 1 7 7】



表題化合物を、4-クロロ-2-フルオロ安息香酸 (1.5 g)、THF (25 mL)、塩化オキサリル (0.5 mL) およびアンモニア・ガスを用いて、中間体 26 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、1.45 g の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.36 (d, J = 6.3 Hz, H), 7.53 (dd, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64-7.76 (m, 3H).

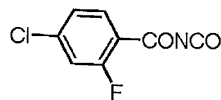
40

【0 6 0 5】

ステップ 2: 4-クロロ-2-フルオロベンゾイルイソシアネートの調製

【0 6 0 6】

【化 1 7 8】



表題化合物を、4-クロロ-2-フルオロベンズアミド（0.200 g、1.26 mmol）、EDC（10 mL）および塩化オキサリル（0.14 mL、1.15 mmol）を用いて、中間体 8 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、0.200 g の生成物を得た。

【0 6 0 7】

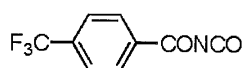
10

中間体 5 9

4-（トリフルオロメチル）ベンゾイルイソシアネート

【0 6 0 8】

【化 1 7 9】



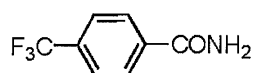
【0 6 0 9】

ステップ 1：4-（トリフルオロメチル）ベンズアミドの調製

【0 6 1 0】

20

【化 1 8 0】



DMSO（6.0 mL）中の 4-（トリフルオロメチル）ベンズニトリル（0.500 g、2.92 mmol）の冷溶液に、H₂O₂（50%）（5 mL）を 0℃で加え、次に、K₂CO₃（0.121 g、0.87 mmol）を少しずつ加えた。反応生成物を室温まで昇温させ、1 時間攪拌した。反応生成物を氷水でクエンチし、DCMで抽出し、濃縮して、0.300 g の生成物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO d₆）: δ 7.60 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 8.17 (br s, 1H); MS (m/z): 190.11 (M+H⁺).

30

【0 6 1 1】

ステップ 2：4-（トリフルオロメチル）ベンゾイルイソシアネートの調製

表題化合物を、4-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（0.200 g、1.05 mmol）、EDC（10 mL）および塩化オキサリル（0.15 mL、1.58 mmol）を用いて、中間体 8 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、0.200 g の生成物を得た。

【0 6 1 2】

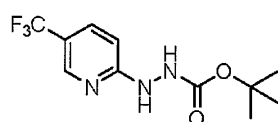
中間体 6 0

tert-ブチル 2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ヒドラジンカルボキシレート

40

【0 6 1 3】

【化 1 8 1】



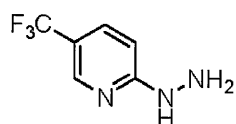
【0 6 1 4】

ステップ 1：2-ヒドラジニル-5-（トリフルオロメチル）ピリジンの調製

50

【0615】

【化182】



エタノール（20.0 mL）中の2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン（1.5 g、8.26 mmol）の溶液に、ヒドラジン水和物（1.21 g、24.79 mmol）を加えた。反応生成物を5～6時間還流させた。反応生成物を濃縮し、氷水でクエンチし、得られた固体を濾過し、吸引乾燥させて、0.700 gの生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.32 (br s, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (br s, 2H); MS (*m/z*): 178.15 (*M*+*H*⁺).

10

【0616】

ステップ2: tert-ブチル 2-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ヒドラジンカルボキシレート の調製

表題化合物を、2-ヒドラジニル-5-（トリフルオロメチル）ピリジン（0.700 g、3.95 mmol）、BOC無水物（1.3 g、5.9 mmol）、Na₂CO₃（0.838 g、7.90 mmol）、アセトニトリル（15 mL）および水（7 mL）を用いて、中間体7のステップ3に記載される手順に従って調製して、0.500 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.40 (s, 9H), 6.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.01 (br s, 1H); MS (*m/z*): 278.00 (*M*+*H*⁺).

20

【0617】

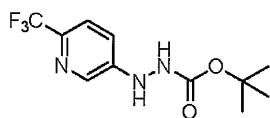
中間体61

tert-ブチル 2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）ヒドラジンカルボキシレート

【0618】

【化183】

30

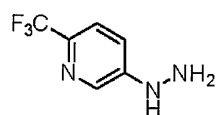


【0619】

ステップ1: 5-ヒドラジニル-2-（トリフルオロメチル）ピリジンの調製

【0620】

【化184】



40

4N HCl（60.0 mL）中の6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-アミン（1.5 g、9.25 mmol）の冷溶液に、NaNO₂（0.766 g、11.11 mmol）水溶液を0℃で加えた。反応生成物を同じ温度で30分間攪拌した。反応生成物を80℃の4N HCl中のSnCl₂・H₂Oの溶液に加え、さらに、同じ温度で5～6時間攪拌し続けた。反応生成物を冷却し、塩基性化し、DCMで抽出した。有機層を乾燥および濃縮して、0.700 gの生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.29 (br s, 2H), 7.18 (dd, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H); MS (*m/z*): 178.15 (*M*+*H*⁺).

50

【0621】

ステップ2: *tert*-ブチル 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ヒドラジンカルボキシレート の調製

表題化合物を、5-ヒドラジニル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (0.700 g、3.95 mmol)、BOC無水物 (1.3 g、5.9 mmol)、 Na_2CO_3 (0.838 g、7.90 mmol)、アセトニトリル (15 mL) および水 (7 mL) を用いて、中間体7のステップ3に記載される手順に従って調製して、0.400 gの所望の生成物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): δ 1.31 (s, 9H), 7.10 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.55 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H); MS (m/z): 278.05 ($M+H^+$).

10

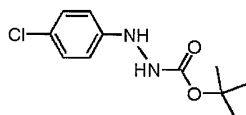
【0622】

中間体62

tert-ブチル 2-(4-クロロフェニル)ヒドラジンカルボキシレート

【0623】

【化185】



表題化合物を、(4-クロロフェニル)ヒドラジンハイドロクロライド (1.5 g、10.5 mmol)、BOC無水物 (2.7 g、12.6 mmol)、 Na_2CO_3 (2.23 g、21.03 mmol)、アセトニトリル (20 mL) および水 (10 mL) を用いて、中間体7のステップ3に記載される手順に従って調製して、0.900 gの所望の生成物を得た。

20

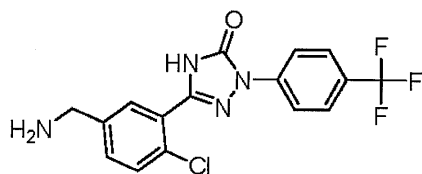
【0624】

中間体63

3-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン

【0625】

【化186】



30

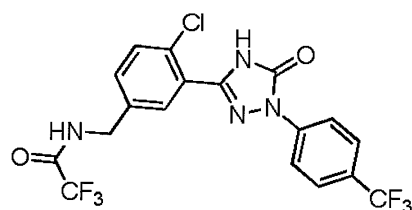
【0626】

ステップ1: N-(4-クロロ-3-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド の調製

40

【0627】

【化187】



DCM (20 mL) 中の *tert*-ブチル 2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル

50

）ヒドラジンカルボキシレート（中間体 53、1.00 g、3.63 mmol）の溶液に、2-クロロ-5-（（2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド）メチル）ベンゾイルイソシアネート（中間体 26 のステップ 3、1.30 g、4.03 mmol）を加え、反応生成物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、過剰な溶媒を減圧下で除去して、0.700 g の粗生成物を得た。DCM（5.0 mL）中の得られた粗生成物の溶液に、TFA（5.0 mL）を加え、反応生成物を室温で 2～3 時間攪拌した。過剰な溶媒を反応生成物から減圧下で除去し、反応生成物を水中でクエンチし、濾過して、0.700 g の所望の表題生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.45 (d, 1H), 7.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.65- 7.68 (m, 2H), 8.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 10.05 (s, 1H), 12.69 (s, 1H); MS (*m/z*): 463.17 (M-H)⁻.

10

【0628】

ステップ 2：3-（5-（アミノメチル）-2-クロロフェニル）-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5（4H）-オンの調製
THF（5.0 mL）中の N-（4-クロロ-3-（5-オキソ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド（0.400 g、0.861 mmol）の溶液に、KOH 水溶液（0.096 g、1.72 mmol）を加え、反応生成物を室温で 3～4 時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、濃縮して、0.200 g の所望の生成物を得た。

20

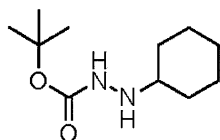
【0629】

中間体 64

tert-ブチル 2-シクロヘキシルヒドラジンカルボキシレート

【0630】

【化188】



表題化合物を、シクロヘキシルヒドラジンハイドロクロライド（1.00 g、6.6 mmol）、BOC 無水物（1.73 g、7.9 mmol）、Na₂CO₃（1.75 g、16.6 mmol）、アセトニトリル（20 mL）および水（10 mL）を用いて、中間体 7 のステップ 3 に記載される手順に従って調製して、0.500 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.95-1.02 (m, 2H), 1.07-1.14 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.39-1.51 (m, 2H), 1.67-1.98 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H). MS (*m/z*): 214.79 (M⁺).

30

【0631】

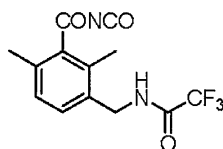
中間体 65

3-（（2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド）メチル）-2, 6-ジメチルベンゾイルイソシアネート

40

【0632】

【化189】



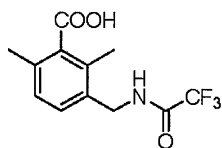
【0633】

ステップ 1：3-（（2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド）メチル）-2, 6-ジメチル安息香酸の調製

50

【0634】

【化190】



濃 H_2SO_4 (100 mL) 中の2,6-ジメチル安息香酸 (6.8 g、0.045 mol) の溶液に、2,2,2-トリフルオロ-N-(ヒドロキシメチル)アセトアミド (7.1 g、0.049 mmol) を加え、反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応が完了した後、反応生成物を氷水でクエンチし、15分間攪拌した。得られた固体生成物を濾過し、乾燥させて、7.0 gの所望の表題生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.26 (s, 6H), 4.36 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 9.89-9.94 (m, 1H).

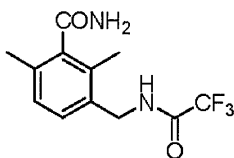
10

【0635】

ステップ2: 3-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2,6-ジメチルベンズアミドの調製

【0636】

【化191】



20

表題化合物を、3-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2,6-ジメチル安息香酸 (1.0 g)、塩化オキサリル (1.0 mL)、THF (50 mL) およびアンモニア・ガスを用いて、中間体26のステップ2に記載される手順に従って調製して、0.800 gの所望の生成物を得た。

【0637】

ステップ3: 3-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2,6-ジメチルベンゾイルイソシアネートの調製

30

表題化合物を、3-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2,6-ジメチルベンズアミド (1.0 g、3.6 mmol)、塩化オキサリルおよびEDC (10 mL) を用いて、中間体8のステップ2に記載される手順に従って調製して、0.900 gの所望の生成物を得た。

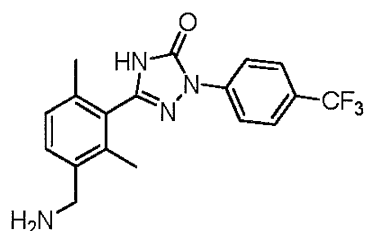
【0638】

中間体66

5-(3-(アミノメチル)-2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン

【0639】

【化192】



40

THF (10 mL) 中のN-(3-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-

50

4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2, 4-ジメチルベンジル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド(実施例106、0.800g、1.74mmol)の溶液に、KOH水溶液を加え、反応生成物を室温で3~4時間攪拌した。反応が完了した後、反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、0.200gの所望の生成物を得た。MS (m/z): 362.86 (M+H)⁺.

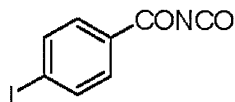
【0640】

中間体67

4-ヨードベンゾイルイソシアネート

【0641】

【化193】



表題化合物を、4-ヨード安息香酸(2.0g)、塩化オキサリル(1.0mL)、アンモニア・ガス、DCM(20mL)、THF(20mL)を用いて、中間体26のステップ2およびステップ3に記載される手順に従って調製して、1.5gの所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 7.17 (br s, 1H), 7.64 (d, 2H), 8.01 (s, 2H); MS (m/z): 461.14 (M+H)⁺.

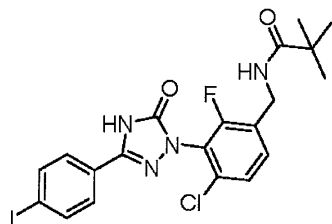
【0642】

中間体68

N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-(4, 5-ジヒドロ-3-(4-ヨードフェニル)-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピバルアミド

【0643】

【化194】



表題化合物を、tert-ブチル2-(6-クロロ-2-フルオロ-3-(ピバルアミドメチル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体57、0.250g)、4-ヨードベンゾイルイソシアネート(中間体67、0.250g)、DCM(10mL)およびトリフルオロ酢酸(0.5mL)を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.150gの所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 1.19 (s, 9H), 4.30 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.90 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 8.19 (t, 1H), 13.0 (br s, 1H); MS (m/z): 528.98 (M+H)⁺.

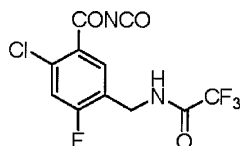
【0644】

中間体69

5-(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2-クロロ-4-フルオロベンゾイルイソシアネート

【0645】

【化 1 9 5】



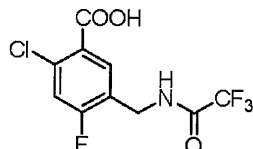
【0 6 4 6】

ステップ 1：5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2-クロロ-4-フルオロ安息香酸の調製

【0 6 4 7】

10

【化 1 9 6】



表題化合物を、2-クロロ-4-フルオロ安息香酸 (5.0 g、0.002 mmol)、2,2,2-トリフルオロ-N-(ヒドロキシメチル)アセトアミド (4.0 g、0.002 mmol) および濃 H_2SO_4 (50 mL) を用いて、中間体 26 のステップ 1 に記載される手順に従って調製して、4.0 g の所望の生成物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): δ 4.44 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 10.0 (br s, 1H), 13.5 (br s, 1H).

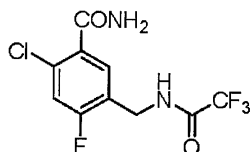
20

【0 6 4 8】

ステップ 2：5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2-クロロ-4-フルオロベンズアミドの調製

【0 6 4 9】

【化 1 9 7】



表題化合物を、5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2-クロロ-4-フルオロ安息香酸 (1.0 g)、塩化オキサリル (1.0 mL)、THF (50 mL) およびアンモニア・ガスを用いて、中間体 26 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、0.800 g の所望の生成物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): δ 4.53 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 10.0 (br s, 1H); MS (m/z): 297.10 (M-H^-).

30

【0 6 5 0】

ステップ 3：5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2-クロロ-4-フルオロベンゾイルイソシアネートの調製

40

表題化合物を、5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2-クロロ-4-フルオロベンズアミド (1.0 g、3.6 mmol)、塩化オキサリル (1.0 mL) および EDC (10 mL) を用いて、中間体 8 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、0.750 g の所望の生成物を得た。

【0 6 5 1】

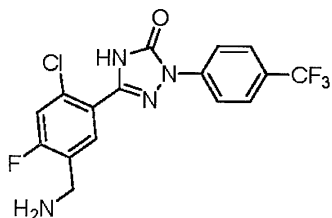
中間体 7 0

5-((5-((アミノメチル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-((4-((トリフルオロメチル)フェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン

【0 6 5 2】

50

【化 1 9 8】



表題化合物を、N-（4-クロロ-2-フルオロ-5-（1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド（実施例 113、0.100 g、0.207 mmol）、KOH（0.034 g、0.622 mmol）、水（5 mL）および THF（5.0 mL）を用いて、中間体 66 に記載される手順に従って調製して、0.080 g の所望の生成物を得た。

10

【0653】

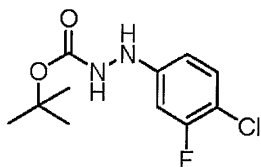
中間体 7 1

tert-ブチル 2-（4-クロロ-3-フルオロフェニル）ヒドラジンカルボキシレート

【0654】

【化 1 9 9】

20



表題化合物を、4-クロロ 3-フルオロフェニルヒドラジンハイドロクロライド（1.00 g）、BOC 無水物（1.5 g）、Na₂CO₃（0.900 g、8.5 mmol）、アセトニトリル（20 mL）および水（10 mL）を用いて、中間体 7 のステップ 3 に記載される手順に従って調製して、0.600 g の所望の生成物を得た。

30

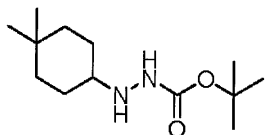
【0655】

中間体 7 2

4, 4-ジメチル tert-ブチル 2-シクロヘキシルヒドラジンカルボキシレート

【0656】

【化 2 0 0】



40

表題化合物を、4, 4-ジメチルシクロヘキシルヒドラジンハイドロクロライド（1.00 g）、BOC 無水物（1.5 g）、Na₂CO₃（0.900 g、8.5 mmol）、アセトニトリル（20 mL）および水（10 mL）を用いて、中間体 7 のステップ 3 に記載される手順に従って調製して、0.600 g の所望の生成物を得た。

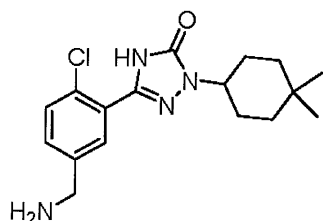
【0657】

中間体 7 3

5-（5-（アミノメチル）-2-クロロフェニル）-2-（4, 4-ジメチルシクロヘキシル）-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3（4H）-オン

【0658】

【化 2 0 1】



表題化合物を、N-(4-クロロ-3-(4,5-ジヒドロ-1-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(実施例117、0.150g、0.348mmol)、KOH(0.039g、0.696mol)、水(2mL)およびTHF(5.0mL)を用いて、中間体66に記載される手順に従って調製して、0.100gの所望の生成物を得た。

10

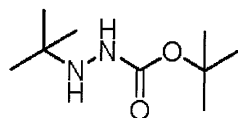
【0659】

中間体74

tert-ブチル2-tert-ブチルヒドラジンカルボキシレート

【0660】

【化 2 0 2】



20

表題化合物を、tert-ブチルヒドラジン(1.00g)、BOC無水物(1.5g)、Na₂CO₃(0.900g、8.5mmol)、アセトニトリル(20mL)および水(10mL)を用いて、中間体7のステップ3に記載される手順に従って調製して、0.600gの所望の生成物を得た。

【0661】

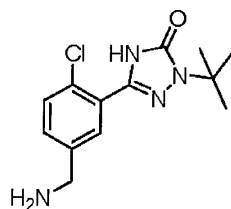
中間体75

2-tert-ブチル-5-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン

30

【0662】

【化 2 0 3】



40

表題化合物を、N-(3-(1-tert-ブチル-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-クロロベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(実施例120、0.400g、1.062mmol)、KOH(0.119g、2.12mmol)、水(5mL)およびTHF(5.0mL)を用いて、中間体66に記載される手順に従って調製して、0.300gの所望の生成物を得た。

【0663】

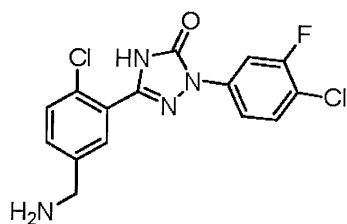
中間体76

5-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン

50

【0664】

【化204】



表題化合物を、N-(4-クロロ-3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(実施例116、0.400g、0.890mmol)、KOH(0.099g、1.78mmol)、水(2mL)およびTHF(4.0mL)を用いて、中間体66に記載される手順に従って調製して、0.300gの所望の生成物を得た。

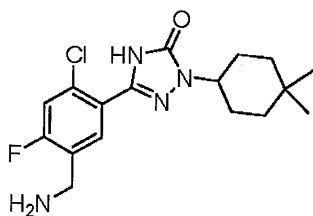
【0665】

中間体77

5-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン

【0666】

【化205】



表題化合物を、N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(4,5-ジヒドロ-1-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(実施例124、1.0g)、KOH(1.0g)、水(5mL)およびTHF(40.0mL)を用いて、中間体66に記載される手順に従って調製して、0.700gの所望の生成物を得た。

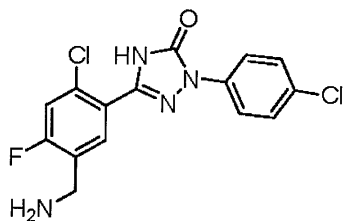
【0667】

中間体78

5-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン

【0668】

【化206】

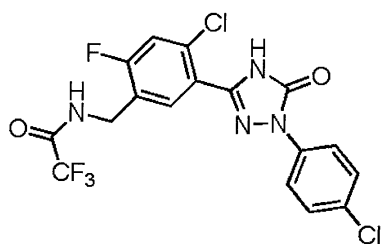


【0669】

ステップ1: N-(4-クロロ-5-(1-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フルオロベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

【0670】

【化207】



表題化合物を、5-(2-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2-クロロ-4-フルオロベンゾイルイソシアネート(中間体69、0.400g)、tert-ブチル2-(4-クロロフェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体62、0.400g)、DCM(20mL)およびトリフルオロ酢酸(5.0mL)を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.250gの所望の生成物を得た。

10

【0671】

ステップ2: 5-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オンの調製

表題化合物を、N-(4-クロロ-5-(1-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フルオロベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(0.160g)、KOH(0.050g)、水(2mL)およびTHF(10.0mL)を用いて、中間体66に記載される手順に従って調製して、0.070gの所望の生成物を得た。

20

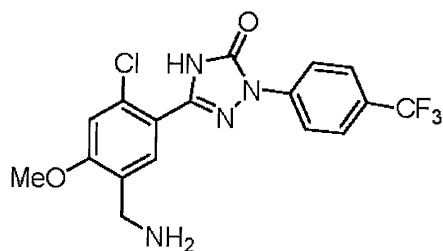
【0672】

中間体79

5-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン

【0673】

【化208】



30

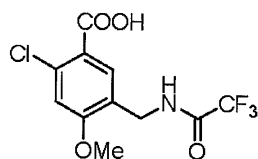
【0674】

ステップ1: 5-(2-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2-クロロ-4-メトキシ安息香酸の調製

【0675】

【化209】

40



表題化合物を、2-クロロ-4-メトキシ安息香酸(0.060g)、2,2,2-トリフルオロ-N-(ヒドロキシメチル)アセトアミド(0.050g)およびH₂SO₄(2mL)を用いて、中間体26のステップ1に記載される手順に従って調製して、0.

50

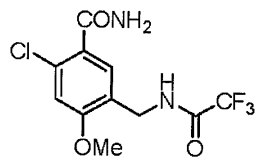
0.40 g の所望の生成物を得た。

【0676】

ステップ2：5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2-クロロ-4-メトキシベンズアミドの調製

【0677】

【化210】



10

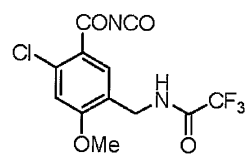
表題化合物を、5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2-クロロ-4-メトキシ安息香酸 (1.0 g)、塩化オキサリル (1.0 mL)、THF (50 mL) およびアンモニア・ガスを用いて、中間体26のステップ2に記載される手順に従って調製して、0.800 g の所望の生成物を得た。

【0678】

ステップ3：5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2-クロロ-4-メトキシベンゾイルイソシアネートの調製

【0679】

【化211】



20

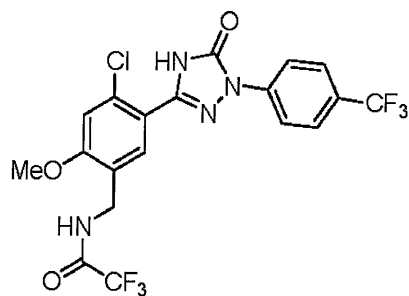
表題化合物を、5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2-クロロ-4-メトキシベンズアミド (1.0 g、3.6 mmol)、塩化オキサリル (1.0 mL) および EDC (10 mL) を用いて、中間体8のステップ2に記載される手順に従って調製して、0.750 g の所望の生成物を得た。

【0680】

ステップ4：N-(4-クロロ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メトキシベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

【0681】

【化212】



40

表題化合物を、5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2-クロロ-4-メトキシベンゾイルイソシアネート (0.500 g)、tert-ブチル 2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート (中間体53、0.450 g)、DCM (20 mL)、およびトリフルオロ酢酸 (5.0 mL) を用いて、実

50

施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.180 g の所望の生成物を得た。

【0682】

ステップ 5: 5-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オンの調製

表題化合物を、N-(4-クロロ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メトキシベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(0.200 g)、水(5 mL)、KOH(0.200 g)および THF(10.0 mL)を用いて、中間体 66 に記載される手順に従って調製して、0.150 g の所望の生成物を得た。

10

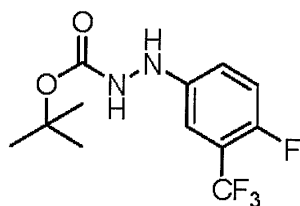
【0683】

中間体 80

tert-ブチル 2-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ヒドラジンカルボキシレート

【0684】

【化 213】



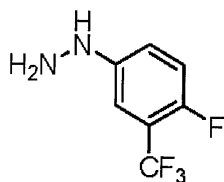
20

【0685】

ステップ 1: 1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドラジンの調製

【0686】

【化 214】



30

表題化合物を、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン(3.0 g、0.016 mmol)、NaNO₂(1.73 g、0.025 mmol)、SnCl₂·2H₂O(9.39 g、0.041 mmol)および濃塩酸(100 mL)を用いて、中間体 61 のステップ 1 に記載される手順に従って調製して、2.0 g の所望の生成物を得た。

【0687】

ステップ 2: tert-ブチル 2-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ヒドラジンカルボキシレートの調製

40

表題化合物を、1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドラジン(1.00 g)、BOC無水物(1.5 g)、Na₂CO₃(0.900 g、8.5 mmol)、アセトニトリル(20 mL)および水(10 mL)を用いて、中間体 7 のステップ 3 に記載される手順に従って調製して、0.600 g の所望の生成物を得た。1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.40 (s, 9H), 6.86-6.94 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.95 (s, 1H); MS (m/z): 436.55 (M⁺H)⁺.

【0688】

中間体 81

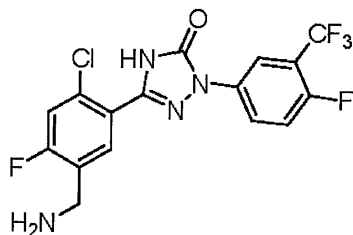
5-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(4-フルオ

50

ロー 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 (4 H) - オン

【0689】

【化215】



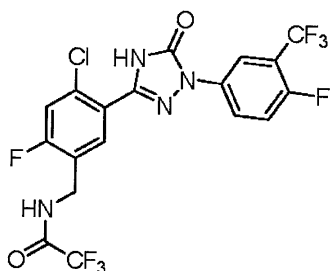
10

【0690】

ステップ1: N - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - (1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミドの調製

【0691】

【化216】



20

表題化合物を、5 - ((2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド) メチル) - 2 - クロロ - 4 - フルオロベンゾイルイソシアネート (中間体69、0.400 g)、tert - ブチル 2 - [4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ヒドラジンカルボキシレート (中間体80、0.400 g)、DCM (20 mL) および TFA (5.0 mL) を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.200 gの所望の生成物を得た。

30

【0692】

ステップ2: 5 - (5 - (アミノメチル) - 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 (4 H) - オンの調製

表題化合物を、N - (4 - クロロ - 3 - (1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンジル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (0.400 g)、KOH (0.100 g) および THF (10.0 mL) を用いて、中間体66に記載される手順に従って調製して、0.150 gの所望の生成物を得た。

40

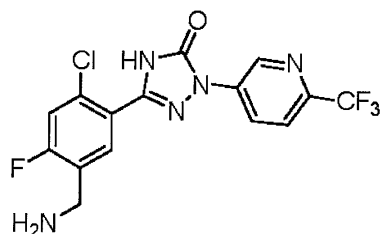
【0693】

中間体82

5 - (5 - (アミノメチル) - 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 2 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 (4 H) - オン

【0694】

【化 2 1 7】



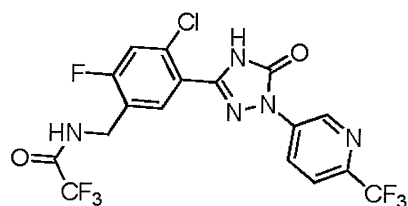
【0 6 9 5】

ステップ 1: N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

10

【0 6 9 6】

【化 2 1 8】



20

表題化合物を、5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2-クロロ-4-フルオロベンゾイルイソシアネート(中間体69、0.350g)、tert-ブチル2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ヒドラジンカルボキシレート(中間体61、0.350g)、DCM(20mL)およびTFA(5.0mL)を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.250gの所望の生成物を得た。

【0 6 9 7】

ステップ 2: 5-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オンの調製

30

表題化合物を、N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(0.500g)、KOH(0.200g)、水(5mL)およびTHF(10.0mL)を用いて、中間体66に記載される手順に従って調製して、0.150gの所望の生成物を得た。

【0 6 9 8】

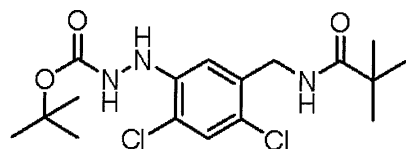
中間体 8 3

tert-ブチル2-(2,4-ジクロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}フェニル)ヒドラジンカルボキシレート

40

【0 6 9 9】

【化 2 1 9】



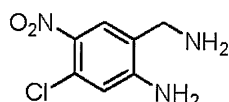
【0 7 0 0】

ステップ 1: 2-(アミノメチル)-5-クロロ-4-ニトロベンゼンアミンの調製

50

【0701】

【化220】



無水THF（50 mL）中の2-アミノ-4-クロロ-5-ニトロベンズアミド（3.0 g、13.7 mmol）の溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体（1.56 g、20.6 mmol）を室温に加え、反応生成物を24時間還流させた。反応生成物を室温まで冷却し、酸性になるまで希HClを加えた。さらに、反応混合物を1時間攪拌し、次に反

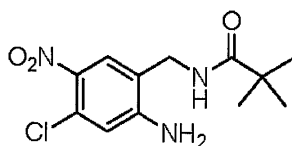
10

【0702】

ステップ2：N-（2-アミノ-4-クロロ-5-ニトロベンジル）ピバルアミドの調製

【0703】

【化221】



20

THF（35 mL）中の2-（アミノメチル）-5-クロロ-4-ニトロベンゼンアミン（2.5 g、12.25 mmol）の溶液に、TEA（3.0 mL）およびピバロイルクロライド（1.96 mL、14.7 mmol）を加え、反応生成物を室温で5時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を希HClおよび炭酸水素ナトリウム希釈溶液で洗浄し、分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、2.0 gの所望の生成物を得た。1H NMR（300 MHz, DMSO d₆）: δ 1.12 (s, 9H), 4.30 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.21 (m, 1H).

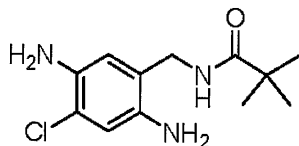
30

【0704】

ステップ3：N-（2,5-ジアミノ-4-クロロベンジル）ピバルアミドの調製

【0705】

【化222】



40

メタノール（20 mL）中のN-（2-アミノ-4-クロロ-5-ニトロベンジル）ピバルアミド（2.0 g、6.9 mmol）の溶液に、ラネーNi（2.0 g）およびヒドラジン水和物（5.0 mL）を加え、反応生成物を室温で3時間攪拌した。反応が完了した後、反応生成物をセライトパッドで濾過し、得られた濾物を濃縮して、1.5 gの所望の生成物を得た。1H NMR（300 MHz, DMSO d₆）: δ 1.11 (s, 9H), 3.97 (br d, 2H), 4.52 (br d, 2H), 5.44 (br s, 2H), 6.50 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 7.88 (m, 1H).

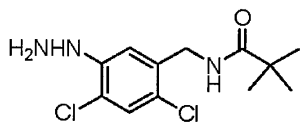
【0706】

ステップ4：N-（2,4-ジクロロ-5-ヒドラジニルベンジル）-2,2-ジメチルプロパンアミドの調製

【0707】

50

【化 2 2 3】



表題化合物を、N-(2,5-ジアミノ-4-クロロベンジル) ピバルアミド (1.5 g、5.8 mmol)、 NaNO_2 (0.481 g、6.9 mmol)、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3.20 g、14.5 mmol)、濃塩酸 (50 mL) を用いて、中間体 61 のステップ 1 に記載される手順に従って調製して、1.0 g の所望の生成物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.11 (s, 9H), 4.44 (m, 2H), 6.53 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 10.23 (s, 1H).

10

【0708】

ステップ 5: tert-ブチル 2-(2,4-ジクロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}フェニル)ヒドラジンカルボキシレートの調製

表題化合物を、N-(2,4-ジクロロ-5-ヒドラジニルベンジル)-2,2-ジメチルプロパンアミド (1.0 g、3.6 mmol)、BOC無水物 (0.958 g、4.39 mmol)、 Na_2CO_3 (0.776 g、7.32 mmol)、アセトニトリル (10 mL) および水 (5 mL) を用いて、中間体 7 のステップ 3 に記載される手順に従って調製して、0.500 g の所望の生成物を得た。

20

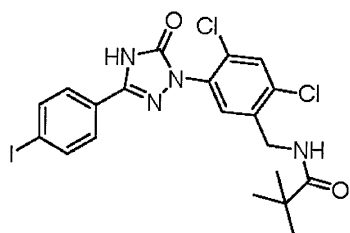
【0709】

中間体 8 4

N-(2,4-ジクロロ-5-(4,5-ジヒドロ-3-(4-ヨードフェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピバルアミド

【0710】

【化 2 2 4】



30

表題化合物を、4-ヨードベンゾイルイソシアネート (中間体 67、0.300 g、0.800 mmol)、tert-ブチル 2-(2,4-ジクロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}フェニル)ヒドラジンカルボキシレート (中間体 83、0.397 g、1.6 mmol)、DCM (20 mL)、トリフルオロ酢酸 (5.0 mL) を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.150 g の所望の生成物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.09 (s, 9H), 4.31 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 7.40-7.58 (m, 2H), 7.61-7.78 (m, 2H), 7.93-8.02 (br d, 2H), 8.17 (m, 1H).

40

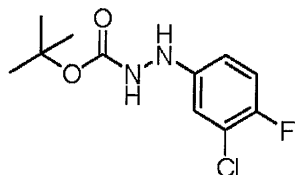
【0711】

中間体 8 5

tert-ブチル 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ヒドラジンカルボキシレート

【0712】

【化 2 2 5】



表題化合物を、1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ヒドラジン(3.0g、0.015mmol)、BOC無水物(3.6g、0.16mmol)、 Na_2CO_3 (2.40g、0.022mmol)、アセトニトリル(30mL)および水(5mL)を用いて、中間体7のステップ3に記載される手順に従って調製して、1.3gの所望の生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.38 (s, 9H), 6.60 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 7.13- 7.20 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).

10

【0713】

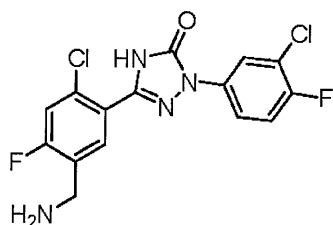
中間体86

5-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン

【0714】

【化 2 2 6】

20



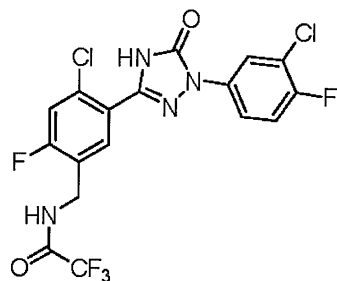
【0715】

ステップ1: N-(4-クロロ-5-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フルオロベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

30

【0716】

【化 2 2 7】



40

表題化合物を、5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2-クロロ-4-フルオロベンゾイルイソシアネート(中間体69、0.300g)、tert-ブチル 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体85、0.300g)、DCM(20mL)およびトリフルオロ酢酸(5.0mL)を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.200gの所望の生成物を得た。

【0717】

ステップ2: 5-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オンの調製

50

表題化合物を、N-(4-クロロ-5-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フルオロベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(0.300g)、KOH(0.100g)、水(2ml)およびTHF(10.0mL)を用いて、中間体66に記載される手順に従って調製して、0.100gの所望の生成物を得た。

【0718】

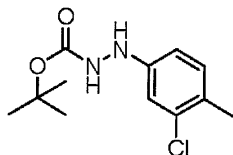
中間体87

tert-ブチル2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)ヒドラジンカルボキシレート

【0719】

【化228】

10



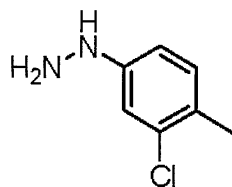
【0720】

ステップ1: 1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)ヒドラジンの調製

【0721】

【化229】

20



表題化合物を、3-クロロ-4-メチルアニリン(6.0g、0.0420mmol)、NaNO₂(8.56g、0.050mmol)、SnCl₂·2H₂O(23.7g、0.105mmol)および濃塩酸(100mL)を用いて、中間体61のステップ1に記載される手順に従って調製して、4.5gの所望の生成物を得た。

30

【0722】

ステップ2: tert-ブチル2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)ヒドラジンカルボキシレートの調製

表題化合物を、1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)ヒドラジン(4.5g、0.028mmol)、BOC無水物(6.8g、0.032mmol)、Na₂CO₃(4.50g、0.041mmol)、アセトニトリル(30mL)および水(5mL)を用いて、中間体7のステップ3に記載される手順に従って調製して、1.300gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.40 (s, 9H), 2.17 (s, 3H), 6.53 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.08 (d, J = 10.82 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).

40

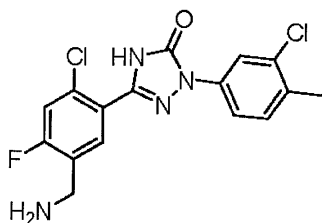
【0723】

中間体88

5-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン

【0724】

【化 2 3 0】



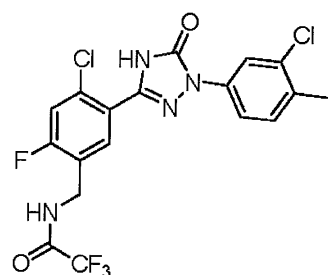
【0 7 2 5】

ステップ 1：N-（4-クロロ-5-（1-（3-クロロ-4-メチルフェニル）-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）-2-フルオロベンジル）-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドの調製

10

【0 7 2 6】

【化 2 3 1】



20

表題化合物を、5-（（2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド）メチル）-2-クロロ-4-フルオロベンゾイルイソシアネート（中間体 69、0.300 g）、tert-ブチル 2-（3-クロロ-4-メチルフェニル）ヒドラジンカルボキシレート（中間体 87、0.300 g）、DCM（20 mL）およびトリフルオロ酢酸（5.0 mL）を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.200 g の所望の生成物を得た。

【0 7 2 7】

ステップ 2：5-（5-（アミノメチル）-2-クロロ-4-フルオロフェニル）-2-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3（4H）-オンの調製

30

表題化合物を、N-（4-クロロ-5-（1-（3-クロロ-4-メチルフェニル）-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）-2-フルオロベンジル）-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド（0.300 g）、KOH（0.100 g）、水（2 mL）および THF（10.0 mL）を用いて、中間体 66 に記載される手順に従って調製して、0.200 g の所望の生成物を得た。

【0 7 2 8】

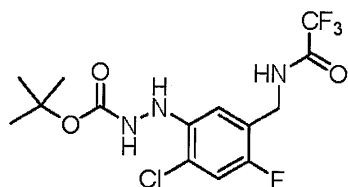
中間体 89

tert-ブチル 2-（2-クロロ-4-フルオロ-5-（（トリフルオロアセチル）アミノ）メチル）フェニル）ヒドラジンカルボキシレート

40

【0 7 2 9】

【化 2 3 2】



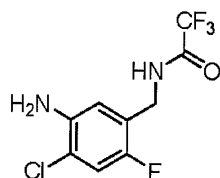
【0 7 3 0】

50

ステップ1：N－（5－アミノ－4－クロロ－2－フルオロベンジル）－2，2，2－トリフルオロアセトアミドの調製

【0731】

【化233】



10

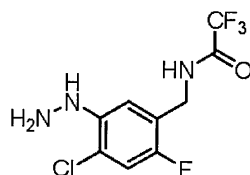
表題化合物を、5－（（2，2，2－トリフルオロアセトアミド）メチル）－2－クロロ－4－フルオロ安息香酸（3.0 g）、濃 H_2SO_4 およびアジ化ナトリウム（0.793 g、0.012 mmol）を用いて、中間体57のステップ1に記載される手順に従って調製して、2.1 gの所望の生成物を得た。

【0732】

ステップ2：N－（4－クロロ－2－フルオロ－5－ヒドラジニルベンジル）－2，2，2－トリフルオロアセトアミドの調製

【0733】

【化234】



20

表題化合物を、N－（5－アミノ－4－クロロ－2－フルオロベンジル）－2，2，2－トリフルオロアセトアミド（2.0 g、0.007 mmol）、 NaNO_2 （0.612 g、0.008 mmol）、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ （4.10 g、0.018 mmol）、および濃塩酸（100 mL）を用いて、中間体61のステップ1に記載される手順に従って調製して、1.0 gの所望の生成物を得た。

30

【0734】

ステップ3：tert-ブチル2－（2－クロロ－4－フルオロ－5－{〔（トリフルオロアセチル）アミノ〕メチル}フェニル）ヒドラジンカルボキシレートの調製

表題化合物を、N－（4－クロロ－2－フルオロ－5－ヒドラジニルベンジル）－2，2，2－トリフルオロアセトアミド（1.00 g、3.5 mmol）、BOC無水物（1.14 g、5.26 mmol）、 Na_2CO_3 （0.743 g、7.01 mmol）、アセトニトリル（20 mL）および水（10 mL）を用いて、中間体7のステップ3に記載される手順に従って調製して、0.600 gの所望の生成物を得た。

【0735】

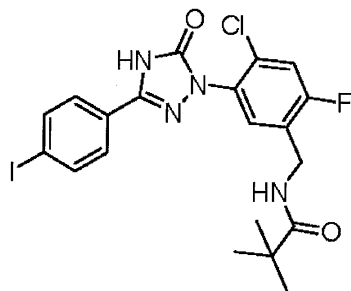
中間体90

40

N－（4－クロロ－2－フルオロ－5－（4，5－ジヒドロ－3－（4－ヨードフェニル）－5－オキソ－1，2，4－トリアゾール－1－イル）ベンジル）ピバルアミド

【0736】

【化 2 3 5】



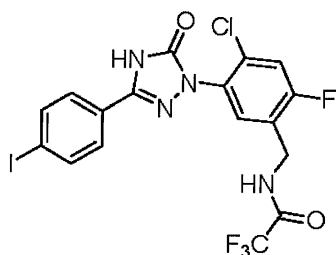
10

【0 7 3 7】

ステップ1：N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(4,5-ジヒドロ-3-(4-ヨードフェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

【0 7 3 8】

【化 2 3 6】



20

表題化合物を、4-ヨードベンゾイルイソシアネート（中間体67、0.700g、1.8mmol）、tert-ブチル2-(2-クロロ-4-フルオロ-5-{[(トリフルオロアセチル)アミノ]メチル}フェニル)ヒドラジンカルボキシレート（中間体89、0.992g、3.63mmol）、DCM（50mL）、トリフルオロ酢酸（5.0mL）を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.600gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 4.47 (s, 2H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 7.86- 7.90 (br d, 3H), 10.05 (br s, 1H).

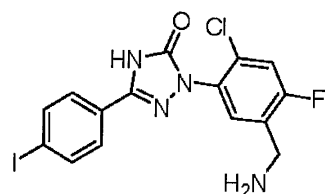
30

【0 7 3 9】

ステップ2：2-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(4-ヨードフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オンの調製

【0 7 4 0】

【化 2 3 7】



40

表題化合物を、N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(4,5-ジヒドロ-3-(4-ヨードフェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド（0.550g、1.01mmol）、KOH（0.285g、5.09mmol）、水（5mL）およびTHF（15.0mL）を用いて、中間体66に記載される手順に従って調製して、0.400gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.59 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60- 7.69 (m, 4H).

【0 7 4 1】

50

ステップ3：N-（4-クロロ-2-フルオロ-5-（4，5-ジヒドロ-3-（4-ヨードフェニル）-5-オキソ-1，2，4-トリアゾール-1-イル）ベンジル）ピバラムイドの調製

表題化合物を、2-（5-（アミノメチル）-2-クロロ-4-フルオロフェニル）-5-（4-ヨードフェニル）-2H-1，2，4-トリアゾール-3（4H）-オン（0.400g、0.900mmol）、塩化ピバロイル（0.2mL、1.35mmol）、DIPPEA（2mL）、およびTHF（10mL）を用いて、中間体83のステップ2に記載される手順に従って調製して、0.300gの所望の生成物を得た。¹H NMR（300 MHz，DMSO d₆）：δ 1.10（s，9H），4.30（d，J = 5.4Hz，2H），7.42- 7.44（m，1H），7.62- 7.66（m，3H），7.88- 7.91（br d，1H），8.14（m，1H）；MS（m/z）：529.42（M⁺H）⁺.

10

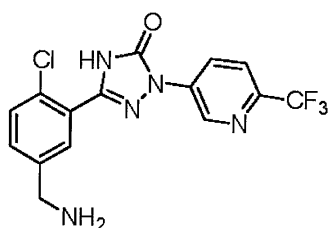
【0742】

中間体91

5-（5-（アミノメチル）-2-クロロフェニル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2H-1，2，4-トリアゾール-3（4H）-オン

【0743】

【化238】



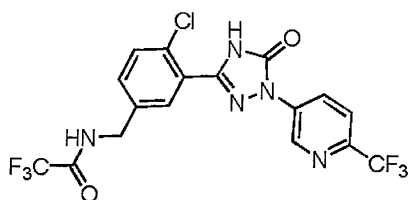
20

【0744】

ステップ1：N-（4-クロロ-3-（1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-4，5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）-2，2，2-トリフルオロアセトアミドの調製

【0745】

【化239】



30

表題化合物を、2-クロロ-5-（（2，2，2-トリフルオロアセトアミド）メチル）ベンゾイルイソシアネート（中間体26のステップ3、0.500g、1.55mmol）、tert-ブチル2-〔6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル〕ヒドラジンカルボキシレート（中間体61、0.431g、1.55mmol）、DCM（50mL）およびトリフルオロ酢酸（5.0mL）を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.500gの所望の生成物を得た。

40

【0746】

ステップ2：5-（5-（アミノメチル）-2-クロロフェニル）-2-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-2H-1，2，4-トリアゾール-3（4H）-オンの調製

表題化合物を、N-（4-クロロ-3-（1-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-4，5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）-2，2，2-トリフルオロアセトアミド（0.400g）、KOH（0.400g）、THF（5.0mL）、および水（5mL）を用いて、中間体66に記

50

載される手順に従って調製して、0.350 gの所望の生成物を得た。

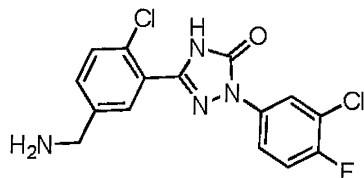
【0747】

中間体92

5-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン

【0748】

【化240】



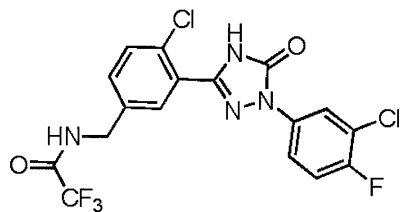
10

【0749】

ステップ1: N-(4-クロロ-3-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

【0750】

【化241】



20

表題化合物を、2-クロロ-5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)ベンゾイルイソシアネート(中間体26のステップ3、0.500 g、1.55 mmol)、tert-ブチル2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体85、0.455 g、1.55 mmol)、DCM(20 mL)およびトリフルオロ酢酸(5.0 mL)を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.200 gの所望の生成物を得た。

30

【0751】

ステップ2: 5-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オンの調製

表題化合物を、N-(4-クロロ-3-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(0.300 g)、KOH(0.300 g)、水(5 mL)およびTHF(10.0 mL)を用いて、中間体66に記載される手順に従って調製して、0.150 gの所望の生成物を得た。

40

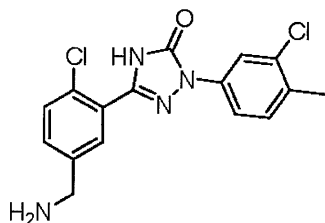
【0752】

中間体93

5-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン

【0753】

【化 2 4 2】



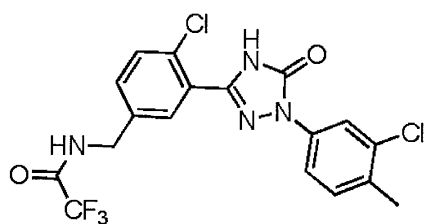
【0 7 5 4】

10

ステップ 1: N-(4-クロロ-3-(1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

【0 7 5 5】

【化 2 4 3】



20

表題化合物を、2-クロロ-5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)ベンゾイルイソシアネート(中間体26のステップ3、0.500g、1.55mmol)、tert-ブチル2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体87、0.450g、1.55mmol)、DCM(20mL)およびトリフルオロ酢酸(5.0mL)を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.180gの所望の生成物を得た。

【0 7 5 6】

ステップ 2: 5-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オンの調製

30

表題化合物を、N-(4-クロロ-3-(1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(0.400g)、KOH(0.400g)、水(5mL)およびTHF(10.0mL)を用いて、中間体66に記載される手順に従って調製して、0.350gの所望の生成物を得た。

【0 7 5 7】

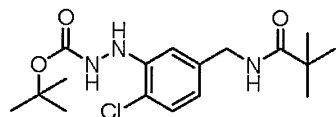
中間体 9 4

tert-ブチル2-(2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}フェニル)ヒドラジンカルボキシレート

40

【0 7 5 8】

【化 2 4 4】



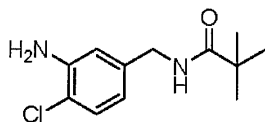
【0 7 5 9】

ステップ 1: N-(3-アミノ-4-クロロベンジル)ピバルアミドの調製

【0 7 6 0】

50

【化 2 4 5】



表題化合物を、5-(アミノメチル)-2-クロロベンゼンアミン(2.0g)、塩化ピバロイル(0.2mL)、TEA(2mL)およびTHF(10mL)を用いて、中間体83のステップ2に記載される手順に従って調製して、2.0gの所望の生成物を得た。

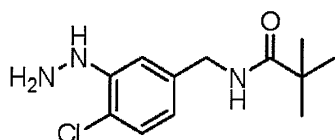
10

【0761】

ステップ2：N-(4-クロロ-3-ヒドラジニルベンジル)-2,2-ジメチルプロパンアミドの調製

【0762】

【化 2 4 6】



20

表題化合物を、N-(3-アミノ-4-クロロベンジル)ピバロアミド(1.80g)、NaNO₂(0.62g、0.009mmol)、SnCl₂·2H₂O(4.2g、0.018mmol)および濃塩酸(30mL)を用いて、中間体61のステップ1に記載される手順に従って調製して、1.5gの所望の生成物を得た。

【0763】

ステップ3：tert-ブチル2-(2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}フェニル)ヒドラジincarボキシレート

表題化合物を、N-(4-クロロ-3-ヒドラジニルベンジル)-2,2-ジメチルプロパンアミド(1.5g、0.005mmol)、BOC無水物(1.4g、0.006mmol)、Na₂CO₃(0.922g、0.008mmol)、アセトニトリル(30mL)および水(5mL)を用いて、中間体7のステップ3に記載される手順に従って調製して、1.0gの所望の生成物を得た。

30

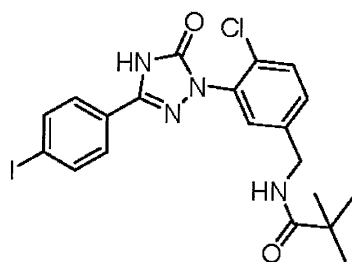
【0764】

中間体95

N-(4-クロロ-3-(4,5-ジヒドロ-3-(4-ヨードフェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピバロアミド

【0765】

【化 2 4 7】



40

DCM(20mL)中のtert-ブチル2-(2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}フェニル)ヒドラジincarボキシレート(中間体94、0.450g、1.55mmol)の溶液に、DCM(10mL)中の4-ヨードベンゾイルイソシアネート(中間体67、0.500g、1.55mmol)の溶液を加え、

50

反応混合物を20時間室温で攪拌し、次にトリフルオロ酢酸（TFA、3 mL）を加え、さらに同じ温度で20時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、DCMで抽出し、濃縮して粗生成物を得て、それをMeOH：DCMで溶出させるカラムクロマトグラフィで精製して、0.180 gの所望の生成物を得た。

【0766】

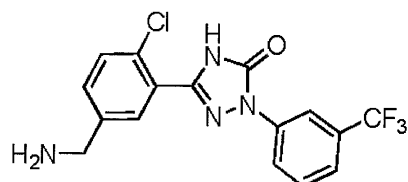
中間体96

5-（5-（アミノメチル）-2-クロロフェニル）-2-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3（4H）-オン

【0767】

【化248】

10



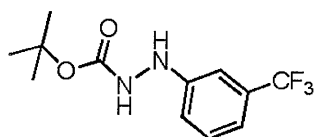
【0768】

ステップ1：tert-ブチル 2-〔3-（トリフルオロメチル）フェニル〕ヒドラジンカルボキシレート の調製

【0769】

【化249】

20



表題化合物を、〔3-（トリフルオロメチル）フェニル〕ヒドラジンハイドロクロライド（1.00 g、0.0056 mol）、BOC無水物（1.4 g、0.0067 mol）、Na₂CO₃（0.800 g、0.008 mol）、アセトニトリル（10 mL）および水（2 mL）を用いて、中間体7のステップ3に記載される手順に従って調製して、0.500 gの所望の生成物を得た。

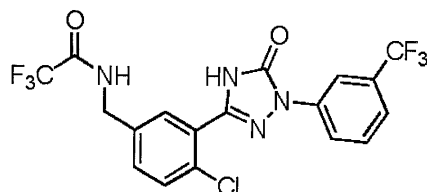
30

【0770】

ステップ2：N-（4-クロロ-3-（1-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

【0771】

【化250】



40

表題化合物を、2-クロロ-5-（（2,2,2-トリフルオロアセトアミド）メチル）ベンゾイルイソシアネート（中間体26のステップ3、0.500 g、1.55 mmol）、tert-ブチル 2-〔3-（トリフルオロメチル）フェニル〕ヒドラジンカルボキシレート（0.428 g、1.55 mmol）、DCM（20 mL）およびトリフルオロ酢酸（5.0 mL）を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.400 gの所望の生成物を得た。

50

【0772】

ステップ3：5-（5-（アミノメチル）-2-クロロフェニル）-2-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3（4H）-オンの調製

表題化合物を、N-（4-クロロ-3-（1-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド（0.400 g）、KOH（0.200 g）、水（2 mL）およびTHF（5.0 mL）を用いて、中間体66に記載される手順に従って調製して、0.200 gの所望の生成物を得た。

【0773】

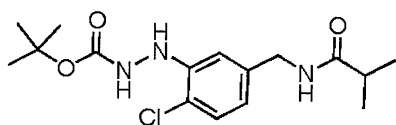
中間体97

10

tert-ブチル 2-（2-クロロ-5-（〔（2-メチルプロパノイル）アミノ〕メチル}フェニル）ヒドラジンカルボキシレート

【0774】

【化251】



表題化合物を、N-（4-クロロ-3-ヒドラジニルベンジル）-2-メチルプロパンアミド（2.5 g、0.010 mol）、BOC無水物（2.5 g、0.011 mol）、Na₂CO₃（1.6 g、0.015 mol）、アセトニトリル（20 mL）および水（5 mL）を用いて、中間体7のステップ3に記載される手順に従って調製して、1.500 gの所望の生成物を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO d₆）: δ 1.03（d, J = 6.6 Hz, 6H），1.41（s, 9H），2.36-2.40（m, 1H），4.09（d, J = 6.3 Hz, 1H），4.15（d, J = 5.4 Hz, 2H），7.18（d, J = 7.8 Hz, 2H），7.32（s, 1H），8.24（m, 2H）; MS（m/z）: 340.8（M-H）⁻.

20

【0775】

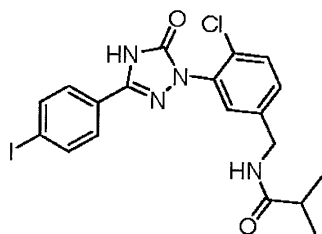
中間体98

N-（4-クロロ-3-（4, 5-ジヒドロ-3-（4-ヨードフェニル）-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）ベンジル）イソブチルアミド

30

【0776】

【化252】



40

表題化合物を、4-ヨードベンゾイルイソシアネート（中間体67、1.500 g）、tert-ブチル 2-（2-クロロ-5-（〔（2-メチルプロパノイル）アミノ〕メチル}フェニル）ヒドラジンカルボキシレート（中間体97、1.0 g）、DCM（20 mL）、およびトリフルオロ酢酸（5.0 mL）を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.500 gの所望の生成物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO d₆）: δ 1.02（d, J = 6.9 Hz, 6H），2.44（m, 1H），4.28（d, J = 8.7 Hz, 2H），7.28（br s, 1H），7.35（d, J = 7.8 Hz, 1H），7.44（s, 1H），7.61（d, J = 8.7 Hz, 1H），7.91（d, J = 8.1 Hz, 2H），8.38（m, 1H），12.61（m, 1H）; MS（m/z）: 495.7（M-H）⁻.

【0777】

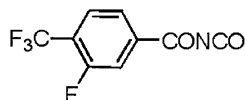
50

中間体 9 9

3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルイソシアネート

【0778】

【化253】



表題化合物を、3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(0.200 g)、塩化オキサリル(0.025 mL)およびEDC(15 mL)を用いて、中間体8

10

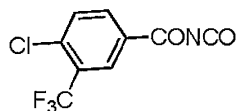
【0779】

中間体 100

4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルイソシアネート

【0780】

【化254】



20

表題化合物を、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(0.200 g)、塩化オキサリル(0.012 mL)およびEDC(15 mL)を用いて、中間体8

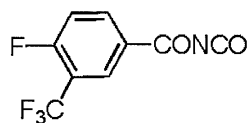
【0781】

中間体 101

4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルイソシアネート

【0782】

【化255】



30

表題化合物を、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(0.200 g)、塩化オキサリル(0.012 mL)およびEDC(15 mL)を用いて、中間体8

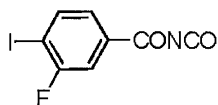
【0783】

中間体 102

3-フルオロ-4-ヨードベンゾイルイソシアネート

【0784】

【化256】



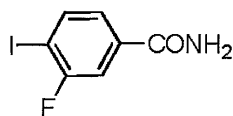
40

【0785】

ステップ1：3-フルオロ-4-ヨードベンズアミドの調製

【0786】

【化 2 5 7】



DMSO (6.0 mL) 中の 3-フルオロ-4-ヨードベンゾニトリル (2.7 g、0.010 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (0.450 g、0.003 mmol) および 30% H_2O_2 (2.4 mL) を 0~10℃ で加え、反応生成物を室温で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、反応生成物を氷冷水でクエンチした。得られた固体生成物を濾過して、2.0 g の所望の表題生成物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): δ 7.48- 7.51 (m, 2H), 7.66 (br s, 1H), 7.69- 7.70 (m, 1H), 8.09 (br s, 1H). 10

【0 7 8 7】

ステップ 2 : 3-フルオロ-4-ヨードベンゾイルイソシアネートの調製

表題化合物を、3-フルオロ-4-ヨードベンズアミド (2.0 g)、塩化オキサリル (0.120 mL) および EDC (25 mL) を用いて、中間体 8 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、1.0 g の所望の生成物を得た。

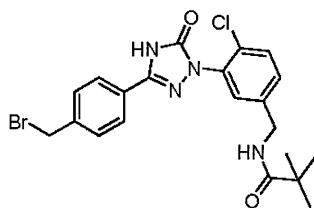
【0 7 8 8】

中間体 1 0 3

N-(3-(3-(4-(ブロモメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-クロロベンジル)ピバルアミド 20

【0 7 8 9】

【化 2 5 8】

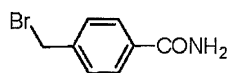


【0 7 9 0】

ステップ 1 : 4-(ブロモメチル)ベンズアミドの調製 30

【0 7 9 1】

【化 2 5 9】



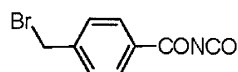
濃 H_2SO_4 中の 4-(ブロモメチル)ベンゾニトリル (1.5 g) の溶液を 100℃ で 3~4 時間攪拌した。反応が完了した後、反応生成物を氷中でクエンチし、濾過して、0.900 の所望の生成物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6): δ 4.71 (s, 2H), 7.26 (br s, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.89 (br s, 1H) 40
; MS (m/z): 214.36 ($M+H$) $^+$.

【0 7 9 2】

ステップ 2 : 4-(ブロモメチル)ベンゾイルイソシアネートの調製

【0 7 9 3】

【化 2 6 0】



表題化合物を、4-(ブロモメチル)ベンズアミド (0.200 g)、塩化オキサリル (0.012 mL) および EDC (15 mL) を用いて、中間体 8 のステップ 2 に記載さ 50

れる手順に従って調製して、0.150 gの所望の生成物を得た。

【0794】

ステップ3: N-(3-(3-(4-(ブロモメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-クロロベンジル)ピバルアミドの調製

表題化合物を、4-(ブロモメチル)ベンゾイルイソシアネート(0.150 g)、tert-ブチル2-(2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}フェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体94、0.150 g)、DCM(20 mL)、およびトリフルオロ酢酸(5.0 mL)を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.100 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d_6): δ 1.12 (s, 9H), 4.28 (br d, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.34 (br d, 2H), 7.43 (br s, 1H), 7.60 (br d, 2H), 7.81 (br d, 2H), 8.17 (br s, 1H), 12.57 (s, 1H).

10

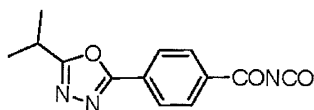
【0795】

中間体104

4-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾイルイソシアネート

【0796】

【化261】



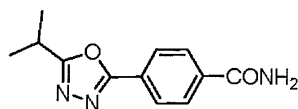
20

【0797】

ステップ1: 4-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンズアミドの調製

【0798】

【化262】



30

表題化合物を、4-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンズニトリル(0.500 g、2.34 mmol)、50% H_2O_2 (5.0 mL)、 K_2CO_3 (0.097 g、0.070 mmol)を用いて、中間体59のステップ1に記載される手順に従って調製して、0.250 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d_6): δ 1.3(s, 3H), 1.35 (s, 3H), 3.33(m, 1H), 7.56 (br s, 1H), 8.06 (s, 4H), 8.16 (br s, 1H); MS (m/z): 232.30 (M+H)⁺.

【0799】

ステップ2: 4-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾイルイソシアネートの調製

40

表題化合物を、4-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンズアミド(0.200 g)、塩化オキサリル(0.012 mL)およびEDC(15 mL)を用いて、中間体8のステップ2に記載される手順に従って調製して、0.150 gの所望の生成物を得た。

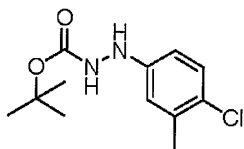
【0800】

中間体105

tert-ブチル2-(4-クロロ-3-メチルフェニル)ヒドラジンカルボキシレート

【0801】

【化 2 6 3】



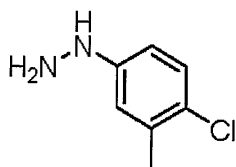
【0 8 0 2】

ステップ 1：1-（4-クロロ-3-メチルフェニル）ヒドラジンの調製

【0 8 0 3】

【化 2 6 4】

10



表題化合物を、N-4-クロロ-3-メチルベンゼンアミン（2.0 g、0.014 mol）、 NaNO_2 （0.16 g、0.0169 mmol）、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ （7.93 g、0.0352 mmol）および濃塩酸（30 mL）を用いて、中間体 61 のステップ 1 に記載される手順に従って調製して、1.5 g の所望の生成物を得た。

20

【0 8 0 4】

ステップ 2：tert-ブチル 2-（4-クロロ-3-メチルフェニル）ヒドラジンカルボキシレート の調製

表題化合物を、1-（4-クロロ-3-メチルフェニル）ヒドラジン（1.22 g、0.011 mmol）、BOC 無水物（2.0 g、0.009 mmol）、 Na_2CO_3 （0.922 g、0.008 mmol）、アセトニトリル（30 mL）および水（5 mL）を用いて、中間体 7 のステップ 3 に記載される手順に従って調製して、1.0 g の所望の生成物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.40 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 6.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

30

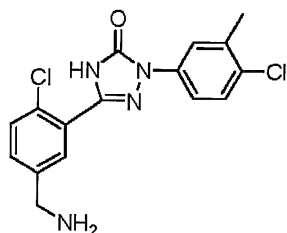
【0 8 0 5】

中間体 1 0 6

5-（5-（アミノメチル）-2-クロロフェニル）-2-（4-クロロ-3-メチルフェニル）-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3（4H）-オン

【0 8 0 6】

【化 2 6 5】



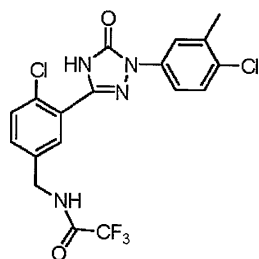
40

【0 8 0 7】

ステップ 1：N-（4-クロロ-3-（1-（4-クロロ-3-メチルフェニル）-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドの調製

【0 8 0 8】

【化 2 6 6】



表題化合物を、2-クロロ-5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)ベンゾイルイソシアネート(中間体26のステップ3、1.0g、0.003mmol)、tert-ブチル2-(4-クロロ-3-メチルフェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体105、1.500g)、DCM(20mL)、およびトリフルオロ酢酸(5.0mL)を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.600gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 2.38 (s, 3H), 4.45 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 10.08 (t, 1H), 12.61 (s, 1H); MS (*m/z*): 445.31 (*M*+H)⁺.

10

【0809】

ステップ2: 3-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンの調製

20

20% KOH水溶液(20mL)中のN-(4-クロロ-3-(1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(0.550g、1.23mmol)の溶液を、室温で2~3時間攪拌した。過剰な溶媒を真空下で除去し、残留反応生成物を濾過して、0.400gの所望の生成物を得た。MS (*m/z*): 349.34 (*M*)⁺.

【0810】

中間体107を、5-シアノ-2-シクロプロピルピリジン-3-カルボン酸、塩化オキサリル、アンモニア・ガス、DMF、THFおよびDCMを用いて、中間体26のステップ2に記載される手順に従って調製した。

【0811】

30

【表1】

番号&化学構造	化学名および特徴付けデータ
中間体107 	5-シアノ-2-シクロプロピルピリジン-3-カルボキサミド ¹ H NMR (300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 107 (m, 4H), 2.49 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.87 (s, 1H); MS (<i>m/z</i>): 188.04 (<i>M</i> +H) ⁺ .

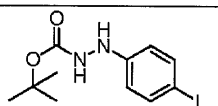
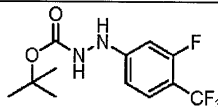
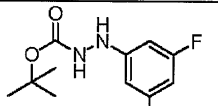
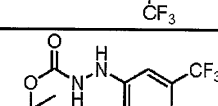
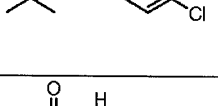
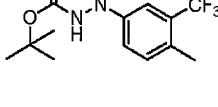
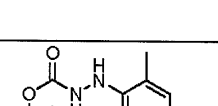
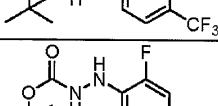
【0812】

中間体108~中間体115を、中間体61のステップ1に記載される手順に従って、対応するアミン、NaNO₂、SnCl₂・H₂O、4N HClを用いて、その後、中間体7のステップ3に記載される手順に従って、BOC無水物、アセトニトリル中Na₂CO₃および水を用いて、調製した。

40

【0813】

【表 2】

番号	構造	化学名および特徴付けデータ
中間体108		tert-ブチル2- (4-ヨードフェニル) ヒドラジンカルボキシレート MS (m/z): 335.15 (M+H) ⁺ .
中間体109		tert-ブチル2-[3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル]ヒドラジンカルボキシレート MS (m/z): 295.21 (M+H) ⁺ .
中間体110		tert-ブチル2-[3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル]ヒドラジンカルボキシレート MS (m/z): 295.24 (M+H) ⁺ .
中間体111		tert-ブチル2-[4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル]ヒドラジンカルボキシレート 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.40 (s, 9H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.99 (br s, 1H).
中間体112		tert-ブチル2-[4-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル]ヒドラジンカルボキシレート. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.40 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.88 (br s, 1H).
中間体113		tert-ブチル2-[2-メチル-4- (トリフルオロメチル) フェニル]ヒドラジンカルボキシレート MS (m/z): 291.12 (M+H) ⁺ .
中間体114		tert-ブチル2-[2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル]ヒドラジンカルボキシレート 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.42 (s, 9H), 6.83 (t, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.03 (s, 1H).
中間体115		tert-ブチル2- (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) ヒドラジンカルボキシレート MS (m/z): 351.14 (M-H) ⁻ .

10

20

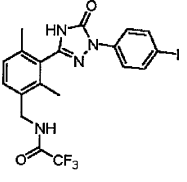
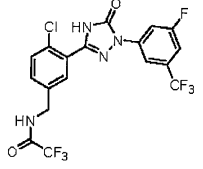
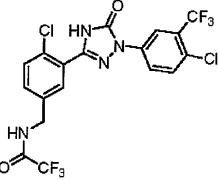
30

【0814】

中間体116～中間体128を、下記の表に記載される対応する出発物質、DCMおよびTFAを用いて、実施例83に記載される手順に従って調製した。

【0815】

【表 3 - 1】

使用した出発物質	中間体の番号および構造	中間体の化学名および特徴付けデータ
中間体65 + 中間体67	中間体116 	N- (3- (4,5-ジヒドロ-1- (4-ヨードフェニル) -5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) -2,4-ジメチルベンジル) -2,2,2-トリフルオロアセトアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 2.19 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.41 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53-7.82 (m, 4H), 9.97 (s, 1H), 12.23 (s, 1H); MS (m/z): 517.301 (M+H) ⁺ .
中間体26のステップ3生成物 + 中間体110	中間体117 	N- (4-クロロ-3- (1- (3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル) -4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) -2,2,2-トリフルオロアセトアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 4.46 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.66-7.69 (m, 2H), 8.08 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 10.09 (m, 1H), 12.84 (m, 1H)
中間体26のステップ3生成物 + 中間体111	中間体118 	N- (4-クロロ-3- (1- (4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) -4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) -2,2,2-トリフルオロアセトアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.09 (t, 1H), 12.80 (s, 1H); MS (m/z): 499.31 (M+H) ⁺ .

10

20

【0816】

【表 3 - 2】

使用した出発物質	中間体の番号および構造	中間体の化学名および特徴付けデータ
中間体94 + 中間体102	中間体119 	N-(4-クロロ-3-(3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピパルアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.12 (s, 9H), 4.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.59-7.67 (m, 2H), 8.02 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.19 (t, 1H), 12.67 (s, 1H); MS (m/z): 529.05 (M+H) ⁺ .
中間体26のステップ3生成物 + 中間体67	中間体120 	N-(4-クロロ-3-(4,5-ジヒドロ-1-(4-ヨードフェニル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 4.44 (br s, 2H), 7.46-7.73 (m, 4H), 7.80 (s, 2H), 10.11 (s, 1H); MS (m/z): 523.09 (M+H) ⁺ .
中間体26のステップ3生成物 + 中間体112	中間体121 	N-(4-クロロ-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)-4-メチルフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 2.45 (s, 3H), 4.46 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.09 (br s, 1H), 12.69 (br s, 1H); MS (m/z): 476.91 (M+H) ⁺ .
中間体53 + 	中間体122 	6-シクロプロピル-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-カルボニトリル. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.18 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 12.82 (br s, 1H); MS (m/z): 372.24 (M+H) ⁺ .

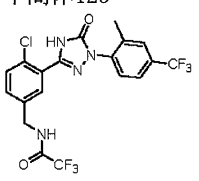
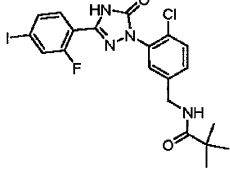
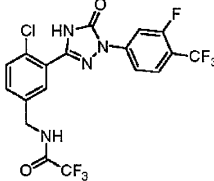
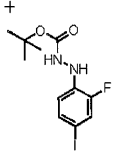
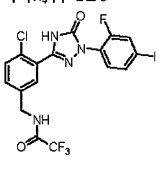
10

20

30

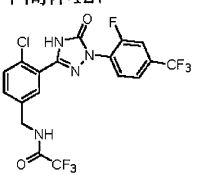
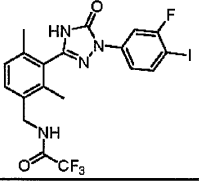
【 0 8 1 7 】

【表 3-3】

使用した出発物質	中間体の番号および構造	中間体の化学名および特徴付けデータ
中間体26のステップ3生成物 + 中間体113	中間体123 	N-(4-クロロ-3-(1-(4-(トリフルオロメチル)-2-メチルフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 2.39 (s, 3H), 4.44 (br d, 2H), 7.33-7.90 (m, 6H), 10.07 (br s, 1H), 12.51 (s, 1H); MS (m/z): 479.10 (M+H) ⁺ .
中間体47 + 中間体94	中間体124 	N-(4-クロロ-3-(3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピバレーアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.11 (s, 9H), 4.28 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.18 (t, 1H), 12.43 (s, 1H); MS (m/z): 529.0110 (M+H) ⁺ .
中間体26のステップ3生成物 + 中間体109	中間体125 	N-(4-クロロ-3-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.92-8.07 (m, 3H), 10.10 (t, 1H), 12.84 (m, 1H).
中間体26のステップ3生成物 + 	中間体126 	N-(4-クロロ-3-(1-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 4.44 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.63 (br s, 2H), 7.74 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 10.08 (br s, 1H), 12.52 (s, 1H); MS (m/z): 540.98 (M+H) ⁺ .

【0818】

【表 3-4】

使用した出発物質	中間体の番号および構造	中間体の化学名および特徴付けデータ
中間体26のステップ3生成物 + 中間体114	中間体127 	N-(4-クロロ-3-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 4.44 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79-7.98 (m, 2H), 10.10 (br s, 1H), 12.64 (m, 1H); MS (m/z): 483.12 (M+H) ⁺ .
中間体65 + 中間体115	中間体128 	N-(3-(1-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,4-ジメチルベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド. MS (m/z): 535.01 (M+H) ⁺ .

【0819】

中間体129～中間体137を、下記の表に記載の対応する出発物質、KOHおよび水を用いて、中間体106のステップ2に記載の手順に従って調製した。

10

20

30

40

50

【0820】

【表4-1】

使用した出発物質	中間体の番号および構造	中間体の化学名および特徴付けデータ
中間体116	中間体129 	5-(3-(アミノメチル)-2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 2.10 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.13 (br s, 2H), 3.66 (s, 2H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H).
中間体117	中間体130 	5-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン
中間体118	中間体131 	5-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-2-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン
中間体120	中間体132 	5-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 3.36 (br s, 2H), 3.80 (br s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.6-7.72 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.87-7.90 (m, 2H).
中間体121	中間体133 	5-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-4-メチルフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン. MS (m/z): 381.01 (M-H) ⁻ .
中間体123	中間体134 	5-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)-2-メチルフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン. MS (m/z): 383.15 (M+H) ⁺ .

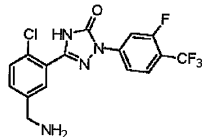
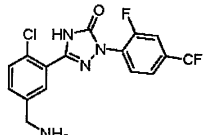
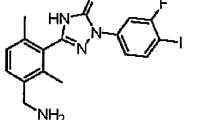
10

20

30

【0821】

【表 4 - 2】

使用した出発物質	中間体の番号および構造	中間体の化学名および特徴付けデータ
中間体125	中間体135 	5- (5- (アミノメチル) -2-クロロフェニル) -2- (3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル) -2H-1, 2, 4-トリアゾール-3 (4H) -オン. MS (m/z): 387.21 (M+H) ⁺ .
中間体127	中間体136 	5- (5- (アミノメチル) -2-クロロフェニル) -2- (2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル) -2H-1, 2, 4-トリアゾール-3 (4H) -オン. MS (m/z): 387.06 (M+H) ⁺ .
中間体128	中間体137 	5- (3- (アミノメチル) -2, 6-ジメチルフェニル) -2- (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) -2H-1, 2, 4-トリアゾール-3 (4H) -オン. MS (m/z): 439.24 (M+H) ⁺ .

10

【0822】

20

中間体138～中間体141を、下記の表に記載の対応する出発物質、TEAおよびTHFを用いて、実施例108に記載の手順に従って調製した。

【0823】

【表 5】

使用した出発物質	中間体の番号および構造	中間体の化学名および特徴付けデータ
中間体129 + 塩化ピバロイル	中間体138 	N- (3- (4,5-ジヒドロ-1- (4-ヨードフェニル) -5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) -2,4-ジメチルベンジル) ピバルアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.19 (s, 9H), 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.22 (d, 2H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.79 (m, 4H), 8.00 (m, 1H), 12.00 (s, 1H).
中間体132 + 塩化ピバロイル	中間体139 	N- (4-クロロ-3- (4,5-ジヒドロ-1- (4-ヨードフェニル) -5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) ピバルアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.13 (s, 9H), 4.29 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.80 (q, J = 6.3 Hz, 4H), 8.19 (m, 1H), 12.59 (s, 1H); MS (m/z): 511.16 (M+H) ⁺ .
中間体129 + 塩化イソプロピル	中間体140 	N- (3- (4,5-ジヒドロ-1- (4-ヨードフェニル) -5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) -2,4-ジメチルベンジル) イソブチルアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.23 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.23 (br s, 2H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.17 (t, 1H).
中間体137 + 塩化イソプロピル	中間体141 	N- (3- (1- (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) -4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) -2,4-ジメチルベンジル) イソブチルアミド. MS (m/z): 509.02 (M+H) ⁺ .

【0824】

中間体142を、中間体129、THF、DMF、3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパン酸、TBTUおよびTEAを用いて、実施例107に記載の手順に従って調製した。

【0825】

【表 6】

使用した出発物質	中間体の番号および構造	中間体の化学名および特徴付けデータ
中間体129	中間体142 	N- (3- (4,5-ジヒドロ-1- (4-ヨードフェニル) -5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) -2,4-ジメチルベンジル) -3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパンアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.08 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.92 (m, 1H), 6.93 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 3H), 7.92 (t, 1H), 12.25 (s, 1H); MS (m/z): 521.18 (M+H) ⁺ .

【0826】

中間体143を、中間体142、DASTおよびTHFを用いて、実施例134のステップ2に記載の手順に従って調製した。

【0827】

10

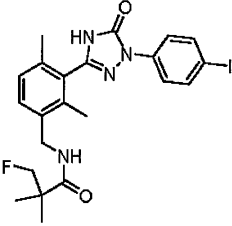
20

30

40

50

【表 7】

使用した出発物質	中間体の番号および構造	中間体の化学名および特徴付けデータ
中間体142	中間体143 	N- (3- (4,5-ジヒドロ-1- (4-ヨードフェニル) -5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) -2,4-ジメチルベンジル) -3-フルオロ-2,2-ジメチルプロパンアミド 1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.08 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 4.25 (d, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.79 (s, 3H), 8.08 (s, 1H), 12.24 (s, 1H); MS (m/z): 521.03 (M+H) ⁺ .

10

【0828】

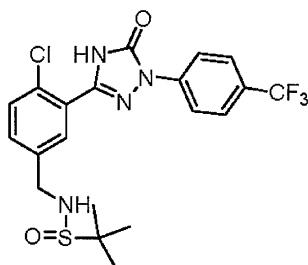
中間体144

N- (4-クロロ-3- (5-オキソ-1- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) -2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド

【0829】

【化267】

20



表題化合物を、3- (5- (アミノメチル) -2-クロロフェニル) -1- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -1H-1,2,4-トリアゾール-5 (4H) -オン (中間体63、0.450 g、1.22 mmol)、2-メチルプロパン-2-スルフィノ酸クロライド (0.205 g、1.46 mmol)、TEA (2.0 mL)、DCM (10 mL) を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製して、0.250 gの所望の生成物を得た。1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.23 (s, 9H), 4.24 (m, 2H), 7.63-7.87 (m, 4H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 2H); MS (m/z): 472.095 (M+H)⁺.

30

【0830】

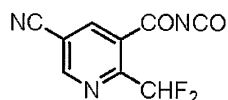
中間体145

5-シアノ-2- (ジフルオロメチル) ニコチノイルイソシアネート

40

【0831】

【化268】

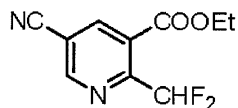


【0832】

ステップ1: エチル5-シアノ-2- (ジフルオロメチル) ニコチネートの調製

【0833】

【化 2 6 9】



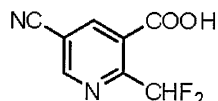
表題化合物を、エチル 5-シアノ-2-ホルミルニコチネート (6.0 g、0.029 mmol)、DAST (11.8 mL、0.088 mmol)、DCM (200 mL) を用いて、実施例 134 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、3.5 g の所望の生成物を得た。MS (m/z): 227.06 (M+H)⁺.

【0834】

ステップ 2: 5-シアノ-2-(ジフルオロメチル)ニコチン酸の調製

【0835】

【化 2 7 0】



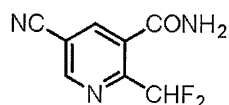
THF:水 (20 mL:5 mL) 中のエチル 5-シアノ-2-(ジフルオロメチル)ニコチネート (1.2 g、5.3 mmol) の溶液に、LiOH·H₂O (0.267 g、6.3 mmol) を 0℃ で加え、反応生成物を 40~60 分間攪拌した。反応生成物を希塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、0.700 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.37-7.72 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 14.25 (br s, 1H); MS (m/z): 199.34 (M+H)⁺.

【0836】

ステップ 3: 5-シアノ-2-(ジフルオロメチル)ニコチンアミドの調製

【0837】

【化 2 7 1】



無水 DMF (20 mL) 中の 5-シアノ-2-(ジフルオロメチル)ニコチン酸 (0.600 g、3.0 mmol) の溶液に、TBTU (10.0 g、3.33 mmol) を 0℃ で加え、次に DIPEA (0.7 mL、3.93 mmol) をゆっくりと加えた。反応生成物を 0℃ で 1 時間攪拌し、塩化アンモニウム (3.33 g、60.7 mmol) を加えた。反応生成物を室温で 30~48 時間攪拌した。反応が完了した後、反応生成物を DCM でクエンチし、固体を濾過して、0.500 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 8.16 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.22 (s, 1H).

【0838】

ステップ 4: 5-シアノ-2-(ジフルオロメチル)ニコチノイルイソシアネートの調製

表題化合物を、5-シアノ-2-(ジフルオロメチル)ニコチンアミド (1.0 g)、塩化オキサリル (3.2 g、25.3 mmol) および DCM (20 mL) を用いて、中間体 8 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、1.0 g の所望の生成物を得た。

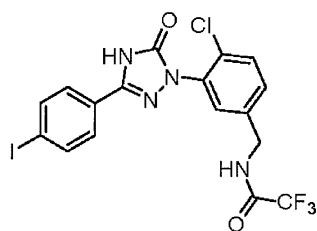
【0839】

中間体 146

N-(4-クロロ-3-(3-(4-ヨードフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

【0840】

【化272】



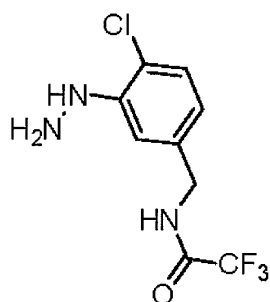
【0841】

10

ステップ1：N-(4-クロロ-3-ヒドラジニルベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

【0842】

【化273】



20

6N HCl (50.0 mL) 中のN-(3-アミノ-4-クロロベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (0.500 g、0.017 mmol) の冷溶液に、NaNO₂ (1.29 g、0.018 mmol) 水溶液を0℃で加え、反応生成物を0～5℃で30分間撹拌した。反応生成物を0～5℃の6N HCl 中のSnCl₂・H₂O (22.18 g、0.98 mmol) の溶液に加え、さらに、同じ温度で5～6時間撹拌し続けた。反応生成物を冷却し、塩基性化し、DCMで抽出した。有機層を分取し、乾燥および濃縮して、0.700 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 4.22 (br s, 2H), 4.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.42-6.67 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 2H), 9.98 (br s, 1H).

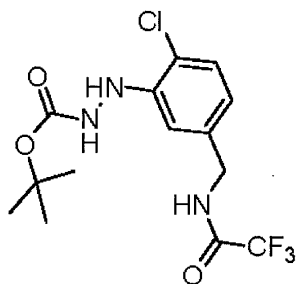
30

【0843】

ステップ2：tert-ブチル 2-(2-クロロ-5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)フェニル)ヒドラジincarボキシレート

【0844】

【化274】



40

表題化合物を、N-(4-クロロ-3-ヒドラジニルベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (0.350 g、1.3 mmol)、BOC無水物 (0.316 g、1.4 mmol)、Na₂CO₃ (1.19 g、1.9 mmol)、アセトニトリル (20 mL) および水 (10 mL) を用いて、中間体7のステップ3に記載される手順に従っ

50

て調製して、0.500 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.41 (s, 9H), 4.28 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.61-6.65 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.97 (s, 1H).

【0845】

ステップ3: N-(4-クロロ-3-(4,5-ジヒドロ-3-(4-ヨードフェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)イソブチルアミドの調製

表題化合物を、4-ヨードベンゾイルイソシアネート(中間体67、1.500 g)、tert-ブチル 2-(2-クロロ-5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート(1.0 g)、DCM(20 mL)、およびトリフルオロ酢酸(5.0 mL)を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.500 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 4.44 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 10.09 (br s, 1H), 12.63 (s, 1H).

【実施例】

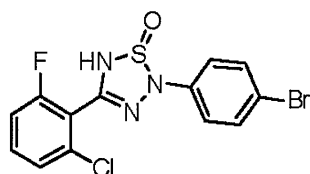
【0846】

実施例 1

2-(4-ブロモフェニル)-4-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2,5-ジヒドロ-1,2,3,5-チアトリアゾール-1-オキシド

【0847】

【化275】



表題化合物を、N'-(4-ブロモフェニル)-2-クロロ-6-フルオロベンゼンカルボヒドラゾニアミド(中間体1のステップ3、0.100 g、0.292 mmol)、CHCl₃(10 mL)、ピリジン(2.0 mL)および塩化チオニル(1.0 mL)を用いて、中間体1のステップ4に記載される手順に従って調製した。得られた生成物を、0.5% MeOH:DCMで溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、0.050 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.45 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 7.51-7.68 (m, 4H), 12.05 (br s, 1H); MS (m/z): 388.02 (M)-.

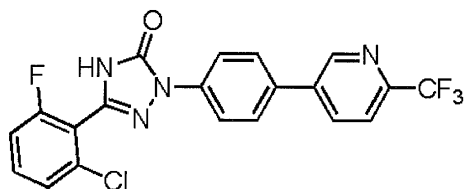
【0848】

実施例 2

5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-{4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0849】

【化276】



DMSO(3.0 mL)中の2-(4-ブロモフェニル)-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(

中間体 1、0.100 g、0.271 mmol) の溶液に、[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] ボロン酸 (0.078 g、0.40 mmol)、 K_2CO_3 (0.112 g、0.81 mmol) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.062 g、0.054 mmol) を加えた。反応生成物を 110℃で 24~48 時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物を、4~5% EA:DCM で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、0.030 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.38-7.48 (m, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.88-7.99 (m, 4H), 8.01-8.17 (m, 2H), 8.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 12.60 (br s, 1H). MS (m/z): 435.25 ($M+H$)⁺.

10

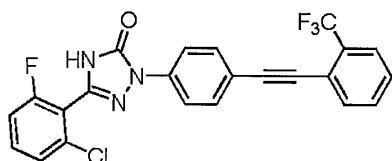
【0850】

実施例 3

5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル}フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0851】

【化277】



20

DMSO中の5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-エチニルフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (中間体 2、0.100 g、0.319 mmol) の溶液に、1-ヨード-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (0.13 g、0.479 mmol)、TBAF (0.301 g、0.958 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロライド (0.050 g、0.071 mmol) を加えた。反応生成物を 110℃で 5~6 時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、DCMで抽出し、濃縮した。得られた生成物を、2.0% EA:DCMで溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、0.040 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.50 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.57-7.73 (m, 6H), 7.82 (br s, 2H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 12.72 (br s, 1H). MS (m/z): 458.26 ($M+H$)⁺.

30

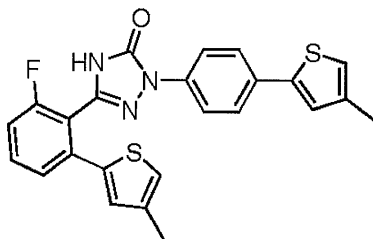
【0852】

実施例 4

5-[2-フルオロ-6-(4-メチルチオフェン-2-イル)フェニル]-2-[4-(4-メチルチオフェン-2-イル)フェニル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0853】

【化278】



40

表題化合物を、2-(4-ブロモフェニル)-5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (中間体 1、0.

50

100 g、0.271 mmol)、(4-メチルチオフェン-2-イル) ボロン酸 (0.059 g、0.407 mmol)、 K_2CO_3 (0.112 g、0.81 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.062 g、0.054 mmol) および DMSO (3.0 mL) を用いて、実施例 2 に記載される手順に従って調製して、0.020 g の所望の生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.29 (s, 6H), 6.86 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 9.27 (br s, 1H). MS (m/z): 384.88 (M-H) $^-$.

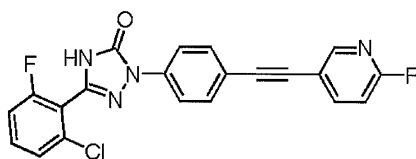
【0854】

実施例 5

5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-{4-[(6-フルオロピリジン-3-イル) エチニル] フェニル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0855】

【化279】



表題化合物を、5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-エチニルフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (中間体 2、0.100 g、0.319 mmol)、2-フルオロ-5-ヨードピリジン (0.106 g、0.479 mmol)、TBAF (0.201 g、0.638 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (0.020 g、0.028 mmol) および DMSO (3.0 mL) を用いて、実施例 3 に記載される手順に従って調製した。得られた生成物を、2.0% MeOH:DCM で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、0.030 g の所望の生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.20 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.73 (br s, 1H). MS (m/z): 407.33 (M-H) $^-$.

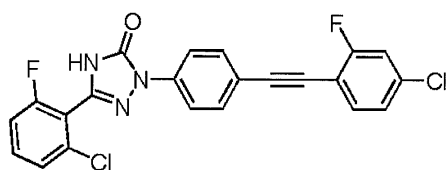
【0856】

実施例 6

5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-{4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル) エチニル] フェニル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0857】

【化280】



表題化合物を、5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-エチニルフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (中間体 2、0.100 g、0.319 mmol)、4-クロロ-2-フルオロ-1-ヨードベンゼン (0.123 g、0.479 mmol)、TBAF (0.201 g、0.638 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (0.020 g、0.028 mmol) および DMSO (3.0 mL) を用いて、実施例 3 に記載される手順に

従って調製した。得られた粗生成物を、1.0% MeOH : DCMで溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、0.045 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57-7.70 (m, 6H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 12.74 (br s, 1H). MS (m/z): 442.38 (M⁺).

【0858】

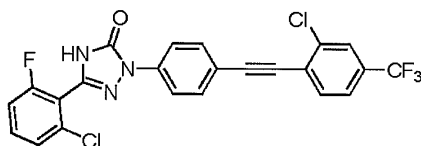
実施例 7

5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-{[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル}フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0859】

10

【化281】



表題化合物を、5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-エチニルフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (中間体2、0.100 g、0.319 mmol)、2-クロロ-1-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (0.147 g、0.479 mmol)、TBAF (0.201 g、0.638 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロライド (0.020 g、0.028 mmol) および DMSO (3.0 mL) を用いて、実施例3に記載される手順に従って調製した。得られた生成物を、1.0% MeOH : DCMで溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、0.040 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67-7.87 (m, 3H), 7.84 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 12.75 (br s, 1H). MS (m/z): 492.22 (M⁺).

20

【0860】

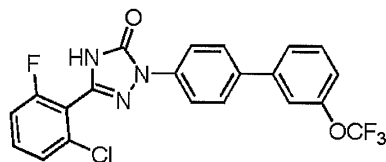
実施例 8

5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-[3'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

30

【0861】

【化282】



表題化合物を、5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (中間体2のステップ4、0.100 g、0.242 mmol)、[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸 (0.075 g、0.363 mmol)、K₂CO₃ (0.100 g、0.726 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.055 g、0.048 mmol) および DMSO (3.0 mL) を用いて、実施例2に記載される手順に従って調製して、0.025 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 10.01 (br s, 1H).

40

【0862】

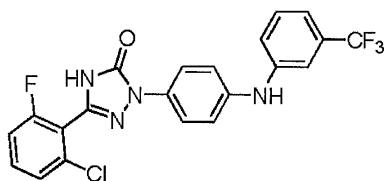
実施例 9

50

5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0863】

【化283】



10

トルエン (5.0 mL) 中の 5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-ヨードフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (中間体 2 のステップ 4, 0.100 g, 0.242 mmol) の溶液に、3-(トリフルオロメチル)アニリン (0.076 g, 0.292 mmol)、NaOtBu (0.035 g, 0.360 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0) (0.022 g, 0.024 mmol) および 9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン (0.021 g, 0.036 mmol) を加えた。反応混合物を 12 時間還流させた。反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物を、10% EA:DCM で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、0.030 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.24 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41-7.59 (m, 3H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 12.51 (s, 1H). MS (m/z): 449.31 (M+H)⁺.

20

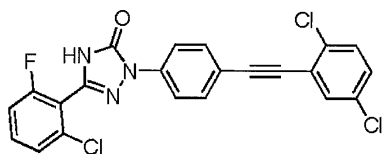
【0864】

実施例 10

5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-{4-[(2,5-ジクロロフェニル)エチニル]フェニル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0865】

【化284】



表題化合物を、5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-エチニルフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (中間体 2, 0.100 g, 0.319 mmol)、1,4-ジクロロ-2-ヨードベンゼン (0.130 g, 0.470 mmol)、TBFAF (0.201 g, 0.638 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド (0.020 g, 0.028 mmol) および DMSO (3.0 mL) を用いて、実施例 3 に記載される手順に従って調製した。得られた生成物を、1.0% MeOH:DCM で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、0.040 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.50-7.72 (m, 7H), 7.82 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 12.75 (br s, 1H). MS (m/z): 458.31 (M+).

40

【0866】

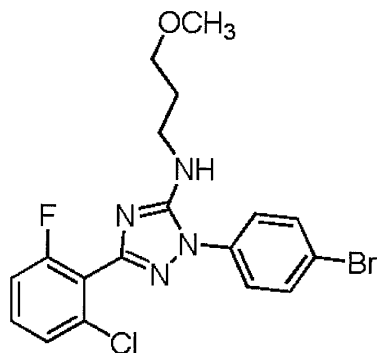
実施例 11

50

1-(4-ブロモフェニル)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン

【0867】

【化285】



10

DMF (3.0 mL) 中の 1-(4-ブロモフェニル)-5-クロロ-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール (中間体 3、0.100 g、0.257 mmol) の溶液に、3-メトキシプロパン-1-アミン (0.035 g、0.386 mmol) および DIPEA (1.0 mL) を加えた。反応生成物を 80℃ で 5~6 時間撹拌した。反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、0.040 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.92 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.56-3.64 (m, 2H), 5.69 (m, 1H), 7.06-7.15 (m, 1H), 7.22-7.49 (m, 2H), 7.54 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H). MS (m/z): 441.19 (M+H)⁺.

20

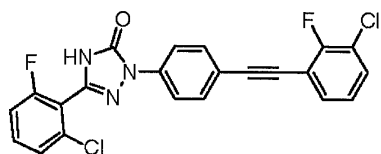
【0868】

実施例 12

1-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)エチニル)フェニル)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-(4H)-オン

【0869】

【化286】



30

表題化合物を、5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-エチニルフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (中間体 2、0.100 g、0.319 mmol)、1-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードベンゼン (0.123 g、0.470 mmol)、TBAF (0.201 g、0.638 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロライド (0.020 g、0.028 mmol) および DMSO (3.0 mL) を用いて、実施例 3 に記載される手順に従って調製した。得られた生成物を、1.0% MeOH:DCM で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、0.040 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57-7.72 (m, 6H), 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 12.74 (br s, 1H). MS (m/z): 442.35 (M+).

40

【0870】

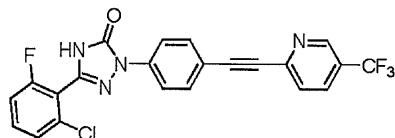
実施例 13

5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチニル}フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0871】

50

【化 2 8 7】



表題化合物を、5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-エチニルフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(中間体2、0.100g、0.319mmol)、2-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(0.108g、0.479mmol)、TBAF(0.201g、0.638mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.020g、0.028mmol)およびDMSO(3.0mL)を用いて、実施例3に記載される手順に従って調製した。得られた生成物を、1.0%MeOH:DCMで溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、0.030gの所望の生成物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO d₆): δ 7.51 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 12.75 (br s, 1H). MS (m/z): 459.37 (M⁺).

10

【0 8 7 2】

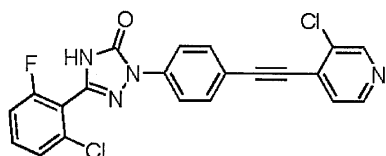
実施例 1 4

5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-{4-[(3-クロロピリジン-4-イル)エチニル]フェニル}-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

20

【0 8 7 3】

【化 2 8 8】



表題化合物を、5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-エチニルフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(中間体2、0.100g、0.319mmol)、3-クロロ-4-ヨードピリジン(中間体4、0.114g、0.429mmol)、TBAF(0.201g、0.638mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.020g、0.028mmol)およびDMSO(3.0mL)を用いて、実施例3に記載される手順に従って調製した。得られた生成物を1.0%MeOH:DCMで溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、0.035gの所望の生成物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO d₆): δ 7.49 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 7.60-7.77 (m, 3H), 8.08 (d, J = 8.4Hz, 2H), 8.57 (d, J = 5.1Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.76 (br s, 1H). MS (m/z): 425.43 (M⁺).

30

40

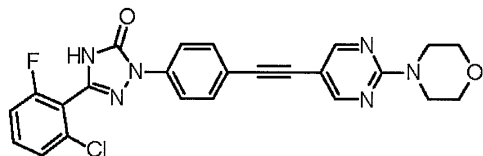
【0 8 7 4】

実施例 1 5

3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1-(4-((2-モルホリノピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン

【0 8 7 5】

【化 2 8 9】



表題化合物を、5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-エチニルフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(中間体2、0.100g、0.319mmol)、4-(5-ヨードピリミジン-2-イル)モルホリン(中間体5、0.139g、0.470mmol)、TBAF(0.201g、0.638mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.020g、0.028mmol)およびDMSO(3.0mL)を用いて、実施例3に記載される手順に従って調製した。得られた生成物を、2.0%MeOH:DCMで溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、0.035gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.67 (br s, 4H), 3.76 (br s, 4H), 7.47-7.71 (m, 5H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.58 (s, 2H), 12.69 (s, 1H).

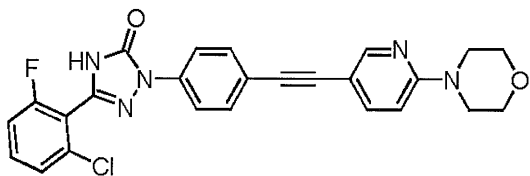
【0 8 7 6】

実施例 1 6

5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-{[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]エチニル}フェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【0 8 7 7】

【化 2 9 0】



表題化合物を、5-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-(4-エチニルフェニル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(中間体2、0.100g、0.319mmol)、4-(5-ヨードピリジン-2-イル)モルホリン(中間体6、0.139g、0.470mmol)、TBAF(0.201g、0.638mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.020g、0.028mmol)およびDMSO(3.0mL)を用いて、実施例3に記載される手順に従って調製した。得られた生成物を、2.0%MeOH:DCMで溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、0.020gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.58-3.61 (m, 4H), 3.82-3.85 (br s, 4H), 6.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.36-7.47 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.63-7.67 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 10.14 (br s, 1H); MS (*m/z*): 473.64 (M-H)⁺.

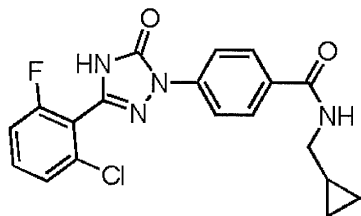
【0 8 7 8】

実施例 1 7

4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(シクロプロピルメチル)ベンズアミド

【0 8 7 9】

【化 2 9 1】



THF中の4-[[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]安息香酸(中間体9、0.100g、0.290mmol)の溶液に、ジ-イソプロピルエチルアミン(1.0mL)およびTBTU(0.193g、0.590mmol)を加えた。反応生成物を室温で1時間攪拌した。1-シクロプロピルメタンアミン(0.048g、0.440mmol)を反応生成物に加え、室温で15時間さらに攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をNaHCO₃溶液および水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、0.025gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 0.23 (br s, 1H), 0.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 0.83-0.85 (m, 1H), 1.06-1.024 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 3.14 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 4H), 8.59 (m, 1H), 12.70 (br s, 1H); MS (m/z): 387.35 (M+H)⁺.

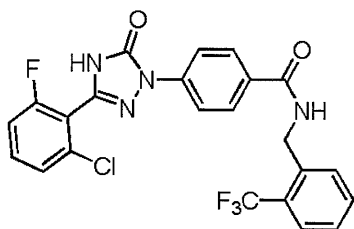
【0880】

実施例 18

4-[[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズアミド

【0881】

【化 2 9 2】



メチル4-[[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンズエート(中間体9のステップ2、0.100g、0.280mmol)、1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メタンアミン(0.075g、0.430mmol)、1,2,4-トリアゾール(1,2,4-traizole)(0.004g、0.05mmol)およびDBU(0.009g、0.005mmol)の混合物を、密封管中80~90℃で15時間加熱した。反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を希HClおよび水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、0.030gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 4.66-4.68 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.45-7.75 (m, 7H), 8.05 (s, 4H), 9.16 (br s, 1H), 12.73 (br s, 1H); MS (m/z): 489.42 (M-H)⁻.

【0882】

実施例 19

5-[[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(シクロプロピルメチル)-2-メトキシベンズアミド

【0883】

10

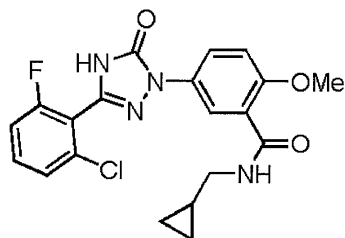
20

30

40

50

【化 2 9 3】



表題化合物を、5-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-メトキシ安息香酸 (中間体 11、0.100 g、0.270 mmol)、THF (5 mL)、ジ-イソプロピルエチルアミン (1.0 mL)、TBTU (0.177 g、0.540 mmol) および 1-シクロプロピルメタンアミン (0.045 g、0.410 mmol) を用いて、実施例 17 に記載される手順に従って調製して、0.035 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 0.23-0.24 (m, 2H), 0.41-0.44 (m, 2H), 1.03 (m, 1H), 3.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 12.57 (s, 1H); MS (m/z): 415.23 (M-H)⁻.

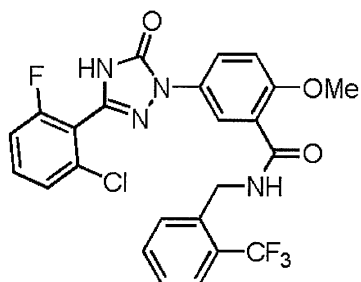
【0884】

実施例 20

5-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-メトキシ-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズアミド

【0885】

【化 2 9 4】



表題化合物を、5-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-メトキシ安息香酸 (中間体 11、0.100 g、0.270 mmol)、THF (5 mL)、ジ-イソプロピルエチルアミン (1.0 mL)、TBTU (0.177 g、0.540 mmol) および 1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メタンアミン (0.072 g、0.410 mmol) を用いて、実施例 17 に記載される手順に従って調製して、0.035 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.95 (s, 3H), 4.62-4.71 (br s, 2H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.65-7.75 (m, 3H), 8.02 (dd, J = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 12.58 (s, 1H); MS (m/z): 519.30 (M-H)⁻.

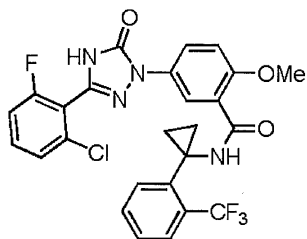
【0886】

実施例 21

5-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-メトキシ-N-{1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル}ベンズアミド

【0887】

【化 2 9 5】



表題化合物を、5-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-メトキシ安息香酸(中間体11、0.100g、0.270mmol)、THF(5mL)、ジ-イソプロピルエチルアミン(1.0mL)、TBTU(0.177g、0.540mmol)および1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロパンアミン(中間体12、0.066g、0.329mmol)を用いて、実施例17に記載される手順に従って調製して、0.025gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.26-1.28 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 7.24 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.11-7.48 (m, 6H), 7.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 12.56 (br s, 1H); MS (*m/z*): 545.31 (M-H)⁻.

10

【0888】

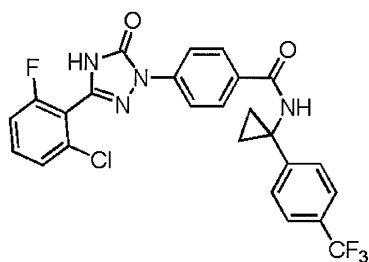
20

実施例 2 2

4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル}ベンズアミド

【0889】

【化 2 9 6】



30

表題化合物を、4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]安息香酸(中間体9、0.100g、0.290mmol)、THF(5mL)、ジ-イソプロピルエチルアミン(2.0mL)、TBTU(0.193g、0.590mmol)および1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロパンアミン(中間体13、0.073g、0.350mmol)を用いて、実施例17に記載される手順に従って調製して、0.030gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.35 (s, 4H), 7.36 (d, *J* = 7.8Hz, 2H), 7.46-7.70 (m, 5H), 8.01 (s, 4H), 9.30 (s, 1H), 12-13 (br s, 1H); MS (*m/z*): 515.23 (M-H)⁻.

40

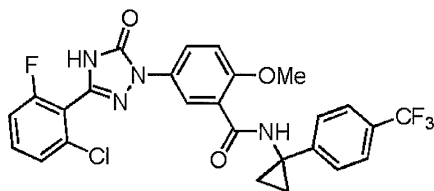
【0890】

実施例 2 3

5-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-メトキシ-N-{1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル}ベンズアミド

【0891】

【化 2 9 7】



表題化合物を、5-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-メトキシ安息香酸 (中間体11、0.100g、0.270mmol)、THF (10mL)、ジ-イソプロピルエチルアミン (10.0mL)、TBTU (0.177g、0.540mmol) および1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロパンアミン (中間体13、0.066g、0.320mmol) を用いて、実施例17に記載される手順に従って調製して、0.025gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.23 (s, 4H), 3.94 (s, 3H), 7.26 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4Hz, 3H), 7.30-7.48 (m, 4H), 7.99 (d, *J* = 9.3Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H); MS (*m/z*): 547.15 (*M*⁺).

10

【0892】

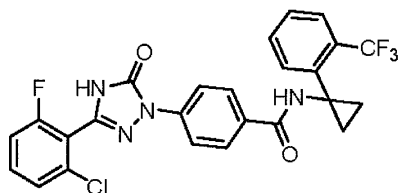
実施例24

4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)ベンズアミド

20

【0893】

【化 2 9 8】



30

表題化合物を、4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]安息香酸 (中間体9、0.100g、0.290mmol)、THF (10mL)、ジ-イソプロピルエチルアミン (10.0mL)、TBTU (0.177g、0.540mmol) および1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロパンアミン (中間体12、0.035g、0.350mmol) を用いて、実施例17に記載される手順に従って調製して、0.020gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.23 (s, 2H), 1.31 (s, 2H), 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.65-7.68 (m, 4H), 7.82 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 7.88-8.02 (m, 3H), 8.77 (s, 1H), 12.60 (br s, 1H); MS (*m/z*): 517.03 (*M*⁺).

40

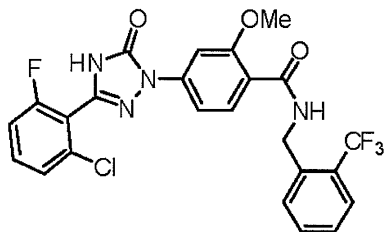
【0894】

実施例25

4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-2-メトキシ-N-[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]ベンズアミド

【0895】

【化 2 9 9】



表題化合物を、4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシ安息香酸 (中間体15、0.100g、0.270mmol)、THF (5mL)、ジ-イソプロピルエチルアミン (1.0mL)、TBTU (0.177g、0.540mmol) および 1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メタンアミン (0.072g、0.410mmol) を用いて、実施例17に記載される手順に従って調製して、0.025gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.96 (s, 3H), 4.70 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.57 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.80 (t, 1H), 12.77 (br s, 1H); MS (m/z): 519.43 (M-H)⁻.

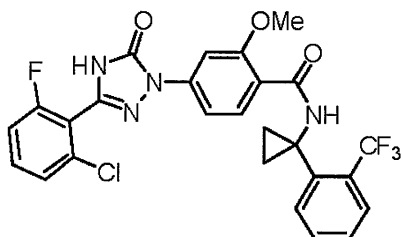
【0896】

実施例 26

4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシ-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)ベンズアミド

【0897】

【化 3 0 0】



表題化合物を、4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシ安息香酸 (中間体15、0.100g、0.270mmol)、THF (5mL)、ジ-イソプロピルエチルアミン (2.0mL)、TBTU (0.177g、0.540mmol) および 1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロパンアミン (中間体12、0.082g、0.410mmol) を用いて、実施例17に記載される手順に従って調製して、0.020gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.27-1.31 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 7.47 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54-7.69 (m, 6H), 7.87 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H); MS (m/z): 547.15 (M⁺).

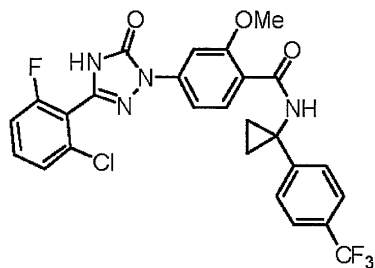
【0898】

実施例 27

4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシ-N-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)ベンズアミド

【0899】

【化 3 0 1】



表題化合物を、4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシ安息香酸(中間体15、0.100g、0.270mmol)、THF(5mL)、ジ-イソプロピルエチルアミン(2.0mL)、TBTU(0.177g、0.540mmol)および1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロパンアミン(中間体13、0.066g、0.320mmol)を用いて、実施例17に記載される手順に従って調製して、0.020gの所望の生成物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO d₆): δ 1.37 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 7.73 (t, J = 12.3 Hz, 3H), 8.85 (s, 1H), 12.50 (br s, 1H); MS (m/z): 546.99 (M⁺).

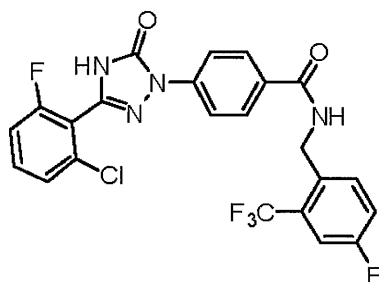
【0900】

実施例28

4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ベンズアミド

【0901】

【化 3 0 2】



表題化合物を、4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]安息香酸(中間体9、0.100g、0.30mmol)、THF(5mL)、ジ-イソプロピルエチルアミン(2.0mL)、TBTU(0.177g、0.540mmol)および4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンジルアミン(0.089g、0.600mmol)を用いて、実施例17に記載される手順に従って調製して、0.025gの所望の生成物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO d₆): δ 4.63 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.48-7.50 (m, 6H), 8.05 (s, 4H), 9.16 (t, 1H), 12.67 (br, 1H); MS (m/z): 509.05 (M+H)⁺.

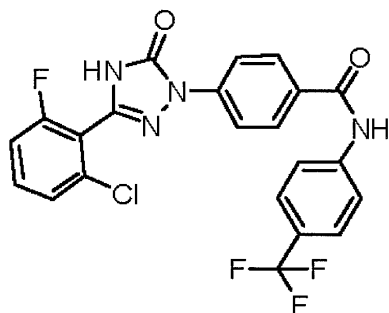
【0902】

実施例29

4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

【0903】

【化 3 0 3】



10

脱水トルエン（5 mL）中の 4-（3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）ベンズアミド（中間体 17、0. 100 g、0. 301 mmol）の溶液に、1-ブロモ-4-（トリフルオロメチル）ベンゼン（0. 101 g、0. 451 mmol）、ナトリウム *tert*-ブトキシド（0. 058 g、0. 602 mmol）、トリス（ジフィニリデンアセトン）ニパラジウム（0）（0. 005 g、0. 0006 mmol）、4, 5ビス（ジフェニルホスフィノ）および 9, 9-ジメチルキサンテン（0. 005 g、0. 0009 mmol）を窒素雰囲気下で加えた。反応生成物を 3~4 時間還流させた。反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮して粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィで精製して、0. 015 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.40 (br s, 1H), 7.84 (t, *J* = 9 Hz, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.72-7.75 (m, 3H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.11 (br s, 3H) 10.61 (br s, 1H), 12.70 (br s, 1H). MS (*m/z*): 475.18 (M-H)⁺.

20

【0904】

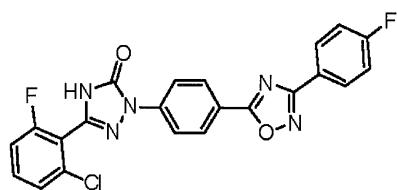
実施例 30

3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-1-（4-（3-（4-フルオロフェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル）フェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5（4H）-オン

【0905】

【化 3 0 4】

30



窒素雰囲気下、無水 DMF（3 mL）中の 4-フルオロ-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド（中間体 18、0. 073 g、0. 47 mmol）の溶液に、4-（3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）ベンズニトリル（中間体 17 のステップ 4、0. 100 g、0. 31 mmol）および ZnCl₂（0. 0087 g、0. 06 mmol）を加えた。反応生成物を 100 °C で 8~10 時間加熱した。反応生成物を水でクエンチし、DCM で抽出し、カラム精製して、0. 025 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7.02 (br s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.09-8.17 (m, 2H), 8.26-8.30 (m, 2H), 12.81 (br s, 1H). MS (*m/z*): 452.05 [M+H]⁺.

40

【0906】

実施例 31

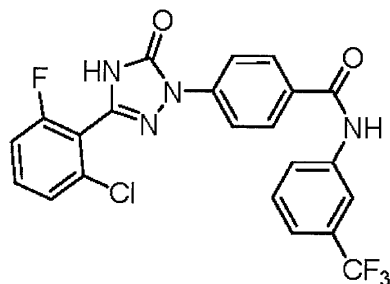
4-（3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）-N-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）

50

ル) ベンズアミド

【0907】

【化305】



10

脱水トルエン中のメチル 4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] ベンゾエート (中間体9のステップ2、0.100g、0.28mmol) の溶液に、3-トリフルオロメチルアニリン (3-trifluoromethyl aniline) (0.070g、0.43mmol) を加え、次にトリメチルアルミニウム (トルエン中2M溶液) (0.5mL) を加えた。反応混合物を1時間還流させた。反応生成物を水でクエンチし、希HClで酸性化し、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得て、それをカラム精製して、0.040gの所望の生成物を得た。¹HNMR (DMSO-d₆): δ 7.45-7.54 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.72 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 8.05-8.12 (m, 5H), 8.25 (s, 1H), 10.58 (br s, 1H), 12.77 (br s, 1H); MS (m/z): 477.08 [M+H]⁺.

20

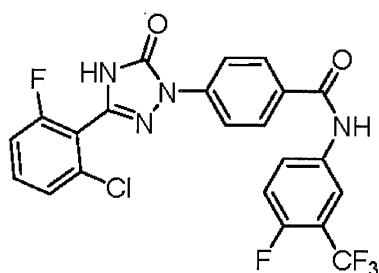
【0908】

実施例32

4- (3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -N- (4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) ベンズアミド

【0909】

【化306】



30

表題化合物を、メチル 4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] ベンゾエート (中間体9のステップ2、0.100g、0.28mmol)、4-フルオロ-3-トリフルオロメチルアニリン (4-fluoro-3-trifluoromethyl aniline) (0.077g、0.43mmol) およびトリメチルアルミニウム (トルエン中2M溶液) (0.5mL) を用いて、実施例31に記載される手順に従って調製して、0.043gの所望の生成物を得た。¹HNMR (DMSO-d₆): δ 7.46-7.59 (m, 3H), 7.69 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.11 (br s, 5H), 8.26 (m, 1H), 10.59 (br s, 1H), 12.72 (br s, 1H); MS (m/z): 495.07 [M+H]⁺.

40

【0910】

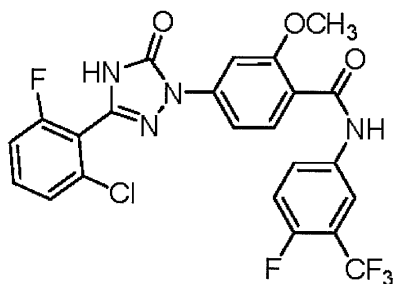
実施例33

4- (3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -N- (4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) -2-メトキシベンズアミド

【0911】

50

【化 3 0 7】



表題化合物を、メチル 4-〔3-〔2-クロロ-6-フルオロフェニル〕-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル〕-2-メトキシベンゾエート（中間体 15 のステップ 2、0.100 g、0.26 mmol）、4-フルオロ-3-トリフルオロメチルアニリン（4-fluoro-3-trifluoromethyl aniline）（0.070 g、1.5 mmol）、トリメチルアルミニウム（トルエン中 2 M 溶液）（0.5 mL）を用いて、実施例 31 に記載される手順に従って調製して、0.030 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.94 (s, 3H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.77-7.82 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 10.38 (br s, 1H), 12.80 (br s, 1H); MS (m/z): 525.17 [M+H]⁺.

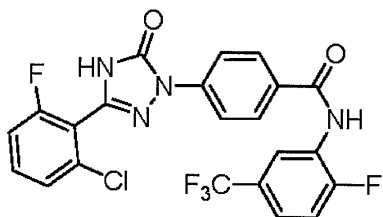
【0 9 1 2】

実施例 34

4-〔3-〔2-クロロ-6-フルオロフェニル〕-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル〕-N-〔2-フルオロ-5-〔トリフルオロメチル〕フェニル〕ベンズアミド

【0 9 1 3】

【化 3 0 8】



表題化合物を、メチル 4-〔3-〔2-クロロ-6-フルオロフェニル〕-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル〕ベンゾエート（中間体 9 のステップ 2、0.100 g、0.28 mmol）、2-フルオロ-5-トリフルオロメチルアニリン（0.077 g、0.43 mmol）およびトリメチルアルミニウム（トルエン中 2 M 溶液）（0.5 mL）を用いて、実施例 31 に記載される手順に従って調製して、0.050 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.48-7.61 (m, 3H), 7.68-7.73 (m, 2H), 8.08-8.12 (m, 5H), 10.41 (br s, 1H), 12.78 (br s, 1H); MS (m/z): 493.09 [M-H]⁻.

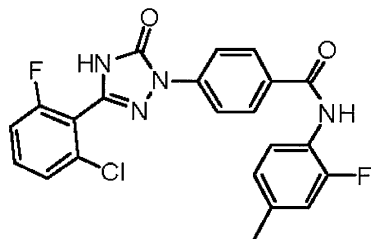
【0 9 1 4】

実施例 35

4-〔3-〔2-クロロ-6-フルオロフェニル〕-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル〕-N-〔2-フルオロ-4-メチルフェニル〕ベンズアミド

【0 9 1 5】

【化 3 0 9】



表題化合物を、メチル 4-〔3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル〕ベンゾエート（中間体 9 のステップ 2、0.100 g、0.28 mmol）、2-フルオロ-4-メチルアニリン（0.054 g、0.43 mmol）およびトリメチルアルミニウム（トルエン中 2 M 溶液）（0.5 mL）を用いて、実施例 31 に記載される手順に従って調製して、0.055 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 2.30 (s, 3H), 7.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.51-7.58 (d, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 8.07 (br s, 4H), 10.04 (br s, 1H), 12.73 (br s, 1H); MS (*m/z*): 439.13 [*M*-H]⁻.

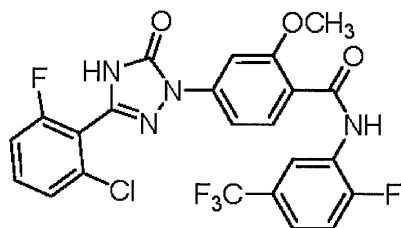
【0916】

実施例 36

4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシベンズアミド

【0917】

【化 3 1 0】



表題化合物を、メチル 4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンゾエート（中間体 15 のステップ 2、0.100 g、0.26 mmol）、2-フルオロ-5-トリフルオロメチルアニリン（0.070 g、0.39 mmol）およびトリメチルアルミニウム（トルエン中 2 M 溶液）（0.5 mL）を用いて、実施例 31 に記載される手順に従って調製して、0.049 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 4.05 (s, 3H), 7.50 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.70 (m, 3H), 7.72-7.77 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 10.38 (br s, 1H), 12.82 (br s, 1H); MS (*m/z*): 525.15 [*M*+H]⁺.

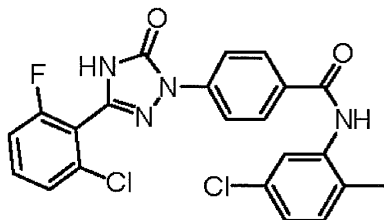
【0918】

実施例 37

N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ベンズアミド

【0919】

【化 3 1 1】



表題化合物を、メチル 4-〔3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル〕ベンゾエート（中間体 9 のステップ 2、0. 100 g、0. 28 mmol）、5-クロロ-2-メチルアニリン（0. 062 g、0. 43 mmol）およびトリメチルアルミニウム（トルエン中 2 M 溶液）（0. 5 mL）を用いて、実施例 31 に記載される手順に従って調製して、0. 059 g の所望の生成物を得た。¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 2.23 (s, 3H), 7.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.10 (br s, 4H), 9.98 (br s, 1H), 12.76 (br s, 1H); MS (*m/z*): 457.18 [*M*]⁺.

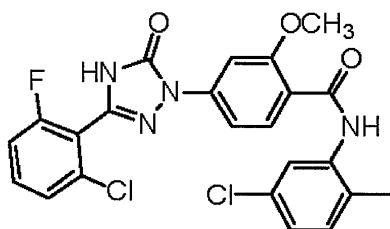
【0920】

実施例 38

N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンズアミド

【0921】

【化 3 1 2】



表題化合物を、メチル 4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンゾエート（中間体 15 のステップ 2、0. 100 g、0. 26 mmol）、5-クロロ-2-メチルアニリン（0. 057 g、0. 39 mmol）およびトリメチルアルミニウム（トルエン中 2 M 溶液）（0. 5 mL）を用いて、実施例 31 に記載される手順に従って調製して、0. 057 g の所望の生成物を得た。¹HNMR (DMSO-*d*₆): δ 2.32 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.13 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.61-7.75 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 9.94 (br s, 1H), 12.83 (br s, 1H); MS (*m/z*): 487.11 [*M*]⁺.

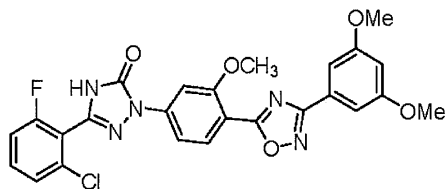
【0922】

実施例 39

4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-N-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メトキシベンズアミド

【0923】

【化 3 1 5】



表題化合物を、メチル 4-（3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）-2-メトキシベンゾエート（中間体 15 のステップ 2、0.100 g、0.26 mmol）、N'-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシベンズイミドアミド（中間体 20、0.077 g、0.529 mmol）、水素化ナトリウム（0.006 g、0.39 mmol）および無水 THF（5.0 mL）を室温で用いて、実施例 40 に記載される手順に従って調製して、0.015 g の所望の生成物を得た。¹HNMR (DMSO-d₆): δ 3.84 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.47 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 12.61 (br s, 1H); MS (m/z): 523.89 [M]⁺.

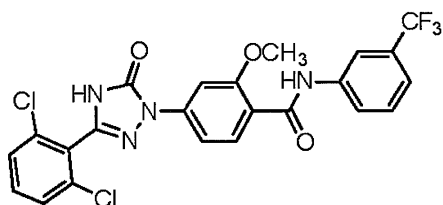
【0928】

実施例 4 2

4-（3-（2, 6-ジクロロフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）-2-メトキシ-N-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）ベンズアミド

【0929】

【化 3 1 6】



表題化合物を、メチル 4-（3-（2, 6-ジクロロフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）-2-メトキシベンゾエート（中間体 21、0.100 g、0.25 mmol）、3-（トリフルオロメチル）アニリン（0.062 g、0.38 mmol）、トリメチルアルミニウム（トルエン中 2 M 溶液）（0.5 mL）および脱水トルエン（5.0 mL）を用いて、実施例 31 に記載される手順に従って調製して、0.035 g の所望の生成物を得た。¹HNMR (DMSO-d₆): δ 3.95 (s, 3H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 5H), 7.82 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.75 (br s, 1H); MS (m/z): 524.96 [M+H]⁺.

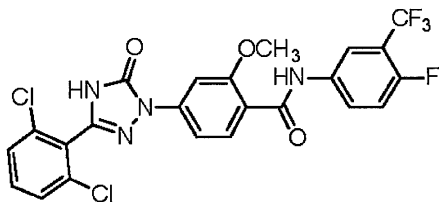
【0930】

実施例 4 3

4-（3-（2, 6-ジクロロフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）-N-（4-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-2-メトキシベンズアミド

【0931】

【化 3 1 7】



表題化合物を、メチル 4-（3-（2, 6-ジクロロフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）-2-メトキシベンゾエート（中間体 21、0.100 g、0.25 mmol）、4-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）アニリン（0.069 g、0.38 mmol）、トリメチルアルミニウム（トルエン中 2 M 溶液）（0.5 mL）および脱水トルエン（5.0 mL）を用いて、実施例 31 に記載される手順に従って調製して、0.050 g の所望の生成物を得た。1HNMR (DMSO-d₆): δ 4.09 (s, 3H), 7.52 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.88-7.68 (m, 6H), 8.25 (s, 1H), 8.25 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.74 (s, 1H); MS (m/z): 540.91[M]⁺.

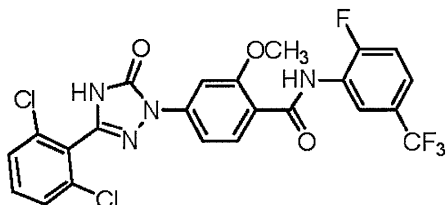
【0932】

実施例 4 4

4-（3-（2, 6-ジクロロフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）-N-（2-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）-2-メトキシベンズアミド

【0933】

【化 3 1 8】



表題化合物を、メチル 4-（3-（2, 6-ジクロロフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）-2-メトキシベンゾエート（中間体 21、0.100 g、0.25 mmol）、2-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）アニリン（0.069 g、0.38 mmol）、トリメチルアルミニウム（トルエン中 2 M 溶液）（0.5 mL）および脱水トルエン（5.0 mL）を用いて、実施例 31 に記載される手順に従って調製して、0.035 g の所望の生成物を得た。1HNMR (DMSO-d₆): δ 4.06 (s, 3H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77-7.68 (m, 5H), 7.84 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H), 12.79 (br s, 1H); MS (m/z): 540.92 [M+H]⁺.

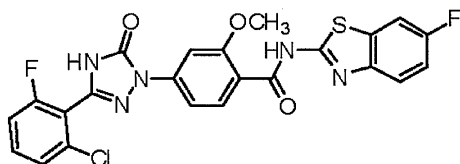
【0934】

実施例 4 5

4-（3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）-N-（6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-2-メトキシベンズアミド

【0935】

【化 3 1 9】



表題化合物を、メチル 4-（3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）-2-メトキシベンゾエート（中間体 15 のステップ 2、0.100 g、0.26 mmol）、6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン（0.067 g、0.397 mmol）、トリメチルアルミニウム（トルエン中 2 M 溶液）（0.5 mL）および脱水トルエン（5.0 mL）を用いて、実施例 31 に記載される手順に従って調製して、0.050 g の所望の生成物を得た。¹HNMR (DMSO-d₆): δ 3.99 (s, 3H), 7.32 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68-7.80 (m, 4H), 7.94 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 11.98 (s, 1H), 12.83 (br s, 1H); MS (m/z): 512.97 [M-H]⁻.

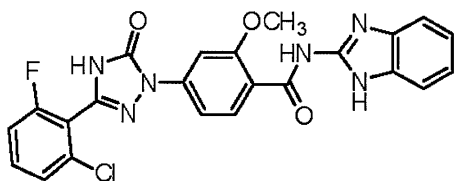
【0936】

実施例 46

N-（1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）-4-（3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）-2-メトキシベンズアミド

【0937】

【化 3 2 0】



表題化合物を、メチル 4-（3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）-2-メトキシベンゾエート（中間体 15 のステップ 2、0.100 g、0.26 mmol）、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン（0.046 g、0.34 mmol）、トリメチルアルミニウム（トルエン中 2 M 溶液）（0.5 mL）および脱水トルエン（5.0 mL）を用いて、実施例 31 に記載される手順に従って調製して、0.040 g の所望の生成物を得た。¹HNMR (DMSO-d₆): δ 4.01 (s, 3H), 7.11 (m, 2H), 7.48-7.76 (m, 6H), 7.81 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 11.16 (br s, 1H), 12.28 (br s, 1H), 12.76 (br s, 1H); MS (m/z): 478.90 [M]⁺.

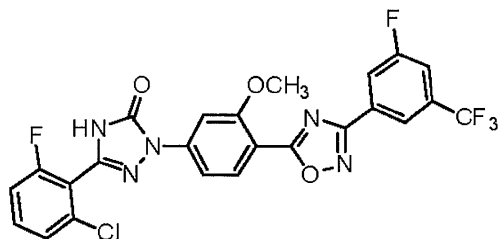
【0938】

実施例 47

3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-1-（4-（3-（3-フルオロ-5-（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）-3-メトキシフェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5（4H）-オン

【0939】

【化 3 2 1】



表題化合物を、メチル 4-（3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）-2-メトキシベンゾエート（中間体 15 のステップ 2、0.100 g、0.26 mmol）、3-フルオロ-N'-ヒドロキシー-5-（トリフルオロメチル）ベンズイミドアミド（中間体 22、0.088 g、0.39 mmol）、水素化ナトリウム（0.017 g、0.42 mmol）および無水 THF（5.0 mL）を室温で用いて、実施例 40 に記載される手順に従って調製して、0.010 g の所望の生成物を得た。¹HNMR (DMSO-d₆): δ 4.01 (s, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.92 (br s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 12.95 (br s, 1H); MS (m/z): 550.07 [M]⁺.

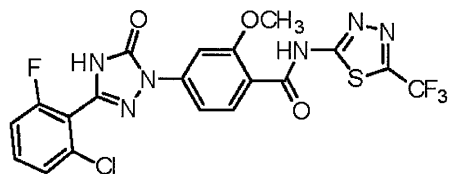
【0940】

実施例 48

4-（3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）-2-メトキシ-N-（5-（トリフルオロメチル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）ベンズアミド

【0941】

【化 3 2 2】



表題化合物を、メチル 4-（3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）-2-メトキシベンゾエート（中間体 15 のステップ 2、0.100 g、0.26 mmol）、5-（トリフルオロメチル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン（0.059 g、0.34 mmol）、トリメチルアルミニウム（トルエン中 2 M 溶液）（0.5 mL）および脱水トルエン（5.0 mL）を用いて、実施例 31 に記載される手順に従って調製して、0.025 g の所望の生成物を得た。¹HNMR (DMSO-d₆): δ 3.95 (s, 3H), 7.51 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.87-7.76 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 12.86 (br s, 2H); MS (m/z): 514.90 [M]⁺.

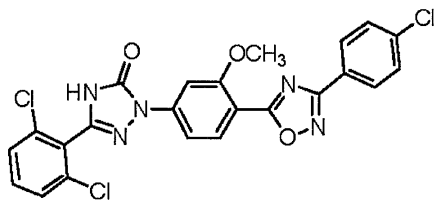
【0942】

実施例 49

1-（4-（3-（4-クロロフェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル）-3-メトキシフェニル）-3-（2, 6-ジクロロフェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5（4H）-オン

【0943】

【化 3 2 3】



表題化合物を、メチル 4-((3-((2,6-ジクロロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンゾエート (中間体 21、0.100 g、0.25 mmol)、4-クロロ-N'-ヒドロキシベンゾイミドアミド (中間体 19、0.064 g、0.38 mmol)、水素化ナトリウム (0.020 g、0.50 mmol) および無水 THF (5.0 mL) を室温で用いて、実施例 40 に記載される手順に従って調製して、0.015 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 4.00 (s, 3H), 7.66-7.72 (m, 5H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 12.82 (br s, 1H); MS (m/z): 515.84 [M+H]⁺.

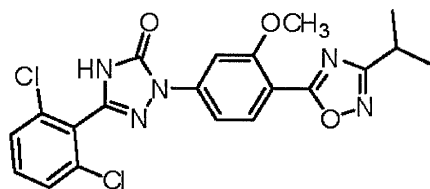
【0944】

実施例 50

3-((2,6-ジクロロフェニル)-1-((4-((3-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-メトキシフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン

【0945】

【化 3 2 4】



表題化合物を、メチル 4-((3-((2,6-ジクロロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンゾエート (中間体 21、0.100 g、0.25 mmol)、N'-ヒドロキシイソブチルイミドアミド (0.077 g、0.529 mmol)、水素化ナトリウム (0.020 g、0.50 mmol) および無水 THF (5.0 mL) を室温で用いて、実施例 40 に記載される手順に従って調製して、0.019 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 3.12 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 7.65-7.78 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 12.83 (br s, 1H); MS (m/z): 447.96 [M+H]⁺.

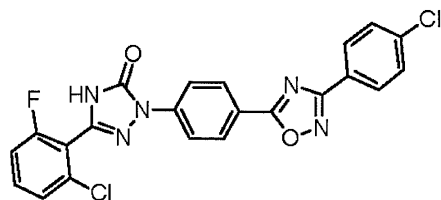
【0946】

実施例 51

3-((2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1-((4-((3-((4-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン

【0947】

【化 3 2 5】



10

20

30

40

50

表題化合物を、メチル 4-〔3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル〕ベンゾエート (中間体 9 のステップ 2、0.100 g、0.28 mmol)、4-クロロ-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド (中間体 19、0.073 g、0.43 mmol)、水素化ナトリウム (0.018 g、0.43 mmol) および無水 THF (5.0 mL) を用いて、実施例 40 に記載される手順に従って調製して、0.025 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.51 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67-7.73 (m, 3H), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.24- 8.29 (m, 4H), 12.85 (br s, 1H); MS (m/z): 467.87 [M+H]⁺.

【0948】

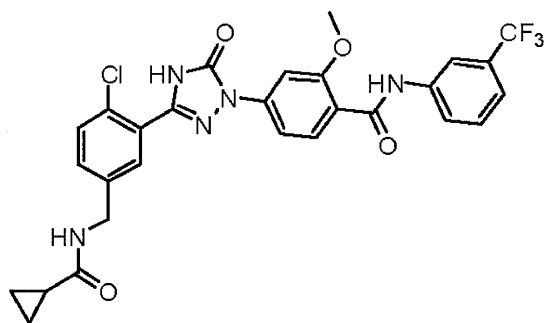
10

実施例 5 2

4-(3-(2-クロロ-5-(シクロプロパンカルボキサミドメチル)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)-2-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

【0949】

【化 3 2 6】



20

表題化合物を、4-(3-(5-(アミノメチル)-2-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)-2-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (中間体 26、0.060 g、0.11 mmol)、シクロプロピルカルボニルクロライド (0.019 g、0.17 mmol)、DIPEA (1 mL) および THF (5 mL) を用いて、中間体 30 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、0.020 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.06 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.44- 7.84 (m, 8H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 10.43 (m, 1H), 12.05 (m, 1H); MS (m/z): 584.35 (M+H⁺).

30

【0950】

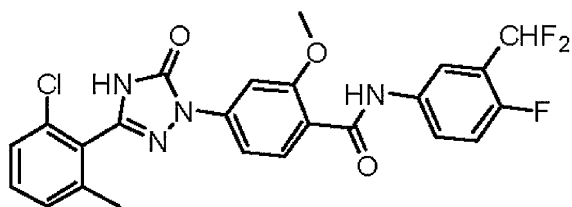
実施例 5 3

4-(3-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-N-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-2-メトキシベンズアミド

40

【0951】

【化 3 2 7】



表題化合物を、メチル 4-(3-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-オキソ-

50

4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンゾエート (中間体 27、0.100 g、0.268 mmol)、3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロアニリン (中間体 28、0.065 g、0.403 mmol)、トリメチルアルミニウム (トルエン中 2 M 溶液) (0.5 mL) および脱水トルエン (5.0 mL) を用いて、実施例 31 に記載される手順に従って調製して、0.025 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 2.32 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.05-7.41 (m, 3H), 7.50 (s, 2H), 7.68-7.88 (m, 4H), 8.11 (m, 1H), 10.27 (s, 1H), 12.53 (s, 1H); MS (*m/z*): 503.10 (M+H⁺).

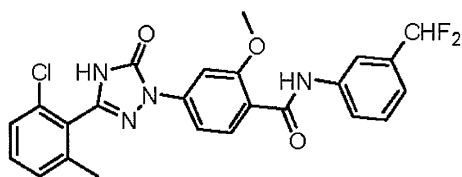
【0952】

実施例 54

4-(3-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-N-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシベンズアミド

【0953】

【化328】



表題化合物を、メチル 4-(3-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンゾエート (中間体 27、0.100 g、0.268 mmol)、3-(ジフルオロメチル)アニリン (中間体 29、0.058 g、0.40 mmol)、トリメチルアルミニウム (トルエン中 2 M 溶液) (0.5 mL) および脱水トルエン (5.0 mL) を用いて、実施例 31 に記載される手順に従って調製して、0.035 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 2.33 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.04 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H); MS (*m/z*): 485.06 (M+H⁺).

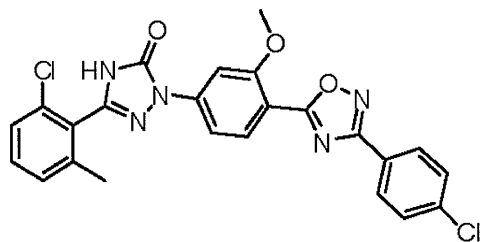
【0954】

実施例 55

3-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-1-(4-(3-(4-クロロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-3-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5(4H)-オン

【0955】

【化329】



表題化合物を、メチル 4-(3-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンゾエート (中間体 27、0.100 g、0.26 mmol)、4-クロロ-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド (中間体 19、0.069 g、0.40 mmol)、水素化ナトリウム (0.022 g、0.53 mmol) および無水 THF (5.0 mL) を用いて、実

10

20

30

40

50

施例 40 に記載される手順に従って調製して、0.020 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 2.33 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 12.63 (s, 1H); MS (m/z): 495.98 (M+H⁺).

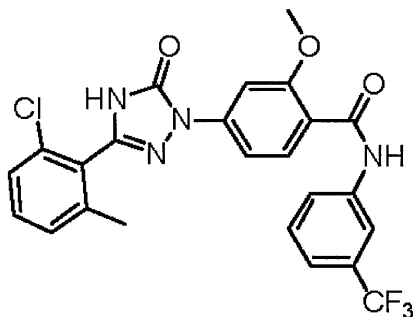
【0956】

実施例 56

4-(3-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

【0957】

【化330】



表題化合物を、メチル 4-(3-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンズエート (中間体 27、0.100 g、0.268 mmol)、3-(トリフルオロメチル)アニリン (0.040 g、0.403 mmol)、トリメチルアルミニウム (トルエン中 2 M 溶液) (0.5 mL) および脱水トルエン (5.0 mL) を用いて、実施例 31 に記載される手順に従って調製して、0.030 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 2.33 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.41-7.59 (m, 4H), 7.68 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 12.53 (br s, 1H); MS (m/z): 503.17 (M⁺).

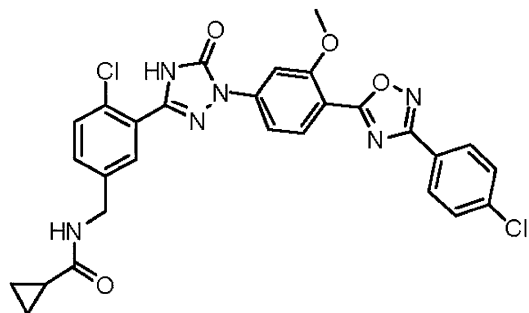
【0958】

実施例 57

N-(4-クロロ-3-(1-(4-(3-(4-クロロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-メトキシフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミド

【0959】

【化331】



表題化合物を、メチル 4-(3-(2-クロロ-6-(シクロプロパンカルボキサミドメチル)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)-2-メトキシベンズエート (中間体 30、0.100 g、0.21 mmol)

10

20

30

40

50

1)、4-クロロ-N'-ヒドロキシベンズイミドアミド(中間体19、0.056g、0.32mmol)、水素化ナトリウム(0.018g、0.43mmol)および無水THF(5.0mL)を用いて、実施例40に記載される手順に従って調製して、0.020gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.21 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.31 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 7.82 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.08 (m, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 12.77 (br s, 1H); MS (m/z): 577.07 (M+H⁺).

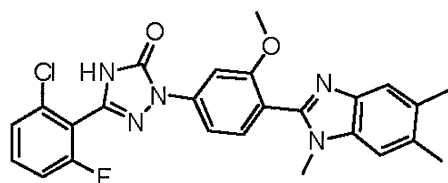
【0960】

実施例58

3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1-(3-メトキシ-4-(1,5,6-トリメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン

【0961】

【化332】



表題化合物を、メチル4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンゾエート(中間体15のステップ2、0.100g、0.26mmol)、N¹,4,5-トリメチルベンゼン-1,2-ジアミン(中間体31、0.048g、0.32mmol)、トリメチルアルミニウム(トルエン中2M溶液)(0.5mL)、脱水トルエン(5.0mL)を用いて、実施例31に記載される手順に従って調製して、0.030gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 2.33 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.47-7.59 (m, 3H), 7.66-7.78 (m, 3H), 12.5 (br s, 1H); MS (m/z): 478.29 (M+H⁺).

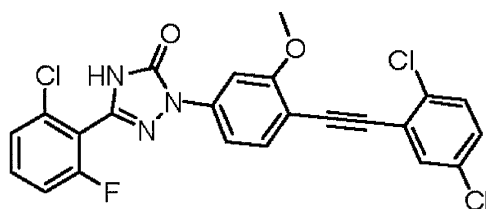
【0962】

実施例59

3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1-(4-(2,5-ジクロロフェニル)エチニル)-3-メトキシフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン

【0963】

【化333】



表題化合物を、3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1-(4-ヨード-3-メトキシフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン(中間体32、0.050g、0.11mmol)、1,4-ジクロロ-2-エチニルベンゼン(中間体23、0.029g、0.16mmol)、TBAF(0.101g、0.33mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.005g、0.04mmol)およびDMSO(3.0mL)を80℃で用いて、実施例3に記載される手順に従って調製して、0.010gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMS

0 d₆): δ 3.89 (s, 3H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.59-7.73 (m, 6H), 12.90 (br s, 1H); MS (m/z): 487.95 (M+H⁺).

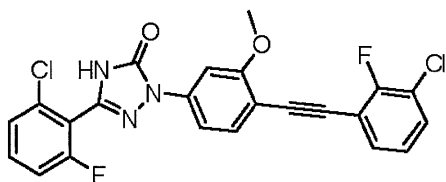
【0964】

実施例 60

1-(4-((3-クロロ-2-フルオロフェニル)エチニル)-3-メトキシフェニル)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン

【0965】

【化334】



10

表題化合物を、3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1-(4-ヨード-3-メトキシフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン(中間体32、0.050g、0.11mmol)、1-クロロ-3-エチニル-2-フルオロベンゼン(中間体24、0.033g、0.22mmol)、TBAF(0.080g、0.30mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.020g、0.022mmol)およびDMSO(3.0mL)を80℃で用いて、実施例3に記載される手順に従って調製して、0.015gの所望の生成物を得た。1H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.89 (s, 3H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56-7.70 (m, 7H), 12.79 (m, 1H); MS (m/z): 470.00 (M-H)⁻.

20

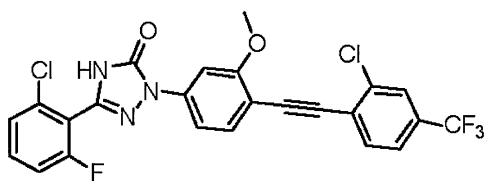
【0966】

実施例 61

1-(4-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)-3-メトキシフェニル)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン

【0967】

【化335】



30

表題化合物を、3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1-(4-ヨード-3-メトキシフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン(中間体32、0.050g、0.11mmol)、2-クロロ-1-エチニル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(中間体25、0.044g、0.22mmol)、TBAF(0.080g、0.30mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.020g、0.022mmol)およびDMSO(3.0mL)を80℃で用いて、実施例3に記載される手順に従って調製して、0.012gの所望の生成物を得た。1H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.89 (s, 3H), 7.52 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.56-7.75 (m, 6H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 12.78 (s, 1H); MS (m/z): 522.00 (M+H)⁺.

40

【0968】

実施例 62

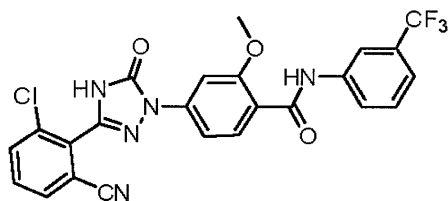
4-(3-(2-クロロ-6-シアノフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H

50

ー 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 2-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

【0969】

【化336】



10

DMF (5 mL) 中の 4-(3-(2-クロロ-6-ヨードフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド (中間体 34、0.130 g、0.211 mmol) の溶液に、CuCN (0.020 g、0.232 mmol) を加え、反応混合物を 80 °C で 4~5 時間加熱した。反応生成物を KMnO₄ 水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、0.015 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 3.95 (s, 3H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80-7.86 (m, 3H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.06-8.12 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 13.00 (br s, 1H); MS (m/z): 512.14 (M-H)⁻.

20

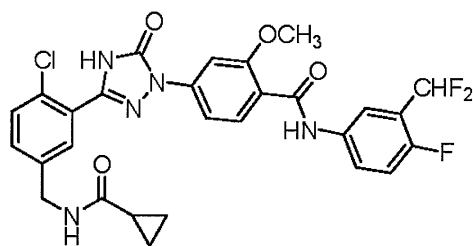
【0970】

実施例 63

4-(3-(2-クロロ-5-(シクロプロパンカルボキサミドメチル)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)-N-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-2-メトキシベンズアミド

【0971】

【化337】



30

表題化合物を、4-(3-(5-(アミノメチル)-2-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)-N-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-2-メトキシベンズアミド (中間体 35、0.050 g、0.09 mmol)、シクロプロピルカルボニルクロライド (0.016 g、0.14 mmol)、DIPEA (2.0 mL) および THF (5 mL) を用いて、中間体 30 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、0.015 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 0.67 (s, 4H), 1.59 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.32 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.03-7.33 (m, 1H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.62-7.68 (m, 2H), 7.76-7.84 (m, 2H), 8.09 (m, 2H), 8.70 (m, 1H), 10.28 (s, 1H), 12.69 (brs, 1H); MS (m/z): 586.12 (M+H)⁺.

40

【0972】

実施例 64

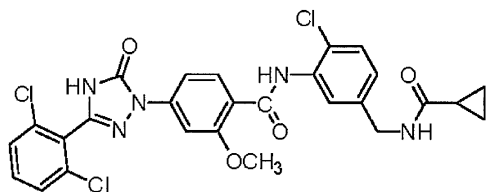
N-(2-クロロ-5-(シクロプロパンカルボキサミドメチル)フェニル)-4-(3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンズアミド

50

トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンズアミド

【0973】

【化338】



10

表題化合物を、メチル4-(3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンゾエート(中間体21、0.100g、0.25mmol)、N-(3-アミノ-4-クロロベンジル)シクロプロパンカルボキサミド(中間体36、0.085g、0.38mmol)、トリメチルアルミニウム(トルエン中2M溶液)(1ml)および脱水トルエン(5.0mL)を用いて、実施例31に記載される手順に従って調製して、0.020gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 0.68 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 1.61 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.28 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71-7.79 (m, 4H), 7.88 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 10.53 (s, 1H), 12.82 (br s, 1H); MS (m/z): 587.96 (M+H)⁺.

20

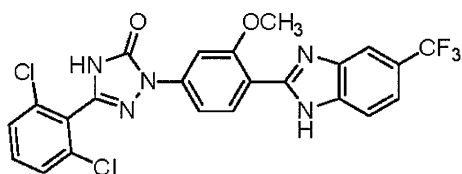
【0974】

実施例65

3-(2,6-ジクロロフェニル)-1-(3-メトキシ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン

【0975】

【化339】



30

表題化合物を、メチル4-(3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンゾエート(中間体21、0.150g、0.30mmol)、4-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン(0.081g、0.45mmol)、トリメチルアルミニウム(トルエン中2M溶液)(2mL)、脱水トルエン(5.0mL)を用いて、実施例31に記載される手順に従って調製して、0.015gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 4.09 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.73-7.85 (m, 5H), 8.02-8.15 (m, 2H), 8.48 (m, 1H), 12.79 (br s, 1H), 13.33 (br s, 1H); MS (m/z): 520.14 (M+H)⁺.

40

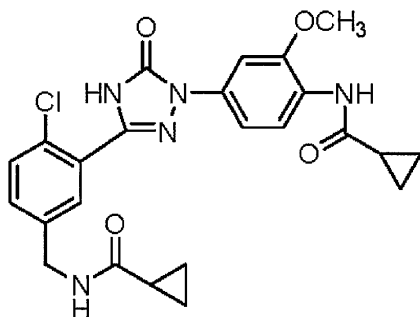
【0976】

実施例66

N-(4-クロロ-3-(1-(4-(シクロプロパンカルボキサミド)-3-メトキシフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミド

【0977】

【化 3 4 0】



10

表題化合物を、N-(3-(1-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-クロロベンジル)シクロプロパンカルボキサミド(中間体37、0.050g、0.120mmol)、シクロプロピルカルボニルクロライド(0.018g、0.180mmol)、DIP EA(2.0mL)およびTHF(5mL)を用いて、中間体30のステップ2に記載される手順に従って調製して、0.015gの所望の生成物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO d₆): δ 0.69(s, 4H), 0.77(s, 4H), 1.60(m, 1H), 2.08(m, 1H), 3.88(s, 3H), 4.33(d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.45(m, 2H), 7.62(s, 2H), 7.96(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.69(m, 1H), 9.49(s, 1H), 12.54(s, 1H); MS(m/z): 482.10 (M+H)⁺.

20

【0978】

実施例67

4-(3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシ-N-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ベンズアミド

【0979】

【化 3 4 1】



30

アセトニトリル:水(3mL:3mL)の混合物中の4-(3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシ-N-(4-(メチルチオ)フェニル)ベンズアミド(中間体38、0.070g、0.13mmol)の溶液に、オキソン(0.053g、0.34mmol)を加えた。反応生成物を室温で24時間攪拌した。反応生成物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、0.020gの所望の生成物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO d₆): δ 3.18(s, 3H), 3.94(s, 3H), 7.68-7.76(m, 7H), 7.80(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.99(d, J = 8.4 Hz, 1H), 10.48(s, 1H), 12.76(br s, 1H); MS(m/z): 531.14 (M+H)⁺.

40

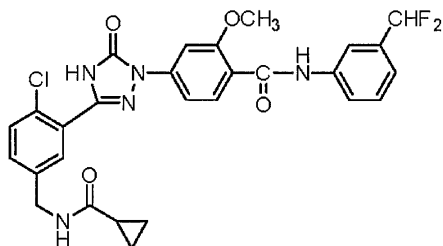
【0980】

実施例68

4-(3-(2-クロロ-5-(シクロプロパンカルボキサミドメチル)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)-N-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシベンズアミド

【0981】

【化 3 4 2】



表題化合物を、4-(3-(5-(アミノメチル)-2-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)-N-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシベンズアミド(中間体39、0.050g、0.10mmol)、シクロプロパンカルボニルクロライド(0.016g、0.15mmol)、DIPEA(2.0mL)およびTHF(2mL)を用いて、中間体30のステップ2に記載される手順に従って調製して、0.015gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 1.60 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.34 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41-7.55 (m, 4H), 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 10.33 (s, 1H); MS (*m/z*): 566.29 (M-H)⁺.

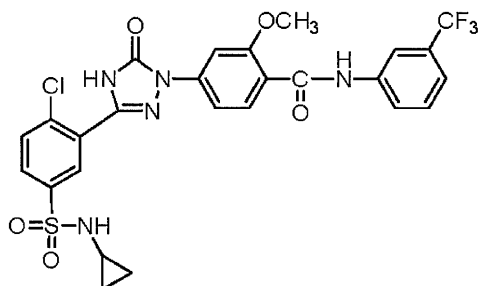
【0982】

実施例69

4-(3-(2-クロロ-5-(N-シクロプロピルスルファモイル)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)-2-メトキシ-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

【0983】

【化 3 4 3】



表題化合物を、メチル4-(3-(2-クロロ-5-(N-シクロプロピルスルファモイル)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)-2-メトキシベンズエート(中間体40、0.040g、0.08mmol)、3-(トリフルオロメチル)アニリン(0.020g、0.12mmol)、トリメチルアルミニウム(トルエン中2M溶液)(1mL)および脱水トルエン(5.0mL)を用いて、実施例31に記載される手順に従って調製して、0.015gの粗生成物を得て、それをメタノール:DCM:DEEで洗浄することにより精製して、0.015gの純粋な生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.42 (s, 2H), 0.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.20 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80-7.84 (m, 2H), 7.96 (s, 3H), 8.18 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 12.88 (br s, 1H); MS (*m/z*): 606.13(M-H)⁺.

【0984】

実施例70

4-(3-(2,6-ジクロロフェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシ-N-(3-(トリフル

10

20

30

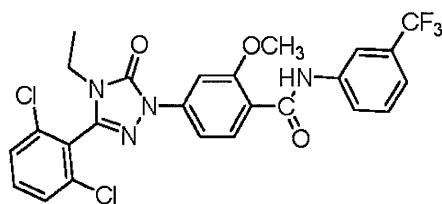
40

50

オロメチル) フェニル) ベンズアミド

【0985】

【化344】



10

表題化合物を、メチル4-(3-(2,6-ジクロロフェニル)-4-エチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-メトキシベンズエート(中間体41、0.040g、0.09mmol)、3-(トリフルオロメチル)アニリン(0.010g、0.6mmol)、トリメチルアルミニウム(トルエン中2M溶液)(1mL)および脱水トルエン(5.0mL)を用いて、実施例31に記載される手順に従って調製して、0.015gの粗生成物を得て、それを0.2%メタノール：DCMで溶出させる塩基性アルミナカラムクロマトグラフィで精製して、0.015gの純粋な生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.14 (t, 3H), 3.55-3.57 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.69-7.81 (m, 6H), 7.94 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 10.38 (s, 1H); MS (m/z): 551.11 (M+H)⁺.

20

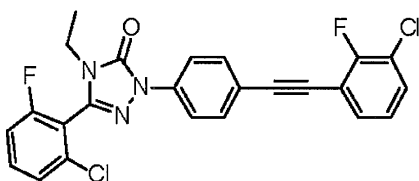
【0986】

実施例71

1-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)エチニル)フェニル)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン

【0987】

【化345】



30

表題化合物を、1-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)エチニル)フェニル)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン(実施例12、0.070g、0.15mmol)、無水DMF(3mL)、NaH(0.010g、0.23mmol)およびエチルプロマイド(0.026g、0.23mmol)を用いて、中間体41に記載される手順に従って調製して、0.030gの粗生成物を得て、それを0.2%メタノール：DCMで溶出させる塩基性アルミナカラムクロマトグラフィで精製して、0.030gの純粋な生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.09 (t, 3H), 3.56 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.52-7.84 (m, 7H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H); MS (m/z): 470.06 (M+H)⁺.

40

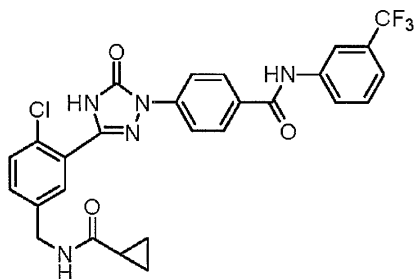
【0988】

実施例72

4-(3-(2-クロロ-5-(シクロプロパンカルボキサミドメチル)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)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド

【0989】

【化 3 4 6】



表題化合物を、メチル 4-（3-（2-クロロ-5-（シクロプロパンカルボキサミドメチル）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）ベンゾエート（中間体 42、0.100 g、0.24 mmol）、3-（トリフルオロメチル）アニリン（0.050 g、0.36 mmol）、トリメチルアルミニウム（トルエン中 2 M 溶液）（1 mL）および脱水トルエン（8.0 mL）を用いて、実施例 31 に記載される手順に従って調製した。反応生成物を水でクエンチし、DCM で抽出し、有機層を濃縮して、0.010 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.70 (s, 4H), 1.62 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.44-7.67 (m, 4H), 8.10-8.26 (m, 6H), 8.68 (m, 1H), 10.53 (s, 1H), 12.68 (br s, 1H); MS (*m/z*): 554.30 (M-H)⁻.

10

【0990】

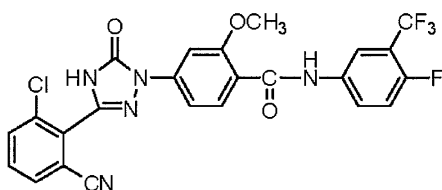
20

実施例 73

4-（3-（2-クロロ-6-シアノフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）-N-（4-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-2-メトキシベンズアミド

【0991】

【化 3 4 7】



30

表題化合物を、4-（3-（2-クロロ-6-ヨードフェニル）-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）-N-（4-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-2-メトキシベンズアミド（中間体 43、0.130 g、0.21 mmol）、DMF（4 mL）および CuCN（0.020 g、0.23 mmol）を用いて、実施例 62 に記載される手順に従って調製して、0.030 g の粗生成物を得て、それをさらに 50% メタノール：DCM および数滴の 10% アンモニアで溶出させる塩基性アルミナカラムクロマトグラフィで精製して、0.030 g の純粋な生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.94 (s, 3H), 7.52 (t, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (m, 3H), 8.05-8.12 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 13.01 (br s, 1H); MS (*m/z*): 532.12 (M+H)⁺.

40

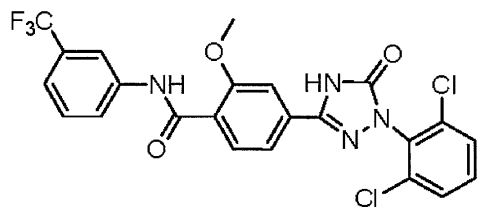
【0992】

実施例 74

3-（4-（（3-クロロ-2-フルオロフェニル）エチニル）-3-メトキシフェニル）-1-（2, 6-ジクロロフェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5 (4H)-オン

【0993】

【化 3 5 0】



脱水トルエン中のメチル 4- (1- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -2-メトキシベンゾエート (中間体 46、0.070 g、0.17 mmol) の溶液に、3- (トリフルオロメチル) アニリン (0.043 g、0.17 mmol) を加え、次にトリメチルアルミニウム (トルエン中 2 M 溶液) (0.5 mL) を加えた。反応混合物を不活性雰囲気下で 1 時間還流させた。反応混合物を室温に戻し、水でクエンチした。数滴の希 HCl を加え、反応混合物を DCM で抽出し、濃縮した。得られた生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、0.050 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.95 (s, 3H), 7.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.54-7.65 (m, 4H), 7.72-7.76 (m, 3H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 12.85 (s, 1H); MS (*m/z*): 523.04 (*M*⁺).

10

【0998】

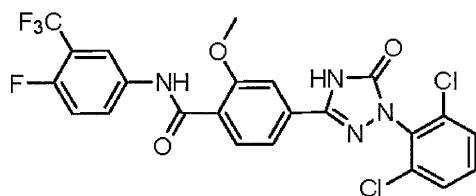
実施例 77

4- (1- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -N- (4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) -2-メトキシベンズアミド

20

【0999】

【化 3 5 1】



30

表題化合物を、メチル 4- (1- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -2-メトキシベンゾエート (中間体 46、0.070 g、0.17 mmol)、4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) アニリン (0.048 g、0.26 mmol)、トリメチルアルミニウム (トルエン中 2 M 溶液) (0.5 mL) および脱水トルエン (5.0 mL) を用いて、中間体 26 のステップ 6 に記載される手順に従って調製して、0.040 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 3.95 (s, 3H), 7.49-7.64 (m, 4H), 7.72-7.76 (m, 3H), 7.99 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 10.52 (s, 1H), 12.86 (s, 1H); MS (*m/z*): 541.05 (*M*⁺).

40

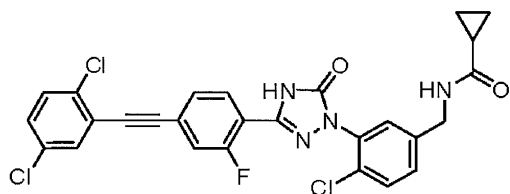
【1000】

実施例 78

N- (4-クロロ-3- (3- (4- (2, 5-ジクロロフェニル) エチニル) -2-フルオロフェニル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ベンジル) シクロプロパンカルボキサミド

【1001】

【化 3 5 2】



表題化合物を、N-(4-クロロ-3-(3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミド(中間体48、0.060g、0.10mmol)、1,4-ジクロロ-2-エチニルベンゼン(中間体23、0.026g、0.15mmol)、TBAF(0.064g、0.20mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.064g、0.20mmol)およびDMSO(3.0mL)を80℃で用いて、実施例3に記載される手順に従って調製して、0.020gの所望の生成物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO d₆): δ 0.68 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 4.33 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.57-7.69 (m, 5H), 7.86-7.94 (m, 2H), 8.68 (m, 1H), 12.45 (br s, 1H); MS (m/z): 557.05 (M+H⁺).

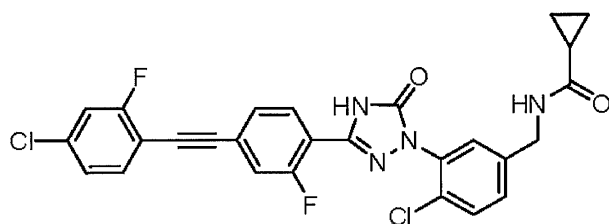
【1002】

実施例79

N-(4-クロロ-3-(3-(4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミド

【1003】

【化 3 5 3】



表題化合物を、N-(4-クロロ-3-(3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミド(中間体48、0.050g、0.097mmol)、4-クロロ-1-エチニル-2-フルオロベンゼン(中間体49、0.022g、0.14mmol)、TBAF(0.061g、0.19mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(触媒量)およびDMSO(1.0mL)を80℃で用いて、実施例3に記載される手順に従って調製して、0.025gの所望の生成物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO d₆): δ 0.65-0.68 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 4.32 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.33-7.52 (m, 3H), 7.55-7.74 (m, 5H), 7.90 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 12.0 (br s, 1H).; MS (m/z): 539.0 (M⁺).

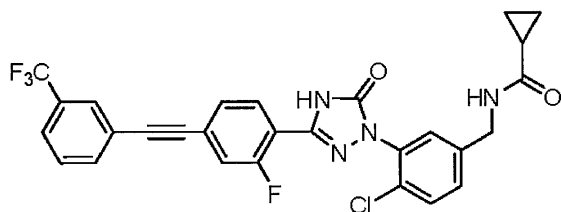
【1004】

実施例80

N-(4-クロロ-3-(3-(2-フルオロ-4-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)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)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミド

【1005】

【化 3 5 4】



表題化合物を、N-(4-クロロ-3-(3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミド(中間体48、0.050g、0.097mmol)、1-エチニル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(中間体50、0.025g、0.14mmol)、TBAF(0.061g、0.19mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(触媒量)およびDMSO(1.0mL)を80℃で用いて、実施例3に記載される手順に従って調製して、0.020gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.65-0.70 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 4.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.28-7.41 (m, 2H), 7.51-7.61 (m, 4H), 7.67-7.97 (m, 4H), 8.68 (m, 1H), 12.0 (br s, 1H).; MS (*m/z*): 555.05 (*M*+*H*⁺).

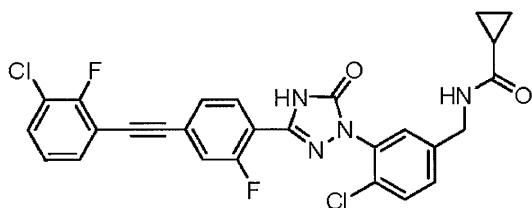
【1006】

実施例 8 1

N-(4-クロロ-3-(3-(4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミド

【1007】

【化 3 5 5】



表題化合物を、N-(4-クロロ-3-(3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミド(中間体48、0.050g、0.097mmol)、1-クロロ-3-エチニル-2-フルオロベンゼン(中間体24、0.022g、0.14mmol)、TBAF(0.061g、0.19mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(触媒量)およびDMSO(1.0mL)を80℃で用いて、実施例3に記載される手順に従って調製して、0.030gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.69 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.48-7.74 (m, 5H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 12.40-12.58 (br s, 1H); MS (*m/z*): 539.36 (*M*⁺).

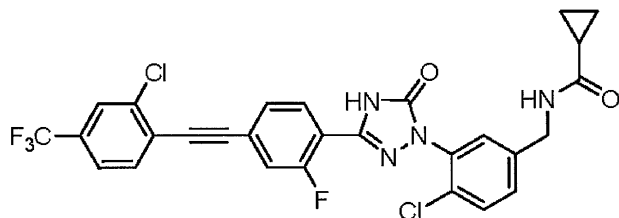
【1008】

実施例 8 2

N-(4-クロロ-3-(3-(4-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミド

【1009】

【化 3 5 6】



表題化合物を、N-(4-クロロ-3-(3-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)シクロプロパンカルボキサミド(中間体48、0.060g、0.117mmol)、2-クロロ-1-エチニル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(中間体25、0.037g、0.175mmol)、TBAF(0.073g、0.234mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(触媒量)およびDMSO(1.0mL)を80℃で用いて、実施例3に記載される手順に従って調製して、0.030gの所望の生成物を得た。1H NMR(300 MHz, DMSO d₆): δ 0.66-0.69(m, 4H), 1.60(m, 1H), 4.33(d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.40(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.62-7.64(m, 2H), 7.73(d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.82(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92-7.97(m, 2H), 8.09(s, 1H), 8.69(m, 1H), 12.00(br s, 1H); MS(m/z): 589.14(M⁺).

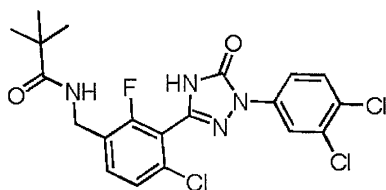
【1010】

実施例83

N-(4-クロロ-3-(1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フルオロベンジル)ピバルアミド

【1011】

【化 3 5 7】



DCM(10mL)中のtert-ブチル2-(3,4-ジクロロフェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体52、0.060g、0.21mmol)の溶液に、DCM中の6-クロロ-2-フルオロ-3-(ピバルアミドメチル)ベンゾイルイソシアネート(中間体51、0.101g、0.32mmol)の溶液を加え、反応混合物を20時間室温で攪拌し、次にTFA(3mL)を加え、さらに20時間室温で攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、DCMで抽出し、濃縮して粗生成物を得て、それをMeOH:DCMで溶出させるカラムクロマトグラフィで精製して、0.007gの純粋な生成物を得た。1H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 1.20(s, 9H), 4.44(d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.20(m, 1H), 7.29(m, 1H), 7.41-7.49(m, 2H), 7.91(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15(s, 1H); MS(m/z): 471.26(M⁺).

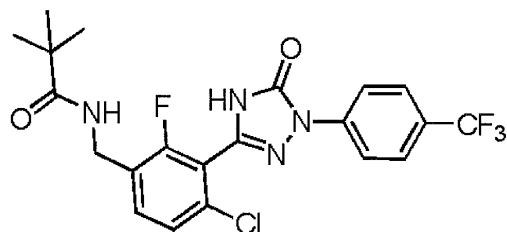
【1012】

実施例84

N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバルアミド

【1013】

【化 3 5 8】



表題化合物を、tert-ブチル 2- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ヒドラジンカルボキシレート (中間体 53、0.060 g、0.21 mmol)、6-クロロ-2-フルオロ-3- (ピバラムイドメチル) ベンゾイルイソシアネート (中間体 51、0.101 g、0.32 mmol)、DCM (10 mL) および TFA (3 mL) を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.025 g の純粋な生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (s, 9H), 4.40 (m, 2H), 6.22 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 2H); MS (m/z): 471.18 (M+H⁺).

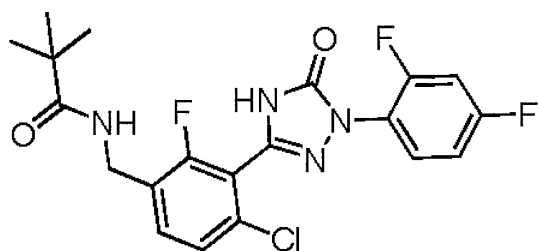
【1014】

実施例 85

N- (4-クロロ-3- (1- (2, 4-ジフルオロフェニル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -2-フルオロベンジル) ピバラムイド

【1015】

【化 3 5 9】



表題化合物を、tert-ブチル 2- (2, 4-ジフルオロフェニル) ヒドラジンカルボキシレート (中間体 54、0.060 g、0.21 mmol)、6-クロロ-2-フルオロ-3- (ピバラムイドメチル) ベンゾイルイソシアネート (中間体 51、0.101 g、0.32 mmol)、DCM (10 mL) および TFA (3 mL) を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.018 g の純粋な生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (s, 9H), 4.38 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.25 (m, 1H), 6.79-6.82 (m, 1H), 6.90-6.96 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 1H); MS (m/z): 437.26 (M-H⁻).

【1016】

実施例 86

N- (4-クロロ-2-フルオロ-3- (1- (4-メトキシフェニル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) ピバラムイド

【1017】

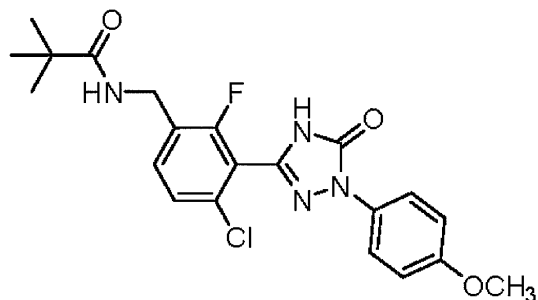
10

20

30

40

【化 3 6 0】



10

表題化合物を、tert-ブチル 2-(4-メトキシフェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体 55、0.060 g、0.21 mmol)、6-クロロ-2-フルオロ-3-(ピバリアミドメチル)ベンゾイルイソシアネート(中間体 51、0.101 g、0.32 mmol)、DCM(10 mL)および TFA(3 mL)を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.018 g の純粋な生成物を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 4.46 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 6.12 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 11.01 (br s, 1H); MS (m/z): 433.20 (M+H⁺).

【1018】

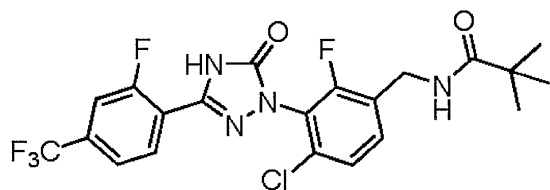
実施例 87

20

N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-(3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)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)ベンジル)ピバリアミド

【1019】

【化 3 6 1】



30

表題化合物を、tert-ブチル 2-(6-クロロ-2-フルオロ-3-(ピバリアミドメチル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体 57、0.050 g、0.13 mmol)、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルイソシアネート(中間体 56、0.10 g、0.26 mmol)、DCM(10 mL)および TFA(3 mL)を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.030 g の純粋な生成物を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 9H), 4.48 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.13 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41-7.51 (m, 3H), 8.12 (t, J = 7.9 Hz, 1H); MS (m/z): 489.20 (M+H⁺).

40

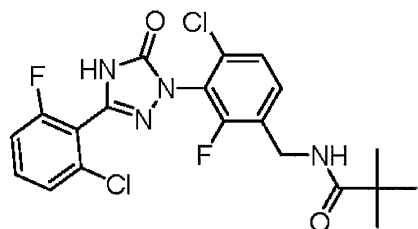
【1020】

実施例 88

N-(4-クロロ-3-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロベンジル)ピバリアミド

【1021】

【化 3 6 2】



表題化合物を、tert-ブチル2-(6-クロロ-2-フルオロ-3-(ピバルアミドメチル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体57、0.050g、0.13mmol)、2-クロロ-6-フルオロベンゾイルイソシアネート(中間体8、0.060g、0.26mmol)、DCM(10mL)およびTFA(3mL)を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.025gの純粋な生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (s, 9H), 4.48 (m, 2H), 6.09 (m, 1H), 7.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 10.66 (br s, 1H); MS (m/z): 455.21 (M⁺).

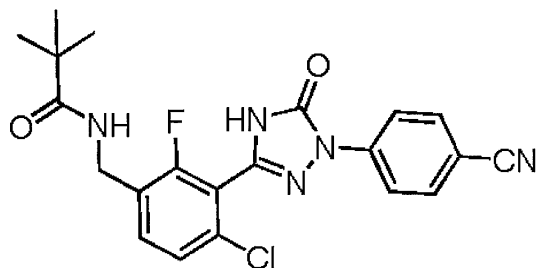
【1022】

実施例89

N-(4-クロロ-3-(1-(4-シアノフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フルオロベンジル)ピバルアミド

【1023】

【化 3 6 3】



表題化合物を、tert-ブチル2-(4-シアノフェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体17のステップ2、0.060g、0.25mmol)、6-クロロ-2-フルオロ-3-(ピバルアミドメチル)ベンゾイルイソシアネート(中間体51、0.160g、0.51mmol)、DCM(10mL)およびTFA(3mL)を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.020gの純粋な生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 9H), 4.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.19 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 10.72 (br s, 1H); MS (m/z): 426.27 (M-H⁻).

【1024】

実施例90

N-(4-クロロ-3-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロベンジル)ピバルアミド

【1025】

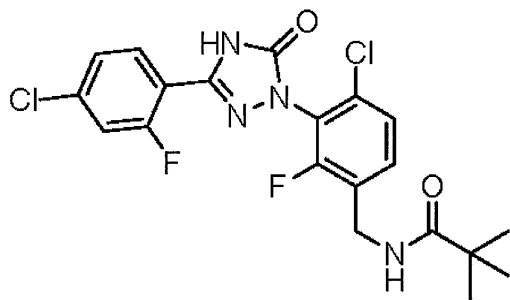
10

20

30

40

【化 3 6 4】



10

表題化合物を、tert-ブチル 2- (6-クロロ-2-フルオロ-3- (ピバルアミドメチル) フェニル) ヒドラジンカルボキシレート (中間体 57、0.050 g、0.13 mmol)、4-クロロ-2-フルオロベンゾイルイソシアネート (中間体 58、0.060 g、0.26 mmol)、DCM (10 mL) および TFA (3 mL) を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.025 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (s, 9H), 4.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.07 (m, 1H), 7.22- 7.26 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 8.6 Hz, 1H); MS (m/z): 455.08 (M⁺).

【1026】

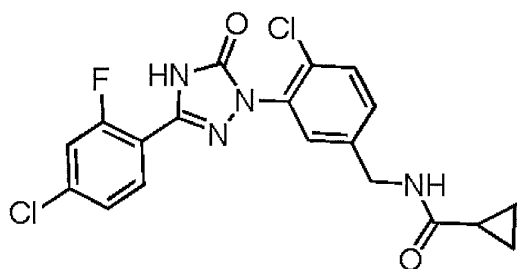
実施例 91

20

N- (4-クロロ-3- (3- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ベンジル) シクロプロパンカルボキサミド

【1027】

【化 3 6 5】



30

表題化合物を、tert-ブチル 2- (2-クロロ-5- (シクロプロパンカルボキサミドメチル) フェニル) ヒドラジンカルボキシレート (中間体 48 のステップ 7、0.060 g、0.17 mmol)、4-クロロ-2-フルオロベンゾイルイソシアネート (中間体 58、0.035 g、0.71 mmol)、DCM (10 mL) および TFA (3 mL) を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.040 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 0.67- 0.69 (m, 4H), 1.59 - 1.60 (m, 1H), 4.31 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 6.24 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 6 Hz, 1H), 12.51 (br s, 1H); MS (m/z): 421.08 (M⁺).

40

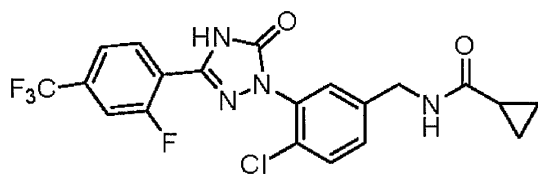
【1028】

実施例 92

N- (4-クロロ-3- (3- (2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) 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) ベンジル) シクロプロパンカルボキサミド

【1029】

【化 3 6 6】



表題化合物を、tert-ブチル 2- (2-クロロ-5- (シクロプロパンカルボキサミドメチル) フェニル) ヒドラジンカルボキシレート (中間体 48 のステップ 7、0.060 g、0.17 mmol)、2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンゾイルイソシアネート (中間体 56、0.035 g、0.82 mmol)、DCM (10 mL) および TFA (3 mL) を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.045 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 0.67 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 4.3 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 10.56 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 12.6 (br s, 1H); MS (m/z): 454.98 (M⁺).

10

【1030】

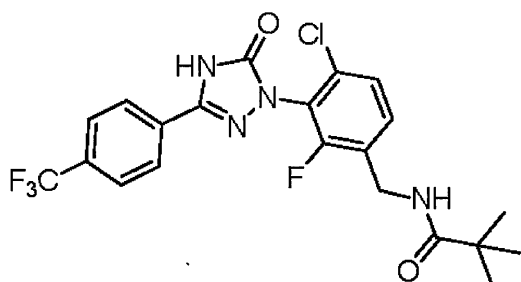
実施例 93

N- (4-クロロ-2-フルオロ-3- (5-オキソ-3- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ベンジル) ピバルアミド

20

【1031】

【化 3 6 7】



30

表題化合物を、tert-ブチル 2- (6-クロロ-2-フルオロ-3- (ピバルアミドメチル) フェニル) ヒドラジンカルボキシレート (中間体 57、0.050 g、0.13 mmol)、4- (トリフルオロメチル) ベンゾイルイソシアネート (中間体 59、0.060 g、0.26 mmol)、DCM (10 mL) および TFA (3 mL) を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.045 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 1.12 (s, 9H), 4.30 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.0 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.17 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 12.9 (br s, 1H); MS (m/z): 471.10 (M+H⁺).

40

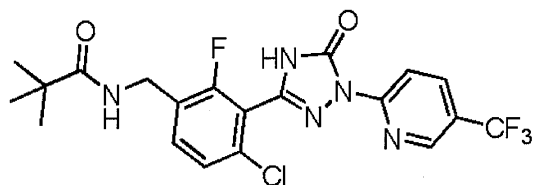
【1032】

実施例 94

N- (4-クロロ-2-フルオロ-3- (5-オキソ-1- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) ピバルアミド

【1033】

【化 3 6 8】



表題化合物を、tert-ブチル 2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレート (中間体 60、0.050 g、0.18 mmol)、6-クロロ-2-フルオロ-3-(ピバルアミドメチル)ベンゾイルイソシアネート (中間体 51、0.120 g、0.36 mmol)、DCM (10 mL) および TFA (3 mL) を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.012 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 1.13 (s, 9H), 4.30 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.11 (br s, 1H), 7.46 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 7.2 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H); MS (m/z): 472.24 (M+H⁺).

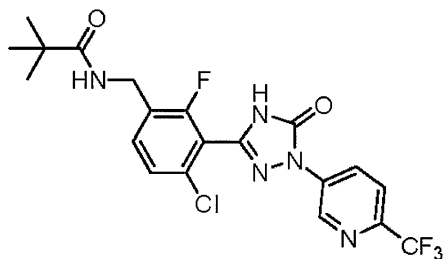
【1034】

実施例 95

N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-(5-オキソ-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバルアミド

【1035】

【化 3 6 9】



表題化合物を、tert-ブチル 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ヒドラジンカルボキシレート (中間体 61、0.050 g、0.18 mmol)、6-クロロ-2-フルオロ-3-(ピバルアミドメチル)ベンゾイルイソシアネート (中間体 51、0.120 g、0.36 mmol)、DCM (10 mL) および TFA (3 mL) を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.013 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 1.13 (s, 9H), 4.30 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.11 (br s, 1H), 7.46 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.56 (dd, J = 6.4 Hz, 1H), 9.30 (m, 1H); MS (m/z): 472.26 (M+H⁺).

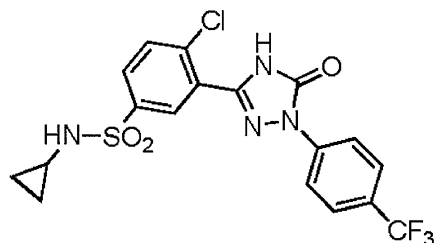
【1036】

実施例 96

4-クロロ-N-シクロプロピル-3-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

【1037】

【化 3 7 0】



表題化合物を、tert-ブチル 2- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) ヒドラジンカルボキシレート (中間体 53、0.050 g、0.18 mmol)、2-クロロ-5- (N-シクロプロピルスルファモイル) ベンゾイルイソシアネート (中間体 40 のステップ 4、0.108 g、0.36 mmol)、DCM (10 mL) および TFA (3 mL) を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.050 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.40-0.42 (m, 2H), 0.50-0.54 (m, 2H), 2.17-2.21 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.92-7.98 (m, 2H), 8.15-8.21 (m, 4H), 12.84 (s, 1H); MS (*m/z*): 457.15 (*M*+*H*⁺).

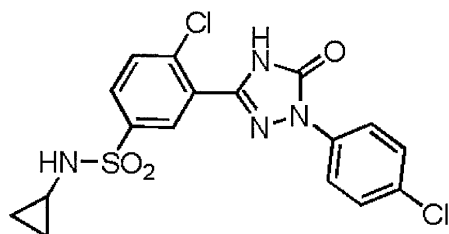
【1038】

実施例 97

4-クロロ-3- (1- (4-クロロフェニル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -N-シクロプロピルベンゼンスルホンアミド

【1039】

【化 3 7 1】



表題化合物を、tert-ブチル 2- (4-クロロフェニル) ヒドラジンカルボキシレート (中間体 62、0.050 g、0.20 mmol)、2-クロロ-5- (N-シクロプロピルスルファモイル) ベンゾイルイソシアネート (中間体 40 のステップ 4、0.123 g、0.41 mmol)、DCM (10 mL) および TFA (3 mL) を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.025 g の純粋な生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.39-0.41 (m, 2H), 0.49-0.52 (m, 2H), 2.17-2.20 (m, 1H), 7.52-7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.91-8.00 (m, 5H), 8.14 (m, 1H), 12.60 (br s, 1H); MS (*m/z*): 425.10 (*M*⁺).

【1040】

実施例 98

N- (4-クロロ-3- (1- (4-クロロフェニル) -5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -2-フルオロベンジル) ピバルアミド

【1041】

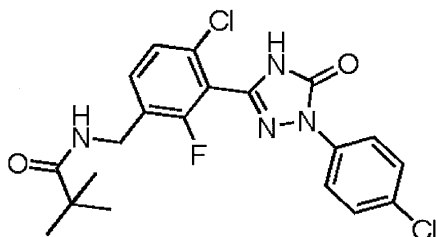
10

20

30

40

【化 3 7 2】



表題化合物を、tert-ブチル2-(4-クロロフェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体62、0.050g、0.20mmol)、6-クロロ-2-フルオロ-3-(ピバルアミドメチル)ベンゾイルイソシアネート(中間体51、0.130g、0.41mmol)、DCM(10mL)およびTFA(3mL)を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.040gの純粋な生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 1.12 (s, 9H), 4.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.24-7.47 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.16 (m, 1H), 12.10 (br s, 1H); MS (m/z): 437.16 (M⁺).

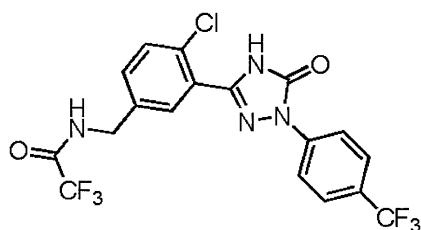
【1042】

実施例99

N-(4-クロロ-3-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

【1043】

【化 3 7 3】



表題化合物を、tert-ブチル2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体53、1.00g、3.63mmol)、2-クロロ-5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)ベンゾイルイソシアネート(中間体26のステップ3、1.30g、4.03mmol)、DCM(20mL)およびTFA(5.0mL)を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.700gの所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 4.44-4.46 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.48-7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 2H), 7.84-7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.17-8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 10.05 (br s, 1H), 12.69 (br s, 1H); MS (m/z): 463.17 (M-H⁻).

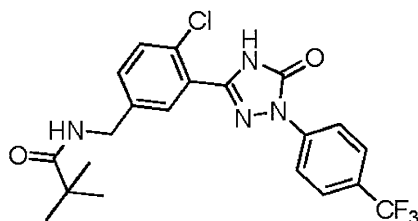
【1044】

実施例100

N-(4-クロロ-3-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバルアミド

【1045】

【化 3 7 4】



無水THF（5 mL）中の3-（5-（アミノメチル）-2-クロロフェニル）-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5（4H）-オン（中間体63、0.070 g、0.189 mmol）の溶液に、DIPEA（3 mL）を加え、20分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、塩化ピバロイル（0.025 g、0.283 mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、DCM：MeOHで抽出し、濃縮して、粗生成物を得て、それをMeOH：DCMで溶出させるカラムクロマトグラフィーで精製して、0.030 gの所望の表題生成物を得た。1H NMR（400 MHz, DMSO d_6 ）: δ 1.12 (s, 9H), 4.28-4.30 (d, J = 6Hz, 2H), 7.39-7.42 (d, J = 8. Hz, 1H), 7.59-7.61 (d, J = 6.4Hz, 2H), 7.84-7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.14-8.19 (m, 3H), 12.59 (br s, 1H); MS (m/z): 451.29 ($M-H^-$).

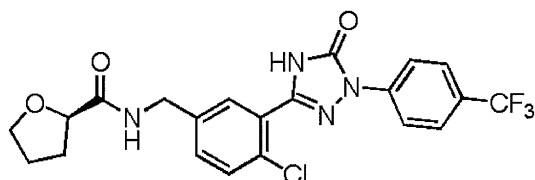
【1046】

実施例101

(R)-N-（4-クロロ-3-（5-オキソ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

【1047】

【化 3 7 5】



無水THF：DMF（4：1 mL）中の3-（5-（アミノメチル）-2-クロロフェニル）-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5（4H）-オン（中間体63、0.070 g、0.189 mmol）の溶液に、TBTU（0.182 g、0.567 mmol）およびTEA（3 mL）を加え、窒素雰囲気下で1時間攪拌した。反応混合物に（R）-（+）テトラヒドロ-2-フロ酸（0.032 g、0.283 mmol）を加え、18時間室温で攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、濃縮して粗生成物を得て、それをMeOH：DCMで溶出させるカラムクロマトグラフィーで精製して、0.025 gの所望の表題生成物を得た。1H NMR（400 MHz, DMSO d_6 ）: δ 1.23 (s, 2H), 1.74-1.92 (m, 3H), 2.09-2.24, (m, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.89-3.94 (m, 1H), 4.26-4.37 (m, 3H), 7.43-7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61-7.63 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.85-7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.19-8.21 (d, J = 8.8Hz, 2H), 8.50-8.53 (m, 1H), 12.71 (br s, 1H); MS (m/z): 465.55 ($M-H^-$).

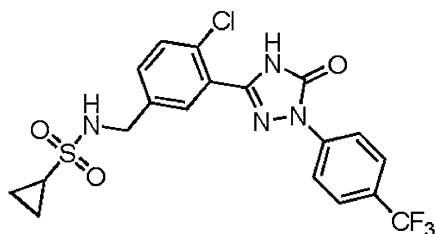
【1048】

実施例102

N-（4-クロロ-3-（5-オキソ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）シクロプロパンスルホンアミド

【1049】

【化 3 7 6】



表題化合物を、3-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン(中間体63、0.070g、0.189mmol)、シクロプロパン塩化スルホニル(0.2mL)、DIPEA(3mL)、および無水THF(5mL)を用いて、実施例100に記載される手順に従って調製して、0.029gの純粋な生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 0.86-0.92 (m, 4H), 1.14-1.24 (m, 1H), 4.26-4.28 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.57-7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58-7.81 (m, 1H), 7.86-7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.19-8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 12.89 (br s, 1H); MS (*m/z*): 471.30 (*M*-H⁻).

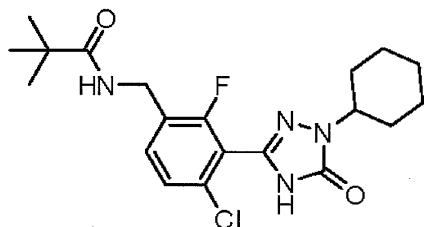
【1050】

実施例103

N-(4-クロロ-3-(1-シクロヘキシル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フルオロベンジル)ピバルアミド

【1051】

【化 3 7 7】



表題化合物を、tert-ブチル2-(シクロヘキシル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体64、0.050g、0.23mmol)、6-クロロ-2-フルオロ-3-(ピバルアミドメチル)ベンゾイルイソシアネート(中間体51、0.225g、0.70mmol)、DCM(10mL)およびTFA(3mL)を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.015gの純粋な生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.13 (s, 9H), 1.22-1.23 (m, 2H), 1.30-1.37 (m, 2H), 1.62-1.64 (m, 2H), 1.78-1.81 (m, 4H), 3.90-3.92 (m, 1H), 4.27-4.28 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.37-7.41 (t, 1H), 7.46-7.48 (d, 1H), 8.17 (br s, 1H); MS (*m/z*): 409.36 (*M*+H⁺).

【1052】

実施例104

N-(4-クロロ-3-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2-フルオロベンズアミド

【1053】

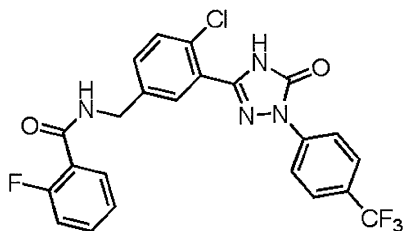
10

20

30

40

【化 3 7 8】



無水THF（5 mL）中の3-（5-（アミノメチル）-2-クロロフェニル）-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5（4H）-オン（中間体63、0.060 g、0.162 mmol）の溶液に、DIP EA（3 mL）を加え、20分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、2-フルオロベンゾイルクロライド（2-fluorobenzoyl chloride）（0.038 g、0.243 mmol）を加え、3時間室温で攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、DCM：MeOHで抽出し、濃縮して粗生成物を得て、それをMeOH：DCMで溶出させるカラムクロマトグラフィで精製して、0.030 gの純粋な生成物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO d₆）: δ 4.50-4.52（d, J = 8 Hz, 2H）, 7.25-7.33（m, 2H）, 7.52-7.55（m, 2H）, 7.63-7.65（m, 2H）, 7.72-7.86（d, J = 2.4 Hz, 1H）, 7.83-7.86（d, J = 11.6 Hz, 2H）, 8.17-8.20（d, J = 11.6 Hz, 2H）, 8.95-8.99（t, 1H）, 12.69（br s, 1H）; MS（m/z）: 491.17（M+H⁺）.

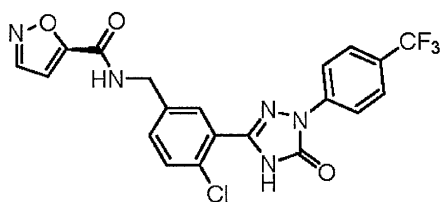
【1054】

実施例105

N-（4-クロロ-3-（5-オキソ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）イソキサゾール-5-カルボキサミド

【1055】

【化 3 7 9】



無水THF（5 mL）中の3-（5-（アミノメチル）-2-クロロフェニル）-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5（4H）-オン（中間体63、0.060 g、0.162 mmol）の溶液に、DIP EA（3 mL）を加え、20分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、イソキサゾール-5-カルボニルクロライド（0.032 g、0.243 mmol）を加え、3時間室温で攪拌した。反応生成物を水でクエンチし、DCM：MeOHで抽出し、濃縮して粗生成物を得て、それをMeOH：DCMで溶出させるカラムクロマトグラフィで精製して、0.030 gの純粋な生成物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO d₆）: δ 4.50-4.52（d, J = 8 Hz, 2H）, 7.09-7.10（d, J = 2 Hz, 1H）, 7.43-7.45（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.50-7.53（d, J = 10.4 Hz, 1H）, 7.59-7.64（d, J = 18 Hz, 1H）, 7.82-7.85（d, J = 8.8 Hz, 2H）, 8.17-8.19（d, J = 8.4 Hz, 2H）, 8.74-8.75（d, J = 2 Hz, 1H）, 9.58-9.61（t, 1H）, 12.61-12.74（br s, 1H）; MS（m/z）: 464.11（M+H⁺）.

【1056】

実施例106

N-（3-（1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）-2, 4-ジメチルベンジル）-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

10

20

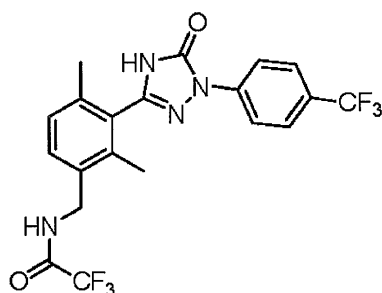
30

40

50

【1057】

【化380】



10

表題化合物を、tert-ブチル 2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート (中間体 53、1.00 g、3.63 mmol)、3-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2,6-ジメチルベンゾイルイソシアネート (中間体 65、1.00 g、3.33 mmol)、DCM (20 mL)、トリフルオロ酢酸 (5.0 mL) を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.700 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 2.20 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.40 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 9.95 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 12.32 (br s, 1H); MS (m/z): 457.26 (M-H)⁻.

20

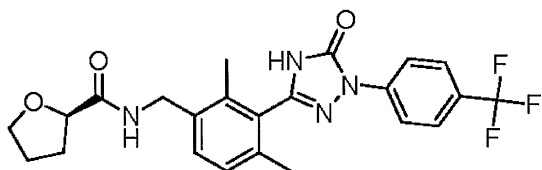
【1058】

実施例 107

(R)-N-(2,4-ジメチル-3-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

【1059】

【化381】



30

無水 THF : DMF (4 mL : 1 mL) 中の 5-(3-(アミノメチル)-2,6-ジメチルフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3 (4H)-オン (中間体 66、0.050 g、0.138 mmol) の溶液に、TBTU (0.132 g、0.414 mmol) および TEA (1.0 mL) を加え、反応生成物を窒素雰囲気下で 1 時間攪拌した。反応生成物に (R)-(-)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (0.024 g、0.207 mmol) を加え、18 時間室温で攪拌した。反応が完了した後、反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、濃縮して粗生成物を得て、それを 10% MeOH : DCM 中の 2% アンモニアの溶液で溶出させるカラムクロマトグラフィで精製して、0.017 g の表題生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 1.79 (m, 3H), 1.87 (m, 3H), 2.20 (s, 6H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 1H), 4.25 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 12.30 (br s, 1H); MS (m/z): 461.14 (M+H)⁺.

40

【1060】

実施例 108

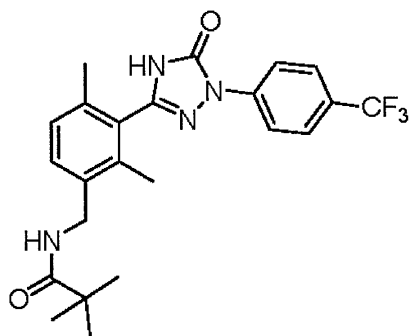
N-(3-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,4-ジメチルベンジル)ピバ

50

ルアミド

【1061】

【化382】



10

無水THF（5 mL）中の5-（3-（アミノメチル）-2,6-ジメチルフェニル）-2-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-2H-1,2,4-トリアゾール-3（4H）-オン（中間体66、0.050 g）の溶液に、TEA（3 mL）を加え、反応混合物を20分間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、塩化ピバロイル（0.05 g、0.563 mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応が完了した後、反応生成物を水でクエンチし、DCM：MeOHで抽出した。有機層を分取し、濃縮し、カラムクロマトグラフィで精製して、0.012 gの所望の表題生成物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）: δ 1.15 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.24 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.84 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.0 (t, 1H), 8.20 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 12.30 (br s, 1H); MS (m/z): 447.20 (M+H)⁺.

20

【1062】

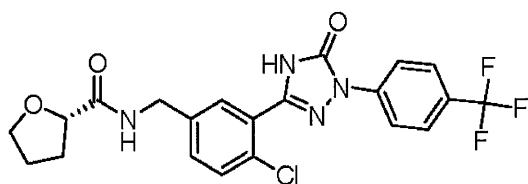
実施例109

(S)-N-（4-クロロ-3-（1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）-テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

【1063】

【化383】

30



表題化合物を、3-（5-（アミノメチル）-2-クロロフェニル）-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-1H-1,2,4-トリアゾール-5（4H）-オン（中間体63、0.070 g、0.189 mmol）、THF：DMF（5 mL：1 mL）、(S)-（-）テトラヒドロフラン-2-カルボン酸（0.032 g、0.283 mmol）、TBTU（0.182 g、0.567 mmol）、およびTEA（3.0 mL）を用いて、実施例107に記載される手順に従って調製した。得られた未精製物を、10.0% MeOH：DCM中の2%アンモニアの溶液で溶出させる塩基性アルミナカラムクロマトグラフィで精製して、0.010 gの所望の生成物を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）: δ 1.80 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.85 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 12.50 (s, 1H); MS (m/z): 467.08 (M+H)⁺.

40

【1064】

実施例110

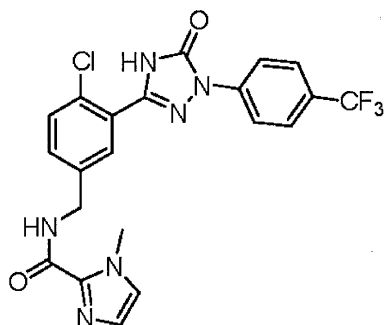
N-（4-クロロ-3-（1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4,5-ジヒ

50

ドロー5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド

【1065】

【化384】



10

表題化合物を、3-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5(4H)-オン(中間体63、0.070g、0.189mmol)、1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニルクロライド(0.026g、0.283mmol)、無水THF(5mL)、DIPEA(2mL)を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製した。得られた未精製物を、20%MeOH:DCM中の2%アンモニアを移動相として用いるカラムクロマトグラフィーで精製して、0.020gの所望の表題生成物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO d₆): δ 3.50 (s, 3H), 4.41 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.43 (br, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.28 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 9.08 (t, 1H); MS (m/z): 477.10 (M+H)⁺.

20

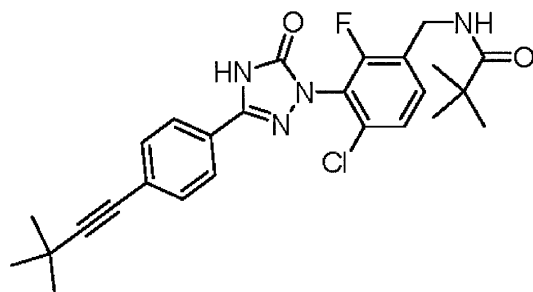
【1066】

実施例111

N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-(4,5-ジヒドロ-3-(4-(3,3-ジメチルブター-1-イニル)フェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピバルアミド

【1067】

【化385】



30

40

DMSO(3.0mL)中のN-(4-クロロ-2-フルオロ-3-(4,5-ジヒドロ-3-(4-ヨードフェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピバルアミド(中間体68、0.050g、0.094mmol)の溶液に、3,3-ジメチルブター-1-イン(0.011g、0.142mmol)、TBAF(0.074g、0.283mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.020g、0.022mmol)を加え、反応生成物を80℃で5~6時間攪拌した。反応が完了した後、反応生成物を水でクエンチし、DCMで抽出し、濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムおよび移動相としての2.0%EA:DCM上のカラムクロマトグラフィーで精製して、0.022gの所望の表題生成物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO d₆): δ 1.09 (s, 9H), 1.25 (s, 9H), 4.31 (br s, 2H), 7

50

.35-7.51 (m, 4H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.18-8.20 (m, 1H); MS (m/z): 481.14 (M-H)⁻.

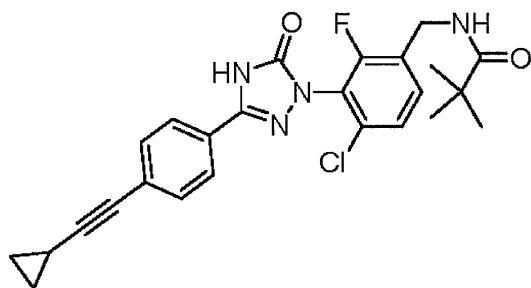
【1068】

実施例 112

N-(4-クロロ-3-(3-(4-(2-シクロプロピルエチニル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロベンジル)ピバルアミド

【1069】

【化386】



表題化合物を、N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-(4,5-ジヒドロ-3-(4-ヨードフェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピバルアミド (中間体68、0.050g、0.094mmol)、エチニルシクロプロパン (0.009g、0.142mmol)、TBAF (0.074g、0.283mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド (0.003g、0.003mmol) およびDMSO (3.0mL) を用いて、実施例111に記載される手順に従って調製して、0.018gの所望の表題生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 0.75 (m, 2H), 0.77-0.91 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.53-1.59 (m, 2H), 7.38 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 3H), 8.79 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.19 (t, J = 4.3Hz, 1H); MS (m/z): 467.15 (M+H)⁺.

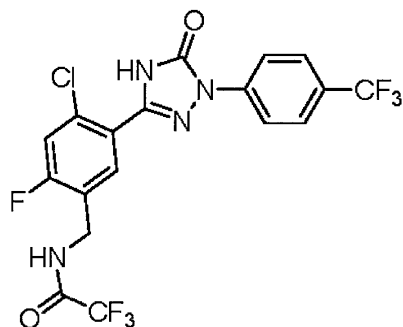
【1070】

実施例 113

N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

【1071】

【化387】



表題化合物を、tert-ブチル 2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート (中間体53、0.300g)、5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)-2-クロロ-4-フルオロベンゾイルイソシアネート (中間体69、0.300g)、DCM (20mL)、トリフルオロ酢酸 (5.0mL) を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.030gの所望の生成物を得た

10

20

30

40

50

。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.49 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 10.06 (m, 1H), 12.76 (s, 1H); MS (*m/z*): 467.15 (*M*+H)⁺.

【1072】

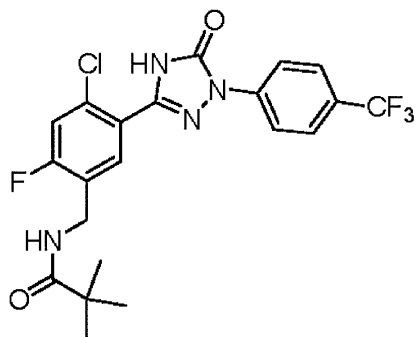
実施例 114

N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバロアミド

【1073】

【化388】

10



20

表題化合物を、5-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2*H*-1,2,4-トリアゾール-3(4*H*)-オン(中間体70、0.080g、0.206mmol)、塩化ピバロイル(0.027g、0.227mmol)、THF(5.0mL)およびTEA(0.2mL)を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製して、0.043gの所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.13 (s, 9H), 4.31-4.32 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 8.13-8.18 (m, 3H), 12.70 (s, 1H); MS (*m/z*): 471.14 (*M*+H)⁺.

【1074】

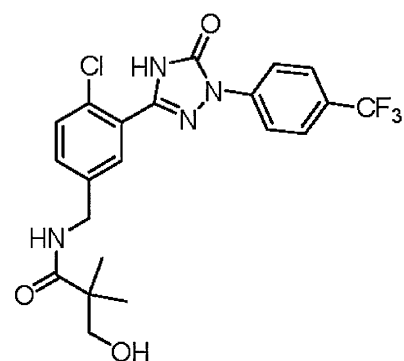
実施例 115

N-(4-クロロ-3-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパンアミド

30

【1075】

【化389】



40

表題化合物を、3-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-5(4*H*)-オン(中間体63、0.100g、0.271mmol)、THF:DMF(5mL:1mL)、3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパン酸(0.053g、0.407mmol)、TBTU(0.261g、0.813mmol)、TEA(2.0mL)を用いて、実施

50

例 107 に記載される手順に従って調製した。得られた未精製物を、固定相として塩基性アルミナを用い、10.0% MeOH : DCM 中の 2% アンモニアの溶液で溶出させるカラムクロマトグラフィで精製して、0.012 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.05 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 4.30 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.08 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H); MS (*m/z*): 469.04 (M+H)⁺.

【1076】

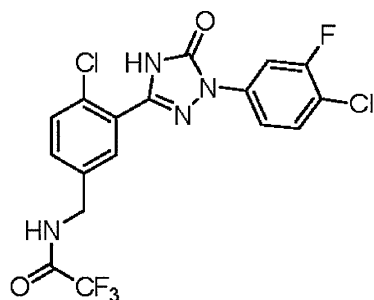
実施例 116

N-(4-クロロ-3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

10

【1077】

【化390】



20

表題化合物を、tert-ブチル 2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ヒドラジンカルボキシレート (中間体 71、0.828 g、0.003 mmol)、2-クロロ-5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)ベンゾイルイソシアネート (中間体 26 のステップ 3、1.3 g、0.043 mmol)、DCM (20 mL)、トリフルオロ酢酸 (5.0 mL) を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.500 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 4.45 (d, 2H), 7.48 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.68-7.83 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.99 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 10.08 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 12.73 (s, 1H).

30

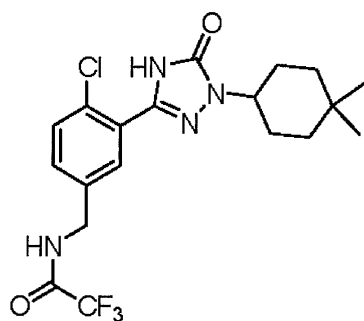
【1078】

実施例 117

N-(4-クロロ-3-(4,5-ジヒドロ-1-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

【1079】

【化391】



40

表題化合物を、4,4-ジメチル tert-ブチル 2-シクロヘキシルヒドラジンカルボキシレート (中間体 72、0.269 g、1.1 mmol)、2-クロロ-5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)ベンゾイルイソシアネート (中間体 26

50

のステップ 2、0.400 g、1.2 mmol)、DCM (20 mL)、トリフルオロ酢酸 (5.0 mL) を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.200 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.33 (s, 6H), 1.43-1.91 (m, 8H), 3.86-3.94 (m, 1H), 4.41 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 10.02-10.04 (m, 1H), 11.95 (s, 1H); MS (*m/z*): 431.17 (*M*+H)⁺.

【1080】

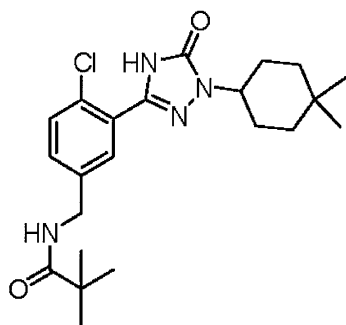
実施例 118

N-(4-クロロ-3-(4,5-ジヒドロ-1-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバルアミド

10

【1081】

【化392】



20

無水 THF (5.0 mL) 中の 5-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン (中間体 73、0.070 g、0.202 mmol) の溶液に、DIPEA (2.0 mL) および塩化ピバロイル (0.30 g、0.242 mmol) を加え、反応生成物を室温で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、反応生成物を水でクエンチし、10% MeOH:DCM で抽出した。有機層を希 HCl で洗浄し、濃縮した。得られた未精製物を、2.0% MeOH:DCM で溶出させる塩基性アルミナカラムクロマトグラフィで精製して、0.040 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.44 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.81-1.94 (m, 8H), 3.86-3.90 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 7.33 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (t, 1H), 11.93 (s, 1H); MS (*m/z*): 419.21 (*M*+H)⁺.

30

【1082】

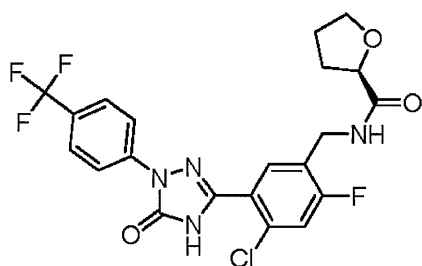
実施例 119

(R)-N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

【1083】

【化393】

40



表題化合物を、5-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-

50

4 H) -オン (中間体 70、0.090 g、0.233 mmol)、THF : DMF (5 mL : 1 mL)、(R)-(-)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (0.040 g、0.349 mmol)、TBTU (0.224 g、0.699 mmol)、および TEA (0.5 mL) を用いて、実施例 107 に記載される手順に従って調製した。得られた未精製物を、固定相としての塩基性アルミナおよび移動相としての 10.0% MeOH : DCM 溶液中の 2% アンモニアを用いるカラムクロマトグラフィで精製して、0.015 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.78-1.91 (m, 2H), 2.09-2.15 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.72 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 8.52 Hz, 2H), 8.45 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 12.71 (s, 1H).

10

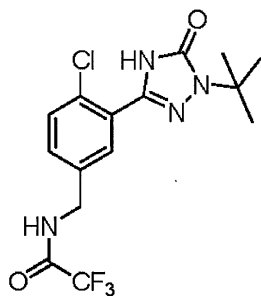
【1084】

実施例 120

N-(3-(1-tert-ブチル-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-クロロベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

【1085】

【化394】



20

表題化合物を、tert-ブチル 2-tert-ブチルヒドラジンカルボキシレート (中間体 74、0.233 g、1.2 mmol)、2-クロロ-5-((2,2,2-トリフルオロアセトアミド)メチル)ベンゾイルイソシアネート (中間体 26 のステップ 3、0.400 g、1.2 mmol)、DCM (10 mL)、トリフルオロ酢酸 (5.0 mL) を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.100 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.52 (s, 9H), 4.42 (s, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 10.0 (br s, 1H), 12.0 (br s, 1H); MS (*m/z*): 377.20 (M+H)⁺.

30

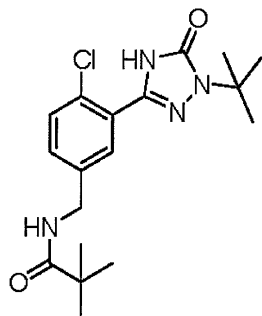
【1086】

実施例 121

N-(3-(1-tert-ブチル-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-クロロベンジル)ピバルアミド

【1087】

【化395】



40

表題化合物を、2-tert-ブチル-5-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェ

50

ニル) - 2H - 1, 2, 4-トリアゾール-3 (4H) - オン (中間体75、0.250 g)、塩化ピバロイル (1.0 mL)、DIP EA (2.0 mL)、および無水THF (5 mL) を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製して、0.180 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 1.08 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 4.24 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 4.5 Hz, 3.6Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H); MS (m/z): 365.20 (M+H)⁺.

【1088】

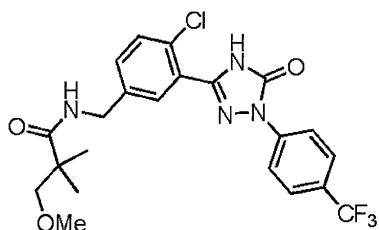
実施例122

N-(4-クロロ-3-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパンアミド

10

【1089】

【化396】



20

THF:DMF (5 mL:1 mL) 中の 3-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5 (4H) - オン (中間体63、0.250 g、0.678 mmol) の溶液に、TBTU (0.653 g、2.3 mmol)、TEA (4.0 mL) を加え、反応生成物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に、3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパン酸 (0.134 g、1.01 mmol) を加え、室温で2日間攪拌を続けた。反応が完了した後、反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得た。得られた未精製物を、5.0% MeOH:DCMで溶出させる塩基性アルミナカラムクロマトグラフィで精製して、0.110 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 1.15 (s, 6H), 1.18 (s, 3H), 3.09 (t, 2H), 4.32 (d, J = 11.4Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 4.5 Hz, 3.6Hz, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.86 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.15 (t, 1H), 8.20 (d, 2H), 12.50 (br s, 1H); MS (m/z): 483.20 (M+H)⁺.

30

【1090】

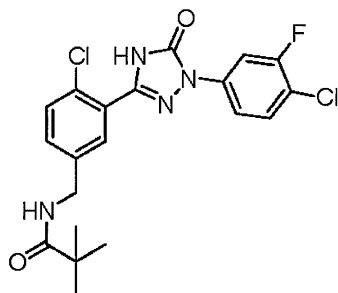
実施例123

N-(4-クロロ-3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバロアミド

【1091】

【化397】

40



表題化合物を、5-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-2-(4-クロ

50

ロー 3-フルオロフェニル) - 2H-1, 2, 4-トリアゾール-3 (4H) - オン (中間体 76、0.250 g)、塩化ピバロイル (1.0 mL)、DIP EA (2.0 mL)、無水 THF (5 mL) を用いて、実施例 108 に記載される手順に従って調製して、0.110 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 1.24 (s, 9H), 4.30 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 4.5 Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.60 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (t, J = 15.0 Hz, 1H), 12.70 (s, 1H); MS (m/z): 437.59 (M+H)⁺.

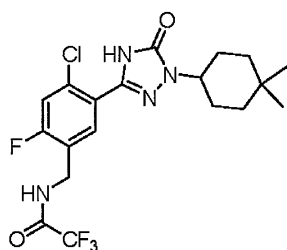
【1092】

実施例 124

N- (4-クロロ-2-フルオロ-5- (4, 5-ジヒドロ-1- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) -5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) -2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

【1093】

【化398】



表題化合物を、4, 4-ジメチル tert-ブチル 2-シクロヘキシルヒドラジンカルボキシレート (中間体 72、0.400 g)、5- ((2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド) メチル) -2-クロロ-4-フルオロベンゾイルイソシアネート (中間体 69、0.400 g)、DCM (10 mL)、トリフルオロ酢酸 (5.0 mL) を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.150 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 0.93 (s, 6H), 1.32-1.35 (m, 2H), 1.36-1.46 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H), 1.83-1.87 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 10.0 (s, 1H), 12.01 (s, 1H); MS (m/z): 449.48 (M+H)⁺.

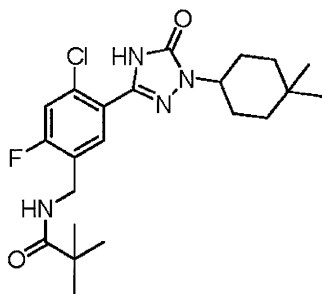
【1094】

実施例 125

N- (4-クロロ-2-フルオロ-5- (4, 5-ジヒドロ-1- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) -5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) ピバロアミド

【1095】

【化399】



表題化合物を、5- (5- (アミノメチル) -2-クロロ-4-フルオロフェニル) -2- (4, 4-ジメチルシクロヘキシル) -2H-1, 2, 4-トリアゾール-3 (4H) - オン (中間体 77、0.200 g)、塩化ピバロイル (0.5 mL)、TEA (2.0 mL)、無水 THF (5 mL) を用いて、実施例 108 に記載される手順に従って調製

10

20

30

40

50

して、0.033 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.36 (s, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 3.46-3.94 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.72 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 11.95 (s, 1H); MS (m/z): 436.55 (M+H)⁺.

【1096】

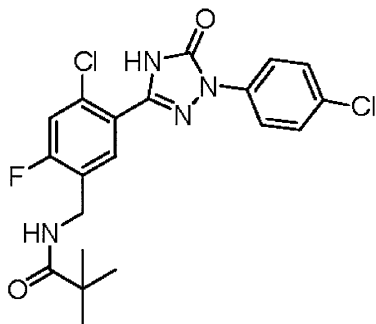
実施例 126

N-(4-クロロ-5-(1-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フルオロベンジル)ピバルアミド

【1097】

【化400】

10



20

表題化合物を、5-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン(中間体78、0.120 g)、塩化ピバロイル(0.5 mL)、TEA(2.0 mL)、無水THF(5 mL)を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製して、0.033 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.12 (s, 9H), 4.30 (br s, 2H), 7.53-7.63 (m, 4H), 7.95 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 12.61 (s, 1H); MS (m/z): 437.47 (M+H)⁺.

【1098】

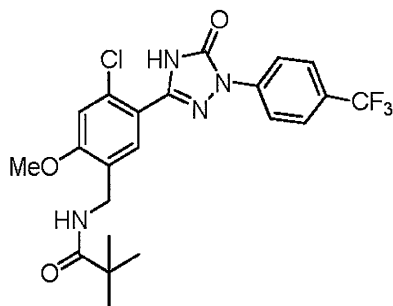
実施例 127

N-(4-クロロ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メトキシベンジル)ピバルアミド

30

【1099】

【化401】



40

表題化合物を、5-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン(中間体79、0.200 g)、塩化ピバロイル(0.2 mL)、TEA(2.0 mL)、無水THF(5 mL)を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製して、0.015 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 4.22 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.99

50

(m, 1H), 8.15 (m, 2H), 12.57 (s, 1H); MS (m/z): 483.38 (M+H)⁺.

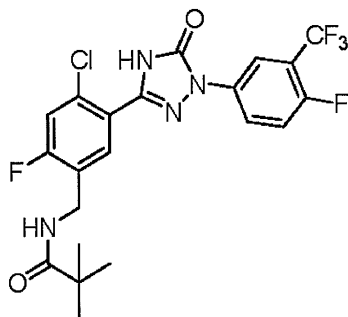
【1100】

実施例 128

N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバラムイド

【1101】

【化402】



10

表題化合物を、5-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン(中間体81、0.300g)、塩化ピバロイル(0.3mL)、TEA(2.0mL)、無水THF(5mL)を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製して、0.065gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.12 (s, 9H), 4.30 (m, 2H), 7.61-7.69 (m, 3H), 8.16 (br s, 1H), 8.25 (br s, 2H), 12.73 (s, 1H); MS (m/z): 489.47 (M+H)⁺.

20

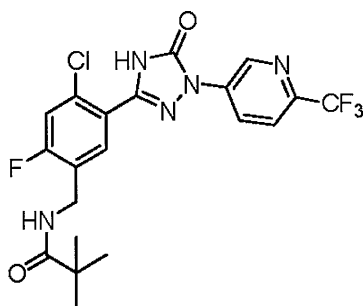
【1102】

実施例 129

N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバラムイド

【1103】

【化403】



30

40

表題化合物を、5-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン(中間体82、0.300g)、塩化ピバロイル(0.3mL)、TEA(2.0mL)、無水THF(10mL)を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製して、0.050gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.12 (s, 9H), 4.31 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.63-7.71 (m, 2H), 8.05-8.07 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.55 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H), 12.85 (s, 1H); MS (m/z): 472.41 (M+H)⁺.

50

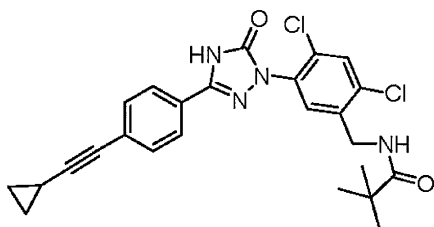
【1104】

実施例130

N-(2,4-ジクロロ-5-(3-(4-(2-シクロプロピルエチニル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピバルアミド

【1105】

【化404】



10

表題化合物を、N-(2,4-ジクロロ-5-(4,5-ジヒドロ-3-(4-ヨードフェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピバルアミド(中間体84、0.150g、0.028mmol)、エチニルシクロプロパン(0.038g、0.56mmol)、TBAF(0.268g、0.85mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(触媒量)およびDMSO(3.0mL)を用いて、実施例111に記載される手順に従って調製して、0.050gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 0.77 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 1.58 (m, 1H), 4.32 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.50-7.53 (m, 3H), 7.82-7.91 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.21 (m, 1H)

20

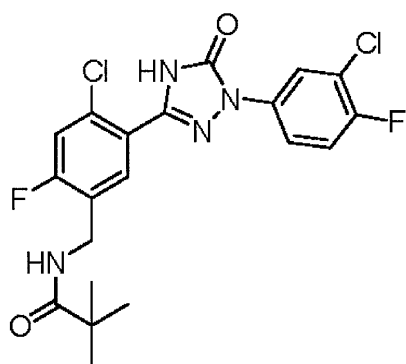
【1106】

実施例131

N-(4-クロロ-5-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フルオロベンジル)ピバルアミド

【1107】

【化405】



30

40

表題化合物を、5-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン(中間体86、0.300g)、塩化ピバロイル(0.3mL)、TEA(2.0mL)、無水THF(10mL)を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製して、0.083gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.13 (s, 9H), 4.30 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.53-7.66 (s, 3H), 7.91-8.15 (s, 3H), 12.67 (s, 1H); MS (m/z): 455.19 (M+H)⁺.

【1108】

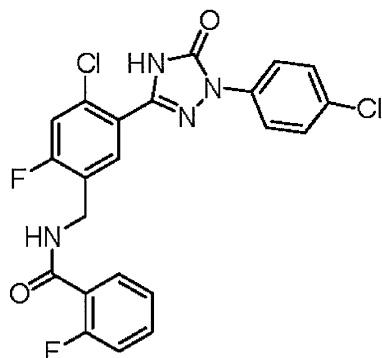
50

実施例 1 3 2

N-（4-クロロ-5-（1-（4-クロロフェニル）-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）-2-フルオロベンジル）-2-フルオロベンズアミド

【1109】

【化406】



10

2-フルオロ安息香酸（0.400 g）、塩化チオニル（20 mL）およびDMF（触媒量）の混合物を5時間還流させ、過剰な溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を得た。得られた粗生成物を、THF（20 mL）中の5-（5-（アミノメチル）-2-クロロ-4-フルオロフェニル）-2-（4-クロロフェニル）-2H-1,2,4-トリアゾール-3（4H）-オン（中間体（Intermediate）78、0.250 g）およびDIPEA（1.0 mL）の溶液に加え、反応生成物を3時間攪拌した。反応が完了した後、反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、濃縮して、0.032 gの所望の生成物を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO）: δ 4.53 (br s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.78 (m, 3H), 7.95 (br s, 2H), 8.94 (br s, 1H), 12.63 (br s, 1H); MS (m/z): 475.39 (M+H)⁺.

20

【1110】

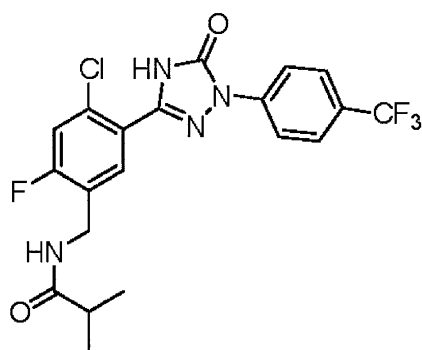
実施例 1 3 3

N-（4-クロロ-2-フルオロ-5-（1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）イソブチルアミド

30

【1111】

【化407】



40

表題化合物を、5-（5-（アミノメチル）-2-クロロ-4-フルオロフェニル）-2-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-2H-1,2,4-トリアゾール-3（4H）-オン（中間体70、0.100 g）、2-メチルプロパノイルクロライド（0.1 mL）、TEA（0.1 mL）、無水THF（5 mL）を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製して、0.028 gの所望の生成物を得た。¹H NMR（300 MHz, D

50

MSO): δ 1.01 (s, 6H), 4.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.67-7.71 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 8.36 (m, 1H), 12.73 (s, 1H); MS (m/z): 457.37 ($M+H$)⁺.

【1112】

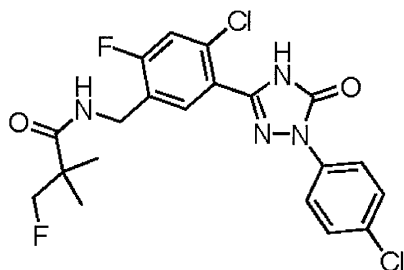
実施例134

N-(4-クロロ-5-(1-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フルオロベンジル)-3-フルオロ-2,2-ジメチルプロパンアミド

【1113】

【化408】

10



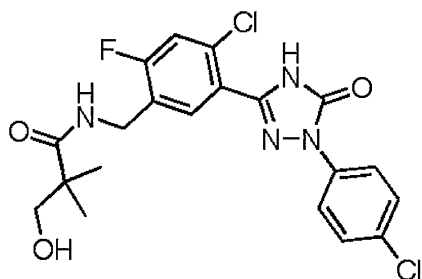
【1114】

ステップ1: N-(4-クロロ-5-(1-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フルオロベンジル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパンアミドの調製

【1115】

【化409】

20



30

表題化合物を、5-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン(中間体78、0.250g、0.708mmol)、THF:DMF(5mL:1mL)、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン酸(0.091g、0.407mmol)、TBUTU(0.340g、1.062mmol)、TEA(2.0mL)を用いて、実施例107に記載される手順に従って調製して、0.150gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.05 (s, 6H), 2.68 (s, 2H), 4.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.95-7.98 (m, 2H), 8.08 (br s, 1H); MS (m/z): 453.27 ($M+H$)⁺.

40

【1116】

ステップ2: N-(4-クロロ-5-(1-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フルオロベンジル)-3-フルオロ-2,2-ジメチルプロパンアミドの調製

THF(5.0mL)中のN-(4-クロロ-5-(1-(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フルオロベンジル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパンアミド(0.150g、0

50

． 330 mmol) の溶液に、DAST (0.079 g、0.495 mmol) を 0～5℃で加え、室温で 5～6 時間攪拌した。反応が完了した後、反応生成物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、濃縮し、得られた未精製物を、10.0% MeOH:DCM 中の 2% アンモニア溶液で溶出させる塩基性アルミナカラムクロマトグラフィで精製して、0.013 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (s, 6H), 4.32 (m, 3H), 4.46 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 12.61 (s, 1H); MS (m/z): 454.25 (M+H)⁺.

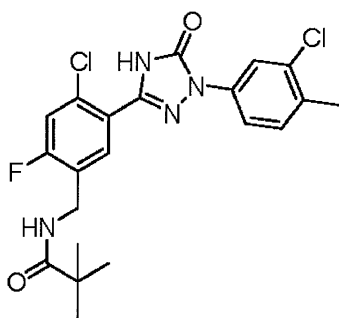
【1117】

実施例 135

N-(4-クロロ-5-(1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フルオロベンジル)ピバルアミド

【1118】

【化410】



表題化合物を、5-(5-(アミノメチル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン(中間体88、0.200 g)、塩化ピバロイル(0.5 mL)、TEA(2.0 mL)、無水THF(5 mL)を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製して、0.074 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.11 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 4.29 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.43 (d, J = 11.6Hz, 1H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.79 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 12.60 (s, 1H); MS (m/z): 451.52 (M+H)⁺.

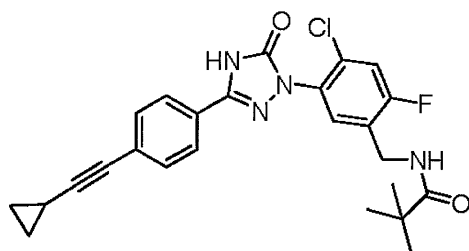
【1119】

実施例 136

N-(4-クロロ-5-(3-(4-(2-シクロプロピルエチニル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロベンジル)ピバルアミド

【1120】

【化411】



表題化合物を、N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(4,5-ジヒドロ-3-(4-ヨードフェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピバルアミド(中間体90、0.200 g、0.370 mmol)、エチニルシクロプロパ

ン (0.050 g、0.75 mmol)、TBAF (0.360 g、1.13 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(触媒量)およびDMSO (3.0 mL)を80℃で用いて、実施例111に記載される手順に従って調製して、0.080 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 0.77 (br s, 9H), 0.92 (br s, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 4.30 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.65 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 12.57 (br s, 1H); MS (m/z): 467.36 (M+H)⁺.

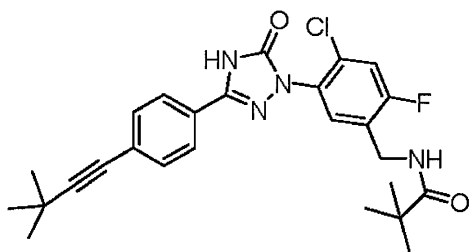
【1121】

実施例137

N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(4,5-ジヒドロ-3-(4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)フェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピバルアミド

【1122】

【化412】



表題化合物を、N-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(4,5-ジヒドロ-3-(4-ヨードフェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピバルアミド(中間体90、0.100 g、0.189 mmol)、3,3-ジメチルブタ-1-イン(0.031 g、0.378 mmol)、TBAF(0.178 g、0.567 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(触媒量)およびDMSO(3.0 mL)を用いて、実施例111に記載される手順に従って調製して、0.050 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.10 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 4.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.65 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.14 (br s, 1H), 12.60 (br s, 1H); MS (m/z): 483.29 (M+H)⁺.

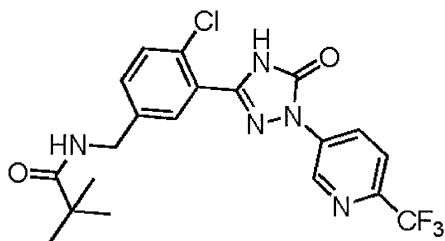
【1123】

実施例138

N-(4-クロロ-3-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバルアミド

【1124】

【化413】



表題化合物を、5-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン(中間体91、0.350 g、0.945 mmol)、塩化ピバロイル(0.12

0 g、0.945 mmol)、DIPEA (2.0 mL)、無水THF (10 mL)を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製して、0.080 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.11 (s, 9H), 4.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 12.82 (s, 1H); MS (*m/z*): 454.50 (*M*+H)⁺.

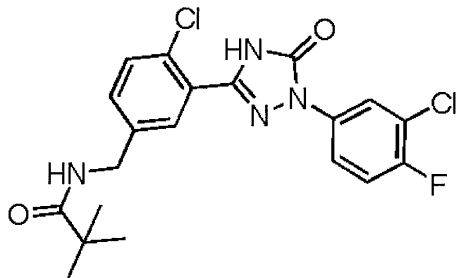
【1125】

実施例139

N-(4-クロロ-3-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバルアミド

【1126】

【化414】



表題化合物を、5-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン(中間体92、0.300 g、0.852 mmol)、塩化ピバロイル(0.108 g、0.852 mmol)、DIPEA (2.0 mL)、無水THF (10 mL)を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製して、0.050 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.13 (s, 9H), 4.29 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52-7.59 (m, 3H), 7.91-8.18 (m, 3H), 12.65 (s, 1H); MS (*m/z*): 437.23 (*M*+H)⁺.

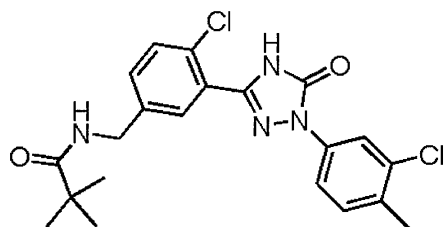
【1127】

実施例140

N-(4-クロロ-3-(1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバルアミド

【1128】

【化415】



表題化合物を、5-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン(中間体93、0.350 g、1.00 mmol)、塩化ピバロイル(0.128 g、1.0 mmol)、DIPEA (2.0 mL)、無水THF (10 mL)を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製して、0.200 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.13 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 4.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 12.58 (s, 1H); MS (*m/z*): 433.19 (*M*+H)⁺.

【1129】

実施例141

10

20

30

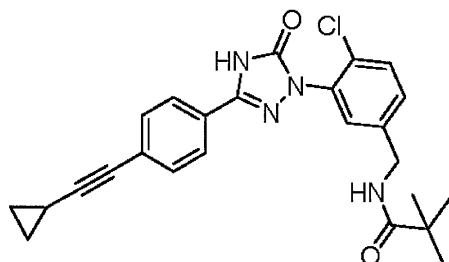
40

50

N-（4-クロロ-3-（3-（4-（2-シクロプロピルエチニル）フェニル）-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル）ベンジル）ピバルアミド

【1130】

【化416】



10

DMSO（3.0 mL）中のN-（4-クロロ-3-（4,5-ジヒドロ-3-（4-ヨードフェニル）-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル）ベンジル）ピバルアミド（中間体95、0.100 g、0.196 mmol）の溶液に、エチニルシクロプロパン（0.035 g、0.530 mmol）、TBAF（0.150 g、0.574）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド（触媒量）を加え、反応生成物を80℃で5～6時間攪拌した。反応が完了した後、反応生成物を水でクエンチし、DCMで抽出し、濃縮して、0.050 gの所望の表題生成物を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO d₆）: δ 0.76-0.91 (m, 2H), 0.91-0.92 (m, 2H), 1.11 (s, 9H), 1.57 (m, 1H), 4.28 (br d, 2H), 7.31-7.34 (br d, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.47-7.50 (br m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 12.58 (s, 1H); MS (m/z): 449.52 (M+H)⁺.

20

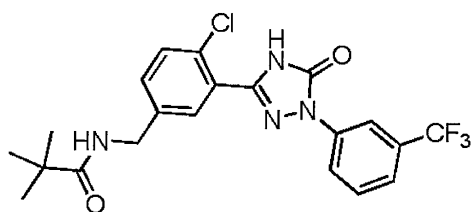
【1131】

実施例142

N-（4-クロロ-3-（1-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）ピバルアミド

【1132】

【化417】



30

表題化合物を、5-（5-（アミノメチル）-2-クロロフェニル）-2-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）-2H-1,2,4-トリアゾール-3（4H）-オン（中間体96、0.250 g、0.678 mmol）、塩化ピバロイル（0.3 mL）、TEA（2.0 mL）、および無水THF（5 mL）を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製して、0.150 gの所望の生成物を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO d₆）: δ 1.13 (s, 9H), 4.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 3H), 7.71-7.76 (m, 1H), 8.19-8.29 (m, 3H), 12.68 (s, 1H); MS (m/z): 453.38 (M+H)⁺.

40

【1133】

実施例143

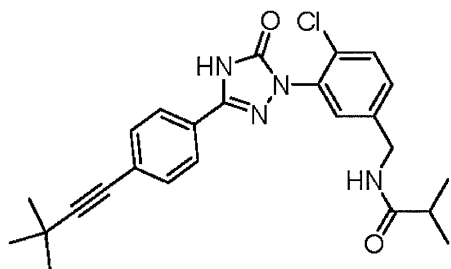
N-（4-クロロ-3-（4,5-ジヒドロ-3-（4-（3,3-ジメチルブター-1-イニル）フェニル）-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル）ベンジル）イ

50

ソブチルアミド

【1134】

【化418】



10

表題化合物を、N-(4-クロロ-3-(4,5-ジヒドロ-3-(4-ヨードフェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)イソブチルアミド(中間体98、0.060g、0.120mmol)、3,3-ジメチルブター-1-イン(0.014g、0.181mmol)、TBAF(0.094g、0.362mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.003g、0.003mmol)およびDMSO(3.0mL)を用いて、実施例111に記載される手順に従って調製して、0.015gの所望の生成物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.03 (s, 6H), 1.30 (s, 9H), 2.50 (m, 1H), 4.27 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.38 (m, 1H); MS (m/z): 449.9 (M-H)⁻.

20

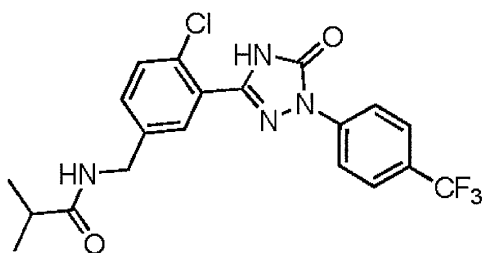
【1135】

実施例144

N-(4-クロロ-3-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)イソブチルアミド

【1136】

【化419】



30

表題化合物を、3-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン(中間体63、0.250g、0.678mmol)、塩化イソブチリル(0.108g、1.01mmol)、TEA(2.0mL)、および無水THF(5mL)を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製して、0.350gの所望の生成物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.41-2.43 (m, 1H), 4.30 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.86 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.38 (m, 1H), 12.69 (s, 1H); MS (m/z): 439.24 (M+H)⁺.

40

【1137】

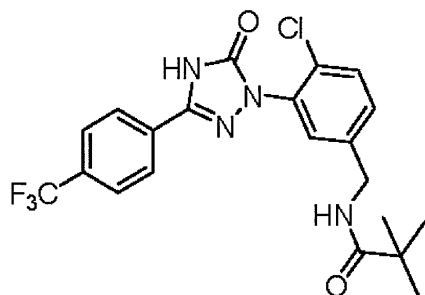
実施例145

N-(4-クロロ-3-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピバルアミド

【1138】

50

【化 4 2 0】



10

表題化合物を、tert-ブチル 2-(2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}フェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体 94、0.150 g、0.420 mmol)、4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルイソシアネート(中間体 59、0.181 g、0.84 mmol)、DCM(15 mL)、およびトリフルオロ酢酸(3.0 mL)を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.070 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.13 (s, 9H), 4.29 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.19 (m, 1H), 12.79 (s, 1H); MS (m/z): 456.59 (M+H)⁺.

【1139】

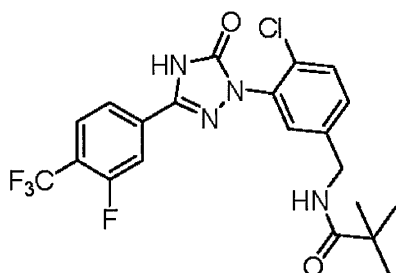
20

実施例 146

N-(4-クロロ-3-(3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピバルアミド

【1140】

【化 4 2 1】



30

表題化合物を、3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルイソシアネート(中間体 99、2.0 g)、tert-ブチル 2-(2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}フェニル)ヒドラジンカルボキシレート(中間体 94、1.0 g)、DCM(15 mL)、およびトリフルオロ酢酸(3.0 mL)を用いて、実施例 83 に記載される手順に従って調製して、0.900 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.12 (s, 9H), 4.29 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86-8.10 (m, 3H), 8.19 (m, 1H), 12.86 (s, 1H); MS (m/z): 471.35 (M+H)⁺.

40

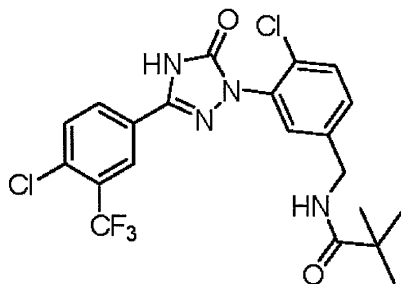
【1141】

実施例 147

N-(4-クロロ-3-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピバルアミド

【1142】

【化 4 2 2】



10

表題化合物を、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルイソシアネート (中間体100、2.0g)、tert-ブチル2-(2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}フェニル)ヒドラジンカルボキシレート (中間体94、1.0g)、DCM (15mL)、およびトリフルオロ酢酸 (3.0mL) を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.900gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.12 (s, 9H), 4.29 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.10-8.18 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 12.82 (s, 1H); MS (*m/z*): 487.29 (M+H)⁺.

【1143】

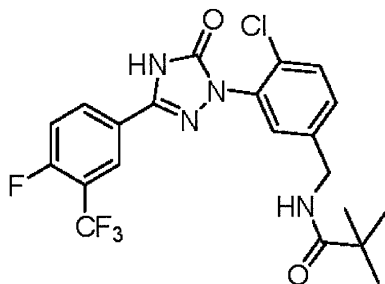
実施例148

20

N-(4-クロロ-3-(3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピバルアミド

【1144】

【化 4 2 3】



30

表題化合物を、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルイソシアネート (中間体101、0.196g、0.84mmol)、tert-ブチル2-(2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}フェニル)ヒドラジンカルボキシレート (中間体94、0.150g、0.420mmol)、DCM (15mL)、およびトリフルオロ酢酸 (3.0mL) を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.090gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.12 (s, 9H), 4.29 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 8.19-8.23 (m, 3H), 12.76 (s, 1H); MS (*m/z*): 471.32 (M+H)⁺.

40

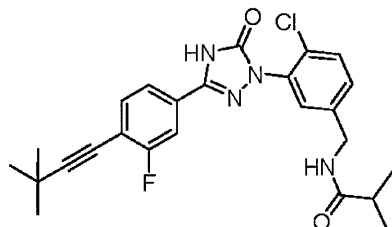
【1145】

実施例149

N-(4-クロロ-3-(3-(3-フルオロ-4-(3,3-ジメチルブター-1-イル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)イソブチルアミド

【1146】

【化 4 2 4】



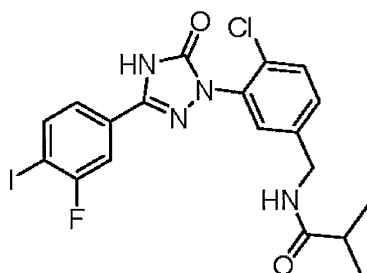
【1 1 4 7】

10

ステップ1：N-（4-クロロ-3-（3-（3-フルオロ-4-ヨードフェニル）-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル）ベンジル）イソブチルアミドの調製

【1 1 4 8】

【化 4 2 5】



20

表題化合物を、3-フルオロ-4-ヨードベンズイルイソシアネート（中間体102、1.0g）、tert-ブチル2-（2-クロロ-5-（[（2-メチルプロパノイル）アミノ]メチル）フェニル）ヒドラジンカルボキシレート（中間体97、0.800g）、DCM（15mL）、およびトリフルオロ酢酸（3.0mL）を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.900gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.30 (s, 6H), 2.43-2.45 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 8.01-8.06 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 12.66 (m, 1H); MS (m/z): 515.21 (M+H)⁺.

30

【1 1 4 9】

ステップ2：N-（4-クロロ-3-（3-（3-フルオロ-4-（3,3-ジメチルブター-1-イニル）フェニル）-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル）ベンジル）イソブチルアミドの調製

表題化合物を、N-（4-クロロ-3-（3-（3-フルオロ-4-ヨードフェニル）-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル）ベンジル）イソブチルアミド（0.080g、0.155mmol）、3,3-ジメチルブター-1-イン（0.019g、0.233mmol）、TBAF（0.121g、0.466mmol）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド（0.004g、0.006mmol）およびDMSO（3.0mL）を用いて、実施例111に記載される手順に従って調製して、0.009gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.02 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.31 (s, 9H), 2.39-2.42 (m, 1H), 4.29 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.57-7.67 (m, 4H), 8.37 (m, 1H), 13.0 (br s, 1H); MS (m/z): 469.31 (M+H)⁺.

40

【1 1 5 0】

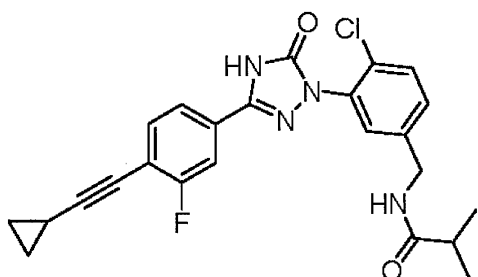
実施例150

N-（4-クロロ-3-（3-（4-（2-シクロプロピルエチニル）-3-フルオロフェニル）-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル）ベンジル）イソブチルアミド

50

【 1 1 5 1 】

【化 4 2 6】



表題化合物を、N-(4-クロロ-3-(3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)イソブチルアミド(実施例149のステップ1、0.080g、0.155mmol)、エチニルシクロプロパン(0.019g、0.233mmol)、TBAF(0.121g、0.466mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.004g、0.006mmol)およびDMSO(3.0mL)を用いて、実施例111に記載される手順に従って調製して、0.009gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 0.79-0.92 (m, 2H), 1.011 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.63 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 4.28 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.57-7.67 (m, 4H), 8.37 (m, 1H); MS (m/z): 453.24 (M+H)⁺.

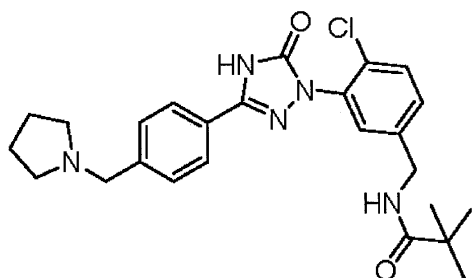
【1 1 5 2】

实施例 151

N-（4-クロロ-3-（4，5-ジヒドロ-5-オキソ-3-（4-（（ピロリジン-1-イル）メチル）フェニル）-1，2，4-トリアゾール-1-イル）ベンジル）ピバ
ルアミド

【 1 1 5 3 】

【化 4 2 7】



DMF中のピロリジン (pyrrolidine) (0.060 g, 0.830 mmol) の冷溶液に、NaH (0.034 g, 0.830 mmol) を0℃で加え、反応生成物を1時間攪拌した。DMF中のN-(3-(3-(4-(ブロモメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-クロロベンジル)ピバルアミド (中間体103, 0.200 g, 0.419) の溶液を0℃で加え、5~10℃で2~3時間攪拌し続けた。反応生成物を水中でクエンチし、pHを6~7に調整し、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた粗生成物を、5% MeOH:DCMで溶出させる塩基性アルミナカラムクロマトグラフィで精製して、0.020 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.23 (s, 9H), 1.79 (br s, 4H), 2.53 (br s, 4H), 3.66 (s, 2H), 4.48 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.08 (m, 1H), 7.26-7.54 (m, 5H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 2H); MS (m/z): 468.51 (M+H)⁺.

【 1 1 5 4 】

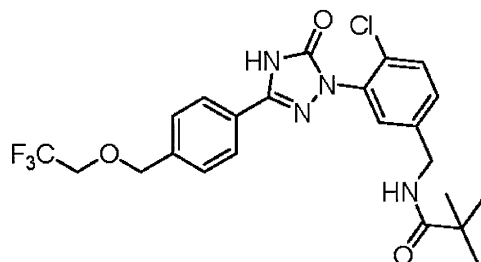
实施例 152

N- (3- (3- (4- ((2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) メチル) フェニル) -
4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -4-クロロベ

ンジル) ピバルアミド

【1155】

【化428】



10

THF中の2, 2, 2-トリフルオロエタノール (2,2,2-trifluoro ethanol) (0.042 g、0.410 mmol) の溶液に、NaH (0.017 g、0.41 mmol) を10℃で加え、室温で1時間攪拌し続けた。THF中のN-(3-(3-(4-(ブROMOMETHYL)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-4-クロロベンジル) ピバルアミド (中間体103、0.100 g、0.041 mmol) の溶液およびTBAI (0.004 g、0.0012 mmol) を、反応混合物に加えた。反応生成物を2~3時間還流させた。反応生成物を氷中でクエンチし、pHを6~7に調整し、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、0.060 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.12 (s, 9 H), 4.11-4.17 (m, 2H), 4.28 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.18 (t, 1H); MS (m/z): 497.31 (M+H)⁺.

20

【1156】

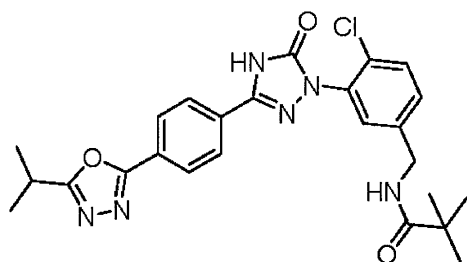
実施例153

N-(4-クロロ-3-(4,5-ジヒドロ-3-(4-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル) ピバルアミド

【1157】

【化429】

30



表題化合物を、4-(5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾイルイソシアネート (中間体104、0.196 g、0.84 mmol)、tert-ブチル2-(2-クロロ-5-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}フェニル)ヒドラジンカルボキシレート (中間体94、0.150 g、0.420 mmol)、DCM (15 mL)、およびトリフルオロ酢酸 (3.0 mL) を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.090 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.06 (s, 9H), 1.35 (s, 6H), 3.25 (m, 1H), 4.27 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01-8.04 (m, 2H), 8.10-8.17 (m, 3H), 12.73 (s, 1H); MS (m/z): 495.39 (M+H)⁺.

40

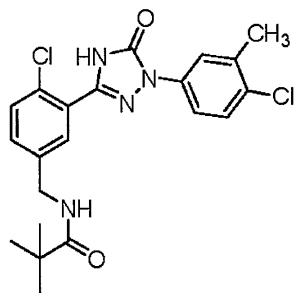
【1158】

実施例154

N-(4-クロロ-3-(1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジヒドロ

50

ー 5 - オキソ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンジル) ピバルアミド
 【 1 1 5 9 】
 【 化 4 3 0 】



10

表題化合物を、5 - (5 - (アミノメチル) - 2 - クロロフェニル) - 2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 2 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 (4 H) - オン (中間体 106、0.300 g、0.859 mmol)、塩化ピバロイル (0.130 g、1.03 mmol)、TEA (2.0 mL)、無水 THF (5 mL) を用いて、実施例 108 に記載される手順に従って調製して、0.140 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.13 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 4.29 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.70 (br d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 12.56 (s, 1H); MS (m/z) : 433.38 (M+H)⁺.

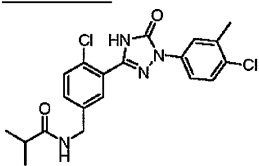
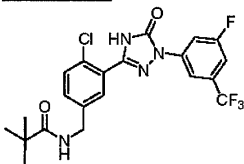
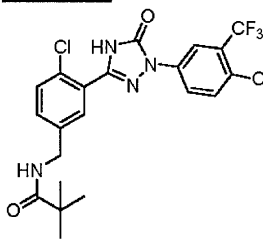
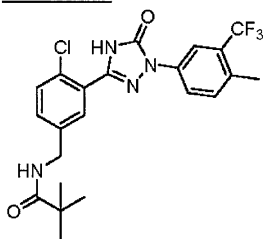
20

【 1 1 6 0 】

実施例 155 ~ 実施例 163 を、下記の表に記載される対応する中間体、TEA および THF を用いて、実施例 108 に記載の手順に従って調製した。

【 1 1 6 1 】

【表 8 - 1】

使用した中間体	実施例の番号および構造	実施例の化学名および特徴付けデータ
中間体106 + 塩化イソブチリル	実施例155 	N-(4-クロロ-3-(1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)イソブチルアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.02 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.82 (br d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.38 (t, 1H), 12.57 (s, 1H); MS (m/z) : 433.30 (M+H) ⁺ .
中間体130 + 塩化ピバロイル	実施例156 	N-(4-クロロ-3-(1-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバロアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.13 (s, 9H), 4.30 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.61 (m, 3H), 8.09 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 12.80 (s, 1H); MS (m/z) : 471.39 (M+H) ⁺ .
中間体131 + 塩化ピバロイル	実施例157 	N-(4-クロロ-3-(1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバロアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.13 (s, 9H), 4.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.19-8.26 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 12.76 (s, 1H); MS (m/z) : 487.43 (M+H) ⁺ .
中間体133 + 塩化ピバロイル	実施例158 	N-(4-クロロ-3-(1-(3-(トリフルオロメチル)-4-メチルフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバロアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d_6): δ 1.13 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 4.31 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 12.47 (s, 1H); MS (m/z) : 467.22 (M+H) ⁺ .

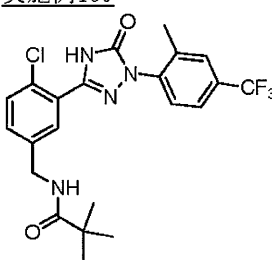
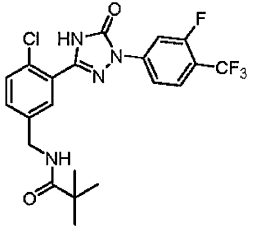
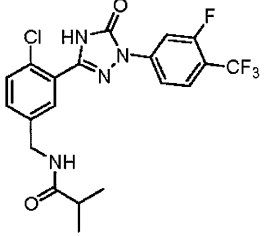
10

20

30

【1162】

【表 8 - 2】

使用した中間体	実施例の番号および構造	実施例の化学名および特徴付けデータ
中間体134 + 塩化ピバロイル	実施例159 	N-(4-クロロ-3-(1-(4-(トリフルオロメチル)-2-メチルフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバルアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.12 (s, 9H), 2.39 (s, 3H), 4.28 (d, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.55-7.60 (m, 3H), 8.12 (d, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 12.65 (s, 1H); MS (m/z): 467.15 (M+H) ⁺ .
中間体135 + 塩化ピバロイル	実施例160 	N-(4-クロロ-3-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバルアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.13 (s, 9H), 4.29 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.60-7.61 (m, 2H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.98-8.06 (m, 2H), 8.19 (t, 1H); MS (m/z): 471.18 (M+H) ⁺ .
中間体135 + 塩化イソブチリル	実施例161 	N-(4-クロロ-3-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)イソブチルアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.02 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 4.29 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.91 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.99-8.08 (m, 2H), 8.40 (t, 1H); MS (m/z): 455.01 (M+H) ⁺ .

10

20

30

【1163】

【表 8 - 3】

使用した中間体	実施例の番号および構造	実施例の化学名および特徴付けデータ
中間体63 + イソプロピル スルホニルクロ ライド	実施例162 	N-(4-クロロ-3-(5-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)プロパン-2-スルホンアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.22 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 4.23 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65-7.72 (m, 3H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 12.72 (s, 1H); MS (m/z) : 475.15 (M+H) ⁺ .
中間体136 + 塩化ピパロイ ル	実施例163 	N-(4-クロロ-3-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピパルアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.12 (s, 9H), 7.28 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H), 8.18 (t, 1H), 12.59 (s, 1H); MS (m/z) : 471.17 (M+H) ⁺ .

【1164】

実施例164～実施例171を、下記の表に記載される対応する中間体、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド、TBPFおよびDMSOを用いて、実施例111に記載の手順に従って調製した。

【1165】

【表 9 - 1】

使用した中間体	実施例の番号および構造	実施例の化学名および特徴付けデータ
中間体140 + 3,3-ジメチルブ タ-1-イン	実施例164 	N-(3-(4,5-ジヒドロ-1-(4-(3,3-ジメチルブタ-1-イニル)フェニル)-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,4-ジメチルベンジル)イソブチルアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.01 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 2.16 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 4.24 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.19 (t, 1H), 12.23 (s, 1H); MS (m/z) : 445.26 (M+H) ⁺ .
中間体138 + エチニルシクロ プロパン	実施例165 	N-(3-(1-(4-(2-シクロプロピルエチニル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,4-ジメチルベンジル)ピパルアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 0.73 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.54 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.23 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.00 (t, 1H), 12.22 (s, 1H); MS (m/z) : 443.51 (M+H) ⁺ .

【1166】

10

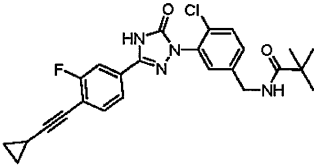
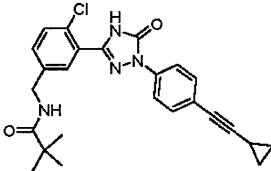
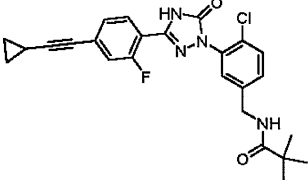
20

30

40

50

【表 9 - 2】

使用した中間体	実施例の番号および構造	実施例の化学名および特徴付けデータ
中間体119 + エチニルシクロ プロパン	実施例166 	N-(4-クロロ-3-(3-(4-(2-シクロプロピルエチニル)-3-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピパルアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 0.80 (m, 2H), 0.93-0.95 (m, 2H), 1.12 (s, 9H), 1.63 (m, 1H), 4.28 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.59-7.67 (m, 4H), 8.19 (t, 1H), 12.66 (s, 1H); MS (m/z): 467.24 (M+H) ⁺ .
中間体139 + エチニルシクロ プロパン	実施例167 	N-(4-クロロ-3-(1-(4-(2-シクロプロピルエチニル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピパルアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 0.73 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 1.13 (s, 9H), 1.54 (m, 1H), 4.30 (d, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.91 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.18 (br s, 1H), 12.56 (s, 1H); MS (m/z): 449.30 (M+H) ⁺ .
中間体124 + エチニルシクロ プロパン	実施例168 	N-(4-クロロ-3-(3-(4-(2-シクロプロピルエチニル)-2-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)ピパルアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 0.78 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 1.12 (s, 9H), 1.59 (m, 1H), 4.28 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.19 (t, 1H), 12.40 (s, 1H); MS (m/z): 467.20 (M) ⁺ .

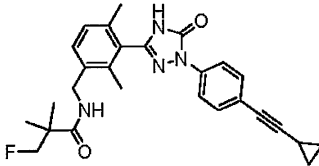
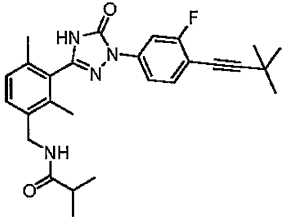
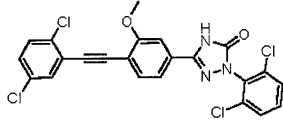
10

20

30

【1167】

【表 9 - 3】

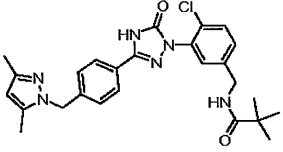
使用した中間体	実施例の番号および構造	実施例の化学名および特徴付けデータ
中間体143 + エチニルシクロ プロパン	実施例169 	N- (3- (1- (4- (2-シクロプロピルエチニル) フェニル) -4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) -2,4-ジメチルベンジル) -3-フルオロ-2,2-ジメチルプロパンアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 0.74 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 1.15 (s, 6H), 1.54 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.27 (d, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 12.22 (s, 1H); MS (m/z): 461.21 (M+H) ⁺ .
中間体141 + 3,3-ジメチルブ タ-1-イン	実施例170 	N- (3- (1- (3-フルオロ-4- (3,3-ジメチルブタ-1-イニル) フェニル) -4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) -2,4-ジメチルベンジル) イソブチルアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.01 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.23 (s, 9H), 2.15 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.25 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 8.19 (t, 1H), 12.35 (s, 1H); MS (m/z): 463.151 (M+H) ⁺ .
中間体45 + 1,4-ジクロロ- 2-エチニルベン ゼン	実施例171 	2- (2,6-ジクロロフェニル) -5- (4- (2- (2,5-ジクロロフェニル) エチニル) -3-メトキシフェニル) -2H-1,2,4-トリアゾール-3 (4H) -オン. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 3.92 (s, 3H), 7.54 (m, 4H), 7.58-7.69 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 12-13 (br s, 1H); MS (m/z): 506.01 (M+H) ⁺ .

【1168】

実施例172を、下記の表に記載される対応する中間体、NaHおよびDMFを用いて、中間体41に記載される手順に従って調製した。

【1169】

【表10】

使用した中間体	実施例の番号および構造	実施例の化学名および特徴付けデータ
中間体103 + 3,5-ジメチル-1H-ピラゾール	実施例172 	N- (4-クロロ-3- (4,5-ジヒドロ-3- (4- (3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) メチル) フェニル) -5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-1-イル) ベンジル) ピパルアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.11 (s, 9H), 2.10 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 4.28 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.18 (t, 1H); MS (m/z): 493.36 (M) ⁺ .

【1170】

実施例173および実施例174を、下記の表に記載される対応する中間体、TFAお

10

20

30

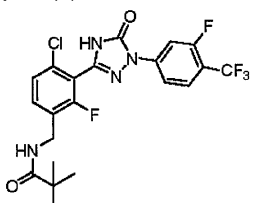
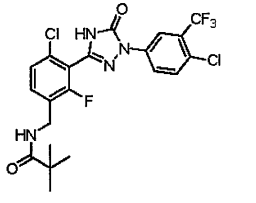
40

50

よびDCMを用いて、実施例83に記載される手順に従って調製した。

【1171】

【表11】

使用した中間体	実施例の番号および構造	実施例の化学名および特徴付けデータ
中間体109 + 中間体51	実施例173 	N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-(1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバラルアミド. 1H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 1.21 (s, 9H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.21 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.96 (m, 2H); MS (m/z): 489.56 (M) ⁺ .
中間体111 + 中間体51	実施例174 	N-(4-クロロ-3-(1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-フルオロベンジル)ピバラルアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.13 (s, 9H), 4.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.20 (t, 2H), 8.41 (s, 1H), 12.90 (m, 1H); MS (m/z): 505.27 (M+H) ⁺ .

10

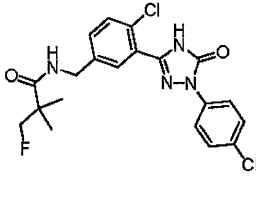
20

【1172】

実施例175を、実施例115、DASTおよびTHFを用いて、実施例134のステップ2に記載される手順に従って調製した。

【1173】

【表12】

使用した中間体	実施例の番号および構造	実施例の化学名および特徴付けデータ
実施例115	実施例175 	N-(4-クロロ-3-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-3-フルオロ-2,2-ジメチルプロパンアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 1.15 (s, 6H), 4.33 (m, 4H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.35 (t, 1H), 12.71 (m, 1H); MS (m/z): 471.28 (M+H) ⁺ .

30

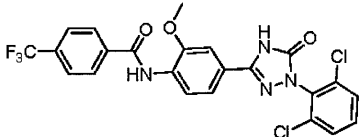
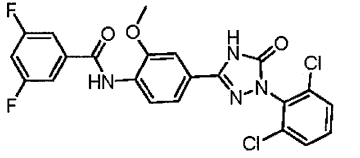
【1174】

実施例176～実施例179を、下記の表に記載される対応する使用した中間体、トリメチルアルミニウム（トルエン中2M溶液）および脱水トルエンを用いて、中間体26のステップ6に記載される手順に従って調製した。

40

【1175】

【表 1 3 - 1】

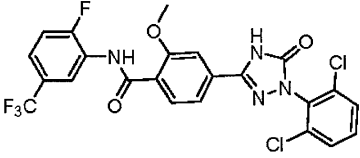
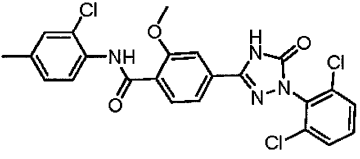
使用した中間体	実施例の番号および構造	実施例の化学名および特徴付けデータ
中間体45のステップ5 + メチル4- (トリフルオロメチル) ベンゾエート	実施例176 	N- (4- (1- (2,6-ジクロロフェニル) -4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) -2-メトキシフェニル) -4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 3.91 (s, 3H), 7.49-7.64 (m, 3H), 7.72-7.74 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.90 (s, 1H), 12.70 (s, 1H); MS (m/z): 523.10 (M+H) ⁺ .
中間体45のステップ5 + メチル3,5-ジフルオロベンゾエート	実施例177 	N- (4- (1- (2,6-ジクロロフェニル) -4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) -2-メトキシフェニル) -3,5-ジフルオロベンズアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 3.90 (s, 3H), 7.47-7.61 (m, 4H), 7.64-7.72 (m, 4H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.86 (s, 1H), 12.69 (s, 1H); MS (m/z): 491.03 (M+H) ⁺ .

10

20

【 1 1 7 6 】

【表 1 3 - 2】

使用した中間体	実施例の番号および構造	実施例の化学名および特徴付けデータ
中間体46 + 2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) アニリン	実施例178 	4- (1- (2,6-ジクロロフェニル) -4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) -N- (2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル) -2-メトキシベンズアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 4.06 (s, 3H), 7.60-7.65 (m, 5H), 7.55-7.67 (m, 2H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 12.90 (s, 1H); MS (m/z): 541.05 (M+H) ⁺ .
中間体46 + 2-クロロ-4-メチルアニリン	実施例179 	N- (2-クロロ-4-メチルフェニル) -4- (1- (2,6-ジクロロフェニル) -4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) -2-メトキシベンズアミド. 1H NMR (300 MHz, DMSO d ₆): δ 2.30 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.41-7.75 (m, 5H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 10.47 (s, 1H), 12.91 (s, 1H); MS (m/z): 503.00 (M+H) ⁺ .

30

40

【 1 1 7 7 】

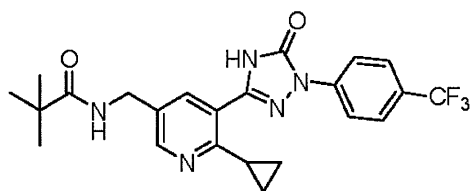
実施例 1 8 0

50

N-((6-シクロプロピル-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)メチル)ピバルアミド

【1178】

【化431】



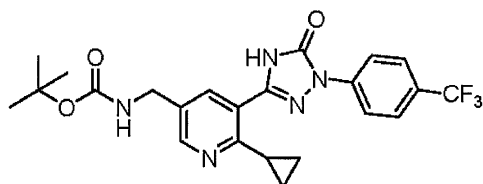
10

【1179】

ステップ1: tert-ブチル(6-シクロプロピル-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)メチルカルバメートの調製

【1180】

【化432】



20

エタノール(10 mL)中の6-シクロプロピル-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-カルボニトリル(0.110 g)の溶液およびBOC無水物(0.150 g)、TEA(1.0 mL)、Pd/C(触媒量)を、Parr装置において、35~40 psiの圧力下、水素雰囲気下で、4~5時間撹拌した。反応生成物を濾過し、得られた濾液を濃縮して、0.100 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 0.93-0.98 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 2.09 (m, 1H), 4.12 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.43 (d, J = 7.8 Hz, 2H); MS (m/z): 476.13 (M+H)⁺.

30

【1181】

ステップ2: N-((6-シクロプロピル-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)メチル)ピバルアミドの調製

EtOC: HCl(5.0 mL)中のtert-ブチル(6-シクロプロピル-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)メチルカルバメート(0.100 g)の溶液を、室温で6時間撹拌した。過剰な溶媒を除去し、DCM(5.0 mL)、TEA(0.5 mL)および塩化ピバロイル(0.045 g)を窒素雰囲気下で反応混合物に加えた。反応生成物を室温で4時間撹拌した。過剰な溶媒を真空下で除去し、残渣を水で希釈し、EtOAcで抽出し、濃縮して、0.020 gの生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 0.98 (m, 4H), 1.12 (s, 9H), 2.73 (m, 1H), 4.27 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.13 (t, 1H), 8.19 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 12.75 (s, 1H); MS (m/z): 460.30 (M+H)⁺.

40

【1182】

実施例181

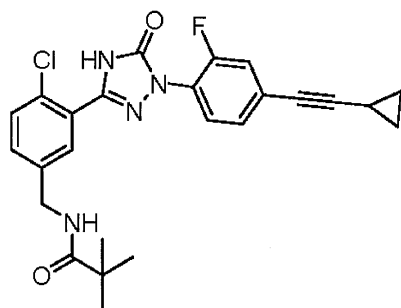
N-(4-クロロ-3-(1-(4-(2-シクロプロピルエチニル)-2-フルオロフ

50

エニル) - 4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) ピバルアミド

【1183】

【化433】



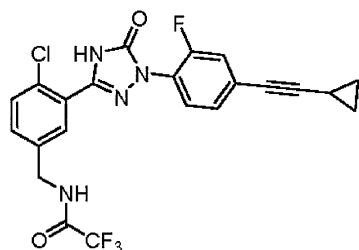
10

【1184】

ステップ1: N-(4-クロロ-3-(1-(4-(2-シクロプロピルエチニル)-2-フルオロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) - 2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドの調製

【1185】

【化434】



20

表題化合物を、N-(4-クロロ-3-(1-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ベンジル) - 2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド (中間体126、1.100 g、3.88 mmol)、エチニルシクロプロパン (0.127 g、1.93 mmol)、TBAF (1.10 g、3.88 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド (0.036 g、0.051 mmol) およびDMSO (3.0 mL) を用いて、実施例111に記載される手順に従って調製して、0.400 gの所望の表題生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.95 (m, 4H), 1.56 (m, 1H), 4.44 (br s, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (m, 3H), 10.12 (br s, 1H); MS (m/z): 479.11 (M+H)⁺.

30

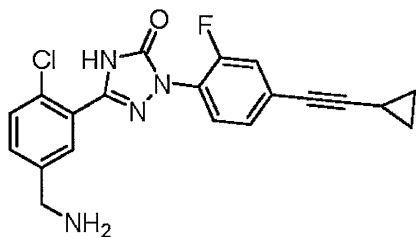
【1186】

ステップ2: 5-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-2-(4-(2-シクロプロピルエチニル)-2-フルオロフェニル)-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3(4H)-オンの調製

40

【1187】

【化 4 3 5】



表題化合物を、N-(4-クロロ-3-(1-(4-(2-シクロプロピルエチニル)-2-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(0.300g)、KOH(0.300g)、水(2.0mL)、THF(10.0mL)を用いて、中間体106のステップ2に記載される手順に従って調製して、0.200gの所望の生成物を得た。MS (m/z): 383.16 (M+H)⁺.

【1188】

ステップ3: N-(4-クロロ-3-(1-(4-(2-シクロプロピルエチニル)-2-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)ピバラムイドの調製

表題化合物を、5-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-2-(4-(2-シクロプロピルエチニル)-2-フルオロフェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3(4H)-オン(0.100g、0.266mmol)、塩化ピバロイル(0.040g、0.319mmol)、THF(10.0mL)およびTEA(2mL)を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製して、0.040gの所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 0.78 (m, 2H), 0.919 (m, 2H), 1.11 (br s, 9H), 1.56 (m, 1H), 4.28 (br d, 2H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.56 (br s, 3H), 8.16 (s, 1H), 12.46 (s, 1H); MS (m/z): 467.22 (M+H)⁺.

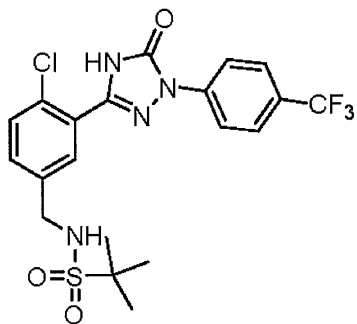
【1189】

実施例182

N-(4-クロロ-3-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2-メチルプロパン-2-スルホンアミド

【1190】

【化 4 3 6】



DCM: アセトニトリル: 水(0.2ml: 0.2mL: 0.3mL)の混合物中のN-(4-クロロ-3-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(中間体144、0.075g、0.158mmol)の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム(0.050g、0.238mmol)および塩化ルテニウム(0.001g、0.003mmol)を加え、反応生成物を室温で4時間攪拌し

10

20

30

40

50

た。反応が完了した後反応生成物をセライト床で濾過し、DCMで抽出した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた生成物を10% MeOH: DCMで溶出させる中性アルミナカラムクロマトグラフィで精製して、0.020 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 1.30 (s, 9H), 4.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.55-7.71 (m, 4H), 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 12.71 (s, 1H). MS (*m/z*): 489.04 (M+H)⁺.

【1191】

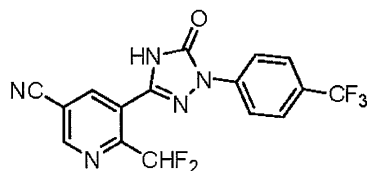
実施例 183

6-(ジフルオロメチル)-5-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ニコチノニトリル

10

【1192】

【化437】



表題化合物を、5-シアノ-2-(ジフルオロメチル)ニコチノイルイソシアネート (中間体145、0.900 g、4.03 mmol)、tert-ブチル 2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ヒドラジンカルボキシレート (中間体53、1.0 g、3.63 mmol)、TFA (10 mL)、DCM (40 mL)を用いて、実施例83に記載される手順に従って調製して、0.350 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 7.45-7.56 (t, *J* = 53.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.77 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 13.01 (s, 1H); MS (*m/z*): 382.15 (M+H)⁺.

20

【1193】

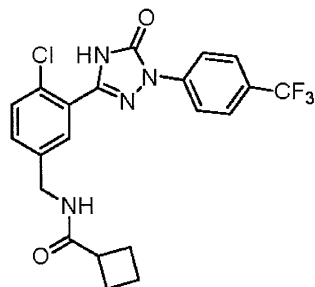
実施例 184

N-(4-クロロ-3-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンジル)シクロブタンカルボキサミド

30

【1194】

【化438】



40

表題化合物を、3-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-5(4*H*)-オン (中間体63、0.100 g、0.271 mmol)、TEA (1.0 mL)、DCM (10 mL)、シクロブタンカルボニルクロライド (0.041 g、0.352 mmol)を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製して、0.020 gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO *d*₆): δ 2.05 (m, 6H), 3.08 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.17 (m, 3H), 12.69 (s, 1H); MS (*m/z*):

50

451.07 (M+H)⁺.

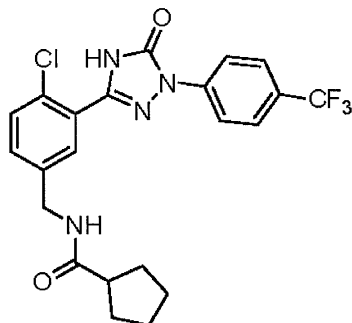
【1195】

実施例 185

N-（4-クロロ-3-（5-オキソ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ベンジル）シクロペンタンカルボキサミド

【1196】

【化439】



10

表題化合物を、3-（5-（アミノメチル）-2-クロロフェニル）-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-1H-1,2,4-トリアゾール-5（4H）-オン（中間体63、0.100g、0.271mmol）、TEA（1.0mL）、TBTU（0.261g、0.813mmol）、THF：DMF（10mL）、シクロペンタンカルボン酸（0.061g、0.542mmol）を用いて、実施例17に記載される手順に従って調製して、0.025gの所望の生成物を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO d₆）：δ 1.50-1.76（m, 8H），2.62（s, 1H），4.30（d, 2H），7.45（m, 1H），7.61（m, 2H），7.85（d, J = 9.6 Hz, 2H），8.19（d, J = 8.1 Hz, 2H），8.40（m, 1H），12.69（s, 1H）；MS（m/z）：465.08（M+H）⁺.

20

【1197】

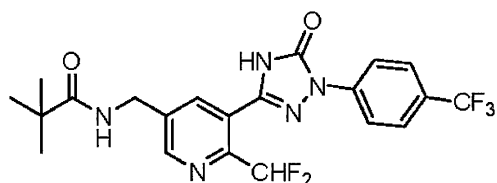
実施例 186

N-（（6-（ジフルオロメチル）-5-（5-オキソ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）ピリジン-3-イル）メチル）ピバルアミド

30

【1198】

【化440】



40

【1199】

ステップ1：3-（5-（アミノメチル）-2-（ジフルオロメチル）ピリジン-3-イル）-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-1H-1,2,4-トリアゾール-5（4H）-オンの調製

【1200】

NCC1=CC=C(C(=C1)C2=NC(=N2)N(C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C4=O)C(F)F

10

20

20

30

CC(C)C(=O)NCc1ccc2c(c1)c(cnc2C(F)F)C3=NN(C(=O)N3)C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F

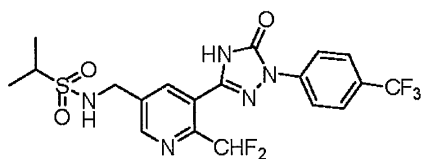
40

50

ル) フェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-3-イル) メチル) プロパン-2-スルホンアミド

【1205】

【化443】



表題化合物を、3-(5-(アミノメチル)-2-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5(4H)-オン(実施例186のステップ1、0.75g、0.19mmol)、イソプロピルスルホニルクロライド(0.042g、0.29mmol)、TEA(0.059g、0.58mmol)、およびDCM(10mL)を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製して、0.012gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.32 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 7.26-7.66 (m, 3H), 8.08-8.11 (m, 3H), 8.65 (s, 1H); MS (m/z): 492.08 (M+H)⁺.

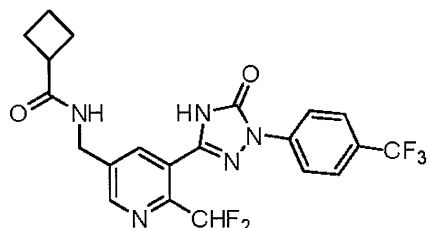
【1206】

実施例189

N-((6-(ジフルオロメチル)-5-(5-オキソ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)メチル)シクロブタンカルボキサミド

【1207】

【化444】



表題化合物を、3-(5-(アミノメチル)-2-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5(4H)-オン(実施例186のステップ1、0.75g、0.19mmol)、シクロブタンカルボニルクロライド(0.035g、0.29mmol)、TEA(0.059g、0.58mmol)およびDCM(10mL)を用いて、実施例108に記載される手順に従って調製して、0.020gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 1.89-2.29 (m, 7H), 4.45 (s, 2H), 7.31-7.52 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.66 (s, 1H); MS (m/z): 468.26 (M+H)⁺.

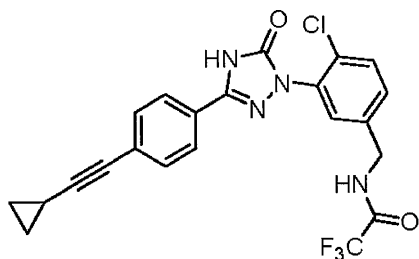
【1208】

実施例190

N-(4-クロロ-3-(3-(4-(シクロプロピルエチニル)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)ベンジル)-2, 2-トリフルオロアセトアミド

【1209】

【化 4 4 5】



表題化合物を、N-(4-クロロ-3-(3-(4-ヨードフェニル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(中間体146、0.300g、0.568mmol)、エチニルシクロプロパン(0.056g、0.852mmol)、TBAF(0.444g、1.72mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.016g、0.022mmol)およびDMSO(3.0mL)を用いて、実施例111に記載される手順に従って調製して、0.020gの所望の生成物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO d₆): δ 0.75 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 4.43 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 10.06 (m, 1H), 12-13 (br s, 1H). MS (m/z): 461.12 (M+H)⁺.

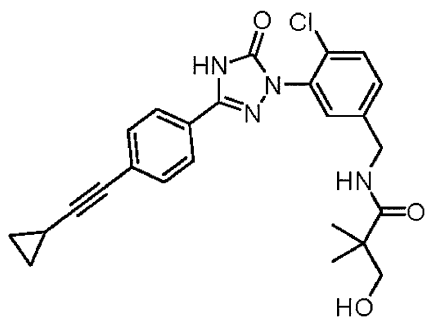
【1210】

実施例191

N-(4-クロロ-3-(3-(4-(シクロプロピルエチニル)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)ベンジル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパンアミド

【1211】

【化 4 4 6】

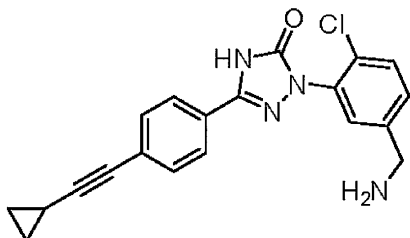


【1212】

ステップ1: 1-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-3-(4-(シクロプロピルエチニル)フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンの調製

【1213】

【化 4 4 7】



10

20

30

40

50

表題化合物を、N-(4-クロロ-3-(3-(4-(シクロプロピルエチニル)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)ベンジル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(実施例190、0.100g)、LiOH(0.100g)、水(2.0mL)、THF(10.0mL)を用いて、中間体106のステップ2に記載される手順に従って調製して、0.050gの所望の生成物を得た。MS (m/z): 365.83 (M+H)⁺.

【1214】

ステップ2: N-(4-クロロ-3-(3-(4-(シクロプロピルエチニル)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)ベンジル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパンアミドの調製

表題化合物を、1-(5-(アミノメチル)-2-クロロフェニル)-3-(4-(シクロプロピルエチニル)フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン(0.080g、0.228mmol)、DMF(5mL)、3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパン酸(0.040g、0.342mmol)、BOP(0.151g、0.342mmol)、TEA(2.0mL)を用いて、実施例107に記載される手順に従って調製して、0.010gの所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 0.75 (m, 2H), 0.83 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 1.51 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 4.31 (br s, 2H), 4.85 (m, 1H), 7.37-7.50 (m, 3H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77-7.83 (m, 3H), 8.11 (br s, 1H), 12.56 (s, 1H); MS (m/z): 465.07 (M+H)⁺.

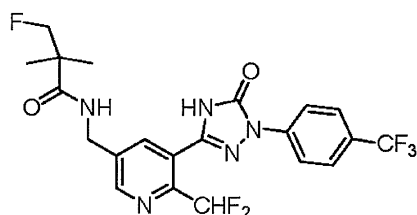
【1215】

実施例192

3-フルオロ-N-((6-(ジフルオロメチル)-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

【1216】

【化448】

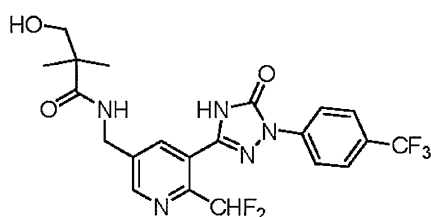


【1217】

ステップ1: N-((6-(ジフルオロメチル)-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパンアミドの調製

【1218】

【化449】



表題化合物を、3-(5-(アミノメチル)-2-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン(実施例186のステップ1、0.130g、0.33mmol

)、DMF (5 mL)、3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロパン酸 (0.060 g、0.50 mmol)、BOP (0.224 g、0.50 mmol)、TEA (2.0 mL) を用いて、実施例 107 に記載される手順に従って調製して、0.070 g の所望の生成物を得た。MS (m/z): 486.22 (M+H)⁺。

【1219】

ステップ 2: 3-フルオロ-N-((6-(ジフルオロメチル)-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2, 2-ジメチルプロパンアミドの調製

表題化合物を、N-((6-(ジフルオロメチル)-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパンアミド (0.060 g、0.12 mmol)、DAST (0.060 g、0.37 mmol)、DCM (10 mL) を用いて、実施例 134 のステップ 2 に記載される手順に従って調製して、0.005 g の所望の生成物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO d₆): δ 0.80 (br s, 6H), 4.22 (br s, 1H), 4.38-4.42 (m, 3H), 7.41-7.66 (m, 3H), 7.95 (br s, 1H), 8.08-8.11 (m, 2H), 8.61 (s, 1H); MS (m/z): 488.23 (M+H)⁺。

【1220】

薬理活性

mPGES-1 阻害剤をスクリーニングするためのインビトロプロトコール:

mPGES-1 (ミクロソーム性プロスタグランジンEシンターゼ-1) は、エンドペルオキシド基質 PGH₂ (プロスタグランジンH₂) を変換して、グルタチオン (GSH) の存在下での異性化によって PGE₂ (プロスタグランジンE₂) を生成するミクロソーム酵素である。mPGES-1 阻害剤を、抗 PGE₂ 抗体に基づく検出法を用いて、mPGES-1 存在下で PGH₂ からの PGE₂ の形成を阻害するそれらの能力を評価することにより、スクリーニングした。組換えヒト mPGES-1 を CHO 細胞内での発現によって自家作製した (Ouellet M et al. (2002), Protein Expression and Purification 26: 489 - 495)。40~60 μg/mL のタンパク質濃度の未精製ミクロソーム画分を用いてアッセイに着手した。試験化合物を 100% ジメチルスルホキシド (DMSO) 中で調製して、20 mM の原液を得て、次にそれを 0.1 M リン酸カリウム緩衝液および 2 mM EDTA を含有するアッセイ緩衝液を用いて希釈した。反応における DMSO の最終濃度は 0.5% (v/v) であった。ネガティブコントロールは酵素以外の全てのアッセイ試薬からなっていた。ポジティブコントロールは、あらゆる阻害剤の非存在下における酵素反応からなっていた。試験化合物を、2.5 mM GSH および mPGES-1 酵素を含有するアッセイ緩衝液中で 10 分間インキュベートし、次に PGH₂ を 15 μM の濃度で 1 分間加えた。塩化第一スズ (11 mg/mL) を添加して反応を停止させ、HTRF キット (CisBio) によって PGE₂ レベルを測定した (Masse F et al. (2005), Journal of Biomolecular Screening 10(6) 599 - 605; Goedken RE et al. (2008), Journal of Biomolecular Screening 13 (7): 619 - 625)。

【1221】

mPGES-1 酵素活性の阻害を、ポジティブコントロールにおいて起こった反応の百分率を用いて測定した。濃度反応曲線を、最大酵素反応の阻害率を用いてプロットした。IC₅₀ 値を、GraphPad PRISM ソフトウェアを用い、非線形回帰分析によって、濃度反応曲線から算出した。

【1222】

調製した化合物を上記のアッセイ手順を用いて試験し、得られた結果を表 1 に示す。1.0 μM、3.0 μM または 10.0 μM の濃度での阻害率を、選択された実施例の IC₅₀ (nM) 項目と共に表に示す。調製した化合物を上記のアッセイ手順を用いて試験したところ、200 nM 未満、好ましくは 100 nM 未満、より好ましくは 50 nM 未満または最も好ましくは 20 nM 未満の IC₅₀ を有することがわかった。

【1223】

本化合物のうちのいくつかの IC_{50} (nM) 値を表1に示す。表1において、「A」は50 nM未満の IC_{50} 値を指し、「B」は50.01~100.0 nMの範囲の IC_{50} 値を指し、「C」は100 nM超の IC_{50} 値を指す。

【1224】

【表14-1】

表1:

Sr. 番号	実施例番号	阻害率			IC_{50} (nM)
		1 μ M	3 μ M	10 μ M	
1.	実施例1	9.32	—	68.18	—
2.	実施例2	17.97	—	18.97	—
3.	実施例3	88.90	96.79	—	A
4.	実施例4	46.43	—	69.70	—
5.	実施例5	91.83	—	86.21	A
6.	実施例6	83.89	—	87.67	A
7.	実施例7	89.12	—	95.25	A
8.	実施例8	84.86	—	87.24	B
9.	実施例9	1.53	—	23.19	—
10.	実施例10	84.88	—	91.21	A
11.	実施例11	2.34	—	71.72	—
12.	実施例12	84.76	—	87.54	A
13.	実施例13	86.27	—	90.42	C
14.	実施例14	95.99	—	95.82	B
15.	実施例15	64.15	—	83.79	—
16.	実施例16	40.88	—	92.28	—
17.	実施例17	2.52	—	44.08	—
18.	実施例18	56.23	—	98.10	—
19.	実施例19	5.11	—	29.66	—
20.	実施例20	22.37	—	87.36	—
21.	実施例21	76.06	—	91.78	—
22.	実施例22	39.26	—	99.73	—
23.	実施例23	13.25	—	52.94	—
24.	実施例24	70.96	—	83.09	—
25.	実施例25	74.44	—	88.92	C
26.	実施例26	80.56	—	88.14	C
27.	実施例27	72.84	—	97.54	—
28.	実施例28	72.22	—	95.51	—
29.	実施例29	79.21	—	85.78	C
30.	実施例30	89.60	—	94.52	A

【1225】

【表 1 4 - 2】

表1：（続き）

Sr. 番号	実施例番号	阻害率			IC ₅₀ (nM)
		1μM	3μM	10μM	
31.	実施例31	96.88	—	98.63	B
32.	実施例32	88.85	—	93.97	B
33.	実施例33	89.42	—	96.78	A
34.	実施例34	70.73	—	92.28	—
35.	実施例35	37.43	—	59.15	—
36.	実施例36	97.34	—	98.90	A
37.	実施例37	50.96	—	94.31	—
38.	実施例38	87.36	—	84.91	B
39.	実施例39	90.06	—	96.37	B
40.	実施例40	89.05	—	90.68	A
41.	実施例41	58.81	—	87.08	—
42.	実施例42	96.55	—	99.65	A
43.	実施例43	98.58	—	99.05	A
44.	実施例44	97.37	—	99.03	A
45.	実施例45	81.65	—	90.11	A
46.	実施例46	59.77	—	72.09	—
47.	実施例47	89.46	—	96.51	A
48.	実施例48	98.33	—	100.00	A
49.	実施例49	89.15	—	96.34	A
50.	実施例50	95.32	—	99.85	B
51.	実施例51	88.29	—	85.96	A
52.	実施例52	96.44	—	98.34	A
53.	実施例53	82.70	—	97.89	A
54.	実施例54	89.36	—	97.50	B
55.	実施例55	80.95	91.85	—	A
56.	実施例56	98.08	—	98.54	A
57.	実施例57	98.73	98.55	—	A
58.	実施例58	95.20	—	97.32	B
59.	実施例59	93.91	—	96.80	A
60.	実施例60	95.39	—	93.07	A

【表 1 4 - 3】

表1：（続き）

Sr. 番号	実施例番号	阻害率			IC ₅₀ (nM)
		1μM	3μM	10μM	
61.	実施例61	92.44	—	96.85	A
62.	実施例62	97.77	—	98.29	A
63.	実施例63	92.41	—	94.79	A
64.	実施例64	28.94	—	63.78	—
65.	実施例65	75.45	—	94.48	—
66.	実施例66	87.85	—	98.83	C
67.	実施例67	72.71	—	96.32	—
68.	実施例68	97.39	—	96.41	A
69.	実施例69	86.44	—	89.11	C
70.	実施例70	0.55	—	6.63	—
71.	実施例71	12.95	—	17.88	—
72.	実施例72	99.24	99.05	—	A
73.	実施例73	92.38	—	92.43	A
74.	実施例74	93.25	—	98.71	B
75.	実施例75	99.07	—	98.31	A
76.	実施例76	95.62	—	95.38	A
77.	実施例77	93.21	—	98.06	B
78.	実施例78	99.94	—	99.88	A
79.	実施例79	99.14	—	97.14	A
80.	実施例80	96.99	—	97.10	A
81.	実施例81	99.76	—	98.05	A
82.	実施例82	98.26	—	98.96	A
83.	実施例83	97.49	—	99.86	A
84.	実施例84	98.81	—	99.51	A
85.	実施例85	22.58	—	69.28	—
86.	実施例86	79.87	—	96.68	C
87.	実施例87	93.36	—	99.19	B
88.	実施例88	3.34	—	39.18	—
89.	実施例89	95.30	—	99.06	A
90.	実施例90	81.74	—	97.20	C

【表 1 4 - 4】

表1：（続き）

Sr. 番号	実施例番号	阻害率			IC ₅₀ (nM)
		1μM	3μM	10μM	
91.	実施例91	66.15	—	94.31	—
92.	実施例92	76.02	—	99.37	C
93.	実施例93	96.83	—	99.60	A
94.	実施例94	87.02	—	100.00	C
95.	実施例95	98.71	—	99.04	A
96.	実施例96	52.25	—	68.70	—
97.	実施例97	20.19	—	6.88	—
98.	実施例98	97.52	—	99.45	A
99.	実施例99	95.30	—	98.55	A
100.	実施例100	99.97	—	98.56	A
101.	実施例101	94.97	—	98.18	A
102.	実施例102	96.52	—	98.03	A
103.	実施例103	19.92	—	51.12	—
104.	実施例104	96.91	—	99.50	A
105.	実施例105	73.88	—	95.96	C
106.	実施例106	92.03	—	96.77	C
107.	実施例107	56.07	—	90.50	—
108.	実施例108	89.82	—	99.72	C
109.	実施例109	97.10	—	97.15	B
110.	実施例110	47.19	—	95.07	—
111.	実施例111	87.20	—	96.15	A
112.	実施例112	99.53	—	99.83	A
113.	実施例113	99.30	—	99.06	A
114.	実施例114	99.06	—	98.39	A
115.	実施例115	96.49	—	98.22	A
116.	実施例116	97.97	—	95.50	A
117.	実施例117	67.93	—	95.02	—
118.	実施例118	76.25	—	87.82	C
119.	実施例119	88.70	—	94.30	A
120.	実施例120	11.45	—	46.01	—

【表 1 4 - 5】

表1：（続き）

Sr. 番号	実施例番号	阻害率			IC ₅₀ (nM)
		1μM	3μM	10μM	
121.	実施例121	16.28	－	72.53	－
122.	実施例122	92.22	－	93.49	A
123.	実施例123	93.78	－	100.00	A
124.	実施例124	27.96	－	88.96	－
125.	実施例125	79.87	－	94.99	－
126.	実施例126	100.00	－	99.29	A
127.	実施例127	32.43	－	58.48	－
128.	実施例128	91.83	－	89.35	A
129.	実施例129	93.50	－	92.14	A
130.	実施例130	96.56	－	97.79	B
131.	実施例131	100.00	－	99.23	A
132.	実施例132	91.76	－	89.83	A
133.	実施例133	98.00	－	97.89	A
134.	実施例134	91.45	－	93.88	A
135.	実施例135	92.26	－	98.89	A
136.	実施例136	95.06	－	94.79	A
137.	実施例137	93.36	－	93.06	A
138.	実施例138	93.30	－	92.91	A
139.	実施例139	93.94	－	99.06	A
140.	実施例140	97.36	－	98.11	A
141.	実施例141	97.57	－	97.48	A
142.	実施例142	97.25	－	93.98	A
143.	実施例143	99.21	－	90.70	A
144.	実施例144	97.49	－	92.73	A
145.	実施例145	94.24	－	98.86	A
146.	実施例146	100.00	－	99.73	A
147.	実施例147	98.64	－	97.61	A
148.	実施例148	98.91	－	97.78	A
149.	実施例149	98.34	－	94.61	A
150.	実施例150	98.38	－	99.52	A

【表 1 4 - 6】

表1：（続き）

Sr. 番号	実施例番号	阻害率			IC ₅₀ (nM)
		1μM	3μM	10μM	
151.	実施例151	64.96	—	95.89	—
152.	実施例152	96.01	—	100.00	A
153.	実施例153	93.94	—	99.65	B
154.	実施例154	95.18	—	100.00	A
155.	実施例155	99.74	—	97.08	A
156.	実施例156	98.50	—	99.25	A
157.	実施例157	98.54	—	96.46	A
158.	実施例158	99.05	—	99.70	A
159.	実施例159	75.40	—	96.76	C
160.	実施例160	96.62	—	97.33	A
161.	実施例161	98.04	—	99.36	A
162.	実施例162	99.35	—	99.33	A
163.	実施例163	91.82	—	98.66	A
164.	実施例164	98.30	—	97.19	A
165.	実施例165	97.91	—	99.51	A
166.	実施例166	99.68	—	100.00	A
167.	実施例167	99.03	—	98.43	A
168.	実施例168	100.00	—	98.89	A
169.	実施例169	95.54	—	99.17	C
170.	実施例170	99.83	—	98.87	A
171.	実施例171	95.22	—	99.60	A
172.	実施例172	91.86	—	99.04	C
173.	実施例173	96.77	—	98.95	A
174.	実施例174	99.90	—	100.00	A
175.	実施例175	99.44	—	99.44	A
176.	実施例176	45.84	—	89.54	—
177.	実施例177	29.89	—	71.07	—
178.	実施例178	42.72	—	91.55	—
179.	実施例179	50.59	—	95.17	—
180.	実施例180	72.34	—	92.51	C

【表 1 4 - 7】

表1：（続き）

Sr. 番号	実施例番号	阻害率			IC ₅₀ (nM)
		1μM	3μM	10μM	
181.	実施例181	88.24	—	94.28	A
182.	実施例182	92.94	—	94.05	A
183.	実施例183	41.55	—	85.5	—
184.	実施例184	98.59	—	94.26	A
185.	実施例185	96.06	—	98.3	A
186.	実施例186	96.84	—	98.02	A
187.	実施例187	98.63	—	97.51	A
188.	実施例188	89.49	—	99.32	B
189.	実施例189	96.17	—	98.48	A
190.	実施例190	100	—	100	A
191.	実施例191	93.5	—	100	C
192.	実施例192	99.3	—	99.31	A

【1 2 3 1】

A 5 4 9 細胞に基づくアッセイを用いたm P G E S - 1 阻害剤のスクリーニング

A 5 4 9 細胞株におけるm P G E S - 1 酵素の阻害を、I L - 1 β によって誘導される P G E₂ 放出の阻害としてモニターした。A 5 4 9 細胞を、1 0 % F B S および 1 % ペニシリン・ストレプトマイシン溶液を含有する D M E M 培地中、3 7 °C、5 % C O₂ において、維持した。細胞を、実験日に約 4 0 , 0 0 0 細胞／ウェルが得られるように、アッセイの 2 4 時間前に、9 6 ウェルプレート内の、1 % ペニシリン・ストレプトマイシンおよび 2 % F B S を含有する D M E M に播種した。総体積 2 0 0 μ L の中でアッセイを行った。試験化合物をジメチルスルホキシド (D M S O) に溶解して 2 m M の原液を調製し、次に単純 D M E M を用いて希釈した。反応における D M S O の最終濃度は 0 . 5 5 % (v / v) であった。細胞を試験化合物で 3 0 分間処理し、次に I L - 1 β を 1 0 n g / m L の最終濃度で 1 6 ~ 2 0 時間加えた。次に、プレートを 4 °C、1 0 0 0 r p m で 1 0 分間遠心した。上清を集め、9 6 ウェルハーフエリア B l a c k w e l l E I A / R I A プレートに C i s B i o H T R F キットから供給される P G E₂ - D 2 および抗 P G E₂ クリプテート複合体を添加することにより分析した。アッセイプレートを 4 ~ 5 °C で一晩インキュベートし、その後、A r t e m i s (K - 1 0 1) (日本) H T R F プレートリーダーで読み出し、P G E₂ レベルを検量線から推定して算出した。

【1 2 3 2】

濃度反応曲線を、試験拮抗薬の非存在下で得られた最大反応の割合としてプロットした。I C₅₀ 値を、G r a p h P a d P R I S M ソフトウェアを用いて、非線形回帰分析により、濃度反応曲線から算出した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 413/10 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4196 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 25/06 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 31/16 (2006.01)
 A 6 1 P 31/20 (2006.01)
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 31/10 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/02 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 21/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 11/02 (2006.01)
 A 6 1 P 19/06 (2006.01)

F I

C 0 7 D 413/10
 C 0 7 D 413/12
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/4196
 A 6 1 K 31/4245
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 25/06
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 31/16
 A 6 1 P 31/20
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 31/10
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 1/02
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 21/02
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 11/02
 A 6 1 P 19/06

1 0 1

(31)優先権主張番号 3319/MUM/2012

(32)優先日 平成24年11月19日(2012.11.19)

(33)優先権主張国 インド(IN)

(31)優先権主張番号 61/735,679

(32)優先日 平成24年12月11日(2012.12.11)

- (33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 387/MUM/2013
(32)優先日 平成25年2月8日(2013.2.8)
(33)優先権主張国 インド(IN)
(31)優先権主張番号 61/792,225
(32)優先日 平成25年3月15日(2013.3.15)
(33)優先権主張国 米国(US)

- (72)発明者 ラクスマカント・アトラム・ガラト
インド・マハラシュトラ・400・601・テイン・(ウェスト)・マジワダ・ポークラン・ロード・ナンバー2・ティルパティ・アパートメンツ・フラット・ナンバー203
(72)発明者 ナガラジャン・ムトゥカマン
インド・タミル・ナードゥ・638151・イーロード・コドゥームーディ・マレー・アマン・コヴィル・ストリート・#20
(72)発明者 ニーリマ・カイラトカールジョシ
インド・マハラシュトラ・400・602・テイン・(ウェスト)・パンチパッカディー・ハリ・ニワス・バクティ・マンディア・ロード・デヴブラヤグ・シーエイチエス・101
(72)発明者 ヴィディヤ・ガナパティ・カッティゲ
インド・マハラシュトラ・400・607・テイン・(ウェスト)・パトリパーダ・オフ・ゴードバンダー・ロード・ハイランダンニ・エステート・エウレカ・101

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 国際公開第2004/058731 (WO, A1)
国際公開第2012/043791 (WO, A1)
国際公開第2006/117657 (WO, A1)
特表2002-512236 (JP, A)
英国特許出願公開第01068083 (GB, A)
James Zhengwu Deng et al., A novel and efficient synthesis of 2,5-substituted 1,2,4-triazol-3-ones, Tetrahedron Letters, 2005年, 46(46), pp. 7993-7996
(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
A61K31
CAplus/REGISTRY/CASREACT (STN)