

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6886967号
(P6886967)

(45) 発行日 令和3年6月16日 (2021.6.16)

(24) 登録日 令和3年5月19日 (2021.5.19)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 231/12 (2006.01)

C O 7 D 231/12 B

C O 7 D 249/12 (2006.01)

C O 7 D 249/12 5 O 6

A 6 1 K 31/4196 (2006.01)

A 6 1 K 31/4196

C O 7 D 413/12 (2006.01)

C O 7 D 413/12 C S P

A 6 1 K 31/4245 (2006.01)

A 6 1 K 31/4245

請求項の数 46 (全 310 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-511427 (P2018-511427)
 (86) (22) 出願日 平成28年9月1日 (2016.9.1)
 (65) 公表番号 特表2018-527353 (P2018-527353A)
 (43) 公表日 平成30年9月20日 (2018.9.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2016/070561
 (87) 国際公開番号 W02017/037146
 (87) 国際公開日 平成29年3月9日 (2017.3.9)
 審査請求日 令和1年8月30日 (2019.8.30)
 (31) 優先権主張番号 15183953.7
 (32) 優先日 平成27年9月4日 (2015.9.4)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)
 (31) 優先権主張番号 15197364.1
 (32) 優先日 平成27年12月1日 (2015.12.1)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ・ホフマン・ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ１２４
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (72) 発明者 ヘルト, イェロム
 スイス国、４０７０ バーゼル、グレンツ
 アッハーシュトラーセ １２４、ツュー／
 オー・エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・アー
 ゲー

最終頁に続く

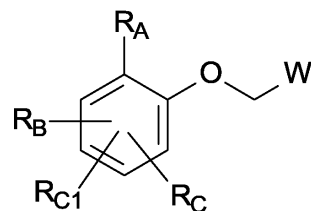
(54) 【発明の名称】 フェノキシメチル誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

10

〔式中、

R_A は、i) C₁ - C₆ - アルキル、i i) シアノ - C₁ - C₆ - アルキル、i i i) C₃ - C₈ - シクロアルキル、i v) ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ、v) ハロ - C₁ - C₆ - アルキル、v i) R_G、R_{G1}、及び R_{G2} により置換されている、アリール、

20

v i i) R_G 、 R_{G1} 、及び R_{G2} により置換されている、ヘテロシクロアルキル、
ならびに、

v i i i) R_G 、 R_{G1} 、及び R_{G2} により置換されている、ヘテロアリール
からなる群より選択され、

R_B は、

i) C_1-C_6 -アルキル、

i i) C_3-C_8 -シクロアルキル、

i i i) C_1-C_6 -アルキルスルホニル、

i v) C_3-C_8 -シクロアルキルスルホニル、

v) C_1-C_6 -アルキルスルホニルアミノ、

v i) C_3-C_8 -シクロアルキルスルホニルアミノ、

v i i) アミノカルボニル、

v i i i) シアノ、

i x) ハロゲン、

x) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、

x i) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、

x i i) ヘテロシクロアルキル、及び、

x i i i) 1つのH、 C_1-C_6 -アルキル、又はトリアルキルシリル- C_1-C_6 -
アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルにより置換されている、ヘテロアリール
からなる群より選択され、

R_C 及び R_{C1} は、

i) H、

i i) C_1-C_6 -アルキル、

i i i) C_3-C_8 -シクロアルキル、

i v) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、

v) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及び

v i) ハロゲン

からなる群より独立して選択され、

R_B 及び R_C は、それらが結合している炭素原子と共に、

i) H、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -
アルキル、及び C_3-C_8 -シクロアルキルから独立して選択される1~2つの置換基
により置換されている、 C_3-C_8 -シクロアルキル、

i i) H、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -
アルキル、及び C_3-C_8 -シクロアルキルから独立して選択される1~2つの置換
基により置換されている、ヘテロシクロアルキル、

i i i) H、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハ
ロ- C_1-C_6 -アルキル、及び C_3-C_8 -シクロアルキルから独立して選択される1
~2つの置換基により置換されている、アリール、ならびに、

i v) H、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ
- C_1-C_6 -アルキル、及び C_3-C_8 -シクロアルキルから独立して選択される1~
2つの置換基により置換されている、ヘテロアリール
からなる群より選択される環系を形成してもよく、

Wは、環系A、B、C、D、E、F、及びG：

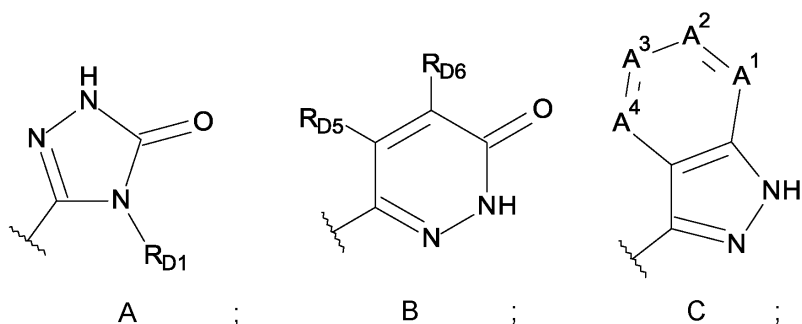
10

20

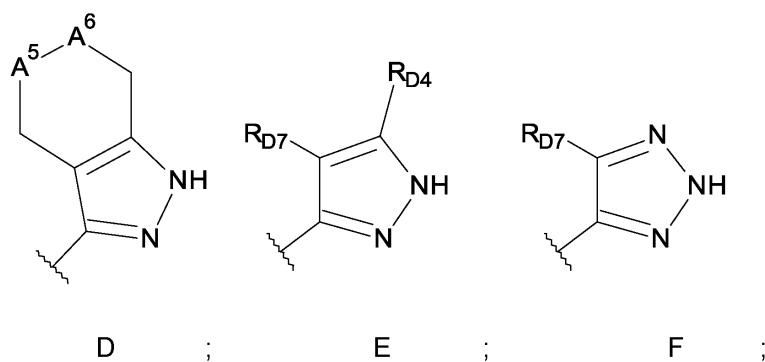
30

40

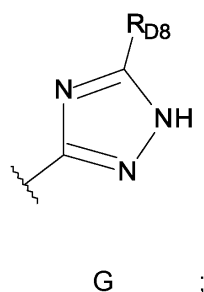
【化 2 - 1】



10



20



30

から選択され、

A¹、A³、及びA⁴は、-CH-であり、A²は、-CR_{D2}-であるか、A¹は、-N-であり、A²は、-CR_{D2}-であり、A³は、-CH-又は-N-であり、A⁴は、-CH-であるか、A¹、A³、及びA⁴は、-CH-であり、A²は、-N-であるか、A¹、A²、及びA⁴は、-CH-であり、A³は、-N-であるか、又はA¹及びA³は、-CH-であり、A²は、-CR_{D2}-であり、A⁴は、-N-であり、A⁵及びA⁶の一方は、-NR_{D3}-であり、他方は、-CRLRM-であり、

40

R_{D1}は、

i) H、

ii) C₁-C₆-アルキル、iii) ハロ-C₁-C₆-アルコキシ、iv) ハロ-C₁-C₆-アルキル、及びv) C₃-C₈-シクロアルキル

からなる群より選択され、

R_{D2}は、

i) H、

ii) ハロゲン、

50

i i i) $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル、
 i v) $C_1 - C_6$ - アルコシカルボニル、
 v) $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル、
 v i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニル、
 v i i) $C_1 - C_6$ - アルキル、
 v i i i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、
 i x) ヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ、
 x) ヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル ($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ、
 x i) ヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルキルアミノ、
 x i i) ヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 x i i i) ジヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ、
 x i v) ジヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル ($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ、
 x v) ジヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルキルアミノ、
 x v i) ジヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 x v i i) ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ、
 x v i i i) ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 x i x) ヘテロシクロアルキル、
 x x) ヘテロシクロアルキルカルボニル、及び、
 x x i) 1 ~ 2 つの独立して選択される $C_1 - C_6$ - アルキルが窒素原子上に置換し
 ている、アミノカルボニル
 からの群より選択され、

R_{D3} は、

i) H、
 i i) $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル、
 i i i) $C_1 - C_6$ - アルコシカルボニル、
 i v) $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル、
 v) $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニル、
 v i) $C_1 - C_6$ - アルキル、
 v i i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、
 v i i i) ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ、
 i x) ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 x) ヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル、及び
 x i) ジヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル
 からの群より選択され、

R_{D4} は、

i) H、
 i i) $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル、
 i i i) $C_1 - C_6$ - アルコシカルボニル、
 i v) $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル、
 v) $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニル、
 v i) $C_1 - C_6$ - アルキル、
 v i i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、
 v i i i) ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ、
 i x) ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 x) ヘテロシクロアルキルカルボニル、
 x i) 1 ~ 2 つの独立して選択される $C_1 - C_6$ - アルキルが窒素原子上に置換して
 いる、アミノカルボニル、ならびに、
 x i i) H、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、ハロ - $C_1 - C_6$ -
 $C_1 - C_6$ - アルキル、及びハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシから独立して選択される 1 ~ 3 つの置
 換基により置換されている、アリール

からなる群より選択され、

R_{D5} 、 R_{D6} 、及び R_{D7} は、

- i) H、
- ii) C_1-C_6 -アルキル、
- iii) C_1-C_6 -アルコキシ、
- iv) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、
- v) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、
- vi) C_3-C_8 -シクロアルキル、及び
- vii) C_3-C_8 -シクロアルコキシ

からなる群より独立して選択され、

R_{D8} は、

- i) H、
- ii) C_1-C_6 -アルキル、
- iii) C_1-C_6 -アルコキシ、
- iv) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、
- v) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、
- vi) C_3-C_8 -シクロアルキル、
- vii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル、
- viii) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、
- ix) C_1-C_6 -アルキルカルボニル、
- x) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニル、
- xi) ヘテロシクロアルキルカルボニル、及び、
- xii) 1~2つの独立して選択される C_1-C_6 -アルキルが窒素原子上に置換し

ている、アミノカルボニル

からなる群より選択され、

R_G は、

- i) H、
- ii) C_1-C_6 -アルコキシ、
- iii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、
- iv) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、
- v) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、
- vi) C_1-C_6 -アルキル、
- vii) C_1-C_6 -アルキルスルホニル、
- viii) C_3-C_8 -シクロアルキルスルホニル、
- ix) カルボキシ、
- x) シアノ、
- xi) C_3-C_8 -シクロアルキル、
- xii) C_3-C_8 -シクロアルコキシ、
- xiii) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、
- xiv) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、
- xv) C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、
- xvi) C_1-C_6 -アルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、
- xvii) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、
- xviii) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、
- ix) ハロゲン、
- xx) ヒドロキシ、

x x i) R_N 及び R_O が窒素原子上に置換している、アミノカルボニル、

x x i i) R_N 及び R_O が窒素原子上に置換している、アミノカルボニル- C_1-C_6 -アルコキシ、

x x i i i) 1つのH、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_8 -シクロアルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ベンジル、又はアリール（ここで、ベンジル及びアリールは、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_8 -シクロアルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及びハロ- C_1-C_6 -アルコキシから独立して選択される1~3つの置換基により置換されている）により置換されている、ヘテロアリール、

x x i v) 1つのH、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_8 -シクロアルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ベンジル、又はアリール（ここで、ベンジル及びアリールは、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_8 -シクロアルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及びハロ- C_1-C_6 -アルコキシから独立して選択される1~3つの置換基により置換されている）により置換されている、ヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルコキシ、ならびに、

x x v) 1つのH、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_8 -シクロアルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ベンジル、又はアリール（ここで、ベンジル及びアリールは、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_8 -シクロアルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及びハロ- C_1-C_6 -アルコキシから独立して選択される1~3つの置換基により置換されている）により置換されている、ヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルキル
からなる群より選択され、

R_{G1} 及び R_{G2} は、

i) H、

i i) ハロゲン、

i i i) C_1-C_6 -アルキル、

i v) C_3-C_8 -シクロアルキル、

v) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、及び

v i) ハロ- C_1-C_6 -アルキル

からなる群より独立して選択され、

R_L 及び R_M は、

i) H、及び

i i) C_1-C_6 -アルキル

からなる群より独立して選択され、

R_N は、

i) H、

i i) C_1-C_6 -アルコキシ、

i i i) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル、

i v) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル- C_1-C_6 -アルキル、

v) C_1-C_6 -アルキル、

v i) カルボキシ- C_1-C_6 -アルキル、

v i i) C_3-C_8 -シクロアルキル、

v i i i) C_3-C_8 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキル、

i x) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、

x) フェニル、及び

x i) ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキル

からなる群より選択され、

R_O は、

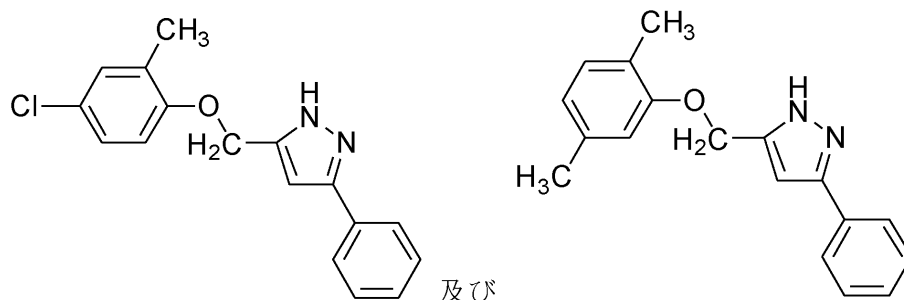
i) H、及び

i i) C_1-C_6 -アルキル

からなる群より選択され、

R_N 及び R_O は、それらが結合している窒素原子と共に、ヘテロシクロアルキルを形成してもよい]

で示される化合物 (但し、
【化 2-2】



10

は除く)、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2】

R_A が、

i) $C_1 - C_6$ - アルキル、

ii) シアノ- $C_1 - C_6$ - アルキル、

iii) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、

iv) ハロ- $C_1 - C_6$ - アルコキシ、

v) ハロ- $C_1 - C_6$ - アルキル、

vi) R_G 、 R_{G1} 、及び R_{G2} により置換されている、アリール、

vii) R_G 、 R_{G1} 、及び R_{G2} により置換されている、ヘテロシクロアルキル、

ならびに、

viii) R_G 、 R_{G1} 、及び R_{G2} により置換されている、ヘテロアリール

からなる群より選択され、

R_B が、

i) $C_1 - C_6$ - アルキル、

ii) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、

iii) $C_1 - C_6$ - アルキルスルホニル、

iv) $C_3 - C_8$ - シクロアルキルスルホニル、

v) $C_1 - C_6$ - アルキルスルホニルアミノ、

vi) $C_3 - C_8$ - シクロアルキルスルホニルアミノ、

vii) アミノカルボニル、

viii) シアノ、

ix) ハロゲン、

x) ハロ- $C_1 - C_6$ - アルコキシ、

xi) ハロ- $C_1 - C_6$ - アルキル、

xii) ヘテロシクロアルキル、及び、

xiii) 1つのH、 $C_1 - C_6$ - アルキル、又はトリアルキルシリル- $C_1 - C_6$ - アルコキシ- $C_1 - C_6$ - アルキルにより置換されている、ヘテロアリール

からなる群より選択され、

R_C 及び R_{C1} が、

i) H、

ii) $C_1 - C_6$ - アルキル、

iii) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、

iv) ハロ- $C_1 - C_6$ - アルコキシ、

v) ハロ- $C_1 - C_6$ - アルキル、及び

30

40

50

v i) ハロゲン
 からなる群より独立して選択され、

R_B 及び R_C が、それらが結合している炭素原子と共に、

i) H、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及び C_3-C_8 -シクロアルキルから独立して選択される 1 ~ 2 つの置換基により置換されている、 C_3-C_8 -シクロアルキル、

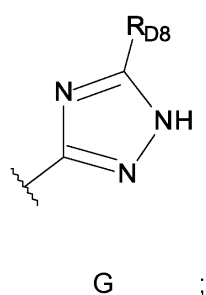
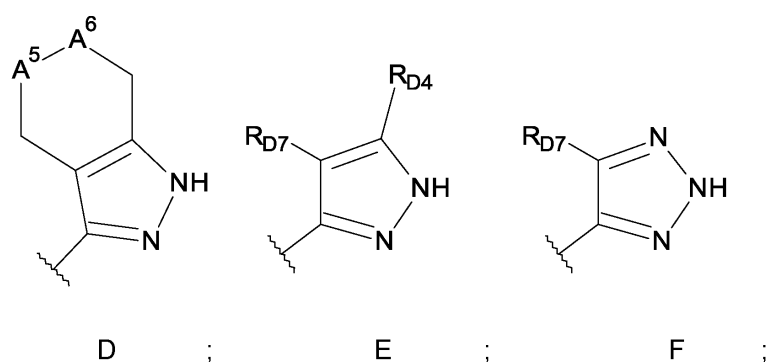
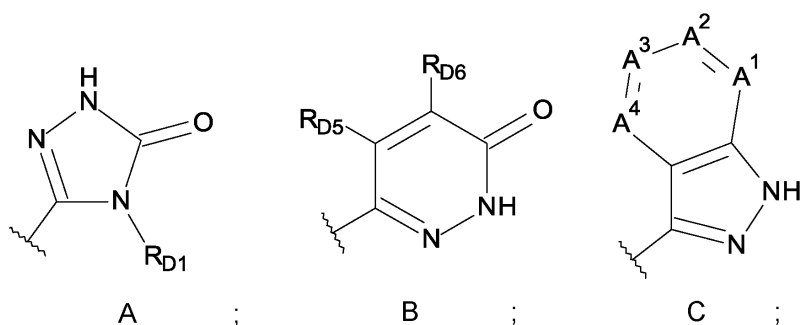
ii) H、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及び C_3-C_8 -シクロアルキルから独立して選択される 1 ~ 2 つの置換基により置換されている、ヘテロシクロアルキル、

iii) H、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及び C_3-C_8 -シクロアルキルから独立して選択される 1 ~ 2 つの置換基により置換されている、アリール、ならびに、

iv) H、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及び C_3-C_8 -シクロアルキルから独立して選択される 1 ~ 2 つの置換基により置換されている、ヘテロアリール
 からなる群より選択される環系を形成してもよく、

Wが、環系 A、B、C、D、及び E：

【化 3】



から選択され、

A^1 、 A^3 、及び A^4 が、-CH-であり、 A^2 が、-CR_{D2}-であるか、

A^1 が、 $-N-$ であり、 A^2 が、 $-CR_{D2}-$ であり、 A^3 が、 $-CH-$ 又は $-N-$ であり、 A^4 が、 $-CH-$ であるか、

A^1 、 A^3 、及び A^4 が、 $-CH-$ であり、 A^2 が、 $-N-$ であるか、

A^1 、 A^2 、及び A^4 が、 $-CH-$ であり、 A^3 が、 $-N-$ であるか、又は

A^1 及び A^3 が、 $-CH-$ であり、 A^2 が、 $-CR_{D2}-$ であり、 A^4 が、 $-N-$ であり、

A^5 及び A^6 の一方が、 $-NR_{D3}-$ であり、他方が、 $-CRLRM-$ であり、

R_{D1} が、

i) H、

ii) C_1-C_6 -アルキル、

iii) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、

iv) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及び

v) C_3-C_8 -シクロアルキル

からなる群より選択され、

R_{D2} が、

i) H、

ii) ハロゲン、

iii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル、

iv) C_1-C_6 -アルコシカルボニル、

v) C_1-C_6 -アルキルカルボニル、

vi) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニル、

vii) C_1-C_6 -アルキル、

viii) C_3-C_8 -シクロアルキル、

ix) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、

x) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ、

xi) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキルアミノ、

xii) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、

xiii) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、

xiv) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ、

xv) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキルアミノ、

xvi) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、

xvii) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、

xviii) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、

xix) ヘテロシクロアルキル、

xx) ヘテロシクロアルキルカルボニル、及び、

xxi) 1~2つの独立して選択される C_1-C_6 -アルキルが窒素原子上に置換している、アミノカルボニル

からなる群より選択され、

R_{D3} が、

i) H、

ii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル、

iii) C_1-C_6 -アルコシカルボニル、

iv) C_1-C_6 -アルキルカルボニル、

v) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニル、

vi) C_1-C_6 -アルキル、

vii) C_3-C_8 -シクロアルキル、

viii) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、

ix) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、

x) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、及び

xi) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル

10

20

30

40

50

からなる群より選択され、

R_{D4} が、

i) H、

ii) C_1-C_6 - アルコキシ- C_1-C_6 - アルキルカルボニル、

iii) C_1-C_6 - アルコシカルボニル、

iv) C_1-C_6 - アルキルカルボニル、

v) C_3-C_8 - シクロアルキルカルボニル、

vi) C_1-C_6 - アルキル、

vii) C_3-C_8 - シクロアルキル、

viii) ハロ- C_1-C_6 - アルコキシ、

ix) ハロ- C_1-C_6 - アルキル、

x) ヘテロシクロアルキルカルボニル、及び、

xi) 1~2つの独立して選択される C_1-C_6 - アルキルが窒素原子上に置換して
いる、アミノカルボニル

10

からなる群より選択され、

R_{D5} 、 R_{D6} 、及び R_{D7} が、

i) H、

ii) C_1-C_6 - アルキル、

iii) C_1-C_6 - アルコキシ、

iv) ハロ- C_1-C_6 - アルコキシ、

v) ハロ- C_1-C_6 - アルキル、

vi) C_3-C_8 - シクロアルキル、及び

vii) C_3-C_8 - シクロアルコキシ

からなる群より独立して選択され、

R_{D8} が、

i) H、

ii) C_1-C_6 - アルキル、

iii) C_1-C_6 - アルコキシ、

iv) ハロ- C_1-C_6 - アルコキシ、

v) ハロ- C_1-C_6 - アルキル、

vi) C_3-C_8 - シクロアルキル、

vii) C_1-C_6 - アルコキシ- C_1-C_6 - アルキルカルボニル、

viii) C_1-C_6 - アルコシカルボニル、

ix) C_1-C_6 - アルキルカルボニル、

x) C_3-C_8 - シクロアルキルカルボニル、

xi) ヘテロシクロアルキルカルボニル、及び、

xii) 1~2つの独立して選択される C_1-C_6 - アルキルが窒素原子上に置換し
ている、アミノカルボニル

20

30

からなる群より選択され、

R_G が、

i) H、

ii) C_1-C_6 - アルコキシ、

iii) C_1-C_6 - アルコキシ- C_1-C_6 - アルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 - アルキル、

iv) C_1-C_6 - アルコキシ- C_1-C_6 - アルキルカルボニル (C_1-C_6 - アルキル) アミノ- C_1-C_6 - アルキル、

v) C_1-C_6 - アルコシカルボニル、

vi) C_1-C_6 - アルキル、

vii) C_1-C_6 - アルキルスルホニル、

viii) C_3-C_8 - シクロアルキルスルホニル、

40

50

i x) カルボキシ、
 x) シアノ、
 x i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、
 x i i) $C_3 - C_8$ - シクロアルコキシ、
 x i i i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニルアミノ- $C_1 - C_6$ - アルキル、
 x i v) $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニル ($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ-
 $C_1 - C_6$ - アルキル、
 x v) $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニルアミノ- $C_1 - C_6$ - アルキル、
 x v i) $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル ($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ- $C_1 -$
 C_6 - アルキル、
 x v i i) ハロ- $C_1 - C_6$ - アルキル、
 x v i i i) ハロ- $C_1 - C_6$ - アルコキシ、
 x i x) ハロゲン、
 x x) ヒドロキシ、
 x x i) R_N 及び R_O が窒素原子上に置換している、アミノカルボニル、
 x x i i) R_N 及び R_O が窒素原子上に置換している、アミノカルボニル- $C_1 - C_6$ - アルコキシ、

10

x x i i i) 1つのH、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、ハロ-
 $C_1 - C_6$ - アルキル、ハロ- $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ベンジル、又はアリール（こ
 所で、ベンジル及びアリールが、H、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキ
 ル、ハロ- $C_1 - C_6$ - アルキル、及びハロ- $C_1 - C_6$ - アルコキシから独立して選択
 される1～3つの置換基により置換されている）により置換されている、ヘテロアリール
 、

20

x x i v) 1つのH、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、ハロ-
 $C_1 - C_6$ - アルキル、ハロ- $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ベンジル、又はアリール（こ
 所で、ベンジル及びアリールが、H、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキ
 ル、ハロ- $C_1 - C_6$ - アルキル、及びハロ- $C_1 - C_6$ - アルコキシから独立して選択さ
 れる1～3つの置換基により置換されている）により置換されている、ヘテロシクロアル
 キル- $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ならびに、

x x v) 1つのH、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、ハロ- $C_1 - C_6$ - アルキル、ハロ- $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ベンジル、又はアリール（こ
 所で、ベンジル及びアリールが、H、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、
 ハロ- $C_1 - C_6$ - アルキル、及びハロ- $C_1 - C_6$ - アルコキシから独立して選択され
 る1～3つの置換基により置換されている）により置換されている、ヘテロシクロアルキ
 ル- $C_1 - C_6$ - アルキル

30

からなる群より選択され、

R_{G1} 及び R_{G2} が、

i) H、

i i) ハロゲン、

i i i) $C_1 - C_6$ - アルキル、

40

i v) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、

v) ハロ- $C_1 - C_6$ - アルコキシ、及び

v i) ハロ- $C_1 - C_6$ - アルキル

からなる群より独立して選択され、

R_L 及び R_M が、

i) H、及び

i i) $C_1 - C_6$ - アルキル

からなる群より独立して選択され、

R_N が、

i) H、

50

- i i) $C_1 - C_6$ - アルコキシ、
- i i i) $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
- i v) $C_1 - C_6$ - アルコシカルボニル - $C_1 - C_6$ - アルキル、
- v) $C_1 - C_6$ - アルキル、
- v i) カルボキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
- v i i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、
- v i i i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - $C_1 - C_6$ - アルキル、
- i x) ヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
- x) フェニル、及び
- x i) ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル

10

からなる群より選択され、

R_O が、

i) H、及び

i i) $C_1 - C_6$ - アルキル

からなる群より選択され、

R_N 及び R_O が、それらが結合している窒素原子と共に、ヘテロシクロアルキルを形成してもよい、

請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 3】

R_A が、

20

i) $C_1 - C_6$ - アルキル、

i i) シアノ - $C_1 - C_6$ - アルキル、

i i i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、

i v) R_G 及び R_{G1} により置換されている、アリール、

v) R_G 及び R_{G1} により置換されている、ヘテロシクロアルキル、ならびに、

v i) R_G 及び R_{G1} により置換されている、ヘテロアリール

からなる群より選択され、

R_B が、

i) $C_1 - C_6$ - アルキル、

i i) $C_1 - C_6$ - アルキルスルホニル、

i i i) $C_1 - C_6$ - アルキルスルホニルアミノ、

i v) アミノカルボニル、

v) シアノ、

v i) ハロゲン、

v i i) ヘテロシクロアルキル、及び、

v i i i) 1つの H、 $C_1 - C_6$ - アルキル、又はトリアルキルシリル - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキルにより置換されている、ヘテロアリール

からなる群より選択され、

R_{C1} が、Hであり、

R_C が、

40

i) H、

i i) $C_1 - C_6$ - アルキル、及び

i i i) ハロゲン

からなる群より選択され、

R_B 及び R_C が、それらが結合している炭素原子と共に、

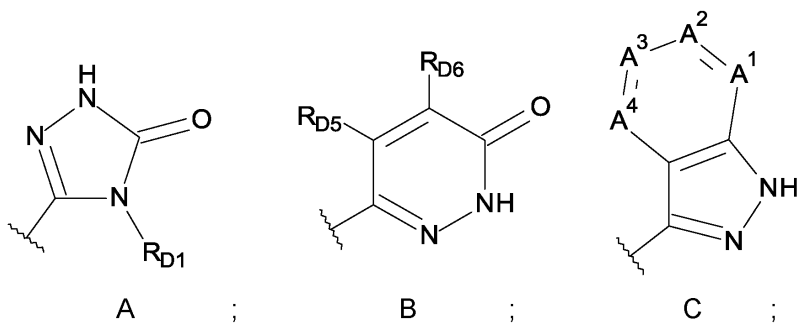
i) H 及び $C_1 - C_6$ - アルキルから独立して選択される 1 ~ 2 つの置換基により置換されている、ヘテロシクロアルキル、ならびに、

i i) H 及び $C_1 - C_6$ - アルキルから独立して選択される 1 ~ 2 つの置換基により置換されている、ヘテロアリール

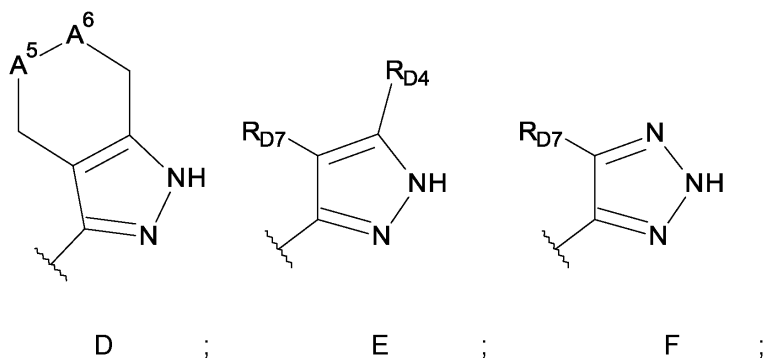
からなる群より選択される環系を形成してもよく、

50

Wが、環系A、B、C、D、E、及びF：
【化4】



10



20

から選択され、

A¹、A³、及びA⁴が、−CH−であり、A²が、−CR_{D2}−であるか、
A¹が、−N−であり、A²が、−CR_{D2}−であり、A³が、−CH−又は−N−で
あり、A⁴が、−CH−であるか、

A¹、A³、及びA⁴が、−CH−であり、A²が、−N−であるか、又は
A¹及びA³が、−CH−であり、A²が、−CR_{D2}−であり、A⁴が、−N−であ
り、

30

A⁵及びA⁶の一方が、−NR_{D3}−であり、他方が、−CR_LR_M−であり、
R_{D1}が、C₁−C₆−アルキルであり、
R_{D2}が、

i) H、

ii) ハロゲン、

iii) ヒドロキシ−C₁−C₆−アルコキシ、

iv) ヒドロキシ−C₁−C₆−アルキル (C₁−C₆−アルキル) アミノ、

v) ヒドロキシ−C₁−C₆−アルキルアミノ、

vi) ジヒドロキシ−C₁−C₆−アルコキシ、

vii) ジヒドロキシ−C₁−C₆−アルキル (C₁−C₆−アルキル) アミノ、及

40

び

viii) ヘテロシクロアルキル

からなる群より選択され、

R_{D3}が、

i) H、

ii) C₁−C₆−アルコキシ−C₁−C₆−アルキルカルボニル、

iii) C₁−C₆−アルコシカルボニル、及び

iv) C₁−C₆−アルキルカルボニル

からなる群より選択され、

50

R_{D4} が、
 i) H、
 ii) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、
 iii) ヘテロシクロアルキルカルボニル、
 iv) 1～2つの独立して選択される C_1-C_6 -アルキルが窒素原子上に置換して
 いる、アミノカルボニル、ならびに、

v) H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_8 -シクロアルキル、ハロ- C_1-C_6 -
 アルキル、及びハロ- C_1-C_6 -アルコキシから独立して選択される 1～3つの置換基
 により置換されている、アリール
 からなる群より選択され、

10

R_G が、
 i) H、
 ii) C_1-C_6 -アルコキシ、
 iii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -
 アルキル、

iv) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル (C_1-C_6 -アル
 キル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、

v) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、

vi) C_1-C_6 -アルキル、

vii) C_1-C_6 -アルキルスルホニル、

viii) カルボキシ、

ix) シアノ、

x) C_3-C_8 -シクロアルコキシ、

xi) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、

xii) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ-
 C_1-C_6 -アルキル、

xiii) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、

xiv) ハロゲン、

xv) ヒドロキシ、

xvi) R_N 及び R_O が窒素原子上に置換している、アミノカルボニル、

xvii) R_N 及び R_O が窒素原子上に置換している、アミノカルボニル- C_1-C_6 -
 アルコキシ、

xviii) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されている、ヘテロアリ
 ール、

xix) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されている、ヘテロシクロア
 ルキル- C_1-C_6 -アルコキシ、ならびに、

xx) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されている、ヘテロシクロアル
 キル- C_1-C_6 -アルキル

からなる群より選択され、

R_{G1} 及び R_{G2} が、

i) H、

ii) ハロゲン、

iii) C_1-C_6 -アルキル、及び

iv) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ

からなる群より独立して選択され、

R_L 及び R_M が、Hであり、

R_N が、

i) H、

ii) C_1-C_6 -アルコキシ、

iii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル、

30

20

40

50

- i v) $C_1 - C_6$ - アルコキシカルボニル - $C_1 - C_6$ - アルキル、
- v) $C_1 - C_6$ - アルキル、
- vi) カルボキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
- vii) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、
- viii) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - $C_1 - C_6$ - アルキル、
- ix) ヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
- x) フェニル、及び
- xi) ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル

からなる群より選択され、

R_O が、

i) H 、及び

ii) $C_1 - C_6$ - アルキル

からなる群より選択され、

R_N 及び R_O が、それらが結合している窒素原子と共に、ヘテロシクロアルキルを形成してもよい、

請求項 1 もしくは 2 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4】

R_A が、

i) $C_1 - C_6$ - アルキル、

ii) シアノ - $C_1 - C_6$ - アルキル、

iii) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、

iv) R_G 及び R_{G1} により置換されている、アリール、

v) R_G 及び R_{G1} により置換されている、ヘテロシクロアルキル、ならびに、

vi) R_G 及び R_{G1} により置換されている、ヘテロアリールからなる群より選択され、

R_B が、

i) $C_1 - C_6$ - アルキル、

ii) $C_1 - C_6$ - アルキルスルホニル、

iii) $C_1 - C_6$ - アルキルスルホニルアミノ、

iv) アミノカルボニル、

v) シアノ、

vi) ハロゲン、

vii) ヘテロシクロアルキル、及び、

viii) 1つの H 、 $C_1 - C_6$ - アルキル、又はトリアルキルシリル - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキルにより置換されている、ヘテロアリール

からなる群より選択され、

R_{C1} が、 H であり、

R_C が、

i) H 、

ii) $C_1 - C_6$ - アルキル、及び

iii) ハロゲン

からなる群より選択され、

R_B 及び R_C が、それらが結合している炭素原子と共に、

i) H 及び $C_1 - C_6$ - アルキルから独立して選択される 1 ~ 2 つの置換基により置換されている、ヘテロシクロアルキル、ならびに、

ii) H 及び $C_1 - C_6$ - アルキルから独立して選択される 1 ~ 2 つの置換基により置換されている、ヘテロアリール

からなる群より選択される環系を形成してもよく、

W が、環系 A、B、C、D、及び E：

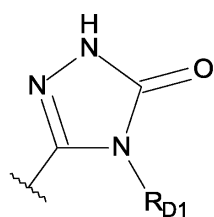
10

20

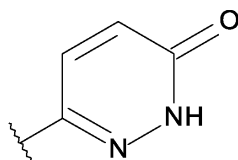
30

40

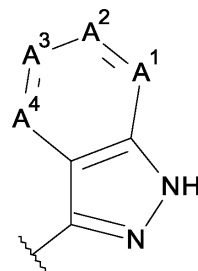
【化 5】



A

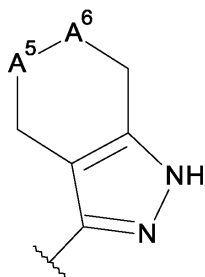


B

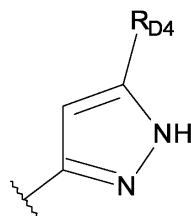


C

10



D



E

20

から選択され、

A¹、A³、及びA⁴が、−CH−であり、A²が、−CR_{D2}−であるか、A¹が、−N−であり、A²が、−CR_{D2}−であり、A³が、−CH−又は−N−であり、A⁴が、−CH−であるか、A¹、A³、及びA⁴が、−CH−であり、A²が、−N−であるか、又はA¹及びA³が、−CH−であり、A²が、−CR_{D2}−であり、A⁴が、−N−であり、

30

A⁵及びA⁶の一方が、−NR_{D3}−であり、他方が、−CR_LR_M−であり、R_{D1}が、C₁−C₆−アルキルであり、R_{D2}が、

i) H、

ii) ハロゲン、

iii) ヒドロキシ−C₁−C₆−アルコキシ、iv) ヒドロキシ−C₁−C₆−アルキル (C₁−C₆−アルキル) アミノ、v) ヒドロキシ−C₁−C₆−アルキルアミノ、vi) ジヒドロキシ−C₁−C₆−アルコキシ、vii) ジヒドロキシ−C₁−C₆−アルキル (C₁−C₆−アルキル) アミノ、及

40

び

viii) ヘテロシクロアルキル

からなる群より選択され、

R_{D3}が、

i) H、

ii) C₁−C₆−アルコキシ−C₁−C₆−アルキルカルボニル、iii) C₁−C₆−アルコシカルボニル、及びiv) C₁−C₆−アルキルカルボニル

からなる群より選択され、

R_{D4}が、

50

i) H、
 i i) $C_1 - C_6$ - アルコシカルボニル、
 i i i) ヘテロシクロアルキルカルボニル、及び、
 i v) 1 ~ 2 つの 独立して選択される $C_1 - C_6$ - アルキルが 窒素原子上に置換して
 いる、アミノカルボニル
 からなる群より選択され、

R_G が、

i) H、
 i i) $C_1 - C_6$ - アルコキシ、
 i i i) $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニルアミノ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 i v) $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル ($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 v) $C_1 - C_6$ - アルコシカルボニル、
 v i) $C_1 - C_6$ - アルキル、
 v i i) $C_1 - C_6$ - アルキルスルホニル、
 v i i i) カルボキシ、
 i x) シアノ、
 x) $C_3 - C_8$ - シクロアルコキシ、
 x i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニルアミノ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 x i i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニル ($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 x i i i) ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 x i v) ハロゲン、
 x v) ヒドロキシ、
 x v i) R_N 及び R_O が 窒素原子上に置換している、アミノカルボニル、
 x v i i) R_N 及び R_O が 窒素原子上に置換している、アミノカルボニル - $C_1 - C_6$ - アルコキシ、
 x v i i i) 1 つの H 又は $C_1 - C_6$ - アルキルにより置換されている、ヘテロアリール、
 x i x) 1 つの H 又は $C_1 - C_6$ - アルキルにより置換されている、ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_6$ - アルコキシ、ならびに、
 x x) 1 つの H 又は $C_1 - C_6$ - アルキルにより置換されている、ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_6$ - アルキル
 からなる群より選択され、

R_{G1} 及び R_{G2} が、

i) H、
 i i) ハロゲン、
 i i i) $C_1 - C_6$ - アルキル、及び
 i v) ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ
 からなる群より独立して選択され、

R_L 及び R_M が、H であり、

R_N が、

i) H、
i i) $C_1 - C_6$ - アルコキシ、
i i i) $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
i v) $C_1 - C_6$ - アルコシカルボニル - $C_1 - C_6$ - アルキル、
v) $C_1 - C_6$ - アルキル、
v i) カルボキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
v i i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、

- v i i i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - $C_1 - C_6$ - アルキル、
- i x) ヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
- x) フェニル、及び
- x i) ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル

からなる群より選択され、

R_O が、

i) H 、及び

i i) $C_1 - C_6$ - アルキル

からなる群より選択され、

R_N 及び R_O が、それらが結合している窒素原子と共に、ヘテロシクロアルキルを形成してもよい、 10

請求項 1～3 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 5】

R_A が、

i) $C_1 - C_6$ - アルキル、

i i) シアノ - $C_1 - C_6$ - アルキル、

i i i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、

i v) R_G 及び R_{G1} により置換されている、アリール、

v) R_G 及び R_{G1} により置換されている、ヘテロシクロアルキル、ならびに、

v i) R_G 及び R_{G1} により置換されている、ヘテロアリール 20

からなる群より選択される、

請求項 1～4 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 6】

R_A が、

i) $C_1 - C_6$ - アルキル、

i i) シアノ - $C_1 - C_6$ - アルキル、

i i i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、

i v) R_G 及び R_{G1} により置換されている、フェニル、

v) R_G 及び R_{G1} により置換されている、テトラヒドロピラニル、ならびに、

v i) R_G 及び R_{G1} により置換されている、ヘテロアリール（ここで、ヘテロアリールが、ベンゾキサゾロニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、及びピリミジニルから選択される） 30

からなる群より選択される、

請求項 1～5 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 7】

R_A が、

i) $C_1 - C_6$ - アルキル、

i i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、

i i i) R_G 及び R_{G1} により置換されている、フェニル、ならびに、

i v) R_G 及び R_{G1} により置換されている、ヘテロアリール（ここで、ヘテロアリールが、イソキサゾリル及びピリジニルから選択される） 40

からなる群より選択される、

請求項 1～6 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 8】

R_A が、

i) $C_1 - C_6$ - アルキル、ならびに

i i) R_G 及び R_{G1} により置換されている、フェニル

からなる群より選択される、

請求項 1～7 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 9】

R_A が、 C_1-C_6 -アルキルである、請求項 1～8 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 10】

R_A が、 R_G 及び R_{G1} により置換されている、フェニルである、請求項 1～9 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 11】

R_G が、

- i) H、
 - ii) C_1-C_6 -アルコキシ、
 - iii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、
 - iv) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、
 - v) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、
 - vi) C_1-C_6 -アルキル、
 - vii) C_1-C_6 -アルキルスルホニル、
 - viii) カルボキシ、
 - ix) シアノ、
 - x) C_3-C_8 -シクロアルコキシ、
 - xi) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、
 - xii) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、
 - xiii) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、
 - xiv) ハロゲン、
 - xv) ヒドロキシ、
 - xvi) R_N 及び R_O が窒素原子上に置換している、アミノカルボニル、
 - xvii) R_N 及び R_O が窒素原子上に置換している、アミノカルボニル- C_1-C_6 -アルコキシ、
 - xviii) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されている、ヘテロアリール、
 - xix) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されている、ヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルコキシ、ならびに、
 - xx) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されている、ヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルキル
- からなる群より選択される、
請求項 1～10 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 12】

R_G が、

- i) H、
- ii) C_1-C_6 -アルコキシ、
- iii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、
- iv) C_3-C_8 -シクロアルコキシ、
- v) ハロゲン、
- vi) R_N 及び R_O が窒素原子上に置換している、アミノカルボニル、
- vii) R_N 及び R_O が窒素原子上に置換している、アミノカルボニル- C_1-C_6 -アルコキシ、
- viii) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されている、ヘテロアリー
- ル、ならびに、
- ix) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されている、ヘテロシクロアル

キル-C₁-C₆-アルキル

からなる群より選択される、

請求項 1～11 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 13】

R_{G1} が、

i) H、

ii) ハロゲン、

iii) C₁-C₆-アルキル、及び

iv) ハロ-C₁-C₆-アルコキシ

からなる群より選択される、

請求項 1～12 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 14】

R_{G1} が、

i) H、及び

ii) ハロゲン

からなる群より選択される、

請求項 1～13 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 15】

R_{G2} が、Hである、請求項 1～14 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 16】

R_L 及び R_M が、Hである、請求項 1～15 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 17】

R_N が、

i) C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル、及び

ii) C₁-C₆-アルキル

からなる群より選択される、

請求項 1～16 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 18】

R_O が、C₁-C₆-アルキルである、請求項 1～17 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 19】

R_N 及び R_O が、それらが結合している窒素原子と共に、モルホリニル、ピロリジニル、又はメチルピペラジノニルを形成している、請求項 1～18 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 20】

R_B が、

i) C₁-C₆-アルキル、

ii) C₁-C₆-アルキルスルホニル、

iii) C₁-C₆-アルキルスルホニルアミノ、

iv) アミノカルボニル、

v) シアノ、

vi) ハロゲン、

vii) ヘテロシクロアルキル、及び、

viii) 1つのH、C₁-C₆-アルキル、又はトリアルキルシリル-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキルにより置換されている、ヘテロアリール

からなる群より選択される、

請求項 1～19 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 21】

- R_B が、
 i) シアノ、及び
 i i) ハロゲン

からなる群より選択される、

請求項 1～20 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 22】

R_B が、ハロゲンである、請求項 1～21 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 23】

- R_C が、
 i) H、
 i i) C₁－C₆－アルキル、及び
 i i i) ハロゲン

からなる群より選択される、

請求項 1～22 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 24】

R_C が、C₁－C₆－アルキルである、請求項 1～23 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 25】

R_{C1} が、H である、請求項 1～24 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 26】

W が、環系 A 及び C から選択される、請求項 1～25 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 27】

W が、環系 A である、請求項 1～26 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 28】

R_{D1} が、C₁－C₆－アルキルである、請求項 1～27 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 29】

- R_{D2} が、
 i) H、
 i i) ハロゲン、
 i i i) ヒドロキシ－C₁－C₆－アルコキシ、
 i v) ヒドロキシ－C₁－C₆－アルキル (C₁－C₆－アルキル) アミノ、
 v) ヒドロキシ－C₁－C₆－アルキルアミノ、
 v i) ジヒドロキシ－C₁－C₆－アルコキシ、
 v i i) ジヒドロキシ－C₁－C₆－アルキル (C₁－C₆－アルキル) アミノ、及

び

- v i i i) ヘテロシクロアルキル

からなる群より選択される、

請求項 1～28 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 30】

- R_{D2} が、
 i) H、
 i i) ヒドロキシ－C₁－C₆－アルコキシ、及び
 i i i) ヒドロキシ－C₁－C₆－アルキル (C₁－C₆－アルキル) アミノ

からなる群より選択される、

請求項 1～29 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

10

20

30

40

50

【請求項 3 1】

R_{D3} が、

i) H、

ii) $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル、

iii) $C_1 - C_6$ - アルコシカルボニル、及び

iv) $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル

からなる群より選択される、

請求項 1 ～ 3 0 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 3 2】

R_{D4} が、

i) H、

ii) $C_1 - C_6$ - アルコシカルボニル、

iii) ヘテロシクロアルキルカルボニル、及び、

iv) 1 ～ 2 つの独立して選択される $C_1 - C_6$ - アルキルが窒素原子上に置換している、アミノカルボニル

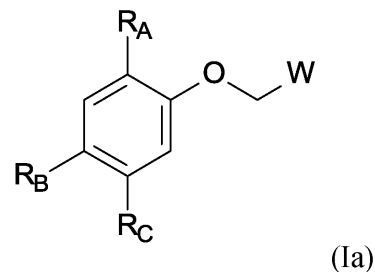
からなる群より選択される、

請求項 1 ～ 3 1 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 3 3】

式 (I) で示される化合物が、式 I (a)

【化 6】

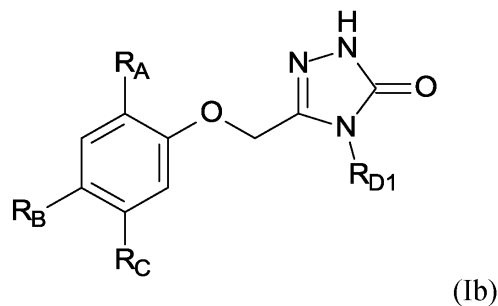


で示される、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 3 4】

式 (I) で示される化合物が、式 I (b)

【化 7】



[式中、

R_A が、

i) $C_1 - C_6$ - アルキル、ならびに

ii) R_G 及び R_{G1} により置換されている、フェニル

からなる群より選択され、

R_B が、

i) シアノ、及び

ii) ハロゲン

10

20

30

40

50

からなる群より選択され、

R_C が、

i) H、

ii) $C_1 - C_6$ - アルキル、及び

iii) ハロゲン

からなる群より選択され、

R_{D1} が、 $C_1 - C_6$ - アルキルであり、

R_G が、

i) H、

ii) $C_1 - C_6$ - アルコキシ、

iii) $C_1 - C_6$ - アルコキシ- $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル ($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ- $C_1 - C_6$ - アルキル、

iv) ハロゲン、

v) R_N 及び R_O が窒素原子上に置換している、アミノカルボニル、

vi) R_N 及び R_O が窒素原子上に置換している、アミノカルボニル- $C_1 - C_6$ - アルコキシ、

vii) 1つのH又は $C_1 - C_6$ - アルキルにより置換されている、ヘテロアリール (ここで、ヘテロアリールが、イソキサゾリル、オキサゾリル、又はピラゾリルである) 、ならびに、

viii) 1つのH又は $C_1 - C_6$ - アルキルにより置換されている、ヘテロシクロアルキル- $C_1 - C_6$ - アルコキシ (ここで、ヘテロシクロアルキル- $C_1 - C_6$ - アルコキシが、テトラヒドロピラニルメトキシ又はテトラヒドロフラニルメトキシである)

からなる群より選択され、

R_{G2} が、Hであり、

R_{G1} が、

i) H、及び

ii) ハロゲン

からなる群より選択され、

R_N が、

i) $C_1 - C_6$ - アルコキシ- $C_1 - C_6$ - アルキル、及び

ii) $C_1 - C_6$ - アルキル

からなる群より選択され、

R_O が、 $C_1 - C_6$ - アルキルであり、

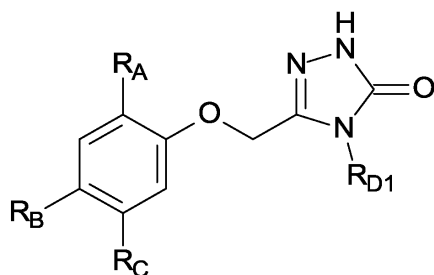
R_N 及び R_O が、それらが結合している窒素原子と共に、モルホリニル、ピロリジニル、又はメチルピペラジノニルを形成してもよい]

で示される、請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項35】

式(I)で示される化合物が、式I(b)

【化8】



(Ib)

[式中、

R_A が、

- i) $C_1 - C_6$ - アルキル、ならびに
 i i) R_G 及び R_{G1} により置換されている、フェニル
 からなる群より選択され、
 R_B が、
 i) シアノ、及び
 i i) ハロゲン
 からなる群より選択され、
 R_{D1} が、 $C_1 - C_6$ - アルキルであり、
 R_G が、
 i) H、
 i i) $C_1 - C_6$ - アルコキシ、
 i i i) $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニルアミノ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 i v) $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキルカルボニル ($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 v) $C_1 - C_6$ - アルコキシカルボニル、
 v i) $C_1 - C_6$ - アルキル、
 v i i) $C_1 - C_6$ - アルキルスルホニル、
 v i i i) カルボキシ、
 i x) シアノ、
 x) $C_3 - C_8$ - シクロアルコキシ、
 x i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニルアミノ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 x i i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニル ($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 x i i i) ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 x i v) ハロゲン、
 x v) R_N 及び R_O が窒素原子上に置換している、アミノカルボニル、
 x v i) R_N 及び R_O が窒素原子上に置換している、アミノカルボニル - $C_1 - C_6$ - アルコキシ、
 x v i i) 1つのH又は $C_1 - C_6$ - アルキルにより置換されている、ヘテロアリー
 ル (ここで、ヘテロアリールが、イソキサゾリル、オキサゾリル、又はピラゾリルである)
)、
 x v i i i) 1つのH又は $C_1 - C_6$ - アルキルにより置換されている、ヘテロシク
 ロアルキル - $C_1 - C_6$ - アルコキシ (ここで、ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_6$ - アルコキシが、
 テトラヒドロピラニルメトキシ又はテトラヒドロフラニルメトキシである)
)、
 ならびに、
 x i x) 1つのH又は $C_1 - C_6$ - アルキルにより置換されている、ヘテロシクロア
 ルキル - $C_1 - C_6$ - アルキル (ここで、ヘテロシクロアルキル - $C_1 - C_6$ - アルキル
 が、メチルジオキソピペラジニルメチル、オキソピロリジニルメチル、又はオキソオキサ
 ゴリジニルメチルである)
 からなる群より選択され、
 R_{G2} が、Hであり、
 R_{G1} が、
 i) H、
 i i) ハロゲン、
 i i i) $C_1 - C_6$ - アルキル、及び
 i v) ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ
 からなる群より選択され、
 R_N が、
 i) H、

10

20

30

40

50

i i) $C_1 - C_6$ - アルコキシ、
 i i i) $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 i v) $C_1 - C_6$ - アルコシカルボニル - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 v) $C_1 - C_6$ - アルキル、
 v i) カルボキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 v i i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、
 v i i i) $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 i x) ヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル、
 x) フェニル、及び、
 x i) ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル (ここで、ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキルが、ピリジニルアルキル又はチオフェニルアルキルである)

からなる群より選択され、

R_O が、

i) H 、及び

i i) $C_1 - C_6$ - アルキル

からなる群より選択され、

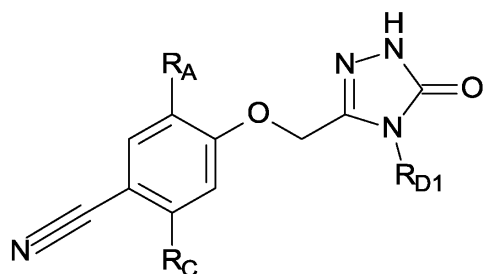
R_N 及び R_O が、それらが結合している窒素原子と共に、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、又はメチルピペラジノニルを形成してもよい]

で示される、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 36】

式 (I) で示される化合物が、式 I (c)

【化 9】



(Ic)

[式中、

R_A が、 $C_1 - C_6$ - アルキルであり、

R_C が、

i) $C_1 - C_6$ - アルキル、及び

i i) ハロゲン

からなる群より選択され、

R_{D1} が、 $C_1 - C_6$ - アルキルである]

で示される、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 37】

3 - [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3 - [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノキシ)メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3 - [(3, 3-ジメチル-6-プロパン-2-イル-1, 2-ジヒドロインデン-5-イル)オキシメチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3 - [[2-tert-ブチル-4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェノキシ]メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [[2-tert-ブチル-4-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-2-イル]フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [[2-tert-ブチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [[2-tert-ブチル-4-(1, 3-オキサゾール-2-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [(2-tert-ブチル-4-モルホリン-4-イルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [[2-tert-ブチル-4-(3-メチルイミダゾール-4-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [[2-tert-ブチル-4-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

4- [(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]-3-プロパン-2-イルベンゾニトリル;

2-メチル-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]-5-プロパン-2-イルベンゾニトリル;

3-tert-ブチル-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

3- [(4-クロロ-2-シクロプロピル-5-メチルスルホニルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [(2-tert-ブチル-4-メチルスルホニルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

5-tert-ブチル-2-メチル-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

4-tert-ブチル-2-メチル-5-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

3- [[2-tert-ブチル-4-[3-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-4-イル]フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [(4-クロロ-2-シクロプロピル-5-メチルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [(4-クロロ-2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [[4-クロロ-5-メチル-2-(オキサシ-4-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

2-クロロ-4-シクロプロピル-5-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

N-[2-クロロ-4-シクロプロピル-5-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]メタンスルホンアミド;

4-tert-ブチル-3-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

4-tert-ブチル-3-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンズアミド;

5-tert-ブチル-2-メチル-4-[(5-オキソ-4-プロパン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

4-メチル-3-[(5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [(4-クロロ-5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-4

10

20

30

40

50

- メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
 3-[(4-クロロ-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
 3-[(6-シクロプロピル-2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル)オキシメチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
 3-[(4-クロロ-2-シクロブチル-5-メチルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
 3-[[2-tert-ブチル-4-(1H-イミダゾール-2-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
 3-[[2-tert-ブチル-4-(1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
 3-[(4-クロロ-5-メチル-2-フェニルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
 3-[[4-クロロ-2-(2-クロロフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
 3-[[4-クロロ-2-(3-クロロフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
 3-[[4-クロロ-2-(4-クロロフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
 3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンゾニトリル;
 3-[[4-クロロ-5-メチル-2-(3-メチルスルホニルフェニル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
 3-[[4-クロロ-5-メチル-2-(2-メチルスルホニルフェニル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
 3-[[4-クロロ-5-メチル-2-[3-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル]フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
 3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-シクロヘキシルベンズアミド;
 3-[[4-クロロ-5-メチル-2-[3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
 3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンズアミド;
 3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N,N-ジメチルベンズアミド;
 3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-フェニルベンズアミド;
 3-クロロ-5-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンズアミド;
 3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-シクロプロピル-4-フルオロベンズアミド;
 4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]-3-フェニルベンゾニトリル;
 3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド;
 3-[[4-クロロ-2-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
 3-[[4-クロロ-2-(6-クロロピリジン-2-イル)-5-メチルフェノキシ]

- メチル] - 4 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン ;
- 5 - [5 - クロロ - 4 - メチル - 2 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] フェニル] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
- 3 - [[4 - クロロ - 2 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルフェノキシ] メチル] - 4 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン ;
- 3 - [(4 - クロロ - 5 - メチル - 2 - ピラジン - 2 - イルフェノキシ) メチル] - 4 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン ;
- 3 - [(4 - クロロ - 5 - メチル - 2 - ピリミジン - 2 - イルフェノキシ) メチル] - 4 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン ;
- 3 - [[4 - クロロ - 5 - メチル - 2 - [2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 3 - イル] フェノキシ] メチル] - 4 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン ;
- 3 - [[4 - クロロ - 5 - メチル - 2 - (1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) フェノキシ] メチル] - 4 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン ;
- 3 - [[4 - クロロ - 5 - メチル - 2 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) フェノキシ] メチル] - 4 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン ;
- 3 - [[4 - クロロ - 5 - メチル - 2 - (3 - メチルイミダゾール - 4 - イル) フェノキシ] メチル] - 4 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン ;
- 3 - [[4 - クロロ - 2 - (1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 5 - メチルフェノキシ] メチル] - 4 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン ;
- 3 - [[4 - クロロ - 5 - メチル - 2 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) フェノキシ] メチル] - 4 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン ;
- 3 - [[4 - クロロ - 5 - メチル - 2 - (2 - メチルピラゾール - 3 - イル) フェノキシ] メチル] - 4 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン ;
- 2 - クロロ - 4 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] - 5 - フェニルベンゾニトリル ;
- 2 - クロロ - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] ベンゾニトリル ;
- 3 - [4 - クロロ - 5 - シアノ - 2 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] フェニル] - N - メチルベンズアミド ;
- 2 - クロロ - 4 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] - 5 - [3 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) フェニル] ベンゾニトリル ;
- 2 - クロロ - 5 - [3 - (5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル] - 4 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] ベンゾニトリル ;
- 3 - [5 - クロロ - 4 - メチル - 2 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] フェニル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド ;
- 2 - クロロ - 5 - [3 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル] - 4 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] ベンゾニトリル ;
- 3 - [5 - クロロ - 4 - メチル - 2 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] フェニル] - 4 - フルオロ - N, N - ジメチルベンズアミド ;
- 3 - [4 - クロロ - 5 - シアノ - 2 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] フェニル] - N, N - ジメチルベンズアミド ;
- 3 - [[4 - クロロ - 2 - [2 - フルオロ - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル] - 5 - メチルフェノキシ] メチル] - 4 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン ;

2-クロロ-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]-5-[3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]ベンゾニトリル;

メチル 3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンゾアート;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]安息香酸;

メチル 3-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンゾイル]アミノ]プロパノアート;

10

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルベンズアミド;

エチル 2-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンゾイル]アミノ]アセアート;

3-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸;

2-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンゾイル]アミノ]酢酸;

20

メチル 3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-メチルベンゾアート;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-メチル安息香酸;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N, N, 4-トリメチルベンズアミド;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド;

30

3-[4-クロロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

2-クロロ-5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

3-[4-クロロ-2-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3-[4-クロロ-2-(2-メトキシフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3-[4-クロロ-2-(2-フルオロ-5-プロパン-2-イルオキシフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

40

3-[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3-[4-クロロ-2-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3-[4-クロロ-2-(2-メトキシ-5-プロパン-2-イルフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン

50

;

2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンズニトリル;

3-[[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-シクロプロピル-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド;

10

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルベンズアミド;

4-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロベンゾイル]-1-メチルピペラジン-2-オン;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-シクロペンチル-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド;

3-[[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(オキサラン-3-イルメトキシ)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン;

20

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロ-N-メチル-N-(チオフェン-2-イルメチル)ベンズアミド;

3-[[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-(シクロプロピルメチル)-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド;

30

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロ-N-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル)ベンズアミド;

3-[[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(オキサラン-4-イルメトキシ)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルベンズアミド;

40

3-[[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(オキサラン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン;

2-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロフェノキシ]-N,N-ジメチルアセトアミド;

1-[[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロフェニル]メチル]-4-メチルピペラジン-2,5-ジオン;

7-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4

50

ートリアゾール-3-イル) メトキシ] フェニル] -6-フルオロ-3-メチル-1, 3-ベンズオキサゾール-2-オン;

N-[[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-ートリアゾール-3-イル) メトキシ] フェニル] -4-フルオロフェニル] メチル] -2-メトキシ-N-メチルアセトアミド;

N-[[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-ートリアゾール-3-イル) メトキシ] フェニル] -4-フルオロフェニル] メチル] シクロプロパンカルボキサミド;

N-[[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-ートリアゾール-3-イル) メトキシ] フェニル] -4-フルオロフェニル] メチル] -N-メチルシクロプロパンカルボキサミド;

3-[[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-[(2-オキソピロリジン-1-イル) メチル] フェニル] -5-メチルフェノキシ] メチル] -4-メチル-1H-1, 2, 4-ートリアゾール-5-オン;

3-[[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-ートリアゾール-3-イル) メトキシ] フェニル] -4-フルオロフェニル] メチル] -1, 3-オキサゾリジン-2-オン;

N-[[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-ートリアゾール-3-イル) メトキシ] フェニル] -4-フルオロフェニル] メチル] -2-メトキシアセトアミド;

2-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-ートリアゾール-3-イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

2-クロロ-5-(3-フルオロフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-ートリアゾール-3-イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-ートリアゾール-3-イル) メトキシ] フェニル] -4-(トリフルオロメトキシ) ベンゾニトリル;

2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(オキソラン-2-イルメトキシ) フェニル] -4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-ートリアゾール-3-イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

2-クロロ-5-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-ートリアゾール-3-イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

2-クロロ-5-(2-フルオロ-5-プロパン-2-イルオキシフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-ートリアゾール-3-イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

3-[[4-クロロ-2-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-メチルフェノキシ] メチル] -4-メチル-1H-1, 2, 4-ートリアゾール-5-オン;

2-クロロ-5-(2, 3-ジフルオロフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-ートリアゾール-3-イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

3-[[4-クロロ-2-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロフェニル)-5-メチルフェノキシ] メチル] -4-メチル-1H-1, 2, 4-ートリアゾール-5-オン;

2-クロロ-5-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-ートリアゾール-3-イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

2-クロロ-5-(2, 5-ジフルオロフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-ートリアゾール-3-イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

2-クロロ-5-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-ートリアゾール-3-イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] -4-[(

10

20

30

40

50

4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

3-[(4-クロロ-5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ) メチル] -1H-ピリダジン-6-オン;

3-[(4-クロロ-2-シクロプロピル-5-メチルフェノキシ) メチル] -1H-ピリダジン-6-オン;

3-[(4-クロロ-5-フルオロ-2-プロパン-2-イルフェノキシ) メチル] -1H-ピリダジン-6-オン;

3-[(5-クロロ-4-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ) メチル] -1H-ピリダジン-6-オン;

3-[(4-クロロ-2-シクロブチル-5-メチルフェノキシ) メチル] -1H-ピリダジン-6-オン;

3-[(4-クロロ-2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ) メチル] -1H-ピリダジン-6-オン;

3-[[4-クロロ-5-メチル-2-(オキサ-4-イル) フェノキシ] メチル] -1H-ピリダジン-6-オン;

3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -1H-ピリダジン-6-オン;

2-[5-クロロ-4-メチル-2-[(6-オキソ-1H-ピリダジン-3-イル) メトキシ] フェニル] -2-メチルプロパンニトリル;

3-[(2-tert-ブチル-4-メチルスルホニルフェノキシ) メチル] -1H-インダゾール;

3-[(4-クロロ-5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ) メチル] -1H-インダゾール;

3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン;

5-tert-ブチル-2-メチル-4-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ) ベンゾニトリル;

5-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ) フェニル] -1, 2-オキサゾール;

3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -6-フルオロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン;

2-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル] アミノ] エタノール;

2-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル] -メチルアミノ] エタノール;

3-[(2-tert-ブチル-5-メチル-4-メチルスルホニルフェノキシ) メチル] -1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン;

3-[(2-tert-ブチル-5-メチル-4-メチルスルホニルフェノキシ) メチル] -1H-インダゾール;

2-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノキシ) メチル] -1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル] アミノ] エタノール;

3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノキシ) メチル] -6-フルオロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン;

2-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル] オキシ] エタノール;

2-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノキシ) メチル] -1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル] -メチルアミノ] エタノール;

3-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル] オキシ] プロパン-1, 2-ジオール

10

20

30

40

50

ル；

3- [5-クロロ-4-メチル-2- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イルメトキシ) フェニル] -N- (2-メトキシエチル) ベンズアミド；

[3- [5-クロロ-4-メチル-2- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イルメトキシ) フェニル] フェニル] -モルホリン-4-イルメタノン；

3- [5-クロロ-4-メチル-2- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イルメトキシ) フェニル] -N, N-ジメチルベンズアミド；

3- [5-クロロ-4-メチル-2- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イルメトキシ) フェニル] -N- (2-ヒドロキシエチル) ベンズアミド；

3- [[4-クロロ-2- (2-メトキシピリジン-3-イル) -5-メチルフェノキシ] メチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン； 10

3- [5-クロロ-4-メチル-2- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イルメトキシ) フェニル] -4-フルオロ-N, N-ジメチルベンズアミド；

[3- [5-クロロ-4-メチル-2- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イルメトキシ) フェニル] -4-フルオロフェニル] -モルホリン-4-イルメタノン；

3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン；

3- [5-クロロ-4-メチル-2- (1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イルメトキシ) フェニル] -N, N-ジメチルベンズアミド； 20

3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノキシ) メチル] -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン；

2- [[3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル] -メチルアミノ] エタノール；

3- [[3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル] -メチルアミノ] プロパン-1, 2-ジオール；

3- [5-クロロ-4-メチル-2- (1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-イルメトキシ) フェニル] -4-フルオロ-N, N-ジメチルベンズアミド；

1- [3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル] アゼチジン-3-オール； 30

2- [[3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル] アミノ] エタノール；

2- [[3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル] オキシ] エタノール；

5-tert-ブチル-4- [[6- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル] メトキシ] -2-メチルベンゾニトリル；

5-tert-ブチル-4- [[6- [2-ヒドロキシエチル (メチル) アミノ] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル] メトキシ] -2-メチルベンゾニトリル； 40

3- [[3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル] オキシ] プロパン-1, 2-ジオール；

5-tert-ブチル-4- [[6- (2-ヒドロキシエチルアミノ) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル] メトキシ] -2-メチルベンゾニトリル；

5-tert-ブチル-4- [[6- [2, 3-ジヒドロキシプロピル (メチル) アミノ] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル] メトキシ] -2-メチルベンゾニトリル；

5-tert-ブチル-4- [[6- (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル] メトキシ] -2-メチルベンゾニトリル； 50

5-tert-ブチル-4-[[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-イル]メトキシ]-2-メチルベンゾニトリル；

4-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロベンゾイル]-1-メチルピペラジン-2-オン；

3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルベンズアミド；

4-[3-[5-クロロ-2-(1H-インダゾール-3-イルメトキシ)-4-メチルフェニル]-4-フルオロベンゾイル]-1-メチルピペラジン-2-オン；

[3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロフェニル]-ピロリジン-1-イルメタノン；

2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-4-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル；

4-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロベンゾイル]-1-メチルピペラジン-2-オン；

3-[(2-tert-ブチル-4-メチルスルホニルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン；

3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルベンズアミド；

3-[[4-クロロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン；

4-tert-ブチル-2-メチル-5-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル；

4-tert-ブチル-2-メチル-5-(1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル；

tert-ブチル 3-((2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート；

1-(3-((2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン；

1-(3-((2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)-2-メトキシエタノン；

3-((2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン；

1-(3-((2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6(7H)-イル)エタノン；

1-(3-((2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-6(7H)-イル)-2-メトキシエタノン；

3-((4-クロロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)メチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン；

1-(3-((4-クロロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルフ

10

20

30

40

50

エノキシ)メチル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-6 (7H) -イル) エタノン;

3 - ((2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル) - 1H-ピラゾール;

4 - ((1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ) - 5-tert-ブチル-2-メチルベンゾニトリル;

メチル 3 - ((2-(tert-ブチル)-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル) - 1H-ピラゾール-5-カルボキシラート;

(3 - ((2-(tert-ブチル)-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル) - 1H-ピラゾール-5-イル) (ピロリジン-1-イル) メタノン; 及び

3 - ((2-(tert-ブチル)-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル) - N, N-ジメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

から選択される請求項1~36のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項38】

3 - [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3 - [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノキシ)メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3-tert-ブチル-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

5-tert-ブチル-2-メチル-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

4-tert-ブチル-2-メチル-5-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

3 - [(4-クロロ-2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

5-tert-ブチル-2-メチル-4-[(5-オキソ-4-プロパン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

3 - [(4-クロロ-5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3 - [(4-クロロ-2-シクロブチル-5-メチルフェノキシ)メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3 - [[4-クロロ-5-メチル-2-[3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]フェノキシ]メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3 - [[4-クロロ-5-メチル-2-(1, 2-オキサゾール-5-イル)フェノキシ]メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

2-クロロ-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ] - 5-フェニルベンゾニトリル;

2-クロロ-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ] - 5-[3-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]ベンゾニトリル;

2-クロロ-5-[3-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル] - 4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

3 - [5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル] - 4-フルオロ-N, N-ジメチルベンズアミド;

3 - [[4-クロロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル) - 5-メチルフェノキシ]メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

10

20

30

40

50

3- [[4-クロロ-2-(2-フルオロ-5-プロパン-2-イルオキシフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

4- [3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロベンゾイル]-1-メチルピペラジン-2-オン;

3- [5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルベンズアミド;

3- [[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(オキソラン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

2- [3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロフェノキシ]-N, N-ジメチルアセトアミド;

N- [[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロフェニル]メチル]-2-メトキシ-N-メチルアセトアミド;

2-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

2-クロロ-5-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

2-クロロ-5-(2-フルオロ-5-プロパン-2-イルオキシフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

3- [[4-クロロ-2-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

2-クロロ-5-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

5-tert-ブチル-2-メチル-4-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル;

2- [[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル]-メチルアミノ]エタノール;

2- [[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル]オキシ]エタノール;

2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-4-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル; 及び

3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルベンズアミド

から選択される請求項1~37のいずれか一項記載の化合物、

又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項39】

4- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-2H-ト

10

20

30

40

50

リアゾール；

3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-5-フェニル-1H-ピラゾール；及び

5-tert-ブチル-2-メチル-4-[(5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル

から選択される請求項1～36のいずれか一項記載の化合物、
又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項40】

5-tert-ブチル-2-メチル-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル；

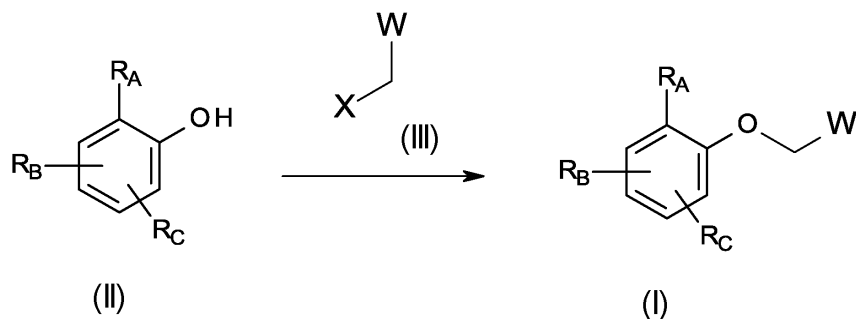
5-tert-ブチル-2-クロロ-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル；及び

5-tert-ブチル-2-フルオロ-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル

から選択される請求項1～36のいずれか一項記載の化合物、
又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項41】

式(I I I)で示される化合物の存在下における、式(I I)で示される化合物の反応
【化10】



[式中、 R_A 、 R_B 、 R_C 、及び W は、請求項1～34のいずれか一項で定義されたとおりであり、 X は、ハロゲン、メシラート、又はトシラートである]
を含む、

請求項1～40のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を製造する方法。

【請求項42】

治療活性物質として使用するための、請求項1～40のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項43】

請求項1～40のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む、医薬組成物。

【請求項44】

眼症状の治療又は予防のための、請求項43記載の医薬組成物。

【請求項45】

眼症状の治療又は予防のための、請求項1～40のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項46】

眼症状の治療又は予防用の医薬の製造のための、請求項1～40のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【0001】

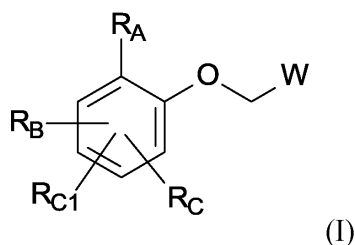
本発明は、哺乳類における治療又は予防に有効な有機化合物、及び特に、リゾホスファチジン酸（LPA）生成の阻害剤であるため、LPAレベル及び関連するシグナル伝達の修飾物質であり、腎臓症状、肝臓症状、炎症症状、神経系の症状、呼吸器系の症状、血管及び心血管症状、線維性疾患、ガン、眼症状、代謝症状、胆汁うっ滞性及び他の形式の慢性搔痒症ならびに急性及び慢性の臓器移植拒絶の治療又は予防のためのオートタキシン（ATX）阻害剤に関する。

【0002】

本発明は、式（I）

【化1】

10



[式中、

R_A は、i) C_1-C_6 -アルキル、ii) シアノ- C_1-C_6 -アルキル、iii) C_3-C_8 -シクロアルキル、iv) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、v) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、vi) R_G 、 R_{G1} 、及び R_{G2} により置換されているアリール、vii) R_G 、 R_{G1} 、及び R_{G2} により置換されているヘテロシクロアルキル、ならびに、viii) R_G 、 R_{G1} 、及び R_{G2} により置換されているヘテロアリールからなる群より選択され、

20

R_B は、i) C_1-C_6 -アルキル、ii) C_3-C_8 -シクロアルキル、iii) C_1-C_6 -アルキルスルホニル、iv) C_3-C_8 -シクロアルキルスルホニル、v) C_1-C_6 -アルキルスルホニルアミノ、vi) C_3-C_8 -シクロアルキルスルホニルアミノ、vii) アミノカルボニル、viii) シアノ、ix) ハロゲン、x) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、xi) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、xii) ヘテロシクロアルキル、及び、xiii) 1つのH、 C_1-C_6 -アルキル、又はトリアルキルシリル- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロアリールからなる群より選択され、

30

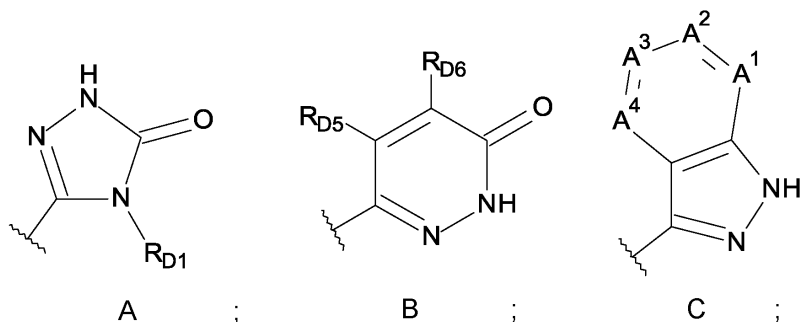
R_C 及び R_{C1} は、i) H、ii) C_1-C_6 -アルキル、iii) C_3-C_8 -シクロアルキル、iv) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、v) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及びvi) ハロゲンからなる群より独立して選択され、

あるいは、 R_B 及び R_C は、それらが結合している炭素原子と共に、i) H、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及び C_3-C_8 -シクロアルキルから独立して選択される、1~2つの置換基により置換されている C_3-C_8 -シクロアルキル、ii) H、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及び C_3-C_8 -シクロアルキルから独立して選択される、1~2つの置換基により置換されているヘテロシクロアルキル、iii) H、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及び C_3-C_8 -シクロアルキルから独立して選択される、1~2つの置換基により置換されているアリール、ならびに、iv) H、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及び C_3-C_8 -シクロアルキルから独立して選択される、1~2つの置換基により置換されているヘテロアリールからなる群より選択される環系を形成しており、

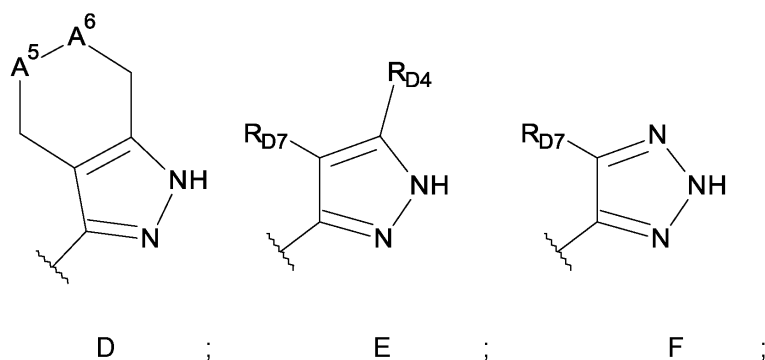
40

Wは、環系A、B、C、D、E、F、及びG；

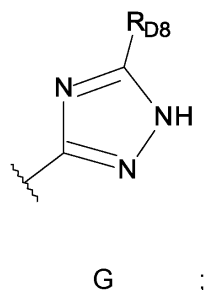
【化 2】



10



20



30

から選択され、

A^1 、 A^3 、及び A^4 は、 $-CH-$ であり、 A^2 は、 $-CR_{D2}-$ であり、 A^1 は、 $-N-$ であり、 A^2 は、 $-CR_{D2}-$ であり、 A^3 は、 $-CH-$ 又は $-N-$ であり、 A^4 は、 $-CH-$ であり、

A^1 、 A^3 、及び A^4 は、 $-CH-$ であり、 A^2 は、 $-N-$ であり、

A^1 、 A^2 、及び A^4 は、 $-CH-$ であり、 A^3 は、 $-N-$ であるか、又は

A^1 及び A^3 は、 $-CH-$ であり、 A^2 は、 $-CR_{D2}-$ であり、 A^4 は、 $-N-$ であり、

A^5 及び A^6 の一方は、 $-NR_{D3}-$ であり、他方は、 $-CRLRM-$ であり、

40

R_{D1} は、i) H、ii) C_1-C_6 -アルキル、iii) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、iv) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及びv) C_3-C_8 -シクロアルキルからなる群より選択され、

R_{D2} は、i) H、ii) ハロゲン、iii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル、iv) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、v) C_1-C_6 -アルキルカルボニル、vi) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニル、vii) C_1-C_6 -アルキル、viii) C_3-C_8 -シクロアルキル、ix) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、x) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ、xi) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキルアミノ、xii) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、xiii) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、xiv) ジヒドロキシ- C_1

50

—C₆—アルキル (C₁—C₆—アルキル) アミノ、x v) ジヒドロキシ—C₁—C₆—アルキルアミノ、x v i) ジヒドロキシ—C₁—C₆—アルキル、x v i i) ハロ—C₁—C₆—アルコキシ、x v i i i) ハロ—C₁—C₆—アルキル、x i x) ヘテロシクロアルキル、x x) ヘテロシクロアルキルカルボニル、及び、x x i) 1～2つの、独立して選択されるC₁—C₆—アルキルにより、窒素原子において置換されているアミノカルボニルからなる群より選択され、

R_{D3}は、i) H、i i) C₁—C₆—アルコキシ—C₁—C₆—アルキルカルボニル、i i i) C₁—C₆—アルコキシカルボニル、i v) C₁—C₆—アルキルカルボニル、v) C₃—C₈—シクロアルキルカルボニル、v i) C₁—C₆—アルキル、v i i) C₃—C₈—シクロアルキル、v i i i) ハロ—C₁—C₆—アルコキシ、i x) ハロ—C₁—C₆—アルキル、x) ヒドロキシ—C₁—C₆—アルキル、及びx i) ジヒドロキシ—C₁—C₆—アルキルからなる群より選択され、

10

R_{D4}は、i) H、i i) C₁—C₆—アルコキシ—C₁—C₆—アルキルカルボニル、i i i) C₁—C₆—アルコキシカルボニル、i v) C₁—C₆—アルキルカルボニル、v) C₃—C₈—シクロアルキルカルボニル、v i) C₁—C₆—アルキル、v i i) C₃—C₈—シクロアルキル、v i i i) ハロ—C₁—C₆—アルコキシ、i x) ハロ—C₁—C₆—アルキル、x) ヘテロシクロアルキルカルボニル、x i) 1～2つの、独立して選択されるC₁—C₆—アルキルにより、窒素原子において置換されているアミノカルボニル、ならびに、x i i) H、C₁—C₆—アルキル、C₃—C₈—シクロアルキル、ハロ—C₁—C₆—アルキル、及びハロ—C₁—C₆—アルコキシから独立して選択される、1～3つの置換基により置換されているアリールからなる群より選択され、

20

R_{D5}、R_{D6}、及びR_{D7}は、i) H、i i) C₁—C₆—アルキル、i i i) C₁—C₆—アルコキシ、i v) ハロ—C₁—C₆—アルコキシ、v) ハロ—C₁—C₆—アルキル、v i) C₃—C₈—シクロアルキル、及びv i i) C₃—C₈—シクロアルコキシからなる群より独立して選択され、

R_{D8}は、i) H、i i) C₁—C₆—アルキル、i i i) C₁—C₆—アルコキシ、i v) ハロ—C₁—C₆—アルコキシ、v) ハロ—C₁—C₆—アルキル、v i) C₃—C₈—シクロアルキル、v i i) C₁—C₆—アルコキシ—C₁—C₆—アルキルカルボニル、v i i i) C₁—C₆—アルコキシカルボニル、i x) C₁—C₆—アルキルカルボニル、x) C₃—C₈—シクロアルキルカルボニル、x i) ヘテロシクロアルキルカルボニル、及び、x i i) 1～2つの、独立して選択されるC₁—C₆—アルキルにより、窒素原子において置換されているアミノカルボニルからなる群より選択され、

30

R_Gは、i) H、i i) C₁—C₆—アルコキシ、i i i) C₁—C₆—アルコキシ—C₁—C₆—アルキルカルボニルアミノ—C₁—C₆—アルキル、i v) C₁—C₆—アルコキシ—C₁—C₆—アルキルカルボニル (C₁—C₆—アルキル) アミノ—C₁—C₆—アルキル、v) C₁—C₆—アルコキシカルボニル、v i) C₁—C₆—アルキル、v i i) C₁—C₆—アルキルスルホニル、v i i i) C₃—C₈—シクロアルキルスルホニル、i x) カルボキシ、x) シアノ、x i) C₃—C₈—シクロアルキル、x i i) C₃—C₈—シクロアルコキシ、x i i i) C₃—C₈—シクロアルキルカルボニルアミノ—C₁—C₆—アルキル、x i v) C₃—C₈—シクロアルキルカルボニル (C₁—C₆—アルキル) アミノ—C₁—C₆—アルキル、x v) C₁—C₆—アルキルカルボニルアミノ—C₁—C₆—アルキル、x v i) C₁—C₆—アルキルカルボニル (C₁—C₆—アルキル) アミノ—C₁—C₆—アルキル、x v i i) ハロ—C₁—C₆—アルキル、x v i i i) ハロ—C₁—C₆—アルコキシ、x i x) ハロゲン、x x) ヒドロキシ、x x i) R_N及びR_Oにより窒素原子において置換されているアミノカルボニル、x x i i) R_N及びR_Oにより窒素原子において置換されているアミノカルボニル—C₁—C₆—アルコキシ、x x i i i) 1つのH、C₁—C₆—アルキル、C₃—C₈—シクロアルキル、ハロ—C₁—C₆—アルキル、ハロ—C₁—C₆—アルコキシ、ベンジル、又はアリール (ここで、ベンジル及びアリールは、H、C₁—C₆—アルキル、C₃—C₈—シクロアルキル、ハロ—C₁—C₆—アルキル、及びハロ—C₁—C₆—アルコキシから独立

40

50

して選択される、1～3つの置換基により置換されている)により置換されているヘテロアリール、 $x x i v)$ 1つのH、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_8 -シクロアルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ベンジル、又はアリール(ここで、ベンジル及びアリールは、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_8 -シクロアルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及びハロ- C_1-C_6 -アルコキシから独立して選択される、1～3つの置換基により置換されている)により置換されているヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルコキシ、ならびに、 $x x v)$ 1つのH、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_8 -シクロアルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ベンジル、又はアリール(ここで、ベンジル及びアリールは、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_8 -シクロアルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及びハロ- C_1-C_6 -アルコキシから独立して選択される、1～3つの置換基により置換されている)により置換されているヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルキルからなる群より選択され、

10

R_{G1} 及び R_{G2} は、 $i)$ H、 $ii)$ ハロゲン、 $iii)$ C_1-C_6 -アルキル、 $iv)$ C_3-C_8 -シクロアルキル、 $v)$ ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、及び $vi)$ ハロ- C_1-C_6 -アルキルからなる群より独立して選択され、

R_L 及び R_M は、 $i)$ H 及び $ii)$ C_1-C_6 -アルキルからなる群より独立して選択され、

R_N は、 $i)$ H、 $ii)$ C_1-C_6 -アルコキシ、 $iii)$ C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル、 $iv)$ C_1-C_6 -アルコキシカルボニル- C_1-C_6 -アルキル、 $v)$ C_1-C_6 -アルキル、 $vi)$ カルボキシ- C_1-C_6 -アルキル、 $vii)$ C_3-C_8 -シクロアルキル、 $viii)$ C_3-C_8 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキル、 $ix)$ ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 $x)$ フェニル、及び $xi)$ ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキルからなる群より選択され、

20

R_O は、 $i)$ H 及び $ii)$ C_1-C_6 -アルキルからなる群より選択され、

あるいは、 R_N 及び R_O は、それらが結合している窒素原子と共に、ヘテロシクロアルキルを形成している]

で示される新規な化合物又は薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0003】

オートタキシン(ATX)は、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ2又はリゾホスホリパーゼDとも呼ばれる分泌酵素である。同酵素は、リゾホスファチジルコリン(LPC)を生体活性のシグナル伝達分子であるリゾホスファチジン酸(LPA)に変換するのに重要である。血漿LPAレベルは、ATX活性とよく相関することが示されている。このため、ATXは、細胞外LPAの重要な供給源であると考えられる。プロトタイプのATX阻害剤による初期の研究から、このような化合物は、マウス血漿中でのLPA合成活性を阻害可能であることが示されている。1970年代及び1980年代初頭に行われた研究では、LPAは、平滑筋細胞収縮、血小板活性化、細胞増殖、化学遊走等を含む広い範囲の細胞応答を誘引することができると証明されている。LPAは、幾つかのGタンパク質共役レセプター(GPCR)へのシグナル伝達を介して、その作用を媒介する。最初のメンバーは元々、Edg(内皮細胞分化遺伝子)レセプター又は脳室帯遺伝子-1(vzg-1)と称されていたが、現在では、LPAレセプターと呼ばれている。現在、プロトタイプ群は、LPA1/Edg-2/VZG-1、LPA2/Edg-4、及びLPA3/Edg-7からなる。近年、3つの更なるLPAレセプターであるLPA4/p2y9/GPR23、LPA5/GPR92、及びLPA6/p2Y5について、ヌクレオチド選択的プリンレセプターと、プロトタイプのLPA1-3レセプターよりも密接に関連すると記載されている。ATX-LPAシグナル伝達系は、例えば、神経系機能、血管発生、心血管生理学、生殖、免疫系機能、慢性炎症、腫瘍転移及び進行、臓器線維化ならびに肥満及び/又は他の代謝疾患、例えば、糖尿病を含む大きな範囲の生理学的及び病態生理学的機能に関係している。したがって、ATXの向上した活性及び/又は向上したレベルのLPA、変化したLPAレセプター発現及びLPAに対する

30

40

50

変化した応答は、A T X / L P A系に関する、数多くの異なる病態生理学的症状の開始、進行及び／又は結果に寄与することができる。

【0004】

本発明に従って、式（I）で示される化合物又はそれらの薬学的に許容し得る塩及びエステルは、オートタキシンの活性及び／又はリゾホスファチジン酸（L P A）の生体活性に関連する疾患、障害又は症状の治療又は予防に使用することができる。

【0005】

本明細書における式（I）で示される化合物又はそれらの薬学的に許容し得る塩及びエステルは、オートタキシン活性を阻害するため、L P A生成を阻害し、L P Aレベル及び関連するシグナル伝達をモデュレーションする。本明細書に記載されたオートタキシン阻害剤は、A T X活性及び／又はL P Aシグナル伝達が関与し、疾患の病因又は病理に関係し、あるいは、疾患の少なくとも1つの兆候に別の方法で関連している、疾患又は症状の治療又は予防のための作用薬として有効である。A T X - L P A系は、例えば、血管新生、慢性炎症、自己免疫疾患、線維性疾患、ガン及び腫瘍の転移及び進行、眼症状、代謝症状、例えば、肥満及び／又は糖尿病、胆汁うっ滞性又は他の形式の慢性掻痒症等の症状ならびに急性及び慢性の臓器移植拒絶に関連付けられている。

【0006】

本発明の目的は、式（I）で示される化合物ならびにそれらの前述の塩及びエステル、ならびに、治療活性物質としてのそれらの使用、該化合物の製造方法、中間体、医薬組成物、該化合物、それらの薬学的に許容し得る塩又はエステルを含有する医薬、A T X活性及び／又はリゾホスファチジン酸（L P A）の生体活性に関連する障害又は症状の治療又は予防、特に、腎臓症状、肝臓症状、炎症症状、神経系の症状、呼吸器系の症状、血管及び心血管症状、線維性疾患、ガン、眼症状、代謝症状、胆汁うっ滞性及び他の形式の慢性掻痒症ならびに急性及び慢性の臓器移植拒絶の治療又は予防での該化合物、塩又はエステルの使用、ならびに、腎臓症状、肝臓症状、炎症症状、神経系の症状、呼吸器系の症状、血管及び心血管症状、線維性疾患、ガン、眼症状、代謝症状、胆汁うっ滞性及び他の形式の慢性掻痒症ならびに急性及び慢性の臓器移植拒絶の治療又は予防用の医薬の製造のための該化合物、塩又はエステルの使用である。とりわけ、式（I）で示される化合物ならびにそれらの前述の塩及びエステル、ならびに、治療活性物質としてのそれらの使用、該化合物の製造方法、中間体、医薬組成物、該化合物、それらの薬学的に許容し得る塩又はエステルを含有する医薬、眼症状、さらに特に、緑内障の治療又は予防のための該化合物、塩又はエステルの使用である。

【0007】

「C₁ - 6 - アルコキシ」という用語は、式-O-R'（式中、R'は、C₁ - 6 - アルキル基である）で示される基を意味する。C₁ - 6 - アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、及びtert - ブトキシを含む。特定の例は、メトキシ及びイソプロポキシである。

【0008】

「C₁ - 6 - アルコキシ - C₁ - 6 - アルキル」という用語は、C₁ - 6 - アルキル基の少なくとも1つの水素原子がC₁ - 6 - アルコキシ基により置き換えられている、C₁ - 6 - アルキル基を意味する。特定の例は、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル、イソ - プロポキシメチル、及びイソ - プロポキシエチルである。特定の例は、メトキシエチルである。

【0009】

「C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキルカルボニル（C₁ - C₆ - アルキル）アミノ - C₁ - C₆ - アルキル」という用語は、窒素原子がC₁ - C₆ - アルキル基及びC₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキルカルボニル基により置換されている、アミノ - C₁ - C₆ - アルキルを意味する。特定の例は、窒素原子がメチル及びメトキシメチルカルボニルにより置換されている、アミノメチルである。

【0010】

「 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル」という用語は、式- $C(O)-R'$ （式中、 R' は、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル基である）で示される基を意味する。 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル基の例は、 R' がメトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル、イソプロポキシメチル、及びイソプロポキシエチルである基を含む。特定の例は、 R' がメトキシメチルである基である。

【0011】

「 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル」という用語は、窒素原子がH及び C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル基により置換されている、アミノ- C_1-C_6 -アルキル基を意味する。特定の例は、窒素原子がH及びメトキシメチルカルボニルにより置換されている、アミノメチルである。

10

【0012】

「 C_1-C_6 -アルコキシカルボニル- C_1-C_6 -アルキル」という用語は、 C_1-C_6 -アルキル基の少なくとも1つの水素原子が C_1-C_6 -アルコキシカルボニル基により置き換えられている、 C_1-C_6 -アルキル基を意味する。特定の例は、 C_1-C_6 -アルコキシカルボニル基がメトキシカルボニル又はエトキシカルボニルであり、 C_1-C_6 -アルキル基がメチル又はエチルである基である。より特定の例は、メトキシオキソプロピル及びエトキシオキソエチルである。

20

【0013】

「 C_1-C_6 -アルコキシカルボニル」という用語は、式- $C(O)-R'$ （式中、 R' は、 C_1-C_6 -アルコキシ基である）で示される基を意味する。 C_1-C_6 -アルコキシカルボニル基の例は、 R' がメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、及びtert-ブトキシである基を含む。特定の例は、 R' がメトキシ又はtert-ブトキシである基である。

【0014】

「 C_1-C_6 -アルキル」という用語は、1から6個の炭素原子の、一価で直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素基を意味する。 C_1-C_6 -アルキルの例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、及びペンチルを含む。特定のアルキル基は、メチル、イソプロピル、及びtert-ブチルを含む。

30

【0015】

「 C_1-C_6 -アルキルカルボニル（ C_1-C_6 -アルキル）アミノ- C_1-C_6 -アルキル」という用語は、窒素原子が C_1-C_6 -アルキル基及び C_1-C_6 -アルキルカルボニル基により置換されている、アミノ- C_1-C_6 -アルキルを意味する。特定の例は、窒素原子がメチル及びメチルカルボニル又はエチルカルボニルにより置換されている、アミノメチルである。

【0016】

「 C_1-C_6 -アルキルカルボニル」という用語は、式- $C(O)-R'$ （式中、 R' は、 C_1-C_6 -アルキル基である）で示される基を意味する。 C_1-C_6 -アルキルカルボニル基の例は、 R' がメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、及びtert-ブトキシである基を含む。特定の例は、 R' がメチルである基である。

40

【0017】

「 C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル」という用語は、窒素原子がH及び C_1-C_6 -アルキルカルボニル基により置換されている、アミノ- C_1-C_6 -アルキルを意味する。特定の例は、窒素原子がH及びメチルカルボニル又はエチルカルボニルにより置換されている、アミノメチルである。

【0018】

「 C_1-C_6 -アルキルスルホニル」という用語は、式- $S(O)_2-R'$ （式中、 R' は、 C_1-C_6 -アルキル基である）で示される基を意味する。特定の例は、 R' がメ

50

チルである基である。

【0019】

「 $C_1 - C_6$ - アルキルスルホニルアミノ」という用語は、式 $-NH-S(O)_2-R'$ (式中、 R' は、 $C_1 - C_6$ - アルキル基である) で示される基を意味する。特定の例は、 R' がメチルである基である。

【0020】

「アミノ」という用語は、 $-NH_2$ 基を意味する。

【0021】

「アミノアルキル」という用語は、 $C_1 - 6$ - アルキル基の1つの水素原子がアミノ基により置き換えられている、 $C_1 - 6$ - アルキル基を意味する。特定の例は、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、及びアミノブチルである。

10

【0022】

「アミノカルボニル」という用語は、式 $-C(O)-NH_2$ で示される基を意味する。

【0023】

「アミノカルボニル- $C_1 - C_6$ - アルコキシ」という用語は、 $C_1 - 6$ - アルコキシ基の1つの水素原子がアミノカルボニル基により置き換えられている、 $C_1 - 6$ - アルコキシ基を意味する。特定の例は、 $C_1 - 6$ - アルコキシ基がメトキシである基である。

【0024】

「アリール」という用語は、フェニル又はナフチル基を意味する。特定の例は、フェニルである。

20

【0025】

「カルボキシ」という用語は、 $-COOH$ 基を意味する。

【0026】

「カルボキシ- $C_1 - C_6$ - アルキル」という用語は、 $C_1 - 6$ - アルキル基の1つの水素原子がカルボキシ基により置き換えられている、 $C_1 - 6$ - アルキル基を意味する。特定の例は、カルボキシメチル及びカルボキシエチルである。

【0027】

「シアノ」という用語は、 $-C \equiv N$ 基を意味する。

【0028】

「シアノ- $C_1 - C_6$ - アルキル」という用語は、 $C_1 - 6$ - アルキル基の1つの水素原子がシアノ基により置き換えられている、 $C_1 - 6$ - アルキル基を意味する。特定の例は、シアノメチル、シアノエチル、シアノプロピル、及びシアノブチルである。特定の例は、シアノプロピルである。

30

【0029】

「 $C_3 - 8$ - シクロアルコキシ」という用語は、式 $-O-R'$ (式中、 R' は、 $C_3 - 8$ - シクロアルキルである) で示される基を意味する。特定の例は、 R' がシクロプロピルである基である。

【0030】

「 $C_3 - 8$ - シクロアルキル」という用語は、3から8個の環炭素原子の、一価で飽和の単環式又は二環式の炭化水素基を意味する。二環式は、2個の炭素原子を共通して有する、2個の飽和炭素環からなる環系を意味する。単環式シクロアルキルについての例は、シクロプロピル、シクロブタニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルである。二環式 $C_3 - 8$ - シクロアルキルについての例は、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタニル又はビスクロ [2. 2. 2] オクタニルである。特定の $C_3 - 8$ - シクロアルキル基は、シクロブチル、シクロプロピル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルである。

40

【0031】

置換基 R_B 及び R_C により、それらが結合している炭素原子と共に形成される「 $C_3 - 8$ - シクロアルキル」の特定の例は、シクロペンチル又はシクロヘキシル、とりわけ、シクロペンチルである。

【0032】

50

「 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - $C_1 - C_6$ - アルキル」という用語は、 $C_1 - C_6$ - アルキル基の少なくとも1つの水素原子が $C_3 - C_8$ - シクロアルキル基により置き換えられている、 $C_1 - C_6$ - アルキル基を意味する。特定の例は、シクロプロピルメチルである。

【0033】

「 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニル ($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ - $C_1 - C_6$ - アルキル」という用語は、窒素原子が $C_1 - C_6$ - アルキル基及び $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニル基により置換されている、アミノ - $C_1 - C_6$ - アルキルを意味する。特定の例は、窒素原子がメチル及びシクロプロピルカルボニルにより置換されている、アミノメチルである。

【0034】

「 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニル」という用語は、式 $-C(O)-R'$ (式中、 R' は、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル基である) で示される基を意味する。 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニルの例は、 R' がシクロプロピルである基である。

【0035】

「 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニルアミノ - $C_1 - C_6$ - アルキル」という用語は、窒素原子がH及び $C_3 - C_8$ - シクロアルキルカルボニル基により置換されている、アミノ - $C_1 - C_6$ - アルキルを意味する。特定の例は、窒素原子がH及びシクロプロピルカルボニルにより置換されている、アミノメチルである。

【0036】

「 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルスルホニル」という用語は、式 $-S(O)_2-R'$ (式中、 R' は、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル基である) で示される基を意味する。 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルスルホニルの例は、 R' がシクロプロピルである基である。

【0037】

「 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルスルホニルアミノ」という用語は、式 $-NH-S(O)_2-R'$ (式中、 R' は、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル基である) で示される基を意味する。 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルスルホニルの例は、 R' がシクロプロピルである基である。

【0038】

「ジヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ」という用語は、異なる炭素原子に位置しているジヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ基の2つの水素原子がヒドロキシ基によりそれぞれ置き換えられている、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ基を意味する。特定の例は、ジヒドロキシプロポキシである。更なる特定の例は、2, 3 - ジヒドロキシプロポキシである。

【0039】

「ジヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル」という用語は、異なる炭素原子に位置している $C_1 - C_6$ - アルキル基の2つの水素原子がヒドロキシ基によりそれぞれ置き換えられている、 $C_1 - C_6$ - アルキル基を意味する。特定の例は、ジヒドロキシプロピルである。更なる特定の例は、2, 3 - ジヒドロキシプロピルである。

【0040】

「ジヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルキルアミノ」という用語は、式 $-NH-R'$ (式中、 R' は、ジヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル基である) で示される基を意味する。ジヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルキルアミノの例は、 R' がジヒドロキシプロピル、とりわけ、2, 3 - ジヒドロキシプロピルである基である。

【0041】

「ジヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル ($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノ」という用語は、式 $-NRR'$ (式中、 R は、 $C_1 - C_6$ - アルキルであり、 R' は、ジヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル基である) で示される基を意味する。ジヒドロキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル ($C_1 - C_6$ - アルキル) アミノの例は、ジヒドロキシプロピル (メチル) アミノである。更なる特定の例は、2, 3 - ジヒドロキシプロピル (メチル) アミノである。

【0042】

「ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ」という用語は、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ基の少なくとも

10

20

30

40

50

も1つの水素原子が同じか又は異なるハロゲン原子により置き換えられている、 C_{1-6} -アルコキシ基を意味する。特定の例は、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロエトキシ、及びトリフルオロエトキシである。より特定の例は、トリフルオロメトキシである。

【0043】

「ハロゲン」及び「ハロ」という用語は、本明細書において互換的に使用され、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを意味する。特定のハロゲンは、クロロ及びフルオロである。

【0044】

「ハロー- C_{1-6} -アルキル」という用語は、 C_{1-6} -アルキル基の少なくとも1つの水素原子が同じか又は異なるハロゲン原子により置き換えられている、 C_{1-6} -アルキル基を意味する。特定の例は、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、及びトリフルオロエチルである。より特定の例は、トリフルオロメチルである。

【0045】

「ヘテロアリール」という用語は、単独又は組み合わせにおいて、一価で芳香族複素環式の、5から12個の環原子の単環系又は二環系を意味する。同環系は、N、O、及びSから選択される、1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子は、炭素である。ヘテロアリール基の例は、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、イソキサゾリル、ベンゾフラニル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、及びベンゾチオフエニルを含む。特定のヘテロアリール基は、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ベンゾフラニル、及びベンゾチオフエニルである。より特定のヘテロアリール基は、ベンゾキサゾロニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、及びピリミジニルである。

【0046】

置換基 R_A について、特定のヘテロアリール基は、ベンゾキサゾロニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、及びピリミジニルである。より特定の例は、イソキサゾリル及びピリジニルである。

【0047】

置換基 R_B について、特定のヘテロアリール基は、オキサジアゾリル、イミダゾリル、1, 3, 4-オキサゾリル、及び1, 2, 4-オキサゾリルである。

【0048】

置換基 R_B 及び R_C によって、それらが結合している炭素原子と共に形成されているヘテロシクロアルキルの特定の例は、チアゾリルである。

【0049】

置換基 R_G について、特定のヘテロアリール基は、イソキサゾリル、オキサゾリル、及びピラゾリルである。より特定の例は、イソキサゾリル及びピラゾリルである。

【0050】

「ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキル」という用語は、 C_1-C_6 -アルキル基の1つの水素原子がヘテロアリール基により置き換えられている、アルキル基を意味する。

【0051】

置換基 R_N について、特定のヘテロアリールアルキル基は、ピリジニルアルキル及びチ

10

20

30

40

50

オフェニルアルキル、とりわけ、ピリジニルメチル及びチオフェニルメチルである。

【0052】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単独又は組み合わせにおいて、一価で飽和又は部分不飽和の、4から9個の環原子の単環系又は二環系を意味する。同環系は、N、O、及びSから選択される、1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子は、炭素である。二環式は、共通する2つの環原子を有する2つの環からなることを意味する。すなわち、2つの環を分離するブリッジは、単結合又は1もしくは2つの環原子の鎖のいずれかである。単環式の飽和ヘテロシクロアルキルについての例は、4, 5-ジヒドロオキサゾリル、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、2-オキソピロリジン-3-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル、アゼパニル、ジアゼパニル、ホモピペラジニル、又はオキサゼパニルである。二環式の飽和ヘテロシクロアルキルについての例は、8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクチル、キヌクリジニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクチル、9-アザビシクロ[3, 3. 1]ノニル、3-オキサ-9-アザビシクロ[3, 3. 1]ノニル、又は3-チア-9-アザビシクロ[3, 3. 1]ノニルである。部分不飽和ヘテロシクロアルキルについての例は、ジヒドロフリル、イミダゾリニル、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロピリジニル、又はジヒドロピラニルである。

【0053】

置換基 R_{D2} について、ヘテロシクロアルキルの特定の例は、ヒドロキシアゼチジニル、とりわけ、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イルである。

【0054】

置換基 R_A について、ヘテロシクロアルキルの特定の例は、テトラヒドロピラニルである。

【0055】

置換基 R_B について、ヘテロシクロアルキルの特定の例は、モルホリニルである。

【0056】

置換基 R_N 及び R_O によって、それらが結合している窒素原子と共に形成されているヘテロシクロアルキルの特定の例は、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、及びメチルピペラジノニルである。

【0057】

「ヘテロシクロアルキル- C_{1-6} -アルコキシ」という用語は、アルキル基の少なくとも1つの水素原子がヘテロシクロアルキル基により置き換えられている、 C_{1-6} -アルコキシ基を意味する。特定の例は、テトラヒドロピラニルメトキシ及びテトラヒドロフラニルメトキシである。

【0058】

「ヘテロシクロアルキル- C_{1-6} -アルキル」という用語は、 C_{1-6} -アルキル基の少なくとも1つの水素原子がヘテロシクロアルキル基により置き換えられている、 C_{1-6} -アルキル基を意味する。ヘテロシクロアルキル- C_{1-6} -アルキルの特定の例は、ヘテロシクロアルキル基がメチルピペラジンジオニル、ピロリジノニル、及びオキサゾリジノニルであり、 C_{1-6} -アルキル基がメチルである基である。

【0059】

「ヘテロシクロアルキルカルボニル」という用語は、式 $-C(O)-R'$ (式中、 R' は、ヘテロシクロアルキル基である) で示される基を意味する。ヘテロシクロアルキルカルボニル基の例は、 R' が4, 5-ジヒドロオキサゾリル、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、2-オキソピロリジン-3-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テト

ラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イル、アゼパニル、ジアゼパニル、ホモピペラジニル、又はオキサゼパニルである基である。

【0060】

置換基 R_{D3} について、ヘテロシクロアルキルカルボニル基の特定の例は、 R' がピロリジニルである基である。

【0061】

「ヒドロキシ」という用語は、 $-OH$ 基を意味する。

【0062】

「ヒドロキシ- $C_1 - C_6$ -アルコキシ」という用語は、 $C_1 - C_6$ -アルコキシの1つの水素原子がヒドロキシ基により置き換えられている、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ基を意味する。特定の例は、ヒドロキシエトキシ及びヒドロキシプロポキシである。より特定の例は、ヒドロキシエトキシである。

10

【0063】

「ヒドロキシ- $C_1 - C_6$ -アルキル」という用語は、 $C_1 - C_6$ -アルキル基の1つの水素原子がヒドロキシ基により置き換えられている、 $C_1 - C_6$ -アルキル基を意味する。特定の例は、ヒドロキシメチル及びヒドロキシエチルである。より特定の例は、ヒドロキシエチルである。

【0064】

「ヒドロキシ- $C_1 - C_6$ -アルキルアミノ」という用語は、式 $-NH-R'$ (式中、 R' は、ヒドロキシ- $C_1 - C_6$ -アルキル基である) で示される基を意味する。ヒドロキシ- $C_1 - C_6$ -アルキルアミノの例は、 R' がヒドロキシエチル又はヒドロキシプロピルである基を含む。特定の例は、 R' がヒドロキシエチルである基である。

20

【0065】

「ヒドロキシ- $C_1 - C_6$ -アルキル ($C_1 - C_6$ -アルキル) アミノ」という用語は、式 $-NRR'$ (式中、 R は、 $C_1 - C_6$ -アルキルであり、 R' は、ヒドロキシ- $C_1 - C_6$ -アルキル基である) で示される基を意味する。ヒドロキシ- $C_1 - C_6$ -アルキル ($C_1 - C_6$ -アルキル) アミノ基の例は、 R がメチル、エチル、プロピル、又はイソプロピルであり、 R' がヒドロキシエチル又はヒドロキシプロピルである基を含む。特定の例は、 R がメチルであり、 R' がヒドロキシエチルである基である。

30

【0066】

「トリアルキルシリル- $C_1 - C_6$ -アルコキシ- $C_1 - C_6$ -アルキル」という用語は、 $C_1 - C_6$ -アルキル基の1つの水素原子がトリアルキルシリル- $C_1 - C_6$ -アルコキシにより置き換えられている、 $C_1 - C_6$ -アルキルを意味する。特定の例は、トリメチルシリルエトキシメチルである。

【0067】

「トリアルキルシリル- $C_1 - C_6$ -アルコキシ」という用語は、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ基の1つの水素原子がトリアルキルシリルにより置き換えられている、 $C_1 - C_6$ -アルコキシを意味する。特定の例は、トリメチルシリルエトキシルである。

【0068】

「トリアルキルシリル」という用語は、式 $-Si(R')_3$ (式中、各 R' は、独立して選択される $C_1 - C_6$ -アルキル基である) で示される基を意味する。特定の例は、 R' がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、及びペンチルである基である。より特定の例は、全ての R' が同一であり、とりわけ、 R' がメチルである基である。

40

【0069】

「薬学的に許容し得る塩」という用語は、生物学的に、またその他の面で望ましくないことがない、遊離塩基又は遊離酸の生物学的有効性及び特性を保持している、それらの塩を意味する。該塩は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等、特に、塩酸及び有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸

50

、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、N-アセチルシステイン等と形成される。加えて、これらの塩は、無機塩基又は有機塩基を遊離酸に付加することにより調製することができる。無機塩基から誘導される塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム塩等を含むが、これらに限定されない。有機塩基から誘導される塩は、一級、二級、及び三級アミン、天然の置換されているアミンを含む置換されているアミン、環状アミン、及び塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リシン、アルギニン、N-エチルピペリジン、ピペリジン、ポリイミン樹脂等の塩を含むが、これらに限定されない。式 (I) で示される化合物の特定の薬学的に許容し得る塩は、塩酸塩、メタンスルホン酸塩、及びクエン酸塩である。

10

【0070】

「薬学的に許容し得るエステル」は、一般式 (I) で示される化合物が、*in vivo* で変換されて親化合物に戻ることができる誘導体を提供するように、官能基で誘導体化されていてもよいことを意味する。このような化合物の例は、生理学的に許容することができ、代謝的に不安定なエステル誘導体、例えば、メトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステル、及びピバロイルオキシメチルエステルを含む。さらに、前記代謝的に不安定なエステルと同様に、*in vivo* において一般式 (I) で示される親化合物を生成することができる、一般式 (I) で示される化合物の、任意の生理学的に許容し得る均等物は、本発明の範囲内にある。

20

【0071】

「保護基」(PG) という用語は、合成化学においてそれに従来から関連する意味において、化学反応を別の非保護反応性部位において選択的に行うことができるように、多官能化合物中の反応性部位を選択的にブロックする基を意味する。保護基は、適切な時点で除去することができる。例示的な保護基は、アミノ保護基、カルボキシ保護基、又はヒドロキシ保護基である。特定の保護基は、tert-ブトキシカルボニル (Boc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc)、及びベンジル (Bn) 基である。更なる特定の保護基は、tert-ブトキシカルボニル (Boc) 及びフルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) 基である。より特定の保護基は、tert-ブトキシカルボニル (Boc) 基である。

30

【0072】

略語 μM は、マイクロモル濃度を意味し、記号 μM に相当する。

【0073】

略語 μL は、マイクロリットルを意味し、記号 μL に相当する。

【0074】

略語 μg は、マイクログラムを意味し、記号 μg に相当する。

【0075】

式 (I) で示される化合物は、幾つかの不斉中心を含有することができ、光学的に純粋なエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、例えば、ラセミ体等、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体のラセミ体、又はジアステレオ異性体のラセミ体の混合物の形態で存在することができる。

40

【0076】

カーン-インゴルド-プレローグ順位側に従って、不斉炭素原子は、「R」又は「S」立体配置のものであることができる。

【0077】

また、本発明の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) で示される化合物及びその薬学的に許容し得る塩又はエステル、特に、本明細書に記載された式 (I) で示される化合物及びその薬学的に許容し得る塩、とりわけ、本明細書に記載された式 (I) で示される化合物を提供する。

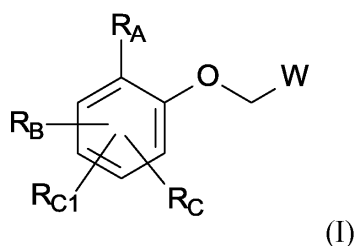
50

【0078】

本発明の特定の実施態様は、本明細書に記載された式（I）で示される化合物を提供する。

本発明は、式（I）

【化3】



10

[式中、

R_A は、i) C_1-C_6 -アルキル、ii) シアノ- C_1-C_6 -アルキル、iii) C_3-C_8 -シクロアルキル、iv) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、v) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、vi) R_G 、 R_{G1} 、及び R_{G2} により置換されているアリール、vii) R_G 、 R_{G1} 、及び R_{G2} により置換されているヘテロシクロアルキル、ならびに、viii) R_G 、 R_{G1} 、及び R_{G2} により置換されているヘテロアリールからなる群より選択され、

20

R_B は、i) C_1-C_6 -アルキル、ii) C_3-C_8 -シクロアルキル、iii) C_1-C_6 -アルキルスルホニル、iv) C_3-C_8 -シクロアルキルスルホニル、v) C_1-C_6 -アルキルスルホニルアミノ、vi) C_3-C_8 -シクロアルキルスルホニルアミノ、vii) アミノカルボニル、viii) シアノ、ix) ハロゲン、x) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、xi) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、xii) ヘテロシクロアルキル、及び、xiii) 1つのH、 C_1-C_6 -アルキル、又はトリアルキルシリル- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロアリールからなる群より選択され、

R_C 及び R_{C1} は、i) H、ii) C_1-C_6 -アルキル、iii) C_3-C_8 -シクロアルキル、iv) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、v) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及びvi) ハロゲンからなる群より独立して選択され、

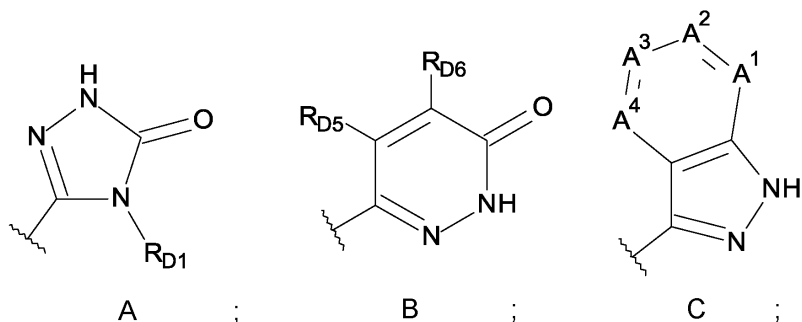
30

あるいは、 R_B 及び R_C は、それらが結合している炭素原子と共に、i) H、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及び C_3-C_8 -シクロアルキルから独立して選択される、1~2つの置換基により置換されている C_3-C_8 -シクロアルキル、ii) H、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及び C_3-C_8 -シクロアルキルから独立して選択される、1~2つの置換基により置換されているヘテロシクロアルキル、iii) H、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及び C_3-C_8 -シクロアルキルから独立して選択される、1~2つの置換基により置換されているアリール、ならびに、iv) H、ハロゲン、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及び C_3-C_8 -シクロアルキルから独立して選択される、1~2つの置換基により置換されているヘテロアリールからなる群より選択される環系を形成しており、

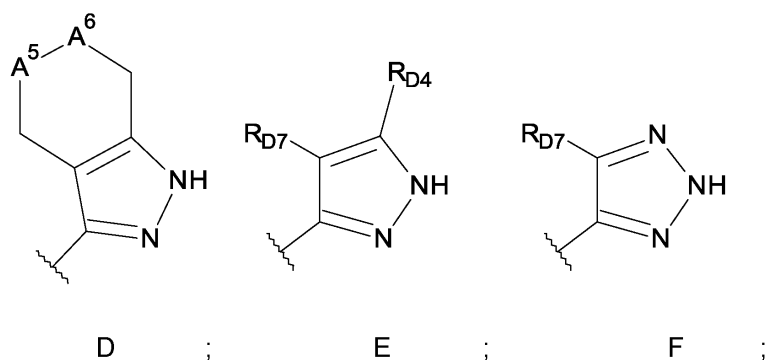
40

Wは、環系A、B、C、D、E、F、及びG；

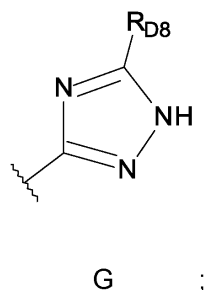
【化 4】



10



20



30

から選択され、

A^1 、 A^3 、及び A^4 は、 $-CH-$ であり、 A^2 は、 $-CR_{D2}-$ であり、 A^1 は、 $-N-$ であり、 A^2 は、 $-CR_{D2}-$ であり、 A^3 は、 $-CH-$ 又は $-N-$ であり、 A^4 は、 $-CH-$ であり、

A^1 、 A^3 、及び A^4 は、 $-CH-$ であり、 A^2 は、 $-N-$ であり、

A^1 、 A^2 、及び A^4 は、 $-CH-$ であり、 A^3 は、 $-N-$ であるか、又は

A^1 及び A^3 は、 $-CH-$ であり、 A^2 は、 $-CR_{D2}-$ であり、 A^4 は、 $-N-$ であり、

A^5 及び A^6 の一方は、 $-NR_{D3}-$ であり、他方は、 $-CRLRM-$ であり、

40

R_{D1} は、i) H、ii) C_1-C_6 -アルキル、iii) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、iv) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及びv) C_3-C_8 -シクロアルキルからなる群より選択され、

R_{D2} は、i) H、ii) ハロゲン、iii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル、iv) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、v) C_1-C_6 -アルキルカルボニル、vi) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニル、vii) C_1-C_6 -アルキル、viii) C_3-C_8 -シクロアルキル、ix) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、x) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ、xi) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキルアミノ、xii) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、xiii) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、xiv) ジヒドロキシ- C_1

50

—C₆—アルキル (C₁—C₆—アルキル) アミノ、x v) ジヒドロキシ—C₁—C₆—アルキルアミノ、x v i) ジヒドロキシ—C₁—C₆—アルキル、x v i i) ハロ—C₁—C₆—アルコキシ、x v i i i) ハロ—C₁—C₆—アルキル、x i x) ヘテロシクロアルキル、x x) ヘテロシクロアルキルカルボニル、及び、x x i) 1～2つの、独立して選択されるC₁—C₆—アルキルにより、窒素原子において置換されているアミノカルボニルからなる群より選択され、

R_{D3}は、i) H、i i) C₁—C₆—アルコキシ—C₁—C₆—アルキルカルボニル、i i i) C₁—C₆—アルコキシカルボニル、i v) C₁—C₆—アルキルカルボニル、v) C₃—C₈—シクロアルキルカルボニル、v i) C₁—C₆—アルキル、v i i) C₃—C₈—シクロアルキル、v i i i) ハロ—C₁—C₆—アルコキシ、i x) ハロ—C₁—C₆—アルキル、x) ヒドロキシ—C₁—C₆—アルキル、及びx i) ジヒドロキシ—C₁—C₆—アルキルからなる群より選択され、

10

R_{D4}は、i) H、i i) C₁—C₆—アルコキシ—C₁—C₆—アルキルカルボニル、i i i) C₁—C₆—アルコキシカルボニル、i v) C₁—C₆—アルキルカルボニル、v) C₃—C₈—シクロアルキルカルボニル、v i) C₁—C₆—アルキル、v i i) C₃—C₈—シクロアルキル、v i i i) ハロ—C₁—C₆—アルコキシ、i x) ハロ—C₁—C₆—アルキル、x) ヘテロシクロアルキルカルボニル、及び、x i) 1～2つの、独立して選択されるC₁—C₆—アルキルにより、窒素原子において置換されているアミノカルボニルからなる群より選択され、

R_{D5}、R_{D6}、及びR_{D7}は、i) H、i i) C₁—C₆—アルキル、i i i) C₁—C₆—アルコキシ、i v) ハロ—C₁—C₆—アルコキシ、v) ハロ—C₁—C₆—アルキル、v i) C₃—C₈—シクロアルキル、及びv i i) C₃—C₈—シクロアルコキシからなる群より独立して選択され、

20

R_{D8}は、i) H、i i) C₁—C₆—アルキル、i i i) C₁—C₆—アルコキシ、i v) ハロ—C₁—C₆—アルコキシ、v) ハロ—C₁—C₆—アルキル、v i) C₃—C₈—シクロアルキル、v i i) C₁—C₆—アルコキシ—C₁—C₆—アルキルカルボニル、v i i i) C₁—C₆—アルコキシカルボニル、i x) C₁—C₆—アルキルカルボニル、x) C₃—C₈—シクロアルキルカルボニル、x i) ヘテロシクロアルキルカルボニル、及び、x i i) 1～2つの、独立して選択されるC₁—C₆—アルキルにより、窒素原子において置換されているアミノカルボニルからなる群より選択され、

30

R_Gは、i) H、i i) C₁—C₆—アルコキシ、i i i) C₁—C₆—アルコキシ—C₁—C₆—アルキルカルボニルアミノ—C₁—C₆—アルキル、i v) C₁—C₆—アルコキシ—C₁—C₆—アルキルカルボニル (C₁—C₆—アルキル) アミノ—C₁—C₆—アルキル、v) C₁—C₆—アルコキシカルボニル、v i) C₁—C₆—アルキル、v i i) C₁—C₆—アルキルスルホニル、v i i i) C₃—C₈—シクロアルキルスルホニル、i x) カルボキシ、x) シアノ、x i) C₃—C₈—シクロアルキル、x i i) C₃—C₈—シクロアルコキシ、x i i i) C₃—C₈—シクロアルキルカルボニルアミノ—C₁—C₆—アルキル、x i v) C₃—C₈—シクロアルキルカルボニル (C₁—C₆—アルキル) アミノ—C₁—C₆—アルキル、x v) C₁—C₆—アルキルカルボニルアミノ—C₁—C₆—アルキル、x v i) C₁—C₆—アルキルカルボニル (C₁—C₆—アルキル) アミノ—C₁—C₆—アルキル、x v i i) ハロ—C₁—C₆—アルキル、x v i i i) ハロ—C₁—C₆—アルコキシ、x i x) ハロゲン、x x) ヒドロキシ、x x i) R_N及びR_Oにより窒素原子において置換されているアミノカルボニル、x x i i) R_N及びR_Oにより窒素原子において置換されているアミノカルボニル—C₁—C₆—アルコキシ、x x i i i) 1つのH、C₁—C₆—アルキル、C₃—C₈—シクロアルキル、ハロ—C₁—C₆—アルキル、ハロ—C₁—C₆—アルコキシ、ベンジル、又はアリール (ここで、ベンジル及びアリールは、H、C₁—C₆—アルキル、C₃—C₈—シクロアルキル、ハロ—C₁—C₆—アルキル、及びハロ—C₁—C₆—アルコキシから独立して選択される、1～3つの置換基により置換されている) により置換されているヘテロアリール、x x i v) 1つのH、C₁—C₆—アルキル、C₃—C₈—シクロアルキル、

40

50

ハロー-C₁-C₆-アルキル、ハロー-C₁-C₆-アルコキシ、ベンジル、又はアリール（ここで、ベンジル及びアリールは、H、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキル、ハロー-C₁-C₆-アルキル、及びハロー-C₁-C₆-アルコキシから独立して選択される、1～3つの置換基により置換されている）により置換されているヘテロシクロアルキル-C₁-C₆-アルコキシ、ならびに、xxv) 1つのH、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキル、ハロー-C₁-C₆-アルキル、ハロー-C₁-C₆-アルコキシ、ベンジル、又はアリール（ここで、ベンジル及びアリールは、H、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキル、ハロー-C₁-C₆-アルキル、及びハロー-C₁-C₆-アルコキシから独立して選択される、1～3つの置換基により置換されている）により置換されているヘテロシクロアルキル-C₁-C₆-アルキルからなる群より選択され、

10

R_{G1}及びR_{G2}は、i) H、ii) ハロゲン、iii) C₁-C₆-アルキル、iv) C₃-C₈-シクロアルキル、v) ハロー-C₁-C₆-アルコキシ、及びvi) ハロー-C₁-C₆-アルキルからなる群より独立して選択され、

R_L及びR_Mは、i) H及びii) C₁-C₆-アルキルからなる群より独立して選択され、

R_Nは、xii) H、xiii) C₁-C₆-アルコキシ、xiv) C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル、xv) C₁-C₆-アルコキシカルボニル-C₁-C₆-アルキル、xvi) C₁-C₆-アルキル、xvii) カルボキシ-C₁-C₆-アルキル、xviii) C₃-C₈-シクロアルキル、xix) C₃-C₈-シクロアルキル-C₁-C₆-アルキル、xx) ヒドロキシ-C₁-C₆-アルキル、xxi) フェニル、及びxxii) ヘテロアリール-C₁-C₆-アルキルからなる群より選択され、

20

R_Oは、i) H及びii) C₁-C₆-アルキルからなる群より選択され、

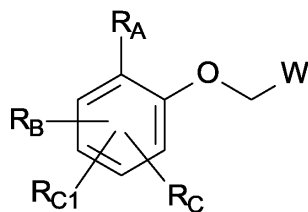
あるいは、R_N及びR_Oは、それらが結合している窒素原子と共に、ヘテロシクロアルキルを形成している]

で示される新規な化合物又は薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0079】

別の実施態様では、本発明は、式(I)

【化5】



(I)

30

[式中、

R_Aが、i) C₁-C₆-アルキル、ii) シアノ-C₁-C₆-アルキル、iii) C₃-C₈-シクロアルキル、iv) ハロー-C₁-C₆-アルコキシ、v) ハロー-C₁-C₆-アルキル、vi) R_G、R_{G1}、及びR_{G2}により置換されているアリール、vii) R_G、R_{G1}、及びR_{G2}により置換されているヘテロシクロアルキル、ならびに、viii) R_G、R_{G1}、及びR_{G2}により置換されているヘテロアリールからなる群より選択され、

40

R_Bが、i) C₁-C₆-アルキル、ii) C₃-C₈-シクロアルキル、iii) C₁-C₆-アルキルスルホニル、iv) C₃-C₈-シクロアルキルスルホニル、v) C₁-C₆-アルキルスルホニルアミノ、vi) C₃-C₈-シクロアルキルスルホニルアミノ、vii) アミノカルボニル、viii) シアノ、ix) ハロゲン、x) ハロー-C₁-C₆-アルコキシ、xi) ハロー-C₁-C₆-アルキル、xii) ヘテロシクロアルキル、及び、xiii) 1つのH、C₁-C₆-アルキル、又はトリアルキルシリル-C₁

50

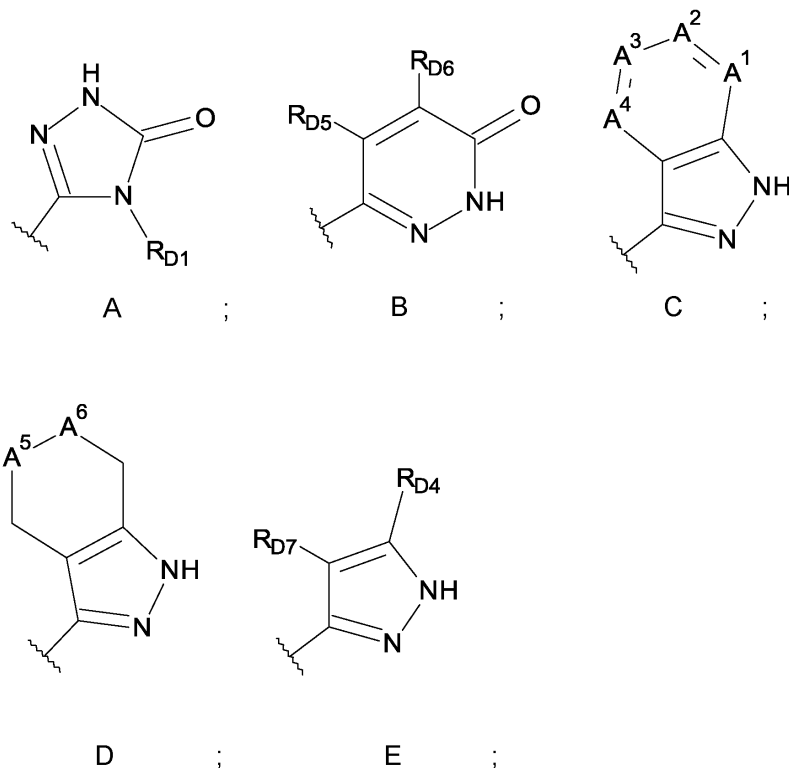
—C₆—アルコキシ—C₁—C₆—アルキルにより置換されているヘテロアリールからなる群より選択され、

R_C 及び R_{C1} が、i) H、ii) C₁—C₆—アルキル、iii) C₃—C₈—シクロアルキル、iv) ハロ—C₁—C₆—アルコキシ、v) ハロ—C₁—C₆—アルキル、及び vi) ハロゲンからなる群より独立して選択され、

あるいは、R_B 及び R_C が、それらが結合している炭素原子と共に、i) H、C₁—C₆—アルキル、ハロ—C₁—C₆—アルコキシ、ハロ—C₁—C₆—アルキル、及び C₃—C₈—シクロアルキルから独立して選択される、1～2つの置換基により置換されている C₃—C₈—シクロアルキル、ii) H、C₁—C₆—アルキル、ハロ—C₁—C₆—アルコキシ、ハロ—C₁—C₆—アルキル、及び C₃—C₈—シクロアルキルから独立して選択される、1～2つの置換基により置換されているヘテロシクロアルキル、iii) H、ハロゲン、C₁—C₆—アルキル、ハロ—C₁—C₆—アルコキシ、ハロ—C₁—C₆—アルキル、及び C₃—C₈—シクロアルキルから独立して選択される、1～2つの置換基により置換されているアリール、ならびに、iv) H、ハロゲン、C₁—C₆—アルキル、ハロ—C₁—C₆—アルコキシ、ハロ—C₁—C₆—アルキル、及び C₃—C₈—シクロアルキルから独立して選択される、1～2つの置換基により置換されているヘテロアリールからなる群より選択される環系を形成しており、

Wが、環系 A、B、C、D、及び E；

【化6】



から選択され、

A¹、A³、及び A⁴ が、—CH—であり、A² が、—CR_{D2}—であり、

A¹ が、—N—であり、A² が、—CR_{D2}—であり、A³ が、—CH—又は—N—であり、A⁴ が、—CH—であり、

A¹、A³、及び A⁴ が、—CH—であり、A² が、—N—であり、

A¹、A²、及び A⁴ が、—CH—であり、A³ が、—N—であるか、又は

A¹ 及び A³ が、—CH—であり、A² が、—CR_{D2}—であり、A⁴ が、—N—であり、

A⁵ 及び A⁶ の一方が、—NR_{D3}—であり、他方が、—CR_LR_M—であり、

R_{D1} が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルキル、iii) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、iv) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及びv) C_3-C_8 -シクロアルキルからなる群より選択され、

R_{D2} が、i) H、ii) ハロゲン、iii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル、iv) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、v) C_1-C_6 -アルキルカルボニル、vi) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニル、vii) C_1-C_6 -アルキル、viii) C_3-C_8 -シクロアルキル、ix) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、x) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ、xi) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキルアミノ、xii) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、xiii) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、xiv) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ、xv) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキルアミノ、xvi) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、xvii) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、xviii) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、xix) ヘテロシクロアルキル、xx) ヘテロシクロアルキルカルボニル、及び、xxi) 1~2つの、独立して選択される C_1-C_6 -アルキルにより、窒素原子において置換されているアミノカルボニルからなる群より選択され、

R_{D3} が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル、iii) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、iv) C_1-C_6 -アルキルカルボニル、v) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニル、vi) C_1-C_6 -アルキル、vii) C_3-C_8 -シクロアルキル、viii) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ix) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、x) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、及びxi) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキルからなる群より選択され、

R_{D4} が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル、iii) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、iv) C_1-C_6 -アルキルカルボニル、v) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニル、vi) C_1-C_6 -アルキル、vii) C_3-C_8 -シクロアルキル、viii) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ix) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、x) ヘテロシクロアルキルカルボニル、及び、xi) 1~2つの、独立して選択される C_1-C_6 -アルキルにより、窒素原子において置換されているアミノカルボニルからなる群より選択され、

R_{D5} 、 R_{D6} 、及び R_{D7} が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルキル、iii) C_1-C_6 -アルコキシ、iv) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、v) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、vi) C_3-C_8 -シクロアルキル、及びvii) C_3-C_8 -シクロアルコキシからなる群より独立して選択され、

R_G が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルコキシ、iii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、iv) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、v) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、vi) C_1-C_6 -アルキル、vii) C_1-C_6 -アルキルスルホニル、viii) C_3-C_8 -シクロアルキルスルホニル、ix) カルボキシ、x) シアノ、xi) C_3-C_8 -シクロアルキル、xii) C_3-C_8 -シクロアルコキシ、xiii) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、xiv) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、xv) C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、xvi) C_1-C_6 -アルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、xvii) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、xviii) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、xix) ハロゲン、xx) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されているアミノカルボニル、xxi) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されているアミノカルボニル- C_1-C_6 -アルコキシ、xxii) 1つのH、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_8 -シクロアルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ、ベンジル、又はアリール (ここで、ベンジル及びアリールが、H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_8 -シクロアルキル、ハロ- C_1-C_6 -

10

20

30

40

50

C₆-アルキル、及びハロ-C₁-C₆-アルコキシから独立して選択される、1～3つの置換基により置換されている)により置換されているヘテロアリール、xxiii) 1つのH、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキル、ハロ-C₁-C₆-アルキル、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ、ベンジル、又はアリール(ここで、ベンジル及びアリールが、H、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキル、ハロ-C₁-C₆-アルキル、及びハロ-C₁-C₆-アルコキシから独立して選択される、1～3つの置換基により置換されている)により置換されているヘテロシクロアルキル-C₁-C₆-アルコキシ、ならびに、xxiv) 1つのH、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキル、ハロ-C₁-C₆-アルキル、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ、ベンジル、又はアリール(ここで、ベンジル及びアリールが、H、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキル、ハロ-C₁-C₆-アルキル、及びハロ-C₁-C₆-アルコキシから独立して選択される、1～3つの置換基により置換されている)により置換されているヘテロシクロアルキル-C₁-C₆-アルキルからなる群より選択され、

10

R_{G1}及びR_{G2}が、i) H、ii) ハロゲン、iii) C₁-C₆-アルキル、iv) C₃-C₈-シクロアルキル、v) ハロ-C₁-C₆-アルコキシ、及びvi) ハロ-C₁-C₆-アルキルからなる群より独立して選択され、

R_L及びR_Mが、i) H及びii) C₁-C₆-アルキルからなる群より独立して選択され、

R_Nが、i) H、ii) C₁-C₆-アルコキシ、iii) C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル、iv) C₁-C₆-アルコキシカルボニル-C₁-C₆-アルキル、v) C₁-C₆-アルキル、vi) カルボキシ-C₁-C₆-アルキル、vii) C₃-C₈-シクロアルキル、viii) C₃-C₈-シクロアルキル-C₁-C₆-アルキル、ix) ヒドロキシ-C₁-C₆-アルキル、x) フェニル、及びxi) ヘテロアリール-C₁-C₆-アルキルからなる群より選択され、

20

R_Oが、i) H及びii) C₁-C₆-アルキルからなる群より選択され、

あるいは、R_N及びR_Oが、それらが結合している窒素原子と共に、ヘテロシクロアルキルを形成している]

で示される新規な化合物又は薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0080】

本発明の特定の実施態様は、本明細書に記載された式(I)(式中、

30

R_Aが、i) C₁-C₆-アルキル、ii) シアノ-C₁-C₆-アルキル、iii) C₃-C₈-シクロアルキル、iv) R_G及びR_{G1}により置換されているアリール、v) R_G及びR_{G1}により置換されているヘテロシクロアルキル、ならびに、vi) R_G及びR_{G1}により置換されているヘテロアリールからなる群より選択され、

R_Bが、i) C₁-C₆-アルキル、ii) C₁-C₆-アルキルスルホニル、iii) C₁-C₆-アルキルスルホニルアミノ、iv) アミノカルボニル、v) シアノ、vi) ハロゲン、vii) ヘテロシクロアルキル、及び、viii) 1つのH、C₁-C₆-アルキル、又はトリアルキルシリル-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキルにより置換されているヘテロアリールからなる群より選択され、

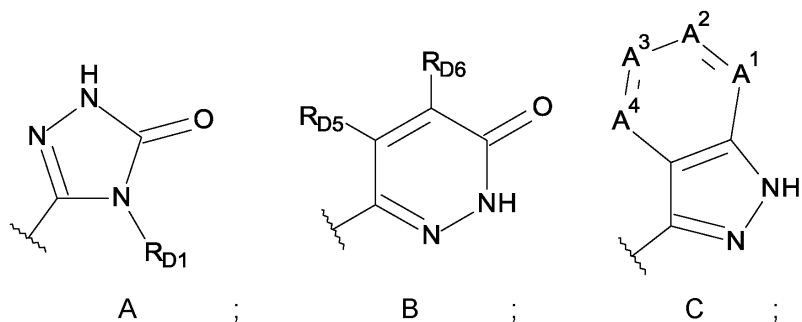
R_{C1}が、Hであり、R_Cが、i) H、ii) C₁-C₆-アルキル、及びiii) ハロゲンからなる群より選択され、

40

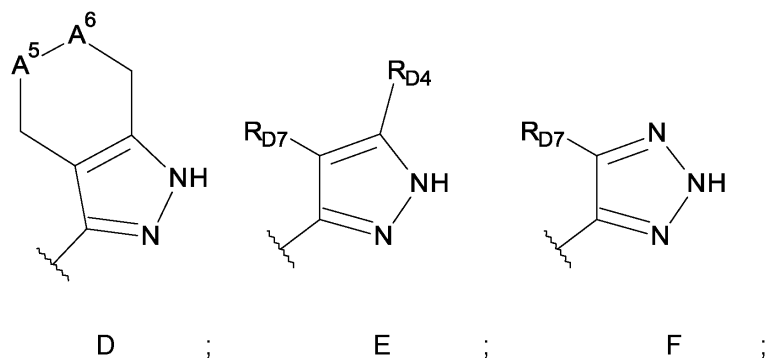
あるいは、R_B及びR_Cが、それらが結合している炭素原子と共に、i) H及びC₁-C₆-アルキルから独立して選択される、1～2つの置換基により置換されているヘテロシクロアルキル、ならびに、ii) H及びC₁-C₆-アルキルから独立して選択される、1～2つの置換基により置換されているヘテロアリールからなる群より選択される環系を形成しており、

Wが、環系A、B、C、D、及びE；

【化 7】



10



20

から選択され、

A^1 、 A^3 、及び A^4 が、 $-CH-$ であり、 A^2 が、 $-CR_{D2}-$ であり、

A^1 が、 $-N-$ であり、 A^2 が、 $-CR_{D2}-$ であり、 A^3 が、 $-CH-$ 又は $-N-$ であり、 A^4 が、 $-CH-$ であり、

A^1 、 A^3 、及び A^4 が、 $-CH-$ であり、 A^2 が、 $-N-$ であるか、又は

A^1 及び A^3 が、 $-CH-$ であり、 A^2 が、 $-CR_{D2}-$ であり、 A^4 が、 $-N-$ であり、

30

A^5 及び A^6 の一方が、 $-NR_{D3}-$ であり、他方が、 $-CRLRM-$ であり、

R_{D1} が、 C_1-C_6 -アルキルであり、

R_{D2} が、i) H、ii) ハロゲン、iii) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、iv) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ、v) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキルアミノ、vi) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、vii) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ、及びviii) ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され、

R_{D3} が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル、iii) C_1-C_6 -アルコシカルボニル、及びiv) C_1-C_6 -アルキルカルボニルからなる群より選択され、

40

R_{D4} が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルコシカルボニル、iii) ヘテロシクロアルキルカルボニル、iv) 1~2つの、独立して選択される C_1-C_6 -アルキルにより、窒素原子において置換されているアミノカルボニル、ならびに、v) H、 C_1-C_6 -アルキル、 C_3-C_8 -シクロアルキル、ハロ- C_1-C_6 -アルキル、及びハロ- C_1-C_6 -アルコキシから独立して選択される、1~3つの置換基により置換されているアリールからなる群より選択され、

R_G が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルコキシ、iii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、iv) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、v) C_1-C_6 -アルコシカルボニル、vi) C_1-C_6 -アルキル、

50

v i i) C_1-C_6 -アルキルスルホニル、v i i i) カルボキシ、i x) シアノ、x) C_3-C_8 -シクロアルコキシ、x i) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、x i i) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、x i i i) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、x i v) ハロゲン、x v) ヒドロキシ、x v i) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されているアミノカルボニル、x v i i) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されているアミノカルボニル- C_1-C_6 -アルコキシ、x v i i i) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロアリール、x i x) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルコキシ、ならびに、x x) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルキルからなる群より選択され、

10

R_{G1} 及び R_{G2} が、i) H、i i) ハロゲン、i i i) C_1-C_6 -アルキル、及び i v) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシからなる群より独立して選択され、

R_L 及び R_M が、Hであり、

R_N が、i) H、i i) C_1-C_6 -アルコキシ、i i i) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル、i v) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル- C_1-C_6 -アルキル、v) C_1-C_6 -アルキル、v i) カルボキシ- C_1-C_6 -アルキル、v i i) C_3-C_8 -シクロアルキル、v i i i) C_3-C_8 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキル、i x) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、x) フェニル、及び x i) ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキルからなる群より選択され、

20

R_O が、i) H及びi i) C_1-C_6 -アルキルからなる群より選択され、

あるいは、 R_N 及び R_O が、それらが結合している窒素原子と共に、ヘテロシクロアルキルを形成している) で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0081】

本発明の特定の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (式中、

R_A が、i) C_1-C_6 -アルキル、i i) シアノ- C_1-C_6 -アルキル、i i i) C_3-C_8 -シクロアルキル、i v) R_G 及び R_{G1} により置換されているアリール、v) R_G 及び R_{G1} により置換されているヘテロシクロアルキル、ならびに、v i) R_G 及び R_{G1} により置換されているヘテロアリールからなる群より選択され、

R_B が、i) C_1-C_6 -アルキル、i i) C_1-C_6 -アルキルスルホニル、i i i) C_1-C_6 -アルキルスルホニルアミノ、i v) アミノカルボニル、v) シアノ、v i) ハロゲン、v i i) ヘテロシクロアルキル、及び、v i i i) 1つのH、 C_1-C_6 -アルキル、又はトリアルキルシリル- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロアリールからなる群より選択され、

30

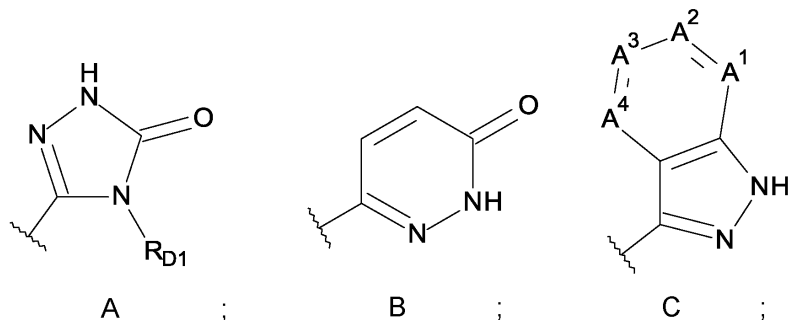
R_{C1} が、Hであり、 R_C が、i) H、i i) C_1-C_6 -アルキル、及びi i i) ハロゲンからなる群より選択され、

あるいは、 R_B 及び R_C が、それらが結合している炭素原子と共に、i) H及び C_1-C_6 -アルキルから独立して選択される、1~2つの置換基により置換されているヘテロシクロアルキル、ならびに、i i) H及び C_1-C_6 -アルキルから独立して選択される、1~2つの置換基により置換されているヘテロアリールからなる群より選択される環系を形成しており、

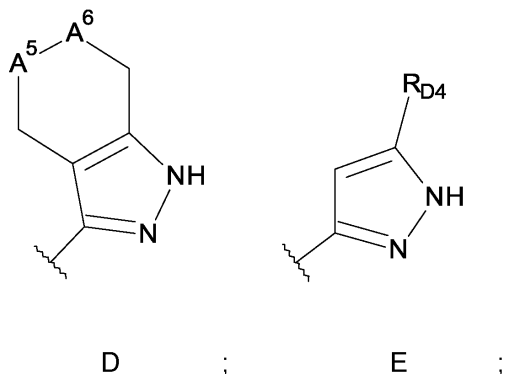
40

Wが、環系A、B、C、D、及びE；

【化 8】



10



20

から選択され、

A^1 、 A^3 、及び A^4 が、 $-CH-$ であり、 A^2 が、 $-CR_{D2}-$ であり、

A^1 が、 $-N-$ であり、 A^2 が、 $-CR_{D2}-$ であり、 A^3 が、 $-CH-$ 又は $-N-$ であり、 A^4 が、 $-CH-$ であり、

A^1 、 A^3 、及び A^4 が、 $-CH-$ であり、 A^2 が、 $-N-$ であるか、又は

A^1 及び A^3 が、 $-CH-$ であり、 A^2 が、 $-CR_{D2}-$ であり、 A^4 が、 $-N-$ であり、

30

A^5 及び A^6 の一方が、 $-NR_{D3}-$ であり、他方が、 $-CRLRM-$ であり、

R_{D1} が、 C_1-C_6 -アルキルであり、

R_{D2} が、i) H、ii) ハロゲン、iii) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、iv) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ、v) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキルアミノ、vi) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、vii) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ、及びviii) ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され、

R_{D3} が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル、iii) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、及びiv) C_1-C_6 -アルキルカルボニルからなる群より選択され、

40

R_{D4} が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、iii) ヘテロシクロアルキルカルボニル、及び、iv) 1~2つの、独立して選択される C_1-C_6 -アルキルにより、窒素原子において置換されているアミノカルボニルからなる群より選択され、

R_G が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルコキシ、iii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、iv) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、v) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、vi) C_1-C_6 -アルキル、vii) C_1-C_6 -アルキルスルホニル、viii) カルボキシ、ix) シアノ、x) C_3-C_8 -シクロアルコキシ、xi) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、xii) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニル (C_1-C_6 -

50

アルキル) アミノ-C₁-C₆-アルキル、x i i i) ハロ-C₁-C₆-アルキル、x i v) ハロゲン、x v) ヒドロキシ、x v i) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されているアミノカルボニル、x v i i) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されているアミノカルボニル-C₁-C₆-アルコキシ、x v i i i) 1つのH又はC₁-C₆-アルキルにより置換されているヘテロアリール、x i x) 1つのH又はC₁-C₆-アルキルにより置換されているヘテロシクロアルキル-C₁-C₆-アルコキシ、ならびに、x x) 1つのH又はC₁-C₆-アルキルにより置換されているヘテロシクロアルキル-C₁-C₆-アルキルからなる群より選択され、

R_{G1} 及び R_{G2} が、i) H、i i) ハロゲン、i i i) C₁-C₆-アルキル、及び i v) ハロ-C₁-C₆-アルコキシからなる群より独立して選択され、

10

R_L 及び R_M が、Hであり、

R_N が、x i i) H、x i i i) C₁-C₆-アルコキシ、x i v) C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル、x v) C₁-C₆-アルコキシカルボニル-C₁-C₆-アルキル、x v i) C₁-C₆-アルキル、x v i i) カルボキシ-C₁-C₆-アルキル、x v i i i) C₃-C₈-シクロアルキル、x i x) C₃-C₈-シクロアルキル-C₁-C₆-アルキル、x x) ヒドロキシ-C₁-C₆-アルキル、x x i) フェニル、及び x x i i) ヘテロアリール-C₁-C₆-アルキルからなる群より選択され、

R_O が、i) H及び i i) C₁-C₆-アルキルからなる群より選択され；

あるいは、R_N 及び R_O が、それらが結合している窒素原子と共に、ヘテロシクロアルキルを形成している) で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を提供する。

20

【0082】

本発明の特定の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (式中、

R_A が、i) C₁-C₆-アルキル、i i) シアノ-C₁-C₆-アルキル、i i i) C₃-C₈-シクロアルキル、i v) R_G 及び R_{G1} により置換されているアリール、v) R_G 及び R_{G1} により置換されているヘテロシクロアルキル、ならびに、v i) R_G 及び R_{G1} により置換されているヘテロアリールからなる群より選択され、

R_B が、i) C₁-C₆-アルキル、i i) C₁-C₆-アルキルスルホニル、i i i) C₁-C₆-アルキルスルホニルアミノ、i v) アミノカルボニル、v) シアノ、v i) ハロゲン、v i i) ヘテロシクロアルキル、及び、v i i i) 1つのH、C₁-C₆-アルキル、又はトリアルキルシリル-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキルにより置換されているヘテロアリールからなる群より選択され、

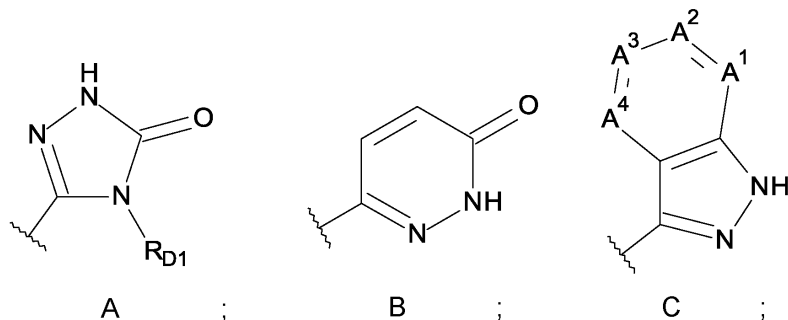
30

R_{C1} が、Hであり、R_C が、i) H、i i) C₁-C₆-アルキル、及び i i i) ハロゲンからなる群より選択され、

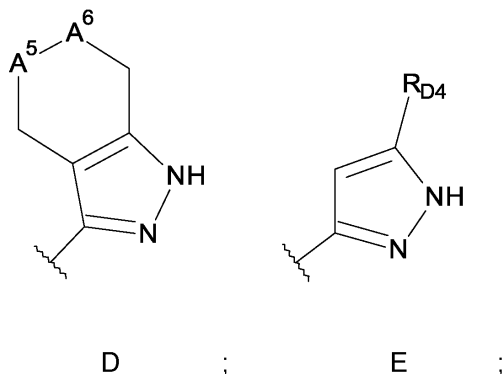
あるいは、R_B 及び R_C が、それらが結合している炭素原子と共に、i) H及び C₁-C₆-アルキルから独立して選択される、1~2つの置換基により置換されているヘテロシクロアルキル、ならびに、i i) H及び C₁-C₆-アルキルから独立して選択される、1~2つの置換基により置換されているヘテロアリールからなる群より選択される環系を形成しており、

Wが、環系A、B、C、D、及びE；

【化 9】



10



20

から選択され、

A^1 、 A^3 、及び A^4 が、 $-CH-$ であり、 A^2 が、 $-CR_{D2}-$ であり、

A^1 が、 $-N-$ であり、 A^2 が、 $-CR_{D2}-$ であり、 A^3 が、 $-CH-$ 又は $-N-$ であり、 A^4 が、 $-CH-$ であり、

A^1 、 A^3 、及び A^4 が、 $-CH-$ であり、 A^2 が、 $-N-$ であるか、又は

A^1 及び A^3 が、 $-CH-$ であり、 A^2 が、 $-CR_{D2}-$ であり、 A^4 が、 $-N-$ であり、

30

A^5 及び A^6 の一方が、 $-NR_{D3}-$ であり、他方が、 $-CRLRM-$ であり、

R_{D1} が、 C_1-C_6 -アルキルであり、

R_{D2} が、i) H、ii) ハロゲン、iii) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、iv) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ、v) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキルアミノ、vi) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、vii) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ、及びviii) ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され、

R_{D3} が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル、iii) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、及びiv) C_1-C_6 -アルキルカルボニルからなる群より選択され、

40

R_{D4} が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、iii) ヘテロシクロアルキルカルボニル、及び、iv) 1~2つの、独立して選択される C_1-C_6 -アルキルにより、窒素原子において置換されているアミノカルボニルからなる群より選択され、

R_G が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルコキシ、iii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、iv) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、v) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、vi) C_1-C_6 -アルキル、vii) C_1-C_6 -アルキルスルホニル、viii) カルボキシ、ix) シアノ、x) C_3-C_8 -シクロアルコキシ、xi) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、xii) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニル (C_1-C_6 -

50

アルキル) アミノ-C₁-C₆-アルキル、x i i i) ハロ-C₁-C₆-アルキル、x i v) ハロゲン、x v) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されているアミノカルボニル、x v i) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されているアミノカルボニル-C₁-C₆-アルコキシ、x v i i) 1つのH又はC₁-C₆-アルキルにより置換されているヘテロアリール、x v i i i) 1つのH又はC₁-C₆-アルキルにより置換されているヘテロシクロアルキル-C₁-C₆-アルコキシ、ならびに、x i x) 1つのH又はC₁-C₆-アルキルにより置換されているヘテロシクロアルキル-C₁-C₆-アルキルからなる群より選択され、

R_{G1} 及び R_{G2} が、i) H、i i) ハロゲン、i i i) C₁-C₆-アルキル、及び i v) ハロ-C₁-C₆-アルコキシからなる群より独立して選択され、

R_L 及び R_M が、Hであり、

R_N が、i) H、i i) C₁-C₆-アルコキシ、i i i) C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル、i v) C₁-C₆-アルコキシカルボニル-C₁-C₆-アルキル、v) C₁-C₆-アルキル、v i) カルボキシ-C₁-C₆-アルキル、v i i) C₃-C₈-シクロアルキル、v i i i) C₃-C₈-シクロアルキル-C₁-C₆-アルキル、i x) ヒドロキシ-C₁-C₆-アルキル、x) フェニル、及び x i) ヘテロアリール-C₁-C₆-アルキルからなる群より選択され、

R_O が、i) H及び i i) C₁-C₆-アルキルからなる群より選択され；

あるいは、R_N 及び R_O が、それらが結合している窒素原子と共に、ヘテロシクロアルキルを形成している) で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0083】

本発明の別の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (R_A が、i) C₁-C₆-アルキル、i i) シアノ-C₁-C₆-アルキル、i i i) C₃-C₈-シクロアルキル、i v) R_G 及び R_{G1} により置換されているアリール、v) R_G 及び R_{G1} により置換されているヘテロシクロアルキル、ならびに、v i) R_G 及び R_{G1} により置換されているヘテロアリールからなる群より選択される) で示される化合物を提供する。

【0084】

本発明の特定の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (R_A が、i) C₁-C₆-アルキル、i i) シアノ-C₁-C₆-アルキル、i i i) C₃-C₈-シクロアルキル、i v) R_G 及び R_{G1} により置換されているフェニル、v) R_G 及び R_{G1} により置換されているテトラヒドロピラニル、ならびに、v i) R_G 及び R_{G1} により置換されているヘテロアリール (ここで、ヘテロアリールが、ベンゾキサゾロニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、及びピリミジニルから選択される) からなる群より選択される) で示される化合物を提供する。

【0085】

本発明のより特定の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (R_A が、i) C₁-C₆-アルキル、i i) C₃-C₈-シクロアルキル、i i i) R_G 及び R_{G1} により置換されているフェニル、ならびに、i v) R_G 及び R_{G1} により置換されているヘテロアリール (ここで、ヘテロアリールが、イソキサゾリル及びピリジニルから選択される) からなる群より選択される) で示される化合物を提供する。

【0086】

本発明の更なる特定の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (R_A が、i) C₁-C₆-アルキルならびに i i) R_G 及び R_{G1} により置換されているフェニルからなる群より選択される) で示される化合物を提供する。

【0087】

本発明の別の更なる特定の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (R_A が、C₁-C₆-アルキルである) で示される化合物を提供する。

【0088】

本発明の別の更なる特定の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (R_A が、R_G 及び R_{G1} により置換されているフェニルである) で示される化合物を提供する。

【0089】

本発明の別の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (R_G が、i) H、i i) C_1-C_6 -アルコキシ、i i i) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、i v) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、v) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、v i) C_1-C_6 -アルキル、v i i) C_1-C_6 -アルキルスルホニル、v i i i) カルボキシ、i x) シアノ、x) C_3-C_8 -シクロアルコキシ、x i) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、x i i) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、x i i i) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、x i v) ハロゲン、x v) ヒドロキシ、x v i) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されているアミノカルボニル、x v i i) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されているアミノカルボニル- C_1-C_6 -アルコキシ、x v i i i) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロアリール、x i x) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルコキシ、ならびに、x x) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルキルからなる群より選択される) で示される化合物を提供する。

10

【0090】

本発明の別の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (R_G が、i) H、i i) C_1-C_6 -アルコキシ、i i i) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、i v) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、v) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、v i) C_1-C_6 -アルキル、v i i) C_1-C_6 -アルキルスルホニル、v i i i) カルボキシ、i x) シアノ、x) C_3-C_8 -シクロアルコキシ、x i) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、x i i) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、x i i i) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、x i v) ハロゲン、x v) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されているアミノカルボニル、x v i) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されているアミノカルボニル- C_1-C_6 -アルコキシ、x v i i) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロアリール、x v i i i) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルコキシ、ならびに、x i x) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルキルからなる群より選択される) で示される化合物を提供する。

20

30

【0091】

本発明の特定の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (R_G が、i) H、i i) C_1-C_6 -アルコキシ、i i i) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、i v) C_3-C_8 -シクロアルコキシ、v) ハロゲン、v i) ヒドロキシ、v i i) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されているアミノカルボニル、v i i i) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されているアミノカルボニル- C_1-C_6 -アルコキシ、i x) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロアリール、ならびに、x) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルキルからなる群より選択される) で示される化合物を提供する。

40

【0092】

本発明の別の特定の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (R_G が、i) H、i i) C_1-C_6 -アルコキシ、i i i) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、i v) C_3-C_8 -シクロアルコキシ、v) ハロゲン、v i) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されているアミノカルボニル、v i i) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されてい

50

るアミノカルボニル- C_1-C_6 -アルコキシ、 $v i i i$) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロアリール、ならびに、 $i x$) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルキルからなる群より選択される)で示される化合物を提供する。

【0093】

本発明の別の実施態様は、本明細書に記載された式(I) (R_{G1} が、 i) H、 $i i$) ハロゲン、 $i i i$) C_1-C_6 -アルキル、及び $i v$) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシからなる群より選択される)で示される化合物を提供する。

【0094】

本発明の特定の実施態様は、本明細書に記載された式(I) (R_{G1} が、 i) H及び $i i$) ハロゲンからなる群より選択される)で示される化合物を提供する。 10

【0095】

本発明の別の実施態様は、本明細書に記載された式(I) (R_{G2} が、Hである)で示される化合物を提供する。

【0096】

本発明の別の実施態様は、本明細書に記載された式(I) (R_L 及び R_M が、Hである)で示される化合物を提供する。

【0097】

本発明の別の実施態様は、本明細書に記載された式(I) (R_N が、 i) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル及び $i i$) C_1-C_6 -アルキルからなる群より選択される)で示される化合物を提供する。 20

【0098】

本発明の別の特定の実施態様は、本明細書に記載された式(I) (R_O が、 C_1-C_6 -アルキルである)で示される化合物を提供する。

【0099】

本発明の別の特定の実施態様は、本明細書に記載された式(I) (R_N 及び R_O が、それらが結合している窒素原子と共に、モルホリニル、ピロリジニル、又はメチルピペラジノニルを形成している)で示される化合物を提供する。

【0100】

本発明の別の特定の実施態様は、本明細書に記載された式(I) (R_B が、 i) C_1-C_6 -アルキル、 $i i$) C_1-C_6 -アルキルスルホニル、 $i i i$) C_1-C_6 -アルキルスルホニルアミノ、 $i v$) アミノカルボニル、 v) シアノ、 $v i$) ハロゲン、 $v i i$) ヘテロシクロアルキル(ここで、ヘテロアリールは、オキサジアゾリル、イミダゾリル、1, 3, 4-オキサゾリル、及び1, 2, 4-オキサゾリルから選択される)、及び、 $v i i i$) 1つのH、 C_1-C_6 -アルキル、又はトリアルキルシリル- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルにより置換されているモルホリニルからなる群より選択される)で示される化合物を提供する。 30

【0101】

本発明のより特定の実施態様は、本明細書に記載された式(I) (R_B が、 i) シアノ及び $i i$) ハロゲンからなる群より選択される)で示される化合物を提供する。 40

【0102】

本発明の更なる特定の実施態様は、本明細書に記載された式(I) (R_B が、ハロゲンである)で示される化合物を提供する。

【0103】

本発明の別の特定の実施態様は、本明細書に記載された式(I) (R_C が、 i) H、 $i i$) C_1-C_6 -アルキル、及び $i i i$) ハロゲンからなる群より選択される)で示される化合物を提供する。

【0104】

本発明のより特定の実施態様は、本明細書に記載された式(I) (R_C が、 C_1-C_6 -アルキルである)で示される化合物を提供する。 50

【0105】

本発明の別の特定の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (R_{C1} が、Hである) で示される化合物を提供する。

【0106】

本発明の別の特定の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (Wが、環系A、B及びCから選択される) で示される化合物を提供する。

【0107】

本発明の別の特定の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (Wが、環系A及びCから選択される) で示される化合物を提供する。

【0108】

本発明のより特定の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (Wが、環系Aである) で示される化合物を提供する。

【0109】

本発明の別の特定の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (R_{D1} が、 C_1-C_6 -アルキルである) で示される化合物を提供する。

【0110】

本発明の別の特定の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (R_{D2} が、i) H、ii) ハロゲン、iii) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、iv) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ、v) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキルアミノ、vi) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、vii) ジヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ、及びviii) ヘテロシクロアルキルからなる群より選択される) で示される化合物を提供する。

【0111】

本発明のより特定の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (R_{D2} が、i) H、ii) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルコキシ、及びiii) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル (C_1-C_6 -アルキル) アミノからなる群より選択される) で示される化合物を提供する。

【0112】

本発明の別の特定の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (R_{D3} が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル、iii) C_1-C_6 -アルコシカルボニル、及びiv) C_1-C_6 -アルキルカルボニルからなる群より選択される) で示される化合物を提供する。

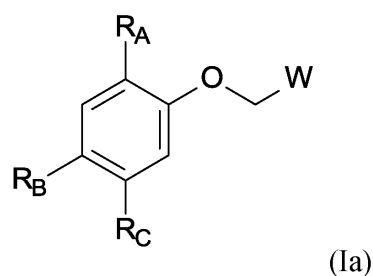
【0113】

本発明の別の特定の実施態様は、本明細書に記載された式 (I) (R_{D4} が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルコシカルボニル、iii) ヘテロシクロアルキルカルボニル、及び、iv) 1~2つの、独立して選択される C_1-C_6 -アルキルにより、窒素原子において置換されているアミノカルボニルからなる群より選択される) で示される化合物を提供する。

【0114】

本発明の特定の実施態様は、本明細書に記載された式 I (a)

【化10】



10

20

30

40

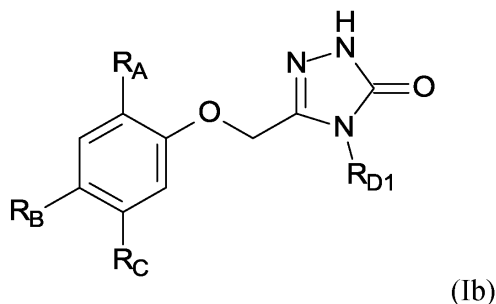
50

で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0115】

本発明の別の特定の実施態様は、本明細書に記載された式 I (b)

【化11】



10

[式中、

R_A が、i) C_1-C_6 -アルキルならびに ii) R_G 及び R_{G1} により置換されているフェニルからなる群より選択され、

R_B が、i) シアノ及び ii) ハロゲンからなる群より選択され、

R_C が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルキル、及び iii) ハロゲンからなる群より選択され、

R_{D1} が、 C_1-C_6 -アルキルであり、

20

R_G が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルコキシ、iii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、iv) ハロゲン、v) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されているアミノカルボニル、vi) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されているアミノカルボニル- C_1-C_6 -アルコキシ、vii) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロアリール (ここで、ヘテロアリールが、イソキサゾリル、オキサゾリル、又はピラゾリルである)、ならびに、viii) 1つのH又は C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルコキシ (ここで、ヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルコキシが、テトラヒドロピラニルメトキシ又はテトラヒドロフラニルメトキシである) からなる群より選択され、

30

R_{G2} が、Hであり、 R_{G1} が、i) H及び ii) ハロゲンからなる群より選択され、

R_N が、i) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル及び ii) C_1-C_6 -アルキルからなる群より選択され、

R_O が、 C_1-C_6 -アルキルであり、

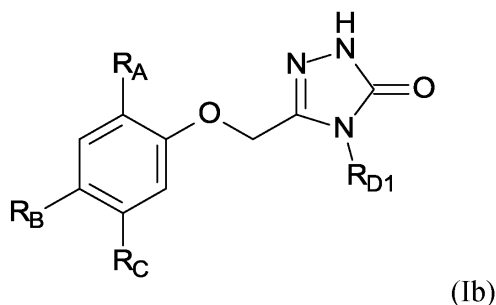
あるいは、 R_N 及び R_O が、それらが結合している窒素原子と共に、モルホリニル、ピロリジニル、又はメチルピペラジノニルを形成している]

で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0116】

本発明の更なる特定の実施態様は、本明細書に記載された式 I (b)

【化12】



40

[式中、

50

R_A が、i) C_1-C_6 -アルキルならびに ii) R_G 及び R_{G1} により置換されているフェニルからなる群より選択され、

R_B が、i) シアノ及び ii) ハロゲンからなる群より選択され、

R_{D1} が、 C_1-C_6 -アルキルであり、

R_G が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルコキシ、iii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、iv) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、v) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル、vi) C_1-C_6 -アルキル、vii) C_1-C_6 -アルキルスルホニル、viii) カルボキシ、ix) シアノ、x) C_3-C_8 -シクロアルコキシ、xi) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニルアミノ- C_1-C_6 -アルキル、xii) C_3-C_8 -シクロアルキルカルボニル (C_1-C_6 -アルキル) アミノ- C_1-C_6 -アルキル、xiii) ハロ- C_1-C_6 -アルキル、xiv) ハロゲン、xv) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されているアミノカルボニル、xvi) R_N 及び R_O により窒素原子において置換されているアミノカルボニル- C_1-C_6 -アルコキシ、xvii) 1つのH、 C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロアリール (ここで、ヘテロアリールが、イソキサゾリル、オキサゾリル、又はピラゾリルである)、xviii) 1つのH、 C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルコキシ (ここで、ヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルコキシが、テトラヒドロピラニルメトキシ又はテトラヒドロフラニルメトキシである)、ならびに、xix) 1つのH、 C_1-C_6 -アルキルにより置換されているヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルキル (ここで、ヘテロシクロアルキル- C_1-C_6 -アルキルが、メチルジオキソピペラジニルメチル、オキソピロリジニルメチル、又はオキソオキサゾリジニルメチルである) からなる群より選択され、

R_{G2} が、Hであり、 R_{G1} が、i) H、ii) ハロゲン、iii) C_1-C_6 -アルキル、及び iv) ハロ- C_1-C_6 -アルコキシからなる群より選択され、

R_N が、i) H、ii) C_1-C_6 -アルコキシ、iii) C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル、iv) C_1-C_6 -アルコキシカルボニル- C_1-C_6 -アルキル、v) C_1-C_6 -アルキル、vi) カルボキシ- C_1-C_6 -アルキル、vii) C_3-C_8 -シクロアルキル、viii) C_3-C_8 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルキル、ix) ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、x) フェニル、及び、xi) ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキル (ここで、ヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキルが、ピロリジニルアルキル又はチオフェニルアルキルである) からなる群より選択され、

R_O が、i) H及び ii) C_1-C_6 -アルキルからなる群より選択され、

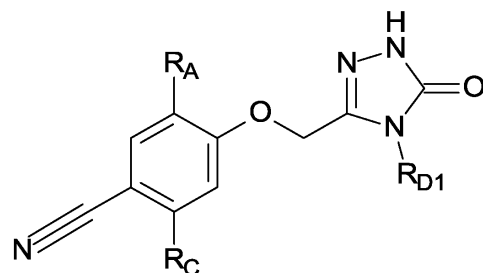
あるいは、 R_N 及び R_O が、それらが結合している窒素原子と共に、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、又はメチルピペラジノニルを形成している]

で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0117】

本発明の更なる特定の実施態様は、本明細書に記載された式 I (c)

【化13】



(Ic)

[式中、

10

20

30

40

50

R_A が、C₁ - C₆ - アルキルであり、
 R_C が、i) C₁ - C₆ - アルキル及び ii) ハロゲンからなる群より選択され、
 R_{D1} が、C₁ - C₆ - アルキルである]
 で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0118】

本明細書に記載された式 (I) で示される化合物の特定の例は、以下

3 - [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3 - [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノキシ)メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3 - [(3, 3-ジメチル-6-プロパン-2-イル-1, 2-ジヒドロインデン-5-イル)オキシメチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3 - [[2-tert-ブチル-4-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェノキシ]メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3 - [[2-tert-ブチル-4-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-2-イル]フェノキシ]メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3 - [[2-tert-ブチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-イル)フェノキシ]メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3 - [[2-tert-ブチル-4-(1, 3-オキサゾール-2-イル)フェノキシ]メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3 - [(2-tert-ブチル-4-モルホリン-4-イルフェノキシ)メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3 - [[2-tert-ブチル-4-(3-メチルイミダゾール-4-イル)フェノキシ]メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3 - [[2-tert-ブチル-4-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

4 - [(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ] - 3-プロパン-2-イルベンゾニトリル;

2-メチル-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ] - 5-プロパン-2-イルベンゾニトリル;

3-tert-ブチル-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

3 - [(4-クロロ-2-シクロプロピル-5-メチルスルホニルフェノキシ)メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3 - [(2-tert-ブチル-4-メチルスルホニルフェノキシ)メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

5-tert-ブチル-2-メチル-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

4-tert-ブチル-2-メチル-5-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

3 - [[2-tert-ブチル-4-[3-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)イミダゾール-4-イル]フェノキシ]メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3 - [(4-クロロ-2-シクロプロピル-5-メチルフェノキシ)メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3 - [(4-クロロ-2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)メチル] - 4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

10

20

30

40

50

- 3- [[4-クロロ-5-メチル-2-(オキサ-4-イル)フェノキシ]メチル]
-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
- 2-クロロ-4-シクロプロピル-5-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2,
4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;
- N-[[2-クロロ-4-シクロプロピル-5-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,
2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]メタンスルホンアミド;
- 4-tert-ブチル-3-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-
3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;
- 4-tert-ブチル-3-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-
3-イル)メトキシ]ベンズアミド; 10
- 5-tert-ブチル-2-メチル-4-[(5-オキソ-4-プロパン-2-イル-1H-
1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;
- 4-メチル-3-[(5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-1
H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
- 3-[(4-クロロ-5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-4
-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
- 3-[(4-クロロ-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1
H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
- 3-[(6-シクロプロピル-2-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-5-イル)オ
キシメチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン; 20
- 3-[(4-クロロ-2-シクロブチル-5-メチルフェノキシ)メチル]-4-メチ
ル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
- 3-[[2-tert-ブチル-4-(1H-イミダゾール-2-イル)フェノキシ]メチ
ル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
- 3-[[2-tert-ブチル-4-(1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ]メチ
ル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
- 3-[(4-クロロ-5-メチル-2-フェニルフェノキシ)メチル]-4-メチル-
1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
- 3-[[4-クロロ-2-(2-クロロフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]
-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン; 30
- 3-[[4-クロロ-2-(3-クロロフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]
-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
- 3-[[4-クロロ-2-(4-クロロフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]
-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
- 3-[[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-
トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンゾニトリル;
- 3-[[4-クロロ-5-メチル-2-(3-メチルスルホニルフェニル)フェノキシ
]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
- 3-[[4-クロロ-5-メチル-2-(2-メチルスルホニルフェニル)フェノキシ
]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン; 40
- 3-[[4-クロロ-5-メチル-2-[3-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニ
ル]フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
- 3-[[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-
トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-シクロヘキシルベンズアミド;
- 3-[[4-クロロ-5-メチル-2-[3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニ
ル]フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;
- 3-[[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-
トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンズアミド;
- 3-[[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-
トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N, N-ジメチルベンズアミド; 50

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-
 トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-フェニルベンズアミド;

3-クロロ-5-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-
 -1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンズアミド;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-
 トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-シクロプロピル-4-フルオロ
 ベンズアミド;

4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メト
 キシ]-3-フェニルベンゾニトリル;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-
 トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-(2-メトキシエチル)ベンズ
 アミド;

3-[4-クロロ-2-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ
]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン;

3-[4-クロロ-2-(6-クロロピリジン-2-イル)-5-メチルフェノキシ
]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン;

5-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-
 トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ピリジン-3-カルボキサミド;

3-[4-クロロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチルフェノキシ
]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン;

3-[(4-クロロ-5-メチル-2-ピラジン-2-イルフェノキシ)メチル]-4-
 -メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン;

3-[(4-クロロ-5-メチル-2-ピリミジン-2-イルフェノキシ)メチル]-4-
 -メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン;

3-[4-クロロ-5-メチル-2-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピ
 ラゾール-3-イル]フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾ
 ール-5-オン;

3-[4-クロロ-5-メチル-2-(1,2-オキサゾール-5-イル)フェノキシ
]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン;

3-[4-クロロ-5-メチル-2-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェノキシ
]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン;

3-[4-クロロ-5-メチル-2-(3-メチルイミダゾール-4-イル)フェノ
 キシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン;

3-[4-クロロ-2-(1H-イミダゾール-5-イル)-5-メチルフェノキシ
]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン;

3-[4-クロロ-5-メチル-2-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェノキシ
]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン;

3-[4-クロロ-5-メチル-2-(2-メチルピラゾール-3-イル)フェノキシ
]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン;

2-クロロ-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-
 -イル)メトキシ]-5-フェニルベンゾニトリル;

2-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-
 -1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

3-[4-クロロ-5-シアノ-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-
 トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-メチルベンズアミド;

2-クロロ-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-
 -イル)メトキシ]-5-[3-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]ベンゾニト
 リル;

2-クロロ-5-[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フ
 ェニル]-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イ

10

20

30

40

50

ル) メトキシ] ベンゾニトリル;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド;

2-クロロ-5-[3-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロ-N, N-ジメチルベンズアミド;

3-[4-クロロ-5-シアノ-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N, N-ジメチルベンズアミド;

3-[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

2-クロロ-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]-5-[3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]ベンゾニトリル;

メチル 3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンゾアート;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]安息香酸;

メチル 3-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンゾイル]アミノ]プロパノアート;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルベンズアミド;

エチル 2-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンゾイル]アミノ]アセアート;

3-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンゾイル]アミノ]プロパン酸;

2-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンゾイル]アミノ]酢酸;

メチル 3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-メチルベンゾアート;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-メチル安息香酸;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N, N, 4-トリメチルベンズアミド;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド;

3-[4-クロロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

2-クロロ-5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

10

20

30

40

50

3- [[4-クロロ-2-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [[4-クロロ-2-(2-メトキシフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [[4-クロロ-2-(2-フルオロ-5-プロパン-2-イルオキシフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [[4-クロロ-2-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [[4-クロロ-2-(2-メトキシ-5-プロパン-2-イルフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

3- [[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-シクロプロピル-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド;

3- [5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルベンズアミド;

4-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロベンゾイル]-1-メチルピペラジン-2-オン;

3- [5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-シクロペンチル-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド;

3- [[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(オキソラン-3-イルメトキシ)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロ-N-メチル-N-(チオフェン-2-イルメチル)ベンズアミド;

3- [[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

3- [5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-(シクロプロピルメチル)-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド;

3- [5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロ-N-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル)ベンズアミド;

3- [[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(オキサ-4-イルメトキシ)フェ

10

20

30

40

50

ニル] - 5 - メチルフェノキシ] メチル] - 4 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン;

3 - [5 - クロロ - 4 - メチル - 2 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] フェニル] - 4 - フルオロ - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルベンズアミド;

3 - [[4 - クロロ - 2 - [2 - フルオロ - 5 - (オキソラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 5 - メチルフェノキシ] メチル] - 4 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン;

2 - [3 - [5 - クロロ - 4 - メチル - 2 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] フェニル] - 4 - フルオロフェノキシ] - N, N - ジメチルアセトアミド;

1 - [[3 - [5 - クロロ - 4 - メチル - 2 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] フェニル] - 4 - フルオロフェニル] メチル] - 4 - メチルピペラジン - 2, 5 - ジオン;

7 - [5 - クロロ - 4 - メチル - 2 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] フェニル] - 6 - フルオロ - 3 - メチル - 1, 3 - ベンズオキサゾール - 2 - オン;

N - [[3 - [5 - クロロ - 4 - メチル - 2 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] フェニル] - 4 - フルオロフェニル] メチル] - 2 - メトキシ - N - メチルアセトアミド;

N - [[3 - [5 - クロロ - 4 - メチル - 2 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] フェニル] - 4 - フルオロフェニル] メチル] シクロプロパンカルボキサミド;

N - [[3 - [5 - クロロ - 4 - メチル - 2 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] フェニル] - 4 - フルオロフェニル] メチル] - N - メチルシクロプロパンカルボキサミド;

3 - [[4 - クロロ - 2 - [2 - フルオロ - 5 - [(2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル] フェニル] - 5 - メチルフェノキシ] メチル] - 4 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - オン;

3 - [[3 - [5 - クロロ - 4 - メチル - 2 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] フェニル] - 4 - フルオロフェニル] メチル] - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン;

N - [[3 - [5 - クロロ - 4 - メチル - 2 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] フェニル] - 4 - フルオロフェニル] メチル] - 2 - メトキシアセトアミド;

2 - クロロ - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

2 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

3 - [5 - クロロ - 4 - メチル - 2 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] フェニル] - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゾニトリル;

2 - クロロ - 5 - [2 - フルオロ - 5 - (オキソラン - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 4 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

2 - クロロ - 5 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 4 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

2 - クロロ - 5 - (2 - フルオロ - 5 - プロパン - 2 - イルオキシフェニル) - 4 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

10

20

30

40

50

3- [[4-クロロ-2-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

2-クロロ-5-(2, 3-ジフルオロフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

3- [[4-クロロ-2-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン;

2-クロロ-5-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

2-クロロ-5-(2, 5-ジフルオロフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

2-クロロ-5-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル;

3-[(4-クロロ-5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-1H-ピリダジン-6-オン;

3-[(4-クロロ-2-シクロプロピル-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピリダジン-6-オン;

3-[(4-クロロ-5-フルオロ-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-1H-ピリダジン-6-オン;

3-[(5-クロロ-4-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-1H-ピリダジン-6-オン;

3-[(4-クロロ-2-シクロブチル-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピリダジン-6-オン;

3-[(4-クロロ-2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピリダジン-6-オン;

3-[[4-クロロ-5-メチル-2-(オキサ-4-イル)フェノキシ]メチル]-1H-ピリダジン-6-オン;

3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピリダジン-6-オン;

2-[5-クロロ-4-メチル-2-[(6-オキソ-1H-ピリダジン-3-イル)メトキシ]フェニル]-2-メチルプロパンニトリル;

3-[(2-tert-ブチル-4-メチルスルホニルフェノキシ)メチル]-1H-インダゾール;

3-[(4-クロロ-5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-1H-インダゾール;

3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン;

5-tert-ブチル-2-メチル-4-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル;

5-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-1, 2-オキサゾール;

3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-6-フルオロ-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン;

2-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル]アミノ]エタノール;

2-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-

10

20

30

40

50

- 1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル] -メチルアミノ] エタノール;
 3- [(2-tert-ブチル-5-メチル-4-メチルスルホニルフェノキシ) メチル]
 -1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン;
 3- [(2-tert-ブチル-5-メチル-4-メチルスルホニルフェノキシ) メチル]
 -1 H-インダゾール;
 2- [[3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノキシ) メチル]
 -1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル] アミノ] エタノール;
 3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノキシ) メチル] -6-フル
 オロ-1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン;
 2- [[3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] - 10
 1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル] オキシ] エタノール;
 2- [[3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノキシ) メチル]
 -1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル] -メチルアミノ] エタノール;
 3- [[3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -
 1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル] オキシ] プロパン-1, 2-ジオー
 ル;
 3- [5-クロロ-4-メチル-2-(1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-
 イルメトキシ) フェニル] -N-(2-メトキシエチル) ベンズアミド;
 [3- [5-クロロ-4-メチル-2-(1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-
 イルメトキシ) フェニル] フェニル] -モルホリン-4-イルメタノン; 20
 3- [5-クロロ-4-メチル-2-(1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-
 イルメトキシ) フェニル] -N, N-ジメチルベンズアミド;
 3- [5-クロロ-4-メチル-2-(1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-
 イルメトキシ) フェニル] -N-(2-ヒドロキシエチル) ベンズアミド;
 3- [[4-クロロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル) -5-メチルフェノキ
 シ] メチル] -1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン;
 3- [5-クロロ-4-メチル-2-(1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-
 イルメトキシ) フェニル] -4-フルオロ-N, N-ジメチルベンズアミド;
 [3- [5-クロロ-4-メチル-2-(1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-
 イルメトキシ) フェニル] -4-フルオロフェニル] -モルホリン-4-イルメタノン 30
 ;
 3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -1 H-ピ
 ラゾロ [4, 3-b] ピリジン;
 3- [5-クロロ-4-メチル-2-(1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-
 イルメトキシ) フェニル] -N, N-ジメチルベンズアミド;
 3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノキシ) メチル] -1 H-
 ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン;
 2- [[3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -
 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル] -メチルアミノ] エタノール;
 3- [[3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] - 40
 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル] -メチルアミノ] プロパン-1,
 2-ジオール;
 3- [5-クロロ-4-メチル-2-(1 H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-3-
 イルメトキシ) フェニル] -4-フルオロ-N, N-ジメチルベンズアミド;
 1- [3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -1
 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル] アゼチジン-3-オール;
 2- [[3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -
 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル] アミノ] エタノール;
 2- [[3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ) メチル] -
 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル] オキシ] エタノール; 50

5-tert-ブチル-4-[[6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-イル]メトキシ]-2-メチルベンゾニトリル;

5-tert-ブチル-4-[[6-[2-ヒドロキシエチル(メチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-イル]メトキシ]-2-メチルベンゾニトリル;

3-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル]オキシ]プロパン-1, 2-ジオール;

5-tert-ブチル-4-[[6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-イル]メトキシ]-2-メチルベンゾニトリル;

5-tert-ブチル-4-[[6-[2, 3-ジヒドロキシプロピル(メチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-イル]メトキシ]-2-メチルベンゾニトリル;

5-tert-ブチル-4-[[6-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-イル]メトキシ]-2-メチルベンゾニトリル;

5-tert-ブチル-4-[[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-イル]メトキシ]-2-メチルベンゾニトリル;

4-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロベンゾイル]-1-メチルピペラジン-2-オン;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルベンズアミド;

4-[3-[5-クロロ-2-(1H-インダゾール-3-イルメトキシ)-4-メチルフェニル]-4-フルオロベンゾイル]-1-メチルピペラジン-2-オン;

[3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロフェニル]-ピロリジン-1-イルメタノン;

2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-4-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル;

4-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロベンゾイル]-1-メチルピペラジン-2-オン;

3-[(2-tert-ブチル-4-メチルスルホニルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン;

3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルベンズアミド;

3-[[4-クロロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン;

4-tert-ブチル-2-メチル-5-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル;

4-tert-ブチル-2-メチル-5-(1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル;

tert-ブチル 3-((2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート;

1-(3-((2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン;

10

20

30

40

50

1 - (3 - ((2 - tert - ブチル - 4 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ) メチル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イル) - 2 - メトキシエタノン;

3 - ((2 - tert - ブチル - 4 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ) メチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン;

1 - (3 - ((2 - tert - ブチル - 4 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ) メチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 (7 H) - イル) エタノン;

1 - (3 - ((2 - tert - ブチル - 4 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ) メチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 (7 H) - イル) - 2 - メトキシエタノン;

3 - ((4 - クロロ - 2 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - メチルフェノキシ) メチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン;

1 - (3 - ((4 - クロロ - 2 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - メチルフェノキシ) メチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 (7 H) - イル) エタノン;

3 - ((2 - tert - ブチル - 4 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール;

4 - ((1 H - ピラゾール - 3 - イル) メトキシ) - 5 - tert - ブチル - 2 - メチルベンゾニトリル;

メチル 3 - ((2 - (tert - ブチル) - 4 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシラート;

(3 - ((2 - (tert - ブチル) - 4 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) (ピリジン - 1 - イル) メタノン;

3 - ((2 - (tert - ブチル) - 4 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ) メチル) - N, N - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド;

及びそれらの薬学的に許容し得る塩から選択される。

【0119】

また、本明細書に記載された式 (I) で示される化合物の特定の例は、以下

4 - tert - ブチル - 2 - クロロ - 5 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

2 - クロロ - 5 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 4 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

2 - クロロ - 5 - [2 - フルオロ - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] - 4 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

3 - [[4 - クロロ - 2 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - メチルフェノキシ] メチル] - 1 H - ピリダジン - 6 - オン;

3 - [[4 - クロロ - 2 - (2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 5 - メチルフェノキシ] メチル] - 1 H - ピリダジン - 6 - オン;

2 - クロロ - 4 - [(6 - オキソ - 1 H - ピリダジン - 3 - イル) メトキシ] - 5 - フェニルベンゾニトリル;

4 - tert - ブチル - 2 - メチル - 5 - [(6 - オキソ - 1 H - ピリダジン - 3 - イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

2 - クロロ - 5 - (5 - シクロプロピルオキシ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - [(6 - オキソ - 1 H - ピリダジン - 3 - イル) メトキシ] ベンゾニトリル;

4 - tert - ブチル - 2 - クロロ - 5 - (1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - イルメトキシ) ベンゾニトリル;

10

20

30

40

50

2-クロロ-5-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロフェニル)-4-(1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル；

4-tert-ブチル-2-クロロ-5-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル；

2-クロロ-5-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロフェニル)-4-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル；

2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-(1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル；

2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル；

及びその薬学的に許容し得る塩から選択される。

【0120】

本明細書に記載された式(I)で示される化合物の更なる特定の例は、以下

3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン；

3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン；

3-tert-ブチル-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル；

5-tert-ブチル-2-メチル-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル；

4-tert-ブチル-2-メチル-5-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル；

3-[(4-クロロ-2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン；

5-tert-ブチル-2-メチル-4-[(5-オキソ-4-プロパン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル；

3-[(4-クロロ-5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン；

3-[(4-クロロ-2-シクロブチル-5-メチルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン；

3-[[4-クロロ-5-メチル-2-[3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン；

3-[[4-クロロ-5-メチル-2-(1, 2-オキサゾール-5-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン；

2-クロロ-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]-5-フェニルベンゾニトリル；

2-クロロ-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]-5-[3-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]ベンゾニトリル；

2-クロロ-5-[3-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル；

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロ-N, N-ジメチルベンズアミド；

3-[[4-クロロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン；

3-[[4-クロロ-2-(2-フルオロ-5-プロパン-2-イルオキシフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5

10

20

30

40

50

－オン；

3－[[4－クロロ－2－[2－フルオロ－5－(ピロリジン－1－カルボニル)フェニル]－5－メチルフェノキシ]メチル]－4－メチル－1H－1, 2, 4－トリアゾール－5－オン；

4－[3－[5－クロロ－4－メチル－2－[(4－メチル－5－オキソ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル)メトキシ]フェニル]－4－フルオロベンゾイル]－1－メチルピペラジン－2－オン；

3－[5－クロロ－4－メチル－2－[(4－メチル－5－オキソ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル)メトキシ]フェニル]－4－フルオロ－N－(2－メトキシエチル)－N－メチルベンズアミド；

3－[[4－クロロ－2－[2－フルオロ－5－(オキソラン－2－イルメトキシ)フェニル]－5－メチルフェノキシ]メチル]－4－メチル－1H－1, 2, 4－トリアゾール－5－オン；

2－[3－[5－クロロ－4－メチル－2－[(4－メチル－5－オキソ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル)メトキシ]フェニル]－4－フルオロフェノキシ]－N, N－ジメチルアセトアミド；

N－[[3－[5－クロロ－4－メチル－2－[(4－メチル－5－オキソ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル)メトキシ]フェニル]－4－フルオロフェニル]メチル]－2－メトキシ－N－メチルアセトアミド；

2－クロロ－5－(2－フルオロフェニル)－4－[(4－メチル－5－オキソ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル)メトキシ]ベンゾニトリル；

2－クロロ－5－(2－フルオロ－3－メトキシフェニル)－4－[(4－メチル－5－オキソ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル)メトキシ]ベンゾニトリル；

2－クロロ－5－(2－フルオロ－5－プロパン－2－イルオキシフェニル)－4－[(4－メチル－5－オキソ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル)メトキシ]ベンゾニトリル；

3－[[4－クロロ－2－(5－シクロプロピルオキシ－2－フルオロフェニル)－5－メチルフェノキシ]メチル]－4－メチル－1H－1, 2, 4－トリアゾール－5－オン；

2－クロロ－5－(5－シクロプロピルオキシ－2－フルオロフェニル)－4－[(4－メチル－5－オキソ－1H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル)メトキシ]ベンゾニトリル；

5－tert－ブチル－2－メチル－4－(1H－ピラゾロ[3, 4－b]ピリジン－3－イルメトキシ)ベンゾニトリル；

2－[[3－[(2－tert－ブチル－4－クロロ－5－メチルフェノキシ)メチル]－1H－ピラゾロ[3, 4－d]ピリミジン－6－イル]－メチルアミノ]エタノール；

2－[[3－[(2－tert－ブチル－4－クロロ－5－メチルフェノキシ)メチル]－1H－ピラゾロ[3, 4－d]ピリミジン－6－イル]オキシ]エタノール；

2－クロロ－5－[2－フルオロ－5－(ピロリジン－1－カルボニル)フェニル]－4－(1H－ピラゾロ[3, 4－b]ピリジン－3－イルメトキシ)ベンゾニトリル；

3－[5－クロロ－4－メチル－2－(1H－ピラゾロ[3, 4－c]ピリジン－3－イルメトキシ)フェニル]－4－フルオロ－N－(2－メトキシエチル)－N－メチルベンズアミド；

及びそれらの薬学的に許容し得る塩から選択される。

【0121】

また、本明細書に記載された式(I)で示される化合物の更なる特定の例は、以下

2－クロロ－5－(5－シクロプロピルオキシ－2－フルオロフェニル)－4－[(6－オキソ－1H－ピリダジン－3－イル)メトキシ]ベンゾニトリル；

4－tert－ブチル－2－クロロ－5－(1H－ピラゾロ[3, 4－b]ピリジン－3－イルメトキシ)ベンゾニトリル；

10

20

30

40

50

及びそれらの薬学的に許容し得る塩から選択される。

【0122】

また、本明細書に記載された式 (I) で示される化合物の特定の例は、以下

4-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-2H-トリアゾール；

3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-5-フェニル-1H-ピラゾール；及び

5-tert-ブチル-2-メチル-4-[(5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル

から選択される。

10

【0123】

本明細書に記載された式 (I) で示される化合物の更なる特定の例は、以下

5-tert-ブチル-2-メチル-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル；

5-tert-ブチル-2-クロロ-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル；及び

5-tert-ブチル-2-フルオロ-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル；

及びそれらの薬学的に許容し得る塩から選択される。

20

【0124】

本明細書に記載された式 (I) で示される化合物を製造するための方法は、本発明の目的である。

【0125】

本発明の式 (I) で示される化合物の調製は、連続的又は収束的な合成経路において行うことができる。本発明の合成を、下記の一般スキームに示す。反応及び得られた生成物の精製を行うのに必要とされる技術は、当業者に公知である。エナンチオマー又はジアステレオ異性体の混合物が反応中に生成される場合、これらのエナンチオマー又はジアステレオ異性体は、本明細書に記載された方法又は当業者に公知の方法、例えば、(キラル)クロマトグラフィー又は結晶化等により分離することができる。下記説明の方法に使用される置換基及び指数は、本明細書において定められた意味を有する。

30

【0126】

本発明の一般的な説明を、下記セクションにおいて与える。式 (I) で示される化合物を得るために、非保護又は保護法 (PG=保護基) のいずれにおいても、重要な工程は、通常、適切なフェノールビルディングブロック A1 (式中、R_A は、アリールーヒドロキシ基に対しオルト位である必須の置換基であり、R_B は、通常導入又は修飾 (R_A 及び R_B 内の官能基に何らかの干渉をするおそれがある場合の、適切な保護を伴う) される必要がある、フェニル環の別の位置における置換基であり、R_C は、出発物質に通常存在し、変化しないままの任意の他の官能基である) と、所望のビルディングブロック A2 との間でカップリング反応させて、式 A3 で示される置換フェニルエーテルを与えることである (スキーム 1)。本発明の文脈内において、A2 は、通常、2つの隣接する窒素原子を含有する、5又は6員のヘテロ環からなる。これらの窒素原子の一方は、水素 (又は、同窒素が保護された状態にある場合には、適切な保護基 PG) 及び適切な脱離基 X により置換されているメチル基を有する。X は、ハロゲン、例えば、クロロ、ブロモ、もしくはヨード、又は、任意の他の適切な脱離基、例えば、トシラートもしくはメシラート等であることができる。A2 は、二環式 (6員環 (芳香族又は飽和のいずれかであり、より多くの窒素原子及び更なる置換基を含有していてもよい) が、主要な 5員ヘテロ環と縮合したもの) であることもできる。A1 と A2 (いずれも必要に応じて、オルトゴナルな (orthogonal) 保護基 PG、PG' 又は PG'' を有しうる) との間のカップリング反応を、通常、塩基、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム、又は水素化ナトリウム、適切な溶媒、例えば、THF、DMF、CH₃CN、又は同様のものの存在下において、-20℃～溶媒の

40

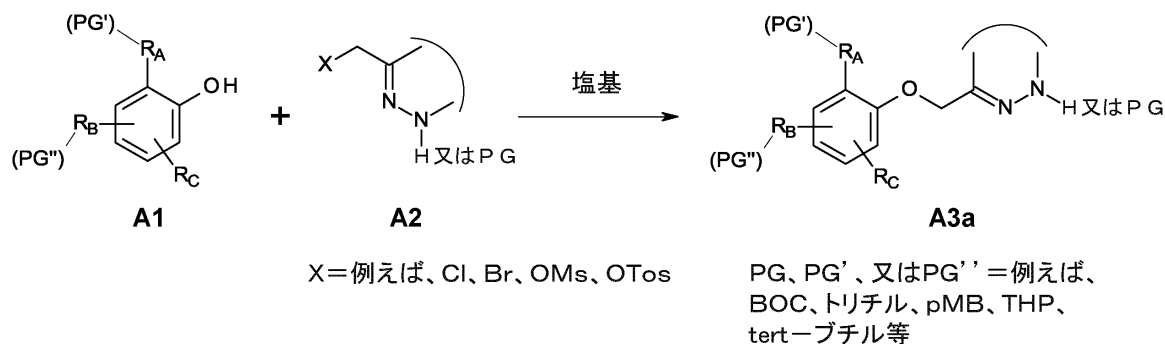
50

沸点の範囲の温度又は更に高い温度で、密封容器中において行って、カップリング生成物 A 3 a を与える。多くの場合、保護が必要でなければ、A 3 a は、A 3 と等しく、既に、式 (I) で示される構造の例である。ただし、A 3 a が任意の保護基 PG もしくは PG' 又は PG'', 例えば、BOC もしくはトリチル、tert-ブチル、pMB、MOM、SEM、ベンジル、又は同様のもの等を含む場合、それらの保護基を、保護基 PG の性質により決まる公知の条件下で除去することができる。例えば、BOC、tert-ブチル、pMB、及びトリチル、MOM、SEM を、酸、例えば、TFA、HCl、HBr、H₂SO₄、又は同様のものの存在下で、適切な溶媒、例えば、CH₂Cl₂、THF、水、ジオキサン、又は同様のものの中において、除去することができる。一方、ベンジル又は同様のものを、触媒的水素化（例えば、H₂、炭素上の Pd 又は同様のもの、エタノール、メタノール、水、EtOAc、又はHOAc 等中において、種々の温度）により除去することができる。また、SEM を、フッ化物処理（例えば、HMPT もしくは DMPU、又は同様のものの中のフッ化テトラブチルアンモニウム）によっても除去することができる。多くの官能基についての保護基戦略（保護及び脱保護についての条件を含む）は、例えば、「Protective Groups in Organic Chemistry」 by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y. に十分記載されている。必要に応じて、A 3 a の脱保護（PG、PG'、又は PG'' がオルトゴナルである場合、複数の工程を含む場合がある）により、特許請求の範囲で概説された式 (I) で示される化合物に相当する、式 A 3 で示される脱保護化合物が与えられるであろう。

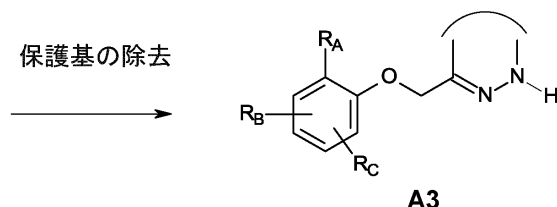
【0127】

【化14】

スキーム 1:



保護基の除去



【0128】

カップリング生成物のその後の修飾

ある場合には、カップリング反応に使用されるビルディングブロック A 2 の性質次第で、カップリング生成物は、未だに所望の物質ではなく、式 A 3 で示される化合物を生成するために、単純な保護基操作とは異なる更なる修飾が必要である（スキーム 2）。

【0129】

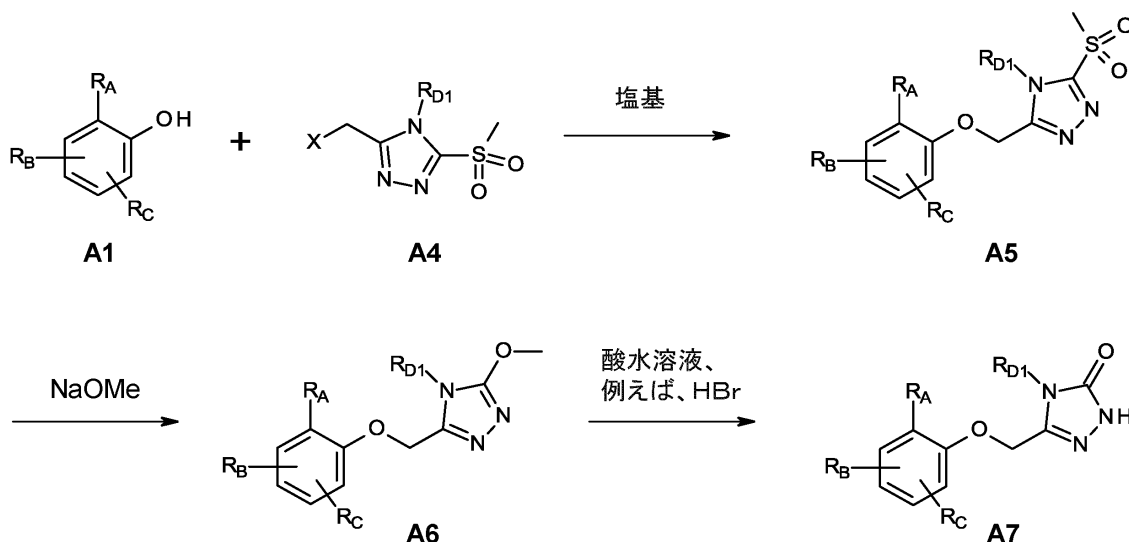
トリアゾロンについて：例えば、市販のトリアゾールビルディングブロック、例えば、A 4（ここで、R_{D1} = メチル）を、上記された条件下で行われる、フェノール A 1 とのカップリング反応における A 2 として使用する場合には、中間カップリング生成物 A 5 の適切な下流での変換は、1) A 5 をナトリウムメトキシドにより、溶媒、例えば、メタノ

ール中において、0℃～溶媒の還流温度の範囲の温度で処理して、ヘテロアリールーメチルエーテルA6を与えること、及び、2) A6を、強酸、例えば、HCl、HBr、H₂SO₄、もしくはp-トルエンスルホン酸、又は同様のものの存在下で、溶媒、例えば、幾らかの水を含有する酢酸中において、0℃～130℃の範囲の温度において加水分解して、式A7で示されるトリアゾロンを与えることを含む。同トリアゾロンは、スキーム1で示される式A3で示される化合物の部分集合である。

【0130】

【化15】

スキーム2:



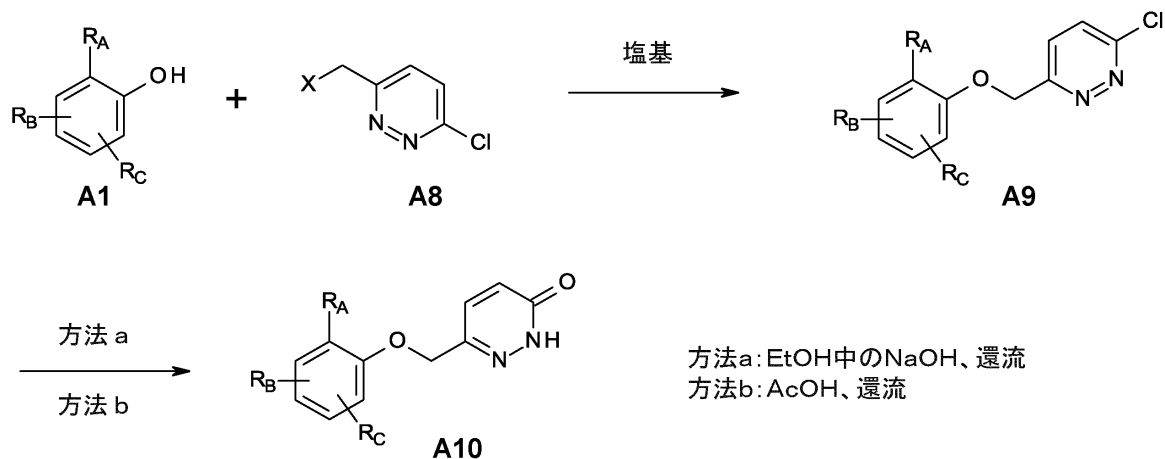
【0131】

ピリダジノンについて：例えば、市販のピリダジノンビルディングブロック、例えば、A8を、フェノールA1とのカップリング反応に使用する場合には、式A10で示されるピリダジノン（同ピリダジノンは、式A3で示される例の部分集合である）を生成するのに必要なその後の変換は、スキーム3で概説されるものである。この場合、式A1で示されるフェノールビルディングブロックを、適切な3-クロロ-6-クロロメチル-ピリダジンA8により処理して、式A9で示されるクロロピリダジン中間体を与える。式A9で示されるクロロメチル-ピリダジンは、市販されており、又は、文献からの公知の手法に従って調製することができる。このカップリング反応を、塩基の存在下において、上記された条件下で行う。中間体A10を、種々の方法を使用して、式A3で示される所望のピリダジノンに変換することができる。方法aは、例えば、A9を適切な塩基、例えば、NaOH、KOH、又は同様のものにより、水又は幾らかの水を含有する溶媒の存在下において、-20℃～使用される溶媒の沸点の範囲の温度で処理して、式A10で示される所望のピリダジノンを与えることに基づいている。あるいは、方法bに従って、例えば、A9を、カルボン酸、例えば、酢酸、ギ酸、又は同様のものにより、0℃～150℃の範囲の温度において処理し、続けて水性後処理するとによっても、A9のA10への変換が可能である。

【0132】

【化 1 6】

スキーム 3:



10

【0133】

式 A 3 で示される適切な化合物の更なる合成

ある場合には、フェノール A 1 とビルディングブロック A 2 との間のカップリング反応により、二環式中間体、例えば、チオエーテル A 1 1 等を生成する（スキーム 4）。A 1 1 を、例えば、化合物の全体的な性質を更に変化させるのに適した可溶化基を導入するの
 20
 に使用することができる。これを達成するために、A 1 1 の保護基 P G を、P G の性質に応じた適切な処理により除去する。例えば、B o c、T H P 又はトリチル基はいずれも、強酸、例えば、H B r、H C l、T F A 等による処理により、適切な溶媒、例えば、ジオキサン、水、エタノール、メタノール、又は D C M 等中において、 -20°C ～溶媒の沸点の範囲の温度で除去することができる。P G の除去のその後に、中間体を酸化して、メチルスルホン A 1 2 を与える。適切な酸化剤は、例えば、D C M 中の m-C P B A、M e O H / H₂ O 中のオキシソ、H₂ O₂、水 / A c O H 中の K M n O₄、又は多くの他のものである。A 1 2 を、過剰に存在する場合がある、スキーム 4 で定義された適切なアミン N R_F R_F、により、溶媒、例えば、T H F 又は N-メチルピロリドン又は D M S O 等中において、 0°C ～溶媒の沸点の範囲の温度又は最高 200°C で、封管中又はマイクロ波にお
 30
 いて処理することにより、式 A 1 3 で示されるアミノピリミジンが与えられるであろう。

【0134】

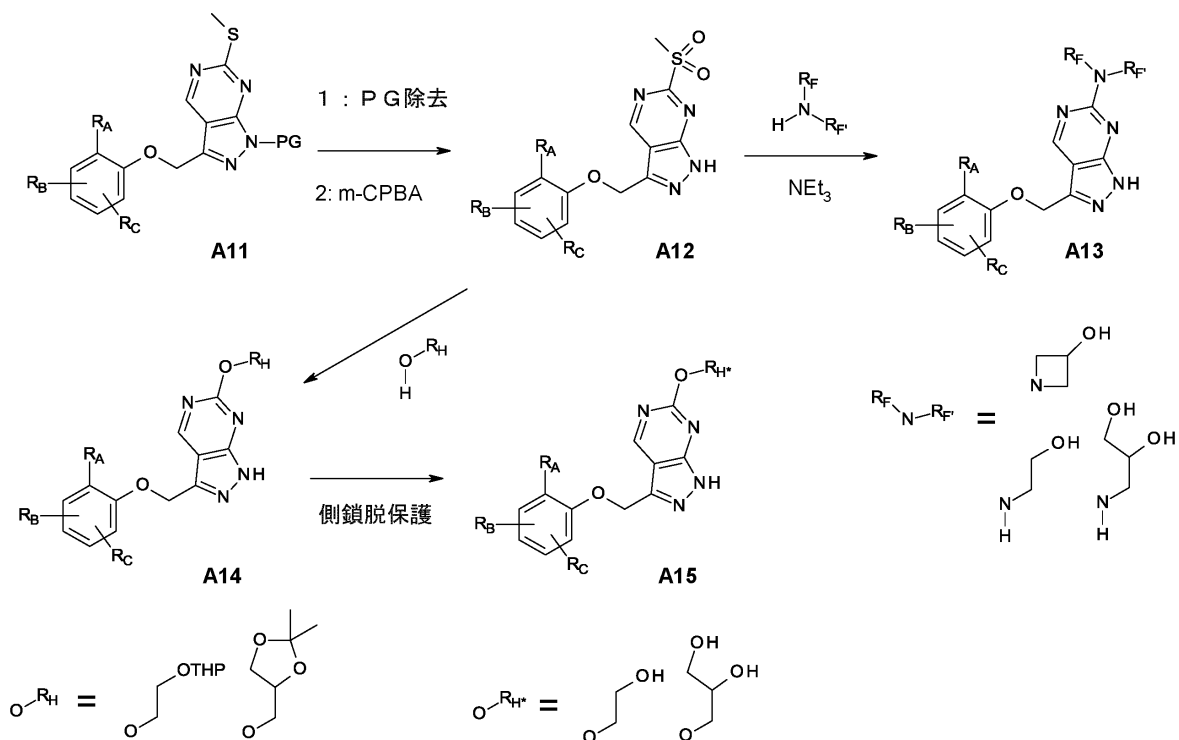
あるいは、A 1 2 を、適切なアルコール H O-R_H（T H P として適切に保護）により、塩基、例えば、N a H、K H、C s₂ C O₃、N a₂ C O₃ 等の存在下で、適切な溶媒、例えば、D M F、T H F、D M A、又はジオキサン等中において、 0°C ～溶媒の沸点の範囲の温度で処理して、式 A 1 4 で示される化合物を与えることができる。任意の側鎖保護基を、酸、例えば、T H P 基については D C M 中の T F A、又は、例えば、アセトニドについては H C l 水溶液による処置により容易に除去して、式 A 1 5 で示される所望の非保護化合物を与えることができる。

【0135】

40

【化 1 7】

スキーム 4:



10

20

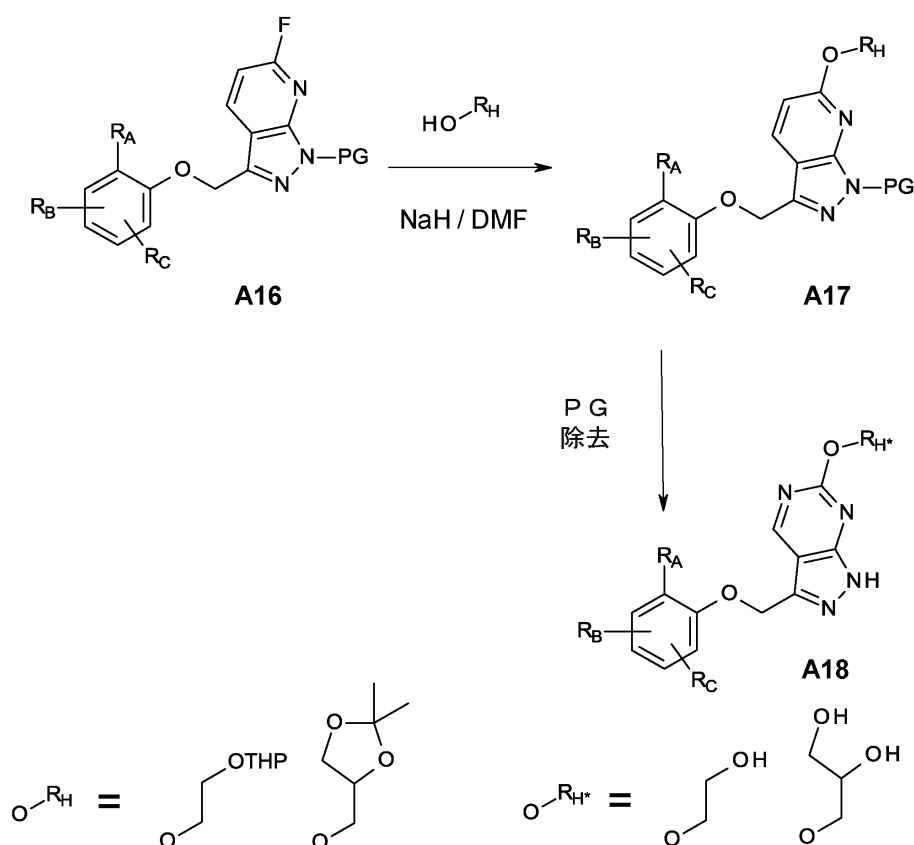
【0 1 3 6】

ピリミジンについて上記されたのと同様に、式A 1 6で示される保護フルオロピリジン (PG=トリチル又はBoc) (スキーム5) を、適切なアルコールHO-R_H (スキーム5で定義されたように、同アルコールが複数のOH基を含有する場合には、THPエーテル又はアセトニドとして適切に保護) により、塩基、例えば、NaH、KH、Cs₂CO₃、Na₂CO₃等の存在下で、適切な溶媒、例えば、DMF、DMA、THF等中において、0℃～溶媒の沸点の範囲の温度で処理して、式A 1 7で示される置換ヒドロキシピリジンを与えることができる。ピラゾールにおける任意の保護基 (PG=例えば、トリチル、Boc、PMB) 及び任意の側鎖保護基 (THP、アセトニド、又は同様のもの) を、酸、例えば、DCM中のTFA又は例えば、HCl水溶液、HBr等での処理により、容易に除去して、式A 1 8で示される所望の非保護化合物を与えることができる。

30

【0 1 3 7】

スキーム 5:



ある場合には、フェノールA 1とビルディングブロックA 2との間でのカップリング反応により、適切に保護された二環式中間体、例えば、ピラゾロピペリジンA 19等が生成される(スキーム6)。これらの化合物は、例えば、ピペリジン窒素Y¹又はY²にBoc基を有し、場合により、ピラゾールに保護基PGを有する。同PGは、上記されたように、例えば、Boc、トリチル、THP、又は同様のものであることができる。更なる合成のために、全ての保護基を、適切な条件下、例えば、DCM中のTFA、もしくは、ジオキサン中のHCl、又は同様のものにおいて除去して、非保護ピペリジン誘導体A 20を与える。本発明に適した化合物を得るために、A 19を、酸クロリドにより、塩基、例えば、NEt₃、ヒューニッヒ塩基、ピリジン等の存在下で、溶媒、例えば、DCM、DMF、ジオキサン、又は同様のものの中において処理して、式A 21で示される所望の置換ピペリジンを与える。同置換ピペリジンは、スキーム6で示されたように定義される。後者の変換は、多くの他の異なる方法において活性化されるカルボン酸によっても可能であり、適切な条件は、当業者に周知である。

【 0 1 3 9 】

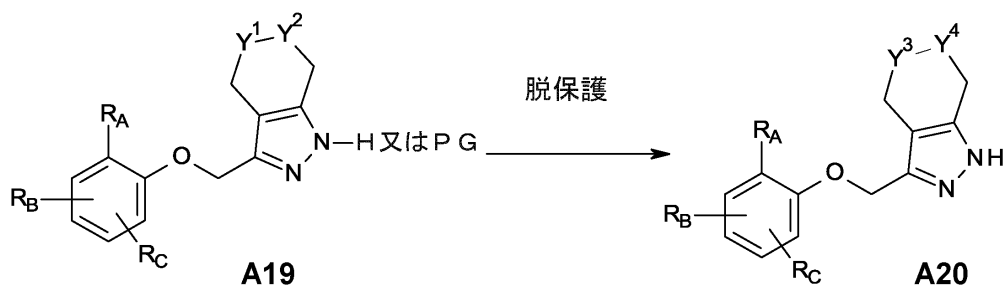
20

30

40

【化 1 9】

スキーム 6:



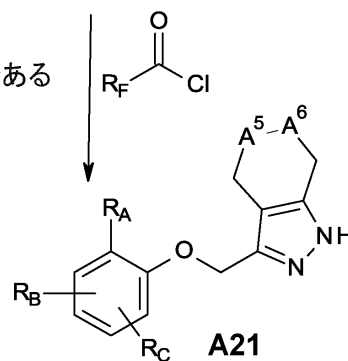
10

Y^1, Y^2 : Y^1 及び Y^2 の一方が、例えば、 CH_2 であり、他方が、 N-Boc である

Y^3, Y^4 : Y^3 及び Y^4 の一方が、例えば、 CH_2 であり、他方が、 NH である

A^5, A^6 については、
特許請求の範囲を参照のこと

ここで、 R_{D3} = 例えば、



20

【0 1 4 0】

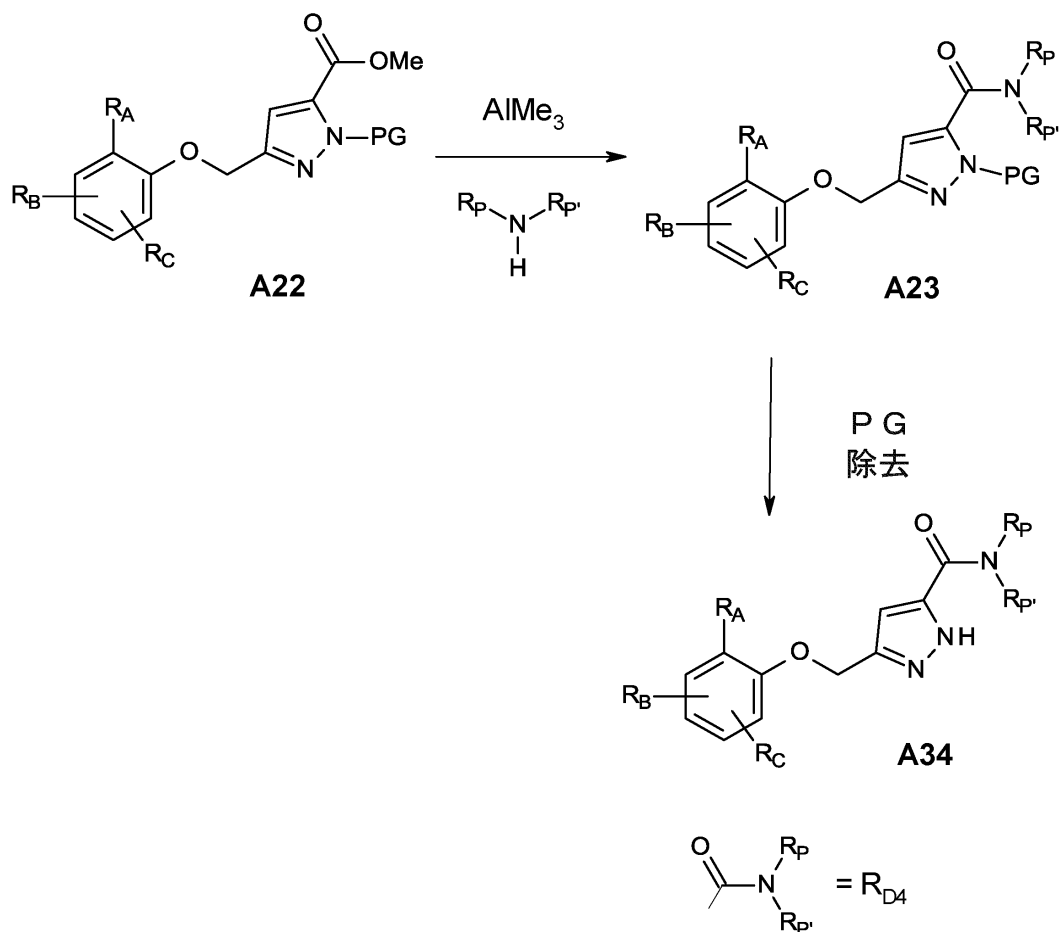
ある場合には、フェノール A 1 とビルディングブロック A 2 との間でのカップリング反応により、適切に保護されたピラゾールカルボン酸エステル A 2 2 が生成される（スキーム 7）。このような化合物はそれ自体、ピラゾール保護基 PG の通常の除去後には、式（I）で示される化合物の例であるが、エステル基も、更なる合成に有用である。A 2 2 を、例えば、適切なアミン $\text{NR}_p\text{R}_{p'}$ により、 AlMe_3 の存在下で、適切な溶媒、例えば、 DCM 、 CH_3Cl 、 THF 、もしくはジオキサン、又は同様のものにおいて、 -20°C ~ 溶媒の沸点の範囲の温度で処理して、式 A 2 3 で示されるカルボン酸アミドを与えることができる。ついで、上記された適切な条件下でのピラゾール保護基の除去により、所望のピラゾールカルボン酸アミド A 3 4 が与えられるであろう。A 3 4 は、式（I）（式中、置換基 R_p 及び $\text{R}_{p'}$ は、特許請求の範囲において、 R_{D4} により定義されている）で示される化合物の例である。

30

【0 1 4 1】

【化 20】

スキーム 7:



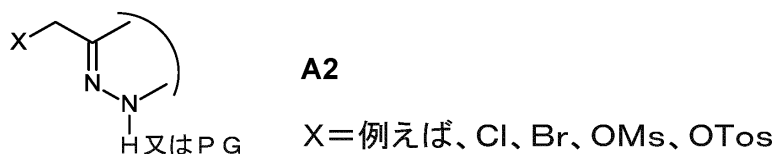
10

20

【0142】

本発明に使用される式 A 2 で示される中間体の特定の部分集合の一般的な合成

【化 21】



30

【0143】

A) 置換されているトリアゾロン

式 B 5 (式中、 R_{D1} は、メチルより複雑である場合がある) で示されるトリアゾロン中間体は、式 A 2 で示される化合物の部分集合であり、スキーム 8 で示される順序に従って調製することができる。市販されており、又は、文献において公知な方法に従って調製することができる、式 B 1 で示される適切に N-置換されているヒドラジンカルボキサミドは、ベンジルオキシアセチルクロリド B 2 及び塩基、例えば、NaOH、KOH、 K_2CO_3 、又は同様のものの水溶液により、適切な溶媒、例えば、THF 等中において処理して、式 B 3 で示される保護トリアゾロン中間体を与える。この中間体を、当技術分野において公知の条件を使用して容易に脱ベンジル化し、ヒドロキシメチル中間体 B 4 を与えることができる。同条件は、例えば、適切な触媒、例えば Pd/C、 PtO_2 、 $Pd(OH)_2/C$ 、又は同様のものにより、溶媒、例えばメタノール、酢酸、酢酸エチル、又は更に水中において水素化することを含む。所望のビルディングブロック B 5 を与えるための脱離基 X の導入を、導入される脱離基に応じて、適切な条件を使用して達成する。例えば、 $X = Cl$ の場合、中間体 B 4 を、 $COCl_2$ により処理して、B 5 (ここで、 $X = C$

40

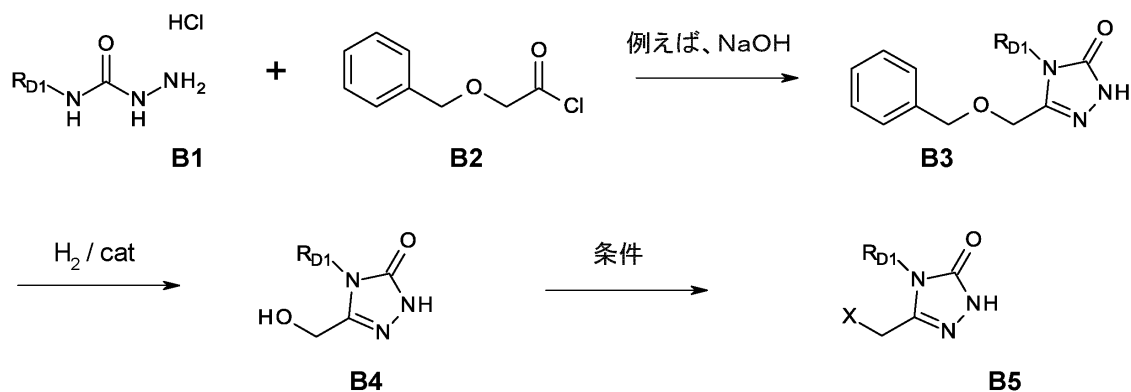
50

1) を与えることができる。例えば、 $X = Br$ の場合、 CBr_4 及び PPh_3 による処理を使用することができる。 $X =$ メシラート又はトシラートの場合には、B4を、適切なスルホニルクロリド（メタンスルホニルクロリド又は p -トルエンスルホニルクロリド）により、塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、DMA P、ヒューニツヒ塩基、又は同様のものの存在下で、適切な溶媒、例えば、 CH_2Cl_2 もしくは THF、又は同様のものの中において、 $-78^\circ C \sim$ 溶媒の沸点の範囲の温度で処理して、B5（式中、 R_{D1} は、特許請求の範囲において定義されている）を与えることができる。

【0144】

【化22】

スキーム 8:



X=脱離基

例えば、Cl、Br、OMs、OTos

【0145】

B) 1H-ピラゾロピリジン、ピラゾロピリミジン、インダゾール、及び同様のもの

適切に官能化されたピラゾロピリジン、ピラゾロピリミジン、及びインダゾール B13 は、再度、式 (I) で示される化合物を調製するための、本発明に使用される式 A2 で示されるビルディングブロックの部分集合である（スキーム 9A）。式 B13 で示されるこれらの二環式化合物の合成に適した前駆体は市販されており、又は、文献に記載された手法に従って調製することができる。例えば、インダゾロン又はアザインダゾロン B6 を、出発物質として使用することができる。このような化合物は市販されており、又は、新たに調製することができる。式 B6 で示される新規な化合物を調製するための例は、以下で更に与えられるであろう。

【0146】

B6 を合成するために、物質を、 $POBr_3$ により処理して、臭化中間体 B7 を得ることができる。クロロ誘導体も、想定することができる。ただし、同誘導体は、その後の変換において、より低反応性である場合がある。この場合、適切な試薬を適用する必要がある（例えば、クロロ誘導体のための $POCl_3$ ）。ついで、中間体 B7 を、窒素原子において、適切な保護基 PG により保護して、B8 を与える。PG は、例えば、PMB 基もしくはトリチル基、又は同様のものであることができる。導入される保護基の性質に応じた適切な条件が適用されなければならない。例えば、PG = PMB については、塩基、例えば、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 、又は同様のものの存在下で、溶媒、例えば、DMF、THF、もしくは CH_3CN 、又は同様のものの中において、 $0^\circ C \sim$ 溶媒の沸点の範囲の温度で、クロロメチル-4-メトキシベンゼン、あるいは、PG = トリチルについては、塩基、例えば、トリエチルアミン、ヒューニツヒ塩基、 Na_2CO_3 、もしくは Cs_2CO_3 、又は同様のものの存在下で、溶媒、例えば、THF、DMF、又は同様のものの中において、 $0^\circ C \sim$ 溶媒の沸点の範囲の温度で、クロロジフェニルメチルベンゼン。臭化物 B8 からエステル B10 を得るために、物質を、一酸化炭素により、メタノール、適切な Pd 触媒、例えば、 $Pd(OAc)_2$ 等及び適切なリガンド、例えば、1,3-ビス（ジフ

10

20

30

40

50

ェニルホスフィノ)ープロパン (d p p p) 等の存在下で、適切な溶媒、例えば、DMF 中において、適切な温度で処理する。窒素及び置換基 R_E の位置に応じて、適切なエステル B 9 は、市販されている場合があり、B 7 の B 8 への変換について上記された条件を使用して、所望の中間体 B 1 0 に変換することができる。環外炭素に脱離基を導入するのを可能にするために、B 1 0 のエステル基を、アルコール B 1 1 に、当技術分野において周知の条件、例えば、MeOH、EtOH、もしくはTHF、又は同様のもの中の $LiBH_4$ 又は $NaBH_4$ 、あるいは、トルエンもしくはDCM、又は同様のもの中の $DiBAL$ を使用し、 $-20^{\circ}C$ ~ 溶媒の沸点の範囲の温度で還元することができる。ある場合には、該条件及びB 1 0 の複素環の性質に応じて、幾らか過剰な還元が観察される場合があり、化合物 B 1 2 が与えられることが留意される。これが起きた場合、適切な酸化剤 [Ox]、例えば、クロラニル及び無水溶媒、例えば、トルエン、ベンゼン、又はDCM等による再酸化により、B 1 1 を再度形成することができる。ここで例示されている、脱離基として臭化物を有する所望の中間体 B 1 3 を得るために、B 1 1 を、例えば、 PBr_3 又は代替的に CBr_4 により、 PPh_3 の存在下で、適切な溶媒、例えば、 CH_3CN もしくはDCM、又は同様のもの中において処理することができる。他の脱離基、例えば、塩化物又はメシラートもしくはトシラートも可能である場合がある。それらを調製する条件は、当業者に公知である。

10

【0147】

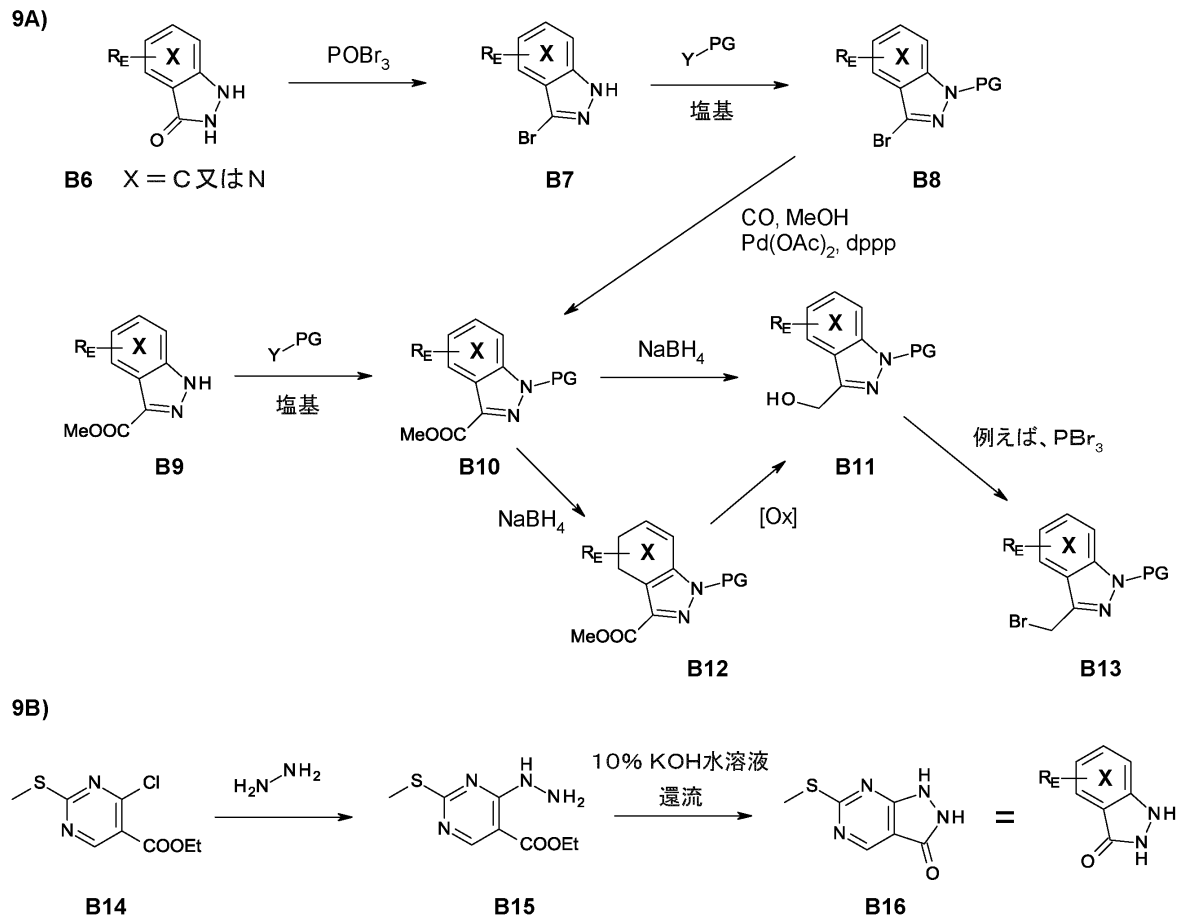
式 B 6 で示される出発物質は、市販されており、又は、特定の置換パターンが必要であれば、スキーム 9 B に従って調製することができるかのいずれかである。以下で示された特定の例において、適切に置換されている前駆体 B 1 4 を、エタノール中のヒドラジンにより処理して、ヒドラジド B 1 5 を与える。B 1 5 を、塩基、例えば、NaOH 又は KOH 水溶液により、加熱しながら処理することにより、対応するインダゾロン誘導体 B 1 6 が与えられるであろう。B 1 6 を、上記で示された合成工程に供することができる。

20

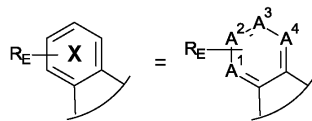
【0148】

【化 2 3】

スキーム 9:



定義
(特許請求の範囲
を参照) :



$R_E = R_{D2}$ 又は R_{D2} に変換することができる置換基

30

【0149】

C) ピラゾロピペリジン

適切に官能化されたピラゾロピペリジン (一方の Y = N-Boc) 又はテトラヒドロインダゾール (両方の Y = CH₂) B19 は、式 (I) で示される化合物を調製するための、本発明で使用する式 A2 で示されるビルディングブロックの別の部分集合である (スキーム 10A)。式 B19 で示されるこれらの二環式化合物の合成に適した前駆体は、市販されており、又は、文献に記載された手法に従って調製することができる。適切な前駆体又は中間体は、例えば、式 B17 で示されるエステルである。同エステルを、適切な保護基 PG、例えば、Boc 又はトリチル等により保護することができる。このようなエステルは、ヒドロキシメチル誘導体 B18 に、適切な還元剤、例えば、NaBH₄、LiBH₄、もしくは DIBAL、又は同様のものを使用して、溶媒、例えば、MeOH、EtOH、THF、又は同様のものにおいて還元することができる。上記されたように、所望のビルディングブロック B19 を与えるために、脱離基 X を導入することは、導入される脱離基に応じた適切な条件を使用して達成される。例えば、X = Cl の場合、中間体 B18 を、COCl₂ により処理して、B19 (ここで、X = Cl) を与えることができる。例えば、X = Br の場合、CBr₄ 及び PPh₃ による処理を使用することができる。X = メシラート又はトシラートの場合には、B18 を、適切なスルホニルクロリド (メタンスルホニルクロリド又は p-トルエンスルホニルクロリド) により、塩基、例えば、ト

40

50

リエチルアミン、ピリジン、DMA P、ヒューニッヒ塩基、又は同様のものの存在下で、適切な溶媒、例えば、 CH_2Cl_2 もしくは THF、又は同様のものの中において、 -78°C ~ 溶媒の沸点の範囲の温度で処理して、ビルディングブロック B 19 を与えることができる。

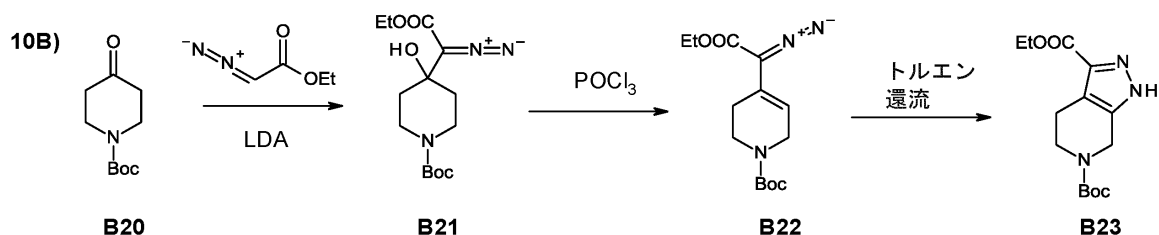
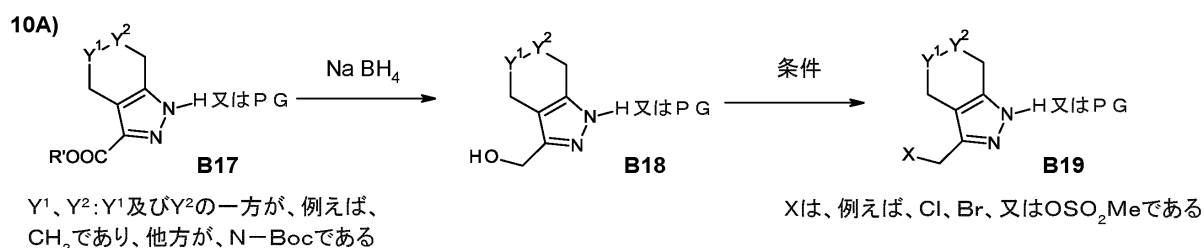
【0150】

適切な出発物質 B 17 が市販されていない場合（一方の $\text{Y} = \text{Boc}$ であるピラゾロピペリジンの一部について、当てはまる場合がある）、1つの可能性のある合成アプローチは、スキーム 10 B に概説するものである。市販の Boc-ピペリジン-4-オン B 20 を、エチルジアゾアセタート及び適切な塩基、例えば、LDA、LiHMDS 等により、溶媒、例えば、THF もしくはエーテル、又は同様のもの等中において、 -78°C ~ 溶媒の沸点の範囲の温度でアルドール型反応に供して、中間体 B 21 を与える。B 21 を脱水して、B 22 を与えることができる。この工程を、一般的な脱水剤、例えば、 POCl_3 又は同様のものによる処理により行う。所望のピラゾロピペリジン B 23 を与えるために、B 22 の環化を、例えば、溶媒、例えば、トルエンもしくはキシレン、又は同様のものの中において、溶媒の沸点まで、B 22 を加熱することにより達成する。あるいは、より低い沸点を有する溶媒、例えば、THF もしくはベンゼン、又は同様のものを使用する場合、変換を、封管中において、又は、例えば、マイクロ波において行うことができる。

【0151】

【化24】

スキーム 10:



【0152】

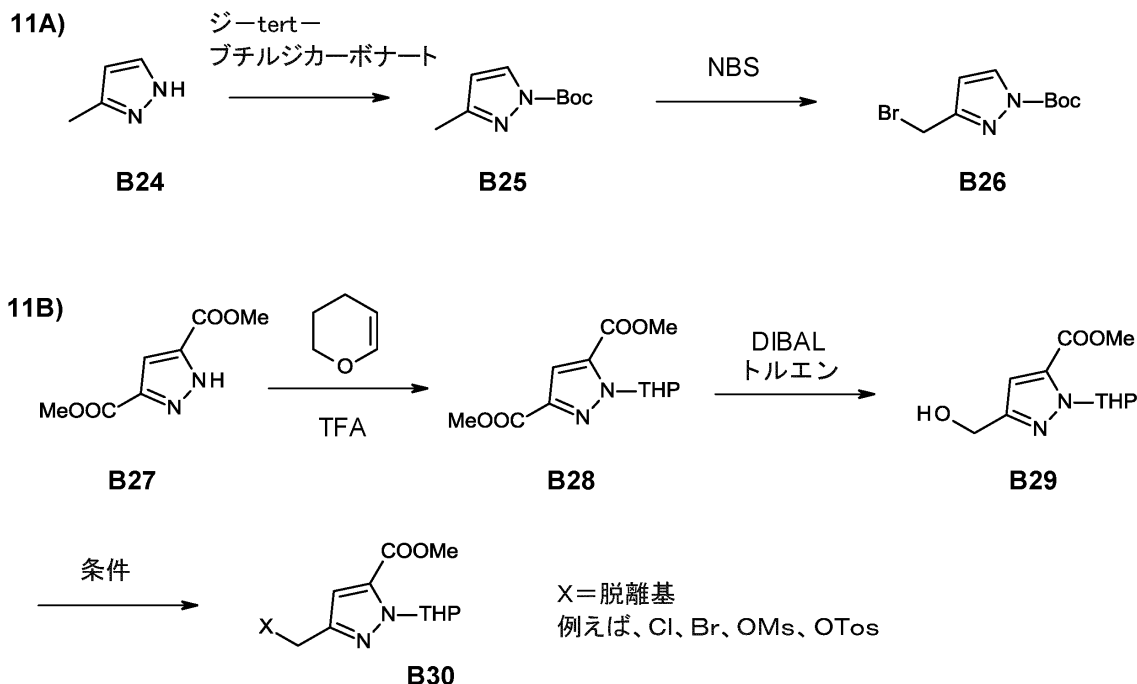
D) ピラゾール及びピラゾール-カルボン酸誘導体

適切に官能化されたピラゾール B 26 又は B 29 は、式 (I) で示される化合物を調製するための、本発明で使用される式 A 2 で示される適切なビルディングブロックの別の部分集合である（スキーム 11）。式 B 26 及び B 29 それぞれで示される化合物の合成に適した前駆体は市販されており、又は、文献に記載された手法に従って調製することができる。スキーム 11 A で概説されたように、適切な前駆体は、メチルピラゾール B 24 である。B 24 を、例えば、ジ-tert-ブチルジカーボナートにより、当業者に周知の条件下で保護して、Boc 保護された中間体 B 25 を与えることができる。Boc に代えて、他の保護基を、B 29 についての合成において以下に例示されたように、この変換に使用することができる。脱離基を有する所望のビルディングブロック B 26 を得るために、中間体 B 25 を、 CCl_4 中の NBS 及びジベンゾイルペルオキシドにより処理して、プロモメチルビルディングブロック B 26 を与える。

【0153】

【化 2 5】

スキーム 1 1:



10

20

【0154】

幾つかの更なる置換を有するピラゾールが望ましい場合、それらを、例えば、市販のジエステルB27から調製することができる(スキーム11B)。B27を、例えば、THPとのヘミアミナルとして保護することができる。この場合、B27を、ジヒドロピラン及びTFA又は別の適切な酸、例えば、p-トルエンスルホン酸又は同様のものにより、溶媒、例えば、DCM又はTHF等中において処理して、保護されたジエステル中間体B28を与える。ついで、1つのエステル基を、DIBALにより、溶媒、例えば、トルエン、ベンゼン、又はDCM中において、 -78°C ～溶媒の沸点の範囲の温度で還元して、ヒドロキシメチル誘導体B29を与えることができる。他のビルディングブロックについて記載されたのと同様に、所望のビルディングブロックB30を与えるために、脱離基Xの導入を、導入される脱離基に応じた適切な条件を使用して達成する。例えば、 $X=\text{Cl}$ の場合、中間体B29を、 COCl_2 により処理して、B30(ここで、 $X=\text{Cl}$)を与えることができる。例えば、 $X=\text{Br}$ の場合、 CBr_4 及び PPh_3 による処理を使用することができる。X=メシラート又はトシラートの場合には、B29を、適切なスルホニルクロリド(メタンスルホニルクロリド又はp-トルエンスルホニルクロリド)により、塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、DMA P、ヒューニツヒ塩基、又は同様のものの存在下で、適切な溶媒、例えば、 CH_2Cl_2 もしくはTHF、又は同様のもの中において、 -78°C ～溶媒の沸点の範囲の温度で処理して、ビルディングブロックB30を与えることができる。

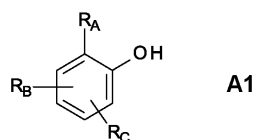
30

40

【0155】

本発明で使用される式A1で示されるフェノールビルディングブロックの一般的な合成

【化 2 6】



【0156】

オルト置換基 R_A (ただし、 $R_A \neq$ アリール)の導入及び合成

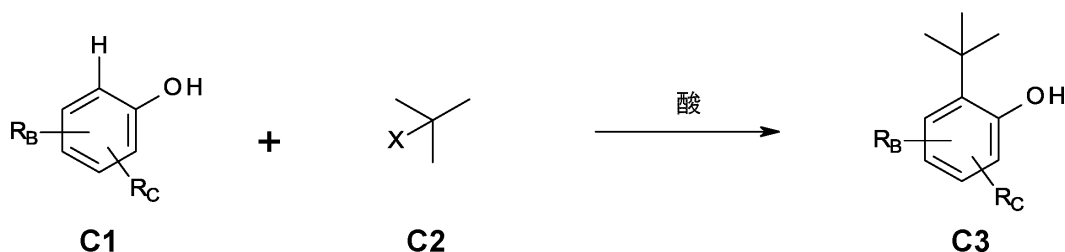
50

このセクションでは、一般式 A 1 で示される種々のフェノールビルディングブロックの合成が説明される。R_A は、OH 基に対してオルト位にある置換基を意味するが、R_B は、合成中に導入される必要があり、かつ更なる合成を必要とする場合がある置換基であり、R_C は、開始時点で存在し、合成を通して保有される、1 つ又は複数の置換基である。一部の好ましいフェノール中間体（ここで、オルト置換基 R_A = tert-ブチル）については、R_A 置換基を欠いている対応するフェノールに基づいて、入手が可能である。これらの場合には、スキーム 1 2 で概説されたように、例えば、オルト置換基 R_A を有さない適切なフェノール前駆体 C 1 を、例えば、tert-ブチル置換基の前駆体としての tert-ブタノール（C 2, X = OH）と、強酸、例えば硫酸又は p-トルエンスルホン酸、リン酸等の存在下で、適切な溶媒、例えば、酢酸又は同様のものの中において、室温～溶媒の沸点の範囲の温度、又は更に、最高 250 °C のより高い温度で、例えば封管中において、又はマイクロ波で処理して、式 C 3 で示される o-tert-ブチルフェノールを与える。tert-ブチル置換基についての他の供給源、例えば、イソブチレン、2-クロロ-2-メチルブタン（C 2; X = Cl）、2-ブロモ-2-メチルブタン（C 2; X = Br）、tert-ブチルメチルエーテル（C 2; X = OMe）、又は同様のものも、このような変換に使用することができる。適切な添加剤、例えば、AlCl₃ 又は ZnCl₂ を、反応を促進するのに使用することができる。出発物質の置換パターンに応じて、特定され、分離される必要がある位置異性体を得られる場合がある。

【0157】

【化27】

スキーム 1 2:



【0158】

tert-ブチル又はイソブチルとは異なる R_A 置換基を有するフェノール中間体の可能性のある合成を、スキーム 1 3 で概説されたように達成することができる。重要な中間体は、例えば、P G（例えば、P G は、合成に使用される条件と保護基との適合性に応じて、メチル基、ベンジル基、もしくは MOM 基、又は同様のもの）により適切に保護された構造 C 6 で示されるヨウ化物である（スキーム 1 3 A）。本発明の文脈において、C 6 を、市販の適切に保護されたニトロフェノール C 4 から調製することができる。C 4 を、対応するアミン C 5 に、文献において周知の方法及び試薬（[red] で示される）による還元、例えば、水素ガス及び適切な触媒、例えば炭素上の Pd もしくは同様のもの、又は他の還元条件、例えば、亜鉛末もしくは鉄を使用する触媒的水素化により、弱酸、例えば塩化アンモニウム溶液又は酢酸の存在下で、適切な溶媒、例えば、水、エタノール、メタノール、又はそれらの混合物中において還元することができる。ヨウ素の導入を、周知の条件、例えば、C 5 の亜硝酸ナトリウム及びヨウ化カリウムによる水中での加熱下における処理を使用して達成して、中間体 C 6 を与える。

【0159】

スキーム 1 3 B で概説されたように、次いで、脂肪族又は脂環式 R_A 残基を、前駆体 C 6 を、適切な脂肪族又は脂環式ボロナート又はボロラン C 7（M = B(OH)₂ 又は B(OR)₂）及び適切な触媒、例えば、Pd(OAc)₂ もしくは PdCl₂、又は同様のものにより、適切なリガンド、例えば、トリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン等の存在下で、溶媒、例えば、DMF、水、もしくはトルエン、又はそれらの混合物中において、室温～150 °C の範囲の温度で処理することにより導入して、カップリ

ング生成物 C 8 を与えることができる。ある場合、例えば R_A = シクロプロピル等の場合には、保護基を除去して、所望のフェノールビルディングブロック C 9 を直接与えることができる。PG を除去するための条件は、PG の性質により決まるであろう。PG がメチルである場合には、除去を、例えば、C 8 を、例えば、 BBr_3 により、溶媒、例えば、DCM 等中において処理することにより達成して、C 9 を与えることができる。例えば、PG が、ベンジル基である場合には、除去は、例えば、触媒的水素化（例えば、Pd/C、 H_2 ガス）により達成されるであろう。PG = MOM の場合には、除去は、例えば、酸処理（例えば、THF 中の HCl 水溶液又は同様のもの）により達成されるであろう。

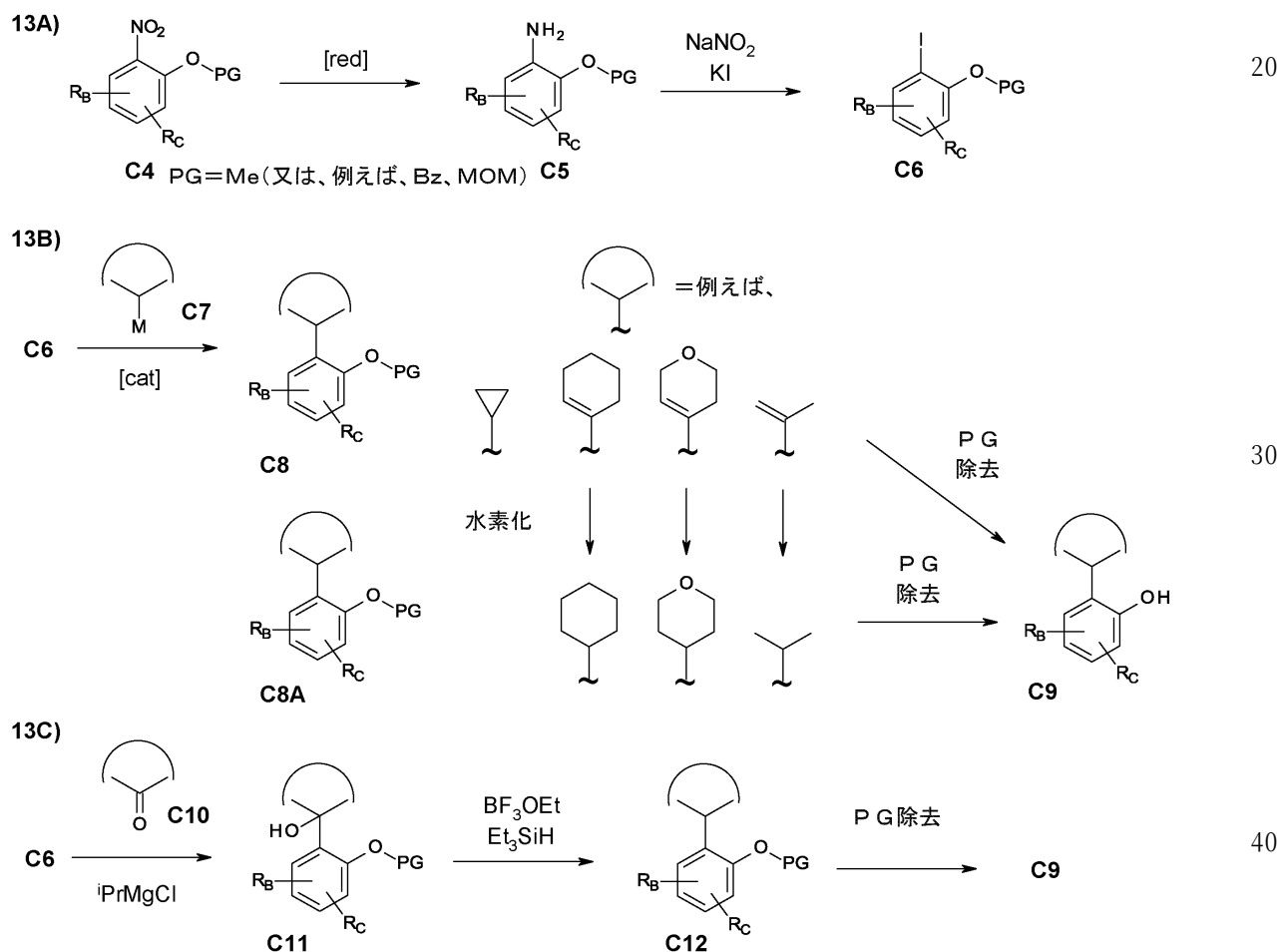
【0160】

他の場合には、C 8 が、二重結合を含有する場合（例えば、シクロヘキセニル、ジヒドロピラニル、又はプロペニル）、二重結合の還元を、触媒的水素化により、先に記載された条件（例えば、 H_2 、Pd/C）下で容易に達成して、中間体 C 8 A を得ることができる。ついで、再度、式 C 9 で示されるビルディングブロックを得るために、C 8 A からの PG の除去が、中間体 C 8 について上記されたように行われるであろう。

【0161】

【化28】

スキーム 13:



【0162】

特定の R_A 置換基を導入するための代替的なアプローチを、スキーム 13 C で概説する。このアプローチにおいて、まず、ヨウ化物 C 6 を、イソプロピルマグネシウムクロリドにより処理して、ヨウ素-マグネシウム交換をもたらし、続けて、適切なケトン C 10 を、不活性な溶媒、例えば、THF もしくはエーテル、又は同様のもの中において、 $-78^\circ C$ ~ 溶媒の沸点の範囲の温度で加えて、三級アルコール C 11 を与える。脂肪族又は脂環式中間体 C 12 を与えるために、三級アルコール C 11 の還元を、文献において公知の条

件を使用して、例えば、 BF_3OEt_2 及びトリエチルシランにより、溶媒、例えば、 DCM 又は CHCl_3 等中において、 -78°C ～溶媒の沸点の範囲の温度で処理することにより行うことができる。再度、式C9で示されるビルディングブロックを与えるために、C12からのPG除去を、C8及びC8Aそれぞれについて、上記されたように行うことができる。

【0163】

R_B の導入及び合成—種々の中間体の合成

本発明の文脈において、多くの場合、所望のオルト置換基 R_A を予め有している適切な出発物質は市販されており、又は、容易に入手可能である。これらの場合には、所望の置換基 R_B の適切な位置への導入及び合成が必要である。一方で、他の置換基 R_C は、存在していることができ、通常、合成を通して変更されないまま保有される。導入される R_B の性質に応じて、種々の前駆体が必要であり、予期される反応条件（スキーム14）と適合性であるために、フェノール性ヒドロキシ基を、適切に保護する必要がある。例えば、適切な開始点は、市販されている臭化フェニルC13（ここで、 R_A は、式（I）内で定義された特許請求の範囲内にある）である。C13を、O-保護して、C14を与えることができる。適切な保護基PGは、例えば、メチル、ベンジル、又はMOMである。導入のための条件は、PGの性質に応じて変動するが、通常、塩基、例えば、 Cs_2CO_3 、 NaH 、 Na_2CO_3 等、適切な溶媒、例えば、DMF、DMSO、THF、又は CH_3CN 等中、ならびに、保護基についての試薬、例えば、MeI、ベンジルークロリドもしくは一プロミド、又はMOM-Cl、 -20°C ～溶媒の沸点の範囲の温度が、この変換に使用される。ついで、シアノ基を、当技術分野において周知の条件を使用して、アリアルニトリルC15を与えるために導入することができる。

亜鉛、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（dppf）及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ の存在下での、溶媒、例えば、DMF中における、室温から溶媒の沸点までの範囲の温度での $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 、また代替的に、DMFの沸点までの高温における無水DMF中のCuCN等の条件は、この変換に適した条件についての例である。

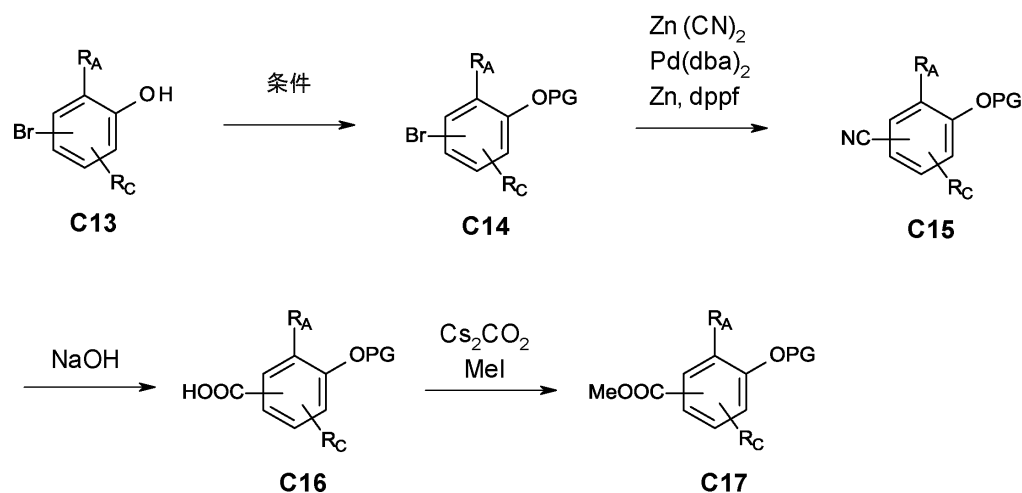
【0164】

シアノ基を加水分解して、遊離のカルボン酸C16を与えることができる。適切な条件は、 0°C ～溶媒の沸点の範囲の温度での、溶媒、例えば、EtOH又はMeOH等中のNaOH又はKOH水溶液の存在を含む。カルボン酸C16自体が、 R_B への更なる合成に有用な中間体である場合があるが、エステル基が好ましい場合がある。例えば、メチルエステルC17を得るために、C16を、溶媒、例えば、DMF、DMSO、THF、又は CH_2CN 等中において、 0°C ～溶媒の沸点の範囲の温度で、塩基、例えば、 Cs_2CO_3 、 NaH 、又は K_2CO_3 等により、続けて、MeIにより処理することができる。あるいは、強酸（触媒量から化学量論量まで）、例えば、 H_2SO_4 又はp-トルエンスルホン酸により、沸騰メタノール中において、ウォータートラップ有り又は無しで処理することにより、エステルC17への同じ変換を達成することができる。

【0165】

【化 2 9】

スキーム 1 4:



10

【0 1 6 6】

式 C 1 4 で示される臭化物に基づく R_B の導入及び合成

アリールブロミド C 1 4 に基づいて R_B を合成する 1 つの方法は、Pd 触媒カップリング反応、例えば、Suzuki、Stille、もしくは Buchwald 反応、又は同様のものの使用である。これらの変換を達成するのに適した条件は、文献に広くレビューされている。中間体 C 1 8 を得るための 3 つの選択肢が、スキーム 1 5 に示されている。同スキームにおいては、臭化物 C 1 4 を、

20

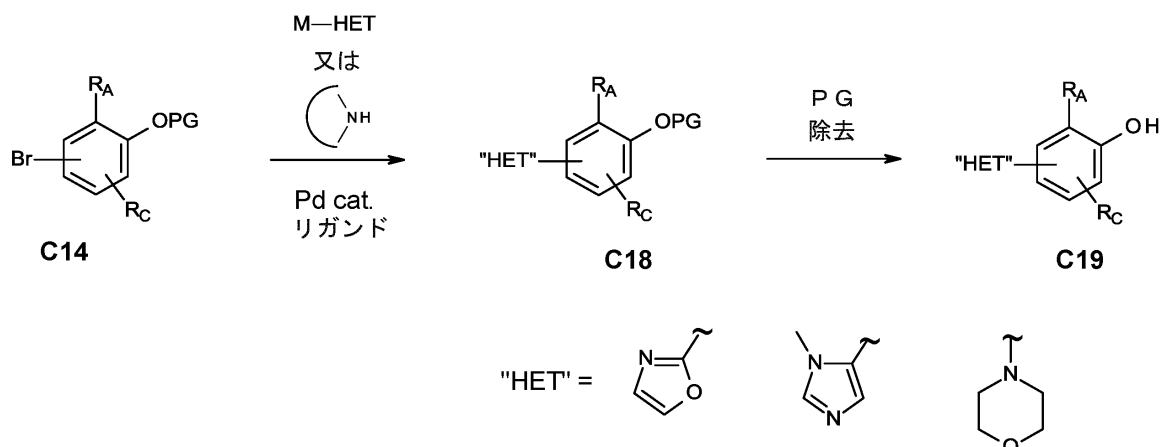
M-HET (例えば複素環スタナン、例えば 2-トリブチルスタニルオキサゾール (Stille 条件)、又は複素環ボロナートもしくはボロラン、例えば 1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-イミダゾール (Suzuki 条件) でありうる)、或いは Buchwald 条件についての窒素含有複素環 (例えばモルホリン) のいずれかで処理する。条件に関して、Stille 条件を、例えば、触媒、例えば、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ DCM 複合体等を使用して、溶媒、例えば、ジオキサン等中において行うことができる。一方、Suzuki 型反応を、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ DCM 錯体を用いて、塩基、例えば Na_2CO_3 又は K_2CO_3 等の存在下で、溶媒、例えば、DMF 中において行うことができる。Buchwald 反応を、触媒、例えば $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 及び適切なリガンド、例えば、キサントホスにより、塩基、例えば、カリウム tert-ブチラートの存在下で、溶媒、例えば無水トルエン中において行うことができる。全ての場合において、反応を、室温 ~ 150 °C の範囲の温度 (又は、封管を使用する場合には、より高温) で行う。フェノール C 1 9 を得るために、C 1 8 の保護基 PG の除去を、式 C 8 又は C 8 A で示される化合物について上記されたように行うことができる。

30

【0 1 6 7】

【化 30】

スキーム 15:



10

【0168】

所望の複素環スタナン又はボロナートビルディングブロックが入手可能でないある特殊な場合には、所望の複素環を導入するのに、臭化物 C14 から開始する、段階的な合成が必要となる場合がある。このような段階的なアプローチについての例が、スキーム 16 に示されている。n-ブチルビニルエーテルによる Heck 型反応において、Pd 触媒、例えば、Pd(OAc)₂ もしくは PdCl₂、又は同様のもの及び二座リガンド、例えば、ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、及び、塩基、例えば、K₂CO₃ 等の存在下で、溶媒、例えば、水もしくは DMF、又はそれらの混合物中において、室温から 200℃までの範囲の温度で、臭化物 C14 を処理し、続けて、鉱酸、例えば、HCl もしくは HBr、又は同様のものの水溶液を使用して、酸性後処理をすることにより、アセチル誘導体 C20 が与えられるであろう。その後、C20 を、臭素自体又は代替的に、臭素源、例えば、Bu₄NBr₃ により、溶媒、例えば、THF、エーテル、ジオキサン等中において処理することにより、プロモアセチル中間体 C21 が与えられるであろう。この中間体を、所望のイミダゾール誘導体 C22 に、過剰のホルムアルデヒドによる処置により、100～200℃の範囲の温度で変換することができる。この場合には、スキーム 1 で示されたカップリング工程を行うことができるために、イミダゾール複素環の適切な保護が必要である。数多くの異なる適切な保護基を想定することができる (Green and Wuts., Protecting Groups in Organic Synthesis, J. Wiley & Sons を参照のこと) が、スキーム 16 に、SEM 基の使用を示す。同 SEM 基を、SEMCl 及び適切な塩基、例えば、NaH、KO^tBu、LDA、もしくは Cs₂CO₃、又は同様のものにより、THF、エーテル、もしくは DMF、又は同様のもの中において、-20℃～溶媒の沸点の範囲の温度で処理することにより、C22 に導入して、保護されたイミダゾール C23 を与えることができる。式 A2 で示されるビルディングブロックとのカップリング反応で使用されるフェノール C24 を得るために、C23 の保護基 PG の除去を、式 C8 又は C8A で示される化合物について、上記されたように行うことができる。

20

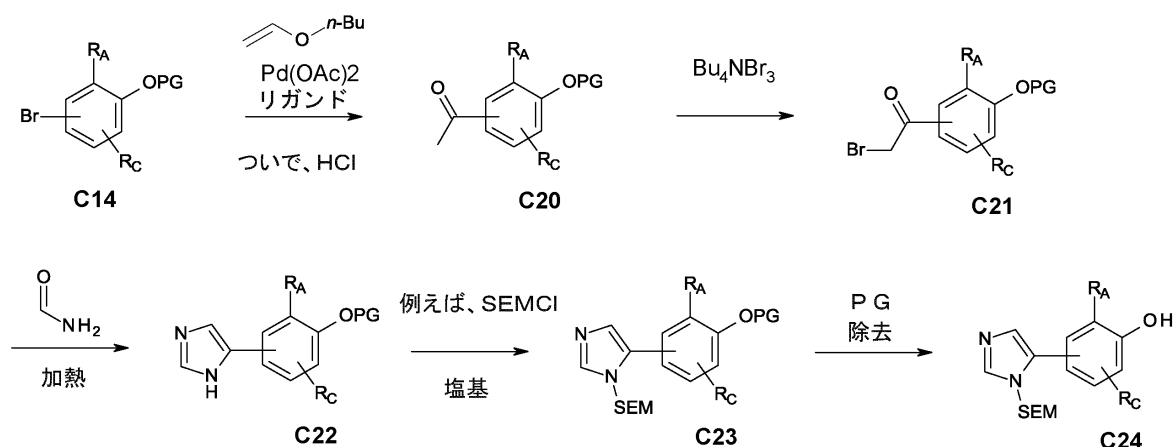
30

40

【0169】

【化 3 1】

スキーム 1 6:



10

【0170】

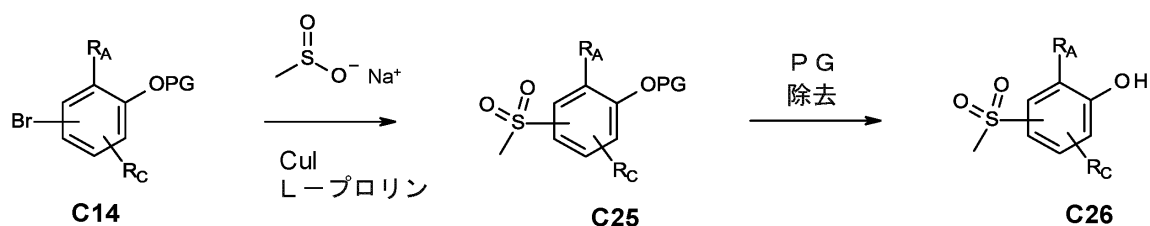
スルホン残基 R_B を臭化物 C14 に導入するための選択肢は、スキーム 1 6 に示される。この変換を達成するために、C14 を、例えば、ナトリウムスルホナートにより、銅錯体の存在下で処理する。同錯体は、塩基である水酸化ナトリウム等の存在下において、ヨウ化銅及び L-プロリンから事前に形成される。式 C25 で示されるスルホンを与えるためのカップリング反応を、溶媒、例えば、DMSO 又は同様のもの中において、室温～130℃の範囲の温度で行う。フェノール C26 を得るために、C25 の保護基 PG の除去を、式 C8 又は C8A で示される化合物について、上記されたように行うことができる。

20

【0171】

【化 3 2】

スキーム 1 7:



30

【0172】

式 C17 で示されるカルボン酸エステルに基づく R_B の導入及び合成

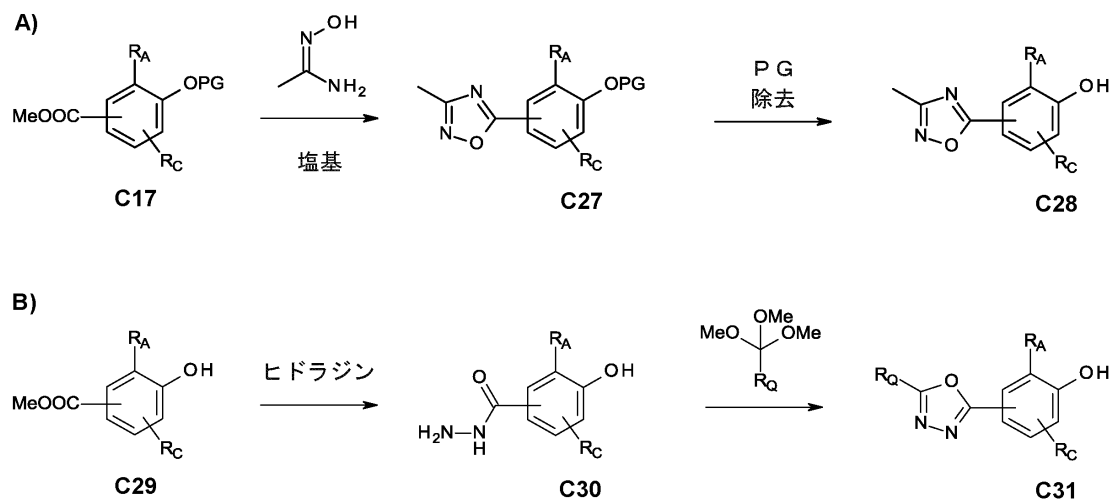
式 C17 で示されるカルボン酸エステルは、R_B が、例えば、特定の種類の複素環である場合に、R_B の導入及び／又は合成のための他の可能性のある前駆体である。このようなアプローチの例は、スキーム 1 8 A に示される。この戦略によれば、C17 を、塩基、例えば、NaH、Cs₂CO₃、Na₂CO₃、又は同様のものにより、続けて、N-ヒドロキシアセトアミジンにより、溶媒、例えば、DMF、THF、又は同様のもの中において、-20℃～溶媒の沸点の範囲の温度で処理する。この処理により、対応する 1, 2, 4-オキサジアゾール C27 が与えられるであろう。C27 を、C8 及び C8A について上記されたように、PG の性質に応じた適切な条件下で脱保護して、フェノール C28 を与えることができる。

40

【0173】

【化 3 3】

スキーム 18:



R_Q : 例えば、H、小さなアルキル

【0174】

複素環置換基をアリールエステル出発物質 C 1 7 に導入するための代替的な経路は、スキーム 18 B に概説される。この特定の場合には、フェノールにおける保護基 P G は、より早く、例えば、C 1 7 の段階において、予め除去されて、脱保護エステル C 2 9 を与える。この物質を、ヒドラジンにより、溶媒、例えば、メタノール、エタノール、DMSO、もしくは水、又は同様のものの中において、最高 100℃ の温度で処理して、アシルヒドラジド C 3 0 を与えることができる。所望の 1, 3, 4-オキサジアゾール C 3 1 を得るために、C 3 0 を、過剰のカルボン酸オルトエステル（例えば、 $R_Q = Me$ については、トリメチルオルトアセタート）により、最高 200℃ の温度で処理することができる。他のカルボン酸オルトエステルを使用するのが想定される。同エステルにより、メチル以外の R_Q を有する複素環置換基を有する式 C 3 1 で示される化合物をもたらすことができる。

【0175】

式 C 1 5 で示されるニトリルに基づく R_B の導入及び合成

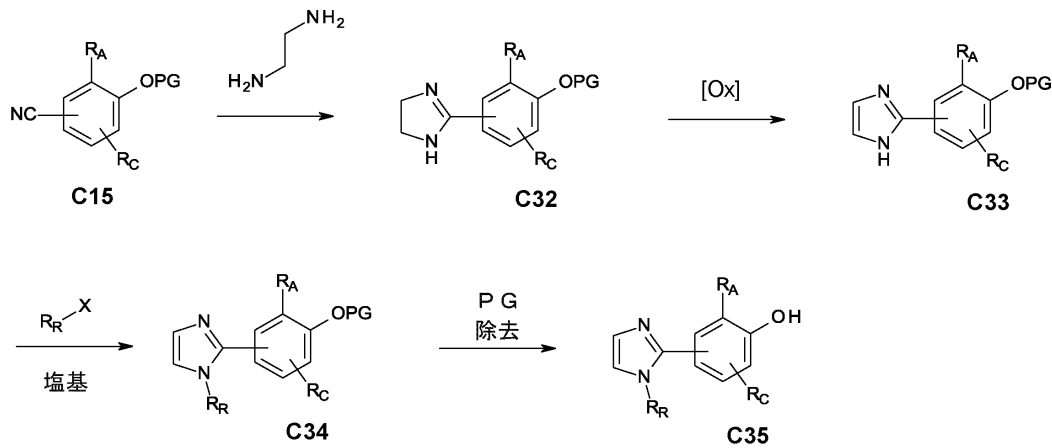
式 C 3 2 で示されるアリールニトリルは、 R_B が、例えば、別の種類の複素環、すなわち、特定のイミダゾール誘導体である場合に、 R_B の導入及び／又は合成のための他の可能性のある前駆体である。このようなアプローチの例は、スキーム 19 に示される。この戦略によれば、最初に、アリールニトリル C 1 5 を、過剰のエチレンジアミン及び P_2S_5 により、封管中において、室温～150℃ の温度で処理して、ジヒドロイミダゾール C 3 2 を与える。C 3 2 を、適切な酸化剤 [Ox] により酸化して、イミダゾール誘導体 C 3 3 を与えることができる。適切な酸化剤及び条件は、例えば、ジアゼトキシーヨードベンゼン/ K_2CO_3 /DMSO、 $KMnO_4$ / Al_2O_3 / CH_3CN 、イソシアヌル酸クロリド/ DBU / CH_3CN である。ついで、C 3 2 のイミダゾール窒素を、アルキル化剤 R_R-X （式中、 R_R は、例えば、アルキル基であり、X は、脱離基、例えば、ヨウ素もしくは臭素、又はトシラートである）により、塩基、例えば、 NaH 、 Cs_2CO_3 、もしくは Na_2CO_3 、又は同様のものの存在下で、溶媒、例えば、DMF、THF、 CH_3CN 、又は同様のものの中において、-20℃～溶媒の沸点の温度でアルキル化して、N-アルキル化中間体 C 3 4 を与えることができる。あるいは、 R_R は、保護基、例えば、SEM又はMOM等（フェノール保護基 P G に対してオルトゴナル）であることもできる。同保護基を、後で再度除去して、遊離イミダゾールを適切な段階で再形成することができる。式 A 2 で示されるヘッド基とのカップリング反応で使用されるフェノール C 3 5 を得るために、C 3 4 の保護基 P G の除去を、式 C 8 又は C 8 A で示される化合物につ

いて上記されたように行うことができる。

【0176】

【化34】

スキーム19:



R_R : 例えば、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、又はSEM

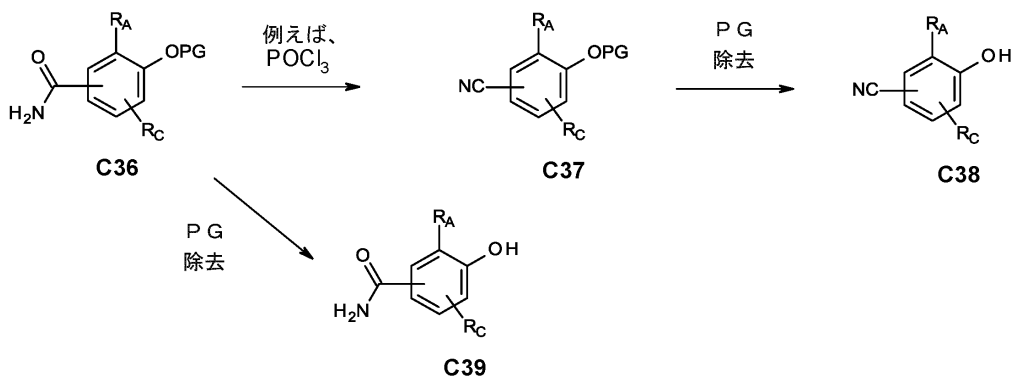
【0177】

上記概説されたアプローチは、本発明で示された多くの中間体及び実施例への好ましい経路を示しているが、特殊な置換パターンを有するある特殊な化合物を、これも、簡便に得られるか、又は入手可能な前駆体に応じて、代替的な経路により調製することができる。例えば、ニトリル基の導入は、スキーム14で先に示されたように行うことができるだけでなく、ニトリルを、カルボン酸アミドについての脱水により形成することもできる（スキーム20）。保護基を、一級アミドの段階で除去する場合には、得られたフェノールを、式A1で示される中間体として使用することもできる。

【0178】

【化35】

スキーム20:



【0179】

R_A 及び R_B の両方の導入及び合成

ある特殊な場合、及び特に、 R_A 及び R_B の両方を導入し、合成する必要がある場合、保護基戦略を含むより複雑な経路を、上記されたものに加えて、式A1で示される適切なフェノール中間体を生成することができるように編み出す必要がある。中間体へのこのような経路は、以下のスキーム21Aに概説される。

【0180】

適切な出発物質は、例えば、 R_C 及びOH基以外に、アリールアミン及び置換基X（X = 例えば、Br、I）を含有するC40である。C40を、例えば、ジ-tert-ブチルジ

10

20

30

40

50

カーボナートにより、塩基、例えば、 NEt_3 、ヒューニッヒ塩基、DMAP、もしくはピリジン、又は同様のものの存在下で、溶媒、例えば、DCM、THF、又はエーテル等中において、 -20°C ～溶媒の沸点の温度で保護して、トリス-Boc中間体C41を与える。ここで、 R_A を、例えば、適切なボロン酸又はボロランC42を使用することにより、適切な触媒、例えば、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ もしくは PdCl_2 、又は同様のものの存在下で、適切なリガンド、例えば、トリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン等の存在下で、溶媒、例えば、DMF、水、もしくはトルエン、又はそれらの混合物中において、室温～ 150°C の範囲の温度で導入して、適切なRA置換基を有するカップリング生成物C43を与えることができる。ついで、Boc保護基の除去は、標準的な酸処理、例えば、DCM中のTFA、ジオキサンもしくは同様のもの中のHCl、又はHCl水溶液を使用して、適切な温度において容易に可能であり、アミノ-ヒドロキシ中間体C44を与える。アミノ基の更なる合成の一例は、亜硝酸ナトリウムにより、水中において、酸、例えば、 H_2SO_4 もしくはHCl、又は同様のものの存在下で処理し、続けて、ヨウ化カリウムで処理して、ヨウ化物C45を与えることからなる。ついで、C45を、CuCNにより、溶媒、例えば、DMF又はDMSO等中において、室温～ 150°C の温度で処理することにより、例えば、シアノ基を導入して、ニトリルC46（ここで、 $\text{R}_B = \text{CN}$ ）を与えることができる。あるいは、中間体C44のアミノ基を、別の形で、例えば、スルホニル化による、スキーム21で示されるアシル化により修飾することができる。スルホニル化のためには、C44を、適切なスルホニルクロリドC47（ R_F は、例えば小さなアルキルである）により、塩基、例えばピリジン、DMAP、 NEt_3 、又はヒューニッヒ塩基の存在下で、溶媒、例えばDMF、DCM、又はTHF中において、 -20°C ～溶媒の沸点の範囲の温度で処理し、続けて、NaOH、KOH、又はLiOHにより、水中において処理して、スルホンアミドC48（ここで、 $\text{R}_B = \text{NHSO}_2\text{R}_F$ ）を与える。

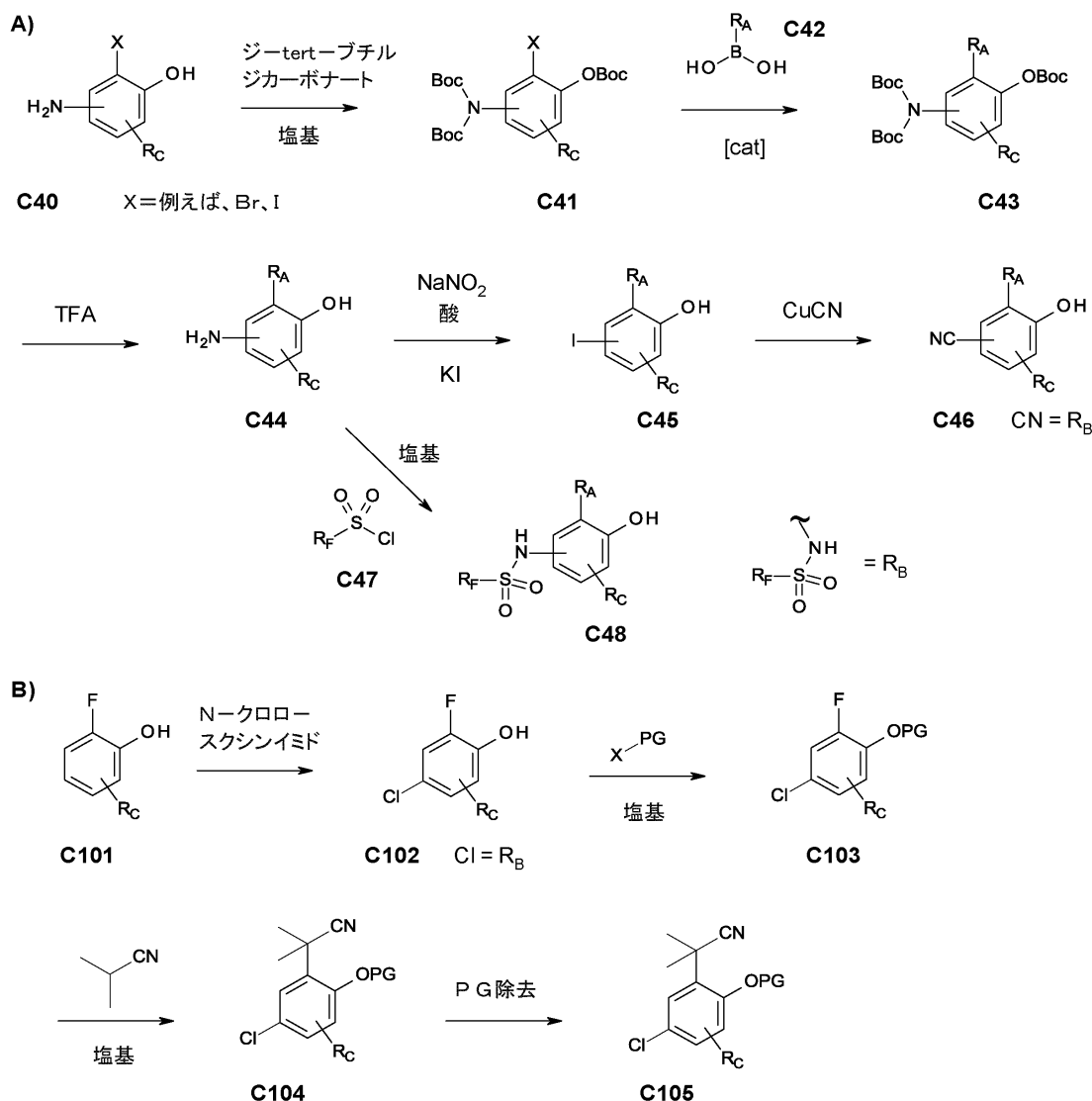
10

20

【0181】

【化 3 6】

スキーム 2 1:



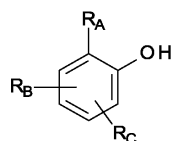
【0182】

R_A 及び R_B の両方を導入する別の選択肢は、スキーム 2 1 B に示される。この特定の場合には、フェノール C 1 0 1 を、例えば、ヒドロキシル基に対するパラ位において、塩素化剤、例えば、N-クロロスクシンイミドにより、強酸、例えば、トリフリン酸等の存在下で、酸性溶媒、例えば、酢酸もしくはギ酸、又は同様のもの中において、室温～溶媒の沸点の範囲の温度で塩素化することができる。当業者であれば、塩素化部位は、C 1 0 1 のアリール環に存在する他の置換基により決まる場合があることを知っているであろう。通常、更なる合成のために、生成物 C 1 0 2 の遊離ヒドロキシル基を保護して、中間体 C 1 0 3 を与える必要があるであろう。適切な保護基 P G、例えばベンジルもしくは M O M もしくは S E M、又は同様のもの、及び導入の条件は、上記で検討されている。R_A (この場合は、2-メチルプロピオニトリル-2-イル基に対応) の導入を、例えば、C 1 0 3 を、イソブチロニトリルにより、非求核性強塩基、例えば、K H M D S 又は N a H M D S の存在下で、溶媒、例えば、トルエン又はベンゼン等中において、封管中で、室温～160℃の範囲の温度で処理して、所望の置換パターンを有する中間体 C 1 0 4 を与えることにより達成することができる。式 A 2 で示されるヘッド基とのカップリング反応で使用されるフェノール C 1 0 5 を得るための、C 1 0 4 の保護基 P G を除去するための条件は、P G の性質により決まるであろうし、式 C 8 又は C 8 A で示される化合物について上記されたように行うことができる。

【0183】

フェノールC49（ここで、 R_A = 置換アリール）についてのオルト置換基 R_A の導入及び合成

【化37】



C49

R_A = 置換されているアリール又はヘテロアリール

【0184】

スキーム22～29で示された一般的な順序は、相当な長さのものである場合があり、当業者であれば、スキーム22～29で示された反応工程の順序を、中間体の反応性及び性質に応じて変化させることができることを知っているであろう。先で説明されたのと同様に、出発物質又は中間体の一つが、1つ以上の反応工程の反応条件下で安定でない又は反応性である1つ以上の官能基を含有する場合、適切な保護基（例えば、「Protective Groups in Organic Chemistry」 by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.に記載）を、当技術分野において周知の方法を適用して、重要な工程前に導入することができる。このような保護基を、合成の後の段階において、文献に記載された標準的な方法を使用して除去することができる。

【0185】

フェノール中間体C49（式中、 R_A は、場合により置換されているアリール又はヘテロアリール置換基を表わす）の合成を、例えば、スキーム22で概説されたように、中間体C6から達成することができる。C6は、市販されており、又は、スキーム13に記載されたように調製することができる。C6を、（置換されている）ボロン酸 $R_A-B(OH)_2$ 又はボロン酸エステル $R_A-B(OR')_2$ （例えば、ピナコール又はトリメチルグリコールエステル、市販されており、又は、例えば、「Boronic Acids - Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine」 by Dennis G. Hall (ed.) 1st Ed., 2005, John Wiley & Sons, New Yorkに記載されたように、文献の手法を使用して調製されるかのいずれか）と、適切な触媒（例えば、ジクロロ[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加物、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、又は酢酸パラジウム（II）とトリフェニルホスフィン）を使用して、適切な溶媒（例えば、ジオキサン、ジメトキシエタン、水、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、又はそれらの混合物）及び適切な塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、フッ化カリウム、炭酸カリウム、又はトリエチルアミン）中において、室温と溶媒又は溶媒混合物の沸点との間の温度で反応させることにより、中間体C50を生成する（工程a）。この種のSuzuki反応は、文献（例えば、A. Suzuki, Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422; A. Suzuki, N. Miyaura, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147-168; V. Polshettiwar et al., Chem. Sus. Chem. 2010, 3, 502-522）に広く記載されており、当業者に周知である。あるいは、アリール-又はヘテロアリール-トリフルオロボラート R_A-BF_3K を、パラジウム触媒、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）、又はジクロロ[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加物を適用するクロスカップリング反応において、適切な塩基、例えば、炭酸セシウム又はリン酸カリウムの存在下で、溶媒、例えば、トルエン、THF、ジオキサン、水、又はそれらの混合物中において、室温と溶媒又は溶媒混合物の沸点との間の温度で使用することができる。

【0186】

また、中間体C50を、C6から、（置換されている）アリール-又はヘテロアリールスズ試薬 R_A-SnR_3 （ R = 例えば、Me又はn-Bu；市販されており、又は、文献の手法に従って調製される）により、適切な触媒（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ベンジルビス（トリフェニルホスフィン）-パラジウム（

10

20

30

40

50

I I) クロリド、ビス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (I I) ジクロリド、又はジクロロ [1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) -フェロセン] パラジウム (I I) ジクロロメタン付加物) の存在下で、適切な溶媒、例えば、THF、ジオキサン、DMF (N, N-ジメチルホルムアミド)、もしくはHMPA (ヘキサメチルホスホラミド)、又はそれらの混合物中において、室温と溶媒又は溶媒混合物の沸点との間の温度で、場合により塩化リチウムの存在下において合成することもできる。この種のStilleカップリングは、文献 (例えば、J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508-524 ; V. Farina et al., *J. Org. React.* 1998, 50, 1-652 ; T. N. Mitchell, *Synthesis* 1992, 9, 803-815) に広く記載されており、当業者に周知である (工程 a)

【0187】

あるいは、中間体C50を、中間体C6を、(置換されている) アリール又はヘテロアリール亜鉛ハロゲン化物 R_A-ZnX ($X=Cl, Br$ 、又は I) (市販されており、又は、文献に記載された方法により合成されるかのいずれか) と、ニッケル (例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) ニッケル (0)) 又はパラジウム触媒 (例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)) を使用して、適切な溶媒、例えば、THF又はDMA等中において、室温と溶媒の沸点との間の範囲の温度で反応させることで合成することができる。この種のNegishiカップリングは、文献 (例えば、「Name Reactions for Homologations-Part I: Negishi cross-coupling reaction」, Li, J. J., Corey, E. J., Eds.; Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2009, 70-99 ; 「Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions」, Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998, 1-47 ; E. Erdik, *Tetrahedron* 1992, 48, 9577-9648 ; G. Organ, *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 4343-4354) に広く記載されており、当業者に周知である (工程 a)。中間体C50における保護基PGを、当業者に周知の方法、及び、例えば「Protective Groups in Organic Chemistry」 by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.に記載された方法 (例えば、適切な触媒、例えば、炭素上のパラジウムを使用し、適切な溶媒、例えば、MeOH、EtOH、EtOAc、又はそれらの混合物中における水素化によるベンジル基 ; 三臭化ホウ素による、適切な溶媒、例えば、ジクロロメタン中での反応によるメチル基) により除去することにより、中間体C49が与えられる (工程 b)。C49は、式A1で示される所望のフェノールビルディングブロックの部分集合である。

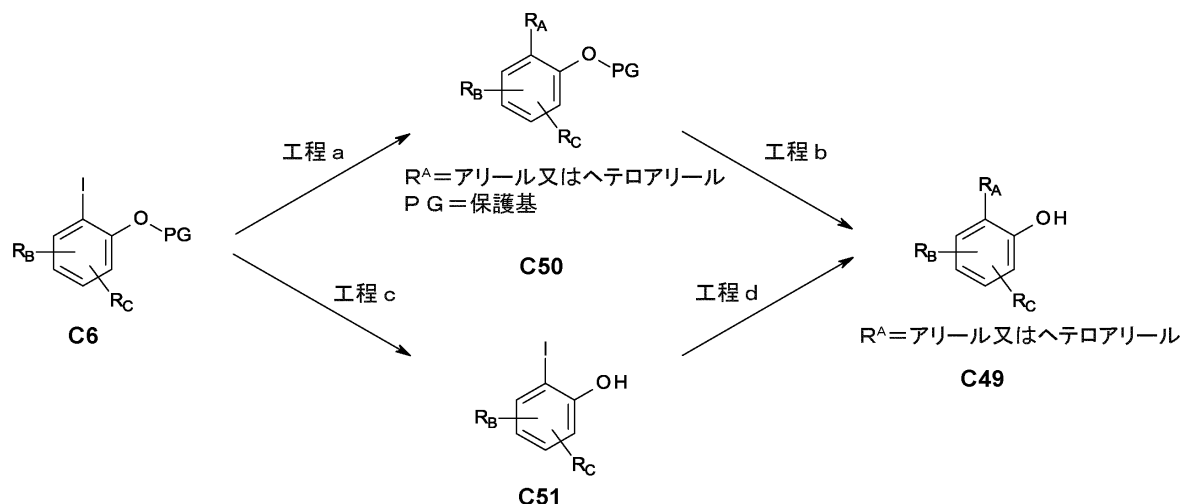
【0188】

また、中間体C51を、中間体C6から、まず、保護基PGを中間体C6から先に記載された条件を使用して除去し (工程 c)、得られた中間体C51を中間体C49に、例えば、上記されたSuzuki、Stille、又はNegishiクロスカップリング反応を適用することにより変換する (工程 d) ことにより調製することもできる。

【0189】

【化 3 8】

スキーム 2 2:



10

【0190】

中間体 C 6 から中間体 C 4 9 を調製するためのビルディングブロック（すなわち、置換されているアリールもしくはヘテロアリールボロン酸 $R_A - B(OH)_2$ もしくはボロン酸エステル、アリールもしくはヘテロアリールスズ試薬 $R_A - SnR_3$ 、又は（置換されている）アリールもしくはヘテロアリール亜鉛ハロゲン化物 $R_A - ZnX$ ）が市販されておらず、又は、適用される反応条件下で不安定な場合、中間体 C 4 9 を、以下に記載された手法に従って、代替的に調製することができる。

20

【0191】

例えば、中間体 C 5 6 及び C 5 8 (R_A が、 R_{G1} （特許請求の範囲を参照のこと）により適切に置換され、かつ二級又は三級アミド官能基により置換されているフェニル環を表す) を、スキーム 2 3 に従って合成することができる。カルボキシル又はエステル基及び R_{G1} （特許請求の範囲の置換基に相当）により置換されているフェニルボロン酸又はアリールボロン酸エステル C 5 2（市販されており、又は、当業者に公知の方法により合成することができるのかのいずれかである）と、中間体 C 6 との間のクロスカップリング反応により、スキーム 2 2、工程 a に記載された反応条件下で、ビアリール中間体 C 5 3 が生成される（工程 a）。中間体 C 5 3 におけるカルボン酸エステル官能基を、塩基性下（例えば、メチル又はエチルエステルを、極性溶媒、例えばメタノール、 H_2O もしくは THF、又は前記溶媒の混合物中、水酸化リチウム又はナトリウムで）、又は、中性条件下（例えば、ベンジル基 Bn を、適切な溶媒、例えば MeOH、EtOH、EtOAc、又はそれらの混合物中、適切な触媒、例えば炭素上のパラジウムを使用する水素化により）で開裂させることにより、中間体 C 5 4 が与えられる（工程 b）。更なるエステルは、例えばアリルエステル（他の保護基（例えば、フェノール性保護基 PG）に影響を及ぼさずにエステル保護基の除去を可能にするであろうオルトゴナル保護基戦略を適用する、当業者に周知の方法及び、例えば "Protective Groups in Organic Chemistry" by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y に記載された方法により、開裂させることができる）を含むが、これに限定されない。中間体 C 5 4 と $R^C - NH_2$ 型のアミンとの反応により、中間体 C 5 5 が与えられる（工程 c）。この種のアミドカップリングは、文献に広く記載されており、カップリング試薬、例えば、CDI、DCC、HATU、HBTU、HOBT、TBTU、又は Mukaiyama 試薬の利用により、適切な溶媒、例えば、DMF、DMA、DCM、又はジオキサン中において、場合により、塩基（例えば、 NEt_3 、DIPEA（ヒューニツヒ塩基）、又は DMAc）の存在下で達成することができる。あるいは、2 工程法において、中間体 C 5 4 におけるカルボン酸官能基を、その酸クロリドに、無溶媒 (neat) で、又は場合により溶媒、例えば DCM 中に

30

40

50

において、例えば塩化チオニルにより処理することにより、変換することができる。酸クロリドを R^c-NH_2 と、適切な溶媒、例えば、DCM又はDMF及び塩基、例えば、 NEt_3 、ヒューニツヒ塩基、ピリジン、DMA P、又はリチウムビス（トリメチルシリル）アミド中において、 $0^\circ C \sim$ 溶媒又は溶媒混合物の還流温度の範囲の温度で反応させることにより、中間体 C 5 5 が生成される（工程 c）。先に記載された方法を適用して、C 5 5 の保護基 PG を除去することにより、中間体 C 5 6 が与えられる（工程 d）。

【0192】

上記された反応条件を適用することにより、中間体 C 5 4 から、 $R^c R^d NH$ 型の二級アミンとカップリングさせて、三級アミド C 5 7 を与えることによっても、中間体 C 5 8 を調製することができる（工程 e）。先に概説された反応条件を適用することにより、保護基 PG をその後に除去することにより、中間体 C 5 8 が与えられる（工程 f）。

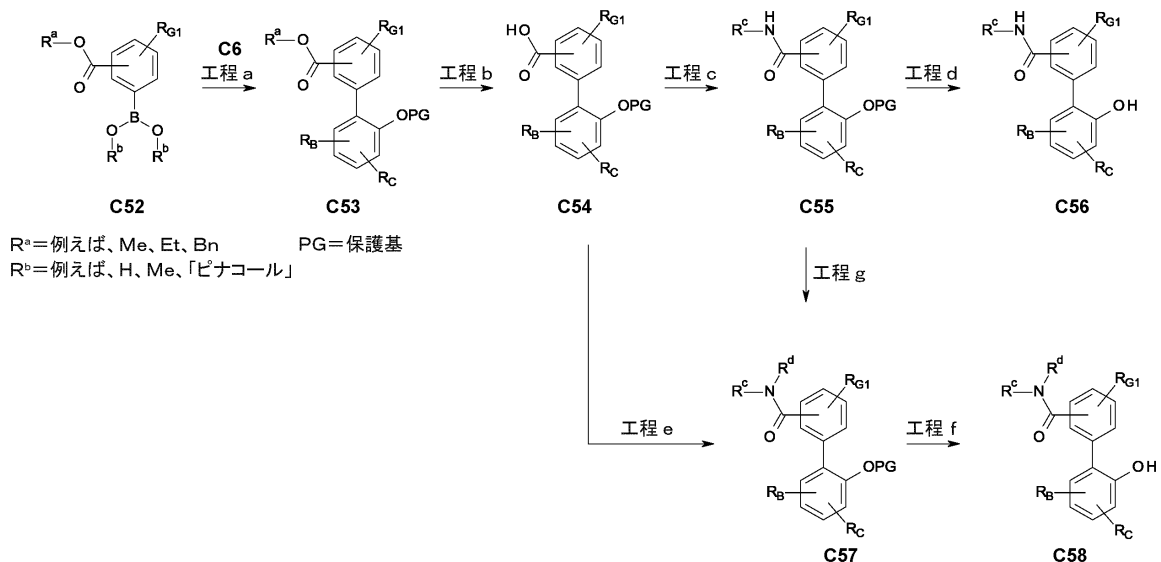
【0193】

あるいは、中間体 C 5 5 を、化合物 R^d-LG （式中、LG は、適切な脱離基、例えば、プロモ（又は、別の脱離基、例えば、クロロ、ヨード、もしくは OSO_2 アルキル、 OSO_2 フルオロアルキル、 OSO_2 アリールを表わす）により、適切な塩基及び溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中の水素化ナトリウムを使用してアルキル化し、中間体 C 5 7 を与えることにより、中間体 C 5 7 を調製することができる（工程 g）。スキーム 2 3 で使用されるアミド置換基 R^c 、 R^d は、特許請求の範囲で定義された R^G の置換基の適切な部分集合により定義される。

【0194】

【化 3 9】

スキーム 2 3:



【0195】

中間体 C 6 3（ R_A が、 R_{G1} により適切に置換されており、かつアルコキシ、ハロアルコキシ、アリールアルコキシ、又はヘテロアリールアルコキシ置換基により置換されているフェニル環を表わす）を、例えば、スキーム 2 4 に従って合成することができる。場合により、特許請求の範囲の範囲により定義される R_{G1} で置換されているブローフェノール C 5 9（市販されており、又は、当業者に公知の方法により調製することができる）のいずれかである）を、 $R_S LG$ 型（式中、 R_S は、特許請求の範囲における R_G の範囲の部分集合により定義され、LG は、適切な脱離基、例えば、プロモ（又は、別の脱離基、例えば、クロロ、ヨード、もしくは OSO_2 アルキル、 OSO_2 フルオロアルキル、 OSO_2 アリール）を表わす）の化合物により、適切な塩基及び溶媒、例えば、アセトン中の炭酸カリウム又はテトラヒドロフラン中の水素化ナトリウムを使用してアルキル化す

ることにより、中間体C 6 0が生成される（工程a）。中間体C 6 0を、対応するボロン酸又はボロン酸エステルC 6 1に、例えば、「Boronic Acids - Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine」 by Dennis G. Hall (ed.) 1st Ed., 2005, John Wiley & Sons, New Yorkに記載された文献の手法を使用して、例えば、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン(CAS RN 73183-34-3))を使用して、適切な塩基、触媒、及び溶媒系、例えば、酢酸カリウム、1, 4-ジオキサン中のジクロロメタンとの[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)錯体の存在下で、室温～溶媒又は溶媒混合物の沸点の範囲の温度で変換することができる（工程b）。中間体C 6 1と中間体C 6とのクロスカップリング反応（工程c）に適した条件は、上記された。文献の手法又は先で概説された反応条件を適用することにより、中間体C 6 2における保護基PGを除去することにより、中間体C 6 3が与えられる（工程d）。 10

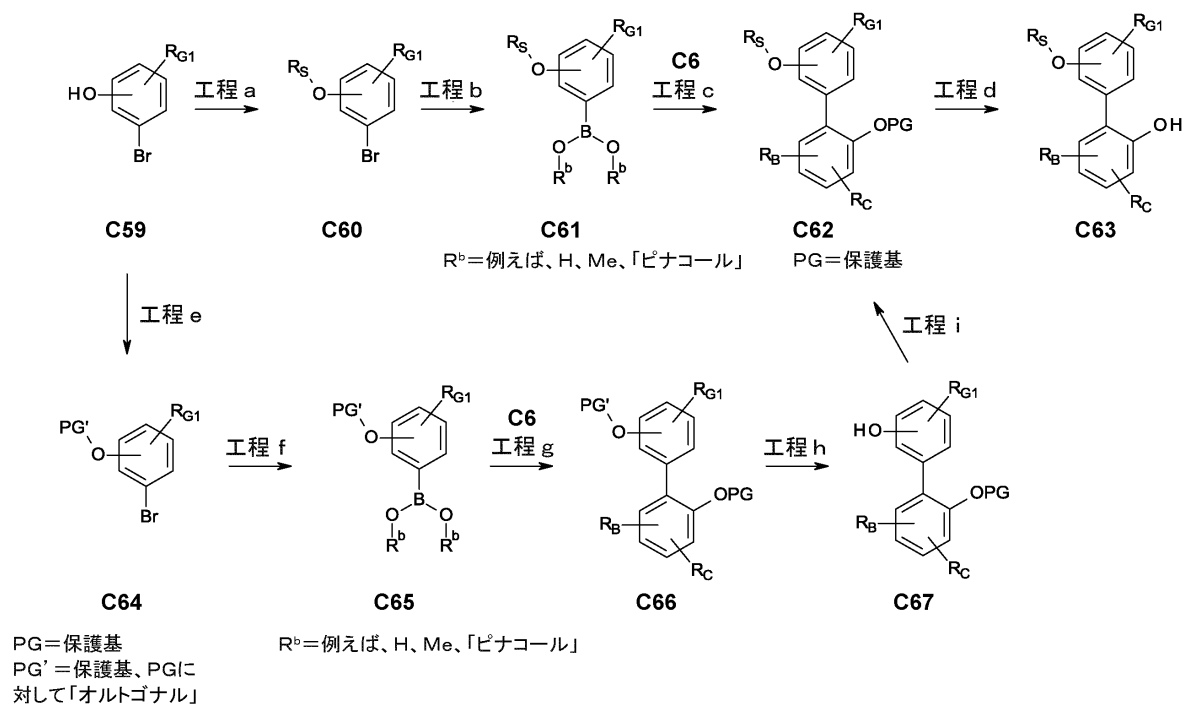
【0196】

あるいは、中間体C 6 2を、中間体C 6 7から、オルトゴナル保護基戦略（ターゲット化合物における他の保護基に影響を及ぼさない試薬及び条件を使用して、任意の順序で、1つの保護基を除去）を適用することにより調製することができる。場合により置換されているブローフェノールC 5 9におけるヒドロキシ基を、当業者に公知の方法、及び、例えば、「Protective Groups in Organic Chemistry」 by T. W. Greene and P. G. M. Wutts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.に記載された方法により保護して（例えば、場合により置換されているブローフェノールを、塩化メトキシメチルと、適切な溶媒中、塩基の存在下（例えばTHF中、NaH）で、0℃～溶媒の沸点の範囲の温度で反応させることによるメトキシメチル(MOM)基）、中間体C 6 4を与えることができる（工程e）。次に、中間体C 6 4を、工程bで先に概説されたように、中間体C 1 1 6に変換することができる（工程f）。工程cについて上記された反応条件を適用することによる、中間体C 6 5と中間体C 6とのその後のクロスカップリング（工程g）により、中間体C 6 6が与えられる。中間体C 6 6中の、場合により置換されているフェニル置換基R_A上の保護基PG'を選択的に除去することにより、中間体C 6 7が生成される（工程h）。次に、中間体C 6 7を、R_S-LG型（式中、R_Sは、特許請求の範囲におけるR_Gの範囲の部分集合により定義され、LGは、適切な脱離基、例えば、ブロー（又は、別の脱離基、例えば、クロロ、ヨード、もしくはOSO₂アルキル、OSO₂フルオロアルキル、OSO₂アリール）を表わす）の化合物により、先に記載された反応条件を使用してアルキル化することにより、中間体C 6 2に変換して、中間体C 1 1 3を生成することができる（工程i）。 20 30

【0197】

【化 40】

スキーム 24:



10

20

【0198】

中間体 C74 (R_A が、R_{G1} により適切に置換されており、かつ、メチレン (CH₂) リンカーを介して N 結合のラクタム又は環状ウレタンに結合しているフェニル環を表す) を、例えば、スキーム 25 に従って合成することができる。出発物質 C68 (市販されており、又は、文献の手法に従って容易に調製することができるかのいずれかである) におけるベンジルアルコール官能基を、適切な脱離基 LG、例えば、プロモ (例えば、中間体 C119 をテトラプロモメタンと、溶媒としての THF 中のトリフェニルホスフィンの存在下で反応させることにより)、又は、別の脱離基、例えば、クロロ、ヨード、もしくは OSO₂ アルキル、OSO₂ フルオロアルキル、OSO₂ アリールに変換して、中間体 C69 を与えることができる (工程 a)。中間体 C69 を、ラクタム又は環状ウレタン C68 と、適切な塩基及び溶媒系、例えば、DMF 中の水素化ナトリウムの存在下で反応させることにより、中間体 C71 が生成される (工程 b)。中間体 C71 を、その対応するボロン酸又はボロン酸エステル C72 に、例えば、"Boronic Acids - Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine" by Dennis G. Hall (ed.) 1st Ed., 2005, John Wiley & Sons, New York に記載された一般的な文献の手法を使用して、例えば、4, 4', 4'', 4''', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン (CAS RN 73183-34-3) を使用して、適切な塩基、触媒、及び溶媒系、例えば、酢酸カリウム、1, 4-ジオキサン中のジクロロメタンとの [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) 錯体の存在下で、室温~溶媒又は溶媒混合物の沸点の範囲の温度で変換することができる (工程 c)。中間体 C72 と中間体 C6 とを、先に記載された反応条件下でクロスカップリング反応させることにより、中間体 C73 が生成される (工程 d)。中間体 C73 における保護基 PG を、文献の手法又は先で概説された反応条件を適用することによって除去することにより、中間体 C74 が与えられる (工程 e)。また、中間体 C74 を、中間体 C72 とビルディングブロック C51 とのクロスカップリング反応から、先に記載された方法を適用することにより調製することもできる (工程 f)。

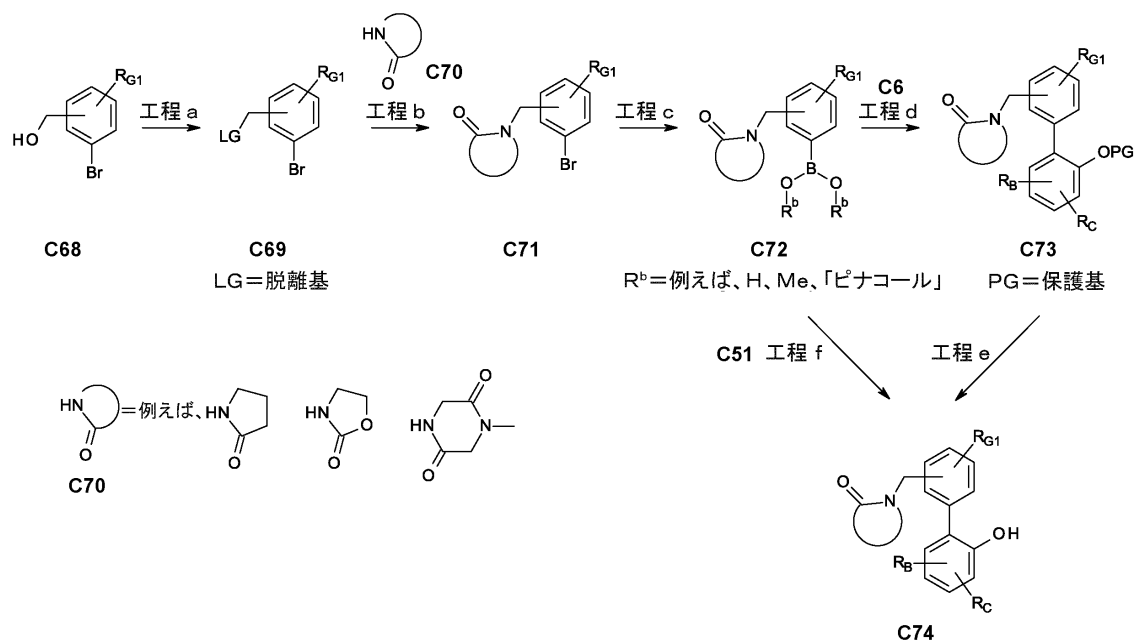
30

40

【0199】

【化 4 1】

スキーム 25:



【0200】

中間体 C 7 9 及び C 8 3 (R_A が、 R_{G1} により適切に置換されており、かつ、メチレン (CH_2) リンカーを介して、N 結合の二級又は三級カルボン酸アミド基に結合しているフェニル環を表わす) を、例えば、スキーム 2 6 に従って合成することができる。ベンジルアミン C 7 5 (市販されており、又は、文献の手法に従って容易に調製することができるかのいずれかである) におけるアミン基を、 $\text{R}_T - \text{COOH}$ 型のカルボン酸によりアシル化することにより、中間体 C 7 6 が与えられる (工程 a)。この種のアミドカップリングは、文献に広く記載されており、多くの異なるカップリング試薬、例えば、CDI、DCC、HATU、HBTU、HOBT、TBTU、又は Mukaiyama 試薬等の利用により、適切な溶媒、例えば、DMF、DMA、DCM、又はジオキサン中において、場合により、塩基 (例えば、 NEt_3 、DIEA (ヒューニッヒ塩基)、又は DMAP) の存在下で達成することができる。あるいは、カルボン酸 $\text{R}_T - \text{COOH}$ を、カップリング反応前に、その酸クロリドに、無溶媒 (neat) で、又は場合により溶媒、例えば DCM 中において、例えば塩化チオニルにより処理することにより変換することができる。酸クロリドを中間体 C 7 5 と、適切な溶媒、例えば、DCM 又は DMF 及び塩基、例えば、 NEt_3 、ヒューニッヒ塩基、ピリジン、DMAP、又はリチウムビス (トリメチルシリル) アミド中において、 0°C ~ 溶媒又は溶媒混合物の還流温度の範囲の温度で反応させることにより、化合物 C 7 6 が生成される (工程 a)。中間体 C 7 6 を、そのボロン酸又はボロン酸エステル中間体 C 7 7 に、例えば、"Boronic Acids - Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine" by Dennis G. Hall (ed.) 1st Ed., 2005, John Wiley & Sons, New York に記載された文献の手法を使用し、先に記載された方法を適用して変換することができる (工程 b)。中間体 C 7 7 と中間体 C 6 とを、先に記載された反応条件を使用して、クロスカップリングさせることにより、中間体 C 7 8 が生成される (工程 c)。中間体 C 7 8 における保護基 PG の除去を、文献の手法又は先に記載された反応条件を適用することにより行って、中間体 C 7 9 を与える (工程 d)。

【0201】

中間体 C 7 6 から、中間体 C 8 3 (R_A が、メチレン (CH_2) リンカーを介して、N 結合の三級アミド基に結合しているフェニル環を表わす) を、例えば、中間体 C 7 6 を、 $\text{R}_U - \text{LG}$ 型 (式中、LG は、適切な脱離基、例えば、ブromo (又は、別の脱離基、例えば、クロロ、ヨード、もしくは OSO_2 アルキル、 OSO_2 フルオロアルキル、 OSO_2

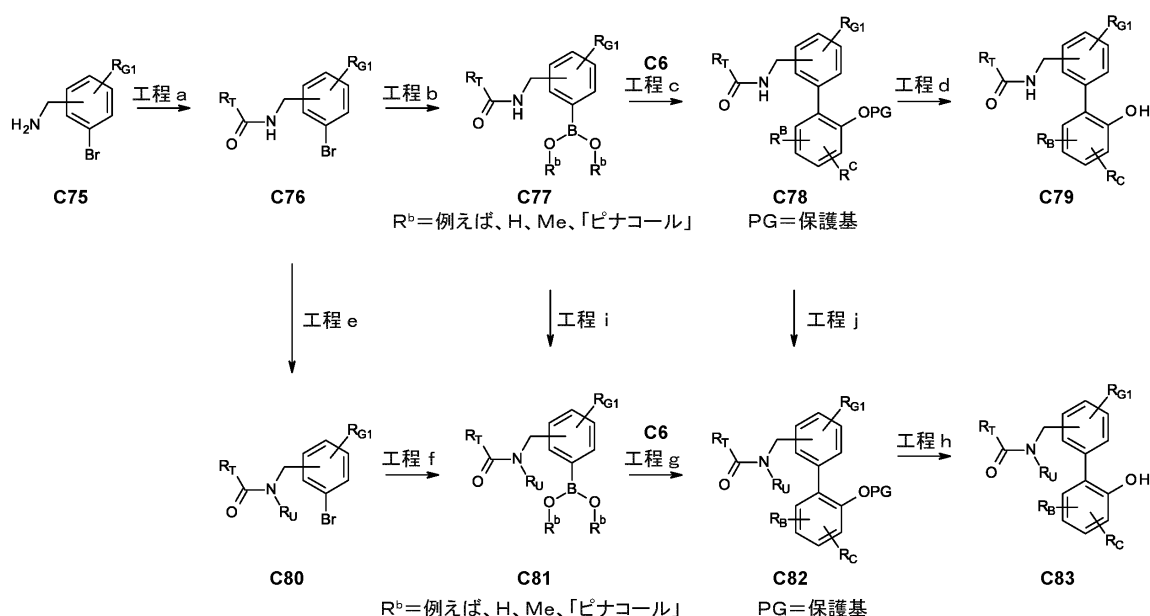
アリール)を表わす)の化合物により、適切な塩基及び溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中の水素化ナトリウムを使用してN-アルキル化して、中間体C80を与える(工程e)ことにより、調製することができる。C76、C77、C78、及びC79について上記されたのと同様に、中間体C80を、中間体C81(工程f)、C82(工程g)、及び最終的に、C83(工程h)に、先に記載された方法を適用して変換することができる。あるいは、中間体C81を、中間体C77を R_U -LG型の化合物により、上記工程eで記載された条件を適用してアルキル化することにより調製することもできる(工程i)。中間体C82を、中間体C78を R_U -LG型の化合物により、上記工程eで記載された条件を適用してアルキル化することにより調製することもできる(工程j)。スキーム26で使用される R_T 及び R_U は両方とも、特許請求の範囲において概説された R_G の範囲の置換基の適切な部分集合により定義される。

10

【0202】

【化42】

スキーム26:



20

30

【0203】

中間体C49(R_A がアリール環(ヘテロアリール環により更に置換されている)を表わし、またその置換基 R_A を中間体C6又はC51に導入するのに適したボロン酸 $R_A-B(OH)_2$ もしくはボロン酸エステル $R_A-B(OR')_2$ 、スズ試薬 R_A-SnR_3 、又はハロゲン化亜鉛 R_A-ZnX が利用可能でないか、又は、適用される反応条件下で不安定である)を、例えば、スキーム27~29に従って、文献に記載された方法により合成することができる。当業者であれば、この方法を、各種の他のヘテロアリール系にも適用可能であることを知っているであろう。

【0204】

例えば、中間体C87(R_A が、 R_{G1} により適切に置換されており、かつ[1.3.4]オキサジアゾール-2-イル環(R_V は、例えば、アルキル、シクロアルキル、トリフルオロメチル、ベンジル、もしくはフェニル、又は同様のものである)により置換されているフェニル環を表わす)を、中間体C53(調製については、スキーム23を参照のこと)から、スキーム27に従って調製することができる。中間体C53(R^a の開裂に適用される反応条件にヒドロキシル保護基PGが影響を受けないように、 R^a が選択される(「オルトゴナル保護基戦略」))におけるカルボン酸エステル官能基の選択的開裂(例えば、メチル又はエチルエステルを、極性溶媒、例えばメタノール、 H_2O 、もしくはTHF、又は前記溶媒の混合物中、水酸化リチウム又はナトリウムで;更なるエステルは、当業者に公知の方法及び、例えば、"Protective Groups in Organic Chemistry" by T.

40

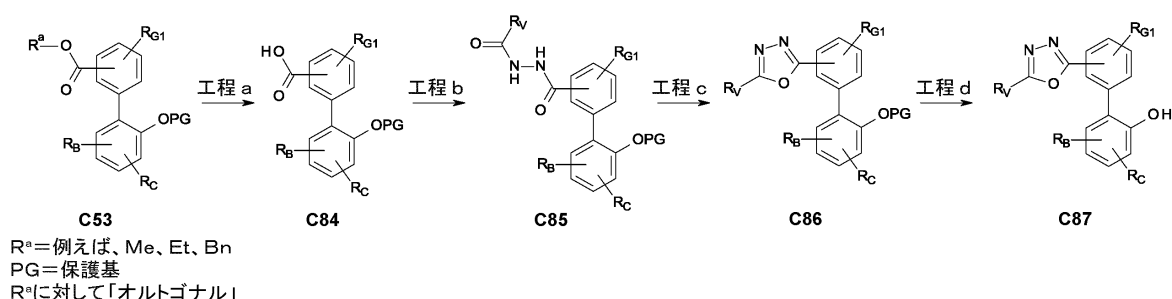
50

W. Greene and P. G. M. Wutts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.に記載された方法により開裂させることができる、例えば、ベンジル又はアリルエステルを含むが、これらに限定されない)により、中間体C 8 4が与えられる(工程a)。中間体C 8 4を、 $R_V-C(O)NHNH_2$ 型のアシルヒドラジンと反応させることにより、中間体C 8 5が生成される(工程b)。この種のアミドカップリングは、文献に広く記載されており、カップリング試薬、例えば、CDI、DCC、HATU、HBTU、HOBT、TBTU、又はMukaiyama試薬等の利用により、適切な溶媒、例えば、DMF、DMA、DCM、又はジオキサン中において、場合により、塩基(例えば、 NEt_3 、DIPEA(ヒューニツヒ塩基)、又はDMA P)の存在下で達成することができる。あるいは、中間体C 8 4におけるカルボン酸官能基を、その酸クロリドに、無溶媒(neat)で、又は場合により溶媒、例えばDCM中において、例えば塩化チオニルで処理することにより変換することができる。酸クロリドを $R_V-C(O)NHNH_2$ 型のアシルヒドラジンと、適切な溶媒、例えばDCM又はDMF及び塩基、例えば、 NEt_3 、ヒューニツヒ塩基、ピリジン、DMA P、又はリチウムビス(トリメチルシリル)アミド中において、 $0^\circ C \sim$ 溶媒又は溶媒混合物の還流温度の範囲の温度で反応させることにより、1, 2-ジアシルヒドラジド中間体C 8 5が生成される(工程b)。中間体C 1 3 5におけるジアシルヒドラジド基を、適切な脱水環化剤、例えば $POCl_3$ 、 $SOCl_2$ 、Burgess試薬、もしくはジエチルアミノジフルオロスルフィニウムテトラフルオロボラート(XtalFlour-E(登録商標))を使用し、無溶媒で(neat)、又は適切な溶媒、例えばジクロロメタンを使用してのいずれかで、場合により、酸、例えば酢酸の存在下において、室温 $\sim$ 溶媒又は溶媒混合物の沸点の範囲の温度で環化させることにより、1, 3, 4-オキサジアゾール中間体C 8 6が与えられる(工程c)。1, 3, 4-オキサジアゾールのこの種の合成は、当技術分野において周知であり、文献、例えば、M.-F. Pouliot et al., Org. Biom. Chem. 2012, 10(5), 988にも記載されている。C 8 6の保護基を除去して、C 8 7を与えることを、当業者に公知の方法及び、例えば、"Protective Groups in Organic Chemistry" by T. W. Greene and P. G. M. Wutts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.に記載された方法により行う(例えば、適切な触媒、例えば、炭素上のパラジウムを使用し、適切な溶媒、例えば、MeOH、EtOH、EtOAc、又はそれらの混合物中での水素化によるベンジル基；適切な溶媒、例えば、ジクロロメタン中での三臭化ホウ素との反応によるメチル基)(工程d)。

【0205】

【化43】

スキーム27:



【0206】

中間体C 9 3 (R_A が、 R_{G1} により適切に置換されており、かつ[1. 2. 4]オキサジアゾール-5-イル環(ここで、 R_W は、例えば、アルキル、シクロアルキル、トリフルオロメチル、ベンジル、もしくはフェニル、又は同様のものである)により置換されているフェニル環を表わす)を、例えば、中間体C 8 8から、スキーム28に従って調製することができる。[1. 2. 4]オキサジアゾールの合成は、文献、例えば、R. O. Bora et al., Mini-Reviews Med. Chem. 2013, 13又はK. Hemming, Sci. Synthesis 2004, 13, 127に広く記載されている。市販されており、又は、当技術分野において周知の方法

により調製することができるかのいずれかであるニトリル中間体C 8 8を、そのボロン酸エステル、例えば、ピナコールエステルC 8 9に、文献の手法により、例えば、中間体C 8 8をピナコールと、適切な溶媒、例えばT H F中において反応させることにより変換することができる（工程a）。中間体C 8 9におけるシアノ官能基を、アミドキシム基に、当技術分野において公知の方法により、例えば、ヒドロキシルアミン（場合により、その塩酸塩として）と、適切な溶媒、例えば、E t O H中において、塩基、例えば、ヒューニッヒ塩基等の存在下で反応させることにより変換して、中間体C 9 0を与えることができる（工程b）。中間体C 9 0におけるアミドキシム官能基を、置換基R_wを有する活性化されたカルボン酸誘導体、例えば、対応する酸無水物、酸クロリド、酸エステル、又はオルトエステルにより、室温～溶媒の沸点の範囲の温度で環化させることにより、中間体C 9 1が生成される。C 9 1は、多くの場合、中間的に形成されるO-アシル化アミドキシム中間体を単離することなく得られる（工程c）。中間体C 9 1を、中間体C 6と、クロスカップリング反応において、スキーム2 2、工程aで記載された条件を使用して反応させて、中間体C 9 2を与えることができる（工程d）。中間体C 9 2における保護基を、例えば、"Protective Groups in Organic Chemistry" by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.に記載され、先に記載された、当業者に公知の方法によって除去することにより、所望のフェノール中間体C 9 3が与えられる（工程e）。

10

【0207】

あるいは、中間体C 9 2を、中間体C 8 8から、スキーム2 2、工程aで記載された順序の第1工程として、中間体C 6とのクロスカップリング反応を行って、中間体C 9 4を与え（工程f）、ついで、シアノ基を、アミドキシム官能基に、上記された方法を使用して変換して、C 9 5を与え（工程g）、ついで、C 9 5を、先に概説された条件下で、置換基R_wを有する活性化されたカルボン酸と環化させて、中間体C 9 2を与えること（工程h）により調製することができる。また、中間体C 9 4を、中間体C 8 9から、先に記載された反応条件を適用することによる、中間体C 6とのクロスカップリング反応によっても調製することができる（工程i）。

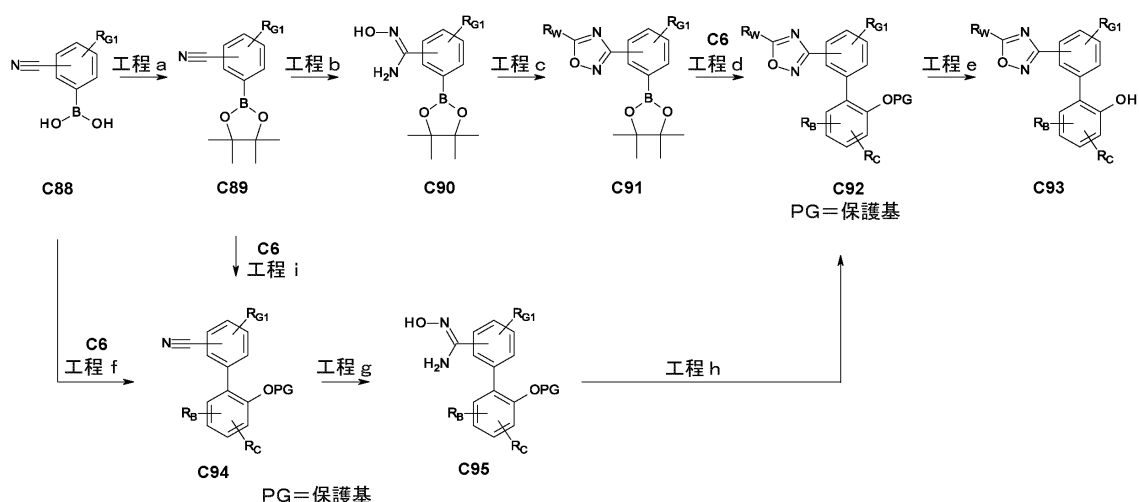
20

【0208】

【化44】

スキーム28:

30



40

【0209】

中間体C 1 0 0（R_Aが、R_{G 1}により適切に置換されており、かつtert-ブチル保護された1H-ピラゾール-3-イル基により置換されているフェニル環を表わす）を、例えば、スキーム2 9に示されたように調製することができる。市販されており、又は、文献の手法に従って調製されるかのいずれかである中間体C 9 6を、中間体C 6と、スキーム2 2（工程a）で記載された方法を適用してクロスカップリングさせることにより、中

50

間体 C 9 7 が生成される（工程 a）。中間体 C 9 7 におけるアセチル基を、3-ジメチルアミノアシロイル基に、公開された手法を適用して、例えば、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとの反応により、好ましくは高温で変換して、中間体 C 9 8 を与えることができる（工程 b）。C 9 8 を、tert-ブチルヒドラジンと、適切な溶媒、例えば、エタノールもしくはメタノール、又は同様のものの中において、好ましくは高温で反応させることにより、ピラゾール中間体 C 9 9 が与えられる（工程 c）。中間体 C 9 9 におけるフェノール保護基 PG を、先で概説されたオルトゴナル保護基戦略を適用することによって、化学選択的に除去することにより、中間体 C 1 0 0 が与えられる（工程 d）。

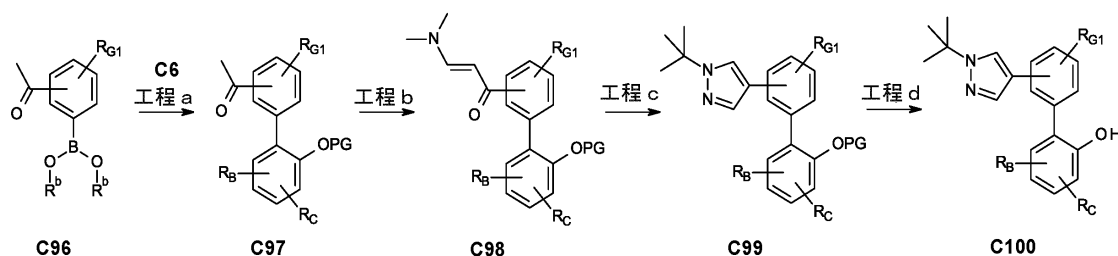
【0210】

C 1 0 0 のフェノール基を、スキーム 1 で記載された所望のヘッド基 A 2 によりアルキル化し、その後に、ピラゾールの tert-ブチル保護基を、当技術分野において公知の方法、及び例えば、"Protective Groups in Organic Chemistry" by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y. に記載された方法によって除去することにより（例えば、tert-ブチル基を、酸性条件下（例えば、ジオキサン中 HCl）で、適切な溶媒、例えばジクロロメタン中で）、式 A 3 で示される最終生成物が与えられる。

【0211】

【化 4 5】

スキーム 2 9:

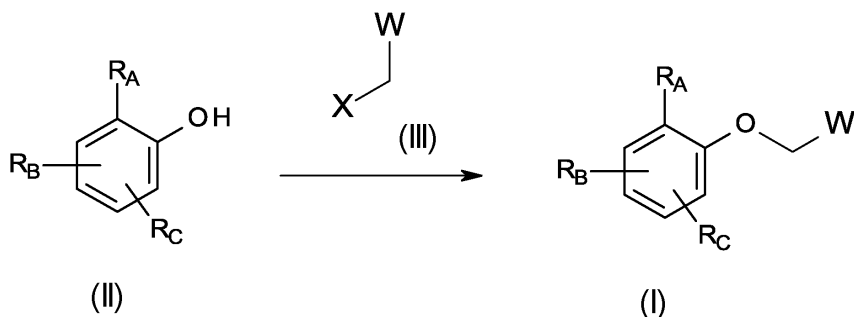


R^b=例えば、H、Me、「ピナコール」 PG=保護基

【0212】

式 (I I I) で示される化合物の存在下における、式 (I I) で示される化合物の反応

【化 4 6】



[式中、R_A、R_B、R_C、及びWは、本明細書で定義されたとおりであり、Xは、ハロゲン、メシラート、又はトシラートである]

を含む、先に定義された式 (I) で示される化合物を製造する方法もまた、本発明の実施態様である。

【0213】

特に、塩基の存在下で、特に、炭酸カリウムの存在下で、場合により、ヨウ化カリウムの存在下で、溶媒、例えばアセトン中において、-78℃と還流との間、特に、室温と還流との間に含まれる温度で。

【0214】

治療活性物質として使用するための、本明細書に記載された式（I）で示される化合物もまた、本発明の目的である。

【0215】

本明細書に記載された式（I）で示される化合物と、治療上不活性な担体とを含む医薬組成物は、同様に本発明の目的である。

【0216】

本発明の特定の実施態様は、眼症状、特に、緑内障の治療又は予防のための、本明細書に記載された式（I）で示される化合物である。

【0217】

また、本発明は、眼症状、特に、緑内障の治療又は予防のための医薬の製造のための、本明細書に記載された式（I）で示される化合物の使用に関する。

【0218】

眼症状、特に、緑内障の治療又は予防のための方法であって、有効量の本明細書に記載された式（I）で示される化合物を投与することを含む方法もまた、本発明の目的である。

【0219】

腎臓症状は、末期腎疾患（ESRD）を含む、タンパク尿症を伴う又は伴わない、急性腎臓損傷及び慢性腎疾患を含むが、これらに限定されない。より詳細には、これは、低下したクレアチニークリアランス及び低下した糸球体ろ過速度、微量アルブミン尿症、アルブミン尿症及びタンパク尿症、著しい細胞過形成を伴う又は伴わない網状メサンギウム基質の膨張を伴う糸球体硬化症（特に、糖尿病性腎症及びアミロイド症）、糸球体毛細血管の局所性血栓症（特に、血栓性微小血管症）、全節フィブリノイド壊死（global fibrinoid necrosis）、虚血性病変、悪性腎硬化症（例えば、虚血性退縮、減少した腎血流及び腎臓動脈症）、毛細血管内（内皮及び糸球体間質）及び／又は毛細血管外細胞（半月体）の膨潤及び増殖（糸球体腎炎の実体におけるそのような）、局所分節性糸球体硬化症、IgA腎症、血管炎／全身性疾患、ならびに急性及び慢性の腎臓移植拒絶を含む。

【0220】

肝臓症状は、肝硬変、肝臓うっ血、掻痒症を含む胆汁うっ滞性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、ならびに急性及び慢性の肝臓移植拒絶を含むが、これらに限定されない。

【0221】

炎症症状は、関節炎、骨関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、異常な排出障害等、ならびに特発性肺線維症（IPF）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、又は慢性気管支喘息などの炎症性気道疾患を含むが、これらに限定されない。

【0222】

呼吸器系の更なる症状は、医原性薬物誘発線維症、職業及び／又は環境誘発線維症、全身性疾患及び血管炎、肉芽腫性疾患（サルコイドーシス、過敏性肺炎）、膠原病性血管疾患、肺胞蛋白症、ランゲルハンス細胞肉芽腫症、リンパ管平滑筋腫症、遺伝性疾患（ヘルマンスキーパードラック症候群、結節性硬化症、神経線維腫症、代謝性蓄積障害、家族性間質性肺疾患）、放射線誘発線維症、珪肺症、アスベスト誘発肺線維症、又は急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を含む、種々の病因の他のびまん性実質性肺疾患を含むが、これらに限定されない。

【0223】

神経系の症状は、神経障害性疼痛、統合失調症、神経炎症（例えば、アストログリア増殖症）、末梢性及び／又は自律神経（糖尿病性）神経症等を含むが、これらに限定されない。

【0224】

血管症状は、アテローム性動脈硬化、血栓性血管疾患ならびに血栓性微小血管症、増殖性動脈症（例えば、粘液性細胞外マトリックスにより囲まれた血管内膜平滑筋細胞（myointimal cell）の膨潤及び結節性肥厚）、アテローム性動脈硬化、減少した血管コンプラ

10

20

30

40

50

イアンス（例えば、硬化度、減少した心室コンプライアンス、及び減少した血管コンプライアンス）、内皮機能不全等を含むが、これらに限定されない。

【0225】

心血管症状は、急性冠動脈症候群、冠動脈心疾患、心筋梗塞、動脈及び肺高血圧、心不整脈、例えば、心房細動、卒中、及び他の血管損傷を含むが、これらに限定されない。

【0226】

線維性疾患は、心筋及び脈管線維症、腎線維症、肝線維症、肺線維症、皮膚線維症、強皮症、及び被包性腹膜炎を含むが、これらに限定されない。

【0227】

ガン及びガン転移は、乳ガン、卵巣ガン、肺ガン、前立腺ガン、中皮腫、神経膠腫、肝ガン、胃腸ガン、ならびにそれらの進行及び転移攻撃性を含むが、これらに限定されない。

10

【0228】

眼症状は、増殖性及び非増殖性（糖尿病性）網膜症、萎縮型及び滲出型の加齢黄斑変性（AMD）、黄斑浮腫、中心動脈／静脈閉塞、外傷性損傷、緑内障等を含むが、これらに限定されない。特に、眼症状は、緑内障である。

【0229】

代謝症状は、肥満及び糖尿病を含むが、これらに限定されない。

【0230】

また、本発明の実施態様は、記載された方法のいずれか1つに従って製造された、本明細書に記載された式（I）で示される化合物を提供する。

20

【0231】

アッセイ手法

HISタグを含む及び含まないヒトの全長ATXの生成

オートタキシン（ATX-ENPP2）のクローニング：市販のヒト造血細胞のトータルRNAから、cDNAを調製し、オーバーラップPCRにおけるテンプレートとして使用して、3'-6×Hisタグを含む又は含まない、全長ヒトENPP2 ORFを生成した。これらの全長インサートを、pcDNA3.1V5-His TOP0（Invitrogen）ベクター内にクローン化した。複数の単一クロンのDNA配列を検証した。正しい全長クローンからのDNAを使用して、タンパク質発現の検証のためにHek293細胞をトランスフェクションした。コードされたENPP2の配列は、スイスプロットエントリQ13822（付加的なC-末端の6×Hisタグを含む又は含まない）と一致する。

30

【0232】

ATX発酵：リコンビナントタンパク質を、20Lの制御攪拌タンクバイオリアクタ（Sartorius）中での大規模一過性トランスフェクションにより生成した。細胞増殖及びトランスフェクション中、温度、攪拌速度、pH、及び溶存酸素濃度を、37℃、120rpm、7.1、及び30% DOにそれぞれ維持した。Freestyle 293-F細胞（Invitrogen）を、Freestyle 293培地（Invitrogen）中、懸濁状態で培養し、錯化剤としてX-tremeGENE Ro-1539（市販品、Roche Diagnostics）を使用して、およそ1~1.5×10⁶個細胞/mLで、上記プラスミドDNAによりトランスフェクションした。細胞に、濃縮栄養液（J Immunol Methods 194(1996), 19, 1-199 (page 193)）を供給し、トランスフェクション後72時間で、酪酸ナトリウム（2mM）により誘導し、トランスフェクション後96時間で収集した。発現を、ウェスタンブロット、酵素アッセイ、及び／又は分析的IMACクロマトグラフィーにより分析した。フロースルー熱交換器中で細胞懸濁液を4℃に冷却した後、細胞分離及び上清の滅菌ろ過を、Zeta Plus 60M02 E16（Cuno）及びSartopore 2 XLG（Sartorius）フィルタユニットによるろ過により行った。上清を、精製前に4℃で保存した。

40

【0233】

ATX精製：培養上清 20リットルを、最終濃度0.02%となるようBrij 35を加えること、及び、1M HClを使用してpHを7.0に調整することにより、限外ろ過用に

50

調節した。ついでまず、該上清を、 $0.2\ \mu\text{m}$ のUltran-Pilot Open Channel PESフィルタ (Whatman) によりマイクロろ過し、その後、 $30\ \text{kDa}$ MWCOのUltran-Pilot Screen Channel PESフィルタ (Whatman) により、 $1\ \text{リットル}$ に濃縮した。I M A Cクロマトグラフィーの前に、 NiSO_4 を、最終濃度 $1\ \text{mM}$ になるように加えた。ついで、きれいになった上清を、 $50\ \text{mM Na}_2\text{HPO}_4$ 、 $\text{pH } 7.0$ 、 $0.5\ \text{M NaCl}$ 、 10% グリセロール、 0.3% CHAPS、 0.02% NaN_3 中で予め平衡化したHisTrapカラム (GE Healthcare) にアプライした。該カラムを、 $20\ \text{mM}$ 、 $40\ \text{mM}$ 、及び $50\ \text{mM}$ イミダゾールをそれぞれ含有する同じバッファーで段階的に洗浄した。続けて、カラムの 15 倍容量で $0.5\ \text{M}$ イミダゾールに至る直線勾配を使用して、タンパク質を溶出した。A T X含有画分をプールし、 $30\ \text{kDa}$ PESフィルタメンブランを備えたAmiconセルを使用して濃縮した。 $20\ \text{mM BICINE}$ $\text{pH } 8.5$ 、 $0.15\ \text{M NaCl}$ 、 10% グリセロール、 0.3% CHAPS、 0.02% NaN_3 中でのSuperdex S-200 分取グレード (XK 26/100) (GE Healthcare) におけるサイズ排除クロマトグラフィーにより、タンパク質を更に精製した。精製後のタンパク質の最終収率は、培養上清 $1\ \text{リットル}$ 当たりA T X $5\sim 10\ \text{mg}$ であった。タンパク質を、 -80°C で保存した。

【0234】

ヒトA T X酵素阻害アッセイ

特異的にラベルされた基質類似体 (MR121基質) を使用する蛍光消光アッセイにより、A T X阻害を測定した。このMR121基質を得るために、BOC及びTBS保護6-アミノ-ヘキサノ酸 (R)-3-({2-[3-(2-{2-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エトキシ]-エトキシ}-エトキシ)-プロピオニルアミノ]-エトキシ}-ヒドロキシーホスホリルオキシ)-2-ヒドロキシープロピルエステル (Ferguson et al., Org Lett 2006, 8(10), 2023) を、MR121蛍光体 (CAS 185308-24-1、1-(3-カルボキシプロピル)-11-エチル-1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロジピリド [3, 2-b:2', 3'-i] フェノキサジン-13-イウム) で、エタノールアミン側の遊離アミン上にラベルし、ついで、脱保護後、続けて、アミノヘキサノ酸の側にトリプトファンでラベルした。

【0235】

アッセイ作業用溶液 (Assay working solutions) を、下記のとおり調製した。

アッセイバッファー ($50\ \text{mM Tris-HCl}$ 、 $140\ \text{mM NaCl}$ 、 $5\ \text{mM KCl}$ 、 $1\ \text{mM CaCl}_2$ 、 $1\ \text{mM MgCl}_2$ 、 0.01% Triton-X-100、 $\text{pH } 8.0$ 、

A T X溶液：A T X (ヒト His-タグ付き) 保存溶液 ($20\ \text{mM bicine}$ 、 $\text{pH } 8.5$ 、 $0.15\ \text{M NaCl}$ 、 10% グリセロール、 0.3% CHAPS、 0.02% NaN_3 中、 $1.08\ \text{mg/mL}$) を、アッセイバッファーで最終濃度の $1.4\sim 2.5$ 倍に希釈、

MR121基質溶液：MR121基質保存溶液 (DMSO中 $800\ \mu\text{M}$ MR121基質) を、アッセイバッファーで最終濃度の $2\sim 5$ 倍に希釈。

【0236】

試験化合物 (DMSO中 $10\ \text{mM}$ ストック、 $8\ \mu\text{L}$) を、 384 ウェルのサンプルプレート (Corning Costar #3655) に採取し、DMSO $8\ \mu\text{L}$ で希釈した。化合物 (cpd) 溶液 $8\ \mu\text{L}$ を、次の列から列Oまで移すことにより、列方向系列希釈を行った。化合物及び対照の溶液を、 5 回混合し、 $2\ \mu\text{L}$ を、 384 ウェルアッセイプレート (Corning Costar #3702) に移した。ついで、 $41.7\ \text{nM}$ A T X溶液 $15\ \mu\text{L}$ を加え (最終濃度 $30\ \text{nM}$)、 5 回混合し、ついで、 30°C で 15 分間インキュベーションした。MR121基質溶液 $10\ \mu\text{L}$ を加え (最終濃度 $1\ \mu\text{M}$)、 30 回混合し、ついで、 30°C で 15 分間インキュベーションした。ついで、蛍光を、 2 分毎に 1 時間測定した (Perkin Elmerプレート: vision multimode reader; 光強度: 2.5% ; 露光時間: 1.4 秒、フィルタ: Fluo_630/690nm)。IC₅₀値を、これらの読取りから算出した。

【0237】

【表 1】

実施例	ATX Ic50 [μ M]
A 1	0.002
A 2	0.01
A 3	0.025
A 4	0.059
A 6	0.523
A 7	0.013
A 8	1.6
A 9	2.613
A 10	0.104
A 11	0.015
A 12	0.001
A 13	0.002
A 14	1.891
A 15	0.23
A 16	0.005
A 17	0.035
A 19	0.015
A 20	0.008
A 21	0.062
A 22	0.173
A 23	>27
A 24	0.091
A 25	0.958
A 26	0.012
A 27	0.019
A 28	0.005
A 29	0.05
A 30	0.009
A 31	0.019
A 32	3.768
A 34	0.028
B 1	0.003
B 2	0.001
B 3	0.001
B 4	0.006
B 5	0.003
B 6	0.008
B 7	4.195
B 8	0.01
B 9	0.012
B 10	0.023

実施例	ATX Ic50 [μ M]
B 11	0.166
B 12	0.022
B 13	0.006
B 14	0.079
B 15	0.011
B 16	0.025
B 17	0.016
B 18	0.052
B 19	0.065
B 20	0.913
B 21	0.104
B 22	0.227
B 23	0.212
B 24	0.126
B 25	0.02
B 26	0.495
B 27	3.717
B 28	5.941
B 29	0.078
B 30	0.467
B 31	0.043
B 32	0.031
B 33	0.115
B 34	0.051
B 35	0.081
B 36	0.082
B 37	0.079
B 38	0.008
B 39	0.093
B 40	0.015
B 41	0.040
B 42	0.021
B 43	1.102
B 44	0.013
B 45	0.029
B 46	0.007
B 47	0.082
B 48	0.192
B 49	0.008
B 50	0.173
B 51	0.017

実施例	ATX Ic50 [μ M]
B 52	0.012
B 53	0.042
B 54	0.029
B 55	0.009
B 56	0.015
B 57	0.011
B 58	0.016
B 59	0.025
B 60	0.011
B 61	0.01
B 62	0.009
B 63	0.01
B 64	0.021
B 65	0.013
B 66	0.007
B 67	0.006
B 68	0.007
B 69	0.009
B 70	0.004
B 71	0.009
B 72	0.010
B 73	0.009
B 74	0.006
B 75	0.01
B 76	0.011
B 77	0.015
B 78	0.007
B 79	0.010
B 80	0.005
B 81	0.003
B 82	0.008
B 83	0.008
B 84	0.019
B 85	0.021
B 86	0.049
B 87	0.005
B 88	0.001
B 89	0.004
B 90	0.007
B 91	0.004
B 92	0.001

10

20

30

40

実施例	ATX Ic50 [μ M]
B 93	0.005
B 94	0.005
B 95	0.006
B 96	0.037
B 97	0.008
B 98	0.009
C 1	0.019
C 2	0.022
C 3	0.004
C 4	0.003
C 5	0.001
C 6	0.007
C 7	0.022
C 8	0.005
C 9	0.046
C 10	0.032
C 11	5.978
C 12	0.003
C 13	0.04
C 14	0.005
D 1	244.592
D 2	0.014
D 3	0.004
D 4	0.009
D 5	0.001
D 6	0.019
D 7	0.012
D 8	0.006
D 9	0.215
D 10	>82
D 11	0.0045

実施例	ATX Ic50 [μ M]
D 12	0.001
D 13	13.186
D 14	0.013
D 15	0.006
D 16	0.018
D 17	0.002
D 18	0.017
D 19	0.035
D 20	0.022
D 21	0.009
D 22	0.01
D 23	0.021
D 24	0.099
D 25	0.018
D 26	0.014
D 27	0.008
D 28	0.098
D 29	0.01
D 30	0.009
D 31	0.007
D 32	0.008
D 33	0.006
D 34	0.002
D 35	0.009
D 36	0.008
D 37	0.006
D 38	0.009
D 39	0.008
D 40	0.006
D 41	0.007
D 42	0.006

実施例	ATX Ic50 [μ M]
D 43	0.007
D 44	0.009
D 45	0.023
D 46	0.004
D 47	0.011
D 48	0.032
D 49	0.002
D 50	0.001
D 51	0.069
D 52	0.002
D 53	0.008
D 54	0.028
D 55	0.003
E 1	0.746
E 2	41.319
E 3	80.381
E 4	0.019
E 5	0.017
E 6	0.015
E 7	0.202
E 8	0.069
F 1	0.027
F 2	0.018
F 3	0.01
F 4	0.008
F 5	0.015

【0238】

本明細書に記載された式（I）で示される化合物及びそれらの薬学的に許容し得る塩又はそのエステルは、 $0.00001\mu\text{M}\sim 1000\mu\text{M}$ の IC_{50} 値を有する。特定の化合物は、 $0.0005\mu\text{M}\sim 500\mu\text{M}$ の IC_{50} 値を有する。更なる特定の化合物は、 $0.0005\mu\text{M}\sim 50\mu\text{M}$ の IC_{50} 値を有する。より特定の化合物は、 $0.0005\mu\text{M}\sim 5\mu\text{M}$ の IC_{50} 値を有する。これらの結果を、先に記載した酵素アッセイを使用することにより得た。

【0239】

式（I）で示される化合物及びそれらの薬学的に許容し得る塩は、（例えば、医薬製剤の形態で）医薬として使用することができる。該医薬製剤は、内服で、例えば、経口的に（例えば、錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤、又は懸濁剤の形態で）、経鼻的に（例えば、点鼻スプレーの形態で）、直腸内に（rectally）（例えば、坐剤の形態で）、又は、局所的に眼に（例えば、液剤、軟膏剤、ゲル剤、又は水溶性ポリマーインサートの形態で）投与することができる。ただし、投与は、非経口的に、例えば、筋肉内、静脈内、又は眼内に（例えば、無菌の注射液剤の形態で）行うこともできる。

【0240】

式（I）で示される化合物及びそれらの薬学的に許容し得る塩は、錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠、硬ゼラチンカプセル剤、注射液剤、又は局所処方物の製造のために、薬学的に不活性な無機又は有機補助剤と共に加工することができる。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等は、例えば、錠剤、糖衣剤、及び硬ゼラチンカプセル剤用のこのような補助剤としても使用することができる。

【0241】

軟ゼラチンカプセル剤に適した補助剤は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体物質、及び液状ポリオール等である。

【0242】

液剤及びシロップ剤の製造に適した補助剤は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖、グルコース等である。

【0243】

注射液剤に適した補助剤は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油等である。

【0244】

坐剤に適した補助剤は、例えば、天然油又は硬化油、ロウ、脂肪、半固体又は液体ポリオール等である。

【0245】

局所眼用処方物に適した補助剤は、例えば、シクロデキストリン、マンニトール、又は、当技術分野において公知の多くの他の担体及び賦形剤である。

【0246】

さらに、該医薬製剤は、保存剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色剤、香味料、浸透圧を変えるための塩、緩衝化剤、マスキング剤、又は抗酸化剤を含有することができる。また、それらは、他の治療的に価値のある物質を更に含有することができる。

【0247】

用量は、広い範囲で変えることができ、当然、各特定の症例における個々の要求に適合させられるであろう。一般的には、経口投与の場合には、体重1kg当たり約0.1mg～20mg、好ましくは、体重1kg当たり約0.5mg～4mg（例えば、ヒト一人当たり約300mg）の一日用量（好ましくは、1～3回の個々の投与（例えば、適切であるならば、同じ量からなりうる）に分割）である。局所投与の場合には、処方物は、0.001重量%～15重量%の医薬を含有することができ、必要とされる用量（0.1～25mgでありうる）を、1日又は1週間当たり1回投与、又は1日当たり複数回の投与（2～4回）、又は1週間当たり複数回の投与のいずれかにより投与することができる。ただし、本明細書に与えられた上限又は下限は、必要が示されれば、超えることができるのは明らかであろう。

【0248】

本発明は、実施例により以下に例示されるが、これらは限定的な性質を有していない。

【0249】

調製例がエナンチオマーの混合物として得られる場合、純粋なエナンチオマーを、本明細書に記載された方法により、又は、当業者に公知の方法、例えば、キラルクロマトグラフィーもしくは結晶化等により得ることができる。

【0250】

実施例

すべての実施例及び中間体は、特に断らない限り、窒素雰囲気下で調製した。

【0251】

略語：a q. = 水溶液； C A S := Chemical Abstracts Service登録番号； H P L C = 高速液体クロマトグラフィー； M S = 質量スペクトル； s a t. = 飽和； r t = 室温； T L C = 薄層クロマトグラフィー； N M R : 核磁気共鳴スペクトル；

10

20

30

40

50

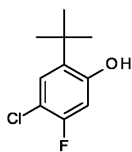
【0252】

中間体 A

中間体 A 2 :

2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノール

【化47】



10

酢酸（6.0ml）中の4-クロロ-3-フルオロフェノール（CAS：2713-33-9；1.14g）の溶液に、tert-ブタノール（1.73g）を加え、次いで、アルゴン雰囲気下、室温で硫酸（1.53g）を加えた。次に、混合物を80℃に17時間加熱した。TLCは、反応が完了していないことを示し、そこで反応物を更に30時間還流した（88℃）。まだいくらかの出発物質がTLC上で見えていたが、反応混合物を室温まで冷やし、氷／水に注いだ。次に、水相を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。粗物質を、溶離剤としてヘプタン中の0%～25% EtOAcの勾配を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を褐色の液体（320mg）として与えた。MS（m/z）：201.1 [M-H]⁻。

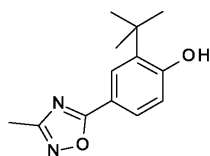
20

【0253】

中間体 A 4 :

2-tert-ブチル-4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェノール

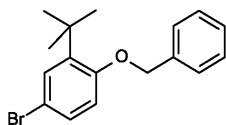
【化48】



30

工程 1 : 1-ベンジルオキシ-4-ブロモ-2-tert-ブチルベンゼン

【化49】



文献（CAS：33839-12-2）で公知であるこの物質は、以下のように製造された：

40

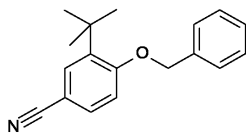
無水アセトニトリル（150mL）中の4-ブロモ-2-tert-ブチルフェノール（CAS：10323-39-4；8g）の溶液に、 Cs_2CO_3 （22.7g）を加え、続いて臭化ベンジル（6.26ml）を25℃で加え、混合物を85℃で3時間攪拌した。反応混合物を25℃に冷却し、濾過して、濾液を減圧下で蒸発させた。得られた残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の3～5%酢酸エチルの勾配）により精製して、1-ベンジルオキシ-4-ブロモ-2-tert-ブチルベンゼン（11.0g）をオフホワイトの固体として与えた。¹H-NMR（400MHz, δ , DMSO- D_6 ）：1.32（s, 9H），5.14（s, 2H），7.04（d, 1H），7.28-7.50（m, ~7H）。

【0254】

50

工程 2： 4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチル-ベンゾニトリル

【化 5 0】



文献（C A S：8 4 7 9 4 3－5 9－3）で公知であるこの物質は、以下のように製造された：

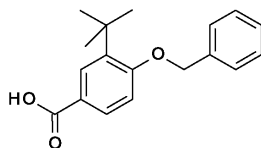
無水DMF（1 0 0 ml）中の1-ベンジルオキシ-4-ブロモ-2-tert-ブチル-ベンゼン（4. 5 g）の溶液に、Z n（C N）₂（3. 3 0 g）、d p p f（7 8 2 mg）及びZ n（2 2 9 mg）をアルゴン雰囲気下に加え、反応混合物をアルゴンで1 0 分間パージした。次に、P d₂（d b a）₃（6 4 5 mg）を2 5℃で加え、反応混合物を、再度アルゴンで1 0 分間パージした。次に、混合物を1 1 0℃で1 6 時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の5～7%酢酸エチル）により精製して、標記化合物（3. 2 g）をオフホワイトの固体として与えた。MS（m/z）：2 6 5. 0 [M]⁺。

10

【0 2 5 5】

工程 3： 4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチル-安息香酸

【化 5 1】



文献（C A S：1 4 6 8 5 2－6 3－3）で公知であるこの物質は、下記のように製造された：

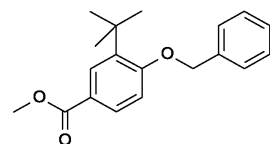
M e O H（3 0 ml）中の4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチル-ベンゾニトリル（8 0 0 mg）の溶液に、6 N N a O H水溶液（4 0 ml）を2 5℃で加え、反応混合物を1 6 時間還流した。混合物を2 5℃に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた残留物を水で希釈し、濃H C lで酸性化して、E t O A c（2×5 0 ml）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、N a₂ S O₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、標記化合物（8 3 0 mg）を褐色の固体として与えた。MS（m/z）：2 8 5. 2 [M+H]⁺。

30

【0 2 5 6】

工程 4： 4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチル-安息香酸メチルエステル

【化 5 2】



40

文献（C A S：1 4 6 8 5 2－6 2－2）で公知であるこの物質は、下記のように製造された：

無水DMF（3 0 mL）中の4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチル-安息香酸（8 3 0 mg）の溶液に、2 5℃で、C s₂ C O₃（1. 9 g）を、続いてヨードメタン（0. 2 7 3 ml）を加え、反応混合物を2 5℃で3 時間攪拌した。次に、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の3～5%酢酸エチルの勾配）により精製して、標記化合物（7 4 0 mg）をオフホワイト

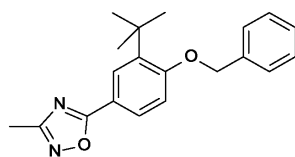
50

の固体として与えた。MS (m/z) : 299.3 $[M+H]^+$ 。

【0257】

工程5: 5-(4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール

【化53】



10

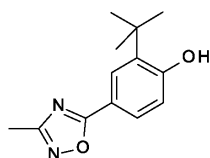
無水DMF (30ml) 中の4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチル安息香酸メチルエステル (740mg) 及びN-ヒドロキシアセトアミジン (229.7mg) の溶液に、NaH (218mg) を数回に分けて25℃で加え、反応混合物を25℃で3時間攪拌した。次に、混合物を水でクエンチし、EtOAc (2×50mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の7~10% EtOAcの勾配) により精製して、標記化合物 (650mg) をオフホワイトの固体として与えた。MS (m/z) : 323.0 $[M+H]^+$ 。

【0258】

20

工程6: 2-tert-ブチル-4-(3-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)フェノール

【化54】



-78℃で保持した無水DCM (30ml) 中の5-(4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール (300mg) の溶液に、BBr₃ (DCM中の1M溶液、2.79ml) を加え、反応混合物を-78℃で2時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃ 水溶液 (20ml) でクエンチし、DCM (2×30ml) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の5~20% EtOAcの勾配) により精製して、標記化合物 (150mg) をオフホワイトの固体として与えた。MS (m/z) : 233.2 $[M+H]^+$ 。

30

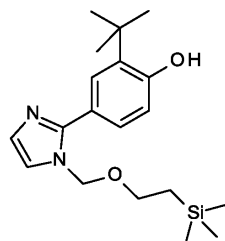
【0259】

中間体A5:

2-tert-ブチル-4-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-2-イル]フェノール

40

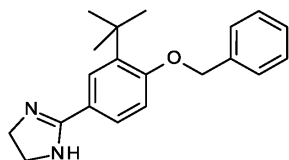
【化55】



50

工程 1： 2-（4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル）-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール

【化 5 6】

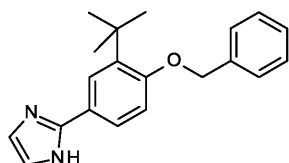


封管中で、エチレンジアミン（20 mL）中の中間体 A 1、工程 2 で得られた 4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルベンゾニトリル（1.4 g）の溶液に、 P_2S_5 （0.985 mg）を 25℃ で加え、反応混合物を 120℃ で 2 時間攪拌しながら圧力下で保持した。反応混合物を 25℃ に冷却し、次に水（100 mL）に注いだ。混合物を 30 分間攪拌し、得られた沈殿物を濾過により回収し、減圧下で乾燥させて、標記化合物（1.45 g）をオフホワイトの固体として与えた。MS（m/z）：308.9 [M+H]⁺。

【0260】

工程 2： 2-（4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル）-1H-イミダゾール

【化 5 7】

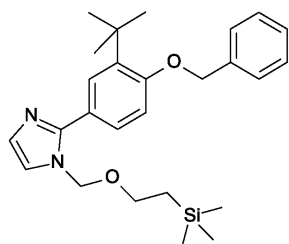


DMSO（50 mL）中の 2-（4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル）-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール（1.4 g）の溶液に、炭酸カリウム（690 mg）及びジアセトキシヨードベンゼン（1.61 g）を加え、反応混合物を暗所にて 25℃ で 16 時間攪拌した。次に、混合物を水で希釈し、ジクロロメタン（2×40 mL）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、アミノシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の 33～40% EtOAc の勾配）により精製して、標記化合物（805 mg）をオフホワイトの固体として与えた。MS（m/z）：306.8 [M+H]⁺。

【0261】

工程 3： 2-（4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル）-1-（2-トリメチルシリルエトキシ）-1H-イミダゾール

【化 5 8】



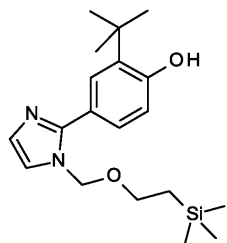
無水 DMF（10 mL）中の NaH（16 mg）の懸濁液に、0℃ で、無水 DMF（5 mL）中の 2-（4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル）-1H-イミダゾール（500 mg）の溶液を加え、反応混合物を 25℃ で 30 分間攪拌した。次に、SEM-クロリド（0.087 mL）を 25℃ で滴下し、反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。次に、混合物を水でクエンチし、EtOAc（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラ

インで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の30～40%酢酸エチルの勾配）により精製して、標記化合物（310mg）を粘着性の無色の液体として与えた。MS（ m/z ）：436.9 [M]⁺。

【0262】

工程4： 2-tert-ブチル-4-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-フェノール

【化59】



10

MeOH（20mL）中の2-（4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチル-フェニル）-1-（2-トリメチルシリルエトキシメチル）-1H-イミダゾール（300mg）の溶液を、アルゴンで10分間バージし、次にPd（OH）₂（100mg）を加えた。水素雰囲気を導入し、反応混合物を、H₂下、25℃で6時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、標記化合物（200mg）をオフホワイトの固体として与えた。MS（ m/z ）：347.0 [M+H]⁺。

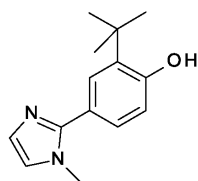
20

【0263】

中間体A6

2-tert-ブチル-4-（1-メチルイミダゾール-2-イル）フェノール

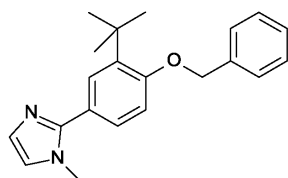
【化60】



30

工程1： 2-（4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチル-フェニル）-1-メチル-1H-イミダゾール

【化61】



40

無水THF（15mL）中のNaH（鉱油中60%、31mg）の懸濁液を0℃に冷却し、次に中間体A5、工程2で得られたTHF（20mL）中の2-（4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチル-フェニル）-1H-イミダゾール（200mg）の溶液を0℃で加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、次にヨードメタン（0.049mL）を0℃で加えた。攪拌を0℃で3時間続けた。混合物を水でクエンチし、EtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の60～70%EAの勾配）により精製して、標記化合物（175mg）を粘着性の固体として

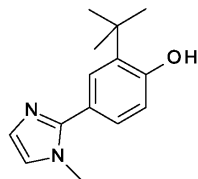
50

与えた。MS (m/z) : 320.8 [M+H]⁺。

【0264】

工程2: 2-tert-ブチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-イル)フェノール

【化62】



10

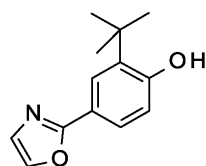
標記化合物を、中間体5、工程4と同様にして、2-(4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾールから、オフホワイトの固体として得た。MS (m/z) : 230.7 [M+H]⁺。

【0265】

中間体A7

2-tert-ブチル-4-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェノール

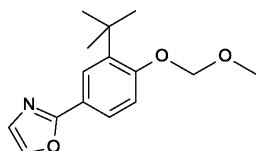
【化63】



20

工程1: 2-(3-tert-ブチル-4-メトキシメトキシフェニル)-オキサゾール

【化64】



30

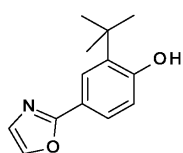
封管中で、無水ジオキサン(10ml)中の4-ブロモ-2-tert-ブチル-1-メトキシメトキシベンゼン(500mg、国際公開公報第2013079223号に従って4-ブロモ-2-tert-ブチルフェノールから製造した)及び2-トリブチルスチンナニル-オキサゾール(0.92ml)の溶液を、アルゴンで10分間パージした。次に、PdCl₂(dppe)₂・CH₂Cl₂錯体(149.5mg)を加え、反応混合物をアルゴンで10分間再びパージした。次に、混合物を100℃で4時間攪拌し、次に25℃に冷却し、濾過して、濾液を減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の5~10%酢酸エチルの勾配)により精製して、標記化合物(350mg)を淡褐色の液体として与えた。MS (m/z) : 262.8 [M+H]⁺。

40

【0266】

工程2: 2-tert-ブチル-4-オキサゾール-2-イルフェノール

【化65】



無水DCM(10ml)中の2-(3-tert-ブチル-4-メトキシメトキシフェニル

50

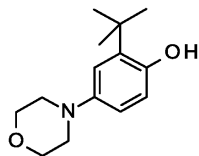
）－オキサゾール（200mg）の溶液に、0～5℃で、ジオキサン（2.5mL）中の4NHClを加え、反応混合物を25℃で28時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の8～15%酢酸エチルの勾配）により精製して、標記化合物（120mg）をオフホワイトの固体として与えた。MS（m/z）：217.9 [M+H]⁺。

【0267】

中間体A8

2-tert-ブチル-4-モルホリン-4-イルフェノール

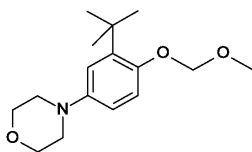
【化66】



10

工程1： 4-（3-tert-ブチル-4-メトキシメトキシフェニル）-モルホリン

【化67】



20

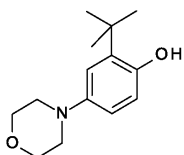
封管中で、無水トルエン（10ml）中の4-ブロモ-2-tert-ブチル-1-メトキシメトキシベンゼン（900mg、国際公開公報第2013079223号に従って4-ブロモ-2-tert-ブチルフェノールから製造した）及びモルホリン（0.44ml）の溶液に、NaOtBu（475mg）及びキサントホス（76.2mg）を25℃で加えた。管をアルゴンで10分間パージし、次にPd₂(dba)₃（60.3mg）を加え、管をアルゴンで10分間再びパージした。次に、混合物を、圧力下、110℃で16時間攪拌し、次に25℃に冷却して、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の7～10%酢酸エチルの勾配）により精製して、標記化合物（560mg）を粘着性の液体として与えた。¹H-NMR（400MHz, δ, CDCl₃）：1.38（s, 9H），3.04-3.10（m, 4H），3.48（s, 3H），3.80-3.90（m, 4H），5.17（s, 2H），6.69（dd, 1H），6.93（d, 1H），7.04（d, 1H）。

30

【0268】

工程2： 2-tert-ブチル-4-モルホリン-4-イルフェノール

【化68】



40

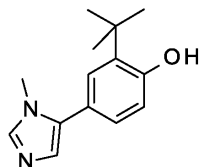
標記化合物を、中間体A7、工程2に記載された条件を用いて、4-（3-tert-ブチル-4-メトキシメトキシフェニル）-モルホリンから、オフホワイトの固体として得た。MS（m/z）：235.9 [M+H]⁺。

【0269】

中間体A9

2-tert-ブチル-4-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-フェノール

【化 6 9】



無水DMF（10ml）中の4-ブromo-2-tert-ブチルフェノール（CAS：10323-39-4、200mg）及び1-メチル-5-（4，4，5，5-テトラメチル-[1，3，2]ジオキサボロラン-2-イル）-1H-イミダゾール（272mg）の溶液に、窒素雰囲気下、 K_2CO_3 （362mg）を25℃で加えた。反応混合物をアルゴンで10分間パージし、次に $PdCl_2(dppf)_2$ DCM錯体（14.2mg）を加えた。容器をアルゴンで10分間再びパージし、反応混合物を120℃で28時間攪拌した。混合物を25℃に冷却し、濾過して、濾液を減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（DCM中の2～5% MeOHの勾配）により精製して、標記化合物（124mg）を褐色の固体として与えた。MS（m/z）：230.9 [M+H]⁺。

10

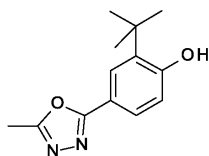
【0270】

中間体A10

2-tert-ブチル-4-（5-メチル-1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）フェノール

20

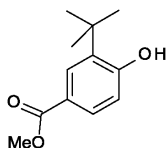
【化 7 0】



工程1： 3-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル

【化 7 1】

30



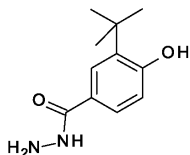
無水MeOH（40ml）中の3-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸（CAS：66737-88-0、3g）の溶液に、濃 H_2SO_4 （0.4ml）を25℃で滴下し、反応混合物を還流下で16時間攪拌した。次に、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をDCM（50mL）で希釈し、溶液を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて、残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（DCM中の0.5～1% MeOHの勾配）により精製して、標記化合物（2.8g）をオフホワイトの固体として与えた。MS（m/z）：209.4 [M+H]⁺。

40

【0271】

工程2： 3-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸ヒドラジド

【化 7 2】



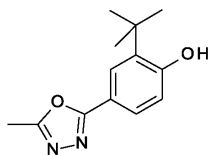
封管中で、無水MeOH（40ml）中の3-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル（3.7g）の溶液に、ヒドラジン水和物（4.36ml）を25℃で加え、反応混合物を、圧力下、65℃で16時間加熱した。次に、混合物を25℃に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（DCM中の2～4% MeOHの勾配）により精製して、標記化合物（2.8g、75%）をオフホワイトの固体として与えた。MS（m/z）：209.1 [M+H]⁺。

10

【0272】

工程3： 2-tert-ブチル-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノール

【化 7 3】



20

オルト酢酸トリエチル（25mL）中の3-tert-ブチル-4-ヒドロキシ安息香酸ヒドラジド（1.5g）の懸濁液を、150℃で7時間加熱還流した。次に、反応混合物を25℃に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をDCM（50mL）で希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗物質を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（DCM中の2～3% MeOHの勾配）により精製して、標記化合物（1.15g）をオフホワイトの固体として与えた。MS：233.1 [M+H]⁺。

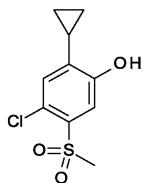
30

【0273】

中間体A14：

4-クロロ-2-シクロプロピル-5-メチルスルホニルフェノール

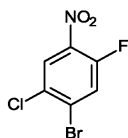
【化 7 4】



40

工程1： 1-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロベンゼン

【化 7 5】



硫酸（95～97%；100mL）中の2-ブロモ-1-クロロ-4-フルオロベンゼン（CAS：201849-15-2；10g）の攪拌した溶液に、硝酸カリウム（5.82g）を-5℃で徐々に加えた。反応混合物を-5℃で1.5時間攪拌し、次に氷水40

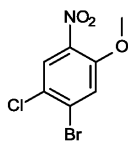
50

0 mLに注いだ。沈殿物を濾過し、減圧下で乾燥させて、標記化合物を無色の固体（11.54 g）として与えた。MS（m/z）：253 [M]⁺。

【0274】

工程2： 1-ブロモ-2-クロロ-5-メトキシ-4-ニトロベンゼン

【化76】



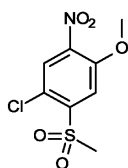
10

メタノール（110 mL）中の1-ブロモ-2-クロロ-5-フルオロ-4-ニトロベンゼン（11.0 g）の溶液に、ナトリウムメトキシド（2.45 g）を0℃でゆっくりと加え、反応混合物を0℃で1.5時間攪拌した。懸濁液を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標記化合物を黄色の固体として与えた（11.2 g）。MS（m/z）：265 [M]⁺。

【0275】

工程3： 1-クロロ-4-メトキシ-2-メチルスルホニル-5-ニトロベンゼン

【化77】



20

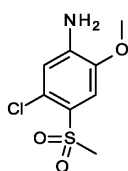
DMSO（2 mL）中のL-プロリン（61.3 mg）の溶液に、水酸化ナトリウム（24.0 mg）を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。ヨウ化銅（I）（114 mg）、1-ブロモ-2-クロロ-5-メトキシ-4-ニトロベンゼン（0.20 g）及びメタンスルフィン酸ナトリウム（173 mg）を加えた。反応混合物を60℃に加熱して、濁った青色の溶液を得た。5時間後、反応物を室温まで放冷した。混合物を10% NaHCO₃水溶液50 mL及びEtOAc 50 mLに注ぎ、そして層を濾過してすべての沈殿物を除去した。次に、濾過した層を分離した。2回目の水層の抽出をEtOAc 50 mLで行い、有機層をブライン50 mLで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標記化合物を黄色の固体（122 mg）として与えた。MS（m/z）：265 [M]⁺。

30

【0276】

工程4： 5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルスルホニルアニリン

【化78】



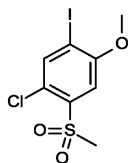
40

エタノール（2.00 mL）と水（2.00 mL）の混合物に、酢酸（140 μL）を加え、この混合物を、還流下で10分間攪拌した。このように得られた溶液に、鉄（163 mg）及び1-クロロ-4-メトキシ-2-メチルスルホニル-5-ニトロベンゼン（200 mg）を加え、混合物を更に20分間攪拌した。冷却後、アセトン20 mLを加え、鉄をdicaliteのパッドを通して濾別して、アセトン20 mLで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を、酢酸エチル中のn-ヘプタン（100/0～50/50）の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。これが、標記化合物を白色の結晶として与えた（177 mg）。MS（m/z）：235 [M]⁺。

50

【0277】

工程5： 1-クロロ-5-ヨード-4-メトキシ-2-メチルスルホニルベンゼン
【化79】



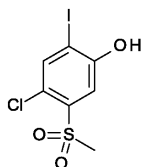
2倍希釈濃HCl (semi-concentrated HCl) (18.5%、15.1g) 中の5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルスルホニルアニリン (1.50g) の懸濁液に、水 (3.66ml) 中の亜硝酸ナトリウム (461mg) の溶液を0~5℃で滴下した。最初の懸濁液は徐々に透明になり、ほぼ溶液に変化した。この混合物を0℃で1時間攪拌し、次にHBr水溶液 (48%、21.0ml) 中のヨウ化カリウム (3.17g) の攪拌した懸濁液に室温で滴下した。攪拌を室温で30分間続けた。反応混合物を2M Na₂CO₃水溶液100mL及びEtOAc 50mLに注ぎ、層を分離した。水層を抽出し、2回目にEtOAc 100mLで抽出した。有機層をNa₂S₂O₃及びブライン (50ml) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル中のn-ヘプタン (100/0~50/50) の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を淡黄色の固体 (950mg) として与えた。MS (m/z) : 346 [M]⁺。

10

20

【0278】

工程6： 4-クロロ-2-ヨード-5-メチルスルホニルフェノール
【化80】

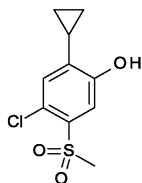


AcOH (15.6g) 中の1-クロロ-5-ヨード-4-メトキシ-2-メチルスルホニルベンゼン (750mg) の溶液に、HBr水溶液 (48%、4.7ml) を加え、澄明で無色の溶液を還流下、封管中で4日間攪拌した。反応混合物を冷却し、水100mL及びEtOAc 100mLに注いで、層を分離した。水層を抽出し、2回目の水層の抽出をEtOAc 100mLで行った。有機層をブライン100mLで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。この化合物を、酢酸エチル中のn-ヘプタン (100/0~60/40) の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を淡黄色の固体 (625mg) として与えた。MS (m/z) : 330.87 [M-H]⁻。

30

【0279】

工程7： 4-クロロ-2-シクロプロピル-5-メチルスルホニルフェノール
【化81】



トルエン (3ml) 中の4-クロロ-2-ヨード-5-メチルスルホニルフェノール (200mg) の懸濁液に、アルゴン下、カリウムシクロプロピルトリフルオロボラート (17

40

50

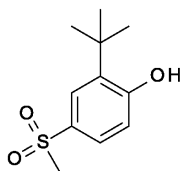
8 mg)、水 (0.21 ml)、炭酸セシウム (490 mg)、酢酸パラジウム (II) (6.75 mg) 及びブチルジ-1-アダマンチルホスフィン (21.6 mg) を加え、混合物を封管中で、125℃で66時間攪拌した。反応混合物を冷却し、飽和NH₄Cl水溶液及び酢酸エチルに注いで、層を分離した。水層を更なる酢酸エチルで2回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、シリカゲルで処理して、蒸発させた。この化合物を、酢酸エチル中のn-ヘプタン (100/0~50/50) の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を無色の固体 (72 mg) として与えた。MS (m/z): 245 [M]⁺。

【0280】

中間体A15:

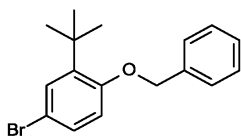
2-tert-ブチル-4-メチルスルホニルフェノール

【化82】



工程1: 4-ブロモ-2-tert-ブチル-1-フェニルメトキシベンゼン

【化83】

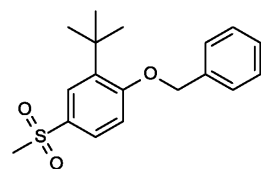


DMF (5 ml) 中の4-ブロモ-2-tert-ブチルフェノール (CAS: 10323-39-4; 500 mg) の溶液に、NaH (114 mg) を加え、反応混合物を室温で10分間攪拌した。次に、塩化ベンジル (290 mg) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を10% NH₄Cl水溶液30 mL及びEtOAc 30 mLに注ぎ、層を分離した。水層を抽出し、2回目の水層の抽出をEtOAc 30 mLで行った。有機層をブライン30 mLで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル中のn-ヘプタン (100/0~80/20) の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を無色の固体 (583 mg) として与えた。MS (m/z): 318 [M]⁺。

【0281】

工程2: 2-tert-ブチル-4-メチルスルホニル-1-フェニルメトキシベンゼン

【化84】



DMSO (10 mL) 中のL-プロリン (88.3 mg) の溶液に、水酸化ナトリウム (34.6 mg) を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。ヨウ化銅 (I) (165 mg)、4-ブロモ-2-tert-ブチル-1-フェニルメトキシベンゼン (345 mg) 及びメタンスルフィン酸ナトリウム (249 mg) を加えた。反応混合物を60℃に加熱して濁った青色の溶液を得て、次に反応物を60℃で2時間攪拌した。TLC及びLC-MSは、変換を示さなかった。再び、メタンスルフィン酸ナトリウム (249 mg) を加え、反応混合物を60℃で2時間攪拌した。TLC及びLS-MSは、再び変換を示さなかった。反応混合

10

20

30

40

50

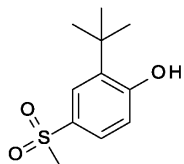
物を封管内に移して、135℃で一晩攪拌した。TLC及びLC-MSは変換の完了を示し、LC-MSは所望の質量の存在を示した。反応混合物を10% NH₄Cl水溶液50mL及びEtOAc 50mLに注ぎ、層を分離した。水層を抽出し、2回目の水層の抽出をEtOAc 50mLで行った。有機層をブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。化合物を、酢酸エチル中のn-ヘプタン(100/0~60/40)の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物を無色の固体(278mg)として与えた。MS(m/z): 317.12 [M-H]⁻。

【0282】

工程3: 2-tert-ブチル-4-メチルスルホニルフェノール

10

【化85】



MeOH(3ml)及び酢酸エチル(3ml)中の2-tert-ブチル-4-メチルスルホニル-1-フェニルメトキシベンゼン(250mg)の溶液に、Pd担持炭(10% Pd、25mg)をアルゴン雰囲気下で加えた。反応物を脱気し、水素でパージした。反応物を、H₂雰囲気下、1.7barで18時間攪拌した。次に、反応混合物を濾過助剤(dicalite)で濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル中のn-ヘプタン(100/0~50/50)の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を無色の固体(140mg)として与えた。MS(m/z): 227.08 [M-H]⁻。

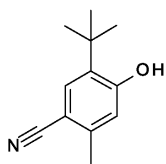
20

【0283】

中間体A16:

5-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾニトリル

【化86】



30

アルゴン下、DMF(4ml)中の国際公開公報第2005058798号又は国際公開公報第2008059026号に従って、4-ブロモ-3-メチルフェノールから製造された4-ブロモ-2-tert-ブチル-5-メチルフェノール(CAS: 51345-97-2、0.45g)の溶液に、水(40μL)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(30.8mg)、シアン化亜鉛(120mg)、亜鉛(4.84mg)、酢酸亜鉛(13.6mg)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0)(16.9mg)を加えた。反応混合物にキャップをし、マイクロ波オーブン中にて180℃で30分間加熱した。次に、反応混合物を、少量の水を含有する飽和NH₄Cl水溶液及び酢酸エチルに注ぎ、層を分離した。水層を、酢酸エチルで2回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、シリカゲルで処理して、蒸発させた。この化合物を、酢酸エチル中のn-ヘプタン(100/0~75/25)の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(160mg)を淡褐色の固体として与えた。MS(m/z): 188.11 [M-H]⁻。

40

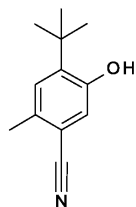
【0284】

中間体A17:

50

4-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチルベンゾニトリル

【化 8 7】



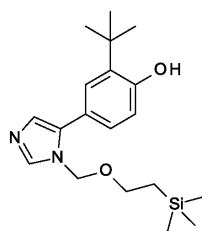
この物質を、中間体 A 1 6 と同様にして、国際公開公報第 2 0 0 5 0 5 8 7 9 8 号又は国際公開公報第 2 0 0 8 0 5 9 0 2 6 号に従って、3-ブロモ-4-メチルフェノールから製造された5-ブロモ-2-tert-ブチル-4-メチルフェノール（C A S 1 2 3 7 6 1 4-7 8-6）から、淡黄色の固体として製造した。M S（m/z）：1 8 8．1 1 [M-H]⁻。

【0 2 8 5】

中間体 A 1 8：

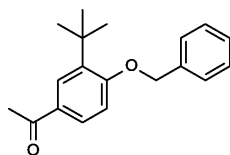
2-tert-ブチル-4-[3-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェノール

【化 8 8】



工程 1： 1-(4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル)-エタノン

【化 8 9】



D M F（4 0 ml）及び水（4 ml）中の 1-ベンジルオキシ-4-ブロモ-2-tert-ブチルベンゼン（中間体 A 1 5、工程 1、5．0 g）の溶液に、n-ブチルビニルエーテル（8．1 ml）、1．3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（1．6 1 g）、K₂CO₃（2．6 0 g）及び Pd（OAc）₂（3 5 1 mg）を 2 5℃で加えた。次に、混合物をアルゴンでパージし、1 5 0℃で 5 時間攪拌した。混合物を 2 5℃に冷却し、2 N H C l 水溶液（2 5 ml）で希釈して、2 5℃で 2 時間攪拌した。混合物を E t O A c（2 × 1 0 0 mL）で抽出し、合わせた有機層を飽和 N a H C O₃ 水溶液で洗浄した。有機層を N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の 5 % 酢酸エチル）により精製して、標記化合物（1．6 g）を褐色の液体として与えた。M S（m/z）：2 8 3．2 [M+H]⁺。

【0 2 8 6】

工程 2： 1-(4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル)-2-ブロモエタノン

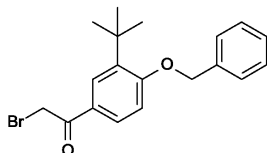
10

20

30

40

【化 9 0】



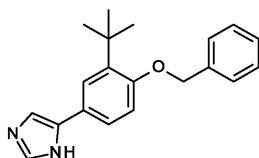
無水THF（20ml）及びMeOH（10ml）中の1-（4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル）-エタノン（1.0g）の溶液に、THF（10ml）中のBu₄NBr₃（1.71g）の溶液を25℃で加え、反応混合物を50℃で5時間攪拌した。混合物を25℃に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の5%酢酸エチル）により精製して、標記化合物（800mg）を無色の液体として与え、それを更に特徴付けすることなく用いた。

10

【0287】

工程3： 5-（4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル）-1H-イミダゾール

【化 9 1】



20

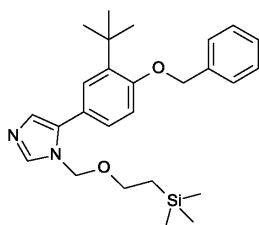
ホルムアミド（30ml）中の1-（4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル）-2-ブロモエタノン（800mg）の溶液を、160～170℃で4時間攪拌した。次に、反応混合物を25℃に冷却し、EtOAc（30ml）及び水（30ml）で希釈した。有機層を分離し、水層を更にEtOAc（2×30mL）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。残留物を、アミンシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（DCM中の5～10% MeOHの勾配）により精製して、標記化合物（330mg）を淡黄色の固体として与えた。MS（m/z）：306.9 [M+H]⁺。

30

【0288】

工程4： 5-（4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル）-1-（2-トリメチルシリルエトキシ）-1H-イミダゾール

【化 9 2】



40

無水THF（20ml）中のNaH（51mg）の懸濁液に、無水THF（10ml）中の5-（4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチルフェニル）-1H-イミダゾール（330mg）の溶液を25℃で滴下した。反応混合物を25℃で30分間攪拌し、次に（2-クロロメトキシエチル）-トリメチルシラン（0.287ml）を25℃で滴下した。反応混合物を25℃で3時間攪拌し、次に水でクエンチし、EtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の40%

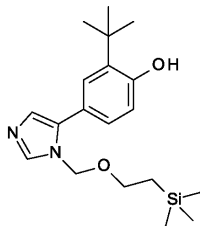
50

酢酸エチル)により精製して、標記化合物(310mg)をオフホワイトの固体として得た。
MS (m/z): 436.9 [M+H]⁺。

【0289】

工程5: 2-tert-ブチル-4-[3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-
-3H-イミダゾール-4-イル]-フェノール

【化93】



10

MeOH(20mL)中の5-(4-ベンジルオキシ-3-tert-ブチル-フェニル)-
1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール(170mg)の
溶液に、アルゴンで10分間パージし、次にPd(OH)₂(100mg)を25℃で加え
た。反応混合物を、H₂雰囲気下、25℃で4時間攪拌した。次に、混合物を濾過し、濾
液を減圧下で蒸発させて、標記化合物(170mg)をオフホワイトの固体として与えた。
MS (m/z): 347.0 [M+H]⁺。

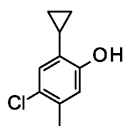
20

【0290】

中間体A19

4-クロロ-2-シクロプロピル-5-メチルフェノール

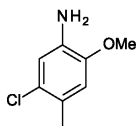
【化94】



工程1: 5-クロロ-2-メトキシ-4-メチル-フェニルアミン

30

【化95】



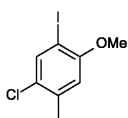
MeOH(250ml)及び水(125ml)中の1-クロロ-4-メトキシ-2-メチル-
5-ニトロベンゼン(CAS:101080-03-9、10.64g)の溶液に、
亜鉛粉末(24.15g)及びNH₄Cl(31.05g)を25℃で加え、反応混合物
を25℃で2時間攪拌した。混合物をceliteパッドで濾過し、濾液を蒸発させ、DCM(
300mL)で希釈して、水(2×200ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥さ
せ、濾過し、蒸発させて、標記化合物(8.99g)を淡褐色の固体として与えた。¹H N
MR(400 MHz, CDCl₃): 2.25(3H, s), 3.80(3H, s), 6.60(1H, s), 6.68(1H, s)。

40

【0291】

工程2: 1-クロロ-5-ヨード-4-メトキシ-2-メチル-ベンゼン

【化96】



50

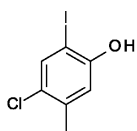
濃HCl（37%、84ml）中の5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニルアミン（8.98g）の懸濁液に、水（70ml）中のNaNO₂（7.22g）の溶液を0℃で加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌した後、水（176ml）中のKI（34.74g）の溶液を加え、次に反応混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（250ml）で希釈し、有機層を分離し、水（100ml）、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（100ml）及びブライン（50ml）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗物質を得て、これをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン）により精製して、標記化合物（11.9g）を黄色の固体として与えた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ：2.32（3H, s）, 3.84（3H, s）, 6.65（1H, s）, 7.68（1H, s）.

10

【0292】

工程3： 4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノール

【化97】



0℃で、無水DCM（20ml）中の1-クロロ-5-ヨード-4-メトキシ-2-メチルベンゼン（3.13g）の攪拌した溶液に、DCM中の1M三臭化ホウ素（44.4ml）の溶液を加え、得られた溶液を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、DCM（20ml）で希釈した。有機層を分離し、水（25ml）及びブライン（25ml）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の5～10%酢酸エチルの勾配）により精製して、標記化合物を褐色の固体（2.89g）として与えた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ：2.30（3H, s）, 5.12（1H, s）, 6.86（1H, s）, 7.57（1H, s）.

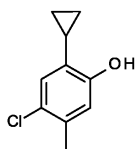
20

【0293】

工程4： 4-クロロ-2-シクロプロピル-5-メチルフェノール

30

【化98】



トルエン（8.5ml）及び水（0.5ml）中の4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノール（500mg）の溶液に、シクロプロピルボロン酸（416mg）、K₃PO₄（1.31g）、Pd(OAc)₂（33mg）及びトリシクロヘキシルホスフィン（94mg）を加え、反応混合物を100℃で16時間加熱した。混合物をceliteで濾過し、濾液をブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中の2～5%酢酸エチルの勾配）により精製して、標記化合物（210mg）を褐色の液体として与えた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ：0.59-0.62（2H, m）, 0.92-0.96（2H, m）, 1.69-1.76（1H, m）, 5.29（1H, s）, 6.86（1H, s）, 7.57（1H, s）.

40

【0294】

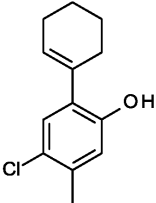
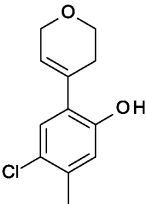
中間体A19A及びA19B

以下の中間体を、中間体A19、工程4と同様にして、4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノール及び適切なボロン酸ビルディングブロックから合成した：

50

【0295】

【表2】

中間体	系統名	ビルディングブロック	分析
A19A	4-クロロ-2-(シクロヘキセン-1-イル)-5-メチルフェノール 	シクロヘキセン-1-ボロン酸ピナコールエステル	Rf: 0.4 (ヘキサン中 10% 酢酸エチル)
A19B	4-クロロ-2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-メチルフェノール 	3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸ピナコールエステル	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 2.29 (3H, s), 2.38-2.40 (2H, m), 3.92 (2H, t, J=4), 4.28-4.29 (2H, m), 5.33 (1H, s), 5.92 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.05 (1H, s).

10

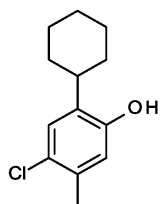
20

【0296】

中間体 A 20 :

4-クロロ-2-シクロヘキシル-5-メチルフェノール

【化99】



30

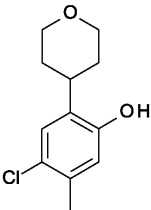
メタノール (10 ml) 中の 4-クロロ-2-シクロヘキサ-1-エニル-5-メチルフェノール (中間体 A 19 A、202 mg) の溶液に、Pd 炭素 (10% Pd、25 mg) を加え、反応混合物を、水素雰囲気下、25 °C で 45 分間攪拌した。次に、混合物を celite で濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、標記化合物 (190 mg) を無色の液体として与えた。Rf = 0.3 (ヘキサン中の 10% 酢酸エチル)

40

【0297】

以下の中間体を、中間体 A 20 と同様にして、対応する前駆体から合成した：

【表 3】

中間体	系統名	ビルディングブロック	分析
A21	4-クロロ-5-メチル-2-(オキサン-4-イル)フェノール 	4-クロロ-2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-メチルフェノール 中間体 A19B	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.72-1.78 (4H, m), 2.27 (3H, s), 3.01-3.05 (1H, m), 3.51-3.57 (2H, m), 4.05-4.07 (2H, m), 5.33 (1H, s), 4.73 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.09 (1H, s).

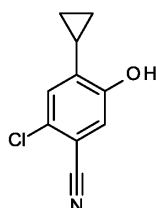
10

【0298】

中間体 A 2 2

2-クロロ-4-シクロプロピル-5-ヒドロキシベンズニトリル

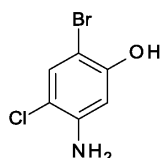
【化100】



20

工程 1 : 5-アミノ-2-ブロモ-4-クロロフェノール

【化101】



30

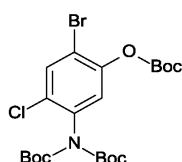
無水DCM (40ml) 中の4-ブロモ-2-クロロ-5-メトキシフェニルアミン (CAS: 98446-54-9, 2.05g) の溶液に、DCM中の BBr_3 (1M, 86.7ml) の溶液を0℃で加え、反応混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (40mL) でクエンチし、DCM (2×60mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、標記化合物 (1.9g) を褐色の固体として与えた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 5.36 (2H, s), 6.41 (1H, s), 7.21 (1H, s), 9.94 (1H, s).

【0299】

40

工程 2 : 炭酸 2-ブロモ-5-(ジtert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-クロロフェニルエステル tert-ブチルエステル

【化102】



無水THF (40ml) 中の5-アミノ-2-ブロモ-4-クロロフェノール (1.9

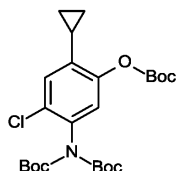
50

g) の攪拌した溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボナート (「Boc 無水物」、10.96 ml)、Et₃N (7.12 ml) 及び DMA P (10 mg) を 25 °C で加え、反応混合物を 12 時間還流した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (2~5 % 酢酸エチルの勾配 / ヘキサン中) により精製して、所望の化合物 (3.82 g) を白色の固体として与えた。MS (m/z) : 522.1 [M]⁺。

【0300】

工程 3 : 炭酸 5- (ジtert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-クロロ-2-シクロプロピルフェニル tert-ブチルエステル

【化103】



10

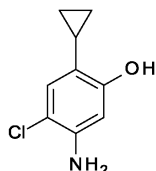
標記化合物を、中間体 A19、工程 4 と同様にして、炭酸 2-ブロモ-5- (ジtert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-クロロフェニル tert-ブチルエステル及びシクロプロピル硼酸から、無色の粘性液体として得た。MS (m/z) : 484.0 [M]⁺。

【0301】

20

工程 4 : 5-アミノ-4-クロロ-2-シクロプロピルフェノール

【化104】



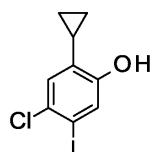
DCM (20 ml) 中の炭酸 5- (ジtert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-クロロ-2-シクロプロピルフェニル tert-ブチルエステル (1.05 g) の溶液に、TFA (6.45 ml) を加え、反応混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を DCM (50 mL) で希釈した。溶液を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 ml) 及び水 (20 ml) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、標記化合物 (397 mg) を褐色の固体として与えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 0.42-0.46 (2H, m), 0.70-0.74 (2H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 4.94 (2H, s), 6.26 (1H, s), 6.51 (1H, s), 9.11 (1H, s)。

30

【0302】

工程 5 : 4-クロロ-2-シクロプロピル-5-ヨードフェノール

【化105】



40

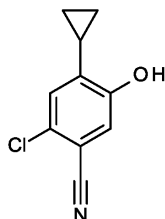
水 (1 ml) 中の 5-アミノ-4-クロロ-2-シクロプロピルフェノール (395 mg) の懸濁液に、濃 H₂SO₄ (1.29 ml) を 0 °C でゆっくりと加え、次いで水 (5.5 mL) 中の NaNO₂ (148 mg) の溶液を 0 °C で加えた。反応混合物を更に 10 分間攪拌した後、水 (1 mL) 中の KI (714 mg) の溶液を加え、反応混合物を 60 °C で 2 時間加熱した。混合物を 25 °C に冷却し、DCM (2 × 30 ml) で抽出した。合わせた有機抽出

50

物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中の 2～5 % 酢酸エチルの勾配）により精製して、標記化合物（241 mg）を黄色の液体として与えた。MS (m/z): 292.8 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

【0303】

工程 6: 2-クロロ-4-シクロプロピル-5-ヒドロキシベンゾニトリル
【化106】



10

無水 DMF（5 mL）中の 4-クロロ-2-シクロプロピル-5-ヨードフェノール（238 mg）の溶液に、 CuCN （145 mg）を加え、反応混合物を 100 °C で 24 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中の 5～10 % 酢酸エチルの勾配）により精製して、標記化合物（120 mg）を黄色の固体として与えた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 0.68-0.72 (2H, m), 1.06-1.10 (2H, m), 1.86-1.89 (1H, m), 5.64 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.10 (1H, s).

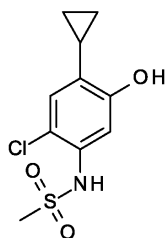
20

【0304】

中間体 A23

N-(2-クロロ-4-シクロプロピル-5-ヒドロキシフェニル)-メタンスルホンアミド

【化107】



30

DCM（5 mL）中の 5-アミノ-4-クロロ-2-シクロプロピルフェノール（78 mg）（中間体 A22、工程 4 で得たもの）の溶液に、ピリジン（0.04 mL）及びメタンスルホニルクロリド（0.03 mL）を 0 °C で加え、次に反応混合物を 25 °C で 12 時間攪拌した。混合物を 6 N NaOH 水溶液（5 mL）及び水（10 mL）でクエンチした。有機層を分離し、水相を更なる DCM（20 mL）で抽出した。水層を 0 °C に冷却し、濃 HCl で酸性化し、酢酸エチル（2 × 20 mL）で抽出した。合わせた有機酢酸エチル抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中の 5～20 % 酢酸エチルの勾配）により精製して、標記化合物（58 mg）を褐色の固体として与えた。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0.62-0.65 (2H, m), 0.84-0.89 (2H, m), 1.97-2.05 (1H, m), 2.95 (3H, s), 6.80 (1H, s), 6.91 (1H, s), 9.19 (1H, s), 9.80 (1H, s).

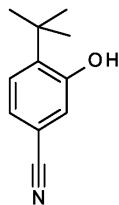
40

【0305】

中間体 A24:

4-tert-ブチル-3-ヒドロキシベンゾニトリル

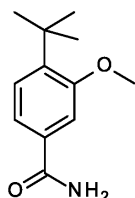
【化 1 0 8】



工程 1： 4-tert-ブチル-3-メトキシベンズアミド

【化 1 0 9】

10



S O C l₂ (5 mL) 中の 4-tert-ブチル-3-メトキシ安息香酸 (C A S : 7 9 8 2 2 - 4 6 - 1 : 2 g) の溶液を、2 時間還流した。過剰の S O C l₂ を減圧下で蒸発させ、残留物を T H F (5 mL) に溶解し、濃 N H₃ 水溶液 (2 mL) を 0 °C で滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に酢酸エチル (2 × 2 0 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を N a₂ S O₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、標記化合物 (1. 9 5 g) を白色の固体として与えた。¹H NMR (400 MHz, C D C l₃): 1.36 (9H, s), 3.88 (3H, s), 6.0 (2H, bs), 7.20 (1H, dd, J = 4 Hz, 12 Hz), 7.30 (1H, d, J = 12 Hz), 7.42 (1H, d, J = 4 Hz).

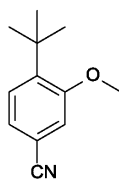
20

【0 3 0 6】

工程 2： 4-tert-ブチル-3-メトキシベンズニトリル

【化 1 1 0】

30



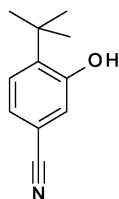
P O C l₃ (5 mL) 中の 4-tert-ブチル-3-メトキシベンズアミド (5 0 0 mg、2. 4 1 mmol) の溶液を、6 時間還流した。過剰の P O C l₃ を減圧下で蒸発させ、残留物を酢酸エチル (3 0 mL) に溶解し、飽和 N a H C O₃ 水溶液 (2 5 mL) で洗浄した。有機層を N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、次に減圧下で蒸発させた。粗物質を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 5 % 酢酸エチル) により精製して、標記化合物 (3 6 0 mg) を無色の液体として与えた。M S (M / z) : 1 8 9. 0 [M]⁺

40

【0 3 0 7】

工程 3： 4-tert-ブチル-3-ヒドロキシベンズニトリル

【化 1 1 1】



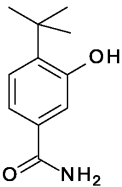
50

標記化合物を、中間体 A 2 2、工程 1 と同様にして、4-tert-ブチル-3-メトキシ-ベンズニトリルから、 BBr_3 での処理により、黄色の油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.39 (9H, s), 5.41 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J = 4\text{Hz}$, 12 Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$).

【0308】

以下の中間体を、中間体 A 2 4、工程 3 と同様にして、対応する前駆体から合成した：

【表 4】

中間体	系統名	ビルディングブロック	分析
A25	4-tert-ブチル-3-ヒドロキシ-ベンズアミド 	4-tert-ブチル-3-メトキシベンズアミド 中間体 A24、工程 1	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.55 (9H, s), 5.73 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J = 4\text{Hz}$, 12 Hz), 7.30 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$).

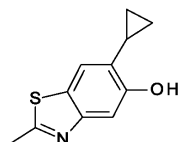
10

【0309】

中間体 A 3 0：

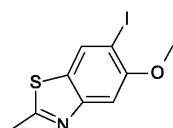
6-シクロプロピル-2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-オール

【化 1 1 2】



工程 1： 6-ヨード-5-メトキシ-2-メチルベンゾ[d]チアゾール

【化 1 1 3】



20

30

水 (2.6 ml) 及び濃塩酸 (2.54 ml) 中の 5-メトキシ-2-メチルベンゾ[d]チアゾール-6-アミン (CAS: 89976-71-6; 1.0 g) の溶液を、 0°C に冷却した。次に、水 (2.6 ml) 中の亜硝酸ナトリウム (373 mg) の溶液を 3 分間かけて滴下した。褐色の溶液を 0°C で 5 分間攪拌し、次に HBr 溶液 (水中 48%, 12.2 ml) 中のヨウ化カリウム (2.56 g) の激しく攪拌した懸濁液に、室温で 5 分かけて滴下した。室温での攪拌を 20 分間続けた。反応混合物を、2 M Na_2CO_3 水溶液 (60 ml) 及び酢酸エチル (50 ml) に注ぎ、層を分離した。水層を、酢酸エチルで 2 回 (各 30 mL) 抽出した。有機層を、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (50 ml) で 1 回、ブライン (20 mL) で 1 回洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、シリカゲルで処理して、蒸発させた。この化合物を、n-ヘプタン/酢酸エチル (100/0 ~ 50/50) の勾配で溶離する MPLC システムを用いて 50 g カラムのシリカゲルクロマトグラフィーにより 2 回精製して、標記化合物を僅かに不純な淡褐色の固体 (0.66 g) として与えた。MS (m/z): 306.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

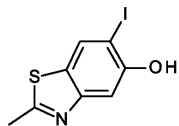
40

【0310】

工程 2： 6-ヨード-2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-オール

50

【化 1 1 4】

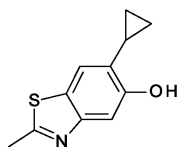


封管中、アルゴン下、室温で、ジクロロメタン（4 ml）中の 6-ヨード-2-メチルベンゾ[d]チアゾール（0.625 g）の溶液に、トリブロモボラン（DCM 中 1 M；2.25 ml）を滴下し、淡褐色の懸濁液を還流下（60℃での油浴）で 1.5 時間攪拌した。この時点で生成物は検出されなかった。3 時間後、更に DCM（4.0 10
0 mL）及びトリブロモボラン（ジクロロメタン中 1 M；2.25 ml）を加え、攪拌を週末にかけて 60℃で続けた。反応混合物を水及び DCM（少量のメタノールを含有する）に注ぎ、層を分離した。水層を DCM で 2 回抽出した。有機層をブラインで 1 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、酢酸エチル及びジクロロメタンに取り、懸濁液が形成されるまで部分的に蒸発させた。この懸濁液を濾過し、少量の酢酸エチルで洗浄し、減圧下で乾燥させて、標記化合物を淡褐色の固体（455 mg）として与えた。MS（m/z）：292.3 [M+H]⁺。

【0 3 1 1】

工程 3： 6-シクロプロピル-2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-オール

【化 1 1 5】



トルエン（3 ml）中の 6-ヨード-2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-オール（0.15 g）の懸濁液に、アルゴン下、カリウムシクロプロピルトリフルオロボラート（152 mg）、水（0.21 ml）、炭酸セシウム（420 mg）、酢酸パラジウム（II）（5.78 mg）及びブチルジ-1-アダマンチルホスフィン（18.5 mg）を加え、混合物 30
を封管中、125℃で 66 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液及び酢酸エチルに注ぎ、層を分離した。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせて MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、シリカゲルで処理して、蒸発させた。この化合物を、酢酸エチル中の n-ヘプタン（100/0～0/100）の勾配で溶離する MPLC システムを用いて 10 g カラムのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を淡褐色の固体として与えた。MS（m/z）：206.06 [M+H]⁺。

【0 3 1 2】

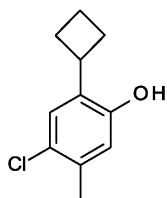
LC-MS によると、この物質は不純物としていくらかの 2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-オールを含有する。

【0 3 1 3】

中間体 A 3 1

4-クロロ-2-シクロブチル-5-メチルフェノール

【化 1 1 6】



10

20

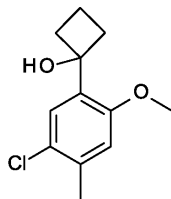
30

40

50

工程 1 : 1-(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル)-シクロブタノール

【化 1 1 7】



10

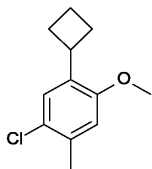
無水THF (20ml) 中の、中間体A19、工程2の1-クロロ-5-ヨード-4-メトキシ-2-メチルベンゼン (1g) の溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド (THF中2M、2.12ml) を、窒素雰囲気下、-40℃で滴下し、反応混合物を-40℃で1時間攪拌した。次に、無水THF (3ml) 中のシクロブタノン (298mg) の溶液を、反応混合物に-40℃で滴下し、攪拌を25℃で11時間続けた。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、酢酸エチル (2×30ml) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の5~15% 酢酸エチルの勾配) により精製して、標記化合物 (431mg) を無色の液体として与えた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.55-1.66 (1H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 2.31-2.41 (5H, m), 2.43-2.48 (2H, m) 3.48 (1H, s), 3.85 (3H, s), 6.75 (1H, s), 7.23 (1H, s).

20

【0 3 1 4】

工程 2 : 1-クロロ-5-シクロブチル-4-メトキシ-2-メチルベンゼン

【化 1 1 8】



30

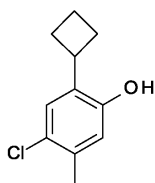
アルゴン雰囲気下、-78℃で、無水DCM (20ml) 中の1-(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル)-シクロブタノール (428mg) とトリエチルシラン (0.362ml) の混合物に、三フッ化ホウ素エーテラート (0.237ml) を滴下し、反応混合物を3時間以内に-40℃まで放温した。次に、攪拌を-40℃で更に2時間続けた。次に、反応混合物を10% KHCO₃水溶液 (30ml) に注ぎ、DCM (3×30ml) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して、蒸発させた。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の0~5% 酢酸エチルの勾配) により精製して、標記化合物 (370mg) を無色の液体として与えた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.78-1.81 (1H, m), 1.91-2.06 (3H, m), 2.24-2.32 (5H, m), 3.62-3.75 (1H, m), 3.38 (3H, s), 6.63 (1H, s), 7.12 (1H, s).

40

【0 3 1 5】

工程 3 : 4-クロロ-2-シクロブチル-5-メチルフェノール

【化 1 1 9】



標記化合物を、中間体A19工程3と同様にして、4-クロロ-2-シクロブチル-5

50

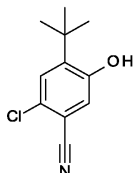
ーメチルフェノールから、DCM中、 BBr_3 で処理することにより、褐色の固体（327mg）として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1.82-1.89 (1H, m), 1.98-2.16 (3H, m), 2.27 (3H, s), 2.31-2.42 (2H, m) 3.53-3.59 (1H, m), 4.50 (1H, s), 6.61 (1H, s), 7.09 (1H, s).

【0316】

中間体A34

4-(tert-ブチル)-2-クロロ-5-ヒドロキシベンズニトリル

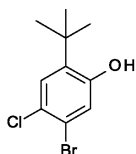
【化120】



10

工程1: 5-ブロモ-2-(tert-ブチル)-4-クロロフェノール

【化121】



20

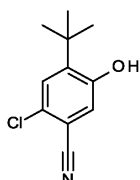
酢酸（6.0ml）中の3-ブロモ-4-クロロフェノール（2.0g、CAS:13659-24-0）の溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でtert-ブタノール（1.07g、1.36mL）を加え、続いて硫酸（946mg、517 μL ）を加えた。混合物を70℃に80時間加熱した。更に、tert-ブタノール（715mg、905 μL ）及び硫酸（756mg、413 μL ）を加え、混合物を90℃に更に24時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、次に氷／水に注いだ。水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層をブラインで1回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留したtert-ブタノールをトルエン（200ml）から蒸発乾固させて除去した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン中の0%～20%酢酸エチル）により精製して、標記化合物を淡褐色の液体（506mg、19%）として与えた。MS (ESI): $m/z = 263.1$ [M-H]⁻。

30

【0317】

工程2: 4-(tert-ブチル)-2-クロロ-5-ヒドロキシベンズニトリル

【化122】



40

5-ブロモ-2-(tert-ブチル)-4-クロロフェノール（501mg）、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（31.6mg）、亜鉛顆粒（4.97mg）、シアン化亜鉛（123mg）、酢酸亜鉛（14mg）、トリス（ジベンジリデン-アセトン）ジパラジウム（0）（17.4mg）を、室温で、ジメチルホルムアミド（5.0ml）及び水（50 μL ）に溶解した。次に、混合物を、180℃で30分間マイクロ波照射に付した。反応混合物を室温に冷やし、次に氷／水に注いだ。水層を飽和 NH_4Cl 溶液で酸性化し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層をブラインで1回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留したDMFを、トルエン（150ml）から蒸発乾固さ

50

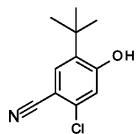
せて除去した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン中の0%～20%酢酸エチル）により精製して、標記化合物を淡黄色の固体（71mg、18%）として与えた。MS（ESI）： $m/z = 208.1 [M-H]^-$ 。

【0318】

中間体A35

5-tert-ブチル-2-クロロ-4-ヒドロキシベンズニトリル

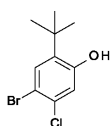
【化123】



10

工程1： 4-ブロモ-2-tert-ブチル-5-クロロフェノール

【化124】

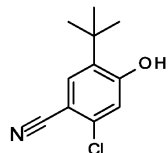


4-ブロモ-3-クロロフェノール（23g、111mmol）を含む密閉できる容器に、酢酸（115ml）、tBuOH（48mL、499mmol）、及び硫酸（30mL、333mmol）を加えた。容器を密閉し、激しく攪拌しながら90℃に加熱した。18時間後、更にtBuOH（48mL、499mmol）を入れ、硫酸（30mL、333mmol）を加え、加熱を90℃で続けた。5時間後、反応物を室温に冷やし、次に酢酸エチルと水に分配した。層を分離し、水相を酢酸エチルで再度洗浄した。合わせた有機相を水で2回洗浄し、ブラインで1回洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮した。得られた粗混合物をSiO₂（初め100%ヘキサン、次にヘキサン中の25%酢酸エチルまでの勾配で溶離）で精製して、標記化合物9.76gを生成し、これを更に精製することなく（純度60%、NMRにより測定した）次の工程で使用した。

【0319】

工程2： 5-tert-ブチル-2-クロロ-4-ヒドロキシベンズニトリル

【化125】



4-ブロモ-2-tert-ブチル-5-クロロフェノール（9.76g、60%純度、22.2mmol）に、DMF（80mL）を加え、次にCuCN（4g、44.7mmol）を加えた。得られた混合物を170℃に8時間加熱した。反応が完了したら、混合物を冷却し、次に酢酸エチルと水に分配した。得られた懸濁液をceliteで濾過し、酢酸エチルですすいだ。層を分離し、水相を酢酸エチルで再び洗浄した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して、濃縮した。得られた粗混合物を、ヘキサン中の0～60%酢酸エチルで溶離するSiO₂で精製して、標記化合物2.59gを生成した（収率56%）。

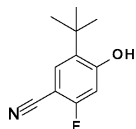
【0320】

中間体A36

5-tert-ブチル-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズニトリル

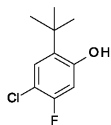
40

【化 1 2 6】



工程 1 : 2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノール

【化 1 2 7】



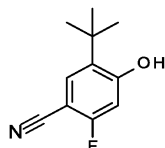
10

標記化合物を、中間体 A 3 5、工程 1 と同様にして、4-クロロ-3-フルオロフェノール (5 g) から調製して得た (4.4 g、64%)。

【0 3 2 1】

工程 2 : 5-tert-ブチル-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズニトリル

【化 1 2 8】



20

2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノール (108 mg、0.53 mmol) に、ジオキサン/水 (1 : 1、2 ml)、酢酸カリウム (10 mg、0.11 mmol)、及び $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$ (113 mg、0.27 mmol) を加えた。窒素ガスを 20 分間バブリングした。2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (11 mg、0.027 mmol) 及び [(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2, 4, 6-トリイソプロピル-1, 1-ビフェニル)-2-(2-アミノ-1, 1-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホナート (21 mg、0.027 mmol) を加え、混合物を 100 °C に 3 時間加熱した。反応が完了したら、混合物を冷却し、次に酢酸エチルとブラインに分配した。得られた懸濁液を celite で濾過し、酢酸エチルですすいだ。層を分離し、有機相をブラインで 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。得られた粗混合物を、ヘキサン中の 0 ~ 100 % 酢酸エチルで溶離する SiO_2 で精製して、標記化合物 61.3 mg を生成した (収率 60%)。

30

【0 3 2 2】

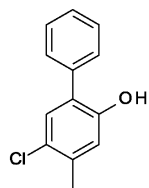
中間体 B

中間体 B 1 :

4-クロロ-5-メチル-2-フェニルフェノール

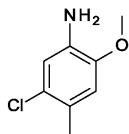
40

【化 1 2 9】



工程 1 : 5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルアニリン

【化 1 3 0】



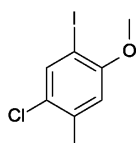
THF (0.22 ml) 中の 1-クロロ-4-メトキシ-2-メチル-5-ニトロベンゼン (0.15 g、国際公開公報第 2011/141716 号に記載のように調製) の溶液に、Fe(acac)₃ (52.6 mg、CAS: 14024-18-1) 及び 1, 1, 3, 3-テトラメチルジシロキサン (300 mg、CAS: 3277-26-7) を加え、反応混合物を還流下、封管中で 15 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、EtOAc (5 mL) で処理して、25% HCl 水溶液 (2 mL) で抽出した。水層を EtOAc (5 mL) でもう 1 回抽出した。次に、水層を、固体の NaHCO₃ を用いて約 pH 8~9 に調整し、次に EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、標記化合物を褐色の固体 (0.1 g; 78%) として与えた。MS (ESI): m/z = 172.4 [M+H]⁺。

10

【0 3 2 3】

工程 2: 1-クロロ-5-ヨード-4-メトキシ-2-メチルベンゼン

【化 1 3 1】



20

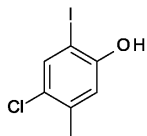
濃 HCl 水溶液 (127 µL) に、NaNO₂ (57.5 mg、CAS: 7632-00-0) を 0℃ で加えた。この混合物に、AcOH (1.5 mL) 中の 5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルアニリン (0.13 g) の溶液を 7 分間かけて滴下し、得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した。この混合物を、48% HBr 水溶液 (2 mL) 中の KI (377 mg、CAS: 7681-11-0) の攪拌した溶液にシリンジを介して室温で滴下した。褐色の混合物を室温で更に 2 時間攪拌した。反応混合物を 2M Na₂CO₃ 水溶液及び EtOAc に注ぎ、層を分離した。水層を EtOAc で 2 回抽出した。有機層をブラインで 1 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、EtOAc 中の n-ヘプタン (100/0~50/50) の勾配で溶離する MPLC (ISCO) システムを用いて 10 g カラムのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を淡褐色の固体 (0.134 g; 63%) として与えた。MS (EI): m/z = 282 [M]。

30

【0 3 2 4】

工程 3: 4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノール

【化 1 3 2】



40

DCM (20 mL) 中の 1-クロロ-5-ヨード-4-メトキシ-2-メチルベンゼン (1.13 g) の溶液に、DCM 中 1 M のトリブロモボラン (4.2 mL、CAS: 10294-33-4) を 0℃ で 15 分間かけて滴下した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (60 mL) 及び DCM (60 mL) に注ぎ、層を分離した。2 回目の水層の抽出を DCM (60 mL) で行った。有機層をブライン (60 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標記化合物を淡黄色の固体 (1.023 g、

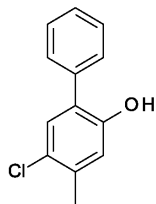
50

95%)として与えた。MS (ESI) : $m/z = 266.907$ [M-H]⁻。

【0325】

工程4： 4-クロロ-5-メチル-2-フェニルフェノール

【化133】



10

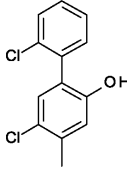
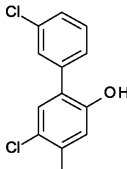
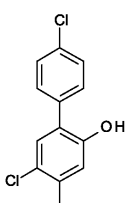
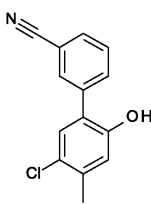
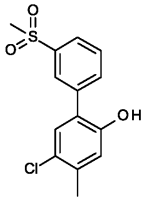
DME (2ml) 中の4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノール (100mg) の溶液に、フェニルボロン酸 (45.4mg、CAS : 98-80-6) 及び 2M Na₂CO₃ 水溶液 (1ml) を加えた。反応混合物をアルゴン雰囲気下で15分間攪拌した。Pd (II) アセタート (4.18mg、CAS : 3375-31-3) 及びトリフェニルホスフィン (9.77mg、CAS : 603-35-0) を加えた。反応混合物を90℃で2時間攪拌した。反応混合物を10% NaHCO₃ 水溶液 (30mL) 及びEtOAc (30ml) に注ぎ、層を分離した。2回目の水層の抽出をEtOAc (30ml) で行った。有機層をブライン (30ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。この化合物を、EtOAc (100/0~70/40) 中のn-ヘプタンの勾配で溶離するMPLC (Flashmaster) システムを用いて20gカラムのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を淡黄色の油状物 (0.077g、95%) として与えた。MS (EI) : $m/z = 218$ [M]⁺。

20

【0326】

以下の中間体を、中間体B1、工程4と同様にして、4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノール (中間体B1、工程3) 及び以下の表に示す、対応するアリールボロン酸又はアリールボロランビルディングブロックから、製造した：

【表 5】

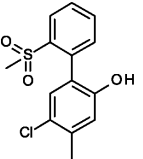
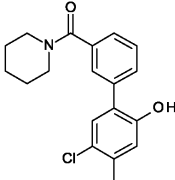
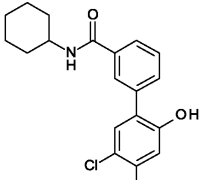
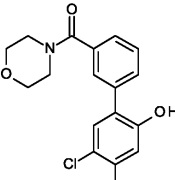
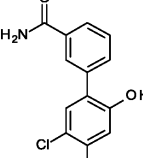
中間体	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B2	4-クロロ-2-(2-クロロフェニル)-5-メチルフェノール 	2-クロロフェニルボロン酸 CAS: 3900-89-8	MS (EI): 252.0 [M] ⁺
B3	4-クロロ-2-(3-クロロフェニル)-5-メチルフェノール 	3-クロロフェニルボロン酸 CAS: 63503-60-6	MS (ESI): 251.003 [M-H] ⁻
B4	4-クロロ-2-(4-クロロフェニル)-5-メチルフェノール 	4-クロロフェニルボロン酸 CAS: 1679-18-1	MS (ESI): 251.003 [M-H] ⁻
B5	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)ベンゾニトリル 	3-シアノフェニルボロン酸 CAS: 150255-96-2	MS (ESI): 242.048 [M-H] ⁻
B6	4-クロロ-5-メチル-2-(3-メチルスルホニルフェニル)フェノール 	3-(メチルスルホニル)フェニルボロン酸 CAS: 373384-18-0	MS (ESI): 295.020 [M-H] ⁻

10

20

30

40

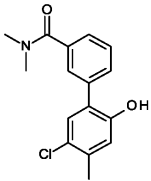
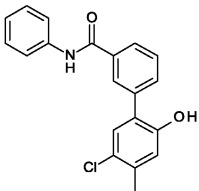
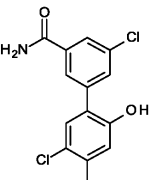
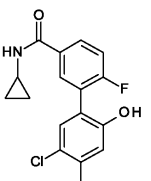
中間体	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B7	4-クロロ-5-メチル-2-(2-メチルスルホニルフェニル)フェノール 	2-(メチルスルホニル)フェニル-ボロン酸 CAS: 330804-03-0	MS (EI): 296.0 [M] ⁺
B8	[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)フェニル]-ピペリジン-1-イルメタノン 	3-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニルボロン酸 CAS: 850568-34-2	MS (ESI): 330.127 [M+H] ⁺
B9	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-N-シクロヘキシルベンズアミド 	3-(シクロヘキシルカルバモイル)-フェニルボロン酸 CAS: 850567-25-8	MS (ESI): 344.143 [M+H] ⁺
B10	[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)フェニル]-モルホリン-4-イルメタノン 	3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルボロン酸 CAS: 723281-55-8	MS (ESI): 332.104 [M+H] ⁺
B11	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)ベンズアミド 	3-カルバモイルフェニルボロン酸 CAS: 351422-73-6	MS (ESI): 260.047 [M-H] ⁻

10

20

30

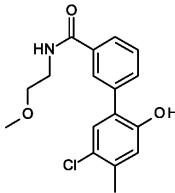
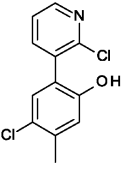
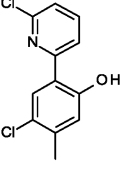
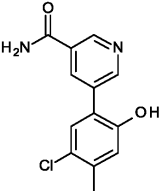
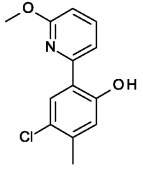
40

中間体	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B12	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-N,N-ジメチルベンズアミド 	3-(ジメチルカルバモイル)-フェニルボロン酸 CAS: 373384-14-6	MS (ESI): 290.095 [M+H] ⁺
B13	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-N-フェニルベンズアミド 	3-(フェニルカルバモイル)-フェニルボロン酸 CAS: 397843-71-9	MS (ESI): 338.09 [M+H] ⁺
B14	3-クロロ-5-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)ベンズアミド 	3-カルバモイル-5-クロロフェニルボロン酸 CAS: 957120-53-5	MS (ESI): 294.01 [M-H] ⁻
B15	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-N-シクロプロピル-4-フルオロベンズアミド 	5-(シクロプロピルカルバモイル)-2-フルオロフェニルボロン酸 CAS: 874289-54-0	MS (ESI): 320.08 [M+H] ⁺

10

20

30

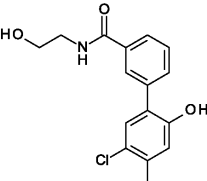
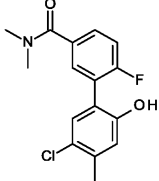
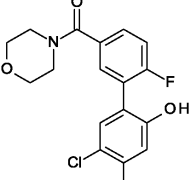
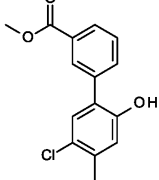
中間体	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B17	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド 	N-(2-メトキシエチル)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド CAS: 1073353-64-6	MS (ESI): 320.11 [M+H] ⁺
B18	4-クロロ-2-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-メチルフェノール 	2-クロロピリジン-3-イルボロン酸 CAS: 381248-04-0	MS (ESI): 254.01 [M+H] ⁺
B19	4-クロロ-2-(6-クロロピリジン-2-イル)-5-メチルフェノール 	6-クロロピリジン-2-ボロン酸 ピナコールエステル CAS: 652148-92-0	MS (ESI): 224.998 [M+H] ⁺
B20	5-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 	5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ニコチンアミド CAS: 1169402-51-0	MS (ESI): 263.06 [M+H] ⁺
B21	4-クロロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチルフェノール 	6-メトキシピリジン-2-イルボロン酸 CAS: 372963-51-4	MS (ESI): 250.06 [M+H] ⁺

10

20

30

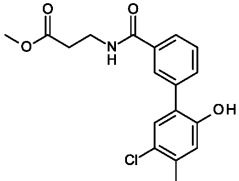
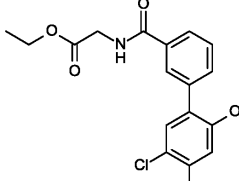
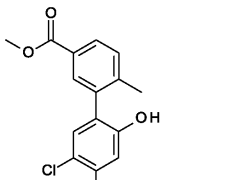
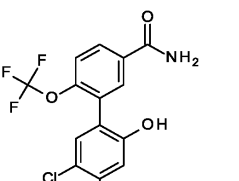
40

中間体	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B36	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド 	N-(2-ヒドロキシエチル)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド CAS: 943911-66-8	MS (ESI): 306.1 [M+H] ⁺
B38	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)-4-フルオロ-N,N-ジメチルベンズアミド 	5-(ジメチルカルバモイル)-2-フルオロフェニルボロン酸 CAS: 874289-46-0	MS (ESI): 308.1 [M+H] ⁺
B40	[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)-4-フルオロ-フェニル]-モルホリノ-メタノン 	2-フルオロ-5-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルボロン酸 CAS: 1072951-41-7	MS (ESI): 350.1 [M+H] ⁺
B42	メチル 3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)ベンゾアート 	3-(メトキシカルボニル)-フェニルボロン酸 CAS: 99769-19-4	MS (ESI): 275.2 [M-H] ⁻

10

20

30

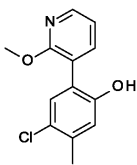
中間体	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B44	メチル 3-[[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)ベンゾイル]アミノ]プロパノアート 	3-(3-メトキシ-3-オキソプロピルカルバモイル)-フェニルボロン酸 CAS: 957034-72-9	MS (ESI): 348.2 [M+H] ⁺
B46	エチル 2-[[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)ベンゾイル]アミノ]アセタート 	3-(2-エトキシ-2-オキソエチルカルバモイル)フェニルボロン酸 CAS: 1072945-97-1	MS (ESI): 348.1 [M+H] ⁺
B49	メチル 3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-メチルベンゾアート 	5-(メトキシカルボニル)-2-メチルフェニルボロン酸 CAS: 876189-18-3	MS (ESI): 289.2 [M-H] ⁻
B52	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド 	5-カルバモイル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸 eMolecules #BB-4033	MS (ESI): 346.1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

中間体	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B53	4-クロロ-2-(2-メトキシ-3-ピリジル)-5-メチルフェノール 	2-メトキシピリジン-3-イルボロン酸 CAS: 163105-90-6	MS (ESI): 250.1 [M+H] ⁺

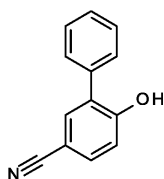
10

【0327】

中間体 B16:

6-ヒドロキシビフェニル-3-カルボニトリル

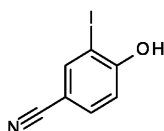
【化134】



20

工程1: 4-ヒドロキシ-3-ヨードベンズニトリル

【化135】



NH₄OH (225ml) 中の4-ヒドロキシベンズニトリル (5g、CAS: 767-00-0) の溶液に、H₂O (50ml) 中のKI (34.14g、CAS: 7681-11-0) 及びI₂ (10.65g、CAS: 7553-56-2) の溶液を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残留物をDCM (250ml) に溶解し、H₂O (2×150ml)、飽和Na₂S₂O₃水溶液 (100ml) 及びブライン (100ml) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、標記化合物 (8.44g、82%) を与え、更に精製することなく次の工程で用いた。

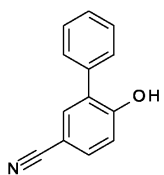
30

LC-MS: (ESI): m/z = 244.0 [M-H]⁻。

【0328】

工程2: 6-ヒドロキシビフェニル-3-カルボニトリル

【化136】



40

標記化合物を、中間体B1、工程4と同様にして、4-ヒドロキシ-3-ヨードベンズニトリル及びフェニルボロン酸 (CAS: 98-80-6) から、無色の固体 (0.580g、73%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.72 (1H, s), 7.03-7.07 (1H, d, J = 4), 7.40-7.42 (2H, d, J = 8), 7.44-7.56 (5H, m)。

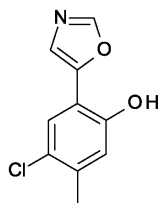
50

【0329】

中間体B26：

4-クロロ-5-メチル-2-オキサゾール-5-イルフェノール

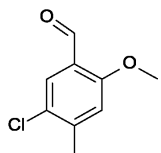
【化137】



10

工程1： 5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルベンズアルデヒド

【化138】



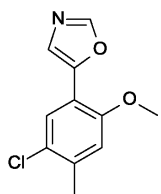
無水THF（25ml）中の1-クロロ-5-ヨード-4-メトキシ-2-メチルベンゼン（1.0g、中間体B1、工程2）の溶液に、*n*-BuLi（1.7mL、ヘキサン中の2.5M溶液）を窒素雰囲気下、 -78°C で滴下し、反応混合物を -78°C で2時間撹拌した。次に、無水THF（2ml）に溶解したDMF（0.329mL）を、反応混合物に -78°C で滴下して、溶液を -78°C で2時間撹拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc（ $2 \times 50\text{ml}$ ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50ml）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、標記化合物を黄色の固体（0.685g、76%）として与えた。 $R_f = 0.6$ 10% EtOAc／ヘキサン）。

20

【0330】

工程2： 5-（5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル）-オキサゾール

【化139】



30

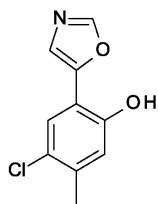
MeOH（20mL）中の5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルベンズアルデヒド（500mg）の撹拌した溶液に、トシルメチルイソシアニド（582mg、CAS：36635-61-7）を、続いて K_2CO_3 （561mg）を加えて、得られた混合物を3時間還流した。次に、MeOHを蒸発させ、残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（5～10% EtOAc／ヘキサン）により精製して、標記化合物をオフホワイトの固体（294mg、49%）として与えた。MS（ESI）： $m/z = 224.0$ [M+H]⁺。

40

【0331】

工程3： 4-クロロ-5-メチル-2-オキサゾール-5-イルフェノール

【化 1 4 0】



標記化合物を、中間体 B 1 工程 3 と同様にして、5-(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (292 mg) から、褐色の固体 (0.266 g、97%) として得た。MS (ESI) : $m/z = 210.2$ $[M+H]^+$ 。

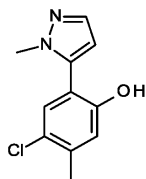
10

【0 3 3 2】

中間体 B 3 0 :

4-クロロ-5-メチル-2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェノール

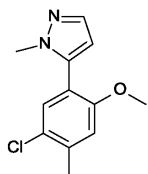
【化 1 4 1】



20

工程 1 : 5-(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール

【化 1 4 2】



30

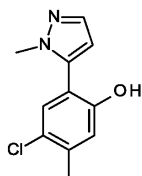
ジオキサン (12 ml) 及び水 (4 ml) 中の 1-クロロ-5-ヨード-4-メトキシ-2-メチルベンゼン (500 mg、中間体 B 1、工程 2)、1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (442 mg、CAS : 847818-74-0) 及び K_2CO_3 (733 mg) の混合物に、 $PdCl_2(PPh_3)_2 \cdot CH_2Cl_2$ (25 mg) を加え、反応混合物を $110^\circ C$ に 16 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、celite で濾過して、濾液を蒸発させた。得られた残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (0~20% EtOAc/ヘキサン) により精製して、5-(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (365 mg、87%) を褐色の粘性の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 236.7$ $[M+H]^+$ 。

40

【0 3 3 3】

工程 2 : 4-クロロ-5-メチル-2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェノール

【化 1 4 3】



50

DCM (20 ml) 中の 5-(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール (355 mg) の溶液に、 BBr_3 (DCM 中の 1 M 溶液、3 ml) を 0℃ で加え、反応混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。次に、全ての揮発物を減圧下で除去し、残った残留物を DCM (50 ml) に溶解し、10% NaHCO_3 水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。得られた粗物質を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (0~30% EtOAc/ヘキサン) により精製して、4-クロロ-5-メチル-2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェノール (138 mg, 41%) を黄色の固体として与えた。MS (ESI): $m/z = 223$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

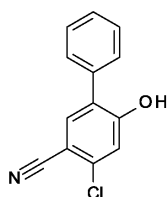
10

【0334】

中間体 B31:

4-クロロ-6-ヒドロキシビフェニル-3-カルボニトリル

【化144】

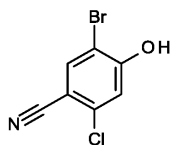


20

方法 A:

工程 1: 5-ブロモ-2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル

【化145】



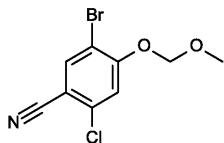
無水アセトニトリル (80 ml) 中の 2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル (4.0 g, CAS: 3336-16-1) の溶液に、 TfOH (2.53 ml) を -30℃ で滴下し、反応混合物を -30℃ で 10 分間攪拌した。次に、 NBS (6.49 g) を加え、混合物を -30℃ で 5 分間攪拌した。次に、反応混合物を 25℃ まで放温し、25℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、得られた残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (2~6% EtOAc/ヘキサン) により精製して、5-ブロモ-2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル (1.2 g, 20%) をオフホワイトの固体として与えた。MS (ESI): $m/z = 231.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【0335】

工程 2: 5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシメトキシベンゾニトリル

【化146】



40

無水 THF (10 ml) 中の NaH (62 mg, 鋇油中 60%) の懸濁液に、無水 THF (5 ml) 中の 5-ブロモ-2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル (300 mg) の溶液を 0℃ で加え、反応混合物を 25℃ で 30 分間攪拌した。次に、 MOM-Cl (0.1

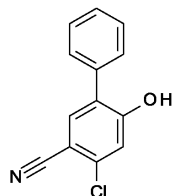
50

4.7 ml) を滴下し、反応混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた粗物質を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (0~3% EtOAc/ヘキサン) により精製して、5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシシメトキシベンゾニトリル (315 mg, 88%) をオフホワイトの固体として与えた。¹H-NMR (δ, CDCl₃): 3.51 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.81 (s, 1H).

【0336】

工程 3: 4-クロロ-6-ヒドロキシビフェニル-3-カルボニトリル

【化147】



10

封管中で、無水 DMF (50 mL) 中の 5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシシメトキシベンゾニトリル (100 mg) とフェニルボロン酸 (132.3 mg, CAS: 98-80-6) の混合物に、K₂CO₃ (149.7 mg) を 25℃ で加え、反応混合物をアルゴンで 10 分間パージし、次に Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ 錯体 (8.85 mg) を加え、混合物をアルゴンで 10 分間再びパージし、次に 120℃ に 16 時間加熱した。反応混合物を 25℃ に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、得られた残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (5~7% EtOAc/ヘキサン) により精製して、4-クロロ-6-ヒドロキシビフェニル-3-カルボニトリル (43 mg, 44%) をオフホワイトの固体として与えた。¹H-NMR (δ, CDCl₃): 5.91 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.39 (dd, 2H), 7.44-7.56 (m, 4H).

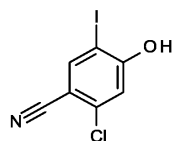
20

【0337】

方法 B:

工程 1: 5-ヨード-2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル

【化148】



30

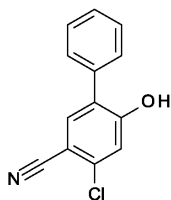
酢酸 (10 ml) 及び DCM (10 mL) 中の 2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル (1.18 g, CAS: 3336-16-1) の溶液に、濃硫酸 (100 μL) を加え、次に N-ヨードスクシンイミド (1.66 g) をアルゴン雰囲気下、室温で一度に加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。次に、反応混合物を氷/水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。粗物質をシリカゲルに吸着させ、次にフラッシュクロマトグラフィー (ISCO、100 g のシリカゲルカートリッジ、ヘプタン中の 0%~20% EtOAc の勾配) により精製した。いくつかの二ヨウ素化副生成物と共に所望の生成物を含む画分を、合わせ、蒸発させて、高真空下で乾燥させた。残留物 (1.42 g) を、更に分取 HPLC (カラム: Gemini NX 3u 50×4.6 mm; 溶離剤: 2% 酢酸、98% CH₃CN) により精製して、標記化合物 (770 mg) をオフホワイトの固体として与えた。MS (ESI⁻): m/z = 278.0 [M-H]⁻.

40

【0338】

工程 2: 4-クロロ-6-ヒドロキシビフェニル-3-カルボニトリル

【化 1 4 9】



2-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ヨードベンゾニトリル (350 mg)、フェニルボロン酸 (160 mg) 及び炭酸ナトリウム (398 mg) を、アルゴン雰囲気下、室温で DMF (13.0 ml) 及び水 (2.0 ml) と合わせた。次に、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II)、DCM 錯体 (133 mg) を、橙色の懸濁液に加えた。反応混合物を 3 回蒸発させ、アルゴンでパージし、次に 80℃ に 3.5 時間加熱した。混合物を室温に冷やし、氷／水に注ぎ、次に飽和 NH₄Cl 溶液で酸性化した。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (ISCO、シリカゲル、40 g カートリッジ、100% CH₂Cl₂、次に CH₂Cl₂/CH₃CN = 96/4) により精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、標記化合物 (150 mg) をオフホワイトの固体として与えた。

MS (ESI⁻): m/z = 228.1 [M-H]⁻。NMR は、上記方法 A からの物質に準拠する。

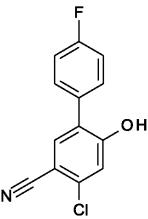
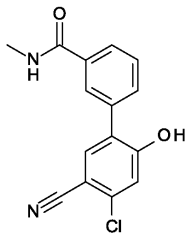
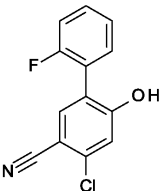
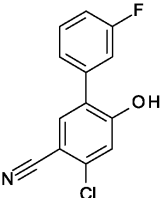
【0339】

以下の中間体を、中間体 B 3 1 と同様にして、方法 A (又は方法 B) により、5-ブロモ-2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル (中間体 B 3 1、工程 1) (又は 5-ヨード-2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル) と、下記の表に示すボロン酸前駆体から調製した：

10

20

【表 6】

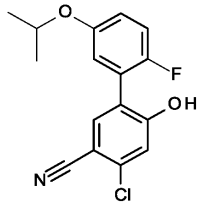
中間体	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B32	4-クロロ-4'-フルオロ-6-ヒドロキシ-ビフェニル-3-カルボニトリル 	4-フルオロフェニルボロン酸 CAS: 1765-93-1 方法 A	MS (ESI): 245.6 [M+H] ⁺
B33	4'-クロロ-5'-シアノ-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-カルボン酸メチルアミド 	3-(N-メチルアミノカルボニル)フェニルボロン酸 CAS: 832695-88-2 方法 A	MS (ESI): 287.1 [M+H] ⁺
B84	2-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシベンズニトリル 	2-フルオロフェニルボロン酸 CAS: 1993-03-9 方法 B	MS (ESI): 248.1 [M+H] ⁺
B85	2-クロロ-5-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシベンズニトリル 	3-フルオロフェニルボロン酸 CAS: 768-35-4 方法 B	MS (ESI): 246.1 [M-H] ⁻

10

20

30

40

中間体	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B89	2-クロロ-5-(2-フルオロ-5-プロパン-2-イルオキシフェニル)-4-ヒドロキシベンズニトリル 	(2-フルオロ-5-プロパン-2-イルオキシフェニル) ボロン酸 CAS: 849062-30-2 方法 B	MS (ESI): 304.2 [M-H] ⁻

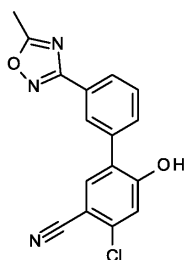
10

【0340】

中間体 B 35 :

4-クロロ-6-ヒドロキシ-3'-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ビフェニル-3-カルボニトリル

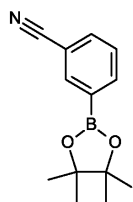
【化150】



20

工程1: 3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンズニトリル

【化151】



30

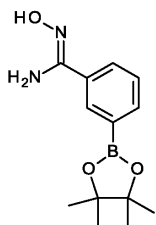
無水THF (150ml) 中の3-シアノフェニルボロン酸 (2.5g、CAS: 150255-96-2) の溶液に、窒素雰囲気下、ピナコール (2.95g) 及びNa₂SO₄ (10g) を25℃で加えた。反応混合物を、窒素雰囲気下、25℃で12時間撹拌した。次に、Na₂SO₄を濾別し、すべての揮発物を蒸発させた。残留物を酢酸エチルと水に分配した。次に、有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、標記化合物 (4.72g) をオフホワイトの固体として与え、更に特徴付けすることなく次の反応工程で直接用いた。

40

【0341】

工程2: N-ヒドロキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンズアミジン

【化 1 5 2】

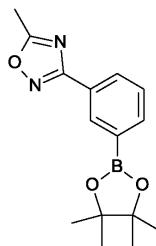


エタノール（150ml）中の－（4，4，5，5－テトラメチル－〔1，3，2〕ジオキサボロラン－2－イル）－ベンゾニトリル（4.65g）の溶液に、DIP EA（7.15ml）及びヒドロキシルアミン塩酸塩（3.53g）を25℃で加えた。次に、反応混合物を3時間還流した。すべての揮発物を減圧下で蒸発させ、残留物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、いくらかの不純物と共にN－ヒドロキシ－3－（4，4，5，5－テトラメチル－〔1，3，2〕ジオキサボロラン－2－イル）－ベンズアミジン（5.7g）を、オフホワイトの粘着性の固体として与えた。MS（ESI）： $m/z = 262.8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0342】

工程3： 5－メチル－3－〔3－（4，4，5，5－テトラメチル－〔1，3，2〕ジオキサボロラン－2－イル）－フェニル〕－〔1，2，4〕オキサジアゾール

【化 1 5 3】

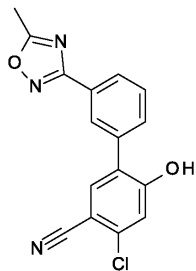


無水酢酸（100ml）中のN－ヒドロキシ－3－（4，4，5，5－テトラメチル－〔1，3，2〕ジオキサボロラン－2－イル）－ベンズアミジン（5.7g）の溶液を、3時間還流した。無水酢酸を蒸発させ、残留物を水と酢酸エチルに分配した。酢酸エチル層を分離し、 NaHCO_3 水溶液、水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濃縮した。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（0～5% EtOAc／ヘキサン）により精製して、標記化合物（3.5g）をオフホワイトの固体として与えた。MS（ESI）： $m/z = 287.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0343】

工程4： 4－クロロ－6－ヒドロキシ－3’－（5－メチル－〔1，2，4〕オキサジアゾール－3－イル）－ビフェニル－3－カルボニトリル

【化 1 5 4】



標記化合物を、5－ブロモ－2－クロロ－4－メトキシメトキシベンゾニトリル（中

10

20

30

40

50

間体 B 3 2、工程 2) (300 mg) 及び 5-メチル-3-[3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-[1, 2, 4]オキサジアゾール (932 mg) から、中間体 B 3 1、工程 3 と同様に調製して、オフホワイトの固体 (190 mg、56%) として得た。MS (ESI) : $m/z = 310.2 [M-H]^-$ 。

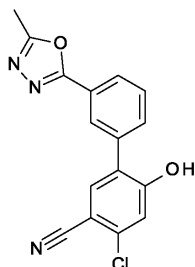
【0344】

中間体 B 3 7 :

4-クロロ-6-ヒドロキシ-3'-(5-メチル-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-ビフェニル-3-カルボニトリル

【化155】

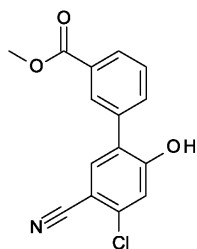
10



工程 1 : 4'-クロロ-5'-シアノ-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル

20

【化156】



30

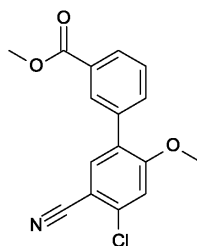
標記化合物を、5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシメトキシベンズニトリル (中間体 B 3 1、工程 2) (1.0 g) 及び 3-メトキシカルボニルフェニル硼酸 (973 mg、CAS : 99769-19-4) から、中間体 B 3 1 工程 3 と同様に調製して、オフホワイトの固体 (430 mg、41%) として得た。MS (ESI) : $m/z = 286 [M-H]^-$ 。

【0345】

工程 2 : 4'-クロロ-5'-シアノ-2'-メトキシ-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル

【化157】

40



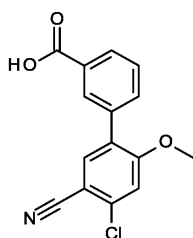
無水 DMF (30 ml) 中の 4'-クロロ-5'-シアノ-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル (650 mg) の溶液に、 Cs_2CO_3 (1.10 g) 及びヨウ化メチル (0.169 mL) を 25℃ で加えた。反応混合物を 25℃ で 16 時間攪

50

拌し、次に濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて、残った残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（10～15% EtOAc／ヘキサン）により精製して、標記化合物（490mg、71%）をオフホワイトの固体として与え、それを更に特徴付けすることなく用いた。

【0346】

工程3： 4'-クロロ-5'-シアノ-2'-メトキシビフェニル-3-カルボン酸
【化158】



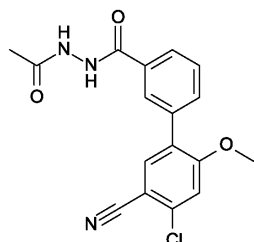
10

THFと水（45ml）の混合物中の4'-クロロ-5'-シアノ-2'-メトキシビフェニル-3-カルボン酸メチルエステル（490mg）の溶液に、LiOH-H₂O（136.6mg）を25℃で加え、反応混合物を室温で12時間撹拌した。次に、反応混合物をEtOAc（20ml）で希釈し、層を分離した。水層を6N HClの添加により酸性化し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、標記化合物（410mg、88%）をオフホワイトの固体として得た。MS（ESI）：m/z = 286.1 [M-H]⁻。

20

【0347】

工程4： 4'-クロロ-5'-シアノ-2'-メトキシビフェニル-3-カルボン酸
N'-アセチルヒドラジド
【化159】



30

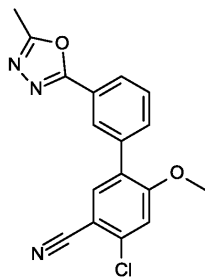
無水DMF（30ml）中の4'-クロロ-5'-シアノ-2'-メトキシビフェニル-3-カルボン酸（410mg）の溶液に、HBTU（812.1mg）及びDIPEA（0.76mL）を25℃で加えた。反応混合物を10分間撹拌し、次に酢酸ヒドラジド（211.42mg）を加え、撹拌を16時間続けた。溶媒を蒸発させて、残った残留物にEtOAc及び水を加えた。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させて、濃縮した。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（2～3% MeOH／DCM）により精製して、標記化合物（470mg、96%）をオフホワイトの固体として与えた。MS（ESI）：m/z = 344.2 [M+H]⁺。

40

【0348】

工程5： 4-クロロ-6-メトキシ-3'-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ビフェニル-3-カルボニトリル

【化 1 6 0】



10

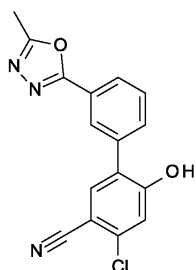
POCl₃ (10ml) 中の 4'-クロロ-5'-シアノ-2'-メトキシ-ビフェニル-3-カルボン酸 N'-アセチル-ヒドラジド (400mg) の溶液を、110℃に6時間加熱した。次に、反応混合物を25℃に冷却し、すべての揮発物を減圧下で除去した。残った残留物に飽和 NaHCO₃ 溶液 (15ml) を加え、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (10~15% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標記化合物 (130mg、34%) をオフホワイトの固体として与えた。MS (ESI) : m/z = 326.2 [M+H]⁺。

【0349】

工程 6 : 4-クロロ-6-ヒドロキシ-3'-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ビフェニル-3-カルボニトリル

20

【化 1 6 1】



30

無水 DCM (10ml) 中の 4-クロロ-6-メトキシ-3'-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ビフェニル-3-カルボニトリル (110mg) の溶液に、BBr₃ (0.4ml) を 0℃ で加えた。反応混合物を 25℃ で 28 時間攪拌した。再び BBr₃ (0.5ml) を加え、反応混合物を更に 16 時間攪拌した。すべての揮発物を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (30~45% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標記化合物 (80mg、76%) をオフホワイトの固体として与えた。MS (ESI) : m/z = 310.2 [M-H]⁻。

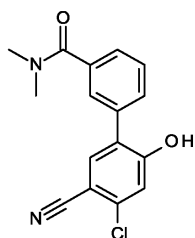
【0350】

中間体 B39 :

40

3-(4-クロロ-5-シアノ-2-ヒドロキシフェニル)-N,N-ジメチルベンズアミド

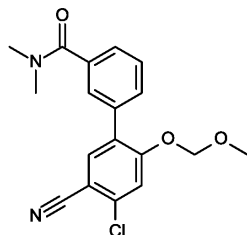
【化 1 6 2】



50

工程 1 : 3- [4-クロロ-5-シアノ-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-N, N-ジメチルーベンズアミド

【化 1 6 3】



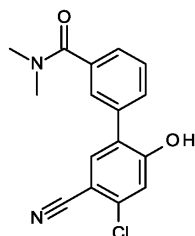
10

標記化合物を、5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシメトキシーベンズニトリル（中間体 B 3 1、工程 2）（48.9mg）及び 3-（ジメチルカルバモイル）フェニル硼酸（40.9mg、CAS：373384-14-6）から、中間体 B 3 1 工程 3 と同様に調製して、淡黄色のガム状物（43mg、71%）として得た。MS（ESI）： $m/z = 698.3 [2M+H]^+$ 。

【0 3 5 1】

工程 2 : 3-（4-クロロ-5-シアノ-2-ヒドロキシーフェニル）-N, N-ジメチルーベンズアミド

【化 1 6 4】



20

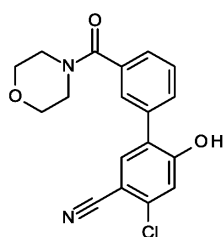
ジオキサン（1mL）中の 3- [4-クロロ-5-シアノ-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-N, N-ジメチルーベンズアミド（40.0mg）の溶液に、ジオキサン中の 4N HCl（150 μ l）を 0℃で滴下した。次に、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。更なるジオキサン中の 4N HCl（100 μ l）を加え、得られた懸濁液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、次に DCM で 3 回共蒸発させた。得られたオフホワイトの固体（34mg、97%）を、更に精製することなく次の反応工程で用いた。MS（ESI）： $m/z = 301.1 [M+H]^+$ 。

【0 3 5 2】

中間体 B 4 1 :

2-クロロ-4-ヒドロキシー-5- [3-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル] ベンズニトリル

【化 1 6 5】



30

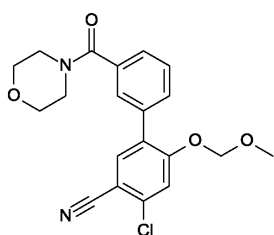
40

工程 1 : 2-クロロ-4-（メトキシメトキシ）-5- [3-（モルホリン-4-カル

50

ボニル) フェニル] ベンゾニトリル

【化 1 6 6】



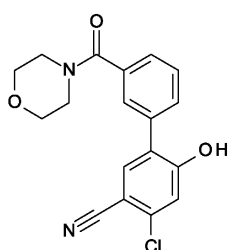
10

標記化合物を、5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシメトキシ-ベンゾニトリル（中間体 B 3 1、工程 2）（50.0 mg）及び 3-（モルホリン-4-カルボニル）フェニルボロン酸（51.0 mg、CAS：723281-55-8）から、中間体 B 3 1、工程 3 と同様に調製して、白色の固体（53 mg、76%）として得た。MS（ESI）：m/z = 387.2 [M+H]⁺。

【0353】

工程 2： 2-クロロ-4-ヒドロキシ-5-〔3-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル〕ベンゾニトリル

【化 1 6 7】



20

標記化合物を、2-クロロ-4-（メトキシメトキシ）-5-〔3-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル〕ベンゾニトリル（49.9 mg）から、中間体 B 3 9 工程 2 と同様に調製して、オフホワイトの固体（44 mg、99%）として得た。MS（ESI）：m/z = 343.1 [M+H]⁺。

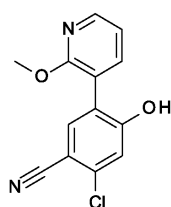
30

【0354】

中間体 B 5 4：

2-クロロ-4-ヒドロキシ-5-（2-メトキシ-3-ピリジル）ベンゾニトリル

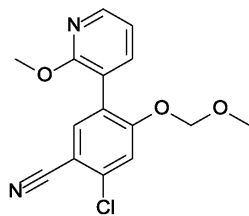
【化 1 6 8】



40

工程 1： 2-クロロ-4-（メトキシメトキシ）-5-（2-メトキシ-3-ピリジル）ベンゾニトリル

【化 1 6 9】



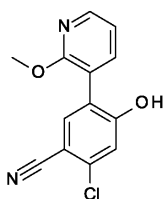
標記化合物を、5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシメトキシベンゾニトリル（中間体 B 3 1、工程 2）（50.0mg）及び 2-メトキシピリジン-3-イルボロン酸（33.2mg、eMolecules # BB-4033）から、中間体 B 3 1、工程 3 と同様に調製して、白色の固体（43mg、78%）として得た。MS（ESI）： $m/z = 305.1$ [$M+H$]⁺。

10

【0355】

工程 2： 2-クロロ-4-ヒドロキシ-5-（2-メトキシ-3-ピリジル）ベンゾニトリル

【化 1 7 0】



20

標記化合物を、2-クロロ-4-（メトキシメトキシ）-5-（2-メトキシ-3-ピリジル）ベンゾニトリル（41.1mg）から、中間体 B 3 9、工程 2 と同様に調製して、オフホワイトの固体（35.2mg、100%）として得た。MS（ESI）： $m/z = 261.1$ [$M+H$]⁺。

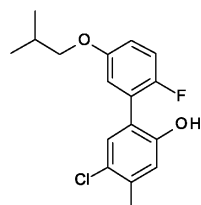
【0356】

中間体 B 5 8

30

4-クロロ-2-〔2-フルオロ-5-（2-メチルプロポキシ）フェニル〕-5-メチルフェノール

【化 1 7 1】



40

4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノール（中間体 B 1、工程 3、（80mg）、（2-フルオロ-5-イソブトキシフェニル）ボロン酸（75.8mg、CAS：1217500-65-6）及び炭酸ナトリウム（94.7mg）を、アルゴン雰囲気下、室温で DMF（5.0mL）及び水（0.85ml）と合わせた。次に、〔1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）のジクロロメタンとの錯体（31.6mg、CAS：95464-05-4）を、橙色の懸濁液に加えた。反応混合物を 80℃ に 3 時間加熱し、次に冷却し、室温で 6 時間保持した。反応混合物を氷／水に注ぎ、飽和 NH₄Cl 溶液で酸性化した。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン中の 0%～50% 酢酸エチル）により精製して、標記化

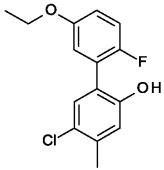
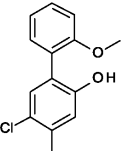
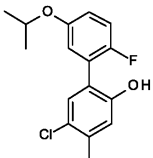
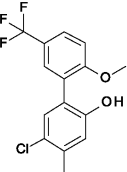
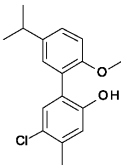
50

合物を淡黄色の液体（62 mg、65 %）として与えた。MS（ESI）： $m/z = 307.3$ $[M-H]^-$ 。

【0357】

以下の中間体を、中間体 B58 と同様にして、4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノール（中間体 B1、工程 3）及び下記の表に示した対応するビルディングブロックから、調製した：

【表 7】

中間体	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B55	4-クロロ-2-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-5-メチルフェノール 	5-エトキシ-2-フルオロフェニル ボロン酸 CAS: 900174-60-9	MS (ESI): 279.2 [M-H] ⁻
B56	4-クロロ-2-(2-メトキシフェニル)-5-メチルフェノール 	(2-メトキシフェニル) ボロン酸 CAS: 5720-06-9	MS (ESI): 249.2 [M+H] ⁺
B57	4-クロロ-2-(2-フルオロ-5-プロパン-2-イルオキシフェニル)-5-メチルフェノール 	(2-フルオロ-5-イソプロポキシフェニル) ボロン酸 CAS: 849062-30-2	MS (ESI): 293.2 [M-H] ⁻
B59	4-クロロ-2-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチルフェノール 	(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル) ボロン酸 CAS: 240139-82-6)	MS (ESI): 315.2 [M-H] ⁻
B60	4-クロロ-2-(2-メトキシ-5-プロパン-2-イルフェニル)-5-メチルフェノール 	(5-イソプロピル-2-メトキシフェニル) ボロン酸 CAS: 216393-63-4)	MS (ESI): 289.3 [M-H] ⁻

【 0 3 5 8 】

中間体 B 6 1

2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]-4-ヒドロキシベンゾニトリル

10

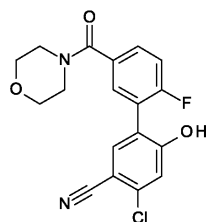
20

30

40

50

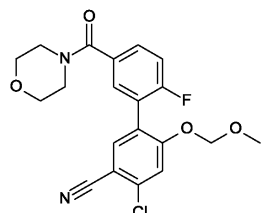
【化 1 7 2】



工程 1： 2-クロロ-5-〔2-フルオロ-5-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル〕-4-（メトキシメトキシ）ベンゾニトリル

10

【化 1 7 3】



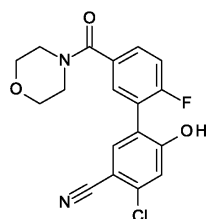
標記化合物を、5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシメトキシベンゾニトリル（中間体 B 3 2、工程 2）（100mg）及び（2-フルオロ-5-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル）ボロン酸（110mg、CAS：1072951-41-7）から、中間体 B 5 8 と同様に調製して、淡黄色の泡状物（24mg、15%）として得た。MS（ESI）： $m/z = 405.2$ [M+H]⁺。

20

【0 3 5 9】

工程 2： 2-クロロ-5-〔2-フルオロ-5-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル〕-4-ヒドロキシベンゾニトリル

【化 1 7 4】



30

標記化合物を、2-クロロ-5-〔2-フルオロ-5-（モルホリン-4-カルボニル）フェニル〕-4-（メトキシメトキシ）ベンゾニトリル（29mg）から、中間体 B 3 9 工程 2 と同様に調製して、オフホワイトの固体（14mg、54%）として得た。MS（ESI）： $m/z = 361.1$ [M+H]⁺。

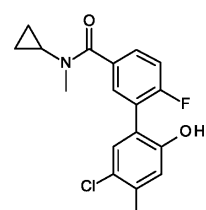
【0 3 6 0】

中間体 B 6 3

40

3-（5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル）-N-シクロプロピル-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド

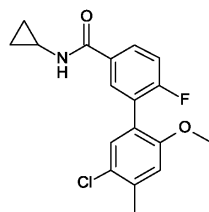
【化 1 7 5】



50

工程 1： 3-（5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル）-N-シクロプロピル-4-フルオロベンズアミド

【化 1 7 6】



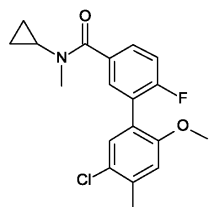
10

標記化合物を、1-クロロ-5-ヨード-4-メトキシ-2-メチルベンゼン（中間体 B 1 工程 2）（265mg）及び（5-（シクロプロピルカルバモイル）-2-フルオロフェニル）ボロン酸（251mg、CAS：874289-54-0）から、中間体 B 58 と同様に調製して、黄色の固体（163mg、52%）として得た。MS（ESI）： $m/z = 334.1$ $[M+H]^+$ 。

【0361】

工程 2： 3-（5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル）-N-シクロプロピル-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド

【化 1 7 7】



20

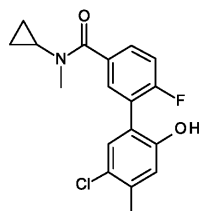
水素化ナトリウムの 60% 鉱油分散液（37.9mg）を、アルゴン雰囲気下、室温で DMF（4.0ml）中の 3-（5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル）-N-シクロプロピル-4-フルオロベンズアミド（158mg）の溶液に加えた。混合物を室温で 45 分間攪拌した。次に、ヨードメタン（87.3mg）を 2 分間かけて滴下し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。次に、反応混合物を水/水に注いだ。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をブラインで 1 回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、蒸発乾固させた。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン中の 0%～50% 酢酸エチル）により精製して、標記化合物を白色の泡状物（154mg、93%）として与えた。MS（ESI）： $m/z = 348.2$ $[M+H]^+$ 。

30

【0362】

工程 3： 3-（5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル）-N-シクロプロピル-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド

【化 1 7 8】



40

標記化合物を、3-（5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル）-N-シクロプロピル-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド（151mg）から、中間体 B 1、工程 3 と同様に調製して、オフホワイトの泡状物（157mg、98%）として得た。MS（ESI）： $m/z = 334.1$ $[M+H]^+$ 。

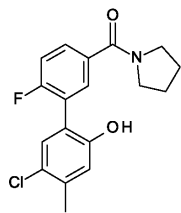
50

【0363】

中間体 B 6 2

[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]-
-ピロリジン-1-イルメタノン

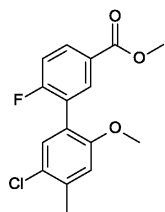
【化179】



10

工程 1: メチル 3-(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル)-4-フル
オロベンゾアート

【化180】



20

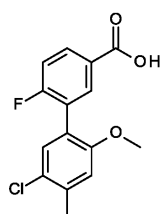
メチル 3-ブromo-4-フルオロベンゾアート (3.75 g) を、アルゴン雰囲気下、シクロペンチルメチルエーテル (70 ml) に室温で溶解した。次に、酢酸カリウム (6.32 g)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (5.72 g) 及び [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) のジクロロメタンとの錯体 (526 mg, CAS: 95464-05-4) を、混合物に加えた。反応混合物を 95 °C に 4 時間加熱し、次に更に 1 時間室温まで冷やした。混合物に、炭酸ナトリウム溶液 (15%, 26.2 ml)、1-クロロ-5-ヨード-4-メトキシ-2-メチルベンゼン (中間体 B 1、工程 2) (6.06 g) 及び DCM (526 mg, CAS: 95464-05-4) を含む [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) 錯体を加えた。混合物を 85 °C で 18 時間再び加熱した。次に、反応混合物を室温に冷やし、氷/水に注いだ。水層をシクロペンチルメチルエーテルで 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、蒸発乾固させた。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中の 0%~50% 酢酸エチル) により精製して、標記化合物を淡黄色の固体 (4.46 g, 67%) として与えた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.43 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.14-7.18 (1H, t), 7.24 (1H, s), 8.0-8.07 (2H, m).

30

【0364】

工程 2: 3-(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロ安息
香酸

【化181】



40

50

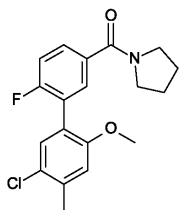
1 M LiOH 溶液 (2.51 ml) を、THF (6.0 ml) 中のメチル 3-(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロベンゾアート (310 mg) の溶液に室温に加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を氷/水に注ぎ、HCl 1 M 溶液で pH = 1 に酸性化した。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、標記化合物を白色の固体 (309 mg、99%) として与えた。MS (ESI) : m/z = 293.2 [M-H]⁻。

【0365】

工程 3 : [3-(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]-ピロリジン-1-イルメタノン

10

【化182】



3-(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロ安息香酸 (100 mg)、ピロリジン (36.2 mg、CAS : 123-75-1) 及び 4-メチルモルホリン (51.5 mg) を、アルゴン雰囲気下、室温で DMF (4.0 mL) に溶解した。1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (97.6 mg) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (68.8 mg) を、淡黄色の溶液に加えた。混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。次に、反応混合物を氷/水に注ぎ、2 M Na₂CO₃ 溶液で塩基性化した。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を 1 M HCl 溶液で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、蒸発乾固させた。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中の 0%~70% 酢酸エチル) により精製して、標記化合物を白色の固体 (78 mg、65%) として与えた。MS (ESI) : m/z = 348.1 [M+H]⁺。

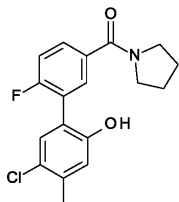
20

【0366】

工程 4 : [3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]-ピロリジン-1-イルメタノン

30

【化183】



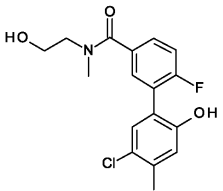
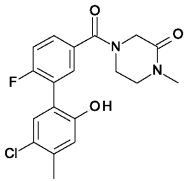
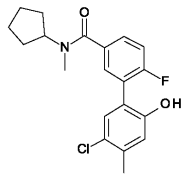
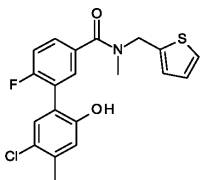
40

標記化合物を、[3-(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]-ピロリジン-1-イルメタノン (74 mg) から、中間体 B1 工程 3 と同様に調製して、オフホワイトの固体 (83 mg、99%) として得た。MS (ESI) : m/z = 334.2 [M+H]⁺。

【0367】

以下の中間体を、工程 3 のピロリジンを下記の表に示す適切なアミンビルディングブロックに替えて、中間体 B62 と同様にして得た。

【表 8】

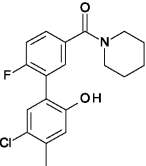
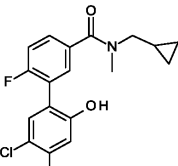
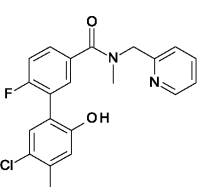
中間体	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B64	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルベンズアミド 	2-(メチルアミノ)エタノール CAS: 109-83-1	MS (ESI): 338.1 [M+H] ⁺
B65	4-[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロベンゾイル]-1-メチルピペラジン-2-オン 	1-メチルピペラジン-2-オン CAS: 59702-07-7	MS (ESI): 377.2 [M+H] ⁺
B66	4-[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロベンゾイル]-1-メチルピペラジン-2-オン 	N-メチルシクロペンタン-アミン CAS: 2439-56-7	MS (ESI): 362.2 [M+H] ⁺
B68	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロ-N-メチル-N-(チオフェン-2-イルメチル)ベンズアミド 	N-メチル-1-(チオフェン-2-イル)メタンアミン CAS: 58255-18-8	MS (ESI): 390.1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

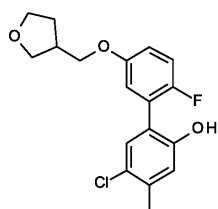
中間体	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B69	[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]-ピペリジン-1-イルメタノン 	ピペリジン CAS: 110-89-4	MS (ESI): 348.2 [M+H] ⁺
B70	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-N-(シクロプロピルメチル)-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド 	1-シクロプロピル-N-メチルメタンアミン CAS: 18977-45-2	MS (ESI): 348.1 [M+H] ⁺
B71	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロ-N-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル)ベンズアミド 	N-メチル-1-(ピリジン-2-イル)メタンアミン CAS: 21035-59-6	MS (ESI): 385.1 [M+H] ⁺

【0368】

中間体 B 6 7

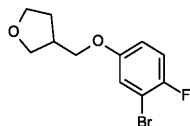
4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(オキシラン-3-イルメトキシ)フェニル]-5-メチルフェノール

【化184】



工程1: 3-[(3-ブロモ-4-フルオロフェノキシ)メチル]オキシラン

【化185】



10

20

30

40

50

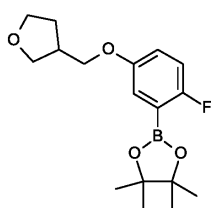
ジイソプロピルアゾジカルボキシラート（1.22 g）を、アルゴン雰囲気下、THF（12 ml）中の3-ブロモ-4-フルオロフェノール（1.05 g、CAS：27407-11-0）、（テトラヒドロフラン-3-イル）メタノール（674 mg、CAS：15833-61-1）及びトリフェニルホスフィン（1.87 g）の溶液に0℃で5分間かけて滴下した。黄色の溶液を室温に温め、この温度で4.5時間保持した。反応混合物を氷／水に注ぎ、2 M NaOH溶液でpH=10に達するまで塩基性化した。水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、蒸発乾固させた。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン中0%～60%酢酸エチル）により精製して、標記化合物を淡黄色の液体（1.26 g、79%）として与えた。MS（EI）：m/z = 274.0 [M]⁺。

10

【0369】

工程2： 2-[2-フルオロ-5-(オキシラン-3-イルメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化186】



20

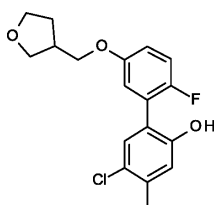
1,4-ジオキサン（4.0 mL）中の4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ（1,3,2-ジオキサボロラン）（129 mg）、3-[(3-ブロモ-4-フルオロフェノキシ)メチル]オキシラン（100 mg）、酢酸カリウム（107 mg）及び[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）のジクロロメタンとの錯体（14.8 mg、CAS：95464-05-4）の混合物を、アルゴンで3回バージし、次にアルゴン雰囲気下で85℃に20時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、次に氷／水に注いだ。水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層をブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、蒸発乾固させた。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン中の0%～20%酢酸エチル）により精製して、標記化合物を無色の液体（90 mg、62%、純度約80%）として得た。MS（EI）：m/z = 322.0 [M]⁺。

30

【0370】

工程3： 4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(オキシラン-3-イルメトキシ)フェニル]-5-メチルフェノール

【化187】



40

標記化合物を、4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノール（中間体B1、工程3）（58 mg）及び2-[2-フルオロ-5-(オキシラン-3-イルメトキシ)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（83.5 mg）から、中間体B58と同様に調製して、淡黄色の油状物（29 mg、39%）として得た。MS（ESI）：m/z = 337.1 [M+H]⁺。

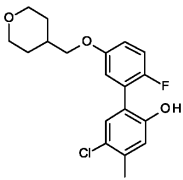
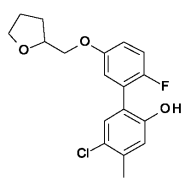
【0371】

以下の中間体を、工程1の（テトラヒドロフラン-3-イル）メタノールを下記の表に

50

示す適切なアルコールビルディングブロックに替えて、中間体 B 6 7 と同様にして得た。

【表 9】

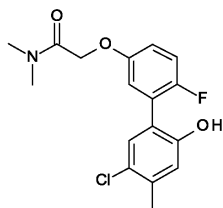
中間体	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B72	4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(オキサン-4-イルメトキシ)フェニル]-5-メチルフェノール 	(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール CAS: 14774-37-9	MS (ESI): 351.1 [M+H] ⁺
B74	4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(オキソラン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-メチルフェノール 	(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノール CAS: 97-99-4	MS (ESI): 335.2 [M-H] ⁻

【0372】

中間体 B 7 5

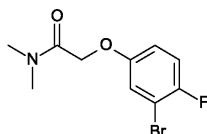
2-[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェノキシ]-N,N-ジメチルアセトアミド

【化188】



工程 1: 2-(3-ブロモ-4-フルオロフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド

【化189】

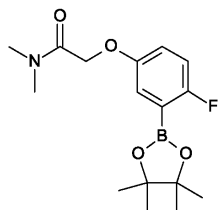


3-ブロモ-4-フルオロフェノール (500mg、CAS 27407-11-0)、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド (573mg) 及び炭酸カリウム (832mg) を、アルゴン雰囲気下、室温でアセトン (15ml) と合わせた。混合物を18時間加熱還流し、次に室温で1時間保持した。次に、反応混合物を氷／水に注ぎ、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層をブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、蒸発乾固させた。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中の0%~80%酢酸エチル) により精製して、標記化合物を淡黄色の液体 (934mg、91%、純度約70%) として与えた。MS (ESI): m/z = 278.1 [M+H]⁺。

【0373】

工程2： 2-[4-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ
オキサボロラン-2-イル)フェノキシ]-N,N-ジメチルアセトアミド

【化190】



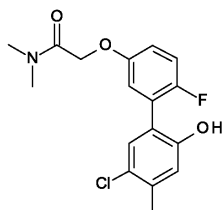
10

標記化合物を、2-(3-ブロモ-4-フルオロフェノキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド(930mg)から、中間体B67、工程2と同様に調製して、無色の油状物(188mg、18%、純度70%)として得た。MS(ESI): $m/z = 324.2 [M+H]^+$ 。

【0374】

工程3： 2-[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フル
オロフェノキシ]-N,N-ジメチルアセトアミド

【化191】



20

標記化合物を、4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノール(中間体B1、工程3)
(108mg)及び2-[4-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ
オキサボロラン-2-イル)フェノキシ]-N,N-ジメチルアセトアミド(1
86mg、純度70%)から、中間体B58と同様に調製して、淡褐色の泡状物(63mg、
46%)として得た。MS(ESI): $m/z = 338.1 [M+H]^+$ 。

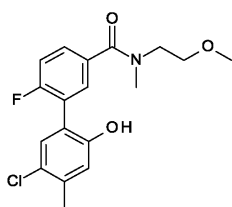
30

【0375】

中間体B73

3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロ-N-(2-
メトキシエチル)-N-メチルベンズアミド

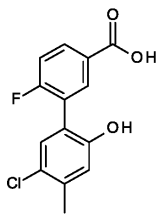
【化192】



40

工程1： 3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロ安
息香酸

【化 1 9 3】



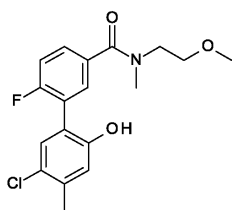
3-(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロ安息香酸(中間体B62、工程2)(145mg)を、アルゴン雰囲気下、0℃でジクロロメタン(5.0ml)と合わせた。次に、ジクロロメタン中の1M三臭化ホウ素溶液(1.23mL)を2分間かけて滴下した。次に、得られた黄色の溶液を室温で6時間保持した。次に、反応混合物を氷/水に注ぎ、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層をブラインで1回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させ、標記化合物を淡褐色の固体(146mg、100%)として与えた。MS(ESI): $m/z = 559.2 [2M-H]^-$ 。

10

【0376】

工程2: 3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルベンズアミド

【化 1 9 4】



20

標記化合物を、3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロ安息香酸(50mg)から、ピロリジンの代わりに2-メトキシ-N-メチルエタンアミン(24mg、CAS: 38256-93-8)を用いて、中間体B62、工程3と同様にして、白色の泡状物(40mg、63%)として得た。MS(ESI): $m/z = 352.1 [M+H]^+$ 。

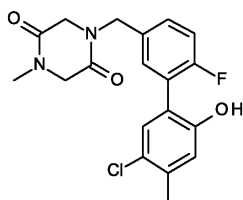
30

【0377】

中間体B76

1-[[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]メチル]-4-メチルピペラジン-2,5-ジオン

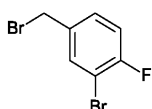
【化 1 9 5】



40

工程1: 2-ブロモ-4-(ブロモメチル)-1-フルオロベンゼン

【化 1 9 6】



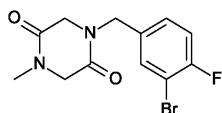
50

テトラブロモメタン（7.28 g）を、アルゴン雰囲気下、0℃でTHF（50 ml）中の（3-ブロモ-4-フルオロフェニル）メタノール（3.0 g、CAS：77771-03-0）の溶液に加えた。次に、THF（30 ml）中のトリフェニルホスフィン（5.76 g）の溶液を40分間かけて滴下した。混合物を室温に温め、この温度で65時間保持した。次に、反応混合物を氷／水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層をブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、蒸発乾固させた。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン中の0%～10%酢酸エチル）により精製して、標記化合物を淡黄色の液体（5.10 g、95%、純度70%）として与えた。MS（ESI）：m/z = 267.9 [M]⁺。

【0378】

工程2： 1-[(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-メチルピペラジン-2,5-ジオン

【化197】

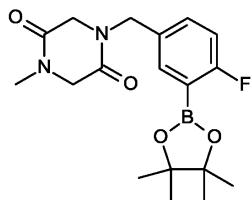


1-メチルピペラジン-2,5-ジオン（150 mg、CAS：5625-52-5）を、アルゴン雰囲気下、室温でDMF（5.0 ml）に溶解した。混合物を0℃に冷却し、水素化ナトリウムの60%鉱油分散液（103 mg）を一度に加えた。懸濁液を0℃で10分間攪拌し、次に室温に45分間温めた。次に、2-ブロモ-4-(プロモメチル)-1-フルオロベンゼン（627 mg）を5分間かけて滴下した。混合物を室温で16時間攪拌した。次に、反応混合物を氷／水に注ぎ、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層をブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、蒸発乾固させた。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の0%～10%メタノール）により精製して、標記化合物を淡褐色のガム状物（121 mg、32%）として与えた。MS（ESI）：m/z = 315.0 [M+H]⁺。

【0379】

工程3： 1-[[4-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メチル]-4-メチルピペラジン-2,5-ジオン

【化198】



標記化合物を、1-[(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-メチルピペラジン-2,5-ジオン（120 mg）から、中間体B67、工程2と同様に調製して、淡褐色のガム状物（102 mg、52%、純度70%）として得た。MS（ESI）：m/z = 363.2 [M+H]⁺。

【0380】

工程4： 1-[[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]メチル]-4-メチルピペラジン-2,5-ジオン

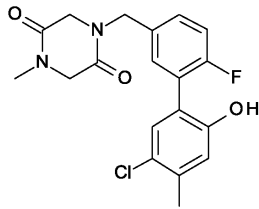
10

20

30

40

【化 1 9 9】

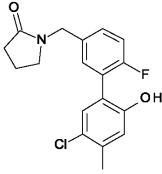
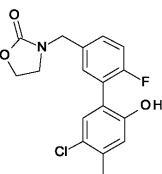


標記化合物を、4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノール（中間体 B 1、工程 3）（52 mg）及び 1-[[4-フルオロ-3-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル]メチル]-4-メチルピペラジン-2, 5-ジオン（100 mg、純度約 70%）から、中間体 B 5 8 と同様に調製して、淡褐色の泡状物（28 mg、37%）として得た。MS（ESI）： $m/z = 377.1 [M+H]^+$ 。

【0 3 8 1】

以下の中間体を、工程 2 の 1-メチルピペラジン-2, 5-ジオンを下記の表に示す適切なアミドビルディングブロックに替えて、中間体 B 7 6 と同様にして得た：

【表 1 0】

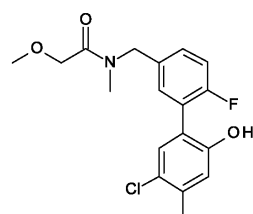
中間体	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、 m/z
B81	1-[[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]メチル]ピロリジン-2-オン 	ピロリジン-2-オン CAS: 616-45-5	MS (ESI): 334.0 $[M+H]^+$
B82	3-[[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]メチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン 	オキサゾリジン-2-オン CAS: 497-25-6	MS (ESI): 334.1 $[M-H]^-$

【0 3 8 2】

中間体 B 7 8

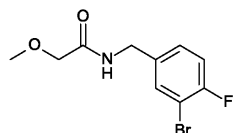
N-[[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]メチル]-2-メトキシ-N-メチルアセトアミド

【化 2 0 0】



工程 1 : N-[(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)メチル]-2-メトキシアセトアミド

【化 2 0 1】

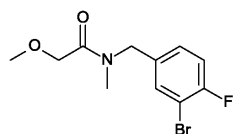


2-メトキシ酢酸 (165mg、CAS: 625-45-6)、(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-メタンアミン塩酸塩 (529mg、CAS: 202865-68-7) 及び 4-メチルモルホリン (741mg) を、アルゴン雰囲気下、室温で DMF (6.0ml) に溶解した。1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (527mg) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (371mg) を、淡黄色の溶液に加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。次に、反応混合物を氷/水に注ぎ、2M Na₂CO₃ 溶液で塩基性化した。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、蒸発乾固させた。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中の 0%~80% 酢酸エチル) により精製して、標記化合物を白色の固体 (503mg、98%) として与えた。MS (ESI): m/z = 278.0 [M+H]⁺。

【0383】

工程 2 : N-[(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)メチル]-2-メトキシ-N-メチルアセトアミド

【化 2 0 2】

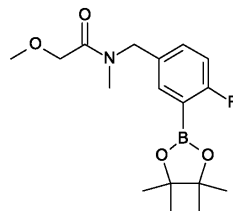


標記化合物を、N-[(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)メチル]-2-メトキシアセトアミド (290mg) から、中間体 B63、工程 2 と同様に調製して、無色の液体 (198mg、62%) として得た。MS (ESI): m/z = 290.0 [M+H]⁺。

【0384】

工程 3 : N-[[4-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メチル]-2-メトキシ-N-メチルアセトアミド

【化 2 0 3】

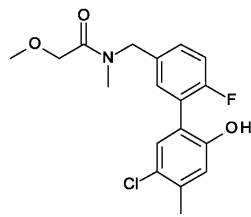


標記化合物を、N-[(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)メチル]-2-メトキシ-N-メチルアセトアミド (199mg) から、中間体 B67、工程 2 と同様に調製して、淡黄色の液体 (262mg、57%、純度約 50%) として得た。MS (ESI): m/z = 338.2 [M+H]⁺。

【0385】

工程 4 : N-[[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フ

ルオロフェニル] メチル] - 2 - メトキシ - N - メチルアセトアミド
【化 2 0 4】

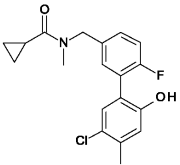


標記化合物を、4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノール（中間体 B 1、工程 3）（102 mg）及び N - [[4 - フルオロ - 3 - （ 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル）フェニル] メチル] - 2 - メトキシ - N - メチルアセトアミド（256 mg、純度約 50 %）から、中間体 B 5 8 と同様に調製して、黄色のガム状物（106 mg、64 %、純度約 80 %）として得た。MS（ESI）： $m/z = 352.1$ [M+H]⁺。

【0386】

以下の中間体を、工程 1 の 2 - メトキシ酢酸を下記の表に示す適切なカルボン酸ビルディングブロックに替えて、中間体 B 7 8 と同様にして得た：

【表 1 1】

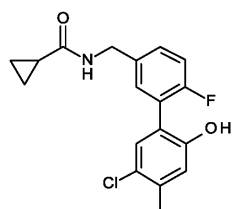
中間体	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、 m/z
B80	N - [[3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル) - 4 - フルオロフェニル] メチル] - N - メチルシクロプロパンカルボキサミド 	シクロプロパンカルボン酸 CAS: 1759-53-1	MS（ESI）： 348.1 [M+H] ⁺

【0387】

中間体 B 7 9

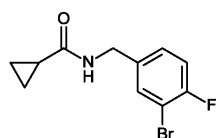
N - [[3 - （ 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル） - 4 - フルオロフェニル] メチル] シクロプロパン - カルボキサミド

【化 2 0 5】



工程 1： N - [（ 3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル） メチル] シクロプロパンカルボキサミド

【化 2 0 6】

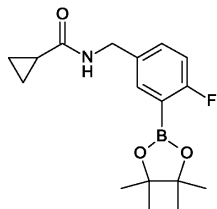


標記化合物を、シクロプロパンカルボン酸（127mg、CAS：1759-53-1）から、中間体B78、工程1と同様に調製して、白色の粉末（444mg、100%）として得た。MS（ESI）： $m/z = 272.0$ [M+H]⁺。

【0388】

工程2： N-[[4-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メチル]-シクロプロパンカルボキサミド

【化207】



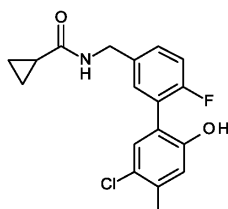
10

標記化合物を、N-[(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)メチル]シクロプロパンカルボキサミド（217mg）から、中間体B67、工程2と同様に調製して、淡黄色の油状物（257mg、61%、純度約60%）として得た。MS（ESI）： $m/z = 320.2$ [M+H]⁺。

【0389】

工程3： N-[[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]メチル]シクロプロパンカルボキサミド

【化208】



20

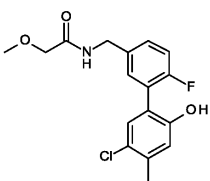
標記化合物を、4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノール（中間体B1、工程3）（119mg）及びN-[[4-フルオロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メチル]-シクロプロパンカルボキサミド（236mg、純度約60%）から、中間体B58と同様に調製して、淡黄色の泡状物（63mg、42%）として得た。MS（ESI）： $m/z = 334.1$ [M+H]⁺。

【0390】

以下の中間体を、工程1のシクロプロパンカルボン酸を下記の表に示す適切なカルボン酸ビルディングブロックに替えて、中間体B79と同様にして得た：

30

【表 1 2】

中間体	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B83	N-[[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]メチル]-2-メトキシアセトアミド 	2-メトキシ酢酸 CAS: 625-45-6	MS (ESI): 336.1 [M-H] ⁻

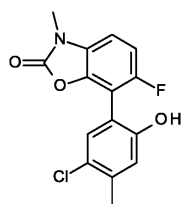
10

【0391】

中間体 B 7 7

7-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-オン

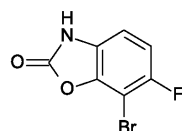
【化209】



20

工程 1: 7-ブロモ-6-フルオロ-3H-1,3-ベンゾオキサゾール-2-オン

【化210】



30

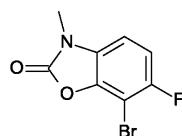
テトラヒドロフラン (6.0 mL) 中の 1,1'-カルボニルジイミダゾール (378 mg) の溶液を、アルゴン雰囲気下、室温で THF (5.0 mL) 中の 6-アミノ-2-ブロモ-3-フルオロフェノール (400 mg、CAS: 1257535-00-4) の懸濁液に加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌した。次に、反応混合物を氷／水に注ぎ、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、蒸発乾固させた。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中の 0% ~ 100% 酢酸エチル) により精製して、標記化合物を橙色の固体 (298 mg、65%) として与えた。MS (ESI): m/z = 230.0 [M-H]⁻。

40

【0392】

工程 2: 7-ブロモ-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-オン

【化211】



標記化合物を、7-ブロモ-6-フルオロ-3H-1,3-ベンゾオキサゾール-2-

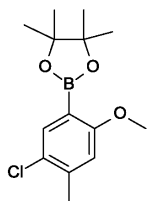
50

オン（290mg）から、中間体B63、工程2と同様に調製して、淡褐色の泡状物（263mg、84%）として得た。MS（ESI）： $m/z = 245.0$ [M]⁺。

【0393】

工程3： 2-（5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化212】



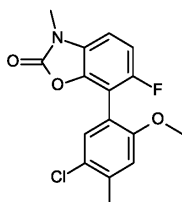
10

標記化合物を、1-クロロ-5-ヨード-4-メトキシ-2-メチルベンゼン（中間体B1、工程2）（300mg）から、中間体B67、工程2と同様に調製して、オフホワイトの固体（75mg、21%、純度約80%）として得た。MS（ESI）： $m/z = 311.1$ [M+H]⁺。

【0394】

工程4： 7-（5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル）-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-オン

【化213】



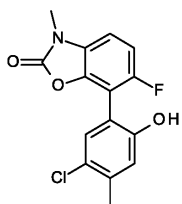
20

標記化合物を、7-ブロモ-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-オン（中間体B77、工程2）（38mg）及び2-（5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（71mg、純度約80%）から、中間体B58と同様に調製して、オフホワイトの固体（18mg、36%）として得た。MS（ESI）： $m/z = 322.0$ [M+H]⁺。

【0395】

工程5： 7-（5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル）-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-オン

【化214】



30

40

標記化合物を、7-（5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルフェニル）-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-オン（18mg）から、中間体B1、工程3と同様に調製して、淡褐色の固体（15mg、79%、純度90%）として得た。MS（ESI）： $m/z = 306.1$ [M-H]⁻。

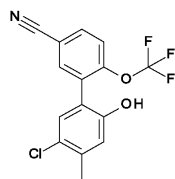
【0396】

中間体B86

50

3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズニトリル

【化215】



シクロペンチルメチルエーテル (5 mL) を、アルゴンで3回パージし、次に3-ブromo-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズニトリル (130 mg、CAS: 191602-89-8)、酢酸カリウム (144 mg)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (130 mg) 及び [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) DCM錯体 (20 mg) と合わせた。混合物を、アルゴン雰囲気下、95 °C に4時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、次にアルゴンでパージした炭酸ナトリウム溶液 (水中15%、600 µL)、4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノール (131 mg、中間体B1工程3で得た) 及び [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) DCM錯体 (20 mg) と合わせた。反応混合物を86 °C に18時間再び加熱した。反応混合物を室温に冷やして、次に氷/水に注いだ。水層を酢酸エチルで2回抽出し、有機層をブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、20 gカートリッジ、ヘプタン中の0%~20%酢酸エチルの勾配) により精製して、標記化合物を淡黄色の固体 (48 mg) として与えた。MS (ESI⁻): m/z = 326.3 [M-H]⁻。

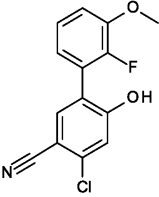
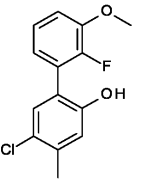
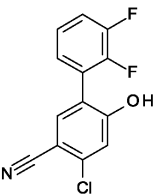
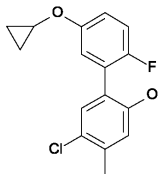
【0397】

以下の中間体を、3-ブromo-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズニトリルを対応するアリールブロミドに替え、もし適切であれば、4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノールを以下の表に記載の対応するアリールヨードに替えて、中間体B86と同様にして製造した。

10

20

【表 1 3】

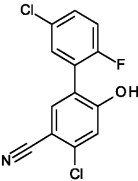
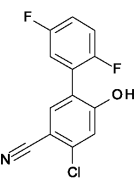
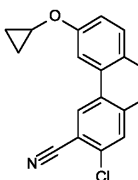
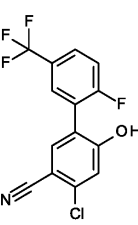
中間体	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B88	2-クロロ-5-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシベンゾニトリル 	1-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシベンゼン (CAS: 95970-22-2) 及び 2-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ヨードベンゾニトリル (中間体 B31、方法 B、工程 1)	MS (ESI): 278.1 [M+H] ⁺
B90	4-クロロ-2-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-メチルフェノール 	1-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシベンゼン (CAS: 95970-22-2) 及び 4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノール (中間体 B1、工程 3)	MS (ESI): 267.1 [M+H] ⁺
B91	2-クロロ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシベンゾニトリル 	1-ブロモ-2,3-ジフルオロベンゼン (CAS: 38573-88-5) 及び 2-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ヨードベンゾニトリル (中間体 B31、方法 B、工程 1)	MS (ESI): 264.1 [M-H] ⁻
B92	4-クロロ-2-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロフェニル)-5-メチルフェノール 	2-ブロモ-4-シクロプロピルオキシ-1-フルオロベンゼン (CAS: 1243469-64-8) 及び 4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノール (中間体 B1、工程 3)	MS (ESI): 293.1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

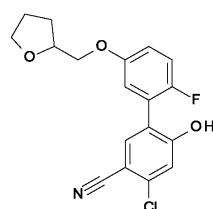
中間体	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B93	2-クロロ-5-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシベンゾニトリル 	2-ブロモ-4-クロロ-1-フルオロベンゼン (CAS: 1996-30-1) 及び 2-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ヨードベンゾニトリル (中間体 B31、方法 B、工程 1)	MS (ESI ⁻): 280.1 [M-H] ⁻
B94	2-クロロ-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシベンゾニトリル 	2-ブロモ-1,4-ジフルオロベンゼン (CAS: 399-94-0) 及び 2-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ヨードベンゾニトリル (中間体 B31、方法 B、工程 1)	MS (ESI ⁻): 264.1 [M-H] ⁻
B95	2-クロロ-5-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシベンゾニトリル 	2-ブロモ-4-シクロプロピルオキシ-1-フルオロベンゼン (CAS: 1243469-64-8) 及び 2-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ヨードベンゾニトリル (中間体 B31、方法 B、工程 1)	MS (ESI ⁻): 302.2 [M-H] ⁻
B96	2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシベンゾニトリル 	2-ブロモ-1-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (CAS: 68322-84-9) 及び 2-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ヨードベンゾニトリル (中間体 B31、方法 B、工程 1)	MS (ESI ⁻): 314.2 [M-H] ⁻

【0398】

中間体 B87

2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(オキソラン-2-イルメトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシベンゾニトリル

【化216】



10

20

30

40

50

この物質を、工程 1 の（テトラヒドロフラン-3-イル）メタノールを（テトラヒドロフラン-2-イル）メタノール（C A S：97-99-4）に、及び工程 3 の 4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノールを 2-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ヨードベンゾニトリル（中間体 B 3 1、方法 B、工程 1 で製造）に代えて、中間体 B 6 7、工程 1～3 と同様にして調製した。淡褐色の油状物：M S（E S I）：348.1 [M+H]⁺。

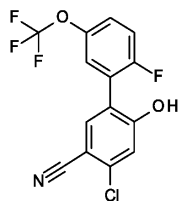
【0399】

中間体 B 9 7

2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシベンゾニトリル

10

【化 2 1 7】



この物質を、中間体 B 8 6 と同様にして、2-ブロモ-1-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン（210mg、C A S：286932-57-8）及び 2-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ヨードベンゾニトリル（204mg、中間体 B 3 1、方法 B、工程 1）から製造して、標記化合物を無色の固体（130mg、47%）として与えた。M S（m/z）：330.1 [M-H]⁻。

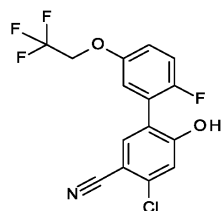
20

【0400】

中間体 B 9 8

2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシベンゾニトリル

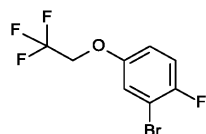
【化 2 1 8】



30

工程 1： 2-ブロモ-1-フルオロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン

【化 2 1 9】



40

3-ブロモ-4-フルオロフェノール（500mg、C A S：27407-11-0）、1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン（824mg、C A S：353-83-3）及び炭酸カリウム（1.09g）を、アルゴン雰囲気下、室温で D M F（10.0ml）と合わせた。混合物を 80℃ に 2 時間加熱し、次に 60℃ で更に 16 時間加熱した。T L C は多くの出発物質を示した。更に 1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン（824mg）及び炭酸カリウム（724mg）を加え、混合物を再度 80℃ で 64 時間加熱した。次に、反応混合物を冷却し、氷/水に注いだ。水層を飽和 N a₂C O₃ 溶液で塩基性化し、

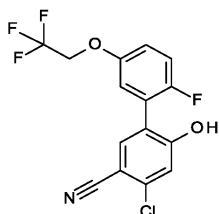
50

酢酸エチルで2回抽出した。有機層をブラインで1回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留したDMFを、トルエンとの共蒸発により除去した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー（ISCO、シリカゲル、25 gカートリッジ、ヘプタン中の0%~20%酢酸エチル）により精製して、標記化合物を淡黄色の液体（601 mg、80%）として与えた。MS（EI、m/z）：272.0 [M]⁺。

【0401】

工程2： 2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシベンズニトリル

【化220】



10

この物質を、中間体B86と同様にして、2-ブロモ-1-フルオロ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン（220 mg）及び2-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ヨードベンズニトリル（203 mg、中間体B31、方法B、工程1）から製造して、標記化合物をオフホワイトの固体（8 mg、3%）として与えた。（MS（m/z）：346.1 [M+H]⁺。

20

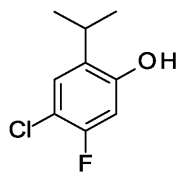
【0402】

中間体C

中間体C3

4-クロロ-5-フルオロ-2-イソプロピルフェノール

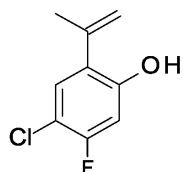
【化221】



30

工程1： 4-クロロ-5-フルオロ-2-イソプロペニルフェノール

【化222】



40

DMF（8 ml）中の4-クロロ-5-フルオロ-2-ヨードフェノール（500 mg、CAS：1235407-15-4）の溶液に、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル（771 mg、CAS：126726-62-3）及び K_2CO_3 （761 mg）を加え、反応混合物をアルゴンで30分間パージし、次にPd（dppf） Cl_2 DCM錯体（45 mg、CAS：14221-01-3）を加え、反応混合物を90℃で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、残留物を H_2O （40 ml）で希釈し、EtOAc（3×25 ml）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 ml）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。粗物質を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（2~4% EtOAc/ヘキサン）により精製して、標記化合物を無色の液体（263 mg、76%）として与えた。¹H-NMR（400 MHz, CDCl_3 ）2.07 (3H, s), 5.15 (1H, s)

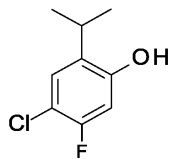
50

, 5.42 (1H, s), 5.73 (1H, bs), 6.73 (1H, d, J = 8), 7.12 (1H, d, J = 8).

【0403】

工程2： 4-クロロ-5-フルオロ-2-イソプロピルフェノール

【化223】



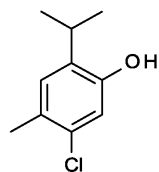
10

MeOH (30 mL) 中の4-クロロ-5-フルオロ-2-イソプロピルフェノール (524 mg) の溶液を、アルゴンで15分間バージした。次に、10%パラジウム担持炭素 (130 mg, CAS: 7440-05-3) を加え、反応混合物をアルゴンで更に5分間バージした。反応混合物を、水素 (バルーン) 下、室温で16時間攪拌した。反応混合物を、celiteベッドで濾過し、celiteベッドをEtOAc (20 mL) で洗浄し、濾液を蒸発させて、標記化合物を緑色の液体 (513 mg, 97%) として与えた。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.25 (6H, m), 3.07-3.14 (1H, m), 4.99 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 12), 7.13 (1H, d, J = 8).

【0404】

中間体C4:

【化224】

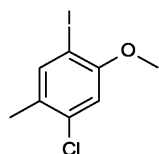


20

5-クロロ-2-イソプロピル-4-メチルフェノール

工程1： 1-クロロ-4-ヨード-5-メトキシ-2-メチルベンゼン

【化225】



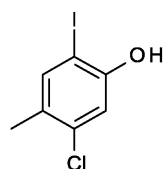
30

標記化合物を、中間体A14、工程5と同様にして、4-クロロ-2-メトキシ-5-メチルフェニルアミン (CAS: 62492-42-6) から、褐色の液体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.25 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.79 (1H, s), 7.60 (1H, s).

【0405】

工程2： 5-クロロ-2-ヨード-4-メチルフェノール

【化226】



40

標記化合物を、中間体B1、工程3と同様にして、1-クロロ-4-ヨード-5-メト

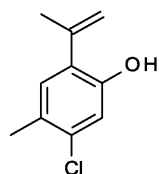
50

キシ-2-メチルベンゼンから、黄色の液体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.25 (3H, s), 5.17 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.49 (1H, s).

【0406】

工程3: 5-クロロ-2-イソプロペニル-4-メチルフェノール

【化227】



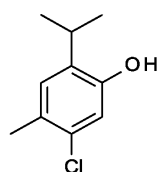
10

標記化合物を、中間体C3、工程1と同様にして、5-クロロ-2-ヨード-4-メチルフェノール及びイソプロペニルボロン酸ピナコールエステル (CAS: 126726-62-3) から、黄色の液体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.20 (3H, s), 2.26 (3H, s), 5.10 (1H, s), 5.38 (1H, s), 6.93 (1H, s), 6.94 (1H, s).

【0407】

工程4: 5-クロロ-2-イソプロピル-4-メチルフェノール

【化228】



20

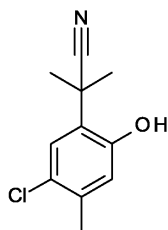
標記化合物を、中間体C3、工程2と同様にして、5-クロロ-2-イソプロペニル-4-メチルフェノールから、水素化により無色の液体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.22 (6H, m), 2.27 (3H, s), 3.08-3.11 (1H, m), 4.63 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.93 (1H, s).

【0408】

中間体C9:

2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロピオニトリル

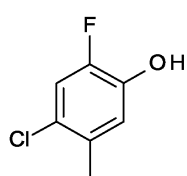
【化229】



40

工程1: 4-クロロ-2-フルオロ-5-メチルフェノール

【化230】



AcOH (50 mL) 中の2-フルオロ-5-メチルフェノール (5.0 g, CAS:

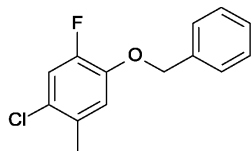
50

63762-79-8)の溶液に、NCS (5.82 g、CAS:128-09-6)及びトリフルオロメタンスルホン酸 (1.76 mL、CAS:1493-13-6)を加え、反応混合物を24時間還流した。溶媒を減圧下で蒸発させ、この化合物を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (40~50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、標記化合物を無色の液体 (3.5 g、55%)として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.26 (3H, s), 6.85 (1H, d, J = 8), 7.07 (1H, d, J = 8).

【0409】

工程2: 1-ベンジルオキシ-4-クロロ-2-フルオロ-5-メチルベンゼン

【化231】



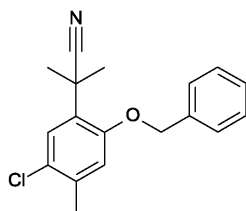
10

CH₃CN (50 ml)中の4-クロロ-2-フルオロ-5-メチルフェノール (3.25 g)の攪拌した溶液に、Cs₂CO₃ (13.19 g、CAS:534-17-8)及び臭化ベンジル (2.66 mL、CAS:100-39-0)を加え、反応混合物を2時間還流した。反応混合物を、celiteベッドで濾過し、濾液を蒸発させた。化合物を、ラムクロマトグラフィー (10% EtOAc/ヘキサン)により精製して、標記化合物を白色の固体 (3.94 g、78%)として与えた。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.27 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8), 7.09 (1H, d, J = 12), 7.30-7.42 (5H, m).

【0410】

工程3: 2-(2-ベンジルオキシ-5-クロロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロピオニトリル

【化232】



30

封管中で、無水トルエン (10 ml)中の1-ベンジルオキシ-4-クロロ-2-フルオロ-5-メチルベンゼン (1.0 g)の攪拌した溶液に、イソブチロニトリル (1.43 mL、CAS:78-82-0)及びKHMDs (6 mL、CAS:40949-94-8、トルエン中1 M溶液)を加え、反応混合物を60℃で12時間攪拌した。反応混合物をH₂O (20 mL)に注ぎ、EtOAc (2×30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。この化合物を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (3~20% EtOAc/ヘキサン)により精製して、標記化合物を褐色の固体 (167 mg、14%)として与えた。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.74 (6H, s), 2.32 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.31-7.51 (5H, m).

【0411】

工程4: 2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロピオニトリル

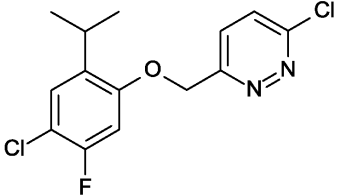
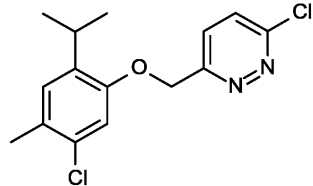
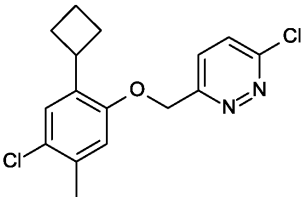
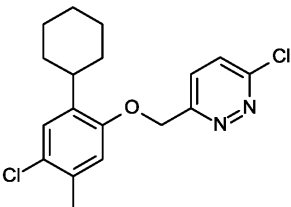
40

ルーフェノール（82 mg、中間体 A 19）、 K_2CO_3 （109 mg、CAS：584-08-7）及びヨウ化テトラブチルアンモニウム（16 mg、CAS：311-28-4）を加え、反応混合物を16時間加熱還流した。溶媒を減圧下で蒸発させ、生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（30～40% EtOAc／ヘキサン）により精製して、標記化合物を黄色の固体（48 mg、35%）として与えた。 ^1H -NMR（400 MHz, CDC13）：0.61-0.65（2H, m），0.90-0.95（2H, m），2.07-2.09（1H, m），2.28（3H, s），5.41（2H, s），6.73（1H, s），6.83（1H, s），7.56（1H, d, $J = 8$ ），7.74（1H, d, $J = 8$ ）.

【0414】

以下の中間体を、中間体 C 2-Aと同様にして、市販の3-クロロ-6-クロロメチル-ピリダジン（CAS：120276-59-7）及び以下の表に示した適切なフェノールビルディングブロックから、製造した：

【表 1 4】

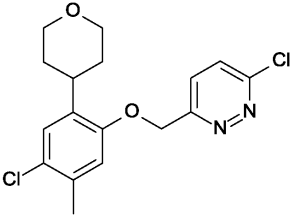
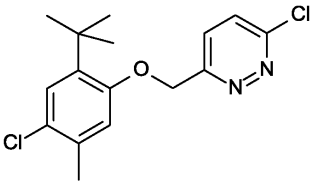
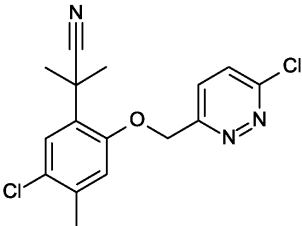
中間体	系統名	ビルディングブロック ／中間体	分析データ
C3-A	3-クロロ-6-(4-クロロ-5-フルオロ-2-イソプロピルフェノキシメチル)-ピリダジン 	4-クロロ-5-フルオロ-2-イソプロピルフェノール 中間体 C3	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.22 (6H, m), 3.26-3.29 (1H, m), 5.36 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J = 8$), 7.20 (1H, d, $J = 8$), 7.58 (1H, d, $J = 8$), 7.65 (1H, d, $J = 8$).
C4-A	3-クロロ-6-(5-クロロ-2-イソプロピル-4-メチルフェノキシメチル)-ピリダジン 	5-クロロ-2-イソプロピル-4-メチルフェノール 中間体 C4	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.22 (6H, m), 2.25 (3H, s), 3.08-3.13 (1H, m), 4.65 (2H, s), 4.62 (d, $J = 16$), 4.76 (d, $J = 8$), 6.93 (1H, s), 6.99 (1H, s)
C5-A	3-クロロ-6-(4-クロロ-2-シクロブチル-5-メチルフェノキシメチル)-ピリダジン 	4-クロロ-2-シクロブチル-5-メチルフェノール 中間体 A31	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.82-1.86 (1H, m), 1.98-2.16 (4H, m), 3.66-3.72 (5H, m), 5.35 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J = 8$), 7.65 (1H, d, $J = 8$)
C6-A	3-クロロ-6-(4-クロロ-2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシメチル)-ピリダジン 	4-クロロ-2-シクロヘキシル-5-メチルフェノール 中間体 A20	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.24-1.42 (7H, m), 1.82-1.83 (3H, m), 2.88-2.92 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 8$), 7.67 (1H, d, $J = 8$).

10

20

30

40

中間体	系統名	ビルディングブロック ／中間体	分析データ
C7-A	3-クロロ-6-[4-クロロ-5-メチル- 2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)- フェノキシメチル]-ピリダジン 	4-クロロ-5-メチル- 2-(テトラヒドロ-ピ ラン-4-イル)-フェノ ール 中間体 A21	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 1.70-1.84 (4H, m), 2.30 (3H, s), 3.11-3.16 (1H, m), 3.48-3.54 (2H, m), 4.05-4.08 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.57- 7.62 (3H, m).
C8-A	3-(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メ チル-フェノキシメチル)-6-クロロ -ピリダジン 	2-tert-ブチル-4-ク ロロ-5-メチル-フェ ノール CAS: 30894-16-7	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃): 1.37 (9H, s), 2.28 (3H, s), 5.43 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 8), 7.68 (1H, d, J = 8).
C9-A	2-[5-クロロ-2-(6-クロロ-ピリダ ジン-3-イルメトキシ)-4-メチル- フェニル]-2-メチル-プロピオニ トリル 	2-(5-クロロ-2-ヒド ロキシ-4-メチル-フ エニル)-2-メチル-プ ロピオニトリル 中間体 C9	MS (EI): m/z = 337.5 [M+H] ⁺

10

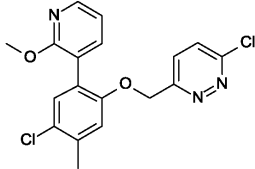
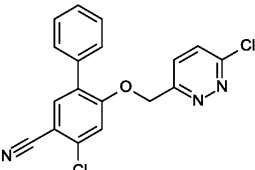
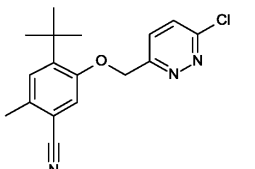
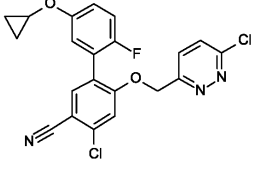
20

30

【0415】

以下のタイプCの中間体を、中間体C2-Aと同様にして、市販の3-クロロ-6-クロロメチル-ピリダジン（CAS: 120276-59-7）及び以下の表に示した適切なフェノールビルディングブロックから、製造した：

【表 15】

中間体	系統名	ビルディングブロック／中間体	分析データ
C10-A	3-クロロ-6-[[4-クロロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-ピリダジン 	4-クロロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルフェノール 中間体 B53	MS (ESI, m/z) : 376.1 [M+H] ⁺
C12-A	2-クロロ-4-[(6-クロロピリダジン-3-イル)メトキシ]-5-フェニルベンゾニトリル 	2-クロロ-4-ヒドロキシ-5-フェニルベンゾニトリル 中間体 B31	MS (ESI, m/z) : 356.1 [M+H] ⁺
C13-A	4-tert-ブチル-5-[(6-クロロピリダジン-3-イル)メトキシ]-2-メチルベンゾニトリル 	4-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチルベンゾニトリル 中間体 A17	MS (ESI, m/z) : 316.2 [M+H] ⁺
C14-A	2-クロロ-4-[(6-クロロピリダジン-3-イル)メトキシ]-5-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロフェニル)ベンゾニトリル 	2-クロロ-5-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシベンゾニトリル 中間体 B95	MS (ESI, m/z) : 430.1 [M+H] ⁺

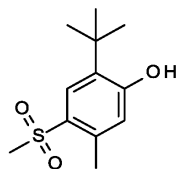
【0416】

中間体 D

中間体 D 9 :

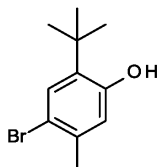
2-tert-ブチル-5-メチル-4-メチルスルホニルフェノール

【化 2 3 6】



工程 1 : 4-ブロモ-2-tert-ブチル-5-メチルフェノール

【化 2 3 7】



10

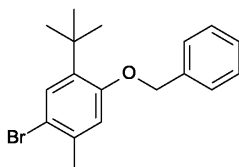
2-tert-ブチル-5-メチルフェノール (1. 0 g、CAS : 88-60-8) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (1. 19 g) を加え、反応混合物を 15 時間攪拌した。次に、反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (シリカゲル、20 g、ヘプタン中の EtOAc の勾配) により精製して、標記化合物 (1. 4 g、93%) を黄色の油状物として与えた。MS (ESI) : $m/z = 244. 2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

【0 4 1 7】

工程 2 : 1-ベンジルオキシ-4-ブロモ-2-tert-ブチル-5-メチルベンゼン

【化 2 3 8】



30

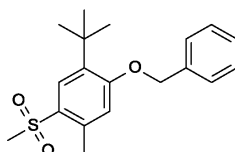
4-ブロモ-2-tert-ブチル-5-メチルフェノール (1. 4 g、DMF (15 mL) 中) の溶液に、NaH (302 mg、鉱油中 55%) をゆっくりと加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。次に、塩化ベンジル (765 mg、696 μL) を加え、反応混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標記化合物 (1. 9 g、97%) を白色の粉末として与え、これを更なる特徴付けすることなく次の反応工程で用いた。

【0 4 1 8】

工程 3 : 1-ベンジルオキシ-2-tert-ブチル-5-メチル-4-メチルスルホニルベンゼン

40

【化 2 3 9】



DMF (10 mL) 中の 1-ベンジルオキシ-4-ブロモ-2-tert-ブチル-5-メチルベンゼン (1. 9 g)、L-プロリン (525 mg) 及びヨウ化銅 (I) (869 mg)

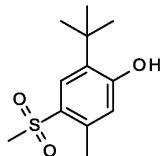
50

の混合物に、水酸化ナトリウム（182mg）及びメタンスルフィン酸ナトリウム（1.16g）を加え、反応混合物を封管中で135℃に15時間加熱した。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液に注ぎ、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー（シリカゲル、20g、ヘプタン中の0%～50% EtOAc）により精製して、標記化合物（1.33g、69%）を白色の固体として得た。MS（ESI）：m/z = 331.13 [M-H]⁻。

【0419】

工程4： 2-tert-ブチル-5-メチル-4-メチルスルホニルフェノール

【化240】



10

MeOH（100ml）とEtOAc（100ml）の混合物中の1-ベンジルオキシ-2-tert-ブチル-5-メチル-4-メチルスルホニルベンゼン（1.2g）の溶液に、Pd（C）（10%担持炭素、200mg）をアルゴン雰囲気下で加えた。次に、反応容器を排気し、水素でパージして、反応混合物を18時間攪拌した。反応混合物をdicaliteで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、標記化合物（865mg、99%）を白色の固体として与えた。MS（ESI）：m/z = 241.09 [M-H]⁻。

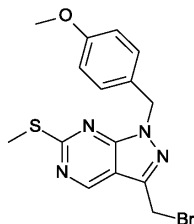
20

【0420】

中間体D26-B：

3-ブロモメチル-1-(4-メトキシベンジル)-6-メチルスルファニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

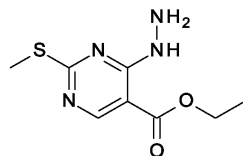
【化241】



30

工程1： 4-ヒドラジノ-2-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル

【化242】



40

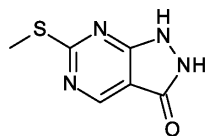
エタノール（100ml）中のヒドラジン水和物（6.28ml）の溶液に、エタノール（250mL）中の4-クロロ-2-メチルスルファニルピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル（10g、CAS：5909-24-0）の溶液を0℃で滴下し、反応混合物を25℃で1時間攪拌した。すべての揮発物を減圧下で除去し、標記化合物（12.0g）をオフホワイトの固体として与え、これを更に精製することなく次の反応工程で用いた。MS（ESI）：m/z = 229.5 [M+H]⁺。

【0421】

50

工程 2： 6-メチルスルファニル-1, 2-ジヒドロ-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-オン

【化 2 4 3】

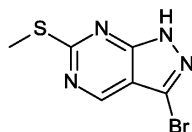


10% KOH水溶液 (300ml) 中の4-ヒドラジノ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (12.0g) の溶液を、15分間還流した。次に反応混合物を0℃に冷却し、25% AcOH水溶液で酸性化した。得られた沈殿物を濾別し、減圧下で乾燥させ、トルエンで共蒸発させて、標記化合物 (6.3g、66%) をオフホワイトの固体として与えた。MS (ESI) : m/z = 183.2 [M+H]⁺。

【0 4 2 2】

工程 3： 3-ブロモ-6-メチルスルファニル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン

【化 2 4 4】

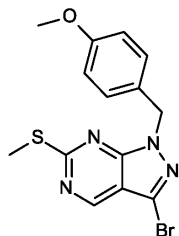


6-メチルスルファニル-1, 2-ジヒドロ-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-オン (4.5g) と POBr₃ (21.21g) の混合物を、封管中、170℃で8時間加熱した。反応混合物を25℃に冷却し、水で希釈し、25% アンモニア水溶液で塩基性化して、次に EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、標記化合物 (2.41g、40%) を淡褐色の固体として与えた。MS (ESI) : m/z = 245.1 [M+H]⁺。

【0 4 2 3】

工程 4： 3-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-6-メチルスルファニル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン

【化 2 4 5】

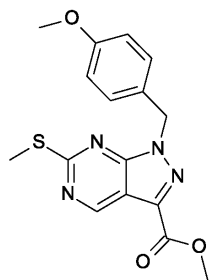


無水 DMF (100ml) 中の3-ブロモ-6-メチルスルファニル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン (3.6g) の溶液に、Cs₂CO₃ (7.16g) を25℃で加え、反応混合物を25℃で15分間攪拌した。次に、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (2.39mL) を25℃で滴下し、反応混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (3~6% ヘキサン中の EtOAc) により精製して、標記化合物 (4g、75%) をオフホワイトの固体として与えた。MS (ESI) : m/z = 367.1 [M+H]⁺。

【0424】

工程5： 1-(4-メトキシベンジル)-6-メチルスルファニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸メチルエステル

【化246】



10

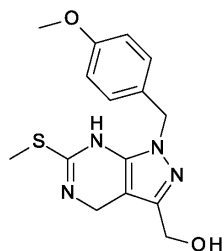
無水DMF (30ml)とMeOH (25mL)の混合物中の3-ブromo-1-(4-メトキシベンジル)-6-メチルスルファニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (2.0g)の溶液に、Pd(OAc)₂ (98mg)、DPPP (135mg)を加え、続いてEt₃N (2.34ml)を25℃で加えた。反応混合物を、一酸化炭素雰囲気下、70PSI、70℃で16時間攪拌した。反応混合物をceliteで濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の15~20% EtOAc)により精製して、標記化合物 (1.38g、73%)をオフホワイトの固体として与えた。MS (ESI): m/z = 345.3 [M+H]⁺。

20

【0425】

工程6： [1-(4-メトキシベンジル)-6-メチルスルファニル-4,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-メタノール

【化247】



30

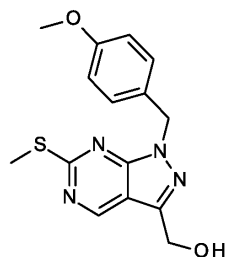
THF (90mL)とEtOH (90ml)の混合物中のNaBH₄ (2.64g)及びCaCl₂ (3.87g)の懸濁液を、0℃に冷却し、無水THF (60mL)中の1-(4-メトキシベンジル)-6-メチルスルファニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-カルボン酸メチルエステル (3.0g)の溶液を滴下した。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次に水を0℃でゆっくり加えてクエンチし、続いてEtOAcで希釈した。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、標記化合物 (2.67g、97%)をオフホワイトの固体として与えた。MS (ESI): m/z = 319.2 [M+H]⁺。

40

【0426】

工程7： [1-(4-メトキシベンジル)-6-メチルスルファニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-メタノール

【化 2 4 8】

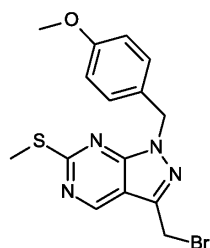


無水トルエン（１００ｍＬ）中の〔１－（４－メトキシベンジル）－６－メチルスルファニル－４，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－３－イル〕－メタノール（２．６７ｇ）及びクロラニル（２．０６４ｇ）の懸濁液を、２時間還流した。反応混合物を２５℃に冷却し、ＥｔＯＡｃ及び水を加えた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、減圧下で蒸発させた。得られた残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の５０～７０％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、標記化合物（２．２ｇ、８３％）をオフホワイトの固体として与えた。ＭＳ（ＥＳＩ）： $m/z = 317.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【０４２７】

工程８： ３－ブロモメチル－１－（４－メトキシベンジル）－６－メチルスルファニル－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン

【化 2 4 9】



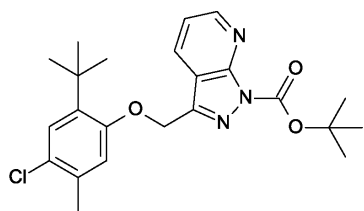
無水アセトニトリル（１００ｍＬ）中の〔１－（４－メトキシベンジル）－６－メチルスルファニル－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－３－イル〕－メタノール（１．５ｇ）の溶液に、 PBr_3 （０．５８６ｍｌ）を２５℃で滴下し、反応混合物を２５℃で２時間攪拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。得られた残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の１０～１４％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、標記化合物（１．２６ｇ、７０％）をオフホワイトの固体として与えた。ＭＳ（ＥＳＩ）： $m/z = 381.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【０４２８】

中間体Ｄ３－Ａ：

tert-ブチル ３－〔（２－tert-ブチル－４－クロロ－５－メチルフェノキシ）メチル〕ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－１－カルボキシラート

【化 2 5 0】



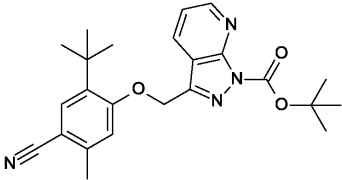
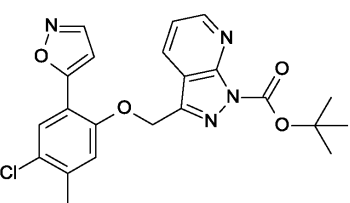
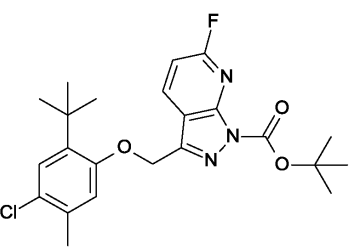
アセトン（２．５ｍｌ）中の２－tert-ブチル－４－クロロ－５－メチルフェノール（

61.0 mg、CAS: 30894-16-7)、tert-ブチル 3-(プロモメチル)ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボキシレート (95.8 mg、CAS: 174180-76-8、国際公開公報第200876223A1に従って調製した) 及び炭酸カリウム (106 mg) の懸濁液を、50℃に3時間加熱した。アセトンを減圧下で除去し、残留物を飽和NH₄Cl溶液で希釈した。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、蒸発させた。残留物を、クロマトグラフィー (20 g のシリカゲル; ヘプタン/EtOAc 90:10~75:25) により精製して、標記化合物を白色の固体 (89 mg、67%) として得た。MS (ESI): m/z = 428.4 [M-H]⁻。

【0429】

以下の中間体を、中間体D3-Aと同様にして適切なビルディングブロックから合成した:

【表16】

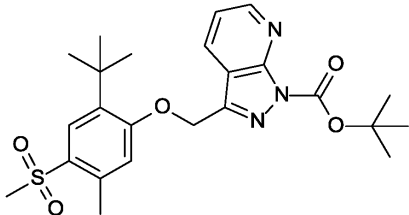
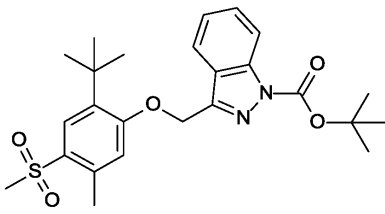
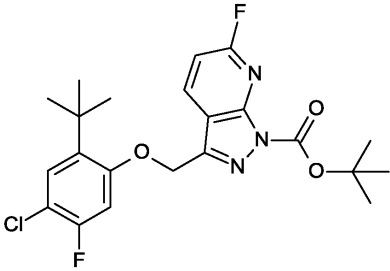
中間体	系統名	ビルディングブロック	MS、m/z
D4-A	tert-ブチル 3-[(2-tert-ブチル-4-シアノ-5-メチル-フェノキシ)メチル]ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボキシレート 	tert-ブチル 3-(プロモメチル)ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボキシレート (CAS: 174180-76-8) 及び 中間体 A16	321.2 [M-CO ₂ tBu+H] ⁺
D5-A	tert-ブチル 3-[(4-クロロ-2-イソキサゾール-5-イル-5-メチル-フェノキシ)メチル]ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボキシレート 	tert-ブチル 3-(プロモメチル)ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボキシレート (CAS: 174180-76-8) 及び 4-クロロ-2-(5-イソオキサゾリル)-5-メチルフェノール (CAS: 213690-32-5)	441.3 [M+H] ⁺
D6-A	tert-ブチル 3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチル-フェノキシ)メチル]-6-フルオロ-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボキシレート 	tert-ブチル 3-(プロモメチル)-6-フルオロ-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボキシレート (CAS: 920036-30-2、J. Med. Chem. 2008, 51, 6503-6511 に従って調製した) 及び 2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノール (CAS: 30894-16-7)	348.2 [M-CO ₂ tBu+H] ⁺

10

20

30

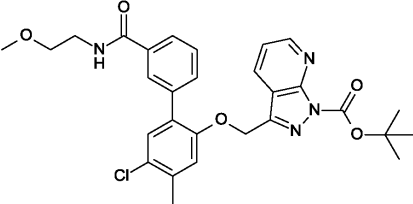
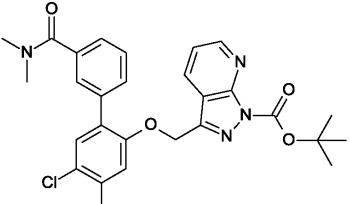
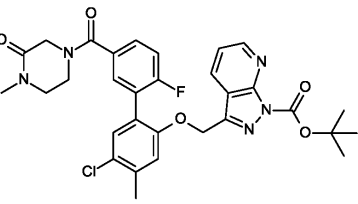
40

中間体	系統名	ビルディングブロック	MS、m/z
D9-A	tert-ブチル 3-[(2-tert-ブチル-5-メチル-4-メチルスルホニル-フェノキシ)メチル]ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボキシラート 	tert-ブチル 3-(ブロモメチル)ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボキシラート (CAS: 174180-76-8) 及び 中間体 D9	474.3 [M+H] ⁺
D10-A	tert-ブチル 3-[(2-tert-ブチル-5-メチル-4-メチルスルホニル-フェノキシ)メチル]インダゾール-1-カルボキシラート 	tert-ブチル 3-(ブロモメチル)-1H-インダゾール-1-カルボキシラート (CAS 174180-42-8) 及び 中間体 D9	373.2 [M-CO ₂ tBu+H] ⁺
D12-A	tert-ブチル 3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロ-フェノキシ)メチル]-6-フルオロ-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボキシラート 	tert-ブチル 3-(ブロモメチル)-6-フルオロ-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボキシラート (CAS: 920036-30-2) 及び 中間体 A2	450.2 [M-H] ⁻

10

20

30

中間体	系統名	ビルディングブロック	MS、m/z
D16-A	tert-ブチル 3-[[4-クロロ-2-[3-(2-メトキシエチルカルバモイル)フェニル]-5-メチル-フェノキシ]メチル]ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボキシラート 	tert-ブチル 3-(ブロモメチル)ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボキシラート (CAS: 174180-76-8) 及び 中間体 B17	451.2 [M+H] ⁺
D18-A	tert-ブチル 3-[[4-クロロ-2-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-5-メチル-フェノキシ]メチル]ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボキシラート 	tert-ブチル 3-(ブロモメチル)ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボキシラート (CAS: 174180-76-8) 及び 中間体 B12	421.2 [M+H] ⁺
D39-A	tert-ブチル 3-[[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(4-メチル-3-オキソ-ピペラジン-1-カルボニル)フェニル]-5-メチル-フェノキシ]メチル]ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボキシラート 	tert-ブチル 3-(ブロモメチル)ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボキシラート (CAS: 174180-76-8) 及び 中間体 B65	508.2 [M-CO ₂ tBu+H] ⁺

10

20

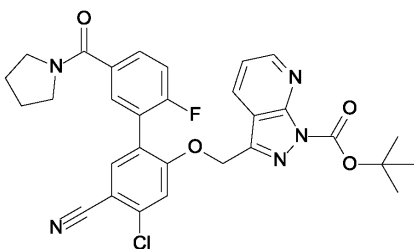
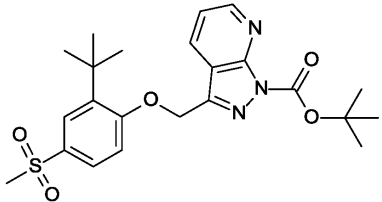
30

中間体	系統名	ビルディングブロック	MS、m/z
D40-A	tert-ブチル 3-[[4-クロロ-2-[2-フル オロ-5-[2-メトキシエチル(メチル)カ ルバモイル]-フェニル]-5-メチル-フ ェノキシ]メチル]ピラゾロ[3, 4-b]ピ リジン-1-カルボキシラート	tert-ブチル 3-(ブロモメチル) ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カ ルボキシラート (CAS: 174180- 76-8) 及び 中間体 B73	584. 3 [M+H] ⁺
D41-A	tert-ブチル 3-[[4-クロロ-2-[2-フル オロ-5-(4-メチル-3-オキソ-ピペラジ ン-1-カルボニル)フェニル]-5-メチル -フェノキシ]メチル]インダゾール-1- カルボキシラート	tert-ブチル 3-(ブロモメチル)- 1H-インダゾール-1-カルボキシ ラート (CAS 174180-42-8) 及び 中間体 B65	507. 2 [M-CO ₂ tBu+H] ⁺
D42-A	tert-ブチル 3-[[4-クロロ-2-[2-フル オロ-5-(ピロリジン-1-カルボニル)フ ェニル]-5-メチル-フェノキシ]メチ ル]ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カル ボキシラート	tert-ブチル 3-(ブロモメチル) ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カ ルボキシラート (CAS: 174180- 76-8) 及び 中間体 B62	565. 2 [M+H] ⁺

10

20

30

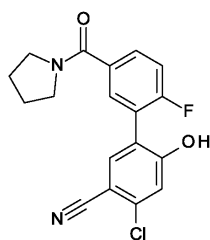
中間体	系統名	ビルディングブロック	MS、m/z
D43-A	tert-ブチル 3-[[5-クロロ-4-シアノ-2-[2-フルオロ-5-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]フェノキシ]メチル]ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボキシラート 	tert-ブチル 3-(プロモメチル)ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボキシラート (CAS: 174180-76-8) 及び 中間体 D43	576.18 [M+H] ⁺
D45-A	tert-ブチル 3-[(2-tert-ブチル-4-メチルスルホニルフェノキシ)メチル]ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボキシラート 	tert-ブチル 3-(プロモメチル)ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボキシラート (CAS: 174180-76-8) 及び 中間体 A15	360.1 [M-CO ₂ tBu+H] ⁺

【0430】

中間体 D 4 3 :

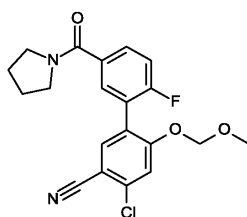
2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-4-ヒドロキシーベンズニトリル

【化251】



工程 1 : 2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-4-(メトキシメトキシ)ベンズニトリル

【化252】



標記化合物を、5-ブromo-2-クロロ-4-メトキシメトキシベンズニトリル (中

10

20

30

40

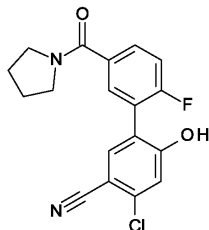
50

間体 B 3 1、工程 2) (80 mg) 及び (2-フルオロ-5-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル) ボロン酸 (82.3 mg、CAS: 874289-42-6) から、中間体 B 3 1、工程 3 と同様に調製して、白色の泡状物 (60 mg、52%) として得た。MS (ESI): $m/z = 389.2$ [M+H]⁺。

【0431】

工程 2: 2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-4-ヒドロキシベンズニトリル

【化 253】



10

ジオキサン (3 mL) 中の 4-クロロ-2'-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)-5'-(ピロリジン-1-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル (50 mg) の懸濁液に、ジオキサン (257 μ L) 中の 4 M HCl を室温で 2 分間かけて滴下した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。次に、ジオキサン (129 μ L) 中の 4 M HCl を再び加え、攪拌を 5 時間続けた。反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を DCM 及びヘプタンから再結晶化することにより精製して、標記化合物 (40 mg、88%) を白色の固体として与えた。MS (ESI): $m/z = 386.2$ [M+CH₃CN+H]⁺。

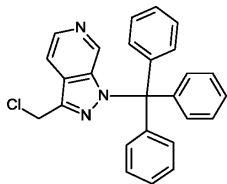
20

【0432】

中間体 D 44-B:

3-(クロロメチル)-1-トリチルピラゾロ[3,4-c]ピリジン

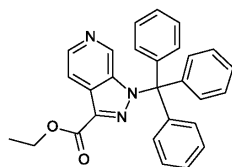
【化 254】



30

工程 1: エチル 1-トリチルピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキシラート

【化 255】



40

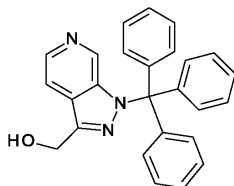
20 mL の丸底フラスコ中で、エチル 1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキシラート (CAS: 1053656-33-9、500 mg) を、DMF (3 mL) と合わせた。トリエチルアミン (397 mg) を加えて淡褐色の溶液を与えた。混合物を 0 °C で冷却し、次に [クロロ(ジフェニル)メチル]-ベンゼン (802 mg) をゆっくりと加えた。反応混合物を 4 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 20 mL に注ぎ、有機溶液を H₂O (2 × 10 mL) で洗浄した。水性洗液を酢酸エチルで再抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残留 DMF を、トルエンの添加、続い

50

て減圧下での蒸発により除去した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、20 g、ヘプタン中の0%～60%酢酸エチルの勾配）により精製して、標記化合物を無色の泡状物（700 mg）として与えた。MS（ m/z ）：434.18 [M+H]⁺。

【0433】

工程2：（1-トリチルピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル）メタノール
【化256】



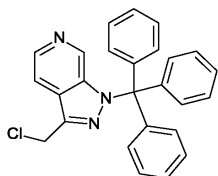
10

20 mLの丸底フラスコ中で、エチル 1-トリチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキシレート（700 mg）を、CH₂Cl₂（3 mL）と合わせ、次に-78℃に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム溶液（CH₂Cl₂中1 M、3.2 mL）をゆっくりと加え、混合物を-78℃で2時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル 20 mL及びロッシェル塩溶液（10 mL）に注ぎ、酢酸エチル（2×10 mL）で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、白色の泡状物（500 mg）を与え、これを精製することなく用いた。MS（ m/z ）：392.17 [M+H]⁺。

20

【0434】

工程3：3-(クロロメチル)-1-トリチルピラゾロ[3,4-c]ピリジン
【化257】



30

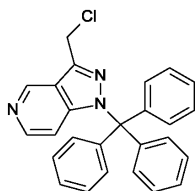
20 mLの丸底フラスコ中で、（1-トリチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル）メタノール（55 mg）を、CH₂Cl₂（3 mL）と合わせ、混合物を0℃に冷却した。次に、塩化チオニル（20.4 μL）を滴下した。氷浴を取り外し、反応物を室温で1時間攪拌した。混合物を重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶液を減圧下で濃縮し、標記化合物を無色の泡状物（53 mg）として与えた。MS（ m/z ）：410.14 [M+H]⁺。

【0435】

中間体D54-B

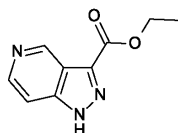
3-(クロロメチル)-1-トリチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン
【化258】

40



工程1：エチル 1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-カルボキシレート

【化 2 5 9】



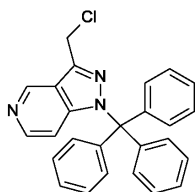
アルゴン雰囲気下、エタノール（20ml）中の1H-ピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン-3-カルボン酸（300mg、CAS：932702-11-9）の溶液に、塩化チオニル（241mg、147μl）を加えた。次に、混合物を加熱還流し、2時間攪拌した。混合物を室温に冷やし、 Na_2CO_3 水溶液でクエンチした。水層を酢酸エチル（80ml）で2回抽出した。有機層をブラインで1回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、高真空中で乾燥させて、標記化合物を淡黄色の粉末（228mg、62%）として与えた。MS（m/z）：192.1 [M+H]⁺。

10

【0436】

工程2-4： 3-（クロロメチル）-1-トリチルピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン

【化 2 6 0】



20

この物質を、中間体D44-B、工程1～3と全く同様にして、エチル 1H-ピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン-3-カルボキシレート（上記工程1で得た）から、最初にトリチル化し、次にヒドロキシメチル誘導体に還元し、最終的に塩素化することにより、固体として得た。MS（m/z）：410.2 [M+H]⁺。

【0437】

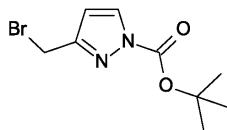
中間体F

中間体F1：

30

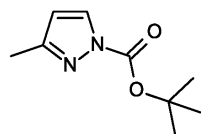
tert-ブチル 3-（ブロモメチル）ピラゾール-1-カルボキシレート

【化 2 6 1】



工程1： tert-ブチル 3-メチルピラゾール-1-カルボキシレート

【化 2 6 2】



40

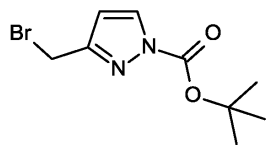
アセトニトリル（10mL）中の3-メチル-1H-ピラゾール（500mg）の溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボナート（1.59g、1.7mL）及びDMA P（74.4mg）を0℃で加えた。混合物を室温まで放温し、2時間攪拌した。次に、EtOAcを加え、混合物を0.1N HCl、飽和 NaHCO_3 溶液及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、蒸発させた。粗生成物（tert-ブチル 5-メチルピラゾール-1-カルボキシレートを約15%含有する）を、更に精製することなく次の反応工程で用いた。

50

【0438】

工程2: tert-ブチル 3-(ブロモメチル)ピラゾール-1-カルボキシレート

【化263】



CCl₄ (50 ml) 中のtert-ブチル 3-メチルピラゾール-1-カルボキシレート (1.24 g)、NBS (1.7 g) 及び過酸化ベンゾイル (308 mg) の混合物を、4 時間加熱還流した。次に、混合物を0℃に冷却し、濾過して、蒸発させた。残留物を、カラムクロマトグラフィー (100 g SiO₂、n-ヘプタン/EtOAc 100/0~90/10) により精製して、標記化合物 (481 mg、27%) を無色の油状物として与えた。MS (ESI): m/z = 161.0 [M-CO₂tBu+H]⁺。

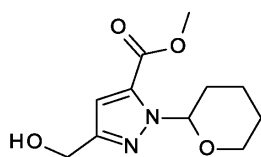
10

【0439】

中間体F3:

メチル 5-(ヒドロキシメチル)-2-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾール-3-カルボキシレート

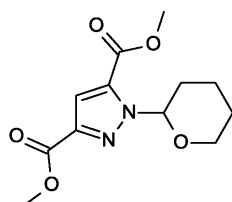
【化264】



20

工程1: ジメチル 1-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾール-3, 5-ジカルボキシレート

【化265】



30

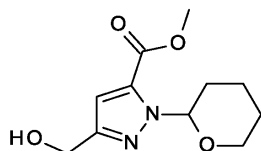
TFA (74.0 mg、50 μL) を、トルエン (15 ml) 中のジメチル 1H-ピラゾール-3, 5-ジカルボキシレート (1.546 g、CAS: 4077-76-3) の懸濁液に加え、混合物を80℃に加熱した。次に、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (828 mg、900 μL) を加え、反応混合物を一晩還流した。混合物を室温に冷やし、溶媒を蒸発させた。残留物を水に溶解し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、クロマトグラフィー (50 g のシリカゲル; ヘプタン/EtOAc 100/0~50/50) により精製して、標記化合物 (1.95 g、87%) を白色の固体として得た。MS (ESI): m/z = 185.1 [M-THP+H]⁺。

40

【0440】

工程2: メチル 5-(ヒドロキシメチル)-2-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾール-3-カルボキシレート

【化 2 6 6】



THF (40ml) とジエチルエーテル (80ml) の混合物中のジメチル 1-テトラヒドロピラン-2-イルピラゾール-3, 5-ジカルボキシレート (1.95g) の溶液に、DIBAL-H の 1M トルエン溶液 (16.0ml) を -78℃ で滴下し、混合物を -78℃ で 3 時間攪拌した。次に、更にトルエン中の 1M DIBAL-H (8mL) を加え、混合物を更に 1 時間攪拌した。混合物を 0℃ に温め、水 (15ml) を滴下した。白色の懸濁液を蒸発させて、残った白色のケーキを MeOH (120ml) に懸濁し、CO₂ (g) で 10 分間フラッシュし、次に 5.5 時間還流した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物質を、クロマトグラフィー (50g のシリカゲル、ヘプタン/EtOAc 100/0~1/2) により精製して、標記化合物 (810mg, 47%) を白色の固体として得た。MS (ESI): m/z = 157.0 [M-THP+H]⁺。

10

【0441】

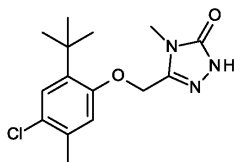
実施例 A: R_A ≠ アリールである トリアゾロン

実施例 A1:

3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン

20

【化 2 6 7】



2-(tert-ブチル)-4-クロロ-5-メチルフェノール (CAS: 30894-16-7, 250mg)、3-(クロロメチル)-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5(4H)-オン (CAS: 1338226-21-3; 279mg)、炭酸カリウム (348mg) 及びヨウ化カリウム (20.9mg) を、アルゴン雰囲気下、室温で、アセトン (10.0mL) 中で合わせた。次に、混合物を 3 時間加熱還流し、次に室温で更に 16 時間保持した。その時点で TLC は残留出発物質を示さなかった。次に、反応混合物を氷/水に注ぎ、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗物質を、溶離剤としてヘプタン中の 0%~70% 酢酸エチルを用いたシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を無色の固体 (60mg) として与えた。MS (m/z): 310.2 [MH]⁺。

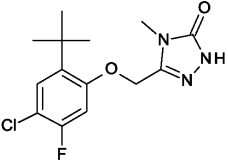
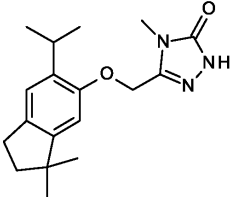
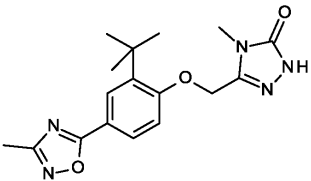
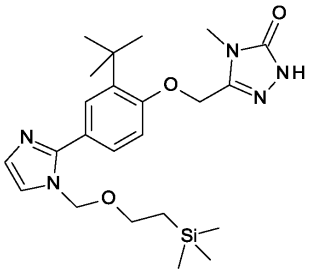
30

【0442】

以下の実施例を、適切なビルディングブロック/中間体及び公知の 3-(クロロメチル)-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5(4H)-オンから、実施例 A1 と同様にして合成した:

40

【表 17】

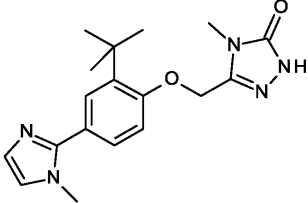
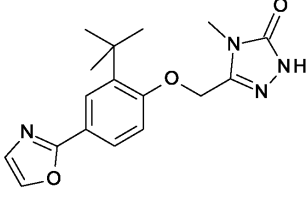
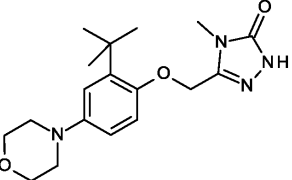
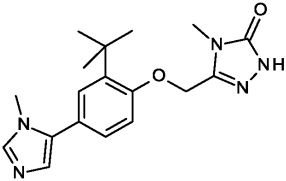
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
A2	3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	中間体 A1	314.2 [M+H] ⁺
A3	3-[(3,3-ジメチル-6-プロパン-2-イル-1,2-ジヒドロインデン-5-イル)オキシメチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	6-イソプロピル-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オール CAS: 1588508-77-3 W02014048865 に従って製造した	316.2 [M+H] ⁺
A4	3-[[2-tert-ブチル-4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	2-tert-ブチル-4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェノール 中間体 A4	344.2 [M+H] ⁺
A5	3-[[2-tert-ブチル-4-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-2-イル]フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	2-tert-ブチル-4-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-イミダゾール-2-イル]フェノール 中間体 A5	457.9 [M+H] ⁺

10

20

30

40

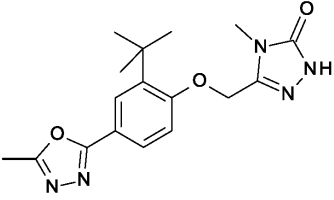
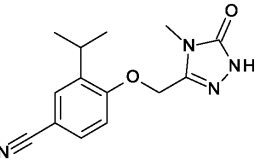
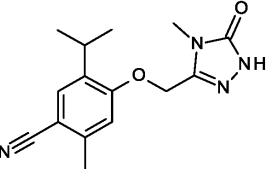
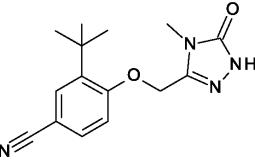
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
A6	3-[[2-tert-ブチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	2-tert-ブチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-イル)フェノール 中間体 A6	342.0 [M+H] ⁺
A7	3-[[2-tert-ブチル-4-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	2-tert-ブチル-4-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェノール 中間体 A7	329.0 [M+H] ⁺
A8	3-[(2-tert-ブチル-4-モルホリン-4-イルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	2-tert-ブチル-4-モルホリン-4-イルフェノール 中間体 A8	347.0 [M+H] ⁺
A9	3-[[2-tert-ブチル-4-(3-メチルイミダゾール-4-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	2-tert-ブチル-4-(3-メチルイミダゾール-4-イル)フェノール 中間体 A9	342.0 [M+H] ⁺

10

20

30

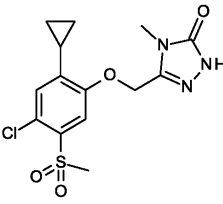
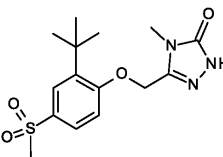
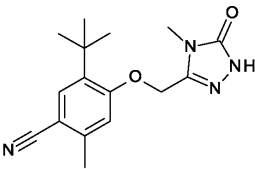
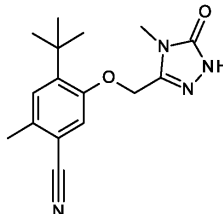
40

実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
A10	3-[[2-tert-ブチル-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	2-tert-ブチル-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェノール 中間体 A10	344. 1 [M+H] ⁺
A11	4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]-3-プロパン-2-イルベンゾニトリル 	4-ヒドロキシ-3-プロパン-2-イルベンゾニトリル CAS: 46057-54-9 W02005023762 に従って、2-イソプロピルフェノールから製造した	271. 12 [M-H] ⁻
A12	2-メチル-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]-5-プロパン-2-イルベンゾニトリル 	4-ヒドロキシ-6-メチル-3-プロパン-2-イルベンゾニトリル CAS: 858026-56-9 W02005023762 に従って、2-イソプロピル-5-メチルフェノールから製造した	285. 14 [M-H] ⁻
A13	3-tert-ブチル-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	3-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾニトリル CAS: 4910-04-7	287. 15 [M+H] ⁺

10

20

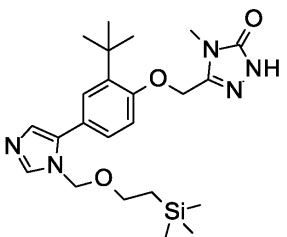
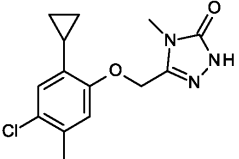
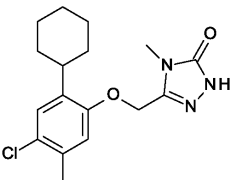
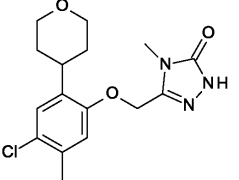
30

実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
A14	3-[(4-クロロ-2-シクロプロピル-5-メチルスルホニルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-シクロプロピル-5-メチルスルホニルフェノール 中間体 A14	358.06 $[M+H]^+$ 及び 375.09 $[M+NH_4]^+$
A15	3-[(2-tert-ブチル-4-メチルスルホニルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	2-tert-ブチル-4-メチルスルホニルフェノール 中間体 A15	340.13 $[M+H]^+$
A16	5-tert-ブチル-2-メチル-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	5-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾニトリル 中間体 A16	301.17 $[M+H]^+$
A17	4-tert-ブチル-2-メチル-5-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	4-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチルベンゾニトリル 中間体 A17	301.17 $[M+H]^+$

10

20

30

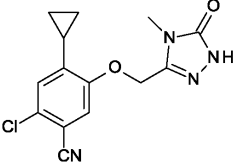
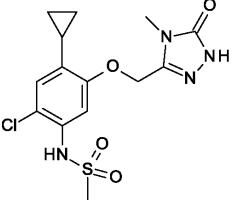
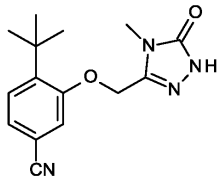
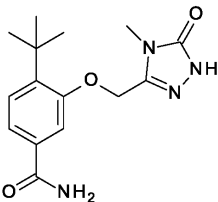
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
A18	3-[[2-tert-ブチル-4-[3-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)イミダゾール-4-イル]フェノキシ]-メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	2-tert-ブチル-4-[3-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェノール 中間体 A18	458.10 [M+H]⁺
A19	3-[(4-クロロ-2-シクロプロピル-5-メチルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-シクロプロピル-5-メチルフェノール 中間体 A19	294.0 [M+H]⁺
A20	3-[(4-クロロ-2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-シクロヘキシル-5-メチルフェノール 中間体 A20	336.0 [M+H]⁺
A21	3-[[4-クロロ-5-メチル-2-(オキサン-4-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-5-メチル-2-(オキサン-4-イル)フェノール 中間体 A21	338.0 [M+H]⁺

10

20

30

40

実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
A22	2-クロロ-4-シクロプロピル-5-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	2-クロロ-4-シクロプロピル-5-ヒドロキシベンゾニトリル 中間体 A22	305.0 $[M+H]^+$
A23	N-[2-クロロ-4-シクロプロピル-5-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]メタンサルホンアミド 	N-(2-クロロ-4-シクロプロピル-5-ヒドロキシフェニル)メタン-スルホンアミド 中間体 A23	373.0 $[M+H]^+$
A24	4-tert-ブチル-3-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	4-tert-ブチル-3-ヒドロキシベンゾニトリル 中間体 A24	287.0 $[M+H]^+$
A25	4-tert-ブチル-3-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンズアミド 	4-tert-ブチル-3-ヒドロキシベンズアミド 中間体 A25	305.6 $[M+H]^+$

【0443】

実施例 A 2 6

5-tert-ブチル-2-メチル-4-[(5-オキソ-4-プロパン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル

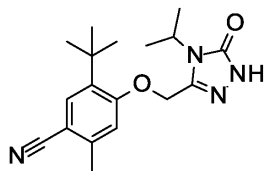
10

20

30

40

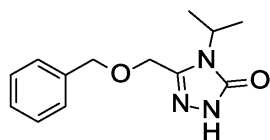
【化 2 6 8】



工程 1： 3-（ベンジルオキシメチル）-4-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5（4H）-オン

【化 2 6 9】

10



THF（12.5ml）中のN-イソプロピルヒドラジンカルボキサミド塩酸塩（CAS：35578-82-6、1.0g）の懸濁液に、2-（ベンジルオキシ）塩化アセチル（1.2g）を加え、混合物を0℃に冷却した。次に、混合物に5M水酸化ナトリウム水溶液（2.67ml）を3分間かけて滴下し、反応混合物を室温で2.5時間激しく攪拌した。次に、THFを減圧下で蒸発させて除去した。残留した褐色で粘性の懸濁液を、2M水酸化ナトリウム水溶液（6.51mL）で処理し、95℃（油浴温度）に16時間加熱した。冷却後、濁った溶液を25% HCl水溶液を用いてpH4に調整した。酢酸エチルを加え、層を分離した。水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、シリカゲルで処理して、蒸発させた。残留物を、酢酸エチル（100/0～0/100）中のn-ヘプタンの勾配を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物（0.705g）を与えた。MS（m/z）：248.14 [M+H]⁺。

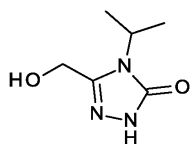
20

【0444】

工程 2： 3-（ヒドロキシメチル）-4-プロパン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン

30

【化 2 7 0】



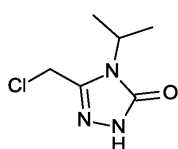
エタノール（12ml）中の3-（ベンジルオキシメチル）-4-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5（4H）-オン（0.70g）の溶液に、アルゴン下、炭素担持水酸化パラジウム（20%、298mg）を加え、反応混合物を水素雰囲気下、室温及び0.5barの超過圧で18時間かけて攪拌した。次に、反応混合物を濾過し、固体をエタノール（10ml）で洗浄した。濾液を蒸発させて、標記化合物を無色の固体（0.391g）として与えた。MS（m/z）：157.0 [M]⁺。

40

【0445】

工程 3： 3-（クロロメチル）-4-プロパン-2-イル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン

【化 2 7 1】



50

アセトニトリル（6ml）中の3-（ヒドロキシメチル）-4-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5（4H）-オン（0.30g）の懸濁液に、塩化チオニル（261mg）を加え、懸濁液は急速に溶液に変化した。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、残留物をトルエンで2回処理し、再び蒸発させて残留した塩化チオニルを除去した。残留物（オフホワイトの固体）を、超音波浴中にてn-ヘプタンでトリチュレートした。次に、懸濁液を濾過し、n-ヘプタンで洗浄し、固体を減圧下で乾燥させて、標記化合物（0.37g）を無色の固体として与えた。MS（m/z）：175.0 [M]⁺。

【0446】

10

工程4： 5-tert-ブチル-2-メチル-4-〔（5-オキソ-4-プロパン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）メトキシ〕ベンゾニトリル

この物質を、3-（クロロメチル）-4-プロパン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン及び5-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾニトリル（中間体A16）から、実施例1と同様にして得て、標記化合物を淡褐色の固体として与えた。MS（m/z）：329.20 [M+H]⁺。

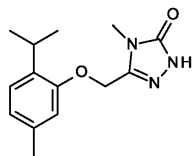
【0447】

実施例A27：

4-メチル-3-〔（5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ）メチル〕-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン

20

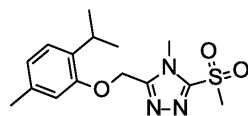
【化272】



工程1： 4-メチル-3-〔（5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ）メチル〕-5-メチルスルホニル-1,2,4-トリアゾール

【化273】

30



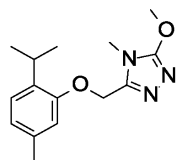
アセトン（20mL）中の2-イソプロピル-5-メチルフェノール（300mg、CAS：89-83-8）の溶液に、K₂CO₃（387mg）及び3-（ヨードメチル）-4-メチル-5-（メチルスルホニル）-4H-1,2,4-トリアゾール（783mg、CAS：1068603-49-5、国際公開公報第2008119662号に従って製造）を加えた。反応混合物を60℃で一晩攪拌し、次に水（150ml）及びEtOAc（150mL）で抽出した。有機層を水（150mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗物質を、カラムクロマトグラフィー（DCM中50%までのEtOAcの勾配）により精製して、標記化合物を黄色のガム状物（0.241g）として与えた。MS（m/z）：324.14 [M+H]⁺。

40

【0448】

工程2： 3-メトキシ-4-メチル-5-〔（5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ）メチル〕-1,2,4-トリアゾール

【化 2 7 4】



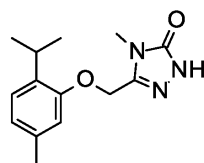
メタノール（8 mL）中の 4-メチル-3-[(5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-5-メチルスルホニル-1, 2, 4-トリアゾール（241 mg）の懸濁液に、メタノール中のナトリウムメトキシド（0.6 mL、5.4 M）を加えた。反応混合物を、還流下、85℃で加熱した。2時間後、反応を止め、冷却した。混合物を EtOAc（50 mL）で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液（50 mL）及び飽和 NaCl 溶液（20 mL）で洗浄し、次に Na₂SO₄ で乾燥させて、減圧下で濃縮した。所望の生成物をそれ自体、淡黄色の固体として得て、更なる精製をしないで用いた（0.2 g、いくらかの出発物質を含有する）。MS（m/z）：276.17 [M+H]⁺。

10

【0449】

工程 3： 4-メチル-3-[(5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン

【化 2 7 5】



20

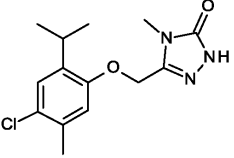
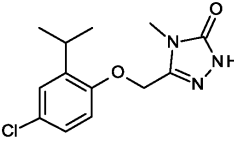
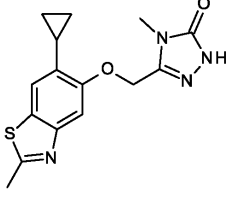
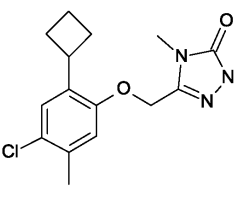
AcOH（29 mL）中の 3-メトキシ-4-メチル-5-[(5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-1, 2, 4-トリアゾール（113 mg）の溶液に、HBr（48% 溶液 19.5 mL）を室温で加え、反応混合物を一晩攪拌した。溶液を濃縮し（水浴温度 50～70℃で）、次に DCM（50 mL）で希釈して、2 M KHCO₃ 溶液（30 mL）で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標記化合物を淡黄色の固体（0.094 g）として与えた。MS（m/z）：262.2 [M+H]⁺。

30

【0450】

以下の実施例を、実施例 A1、工程 1～3 と同様にして、適切なビルディングブロック／中間体から合成した：

【表 18】

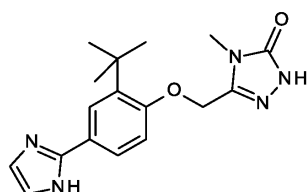
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
A28	3-[(4-クロロ-5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノール CAS: 89-68-9	296. 12 [M+H] ⁺
A29	3-[(4-クロロ-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-プロパン-2-イルフェノール CAS: 54461-05-1	282. 10 [M+H] ⁺
A30	3-[(6-シクロプロピル-2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)オキシメチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	6-シクロプロピル-2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-オール 中間体 A30	317. 11 [M+H] ⁺
A31	3-[(4-クロロ-2-シクロブチル-5-メチルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-シクロブチル-5-メチルフェノール 中間体 A31	308. 2 [M+H] ⁺

【0451】

実施例 A32：

3-[[2-tert-ブチル-4-(1H-イミダゾール-2-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン

【化276】



10

20

30

40

50

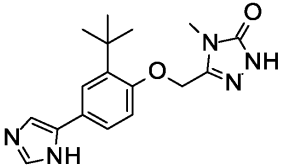
無水THF（10ml）中の、実施例A5で得た3-[[2-tert-ブチル-4-[1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)イミダゾール-2-イル]フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン（45mg）の溶液に、2N HCl水溶液（3ml）を0℃で加え、反応混合物を25℃で8時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を水で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液を用いて塩基性化して、DCM（2×30mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（DCM中の3～5% MeOHの勾配）により精製して、標記化合物（12mg）をオフホワイトの固体として与えた。MS（m/z）：328.1 [M+H]⁺。

10

【0452】

以下の実施例を、溶媒THFをDCMに置き換え、2N HClをトリフルオロ酢酸により置き換えた以外は、実施例A32と同様にして、適切なビルディングブロック／中間体から合成した。

【表19】

実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
A33	3-[[2-tert-ブチル-4-(1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	実施例 A18	328.20 [M+H] ⁺

20

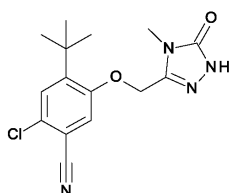
【0453】

実施例 A 3 4

4-tert-ブチル-2-クロロ-5-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル

30

【化277】



この物質を、中間体A34及び市販の3-(クロルメチル)-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン（CAS：1338226-21-3）から、実施例A1と同様にして、無色の固体として製造した。MS（m/z）：321.2 [M+H]⁺。

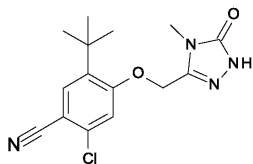
40

【0454】

実施例 A 3 5

5-tert-ブチル-2-クロロ-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル

【化 2 7 8】



N-メチル-ピロリジノン（55ml）中の5-tert-ブチル-2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル（2.29g、10.9mmol）に、NaH（568mg、14.2mmol）を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。3-(クロロメチル)-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン（1.93g、13.11mmol）をN-メチル-ピロリジノン（20ml）に溶解し、添加漏斗を介して30分間かけて滴下した。添加の完了時、水（160mL）を反応物にゆっくりと加えた。室温に冷えるまで攪拌した後、反応物を濾過し、固体を乾燥させて、標記化合物3.15gを白色の固体として与えた（収率90%）。MS（m/z）：321.5 [M+H]⁺。

10

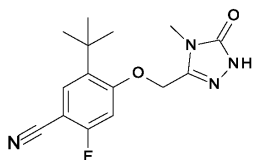
【0455】

実施例A36

5-tert-ブチル-2-フルオロ-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル

【化 2 7 9】

20



標記化合物を、5-tert-ブチル-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル（0.118g）及び3-(クロロメチル)-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン（0.108g）から、実施例A35と同様に調製して、白色の固体（17mg、9%）として得た。MS（m/z）：305.5 [M+H]⁺。

30

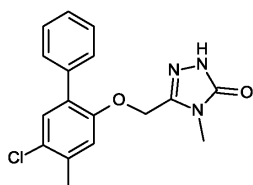
【0456】

実施例B： R_A = アリール及びヘテロアリールであるトリアゾロン

実施例B1：

3-[(4-クロロ-5-メチル-2-フェニルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン

【化 2 8 0】



40

アセトン（2ml）中の4-クロロ-5-メチル-2-フェニルフェノール（62.2mg、中間体B1）の溶液に、K₂CO₃（42.6mg）及び3-(クロロメチル)-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン（35mg、CAS：1338226-21-3）を加えた。反応混合物を還流下で2時間攪拌した。反応混合物を10% NH₄Cl水溶液（30mL）及びEtOAc（30ml）に注ぎ、層を分離した。2回目の水層の抽出を、EtOAc（30ml）で行った。有機層をブライン（30mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を、DCM：MeOH（100/0～50/50）の勾配で溶離するFlashmaster MPLCシステムを用いて2

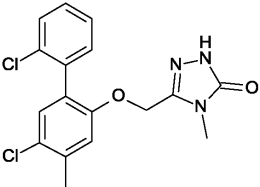
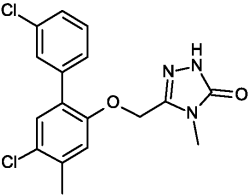
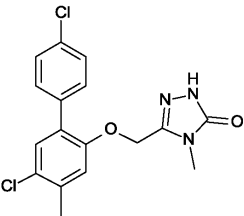
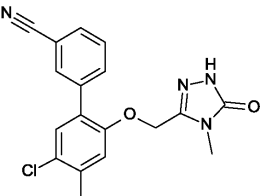
50

0 g カラムのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物をオフホワイトの固体（7 mg、9 %）として与えた。MS（ESI）： $m/z = 330.100$ [M+H]⁺。

【0457】

以下の実施例を、実施例 B1 と同様にして、適切なビルディングブロック／中間体及び公知の 3-（クロロメチル）-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5（4H）-オンから合成した：

【表 20】

実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、 m/z
B2	3-[[4-クロロ-2-(2-クロロフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-(2-クロロフェニル)-5-メチルフェノール 中間体 B2	364.06 [M+H] ⁺
B3	3-[[4-クロロ-2-(3-クロロフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-(3-クロロフェニル)-5-メチルフェノール 中間体 B3	364.06 [M+H] ⁺
B4	3-[[4-クロロ-2-(4-クロロフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-(4-クロロフェニル)-5-メチルフェノール 中間体 B4	364.06 [M+H] ⁺
B5	3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンズニトリル 	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)ベンズニトリル 中間体 B5	355.10 [M+H] ⁺

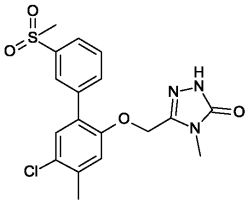
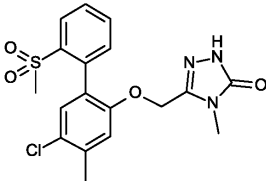
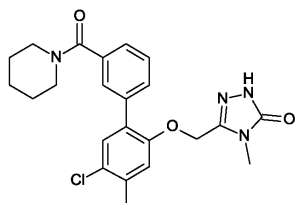
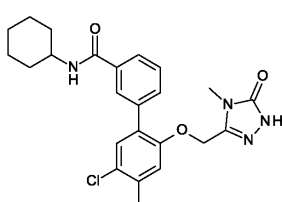
10

20

30

40

50

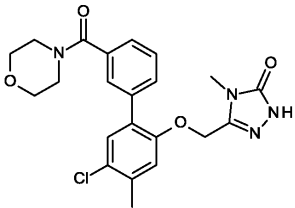
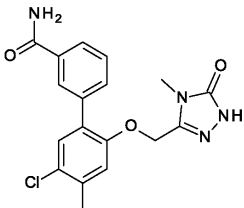
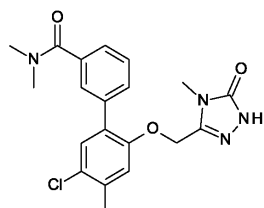
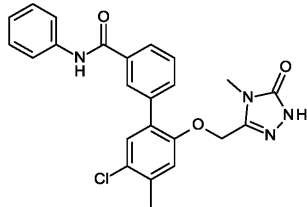
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B6	3-[[4-クロロ-5-メチル-2-(3-メチルスルホニルフェニル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-5-メチル-2-(3-メチルスルホニルフェニル)フェノール 中間体 B6	408. 08 [M+H] ⁺
B7	3-[[4-クロロ-5-メチル-2-(2-メチルスルホニルフェニル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-5-メチル-2-(2-メチルスルホニルフェニル)フェノール 中間体 B7	408. 08 [M+H] ⁺
B8	3-[[4-クロロ-5-メチル-2-[3-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル]フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)フェニル]-ピペリジン-1-イルメタノン 中間体 B8	441. 17 [M+H] ⁺
B9	3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-シクロヘキシルベンズアミド 	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-N-シクロヘキシルベンズアミド 中間体 B9	455. 19 [M+H] ⁺

10

20

30

40

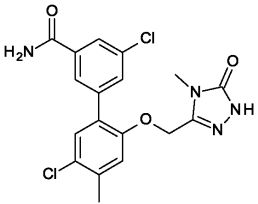
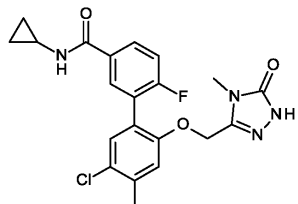
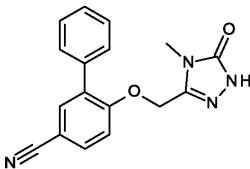
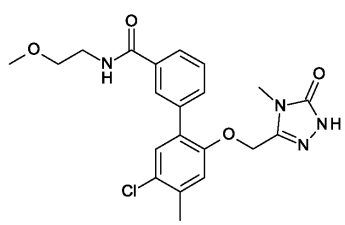
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B10	3-[[4-クロロ-5-メチル-2-[3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)フェニル]-モルホリン-4-イルメタノン 中間体 B10	443. 15 [M+H] ⁺
B11	3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンズアミド 	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)ベンズアミド 中間体 B11	373. 11 [M-H] ⁻
B12	3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N,N-ジメチルベンズアミド 	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-N,N-ジメチルベンズアミド 中間体 B12	401. 14 [M+H] ⁺
B13	3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-フェニルベンズアミド 	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-N-フェニルベンズアミド 中間体 B13	449. 14 [M+H] ⁺

10

20

30

40

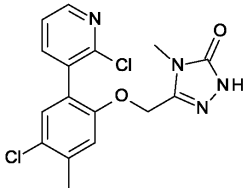
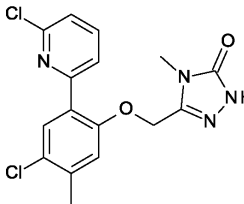
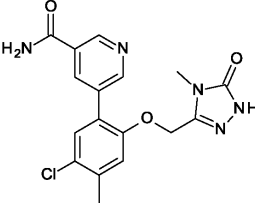
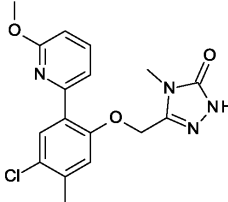
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B14	3-クロロ-5-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンズアミド 	3-クロロ-5-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)ベンズアミド 中間体 B14	407. 07 [M+H] ⁺
B15	3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-シクロプロピル-4-フルオロベンズアミド 	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-N-シクロプロピル-4-フルオロベンズアミド 中間体 B15	431. 13 [M+H] ⁺
B16	4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]-3-フェニルベンズニトリル 	6-ヒドロキシ-ビフェニル-3-カルボニトリル 中間体 B16	307. 2 [M+H] ⁺
B17	3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド 	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド 中間体 B17	431. 15 [M+H] ⁺

10

20

30

40

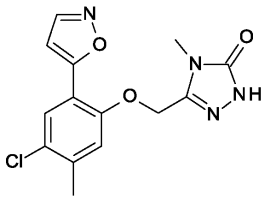
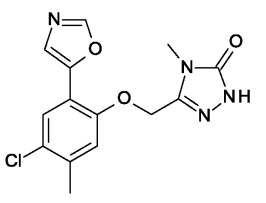
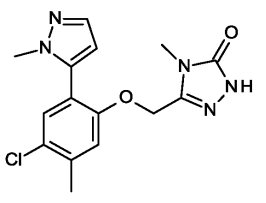
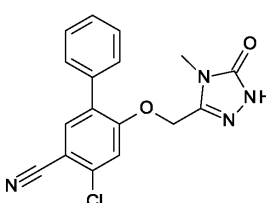
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B18	3-[[4-クロロ-2-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-メチルフェノール 中間体 B18	365. 06 [M+H] ⁺
B19	3-[[4-クロロ-2-(6-クロロピリジン-2-イル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-(6-クロロピリジン-2-イル)-5-メチルフェノール 中間体 B19	365. 10 [M+H] ⁺
B20	5-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ピリジン-3-カルボキサミド 	5-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド 中間体 B20 (反応は DMF 中 75℃で 2.5 時間実施した)	374. 01 [M+H] ⁺
B21	3-[[4-クロロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチルフェノール 中間体 B21	361. 11 [M+H] ⁺

10

20

30

40

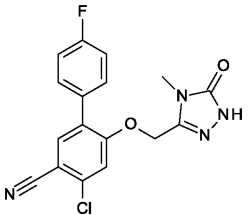
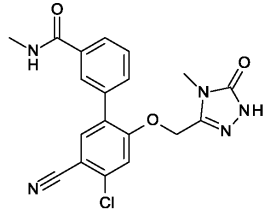
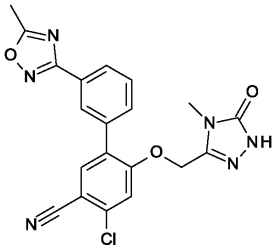
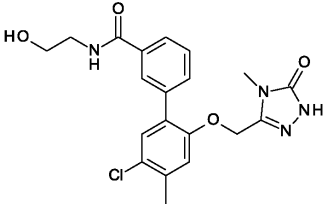
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B25	3-[[4-クロロ-5-メチル-2-(1,2-オキサゾール-5-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-(5-イソオキサゾリル)-5-メチルフェノール CAS: 213690-32-5	321.08 [M+H] ⁺
B26	3-[[4-クロロ-5-メチル-2-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-5-メチル-2-オキサゾール-5-イル-フェノール 中間体 B26	321.0 [M+H] ⁺
B30	3-[[4-クロロ-5-メチル-2-(2-メチルピラゾール-3-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-5-メチル-2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェノール 中間体 B30	333.8 [M+H] ⁺
B31	2-クロロ-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]-5-フェニルベンズニトリル 	4-クロロ-6-ヒドロキシ-ビフェニル-3-カルボニトリル 中間体 B31	341.1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

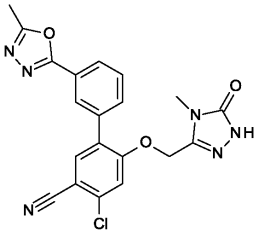
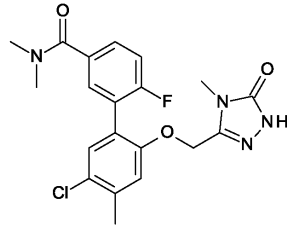
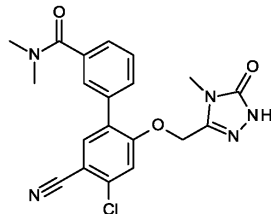
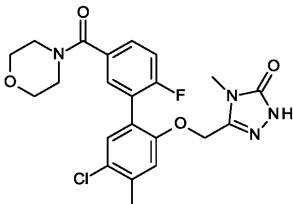
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B32	2-クロロ-5-(4-フルオロフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンズニトリル 	4-クロロ-4'-フルオロ-6-ヒドロキシ-ビフェニル-3-カルボニトリル 中間体 B32	359.0 $[M+H]^+$
B33	3-[4-クロロ-5-シアノ-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-メチルベンズアミド 	4'-クロロ-5'-シアノ-2'-ヒドロキシ-ビフェニル-3-カルボン酸メチルアミド 中間体 B33	398.3 $[M+H]^+$
B35	2-クロロ-5-[3-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンズニトリル 	4-クロロ-6-ヒドロキシ-3'-(5-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ビフェニル-3-カルボニトリル 中間体 B35	423.1 $[M+H]^+$
B36	3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド 	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド 中間体 B36	417.2 $[M+H]^+$

10

20

30

40

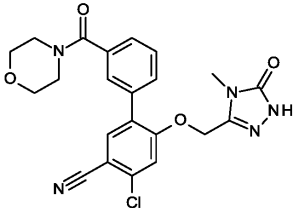
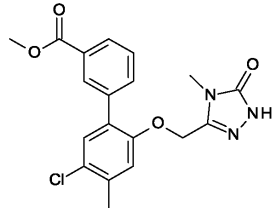
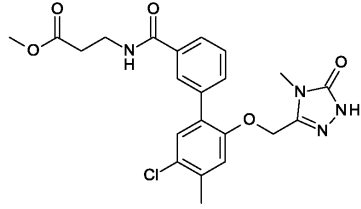
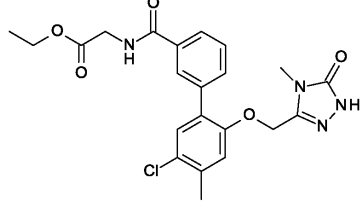
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B37	2-クロロ-5-[3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	4-クロロ-6-ヒドロキシ-3'-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ビフェニル-3-カルボニトリル 中間体 B37	423.1 [M+H] ⁺
B38	3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロ-N,N-ジメチルベンズアミド 	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)-4-フルオロ-N,N-ジメチル-ベンズアミド 中間体 B38	419.2 [M+H] ⁺
B39	3-[4-クロロ-5-シアノ-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N,N-ジメチルベンズアミド 	3-(4-クロロ-5-シアノ-2-ヒドロキシ-フェニル)-N,N-ジメチル-ベンズアミド 中間体 B39	412.1 [M+H] ⁺
B40	3-[[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)-4-フルオロ-フェニル]-モルホリノメタノン 中間体 B40	461.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

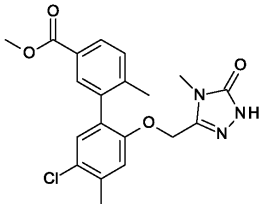
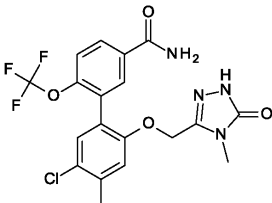
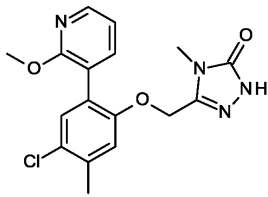
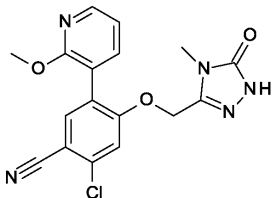
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B41	2-クロロ-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]-5-[3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]ベンゾニトリル 	2-クロロ-4-ヒドロキシ-5-[3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]ベンゾニトリル 中間体 B41	454. 2 [M+H]⁺
B42	メチル 3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンゾアート 	メチル 3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)ベンゾアート 中間体 B42	388. 1 [M+H]⁺
B44	メチル 3-[[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンゾイル]アミノ]プロパノアート 	メチル 3-[[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)ベンゾイル]アミノ]プロパノアート 中間体 B44	459. 2 [M+H]⁺
B46	エチル 2-[[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンゾイル]アミノ]アセタート 	エチル 2-[[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)ベンゾイル]アミノ]アセタート 中間体 B46	459. 2 [M+H]⁺

10

20

30

40

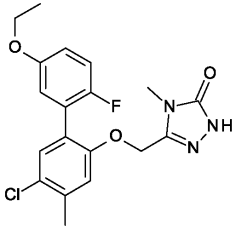
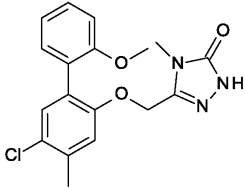
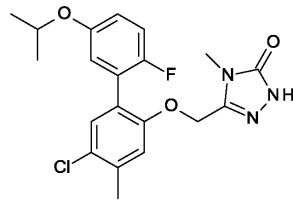
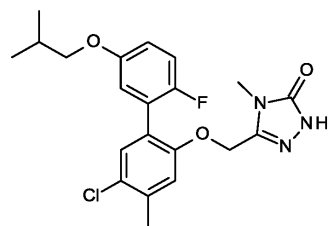
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B49	メチル 3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-メチルベンゾアート 	メチル 3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)-4-メチル-ベンゾアート 中間体 B49	402. 1 [M+H] ⁺
B52	3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド 	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチル-フェニル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド 中間体 B52	457. 2 [M+H] ⁺
B53	3-[[4-クロロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-(2-メトキシ-3-ピリジル)-5-メチル-フェノール 中間体 B53	361. 1 [M+H] ⁺
B54	2-クロロ-5-(2-メトキシピリジン-3-イル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンズニトリル 	2-クロロ-4-ヒドロキシ-5-(2-メトキシ-3-ピリジル)ベンズニトリル 中間体 B54	372. 1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

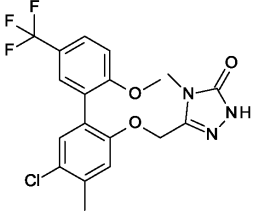
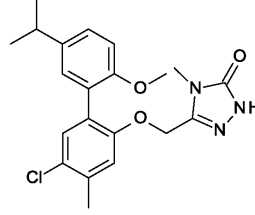
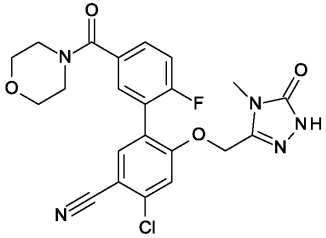
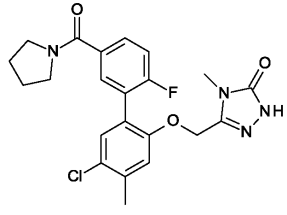
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B55	3-[[4-クロロ-2-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-(5-エトキシ-2-フルオロフェニル)-5-メチルフェノール 中間体 B55	392. 1 [M+H] ⁺
B56	3-[[4-クロロ-2-(2-メトキシフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-(2-メトキシフェニル)-5-メチルフェノール 中間体 B56	306. 1 [M+H] ⁺
B57	3-[[4-クロロ-2-(2-フルオロ-5-プロパン-2-イルオキシフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-(2-フルオロ-5-プロパン-2-イルオキシフェニル)-5-メチルフェノール 中間体 B57	406. 2 [M+H] ⁺
B58	3-[[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-5-メチルフェノール 中間体 B58	420. 2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

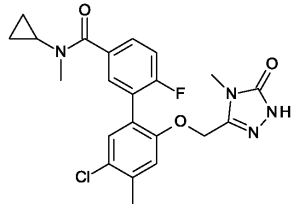
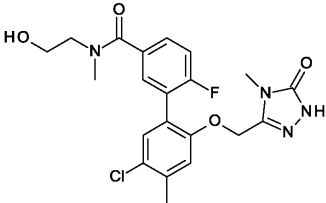
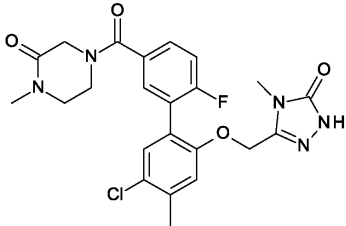
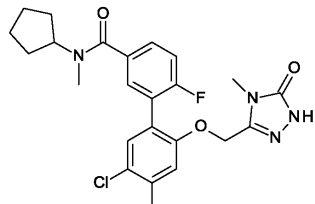
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B59	3-[[4-クロロ-2-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-[2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-メチルフェノール 中間体 B59	428.2 [M+H] ⁺
B60	3-[[4-クロロ-2-(2-メトキシ-5-プロパン-2-イルフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-(2-メトキシ-5-プロパン-2-イルフェニル)-5-メチルフェノール 中間体 B60	402.3 [M+H] ⁺
B61	2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]-4-ヒドロキシベンゾニトリル 中間体 B61	472.2 [M+H] ⁺
B62	3-[[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]-ピロリジン-1-イルメタノン 中間体 B62	445.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

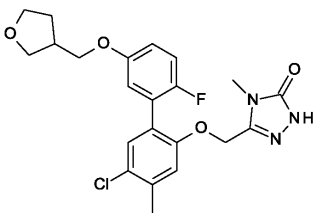
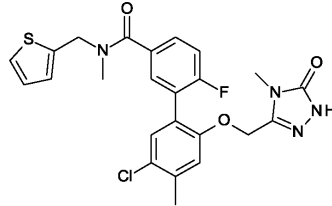
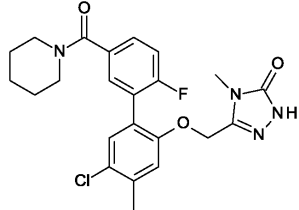
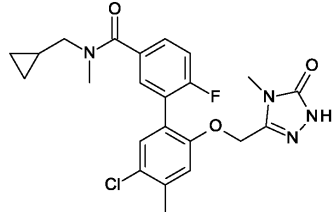
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B63	3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-シクロプロピル-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド 	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-N-シクロプロピル-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド 中間体 B63	445. 3 [M+H] ⁺
B64	3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルベンズアミド 	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルベンズアミド 中間体 B64	449. 2 [M+H] ⁺
B65	4-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロベンゾイル]-1-メチルピペラジン-2-オン 	4-[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロベンゾイル]-1-メチルピペラジン-2-オン 中間体 B65	488. 3 [M+H] ⁺
B66	3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-シクロペンチル-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド 	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-N-シクロペンチル-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド 中間体 B66	473. 3 [M+H] ⁺

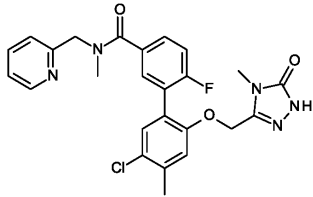
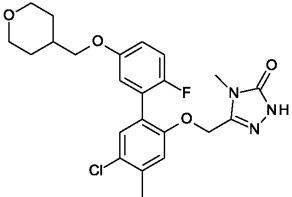
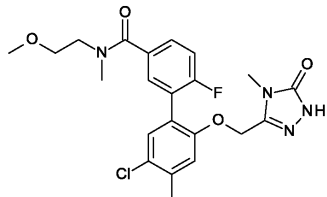
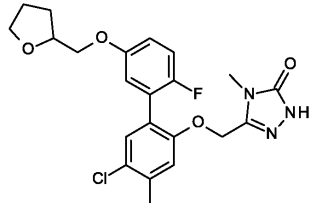
10

20

30

40

実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B67	3-[[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(オキソラン-3-イルメトキシ)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(オキソラン-3-イルメトキシ)フェニル]-5-メチルフェノール 中間体 B67	448.3 [M+H] ⁺
B68	3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロ-N-メチル-N-(チオフェン-2-イルメチル)ベンズアミド 	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロ-N-メチル-N-(チオフェン-2-イルメチル)ベンズアミド 中間体 B68	501.3 [M+H] ⁺
B69	3-[[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン 	[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]-ピペリジン-1-イルメタノン 中間体 B69	459.3 [M+H] ⁺
B70	3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-(シクロプロピルメチル)-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド 	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-N-(シクロプロピルメチル)-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド 中間体 B70	459.3 [M+H] ⁺

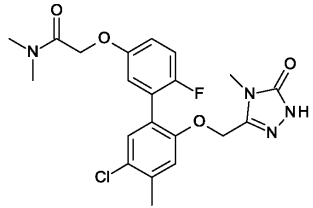
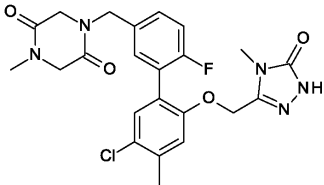
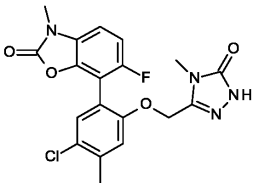
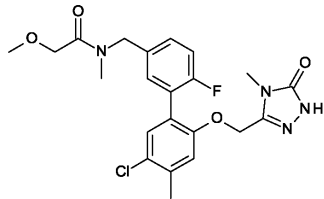
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B71	3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロ-N-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル)ベンズアミド 	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロ-N-メチル-N-(ピリジン-2-イルメチル)ベンズアミド 中間体 B71	496.2 [M+H] ⁺
B72	3-[[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(オキサラン-4-イルメトキシ)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(オキサラン-4-イルメトキシ)フェニル]-5-メチルフェノール 中間体 B72	462.2 [M+H] ⁺
B73	3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルベンズアミド 	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルベンズアミド 中間体 B73	463.2 [M+H] ⁺
B74	3-[[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(オキサラン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-(オキサラン-2-イルメトキシ)フェニル]-5-メチルフェノール 中間体 B74	448.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

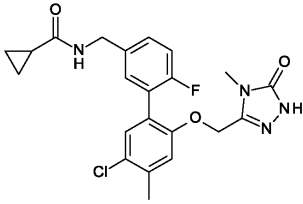
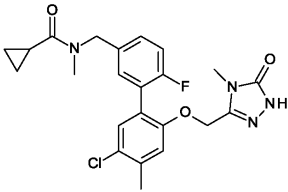
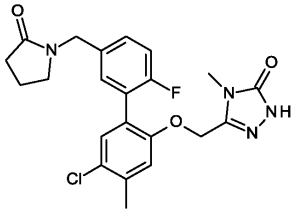
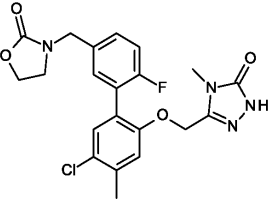
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B75	2-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロフェノキシ]-N,N-ジメチルアセトアミド 	2-[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェノキシ]-N,N-ジメチルアセトアミド 中間体 B75	449. 2 [M+H] ⁺
B76	1-[[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロフェニル]メチル]-4-メチルピペラジン-2,5-ジオン 	1-[[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]メチル]-4-メチルピペラジン-2,5-ジオン 中間体 B76	488. 2 [M+H] ⁺
B77	7-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-オン 	7-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-6-フルオロ-3-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2-オン 中間体 B77	419. 1 [M+H] ⁺
B78	N-[[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロフェニル]メチル]-2-メトキシ-N-メチルアセトアミド 	N-[[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]メチル]-2-メトキシ-N-メチルアセトアミド 中間体 B78	463. 2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

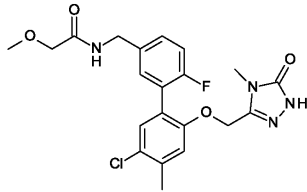
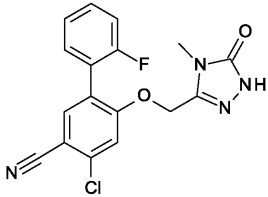
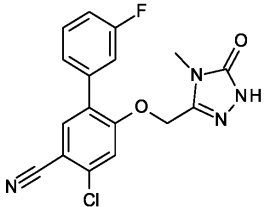
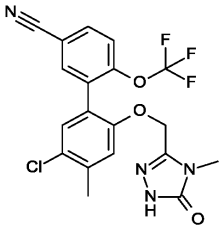
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B79	N-[[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロフェニル]メチル]シクロプロパン-カルボキサミド 	N-[[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]メチル]シクロプロパン-カルボキサミド 中間体 B79	445. 1 [M+H] ⁺
B80	N-[[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロフェニル]メチル]-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド 	N-[[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]メチル]-N-メチルシクロプロパンカルボキサミド 中間体 B80	459. 2 [M+H] ⁺
B81	3-[[4-クロロ-2-[2-フルオロ-5-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]フェニル]-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	1-[[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]メチル]-ピロリジン-2-オン 中間体 B81	445. 1 [M+H] ⁺
B82	3-[[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロフェニル]メチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン 	3-[[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]メチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン 中間体 B82	447. 1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

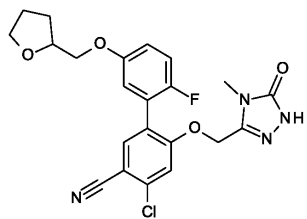
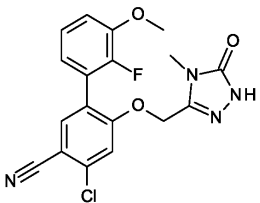
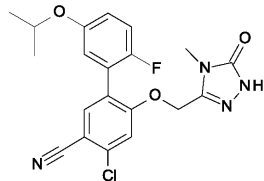
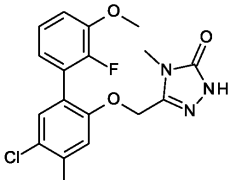
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B83	N-[[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロフェニル]メチル]-2-メトキシアセトアミド 	N-[[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-フルオロフェニル]メチル]-2-メトキシアセトアミド 中間体 B83	449.2 [M+H] ⁺
B84	2-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	2-クロロ-5-(2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシベンゾニトリル 中間体 B84	359.1 [M+H] ⁺
B85	2-クロロ-5-(3-フルオロフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	2-クロロ-5-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシベンゾニトリル 中間体 B85	359.1 [M+H] ⁺
B86	3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル 	3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル 中間体 B86	439.1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

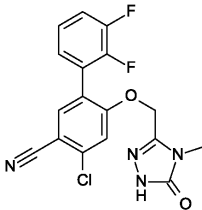
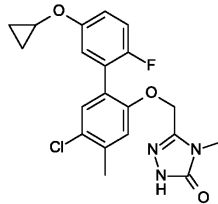
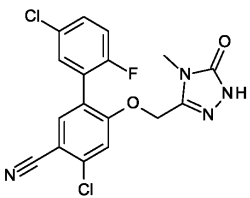
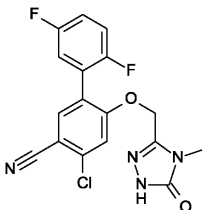
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B87	2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(オキソラン-2-イルメトキシ)フェニル]-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(オキソラン-2-イルメトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシベンゾニトリル 中間体 B87	459.2 [M+H] ⁺
B88	2-クロロ-5-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	2-クロロ-5-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシベンゾニトリル 中間体 B88	389.2 [M+H] ⁺
B89	2-クロロ-5-(2-フルオロ-5-プロパン-2-イルオキシフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	2-クロロ-5-(2-フルオロ-5-プロパン-2-イルオキシフェニル)-4-ヒドロキシベンゾニトリル 中間体 B89	417.3 [M+H] ⁺
B90	3-[[4-クロロ-2-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-5-メチルフェノール 中間体 B90	378.1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

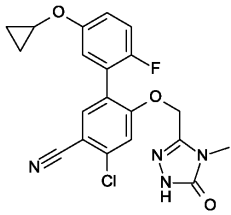
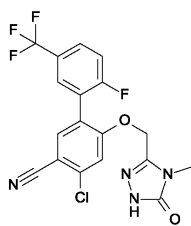
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B91	2-クロロ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-4- [(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	2-クロロ-5-(2,3-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシベンゾニトリル 中間体 B91	377.1 [M+H] ⁺
B92	3-[[4-クロロ-2-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロフェニル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン 	4-クロロ-2-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロフェニル)-5-メチルフェノール 中間体 B92	404.2 [M+H] ⁺
B93	2-クロロ-5-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-4- [(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	2-クロロ-5-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシベンゾニトリル 中間体 B93	393.1 [M+H] ⁺
B94	2-クロロ-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-4- [(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	2-クロロ-5-(2,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシベンゾニトリル 中間体 B94	377.1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B95	2-クロロ-5-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロフェニル)-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	2-クロロ-5-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシベンゾニトリル 中間体 B95	415.2 [M+H] ⁺
B96	2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシベンゾニトリル 中間体 B96	427.2 [M+H] ⁺

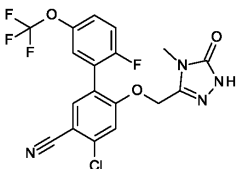
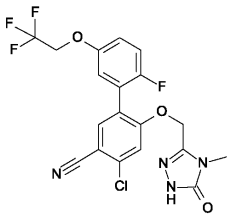
10

20

【0458】

以下のタイプBの実施例を、実施例B1と同様にして、適切なビルディングブロック／中間体及び公知の3-(クロロメチル)-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンから合成した：

【表 2 1】

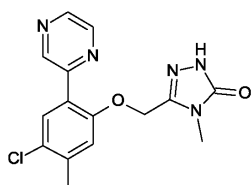
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
B97	2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)-フェニル]-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシベンゾニトリル 中間体 B97	443.2 [M+H] ⁺
B98	2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-4-ヒドロキシベンゾニトリル 中間体 B98	457.2 [M+H] ⁺

【0459】

実施例 B 2 2 :

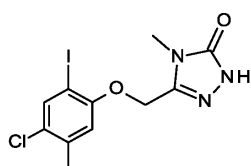
3-[(4-クロロ-5-メチル-2-ピラジニン-2-イルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン

【化 2 8 1】



工程 1 : 5-(4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノキシメチル)-4-メチル-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン

【化 2 8 2】



標記化合物を、4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノール (900mg、中間体 B 1、工程 3) 及び 3-(クロロメチル)-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5(4H)-オン (35mg、CAS: 1338226-21-3) から、実施例 B 1 と同様にして、オフホワイトの固体 (1.07g、84%) として得た。MS (ESI) : m/z = 380.1 [M+H]⁺。

【0460】

10

20

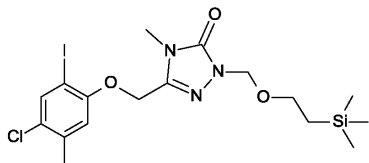
30

40

50

工程 2 : 5-[(4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノキシ)メチル]-4-メチル-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 8 3】



10

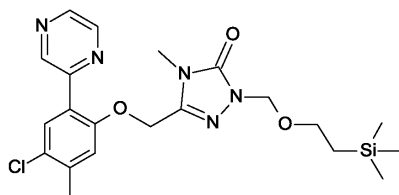
無水DMF (10 ml) 中のNaH (192 mg、鉱油中60%、CAS: 7646-69-7) のスラリーに、無水DMF (20 ml) 中の5-(4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノキシメチル)-4-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン (1.21 g) の溶液を室温に加え、得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。次に、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (0.85 mL、CAS: 76513-69-4) を反応混合物に滴下し、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をH₂Oを用いて0℃でクエンチし、溶媒を蒸発乾固させて残留物を得て、これをEtOAc (30 ml) に溶解した。有機層をH₂O (30 ml) 及びブライン (30 ml) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (5~25% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標記化合物を褐色の液体 (0.735 g、45%) として与えた。MS (ESI): m/z = 509.8 [M+H]⁺。

20

【0 4 6 1】

工程 3 : 5-[(4-クロロ-5-メチル-2-ピラジン-2-イルフェノキシ)メチル]-4-メチル-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化 2 8 4】



30

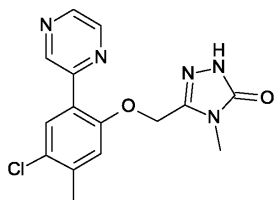
無水DMF (6 mL) 中の5-[(4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノキシ)メチル]-4-メチル-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-3-オン (312 mg)、2-(トリブチルスタニル)ピラジン (339 mg、CAS: 205371-27-3) の混合物を、アルゴンで30分間パージし、次にPd(PPh₃)₄ (14 mg、CAS: 14221-01-3) を加え、反応混合物を、アルゴン雰囲気下、120℃で16時間加熱した。反応混合物を、celiteベッドで濾過した。濾液を蒸発させて残留物を得て、これをEtOAc (40 mL) に溶解した。有機層をH₂O (40 ml) 及びブライン (40 ml) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (15~35% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標記化合物を淡黄色の油状物 (0.187 g、66%) として与えた。MS (ESI): m/z = 461.9 [M+H]⁺。

40

【0 4 6 2】

工程 4 : 3-[(4-クロロ-5-メチル-2-ピラジン-2-イルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン

【化 2 8 5】



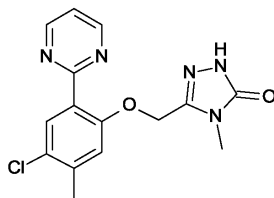
DCM (5ml) 中の 5-[(4-クロロ-5-メチル-2-ピラジン-2-イルフェノキシ)メチル]-4-メチル-2-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1,2,4-トリアゾール-3-オン (210mg) の溶液に、TFA (2mL、CAS: 76-05-1) を加え、混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて残留物を得て、これを EtOAc (30ml) に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (25ml)、H₂O (25ml) 及びブライン (25ml) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。得られた粗生成物を、分取 HPLC (NH₄OAc/CH₃CN) により精製して、標記化合物を白色の固体 (0.052g、35%) として与えた。LC-MS: (ESI): m/z = 332.1 [M+H]⁺。

【0463】

実施例 B 2 3:

3-[(4-クロロ-5-メチル-2-ピリミジン-2-イルフェノキシ)メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン

【化 2 8 6】



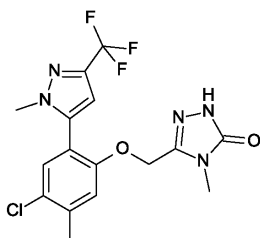
ジオキサン (5mL) 中の 5-(4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノキシメチル)-4-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン (150mg、実施例 B 2 2、工程 1) の溶液に、2-トリブチルスタンナニルピリミジン (364mg、CAS: 153435-63-3) 及び Pd(PPh₃)₄ (13mg、CAS: 14221-01-3) を加え、反応混合物を 100℃ で 16 時間加熱した。溶媒を蒸発させて、得られた粗生成物を分取 HPLC (NH₄OAc/CH₃CN) により精製し、標記化合物を白色の固体 (0.020g、15%) として与えた。MS (ESI): m/z = 332.3 [M+H]⁺。

【0464】

実施例 B 2 4:

3-[[4-クロロ-5-メチル-2-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン

【化 2 8 7】



10

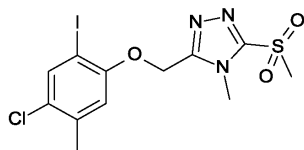
20

30

40

50

工程 1 : 3- (4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノキシメチル)-5-メタ
ンスルホニル-4-メチル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール
【化 2 8 8】



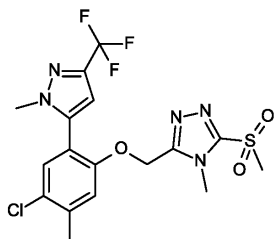
10

標記化合物を、実施例 B 1 と同様にして、4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェ
ノール (0.1 g、中間体 B 1 工程 3) 及び 3-(ヨードメチル)-4-メチル-5-(
メチルスルホニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール (118 mg、米国特許第 2008
249151 号に記載されたように調製した) から、無色の固体 (0.145 g; 88 %
) として得た。MS (ESI) : $m/z = 441.95 [M+H]^+$ 。

【0465】

工程 2 : 3-[[4-クロロ-5-メチル-2-[2-メチル-5-(トリフルオロメ
チル)ピラゾール-3-イル]フェノキシ]メチル]-4-メチル-5-メチルスルホニ
ル-1, 2, 4-トリアゾール

【化 2 8 9】



20

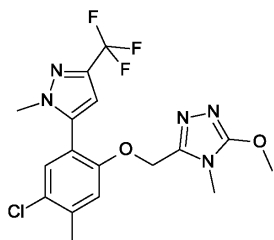
標記化合物を、中間体 B 1、工程 4 と同様にして、3-(4-クロロ-2-ヨード-5
-メチルフェノキシメチル)-5-メタンスルホニル-4-メチル-4H-[1, 2,
4] トリアゾール (0.066 g) 及び 1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチ
ル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-
ピラゾール (0.049 g、CAS : 1025719-23-6) から、淡褐色のガム状
物 (0.038 g; 55 %) として得た。MS (ESI) : $m/z = 464.08 [M+H]^+$ 。

30

【0466】

工程 3 : 3-[[4-クロロ-5-メチル-2-[2-メチル-5-(トリフルオロメ
チル)ピラゾール-3-イル]フェノキシ]メチル]-5-メトキシ-4-メチル-1,
2, 4-トリアゾール

【化 2 9 0】



40

MeOH (1 ml) 中の 3-[[4-クロロ-5-メチル-2-[2-メチル-5-(トリ
フルオロメチル)ピラゾール-3-イル]フェノキシ]メチル]-4-メチル-5-メ

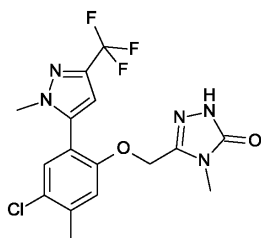
50

チルスルホニル-1, 2, 4-トリアゾール (0.084 g) の溶液に、MeOH (134 μ L, CAS: 124-41-4) 中の5.4 Mナトリウムメトキシド溶液を加え、溶液を15分間加熱還流した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液及びEtOAcに注ぎ、層を分離した。水層をEtOAcで2回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、シリカゲルで処理し、蒸発させた。この化合物を、DCM:MeOH (100/0~90/10) の勾配で溶離するMPLCシステムを用いて5 gカラムのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を無色の固体 (0.054 g; 72%) として与えた。MS (ESI): m/z = 416.11 [M+H]⁺。

【0467】

工程4: 3-[[4-クロロ-5-メチル-2-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン

【化291】



10

20

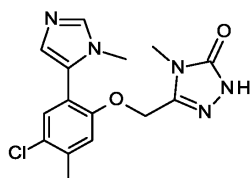
AcOH (826 μ L) 中の3-[[4-クロロ-5-メチル-2-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-イル]フェノキシ]メチル]-5-メトキシ-4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール (0.05 g) の溶液に、H₂O中の48% HBr (261 μ L) を加え、澄明な無色の溶液を還流下で15分間撹拌した。次に、反応混合物を蒸発させた。残留物を飽和NaHCO₃水溶液及びEtOAcに取り、層を分離した。水層をEtOAcで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、n-ヘプタン:EtOAc (100/0~0/100) の勾配で溶離するMPLC (ISCO) システムを用いて5 gカラムのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を無色のガム状物 (0.036 g; 75%) として与えた。MS (ESI): m/z = 402.10 [M+H]⁺。

【0468】

実施例B27:

3-[[4-クロロ-5-メチル-2-(3-メチルイミダゾール-4-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-オン

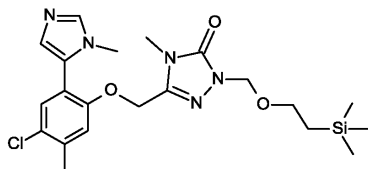
【化292】



40

工程1: 5-[4-クロロ-5-メチル-2-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-フェノキシメチル]-4-メチル-2-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン

【化 2 9 3】

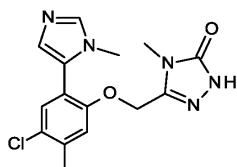


ジオキサン（4 mL）及び H_2O （20 mL）中の 5-（4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノキシメチル）-4-メチル-2-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン（220 mg、実施例 2 2 工程 2）、1-メチル-1H-イミダゾール-5-ボロン酸ピナコールエステル（180 mg、CAS：942070-72-6）、リン酸三カリウム（183 mg、CAS：7778-53-2）、トリシクロヘキシルホスフィン（2 mg、CAS：2622-14-2）の混合物を、アルゴンで 20 分間パージした。次に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（4 mg、CAS：52409-22-0）を加え、混合物をマイクロ波オーブンで、120℃で 1 時間加熱した。混合物を、celite ベッドで濾過した。濾液を蒸発させて残留物を得て、これを EtOAc（30 mL）に溶解し、 H_2O （40 mL）及びブライン（40 mL）で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた粗物質を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（1～5% MeOH/DCM）により精製して、標記化合物を褐色の液体（180 mg、90%）として与えた。MS（ESI）： m/z = 464.4 $[M+H]^+$ 。

【0469】

工程 2： 3-[[4-クロロ-5-メチル-2-（3-メチルイミダゾール-4-イル）フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン

【化 2 9 4】



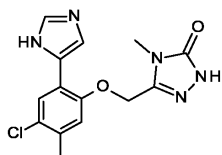
標記化合物を、中間体 B22、工程 4 と同様にして、5-[[4-クロロ-5-メチル-2-（3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル）-フェノキシメチル]-4-メチル-2-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン（0.160 g）から、オフホワイトの固体（28 mg、24%）として得た。MS（ESI）： m/z = 334.0 $[M+H]^+$ 。

【0470】

実施例 B28：

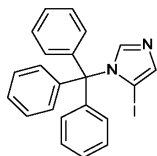
3-[[4-クロロ-2-（1H-イミダゾール-5-イル）-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン

【化 2 9 5】



工程 1： 5-ヨード-1-トリチル-1H-イミダゾール

【化 2 9 6】



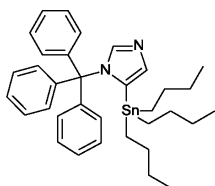
DMF (35ml) 中の 4-ヨード-1H-イミダゾール (2.05g、CAS: 71759-89-2) 及びトリチルクロリド (4.4g、CAS: 76-83-5) の溶液に、トリエチルアミン (3.04mL、CAS: 121-44-8) を 0℃ で加えた。反応混合物を室温にゆっくりと温め、48時間攪拌した。次に、反応混合物を H₂O (150ml) に注いだ。固体を濾過し、H₂O (60ml) で洗浄して、減圧下で乾燥させた。得られた粗物質を、シリカゲル (EtOAc) を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を白色の固体 (4.3g、93%) として与えた。R_f = 0.50 (10% EtOAc / ヘキサン)。

10

【0471】

工程 2: 5-トリブチルスタンナニル-1-トリチル-1H-イミダゾール

【化 2 9 7】



20

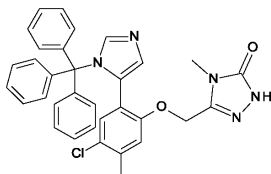
DCM (50ml) 中の 5-ヨード-1-トリチル-1H-イミダゾール (2.02g) の溶液に、エチルマグネシウムブロミド (1.8mL、ジエチルエーテル中 3M、CAS: 925-90-6) を加えた。反応物を、アルゴン雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。トリブチルスズクロリド (1.5mL、CAS: 1461-22-9) を反応混合物に加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を DCM (100mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液 (100mL)、H₂O (100mL) 及びブライン (100mL) で連続して洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、標記化合物を白色の固体 (2.7g、97%) として与え、これを更に精製することなく次の工程で用いた。R_f = 0.60 (10% EtOAc / ヘキサン)。

30

【0472】

工程 3: 5-[4-クロロ-5-メチル-2-(3-トリチル-3H-イミダゾール-4-イル)-フェノキシメチル]-4-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン

【化 2 9 8】



40

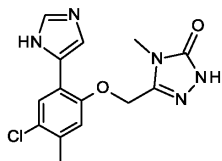
標記化合物を、実施例 23 と同様にして、5-(4-クロロ-2-ヨード-5-メチル-フェノキシメチル)-4-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン (実施例 22 工程 1) 及び 5-トリブチルスタンナニル-1-トリチル-1H-イミダゾールから、黄色の固体として得た。MS (EI): m/z = 562.3 [M+H]⁺。

50

【0473】

工程4： 3-[[4-クロロ-2-(1H-イミダゾール-5-イル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン

【化299】



10

DCM (5ml) 中の 5-[[4-クロロ-5-メチル-2-(3-トリチル-3H-イミダゾール-4-イル)-フェノキシメチル]-4-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン (80mg) の溶液に、HCl (0.5mL、ジオキサン中 4N、CAS: 7647-01-0) を 25℃ で加え、得られた混合物を 4 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、得られた物質を、シリカゲル (10% MeOH/DCM) を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を白色の固体 (12mg、26%) として与えた。MS (ESI): $m/z = 320.2 [M+H]^+$ 。

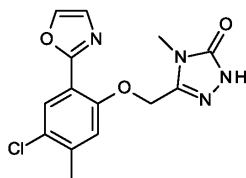
【0474】

実施例 B29:

3-[[4-クロロ-5-メチル-2-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェノキシ]メチル]-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-オン

20

【化300】



標記化合物を、5-(4-クロロ-2-ヨード-5-メチルフェノキシメチル)-4-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン (150mg、実施例 B22 工程1) 及び 2-トリブチルスタニルオキサゾール (207mg、CAS: 145214-05-7) から、実施例 B23 と同様にして調製した。この化合物を白色の固体 (9mg、7%) として得た。MS (ESI): $m/z = 320.9 [M+H]^+$ 。

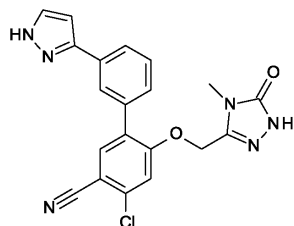
30

【0475】

実施例 B34:

2-クロロ-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]-5-[3-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]ベンゾニトリル

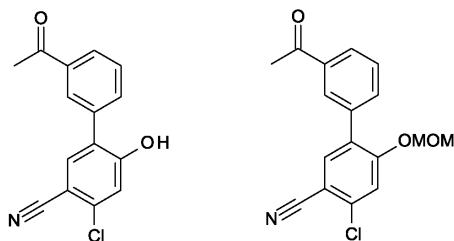
【化301】



40

工程1： 3'-アセチル-4-クロロ-6-ヒドロキシビフェニル-3-カルボニトリル及び 3'-アセチル-4-クロロ-6-メトキシメトキシビフェニル-3-カルボニトリル

【化 3 0 2】



標記化合物を、5-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシメトキシベンゾニトリル（中間体 B 3 1、工程 2）（1.0 g）及び 3-アセチルフェニルボロン酸（886 mg、CAS：204841-19-0）から、中間体 B 3 1、工程 3 と同様に調製した。この場合、MOM-保護フェノールを出発物質として使用したことに注意する。

【0 4 7 6】

これらの条件は、MOM 保護フェノールの 3'-アセチル-4-クロロ-6-メトキシメトキシビフェニル-3-カルボニトリル（270 mg、24%、¹H-NMR（400 MHz, DMSO-D₆）：2.63 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (t, 1H, J=7.6), 7.80 (d, 1H, J=7.6), 7.98 (d, 1H, J=7.6), 8.03 (s, 1H), 8.10 (s, 1H))、ならびに、遊離フェノールの 3'-アセチル-4-クロロ-6-ヒドロキシビフェニル-3-カルボニトリル（190 mg、19%）：¹H-NMR（400 MHz, DMSO-D₆）：2.63 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.53-7.63 (m, ~1H), 7.83 (d, 1H, J=8); 7.95 (d, 1H, J=7.8), 7.97 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 11.48 (s, 1H) を与えた。

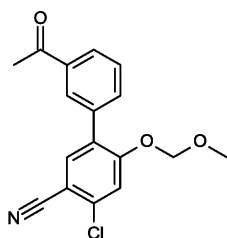
【0 4 7 7】

反応条件に応じて、MOM 基がこの反応で部分的に失われて、遊離フェノールの 3'-アセチル-4-クロロ-6-ヒドロキシビフェニル-3-カルボニトリルを与える場合があることに注意する。この物質を、以下の工程 2 に付して MOM 基を再導入することができる。工程 1 からの MOM 保護物質を、工程 3 で直接使用した。

【0 4 7 8】

工程 2： 3'-アセチル-4-クロロ-6-メトキシメトキシビフェニル-3-カルボニトリル

【化 3 0 3】



標記化合物を、NaH（44 mg、鉱油中 60%）及び MOM-Cl（0.14 ml）との反応により、3'-アセチル-4-クロロ-6-ヒドロキシビフェニル-3-カルボニトリル（250 mg）から、中間体 B 3 1、工程 2 と同様に調製して、オフホワイトの固体（183 mg、63%）として得た。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-D₆）：2.63 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (t, 1H, J=7.6), 7.80 (d, 1H, J=7.6), 7.98 (d, 1H, J=7.6), 8.04 (s, 1H), 8.10 (s, 1H)。

【0 4 7 9】

工程 3： 4-クロロ-3'-((E)-3-ジメチルアミノアクリロイル)-6-メトキシメトキシビフェニル-3-カルボニトリル

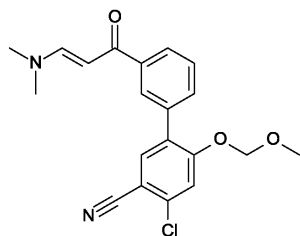
10

20

30

40

【化 3 0 4】

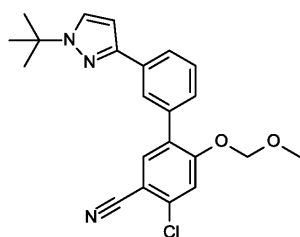


DMF-DMA (2.5 ml) 中の 3'-(1-(tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-クロロ-6-メトキシメトキシ-
 ビフェニル-3-カルボニトリル (180 mg) の溶液を、80℃に16時間加熱した。反応混合物を25℃に冷却し、すべての揮発物を減圧下で蒸発させた。残った残留物を、
 シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (80~100% EtOAc/ヘキサン) により精製して、標記化合物 (140 mg、66%) をオフホワイトの固体として与えた。MS
 (ESI) : m/z = 370.9 [M+H]⁺。

【0480】

工程4: 3'-(1-(tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-クロロ-6-メトキシメトキシ-
 ビフェニル-3-カルボニトリル

【化 3 0 5】

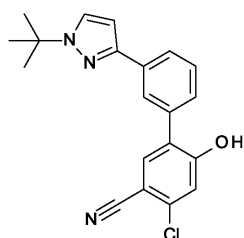


EtOH (20 mL) 中の 4-クロロ-3'-((E)-3-ジメチルアミノ-アクリロ
 イル)-6-メトキシメトキシ-ビフェニル-3-カルボニトリル (140 mg) の溶液に、tert-ブチル-ヒドラジン (70.37 mg、CAS: 7400-27-3) を0℃で加
 えた。反応混合物を12時間加熱還流した。次に混合物を25℃に冷却し、すべての揮
 発物を減圧下で除去した。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (10~15
 % EtOAc/ヘキサン) により精製して、標記化合物 (110 mg、73%) をオフホ
 ワイトの固体として得た。MS (ESI) : m/z = 396.0 [M+H]⁺。

【0481】

工程5: 3'-(1-(tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-クロロ-6-
 ヒドロキシ-ビフェニル-3-カルボニトリル

【化 3 0 6】



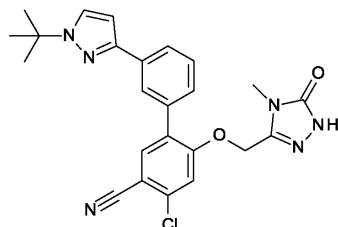
無水DCM (10 mL) 中の 3'-(1-(tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-イル)-
 4-クロロ-6-メトキシメトキシ-ビフェニル-3-カルボニトリル (110 mg) の
 溶液に、ジオキサン (1 mL) 中の HCl を0℃に加え、反応混合物を25℃で32時間攪
 拌した。混合物をDCM (30 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃溶液及びブラインで洗浄

し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濃縮した。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（1～2% MeOH/DCM）により精製して、標記化合物（45mg、46%）をオフホワイトの固体として与えた。MS（ESI）： $m/z = 352.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0482】

工程6： 3'-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-クロロ-6-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメトキシ)-ビフェニル-3-カルボニトリル

【化307】



10

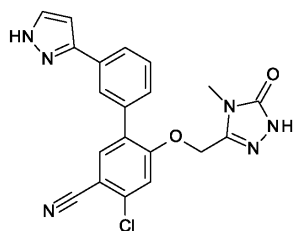
標記化合物を、実施例B1と同様にして、3'-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-クロロ-6-ヒドロキシ-ビフェニル-3-カルボニトリル（80mg）及び3-(クロロメチル)-4-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン（34mg）から、オフホワイトの固体（45mg、43%）として得た。MS（ESI）： $m/z = 463.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0483】

工程7： 2-クロロ-4-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]-5-[3-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル]ベンゾニトリル

【化308】



30

ギ酸（4mL）中の3'-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-クロロ-6-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメトキシ)-ビフェニル-3-カルボニトリル（45mg）の溶液を、85℃に6時間加熱した。次に、すべての揮発物を除去し、残留物をDCM（20ml）で希釈し、水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濃縮した。得られた物質を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（2～3% MeOH/DCM）により精製して、標記化合物（15mg、37%）をオフホワイトの固体として与えた。MS（ESI）： $m/z = 407.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

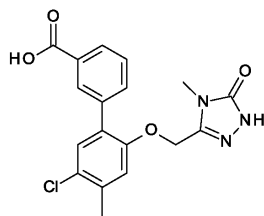
40

【0484】

実施例B43：

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]安息香酸

【化 3 0 9】



メチル 3-〔5-クロロ-4-メチル-2-〔(4-メチル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ〕フェニル〕ベンゾアート (36.0 mg、
 実施例 B 4 2) を、THF (1.5 ml) に室温で懸濁した。すべてが溶解するまで MeOH
 を滴下した。次に、水 (280 μ L) 中の水酸化リチウム一水和物 (11.7 mg) の溶
 液を滴下した。少量の白色の固体が沈殿した。再び、すべてが溶液になるまで MeOH を
 滴下した。次に、無色の溶液を室温で一晩攪拌した。揮発物を除去し、残った残留物を水
 に溶解した。1 N HCl の添加により pH を 2 に調整した。沈殿物を濾別し、少量の水
 で洗浄し、乾燥させて、標記化合物を白色の固体 (31 mg、89%) として得た。MS (
 ESI) : $m/z = 374.1$ $[M+H]^+$ 。

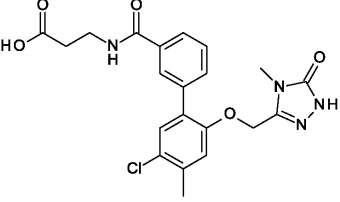
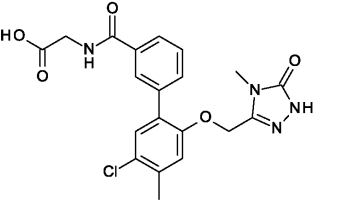
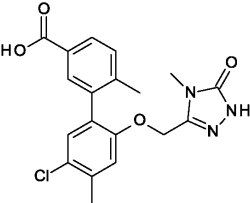
10

【0 4 8 5】

以下の実施例を、実施例 B 4 3 と同様にして合成した：

20

【表 2 2】

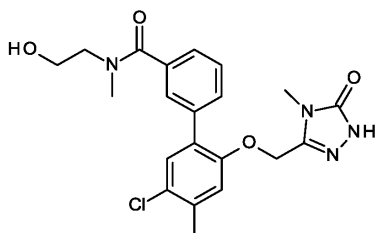
実施例	系統名	出発物質	MS、m/z
B47	3-[[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンゾイル]アミノ]-プロパン酸 	メチル 3-[[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンゾイル]-アミノ]プロパノアート 実施例 B44	445.2 [M+H] ⁺
B48	2-[[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンゾイル]アミノ]酢酸 	エチル 2-[[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]ベンゾイル]-アミノ]アセタート 実施例 B46	431.1 [M+H] ⁺
B50	3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-メチル安息香酸 	メチル 3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-メチルベンゾアート 実施例 B49	388.2 [M+H] ⁺

【0486】

実施例 B 4 5 :

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルベンズアミド

【化 3 1 0】



3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]安息香酸 (23.0mg、実施例 B 4 3

10

20

30

40

50

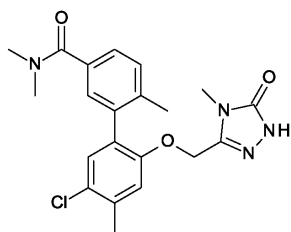
を、N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) に溶解した。次に、HATU (35.1 mg) 及びヒューニツヒ塩基 (19.9 mg、26.9 μ L) を室温に加え、N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 中の2-(メチルアミノ)エタノール (6.47 mg) の溶液を加えた。淡黄色の溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、HPLC (Gemini NXカラム、アセトニトリル/水 (0.05%ギ酸を含有する) 85:15) により精製して、標記化合物を白色の固体 (10 mg、38%) として得た。MS (ESI): m/z = 431.2 [M+H]⁺。

【0487】

10

実施例B51:

3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-N, N, 4-トリメチルベンズアミド
【化311】



20

標記化合物を、実施例B47と同様にして、3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(4-メチル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-メチル安息香酸 (23 mg、実施例B50) 及びジメチルアミン塩酸塩 (6.77 mg) から、白色の固体 (14 mg、57%) として得た。MS (ESI): m/z = 415.2 [M+H]⁺。

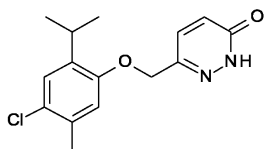
【0488】

実施例C: ピリダジノンヘッド基を有する化合物

実施例C1:

30

3-[(4-クロロ-5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-1H-ピリダジン-6-オン
【化312】



EtOH (3 ml) 中の3-クロロ-6-[(4-クロロ-2-イソプロピル-5-メチルフェノキシ)メチル]ピリダジン (60 mg、中間体C1-A) の溶液に、3M NaOH水溶液 (0.642 ml) を加え、反応混合物を還流下で16時間加熱した。反応混合物をH₂O及びEtOAcに注ぎ、層を分離した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。物質を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (0~3% MeOH/DCM) により精製して、標記化合物をオフホワイトの固体 (0.005 g、9%) として与えた。MS (ESI): m/z = 293.11 [M]⁺。

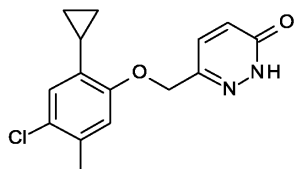
40

【0489】

実施例C2:

3-[(4-クロロ-2-シクロプロピル-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピリダジン-6-オン

【化 3 1 3】



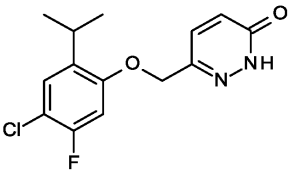
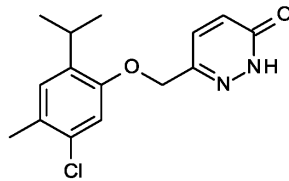
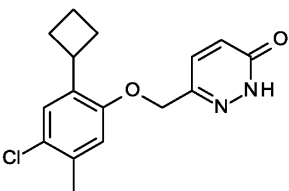
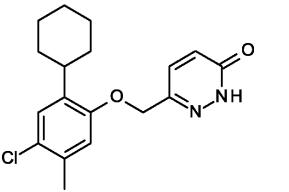
3-クロロ-6-(4-クロロ-2-シクロプロピル-5-メチルフェノキシメチル)-ピリダジン (45mg、中間体C2-A) の溶液を、氷酢酸 (5ml) 中、120℃で16時間還流した。次に、溶媒を減圧下で除去した。残留物をDCMに溶解し、有機部分をNaHCO₃の飽和溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物を、分取HPLC (NH₄OAc / CH₃CN) により精製して、標記生成物を白色の固体 (30mg、71%) として与えた。MS: (ESI): m/z = 291.4 [M+H]⁺。

10

【0490】

以下の実施例を、実施例C2と同様にして、適切なビルディングブロック／中間体から合成した：

【表 2 3】

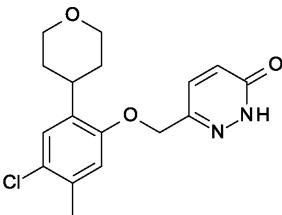
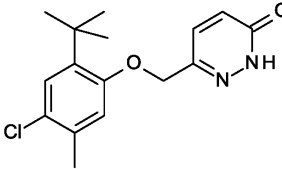
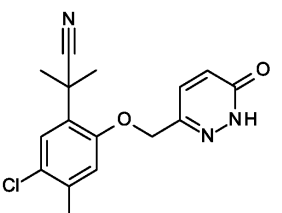
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
C3	3-[(4-クロロ-5-フルオロ-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-1H-ピリダジン-6-オン 	3-クロロ-6-(4-クロロ-5-フルオロ-2-イソプロピルフェノキシメチル)-ピリダジン 中間体 C3-A	297.2 $[M+H]^+$
C4	3-[(5-クロロ-4-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-1H-ピリダジン-6-オン 	3-クロロ-6-(5-クロロ-2-イソプロピル-4-メチルフェノキシメチル)-ピリダジン 中間体 C4-A	293.2 $[M+H]^+$
C5	3-[(4-クロロ-2-シクロブチル-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピリダジン-6-オン 	3-クロロ-6-(4-クロロ-2-シクロブチル-5-メチルフェノキシメチル)-ピリダジン 中間体 C5-A	305.2 $[M+H]^+$
C6	3-[(4-クロロ-2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピリダジン-6-オン 	3-クロロ-6-(4-クロロ-2-シクロヘキシル-5-メチルフェノキシメチル)-ピリダジン 中間体 C6-A	333.3 $[M+H]^+$

10

20

30

40

実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
C7	3-[[4-クロロ-5-メチル-2-(オキサン-4-イル)フェノキシ]メチル]-1H-ピリダジン-6-オン 	3-クロロ-6-[4-クロロ-5-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-フェノキシメチル]-ピリダジン 中間体 C7-A	335.1 [M+H] ⁺
C8	3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピリダジン-6-オン 	3-(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチル-フェノキシメチル)-6-クロロ-ピリダジン 中間体 C8-A	307.3 [M+H] ⁺
C9	2-[5-クロロ-4-メチル-2-[(6-オキソ-1H-ピリダジン-3-イル)メトキシ]フェニル]-2-メチルプロパニトリル 	2-[5-クロロ-2-(6-クロロ-ピリダジン-3-イルメトキシ)-4-メチル-フェニル]-2-メチル-プロピオニトリル 中間体 C9-A	318.0 [M+H] ⁺

【0491】

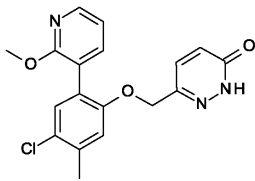
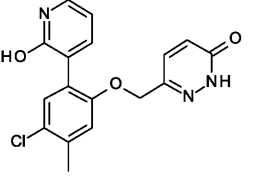
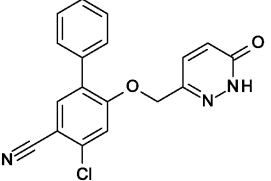
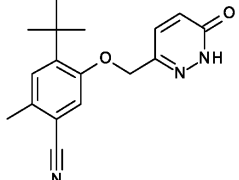
以下のタイプCの実施例を、実施例C2と同様にして、適切なビルディングブロック／中間体から合成した：

10

20

30

【表 2 4】

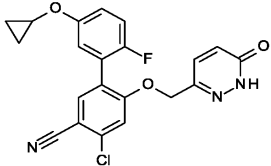
実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
C10	3-[[4-クロロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-1H-ピリダジン-6-オン 	3-クロロ-6-[[4-クロロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ]メチル]ピリダジン 中間体 C10-A	358.2 [M+H] ⁺
C11	3-[[4-クロロ-2-(2-ヒドロキシピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-1H-ピリダジン-6-オン  (物質は、実施例 C10 を与える反応からの主生成物として得られた)	3-クロロ-6-[[4-クロロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-ピリダジン 中間体 C10-A	344.1 [M+H] ⁺
C12	2-クロロ-4-[(6-オキソ-1H-ピリダジン-3-イル)メトキシ]-5-フェニルベンゾニトリル 	2-クロロ-4-[(6-クロロピリダジン-3-イル)メトキシ]-5-フェニルベンゾニトリル 中間体 C12-A	338.1 [M+H] ⁺
C13	4-tert-ブチル-2-メチル-5-[(6-オキソ-1H-ピリダジン-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	4-tert-ブチル-5-[(6-クロロピリダジン-3-イル)メトキシ]-2-メチルベンゾニトリル 中間体 C13-A	298.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
C14	2-クロロ-5-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロフェニル)-4-[(6-オキソ-1H-ピリダジン-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	2-クロロ-4-[(6-クロロ-ピリダジン-3-イル)メトキシ]-5-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロフェニル)ベンゾニトリル 中間体 C14-A	412.1 [M+H] ⁺

10

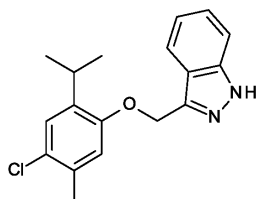
【0492】

実施例 D： インダゾール、アザーインダゾール及び類似物に関するヘッド基を有する化合物

実施例 D 2：

3-[(4-クロロ-5-メチル-2-プロパン-2-イルフェノキシ)メチル]-1H-インダゾール

【化314】



20

DMF (1.5 mL) 中の 4-クロロ-2-イソプロピル-5-メチルフェノール (0.15 g、CAS: 89-68-9) の溶液に、水素化ナトリウム (42.5 mg、鉱油中 55~60%) を加え、混合物を室温で 15 分間攪拌した。次に、DMF (2.5 mL) 中の tert-ブチル 3-(プロモメチル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (253 mg、CAS: 174180-42-8) の懸濁液を滴下した。室温で 2.5 時間攪拌した後、反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液と酢酸エチルの混合物に注ぎ、層を分離した。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回、ブラインで 1 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、MPLC システム (n-ヘプタン：酢酸エチル 100/0~60/40 の勾配で溶離する) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。得られた淡褐色の油状物 (0.157 g) を、ジクロロメタン (1.5 ml) に溶解した。溶液を 0℃ に冷却し、トリフルオロ酢酸 (1.85 g、1.25 mL) を加えた。室温で 1.25 時間攪拌した後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液とジクロロメタンの混合物に注ぎ、層を分離した。水層をジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで 1 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、MPLC システム (n-ヘプタン：酢酸エチル 100/0~60/40 の勾配で溶離する) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を無色の油状物 (48 mg; 19%) として与えた。MS (ESI): m/z = 315.13 [M+H]⁺。

30

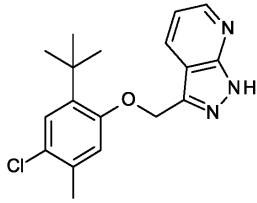
40

【0493】

実施例 D 3：

3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

【化 3 1 5】

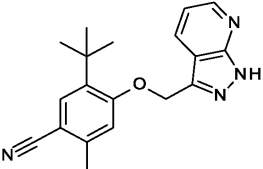
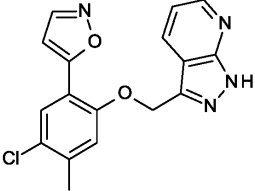


ジオキサン（3 mL）中の中間体 D 3 - A（85.1 mg）の溶液に、ジオキサン（495 μ l）中の 4 N HCl を加え、溶液を室温で攪拌した。白色の固体が沈殿し、懸濁液を室温で一晩攪拌した。次に、更にジオキサン（495 μ l）中の 4 N HCl を加え、室温で 4 時間後、再び更にジオキサン（495 μ l）中の 4 N HCl を加えて、混合物を室温で更に 2 日間攪拌した。白色の懸濁液を飽和 NaHCO₃ 溶液に注ぎ、得られた混合物を DCM で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、クロマトグラフィー（10 g のシリカゲル；ヘプタン/EtOAc 90/10 ~ 70/30）により精製して、標記化合物（54 mg、83 %）を白色の固体として与えた。MS（ESI）： m/z = 330.2 [M+H]⁺。

【0 4 9 4】

以下の実施例を、実施例 D 3 と同様にして合成した。

【表 2 5】

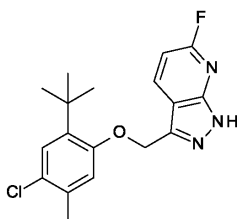
実施例	系統名	中間体	MS、 m/z
D4	5-tert-ブチル-2-メチル-4-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル 	中間体 D4-A	321.2 [M+H] ⁺
D5	5-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-1,2-オキサゾール 	中間体 D5-A	341.2 [M+H] ⁺

【0 4 9 5】

実施例 D 6：

3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-6-フルオロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

【化 3 1 6】

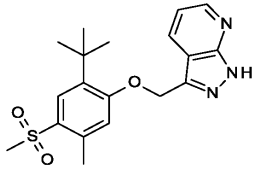
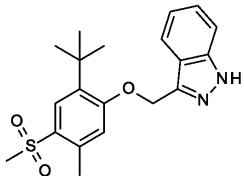
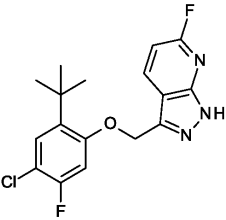
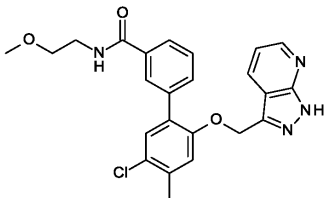
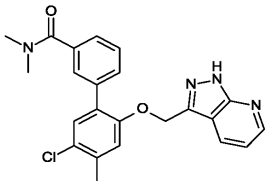


DCM (1 ml) とトリフルオロ酢酸 (0.4 ml) の混合物中の中間体 D 6 - A (55.1 mg) の溶液を、室温で 1 時間攪拌した。次に、溶液を DCM で希釈し、それを飽和 Na_2CO_3 溶液にゆっくりと加えた。混合物を DCM で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残った残留物を、クロマトグラフィー (5 g のシリカゲル; DCM/MeOH 98:2) により精製して、標記化合物 (40 mg、94%) を白色の固体として得た。MS (ESI): $m/z = 348.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0496】

以下の実施例を、実施例 D 6 と同様にして合成した。

【表 2 6】

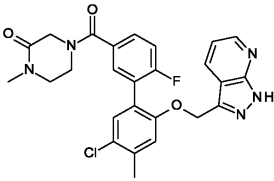
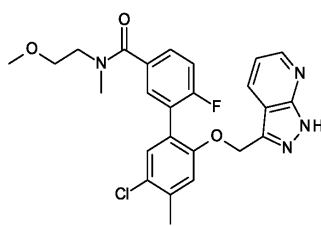
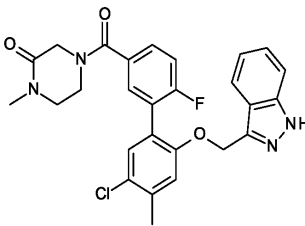
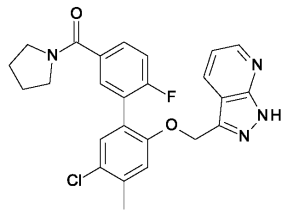
実施例	系統名	中間体	MS、m/z
D9	3-[(2-tert-ブチル-5-メチル-4-メチルスルホニルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 	中間体 D9-A	374.2 [M+H] ⁺
D10	3-[(2-tert-ブチル-5-メチル-4-メチルスルホニルフェノキシ)メチル]-1H-インダゾール 	中間体 D10-A	373.2 [M+H] ⁺
D12	3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノキシ)メチル]-6-フルオロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 	中間体 D12-A	352.1 [M+H] ⁺
D16	3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド 	中間体 D16-A	451.2 [M+H] ⁺
D18	3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-N,N-ジメチルベンズアミド 	中間体 D18-A	421.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

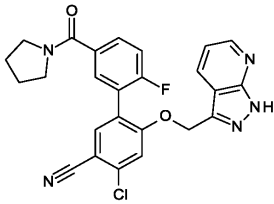
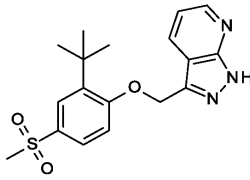
実施例	系統名	中間体	MS、m/z
D39	4-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロベンゾイル]-1-メチルピペラジン-2-オン 	中間体 D39-A	508. 2 [M+H] ⁺
D40	3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルベンズアミド 	中間体 D40-A	483. 16 [M+H] ⁺
D41	4-[3-[5-クロロ-2-(1H-インダゾール-3-イルメトキシ)-4-メチルフェニル]-4-フルオロベンゾイル]-1-メチルピペラジン-2-オン 	中間体 D41-A	507. 2 [M+H] ⁺
D42	[3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロフェニル]-ピロリジン-1-イルメタノン 	中間体 D42-A	465. 14 [M+H] ⁺

10

20

30

40

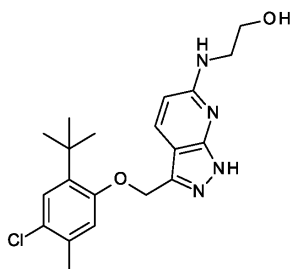
実施例	系統名	中間体	MS、m/z
D43	2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-4-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル 	中間体 D43-A	476.12 [M+H] ⁺
D45	3-[(2-tert-ブチル-4-メチルスルホニルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン 	中間体 D45-A	360.1 [M+H] ⁺

【0497】

実施例 D7:

2-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]アミノ]エタノール

【化317】



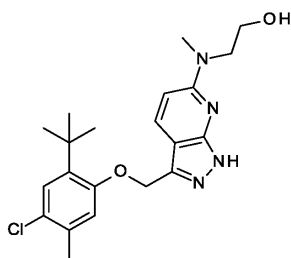
N-メチル-2-ピロリジノン (1.8 ml) 中の中間体 D6-A (99.9 mg) 及びエタノールアミン (136 mg, 135 μ L) の溶液を、95℃に一晩加熱した。溶液を室温に冷やし、半飽和ブラインで希釈し、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、蒸発させた。粗物質を、クロマトグラフィー (20 g のシリカゲル; DCM/MeOH 100/0~95/5) により精製し、白色の固体を得て、これを更に分取 HPLC により精製して、標記化合物 (38 mg、44%) を白色の固体として与えた。MS (ESI): m/z = 389.2 [M+H]⁺。

【0498】

実施例 D8:

2-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-N-メチルアミノ]エタノール

【化 3 1 8】

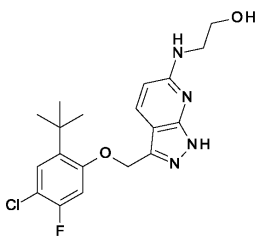
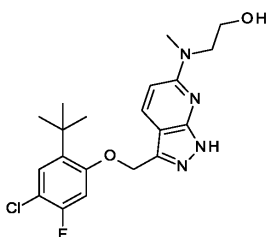


N-メチルー2-ピロリジノン（1.8ml）中の中間体D6-A（99.9mg）及び2-（メチルアミノ）エタノール（167mg、178μl）の溶液を、50℃に5時間加熱した。溶液を室温に冷やし、半飽和ブラインで希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残留物をDCM（2ml）に溶解し、トリフルオロ酢酸（0.4mL）を加えた。溶液を室温で30分間攪拌し、次に飽和Na₂CO₃溶液に注ぎ、混合物をDCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、蒸発させた。残留物を、カラムクロマトグラフィー（5gのシリカゲル；DCM/MeOH 98/2～95/5）により精製して、標記化合物（41mg、46%）を白色の固体として与えた。MS（ESI）：m/z = 403.2 [M+H]⁺。

【0499】

以下の実施例を、実施例D8と同様にして合成した。

【表 2 7】

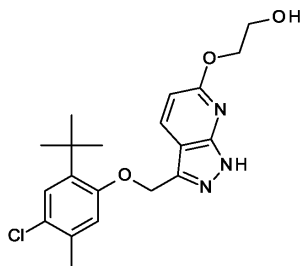
実施例	系統名	中間体／アミン	MS、m/z
D11	2-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]アミノ]エタノール 	中間体 D12-A 及び 2-アミノエタノール	393.2 [M+H] ⁺
D14	2-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]-メチルアミノ]エタノール 	中間体 D12-A 及び 2-(メチルアミノ)エタノール	407.2 [M+H] ⁺

【0500】

実施例D13：

2-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]オキシ]エタノール

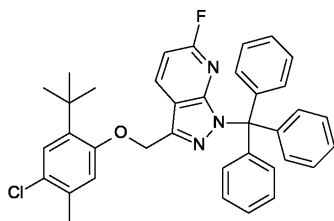
【化 3 1 9】



10

工程 1： 3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-6-フルオロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

【化 3 2 0】



20

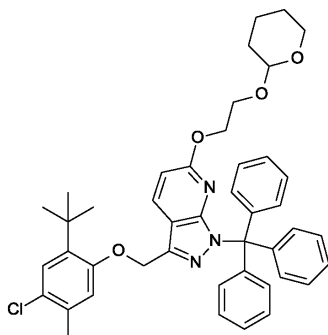
水素化ナトリウム (23.2 mg、鉱油中 55%) を DMF (1 ml) に懸濁し、DMF (1 ml) 中の 3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-6-フルオロ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (148 mg、実施例 D6) の溶液を、0℃で滴下した。得られた褐色の懸濁液を 0℃で 10 分間攪拌し、次に室温で 20 分間攪拌した。次に、DMF (1 mL) 中のトリチルクロリド (= [クロロ(ジフェニル)メチル]ベンゼン) (125 mg) の溶液を 0℃で加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。水を注意深く加え、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、蒸発させた。残留物を、クロマトグラフィー (20 g のシリカゲル; ヘプタン/EtOAc 98/2 ~ 90/10) により精製して、標記化合物 (186 mg、74%) を白色の固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.29 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.20-7.35 (m, ~15H), 8.10 (dd, 1H).

30

【0501】

工程 2： 3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-6-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)-1-トリチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

【化 3 2 1】



40

水素化ナトリウム (7.68 mg、鉱油中 55%) を、DMA (1 ml) に懸濁した。次に、DMA (1.5 ml) 中の 2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エタノール (25.7 mg、23.9 μL, CAS: 2162-31-4) の溶液を 0℃で滴下し

50

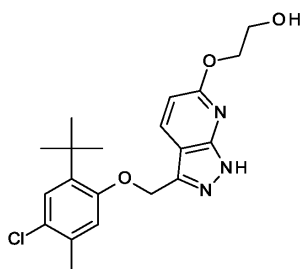
、得られた懸濁液を室温で30分間攪拌した。次に、DMA (1.5 ml) 中の3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-6-フルオロ-1-トリチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (83.2 mg) の白色の濁った溶液を滴下し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を水で注意深く希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (10 g のシリカゲル; ヘプタン/EtOAc 98/2 ~ 95/5) により精製して、標記化合物 (91 mg、90%) を無色の油状物として得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.29 (s, ~9H); 1.45-1.88 (m, ~6H), 2.24 (s, 3H), 3.35-3.51 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.75-3.88 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.50 (d, 1H, J=8.4), 6.94 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, ~15H), 7.86 (d, 1H, J=8.7).

10

【0502】

工程3: 2-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]オキシ]エタノール

【化322】



20

DCM (1.5 mL) 中の3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-6-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)-1-トリチル-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (83.8 mg) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.4 mL) を滴下し、混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、飽和Na₂CO₃溶液に注意深く加えた。得られた混合物をDCMで抽出し、合わせた抽出物を飽和Na₂CO₃溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、蒸発させた。残留物を、クロマトグラフィー (10 g のシリカゲル; ヘプタン/EtOAc 90/10 ~ 50/50) により精製して、標記化合物 (36 mg、79%) を白色の固体として得た。MS (ESI): m/z = 390.2 [M+H]⁺.

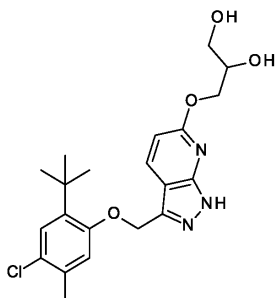
30

【0503】

実施例D15:

3-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]オキシ]プロパン-1,2-ジオール

【化323】



40

標記化合物を、実施例D13と同様にして、工程2の2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エタノールの代わりに(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノールを用いて、3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチル

50

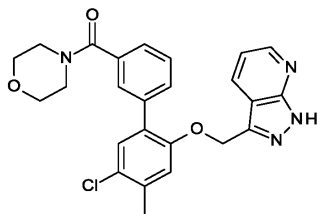
フェノキシ)メチル] - 6 - フルオロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン (実施例 D 6) から調製し、白色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 420.2$ [M+H]⁺。

【0504】

実施例 D 17 :

[3 - [5 - クロロ - 4 - メチル - 2 - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イルメトキシ) フェニル] フェニル] - モルホリン - 4 - イルメタノン

【化 3 2 4】



10

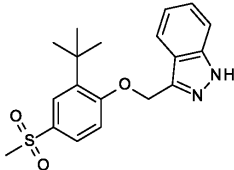
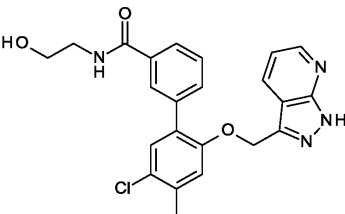
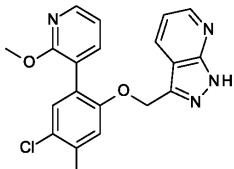
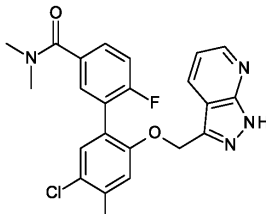
アセトン (1.5 ml) 中の中間体 B 10 (40.1 mg)、tert-ブチル 3 - (ブロモメチル) ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレート (37.8 mg、CAS : 174180-76-8) 及び炭酸カリウム (41.7 mg) の懸濁液を、50℃に5.5時間加熱した。反応混合物を室温に冷やし、水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、蒸発させた。残留物をDCM (2 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.2 mL) を加え、溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和Na₂CO₃溶液の添加により注意深くクエンチし、DCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、クロマトグラフィー (10 g のシリカゲル; ヘプタン/EtOAc 70/30 ~ 0/100) により精製して、標記化合物 (40 mg、71%) を白色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 463.2$ [M+H]⁺。

20

【0505】

以下の実施例を、実施例 D 17 と同様にして合成した。

【表 2 8】

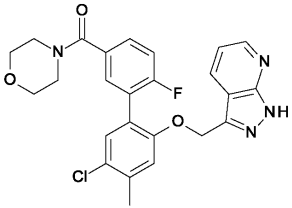
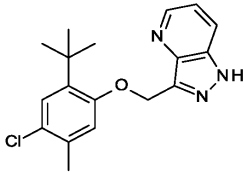
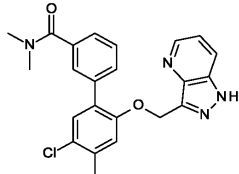
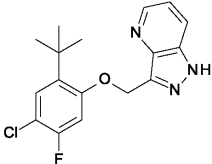
実施例	系統名	ビルディングブロック	MS、m/z
D1	3-[(2-tert-ブチル-4-メチルスルホニルフェノキシ)メチル]-1H-インダゾール 	tert-ブチル 3-(ブロモメチル)-1H-インダゾール-1-カルボキシラート (CAS 174180-42-8) 及び 中間体 A15	359. 14 $[M+H]^+$
D19	3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド 	tert-ブチル 3-(ブロモメチル)ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボキシラート (CAS: 174180-76-8) 及び 中間体 B36	437. 2 $[M+H]^+$
D20	3-[[4-クロロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン 	tert-ブチル 3-(ブロモメチル)ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボキシラート (CAS: 174180-76-8) 及び 中間体 B53	381. 1 $[M+H]^+$
D21	3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロ-N,N-ジメチルベンズアミド 	tert-ブチル 3-(ブロモメチル)ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボキシラート (CAS: 174180-76-8) 及び 中間体 B38	439. 2 $[M+H]^+$

10

20

30

40

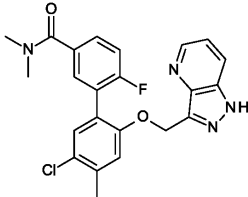
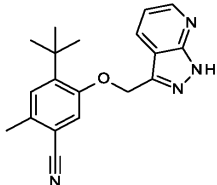
実施例	系統名	ビルディングブロック	MS、m/z
D22	[3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロフェニル]-モルホリン-4-イルメタノン 	tert-ブチル 3-(プロモメチル)ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボキシレート (CAS: 174180-76-8) 及び 中間体 B40	481.2 [M+H] ⁺
D23	3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン 	tert-ブチル 3-(プロモメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート (CAS: 194278-49-4、J. Med. Chem. 1997, 40, 2709 に従って調製した) 及び 2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノール (CAS: 30894-16-7)	330.2 [M+H] ⁺
D24	3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-N,N-ジメチルベンズアミド 	tert-ブチル 3-(プロモメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート (CAS: 194278-49-4) 及び 中間体 B12	421.2 [M+H] ⁺
D25	3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-フルオロフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン 	tert-ブチル 3-(プロモメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート (CAS: 194278-49-4) 及び 中間体 A2	334.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

実施例	系統名	ビルディングブロック	MS、m/z
D28	3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロ-N,N-ジメチルベンズアミド 	tert-ブチル 3-(ブロモメチル)ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート (CAS: 194278-49-4) 及び 中間体 B38	439.2 [M+H] ⁺
D48	4-tert-ブチル-2-メチル-5-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル 	tert-ブチル 3-(ブロモメチル)ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボキシレート (CAS: 174180-76-8) 及び 中間体 A17	321.2 [M+H] ⁺

10

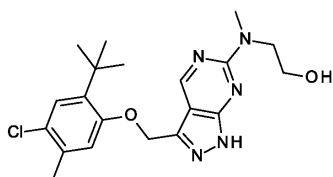
20

【0506】

実施例 D 2 6 :

2-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]-メチルアミノ]エタノール

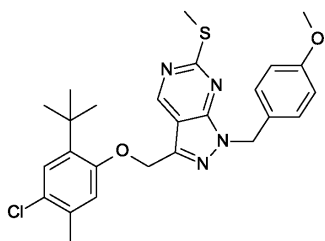
【化325】



30

工程 1 : 3-(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル)-1-(4-メトキシベンジル)-6-メチルスルファニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

【化326】



40

無水DMF (50ml) 中の 2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノール (851mg、CAS: 30894-16-7) の溶液に、Cs₂CO₃ (1.61g) 及び TBAI (122mg) を 25℃ で加え、反応混合物を 25℃ で 15 分間攪拌した。次に、無水DMF (10mL) 中の 3-ブロモメチル-1-(4-メトキシベンジル)-6-メチルスルファニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (1.26g、中間体 D 2

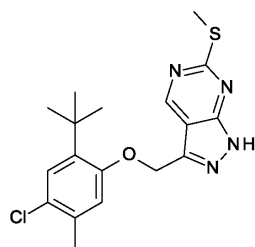
50

6-B) の溶液を 25℃ で加え、反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の 5～10% EtOAc）により精製して、標記化合物（1.41 g、86%）をオフホワイトの固体として与えた。MS（ESI）：m/z = 497.1 [M+H]⁺。

【0507】

工程 2： 3-（2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル）-6-メチルスルファニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

【化327】

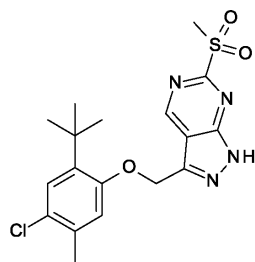


30% HBr（AcOH 中、30 ml）中の 3-（2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル）-1-（4-メトキシベンジル）-6-メチルスルファニル-1H-ピラゾロ[3,4-]ピリミジン（1.4 g）の溶液を、80℃ に 2 時間加熱した。反応混合物を 25℃ に冷却し、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の 15～50% EtOAc）により精製して、標記化合物（750 mg、71%）をオフホワイトの固体として与えた。MS（ESI）：m/z = 377.2 [M+H]⁺。

【0508】

工程 3： 3-（2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル）-6-メタンスルホニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

【化328】



無水 THF（100 ml）中の 3-（2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル）-6-メチルスルファニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン（750 mg）の溶液に、m-CPBA（1.03 g）を 25℃ で加え、反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、減圧下で蒸発させた。得られた残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の 30～50% EtOAc）により精製して、標記化合物（580 mg、71%）をオフホワイトの固体として与えた。MS（ESI）：m/z = 409.3 [M+H]⁺。

【0509】

工程 4： 2- { [3-（2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル] -メチルアミノ } -エタノール

10

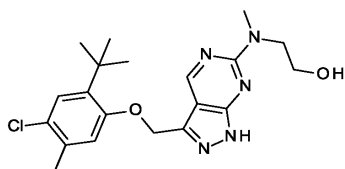
20

30

40

50

【化 3 2 9】



ジオキサン（10ml）中の3-（2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル）-6-メタンスルホニル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン（45mg）の溶液に、2-メチルアミノエタノール（24.82mg）を25℃で加え、続いて Et₃N（0.03mL）を加え、反応混合物を3時間加熱還流した。混合物を25℃に冷却し、すべての揮発物を減圧下で除去した。残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の60～70% EtOAc）により精製して、標記化合物（12mg、27%）をオフホワイトの固体として与えた。MS（ESI）：m/z = 404.4 [M+H]⁺。

【0510】

以下の実施例を、実施例D26と同様にして、実施例D26、工程4に記載されたような同様の反応条件下で、適切なアミン試薬と3-（2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル）-6-メタンスルホニル-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン（実施例D26、工程3）から、合成した：

【表 2 9】

実施例	系統名	アミン試薬	MS、m/z
D27	3-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル]-メチルアミノ]プロパン-1, 2-ジオール	3-メチルアミノ-プロパン-1, 2-ジオール	434.2 [M+H] ⁺
D29	1-[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル]アゼチジン-3-オール	3-(ヒドロキシ)アゼチジン塩酸塩	402.3 [M+H] ⁺
D30	2-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル]アミノ]エタノール	2-アミノ-エタノール	390.4 [M+H] ⁺

10

20

30

40

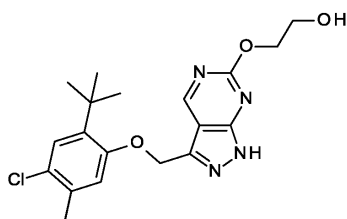
50

【0511】

実施例D31:

2-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]オキシ]エタノール

【化330】



10

3-(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル)-6-メタンスルホニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(150mg、実施例D26、工程3)、エタン-1,2-ジオール(1ml)及びEt₃N(0.103ml)の混合物を、100℃に6時間加熱した。反応混合物を25℃に冷却し、EtOAcで希釈して、水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物を、分取HPLCにより精製して、標記化合物(29mg、20%)をオフホワイトの固体として与えた。MS(ESI):m/z=391.2[M+H]⁺。

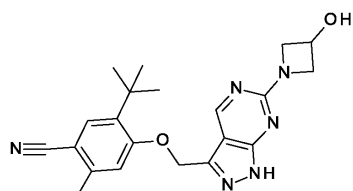
【0512】

20

実施例D32:

5-tert-ブチル-4-[[6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]メトキシ]-2-メチルベンゾニトリル

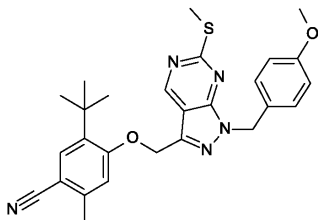
【化331】



30

工程1: 5-tert-ブチル-4-[1-(4-メトキシベンジル)-6-メチルスルファニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イルメトキシ]-2-メチルベンゾニトリル

【化332】



40

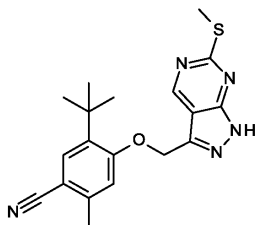
標記化合物を、実施例D26、工程1と同様にして、3-ブロモメチル-1-(4-メトキシベンジル)-6-メチルスルファニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(400mg、中間体D26-B)及び5-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾニトリル(259.31mg、中間体A16)から調製して、オフホワイトの固体(450mg、87%)を得た。MS(ESI):m/z=488.5[M+H]⁺。

【0513】

工程2: 5-tert-ブチル-2-メチル-4-(6-メチルスルファニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イルメトキシ)-ベンゾニトリル

50

【化 3 3 3】

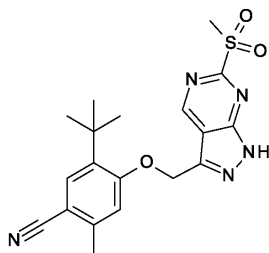


標記化合物を、5-tert-ブチル-4-[1-(4-メトキシベンジル)-6-メチルスルファニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イルメトキシ]-2-メチルベンゾニトリル(450mg)から、実施例D26、工程2と同様に調製して、オフホワイトの固体(225mg、66%)として得た。MS(ESI): $m/z = 368.2 [M+H]^+$ 。

【0514】

工程3: 5-tert-ブチル-4-(6-メタンスルホニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イルメトキシ)-2-メチルベンゾニトリル

【化 3 3 4】

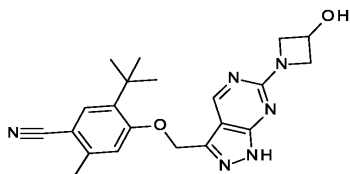


標記化合物を、5-tert-ブチル-2-メチル-4-(6-メチルスルファニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イルメトキシ)-ベンゾニトリル(700mg)から、実施例D26、工程3と同様に調製して、オフホワイトの固体(580mg、76%)として得た。MS(ESI): $m/z = 400.2 [M+H]^+$ 。

【0515】

工程4: 5-tert-ブチル-4-[[6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]メトキシ]-2-メチルベンゾニトリル

【化 3 3 5】



標記化合物を、5-tert-ブチル-4-(6-メタンスルホニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イルメトキシ)-2-メチルベンゾニトリル(100mg)及び3-(ヒドロキシアゼチジン)塩酸塩(82.0mg)から、実施例D26、工程4と同様に調製して、オフホワイトの固体(35mg、36%)として得た。MS(ESI): $m/z = 393.3 [M+H]^+$ 。

【0516】

以下の実施例を、実施例D32と同様にして、実施例D26、工程4に記載されたような同様の反応条件下で、適切なアミン試薬と5-tert-ブチル-4-(6-メタンスルホニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イルメトキシ)-2-メチルベ

10

20

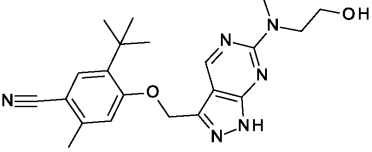
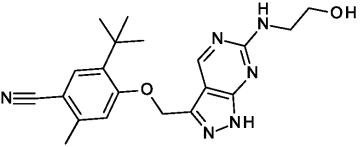
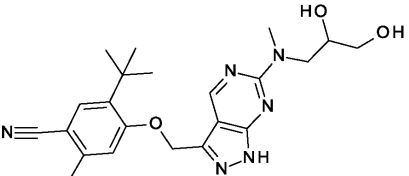
30

40

50

ンゾニトリル（実施例 D 3 2、工程 3）から、合成した：

【表 3 0】

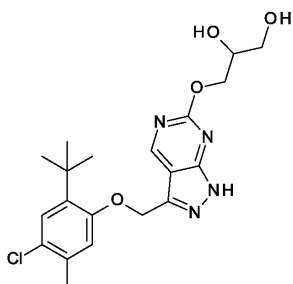
実施例	系統名	アミン試薬	MS、m/z
D33	5-tert-ブチル-4-[[6-[2-ヒドロキシエチル(メチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]メトキシ]-2-メチルベンゾニトリル 	2-メチルアミノ-エタノール	425.2 [M+H] ⁺
D35	5-tert-ブチル-4-[[6-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]メトキシ]-2-メチルベンゾニトリル 	2-アミノ-エタノール	381.2 [M+H] ⁺
D36	5-tert-ブチル-4-[[6-[2,3-ジヒドロキシプロピル(メチル)アミノ]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]メトキシ]-2-メチルベンゾニトリル 	3-メチルアミノ-プロパン-1,2-ジオール	395.4 [M+H] ⁺

【0517】

実施例 D 3 4：

3-[[3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル]オキシ]プロパン-1,2-ジオール

【化 3 3 6】



工程 1： 3-(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル)-6-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

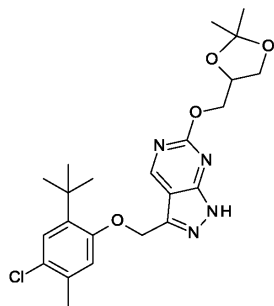
10

20

30

40

【化 3 3 7】



10

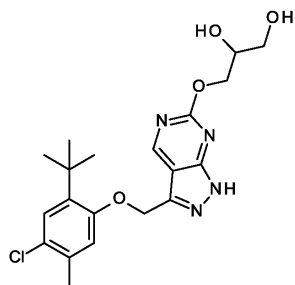
3-(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチル-フェノキシメチル)-6-メタン
スルホニル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(150mg、実施例D26、工程
3)、(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-メタノール(1mL)
及びEt₃N(0.103ml)の混合物を、100℃に3時間加熱した。反応混合物を2
5℃に冷却し、すべての揮発物を減圧下で蒸発させた。残留物をEtOAcで希釈し、有
機相を水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させ
、標記化合物を与え、それを更に精製することなく次の反応工程で用いた。MS(ESI)
: m/z = 461.1 [M+H]⁺。

【0518】

工程2: 3-[3-(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチル-フェノキシメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イルオキシ]-プロパン-1,2-ジオール

20

【化 3 3 8】



30

2N HCl水溶液(15ml)中の3-(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチル-
フェノキシメチル)-6-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメ
トキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(135mg)の溶液を、25℃で1
6時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、有機層を分離し、飽和NaHCO₃水溶
液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、減圧下で蒸発させた。残留物を、
HPLCにより精製して、標記化合物(36mg、29%)をオフホワイトの固体として与
えた。MS(ESI): m/z = 421.2 [M+H]⁺。

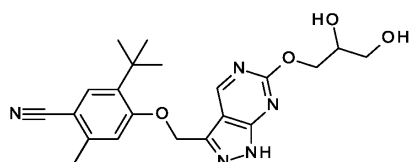
【0519】

40

実施例D37:

5-tert-ブチル-4-[[6-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-1H-ピラゾロ
[3,4-d]ピリミジン-3-イル]メトキシ]-2-メチルベンズニトリル

【化 3 3 9】



50

標記化合物を、5-tert-ブチル-4-(6-メタンスルホニル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-イルメトキシ)-2-メチルベンゾニトリル(150mg、実施例D32、工程3)から、実施例D34、工程1及び2と同様に調製して、オフホワイトの固体(26mg、18%)として得た。MS(ESI): $m/z = 412.2 [M+H]^+$ 。

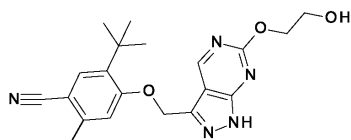
【0520】

実施例D38:

5-tert-ブチル-4-[[6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-イル]メトキシ]-2-メチルベンゾニトリル

【化340】

10



標記化合物を、5-tert-ブチル-4-(6-メタンスルホニル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-イルメトキシ)-2-メチルベンゾニトリル(105mg、実施例D32、工程3)から、実施例D31と同様に調製して、オフホワイトの固体(16mg、16%)として得た。MS(ESI): $m/z = 382.2 [M+H]^+$ 。

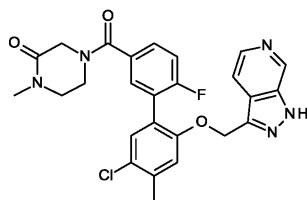
【0521】

20

実施例D44:

4-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロベンゾイル]-1-メチルピペラジン-2-オン

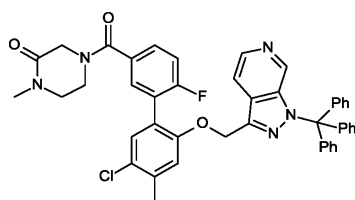
【化341】



30

工程1: 4-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-[(1-トリチルピラゾロ[3, 4-c]ピリジン-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-フルオロベンゾイル]-1-メチルピペラジン-2-オン

【化342】



40

20mLの丸底フラスコ中で4-(5'-クロロ-6-フルオロ-2'-ヒドロキシ-4'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニル)-1-メチルピペラジン-2-オン(中間体B65、50mg)、3-(クロロメチル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン(中間体D44-B、54.4mg)及び炭酸カリウム(40.3mg)を、アセトン(6mL)と合わせて、白色の懸濁液を与えた。次に、混合物を50℃に加熱し、4時間攪拌したが、反応物は観察されなかった。そこで、アセトンを減圧下で除去し、アセトニトリル(6ml)及び炭酸セシウム(95mg)を加えた。次に、混合物を

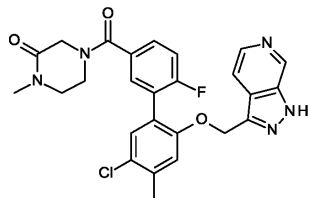
50

80℃で4時間再び加熱した。溶媒を減圧下で除去し、淡褐色の残留物に飽和NH₄Cl水溶液を加えた。混合物を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、淡褐色の泡状物を与えた。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、20g、ヘプタン中の0%～100% 酢酸エチルの勾配、続いてDCM中の0%～10% MeOHの勾配）により精製して、標記化合物を無色の泡状物（53mg）として与えた。MS（m/z）：750.26 [M+H]⁺。

【0522】

工程2： 4-[3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロベンゾイル]-1-メチルピペラジン-2-オン

【化343】

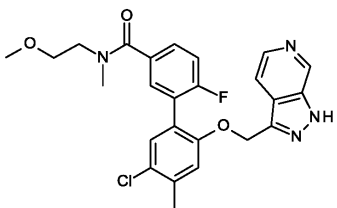
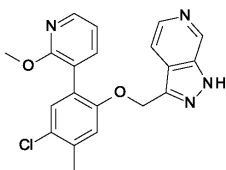
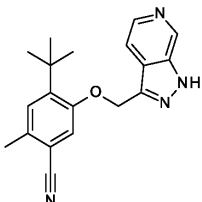


10mLの丸底フラスコ中で、4-(5'-クロロ-6-フルオロ-4'-メチル-2'-(1-トリチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)-1-メチルピペラジン-2-オン（50mg）をCH₂Cl₂（2.9mL）に溶解して、無色の溶液を与えた。TFA（444μL）を室温に加え、反応混合物を30分間攪拌した。TLC分析は、出発物質の消費及び単一生成物の形成を確認した。次に、反応物を飽和Na₂CO₃溶液の注意深い添加によりクエンチした。混合物をDCM（2×25mL）で抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて、標記化合物を無色の泡状物（27.0mg）として与えた。MS（m/z）：508.15 [M+H]⁺。

【0523】

以下の実施例を、実施例D44工程1～2と同様にして、適切なビルディングブロック／中間体から合成した：

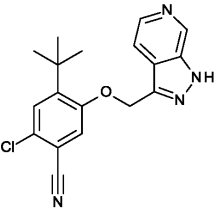
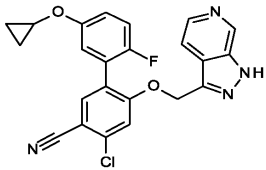
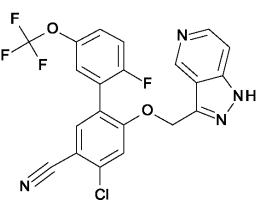
【表 3 1】

実施例	系統名	ビルディングブロック ／中間体	MS、m/z
D46	3-[5-クロロ-4-メチル-2-(1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-フルオロ-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルベンズアミド 	中間体 D44-B 及び 中間体 B64	483.3 $[M+H]^+$
D47	3-[[4-クロロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ]メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン 	中間体 D44-B 及び 中間体 B53	381.2 $[M+H]^+$
D49	4-tert-ブチル-2-メチル-5-(1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル 	中間体 D44-B 及び 中間体 A17	321.2 $[M+H]^+$

【0524】

以下の更なるタイプDの実施例を、実施例D44工程1～2と同様にして、適切なビルディングブロック／中間体から合成した：

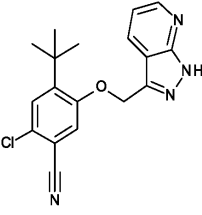
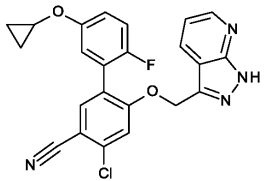
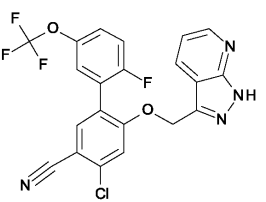
【表 3 2】

実施例	系統名	ビルディングブロック ／中間体	MS、m/z
D50	4-tert-ブチル-2-クロロ-5-(1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピ リジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル 	中間体 D44-B 及び 中間体 A34	341. 2 [M+H] ⁺
D51	2-クロロ-5-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロ フェニル)-4-(1H-ピラゾロ [3, 4-c]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル 	中間体 D44-B 及び 中間体 B95	435. 2 [M+H] ⁺
D54	2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキ シ)フェニル]-4-(1H-ピラゾロ [4, 3-c]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル 	中間体 D54-B 及び 中間体 B97	463. 1 [M+H] ⁺

【0 5 2 5】

以下の更なるタイプDの実施例を、実施例D17と同様にして、適切なビルディングブ
 ロック／中間体から合成した：

【表 3 3】

D52	4-tert-ブチル-2-クロロ-5-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル 	tert-ブチル 3-(ブロモメチル)-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボキシラート (CAS: 174180-76-8) 及び 中間体 A34	341. 2 [M+H]⁺
D53	2-クロロ-5-(5-シクロプロピルオキシ-2-フルオロフェニル)-4-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル 	tert-ブチル 3-(ブロモメチル)-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボキシラート (CAS: 174180-76-8) 及び 中間体 B95	435. 1 [M+H]⁺
D55	2-クロロ-5-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イルメトキシ)ベンゾニトリル 	tert-ブチル 3-(ブロモメチル)-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボキシラート (CAS: 174180-76-8) 及び 中間体 B97	463. 1 [M+H]⁺

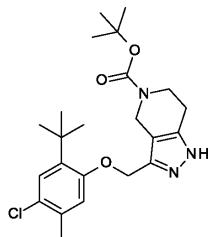
【0 5 2 6】

実施例 E： テトラヒドロピラゾロピリジンヘッド基に関する実施例

実施例 E 1：

tert-ブチル 3-((2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5(4H)-カルボキシラート

【化 3 4 4】



工程 1： 5-tert-ブチル 3-エチル 6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3,5(4H)-ジカルボキシラート

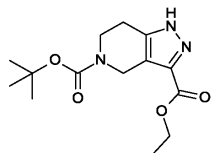
10

20

30

40

【化 3 4 5】



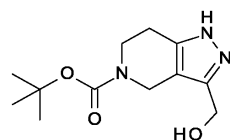
ジ-tert-ブチルジカルボナート（1.04 g）を、ジエチルエーテル（45 ml）中のエチル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3-カルボキシレート（930 mg、CAS：926926-62-7）の懸濁液に 0℃で加えた。試薬の添加に続いて、反応混合物を室温で一晩攪拌した。水を加え、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、蒸発させた。残留物を、カラムクロマトグラフィー（50 g のシリカゲル；ヘプタン/EtOAc 70/30～45/55）により精製して、標記化合物を白色の泡状物（1.079 g、77%）として得た。MS（ESI）：m/z = 294.2 [M-H]⁻。

10

【0527】

工程 2： tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキシレート

【化 3 4 6】



20

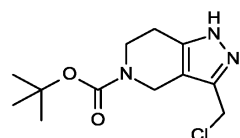
THF（0.5 mL）中の 5-tert-ブチル 3-エチル 6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3, 5 (4H)-ジカルボキシレート（60.0 mg）の溶液を、EtOH（1 mL）と THF（0.5 mL）の混合物中の塩化カルシウム（90.1 mg）及び水素化ホウ素ナトリウム（61.4 mg）の白色の懸濁液に 0℃で滴下した。得られた白色の懸濁液を 0℃で一晩攪拌した。次に、0.1 N HCl を注意深く加え、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、蒸発させた。残留物を、カラムクロマトグラフィー（5 g のシリカゲル；DCM/MeOH 98/2～95/5）により精製して、標記化合物を白色の固体（47 mg、92%）として与えた。MS（ESI）：m/z = 254.2 [M+H]⁺。

30

【0528】

工程 3： tert-ブチル 3-(クロロメチル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキシレート

【化 3 4 7】



40

tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-1, 4, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキシレート（94.0 mg）を、DCM（1 mL）、アセトニトリル（1 mL）及び THF（1 mL）の混合物に懸濁した。トリフェニルホスフィン（102 mg）及び四塩化炭素（285 mg、179 µL）を白色の懸濁液に加え、混合物を室温で攪拌した。しばらくして反応混合物は無色の溶液に変化し、これを室温で 2 日間攪拌した。更に四塩化炭素（285 mg、179 µL）を加え、溶液を室温で更に 1 日間攪拌した。次に、混合物を濃縮乾固し、残留物をカラムクロマトグラフィー（20 g のシリカ

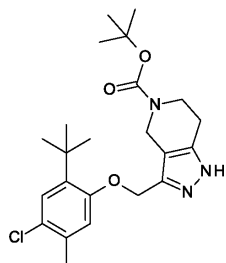
50

ゲル；DCM/MeOH 98/2～90/10）により精製して、標記化合物を白色の固体（37mg、35%）として得た。MS（ESI）： $m/z = 272.2$ $[M+H]^+$ 。

【0529】

工程4：tert-ブチル 3-（（2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル）-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5（4H）-カルボキシラート

【化348】



10

アセトニトリル（2ml）中のtert-ブチル 3-（クロロメチル）-1,4,6,7-テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシラート（45.1mg）、2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノール（82.5mg、CAS：30894-16-7）及び炭酸カリウム（57.4mg）の混合物を、5時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷やし、次に濃縮した。残留物をEtOAcと水に分配した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、蒸発させた。残った油状物を、カラムクロマトグラフィー（10gのシリカゲル；ヘプタン/EtOAc 70/30～10/90）により精製して、標記化合物を白色の固体（19mg、26%）として与えた。MS（ESI）： $m/z = 434.3$ $[M+H]^+$ 。

20

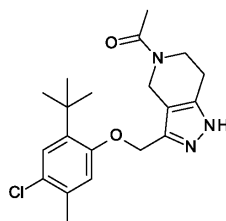
【0530】

実施例E2：

1-（3-（（2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル）-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5（4H）-イル）エタノン

30

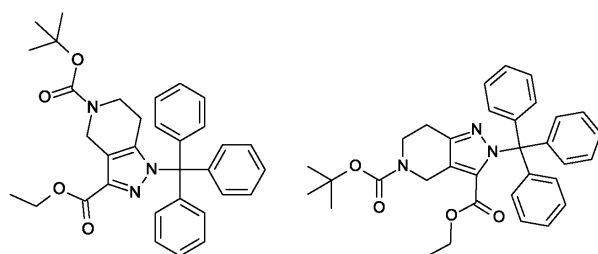
【化349】



工程1：5-tert-ブチル 3-エチル1-トリチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3,5-ジカルボキシラート及び5-tert-ブチル 3-エチル 2-トリチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3,5-ジカルボキシラート

40

【化350】



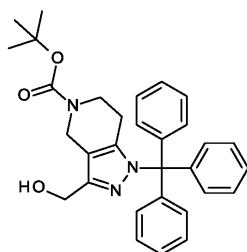
50

DMF (7ml) 中の 5-tert-ブチル 3-エチル 6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3, 5 (4H)-ジカルボキシラート (1.17 g、実施例 E 1、工程 1) の溶液を、DMF (7ml) 中の水素化ナトリウム (216 mg、鉱油中 55%) の懸濁液に 0℃ で滴下した。反応混合物を 0℃ で 15 分間攪拌し、次に室温で 30 分間攪拌した。次に、混合物を再び 0℃ に冷却し、DMF (7ml) 中の [クロロ (ジフェニル) メチル] ベンゼン (1.16 g) の溶液を加えた。得られた懸濁液を室温で 2 日間攪拌した。水を注意深く加え、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を水 (3 回) 及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、蒸発させた。残留物を、カラムクロマトグラフィー (120 g のシリカゲル; ヘプタン/EtOAc 95/5 ~ 25/75) により精製して、5-tert-ブチル 3-エチル 1-トリチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3, 5-ジカルボキシラート (オフホワイトの固体、790 mg、37%、MS (ESI): m/z = 560.4 [M+Na]⁺) ならびに 5-tert-ブチル 3-エチル 2-トリチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3, 5-ジカルボキシラート (白色の固体、450 mg、21%) MS (ESI): m/z = 560.4 [M+Na]⁺) を得た。

【0531】

工程 2: tert-ブチル 3- (ヒドロキシメチル) -1-トリチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキシラート

【化351】

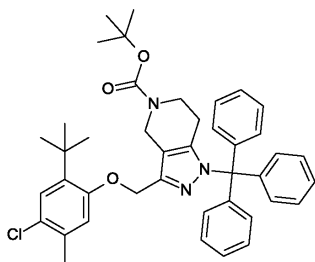


THF (3ml) 中の 5-tert-ブチル 3-エチル 1-トリチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-3, 5-ジカルボキシラート (200 mg) の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (818 μL、トルエン中 1M) を 0℃ で滴下した。添加後、無色の溶液を室温で一晩攪拌した。MeOH 0.5 mL を激しく攪拌しながら加え、得られた溶液を 10 重量% ロッシェル塩溶液 20 mL と EtOAc 20 mL の混合物に注いだ。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に層を分離した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、蒸発させた。残留物を、カラムクロマトグラフィー (20 g のシリカゲル; ヘプタン/EtOAc 80/20 ~ 50/50) により精製して、標記化合物を白色の固体 (156 mg、85%) として得た。MS (ESI): m/z = 518.4 [M+Na]⁺。

【0532】

工程 3: tert-ブチル 3- [(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチル-フェノキシ) メチル] -1-トリチル-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-カルボキシラート

【化 3 5 2】



10

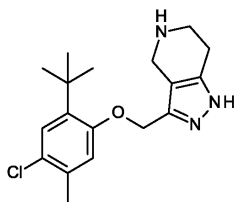
2-メチルトetraヒドロフラン（1 mL）中のtert-ブチル 3-（ヒドロキシメチル）-1-トリチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシラート（100 mg）の溶液に、トリエチルアミン（22.5 mg、30.9 μ L）を0℃で加えた。この混合物にメタンスルホニルクロリド（24.3 mg、16.5 μ L）を滴下し、得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。白色の固体が沈殿し、これを濾別して、2-メチルトetraヒドロフランで洗浄した。濾液を濃縮し、残った無色の油状物をDMA（0.5 mL）に溶解し、得られた溶液をDMA（1 mL）中の2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノール（40.1 mg、CAS：30894-16-7）、ヨウ化カリウム（56.9 mg）及びフッ化セシウム（153 mg）の懸濁液に滴下した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。水を加え、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水（3回）及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、カラムクロマトグラフィー（20 gのシリカゲル；ヘプタン/EtOAc 98/2~50/50）により精製して、標記化合物をオフホワイトの固体（49 mg、36%）として得た。MS（ESI）：m/z = 674.5 [M-H]⁻。

20

【0533】

工程4： 3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン

【化 3 5 3】



30

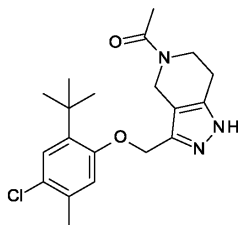
トリフルオロ酢酸（0.2 mL）を、DCM（1 mL）中のtert-ブチル 3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-1-トリチル-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-カルボキシラート（47.0 mg）の溶液に室温で加えた。30分後、飽和Na₂CO₃溶液を注意深く加え、混合物をDCMで抽出した。合わせた抽出物を少量のブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、カラムクロマトグラフィー（5 gのシリカゲル；DCM/MeOH 95/5~85/15）により精製して、標記化合物を白色の固体（18 mg、78%）として得た。MS（ESI）：m/z = 334.2 [M+H]⁺。

40

【0534】

工程5： 1-（3-（（2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル）-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5（4H）-イル）エタノン

【化 3 5 4】



THF (0.5 mL) 中の 3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン (15.0 mg)、トリエチルアミン (9.09 mg、12.5 μ L) 及び塩化アセチル (3.52 mg、3.19 μ L) の混合物を、室温で一晩攪拌した。次に、水を加え、混合物を EtOAc で抽出し、次に DCM で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、蒸発させた。残留物を、カラムクロマトグラフィー (5 g のシリカゲル; DCM/MeOH 19/1) により精製して、標記化合物を白色の固体 (13 mg、77%) として得た。MS (ESI): m/z = 376.2 [M+H]⁺。

10

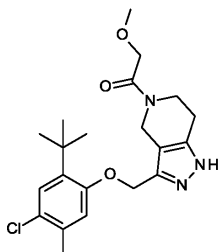
【0 5 3 5】

実施例 E 3:

1-(3-((2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-5(4H)-イル)-2-メトキシエタノン

20

【化 3 5 5】



30

標記化合物を、3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン (15.0 mg) 及び 2-メトキシアセチルクロリド (5.11 mg、4.27 μ L) から、実施例 E 2 工程 5 と同様に調製して、白色の固体 (13 mg、71%) として得た。MS (ESI): m/z = 406.3 [M+H]⁺。

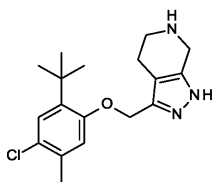
【0 5 3 6】

実施例 E 4:

3-((2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジン

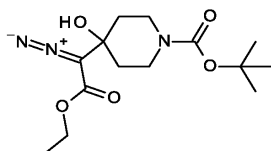
【化 3 5 6】

40



工程 1: tert-ブチル 4-(1-ジアゾ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシラート

【化 3 5 7】

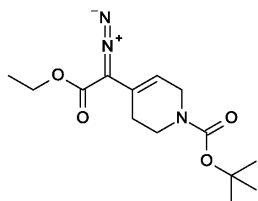


リチウムジイソプロピルアミド溶液を、 -78°C で乾燥THF (77ml)中のジイソプロピルアミン (3.12g、4.4ml)の溶液にnBuLi (19.1mL、ヘキサン中1.6M)を滴下することにより調製した。次に、このリチウムジイソプロピルアミド溶液を、 -78°C で乾燥THF (115ml)中のtert-ブチル4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (3.854g)及びジアゾ酢酸エチル (2.31g、2.1mL)の溶液に1時間かけて滴下した。混合物を -78°C で2時間攪拌した。次に、AcOH (5.81g、5.54mL)を -78°C に加え、次に混合物を室温で一晩保持した。溶媒を減圧下で容量の約1/10に除去し、ジエチルエーテル (400ml)を加えた。混合物を飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、次にNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残った橙褐色の粘性油状物 (6.46g)を更に分析することなく次の反応工程で用いた。

【 0 5 3 7 】

工程 2: tert-ブチル 4-(1-ジアゾ-2-エトキシ-2-オキソ-エチル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

【化 3 5 8】

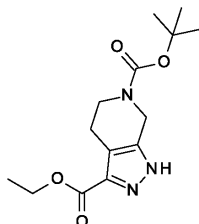


ピリジン (30.5 g, 31.2 ml) を、MTBE (120 ml) 中のtert-ブチル 4- (1-ジアゾ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート (6.05 g) の溶液に加えた。混合物を-10℃に冷却し、オキシ塩化リン (5.92 g, 3.6 mL) を激しく攪拌しながら8分間かけて滴下した。混合物を室温にゆっくりと温め、一晩攪拌した。混合物を-10℃に再び冷却し、更にオキシ塩化リン (592 mg, 360 μL) を滴下した。反応混合物を室温にゆっくりと温め、3時間攪拌し、0.1 M NaOH (193 ml) をゆっくりと加えた。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物 (6.2 g) を、更に精製をしないで次の反応工程で用いた。MS (ESI) : m/z = 294.2 [M-H]⁻。

【 0 5 3 8 】

工程 3: 6-tert-ブチル 3-エチル 1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-3, 6-ジカルボキシレート

【化 3 5 9】



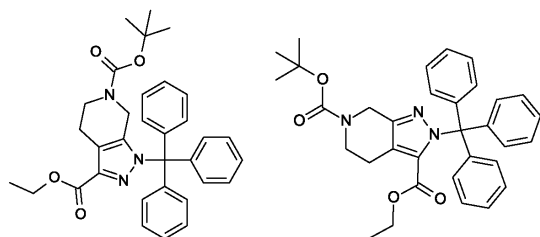
滴下漏斗及び蒸留塔を備えた二口フラスコ中で、トルエン（80 mL）を、加熱還流した。EtOAc（20 mL）とピリジン（8 mL）の混合物中のtert-ブチル 4-（1-ジアゾ-2-エトキシ-2-オキソ-エチル）-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシラート（5.7 g）の溶液を、蒸留の速度と同じ速度で滴下漏斗を介して加えた。更にトルエン（7 mL）を加えた。暗褐色の混合物を1時間攪拌し、次に室温まで放冷した。EtOAc（250 mL）を加え、混合物を水（3回）及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗物質を、カラムクロマトグラフィー（50 gのシリカゲル；ヘプタン/EtOAc 9/1～1/1）により精製して、標記化合物を淡褐色の固体（3.12 g、55%）として得た。MS（ESI）：m/z = 294.2 [M-H]⁻。

10

【0539】

工程4： 6-tert-ブチル 3-エチル 1-トリチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3,6-ジカルボキシラート及び6-tert-ブチル 3-エチル 2-トリチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3,6-ジカルボキシラート

【化360】



20

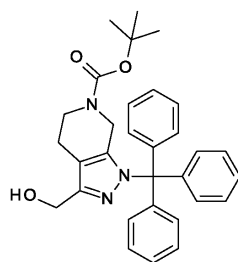
実施例E2、工程1と同様にして、6-tert-ブチル 3-エチル 1,4,5,7-テトラヒドロピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3,6-ジカルボキシラート（980 mg）を、6-tert-ブチル 3-エチル 1-トリチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3,6-ジカルボキシラート（白色の固体、762 mg、43%、MS（ESI）：m/z = 1097.8 [2M+Na]⁺）及び6-tert-ブチル 3-エチル 2-トリチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3,6-ジカルボキシラート（白色の固体、510 mg、29%）に変換した。MS（ESI）：m/z = 560.4 [M+Na]⁺。

30

【0540】

工程5： tert-ブチル 3-（ヒドロキシメチル）-1-トリチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシラート

【化361】



40

6-tert-ブチル 3-エチル 1-トリチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3,6-ジカルボキシラート（715 mg）から、標記化合物を実施例E2、工程2と同様にして、白色の固体（581 mg、88%）として得た。MS（ESI）：m/z = 496.3 [M+H]⁺。

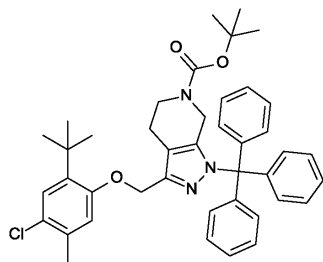
【0541】

工程6： tert-ブチル 3-〔（2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノ

50

キシ)メチル] - 1 - トリチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボキシラート

【化 3 6 2】



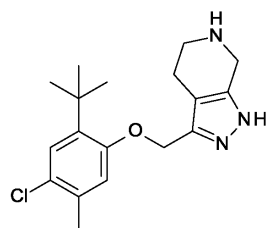
10

tert-ブチル 3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - トリチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボキシラート (100mg) から、標記化合物を実施例 E 2、工程 3 と同様に、淡黄色の泡状物 (58mg、43%) として得た。MS (ESI) : $m/z = 698.5 [M+Na]^+$ 。

【0542】

工程 7 : 3 - ((2-tert-ブチル - 4 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ)メチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン

【化 3 6 3】



20

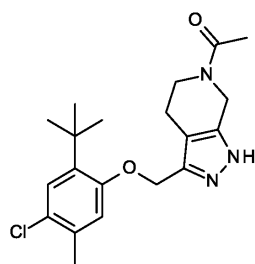
tert-ブチル 3 - [(2-tert-ブチル - 4 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ)メチル] - 1 - トリチル - 5, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボキシラート (75.7mg) から、標記化合物を実施例 E 2、工程 4 と同様に、淡黄色の固体 (29mg、78%) として得た。MS (ESI) : $m/z = 334.2 [M+H]^+$ 。

【0543】

実施例 E 5 :

1 - (3 - ((2-tert-ブチル - 4 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ)メチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 (7H) - イル) エタノン

【化 3 6 4】



40

標記化合物を、3 - ((2-tert-ブチル - 4 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ)メチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン (25.0mg、実施例 4) 及び塩化アセチル (5.88mg、5.33 μ L) から、実施例 E 2、工程 5 と同様に調製して、白色の固体 (19mg、67%) として得た。MS (ESI) : $m/z = 376.2 [M+H]^+$ 。

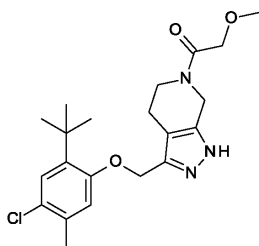
【0544】

50

実施例 E 6 :

1-(3-((2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-イル)-2-メトキシエタノン

【化 3 6 5】



10

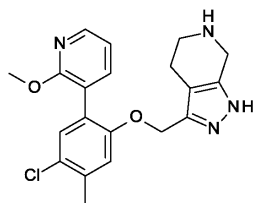
標記化合物を、3-((2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン(22.0mg、実施例4)及び2-メトキシアセチルクロリド(7.51mg、6.27μL)から、実施例E2工程5と同様に調製して、白色の固体(17mg、64%)として得た。MS(E SI): m/z = 406.2 [M+H]⁺。

【0 5 4 5】

実施例 E 7 :

3-((4-クロロ-2-((2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン

【化 3 6 6】



20

30

トリエチルアミン(26.9mg、37.1μL)を、2-メチルテトラヒドロフラン(1.5mL)中のtert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)-1-トリチル-5,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシラート(120mg、実施例E4、工程5で得た)の溶液に0℃で加えた。混合物にメタンスルホンクロリド(29.1mg、19.7μL)を滴下し、得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。次に、懸濁液を濾過し、フィルターケーキを2-メチルテトラヒドロフランで洗浄し、濾液を濃縮した。残留物をDMA(1.5mL)に溶解し、この溶液を、DMA(1.5mL)中の4-クロロ-2-((2-メトキシ-3-ピリジル)-5-メチルフェノール(60.4mg、中間体B53)、ヨウ化カリウム(68.2mg)及びフッ化セシウム(184mg)の懸濁液に滴下して、反応混合物を室温で一晩攪拌した。次に、水を加え、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水(3回)及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、蒸発させた。残留物を、カラムクロマトグラフィー(20gのシリカゲル;ヘプタン/EtOAc 90/10~50/50)により精製して、黄色の泡状物(81mg)を得て、それをDCM(2ml)とトリフルオロ酢酸(0.2ml)の混合物に溶解した。この混合物を室温で1時間攪拌した。次に、飽和Na₂CO₃溶液を注意深く加え、混合物をDCMで抽出した。合わせた有機層を極めて少量のブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、蒸発させた。残った残留物を、カラムクロマトグラフィー(5gのシリカゲル; DCM/MeOH 95/5 + DCM/MeOH/NH₄OH 8/1.9/0.1)により精製して、標記化合物を白色の泡状物(21mg、23%)として得た。MS(E SI): m/z = 385.2 [M+H]⁺。

40

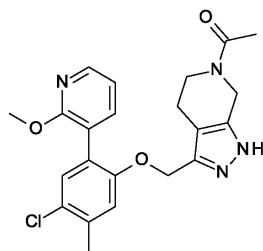
50

【0546】

実施例 E 8 :

1-(3-((4-クロロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)メチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6(7H)-イル)エタノン

【化367】



10

標記化合物を、3-((4-クロロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチルフェノキシ)メチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン(25.0mg、実施例 E 7)及び塩化アセチル(5.88mg、5.33μL)から、実施例 E 2、工程 5 と同様に調製して、白色の固体(8mg、42%)として得た。MS(ESI): $m/z = 427.2 [M+H]^+$ 。

【0547】

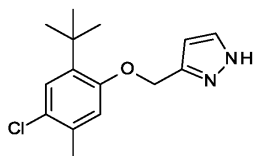
20

実施例 F : ピラゾールヘッド基に関する実施例

実施例 F 1 :

3-((2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾール

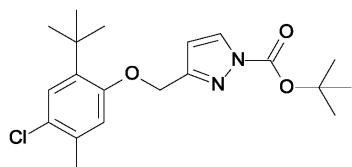
【化368】



30

工程 1 : tert-ブチル 3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]ピラゾール-1-カルボキシレート

【化369】



40

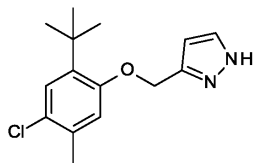
アセトン(5ml)中のtert-ブチル 3-(プロモメチル)ピラゾール-1-カルボキシレート(65.8mg、中間体 F 1)、2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノール(50mg、CAS:30894-16-7)及び炭酸カリウム(87.1mg)の混合物を、50℃に加熱した。6時間後及び7.5時間後、更に2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノール(各々10mg及び22mg)を加え、加熱を4時間続けた。飽和NH₄Cl溶液を加え、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、蒸発させた。残留物を、カラムクロマトグラフィー(20g SiO₂、n-ヘプタン/EtOAc 100/0~65/35)により精製して、標記化合物(71mg、74%)を無色の油状物として得た。MS(ESI): $m/z = 279.2 [M-CO_2tBu+H]^+$ 。

50

【0548】

工程2： 3-((2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾール

【化370】



10

DCM (1ml) と TFA (1ml) の混合物中の tert-ブチル 3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]ピラゾール-1-カルボキシレート (65mg) の溶液を、室温で4時間攪拌した。次に、飽和 NaHCO₃ 溶液を加え、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて、標記化合物 (47mg、98%) を無色の粘性油状物として与えた。MS (ESI): m/z = 279.2 [M+H]⁺。

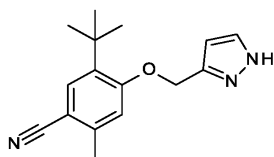
【0549】

実施例 F2:

4-((1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)-5-tert-ブチル-2-メチルベンゾニトリル

20

【化371】



標記化合物を、tert-ブチル 3-(ブロモメチル)ピラゾール-1-カルボキシレート (中間体 F1) 及び 5-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾニトリル (中間体 A16) から、実施例 F1、工程1及び2と同様に調製して、白色の泡状物として得た。MS (ESI): m/z = 270.2 [M+H]⁺。

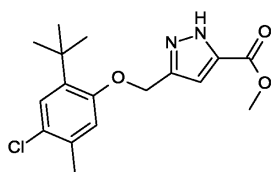
30

【0550】

実施例 F3:

メチル 3-((2-(tert-ブチル)-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

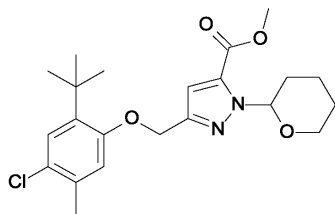
【化372】



40

工程1： メチル 5-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-2-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾール-3-カルボキシレート

【化 3 7 3】



トリエチルアミン（29 mg、40 μ L）を、2-メチルテトラヒドロフラン（1.5 mL）中のメチル 5-（ヒドロキシメチル）-2-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾール-3-カルボキシレート（63 mg、中間体 F 3）の溶液に 0 $^{\circ}$ C で加えた。次に、メタンスルホンクロリド（30.9 mg、21 μ L）を滴下し、反応混合物を 0 $^{\circ}$ C で 2 時間攪拌した。白色の沈殿物を濾別し、2-メチルテトラヒドロフランで洗浄した。濾液を濃縮し、残留物を DMA（2.4 mL）に懸濁し、DMA（1.5 mL）中の 2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノール（52 mg、CAS：30894-16-7）、ヨウ化カリウム（76 mg）及びフッ化セシウム（197 mg）の懸濁液に加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次に、水を加え、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、クロマトグラフィー（20 g のシリカゲル；ヘプタン/EtOAc 100/0~1/2）により精製して、標記化合物（22 mg、20%）をロウ状の固体として与えた。MS（ESI）：m/z = 337.2 [M-THP+H]⁺。

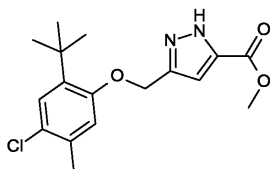
10

20

【0551】

工程 2：メチル 3-（（2-（tert-ブチル）-4-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル）-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

【化 3 7 4】



30

メチル 5-〔（2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル〕-2-テトラヒドロピラン-2-イル-ピラゾール-3-カルボキシレート（22 mg）を、MeOH（1 ml）に懸濁し、HCl（1, 4-ジオキサン中 4 M、70 μ L）を加えた。無色の溶液を室温で 2 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 溶液（5 ml）を加えた。混合物を半分の容量に蒸発させて、次に EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブライン（10 ml）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、クロマトグラフィー（10 g のシリカゲル；ヘプタン/EtOAc 100/0~70/30）により精製して、標記化合物（16 mg、91%）を白色の粉末として与えた。MS（ESI）：m/z = 337.2 [M+H]⁺。

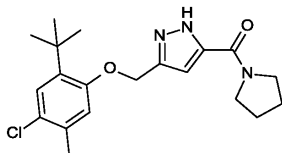
40

【0552】

実施例 F 4：

（3-（（2-（tert-ブチル）-4-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル）-1H-ピラゾール-5-イル）（ピロリジン-1-イル）メタノン

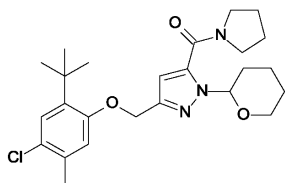
【化 3 7 5】



50

工程 1 : [5 - [(2 - tert - ブチル - 4 - クロロ - 5 - メチル - フェノキシ) メチル] - 2 - テトラヒドロピラン - 2 - イル - ピラゾール - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン

【化 3 7 6】



10

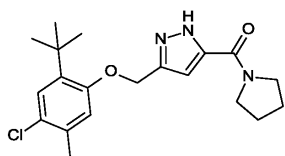
DCM (0 . 3 mL) 中のピロリジン (1 2 . 9 mg、1 5 μ L) の溶液に、ヘキサン (9 0 μ L) 中のトリメチルアルミニウムの 2 M 溶液を室温で滴下し、混合物を 1 5 分間攪拌した。次に、DCM (0 . 6 mL) 中のメチル 5 - [(2 - tert - ブチル - 4 - クロロ - 5 - メチル - フェノキシ) メチル] - 2 - テトラヒドロピラン - 2 - イル - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (5 0 mg、実施例 F 3、工程 1) の溶液をゆっくりと加えた。反応混合物を一晩加熱還流した。混合物を 1 M HCl で注意深く希釈し、DCM で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。残留物を、クロマトグラフィー (2 0 g のシリカゲル ; ヘプタン / EtOAc 1 0 0 / 0 ~ 1 / 1) により精製して、標記化合物 (3 6 mg、6 6 %) を無色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 376.3$ [M-THP+H]⁺。

20

【0 5 5 3】

工程 2 : (3 - ((2 - (tert - ブチル) - 4 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン

【化 3 7 7】



30

標記化合物を、[5 - [(2 - tert - ブチル - 4 - クロロ - 5 - メチル - フェノキシ) メチル] - 2 - テトラヒドロピラン - 2 - イル - ピラゾール - 3 - イル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン (3 6 mg) から、実施例 F 3、工程 2 と同様に調製して、白色の固体 (2 1 mg、7 1 %) として得た。MS (ESI) : $m/z = 376.3$ [M+H]⁺。

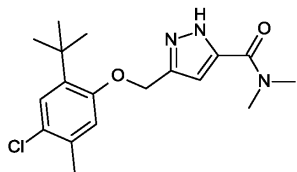
【0 5 5 4】

実施例 F 5 :

3 - ((2 - (tert - ブチル) - 4 - クロロ - 5 - メチルフェノキシ) メチル) - N , N - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド

【化 3 7 8】

40



標記化合物を、メチル 5 - [(2 - tert - ブチル - 4 - クロロ - 5 - メチル - フェノキシ) メチル] - 2 - テトラヒドロピラン - 2 - イル - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (実施例 F 3、工程 1) 及びジメチルアミン塩酸塩から、実施例 F 4、工程 1 及び 2 と同様に調製して、白色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 350.3$ [M+H]

50

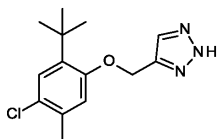
] +。

【0555】

実施例 F 6

4-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-2H-トリアゾール

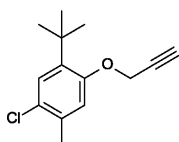
【化379】



10

工程 1: 1-tert-ブチル-5-クロロ-4-メチル-2-プロパー-2-インオキシベンゼン (ynoxybenzene)

【化380】



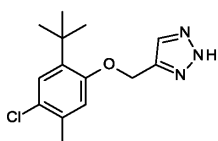
25 mLの丸底フラスコ中で、2-(tert-ブチル)-4-クロロ-5-メチルフェノール (CAS: 30894-16-7、200 mg)、3-ブロモプロパー-1-イン (トルエン中80%) (225 mg、163 μ L) 及び炭酸カリウム (209 mg) を、 CH_3CN (4 mL) と合わせて、白色の懸濁液を与えた。反応混合物を15時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。反応混合物を酢酸エチル (25 mL) に注ぎ、有機層を H_2O (1 $\times$ 10 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標記化合物 (180 mg、74%) を与えた。MS (m/z): 236.1 [M]⁺。

20

【0556】

工程 2: 4-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-2H-トリアゾール

【化381】



30

25 mLの丸底フラスコ中で、1-(tert-ブチル)-5-クロロ-4-メチル-2-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)ベンゼン (180 mg) を、DMF (4 mL) 及び水 (4 mL) と合わせて、白色の懸濁液を与えた。硫酸銅 (II) 五水和物 (38 mg) 及びL-アスコルビン酸ナトリウム塩 (304 mg) を加えた。系を2回排気し、窒素でフラッシュした。トリメチルシリルアジド (746 mg) を加え、反応混合物を90 $^{\circ}\text{C}$ に2時間攪拌しながら加熱した。混合物を H_2O (50 mL) 及び酢酸エチル (100 mL) で希釈し、層を分離した。水相を更に酢酸エチル (2 $\times$ 50 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗油状物を与えた。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (20 gのシリカゲルカートリッジ、 CH_2Cl_2 中の0%~10% MeOH) により精製して、標記化合物を無色の泡状物 (80 mg、37%) として与えた。MS (m/z): 280.2 [M+H]⁺。

40

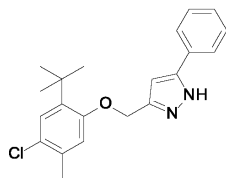
【0557】

実施例 F 7

3-[(2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ)メチル]-5-フェニル-1H-ピラゾール

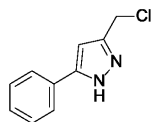
50

【化 3 8 2】



工程 1： 3-（クロロメチル）-5-フェニル-1H-ピラゾール

【化 3 8 3】



10

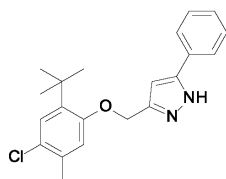
この公知の中間体（C A S：7 5 5 7 0 0-3 2-4）を、以下のように、市販の（5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル）メタノール（C A S：1 7 9 0 5 7-1 9-3）から製造した：2 5 mLの丸底フラスコ中で、（5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル）メタノール（5 0 mg）を、C H₂ C l₂（3 ml）と合わせ、混合物をアルゴン雰囲気下で 0℃に冷却した。次に、塩化チオニル（6 8. 3 mg、4 1. 6 μL）を 2 分間かけて滴下し、3 0 分後氷浴を取り外した。反応混合物を室温で更に 2 時間攪拌した。混合物を、氷及び N a H C O₃ 溶液に注いだ。次に、水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層をブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗淡黄色の固体（5 5 mg、9 5 %）を与え、これを更に精製することなく用いた。M S（m/z）：1 9 3. 0 [M+H]⁺。

20

【0 5 5 8】

工程 2： 3-〔（2-tert-ブチル-4-クロロ-5-メチルフェノキシ）メチル〕-5-フェニル-1H-ピラゾール

【化 3 8 4】



30

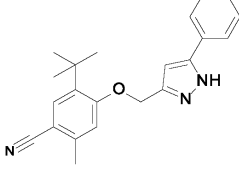
2-（tert-ブチル）-4-クロロ-5-メチルフェノール（C A S：3 0 8 9 4-1 6-7、6 2. 4 mg）、炭酸カリウム（2 3 3 mg）及び 3-（クロロメチル）-5-フェニル-1H-ピラゾール（5 5 mg）を、アルゴン雰囲気下、室温でアセトニトリル（4 mL）と合わせた。次に、反応混合物を 5 0℃に 1 6 時間加熱し、一方で T L C がいくつかの生成物の形成を確認した。反応混合物を氷／水に注ぎ、水層を 2 M N a O H 溶液で塩基性化して、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をブラインで 1 回洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過して、蒸発させた。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー（2 5 g のシリカゲルカートリッジ、ヘプタン中の 0 %～4 0 % 酢酸エチル）により精製して、いくつかの他の未確認の物質以外に一標記化合物を無色の固体（1 6 mg、1 6 %）として与えた。M S（m/z）：3 5 5. 2 [M+H]⁺。

40

【0 5 5 9】

以下のタイプ F の実施例を、実施例 F 7、工程 2 と同様にして、適切なフェノールビルディングブロック／中間体から合成した：

【表 3 4】

実施例	系統名	ビルディングブロック／中間体	MS、m/z
F8	5-tert-ブチル-2-メチル-4-[(5-フェニル-1H- ピラゾール-3-イル)メトキシ]ベンゾニトリル 	5-tert-ブチル-4-ヒドロキシ- 2-メチルベンゾニトリル 中 間体 A16	346.2 [M+H] ⁺

10

【0560】

実施例 A

式（I）の化合物は、それ自体公知の方法で、下記の組成の錠剤の製造用の活性成分として使用することができる：

	1 錠当たり
活性成分	2 0 0 mg
微晶質セルロース	1 5 5 mg
トウモロコシデンプン	2 5 mg
タルク	2 5 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2 0 mg
	4 2 5 mg

20

【0561】

実施例 B

式（I）の化合物は、それ自体公知の方法で、以下の組成のカプセル剤の製造用の活性成分として使用することができる：

	1 カプセル当たり
活性成分	1 0 0 . 0 mg
トウモロコシデンプン	2 0 . 0 mg
乳糖	9 5 . 0 mg
タルク	4 . 5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 mg
	2 2 0 . 0 mg

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/04 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/428 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 C 0 7 D 409/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 C 0 7 D 237/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/50 (2006.01)
 A 6 1 K 31/501 (2006.01)
 C 0 7 D 231/56 (2006.01)
 A 6 1 K 31/416 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 A 6 1 K 31/415 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4155 (2006.01)
 C 0 7 D 231/14 (2006.01)
 C 0 7 D 249/04 (2006.01)
 C 0 7 F 7/10 (2006.01)
 C 0 7 B 61/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 17/04
 C 0 7 D 403/12
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 405/12
 A 6 1 K 31/428
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/4439
 C 0 7 D 401/12
 A 6 1 K 31/496
 C 0 7 D 409/12
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/506
 C 0 7 D 237/14
 A 6 1 K 31/50
 A 6 1 K 31/501
 C 0 7 D 231/56 A
 A 6 1 K 31/416
 A 6 1 K 31/437
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 C
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 H
 C 0 7 D 487/04 1 4 3
 A 6 1 K 31/444
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 Z
 A 6 1 K 31/415
 A 6 1 K 31/4155
 C 0 7 D 231/14
 C 0 7 D 249/04 5 0 3
 C 0 7 F 7/10 U
 C 0 7 B 61/00 3 0 0

(72)発明者 フンツィカー, ダニエル

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ、
 ホフマン・ラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 キューネ, ホルガー

- スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェー／オー・エフ、
ホフマンラー・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 リュッベルス, トーマス
スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェー／オー・エフ、
ホフマンラー・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 マルティン, ライナー・エー
スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェー／オー・エフ、
ホフマンラー・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 マタイ, パトリツィオ
スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェー／オー・エフ、
ホフマンラー・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 ナイトハルト, ヴェルナー
スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェー／オー・エフ、
ホフマンラー・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 ピナール, エマニュエル
スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェー／オー・エフ、
ホフマンラー・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 リヒター, ハンス
スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェー／オー・エフ、
ホフマンラー・ロシュ・アーゲー
- (72)発明者 ルドルフ, マルクス
スイス国、4070 バーゼル、グレンツァッハーシュトラッセ 124、ツェー／オー・エフ、
ホフマンラー・ロシュ・アーゲー

審査官 布川 莉奈

- (56)参考文献 Tippe, Andrzej 他, Use of phenoxyalkanoic acid esters for synthesis of 1,3-butane- and 1,3-pentanediones, *Przemysl Chemiczny*, 1993年, 72(11), 446-448

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CAPLUS/REGISTRY (STN)