

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7348705号

(P7348705)

(45)発行日 令和5年9月21日(2023.9.21)

(24)登録日 令和5年9月12日(2023.9.12)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 249/04 (2006.01)

C 0 7 D 249/04 5 0 6

A 6 1 K 31/4192(2006.01)

C 0 7 D 249/04 C S P

A 6 1 K 31/422(2006.01)

A 6 1 K 31/4192

A 6 1 K 31/427(2006.01)

A 6 1 K 31/422

A 6 1 K 31/4439(2006.01)

A 6 1 K 31/427

請求項の数 26 (全115頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-521945(P2021-521945)

(86)(22)出願日 令和1年7月5日(2019.7.5)

(65)公表番号 特表2021-530560(P2021-530560
A)

(43)公表日 令和3年11月11日(2021.11.11)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/040690

(87)国際公開番号 WO2020/010309

(87)国際公開日 令和2年1月9日(2020.1.9)

審査請求日 令和4年7月5日(2022.7.5)

(31)優先権主張番号 62/694,918

(32)優先日 平成30年7月6日(2018.7.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/827,573

(32)優先日 平成31年4月1日(2019.4.1)

最終頁に続く

(73)特許権者 521007517

カンテロ セラビューティクス, インコ

ーポレイティド

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4

3 0 4, パロアルト, ポーター ドライブ

3 1 6 0, スイート 2 5 0

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74)代理人 100123582

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100150810

最終頁に続く

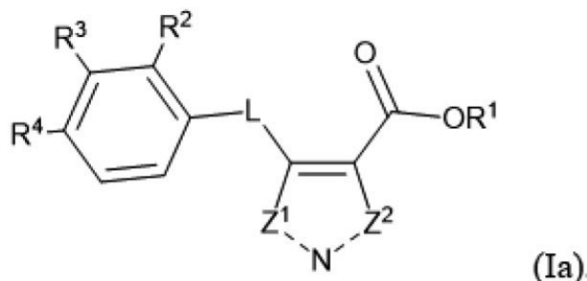
(54)【発明の名称】 トリアゾールグリコール酸オキシダーゼ阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I aにより表される化合物：

【化1】



またはその薬学上許容される塩

〔式中、

LはOであり；

Z^1 に結合した破線は単結合であり、 Z^1 は NR^5 であり、 Z^2 に結合した破線は二重結合であり、そして Z^2 はNであるか、あるいは

Z^1 に結合した破線は二重結合であり、 Z^1 はNであり、 Z^2 に結合した破線は単結合であり、そして Z^2 は NR^5 であり；

R^1 はH、未置換の C_{1-6} アルキル、置換された C_{1-6} アルキル、 $-(C_{1-6}\text{アルキレン})-O$
 $C(O)-(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、および $-(C_{1-6}\text{アルキレン})-OC(O)-(C_{1-6}\text{アルコキシ})$ か
 ら選択され；

R^2 はHおよびハロゲンから成る群より選択され；

R^3 はH、ハロゲン、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{6-12} アリール、 C_{3-8} シクロ
 アルキル、3～12員のヘテロシクリル、および5～12員のヘテロアリールから成る群
 より選択され；

R^3 は非置換であるか、または R^3 は1つ以上の R^{3a} で置換されており；

各 R^{3a} は独立に、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{1-12} ハロアルキル、 C_{1-12} ハロ
 アルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 C_{2-12}
 アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ハロシクロアルキル、 $(C_{6-12}$
 アリール) $-M-$ 、3～12員のヘテロシクリル、5～12員のヘテロアリール、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^a)_2$
 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、および $-OC(O)R^b$ から成る群より選択され；

R^4 は C_{6-12} アリール、および5～12員のヘテロアリールから成る群より選択され；

R^4 は1つ以上の R^{4a} で置換されており；

各 R^{4a} は独立に C_{3-8} ハロシクロアルキルであり；

R^5 はH、未置換の C_{1-6} アルキル、置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-7} アシル、 $-(C_{1-6}$
 アルキレン) $-OC(O)-(C_{1-6}\text{アルキル})$ 、および $-(C_{1-6}\text{アルキレン})-OC(O)-(C_{1-6}$
 アルコキシ)から成る群より選択され；

各Mは独立に共有結合、 NR^a 、O、S、 C_{1-6} アルキレン、および2～6員のヘテロアル
 キレンから成る群より選択され；

各 R^a は独立にHおよび C_{1-6} アルキルから成る群より選択され；そして

各 R^b は独立に C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから成る群より選択される〕。

【請求項2】

Z^1 に結合した破線が単結合であり、 Z^1 が NR^5 であり、 Z^2 に結合した破線が二重結合
 であり、そして Z^2 がNである、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩
 。

【請求項3】

Z^1 に結合した破線が二重結合であり、 Z^1 がNであり、 Z^2 に結合した破線が単結合で
 あり、そして Z^2 が NR^5 である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される
 塩。

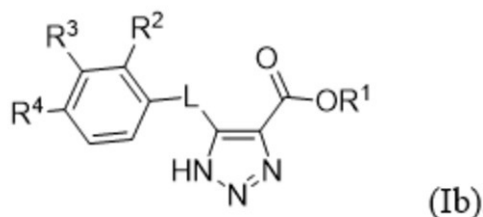
【請求項4】

R^5 がHである、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項5】

前記化合物が、式I b：

【化2】



により表される、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項6】

前記化合物が、式I c：

10

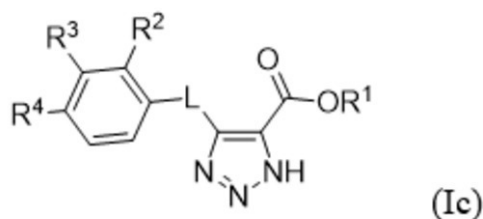
20

30

40

50

【化 3】



により表される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項 7】

R^2 および R^3 が H である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

R^4 がフェニルおよびビフェニルから成る群より選択され、その各々が C_{3-8} ハロシクロアルキルで置換されている、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】

R^4 が C_{3-8} ハロシクロアルキルで置換されたフェニルである、請求項 8 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

R^2 および R^3 が H である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項 11】

R^4 がフェニルおよびビフェニルから成る群より選択され、その各々が C_{3-8} ハロシクロアルキルで置換されている、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 12】

R^4 が C_{3-8} ハロシクロアルキルで置換されたフェニルである、請求項 11 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 13】

R^1 が H である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 14】

R^1 が未置換の C_{1-6} アルキルおよび置換された C_{1-6} アルキルから成る群より選択される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

30

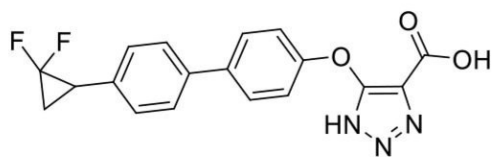
【請求項 15】

R^1 が $-(C_{1-6}$ アルキレン) $-O-C(=O)-(C_{1-6}$ アルキル) および $-(C_{1-6}$ アルキレン) $-O-C(=O)-(C_{1-6}$ アルコキシ) から成る群より選択される、請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 16】

以下の式により表される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 4】



40

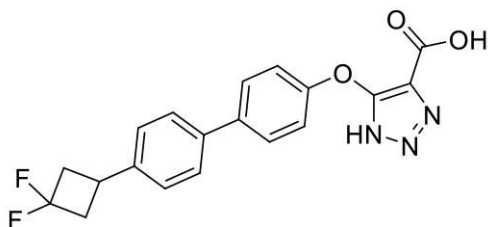
若しくはその互変異性体、および／または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 17】

以下の式により表される、請求項 1 に記載の化合物：

50

【化 5】



若しくはその互変異性体、および／または薬学的に許容されるその塩。

10

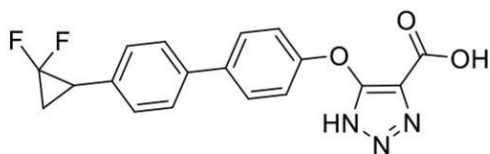
【請求項 18】

原発性高シュウ酸尿症Ⅰ型（PH1）を治療するための、治療有効量の請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその互変異性体、および／または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物であって、前記組成物が対象に投与される、医薬組成物。

【請求項 19】

前記化合物が以下の式により表される化合物：

【化 6】



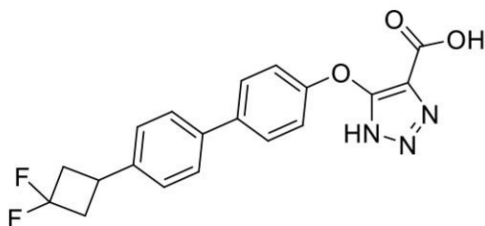
20

若しくはその互変異性体、および／または薬学的に許容されるその塩である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記化合物が以下の式により表される化合物：

【化 7】



30

若しくはその互変異性体、および／または薬学的に許容されるその塩である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

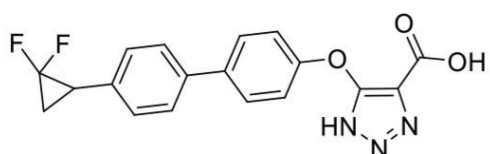
腎臓結石を治療するための、治療有効量の請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその互変異性体、および／または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物であって、前記組成物が対象に投与される、医薬組成物。

40

【請求項 22】

前記化合物が以下の式により表される化合物：

【化 8】



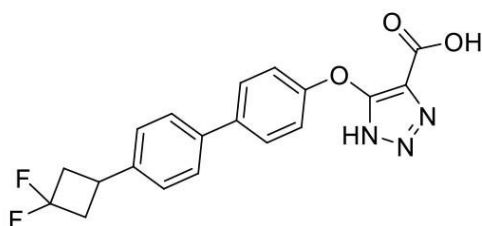
50

若しくはその互変異性体、および／または薬学的に許容されるその塩である、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記化合物が以下の式により表される化合物：

【化 9】



10

若しくはその互変異性体、および／または薬学的に許容されるその塩である、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

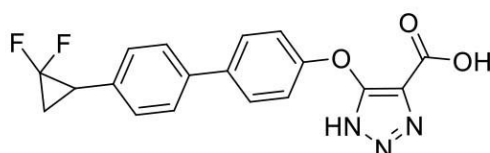
【請求項 2 4】

グリコール酸オキシダーゼを阻害するためのインビトロ方法であって、グリコール酸オキシダーゼを請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその互変異性体、および／または薬学的に許容されるその塩の有効量と接触させることを含む方法。

【請求項 2 5】

前記化合物が以下の式により表される化合物：

【化 1 0】



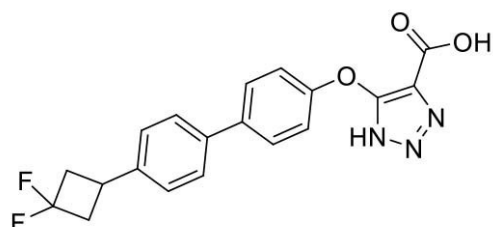
20

若しくはその互変異性体、および／または薬学的に許容されるその塩である、請求項 2 4 に記載のインビトロ方法。

【請求項 2 6】

前記化合物が以下の式により表される化合物：

【化 1 1】



30

40

若しくはその互変異性体、および／または薬学的に許容されるその塩である、請求項 2 4 に記載のインビトロ方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願への相互参照

本願は2018年7月6日に提出された米国仮特許出願第62/694,918号と2019年4月1日に提出された米国仮特許出願第62/827,573号への優先権を主張し、その両出願は全内容が本明細書中に組み込まれる。

50

【背景技術】

【0002】

腎臓結石疾患（KSD）は、先進国で約10%の有病率を有し、50%までの生涯再発率を有する [Johri他 (2010) Nephron Clin Pract. 116: c159]。KSD患者は血尿と腎臓痛を呈し、薬物処置は本質的に症候性である。結石の通過を促進するための薬物の投与は、小さな結石の場合（<5 mm）には有効である。大きい結石の場合には、その結石を小さな破片に分解してより容易に尿管を通過できるように体外音波または最小限の非侵襲的手術が用いられる [Coe他(2005) J. Clin. Invest. 115: 2598]。

【0003】

約75%の腎臓結石が主にシュウ酸カルシウムを含み、KSD患者の最大50%に高い尿中シュウ酸レベルが認められる。更に、尿中シュウ酸の高レベルは、腎臓結石の生成のリスクを増加させる [Moe (2006) Lancet 367: 333; Sakhaee (2009) Kidney Int. 75: 585; Kaufman 他 (2008) J Am Soc Nephrol. 19: 1197]。哺乳動物では、カルシウムは非常に多くの過程で重要な生理学的役割を担っており、そのレベルは厳密に制御されている。しかしながら、シュウ酸（塩）はまだ生理学的役割が知られていない最終代謝産物である。シュウ酸（塩）は、尿で排出されなければならない二価アニオンであり、組織に損傷を与える不溶性シュウ酸カルシウム結晶として沈降する性質がある。

【0004】

原発性高シュウ酸尿症（PH）は、グリオキシル酸またはヒドロキシプロリン経路に作用する、常染色体潜性遺伝を有する稀な代謝性疾患の一群である。それらの全てが共通してシュウ酸の過剰発現を有する。今までのところ、3形態の原発性高シュウ酸尿症が同定されている。それらは原発性高シュウ酸尿症1型、2型および3型と称される。原発性高シュウ酸尿症1型（PH1）は、肝臓特異的酵素であるアラニン・グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ（AGT）の突然変異により引き起こされる。原発性高シュウ酸尿2型（PH2）は、グリオキシル酸レダクターゼ-ヒドロキシビルビン酸レダクターゼ（GRHPR）の突然変異により引き起こされる。原発性高シュウ酸尿症3型（PH3）は、4-ヒドロキシー-2-オキソグルタル酸アルドラーゼ（HOGA1）の突然変異により引き起こされる。PH1は最終的に数年後に腎不全に至る。PH2とPH3は低重症度の経過をとる。PH患者の約80%が、最も重篤なPH型であるPH1を患っている。その統計的優位性を考えれば、PHに関する大部分の研究は本質的にPH1を指すものである [Salido他(2012) Biochim Biophys Acta. 1822: 1453]。

【0005】

カルシウムレベルは生物体で非常に厳密に制御されているので、その尿中レベルを変化させることは非常に困難であり、それは重要な生理学的過程に望ましくない影響を与えることがある。尿中シュウ酸のわずかな増加でもシュウ酸カルシウム結晶形成に大きな影響を及ぼし得るので、尿中シュウ酸の高レベルは、シュウ酸カルシウム腎臓結石の形成にとって主要なリスク因子である [Pak他 (2004) Kidney Int. 66: 2032]。結果として、シュウ酸濃度のわずかな減少が、シュウ酸カルシウムレベルを飽和以下に低下させることが可能であり、それによってシュウ酸カルシウム結石形成を予防することができる。腎臓結石疾患、原発性高シュウ酸尿症または二次性高シュウ酸尿症を有する個体の尿中シュウ酸レベルに関係なく、UOxレベルを低下させることが、結石形成の確率を下げそして／または過剰のシュウ酸カルシウム沈着に関連した状態の重症度を軽減するだろう [Marengo他 (2008) Nat Clin Pract Nephrol. 4: 368]。

【0006】

尿中シュウ酸レベルを下げる効果的な薬物の開発が、シュウ酸カルシウムに関連する病態の予防と治療に有効な治療オプションでありうる。シュウ酸カルシウムによる尿結石症の治療のための共通のアプローチとしては、結石の外科的除去、水分量の摂取を増やしかつシュウ酸の摂取を制限する食事の改変、尿アルカリ化、利尿薬および例えばクエン酸塩、重炭酸塩およびマグネシウムのような結晶化阻害剤が挙げられる [Moe、前掲]。しかしながら、それらの治療アプローチのどれも症状の発端に立ち向かうものではない。シュ

10

20

30

40

50

尿酸カルシウム沈着に関連する状態の予防や治療のために商業的に入手可能である、内因性の生合成シュウ酸形成を特異的に阻害する薬物は1つもない。

【0007】

ヒトでは、食事によるシュウ酸は、排出される尿中シュウ酸量のわずか10～50%しか寄与しない [Holmes他 (2001) Kidney Int. 59: 270]。大部分の尿中シュウ酸は、主に肝臓での内因性代謝に由来する。ヒトでは、主要なシュウ酸前駆体はグリオキシル酸化合物である。従って、シュウ酸の生成を減少させるアプローチは、グリオキシル酸のシュウ酸への変換を阻止するか、またはグリオキシル酸前駆体からのグリオキシル酸の生成を阻止しなければならない。ヒトの場合、主なグリオキシル酸前駆体は、ペルオキシソーム肝酵素であるグリコール酸オキシダーゼ (GO) (ヒドロキシ酸オキシダーゼ1とも称する) により触媒される反応中のグリコール酸である。小分子によるGO活性の薬理的阻害は、内因性シュウ酸生成を低減し、尿中シュウ酸カルシウムの低下をもたらし、かくしてシュウ酸カルシウム沈着および関連する状態の治療と予防のための特別なアプローチを提供するだろう。GOはヒトにおいて安全な治療ターゲットであるという証拠が存在する。個体におけるヒトGOの欠損性スプライス変異体が、単純に孤立性無症候性グリコール酸性尿症を引き起こすという知見が報告されている [Frishberg他 (2014) J Med Genet. 51: 526]。

10

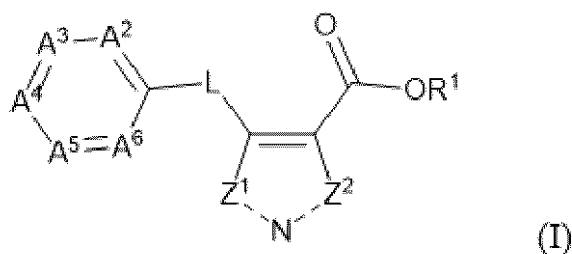
【発明の概要】

【0008】

式Iに記載の化合物：

20

【化1】



および薬学的に許容されるその塩が提供され、ここで

30

LはOおよびSから選択され；

A²はC R²およびNから選択され；

A³はC R³およびNから選択され；

A⁴はC R⁴およびNから選択され；

A⁵とA⁶は独立にCHおよびNから選択され；

Z¹に結合した破線は二重結合であり、Z¹はNであり、Z²に結合した破線は単結合であり、そしてZ²はN R⁵であり；または

Z¹に結合した破線は単結合であり、Z¹はN R⁵であり、Z²に結合した破線は二重結合であり、そしてZ²はNであり；

R¹はH、未置換のC₁₋₆アルキル、置換されたC₁₋₆アルキル、-(C₁₋₆アルキレン)-O C(O)-(C₁₋₆アルキル)、および-(C₁₋₆アルキレン)-O C(O)-(C₁₋₆アルコキシ)から選択され；

40

R²はHおよびハロゲンから選択され；

R³とR⁴は独立にH、ハロゲン、C₁₋₁₂アルキル、C₁₋₁₂アルコキシ、C₆₋₁₂アリール、C₃₋₈シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、および5～12員のヘテロアリールから選択され；

R³は場合により1つ以上のR^{3a}で置換されることがあり；

R⁴は場合により1つ以上のR^{4a}で置換されることがあり；そして

各R^{3a}とR^{4a}は独立にC₁₋₁₂アルキル、C₁₋₁₂アルコキシ、C₁₋₁₂ハロアルキル、C₁₋₁₂ハロアルコキシ、ハロゲン、-OH、-CO₂H、-SO₃、-CN、-NO₂、-N₃、C

50

2-12アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈ハロシクロアルキル、(C₆₋₁₂アリール)-M-、3~12員のヘテロシクリル、5~12員のヘテロアリール、-N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-OC(O)N(R^a)₂、-S(O)₂N(R^a)₂、-NR^aC(O)R^b、-C(O)R^b、および-OC(O)R^bから選択され；

R⁵はH、未置換のC₁₋₆アルキル、置換されたC₁₋₆アルキル、C₂₋₇アシル、-(C₁₋₆アルキレン)-OC(O)-(C₁₋₆アルキル)、および-(C₁₋₆アルキレン)-OC(O)-(C₁₋₆アルコキシ)から選択され；

各Mは独立に共有結合、NR^a、O、S、C₁₋₆アルキレン、および2~6員のヘテロアルキレンから選択され；

各R^aは独立にHおよびC₁₋₆アルキルから選択され；そして

各R^bは独立にC₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルコキシから選択され；

ただしLがOであり、A²がCR²であり、A³がCR³であり、A⁴がCR⁴であり、そしてA⁵とA⁶がCHである場合、

R²、R³およびR⁴の少なくとも1つがH以外のものであり；

R³とR⁴がHであるときR²はクロロまたはフルオロ以外のものであり、

R²とR⁴がHであるときR³はクロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、または-OH以外のものであり、

R²とR³がHであるときR⁴はメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、アセトキシ、フルオロ、またはヒドロキシ以外のものであり、

R²がフルオロでありそしてR³がHであるときR⁴はフルオロ以外のものであり；

ただし、LがOであり、A²がCR²であり、A³がNであり、A⁴がCR⁴であり、そしてA⁵とA⁶がCHである場合、

R²とR⁴の少なくとも1つがH以外のものであり；

ただしLがSであり、A²がCR²であり、A³がCR³であり、A⁴がCR⁴であり、そしてA⁵とA⁶がCHである場合、

R²とR⁴の少なくとも1つがH以外のものであり；

ただしLがSであり、A²がCR²であり、A³がCR³であり、A⁴がCR⁴であり、そしてA⁵とA⁶がCHである場合、

R²とR³がHであるときR⁴はメトキシ、4-ブロモフェニルまたは4-フルオロフェニル以外のものであり、そして

R²とR⁴がHであるときR³は4-ブロモフェニルまたは4-フルオロフェニル以外のものである。

【0009】

本明細書に記載の1以上のトリアゾール化合物（例えば式I、式I a、式I b、式I cまたは式IIの化合物）と薬学的に許容される賦形剤とを含有する医薬組成物も提供される。

【0010】

原発性高シュウ酸尿症I型（PH1）を治療する方法も提供される。この方法は、それを必要とする対象（被験者）に治療上有効な量の本明細書に記載の化合物（例えば式I、式I a、式I b、式I cまたは式IIの化合物）を投与することを含む。

【0011】

腎臓結石を治療する方法も提供される。この方法は、それを必要とする対象（被験者）に治療有効量の本明細書に記載の化合物（例えば式I、式I a、式I b、式I cまたは式I Iの化合物）を投与することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、本明細書に提供される代表的グリコール酸オキシダーゼ阻害剤の構造を示す。

【図2】図2は、グリコール酸オキシダーゼ活性をアッセイするために用いられる触媒反応を示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

I. 序論

本発明は、生合成によるシュウ酸形成を阻害するためおよびPH1やシュウ酸カルシウムの沈着に関連する他の状態を治療するための効果的な治療アプローチを提供する。グリコール酸オキシダーゼ阻害剤として有用である新規トリアゾール化合物、並びに該トリアゾール化合物を製造および使用する方法が提供される。

II. 定義

【0014】

本明細書中で用いる場合、それ自体でのまたは別の置換基の一部としての「アルキル」という用語は、指摘した炭素原子数を有する、直鎖状もしくは分枝状の飽和脂肪族基を指す。アルキルは、任意の炭素数を含むことができ、例えばC₁₋₂、C₁₋₃、C₁₋₄、C₁₋₅、C₁₋₆、C₁₋₇、C₁₋₈、C₁₋₉、C₁₋₁₀、C₂₋₃、C₂₋₄、C₂₋₅、C₂₋₆、C₃₋₄、C₃₋₅、C₃₋₆、C₄₋₅、C₄₋₆およびC₅₋₆を含み得る。例えば、C₁₋₆アルキルには、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル等が含まれる。アルキルは20個以下の炭素原子を有するアルキル基、例えば、限定されないが、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等を指すことができる。アルキル基は置換されていても未置換であってもよい。「置換されたアルキル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノおよびアルコキシから選択された1つ以上の基により置換され得る。

【0015】

本明細書中で用いる場合、「アルキレン」という用語は、少なくとも2つの別の基（すなわち二価アルキル基）を連結している、上記に定義したようなアルキル基を指す。アルキレン基に結合した2つの成分は、アルキレン基上の同じ炭素原子または異なる炭素原子に結合することができる。

【0016】

本明細書中で用いる場合、それ自体でのまたは別の置換基の一部としての「アルコキシ」という用語は、式-O Rを有する成分（ここでRは本明細書に定義されるアルキル基である）を有する成分を指す。アルコキシ基の例としては、限定されないが、メトキシ、エトキシおよびイソプロポキシが挙げられる。

【0017】

本明細書中で用いる場合、それ自体でのまたは別の置換基の一部としての「シクロアルキル」という用語は、3～12個の環原子または指摘した原子の数を含む、飽和または部分不飽和の、単環式、縮合二環式または架橋多環式環系を指す。シクロアルキルは、任意の炭素数を含むことができ、例えばC₃₋₆、C₄₋₆、C₅₋₆、C₃₋₈、C₄₋₈、C₅₋₈、C₆₋₈、C₃₋₉、C₃₋₁₀、C₃₋₁₁およびC₃₋₁₂を含むことができる。飽和単環式シクロアルキル環としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロオクチルが含まれる。飽和二環式および多環式シクロアルキル環には、例えば、ノルボルナン、[2.2.2] ビシクロオクタン、デカヒドロナフタレンおよびアダマンタンが含まれる。シクロアルキル基は、環中に1以上の二重または三重結合を有する部分不飽和であることもできる。部分不飽和である代表的シクロアルキル環には、限定されないが、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン（1,3-および1,4-異性体）、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロオクテン、シクロオクタジエン（1,3-、1,4-および1,5-異性体）、ノルボルネン、およびノルボルナジエンが含まれる。シクロアルキルが飽和単環式C₃₋₈シクロアルキルである場合、例示的な基としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられる。シクロアルキルが飽和単環式C₃₋₆シクロアルキルである場合、例示的な基としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。シクロアルキル基は、置換されても未置換であってもよい。「置換されたシクロアルキル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノおよびアルコキシ

から選択された1以上の基により置換され得る。「低級シクロアルキル」という用語は、3～7個の炭素を有するシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルを指す。

【0018】

本明細書中で用いる場合、それ自体または別の置換基の一部としての「ヘテロアルキル」という用語は、任意の適当な長さを有し、且つN、OおよびSなどのヘテロ原子を1～3個有するアルキル基を指す。例えば、ヘテロアルキル基としては、エーテル、チオエーテルおよびアルキルアミンを挙げることができる。限定されないが、B、Al、SiおよびPを含む、追加のヘテロ原子も有用である。ヘテロ原子は、限定されないが、 $-S(O)-$ と $-S(O)_2-$ のような成分を形成するように酸化されてもよい。ヘテロアルキルのヘテロ原子部分は、アルキル基の水素原子を置換して、ヒドロキシ、チオまたはアミノ基を形成させることができる。あるいは、ヘテロ原子部分は連結原子であることができ、または2つの炭素原子間に挿入することができる。

【0019】

本明細書中で用いる場合、「ヘテロアルキレン」という用語は、少なくとも2つの別の基を連結している上記に定義したようなヘテロアルキル基（即ち二価ヘテロアルキル基）を指す。ヘテロアルキレン基に結合した2つの成分は、ヘテロアルキレン基上の同一原子または異なる原子に結合することができる。

【0020】

本明細書中で用いる場合、それ自体または別の置換基の一部としての「ヘテロシクリル」という用語は、3～12の環員と、N、OおよびSから選ばれた1～4個のヘテロ原子とを有する飽和環系を指す。限定されないが、B、Al、SiおよびPをはじめとする追加のヘテロ原子も有用でありうる。ヘテロ原子は、限定されないが、 $-S(O)-$ と $-S(O)_2-$ のような成分を形成するように酸化されてもよい。ヘテロシクリル基は任意の数の環原子を含むことができ、例えば3～6、4～6、5～6、3～8、4～8、5～8、6～8、3～9、3～10、3～11または3～12の環員を含むことができる。ヘテロシクリル基中には任意の適当な数のヘテロ原子、例えば1、2、3もしくは4、または1～2、1～3、1～4、2～3、2～4もしくは3～4個のヘテロ原子が含まれ得る。ヘテロシクリル基には、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、キヌクリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン（1,2-、1,3-および1,4-異性体）、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、オキサン（テトラヒドロピラン）、オキセパン、チイラン、チエタン、チオラン（テトラヒドロチオフェン）、チアン（テトラヒドロチオピラン）、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ジオキサラン、ジチオラン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサン、またはジチアンなどの基を含み得る。ヘテロシクリル基は、芳香族または非芳香族環系に縮合して、限定されないが、インドリンをはじめとする環員を形成することができる。複素環基は飽和（例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリン、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、またはテトラヒドロピラニル）または不飽和（例えば2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロフラニル、3,4-ジヒドロピラニル、3,6-ジヒドロピラニルまたは1,4-ジヒドロピリジニル）であることができる。ヘテロシクリル基は未置換であっても置換されてもよい。「置換されたヘテロシクリル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ（=O）、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノおよびアルコキシから選択された1以上の基で置換されることができる。

【0021】

ヘテロシクリル基は、環上の任意の位置を介して結合することができる。例えば、アジリジンは1-または2-アジリジンであることができ、アゼチジンは1-または2-アゼチジンであることができ、ピロリジンは1-、2-または3-ピロリジンであることができ、ピペリジンは1-、2-、3-または4-ピペリジンであることができ、ピラゾリジンは1-、2-、3-または4-ピラゾリジンであることができ、イミダゾリジンは1-、2-、3-または4-イミダゾリジンであることができ、ピペラジンは1-、2-、3

ーまたは4-ピペラジンであることができ、テトラヒドロフランは1-または2-テトラヒドロフランであることができ、オキサゾリジン、2-、3-、4-または5-オキサゾリジンであることができ、イソオキサゾリジンは2-、3-、4-または5-イソオキサゾリジンであることができ、チアゾリジンは2-、3-、4-または5-チアゾリジンであることができ、イソチアゾリジンは2-、3-、4-または5-イソチアゾリジンであることができ、そしてモルホリンは2-、3-または4-モルホリンであることができる。

【0022】

ヘテロシクリルが3～8個の環員と1～3個のヘテロ原子とを含む場合、代表的な環員としては、限定されないが、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、オキサン、テトラヒドロチオフェン、チアン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサンおよびジチアンが挙げられる。ヘテロシクリルは、5～6個の環員と1～2個のヘテロ原子とを有する環を形成することもでき、典型的な環員としては、限定されないが、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジンおよびモルホリンが挙げられる。

【0023】

本明細書中で用いる場合、それ自体でのまたは別の置換基の一部としての「アリール」という用語は、任意の適当な数の環原子と任意の適当な数の環とを有する芳香族環系を指す。アリール基は、任意の適当な数の環原子、例えば6、7、8、9、10、11、12、13、14、15または16個の環原子、並びに6～10、6～12、または6～14個の環員を含むことができる。アリール基は、単環式であることができ、縮合して二環式（例えばベンゾシクロヘキシル）または三環式基を形成することができ、または結合により連結してビアリール基を形成することができる。代表的なアリール基には、フェニル、ナフチル、およびビフェニルが含まれる。別のアリール基には、メチレン連結基を有するベンジルが挙げられる。幾つかのアリール基は、6～12個の環員を有し、例えばフェニル、ナフチルまたはビフェニルを有する。別のアリール基は6～10個の環員を有し、例えばフェニルまたはナフチルを有する。幾つかの別のアリール基は6個の環員、例えばフェニルを有する。アリール基は置換されても未置換であってもよい。「置換されたアリール」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノおよびアルコキシから選択された1以上の基により置換され得る。

【0024】

本明細書中で用いる場合、用語「アリールアルキル」は、本明細書中に記載のようなアルキレン基によって化合物に結合されるアリール基を指す。アリールアルキル基の例としては、限定されないがベンジルおよびフェネチルが挙げられる。

【0025】

本明細書中で用いる場合、それ自体でまたは別の置換基の一部としての用語「ヘテロアリール」は、5～16個の環原子を含む、単環式または縮合二環式もしくは三環式の芳香環構造体を指し、ここで環原子の1～5個がN、OまたはSのようなヘテロ原子である。限定されないが、B、Al、SiおよびPをはじめとする追加のヘテロ原子も有用である。ヘテロ原子は、限定されないが、 $-S(O)-$ と $-S(O)_2-$ のような成分を形成するように酸化されてもよい。ヘテロアリール基は任意の数の環原子を含むことができ、例えば3～6、4～6、5～6、3～8、4～8、5～8、6～8、3～9、3～10、3～11、または3～12個の環員を含み得る。任意の適当な数のヘテロ原子、例えば1、2、3、4もしくは5個、または1～2個、1～3個、1～4個、1～5個、2～3個、2～4個、2～5個、3～4個もしくは3～5個のヘテロ原子がヘテロアリール基中に含まれ得る。ヘテロアリール基は、5～8個の環員と1～4個のヘテロ原子、または5～8個の環員と1～3個のヘテロ原子、または5～6個の環員と1～4個のヘテロ原子、または5～6個の環員と1～3個のヘテロ原子を含み得る。ヘテロアリール基はピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、

トリアジン（1，2，3－、1，2，4－および1，3，5－異性体）、チオフエン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールなどの基を含み得る。ヘテロアリアル基は、フェニル環のような芳香族環系に縮合して、限定されないが、インドールやイソインドールのようなベンゾピロール、キノリンやイソキノリンのようなベンゾピリジン、ベンゾピラジン（キノキサリン）、ベンゾピリミジン（キナゾリン）、フタラジンやシンノリンのようなベンゾピリダジン、ベンゾチオフエン、およびベンゾフランをはじめとする環員を形成することもできる。別のヘテロアリアル基には、結合により連結されたヘテロアリアル環、例えばビピリジンが含まれる。ヘテロアリアル基は、置換されても未置換であってもよい。「置換されたヘテロアリアル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノおよびアルコキシから選択された1つ以上の基により置換され得る。

10

【0026】

ヘテロアリアル基は、環上の任意の位置を介して結合することができる。例えば、ピロールは1－、2－および3－ピロールを含み、ピリジンは2－、3－および4－ピリジンを含み、イミダゾールは1－、2－、4－および5－イミダゾールを含み、ピラゾールは1－、3－、4－および5－ピラゾールを含み、トリアゾールは1－、4－および5－トリアゾールを含み、テトラゾールは1－および5－テトラゾールを含み、ピリミジンは2－、4－、5－および6－ピリミジンを含み、ピリダジンは3－および4－ピリダジンを含み、1,2,3－トリアジンは4－および5－トリアジンを含み、1,2,4－トリアジンは3－、5－および6－トリアジンを含み、1,3,5－トリアジンは2－トリアジンを含み、チオフエンは2－および3－チオフエンを含み、フランは2－および3－フランを含み、チアゾールは2－、4－および5－チアゾールを含み、イソチアゾールは3－、4－および5－イソチアゾールを含み、オキサゾールは2－、4－および5－オキサゾールを含み、イソオキサゾールは3－、4－および5－イソオキサゾールを含み、インドールは1－、2－および3－インドールを含み、イソインドールは1－および2－イソインドールを含み、キノリンは2－、3－および4－キノリンを含み、イソキノリンは1－、3－および4－イソキノリンを含み、キナゾリンは2－および4－キナゾリンを含み、シンノリンは3－および4－シンノリンを含み、ベンゾチオフエンは2－および3－ベンゾチオフエンを含み、そしてベンゾフランは2－および3－ベンゾフランを含む。

20

【0027】

幾つかのヘテロアリアル基としては、5～10個の環員と、N、OまたはSなどの1～3個のヘテロ原子とを有するもの、例えばピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン（1,2,3－、1,2,4－および1,3,5－異性体）、チオフエン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジン、シンノリン、ベンゾチオフエンおよびベンゾフランが挙げられる。別のヘテロアリアル基としては、5～8個の環員と1～3個のヘテロ原子とを含むもの、例えばピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン（1,2,3－、1,2,4－および1,3,5－異性体）、チオフエン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、およびイソオキサゾールが挙げられる。幾つかの別のヘテロアリアル基としては、9～12個の環員と1～3個のヘテロ原子とを含むもの、例えばインドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジン、シンノリン、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン および ビピリジンが挙げられる。更に別のヘテロアリアル基としては、5～6個の環員とN、OまたはSを含む1～2個のヘテロ環原子とを含むもの、例えばピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフエン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールが挙げられる。

30

40

【0028】

いくつかのヘテロアリアル基は5から10個の環員と窒素のみのヘテロ原子とを含み、例

50

例えばピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン（1,2,3-、1,2,4-および1,3,5-異性体）、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジン、およびシンノリンなどを含む。他のヘテロアリアル基は、5～10個の環員と酸素のみのヘテロ原子とを含み、例えばフランおよびベンゾフランを含む。他のヘテロアリアル基は、5～10個の環員と酸素のみのヘテロ原子とを含み、例えばフランおよびベンゾフランを含む。他の幾つかの他のヘテロアリアル基は、5～10個の環員と硫黄のみのヘテロ原子とを含み、例えばチオフェンおよびベンゾチオフェンを含む。さらに他のヘテロアリアル基は、5～10の環員と少なくとも2個のヘテロ原子とを含み、例えばイミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン（1,2,3-、1,2,4-および1,3,5-異性体）、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、キノキサリン、キナゾリン、フタラジン、およびシンノリンを含む。

【0029】

本明細書中で用いる場合、それ自体でのまたは別の置換基の一部としての「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を指す。

【0030】

本明細書中で用いる場合、それ自体でのまたは別の置換基の一部としての「シアノ」という用語は、窒素原子に三重結合した炭素原子（即ち $-C \equiv N$ 部分）を指す。

【0031】

本明細書中で用いる場合、それ自体でのまたは別の置換基の一部としての「カルボニル」という用語は、 $-C(O)-$ 、すなわち酸素に二重結合した炭素原子およびカルボニルを有する部分の中の2つの別の基に結合した炭素原子を指す。

【0032】

本明細書中で用いる場合、それ自体でのまたは別の置換基の一部としての「アミノ」という用語は、 $-NR_3$ 部分を指し、ここで各R基はHまたはアルキルである。アミノ部分はイオン化して対応するアンモニウムカチオンを形成することができる。

【0033】

本明細書中で用いる場合、それ自体でのまたは別の置換基の一部としての「ヒドロキシ」という用語は、 $-OH$ 部分を指す。

【0034】

本明細書中で用いる場合、それ自体でのまたは別の置換基の一部としての「カルボキシ」という用語は、 $-C(O)OH$ 部分を指す。カルボキシ成分はイオン化して対応するカルボン酸アニオンを形成することができる。

【0035】

本明細書中で用いる場合、それ自体でのまたは別の置換基の一部としての「アミド」という用語は、 $-NRC(O)R$ または $-C(O)NR_2$ 部分を指し、ここで各R基は、Hまたはアルキルである。

【0036】

本明細書中で用いる場合、それ自体でのまたは別の置換基の一部としての「ニトロ」という用語は、 $-NO_2$ 部分を指す。

【0037】

本明細書中で用いる場合、それ自体でのまたは別の置換基の一部としての「オキソ」という用語は、化合物に二重結合している酸素原子（即ち $O=$ ）を指す。

【0038】

本明細書中で用いる場合、用語「塩」は、本発明の化合物の酸または塩基の塩を意味する。薬学的に許容される塩の例示的例は、無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸など）の塩、有機酸（酢酸、プロピオン酸、グルタミン酸、クエン酸、フマル酸など）の塩、第四級アンモニウム（ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）の塩である。薬学的に許容される塩は非毒性であると理解される。

【0039】

10

20

30

40

50

本発明の酸性化合物の薬学的に許容される塩は、塩基と共に形成される塩、すなわち、アルカリ金属およびアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム塩、並びにアンモニウム塩、例えばアンモニウム、トリメチルアンモニウム、ジエチルアンモニウムおよびトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩などのカチオン塩である。

【0040】

無機酸、有機カルボン酸および有機スルホン酸、例えば塩酸、メタンスルホン酸、マレイン酸の付加塩のような同様の酸付加塩も可能であり、ピリジルのような塩基性基が構造の一部を構成する。

【0041】

化合物の中性形は、塩を塩基または酸と接触させ、従来の方法で親化合物を単離することにより再生することができる。化合物の親形態は、極性溶媒への溶解度などの特定の物性の点で様々な塩形態と異なるが、他の点では塩は、本発明の目的上の化合物の親形態と等価である。

【0042】

本明細書中で用いる場合、用語「賦形剤」は、対象（患者）への活性薬剤の投与を助ける物質を指す。「薬学的に許容される」とは、賦形剤が製剤の他の成分と適合し、その受容者にとって有害でないことを意味する。本発明において有用な医薬賦形剤としては、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、コーティング剤、甘味料、風味剤および着色剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0043】

本明細書中で用いる場合、用語「治療（処置）する」、「治療（処置）」、および「治療（処置）すること」という用語は、損傷、病態、状態または症状（例えば疼痛）の治療または緩和の成功のいずれかの指標、例えば軽減などの任意の客観的または主観的パラメータ；寛解；症状の消散または症状、損傷、病態もしくは状態を患者にとってより耐容性にする；症状の進行速度の減退；症状もしくは状態の頻度または期間の削減を指す。ある状況では、治療は、損傷、病態、状態または症状の開始を防ぐことを含み得る。症状の治療または軽減は、例えば身体検査の結果を含む、任意の客観的または主観的パラメータに基づくことができる。

【0044】

本明細書中で用いる場合、用語「原発性高シュウ酸尿症Ⅰ型」および「PH1」という用語は、互換的に用いられ、肝臓酵素であるアラニン：グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ（AGT）の欠損により引き起こされる状態を指す。この欠損は、肝臓において損傷したグリオキシル酸代謝と、シュウ酸合成の最終的増加を引き起こし、これはシュウ酸カルシウム腎臓結石の形成の原因となる。

【0045】

本明細書中で用いる場合、「腎臓結石」という用語は、腎臓、腎盂、尿管、膀胱、および／または尿道で発生する小さい固形粒子を指す。一般に、腎臓結石は、限定されないが、シュウ酸カルシウム粒子やリン酸カルシウム粒子（例えばアパタイト粒子またはブラッシュ石）をはじめとするカルシウム塩粒子を含むかまたはそれから成る。腎臓結石はまた、尿酸、ストルバイト（ $\text{NH}_4\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 粒子）、およびシスチン（すなわち酸化したシステインジスルフィド二量体を含む粒子）を含むか、またはそれらから成ることができる。腎臓結石のサイズは、通常、最大寸法が1ミリメートル未満から最大寸法5センチメートル以上の範囲である。腎臓結石は、腎臓または腎盂に形成されることが多く、十分に小さい場合（例えば5 mm未満）、尿管、膀胱および尿道を通過して、排尿によって体から排出され得る。腎臓結石は、しばしば肋骨下の側面と背中に激痛を誘発し、下腹部と鼠径部にも激痛を引き起こす。腎臓結石の他の症状としては、限定されないが、排尿時の疼痛、異常な着色尿（例えばピンク色、赤色または褐色尿）、濁った尿、悪臭尿、吐き気や嘔吐、持続性の排尿欲求、低尿量、発熱、および寒気が挙げられる。泌尿器系の腎臓結石の存在は、腹部X線、CTスキャン、超音波などの画像診断技術を利用して確認することが

10

20

30

40

50

できる。

【0046】

「グリコール酸オキシダーゼ」と「GO」という用語は、ヒドロキシ酸オキシダーゼ1 (HAO1) としても知られる肝臓ペルオキシソーム酵素であるグリコール酸オキシダーゼ1 (GO1) を指すために互換的に用いられる。ヒト酵素は、NCBI受入番号NP_060015.1 およびUniProtKB参照番号Q9UJM8のもとに目録化されている。マウス酵素は、GenBank受入番号EDL28373.1およびUniProtKB参照番号Q9WU19のもとに目録化されている。この酵素は、グリコール酸から、シュウ酸前駆体であるグリオキシル酸への変換を触媒する。

【0047】

本明細書中で用いる場合、用語「投与する」は、対象への経口、局所、非経口、静脈内、腹腔内、筋肉内、病巣内、鼻腔内、皮下または髄腔内投与、並びに対象への坐剤としての投与または徐放性デバイス、例えばミニ浸透圧ポンプの移植を指す。

【0048】

本明細書中で用いる場合、用語「対象（被験者）」は、本明細書に記載の化合物または組成物が投与されるヒトまたは他の動物を指す。幾つかの実施形態では、対象はヒトである。幾つかの実施形態では、対象はアラニン-グリオキシル酸アミノトランスフェラーゼ (AGT) をコードするAGXT遺伝子中に突然変異を有するヒトである。

【0049】

本明細書中で用いる場合、用語「有効量」および「治療有効量」は、それが投与されるものに対して治療効果を生じる、グリコール酸酸化阻害剤などの化合物の用量を指す。正確な用量は、治療目的に依存し、公知の技術を使って当業者により確定できるだろう（例えばLieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (第1～3巻、1992)；Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999)；Pickar, Dosage Calculations (1999)；Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第11版、2006, Brunton編、McGraw-Hill；およびRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版、2005, Hendrickson編, Lippincott, Williams & Wilkinsを参照されたい）。

【0050】

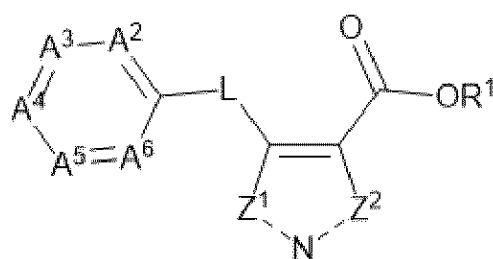
本明細書中で用いる場合、用語「約 (about)」および「およそ (around)」は、その特定の値を変更するために使用される時には或る数値を中心にした近い範囲を示す。「X」が値である場合、例えば、「約X」または「およそX」は、 $0.9X \sim 1.1X$ の値、例えば $0.95X \sim 1.05X$ の値、または $0.98X \sim 1.02X$ の値、または $0.99X \sim 1.01X$ の値を示す。「約X」または「およそX」へのいずれかの言及は、具体的には少なくとも値X、 $0.9X$ 、 $0.91X$ 、 $0.92X$ 、 $0.93X$ 、 $0.94X$ 、 $0.95X$ 、 $0.96X$ 、 $0.97X$ 、 $0.98X$ 、 $0.99X$ 、 $1.01X$ 、 $1.02X$ 、 $1.03X$ 、 $1.04X$ 、 $1.05X$ 、 $1.06X$ 、 $1.07X$ 、 $1.08X$ 、 $1.09X$ および $1.1X$ 、並びにこの範囲内の値を示す。

III. グリコール酸オキシダーゼ阻害剤

【0051】

式Iに示される化合物：

【化2】



(I)

および薬学的に許容されるその塩が提供され、ここで

LはOおよびSから選択され；

A²はC R²およびNから選択され；

A³はC R³およびNから選択され；

A⁴はC R⁴およびNから選択され；

A⁵とA⁶は独立にCHおよびNから選択され；

Z¹に結合した破線は二重結合であり、Z¹はNであり、Z²に結合した破線は単結合であり、そしてZ²はN R⁵であり；または

Z¹に結合した破線は単結合であり、Z¹はN R⁵であり、Z²に結合した破線は二重結合であり、そしてZ²はNであり；

R¹はH、未置換のC₁₋₆アルキル、置換されたC₁₋₆アルキル、-(C₁₋₆アルキレン)-O C(O)-(C₁₋₆アルキル)、および-(C₁₋₆アルキレン)-O C(O)-(C₁₋₆アルコキシ)から選択され；

R²はHおよびハロゲンから選択され；

R³とR⁴は独立にH、ハロゲン、C₁₋₁₂アルキル、C₁₋₁₂アルコキシ、C₆₋₁₂アリール、C₃₋₈シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、および5～12員のヘテロアリールから選択され；

R³は場合により1つ以上のR^{3a}で置換されることがあり；

R⁴は場合により1つ以上のR^{4a}で置換されることがあり；そして

各R^{3a}とR^{4a}は独立にC₁₋₁₂アルキル、C₁₋₁₂アルコキシ、C₁₋₁₂ハロアルキル、C₁₋₁₂ハロアルコキシ、ハロゲン、-OH、-CO₂H、-SO₃、-CN、-NO₂、-N₃、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈ハロシクロアルキル、(C₆₋₁₂アリール)-M-、3～12員のヘテロシクリル、5～12員のヘテロアリール、-N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-OC(O)N(R^a)₂、-S(O)₂N(R^a)₂、-NR^aC(O)R^b、-C(O)R^b、および-OC(O)R^bから選択され；

R⁵は独立にH、未置換のC₁₋₆アルキル、置換されたC₁₋₆アルキル、C₂₋₇アシル、-(C₁₋₆アルキレン)-OC(O)-(C₁₋₆アルキル)、および-(C₁₋₆アルキレン)-OC(O)-(C₁₋₆アルコキシ)から選択され；

各Mは独立に共有結合、NR^a、O、S、C₁₋₆アルキレン、および2～6員のヘテロアルキレンから選択され；

各R^aは独立にHおよびC₁₋₆アルキルから選択され；そして

各R^bは独立にC₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルコキシから選択され；

ただしLがOであり、A²がC R²であり、A³がC R³であり、A⁴がC R⁴であり、そしてA⁵とA⁶がCHである場合、

R²、R³およびR⁴の少なくとも1つがH以外のものであり；

R³とR⁴がHであるときR²はクロロまたはフルオロ以外のものであり、

R²とR⁴がHであるときR³はクロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、または-OH以外のものであり、

R²とR³がHであるときR⁴はメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、アセトキシ、フルオロ、またはヒドロキシ以外のものであり、

R²がフルオロでありそしてR³がHであるときR⁴はフルオロ以外のものであり；

ただし、LがOであり、A²がC R²であり、A³がNであり、A⁴がC R⁴であり、そしてA⁵とA⁶がCHである場合、

R²とR⁴の少なくとも1つがH以外のものであり；

ただしLがSであり、A²がC R²であり、A³がC R³であり、A⁴がC R⁴であり、そしてA⁵とA⁶がCHである場合、

R²とR⁴の少なくとも1つがH以外のものであり；そして

LがSであり、A²がC R²であり、A³がC R³であり、A⁴がC R⁴であり、そしてA⁵とA⁶がCHである場合、

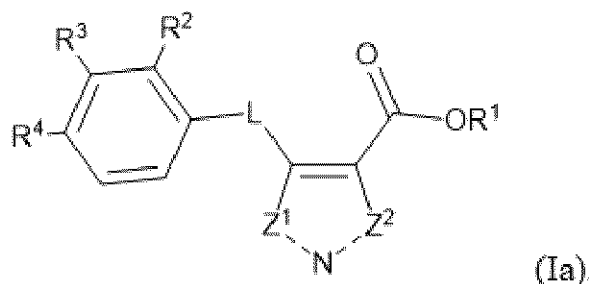
R²とR³がHであるときR⁴はメトキシ、4-ブROMフェニルまたは4-フルオロフェニル以外のものであり、そして

R^2 と R^4 がHであるとき R^3 は4-ブロモフェニルまたは4-フルオロフェニル以外のものである。

【0052】

幾つかの実施形態では、式I aに示される構造を有する化合物、およびその薬学的に許容される塩が提供される：

【化3】

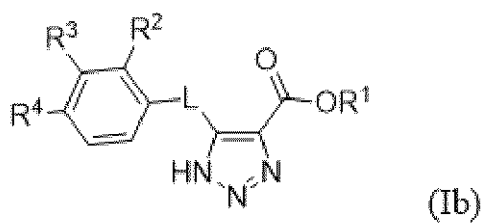


10

【0053】

幾つかの実施形態では、式I bに示される構造を有する化合物、およびその薬学的に許容される塩が提供される：

【化4】

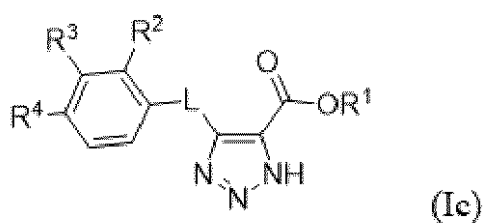


20

【0054】

幾つかの実施形態では、式I cに示される構造を有する化合物、およびその薬学的に許容される塩が提供される：

【化5】



30

【0055】

当業者は、式I aの化合物が、式I bおよび式I cに係る互変異性体形で存在し得ることを理解するであろう。本明細書で使用する場合、「互変異性体」という用語は、ある分子の1原子上の1つのプロトンが別の原子へとシフトする現象によって生成される化合物を指す。March、Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures、第4版、John Wiley & Sons、69-74頁（1992）を参照されたい。本開示の目的上、任意の特定のトリアゾールの描写は、式Iの Z^1-N-Z^2 基によって一般化されたトリアゾールの2つの互変異性体形の両方を包含することを意図している。

40

【0056】

幾つかの実施形態では、Lは、式Iと式I aに示される化合物中のOである。幾つかの実施形態では、Lは式Iと式I aに示される化合物中のSである。

50

【0057】

幾つかの実施形態では、 R^2 および R^3 は独立にHおよびハロゲンから選択される。

【0058】

幾つかの実施形態では、 R^2 はハロゲンであり、 R^3 はHである。幾つかのそのような実施形態では、 R^4 はHである。

【0059】

幾つかの実施形態では、 R^2 はHであり、 R^3 はハロゲンである。幾つかのそのような実施形態では、 R^4 はHである。

【0060】

幾つかの実施形態では、 R^2 はHであり、そして R^3 と R^4 はハロゲンである。

10

【0061】

幾つかの実施形態では、 R^4 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{1-12} ハロアルキル、 C_{1-12} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-SO_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ハロシクロアルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-18} アリールアルキル、3～12員のヘテロシクリル、5～12員のヘテロアリール、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-S(O)_2N(R^a)_2$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-C(O)R^b$ および $-OC(O)R^b$ から選択された1つ以上の R^{4a} により置換されている。いくつかの実施形態では、 R^4 の同一炭素原子上の2つの R^{4a} 基が一緒になって、シクロアルキル基（すなわちスピロシクロプロピルのようなスピロシクロアルキル基）またはハロシクロアルキル基（すなわち1,1-ジフルオロスピロシクロプロパー-2-イルのようなスピロハロシクロアルキル基）を形成する。

20

【0062】

幾つかの実施形態では、 R^2 および R^3 は式I aの化合物中のHである。そのような実施形態では、 R^4 はハロゲン、 C_{1-12} アルキル、 C_{6-12} アリール、3～12員のヘテロシクリル、および5～12員のヘテロアリールから選択され、これらの各々は場合により1つ以上の R^{4a} で置換される。幾つかの実施形態では、式Iと式I aの化合物中の R^4 は、クロロ、ブromoまたはヨードである。幾つかの実施形態では、式Iと式I aの化合物中の R^4 は、3～12員のヘテロシクリルであり、これは非置換であっても R^{4a} で置換されてもよい。例えば、 R^4 は非置換のまたは置換されたアジリジニル、非置換のまたは置換されたアゼチジニル、非置換のまたは置換されたピロリジニル、非置換のまたは置換されたピペリジニル、非置換のまたは置換されたアゼパニル、非置換のまたは置換されたイミダゾリジニル、非置換のまたは置換されたピペラジニル、非置換のまたは置換されたテトラヒドロフラニル、非置換のまたは置換されたテトラヒドロピラニル、非置換のまたは置換されたオキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、非置換のまたは置換されたチアゾリジニル、あるいは非置換のまたは置換されたモルホリンであり得る。幾つかの実施形態では、 R^4 は、モルホリノ（すなわちモルホリン-4-イル）、モルホリン-2-イル、モルホリン-3-イル、ピペラジニン-1-イル、ピペラジニン-2-イル、およびピペラジニン-3-イルから選択される。ヘテロシクリル基は、1つ以上の R^{4a} 基で置換され得る。ピペラジニル基中の窒素原子は、例えば4-アセチルピペラジニン-1-イルの場合のように、アセチルで置換され得る。

30

40

【0063】

幾つかの実施形態では、式Iと式I aの化合物中の R^4 は、5～12員のヘテロアリールであり、それは場合により1つ以上の R^{4a} で置換される。 R^4 は、例えば、非置換のまたは置換されたピロリル、非置換のまたは置換されたピリジニル、非置換のまたは置換されたイミダゾリル、非置換のまたは置換されたピラゾリル、非置換のまたは置換されたトリアゾリル、非置換のまたは置換されたテトラゾリル、非置換のまたは置換されたピラジニル、非置換のまたは置換されたトリアジニル、非置換のまたは置換されたインドリル、非置換のまたは置換されたイソインドリル、非置換のまたは置換されたキノリニル、非置換のまたは置換されたチオフェニル、非置換のまたは置換されたフラニル、非置換のまたは置換されたチアゾリル、非置換のまたは置換されたオキサゾリル、非置換のまたは置換さ

50

れたピリジニルであり得る。幾つかの実施形態では、 R^4 は、ピラゾリル、ピリジニル、チオフェニル、フラニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、およびイミダゾピリジニルから選択され、これらの各々は場合により、1つ以上の R^{4a} で置換される。幾つかのこのような実施形態では、 R^{4a} はハロゲン、 C_{1-12} アルキルおよび C_{3-8} シクロアルキルから選択される。 R^{4a} は、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、分岐状ペンチル、*n*-ヘキシル、分岐状ヘキシル、*n*-ヘプチル、分岐状ヘプチル、*n*-オクチル、または分岐状オクチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、またはシクロオクチルであり得る。

【0064】

幾つかの実施形態では、式Iと式I aの化合物中の R^4 は、フェニルおよびビフェニルから選択され、その各々が場合により1つ以上の R^{4a} で置換される。幾つかのそのような実施形態では、 R^{4a} は C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{1-12} ハロアルキル、 C_{1-12} ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、5～12員のヘテロアリール、および $-C(O)N(R^a)_2$ から選択される。

【0065】

幾つかの実施形態では、 R^4 は式I aの化合物中の非置換のフェニルである。幾つかの実施形態において、 R^4 は $-CN$ またはハロゲンで置換されたフェニルである。そのような場合の R^{4a} は、例えば、 $-CN$ 、ブロモまたはクロロであり得る。幾つかの実施形態では、 R^4 が C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキル、または C_{1-12} ハロアルコキシで置換されたフェニルである。そのような場合の R^{4a} は、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、分岐状ペンチル、*n*-ヘキシル、分岐状ヘキシル、*n*-ヘプチル、分岐状ヘプチル、*n*-オクチル、分岐状オクチル、*n*-ノニル、分岐状ノニル、*n*-デシル、分岐状デシル、*n*-ウンデシル、分岐状ウンデシル、*n*-ドデシル、または分岐状ドデシルであることができる。 R^{4a} は、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリクロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタクロロエチル、ペンタフルオロエチル、1,1,1,3,3,3-ヘキサクロロプロピル、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロピル等であることができる。 R^{4a} は、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペンタクロロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、1,1,1,3,3,3-ヘキサクロロプロポキシ、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロポキシ等であることができる。 R^{4a} 基は、 R^4 フェニル基の2位、3位または4位に結合することができる。

【0066】

幾つかの実施形態では、 R^4 は $-C(O)N(R^a)_2$ で置換されたフェニルである。そのような場合の R^{4a} は、例えば、 R^4 フェニル基の2位、3位または4位に結合したカルバモイル（すなわち $-C(O)NH_2$ ）であり得る。幾つかの実施形態では、 R^4 は5～12員のヘテロアリールで置換されたフェニルである。そのような場合の R^{4a} は、例えば、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、オキサジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルであることができ、これらの各々が R^4 フェニル基の2位、3位または4位に結合することができる。幾つかの実施形態では、 R^{4a} は4-(ピリジニル)、例えば4-(ピリジン-4-イル)である。

【0067】

幾つかの実施形態において、 R^4 は C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキル、または C_{1-12} ハロアルコキシで置換されたビフェニルである。 R^4 は、例えば、2'位、3'位または4'位において R^{4a} で置換された[1,1'-ビフェニル]-4-イルであることができる。そのような場合の R^{4a} は、例えば、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペンタクロロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、

10

20

30

40

50

1,1,1,3,3,3-ヘキサクロロプロポキシ、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロポキシ等であり得る。

【0068】

LがOである式Iまたは式I aの化合物は、上述した R^4/R^{4a} 組み合わせのいずれかを含むことができる。同様に、LがSである式Iまたは式I aの化合物は、上述した R^4/R^{4a} 組み合わせのいずれかを含むことができる。幾つかの実施形態では、式Iおよび式I aの化合物中の R^4 はハロゲンであり、LはOである。幾つかの実施形態では、式Iおよび式I aの化合物中の R^4 はハロゲンであり、LはSである。幾つかの実施形態では、式Iおよび式I aの化合物中の R^4 は3～12員のヘテロシクリルであり、そしてLはOである。幾つかの実施形態では、式Iおよび式I aの化合物中の R^4 は、3～12員のヘテロシクリルであり、そしてLはSである。幾つかの実施形態において、式Iおよび式I aの化合物中の R^4 は5～12員のヘテロアリアルであり、そしてLはOである。幾つかの実施形態では、式Iと式I aの化合物中の R^4 は5～12員のヘテロアリアルであり、そしてLはSである。

10

【0069】

幾つかの実施形態において、 R^4 は非置換のフェニルであり、そしてLは式I aの化合物中のOである。幾つかの実施形態において、 R^4 は非置換のフェニルであり、そしてLは式I aの化合物中のSである。幾つかの実施形態において、 R^4 は-CNでまたはハロゲンで置換されたフェニルであり、そしてLはOである。幾つかの実施形態では、 R^4 は-CNまたはハロゲンで置換されたフェニルであり、そしてLはSである。幾つかの実施形態において、 R^4 は C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキルまたは C_{1-12} ハロアルコキシで置換されたフェニルであり、そしてLはOである。幾つかの実施形態において、 R^4 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキルまたは C_{1-12} ハロアルコキシで置換されたフェニルであり、そしてLはSである。幾つかの実施形態では、 R^4 は $-C(O)N(R^a)_2$ で置換されたフェニルであり、LはOである。幾つかの実施形態では、 R^4 は $-C(O)N(R^a)_2$ で置換されたフェニルであり、そしてLはSである。幾つかの実施形態では、 R^4 は5～12員のヘテロアリアルで置換されたフェニルであり、そしてLはOである。幾つかの実施形態では、 R^4 は5～12員のヘテロアリアルで置換されたフェニルであり、そしてLはSである。幾つかの実施形態では、 R^4 は C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキルまたは C_{1-12} ハロアルコキシで置換されたビフェニルであり、そしてLはOである。幾つかの実施形態では、 R^4 は C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} ハロアルキルまたは C_{1-12} ハロアルコキシで置換されたビフェニルであり、そしてLはSである。

20

30

【0070】

式Iの化合物中に A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 および A^6 を含む環は、例えば、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニルおよび1,3,5-トリアジニルをはじめとする多数の窒素含有複素環のいずれか1つであることができる。幾つかの実施形態では、 A^3 はNである。幾つかのそのような形態では、 A^2 は CR^2 であり、 A^4 は CR^4 であり、 A^5 はCHであり、そして A^6 はCHであり、すなわち、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 および A^6 を含む環がピリジン-3-イル基である。幾つかの実施形態では、 R^2 はHである。幾つかの実施形態では、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 および A^6 を含む環が、4-置換ピリジン-3-イル基であり、即ち A^3 がNであり； A^2 、 A^5 および A^6 がCHであり；そして A^4 が CR^4 である。幾つかのこのような実施形態では、 R^4 はハロゲン、非置換のまたは置換された C_{1-12} アルキル、非置換のまたは置換された C_{6-12} アリアル、および非置換のまたは置換された C_{3-8} シクロアルキルから選択される。幾つかの実施形態では、 R^4 はフルオロ、クロロ、ブロモ、非置換のフェニル、および R^{4a} で置換されたフェニルである。 R^{4a} は、例えば、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{1-12} ハロアルキルまたは C_{1-12} ハロアルコキシであり得る。幾つかの実施形態では、 R^4 はフェニルであり、 R^{4a} はクロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、またはトリフルオロメトキシ

40

50

であり得る。 R^{4a} 基は、 R^4 フェニル基の2位、3位または4位に結合することができる。幾つかの実施形態では、式Iの化合物中の A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 および A^6 を含む環は、上述したような窒素含有複素環（例えば場合により置換されるピリジニル-3-イル部分）であり、ここでLはOである。幾つかの場合、式Iの化合物中の A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 および A^6 を含む環は、上述したような窒素含有複素環であり、ここでLはSである。

【0071】

式Iと式Iaの化合物は、 R^1 がHである酸に加えて、エステルを包含する。幾つかの実施形態では、エステルは、 R^1 が非置換の C_{1-6} アルキル、置換された C_{1-6} アルキルである化合物である。 R^1 は、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、分岐状ペンチル、*n*-ヘキシル、分岐状ヘキシル、ベンジル、フェネチル等である化合物である。幾つかの実施形態では、 R^1 は、非置換のメチルまたは5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル基などの複素環部分で置換されたメチルである。幾つかの場合、エステルは、 R^1 が $-(C_{1-6}アルキレン)-OC(O)-(C_{1-6}アルキル)$ である、(アシルオキシ)アルキルエステルである。幾つかの実施形態では、エステルは、 R^1 が $-(C_{1-6}アルキレン)-OC(O)-(C_{1-6}アルコキシ)$ （例えば((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチル）である、[(アルコキシカルボニル)オキシ]アルキルエステルである。式Iに示される酸とエステルは、上記のように、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の任意組み合わせを有することができる。幾つかの実施形態では、 R^1 が非置換の C_{1-6} アルキル、置換された C_{1-6} アルキル、 $-(C_{1-6}アルキレン)-OC(O)-(C_{1-6}アルキル)$ 、または $-(C_{1-6}アルキレン)-OC(O)-(C_{1-6}アルコキシ)$ であるエステルは、プロドラッグとして機能する。そのような場合、 R^1 がHである活性化合物は、対象への投与後のエステル加水分解によって生成される。 R^1 および R^5 は、限定されないが、開裂可能な炭酸塩、カルバメート、無水物およびジスルフィド部分をはじめとして、本開示の化合物中に更なるプロドラッグ部分を含むことができる。

【0072】

本明細書に提供される化合物は更に置換されてもよい。一般に、「置換された」という用語は、「場合により」という語句が前置きされているかどうかに関係なく、指摘の部分の1個以上の水素原子が適当な置換基によって置き換えられていることを意味する。特に断らない限り、「場合により置換された」基は、その基の各々の置換可能な位置に適当な置換基を持つことができ、そして任意の特定の構造中の複数の位置が、特定の基から選択された複数の置換基によって置換されてよく、その置換基はそれぞれの位置で同一であっても異なってもよい。置換基の組み合わせは、安定なまたは化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書中で用いる場合の「安定な」という用語は、それらの製造、検出、並びに、ある実施形態では、本明細書に開示される1以上の目的のためのそれらの回収、精製および使用を可能にするような条件に供された時に、実質的に変化しない化合物を指す。

【0073】

「場合により置換された」基の置換可能な炭素原子上の適当な一価置換基は、独立に、ハロゲン； $-(CH_2)_{0-4}R^\alpha$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR^\alpha$ ； $-O(CH_2)_{0-4}R^\alpha$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\alpha$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\alpha)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}SR^\alpha$ ； $-(CH_2)_{0-4}$ フェニル、該フェニルは R^α で置換されてよい； $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ フェニル、該フェニルは R^α で置換されてよい； $-CH=CH$ -フェニル、該フェニルは R^α で置換されてよい； $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -ピリジル、該ピリジルは R^α で置換されてよい； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\alpha)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\alpha)C(O)R^\alpha$ ； $-N(R^\alpha)C(S)R^\alpha$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\alpha)C(O)NR^\alpha_2$ ； $-N(R^\alpha)C(S)NR^\alpha_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\alpha)C(O)OR^\alpha$ ； $-N(R^\alpha)N(R^\alpha)C(O)R^\alpha$ ； $-N(R^\alpha)N(R^\alpha)C(O)NR^\alpha_2$ ； $-N(R^\alpha)N(R^\alpha)C(O)OR^\alpha$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\alpha$ ； $-C(S)R^\alpha$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\alpha$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\alpha$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\alpha_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\alpha$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-S C(S)SR^\alpha$ ； $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\alpha$ ； $-(CH_2)$

$0.4\text{C}(\text{O})\text{NR}^\alpha_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\alpha_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\alpha$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\alpha$; $-(\text{CH}_2)_{0.4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\alpha_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\alpha)\text{R}^\alpha$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\alpha$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\alpha$; $-\text{C}(\text{NOR}^\alpha)\text{R}^\alpha$; $-(\text{CH}_2)_{0.4}\text{SSR}^\alpha$; $-(\text{CH}_2)_{0.4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\alpha$; $-(\text{CH}_2)_{0.4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\alpha$; $-(\text{CH}_2)_{0.4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\alpha$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\alpha_2$; $-(\text{CH}_2)_{0.4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\alpha$; $-\text{N}(\text{R}^\alpha)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\alpha_2$; $-\text{N}(\text{R}^\alpha)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\alpha$; $-\text{N}(\text{OR}^\alpha)\text{R}^\alpha$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\alpha_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\alpha$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\alpha_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\alpha_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\alpha)_2$; SiR^α_3 ; $-(\text{C}_{1.4}\text{直鎖状または分岐状アルキレン})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\alpha)_2$; または $-(\text{C}_{1.4}\text{直鎖状または分岐状アルキレン})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\alpha)_2$ で置換されてよい。各 R^α は独立に水素; $\text{C}_{1.6}$ アルキル; $-\text{CH}_2\text{Ph}$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0.1}\text{Ph}$; $-\text{CH}_2-(5\sim 6\text{員のヘテロアリール})$; $\text{C}_{3.8}$ シクロアルキル; $\text{C}_{6.10}$ アリール; $4\sim 10\text{員のヘテロシクリル}$; あるいは $6\sim 10\text{員のヘテロアリール}$ であり; そして各 R^α は、以下に記載されるように更に置換されてよい。

10

【0074】

R^α 上の適切な一価置換基は、独立に、ハロゲン、 $-(\text{CH}_2)_{0.2}\text{R}^\beta$; $-(\text{CH}_2)_{0.2}\text{OH}$; $-(\text{CH}_2)_{0.2}\text{OR}^\beta$; $-(\text{CH}_2)_{0.2}\text{CH}(\text{OR}^\beta)_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0.2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\beta$; $-(\text{CH}_2)_{0.2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$; $-(\text{CH}_2)_{0.2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\beta$; $-(\text{CH}_2)_{0.2}\text{SR}^\beta$; $-(\text{CH}_2)_{0.2}\text{SH}$; $-(\text{CH}_2)_{0.2}\text{NH}_2$; $-(\text{CH}_2)_{0.2}\text{NHR}^\beta$; $-(\text{CH}_2)_{0.2}\text{NR}^\beta_2$; $-\text{NO}_2$; SiR^β_3 ; $-\text{OSiR}^\beta_3$; $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\beta$; $-(\text{C}_{1.4}\text{直鎖状または分岐状アルキレン})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\beta$; または $-\text{SSR}^\beta$ であり; ここで、各 R^β は独立に $\text{C}_{1.4}$ アルキル; $-\text{CH}_2\text{Ph}$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0.1}\text{Ph}$; $\text{C}_{3.8}$ シクロアルキル; $\text{C}_{6.10}$ アリール; $4\sim 10\text{員のヘテロシクリル}$; または $6\sim 10\text{員のヘテロアリール}$ である。 R^α の飽和炭素原子上の適切な二価置換基は、 $=\text{O}$ および $=\text{S}$ を包含する。

20

【0075】

「場合により置換された」基の飽和炭素原子上の適当な二価置換基としては、次のものが挙げられる: $=\text{O}$; $=\text{S}$; $=\text{NNR}^\gamma_2$; $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^\gamma$; $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^\gamma$; $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^\gamma$; $=\text{NR}^\gamma$; $=\text{NOR}^\gamma$; $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^\gamma)_2)_{2.3}\text{O}-$; または $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^\gamma)_2)_{2.3}\text{S}-$; ここで R^γ の各々の独立した存在は、水素; $\text{C}_{1.6}$ アルキル (これは下に定義する通りに置換されてよい); $\text{C}_{3.8}$ シクロアルキル; $\text{C}_{6.10}$ アリール; $4\sim 10\text{員のヘテロシクリル}$; または $6\sim 10\text{員のヘテロアリール}$ から選択される。「場合により置換される」基の置換可能な隣接炭素に結合された適当な二価置換基は、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^\beta)_2)_{2.3}\text{O}-$ であり、ここで R^β の独立した存在は、水素; 下に定義する通りに置換されてよい $\text{C}_{1.6}$ アルキル; $\text{C}_{3.8}$ シクロアルキル; $\text{C}_{6.10}$ アリール; $4\sim 10\text{員のヘテロシクリル}$; または $6\sim 10\text{員のヘテロアリール}$ から選択される。

30

【0076】

R^γ のアルキル基上の適当な置換基には、ハロゲン; $-\text{R}^\delta$; $-\text{OH}$; $-\text{OR}^\delta$; $-\text{CN}$; $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\delta$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NHR}^\delta$; $-\text{NR}^\delta_2$; または $-\text{NO}_2$ が含まれ、ここで各 R^δ は独立に $\text{C}_{1.4}$ アルキル; $-\text{CH}_2\text{Ph}$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0.1}\text{Ph}$; $4\sim 10\text{員のヘテロシクリル}$; または $6\sim 10\text{員のヘテロアリール}$ である。

【0077】

「場合により置換される」基の置換可能な窒素上の適当な置換基には、 $-\text{R}^\epsilon$; $-\text{NR}^\epsilon_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\epsilon$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\epsilon$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\epsilon$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\epsilon$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\epsilon$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\epsilon_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\epsilon_2$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\epsilon_2$; または $-\text{N}(\text{R}^\epsilon)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\epsilon$ が含まれ、ここで各 R^ϵ は独立に水素; 下に定義する通りに置換されてよい $\text{C}_{1.6}$ アルキル; $\text{C}_{3.8}$ シクロアルキル; $\text{C}_{6.10}$ アリール; $4\sim 10\text{員のヘテロシクリル}$; または $6\sim 10\text{員のヘテロアリール}$ である。

40

【0078】

R^ϵ のアルキル基上の適当な置換基は、独立に、ハロゲン; $-\text{R}^\delta$; $-\text{OH}$; $-\text{OR}^\delta$; $-\text{CN}$; $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$; $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\delta$; $-\text{NH}_2$; $-\text{NHR}^\delta$; $-\text{NR}^\delta_2$; または $-\text{NO}_2$ であり、ここで各 R^δ は独立に $\text{C}_{1.4}$ アルキル; $-\text{CH}_2\text{Ph}$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0.1}\text{Ph}$; $\text{C}_{6.10}$ アリール; $4\sim 10\text{員のヘテロシクリル}$; または $6\sim 10\text{員のヘテロアリール}$ である。

【0079】

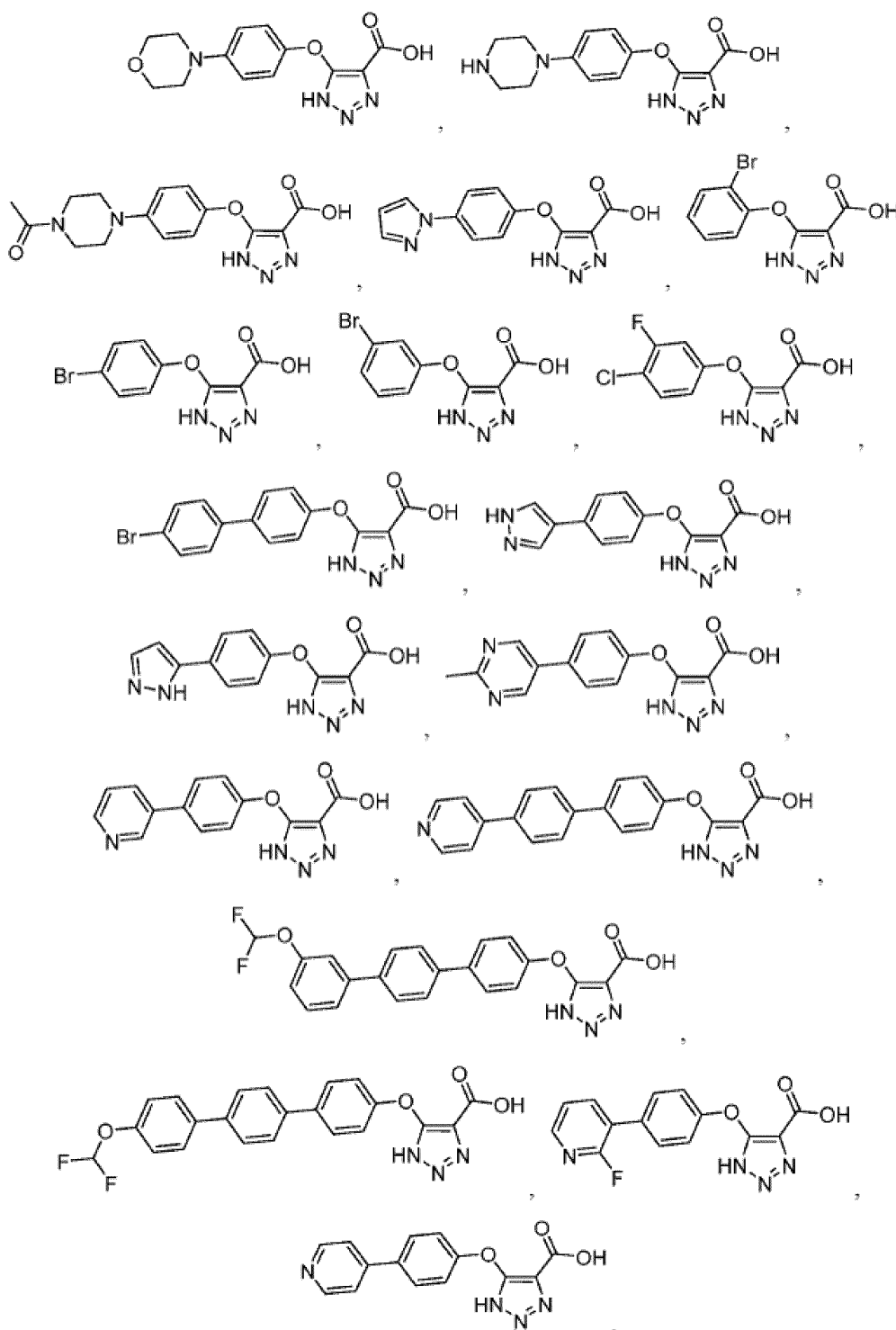
50

幾つかの場合、「置換された」とは、本明細書に記載のような置換基での水素原子の置換を言う。しかしながら、「置換された」は、本明細書中で用いる場合、分子がそれにより同定される重要な官能基の置換および／または変更を含まず、例えば、「置換された」官能基は、置換を通して、異なる官能基になるようなものである。例えば、「置換されたフェニル」基は、フェニル部分をまだ含んでおり、この定義では、置換によって例えばシクロヘキシル基になるように修飾されることはできない。

【0080】

幾つかの実施形態では、化合物は下記：

【化6】



10

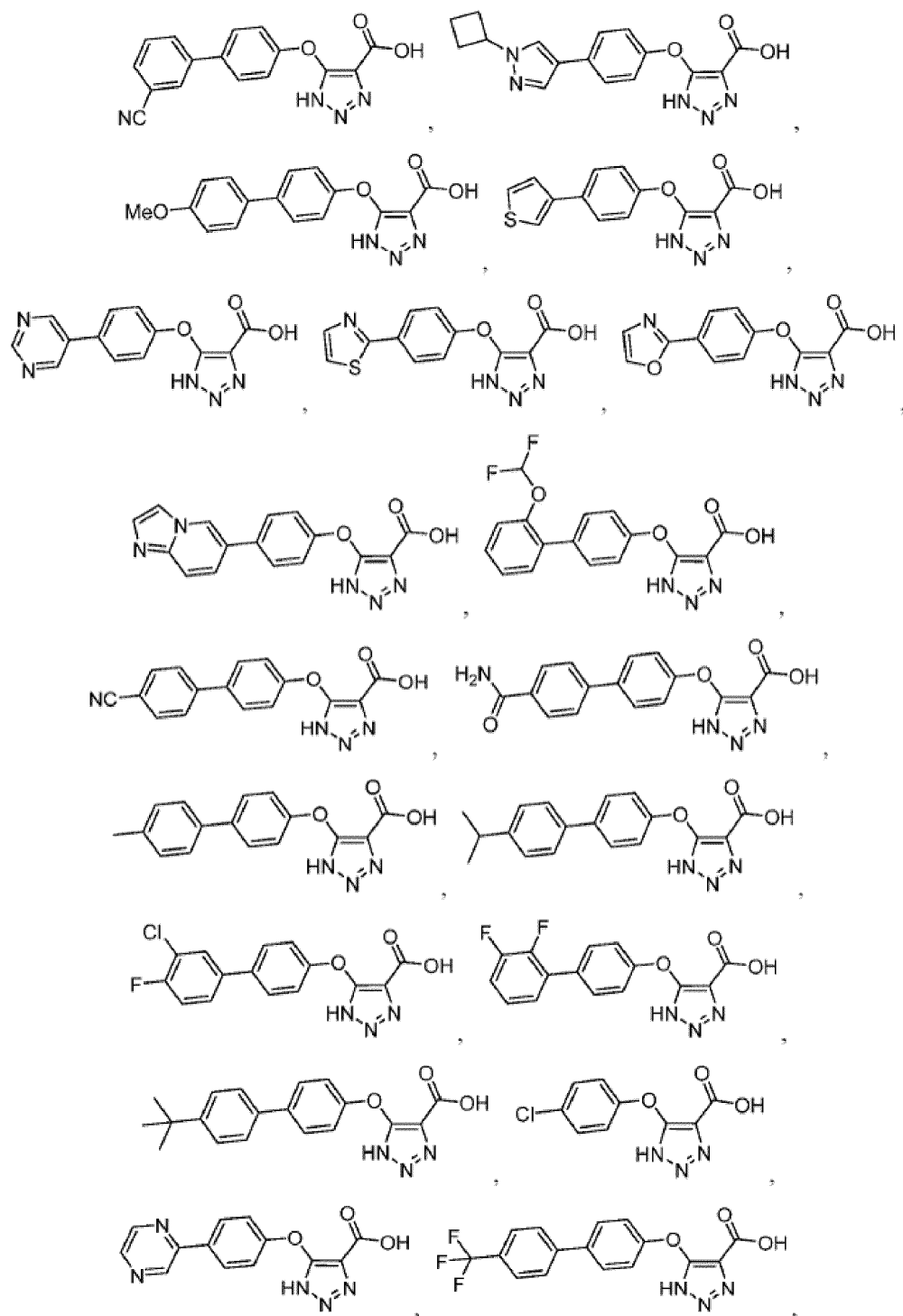
20

30

40

50

【化 7】



10

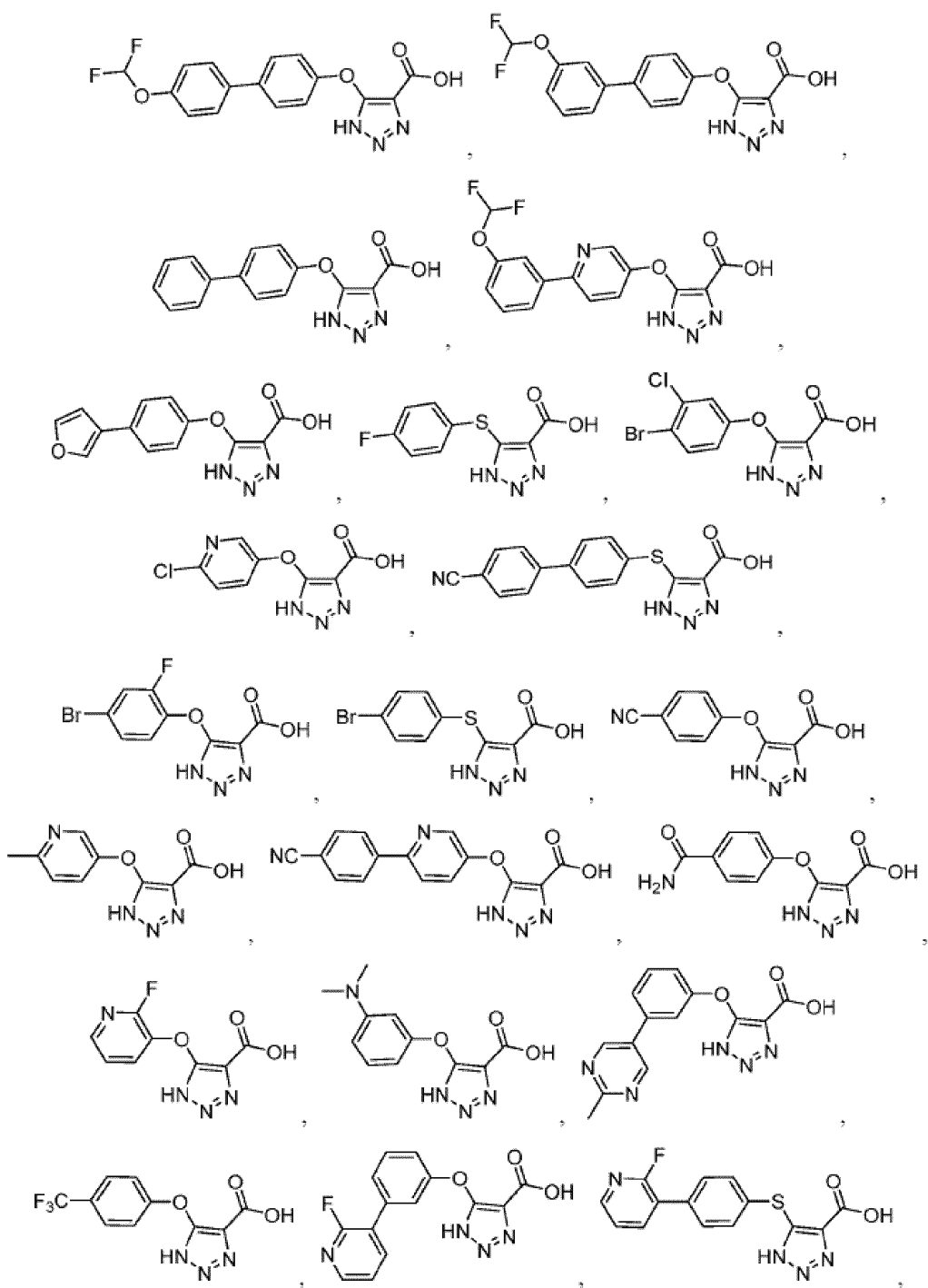
20

30

40

50

【化 8】



10

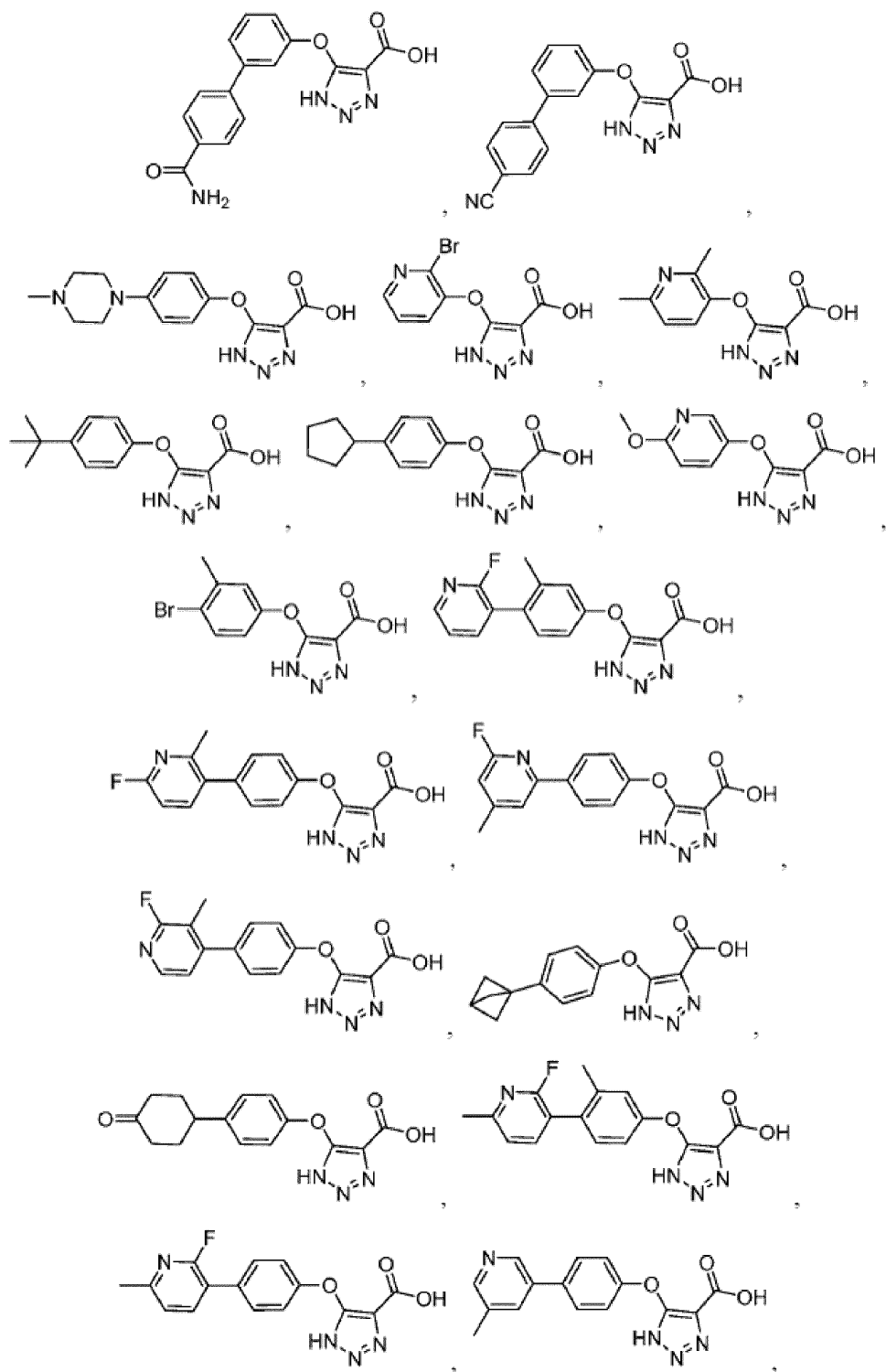
20

30

40

50

【化 9】



10

20

30

40

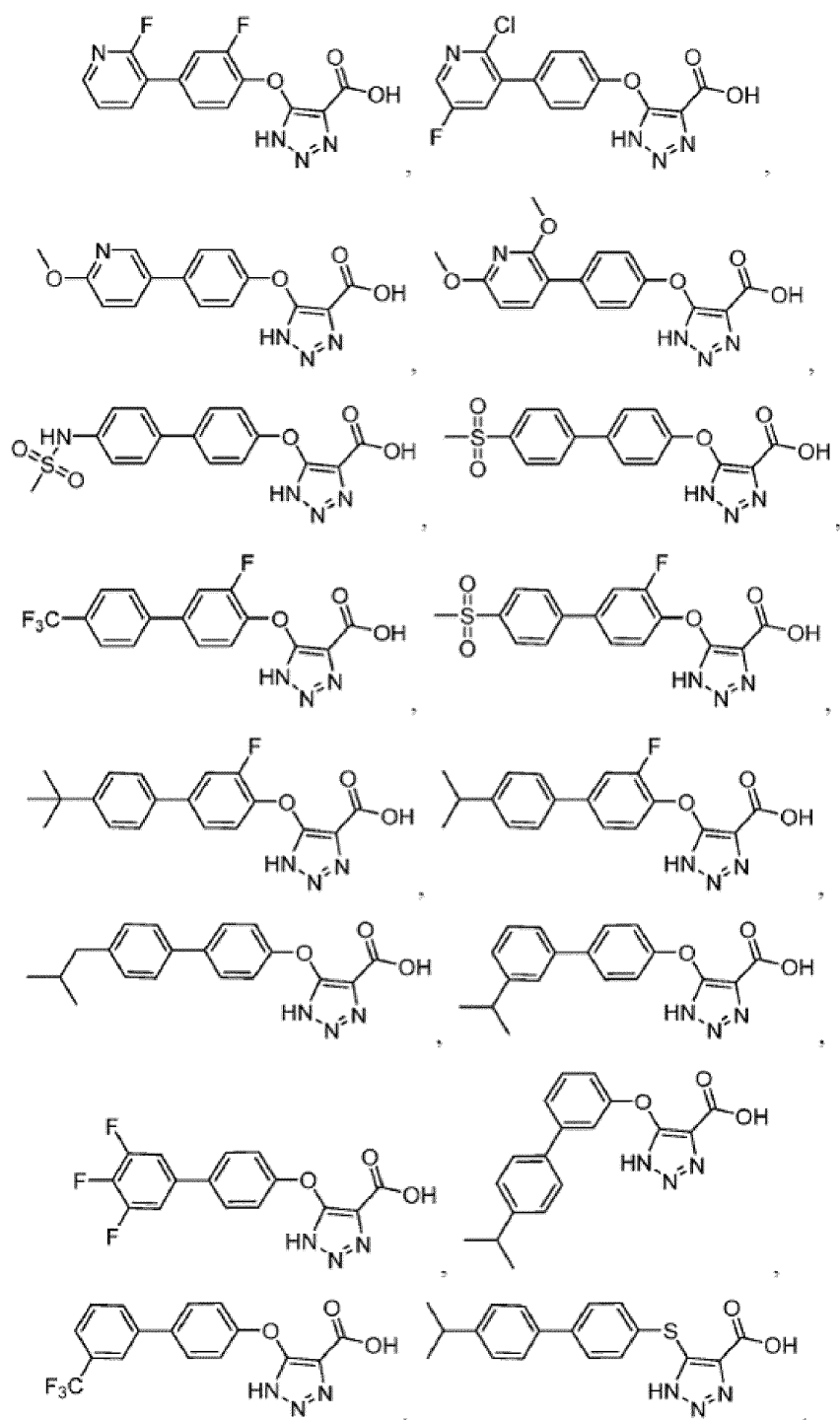
50

Chemical structures of 15 compounds (1a-1o) showing various substituents on the phenyl ring connected to the triazole group:

- 1a: 4-(4-methyl-5-pyridyl)phenyl
- 1b: 4-(4-fluoro-5-pyridyl)phenyl
- 1c: 4-(quinolin-2-yl)phenyl
- 1d: 4-(4-methyl-5-pyridyl)phenyl
- 1e: 4-(4-fluoro-5-pyridyl)phenyl
- 1f: 4-(4-fluoro-5-pyridyl)phenyl
- 1g: 4-(4-fluoro-5-pyridyl)phenyl
- 1h: 4-(4-fluoro-5-pyridyl)phenyl
- 1i: 4-(4-fluoro-5-pyridyl)phenyl
- 1j: 4-(4-fluoro-5-pyridyl)phenyl
- 1k: 4-(4-fluoro-5-pyridyl)phenyl
- 1l: 4-(4-fluoro-5-pyridyl)phenyl
- 1m: 4-(4-fluoro-5-pyridyl)phenyl
- 1n: 4-(4-fluoro-5-pyridyl)phenyl
- 1o: 4-(4-fluoro-5-pyridyl)phenyl

40

【化 1 1】



10

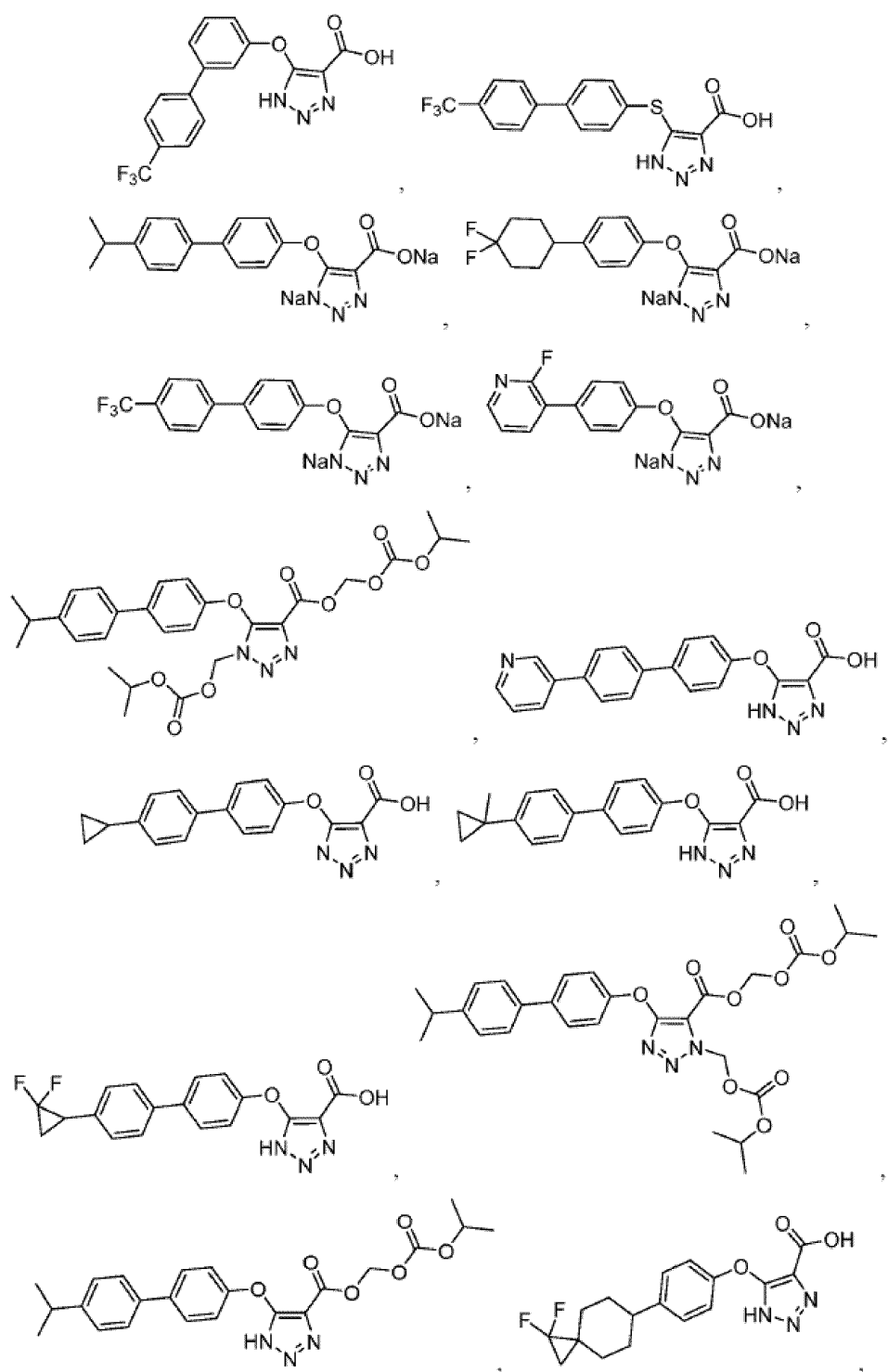
20

30

40

50

【化 1 2】



10

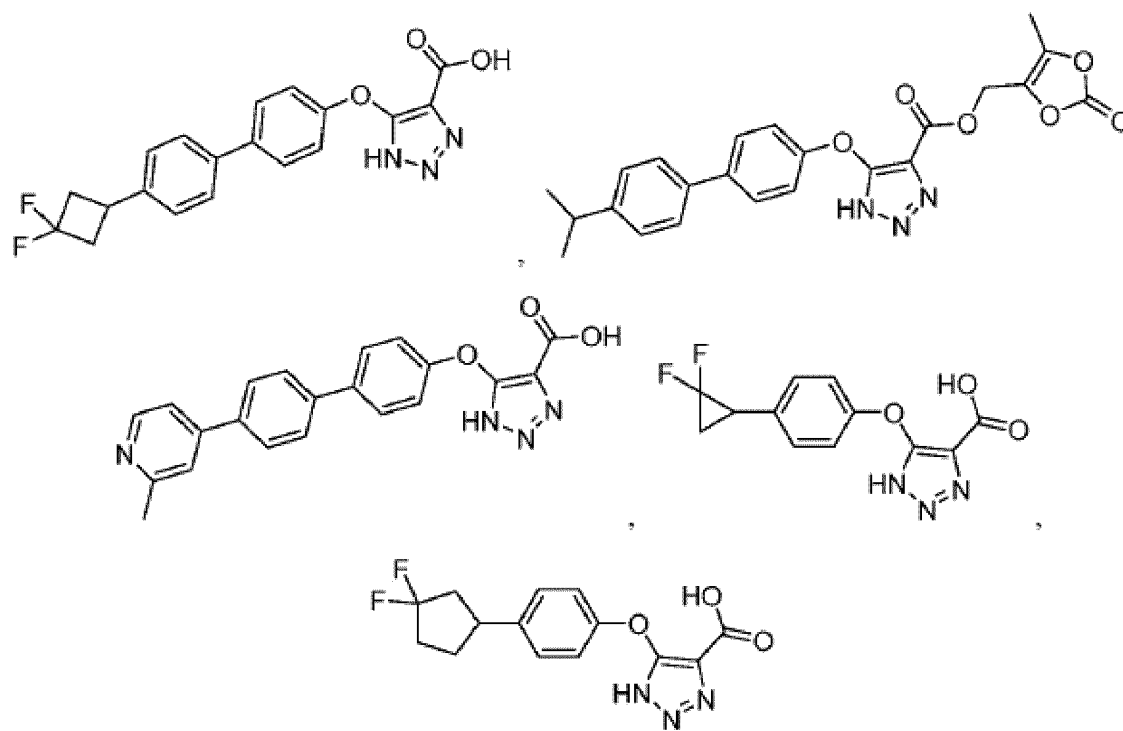
20

30

40

50

【化 13】



10

20

および薬学的に許容されるその塩。

【0081】

当該化合物は、本明細書に開示の方法とその通常の変形を使って調製することができ、それらは本明細書の開示と当業界で周知の方法を考慮すれば明白であろう。下記に説明する経路に加えて、従来の周知の合成方法を利用することができる。本明細書に記載の典型的化合物の合成は、下記の実施例中に記載のように達成することができる。利用可能であれば、試薬類は商業的に、例えばSigma Aldrich社または他の化学薬品供給業者から購入することができる。典型的または好ましいプロセス条件（すなわち反応温度、時間、反応体のモル比、溶媒、圧力など）が与えられている場合、特に別記しない限り、他のプロセス条件も使用できることが理解されよう。最適な反応条件は、使用する特定の反応体または溶媒によって異なり得るが、そのような条件は、当業者が日常的な最適化手順によって決定することができる。

30

【0082】

その上、当業者には明白であろうが、特定の官能基が望ましくない反応を受けないようにするために常用の保護基が必要となる場合がある。種々の官能基のための適当な保護基並びに特定の官能基を保護しそして脱保護するための適当な条件は、当業界で周知である。例えば、多数の保護基がWuts, P.G.M., Greene, T.W. & Greene, T.W. (2006) "Greene's protective groups in organic synthesis." Hoboken, N.J, Wiley-Interscience、およびその中に引用されている参考文献中に記載されている。

40

【0083】

次の反応のための出発材料は一般に周知の化合物であり、または変形を含む既知手順により調製することができる。例えば、出発材料の多くは、Aldrich Chemical社（米国ウィスコンシン州ミルウォーキー）、Bachem社（米国カリフォルニア州トランス）、Emka-Chemie社またはSigma社（米国ミズーリ州セントルイス）のような商業的供給業者から入手可能である。他の材料は、例えばFieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1-15巻(John Wiley & Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5巻および増補(Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, 第1-40巻 (John Wiley, and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chem

50

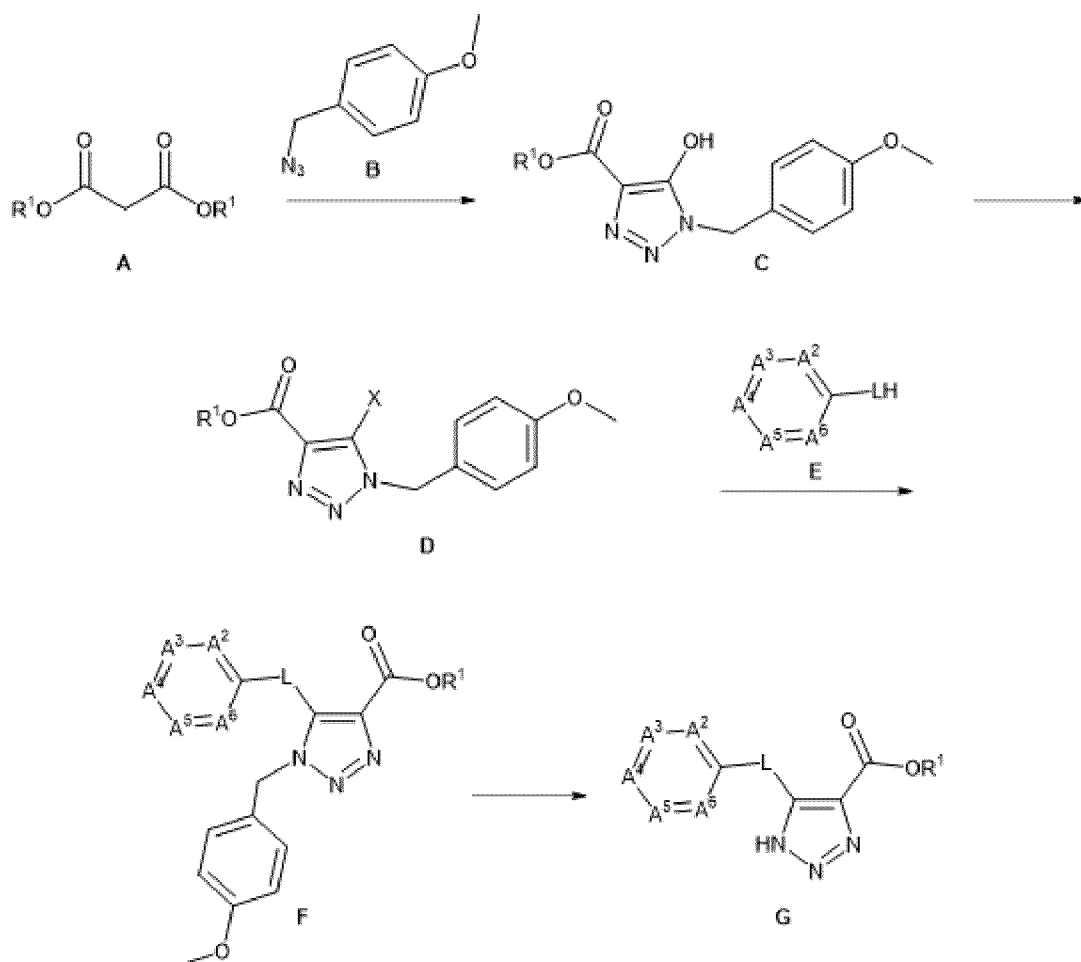
istry (John Wiley, and Sons, 第5版、2001)、およびLarock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)のような標準参考書に記載された手順またはその明らかな変形により調製することができる。

【0084】

下記のスキーム1に示す通り、ジカルボン酸エステル(A)をアルキルアジ化物(B)と反応させてヒドロキシ置換トリアゾール(C)を形成させることができる。次のハロゲン化物で置換されたトリアゾール(D)への変換と、フェノールまたはチオフェノール(E)での置換により、保護されたトリアゾール(F)が得られる。このトリアゾールを脱保護してエステル生成物(G)、例えば、 R^1 がアルキル基またはアリールアルキル基であるエステル生成物(G)を与え、次いでそれを加水分解して、 R^1 がHである対応する酸生成物を形成させることができる。

【化14】

スキーム1



【0085】

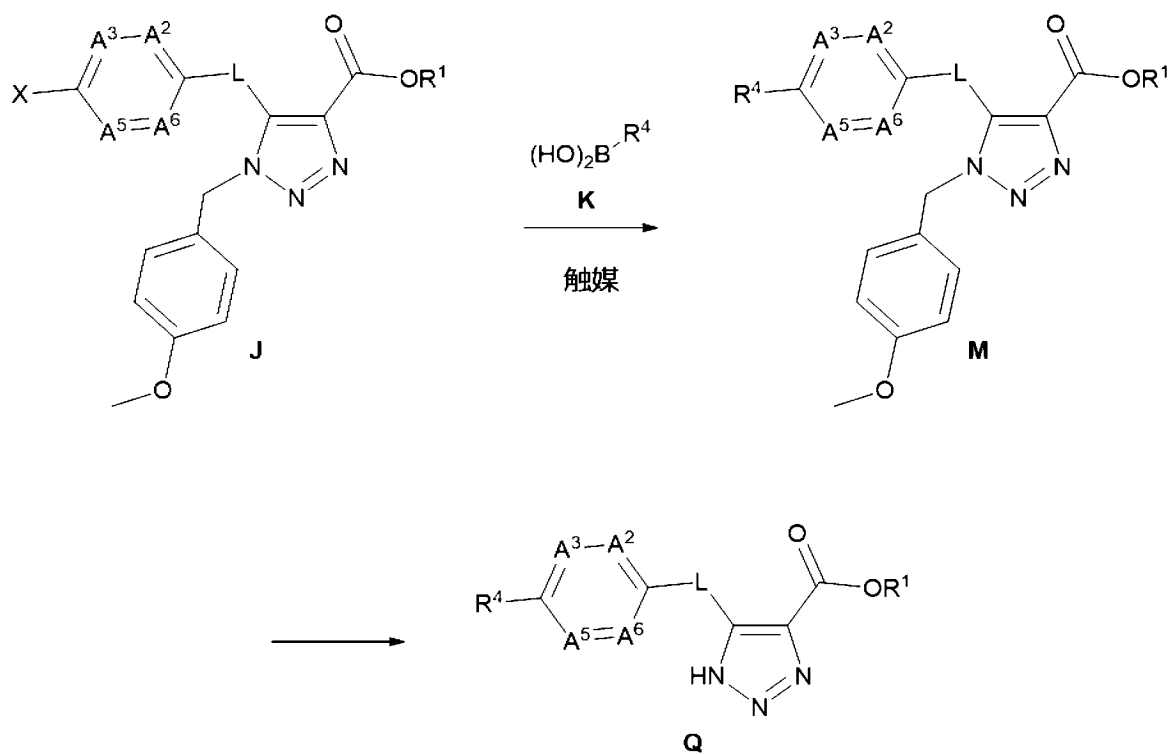
式Iの化合物の調製のための別のルートがスキーム2に描写される。ハロアリール置換されたトリアゾール(J)を、有機金属触媒(例えば[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒)の存在下で鈴木型(Suzuki-type)反応条件の下で R^4 置換ボロン酸(K)と反応させ、保護されたトリアゾール(M)を提供することができる。トリアゾールを脱保護して、例えば R^1 がアルキル基またはアリールアルキル基であるエステル生成物(Q)を提供することができ、次いでそれを加水分解して、 R^1 がHである対応する酸生成物を形成させることができる。

【0086】

あるいは、スキーム3に示すように、ハロアリールで置換されたトリアゾール(J)を

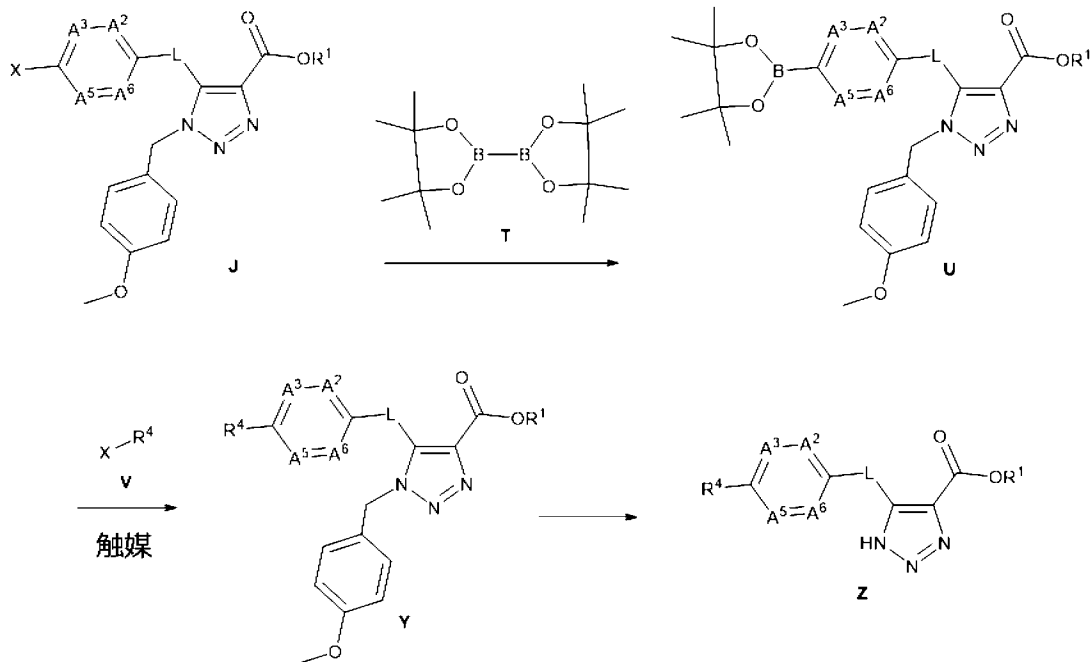
対応するピナコールボラン（U）に変換することができる。次いで、 R^4 で置換されたハロゲン化物（V）とのカップリングを、パラジウム触媒または他の適当な触媒を用いて行い、保護されたトリアゾール（Y）を与えることができる。そのトリアゾールを脱保護して、例えば R^1 がアルキル基またはアリールアルキル基であるエステル生成物（Z）を与え、次いでそれを加水分解して、 R^1 がHである対応する酸生成物を形成させることができる。
【化15】

スキーム 2



【化 16】

スキーム 3



【0087】

IV. 医薬組成物

本明細書に記載の化合物（例えば式 I、式 I a、式 I b、式 I c または式 II の化合物）と 1 以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物も提供される。医薬組成物は、製薬と薬物送達（ドラッグデリバリー）の分野で周知の任意の方法によって調製することができる。一般に、組成物の調製方法は、有効成分（活性成分）を 1 以上の補助成分と組み合わせる工程を含む。医薬組成物は典型的には、液体担体もしくは微粉碎された固体担体またはその両者と均一にかつ密接に組み合わせ、次いで必要であれば、その生成物を所望の製剤に成形することにより調製される。組成物は、便利には、単位投与形態に調製されそして／または包装される。

【0088】

医薬組成物は、無菌の注射可能な水性または油性溶液および懸濁液の形態であり得る。無菌の注射可能製剤は、水、リンゲル液（リンガー液）、等張食塩水、および 1, 3-ブタンジオールのような許容される溶剤中の、非毒性の非経口的に許容されるビヒクルを使って製剤化することができる。加えて、無菌の固定油も溶剤または懸濁化剤として汎用される。この目的には、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意の無菌性の固定油を使用することができる。加えて、オレイン酸のような脂肪酸は注射剤の調製に利用される。

【0089】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適当な賦形剤と共に有効成分を含む。そのような賦形剤としては、限定されないが、以下のものが挙げられる：カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、油性プロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガムなどの懸濁剤；レシチン、ステアリン酸ポリオキシエチレン、およびモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンのような分散剤または湿潤剤；並びにエチル、n-プロピルおよび p-ヒドロキシ安息香酸エステルのような保存剤。

【0090】

10

20

30

40

50

油性懸濁液は、植物油、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油、または流動パラフィンのような鉱油中に、有効成分を懸濁することにより製剤化することができる。油性懸濁液は、増粘剤、例えば蜜蝋、硬質パラフィンまたはセチルアルコールを含み得る。それらの組成物は、アスコルビン酸のような抗酸化剤の添加によって保存することができる。

【0091】

分散性粉剤および粒剤（水の添加による水性懸濁液の調製に適当なもの）は、分散剤、湿潤剤、懸濁剤またはその組み合わせと混合して有効成分を含み得る。追加の賦形剤も存在してよい。

【0092】

本発明の医薬組成物は、水中油型乳剤の形であることもできる。油性相は植物油、例えばオリーブ油もしくは落花生油、または鉱物油、例えば流動パラフィン、またはそれらの混合物であり得る。適当な乳化剤は、天然ゴム、例えばアカシアガム、トラガカントガム；天然リン脂質、例えば大豆レシチン；脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されるエステルもしくは部分エステル、例えばソルビタンモノオレエート；および前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであり得る。

【0093】

GO阻害剤を含む医薬組成物は、経口用に適当な形態であることもできる。経口投与用に適当な組成物としては、限定されないが、錠剤、トローチ、ロゼンジ錠、水性または油性懸濁液剤、分散性粉剤もしくは粒剤、乳剤、硬質もしくは軟質カプセル、シロップ剤、エリキシル剤、液剤、バツカルパッチ、経口ゲル、チューイングガム、チュアブル錠、沸とう散および発泡錠剤が挙げられる。経口投与用組成物は、当業者に周知の任意方法に従って製剤化することができる。そのような組成物は、薬学的に洗練された口当たりの良い製剤を提供するために、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤、酸化防止剤および保存剤（防腐剤）から選択された1以上の剤を含むことができる。

【0094】

錠剤は、一般に、非毒性の薬学的に許容される賦形剤、例えば不活性希釈剤、例えばセルロース、二酸化ケイ素、酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、グルコース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、リン酸カルシウムおよびリン酸ナトリウム；結合剤、例えばポリビニルピロリドン（PVP）、セルロース、ポリエチレングリコール（PEG）、デンプン、ゼラチン、アカシア；および潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルクを含む。錠剤は、胃腸管中での分解と吸収を遅らせ、それにより長期間に渡り持続性作用を提供するために、腸溶性コーティングまたは他の方法でコーティングされてもいなくてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルエステルまたはジステアリン酸グリセリルエステルのような時間遅延剤を使用することができる。錠剤は、既知技術に従って半透性膜および随意的の高分子酵素源（polymeric osmogens）でコーティングし、持続性放出（徐放）用の浸透圧ポンプ組成物を形成させることができる。

【0095】

経口投与用組成物は、有効成分が不活性固形希釈剤（例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリン）と混合されている硬質ゼラチンカプセルであることができ、または有効成分が水または油性媒質（例えば落花生油、流動パラフィンまたはオリーブ油）と混合されている軟質ゼラチンカプセルであることができる。

【0096】

GO阻害剤の経皮送達は、イオン導入パッチ等によって達成することができる。化合物は薬物の直腸投与用の坐剤の形で投与することもできる。それらの組成物は、常温では固体であるが直腸温度では液体であり、従って直腸内で融解して薬物を放出するであろう適当な非刺激性の賦形剤と薬物とを混合することにより、調製することができる。そのような剤にはココアバターやポリエチレングリコールが含まれる。

10

20

30

40

50

【0097】

幾つかの実施形態では、医薬組成物は本明細書に記載のGO阻害剤と、腎臓結石を治療するための1つ以上の追加の活性剤とを含む。そのような活性剤の例としては、限定されないが、チアジド（例えばベンドロフルメチアジド、クロロチアジド、クロルタリドン、ヒドロクロロチアジド、インダパミド、メチクロチアジド、メトラゾン、ポリチアジド等）；クエン酸塩（例えばクエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム等）；リン酸塩（例えばリン酸一カリウム、リン酸二カリウム等）；ビタミンB₆化合物（例えばピリドキシン、ピリドキサル、ピリドキサミン等）；システイン結合チオール化合物（例えばα-メルカプトプロピオニルグリシン、D-ペニシラミン、カプトプリル等）；プリン類似体キサンチンオキシダーゼ阻害剤（例えばアロプリノール、オキシプリノール等）；および他のキサンチンオキシダーゼ阻害剤（例えばフェブキソスタット、トピロキソスタット等）が挙げられる。

10

V. PH1および腎臓結石を治療する方法

【0098】

式Iの化合物（例えば式I aの化合物）および式IIの化合物は、グリコール酸オキシダーゼ阻害剤として有用であるため、グリコール酸オキシダーゼを阻害する方法も本明細書中に提供される。そのような方法は、それを必要とする対象においてグリコール酸オキシダーゼと式Iの化合物（例えば式I aの化合物）または式IIの化合物とを接触させることを含む。グリコール酸オキシダーゼを阻害することは、一般に、化合物の不在下でのグリコール酸オキシダーゼ活性に比較してグリコール酸オキシダーゼの活性を減少させるのに十分な化合物の量とグリコール酸オキシダーゼとを接触させることを含む。例えば、グリコール酸オキシダーゼを式I、式I a、式I b、式I cまたは式IIの化合物と接触させることは、約1%～約99%のグリコール酸オキシダーゼ阻害をもたらす（すなわち、阻害されたグリコール酸オキシダーゼの活性が、化合物の不在下でのグリコール酸オキシダーゼ活性の99%～1%の範囲である）。グリコール酸オキシダーゼ阻害レベルは、約1%～約10%、または約10%～約20%、または約20%～約30%、または約30%～約40%、または約40%～約50%、または約50%～約60%、または約60%～約70%、または約70%～約80%、または約80%～約90%、または約90%～約99%の範囲であり得る。グリコール酸オキシダーゼ阻害レベルは、約5%～約95%、または約10%～約90%、または約20%～約80%、または約30%～約70%、または約40%～約60%の範囲であり得る。幾つかの実施形態では、グリコール酸オキシダーゼと本明細書に記載の化合物とを接触させることが、完全な（すなわち100%）グリコール酸オキシダーゼ阻害をもたらすだろう。

20

30

【0099】

原発性高シュウ酸尿I型（PH1）では、アラニン-グリオキシル酸アミノ基転移（AGT）の突然変異がグリオキシル酸解毒作用経路を破壊する。AGTの突然変異は、AGTがグリオキシル酸をピルビン酸へと変換させるのを妨害し、それにより生じるグリオキシル酸の増大が、シュウ酸およびシュウ酸含有腎臓結石のレベルを上昇させる。グリコール酸オキシダーゼ（GO）は、グリコール酸からATG基質であるグリオキシル酸への酸化を触媒するペルオキシソーム肝酵素である。それ自体、GOは、グリオキシル酸生成に重要な役割を果たし、一方でAGTはグリオキシル酸解毒作用に重要な役割を果たす。本発明は、AGT基質の供給源であるGOをターゲティングすることによりPH1を治療する化合物と方法を提供する。本明細書中に記載のGO阻害剤は、PH1患者においてグリオキシル酸レベルを低下させ、それによって変異体AGT、すなわちグリオキシル酸解毒過程におけるGOの下流に位置するAGTにグリオキシル酸を代謝する能力がないのを補完することができ、有害なシュウ酸の増加を防止することができる。

40

【0100】

原発性高シュウ酸尿（PH1）を治療する方法も提供される。PH1は、ヨーロッパにおいて100万人あたり1～3人の割合の有病率と、年間で生誕100,000人に対して1～9人の発症率を有する [Salido, 前掲]。PH1は、ペルオキシソーム酵素AGTをコードする遺伝子

50

の突然変異によって引き起こされ、それはグリオキシル酸を解毒することができず、かつ肝臓によるシュウ酸合成の顕著な増加を引き起こす。PH1では、排出される尿中シュウ酸（UOx）が上昇し、主に腎臓中で沈澱する傾向があり、腎臓結石およびびまん性腎石灰沈着症を引き起こす不溶性シュウ酸カルシウム（CaOx）結晶の生成をもたらす[Kaufman、前掲]。これは腎機能を損傷し、末期腎不全（ESRD）に進行する。腎機能が30 mL／分／1.73 m²より低い糸球体ろ過量（GFR）に低下すると、肝臓により生産されるシュウ酸の量がもはや腎クリアランスできなくなり、CaOxの全身性沈着（シュウ酸症）を引き起こす。PH1の初期症状としては、血尿、腹痛、結石の通過、または反復性尿路感染症がある。初期診断は、臨床および超音波所見、並びにUOx評価に基づく。肝生検および／またはDNA解析におけるAGT活性評価は、腎機能を維持することを目的に、PH1診断を確認しそして保存性処置（高い水分量摂取、ピリドキシン、CaOx結晶化阻害剤）を開始させることが必要とされる。PH1の最も効果的な治療は、単独での（pre-emptive）または腎移植と併用した肝臓移植（LTx）である[Cochat, 他(2012) Nephrol Dial Transplant. 27: 1729]。

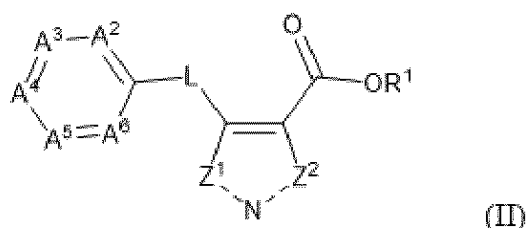
10

【0101】

幾つかの実施形態では、PH1の治療方法は、上述した式Iの化合物（例えば式Iaの化合物）、薬学的に許容されるその塩を、または該化合物もしくは塩を含む医薬組成物を、それを必要とする対象（被験者）に投与することを含む。幾つかの実施形態では、当該方法は、式IIの化合物：

【化17】

20



または薬学的に許容されるその塩を投与することを含み、ここで

LはOおよびSから選択され；

A²はC R²およびNから選択され；

A³はC R³およびNから選択され；

A⁴はC R⁴およびNから選択され；

A⁵とA⁶は独立にCHおよびNから選択され；

Z¹に結合した破線は二重結合であり、Z¹はNであり、Z²に結合した破線は単結合であり、そしてZ²はN R⁵であり；または

Z¹に結合した破線は単結合であり、Z¹はN R⁵であり、Z²に結合した破線は二重結合であり、そしてZ²はNであり；

R¹はH、非置換のC₁₋₆アルキル、置換されたC₁₋₆アルキル、-(C₁₋₆アルキレン)-O C(O)-(C₁₋₆アルキル)、および-(C₁₋₆アルキレン)-O C(O)-(C₁₋₆アルコキシ)から選択され；

40

R²とR³は独立にHおよびハロゲンから選択され；

R⁴はH、ハロゲン、C₁₋₁₂アルキル、C₁₋₁₂アルコキシ、C₆₋₁₂アリール、C₃₋₈シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、および5～12員のヘテロアリールから選択され；

R⁴は場合により1つ以上のR^{4a}で置換されることがあり；そして

各R^{4a}は独立にC₁₋₁₂アルキル、C₁₋₁₂アルコキシ、C₁₋₁₂ハロアルキル、C₁₋₁₂ハロアルコキシ、ハロゲン、-OH、-CO₂H、-SO₃、-CN、-NO₂、-N₃、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈ハロシクロアルキル、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₈アリールアルキル、3～12員のヘテロシクリル、5～12員のヘテロアリール、-N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-OC(O)N(R^a)₂、-S(O)₂N(R^a)₂、-NR^a

50

ただし L が S であり、 A^2 が CR^2 であり、 A^3 が CR^3 であり、 A^4 が CR^4 であり、そして A^5 と A^6 が CH である場合、

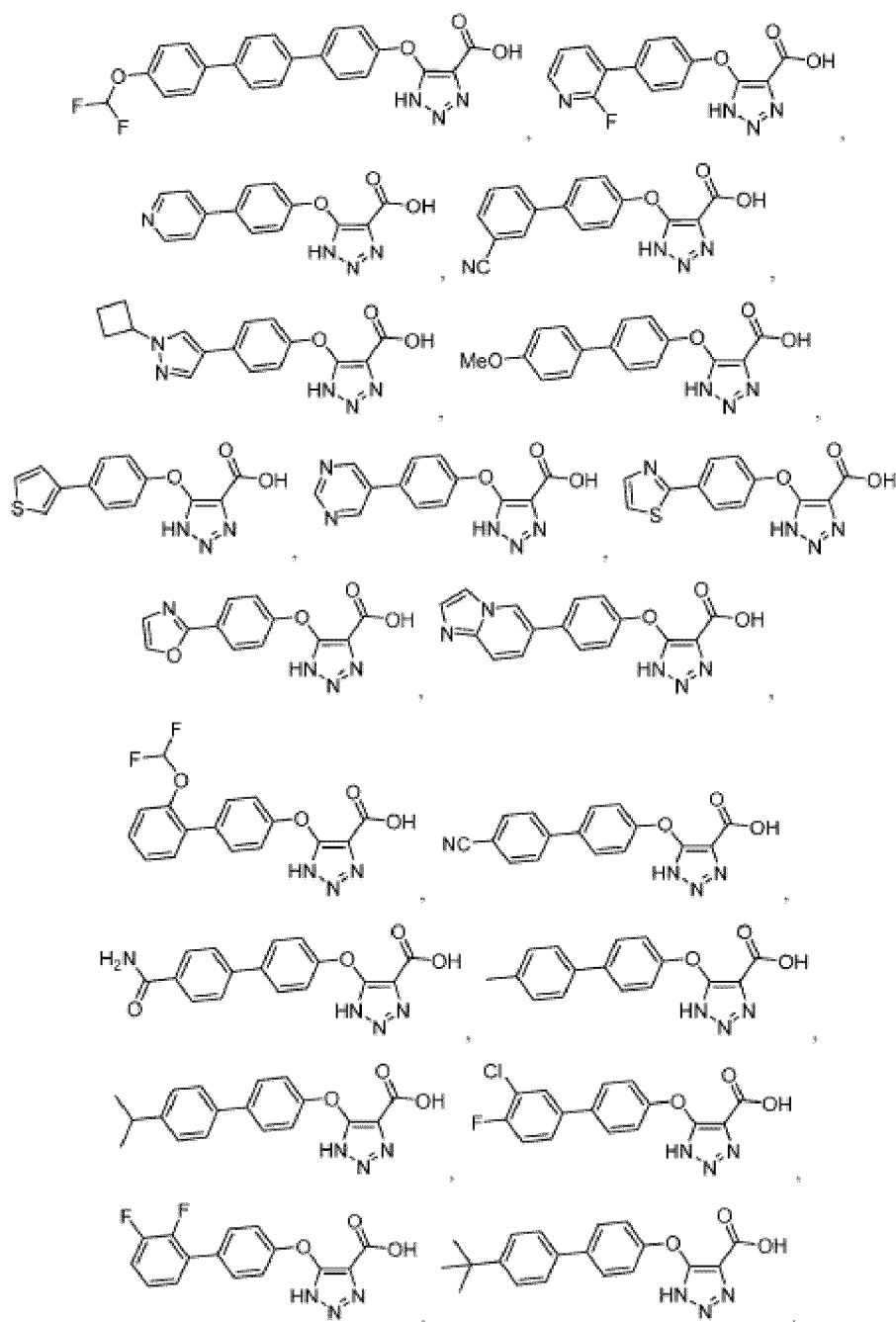
10

【 0 1 0 2 】

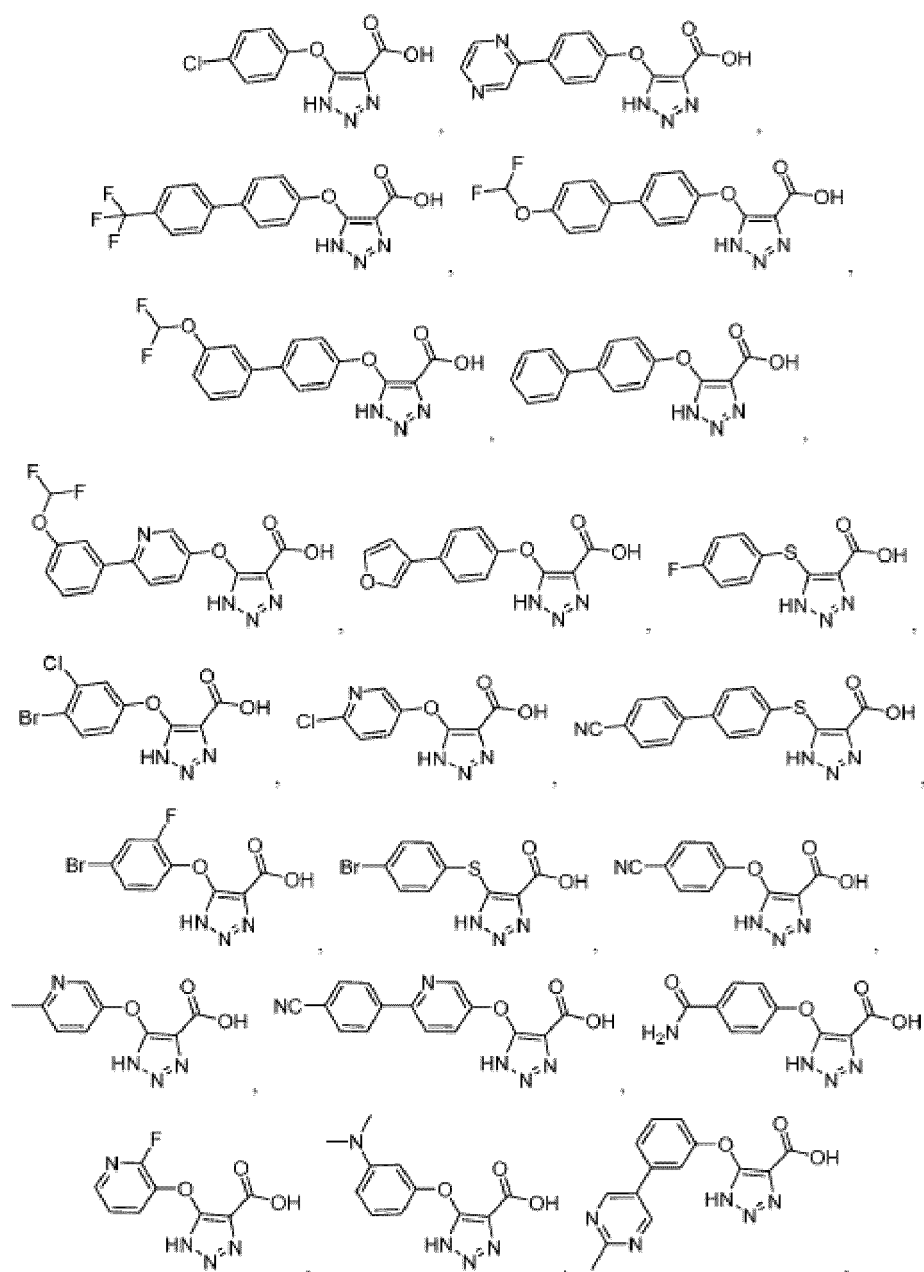
【化 1 8】



【化 19】



【化 20】



10

20

30

40

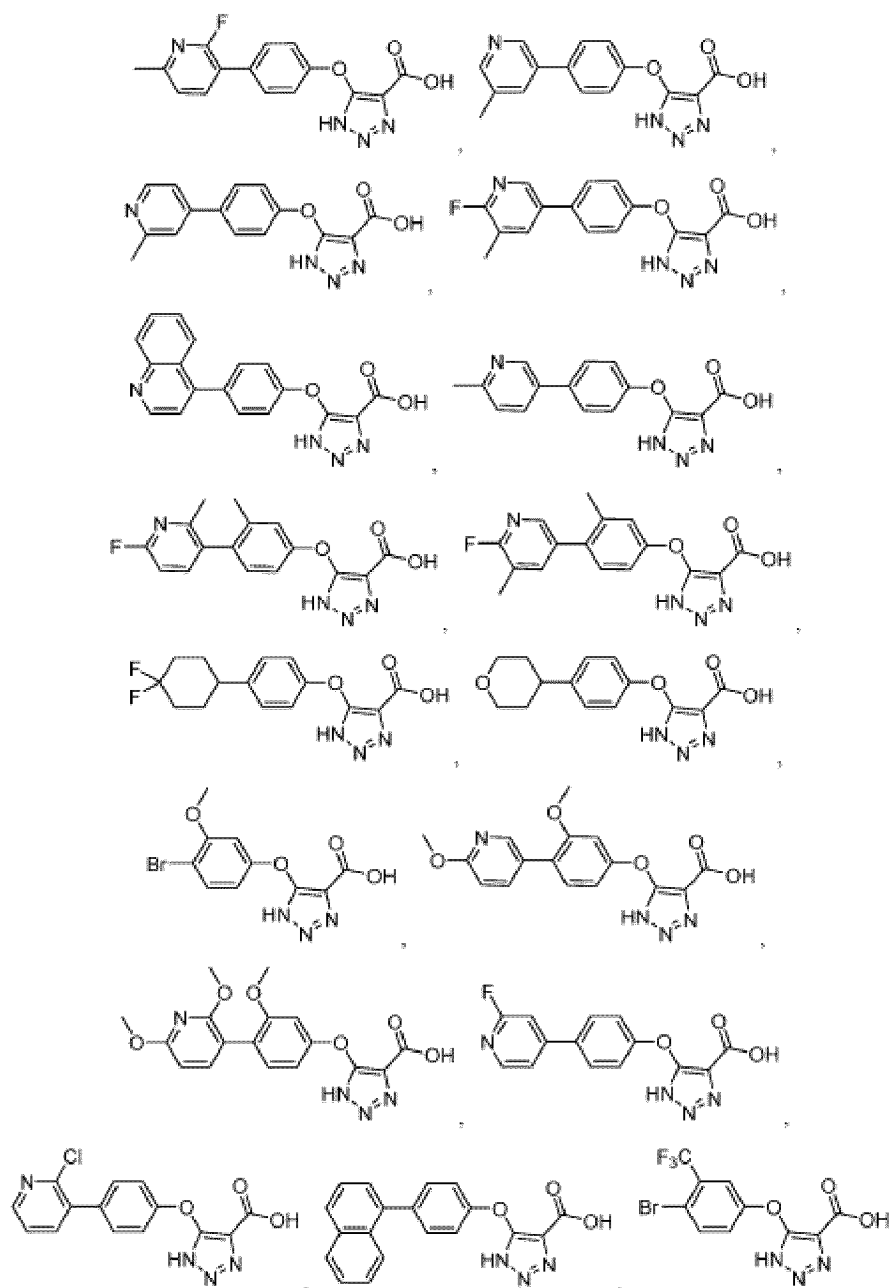
50

Chemical structures of 15 pyrazole-4-carboxylic acid derivatives, numbered 1 through 15, are shown. Each structure features a pyrazole ring substituted with a carboxylic acid group at the 4-position and a 1H-pyrazol-4-yloxy group at the 5-position. The substituents on the pyrazole ring are as follows:

- 1: 4-(trifluoromethyl)phenyl
- 2: 4-(2-fluorophenyl)phenyl
- 3: 4-(2-fluorophenyl)phenyl
- 4: 4-(2-aminophenyl)phenyl
- 5: 4-(2-cyano-4-fluorophenyl)phenyl
- 6: 4-(4-methyl-2-pyridyl)phenyl
- 7: 4-(2-bromo-5-methylpyridin-3-yl)phenyl
- 8: 4-(2-methyl-5-methoxypyridin-3-yl)phenyl
- 9: 4-(4-tert-butylphenyl)phenyl
- 10: 4-(cyclopentyl)phenyl
- 11: 4-(2-methoxy-5-methylpyridin-3-yl)phenyl
- 12: 4-(2-bromo-5-methylpyridin-3-yl)phenyl
- 13: 4-(2-fluoro-5-methylpyridin-3-yl)phenyl
- 14: 4-(2-fluoro-5-methylpyridin-3-yl)phenyl
- 15: 4-(2-fluoro-5-methylpyridin-3-yl)phenyl

50

【化 2 2】



10

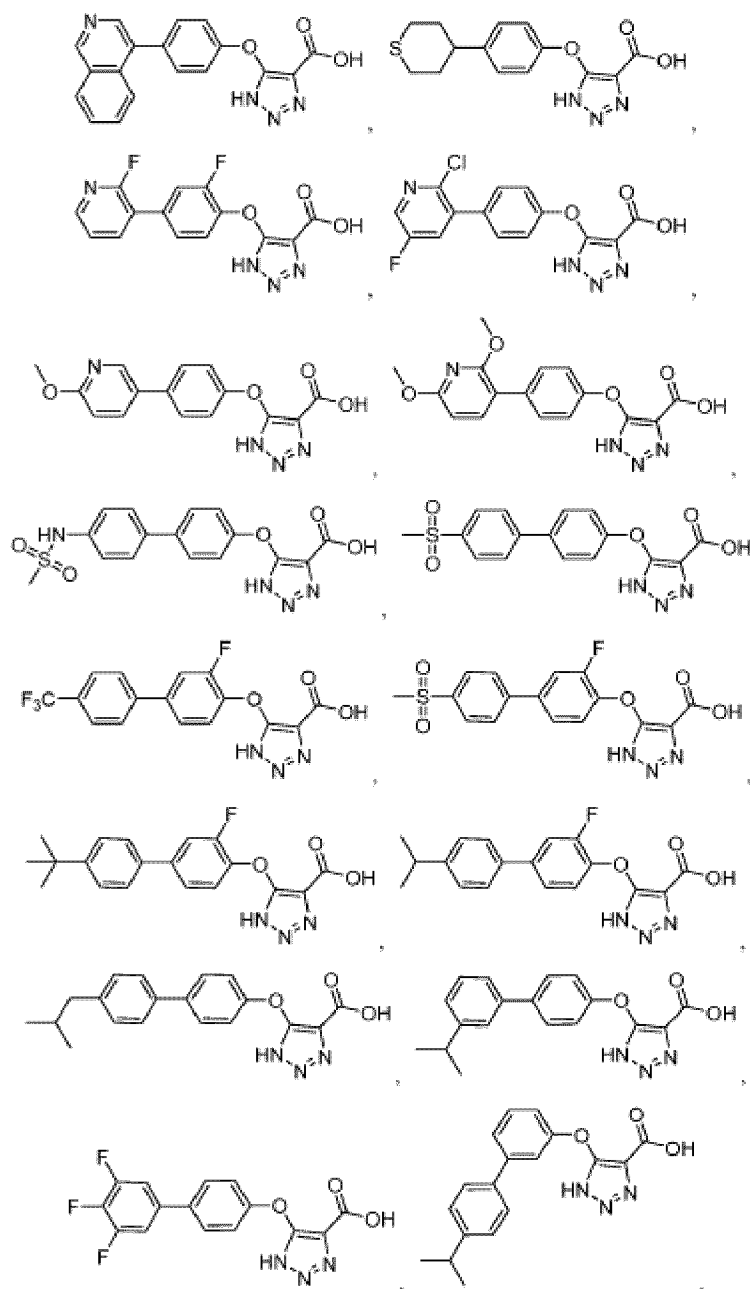
20

30

40

50

【化 2 3】



10

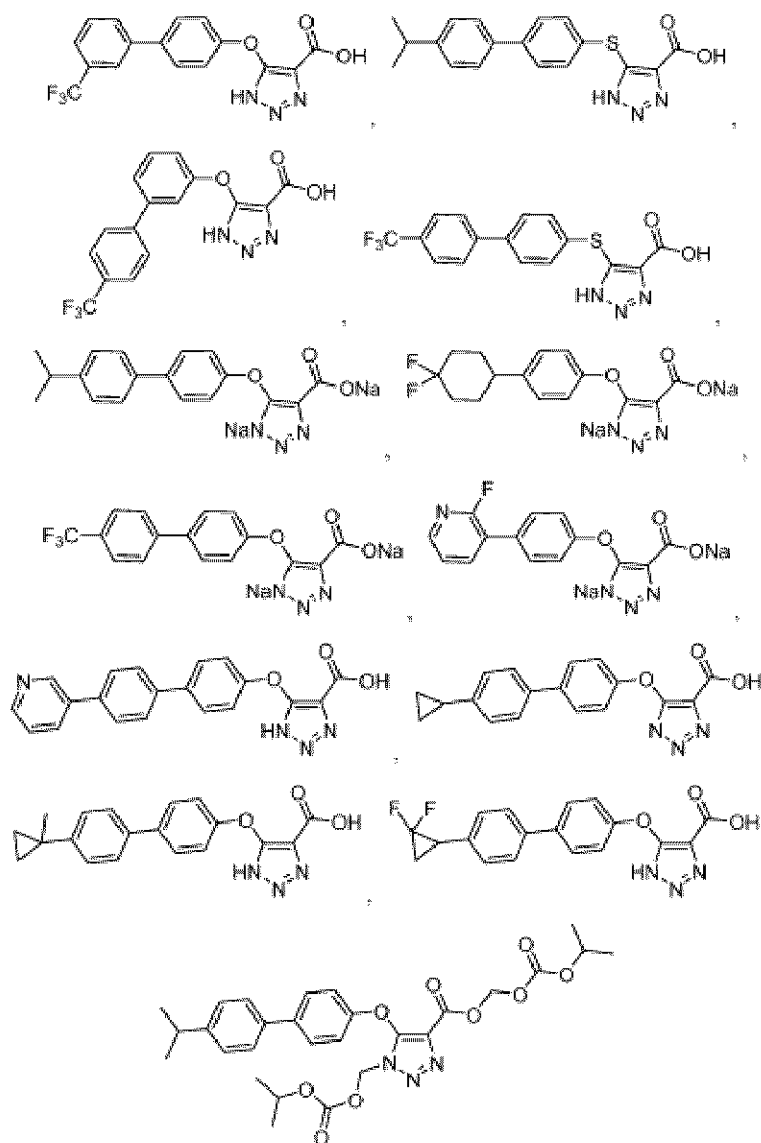
20

30

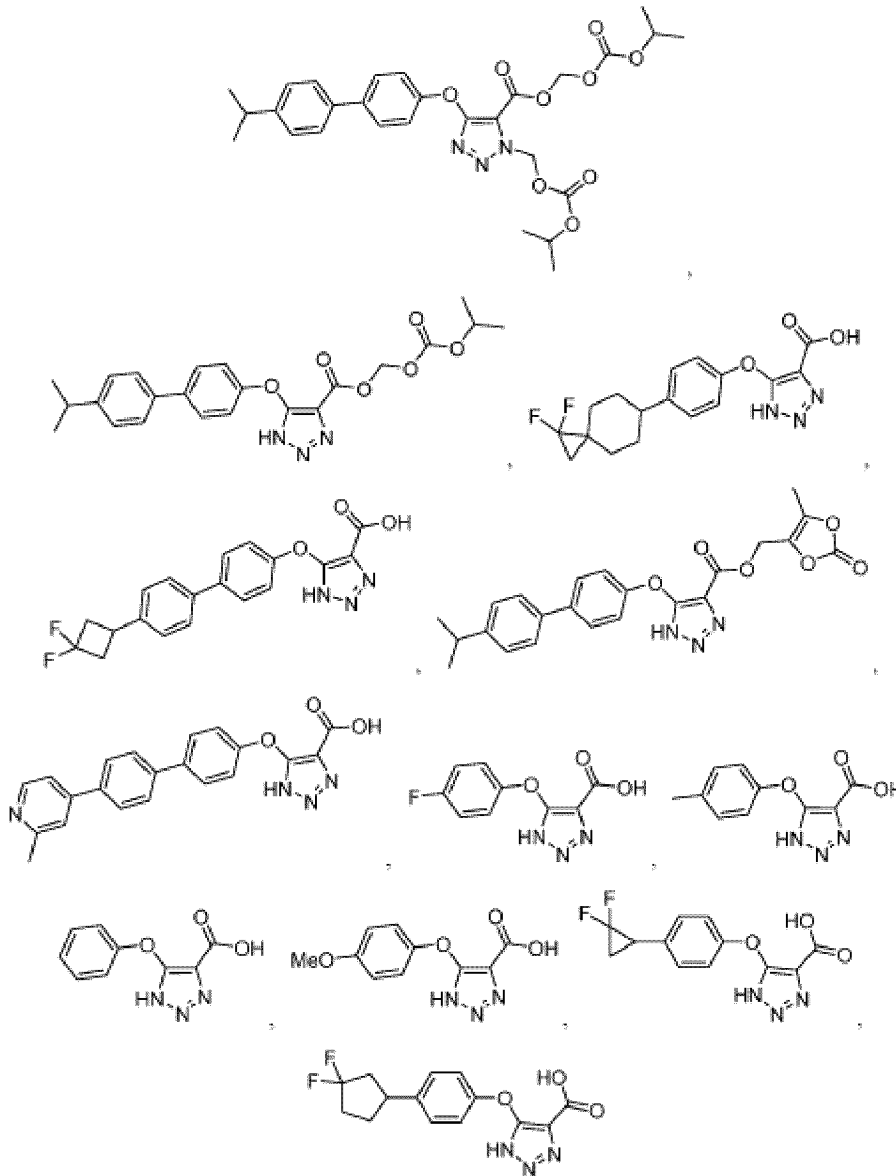
40

50

【化 2 4】



【化 2 5】



その互変異性体、および薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0103】

腎臓結石を治療する方法も本明細書中に提供される。この方法は、式I、式I a、式I b、式I cまたは式IIの化合物を、それを必要とする被験者に投与することを含む。

【0104】

GO阻害剤は、本発明の方法において任意の適当な用量で投与することができる。一般に、GO阻害剤は、被験者の体重1キログラムあたり約0.1ミリグラムから約1000ミリグラム（すなわち約0.1~1000 mg/kg）の範囲の用量で投与されるだろう。GO阻害剤の用量は、例えば、約0.1~1000 mg/kg、または約1~500 mg/kg、または約25~250 mg/kg、または約50~125 mg/kgであることができる。GO阻害剤の用量は、約0.1~1 mg/kg、約1~50 mg/kg、または約50~100 mg/kg、または約100~150 mg/kg、または約150~200 mg/kg、または約200~250 mg/kg、または約250~300 mg/kg、または約350~400 mg/kg、または約450~500 mg/kg、または約500~550 mg/kg、または約550~600 mg/kg、または約600~650 mg/kg、または約650~700 mg/kg、または約700~750 mg/kg、または約750~800 mg/kg、または約800~850 mg/kg、または約850~900 mg/kg、または約900~950 mg/kg、または約950~1000 mg/kg、

kgであり得る。GO阻害剤の用量は、約1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950 または1000 mg/kgであり得る。GO阻害剤は、上記組成物のいずれかを含む適当なビヒクルを用いて、経口、局所、非経口、静脈内、腹腔内、筋肉内、病巣内、鼻腔内、皮下、または髄腔内に投与することができる。あるいは、GO阻害剤は坐剤によりまたは徐放性デバイス、例えば、小型浸透圧ポンプによって投与することができる。

【0105】

投与量は、患者の要件、治療すべき腎臓結石および／またはPH1の重症度、投与される特定の製剤に依存して異なり得る。患者への投与量は、その患者において有益な治療応答をもたらすのに十分であるべきである。用量の大きさは、特定の患者における薬物の投与に付随するいずれかの副作用の存否、性質および程度によっても決定されるだろう。特定の状況に相応しい投与量の決定は、典型的な医療実施者の技術の範囲内である。総用量は分割することができ、そして腎臓結石および／またはPH1を治療するのに適当な時間に渡って数回に分けて投与することができる。

【0106】

GO阻害剤の投与は、特定の障害の性質、その重症度および患者の全身状態に依存して異なるだろう。投与は、例えば、毎時、2時間毎、3時間毎、4時間毎、6時間毎、8時間毎、または12時間毎を含む1日2回、またはその間の任意の間隔で実施することができる。投与は、1日1回、または36時間毎もしくは42時間毎に1回、または毎月1回または数カ月に1回であることができる。治療後、患者の状態の変化についてまたは障害の症状の軽減についてその患者をモニタリングすることができる。GO阻害剤の投与量は、患者が特定の用量レベルに対して有意には反応しない場合には増加させることができ、または症状の軽減が観察されるならば、または特定の投与量で受け入れられない副作用が認められる場合には、その用量を減らすことができる。投薬レジメンは、2以上の異なる間隔のセットから成ることができる。例えば、投薬レジメンの最初の部分（第一部）は、被験者に一日複数回、毎日1回、隔日（2日に1回）、または3日に1回投与することができる。その投薬レジメンは、隔日、3日に1回、毎週、隔週、または毎月、被験者に投与することから始まる。この投薬レジメンの第一部は、例えば、30日間まで、例えば7、14、21または30日間実施することができる。毎週、14日毎、または毎月投与される異なる間隔での投薬レジメンの後続の第二部が任意に続くことができ、4週間から2年間またはそれ以上、例えば4、6、8、12、16、26、32、40、52、63、68、78または104週間続くことができる。あるいは、症状が寛解に入り、または全体的に改善した場合、投与量は最大量を維持するかまたはそれより低く維持することができる。腎臓結石が再発するかまたはPH1の症状が悪化した場合、改善が認められるまで最初の（第一部の）投薬レジメンを再度施行することができ、そして後続の第二の投薬レジメンを再度実行することができる。このサイクルを必要ならば何回でも繰り返すことができる。

VI. 実施例

【0107】

以下の実施例では、次の略語を用いる：

aq 水性
bs 広帯域一重項
CD₃OD メタノール-d₄
CDCl₃ クロロホルム-d
conc. 濃縮
CuSO₄ 硫酸銅(II)
CV カートリッジ容積
DCM ジクロロメタン
DIPEA ジイソプロピルエチルアミン
DMF ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

Eq. 当量

Et₂O ジエチルエーテル

EA 酢酸エチル

EtOAc 酢酸エチル

h 時間

Hex ヘキサン

HPLC 高速液体クロマトグラフィー

LRMS 低分解能質量分析

M モル

MeOH メタノール

min 分

NaCl 塩化ナトリウム

Na₂SO₄ 硫酸ナトリウム

PMB パラメトキシベンジル

RBF 丸底フラスコ

rt 室温

t_R 保持時間

satd. 飽和

SiO₂ シリカゲル

THF テトラヒドロフラン

TLC 薄層クロマトグラフィー

【0108】

本発明の化合物は、当業者に一般に公知の工程を用いて、明細書に照らして調製することができる。これらの化合物は、LC-MS（液体クロマトグラフィー質量分析）、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）およびNMR（核磁気共鳴法）を含むがそれに限定されない公知の方法によって分析することができる。以下に示す特定条件は単なる例であり、本発明の化合物を製造するために使用できる条件の範囲を限定することを意図するものでないことを理解すべきである。代わりに、本発明は、本発明化合物を製造するための、本明細書に照らせば当業者に明らかである条件も包含する。特に指示がない限り、以下の実施例における全ての変数は、本明細書で定義される通りである。

【0109】

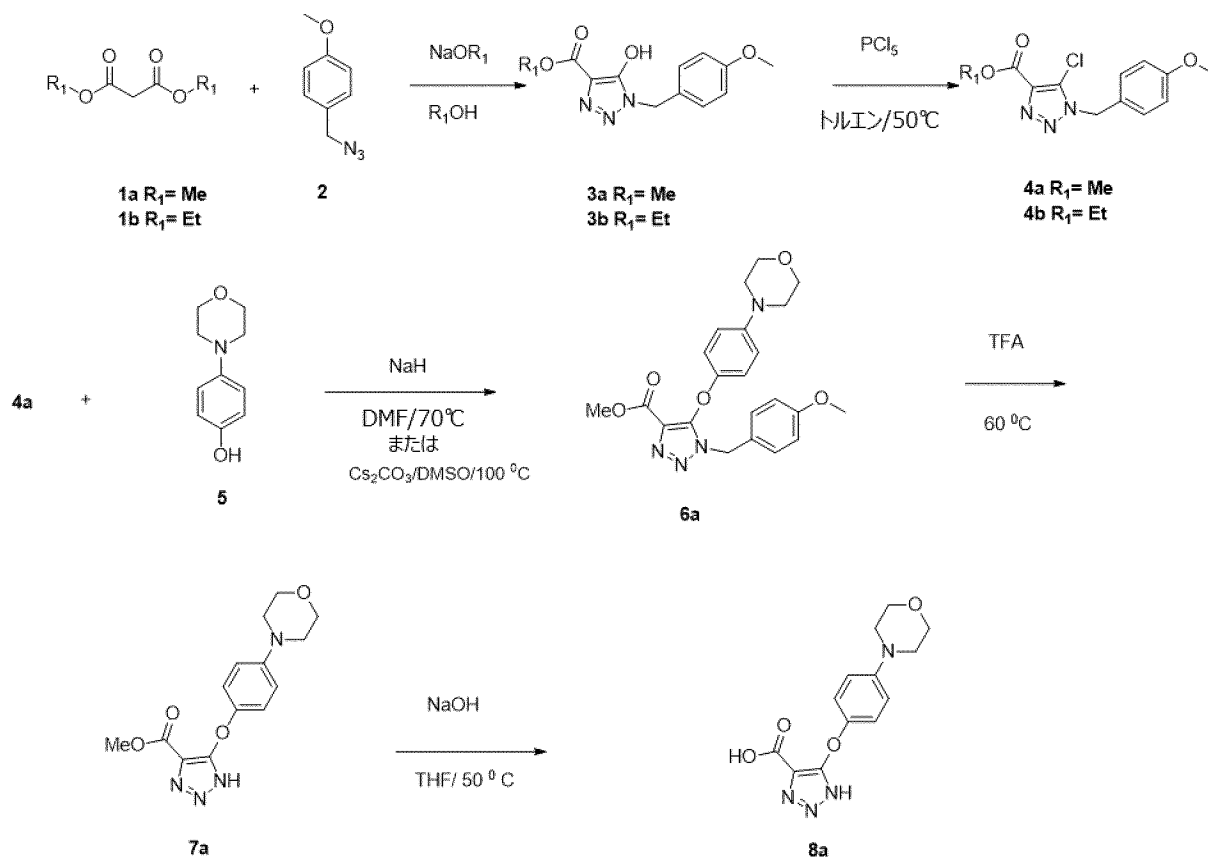
LRMS値は、メタノールまたはアセトニトリルのいずれかの中の試料の直接注入により、Waters Micromass(商標) ZQ上に記録した。分析HPLCは、Agilent社製のZorbax-S B-CNカラム、3.5 μm、4.6×150 mm、移動相：酢酸アンモニウム緩衝液を含む水中のアセトニトリル（0～100%）、流速 1.5 mL/分、実行時間20分を用いて、Waters社製のAlliance(商標)上で実施した。

実施例1：5-(4-ホルキノフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8a)の調製

【0110】

工程1：5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(3a)。エチルエステル類似体(3b)について記載したように、標題化合物(3a)を調製した。D.R. Buckle他、J. Chem. Soc., Perkin Trans, I, 627(1982)参照。MeOH(26 mL)に、ナトリウム(0.348 g、15.1ミリモル)を少量ずつ加え、次いで、マロン酸ジメチル(1a)(2 g、15.1ミリモル)を加えた。30分後、MeOH(3 mL)中のPMB-アジド(2)(2.47 g、15.1ミリモル)の溶液を、先の混合物に滴下添加した。混合物を75℃で18時間穏やかに加熱した(淡黄褐色の着色)。メタノールを蒸発させた後、混合物に20 mLの水を加え、氷水浴で冷却し、1M HCl(15 mL)を用いてpHを2付近に設定した。少量のワックス状固体と共に固体が形成し、その混合物を氷浴中で攪拌した。混合物を1時間超音波処理し、次いで氷浴中で再度攪拌して、フラスコの底に混合物を得た。水をデカンテーションし、更に多くの水を混合物に加えた後、デカンテーションした。

【化 2 6】



10

20

【0 1 1 1】

先の混合物に完全に溶解するまでEtOAcを添加し、続いて減圧下で蒸発させた。得られた固体にヘキサン、続いてEtOAcを加えてクリーム状固体を得、これを紙で濾過し、標題化合物(3a)を白色固体として得た(1.50 g、5.69ミリモル)(38%)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, 8.4 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)。

【0 1 1 2】

工程2：5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)。エチルエステル類似体(4b)について記載したように、標題化合物(4a)を調製した。D.R. Buckle他、J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 627(1982)参照。トルエンと共に共沸させた、トルエン(7 mL)中の工程1からの5-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(3a)(674 mg、2.46ミリモル)の混合物に、五塩化リン(577 mg、2.77ミリモル)を加えた。得られた混合物を完全な溶解(透明溶液)まで40°Cで加熱した。次いで、トルエンを蒸発させ、混合物をEtOAcとNaHCO₃で抽出した。有機相を集め、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させ、得られた黄色油を、定量的収量(720 mg)であると仮定して次の工程にそのまま使用した。

【0 1 1 3】

工程3：1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-モルホリノフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(6a)。水素化ナトリウム60%(102 mg、2.56ミリモル)をDMF(6 mL)中の4-モルホリン-4-イル-フェノール(5)(458 mg、2.56ミリモル)に加えた。室温で30分間後、DMF中の工程2からの5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾ

30

40

50

ール-4-カルボン酸メチル (720 mg、2.56ミリモル) の溶液を加えた。得られた混合物を70℃で2日間加熱した(ヘキサン中EA 50/50 でのTLC)。混合物をEtOAc-水で抽出し、有機相を水で数回洗浄した。有機相を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。混合物を、10%EtOAc/ヘキサン→50%EtOAc/ヘキサンを用いて40 gシリカゲル上で精製して、標題化合物(6a)(240 mg、0.566ミリモル)(22%)を得た。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95-6.84 (m, 4H), 6.85-6.78 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.86-3.74 (m, 9H), 3.63 (s, 3H), 3.11-2.99 (m, 4H)。MS: ES+ 446.86 (M+23)。

【0114】

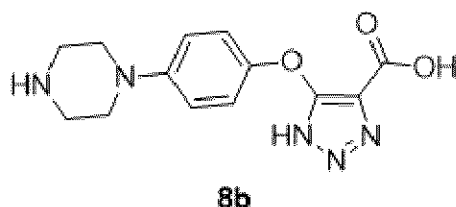
工程4: 5-(4-モルホリノフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(7a)。TFA(5 mL)中の工程3からの1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-モルホリノフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(240 mg、0.566ミリモル)溶液を60℃で1時間加熱し、室温で18時間放置した。その混合物をEtOAc飽和重炭酸ナトリウムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。混合物を、ヘキサン:100%EtOAcを用いて24 gシリカゲルカラム上で精製し、標題化合物(7a)(160 mg、0.526ミリモル)(93%)を得た。¹H-NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ 7.19-7.05 (m, 2H), 7.04-6.94 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (m, 4H), 3.10 (m, 4H)。MS: ES+ 304.9 (M+1)。

【0115】

工程5: 5-(4-モルホリノフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8a)。工程4からの5-(4-モルホリノフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(7a)(160 mg、0.52ミリモル)のTHF(4 mL)溶液に、1M水酸化ナトリウム(1.57 mL、1.57ミリモル)を加えた。反応液を50℃で1日間加熱した。反応混合物をEtOAc-THFおよび1M HClで抽出し、有機相を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。混合物を12 gシリカゲルカラム上でEtOAc:5%MeOH/EAに続いて1%ギ酸+10%MeOH/EtOAcを用いて精製した。所望の画分を蒸発させ、そして生じた固体にEAを添加した後、濾過して標題化合物(8a)(19 mg、0.065ミリモル)(12%)を得た。¹H-NMR (400 MHz, DM SO-d₆) δ 6.95 (2d, J=9.2 Hz, 4H), 3.82-3.64 (m, 4H), 3.09-2.92 (m, 4H)。MS: ES+ 288.88(M+1)。

実施例2: 5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8b)の調製

【化27】



【0116】

工程1: 4-(4-((1-(4-メトキシベンジル)-4-(メトキシカルボニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(6b)。水素化ナトリウム60%(142mg、3.55ミリモル)をDMF(9 mL)中の1-Boc-4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン(988 mg、3.55ミリモル)に加えた。室温で30分間後、DMF中の5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)(1000 mg、3.55ミリモル)の溶液を加えた。得られた混合物を70℃で2日間加熱した(50/50 EtOAc/ヘキサン中でのTLC)。混合物をEtOAc-水で抽出し、有機相を水で数回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。混合物を、10%EtOAc/ヘキサン→50%EtOAc/ヘキサンを用いて40 gのシリカゲルカラム上で精製し、標題化合物(6

b)(160 mg、0.305ミリモル)(9%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.80 (dd, $J=9.1$, 4.8 Hz, 4H), 6.70 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.76 & 3.74 (2s, 6H), 3.57 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 1.64-1.25 (s, 9H)。

【0117】

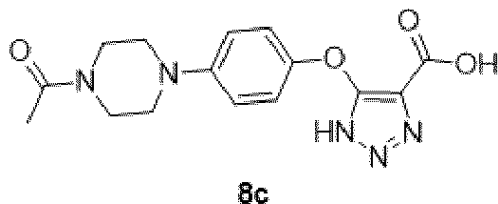
工程2：5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(7b)。工程1からの4-(4-((1-(4-メトキシベンジル)-4-(メトキシカルボニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)オキシ)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(6b)(160 mg、0.305ミリモル)のTFA(5 mL)中溶液を60℃で2時間加熱し、室温で2時間放置した。混合物を蒸発させ、EtOAc飽和重炭酸ナトリウムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。その混合物をEtOAc：70%MeOH/ヘキサンを用いて12 gのシリカゲルカラム上で精製し、標題化合物(7b)(30 mg、0.99ミリモル)(32%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (m, 2H), 6.88 (m, 24H), 3.89 (m, 3H), 3.10 (m, 4H), 3.04 (m, 4H)。

【0118】

工程3：5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8b)。THF(4 mL)中の5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(7b)(30 mg、0.10ミリモル)の溶液に、1 M水酸化ナトリウム(0.3 mL、0.3ミリモル)を加えた。反応液を55℃で18時間加熱した。THFを蒸発させ、反応混合物をpH 7まで1 M HClで酸性化した。固体が形成され、それを濾過した。濾液を温EtOAcおよび温水で処理した。EtOAc相は物質を含まず、水相を蒸発させて白色固体を得た。固体に水を加え、水をデカンテーションして塩を除去した。固体を真空ポンプで乾燥させ、標題化合物(8b)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.83 (s, 4H), 3.00 (m, 4H), 2.89 (m, 4H)。

実施例3：5-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8c)の調製

【化28】

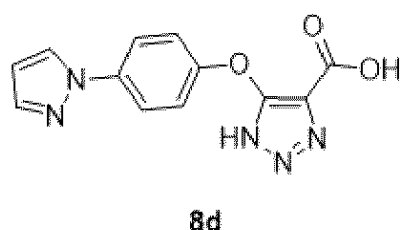


【0119】

先の実施例1と2に記載したように標題化合物を合成した。ただし、1%TFA/水：100%ACNの定組成溶出を用いて40 gのC18シリカゲル逆相カラム上でまず精製し(化合物は15%ACNの所で溶出する)、次いで100%EtOAc：20%MeOH(1%ギ酸含有)/EtOAcを用いて12 gシリカゲル上で精製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.02 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 2.07 (s, 3H)。

実施例4：5-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8d)の調製

【化29】



10

20

30

40

50

【0120】

工程1：5-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(6d)。封管中で、炭酸セシウム(220 mg、675 μ モル)を、DMSO(1.0 mL)中の4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノール(100 mg、0.624ミリモル)の攪拌混合物に室温にてアルゴン雰囲気下で添加した。5分間攪拌した後、5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(4b)(230 mg、0.700ミリモル)の溶液を加えた。ガラス管を密封し、混合物を100°Cで18時間加熱した。室温に冷却した後、水、ブラインおよびEtOAcを反応混合物に加えた。相を分離し、水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで1回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をDCM中にとり、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、DCM：100%EtOAcで溶離することにより、5-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(157 mg、54%)を得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.75 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.22-4.13 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.16-1.07 (m, 3H)。

【0121】

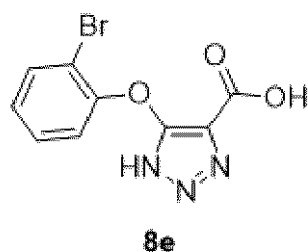
工程2：5-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(7d)。先の実施例1と2に記載したように、5-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(6d)から標題化合物を調製した。¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.84 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.52-6.43 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 3H)。MS: ES+ 300.1(M+1)。

【0122】

工程3：5-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8d)。先の実施例1と2に記載したように、5-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(7d)から標題化合物を調製した。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 15.25 (brs, 1H), 13.26 (brs, 1H), 8.45 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.57-6.47 (m, 1H)。MS: ES+ 272.0(M+1)。

実施例5：5-(2-ブロモフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8e)の調製

【化30】



【0123】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(4b)を用いて、先の実施例1と2に記載したように化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.63 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.31(m, 1H), 7.07 (m, 2H)。MS: ES- 283.95 (M-1)。

実施例6：5-(4-ブロモフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8f)の調製

10

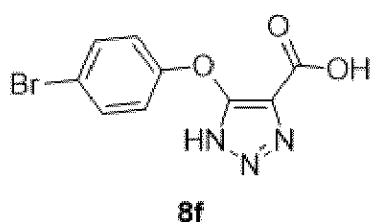
20

30

40

50

【化 3 1】

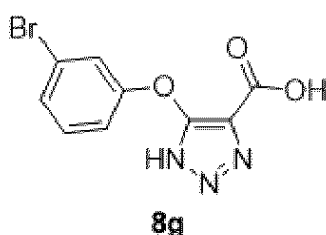


【 0 1 2 4】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(4b)または5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)のいずれかを使用して、実施例 1 と 2 に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 (m, 2H), 7.04 (m, 2H)。MS: ES- 255.93 (M-1)。

実施例 7 : 5-(3-ブロモフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8g)の調製

【化 3 2】

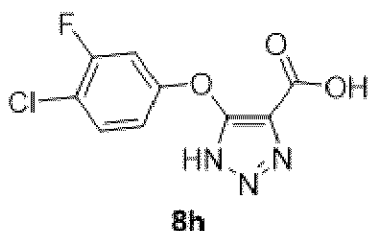


【 0 1 2 5】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(4b)を用いて、実施例 1 と 2 に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37-7.28 (m, 3H), 7.09-7.04 (m, 1H)。MS: ES- 283.12 (M-1)。

実施例 8 : 5-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8h)の調製

【化 3 3】



【 0 1 2 6】

PMB脱保護工程でアニソール (20当量) を使用したこと以外は、5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(4b)を用いて実施例 1 と 2 に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=10.5, 2.8 Hz, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H)。

実施例 9 : 5-(4-フルオロフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸ナトリウム塩(8i)の調製

10

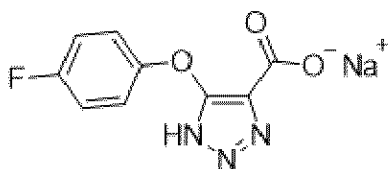
20

30

40

50

【化 3 4】



8i

【0127】

工程 1：5-(4-フルオロフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル。THF(5 mL)中の5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a、0.16 g、0.569ミリモル)の溶液に、Cs₂CO₃(0.556 g、1.707ミリモル)および4-フルオロフェノール(0.095 g、0.853ミリモル)を周囲温度で添加した。反応混合物を70℃で16時間加熱し、次いで周囲温度まで放冷した。得られた反応混合物を水(50 mL)に注ぎ、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製物質をカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン中21%酢酸エチル)により精製し、5-(4-フルオロフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(0.063 g、0.176ミリモル)を得た。MS：ES+ 380 (M+23)。

【0128】

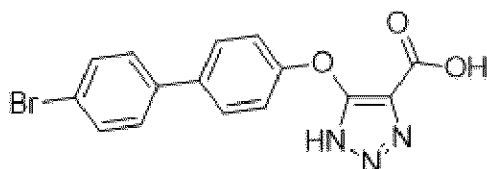
工程 2：5-(4-フルオロフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル。実施例 1 の工程 4 の場合と同様に脱保護を行い、5-(4-フルオロフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルを得た。

【0129】

工程 3：5-(4-フルオロフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸Na塩(8i)。THF：水(4：1、1.5 mL)中の5-(4-フルオロフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(0.045 g、0.189ミリモル)の攪拌溶液に、周囲温度でNaOH(0.009 g、0.208ミリモル)を添加した。得られた反応混合物を周囲温度で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた物質をジクロロメタン：n-ペンタン(1：9、2 mL)で粉砕した。得られた物質を乾燥させて、5-(4-フルオロフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸Na塩(8i)(0.045 g、0.183ミリモル)を得た。¹H-NMR(400 MHz, DM SO-d₆) δ ppm: 6.97-7.02 (m, 2H), 6.70-6.83 (m, 2H); MS: ES+ 224.0 (M+1)。

実施例 10：5-((4'-ブromo-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8j)の調製

【化 3 5】



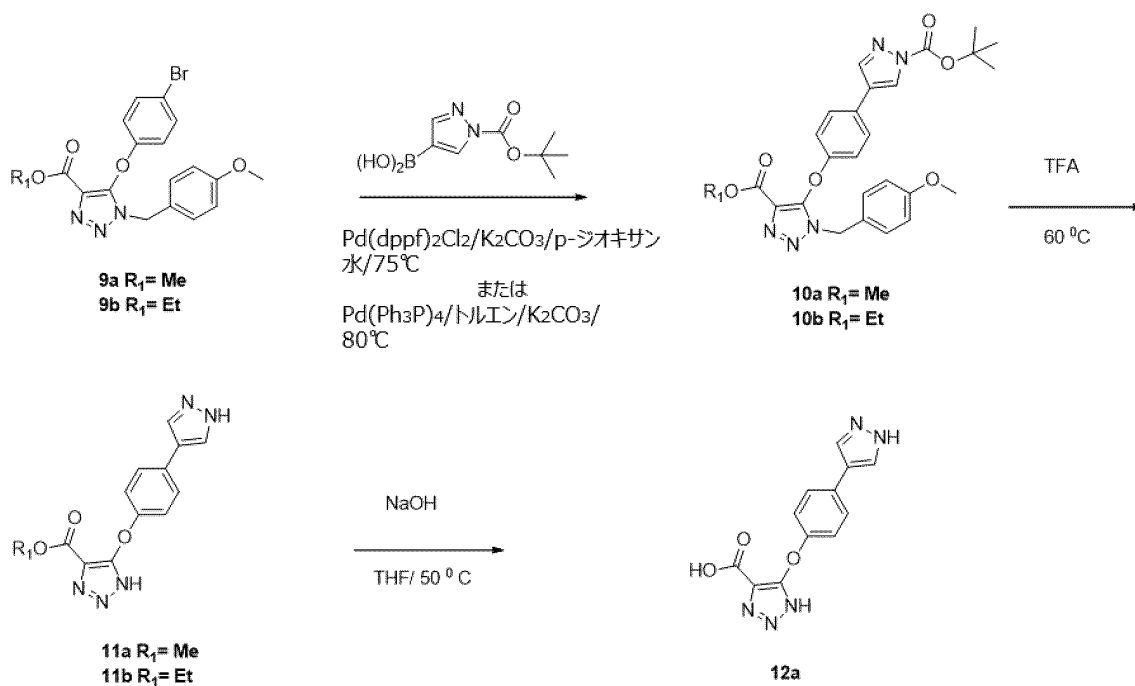
8j

【0130】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(4b)を用いて、実施例 1 と 2 に記載のように標題化合物を調製した。¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.71-7.48 (m, 6H), 7.19 (d, J=8.8 Hz, 2H)。MS: ES- 357.69 (M-1)。

実施例 11：5-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12a)の調製

【化 3 6】



10

20

【0131】

工程 1 : 5-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(10a)。p-ジオキサン(3 mL)と水(0.3 mL)中の実施例 6 に記載の通りに調製した5-(4-ブromoフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(9a)(300 mg、0.717 ミリモル)、(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸 (182 mg、0.861 ミリモル)、Pd(dppf)₂Cl₂(29 mg、0.035 ミリモル)、炭酸カリウム(297 mg、2.15 ミリモル)の混合物を75 °Cで2 時間加熱した。混合物をEtOAc-水で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。この混合物をヘキサン：100%EtOAcを用いて40 gのシリカゲルカラム上で精製し、5-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(10a)(170 mg、0.340 ミリモル)を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1 H), 7.93 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.78 (m, 4H), 5.37 (s, 2H), 3.76 (2d, 6H), 1.68 (s, 9H)。

30

40

【0132】

工程 2 : 5-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(11a)。5-(4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(10a) (170 mg、0.34 ミリモル) のTFA (5 mL)中溶液を60 °Cで2 時間加熱し、室温で2 時間放置した。混合物を蒸発させ、EtOAc飽和重炭酸ナトリウムで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。この混合物にメタノールを加えて固体を得、それを濾過し、メタノールで洗浄して、5-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール

50

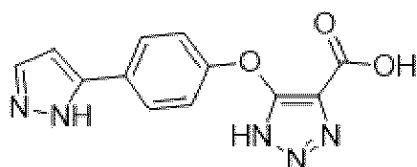
-4-カルボン酸メチル(11a)(25 mg、0.09ミリモル)を得た。濾液を12 gのシリカゲルカラム上でヘキサン：100%EtOAcを用いて精製し(DCMでロード)、追加の物質14 mg (0.05ミリモル)(41%)を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.91 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78-7.41 (d, 2H), 7.34-6.80 (m, 2H), 3.76 (s, 3H)。MS: ES+ 285.93 (M+1)。

【0133】

工程3：5-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12a)。THF (4 mL)中の工程2の4-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸メチル(11a) (39 mg、0.136ミリモル)の溶液に、1 M水酸化ナトリウム(0.3 mL、0.41ミリモル)を加えた。反応物を55℃で18時間加熱した。反応混合物を水とEtOAcの間に分配し、続いて1M HClを添加した。化合物は水中に留まったので、水を蒸発させて白色固体を得た。その固体に水(1 mL)を加え、水をデカンテーションして塩を除去した。この操作を2回繰り返した。得られた物質を真空ポンプで乾燥させて、5-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12a)(10 mg、0.05ミリモル)(27%)を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 2H), 7.47 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.7 Hz, 2H)。

実施例12：5-(4-(1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12b)の調製

【化37】



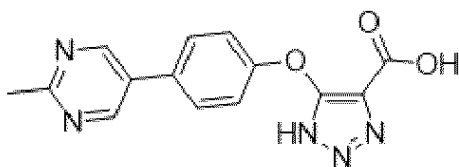
12b

【0134】

実施例11に記載のように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.65 (2s, 2H)。MS: ES- 269.90 (M-1)。

実施例13：5-(4-(2-メチルピリジン-5-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12c)の調製

【化38】



12c

【0135】

出発物質として5-(4-ブロモフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(9b)を用いて、実施例11に記載のように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.8 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H)。MS: ES- 295.78 (M-1)。

実施例14：5-(4-(ピリジン-3-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12d)の調製

10

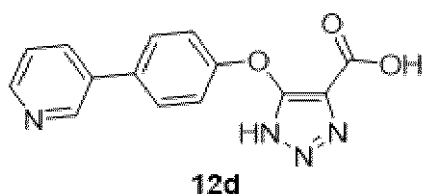
20

30

40

50

【化 3 9】



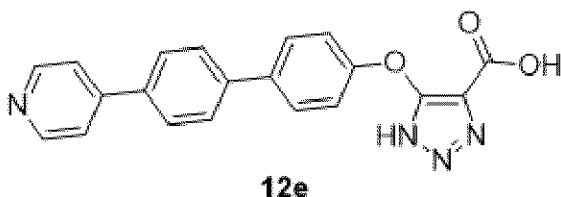
【 0 1 3 6 】

10

出発物質として5-(4-ブロモフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(9a)およびトルエン-1M K_2CO_3 中の $Pd(Ph_3P)_4$ を用いて、クロスカップリング反応のために80℃条件で、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。 ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.04 (m, 2H)。

実施例15：5-((4'-(ピリジン-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12e)の調製

【化 4 0】



20

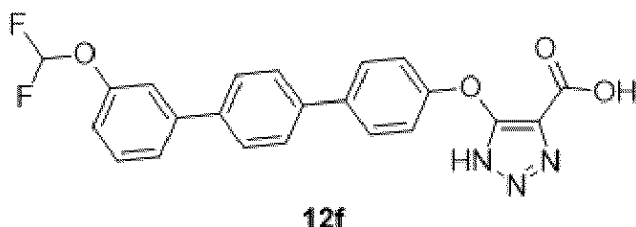
【 0 1 3 7 】

実施例10のPMB保護エチルエステル中間体を用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, $J=4.7$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.81-7.66 (m, 6H), 7.17 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)。MS: ES+ 358.90 (M+1)。

30

実施例16：5-((3''-(ジフルオロメトキシ)-[1,1',4',1''-テルフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12f)の調製

【化 4 1】



40

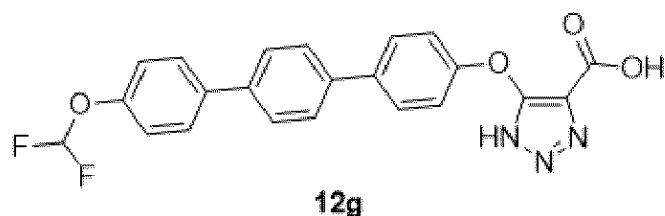
【 0 1 3 8 】

実施例10のPMB保護エチルエステル中間体を用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82-7.68 (m, 6H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.34 (t, $J=61.8$ Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 3H)。MS: ES+ 423.99 (M+1)。

実施例17：5-((4''-(ジフルオロメトキシ)-[1,1',4',1''-テルフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12g)の調製

50

【化 4 2】



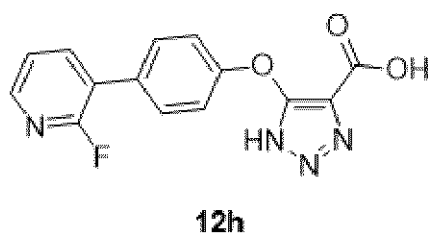
【 0 1 3 9 】

10

実施例10のPMB保護エチルエステル中間体を用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 - 7.67 (m, 8H), 7.29 (t, J=74.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 2H)。MS: ES- 422.00 (M-1)。

実施例18：5-(4-(2-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12h)の調製

【化 4 3】



20

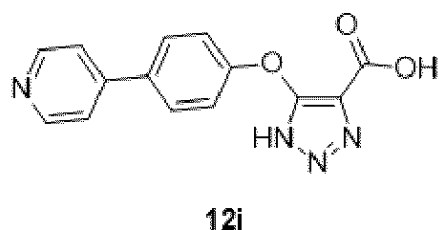
【 0 1 4 0 】

出発物質として5-(4-ブロモフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(9a)およびクロスカップリング反応用の塩基としてK₃PO₄を用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (600 MHz, DMSO) δ 15.29 (brs, 1H), 13.22 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.1 Hz, 2H)。MS: ES- 298.9 (M-1)。

実施例19：5-(4-(ピリジン-4-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12i)の調製

30

【化 4 4】



40

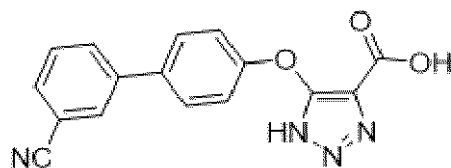
【 0 1 4 1 】

出発物質として5-(4-ブロモフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(9a)およびクロスカップリング反応用の塩基としてK₃PO₄を用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 15.44 (brs, 1H), 13.27 (brs, 1H), 8.62 (d, J=4.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.6 Hz, 2H)。MS: ES- 280.8 (M-1)。

50

実施例20：5-((3'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12j)の調製

【化45】



12j

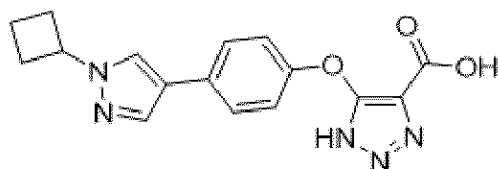
10

【0142】

出発物質として5-(4-ブロモフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(9a)およびクロスカップリング反応用のPd(Ph₃P)₄を用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (600 MHz、アセトン-d₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.99 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 3H), 7.67 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 2H)。MS: ES- 305.0 (M-1)。

実施例21：5-(4-(1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12k)の調製

【化46】



12k

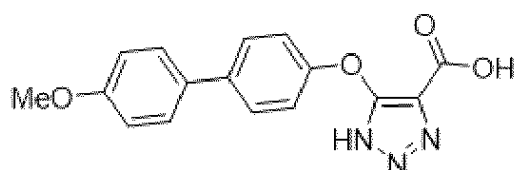
20

【0143】

出発物質として5-(4-ブロモフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(9b)および鈴木反応のためのボロン酸エステルを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.05 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.82 (m, 1H), 2.40 (m, 4H), 1.78 (m, 2H)。

実施例22：5-((4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12l)の調製

【化47】



12l

40

【0144】

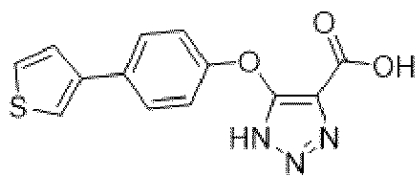
出発物質として5-(4-ブロモフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(9b)を用いて、実施例11に記載のように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.61-7.52 (m, 4H), 7.10 (d, J=8.8 Hz, 2H),

50

6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H)。MS: ES- 310 (M-1)。

実施例23：5-(4-(チオフェン-3-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (12m)の調製

【化48】



12m

10

【0145】

PMB脱保護工程にてアニソール(20当量)を使用したこと以外、出発物質として5-(4-ブロモフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(9b)を用いて実施例11に記載したように標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (dd, $J=2.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.62 (dd, $J=5.0, 2.9$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=5.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)。MS: ES- 286 (M-1)。

実施例24：5-(4-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (16a)の調製。

20

【0146】

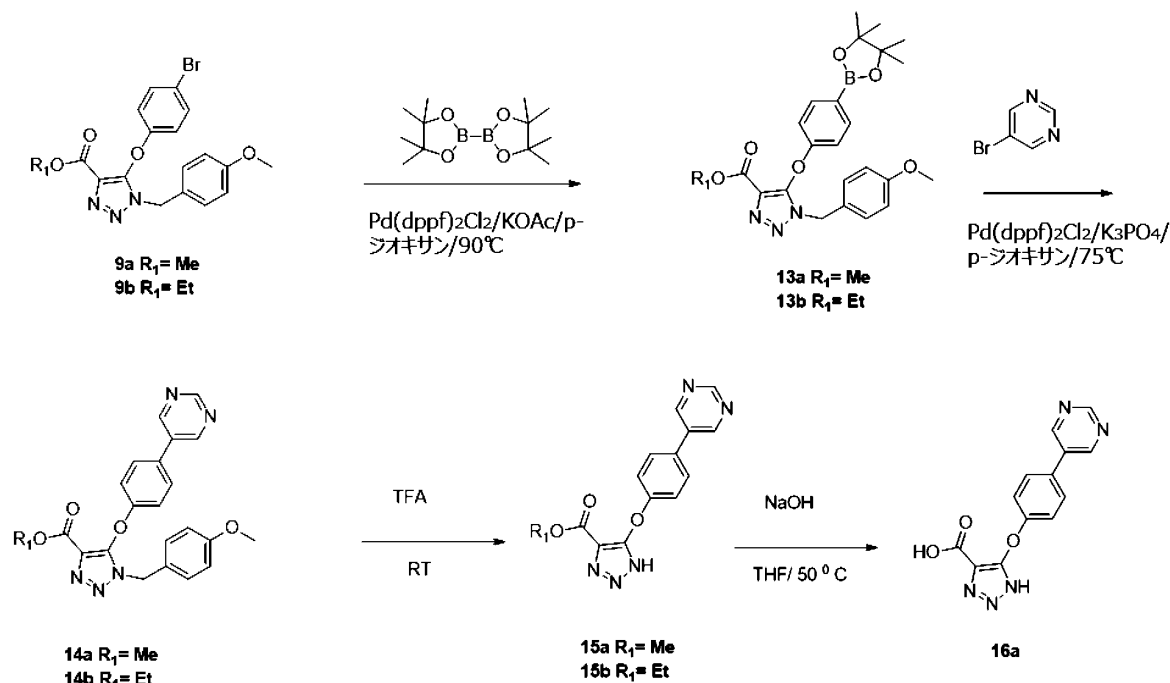
工程1：1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(13b)。ジオキサン(50 mL)中の5-(4-ブロモフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(9b)(3.00 g、6.94ミリモル)、ビス(ピナコラート)ジボロン(1.85 g、7.29ミリモル)、酢酸カリウム(1.36 g、13.90ミリモル)、 $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (283 mg、0.334ミリモル)の混合物を脱気し、90℃で攪拌した。18時間後に、追加のビス(ピナコラート)ジボロン(0.352 g、1.39ミリモル)、酢酸カリウム(0.272 g、2.78ミリモル)および $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ およびp-ジオキサン(5 mL)を加え、混合物を脱気した。4時間後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。この混合物を、100%ヘキサン：60%酢酸エチル/ヘキサンを用いて80 gのシリカゲルカラム上で精製し、1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(13b)(2.50 g、5.21ミリモル)(75%)を得た。

30

40

50

【化 4 9】



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.75 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.76 (m, 3H), 1.35 (m, 12H), 1.14 (m, 3H)。

【0147】

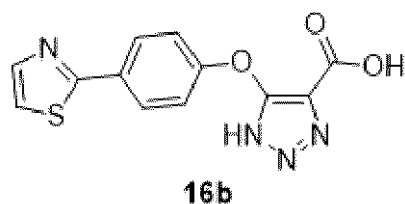
工程2：1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(14b)。塩基として K_3PO_4 を用いたこと以外は実施例11と同様にして標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.68-8.54 (m, 1H), 8.51 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.12 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。MS: ES+ 453.87 ($\text{M}+23$)。

【0148】

工程3：5-(4-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(16a)。TFA反応を室温で行ったこと以外は、実施例11の工程2と工程3に記載したように、1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-(ピリミジン-5-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(14b)から標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.23 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J=2.5, 1.6$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.20 (d, $J=8.9$ Hz, 2H)。MS: ES- 281.86 ($\text{M}-1$)。

実施25：5-(4-(チアゾール-2-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(16b)の調製

【化 5 0】

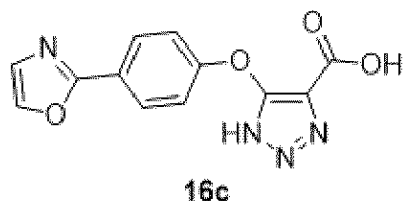


【0149】

クロスカップリング反応用の塩基として K_2CO_3 を用いて、実施例24に記載したように標題化合物を調製した。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)。MS: ES - 286.96 (M-1)。

実施例26：5-(4-(オキサゾール-2-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(16c)の調製

【化51】



10

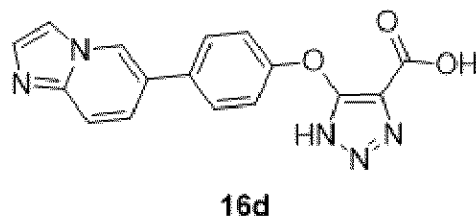
【0150】

クロスカップリング反応用の塩基として K_2CO_3 を用いて、実施例24に記載したように標題化合物を調製し、PMB反応を50℃で行った。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.9$ Hz, 2H)。

20

実施例27：5-(4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(16d)の調製

【化52】



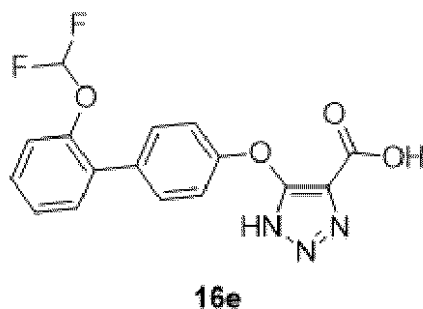
30

【0151】

実施例26に記載したように標題化合物を調製した。 ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98-7.79 (m, 3H), 7.73 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)。

実施例28：5-((2'-(ジフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(16e)の調製

【化53】



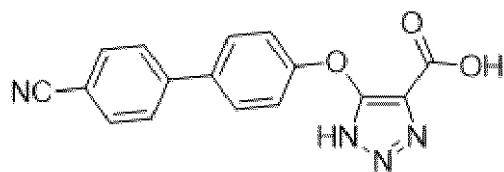
40

50

【0152】

実施例26に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.48-7.39 (m, 4H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 3H)。MS: ES+ 369.98 (M+23)。
 実施例29：5-((4'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12n)の調製

【化54】



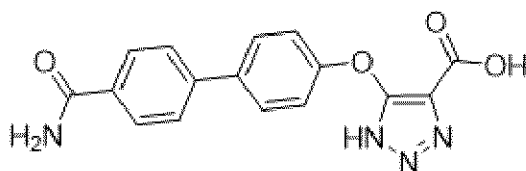
12n

10

【0153】

出発物質として5-(4-ブロモフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(9a)および、クロスカップリング反応に80℃条件でトルエン-1 M K₂CO₃を用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (m, 4H), 7.77 (m, 2H), 7.19 (m, 2H)。MS: ES- 305.1 (M-1)。
 実施例30：5-((4'-カルバモイル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12o)の調製

【化55】



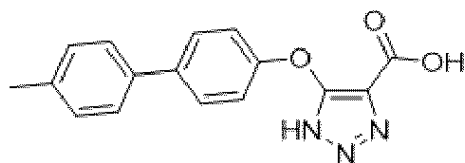
12o

20

【0154】

出発物質として5-(4-ブロモフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(9a)を用い、クロスカップリング反応のために80℃条件でトルエン-1M K₂CO₃中のPd(Ph₃P)₄を用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.14 (m, 2H)。MS: ES- 323.8 (M-1)。
 実施例31：5-((4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12p)の調製

【化56】



12p

30

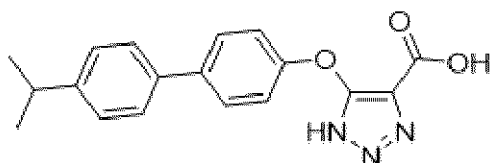
【0155】

出発物質として5-(4-ブロモフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(9b)を用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製し

50

た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64-7.58 (m, 2H), 7.51 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)。

実施例32：5-((4'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12q)の調製
【化57】



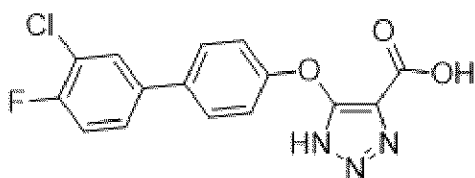
12q

10

【0156】

出発物質として5-(4-ブロモフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(9b)を用いて、実施例11に記載のように標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63-7.58 (m, 2H), 7.53 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 1.21 (d, $J=6.9$ Hz, 6H)。MS: ES- 322.07 (M-1)。

実施例33：5-((3'-クロロ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12r)の調製
【化58】



12r

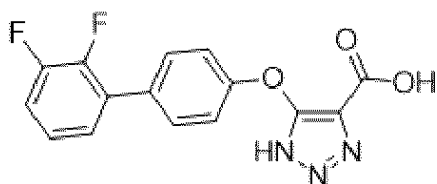
20

30

【0157】

脱保護工程でアニソール(20当量)を使用したこと以外、出発物質として5-(4-ブロモフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(9b)を用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 3H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H)。MS: ES- 331.98 (M-1)。

実施例34：5-((2',3'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12s)の調製
【化59】



12s

40

【0158】

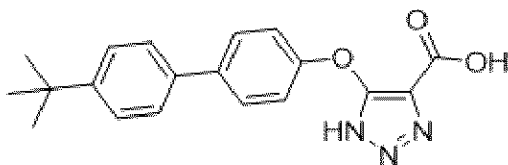
脱保護工程でアニソール(20当量)を使用したこと以外、出発物質として5-(4-ブロモフ

50

エノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(9b)を用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (m, 2H), 7.46-7.24 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 2H)。MS: ES- 315.99 (M-1)。

実施例35：5-((4'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12t)の調製

【化60】



12t

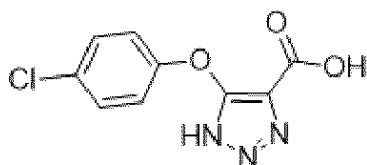
10

【0159】

脱保護工程でアニソール(20当量)を使用したこと以外、出発物質として5-(4-ブロモフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(9b)を用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.7 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H)。

20

実施例36：5-(4-クロロフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8k)の調製
【化61】



8k

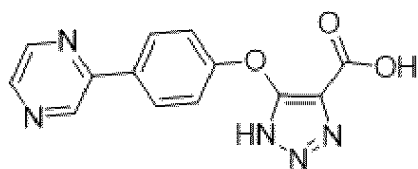
【0160】

先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56-7.28 (m, 2H), 7.15-7.00 (m, 2H)。MS: ES- 237.99 (M-1)。

30

実施例37：5-(4-(ピラジン-2-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(16f)の調製

【化62】



16f

40

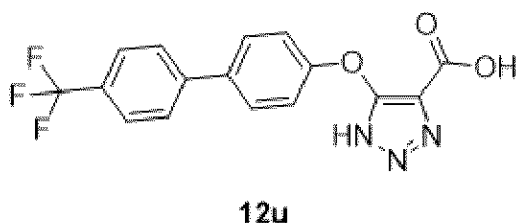
【0161】

クロスカップリング反応の塩基としてK₂CO₃を用いて、実施例24に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.69 (dd, J=2.5, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.9 Hz, 2H)。MS: ES- 281.86 (M-1)。

実施例38：5-((4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12u)の調製

50

【化 6 3】

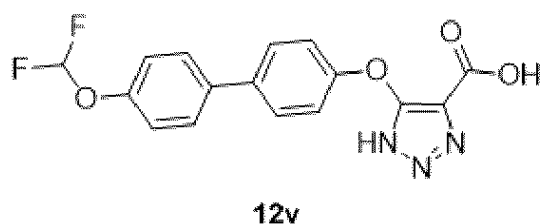


【 0 1 6 2】

出発物質として5-(4-ブロモフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(9b)を用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H)。MS: ES+ 349.96 (M+1)。

実施例39：5-((4'-(ジフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12v)の調製

【化 6 4】

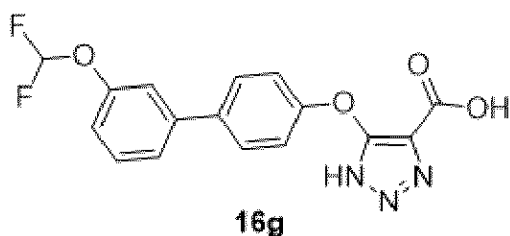


【 0 1 6 3】

出発物質として5-(4-ブロモフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.27-7.17 (m, 3H), 6.92 (d, J=8.7 Hz, 2H)。MS: ES- 345.93 (M-1)。

実施例40：5-((3'-(ジフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(16g)の調製

【化 6 5】



【 0 1 6 4】

クロスカップリング反応用の塩基としてK₂CO₃を用いて、実施例24に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.8 Hz, 3H)。m/z 345.79 (M-1)。

実施例41：5-(4-(フラン-3-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12x)の調製

10

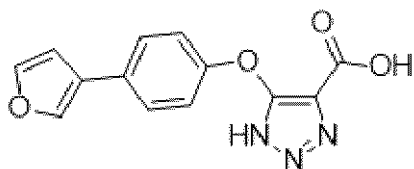
20

30

40

50

【化 6 6】



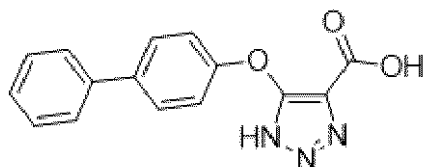
12x

【 0 1 6 5】

出発物質として5-(4-ブロモフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(9b)を用い、PMB脱保護用にアニソールの添加を用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.71 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.93-6.89 (m, 1H)。

実施例42：5-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(81)の調製

【化 6 7】



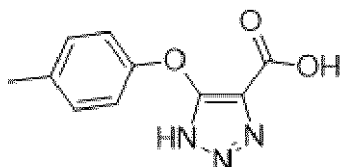
81

【 0 1 6 6】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)およびPMB脱保護用のアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67-7.60 (m, 4H), 7.44 (dd, J=10.4, 4.8 Hz, 2H), 7.34 (dt, J=9.2, 4.3 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H)。

実施例43：5-(p-トリルオキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8m)の調製

【化 6 8】



8m

【 0 1 6 7】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)およびPMB脱保護用のアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.14 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H)。

実施例44：5-((6-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12y)の調製

10

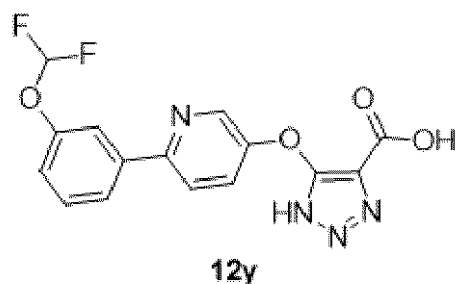
20

30

40

50

【化 6 9】



10

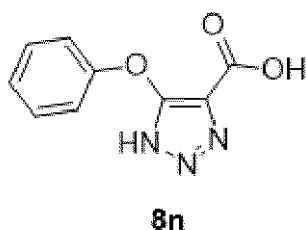
【 0 1 6 8】

クロスカッリング反応に5-((6-クロロピリジン-3-イル)オキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルを使用したこと以外、実施例11に記載した通りに標題化合物を調製した。5-((6-クロロピリジン-3-イル)オキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルは、5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(4b)と6-クロロピリジン-3-オールとから実施例6に記載したように調製した。PMB脱保護のためにアニソールを反応混合物に添加した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J=73.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.0, 1.8 Hz, 1H)。MS: ES+ 349.10 (M+1)。

20

実施例45：5-フェノキシ-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8n)の調製

【化 7 0】



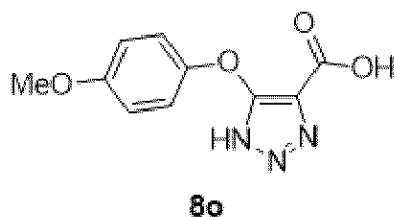
30

【 0 1 6 9】

実施例36の5-(4-クロロフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8k)から、1気圧の水素下でMeOH中Pd/Cで処理することにより、標題化合物を調製した。得られたメチルエステルを実施例1と2に記載したように加水分解した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.44-7.29 (m, 2H), 7.13 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H)。MS: ES- 204.08 (M-1)。

実施例46：5-(4-メトキシフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8o)の調製

【化 7 1】



40

【 0 1 7 0】

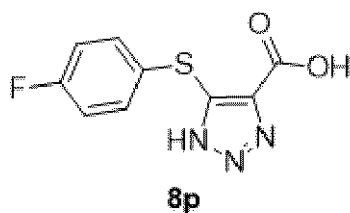
5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)およびPMB脱保護用のアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物

50

を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.07-7.00 (m, 2H), 6.94-6.87 (m, 2H), 3.72 (s, 3H)。MS: ES+ 258.07 ($\text{M}+23$)。

実施例47：5-((4-フルオロフェニル)チオ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8p)の調製

【化72】



10

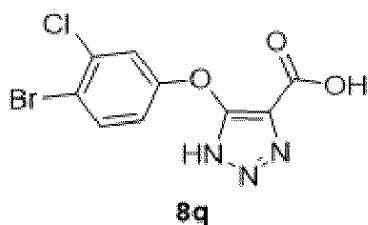
【0171】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)上への付加に4-フルオロチオフェノールおよびPNB脱保護用にアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (s, 2H), 7.24 (t, $J=8.8$ Hz, 2H)。MS: ES+ 262.03 ($\text{M}+23$)。

実施例48：5-(4-ブromo-3-クロロフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8q)の調製

20

【化73】



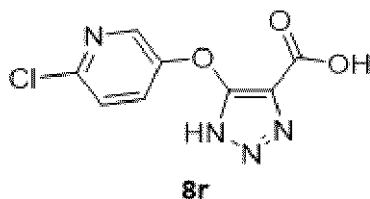
【0172】

30

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)およびPNB脱保護用のアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=8.9, 2.9$ Hz, 1H)。MS: ES- 315.86 ($\text{M}-1$)。

実施例49：5-((6-クロロピリジン-3-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8r)の調製

【化74】



40

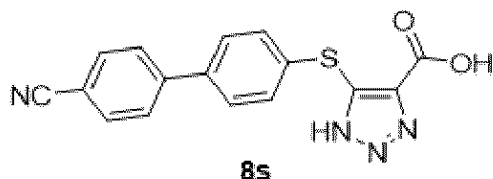
【0173】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)およびPMB脱保護用のアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J=8.8, 3.1$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)。MS: ES+ 241.08 ($\text{M}+23$)。

50

実施例50：5-((4'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)チオ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8s)の調製

【化75】



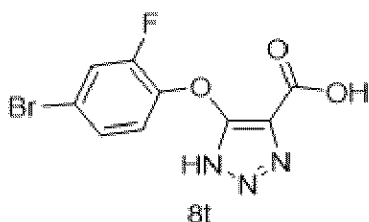
10

【0174】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)上への付加用に4'-メルカプト-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリルを用いそしてPMB脱保護用にアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (q, J=8.6 Hz, 4H), 7.73 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.3 Hz, 2H)。MS: ES- 320.87 (M-1)。

実施例51：5-(4-ブromo-2-フルオロフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8t)の調製

【化76】



20

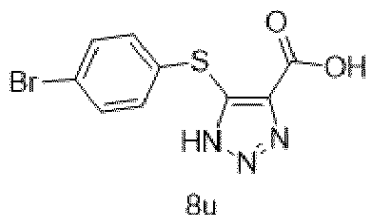
【0175】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)を用い、ただしフェノール付加用にCs₂CO₃/DMFおよびPMB脱保護用にアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (dd, J=10.5, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.7 Hz, 1H)。MS: ES+ 323.99 (M+23)。

30

実施例52：5-((4-ブromoフェニル)チオ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8u)の調製

【化77】



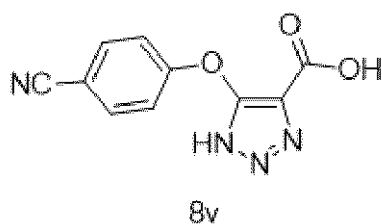
40

【0176】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)上への付加用に4-ブromochlorophenolを用い、そしてPMB脱保護用にアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 2H)。MS: ES+ 321.95 (M+23)。

50

実施例53：5-(4-シアノフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8v)の調製
【化78】



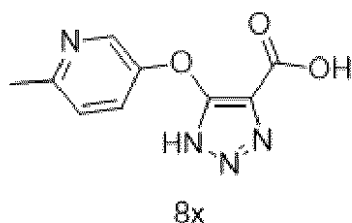
10

【0177】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)を用い、ただしフェノール誘導体の付加にCs₂CO₃/DMFおよび脱保護用にアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 2H)。MS: ES- 229.03 (M-1)。

実施例54：5-((6-メチルピリジン-3-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8x)の調製

【化79】



20

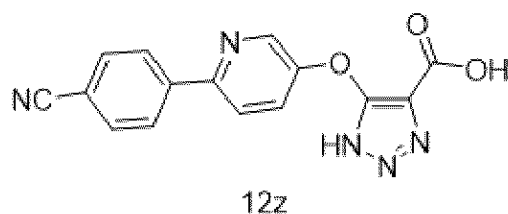
【0178】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)を用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.38 (dd, J=8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J=9.1 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H)。MS: ES+ 221.18 (M+1)。

30

実施例55：5-((6-(4-シアノフェニル)ピリジン-3-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12z)の調製

【化80】



40

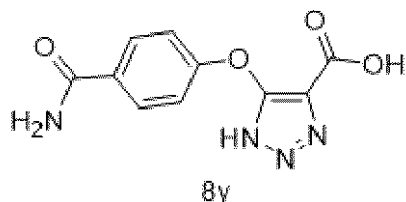
【0179】

クロスカップリング反応に中間体(8r)を用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.03 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.38 (m, 1H)。MS: ES- 306.08 (M-1)。

実施例56：5-(4-カルバモイルフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8y)の調製

50

【化 8 1】



【 0 1 8 0】

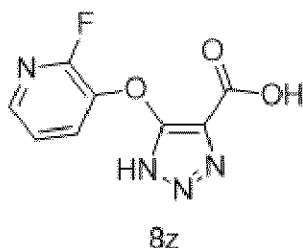
10

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)を用い、ただしフェノール誘導体の付加に Cs_2CO_3 /DMFおよびPMB脱保護用にアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.9$ Hz, 2H)。MS: ES- 247.00 (M-1)。

実施例57：5-((2-フルオロピリジン-3-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8z)の調製

【化 8 2】

20



【 0 1 8 1】

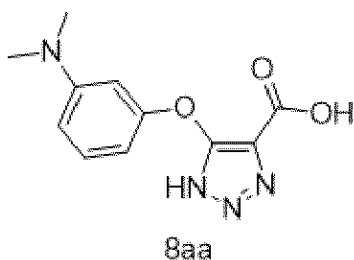
30

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)を用い、ただしフェノール誘導体の付加に Cs_2CO_3 /DMFおよびPMB脱保護用にアニソールを用いて、先の実施例1と実施例2に記載したように標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.32, (m, 1H)。MS: ES+ 225.14 (M+1)。

実施例58：5-(3-(ジメチルアミノ)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8aa)の調製

【化 8 3】

40



【 0 1 8 2】

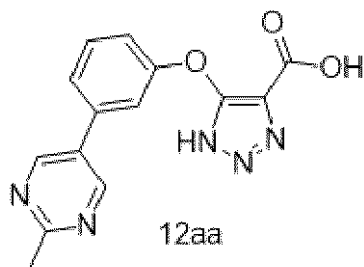
5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)を用い、ただしフェノール誘導体の付加に Cs_2CO_3 /DMFおよびPMB脱保護用にアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.07 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H),

50

6.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.85 (s, 6H)。MS: ES- 247.11 ($M-1$)。

実施例59：5-(3-(2-メチルピリミジン-5-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12aa)の調製

【化84】

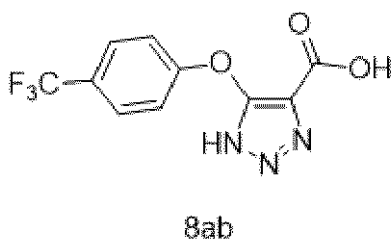


10

【0183】

クロスカップリング反応用に中間体(8g)を用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.49 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H)。MS: ES+ 298.19 ($M+1$)。実施例60：5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8ab)の調製

【化85】



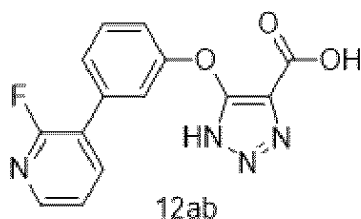
20

【0184】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)を用い、ただしフェノール誘導体の付加に $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ およびPMB脱保護用にアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)。MS: ES- 272.01 ($M-1$)。

実施例61：5-(3-(2-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12ab)の調製

【化86】



40

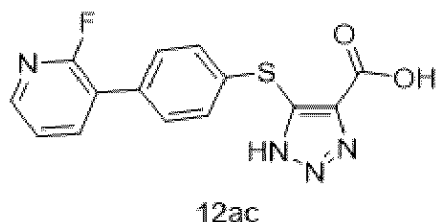
【0185】

クロスカップリング反応用に中間体(8g)およびPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.17-8.04 (m, 1H), 7.46 (ddd, $J=10.4, 7.0, 4.9$ Hz, 2H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.13 (dd, $J=8.2, 2.5$ Hz, 1H)。MS: ES+ 301.18 ($M+1$)。

50

実施例62：5-((4-(2-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)チオ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12ac)の調製

【化87】



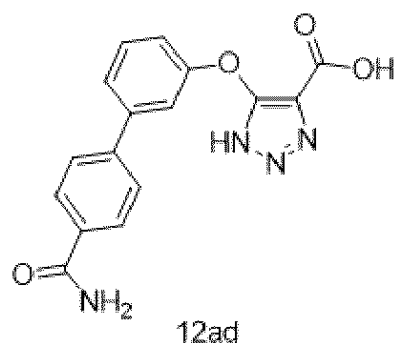
10

【0186】

クロスカップリング反応用に中間体(8u)およびPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27-8.22 (m, 1H), 8.19-8.06 (m, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 1H)。MS: ES- 315.04 (M-1)。

実施例63：5-((4'-カルバモイル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12ad)の調製

【化88】



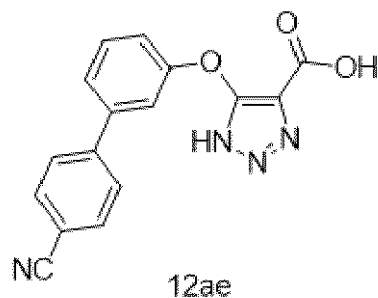
20

【0187】

クロスカップリング反応用に中間体(8g)およびPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.54-7.42 (m, 3H), 7.09 (d, J=8.3 Hz, 1H)。MS: ES+ 325.20 (M+1)。

実施例64：5-((4'-シアノ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12ae)の調製

【化89】



40

【0188】

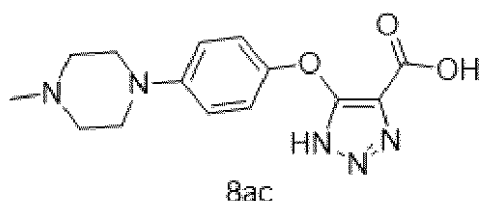
クロスカップリング反応用に中間体(8g)およびPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.

50

88 (m, 4H), 7.59-7.40 (m, 3H), 7.13-7.03 (m, 1H)。MS: ES- 305.15 (M-1)。

実施例65：5-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8ac)の調製

【化90】



10

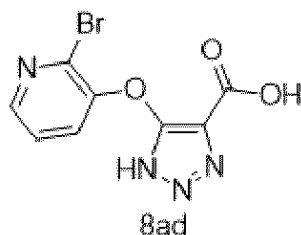
【0189】

THF(3 mL)および酢酸(0.6 mL)中の1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-(ピペラジン-1-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(0.280 g、0.661ミリモル)(中間体8b)の混合物に、ホルムアルデヒド水溶液(177 μ L、2.18ミリモル)を添加した。30分後、トリアセトキシ水素化ホウ素(150 mg、0.708ミリモル)を少しずつ添加した。15分後、反応混合物をEAとNaHCO₃で抽出し、集めたEA相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。この混合物をDCM：10% MeOH/DCMを用いて40 gカラム上で精製し(DCM/MeOHでロード)、1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(0.200 g、0.457ミリモル)を得た。化合物8bに記載したように脱保護および加水分解後、標題化合物が得られた(0.214 g、0.693ミリモル)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.05 (m, 4H), 3.34 (s, 8H), 2.96 (s, 3H)。MS: ES+ 304.24 (M+1)。

20

実施例66：5-((2-ブロモピリジン-3-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8ad)の調製

【化91】



30

【0190】

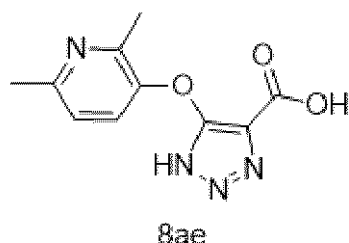
5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)を用い、ただしフェノール誘導体の付加にCs₂CO₃/DMFおよびPMB脱保護用にアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (dd, J=4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.1, 4.6 Hz, 1H)。MS: ES+ 283.95 (M+1)。

40

実施例67：5-((2,6-ジメチルピリジン-3-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8ae)の調製

50

【化 9 2】

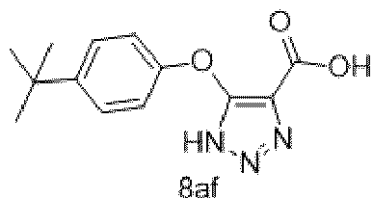


【0191】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)を用い、ただしフェノール誘導体の付加にCs₂CO₃/DMFおよびPMB脱保護用にアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.19 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)。MS: ES+ 234.07 (M+1)。

実施例68：5-(4-(tert-ブチル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8af)の調製

【化 9 3】

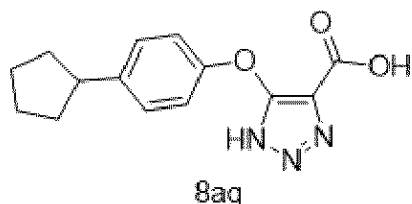


【0192】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)を用い、ただしCs₂CO₃/DMFおよびPMB脱保護用のアニソールを使用して、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J=7.9 Hz, 2H), 1.25 (s, 9H)。MS: ES+ 262.20 (M+1)。

実施例69：5-(4-シクロペンチルフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8ag)の調製

【化 9 4】

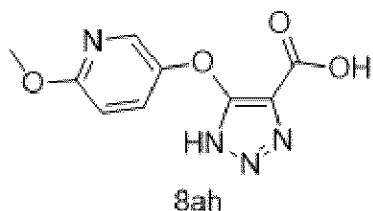


【0193】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)を用い、ただしCs₂CO₃/DMFおよびPMB脱保護用のアニソールを使用して、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.21 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.6 Hz, 2H), 3.05-2.80 (m, 1H), 2.14-1.86 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.58-1.33 (m, 2H)。MS: ES- 272.20 (M-1)。

実施例70：5-((6-メトキシピリジン-3-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8ah)の調製

【化 9 5】

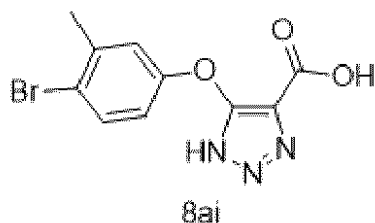


【 0 1 9 4】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)を用い、ただしフェノール誘導体の付加にCs₂CO₃/DMFおよびPMB脱保護用にアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J=9.0 Hz, 1H)。MS: ES- 235.14 (M-1)。

実施例71：5-(4-ブromo-3-メチルフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8ai)の調製

【化 9 6】

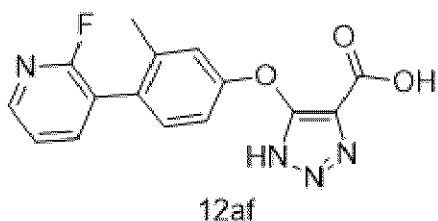


【 0 1 9 5】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)を用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.46 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 2.34 (s, 3H)。MS: ES+ 256 (M+2-44)。

実施例72：5-(4-(2-フルオロピリジン-3-イル)-3-メチルフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12af)の調製

【化 9 7】

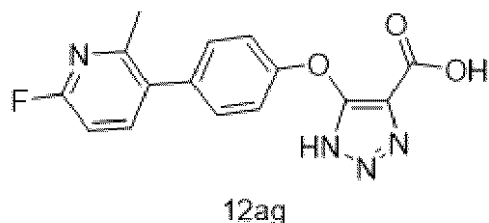


【 0 1 9 6】

クロスカップリング反応用に中間体(8ai)およびPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.05-7.76 (m, 1H), 7.65-7.31 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.4, 2.6 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H)。MS: ES+ 271 (M+1-44)。

実施例73：5-(4-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12ag)の調製

【化 9 8】



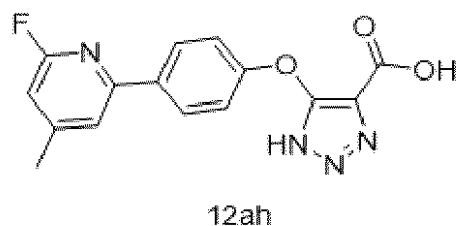
【 0 1 9 7】

10

クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H)。MS: ES- 313.18 (M-1)。

実施例74：5-(4-(6-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12ah)の調製

【化 9 9】



20

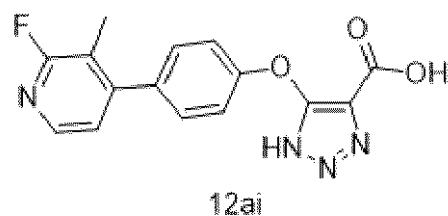
【 0 1 9 8】

クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15-7.92 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.94 (m, 1H), 2.42 (s, 3H)。MS: ES+ 315.20 (M+1)。

30

実施例75：5-(4-(2-フルオロ-3-メチルピリジン-4-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12ai)の調製

【化 1 0 0】



40

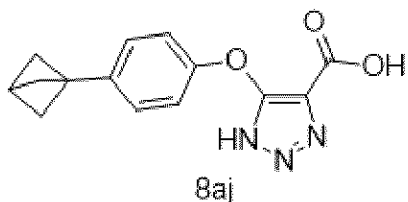
【 0 1 9 9】

クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.23 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 2.16 (s, 3H)。MS: ES+ 315.20 (M+1)。

実施例76：5-(4-(3-ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8aj)の調製

50

【化 1 0 1】

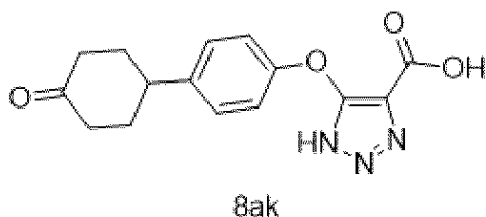


【 0 2 0 0】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)およびPMB脱保護用のアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.45-7.08 (m, 2H), 7.09-6.89 (m, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.07 (s, 6H)。MS: ES+ 272.14 (M+1)。

実施例77: 5-(4-(4-オキシシクロヘキシル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8ak)の調製

【化 1 0 2】

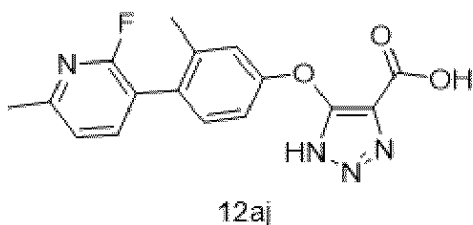


【 0 2 0 1】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)を用い、ただしCs₂CO₃/DMFおよびPMB脱保護用のアニソールを使用して、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.6 Hz, 2H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 2H)。MS: ES- 300.13 (M-1)。

実施例78: 5-(4-(2-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-3-メチルフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12aj)の調製

【化 1 0 3】



【 0 2 0 2】

クロスカップリング反応用に中間体(8ai)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (dd, J=10.2, 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.3, 2.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。MS: ES+ 329.20 (M+1)。

実施例79: 5-(4-(2-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12ak)の調製

10

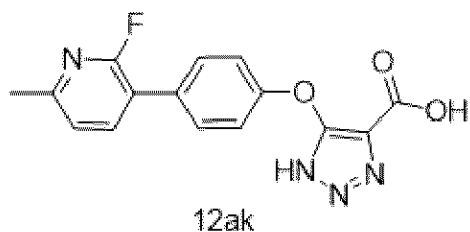
20

30

40

50

【化 1 0 4】



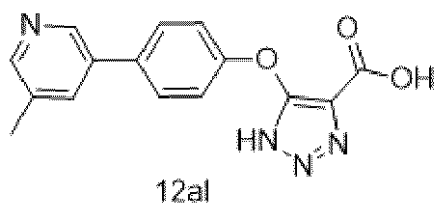
【 0 2 0 3】

10

クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (dd, J=10.6, 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H)。MS: ES+ 315.17 (M+1)。

実施例80：5-(4-(5-メチルピリジン-3-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12al)の調製

【化 1 0 5】



20

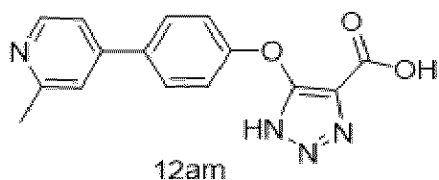
【 0 2 0 4】

クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.89 (m, 4H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H)。MS: ES+ 297.24 (M+1)。

実施例81：5-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12am)の調製

30

【化 1 0 6】



【 0 2 0 5】

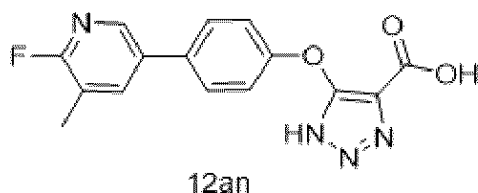
40

クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.92 (s, mH), 7.78-7.63 (m, 2H), 7.23-7.12 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)。MS: ES+ 297.24 (M+1)。

実施例82：5-(4-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12an)の調製

50

【化 1 0 7】

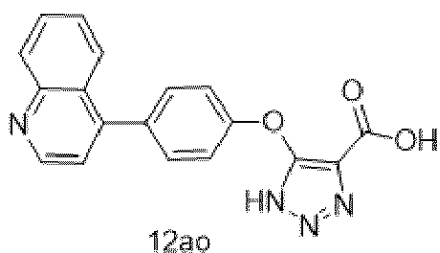


【 0 2 0 6】

クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 8.12 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)。MS: ES+ 315.20 (M+1)。

実施例83：5-(4-(キノリン-4-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12ao)の調製

【化 1 0 8】

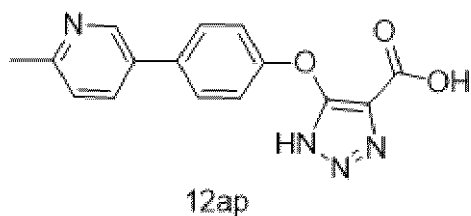


【 0 2 0 7】

クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.80-7.65 (m, 2H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.37-7.22 (m, 2H)。MS: ES-331.19 (M-1)。

実施例84：5-(4-(6-メチルピリジン-3-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12ap)の調製

【化 1 0 9】



【 0 2 0 8】

クロスカップリング反応用に中間体(8a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.66-8.45 (m, 1H), 8.10-7.64 (m, 3H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H)。MS: ES+ 297.19 (M+1)。

実施例85：5-(4-(6-フルオロ-2-メチルピリジン-3-イル)-3-メチルフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12aq)の調製

10

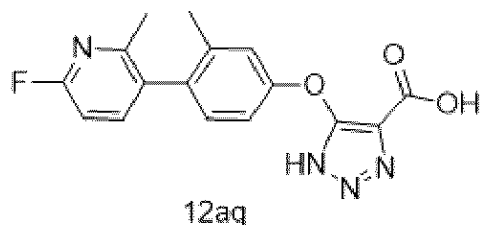
20

30

40

50

【化 1 1 0】



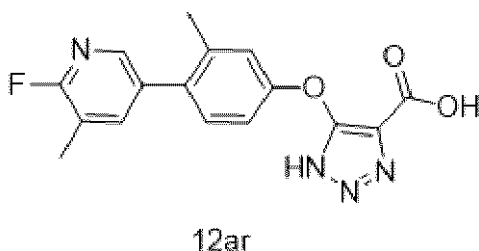
【 0 2 0 9】

10

クロスカップリング反応用に中間体(8ai)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.67 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.04-6.91 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。MS: ES- 327.12 (M-1)。

実施例86：5-(4-(6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イル)-3-メチルフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12ar)の調製

【化 1 1 1】



20

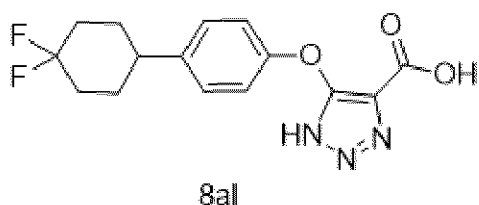
【 0 2 1 0】

クロスカップリング反応用に中間体(8ai)およびPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.93 (s, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。MS: ES- 327.18 (M-1)。

実施例87：5-(4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8al)の調製

30

【化 1 1 2】



40

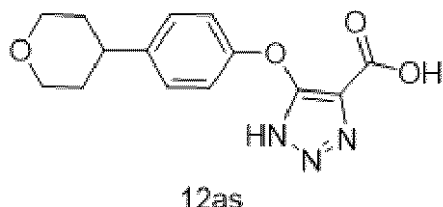
【 0 2 1 1】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)を用い、ただしCs₂CO₃/DMFおよびPMB脱保護用のアニソールを使用して、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.28 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.6 Hz, 2H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 2H)。MS: ES+ 324.18 (M+1)。

実施例88：5-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12as)の調製

50

【化 1 1 3】



【 0 2 1 2】

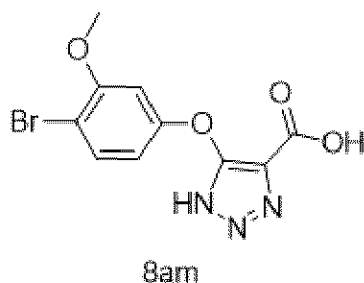
10

2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランとのクロスカップリング反応のために中間体(9a)を用い、続いてMeOH中のPd/Cを用いて1気圧で水素化することにより、実施例11に記載のように標題化合物を調製した。PMB脱保護にはアニソールを使用した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.23 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.7 Hz, 2H), 3.92 (dd, J=11.5, 2.2 Hz, 2H), 3.40 (td, J=11.3, 2.8 Hz, 2H), 2.84-2.65 (m, 1H), 1.80-1.45 (m, 4H)。MS: ES- 288.13 (M-1)。

実施例89：5-(4-ブromo-3-メトキシフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8am)の調製

【化 1 1 4】

20



【 0 2 1 3】

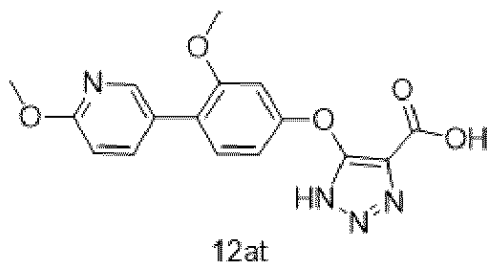
30

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)およびPMB脱保護用のアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.50 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H)。MS: ES+ 312.01 (M+1)。

実施例90：5-(3-メトキシ-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12at)の調製

【化 1 1 5】

40



【 0 2 1 4】

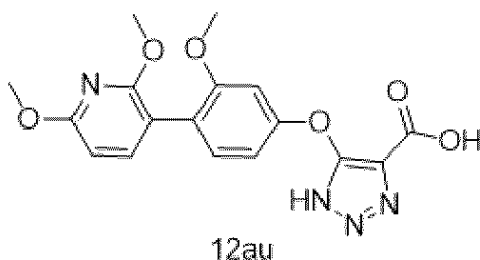
クロスカップリング反応用に中間体(8am)およびPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74

50

(s, 3H)。MS: ES+ 343.24 (M+1)。

実施例91：5-(4-(2,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-3-メトキシフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12au)の調製

【化116】



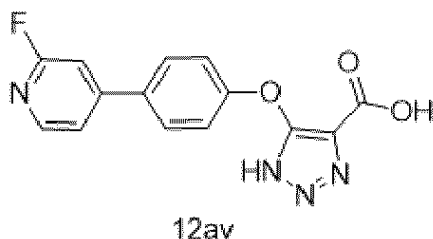
10

【0215】

クロスカップリング反応に中間体(8am)およびPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.44 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.42-6.33 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (s, 3H)。MS: ES+ 395.19 (M+23)。

実施例92：5-(4-(2-フルオロピリジン-4-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12av)の調製

【化117】



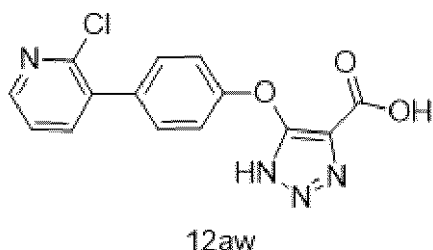
20

【0216】

クロスカップリング反応に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.67 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.8 Hz, 2H)。MS: ES- 299.15 (M+23)。

実施例93：5-(4-(2-クロロピリジン-3-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12aw)の調製

【化118】



40

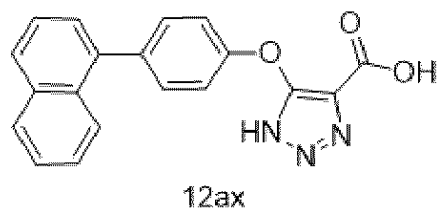
【0217】

クロスカップリング反応に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (dd, J=4.7, 1.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 2H)。MS: ES- 315.01 (M-1)。

50

実施例94：5-(4-(1-ナフチル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12ax)の調製

【化119】



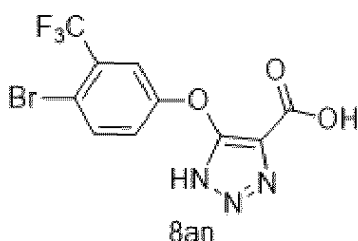
10

【0218】

クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.59-7.39 (m, 6H), 7.11 (d, J=8.4 Hz, 2H)。MS: ES- 330.11 (M-1)。

実施例95：5-(4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8an)の調製

【化120】



20

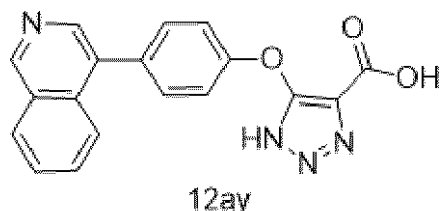
【0219】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)を用い、ただしCs₂CO₃/DMFおよびPMB脱保護用のアニソールを使用して、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=9.0 Hz, 1H)。MS: ES- 350.02 (M-1)。

30

実施例96：5-(4-(イソキノリン-4-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12ay)の調製

【化121】



40

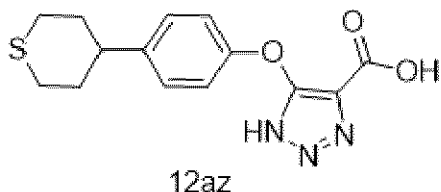
【0220】

クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.04-7.92 (m, 2H), 7.93-7.79 (m, 1H), 7.67-7.46 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.7 Hz, 2H)。MS: ES+ 333.13 (M+1)。

実施例97：5-(4-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12az)の調製

50

【化 1 2 2】



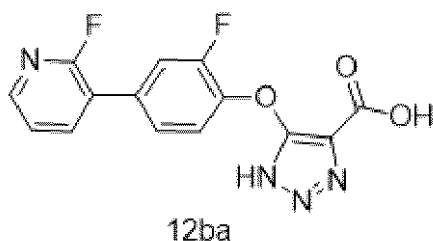
【0 2 2 1】

2-(3,6-ジヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロランとのクロスカップリング反応用に中間体(9a)を用い、続いてMeOH中Pd/Cを用いて1気圧で水素化することにより、実施例88に記載したように標題化合物を調製した。PMB脱保護にはアニソールを使用した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.20 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.7 Hz, 2H), 2.85-2.67 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.68 (m Hz, 2H)。MS: ES- 304.09 (M-1)。

10

実施例98：5-(2-フルオロ-4-(2-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12ba)の調製

【化 1 2 3】



20

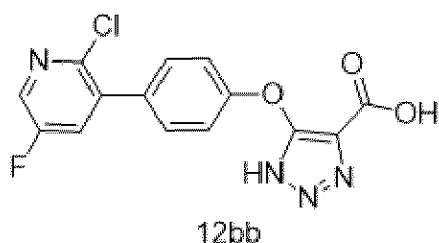
【0 2 2 2】

クロスカップリング反応用に中間体(8t)およびPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.10 (ddd, J=9.7, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J=11.8 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H)。MS: ES- 317.01 (M-1)。

30

実施例99：5-(4-(2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12bb)の調製

【化 1 2 4】



40

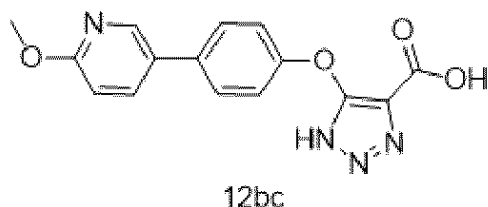
【0 2 2 3】

クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.8 Hz, 2H)。MS: ES- 333.00 (M-1)。

実施例100：5-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12bc)の調製

50

【化 1 2 5】

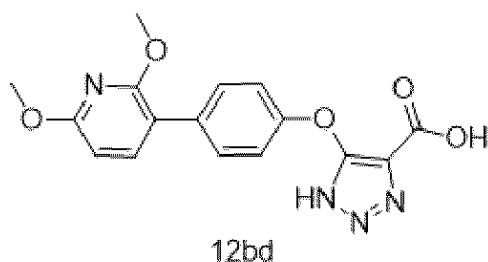


【0 2 2 4】

クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)。MS: ES+ 335.11 (M+23)。
実施例101：5-(4-(2,6-ジメトキシピリジン-3-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12bd)の調製

10

【化 1 2 6】



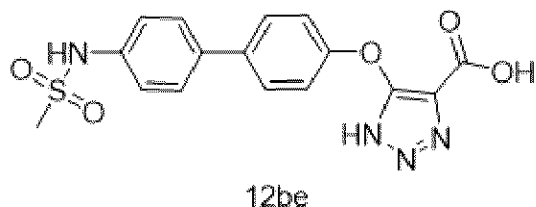
20

【0 2 2 5】

クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.46 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 6H)。MS: ES- 341.13 (M-1)。
実施例102：5-((4'-(メチルスルホンアミド)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12be)の調製

30

【化 1 2 7】



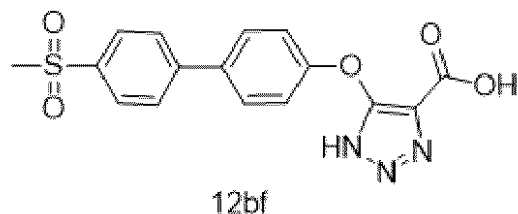
40

【0 2 2 6】

クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64-7.57 (m, 4H), 7.27 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H)。MS: ES- 373.05 (M-1)。
実施例103：5-((4'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12bf)の調製

50

【化 1 2 8】

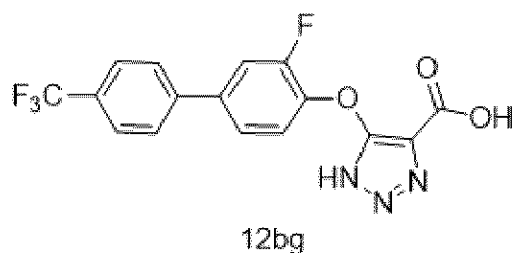


【 0 2 2 7】

クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例 11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H)。MS: ES- 358.10 (M-1)。

実施例104：5-((3-フルオロ-4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12bg)の調製

【化 1 2 9】

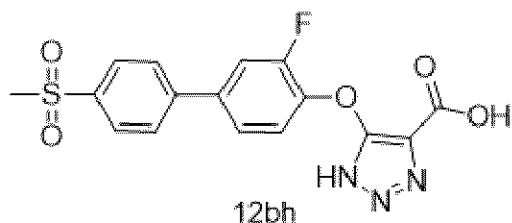


【 0 2 2 8】

クロスカップリング反応用に中間体(8t)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例 11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.86-7.78 (m, 3H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J=8.6 Hz, 1H)。MS: ES- 366.08 (M-1)。

実施例105：5-((3-フルオロ-4'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12bh)の調製

【化 1 3 0】



【 0 2 2 9】

クロスカップリング反応用に中間体(8t)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例 11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (s, 4H), 7.85 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.35 (t, J=8.6 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H)。MS: ES- 376.06 (M-1)。

実施例106：5-((4'-(tert-ブチル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12bi)の調製

10

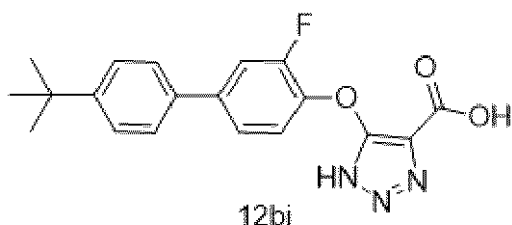
20

30

40

50

【化 1 3 1】



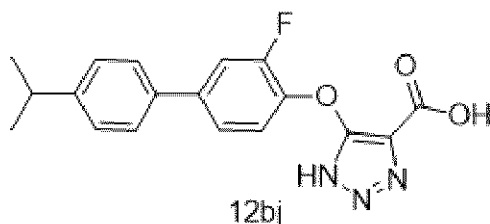
【 0 2 3 0】

クロスカップリング反応用に中間体(8t)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64-7.54 (m, 3H), 7.45 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.01 (t, J=8.5 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H)。MS: ES- 354.11 (M-1)。

10

実施例107: 5-((3-フルオロ-4'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12bj)の調製

【化 1 3 2】



20

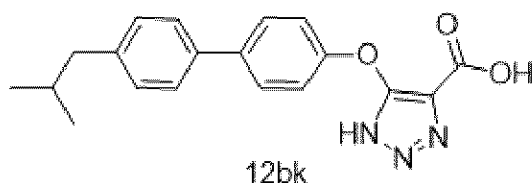
【 0 2 3 1】

クロスカップリング反応用に中間体(8t)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64-7.55 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.09 (t, J=8.6 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 1.22 (m, 2H)。MS: ES- 340.10 (M-1)。

実施例108: 5-((4'-イソブチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12bk)の調製

30

【化 1 3 3】



【 0 2 3 2】

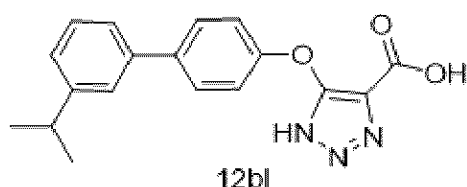
クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70-7.58 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 2H), 7.18-7.04 (m, 2H), 2.17-1.60 (m, 1H), 0.87 (d, J=6.6 Hz, 6H)。(イソブチルのCH₂はDMSO-d₆ピークと重畳する)。MS: ES+ 338.14 (M+1)。

40

実施例109: 5-((3'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12bl)の調製

50

【化 1 3 4】



【 0 2 3 3】

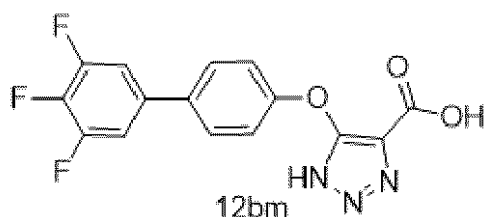
10

クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67-7.57 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.35 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.19-7.07 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 1.23 (d, J= 6.9 Hz, 6H)。MS: ES+ 324.15 (M+1)。

実施例110: 5-((3',4',5'-トリフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12bm)の調製

【化 1 3 5】

20



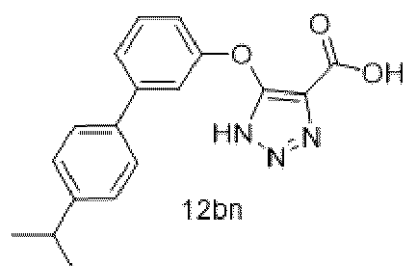
【 0 2 3 4】

クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (dd, J= 9.9, 7.8 Hz, 4H), 6.95-6.88 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.6 Hz, 1H)。MS: ES- 34.06 (M-1)。

30

実施例111: 5-((4'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12bn)の調製

【化 1 3 6】



40

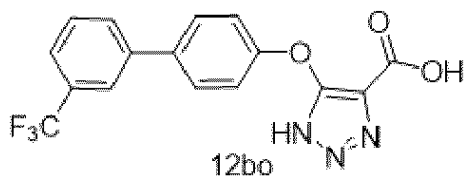
【 0 2 3 5】

クロスカップリング反応用に中間体(8g)およびPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00-7.91 (m, 2H), 7.74 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.69 (d, J=6.6 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.7 Hz, 2H)。MS: ES- 322.13 (M-1)。

実施例112: 5-((3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12bo)の調製

50

【化 1 3 7】

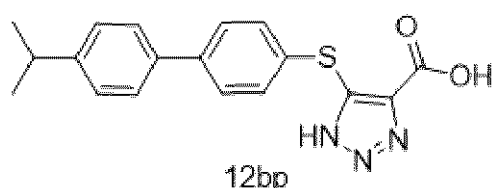


【0 2 3 6】

クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00-7.91 (m, 2H), 7.74 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.69 (d, J=6.6 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.7 Hz, 2H)。MS: ES- 348.08 (M-1)。

実施例113: 5-((4'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)チオ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12bp)の調製

【化 1 3 8】

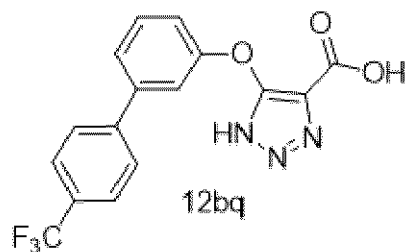


【0 2 3 7】

触媒としてPd(Ph₃P)₄を用いるクロスカップリング反応用に中間体(8u)を用いて、そしてPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70-7.61 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.3 Hz, 1H), 2.99-2.83 (m, 1H), 1.22 (d, J=6.9 Hz, 3H)。MS: ES- 338.14 (M-1)。

実施例114: 5-((4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12bq)の調製

【化 1 3 9】



【0 2 3 8】

クロスカップリング反応用に中間体(9a)とPMB脱保護用にアニソールを用いて、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.55-7.44 (m, 3H), 7.12 (d, J=7.6 Hz, 1H)。MS: ES- 348.08 (M-1)。

実施例115: 5-((4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)チオ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12br)の調製

10

20

30

40

50

FC(F)(F)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)S[C@@H]3C(=O)O[C@H]4N=CN=C34

10

CC(C)c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)Oc3c(C(=O)[O-])[n+]([Na-])c4nnc34

12bs

20

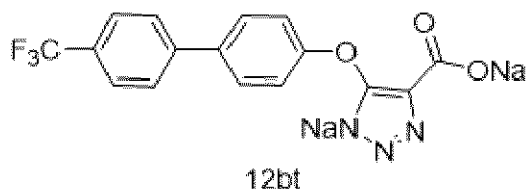
30

NaC(=O)c1nn([Na])c1Oc2ccc(cc2)C3CC(F)(F)CC3
8a0

40

50

【化 1 4 3】



【 0 2 4 2】

実施例38の化合物(12u)(0.800 g、2.29ミリモル)の水(50 mL)中懸濁液に、1M水酸化ナトリウム(4.58 mL、4.58ミリモル)を添加して溶液を得、これを凍結乾燥して標題化合物(0.810 g)を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (m, 4H), 7.56 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 2H)。MS: ES- 348.01 (M-1)。

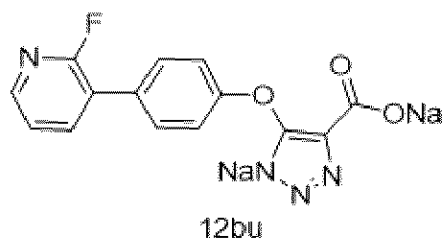
10

実施例119：5-(4-(2-フルオロピリジン-3-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸二ナトリウム塩(12bu)の調製

【 0 2 4 3】

実施例18の化合物(12h)から、実施例115～117に記載したように標題化合物を調製した。

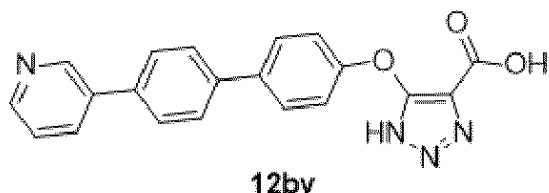
【化 1 4 4】



20

実施例120：5-[4-[4-(3-ピリジル)フェニル]フェノキシ]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12bv)の調製

【化 1 4 5】



30

【 0 2 4 4】

実施例10のPMB保護エチルエステル中間体を用いて、実施例11に記載のように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.68 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.77-7.65 (m, 3H), 7.22-7.07 (m, 2H)。MS: ES+ 359.10 (M+1)。

40

実施例121：5-((4'-シクロプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12bw)の調製

【 0 2 4 5】

工程1：DCM (2 mL)中の5-(4-ブロモフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(17)。5-(4-ブロモフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(9a)(2 g、4.78ミリモル) およびアニソール(2.08 mL、19.1ミリモル)の攪拌溶液に、TFA(10 mL)を添加した。反応混合物を50℃で5時間攪拌した。次いでその混合物を濃縮し、残渣をエーテル/ヘキサン (2 mL/10 mL)中に懸濁した。

50

その懸濁液を室温で一晩攪拌しておいた。固体をろ過し、ヘキサンですすぎ、5-(4-ブロモフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(17) (1.25 g、88%)を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.49 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.9 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H)。

【0246】

工程2：5-(4-ブロモフェノキシ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルおよび4-(4-ブロモフェノキシ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸メチル(18aおよび18b)。THF (4 mL)中の5-(4-ブロモフェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(17)(270 mg、0.906ミリモル)の冷却溶液に、NaH (60%、43.5 mg、1.09ミリモル)をアルゴン雰囲気下で添加した。この混合物を20分間攪拌した。次いで(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン(0.19 mL、1.09 ミリモル)を一度に添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を濃縮留去し、残渣をEtOAcで抽出した。有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカートリッジ(24 g)上で0~40%EtOAc/ヘキサンを使って精製し、透明な着色油として5-(4-ブロモフェノキシ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(18a)と4-(4-ブロモフェノキシ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸メチル(18b)との混合物(220 mg、57%)を得た。これを次の工程にそのまま使用した：1つの異性体が主要であり、生成物の位置選択性は確立されなかった。

10

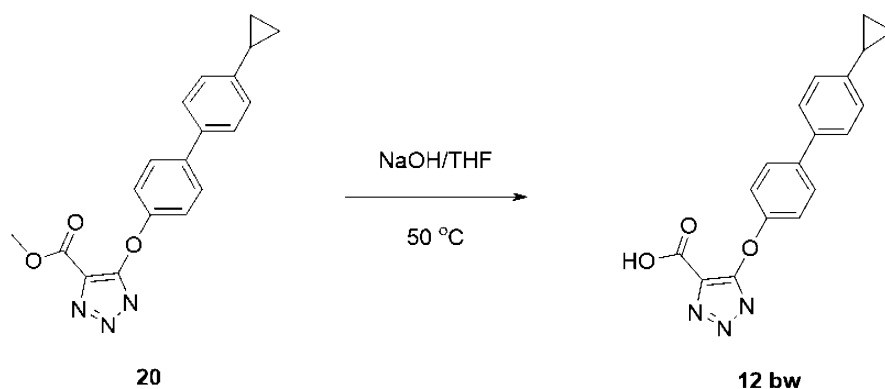
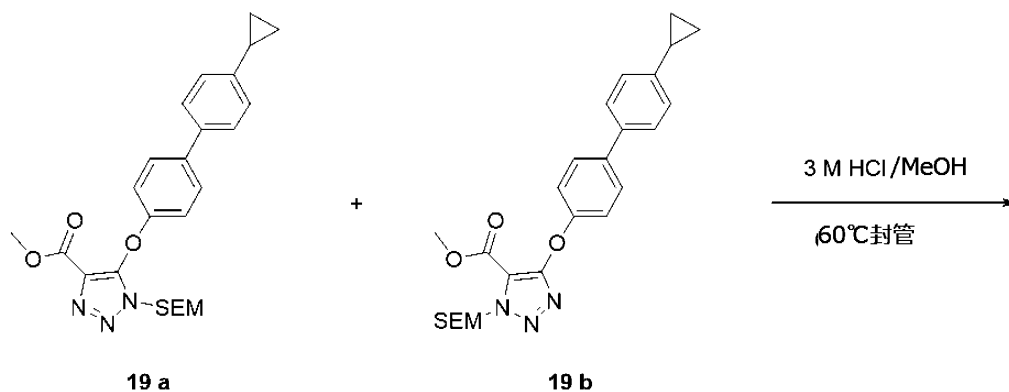
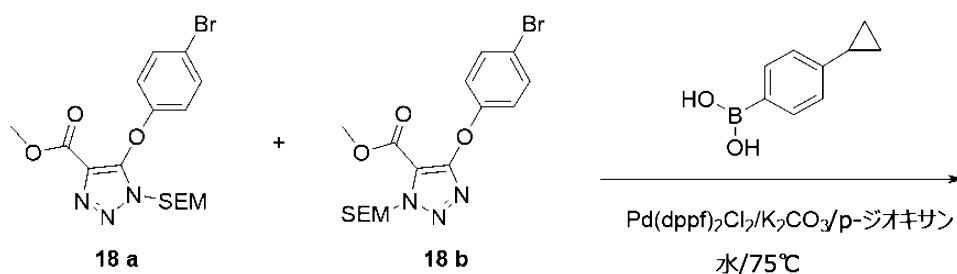
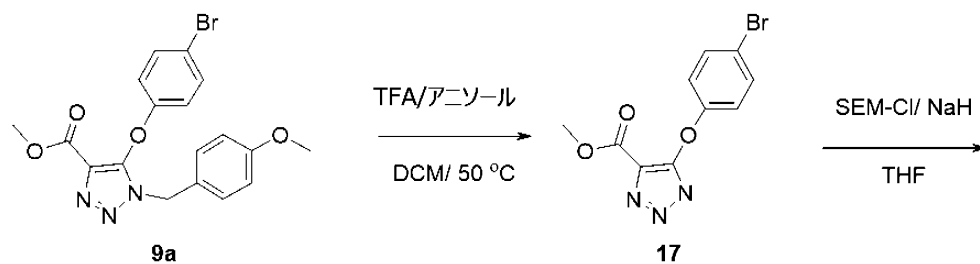
20

30

40

50

【化 1 4 6】



【 0 2 4 7】

工程 3 : 5-((4'-シクロプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチルまたは4-((4'-シクロプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸メチル(19aまたは19b)。p-ジオキサン(4 mL)-水(0.3 mL)中の5-(4-ブロモフェノキシ)-1-((2-(トリメチルシリル))-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(18a)と4-((4-ブロモフェノキシ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸メチル(18b)(220 mg、0.514ミリモル)の溶液に、(4-シクロプロピルフェニル)ボロン酸 (100 mg、0.616ミリモル)

10

20

30

40

50

と炭酸カリウム (163 mg、1.18ミリモル)を加えた。脱気後、反応体Pd(dppf)₂Cl₂・CH₂Cl₂(21 mg)を添加した。反応混合物を80℃で1.5時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をEtOAcに溶解し、水とブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣を、EtOAc-ヘキサン(0-100%)を用いてシリカゲル上で精製し、5-((4'-シクロプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(19a)または4-((4'-シクロプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸メチル(19b)(150 mg、63%)を白色固体および単一の位置異性体として得た。位置化学は確立されなかった。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.48 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.14 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.58 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.73-3.58 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 1H), 1.00 (ddd, J=8.2, 6.3, 4.4 Hz, 2H), 0.94-0.81 (m, 2H), 0.74 (dt, J=6.6, 4.7 Hz, 2H), -0.02 (s, 9H)。

【0248】

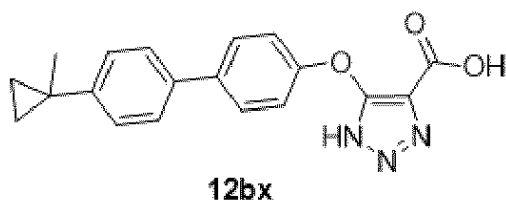
工程4：5-((4'-シクロプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(20)。5-((4'-シクロプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(19a)または4-((4'-シクロプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸メチル(19b)(33 mg、0.07ミリモル)を、MeOH中の3N HCl溶液(1 mL)に溶かした。反応混合物を60℃で一晩攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣をEtOAcに溶解し、そして水性NaHCO₃で洗浄した。有機相を集め、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を、EtOAc/ヘキサン(0~80%)を用いて12 gのシリカゲルカートリッジ上で精製して、5-((4'-シクロプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(20)(20 mg)を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.1 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.93 (ddd, J=13.3, 8.6, 5.1 Hz, 1H), 1.07-0.93 (m, 2H), 0.73 (q, J=4.7 Hz, 2H)。

【0249】

工程5：5-((4'-シクロプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12 bw)。実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ 7.67-7.61 (m, 2H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 1.96 (tt, J=8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.02-0.95 (m, 2H), 0.75-0.68 (m, 2H)。MS: ES+ 322.13 (M+1)。

実施例122：5-((4'-(1-メチルシクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12bx)の調製

【化147】

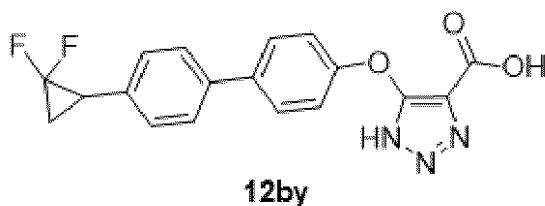


【0250】

実施例121に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.25 (brs, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 0.89-0.79 (m, 2H), 0.83-0.72 (m, 2H)。MS: ES- 334.0 (M-1)。

実施例123：5-((4'-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-

1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12by)の調製
【化148】

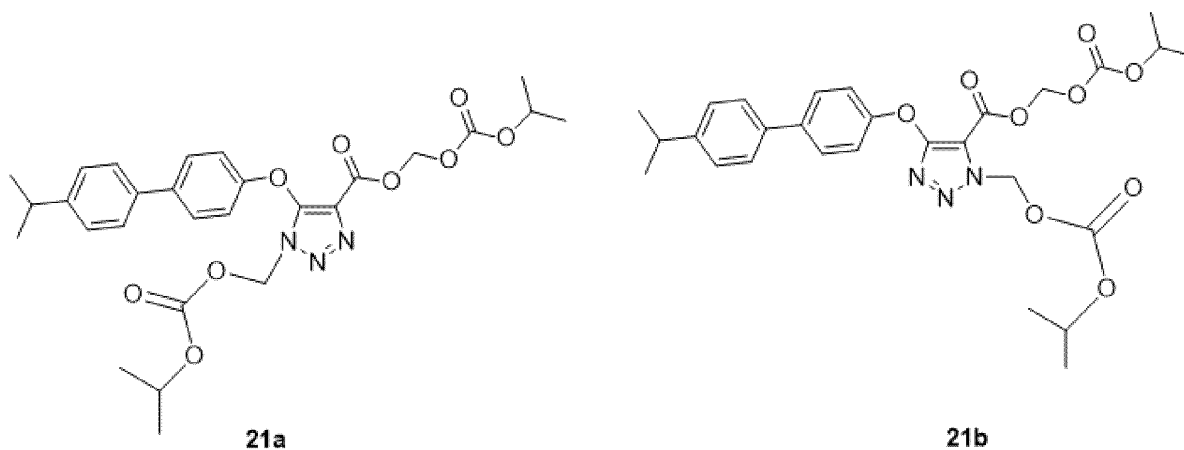


【0251】

クロスカップリング反応用に中間体(9a)およびPMB脱保護用にアニソールを用い、実施例11に記載したように標題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68-7.56 (m, 4H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 2H), 3.03 (ddd, J=13.5, 11.1, 8.5 Hz, 1H), 2.06-1.89 (m, 2H)。MS: ES- 356.01 (M-1)。

実施例124: 1-(((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチル-5-((4'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチルエステル(21a)および1-(((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチル)-4-((4'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチルエステル(21b)の調製

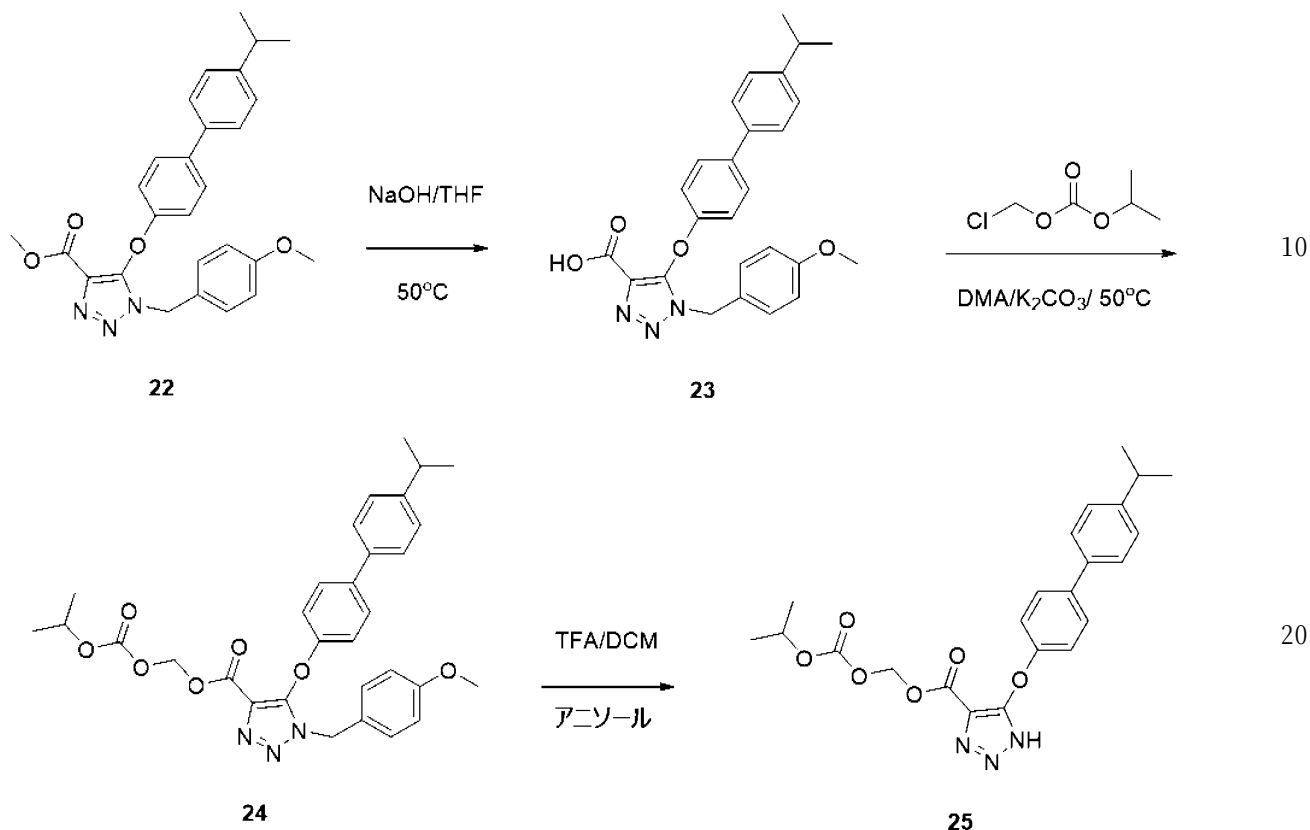
【化149】



【0252】

DMA(1.5 mL)中の4-((4'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸(12q、110 mg、0.34ミリモル)の攪拌溶液に、炭酸カリウム(37 mg、0.268ミリモル)を添加し、室温で30分間攪拌し、ニートのクロロメチルイソプロピルカーボネート(164 mg、1.07ミリモル)を加え、50℃で24時間加熱し、水性10%クエン酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出し(3回×5 mL)、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。溶離液としてヘキサン中酢酸エチルの勾配(0~50%)を用いて、25gのSiO₂カートリッジ上で残渣を精製し、標題化合物の1:2.5異性体混合物(97 mg、25.7%)を無色油として得た。¹H-NMR(400 MHz, クロロホルム-d, 副次異性体) δ 7.61-7.54 (m, 2H), 7.50 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 2H), 7.34-7.21 (m, 4H), 6.57 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 5.01-4.84 (m, 2H), 2.95 (hept, J=6.9 Hz, 1H), 1.38-1.22 (m, 18H)。¹H-NMR(400 MHz, クロロホルム-d, 主要異性体) δ 7.61-7.53 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 4H), 6.17 (s, 2H), 6.01 (s, 2H), 4.98-4.85 (m, 2H), 2.96 (hept, J=6.9 Hz, 1H), 1.30 (dd, J=6.6, 5.9 Hz, 18H)。MS: ES+ 556.24 (M+1)。

実施例125： 5-((4'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチルエステル (25)の調製
【化150】



【0253】

工程1：5-((4'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(23)。THF(6.8 mL)中の5-((4'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(22)(780 mg、1.7ミリモル)の混合物に、水酸化ナトリウム(6.8 mL、6.8ミリモル)を加え、50°Cで4時間加熱し、Rotavap(回転式エバポレータ)上で部分的に溶媒を蒸発させ、水性1N HClで酸性化し、固体をろ過し、水(10 mL)で洗浄し、乾燥して標題化合物(23)(640 mg、84.6%)を白色固体として得た。¹H-NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.47-7.38 (m, 4H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.83-6.73 (m, 4H), 5.34 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.95 (hept, J=6.8 Hz, 1H), 1.28 (d, J=6.8 Hz, 6H)。MS: ES- 442.06 (M-1)。

【0254】

工程2：5-(4'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチルエステル(24)。DMA(3.0 mL)中の5-(4'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(23)(330 mg、0.744ミリモル)の攪拌溶液に、炭酸カリウム(77 mg、0.558ミリモル)を添加し、室温で30分間攪拌した。得られた懸濁液にニートのクロロメチルイソプロピルカーボネート(170 mg、1.12ミリモル)を加え、透明な溶液が得られるまで50°Cで6時間加熱し、室温まで冷却し、aq.10%クエン酸で酸性化し、酢酸エチル(30 mL)で抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。溶離液としてヘキサン中酢酸エチル(0~50%)の勾配を用いて残渣を40gのSiO₂カートリッジ上で精製し、標題化合物(350 mg、84.1%)を無色ガムとして得た。Rf=0.19(ヘキサン中20%EtOAc)。¹H-NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.50-7.41 (m, 4H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.85-6.74 (

m, 4H), 5.79 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.79 (hept, J=6.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.95 (hept, J=6.9 Hz, 1H), 1.29 (d, J=7.0 Hz, 6H), 1.21 (d, J=6.3 Hz, 6H)。MS: ES+ 560.25 (M+1)。

【0255】

工程3：5-((4'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチルエステル(25)。DCM (1.1 mL)中の5-((4'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸((イソプロポキシカルボニル)オキシ)メチルエステル (175 mg、0.313ミリモル)およびアニソール (338 mg、3.13ミリモル)の攪拌混合物に、TFA (5.4 mL)を添加し、得られた溶液を50℃で1.5時間加熱し (HPLCにより確認)、室温に冷却し、濃縮し、高真空下で乾燥した。ヘキサンと酢酸エチル/ヘキサンを用いて残渣を粉砕し、標題化合物(25)(97 mg、70.6%)を白色固体として得た。Rf=0.19(ヘキサン中20%EtOAc)。¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.61-7.53 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 4H), 6.01 (s, 2H), 4.92 (hept, J=6.2 Hz, 1H), 2.95 (hept, J=6.9 Hz, 1H), 1.30 (d, J=3.1 Hz, 6H), 1.28 (d, J=3.8 Hz, 6H)。MS: ES+ 440.05 (M+1)。

実施例126：5-(4-(4-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)シクロヘキシル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(31)の調製

10

20

30

40

50

10



30

40

50

シラン(27)(2 g、5.67ミリモル)の攪拌溶液に、1Mのフッ化テトラブチルアンモニウム(17 mL、17ミリモル)を加えた。2時間後、反応混合物を濃縮し、ヘキサン/酢酸エチル0~30%を用いてCombiFlash(登録商標)カラム上で精製し、標題化合物(28)(1.2g)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14-7.07 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 4H), 1.61-1.43 (m, 4H), 1.10-1.02 (m, 2H)。

【0258】

工程3: 5-(4-(1,1-ジフルオロスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(29)。DMF(12 mL)中の4-(1,1-ジフルオロスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノール(28)(1.22 g、5.11ミリモル)の混合物を、0℃で炭酸セシウム(3.47 g、6.39ミリモル)に添加した。室温で45分間後、反応混合物を0℃に冷却し、DMF(5 mL)中の5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)(1.20g、4.26ミリモル)の溶液を加えた。得られた混合物を90℃で6時間加熱した。反応混合物を冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。混合物を40 gカラムで0~60%酢酸エチル/ヘキサンを用いて精製し、標題化合物(29)(260 mg)を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 6.75 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 1.94-1.75 (m, 4H), 1.58-1.44 (m, 4H), 1.05 (m, 2H)。

【0259】

工程4: 5-(4-(1,1-ジフルオロスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(30)。DCM/TFA(1 mL/2 mL)中の5-(4-(1,1-ジフルオロスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(29)(260 mg、0.538ミリモル)とアニソール(292 μL、2.69ミリモル)の混合物を、50℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ヘキサンと酢酸エチルを用いてCombiFlash(登録商標) 25 gシリカゲルカラム上で精製して、標題化合物(30)(140 mg)を得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.25 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 1.86 (m, 4H), 1.69-1.42 (m, 4H), 1.17-1.06 (m, 2H)。

【0260】

工程5: 5-(4-(1,1-ジフルオロスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(31)。THF(5 mL)中の5-(4-(1,1-ジフルオロスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(30)(140 mg、0.385ミリモル)の攪拌溶液に、1M水酸化ナトリウム(1.16 mL)を添加した。反応液を50℃で18時間攪拌した。THFを蒸発させ、水層を酢酸エチルで3回洗浄した。水層を水(5 mL)で希釈し、1M HClを用いてpH 2に酸性化した。得られた固体を濾過し、水で洗浄して、標題化合物(31)(35 mg)を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.23 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 1.79 (m, 4H), 1.62-1.32 (m, 4H) 1.22 (m, 2H)。MS: ES- 348.31 (M-1)。

実施例127: 5-((4'-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(36)の調製

10

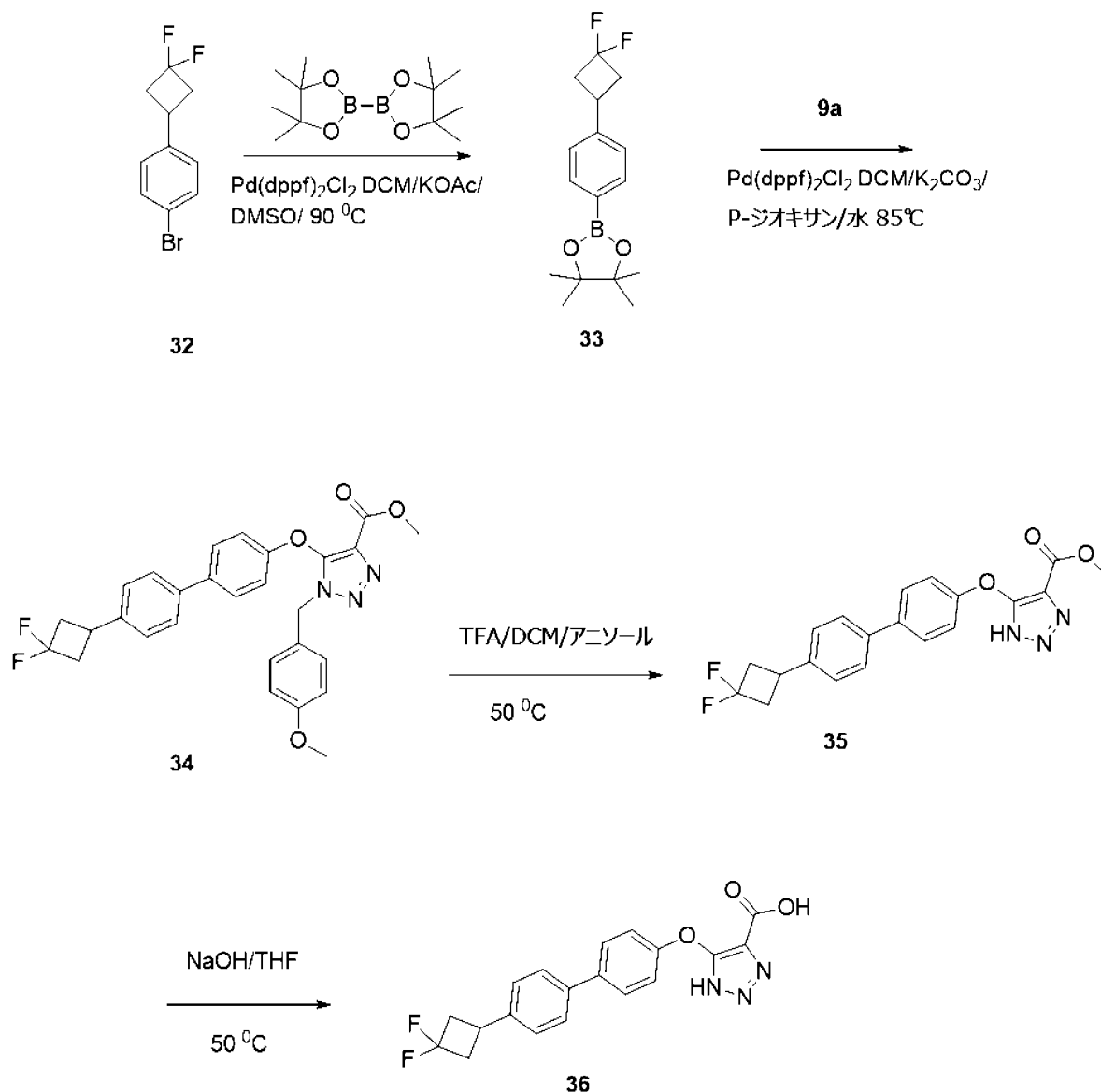
20

30

40

50

【化 1 5 2】



【0 2 6 1】

工程 1 : 2-(4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)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(33)。1-ブromo-4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ベンゼン(32) (1.7 g、6.88 ミリモル) (J. Med. Chem. 2017, 60, 9769-9789)、3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)シクロブタノン(2.27 mg、8.94 ミリモル) および酢酸カリウム(2.03 g、20.6 ミリモル) の混合物に、DMSO (15 mL)を加えた。その混合物にアルゴンガスを 5 分間パージし、この混合物に $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (281 mg、0.344 ミリモル) を加え、 90°C で 3.30 時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、水(25 mL)で希釈し、 EtOAc (2×40 mL)で抽出した。合わせた有機相を水(20 mL)、ブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣を SiO_2 カートリッジ上で 0~20% EtOAc /ヘキサンを用いて精製し、白色固体として標題化合物(33)(1.2 g)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.46-3.25 (m, 1H), 3.08-2.89 (m, 2H), 2.80-2.48 (m, 2H), 1.34 (s, 12H)。

【0 2 6 2】

工程 2 : 5-((4'-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(34)。p-ジオキサン(6 mL)中の 5-(4-ブromoフェノキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カ

ルボン酸メチル(800 mg、0.741ミリモル)および2-(4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)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(33)(731 mg、2.49ミリモル)の溶液に、炭酸カリウム(359 mg、2.59ミリモル)と水(0.6 mL)を添加した。脱気した後、反応体Pd(dppf)₂Cl₂ (93 mg、0.115ミリモル)を加えた。この混合物を85℃で2時間加熱した。溶媒を蒸発させ、水を加え、EtOAcで抽出した。合わせた有機相をラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過した。濃縮後、EtOAc-ヘキサン(0~50%)を用いてシリカゲル(40 g)上で残渣を精製して、標題化合物(34)(492 mg)を白色固体として得た。 . ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.48 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.48-3.31 (m, 1H), 3.15-2.94 (m, 2H), 2.88-2.57 (m, 2H)。

10

【0263】

工程3：5-((4'-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(35)。化合物(31)の調製について記載したように、標題化合物(35)を調製した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.21 (s, 1H), 7.74-7.44 (m, 4H), 7.38-7.26 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.55-3.31 (m, 1H), 3.11-2.92 (m, 2H), 2.86-2.56 (m, 2H)。

【0264】

工程4：5-((4'-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(36)。化合物(31)の合成について記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ 7.74-7.54 (m, 4H), 7.42 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.30-7.15 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.14-2.96 (m, 2H), 2.83-2.55 (m, 2H)。MS: ES- 370.34 (M-1)。

20

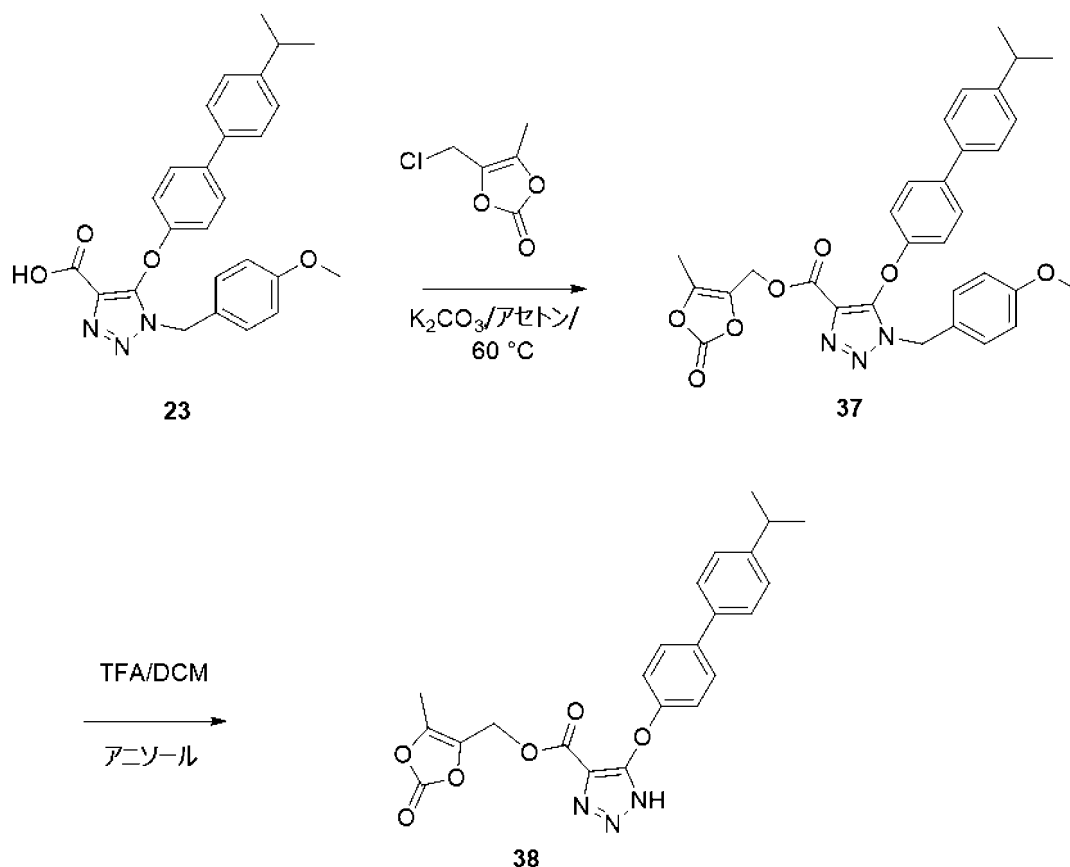
実施例128：5-((4'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチルエステル(38)の調製

30

40

50

【化 1 5 3】



【 0 2 6 5】

工程 1 : 5-((4'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソール-4-イル)メチルエステル(37)。実施例125に記載したように調製した5-((4'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(23)(100 mg、0.225ミリモル)の封管中アセトン(5 mL)攪拌溶液に、炭酸カリウム(93.5 mg、676 μ モル)を加え、室温で30分間攪拌した。先の混合物に、4-クロロメチル-5-メチル-1,3-ジオキサソール-2-オン(36.8 mg、0.676ミリモル)を加えた。60 $^\circ$ Cで16時間の期間後、反応混合物を濾過し、濃縮し、25gのシリカゲルカラムを用いてそして0~100%ヘキサン/酢酸エチルを用いて溶出させることにより、CombiFlashカラム上で精製し、標題化合物(37)(50 mg)を得た。収率47.9%。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, アセトン- d_6) δ 7.60-7.50 (m, 4H), 7.34 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.99-6.91 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.26 (t, $J=6.1$ Hz, 6H)。

【 0 2 6 6】

工程 2 : 5-((4'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサソール-4-イル)メチルエステル(38)。実施例125の工程 3 に記載のように標題化合物を調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66-7.57 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.18-7.07 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.21 (d, $J=6.9$ Hz, 6H)。MS: ES- 434.30 (M-1)。

実施例129 : 5-((4'-(2-メチルピリジン-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(12bz)の調製

10

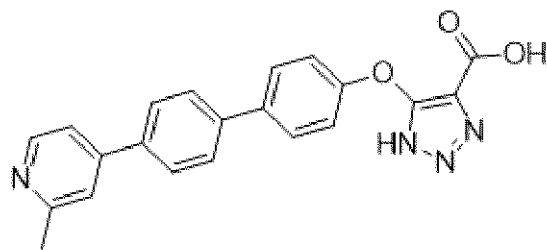
20

30

40

50

【化 1 5 4】

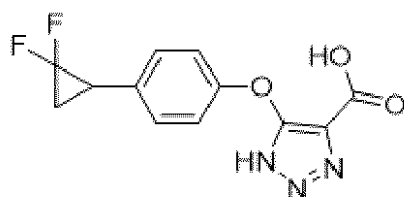


12bz

【 0 2 6 7】

実施例15に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.08-7.92 (m, 3H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 3H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.8 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H)。MS: ES+ 373.21 (M+1)。
実施例130: 5-(4-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8ao)の調製

【化 1 5 5】



8ao

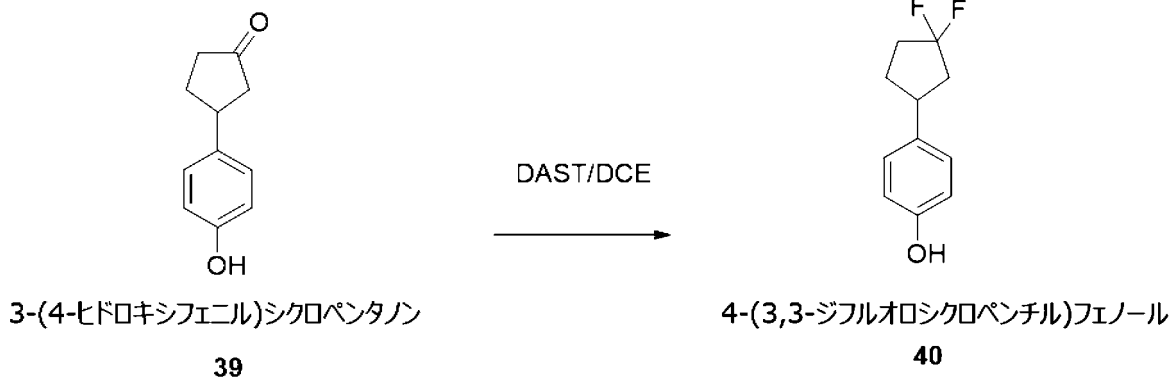
【 0 2 6 8】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)を用い、ただしCs₂CO₃/DMFおよびPMB脱保護用にアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.25 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.7 Hz, 2H), 2.84 (td, J=12.4, 8.2 Hz, 1H), 2.02-1.78 (m, 1H), 1.76-1.55 (m, 1H)。MS: ES- 280.24 (M-1)。

実施例131: 5-(4-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8ap)の調製

工程1: 4-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)フェノール(40)

【化 1 5 6】



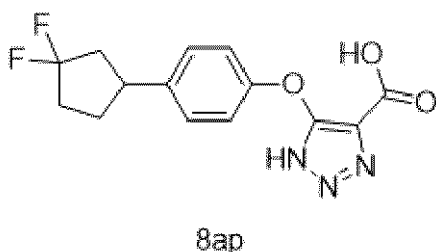
【 0 2 6 9】

DCE (4 mL)中の3-(4-ヒドロキシフェニル)シクロペンタノン(440 mg、2.5ミリモル)

の溶液にDASTを添加した。4日間後、反応混合物をDCM(5 mL)で希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液に添加した。有機相を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。この混合物を、ヘキサン：40%酢酸エチルを用いて、40 gのシリカゲルカラムを用いるCombiFlash（登録商標）により精製して、標題化合物(260 mg)(52%)を得た。

工程2：5-(4-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)フェノキシ)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(8ap)

【化157】



10

【0270】

5-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル(4a)を用い、PMB脱保護用のアニソールを用いて、先の実施例1と2に記載したように、フェノール(40)から標題化合物を調製した。¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.34 (m, 2H), 7.16-7.01 (m, 2H), 3.46-3.26 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.42-2.10 (m, 4H), 1.97-1.77 (m, 1H)。MS: ES- 308.39(M-1)。

20

実施例132：グリコール酸オキシダーゼの阻害

【0271】

本開示にかかる化合物の存在下でのグリコール酸オキシダーゼ活性を評価するために用いられる触媒反応が図2に要約される。グリコール酸からグリオキシル酸へのグリコール酸オキシダーゼ(GO)触媒変換(上側の反応)は、その酸化状態を回復するために分子の酸素(O₂)を使用し、過酸化水素(H₂O₂)を放出する。トリンダー反応(下側の反応)では、西洋わさびペルオキシダーゼ(HRP)が過酸化水素、4-アミノアンチピリンおよびフェノール誘導体(スルホン化DCIP)を使用してキノンイミン色素を生成し、その色素が分光光度測定される。

30

【0272】

ヒトグリコール酸オキシダーゼ(hGO)発現。N末端のHisタグ付ヒトHao1 cDNAを有する組み換えpET-15b発現ベクターを用いて形質転換された大腸菌BL21(DE3)株を、0.1 mg/mLアンピシリンの存在下でLB培地中で増殖させた。BL21大腸菌中で発現された組み換えヒトグリコール酸オキシダーゼ(hGO)の精製のために、細菌ペレットを解凍し、2 mLの溶解緩衝液(50 mM NaH₂PO₄, 300 mM NaCl, 10 mM イミダゾール、50 μM FMN, pH 7.5)中に再懸濁し、次いでプロテアーゼ阻害用の1 mM PMSF、0.1% Triton X-100および0.2 mg/mLリゾチームで30分間処理し、細胞膜を破壊した。音波処理後、細胞を遠心分離し、全細胞抽出物を含む上清(プレカラム画分)をNi-NTAアガロースカラム上にロードし、4℃で30分間インキュベートして、組み換えGOタンパク質の6ヒスチジン(6 His)末尾部をカラムのニッケルイオンに結合させた。カラムを2ベッド容積の20 mM イミダゾール含有溶解緩衝液で洗浄して未結合のタンパク質を除去した(洗浄画分)。300 mM イミダゾールを含む同緩衝液を使ってGOを溶出させた。精製GOを含む画分を、300 mLの透析緩衝液(50 mM NaH₂PO₄, 300 mM NaCl, pH 7.5)に対して一晩攪拌下で4℃で透析し、次いで遮光下で4℃に維持した。タンパク質をビシンコニン酸(BCA)アッセイにより定量した。

40

【0273】

酵素アッセイ。hGOの酵素活性を、基質としてのグリコール酸(40 mMグリコール酸)とリン酸緩衝液(50 mM KPO₄, 0.1 mM EDTA, pH 7)の存在下で測定した。グリオリキ

50

シル酸の生成は、最初の酸化反応の間に形成される過酸化水素の定量によって間接的に測定した。この過酸化水素は、共役西洋わさびペルオキシダーゼ（HRP）反応において4.9 mM 4-アミノアンチピリンおよび0.1 mMスルホン化2, 4-ジクロロフェノールインドフェノールと反応し、515 nmで測定されるキノンイミン色素を生成する（図1）（トリンダー反応）。酵素活性は、トリンダー反応の開始から1分後に計算した。本発明の化合物についての酵素アッセイの結果は表1に示される。

表1．本発明の化合物によるヒトグリコール酸オキシダーゼのin vitro阻害。

【0274】

【表1-1】

実施例	化合物 No.	% 阻害 ¹
1	8a	+
2	8b	+++
3	8c	+
4	8d	+++
5	8e	+
6	8f	+++
7	8g	++
8	8h	++
9	8i	+
10	8j	+++
11	12a	++
12	12b	+++
13	12c	+++
14	12d	++
15	12e	+++
16	12f	+++
17	12g	+
18	12h	+++
19	12i	+++
20	12j	++
21	12k	+++
22	12l	++
23	12m	+++
24	16a	+++
25	16b	++
26	16c	++
27	16d	++
28	16e	++
29	12n	++
30	12o	+++
31	12p	+++
32	12q	+++
33	12r	+++
34	12s	++
35	12t	++
36	8k	+++
37	16f	+++
38	12u	+++
39	12v	++
40	16g	+++
41	12x	++
42	8l	++
43	8m	++
44	12y	++
45	8n	+
46	8o	+++
47	8p	++
48	8q	+++
49	8r	+++
50	8s	+++
51	8t	+++
52	8u	++
53	8v	+++
54	8x	+

【0275】

【表 1 - 2】

55	12z	+++
56	8y	+
57	8z	+
58	8aa	+++
59	12aa	+++
60	8ab	+++
61	12ab	+++
62	12ac	++
63	12ad	++
64	12ae	++
65	8ac	+
66	8ad	+
67	8ae	+
68	8af	+
69	8ag	++
70	8ah	+
71	8ai	+++
72	12af	+++
73	12ag	+++
74	12ah	+++
75	12ai	+++
76	8aj	+++
77	8ak	++
78	12aj	+++
79	12ak	+++
80	12al	+++
81	12am	+++
82	12an	+++
83	12ao	+++
84	12ap	++
85	12aq	++
86	12ar	++
87	8al	++
88	12as	+++
89	8am	+++
90	12at	+++
91	12au	+++
92	12av	+++
93	12aw	+++
94	12ax	+++
95	8an	+
96	12ay	++
97	12az	++
98	12ba	+++
99	12bb	+++
100	12bc	+++
101	12bd	+++
102	12be	+++
103	12bf	+++
104	12bg	++
105	12bh	++
106	12bi	++
107	12bj	++
108	12bk	+
109	12bl	+
110	12bm	++
111	12bn	++
112	12bo	++

10

20

30

40

【 0 2 7 6】

50

【表 1 - 3】

113	12bp	++
114	12bq	++
115	12br	++
120	12bv	++
121	12bw	+++
122	12bx	++
123	12by	++
126	3l	+
127	36	++
129	12bz	++
130	8ao	+
131	8ap	++

+ = $IC_{50} \geq 200$ nM
 ++ = 100 nM $\geq IC_{50} \leq 200$ nM
 +++ = $IC_{50} < 100$ nM

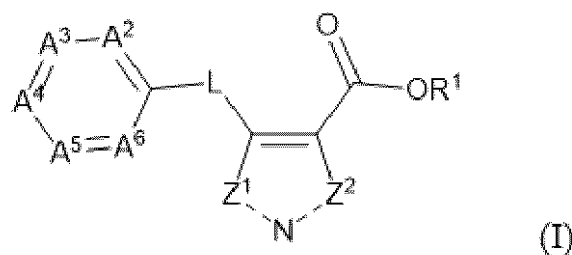
【0277】

VII. 例示の実施形態

本開示の主題に従って提供される例示的な実施形態として、限定されないが、特許請求の範囲および下記の実施形態が含まれる：

〔1〕式 I に示される化合物：

【化 158】



または薬学的に許容されるその塩

〔上式中

L は O および S から成る群より選択され；
 A² は C R² および N から成る群より選択され；
 A³ は C R³ および N から成る群より選択され；
 A⁴ は C R⁴ および N から成る群より選択され；
 A⁵ と A⁶ は独立に C H および N から成る群より選択され；
 Z¹ に結合した破線は二重結合であり、Z¹ は N であり、Z² に結合した破線は単結合であり、そして Z² は N R⁵ であり；または
 Z¹ に結合した破線は単結合であり、Z¹ は N R⁵ であり、Z² に結合した破線は二重結合であり、そして Z² は N であり；
 R¹ は H、未置換の C₁₋₆ アルキル、置換された C₁₋₆ アルキル、-(C₁₋₆ アルキレン)-O C(O)-(C₁₋₆ アルキル)、および -(C₁₋₆ アルキレン)-O C(O)-(C₁₋₆ アルコキシ) から選択され；
 R² は H および ハロゲン から成る群より選択され；
 R³ と R⁴ は独立に H、ハロゲン、C₁₋₁₂ アルキル、C₁₋₁₂ アルコキシ、C₆₋₁₂ アリール、C₃₋₈ シクロアルキル、3～12 員のヘテロシクリル、および 5～12 員のヘテロアリール から成る群より選択され；
 R³ は 1 つ以上の R^{3a} で置換されていてもいなくてもよく；
 R⁴ は 1 つ以上の R^{4a} で置換されていてもいなくてもよく；そして
 各 R^{3a} と R^{4a} は独立に C₁₋₁₂ アルキル、C₁₋₁₂ アルコキシ、C₁₋₁₂ ハロアルキル、C₁₋₁₂

10

20

30

40

50

ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ハロシクロアルキル、 $(\text{C}_{6-12}$ アリール) $-\text{M}-$ 、3～12員のヘテロシクリル、5～12員のヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、および $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ から成る群より選択され；

R^5 はH、未置換の C_{1-6} アルキル、置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-7} アシル、 $-(\text{C}_{1-6}$ アルキレン) $-\text{OC}(\text{O})-(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、および $-(\text{C}_{1-6}$ アルキレン) $-\text{OC}(\text{O})-(\text{C}_{1-6}$ アルコキシ)から成る群より選択され；

各Mは独立に共有結合、 NR^a 、O、S、 C_{1-6} アルキレン、および2～6員のヘテロアルキレンから成る群より選択され；

各 R^a は独立にHおよび C_{1-6} アルキルから成る群より選択され；そして

各 R^b は独立に C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから成る群より選択され；

ただしLがOであり、 A^2 が CR^2 であり、 A^3 が CR^3 であり、 A^4 が CR^4 であり、そして A^5 と A^6 がCHである場合、

R^2 、 R^3 および R^4 の少なくとも1つがH以外のものであり；

R^3 と R^4 がHであるとき R^2 はクロロまたはフルオロ以外のものであり、

R^2 と R^4 がHであるとき R^3 はクロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、または $-\text{OH}$ 以外のものであり、

R^2 と R^3 がHであるとき R^4 はメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、アセトキシ、フルオロ、またはヒドロキシ以外のものであり、

R^2 がフルオロでありそして R^3 がHであるとき R^4 はフルオロ以外のものであり；

ただしLがOであり、 A^2 が CR^2 であり、 A^3 がNであり、 A^4 が CR^4 であり、そして A^5 と A^6 がCHである場合、 R^2 と R^4 の少なくとも1つがH以外のものであり；

ただしLがSであり、 A^2 が CR^2 であり、 A^3 が CR^3 であり、 A^4 が CR^4 であり、そして A^5 と A^6 がCHである場合、

R^2 と R^3 がHであるとき R^4 はメトキシ、4-ブROMフェニルまたは4-フルオロフェニル以外のものであり、そして

R^2 と R^4 がHであるとき R^3 は4-ブROMフェニルまたは4-フルオロフェニル以外のものである〕。

[2] Z^1 に結合した破線が二重結合であり、 Z^1 がNであり、 Z^2 に結合した破線が単結合であり、そして Z^2 が NR^5 である、態様1の化合物または薬学的に許容されるその塩。

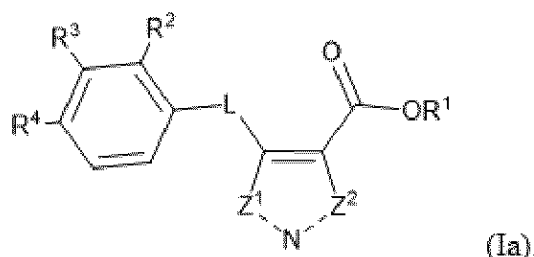
[3] Z^1 に結合した破線が単結合であり、 Z^1 が NR^5 であり、 Z^2 に結合した破線が二重結合であり、そして Z^2 がNである、態様1の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[4] R^5 がHである、態様1～3のいずれか1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[5] R^5 が C_{2-7} アシル、 $-(\text{C}_{1-6}$ アルキレン) $-\text{OC}(\text{O})-(\text{C}_{1-6}$ アルキル)、および $-(\text{C}_{1-6}$ アルキレン) $-\text{OC}(\text{O})-(\text{C}_{1-6}$ アルコキシ)から成る群より選択される、態様1～3のいずれか1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

[6] 式I aに示される構造：

【化159】



を有する態様1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

[7] LがOである、態様1もしくは態様6に記載の化合物または薬学的に許容されるそ

の塩。

[8] LがSである、態様1もしくは態様6に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[9] R²およびR³が独立にHおよびハロゲンから成る群より選択される、態様1～8のいずれか1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[10] R²がハロゲンでありそしてR³がHである、態様1～9のいずれか1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[11] R⁴がHである、態様10に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[12] R²がHでありそしてR³がハロゲンである、態様1～9のいずれか1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[13] R⁴がHである、態様12に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[14] R⁴がハロゲンである、態様12に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[15] R²とR³がHである、態様1～9のいずれか1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[16] R⁴がハロゲン、C₁₋₁₂アルキル、C₆₋₁₂アリール、3～12員のヘテロシクリル、および5～12員のヘテロアリールから成る群より選択され、その各々が1つ以上のR^{4a}により置換されていてもいなくてもよい、態様15に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[17] R⁴がフェニルおよびビフェニルから成る群より選択され、その各々が1つ以上のR^{4a}により置換されていてもいなくてもよい、態様16に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[18] R^{4a}がC₁₋₁₂アルキル、C₁₋₁₂アルコキシ、C₁₋₁₂ハロアルキル、C₁₋₁₂ハロアルコキシ、ハロゲン、-CN、5～12員のヘテロアリールおよび-C(O)N(R^a)₂から成る群より選択される、態様17に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[19] A³がNである、態様1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[20] A²がCR²であり、A⁴がCR⁴であり、A⁵がCHであり、そしてA⁶がCHである、態様19に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[21] R²がHである、態様19もしくは態様20に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[22] R⁴がハロゲンである、態様19～21のいずれか1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[23] R¹がHである、態様1～22のいずれか1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[24] R¹が未置換のC₁₋₆アルキルおよび置換されたC₁₋₆アルキルから成る群より選択される、態様1～22のいずれか1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[25] R¹が-(C₁₋₆アルキレン)-OC(O)-(C₁₋₆アルキル)および-(C₁₋₆アルキレン)-OC(O)-(C₁₋₆アルコキシ)から成る群より選択される、態様1～22のいずれか1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[26] R¹が-(C₁₋₆アルキレン)-OC(O)-(C₁₋₆アルコキシ)である、態様25に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[27] 本明細書中に記載のトリアゾール、その互換異性体、または薬学的に許容されるその塩である、態様1に記載の化合物。

[28] 態様1～27のいずれか1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

[29] 原発性高シュウ酸尿症I型(PH1)を治療する方法であって、治療有効量の態様1～27のいずれか1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、または態様28に記載の医薬組成物を、治療を必要とする被験者に投与することを含む方法。

[30] 腎臓結石を治療する方法であって、治療有効量の態様1～27のいずれか1に記載の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩、または態様28に記載の医薬組成物を、治療を必要とする被験者に投与することを含む方法。

10

20

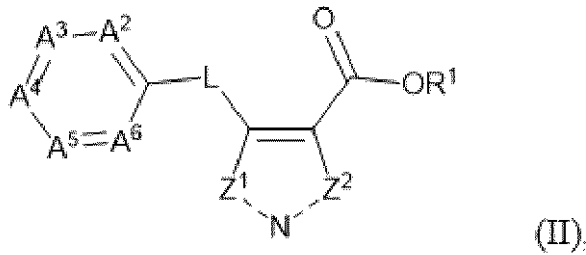
30

40

50

[31] 原発性高シュウ酸尿症Ⅰ型（PH1）を治療する方法であって、治療有効量の式IIの化合物：

【化160】



(II)

10

または薬学的に許容されるその塩

〔上式中、

LはOおよびSから成る群より選択され；

A²はCR²およびNから成る群より選択され；

A³はCR³およびNから成る群より選択され；

A⁴はCR⁴およびNから成る群より選択され；

A⁵とA⁶は独立にCHおよびNから成る群より選択され；

Z¹に結合した破線は二重結合であり、Z¹はNであり、Z²に結合した破線は単結合であり、そしてZ²はNR⁵であり；または

20

Z¹に結合した破線は単結合であり、Z¹はNR⁵であり、Z²に結合した破線は二重結合であり、そしてZ²はNであり；

R¹はH、未置換のC₁₋₆アルキル、置換されたC₁₋₆アルキル、-(C₁₋₆アルキレン)-OC(O)-(C₁₋₆アルキル)、および-(C₁₋₆アルキレン)-OC(O)-(C₁₋₆アルコキシ)から成る群より選択され；

R²はHおよびハロゲンから成る群より選択され；

R³とR⁴は独立に、H、ハロゲン、C₁₋₁₂アルキル、C₁₋₁₂アルコキシ、C₆₋₁₂アリール、C₃₋₈シクロアルキル、3～12員のヘテロシクリル、および5～12員のヘテロアリールから成る群より選択され；

30

R³は1つ以上のR^{3a}で置換されていてもいなくてもよく；

R⁴は1つ以上のR^{4a}で置換されていてもいなくてもよく；そして

各R^{3a}とR^{4a}は独立にC₁₋₁₂アルキル、C₁₋₁₂アルコキシ、C₁₋₁₂ハロアルキル、C₁₋₁₂ハロアルコキシ、ハロゲン、-OH、-CO₂H、-SO₃、-CN、-NO₂、-N₃、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈ハロシクロアルキル、(C₆₋₁₂アリール)-M-、3～12員のヘテロシクリル、5～12員のヘテロアリール、-N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-OC(O)N(R^a)₂、-S(O)₂N(R^a)₂、-NR^aC(O)R^b、-C(O)R^b、および-OC(O)R^bから成る群より選択され；

R⁵はH、未置換のC₁₋₆アルキル、置換されたC₁₋₆アルキル、C₂₋₇アシル、-(C₁₋₆アルキレン)-OC(O)-(C₁₋₆アルキル)、および-(C₁₋₆アルキレン)-OC(O)-(C₁₋₆アルコキシ)から成る群より選択され；

40

各Mは独立に共有結合、NR^a、O、S、C₁₋₆アルキレン、2～6員のヘテロアルキレンから成る群より選択され；

各R^aは独立にHおよびC₁₋₆アルキルから成る群より選択され；そして

各R^bは独立にC₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルコキシから成る群より選択され；

ただしLがSであり、A²がCR²であり、A³がCR³であり、A⁴がCR⁴であり、そしてA⁵とA⁶がCHである場合、

R²およびR³がHであるときR⁴がメトキシ、4-ブロモフェニルまたは4-フルオロフェニル以外であり、そして

R²およびR⁴がHであるときR³が4-ブロモフェニルまたは4-フルオロフェニル以

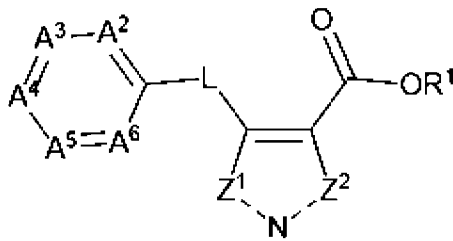
50

外である]

を、治療を必要とする被験者に投与することを含む方法。

[32] 腎臓結石を治療する方法であって、治療有効量の式IIの化合物

【化161】



(II)

10

または薬学的に許容されるその塩

[上式中、

LはOおよびSから成る群より選択され；

A²はC R²およびNから成る群より選択され；

A³はC R³およびNから成る群より選択され；

A⁴はC R⁴およびNから成る群より選択され；

A⁵とA⁶は独立にCHおよびNから成る群より選択され；

20

Z¹に結合した破線は二重結合であり、Z¹はNであり、Z²に結合した破線は単結合であり、そしてZ²はN R⁵であり；または

Z¹に結合した破線は単結合であり、Z¹はN R⁵であり、Z²に結合した破線は二重結合であり、そしてZ²はNであり；

R¹はH、未置換のC₁₋₆アルキル、置換されたC₁₋₆アルキル、-(C₁₋₆アルキレン)-OC(O)-(C₁₋₆アルキル)、および-(C₁₋₆アルキレン)-OC(O)-(C₁₋₆アルコキシ)から成る群より選択され；

R²はHおよびハロゲンから成る群より選択され；

R³とR⁴は独立に、H、ハロゲン、C₁₋₁₂アルキル、C₁₋₁₂アルコキシ、C₆₋₁₂アリール、C₃₋₈シクロアルキル、3~12員のヘテロシクリル、および5~12員のヘテロアリールから成る群より選択され；

30

R³は1つ以上のR^{3a}で置換されていてもいなくてもよく；

R⁴は1つ以上のR^{4a}で置換されていてもいなくてもよく；そして

各R^{3a}とR^{4a}は独立にC₁₋₁₂アルキル、C₁₋₁₂アルコキシ、C₁₋₁₂ハロアルキル、C₁₋₁₂ハロアルコキシ、ハロゲン、-OH、-CO₂H、-SO₃、-CN、-NO₂、-N₃、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈ハロシクロアルキル、(C₆₋₁₂アリール)-M-、3~12員のヘテロシクリル、5~12員のヘテロアリール、-N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-OC(O)N(R^a)₂、-S(O)₂N(R^a)₂、-NR^aC(O)R^b、-C(O)R^b、および-OC(O)R^bから成る群より選択され；

R⁵はH、未置換のC₁₋₆アルキル、置換されたC₁₋₆アルキル、C₂₋₇アシル、-(C₁₋₆アルキレン)-OC(O)-(C₁₋₆アルキル)、および-(C₁₋₆アルキレン)-OC(O)-(C₁₋₆アルコキシ)から成る群より選択され；

40

各Mは独立に共有結合、NR^a、O、S、C₁₋₆アルキレン、2~6員のヘテロアルキレンから成る群より選択され；

各R^aは独立にHおよびC₁₋₆アルキルから成る群より選択され；そして

各R^bは独立にC₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルコキシから成る群より選択され；

ただしLがSであり、A²がC R²であり、A³がC R³であり、A⁴がC R⁴であり、そしてA⁵とA⁶がCHである場合、

R²およびR³がHであるときR⁴がメトキシ、4-ブロモフェニルまたは4-フルオロフェニル以外であり、そして

50

R^2 および R^4 がHであるとき R^3 が4-ブロモフェニルまたは4-フルオロフェニル以外である]

を、治療を必要とする被験者に投与することを含む方法。

[33] R^2 および R^4 が独立にHおよびハロゲンから成る群より選択される、態様31または態様32に記載の方法。

[34] LがOである、態様31~33のいずれか1に記載の方法。

[35] 前記化合物が本明細書中に記載のトリアゾール化合物、その互換異性体またはその薬学的に許容される塩である、態様31または態様32に記載の方法。

[36] グリコール酸オキシダーゼを阻害する方法であって、グリコール酸オキシダーゼを態様1~27および32~35のいずれか1に記載の化合物の有効量と接触させることを含む方法。

10

【0278】

今まで明確化と理解のために例示と実施例によって本発明をある程度詳細に記載してきたが、当業者は、添付の特許請求の範囲内で所与の変更と改良を行い得ることを認識するだろう。加えて、本明細書中に提供される各参考文献は、各参考文献があたかも個別に参照として組み込まれているのと同程度に、その全内容がが参考により組み込まれる。

20

30

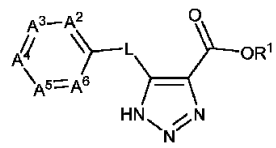
40

50

【図面】

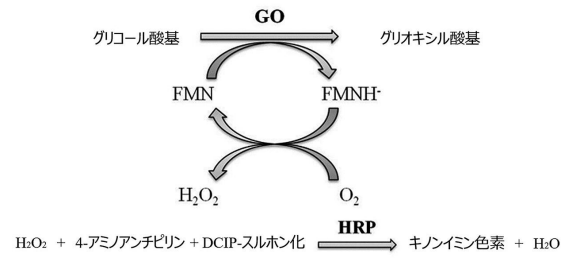
【図 1】

FIG. 1



【図 2】

FIG. 2



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4725(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/437(2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	409/12 (2006.01)	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	407/12 (2006.01)	C 0 7 D	409/12	
C 0 7 D	413/12 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 8 A
C 0 7 D	417/12 (2006.01)	C 0 7 D	407/12	
		C 0 7 D	413/12	
		C 0 7 D	417/12	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(72)発明者 ハンス マーク

ドイツ連邦共和国, 7 9 6 9 2 クライネス ビーゼンタール, シュバント 7

(72)発明者 ミゲル ザビエル フェルナンデス

スペイン国, 3 8 2 0 5 サン クリストバル デ ラ ラグーナ, アベニダ ラス パルメラス 7, プエルタ 1 ピソ 1

(72)発明者 ロバール ザンボーニ

カナダ国, ケベック アシュ9ダブルベ 5エル4, バコンスフィルド, キルクウッド 9 0

(72)発明者 エルハム アクバリロマーニ

カナダ国, ケベック アシュ7イクス 7ペ9, ラバル, リュ ウエレット 5 4 7

(72)発明者 マーク-アンドレ ボーリュ

カナダ国, ケベック ジ5ダブルベ 1ジェ8, ラソンプシオン, リュ バイヤン 9 8

(72)発明者 イーブ ルブラン

カナダ国, ケベック アシュ9ジ 3イグレック3, キルクラン, ラフォール 8

(72)発明者 パラビ サクール

カナダ国, ケベック アシュ8イグレック 2イグレック9, モントリオール, ブールバール ピエールフォン 1 1 5 5 0, アバルトマン 1 1 5

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 7 / 1 0 0 2 6 6 (WO, A 1)

特表2 0 2 1 - 5 0 9 4 0 1 (JP, A)

特開昭6 3 - 2 1 5 6 8 0 (JP, A)

DEREK R. BUCKLE; ET AL, STUDIES ON V-TRIAZOLES. 7. ANTIALLERGIC 9-OXO-1H,9H-BE
NZOPYRANO[2,3-D]-V-TRIAZOLES, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 米国, 1983
年02月, NOL:26,NR:2, PAGE(S):251-254, <https://doi.org/10.1021/jm00356a025>

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 2 4 9 / 0 4

C 0 7 D 4 0 3 / 1 2

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2

C 0 7 D 4 0 9 / 1 2

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

C 0 7 D 4 0 7 / 1 2
C 0 7 D 4 1 3 / 1 2
C 0 7 D 4 1 7 / 1 2
A 6 1 K 3 1 / 4 1 9 2
A 6 1 K 3 1 / 4 2 2
A 6 1 K 3 1 / 4 2 7
A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9
A 6 1 K 3 1 / 4 7 2 5
A 6 1 K 3 1 / 4 3 7
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7
A 6 1 P 4 3 / 0 0
A 6 1 P 3 / 0 0
A 6 1 P 1 3 / 1 2
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)