

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5242691号
(P5242691)

(45) 発行日 平成25年7月24日 (2013. 7. 24)

(24) 登録日 平成25年4月12日 (2013. 4. 12)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 213/30 (2006. 01)	C O 7 D 213/30
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 3/10 (2006. 01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 3/06 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
請求項の数 30 (全 115 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2010-526248 (P2010-526248)	(73) 特許権者	591003013
(86) (22) 出願日	平成20年9月18日 (2008. 9. 18)		エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(65) 公表番号	特表2010-540481 (P2010-540481A)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(43) 公表日	平成22年12月24日 (2010. 12. 24)		E AKTIENGESELLSCHAFT
(86) 国際出願番号	PCT/EP2008/062412		スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
(87) 国際公開番号	W02009/040288		グレンツァーヘルストラツセ124
(87) 国際公開日	平成21年4月2日 (2009. 4. 2)	(74) 代理人	100078662
審査請求日	平成22年5月20日 (2010. 5. 20)		弁理士 津国 肇
(31) 優先権主張番号	07117360.3	(74) 代理人	100116919
(32) 優先日	平成19年9月27日 (2007. 9. 27)		弁理士 齋藤 房幸
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(72) 発明者	バイリー, ジャック
			フランス国、エフ-68440 ツィンマ
			ースハイム、リュ・デ・ノワイエ 6
		最終頁に続く	

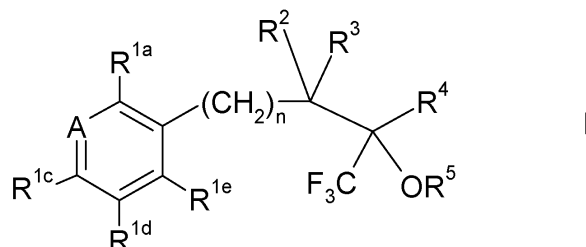
(54) 【発明の名称】 1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 17】



{式中、

Aは、C-R^{1b}又はNであり；R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及びR^{1e}は、互いに独立に、

水素、C₁-7-アルキル、C₃-7-シクロアルキル-C₁-7-アルキル、
 ハロゲン、ハロゲン-C₁-7-アルキル、ハロゲン-C₁-7-アルコキシ、ハロゲン-
 C₁-7-アルキル-スルホニルオキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁-7-アルキ
 ル、C₁-7-アルコキシ、C₁-7-アルコキシ-C₁-7-アルコキシ、ヒドロキシ

$-C_{1-7}$ -アルコキシ、アミノ- C_{1-7} -アルコキシ、シアノ、
 カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキ
 シ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -ア
 ルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニルアミノ- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -
 アルキルカルボニルオキシ- C_{1-7} -アルコキシ、アミノカルボニル- C_{1-7} -アル
 コキシ、ジ- C_{1-7} -アルキルアミノ、ジ- C_{2-7} -アルケニルアミノ、 C_{1-7} -
 アルキルスルホニルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、フェニルスルホニルオキシ、
 ヘテロアリール- C_{1-7} -アルコキシ（ここで、該ヘテロアリール環は、オキサジアゾ
 リル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル及びテトラゾリルからなる群より選択され、そ
 して非置換であるか、又は C_{1-7} -アルキルにより置換されている）、
 フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシ（該フェニル環は、非置換であるか
 、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ、シ
 アノ、 C_{1-7} -アルキルスルホニル、 C_{1-7} -アルコキシ及びハロゲン- C_{1-7} -
 アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている）

10

からなる群より選択されるか；或いは、

R^{1c} と R^{1d} 又は R^{1d} と R^{1e} は一緒に、それらが結合している炭素原子と一緒に
 なってフェニル環を形成する $-CH=CH-CH=CH-$ であり；

R^2 は、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、カル
 ボキシル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルキル
 、トリアゾリル- C_{1-7} -アルキル及びフェニル（該フェニルは、非置換であるか、又
 は1、2若しくは3個のハロゲン基により置換されている）からなる群より選択され；

20

R^3 は、水素又は C_{1-7} -アルキルであるか；或いは

R^2 と R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒になって C_3-C_5 -シクロアル
 キル環を形成し；

R^4 は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、2-オキソ-1, 2-
 ジヒドロピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、ピラゾリル、イミダ
 ズリル、チアゾリル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジ
 ル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、3, 4-
 ジヒドロ-1H-イソキノリニル及び3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [

30

1, 4] オキサジニルからなる群より選択されるヘテロアリール環
 [該ヘテロアリール環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキ
 ル、シアノ、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -
 アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルコキシ、シアノ- C_{1-7} -
 アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、
 カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキ
 シ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -ア
 ルキル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルコキシ、

R^6 R^7 N-カルボニル- C_{1-7} -アルコキシ（ここで、 R^6 及び R^7 は、独立に、水
 素又は C_{1-7} -アルキルから選択されるか、或いは R^6 と R^7 は、それらが結合してい
 る窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジン、モルホリン若しくはチオモルホリン
 から選択される複素環を形成する）、

40

フェニル（該フェニルは、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキ
 ル、 C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、 C_{1-7} -アルコキシカル
 ボニル及び C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換
 基により置換されている）；

ピリジル、

ピロリジン及びピペリジンからなる群より選択されるヘテロシクリル（該ヘテロシクリル
 環は、非置換であるか、又はカルボキシル若しくは C_{1-7} -アルコキシ-カルボニルに
 より置換されている）、

50

フェニル-C₁₋₇-アルキル、フェニルオキシ及びフェニル-C₁₋₇-アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている]であり；

R⁵は、水素又はメチルであり；

nは、0又は1である}

で示される化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項2】

nが、0である、請求項1記載の式(I)の化合物。

【請求項3】

Aが、C-R^{1b}である、請求項1又は2記載の式(I)の化合物。

【請求項4】

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及びR^{1e}が、互いに独立に、水素、C₁₋₇-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₇-アルキル、ハロゲン、ハロゲン-C₁₋₇-アルキル、ハロゲン-C₁₋₇-アルコキシ、ハロゲン-C₁₋₇-アルキルスルホニルオキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-アルコキシ、C₁₋₇-アルコキシ-C₁₋₇-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₇-アルコキシ、アミノ-C₁₋₇-アルコキシ、シアノ、カルボキシル、カルボキシル-C₁₋₇-アルキル、カルボキシル-C₁₋₇-アルコキシ、C₁₋₇-アルコキシカルボニル、C₁₋₇-アルコキシカルボニル-C₁₋₇-アルコキシ、C₁₋₇-アルコキシカルボニルアミノ-C₁₋₇-アルコキシ、C₁₋₇-アルキルカルボニルオキシ-C₁₋₇-アルコキシ、アミノカルボニル-C₁₋₇-アルコキシ、ジ-C₁₋₇-アルキルアミノ、ジ-C₂₋₇-アルケニルアミノ、C₁₋₇-アルキルスルホニルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、フェニルスルホニルオキシ、

ヘテロアリール-C₁₋₇-アルコキシ（ここで、該ヘテロアリール環は、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル及びテトラゾリルからなる群より選択され、そして非置換であるか、又はC₁₋₇-アルキルにより置換されている）、

フェニルオキシ及びフェニル-C₁₋₇-アルコキシ（該フェニル環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン-C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-アルキル、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₇-アルキルスルホニル、C₁₋₇-アルコキシ及びハロゲン-C₁₋₇-アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている）

からなる群より選択され；

そして、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及びR^{1e}のうちの最高3個までが、水素である、

請求項1～3のいずれか一項記載の式(I)の化合物。

【請求項5】

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及びR^{1e}が、水素、ハロゲン、ハロゲン-C₁₋₇-アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₇-アルコキシ、シアノ、カルボキシル、C₁₋₇-アルコキシカルボニル、ジ-C₂₋₇-アルケニルアミノ、

ヘテロアリール-C₁₋₇-アルコキシ（ここで、該ヘテロアリール環は、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル及びテトラゾリルからなる群より選択され、そして非置換であるか、又はC₁₋₇-アルキルにより置換されている）、

フェニルオキシ及びフェニル-C₁₋₇-アルコキシ（該フェニル環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン-C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-アルキル、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₇-アルキルスルホニル、C₁₋₇-アルコキシ及びハロゲン-C₁₋₇-アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている）からなる群より選択される、

請求項1～4のいずれか一項記載の式(I)の化合物。

【請求項6】

R^{1a}が、ハロゲンである、請求項1～5のいずれか一項記載の式(I)の化合物。

【請求項7】

10

20

30

40

50

R^{1a} が、ハロゲンであり、そして R^{1c} が、ハロゲン、 C_{1-7} -アルコキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される、請求項 1～6 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 8】

R^2 が、 C_{1-7} -アルキルである、請求項 1～7 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 9】

R^3 が、水素である、請求項 1～8 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 10】

R^4 が、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリニル及び 3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジニルからなる群より選択されるヘテロアリール環（該ヘテロアリール環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、シアノ、 C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ、シアノ- C_{1-7} -アルコキシ、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル、フェニル、ピリジル、ピロリジニル及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基により置換されている）である、
請求項 1～9 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 11】

R^4 が、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル及び 2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジニルからなる群より選択されるヘテロアリール環

[該ヘテロアリール環は、非置換であるか、又は
ハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、シアノ、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、

C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルコキシ、シアノ- C_{1-7} -アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル、

C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルコキシ、

$R^6 R^7 N$ -カルボニル- C_{1-7} -アルコキシ（ここで、 R^6 及び R^7 は、独立に、水素又は C_{1-7} -アルキルから選択されるか、或いは R^6 と R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあってピロリジン、ピペリジン、モルホリン若しくはチオモルホリンから選択される複素環を形成する）、

フェニル（該フェニルは、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル及び C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基により置換されている）、

ピリジル、

ピロリジン及びピペリジンからなる群より選択されるヘテロシクリル（該ヘテロシクリル環は、非置換であるか、又はカルボキシル若しくは C_{1-7} -アルコキシカルボニルにより置換されている）、

フェニル- C_{1-7} -アルキル、フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基により置換されている] である、
請求項 1～9 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 12】

R^4 が、ピリジル

[該ピリジル環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、シアノ、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルコキシ、シアノ- C_{1-7} -アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルコキシ

$R^6 R^7 N$ -カルボニル- C_{1-7} -アルコキシ（ここで、 R^6 及び R^7 は、独立に、水素又は C_{1-7} -アルキルから選択されるか、或いは R^6 と R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあってピロリジン、ピペリジン、モルホリン若しくはチオモルホリンから選択される複素環を形成する）、

フェニル（該フェニルは、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル及び C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基により置換されている）；

ピリジル、

ピロリジン及びピペリジンからなる群より選択されるヘテロシクリル（該ヘテロシクリル環は、非置換であるか、又はカルボキシル若しくは C_{1-7} -アルコキシ-カルボニルにより置換されている）、

フェニル- C_{1-7} -アルキル、フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基により置換されている] である、請求項 1～9 又は 11 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 13】

R^4 が、ハロゲン、 C_{1-7} -アルキル、シアノ、 C_{1-7} -アルコキシ及びカルボキシル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基により置換されているピリジルである、請求項 1～12 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 14】

R^4 が、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリニル及び 3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジニルからなる群より選択されるヘテロアリール環

[該ヘテロアリール環は、非置換であるか、又は

ハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、シアノ、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルコキシ、シアノ- C_{1-7} -アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルコキシ、

$R^6 R^7 N$ -カルボニル- C_{1-7} -アルコキシ（ここで、 R^6 及び R^7 は、独立に、水素又は C_{1-7} -アルキルから選択されるか、或いは R^6 と R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあってピロリジン、ピペリジン、モルホリン若しくはチオモルホリンから選択される複素環を形成する）、

フェニル（該フェニルは、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル及び C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基により置換されている）；

ピリジル、

ピロリジン及びピペリジンからなる群より選択されるヘテロシクリル（該ヘテロシクリル環は、非置換であるか、又はカルボキシル若しくは C_{1-7} -アルコキシ-カルボニルにより置換されている）、

フェニル- C_{1-7} -アルキル、フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている]である、請求項1～9のいずれか一項記載の式（I）の化合物。

【請求項15】

R^4 が、キノリニル（該キノリニル環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、シアノ、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル、フェニル、ピリジル、ピロリジニル、フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている）である、

請求項1～9又は14のいずれか一項記載の式（I）の化合物。

【請求項16】

R^4 が、ベンゾチアゾリル（該ベンゾチアゾリル環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、シアノ、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル、フェニル、ピリジル、ピロリジニル、フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている）である、

請求項1～9又は14のいずれか一項記載の式（I）の化合物。

【請求項17】

R^4 が、ピラゾリル、イミダゾリル及びチアゾリルからなる群より選択されるヘテロアリアル環

[該ヘテロアリアル環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、シアノ、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルコキシ、シアノ- C_{1-7} -アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキシ、

C_{1-7} -アルコキシカルボニル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルコキシ、

$R^6 R^7 N$ -カルボニル- C_{1-7} -アルコキシ（ここで、 R^6 及び R^7 は、独立に、水素又は C_{1-7} -アルキルから選択されるか、或いは R^6 と R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジン、モルホリン若しくはチオモルホリンから選択される複素環を形成する）、

フェニル（該フェニルは、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル及び C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている）；

ピリジル、

ピロリジン及びピペリジンからなる群より選択されるヘテロシクリル（該ヘテロシクリル環は、非置換であるか、又はカルボキシル若しくは C_{1-7} -アルコキシ-カルボニルにより置換されている）、

フェニル- C_{1-7} -アルキル、フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている]である、請求項1～7のいずれか一項記載の式（I）の化合物。

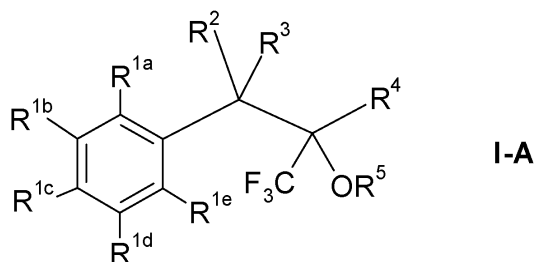
【請求項 18】

R⁵ が、水素である、請求項 1～7 のいずれか一項記載の式 (I) の化合物。

【請求項 19】

式 (I-A) :

【化 18】



10

[式中、

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d} 及び R^{1e} は、互いに独立に、
水素、C₁ - 7 - アルキル、C₃ - 7 - シクロアルキル - C₁ - 7 - アルキル、ハロゲン
、ハロゲン - C₁ - 7 - アルキル、ハロゲン - C₁ - 7 - アルコキシ、ヒドロキシ、C₁
- 7 - アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル - C₁ - 7 - アルキル、カルボキシル -
C₁ - 7 - アルコキシ、

20

フェニルオキシ及びフェニル - C₁ - 7 - アルコキシ (該フェニル環は、非置換であるか
、又はハロゲン、ハロゲン - C₁ - 7 - アルキル、C₁ - 7 - アルキル、C₁ - 7 - アル
コキシ及びハロゲン - C₁ - 7 - アルコキシからなる群より選択される 1、2 若しくは 3
個の置換基により置換されている)

からなる群より選択され；

R² は、C₁ - 7 - アルキル、C₃ - 7 - シクロアルキル - C₁ - 7 - アルキル及びトリ
アゾリル - C₁ - 7 - アルキルからなる群より選択され；

R³ は、水素又は C₁ - 7 - アルキルであり；

R⁴ は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、ピラゾリ
ル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a]
ピリジル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノ
リニル及び 3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジニルから
なる群より選択されるヘテロアリール環 (該ヘテロアリール環は、非置換であるか、又は
ハロゲン、ハロゲン - C₁ - 7 - アルキル、C₁ - 7 - アルキル、C₃ - 7 - シクロアル
キル - C₁ - 7 - アルキル、C₁ - 7 - アルコキシ、ハロゲン - C₁ - 7 - アルコキシ、
カルボキシル、カルボキシル - C₁ - 7 - アルキル、カルボキシル - C₁ - 7 - アルコキ
シ、C₁ - 7 - アルコシカルボニル、フェニル、ピリジル、ピロリジニル、フェニルオ
キシ及びフェニル - C₁ - 7 - アルコキシからなる群より選択される 1、2 若しくは 3 個
の置換基により置換されている) であり；

30

R⁵ は、水素又はメチルである]

40

を有する請求項 1 記載の化合物、又は薬学的に許容しうるその塩。

【請求項 20】

下記：

3 - (2-クロロ-4-メトキシ-フェニル) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2 - (5
-メチル-ピラジン-2-イル) - ブタン-2-オール、

1, 1, 1-トリフルオロ-2 - (2-メチル-ピリジン-4-イル) - 3-フェニル
- ブタン-2-オール、

3 - (2-クロロ-4-メトキシ-フェニル) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2 - (2
-メチル-ピリジン-4-イル) - ブタン-2-オール、

3 - (2-クロロ-4-エトキシ-フェニル) - 1, 1, 1-トリフルオロ-2 - (2

50

- メチル-ピリジン-4-イル)-ペンタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-4-プロポキシフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(
 2-メチル-ピリジン-4-イル)-ヘキサン-2-オール、
 3-(2, 3-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-
 -(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-
 メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2, 5-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチル
 -ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、
 1, 1, 1-トリフルオロ-3-フェニル-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オ
 ール、 10
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3
 -イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-4
 -イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-2
 -イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3
 -イル-ヘブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3 20
 -イル-ヘキサン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3
 -イル-ペンタン-2-オール、
 4-シクロプロピル-3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオ
 ロ-2-ピリジン-3-イル-ブタン-2-オール、
 3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリ
 ジン-3-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3-イル
 -ブタン-2-オール、
 3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3 30
 -イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 3-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3
 -イル-ブタン-2-オール、
 3-(3-クロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3-イル
 -ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(6-トリフ
 ルオロメチル-ピリジン-3-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3
 -イル-4-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-4 40
 -イル-ヘキサン-2-オール、
 3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリ
 ジン-4-イル-ヘキサン-2-オール、
 1, 1, 1-トリフルオロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-ピリジン-4-イ
 ル-ヘキサン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチル
 -ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチル
 -ピリジン-4-イル)-ヘキサン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピラジン-2 50

- イル-ブタン-2-オール、
 1, 1, 1-トリフルオロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール、
 1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-3-オ-トリル-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリダジン-4-イル-ブタン-2-オール、
 1, 1, 1-トリフルオロ-3-(2-フェノキシフェニル)-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール、
 (2S, 3S)-3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール、
 (2R, 3R)-3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(2-クロロ-6-メトキシ-ピリジン-4-イル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ブタン-2-オール、
 2-(2-クロロ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-キノリン-3-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリミジン-4-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ブタン-2-オール、
 4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-メトキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-キノリン-6-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-キノキサリン-6-イル-ブタン-2-オール、
 2-(2-ベンジルオキシ-ピリジン-4-イル)-3-(2, 4-ジクロロフェニル)

10

20

30

40

50

- ル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - ブタン - 2 - オール、
- 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ブタン - 2 - オール、
- 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (5 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ブタン - 2 - オール、
- 2 - ベンゾチアゾール - 6 - イル - 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - ブタン - 2 - オール、
- 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - キノキサリン - 2 - イル - ブタン - 2 - オール、
- 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (2 - ピリジン - 4 - イル - チアゾール - 4 - イル) - ブタン - 2 - オール、 10
- 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - チアゾール - 2 - イル - ブタン - 2 - オール、
- 7 - [2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - プロピル] - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル エステル、
- 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ピリミジン - 5 - イル - ブタン - 2 - オール、
- 2 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - ブタン - 2 - オール、 20
- 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 7 - イル) - ブタン - 2 - オール、
- 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - キノリン - 3 - イル - ブタン - 2 - オール、
- 3 - (2 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - キノキサリン - 2 - イル - ブタン - 2 - オール、
- 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - キノリン - 6 - イル - ブタン - 2 - オール、
- 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル) - ブタン - 2 - オール、 30
- 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (6 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - ブタン - 2 - オール、
- (2 S, 3 S) - 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - キノリン - 6 - イル - ブタン - 2 - オール、
- (2 R, 3 R) - 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - キノリン - 6 - イル - ブタン - 2 - オール、
- 3 - クロロ - 4 - [3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピル] - フェノール、
- 3 - クロロ - 4 - [3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - フェノール、 40
- 3 - (4 - ベンジル オキシ - 2 - クロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - ブタン - 2 - オール、
- {4 - [2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - プロピル] - ピリジン - 2 - イル オキシ} - 酢酸、
- 4 - クロロ - 3 - [3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - (6 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピル] - 安息香酸、
- 3 - [2 - クロロ - 4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニル] - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - ブタン - 2 - オール、
- {3 - クロロ - 4 - [3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 -

(2-メチル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-フェノキシ}-酢酸tert-ブチルエステル、

{3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-フェノキシ}-酢酸、

2-{3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノキシ}-アセトアミド、

3-{2-クロロ-4-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール、

{3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノキシ}-酢酸tert-ブチルエステル、

酢酸2-{3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノキシ}-エチルエステル、

(2-{3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノキシ}-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル、

3-[2-クロロ-4-(2, 2-ジフルオロ-エトキシ)-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール、

3-[2-クロロ-4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール、

3-[2-クロロ-4-([1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルメトキシ)-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール、

3-[2-クロロ-4-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イルメトキシ)-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール、

3-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール、

3-[4-(2-アミノ-エトキシ)-2-クロロ-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール、

3-[2-クロロ-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール、

3-[2-クロロ-4-(3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール、

3-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、

1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-3-ナフタレン-1-イル-ブタン-2-オール、

2-(6-クロロ-ピラジン-2-イル)-3-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、

3-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-イソキノリン-5-イル-ブタン-2-オール、

2-シンノリン-4-イル-3-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、

3-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル-ブタン-2-オール、

10

20

30

40

50

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(1-フェネチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ブタン-2-オール、

2-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、

5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-カルボニトリル、

3-(2-クロロ-4-フェネチルオキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-ブタン-2-オール、

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール、

3-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピリジン-4-イル-プロピル)-フェノール、

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(3-イソプロピル-3H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-ブタン-2-オール、

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シンノリン-4-イル-1,1,1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、

3-クロロ-4-(2-シンノリン-4-イル-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル)-フェノール、

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-ブタン-2-オール、

3-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-プロピル)-フェノール、

2-(2-クロロピリジン-4-イル)-3-{2-クロロ-4-[3-(1H)-テトラゾール-5-イル]-プロポキシ}-フェニル}-1,1,1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、

3-(2-クロロ-4-ヒドロキシメチルフェニル)-2-(2-クロロピリジン-4-イル)-1,1,1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、

{3-クロロ-4-[2-(2-クロロピリジン-4-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-フェニル}-酢酸、

3-{3-クロロ-4-[2-(2-クロロピリジン-4-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-フェニル}-プロピオン酸、

3-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-2-(2-クロロピリジン-4-イル)-1,1,1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、

4-クロロ-3-[2-(2-クロロピリジン-4-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-フェノール、

3-(2,4-ジクロロフェニル)-5,5,5-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-ペンタン酸メチルエステル、

3-(2,4-ジクロロフェニル)-5,5,5-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-ペンタン酸、

4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1H-ピリジン-2-オン、

{4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イルオキシ}-酢酸メチルエステル、

{4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル}-酢酸メチルエステル、

{4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル}-酢酸、

2-{4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオ

10

20

30

40

50

ロメチループロピル] -ピリジン-2-イルオキシ} -アセトアミド、
 3 - (2, 4-ジクロロフェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2 - [2 - (2-
 メトキシ-エトキシ) -ピリジン-4-イル] -ブタン-2-オール、
 {4 - [2 - (2, 4-ジクロロフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメ
 チループロピル] -ピリジン-2-イルオキシ} -アセトニトリル、
 3 - (2, 4-ジクロロフェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2 - [2 - (2-
 ヒドロキシ-エトキシ) -ピリジン-4-イル] -ブタン-2-オール、
 2 - {4 - [2 - (2, 4-ジクロロフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオ
 ロメチループロピル] -ピリジン-2-イルオキシ} -1-モルホリン-4-イル-エタ
 ノン、
 4 - [2 - (2, 4-ジクロロフェニル) -4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロ
 キシ-3 - (6-メチルピラジン-2-イル) -ブチル] -安息香酸エチルエステル、
 4 - [2 - (2, 4-ジクロロフェニル) -4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロ
 キシ-3 - (6-メチルピラジン-2-イル) -ブチル] -安息香酸、
 4-クロロ-3 - [3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2 - (
 6-メチルピラジン-2-イル) -プロピル] -安息香酸メチルエステル、
 3 - (2-クロロ-4-メトキシフェニル) -2 - (2-クロロピリジン-4-イ
 ル) -1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、
 3-クロロ-4 - [2 - (2-クロロピリジン-4-イル) -3, 3, 3-トリフル
 オロ-2-ヒドロキシ-1-メチループロピル] -フェノール、
 2 - {3-クロロ-4 - [2 - (2-クロロピリジン-4-イル) -3, 3, 3-トリ
 フルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチループロピル] -フェノキシ} -2-メチループ
 ロピオンアミド、
 3-クロロ-4 - [2 - (2-クロロピリジン-4-イル) -3, 3, 3-トリフル
 オロ-2-ヒドロキシ-1-メチループロピル] -安息香酸メチルエステル、
 4 - [2 - (2-クロロ-4-メトキシカルボニルフェニル) -1-ヒドロキシ-1
 -トリフルオロメチループロピル] -ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル、
 3-クロロ-4 - [2 - (2-クロロピリジン-4-イル) -3, 3, 3-トリフル
 オロ-2-ヒドロキシ-1-メチループロピル] -安息香酸、
 4 - [2 - (4-カルボキシ-2-クロロフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフ
 ルオロメチループロピル] -ピリジン-2-カルボン酸、
 3 - (2-クロロ-4-メトキシフェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2 - (2
 -ヨードピリジン-4-イル) -ブタン-2-オール、
 4 - {4 - [2 - (2-クロロ-4-メトキシフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリ
 フルオロメチループロピル] -ピリジン-2-イル} -安息香酸エチルエステル、
 4 - {4 - [2 - (2-クロロ-4-メトキシフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリ
 フルオロメチループロピル] -ピリジン-2-イル} -安息香酸、
 3 - {4 - [2 - (2-クロロ-4-メトキシフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリ
 フルオロメチループロピル] -ピリジン-2-イル} -安息香酸メチルエステル、
 3 - {4 - [2 - (2-クロロ-4-メトキシフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリ
 フルオロメチループロピル] -ピリジン-2-イル} -安息香酸、
 3 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2 - (2
 -ヨードピリジン-4-イル) -ブタン-2-オール、
 3 - {4 - [2 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリ
 フルオロメチループロピル] -ピリジン-2-イル} -安息香酸メチルエステル、
 5 - {4 - [2 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリ
 フルオロメチループロピル] -ピリジン-2-イル} -2-フルオロベンゾニトリル
 、
 3 - {4 - [2 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリ
 フルオロメチループロピル] -ピリジン-2-イル} -安息香酸、

10

20

30

40

50

4' - [2 - (2 - クロロ - 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - プロピル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2'] ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル、

4' - [2 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - プロピル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2'] ビピリジニル - 4 - カルボン酸、

2 - クロロ - 5 - {4 - [2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - プロピル] - ピリジン - 2 - イル} - 安息香酸エチルエステル、

5 - {4 - [2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - プロピル] - ピリジン - 2 - イル} - 2 - フルオロ - 安息香酸エチルエステル、

5 - {4 - [2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - プロピル] - ピリジン - 2 - イル} - 2 - フルオロ - 安息香酸、

2 - クロロ - 5 - {4 - [2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - プロピル] - ピリジン - 2 - イル} - 安息香酸、

4' - [2 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - プロピル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2'] ビピリジニル - 4 - カルボン酸エチルエステル、

4' - [2 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - プロピル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2'] ビピリジニル - 4 - カルボン酸、

4' - [2 - (2 - クロロ - 4 - エトキシフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - プロピル] - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 2'] ビピリジニル - 4 - カルボン酸、

1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - (6 - メトキシ - 4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - ブタン - 2 - オール、

1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 3 - キノリン - 3 - イル - ブタン - 2 - オール、

3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ブタン - 2 - オール、

1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - ブタン - 2 - オール、

1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - ブタン - 2 - オール、

3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ブタン - 2 - オール、

1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - (2 - メトキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - ブタン - 2 - オール、

1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - ナフタレン - 2 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ブタン - 2 - オール、

3 - (2 - クロロ - 4 - ジアリルアミノフェニル) - 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - ブタン - 2 - オール、

N - {3 - クロロ - 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - プロピル] - フェニル} - メタンスルホンアミド、

N - {3 - クロロ - 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - プロピル] - フェニル} - ベンズアミド、

3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - ブタン - 2 - オール、

10

20

30

40

50

5- [2- (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフル
オロメチル-プロピル] -ピリジン-2-カルボン酸、

4- [2- (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフル
オロメチル-プロピル] -ピリジン-2-カルボン酸、

3- (4-ブromo-2-クロロ-フェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2- (2-
メチル-ピリジン-4-イル) -ブタン-2-オール、

1- [1- (4-クロロ-フェニル) -シクロプロピル] -2, 2, 2-トリフルオロ
-1-キノリン-3-イル-エタノール、

1- [1- (2, 4-ジクロロ-フェニル) -シクロプロピル] -2, 2, 2-トリフ
ルオロ-1-キノリン-3-イル-エタノール、

1- (2-クロロ-ピリジン-4-イル) -1- [1- (2, 4-ジクロロ-フェニル)
-シクロプロピル] -2, 2, 2-トリフルオロ-エタノール、

2- (2-クロロ-ピリジン-4-イル) -3- (2, 4-ジクロロ-フェニル) -1
, 1, 1-トリフルオロ-3-メチル-ブタン-2-オール、

3- (4-クロロ-フェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-3-メチル-2- (2-
メチル-ピリジン-4-イル) -ブタン-2-オール、

3- (2, 6-ジクロロ-ピリジン-3-イル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2- (5-
メチル-ピラジン-2-イル) -ブタン-2-オール、

3- (2-クロロ-4-メトキシ-フェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2-キノ
リン-3-イル-ブタン-2-オール、

3-クロロ-4- (3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-キノ
リン-3-イル-プロピル) -フェノール、

3- [2-クロロ-4- (4-メタンスルホニル-ベンジルオキシ) -フェニル] -1
, 1, 1-トリフルオロ-2-キノリン-3-イル-ブタン-2-オール、

ベンゼンスルホン酸 3-クロロ-4- (3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-
1-メチル-2-キノリン-3-イル-プロピル) -フェニルエステル、

3- (2-クロロ-4-メトキシ-フェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2-イソ
キノリン-5-イル-ブタン-2-オール、

3-クロロ-4- (3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-イソキノリン-
5-イル-1-メチル-プロピル) -フェノール、

3- [2- (2-クロロ-4-メトキシ-フェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフル
オロメチル-プロピル] -キノリン-6-カルボニトリル、

3- (2, 4-ジクロロ-フェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2- (5-フルオ
ロ-1H-インドール-3-イル) -ブタン-2-オール、

3- (2, 4-ジクロロ-フェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2- (1-フェニ
ル-1H-インダゾール-5-イル) -ブタン-2-オール、

3- (2, 4-ジクロロ-フェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2- [1- (3-
メトキシ-フェニル) -1H-インダゾール-5-イル] -ブタン-2-オール、

3- {5- [2- (2, 4-ジクロロ-フェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオ
ロメチル-プロピル] -インダゾール-1-イル} -フェノール、

3- (2, 4-ジクロロ-フェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2- [1- (2-
メトキシ-フェニル) -1H-インダゾール-5-イル] -ブタン-2-オール、

2- {5- [2- (2, 4-ジクロロ-フェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオ
ロメチル-プロピル] -インダゾール-1-イル} -フェノール、

3- (2, 4-ジクロロ-フェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2- [1- (4-
メトキシ-フェニル) -1H-インダゾール-5-イル] -ブタン-2-オール、

4- {5- [2- (2, 4-ジクロロ-フェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオ
ロメチル-プロピル] -インダゾール-1-イル} -フェノール、

3- (2-クロロ-4-メトキシ-フェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2- (6-
メトキシ-ピリジン-3-イル) -ブタン-2-オール、

10

20

30

40

50

5-[2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフル
オロメチルプロピル]-1H-ピリジン-2-オン、

5-[2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフル
オロメチルプロピル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、

5-[2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフル
オロメチルプロピル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、

4-{3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-
2-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-プロピル]-
フェノキシ}-3-フルオロベンゾニトリル、

3-クロロ-4-{3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-
1-メチル-2-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-
プロピル]-フェノキシ}-ベンゾニトリル、

5-{2-[2-クロロ-4-(4-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)-フェニル]-
1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル}-1-メチル-1H-ピリ
ジン-2-オン、

5-{2-[2-クロロ-4-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェノキシ)-フェ
ニル]-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル}-1-メチル-1H-ピ
リジン-2-オン、

5-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチ
ルプロピル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、

5-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチ
ルプロピル]-1-エチル-1H-ピリジン-2-オン、

5-[2-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオ
ロメチルプロピル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、

3-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(6-
メトキシピリジン-3-イル)-ブタン-2-オール、

5-[2-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオ
ロメチルプロピル]-1H-ピリジン-2-オン、

5-[2-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオ
ロメチルプロピル]-1-エチル-1H-ピリジン-2-オン、

5-[2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフル
オロメチルプロピル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、

5-[2-(2, 3-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリ
フルオロメチルプロピル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、

5-[2-(2, 3-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリ
フルオロメチルプロピル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、

5-[2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ
-1-トリフルオロメチルプロピル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン

からなる群より選択される、請求項1記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容しう
る塩。

【請求項21】

請求項1~20のいずれか一項記載の式(I)の化合物の製造方法であって、該方法は
、式(II)：

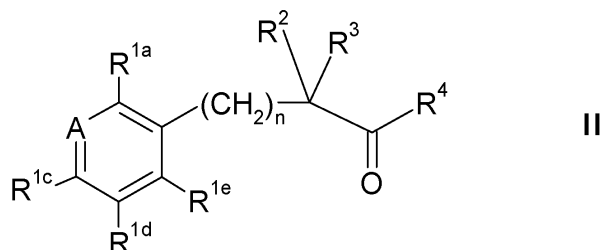
10

20

30

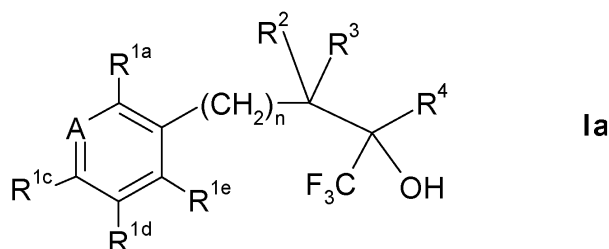
40

【化 1 9】



[式中、A、R^{1a}～R^{1e}、R²、R³、R⁴及びnは、請求項1～20のいずれか一項におけるのと同義である]で示される化合物を、トリフルオロメチルトリメチルシラン及び適切なフッ化物で処理して、式(Ia)：

【化 2 0】

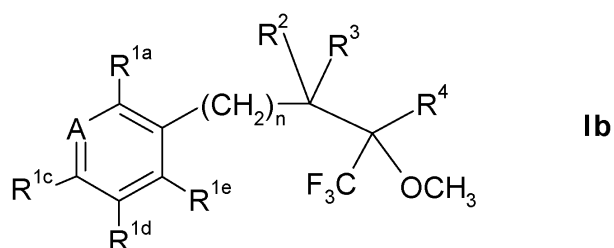


10

20

[式中、R⁵は、水素である]で示される化合物を得ること、そして所望であれば、式(Ia)の化合物を、NaHなどの塩基の存在下でヨウ化メチルを用いてアルキル化して、式(Ib)：

【化 2 1】



30

[式中、R⁵は、メチルである]で示される化合物を得ること、そして所望であれば、得られた化合物を薬学的に許容しうる塩に変換することを含む、方法。

【請求項 2 2】

請求項 2 1 記載の方法により製造される、請求項 1～20 のいずれか一項記載の化合物

。

【請求項 2 3】

40

請求項 1～20 のいずれか一項記載の化合物ならびに薬学的に許容しうる担体及び／又は佐剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 4】

グルココルチコイド受容体調節に関連する疾患の治療及び／又は予防のための、請求項 2 3 記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

治療上活性な物質として使用するための、請求項 1～20 のいずれか一項記載の化合物

。

【請求項 2 6】

グルココルチコイド受容体調節に関連する疾患の治療及び／又は予防用の治療上活性な

50

物質として使用するための、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 27】

糖尿病の治療及び／又は予防用の治療上活性な物質として使用するための、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 28】

別の抗糖尿病薬と組み合わせて治療上活性な物質として使用するための、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 29】

グルココルチコイド受容体調節に関連する疾患の治療及び／又は予防用の医薬の製造のための、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項記載の化合物の使用。

10

【請求項 30】

糖尿病の治療及び／又は予防のための、請求項 29 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な 1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン又は 1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン誘導体、それらの製造、それらを含む医薬組成物及び医薬としてのそれらの使用に関する。本発明の活性化合物は、グルココルチコイド受容体のモジュレーター、好ましくはアンタゴニストとして作用し、そして糖尿病及び他の障害、例えば、脂質代謝異常症、肥満、高血圧、心血管疾患、副腎の不均衡又は鬱病の処置に有用である。

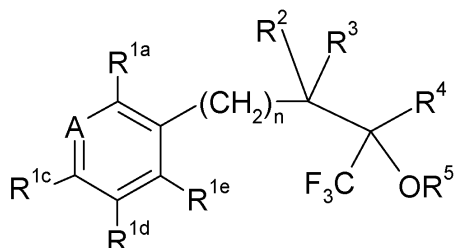
20

【0002】

特に、本発明は、一般式 (I) :

【0003】

【化 1】



I

30

{式中、

A は、C-R^{1b} 又は N であり；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d} 及び R^{1e} は、互いに独立に、

水素、C₁₋₇-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル-C₁₋₇-アルキル、ハロゲン、ハロゲン-C₁₋₇-アルキル、ハロゲン-C₁₋₇-アルコキシ、ハロゲン-C₁₋₇-アルキル-スルホニルオキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₇-アルキル、C₁₋₇-アルコキシ、C₁₋₇-アルコキシ-C₁₋₇-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₇-アルコキシ、アミノ-C₁₋₇-アルコキシ、シアノ、カルボキシル、カルボキシル-C₁₋₇-アルキル、カルボキシル-C₁₋₇-アルコキシ、C₁₋₇-アルコキシカルボニル、C₁₋₇-アルコキシカルボニル-C₁₋₇-アルコキシ、C₁₋₇-アルコキシカルボニルアミノ-C₁₋₇-アルコキシ、C₁₋₇-アルキルカルボニルオキシ-C₁₋₇-アルコキシ、アミノカルボニル-C₁₋₇-アルコキシ、ジ-C₁₋₇-アルキルアミノ、ジ-C₂₋₇-アルケニルアミノ、C₁₋₇-アルキルスルホニルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、フェニルスルホニルオキシ、ヘテロアリール-C₁₋₇-アルコキシ（ここで、該ヘテロアリール環は、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル及びテトラゾリルからなる群より選択され、そ

40

50

して非置換であるか、又は C_{1-7} -アルキルにより置換されている）、フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシ（該フェニル環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-7} -アルキルスルホニル、 C_{1-7} -アルコキシ及びハロゲン- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている）

からなる群より選択されるか；或いは、

R^{1c} と R^{1d} 又は R^{1d} と R^{1e} は一緒に、それらが結合している炭素原子と一緒になってフェニル環を形成する $-CH=CH-CH=CH-$ であり；

R^2 は、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルキル、トリアゾリル- C_{1-7} -アルキル及びフェニル（該フェニルは、非置換であるか、又は1、2若しくは3個のハロゲン基により置換されている）からなる群より選択され；

R^3 は、水素又は C_{1-7} -アルキルであるか；或いは

R^2 と R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒になって C_3-C_5 -シクロアルキル環を形成し；

R^4 は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、インダゾリル、3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリニル及び3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジニルからなる群より選択されるヘテロアリール環

[該ヘテロアリール環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、シアノ、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルコキシ、シアノ- C_{1-7} -アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルコキシ、

$R^6 R^7 N$ -カルボニル- C_{1-7} -アルコキシ（ここで、 R^6 及び R^7 は、独立に、水素又は C_{1-7} -アルキルから選択されるか、或いは R^6 と R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジン、モルホリン若しくはチオモルホリンから選択される複素環を形成する）、

フェニル（該フェニルは、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル及び C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている）；

ピリジル、

ピロリジン及びピペリジンからなる群より選択されるヘテロシクリル（該ヘテロシクリル環は、非置換であるか、又はカルボキシル若しくは C_{1-7} -アルコキシカルボニルにより置換されている）、

フェニル- C_{1-7} -アルキル、フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている] であり；

R^5 は、水素又はメチルであり；

n は、0 又は1である}

で示される化合物、及び薬学的に許容しうるそれらの塩に関する。

【0004】

式 (I) の化合物は、グルココルチコイド受容体 (GR) アンタゴニストである。

【背景技術】

【0005】

10

20

30

40

50

グルココルチコイドは、ストレス対処法、免疫及び炎症反応、ならびに肝臓でのグルコース新生の刺激及び末梢でのグルコース利用を含む幾つかの生理的機能に關与している。グルココルチコイドは、核内ステロイド系受容体のファミリーに歸属している、細胞内グルココルチコイド受容体 (GR) を介して作用する。非活性化 GR は、細胞質に局在しており、幾つかのシャペロンタンパク質と關係がある。リガンドが受容体を活性化すると、複合体は細胞核内で移動し、そして幾つかの遺伝子プロモーターに局在するグルココルチコイド応答要素と相互作用する。受容体は、細胞核中でホモ二量体又はヘテロ二量体として作用することもあり得る。更に幾つかの関連コアクチベーター又はコリプレッサーはまた、複合体と相互作用することもあり得る。この広範圍の可能な組み合わせは、幾つかの GR 高次構造及び幾つかの可能な生理学的対処法へと導く。

10

【0006】

糖尿病、クッシング症候群又は鬱病のような病理学は、中程度から重度の副腎皮質ホルモン過剰症と關連があるとされてきた (Chiodini et al, Eur. J. Endocrinol. 2005, Vol. 153, pp 837-844; Young, Stress 2004, Vol. 7 (4), pp 205-208)。GR アンタゴニスト投与は、鬱病において (Flores et al, Neuropsychopharmacology 2006, Vol. 31, pp 628-636) 又はクッシング症候群において (Chu et al, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, Vol. 86, pp 3568-3573)、臨床的に有効であることが判明している。これらの臨床的証拠は、糖尿病、脂質代謝異常症、肥満、高血圧、心血管疾患又は鬱病のような多くの適応症において強力かつ選択的な GR アンタゴニストの潜在的臨床価値を説明している (Von Geldern et al, J. Med. Chem. 2004, Vol 47 (17), pp 4213-4230; Hu et al, Drug Develop. Res. 2006, Vol. 67, pp 871-883; Andrews, Handbook of the stress and the brain 2005, Vol. 15, pp 437-450)。この手法はまた、末梢インスリン感受性を向上し (Zinker et al, Meta. Clin. Exp. 2007, Vol. 57, pp 380-387)、及び膵β細胞を保護するであろう (Delauney et al, J. Clin. Invest. 1997, Vol. (100), pp 2094-2098)。

20

【0007】

糖尿病患者は、糖新生の制御不良と臨床において相関關係にあるとされている高い空腹時血糖値を有している (DeFronzo, Med. Clin. N. Am. 2004, Vol. 88 pp 787-835)。肝臓での糖新生プロセスは、グルココルチコイドの制御下にある。非特異的 GR アンタゴニスト (RU486/ミフェプリストン (mifepristone)) の臨床投与は、健常ボランティアの空腹時血糖値を急激に減少させ (Garrel et al, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995, Vol. 80 (2), pp 379-385)、そしてクッシング病患者の血漿 HbA1c を慢性的に減少させる (Nieman et al, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985, Vol. 61 (3), pp 536-540)。更に、レプチン欠乏動物にこの薬剤を与えると、空腹時血糖値を正常値へ戻し (ob/ob マウス, Gettys et al, Int. J. Obes. 1997, Vol. 21, pp 865-873) ならびに糖新生酵素の活性を正常化する (db/db マウス, Friedman et al, J. Biol. Chem. 1997, Vol. 272 (50) pp 31475-31481)。肝臓特異的のノックアウトマウスが産生され、これらの動物は、重篤な低血糖症のリスクを排除して動物を 48 時間絶食させた場合、中程度の低血糖症を表す (Opherk et al, Mol. Endocrinol. 2004, Vol. 18 (6), pp 1346-1353)。

30

【0008】

ミフェプリストンはまた、フィードバック機構の活性化を介して視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 軸を刺激し、それが血中に循環している内在性副腎皮質ステロイドの増加を導くことが知られている (Gaillard et al, Pro. Natl. Acad. Sci. 1984, Vol. 81, pp 3879-3882)。ミフェプリストンはまた、長期処置の後、多少、副腎機能不全症状を引き起こす (1 年以下の処置、検討のため: Sitruk-Ware et al, 2003, Contraception, Vol. 68, pp 409-420 を参照されたい)。

40

【0009】

糖尿病、脂質代謝異常症、肥満、高血圧及び心血管疾患などの適応症に使用される GR 修飾薬にとって、リスクを制限して HPA 軸を活性化する又は抑制することが必要である。この目標を達成するために、薬剤に中程度から高程度の肝臓選択性を持たせる、又は脳

50

に侵入しないような薬剤を得るような幾つかの戦略を用いることができる。肝臓選択性は、分子中に肝臓標的化ベクターを導入することにより、又は体内物質の分布量を制限することにより得ることができる。反対に、副腎／HPAの不均衡、不眠症、又は鬱病などの適応症に使用されるGR修飾薬にとって中程度から高程度の脳選択性を有する薬剤を得ることが必要であろう。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

したがって、本発明の目的は、グルココルチコイド受容体（GR）の強力かつ高選択的な修飾薬、好ましくは様々な組織選択性を有するGRアンタゴニストを提供することである。そのようなGR修飾薬は、治療上活性な物質として、特にグルココルチコイド受容体の調節に関連する疾患の治療及び／又は予防において有用である。

10

【0011】

本明細書において、用語「アルキル」は、単独で又は他の基との組合せで、1～20個の炭素原子、好ましくは1～16個の炭素原子、より好ましくは1～10個の炭素原子の、分岐鎖又は直鎖状の一価飽和脂肪族炭化水素ラジカルを指す。

【0012】

用語「低級アルキル」又は「 C_{1-7} -アルキル」は、単独で又は組合せで、1～7個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖状のアルキル基、好ましくは1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖状のアルキル基、そして特に好ましくは1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を意味する。直鎖及び分岐鎖状の C_{1-7} -アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル異性体、ヘキシル異性体及びヘプチル異性体、好ましくはメチル及びエチルであり、そして最も好ましいのはメチルである。

20

【0013】

用語「低級アルケニル」又は「 C_{2-7} -アルケニル」は、オレフィン結合及び1～7個の、好ましくは1～6個の、特に好ましくは1～4個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖状の炭化水素残基を意味する。アルケニル基の例は、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル及びイソブテニルである。好ましい例は、2-プロペニルである。

30

【0014】

用語「シクロアルキル」又は「 C_{3-7} -シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチルなどの、3～7個の炭素原子を含む飽和炭素環基を表す。特に好ましいものは、シクロブチル及びシクロペンチルである。

【0015】

用語「低級シクロアルキルアルキル」又は「 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル」は、低級アルキル基の少なくとも1個の水素原子がシクロアルキルにより置き換えられている、上記と同義の低級アルキル基を指す。好ましい例は、シクロプロピルメチルである。

40

【0016】

用語「低級アルコキシ」又は「 C_{1-7} -アルコキシ」は、 $R'-O-$ 基（ここで、 R' は、低級アルキルである）を指し、そして用語「低級アルキル」は、先に記載の意味を有する。低級アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ及びtert.-ブトキシ、好ましくはメトキシ及びエトキシ、そして最も好ましくはエトキシである。

【0017】

用語「低級アルコキシアルコキシ」又は「 C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルコキシ」は、低級アルコキシ基の少なくとも1個の水素原子が、もう一つのアルコキシ基により置き換えられている、上記と同義の低級アルコキシ基を指す。また第二のアルコキシ基

50

が更なるアルコキシ基により置換されている基も含む。好ましい低級アルコシアルコキシ基には、1-メトキシメトキシ、2-メトキシエトキシ、3-メトキシプロピルオキシ及び2-(2-メトキシエトキシ)-エトキシがある。

【0018】

用語「低級ヒドロキシアルキル」又は「ヒドロキシ-C₁₋₇-アルキル」は、低級アルキル基の少なくとも1個の水素原子が、ヒドロキシ基により置き換えられている、上記と同義の低級アルキル基を指す。好ましい低級ヒドロキシアルキル基の例には、ヒドロキシメチル又はヒドロキシエチルがある。

【0019】

用語「低級ヒドロキシアルコキシ」又は「ヒドロキシ-C₁₋₇-アルコキシ」は、低級アルコキシ基の少なくとも1個の水素原子が、ヒドロキシ基により置き換えられている、本明細書に上記と同義の低級アルコキシ基を意味する。好ましい低級ヒドロキシアルコキシ基は、2-ヒドロキシエトキシである。

10

【0020】

用語「低級アミノアルコキシ」又は「アミノ-C₁₋₇-アルコキシ」は、低級アルコキシ基の少なくとも1個の水素原子が、アミノ基により置き換えられている、本明細書に上記と同義の低級アルコキシ基を意味する。好ましい低級アミノアルコキシ基は、2-アミノエトキシである。

【0021】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を指し、フッ素、塩素及び臭素が好ましい。

20

【0022】

用語「低級ハロゲンアルキル」又は「ハロゲン-C₁₋₇-アルキル」は、低級アルキル基の少なくとも1個の水素原子が、ハロゲン原子、好ましくはフルオロ又はクロロ、最も好ましくはフルオロにより置き換えられている、上記と同義の低級アルキル基を指す。好ましいハロゲン化低級アルキル基には、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、フルオロメチル及びクロロメチルがあり、トリフルオロメチル又は2, 2-ジフルオロエチルが特に好ましい。

【0023】

用語「低級ハロゲンアルコキシ」又は「ハロゲン-C₁₋₇-アルコキシ」は、低級アルコキシ基の少なくとも1個の水素原子が、ハロゲン原子、好ましくはフルオロ又はクロロ、最も好ましくはフルオロにより置き換えられている、上記と同義の低級アルコキシ基を指す。好ましいハロゲン化低級アルキル基には、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロメトキシ及びクロロメトキシがあり、トリフルオロメトキシが特に好ましい。

30

【0024】

用語「低級アルコキシカルボニル」又は「C₁₋₇-アルコキシカルボニル」は、-CO-OR'基（ここで、R'は、低級アルキルである）を指し、そして用語「低級アルキル」は、先に記載の意味を有する。好ましい低級アルコキシカルボニル基は、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニルである。

40

【0025】

用語「低級アルコキシカルボニルアルキル」又は「C₁₋₇-アルコキシカルボニル-C₁₋₇-アルキル」は、低級アルキル基の水素原子の1個が、C₁₋₇-アルコキシカルボニルにより置き換えられている、上記と同義の低級アルキル基を意味する。好ましい低級アルコキシカルボニルアルキル基は、-CH₂-COOCH₃である。

【0026】

用語「低級アルコキシカルボニルアルコキシ」又は「C₁₋₇-アルコキシカルボニル-C₁₋₇-アルコキシ」は、低級アルコキシ基の水素原子の1個が、C₁₋₇-アルコキシカルボニルにより置き換えられている、上記と同義の低級アルコキシ基を指す。好ましい低級アルコキシカルボニルアルコキシ基は、t-ブトキシカルボニルメトキシ（-O

50

$-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である。

【0027】

用語「低級アルコキシカルボニルアミノアルコキシ」又は「 C_{1-7} －アルコキシカルボニルアミノ－ C_{1-7} －アルコキシ」は、低級アルコキシ基の水素原子の1個が、 C_{1-7} －アルコキシカルボニルアミノにより置き換えられている、上記と同義の低級アルコキシ基を指す。好ましい低級アルコキシカルボニルアミノアルコキシ基は、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{COO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である。

【0028】

用語「カルボキシル」は、 $-\text{COOH}$ 基を意味する。

【0029】

用語「低級カルボキシルアルキル」又は「カルボキシル－ C_{1-7} －アルキル」は、低級アルキル基の少なくとも1個の水素原子が、カルボキシル基により置き換えられている、上記と同義の低級アルキル基を指す。好ましい低級カルボキシルアルキル基には、カルボキシルメチル ($-\text{CH}_2-\text{COOH}$) 及びカルボキシルエチル ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$) があり、カルボキシルメチルが特に好ましい。

【0030】

用語「低級カルボキシルアルコキシ」又は「カルボキシル－ C_{1-7} －アルコキシ」は、低級アルコキシ基の少なくとも1個の水素原子が、カルボキシル基により置き換えられている、上記と同義の低級アルコキシ基を指す。好ましい低級カルボキシルアルコキシ基は、カルボキシルメトキシ ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$) である。

【0031】

用語「 C_{1-7} －アルキルカルボニル」は、 $-\text{CO}-\text{R}$ 基（ここで、Rは、上記と同義の低級アルキルである）を意味する。

【0032】

用語「 C_{1-7} －アルキルカルボニルオキシ」は、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}$ 基（ここで、Rは、本明細書に上記と同義の低級アルキルである）を指す。

【0033】

用語「低級アルキルカルボニルオキシアルコキシ」又は「 C_{1-7} －アルキルカルボニルオキシ－ C_{1-7} －アルコキシ」は、低級アルコキシ基の水素原子の1個が、 C_{1-7} －アルキルカルボニルオキシにより置き換えられている、上記と同義の低級アルコキシ基を指す。好ましい低級アルキルカルボニルオキシアルコキシ基は、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$ である。

【0034】

用語「アミノカルボニルアルコキシ」又は「アミノカルボニル－ C_{1-7} －アルコキシ」は、低級アルコキシ基の水素原子の1個が、アミノカルボニルにより置き換えられている、上記と同義の低級アルコキシ基を指す。好ましいアミノカルボニルアルコキシ基は、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$ 基である。

【0035】

用語「ジ－ C_{1-7} －アルキルアミノ」は、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 基（ここで、R'及びR''は、上記と同義の低級アルキルである）を意味する。

【0036】

用語「ジ－ C_{1-7} －アルケニルアミノ」は、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 基（ここで、R'及びR''は、上記と同義の低級アルケニル基である）を意味する。好ましいジアルケニルアミノ基は、ジアリルアミノである。

【0037】

用語「 C_{1-7} －アルキルスルホニル」は、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}$ 基（ここで、Rは、上記と同義の低級アルキルである）を意味する。

【0038】

用語「 C_{1-7} －アルキルスルホニルアミノ」は、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}$ 基（ここで、Rは、上記と同義の低級アルキルである）を指す。

【0039】

用語「ハロゲン- C_1 - γ -アルキルスルホニルオキシ」は、 $-O-S(O)_2-R$ 基（ここで、 R は、上記と同義の低級ハロゲンアルキルである）を意味する。好ましいハロゲンアルキルスルホニルオキシは、トリフルオロメタンスルホニルオキシである。

【0040】

用語「フェニルオキシ」は、 $-O$ -フェニル基を指す。

【0041】

用語「低級フェニルアルキル」又は「フェニル- C_1 - γ -アルキル」は、低級アルキル基の少なくとも1個の水素原子が、フェニル基により置き換えられている、上記と同義の低級アルキル基を指す。フェニル基は、更なる置換をされていてもよい。好ましい低級フェニルアルキル基は、ベンジル又はフェネチルである。

10

【0042】

用語「低級フェニルアルコキシ」又は「フェニル- C_1 - γ -アルコキシ」は、低級アルコキシ基の少なくとも1個の水素原子が、フェニル基により置き換えられている、上記と同義の低級アルコキシ基を指す。フェニル基は、更なる置換をされていてもよい。好ましい低級フェニルアルコキシ基は、ベンジルオキシである。

【0043】

用語「フェニルカルボニルアミノ」は、 $-NH-C(O)-$ フェニル基を意味する。

【0044】

用語「フェニルスルホニルオキシ」は、 $-O-S(O)_2$ -フェニル基をさす。

20

【0045】

用語「ヘテロアリール」は一般に、少なくとも1個の窒素原子を含有し、加えて窒素、酸素及び／又は硫黄から選択される1又は2個の原子を含有することができる、5員又は6員芳香族環を指し、例えばピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジニル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル及びチアゾリルなどである。用語「ヘテロアリール」は更に、2個の5員又は6員環を含む二環式芳香族基又は部分不飽和基を指し、環のうち1個又は両方が、窒素、酸素若しくは硫黄から選択される1、2又は3個の原子を含有することができ、例えばキノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、インダゾリル、3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリニル及び3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジニルなどである。好ましいヘテロアリール基は、ピリジル及びピラジニルである。

30

【0046】

用語「薬学的に許容しうる塩」は、遊離塩基又は遊離酸の生物学的効果及び特性を保持しており、生物学的にも他の意味でも有害でない、これらの塩を指す。この塩は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、好ましくは塩酸により、ならびに有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、サリチル酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、N-アセチルシステインなどにより形成される。さらにこれらの塩は、遊離酸への無機塩基又は有機塩基の付加により調製しうる。無機塩基から誘導される塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム塩などを含むが、これらに限定されない。有機塩基から誘導される塩は、第1級、第2級、及び第3級アミン、置換アミン（天然の置換アミンを含む）、環状アミンならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リシン、アルギニン、N-エチルピペリジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂等の塩を含むが、これらに限定されない。式(I)の化合物はまた、両性イオンの形態で存在することができる。特に好ましい式(I)の化合物

40

50

の薬学的に許容しうる塩は塩酸塩である。

【0047】

式(I)の化合物はまた、溶媒和、例えば、水和することができる。溶媒和は、製造過程で達成できるか、又は例えば、最初は無水の式(I)又は(II)の化合物の吸湿特性の結果として起こることもある(水和)。用語「薬学的に許容しうる塩」はまた、生理学的に許容しうる溶媒和物を含む。

【0048】

「異性体」は、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の性質若しくは配列、又はそれらの原子の空間における配置が異なる化合物である。それらの原子の空間における配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。相互に鏡像でない立体異性体は、「ジアステレオ異性体」と呼ばれ、そして重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は、「鏡像異性体」、又はときに光学異性体と呼ばれる。

【0049】

化合物の「治療上有効な量」という用語は、疾患の症状を予防、緩和若しくは寛解すること、又は処置を受けている被検者の生存期間を延長することに有効な化合物の量を意味する。治療有効量の決定は、当該技術の範囲内である。本発明の化合物の治療上有効な量又は投与量は、広範囲で変わることができ、当該技術で既知の方法により決定されてよい。そのような投与量は、投与される特定の化合物、投与経路、処置される状態、ならびに処置される患者の状態を含むそれぞれ特定の事例における個別の要件に適合される。一般に、体重約70kgの成人に経口又は非経口投与する場合、1日当たり0.1mg~5g、好ましくは約0.1mg~1g、より好ましくは0.5mg~500mg、最も好ましくは約1mg~300mgの投与量が適切であるが、指示されたときは上限を超えてもよい。1日投与量は、単回用量としてか、又は分割した用量で投与することができるか、或いは非経口投与では、連続注入として与えてもよい。

【0050】

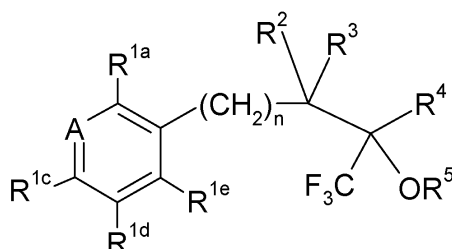
用語「薬学的に許容しうる担体」は、溶媒、分散媒、コーティング、抗菌及び抗真菌薬、等張及び吸収遅延薬を含む薬学的投与に適合するありとあらゆる材料、ならびに薬学的投与に適合する他の材料及び化合物を含むこと意図する。従来の媒体又は薬剤のいずれも活性化合物と適合しない場合を除いて、本発明の組成物中でそれらの使用が考慮される。補助活性化合物もまた、組成物中に取り入れることができる。

【0051】

本発明は、一般式(I)：

【0052】

【化2】



I

{式中、

Aは、C-R^{1b}又はNであり；

R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}及びR^{1e}は、互いに独立に、

水素、C₁-7-アルキル、C₃-7-シクロアルキル-C₁-7-アルキル、ハロゲン、ハロゲン-C₁-7-アルキル、ハロゲン-C₁-7-アルコキシ、ハロゲン-C₁-7-アルキル-スルホニルオキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁-7-アルキル、C₁-7-アルコキシ、C₁-7-アルコキシ-C₁-7-アルコキシ、ヒドロキシ

$-C_{1-7}$ -アルコキシ、アミノ- C_{1-7} -アルコキシ、シアノ、
 カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキ
 シ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -ア
 ルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニルアミノ- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -
 アルキルカルボニルオキシ- C_{1-7} -アルコキシ、アミノカルボニル- C_{1-7} -アル
 コキシ、ジ- C_{1-7} -アルキルアミノ、ジ- C_{2-7} -アルケニルアミノ、 C_{1-7} -
 アルキルスルホニルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、フェニルスルホニルオキシ、
 ヘテロアリール- C_{1-7} -アルコキシ（ここで、該ヘテロアリール環は、オキサジアゾ
 リル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル及びテトラゾリルからなる群より選択され、そ
 して非置換であるか、又は C_{1-7} -アルキルにより置換されている）、
 フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシ（該フェニル環は、非置換であるか
 、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ、シ
 アノ、 C_{1-7} -アルキルスルホニル、 C_{1-7} -アルコキシ及びハロゲン- C_{1-7} -
 アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている）

10

からなる群より選択されるか；或いは、

R^{1c} と R^{1d} 又は R^{1d} と R^{1e} は一緒に、それらが結合している炭素原子と一緒に
 なってフェニル環を形成する $-CH=CH-CH=CH-$ であり；

R^2 は、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、カル
 ボキシル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルキル
 、トリアゾリル- C_{1-7} -アルキル及びフェニル（該フェニルは、非置換であるか、又
 は1、2若しくは3個のハロゲン基により置換されている）からなる群より選択され；

20

R^3 は、水素又は C_{1-7} -アルキルであるか；或いは

R^2 と R^3 は、それらが結合している炭素原子と一緒になって C_3-C_5 -シクロアル
 キル環を形成し；

R^4 は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、2-オキソ-1, 2-
 ジヒドロピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、ピラゾリル、イミダ
 ズリル、チアゾリル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジ
 ル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、インダゾリ
 ル、3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリニル及び3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3
 , 2-b][1, 4]オキサジニルからなる群より選択されるヘテロアリール環

30

[該ヘテロアリール環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキ
 ル、シアノ、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -
 アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルコキシ、シアノ- C_{1-7} -
 アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、
 カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキ
 シ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -ア
 ルキル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルコキシ、

R^6 R^7 N-カルボニル- C_{1-7} -アルコキシ（ここで、 R^6 及び R^7 は、独立に、水
 素又は C_{1-7} -アルキルから選択されるか、或いは R^6 と R^7 は、それらが結合してい
 る窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジン、モルホリン若しくはチオモルホリン
 から選択される複素環を形成する）、

40

フェニル（該フェニルは、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキ
 ル、 C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、 C_{1-7} -アルコキシカ
 ルボニル及び C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換
 基により置換されている）；

ピリジル、

ピロリジン及びピペリジンからなる群より選択されるヘテロシクリル（該ヘテロシクリル
 環は、非置換であるか、又はカルボキシル若しくは C_{1-7} -アルコキシ-カルボニルに
 より置換されている）、

50

フェニル-C₁₋₇-アルキル、フェニルオキシ及びフェニル-C₁₋₇-アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている]であり；

R⁵は、水素又はメチルであり；

nは、0又は1である}

で示される化合物、及び薬学的に許容しうるそれらの塩に関する。

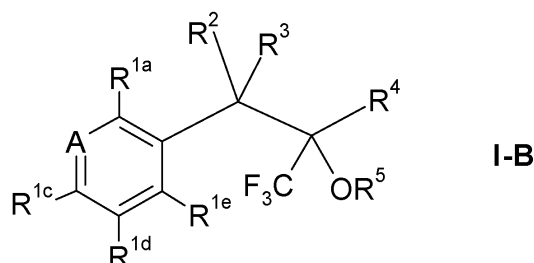
【0053】

本発明の式(I)の好ましい化合物は、nが0である化合物であり、つまりこれらは、式(I-B)：

【0054】

【化3】

10



[式中、A、R^{1a}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R²、R³、R⁴及びR⁵は、本明細書に上記と同義である]を有する化合物である。

20

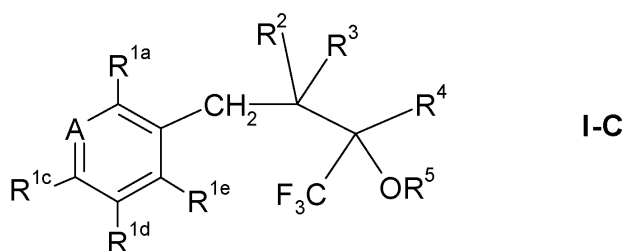
【0055】

本発明はまた、式(I) [式中、nは、1である] で示される化合物を含み、つまりこれらは、式(I-C)：

【0056】

【化4】

30



[式中、A、R^{1a}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R²、R³、R⁴及びR⁵は、本明細書に上記と同義である]を有する化合物である。

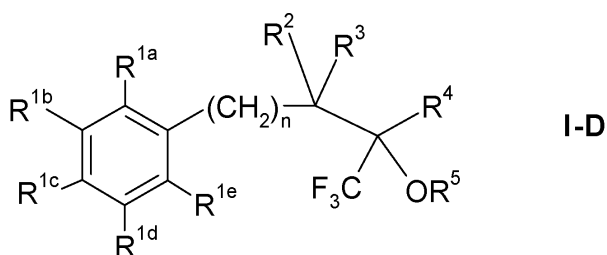
【0057】

好ましいのは、本発明の式(I) [式中、Aは、C-R^{1b}である] で示されるより更なる化合物であり、つまりこれらは、式(I-D)：

【0058】

【化5】

40



50

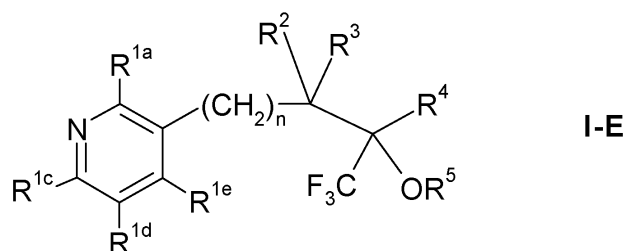
[式中、 n 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、本明細書に上記と同義である] を有する化合物である。

【0059】

本発明はまた、式 (I) [式中、 A は、 N である] で示される化合物を包含し、つまり式 (I-E) :

【0060】

【化6】



10

[式中、 n 、 R^{1a} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、本明細書に上記と同義である] を有する化合物である。

【0061】

更に好ましいのは、本発明による式 (I) の化合物であり、

20

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} は、互いに独立に、水素、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、ハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル-スルホニルオキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ、アミノ- C_{1-7} -アルコキシ、シアノ、カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニルアミノ- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルキルカルボニルオキシ- C_{1-7} -アルコキシ、アミノカルボニル- C_{1-7} -アルコキシ、ジ- C_{1-7} -アルキルアミノ、

30

ジ- C_{2-7} -アルケニルアミノ、 C_{1-7} -アルキルスルホニルアミノ、フェニルカルボニルアミノ、フェニルスルホニルオキシ、ヘテロアリール- C_{1-7} -アルコキシ (ここで、該ヘテロアリール環は、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル及びテトラゾリルからなる群より選択され、そして非置換であるか、又は C_{1-7} -アルキルにより置換されている)、フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシ (該フェニル環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-7} -アルキルスルホニル、 C_{1-7} -アルコキシ及びハロゲン- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される 1、2 若しくは 3 個の置換基により置換されている)

40

からなる群より選択され；ならびに

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} のうちの最高 3 個までは、水素である。

【0062】

本発明による式 (I) の化合物の別の好ましい群は、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} が、水素、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、ハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{1-7} -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキシ、フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシ (該フェニル環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル

50

、 C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ及びハロゲン- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている）からなる群より選択され；ならびに R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} のうちの最高3個までが、水素である、化合物である。

【0063】

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} が、水素、ハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} -アルコキシ、シアノ、カルボキシル、 C_{1-7} -アルコシカルボニル、ジ- C_{2-7} -アルケニルアミノ、ヘテロアリール- C_{1-7} -アルコキシ（ここで、該ヘテロアリール環は、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル及びテトラゾリルからなる群より選択され、そして非置換であるか、又は C_{1-7} -アルキルにより置換されている）、フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシ（該フェニル環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-7} -アルキルスルホニル、 C_{1-7} -アルコキシ及びハロゲン- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている）からなる群より選択される、式（I）の化合物もまた好ましい。

10

【0064】

更に好ましいのは、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} が、水素、ハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-7} -アルコキシ、カルボキシル、フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される、本発明の式（I）の化合物である。

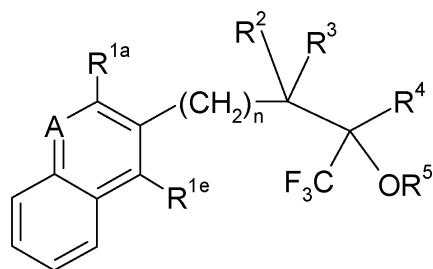
20

【0065】

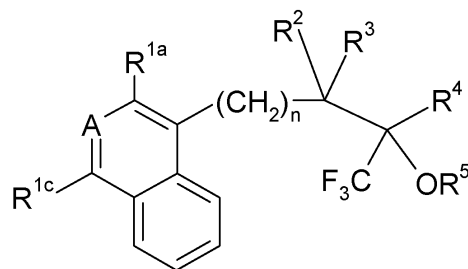
本発明は、 R^{1c} と R^{1d} が一緒に又は R^{1d} と R^{1e} が一緒に、それらが結合している炭素原子と一緒になってフェニル環を形成する-CH=CH-CH=CH-である、式（I）の化合物を更に含み、つまりこれらは、式（I-F）又は（I-G）：

【0066】

【化7】



I-F



I-G

30

で示される化合物である。

40

【0067】

特に好ましいのは、 R^{1a} が、ハロゲンである、本発明による式（I）の化合物である。最も好ましい R^{1a} は、クロロである。

【0068】

加えて、 R^{1a} が、ハロゲンであり、そして R^{1c} が、ハロゲン、 C_{1-7} -アルコキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される、式（I）の化合物が特に好ましい。

【0069】

特に好ましいのはまた、 R^2 が、 C_{1-7} -アルキルである、本発明による式（I）の化合物である。より好ましくは、 R^2 は、メチルである。

50

【0070】

本発明はまた、 R^2 が、 C_3-7 -シクロアルキル- C_1-7 -アルキル、カルボキシル- C_1-7 -アルキル、 C_1-7 -アルコキシカルボニル- C_1-7 -アルキル、トリアゾリル- C_1-7 -アルキル及びフェニル（該フェニルは、非置換であるか、又は1、2若しくは3個のハロゲン基により置換されている）からなる群より選択される、式（I）の化合物に関する。

【0071】

R^2 が、 C_3-7 -シクロアルキル- C_1-7 -アルキル又はトリアゾリル- C_1-7 -アルキルである、本発明の式（I）の化合物はまた、好ましい。

【0072】

より好ましくは、 R^2 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピルメチル、メトキシカルボニルメチル、カルボキシルメチル、トリアゾリルメチル及び2，4-ジクロロフェニルから選択される。

【0073】

更に、 R^3 が、水素である、本発明による式（I）の化合物は好ましい。

【0074】

本発明による式（I）の好ましい化合物の別の群は、 R^4 が、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾロ[1，5-a]ピリジル、イミダゾ[1，2-a]ピリジル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、インダゾリル、3，4-ジヒドロ-1H-イソキノリニル及び3，4-ジヒドロ-2H-ピリド[3，2-b][1，4]オキサジニルからなる群より選択されるヘテロアリール環（該ヘテロアリール環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_1-7 -アルキル、シアノ、 C_1-7 -アルキル、 C_1-7 -アルコキシ、シアノ- C_1-7 -アルコキシ、カルボキシル- C_1-7 -アルコキシ、 C_1-7 -アルコキシカルボニル、フェニル、ピリジル、ピロリジニル及びフェニル- C_1-7 -アルコキシからなる群より選択される1，2若しくは3個の置換基により置換されている）である、化合物である。

【0075】

特に好ましいのは、 R^4 が、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル及び2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジニルからなる群より選択されるヘテロアリール環[該ヘテロアリール環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_1-7 -アルキル、シアノ、 C_1-7 -アルキル、 C_3-7 -シクロアルキル- C_1-7 -アルキル、

C_1-7 -アルコキシ、 C_1-7 -アルコキシ- C_1-7 -アルコキシ、シアノ- C_1-7 -アルコキシ、ヒドロキシ- C_1-7 -アルコキシ、ハロゲン- C_1-7 -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル- C_1-7 -アルキル、カルボキシル- C_1-7 -アルコキシ、 C_1-7 -アルコキシカルボニル、

C_1-7 -アルコキシカルボニル- C_1-7 -アルキル、 C_1-7 -アルコキシカルボニル- C_1-7 -アルコキシ、

$R^6 R^7 N$ -カルボニル- C_1-7 -アルコキシ（ここで、 R^6 及び R^7 は、独立に、水素又は C_1-7 -アルキルから選択されるか、或いは R^6 と R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジン、モルホリン若しくはチオモルホリンから選択される複素環を形成する）、

フェニル（該フェニルは、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_1-7 -アルキル、 C_1-7 -アルキル、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、 C_1-7 -アルコキシカルボニル及び C_1-7 -アルコキシからなる群より選択される1，2若しくは3個の置換基により置換されている）、

ピリジル、

ピロリジン及びピペリジンからなる群より選択されるヘテロシクリル（該ヘテロシクリル

10

20

30

40

50

環は、非置換であるか、又はカルボキシル若しくは C_{1-7} -アルコキシ-カルボニルにより置換されている）、

フェニル- C_{1-7} -アルキル、フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている]である、本発明による式(I)の化合物である。

【0076】

より好ましいのは、 R^4 が、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル及びピリダジニルからなる群より選択されるヘテロアリール環（該ヘテロアリール環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル、フェニル、ピリジル、ピロリジニル、フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている）である、本発明の化合物である。

【0077】

更に好ましいのは、 R^4 が、ピリジル

[該ピリジル環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、シアノ、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルコキシ、シアノ- C_{1-7} -アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルコキシ

$R^6 R^7 N$ -カルボニル- C_{1-7} -アルコキシ（ここで、 R^6 及び R^7 は、独立に、水素又は C_{1-7} -アルキルから選択されるか、或いは R^6 と R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあってピロリジン、ピペリジン、モルホリン若しくはチオモルホリンから選択される複素環を形成する）、

フェニル（該フェニルは、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル及び C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている）；

ピリジル、

ピロリジン及びピペリジンからなる群より選択されるヘテロシクリル（該ヘテロシクリル環は、非置換であるか、又はカルボキシル若しくは C_{1-7} -アルコキシ-カルボニルにより置換されている）、

フェニル- C_{1-7} -アルキル、フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている]である、本発明による式(I)の化合物である。

【0078】

より好ましいのは、 R^4 が、ピリジル（該ピリジル環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ、シアノ、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル、フェニル、ピリジル、ピロリジニル、フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている）である、本発明による式(I)の化合物であり、

R^4 が、ハロゲン、 C_{1-7} -アルキル、シアノ、 C_{1-7} -アルコキシ及びカルボキシル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されているピリジルである、式(I)のそれらの化合物が最も好ましい。

【0079】

本発明による式 (I) の更に好ましい化合物は、 R^4 が、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、インダゾリル、3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリニル及び3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジニルからなる群より選択されるヘテロアリール環

[該ヘテロアリール環は、非置換であるか、又は

ハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、シアノ、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシ- C_{1-7} -アルコキシ、シアノ- C_{1-7} -アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-7} -アルコキシ、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル- C_{1-7} -アルコキシ、

$R^6 R^7 N$ -カルボニル- C_{1-7} -アルコキシ (ここで、 R^6 及び R^7 は、独立に、水素又は C_{1-7} -アルキルから選択されるか、或いは R^6 と R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジン、モルホリン若しくはチオモルホリンから選択される複素環を形成する)、

フェニル (該フェニルは、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル及び C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている) ;

ピリジル、

ピロリジン及びピペリジンからなる群より選択されるヘテロシクリル (該ヘテロシクリル環は、非置換であるか、又はカルボキシル若しくは C_{1-7} -アルコキシカルボニルにより置換されている)、

フェニル- C_{1-7} -アルキル、フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている] である、化合物である。

【0080】

より好ましいのは、 R^4 が、キノリニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリニル及び3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサジニルからなる群より選択されるヘテロアリール環 (該ヘテロアリール環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル、フェニル、ピリジル、ピロリジニル、フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている) である、式 (I) のそれらの化合物である。

【0081】

R^4 が、キノリニル (該キノリニル環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、シアノ、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキシ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル、フェニル、ピリジル、ピロリジニル、フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている) である、本発明による式 (I) の化合物は特に好ましい。

【0082】

また特に好ましいのは、 R^4 が、ベンゾチアゾリル (該ベンゾチアゾリル環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、シアノ、 C_{1-7} -アルキル

10

20

30

40

50

、 C_3-7 -シクロアルキル- C_1-7 -アルキル、 C_1-7 -アルコキシ、ハロゲン- C_1-7 -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル- C_1-7 -アルキル、カルボキシル- C_1-7 -アルコキシ、 C_1-7 -アルコキシカルボニル、フェニル、ピリジル、ピロリジニル、フェニルオキシ及びフェニル- C_1-7 -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている)である、本発明による式(I)の化合物である。

【0083】

更に好ましいのは、 R^4 が、ピラゾリル、イミダゾリル及びチアゾリルからなる群より選択されるヘテロアリール環

[該ヘテロアリール環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_1-7 -アルキル、シアノ、 C_1-7 -アルキル、 C_3-7 -シクロアルキル- C_1-7 -アルキル、 C_1-7 -アルコキシ、 C_1-7 -アルコキシ- C_1-7 -アルコキシ、シアノ- C_1-7 -アルコキシ、ヒドロキシ- C_1-7 -アルコキシ、ハロゲン- C_1-7 -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル- C_1-7 -アルキル、カルボキシル- C_1-7 -アルコキシ、

C_1-7 -アルコキシカルボニル、 C_1-7 -アルコキシカルボニル- C_1-7 -アルキル、 C_1-7 -アルコキシカルボニル- C_1-7 -アルコキシ、

$R^6 R^7 N$ -カルボニル- C_1-7 -アルコキシ(ここで、 R^6 及び R^7 は、独立に、水素又は C_1-7 -アルキルから選択されるか、或いは R^6 と R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジン、モルホリン若しくはチオモルホリンから選択される複素環を形成する)、

フェニル(該フェニルは、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_1-7 -アルキル、 C_1-7 -アルキル、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、 C_1-7 -アルコキシカルボニル及び C_1-7 -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている)；

ピリジル、

ピロリジン及びピペリジンからなる群より選択されるヘテロシクリル(該ヘテロシクリル環は、非置換であるか、又はカルボキシル若しくは C_1-7 -アルコキシ-カルボニルにより置換されている)、

フェニル- C_1-7 -アルキル、フェニルオキシ及びフェニル- C_1-7 -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている]である、本発明による式(I)の化合物である。

【0084】

より好ましくは、該ピラゾリル、イミダゾリル及びチアゾリル環は、非置換であるか、又はハロゲン、ハロゲン- C_1-7 -アルキル、 C_1-7 -アルキル、 C_3-7 -シクロアルキル- C_1-7 -アルキル、 C_1-7 -アルコキシ、ハロゲン- C_1-7 -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル- C_1-7 -アルキル、カルボキシル- C_1-7 -アルコキシ、 C_1-7 -アルコキシカルボニル、フェニル、ピリジル、ピロリジニル、フェニルオキシ及びフェニル- C_1-7 -アルコキシからなる群より選択される1、2若しくは3個の置換基により置換されている。

【0085】

特に好ましいのは、 R^5 が、水素である、本発明による式(I)の更なる化合物である。

【0086】

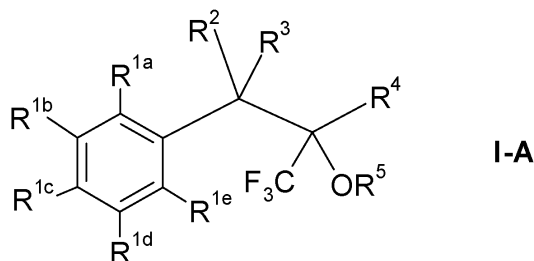
R^5 が、メチルである、本発明による式(I)の化合物もまた好ましい。

【0087】

特に好ましいのは、式(I-A)：

【0088】

【化 8】



10

〔式中、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 及び R^{1e} は、互いに独立に、
 水素、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル、ハロゲン
 、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、ヒドロキシ、 C_{1-7} -
 C_{1-7} -アルコキシ、カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル-
 C_{1-7} -アルコキシ、
 フェニルオキシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシ（該フェニル環は、非置換であるか
 、又はハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アル
 コキシ及びハロゲン- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される 1、2 若しくは 3
 個の置換基により置換されている）

20

からなる群より選択され；

R^2 は、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-7} -アルキル及びト
 リアゾリル- C_{1-7} -アルキルからなる群より選択され；

R^3 は、水素又は C_{1-7} -アルキルであり；

R^4 は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、ピラゾリ
 ル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-
 a〕ピリジル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノ
 リニル及び 3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド〔3, 2-b〕〔1, 4〕オキサジニルから
 なる群より選択されるヘテロアリール環（該ヘテロアリール環は、非置換であるか、又は
 ハロゲン、ハロゲン- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアル
 キル- C_{1-7} -アルキル、 C_{1-7} -アルコキシ、ハロゲン- C_{1-7} -アルコキシ、
 カルボキシル、カルボキシル- C_{1-7} -アルキル、カルボキシル- C_{1-7} -アルコキ
 シ、 C_{1-7} -アルコキシカルボニル、フェニル、ピリジル、ピロリジニル、フェニルオ
 キシ及びフェニル- C_{1-7} -アルコキシからなる群より選択される 1、2 若しくは 3 個
 の置換基により置換されている）であり；

30

R^5 は、水素又はメチルである〕

を有する式 (I) の更なる化合物、及び薬学的に許容しうるそれらの塩である。

【0089】

本発明の式 (I) の好ましい化合物は、下記：

3-（2-クロロ-4-メトキシーフェニル）-1, 1, 1-トリフルオロ-2-（5-
 -メチル-ピラジニル-2-イル）-ブタン-2-オール、

40

1, 1, 1-トリフルオロ-2-（2-メチル-ピリジニル-4-イル）-3-フェニル
 -ブタン-2-オール、

3-（2-クロロ-4-メトキシーフェニル）-1, 1, 1-トリフルオロ-2-（2-
 -メチル-ピリジニル-4-イル）-ブタン-2-オール、

3-（2-クロロ-4-エトキシーフェニル）-1, 1, 1-トリフルオロ-2-（2-
 -メチル-ピリジニル-4-イル）-ペンタン-2-オール、

3-（2-クロロ-4-プロポキシーフェニル）-1, 1, 1-トリフルオロ-2-（
 2-メチル-ピリジニル-4-イル）-ヘキサニル-2-オール、

3-（2, 3-ジクロロ-4-メトキシーフェニル）-1, 1, 1-トリフルオロ-2

50

- (2-メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2, 5-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、
 1, 1, 1-トリフルオロ-3-フェニル-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-2-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3-イル-ヘブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3-イル-ヘキサン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3-イル-ペンタン-2-オール、
 4-シクロプロピル-3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3-イル-ブタン-2-オール、
 3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3-イル-ブタン-2-オール、
 3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 3-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3-イル-ブタン-2-オール、
 3-(3-クロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3-イル-4-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-ヘキサン-2-オール、
 3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-ヘキサン-2-オール、
 1, 1, 1-トリフルオロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-ピリジン-4-イル-ヘキサン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ヘキサン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピラジン-2-イル-ブタン-2-オール、
 1, 1, 1-トリフルオロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ

- 2 - ピリジン - 4 - イル - ブタン - 2 - オール、
 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ブタン - 2 - オール、
 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 3 - オートリル - ブタン - 2 - オール、
 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - ブタン - 2 - オール、
 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ピリダジン - 4 - イル - ブタン - 2 - オール、
 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - (2 - フェノキシー - フェニル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - ブタン - 2 - オール、
 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (2 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - ブタン - 2 - オール、
 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - ブタン - 2 - オール、
 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (6 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - ブタン - 2 - オール、
 (2 S, 3 S) - 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (6 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - ブタン - 2 - オール、
 (2 R, 3 R) - 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (6 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - ブタン - 2 - オール、
 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - ブタン - 2 - オール、
 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ブタン - 2 - オール、
 2 - (2 - クロロ - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - ブタン - 2 - オール、
 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - キノリン - 3 - イル - ブタン - 2 - オール、
 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - ブタン - 2 - オール、
 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - ブタン - 2 - オール、
 4 - [2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1 - メトキシ - 1 - トリフルオロ - メチル - プロピル] - ピリジン、
 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル - ブタン - 2 - オール、
 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - ブタン - 2 - オール、
 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル - ブタン - 2 - オール、
 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - キノリン - 6 - イル - ブタン - 2 - オール、
 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - キノキサリン - 6 - イル - ブタン - 2 - オール、
 2 - (2 - ベンジルオキシ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - ブタン - 2 - オール、
 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - ブタン - 2 - オール、
 3 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (5 - メチル

10

20

30

40

50

- 1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-ブタン-2-オール、
 2-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、
 3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-キノキサリン-2-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(2-ピリジン-4-イル-チアゾール-4-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-チアゾール-2-イル-ブタン-2-オール、
 7-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル、
 3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピリミジン-5-イル-ブタン-2-オール、
 2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、
 3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-キノリン-3-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-キノキサリン-2-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-キノリン-6-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-2-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール、
 (2S,3S)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-キノリン-6-イル-ブタン-2-オール、
 (2R,3R)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-キノリン-6-イル-ブタン-2-オール、
 3-クロロ-4-[3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノール、
 3-クロロ-4-[3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-フェノール、
 3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、
 {4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イルオキシ}-酢酸、
 4-クロロ-3-[3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-安息香酸、
 3-[2-クロロ-4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1,1,1-トリフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、
 {3-クロロ-4-[3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-フェノキシ}-酢酸tert-ブチルエステル、
 {3-クロロ-4-[3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-フェノキシ}-酢酸、

10

20

30

40

50

2- {3-クロロ-4- [3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2- (5-メチル-ピラジン-2-イル) -プロピル] -フェノキシ} -アセトアミド、
 3- {2-クロロ-4- [2- (2-メトキシ-エトキシ) -フェニル] -1, 1, 1-トリフルオロ-2- (5-メチル-ピラジン-2-イル) -ブタン-2-オール、

{3-クロロ-4- [3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2- (5-メチル-ピラジン-2-イル) -プロピル] -フェノキシ} -酢酸tert-ブチルエステル、

酢酸2- {3-クロロ-4- [3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2- (5-メチル-ピラジン-2-イル) -プロピル] -フェノキシ} -エチルエステル、

10

(2- {3-クロロ-4- [3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2- (5-メチル-ピラジン-2-イル) -プロピル] -フェノキシ} -エチル) -カルバミン酸tert-ブチルエステル、

3- [2-クロロ-4- (2, 2-ジフルオロ-エトキシ) -フェニル] -1, 1, 1-トリフルオロ-2- (5-メチル-ピラジン-2-イル) -ブタン-2-オール、

3- [2-クロロ-4- (2-メトキシ-エトキシ) -フェニル] -1, 1, 1-トリフルオロ-2- (5-メチル-ピラジン-2-イル) -ブタン-2-オール、

3- [2-クロロ-4- ([1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イルメトキシ) -フェニル] -1, 1, 1-トリフルオロ-2- (5-メチル-ピラジン-2-イル) -ブタン-2-オール、

20

3- [2-クロロ-4- (5-メチル-イソオキサゾール-3-イルメトキシ) -フェニル] -1, 1, 1-トリフルオロ-2- (5-メチル-ピラジン-2-イル) -ブタン-2-オール、

3- [2-クロロ-4- (2-ヒドロキシ-エトキシ) -フェニル] -1, 1, 1-トリフルオロ-2- (5-メチル-ピラジン-2-イル) -ブタン-2-オール、

3- [4- (2-アミノ-エトキシ) -2-クロロ-フェニル] -1, 1, 1-トリフルオロ-2- (5-メチル-ピラジン-2-イル) -ブタン-2-オール、

3- [2-クロロ-4- (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルメトキシ) -フェニル] -1, 1, 1-トリフルオロ-2- (5-メチル-ピラジン-2-イル) -ブタン-2-オール、

30

3- [2-クロロ-4- (3-メチル- [1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルメトキシ) -フェニル] -1, 1, 1-トリフルオロ-2- (5-メチル-ピラジン-2-イル) -ブタン-2-オール、

3- (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2- (2-メトキシ-ピリジン-4-イル) -ブタン-2-オール、

1, 1, 1-トリフルオロ-2- (5-メチル-ピラジン-2-イル) -3-ナフタレン-1-イル-ブタン-2-オール、

2- (6-クロロ-ピラジン-2-イル) -3- (2, 4-ジクロロ-フェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、

40

3- (2, 4-ジクロロ-フェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2-イソキノリン-5-イル-ブタン-2-オール、

2-シンノリン-4-イル-3- (2, 4-ジクロロ-フェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、

3- (2, 4-ジクロロ-フェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル-ブタン-2-オール、

3- (2, 4-ジクロロ-フェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2- (1-フェネチル-1H-ピラゾール-4-イル) -ブタン-2-オール、

2- (6-クロロ-ピリジン-3-イル) -3- (2, 4-ジクロロ-フェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、

50

5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-カルボニトリル、

3-(2-クロロ-4-フェネチルオキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-ブタン-2-オール、

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール、

3-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピリジン-4-イル-プロピル)-フェノール、

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(3-イソプロピル-3H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-ブタン-2-オール、

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シンノリン-4-イル-1,1,1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、

3-クロロ-4-(2-シンノリン-4-イル-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル)-フェノール、

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-ブタン-2-オール、

3-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-プロピル)-フェノール、

2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3-{2-クロロ-4-[3-(1H)-テトラゾール-5-イル]-プロポキシ}-フェニル}-1,1,1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、

3-(2-クロロ-4-ヒドロキシメチルフェニル)-2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-1,1,1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、

{3-クロロ-4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-フェニル}-酢酸、

3-{3-クロロ-4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-フェニル}-プロピオン酸、

3-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-1,1,1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、

4-クロロ-3-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-フェノール、

3-(2,4-ジクロロフェニル)-5,5,5-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-ペンタン酸メチルエステル、

3-(2,4-ジクロロフェニル)-5,5,5-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-ペンタン酸、

4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1H-ピリジン-2-オン、

{4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イルオキシ}-酢酸メチルエステル、

{4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル}-酢酸メチルエステル、

{4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル}-酢酸、

2-{4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イルオキシ}-アセトアミド、

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-ピリジン-4-イル]-ブタン-2-オール、

{4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメ

10

20

30

40

50

チループロピル] -ピリジン-2-イルオキシ} -アセトニトリル、

3 - (2, 4-ジクロロフェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2 - [2 - (2-ヒドロキシ-エトキシ) -ピリジン-4-イル] -ブタン-2-オール、

2 - {4 - [2 - (2, 4-ジクロロフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチループロピル] -ピリジン-2-イルオキシ} -1-モルホリン-4-イル-エタノン、

4 - [2 - (2, 4-ジクロロフェニル) -4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3 - (6-メチルーピラジン-2-イル) -ブチル] -安息香酸エチルエステル、

4 - [2 - (2, 4-ジクロロフェニル) -4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3 - (6-メチルーピラジン-2-イル) -ブチル] -安息香酸、

4-クロロ-3 - [3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2 - (6-メチルーピラジン-2-イル) -プロピル] -安息香酸メチルエステル、

3 - (2-クロロ-4-メトキシフェニル) -2 - (2-クロロピリジン-4-イル) -1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、

3-クロロ-4 - [2 - (2-クロロピリジン-4-イル) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチループロピル] -フェノール、

2 - {3-クロロ-4 - [2 - (2-クロロピリジン-4-イル) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチループロピル] -フェノキシ} -2-メチループロピオンアミド、

3-クロロ-4 - [2 - (2-クロロピリジン-4-イル) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチループロピル] -安息香酸メチルエステル、

4 - [2 - (2-クロロ-4-メトキシカルボニルフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチループロピル] -ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル、

3-クロロ-4 - [2 - (2-クロロピリジン-4-イル) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチループロピル] -安息香酸、

4 - [2 - (4-カルボキシ-2-クロロフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチループロピル] -ピリジン-2-カルボン酸、

3 - (2-クロロ-4-メトキシフェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2 - (2-ヨードピリジン-4-イル) -ブタン-2-オール、

4 - {4 - [2 - (2-クロロ-4-メトキシフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチループロピル] -ピリジン-2-イル} -安息香酸エチルエステル、

4 - {4 - [2 - (2-クロロ-4-メトキシフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチループロピル] -ピリジン-2-イル} -安息香酸、

3 - {4 - [2 - (2-クロロ-4-メトキシフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチループロピル] -ピリジン-2-イル} -安息香酸メチルエステル、

3 - {4 - [2 - (2-クロロ-4-メトキシフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチループロピル] -ピリジン-2-イル} -安息香酸、

3 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-2 - (2-ヨードピリジン-4-イル) -ブタン-2-オール、

3 - {4 - [2 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチループロピル] -ピリジン-2-イル} -安息香酸メチルエステル、

5 - {4 - [2 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチループロピル] -ピリジン-2-イル} -2-フルオロベンゾニトリル、

3 - {4 - [2 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチループロピル] -ピリジン-2-イル} -安息香酸、

4' - [2 - (2-クロロ-4-トリフルオロメタンシルホニルオキシフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチループロピル] -3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H - [1, 2'] ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル、

4' - [2 - (2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリ

10

20

30

40

50

フルオロメチル-プロピル] - 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2'] ビピリジニル-4-カルボン酸、

2-クロロ-5-{4-[2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イル}-安息香酸エチルエステル、

5-{4-[2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イル}-2-フルオロ-安息香酸エチルエステル、

5-{4-[2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イル}-2-フルオロ-安息香酸、

2-クロロ-5-{4-[2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イル}-安息香酸、

4'-[2-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2'] ビピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル、

4'-[2-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2'] ビピリジニル-4-カルボン酸、

4'-[2-(2-クロロ-4-エトキシ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2'] ビピリジニル-4-カルボン酸、

1, 1, 1-トリフルオロ-3-(6-メトキシ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール、

1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-3-キノリン-3-イル-ブタン-2-オール、

3-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール、

1, 1, 1-トリフルオロ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール、

1, 1, 1-トリフルオロ-3-(4-メトキシ-2-メチル-フェニル)-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール、

3-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール、

1, 1, 1-トリフルオロ-3-(2-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール、

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ナフタレン-2-イル-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール、

3-(2-クロロ-4-ジアリルアミノ-フェニル)-2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、

N-{3-クロロ-4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-フェニル}-メタンスルホンアミド、

N-{3-クロロ-4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-フェニル}-ベンズアミド、

3-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、

5-[2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-カルボン酸、

4-[2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-カルボン酸、

10

20

30

40

50

3-(4-ブプロモ-2-クロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、

1-[1-(4-クロロフェニル)-シクロプロピル]-2, 2, 2-トリフルオロ-1-キノリン-3-イル-エタノール、

1-[1-(2, 4-ジクロロフェニル)-シクロプロピル]-2, 2, 2-トリフルオロ-1-キノリン-3-イル-エタノール、

1-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-1-[1-(2, 4-ジクロロフェニル)-シクロプロピル]-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノール、

2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-メチル-ブタン-2-オール、

3-(4-クロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-メチル-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、

3-(2, 6-ジクロロ-ピリジン-3-イル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール、

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-キノリン-3-イル-ブタン-2-オール、

3-クロロ-4-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-キノリン-3-イル-プロピル)-フェノール、

3-[2-クロロ-4-(4-メタンシルホニル-ベンジルオキシ)-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-キノリン-3-イル-ブタン-2-オール、

ベンゼンシルホン酸 3-クロロ-4-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-キノリン-3-イル-プロピル)-フェニルエステル、

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-イソキノリン-5-イル-ブタン-2-オール、

3-クロロ-4-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-イソキノリン-5-イル-1-メチル-プロピル)-フェノール、

3-[2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-キノリン-6-カルボニトリル、

3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-ブタン-2-オール、

3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(1-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ブタン-2-オール、

3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-[1-(3-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-ブタン-2-オール、

3-{5-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-インダゾール-1-イル}-フェノール、

3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-[1-(2-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-ブタン-2-オール、

2-{5-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-インダゾール-1-イル}-フェノール、

3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-ブタン-2-オール、

4-{5-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-インダゾール-1-イル}-フェノール、

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ブタン-2-オール、

5-[2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1H-ピリジン-2-オン、

5-[2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、

10

20

30

40

50

5-[2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、

4-{3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-プロピル]-フェノキシ}-3-フルオロ-ベンゾニトリル、

3-クロロ-4-{3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-プロピル]-フェノキシ}-ベンゾニトリル、

5-{2-[2-クロロ-4-(4-フルオロ-3-メトキシフェノキシ)-フェニル]-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル}-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、

10

5-{2-[2-クロロ-4-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェノキシ)-フェニル]-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル}-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、

5-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、

5-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1-エチル-1H-ピリジン-2-オン、

5-[2-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、

20

3-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-ブタン-2-オール、

5-[2-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1H-ピリジン-2-オン、

5-[2-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1-エチル-1H-ピリジン-2-オン、

5-[2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、

5-[2-(2, 3-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、

30

5-[2-(2, 3-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、

5-[2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、

及びその薬学的に許容しうる塩である。

【0090】

本発明の式(I)の特に好ましい化合物は、下記：

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール、

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、

40

3-(2-クロロ-4-エトキシフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ペンタン-2-オール、

3-(2-クロロ-4-プロポキシフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ヘキサン-2-オール、

3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、

3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、

3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(2-クロロ-6-メトキシ-ピ

50

リジン-4-イル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、
 2-(2-クロロ-6-メチル-ピリジン-4-イル)-3-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-キノリン-3-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-キノリン-6-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-キノキサリン-6-イル-ブタン-2-オール、
 2-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-キノキサリン-2-イル-ブタン-2-オール、
 3-(4-ベンジルオキシ-2-クロロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、
 及びその薬学的に許容しうる塩である。

【0091】

更に、式 (I) の下記化合物：

3-[2-クロロ-4-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イルメトキシ)-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-イソキノリン-5-イル-ブタン-2-オール、
 2-シンノリン-4-イル-3-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、
 3-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル-ブタン-2-オール、
 2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-3-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-4-フェネチルオキシ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-2-シンノリン-4-イル-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-5-メトキシ-フェニル)-2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、
 {4-[2-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イルオキシ}-アセトニトリル、
 3-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、
 3-クロロ-4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-安息香酸メチルエステル、
 3-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-ヨード-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2

- ヨード-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-4-ジアリルアミノ-フェニル)-2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-1,1,1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-1,1,1-トリフルオロ-ブタン-2-オール、
 3-(4-ブromo-2-クロロ-フェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-キノリン-3-イル-ブタン-2-オール、
 3-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-イソキノリン-5-イル-ブタン-2-オール、
 3-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-イソキノリン-5-イル-1-メチル-プロピル)-フェノール、
 3-[2-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-キノリン-6-カルボニトリル、
 4-{3-クロロ-4-[3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-プロピル]-フェノキシ}-3-フルオロ-ベンゾニトリル、
 5-[2-(4-ブromo-2-クロロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン、
 5-[2-(4-ブromo-2-クロロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1-エチル-1H-ピリジン-2-オン、
 及びその薬学的に許容しうる塩は、特に好ましい。

【0092】

更に、式(I)の化合物の薬学的に許容しうる塩は、本発明の好ましい実施態様を構成する。

【0093】

式(I)の化合物は1個以上の不斉炭素原子を有することができ、光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、例えばラセミ化合物、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体ラセミ化合物又はジアステレオ異性体ラセミ化合物の混合物の形態で存在することができる。光学的に活性な形は、例えば、ラセミ体の分割により、不斉合成又は不斉クロマトグラフィー(キラル吸着剤又は溶離液でのクロマトグラフィー)により入手することができる。本発明は、これら全ての形を包含する。

【0094】

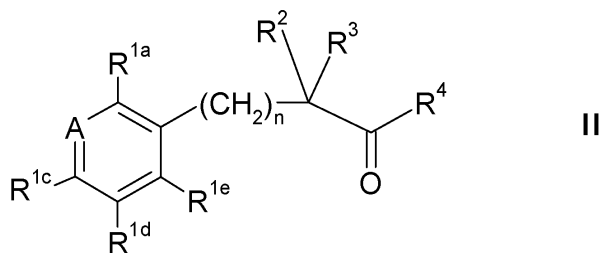
本発明における一般式(I)の化合物は、官能基で誘導体化することにより、インビボで親化合物に変換して戻ることができる誘導体を提供することができる。インビボで一般式(I)の親化合物を産出できる、生理的に許容され、代謝的に置換活性な誘導体もまた、本発明の範囲内である。

【0095】

本発明の更なる態様は、上記と同義の式(I)の化合物の製造方法であって、該方法は、式(II)：

【0096】

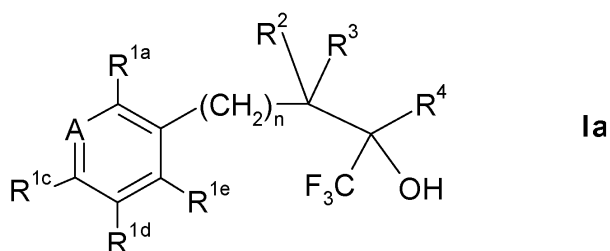
【化 9】



〔式中、A、n、R^{1a}～R^{1e}、R²、R³及びR⁴は、本明細書に上記と同義である
〕で示される化合物を、トリフルオロメチルトリメチルシラン及び適切なフッ化物で処理

【0097】

【化10】

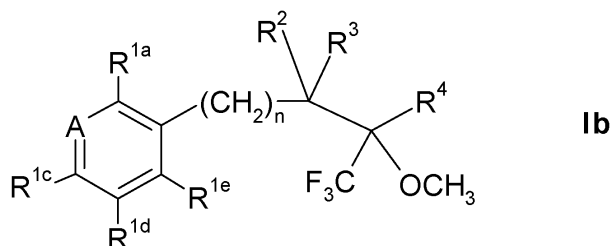


20

で示される化合物を得ること、そして所望であれば、式（Ia）の化合物を、NaHなどの
塩基の存在下でヨウ化メチルを用いてアルキル化して、式（Ib）：

【0098】

【化11】



30

で示される化合物を得ること、そして所望であれば、得られた化合物を薬剤学的に許容しう
る塩に変換することを含む。

【0099】

式（I）の化合物は、下記で示される方法により、実施例で示される方法により、又は
同等の方法により製造することができる。個別の反応工程における適切な反応条件は、当
業者に既知である。

40

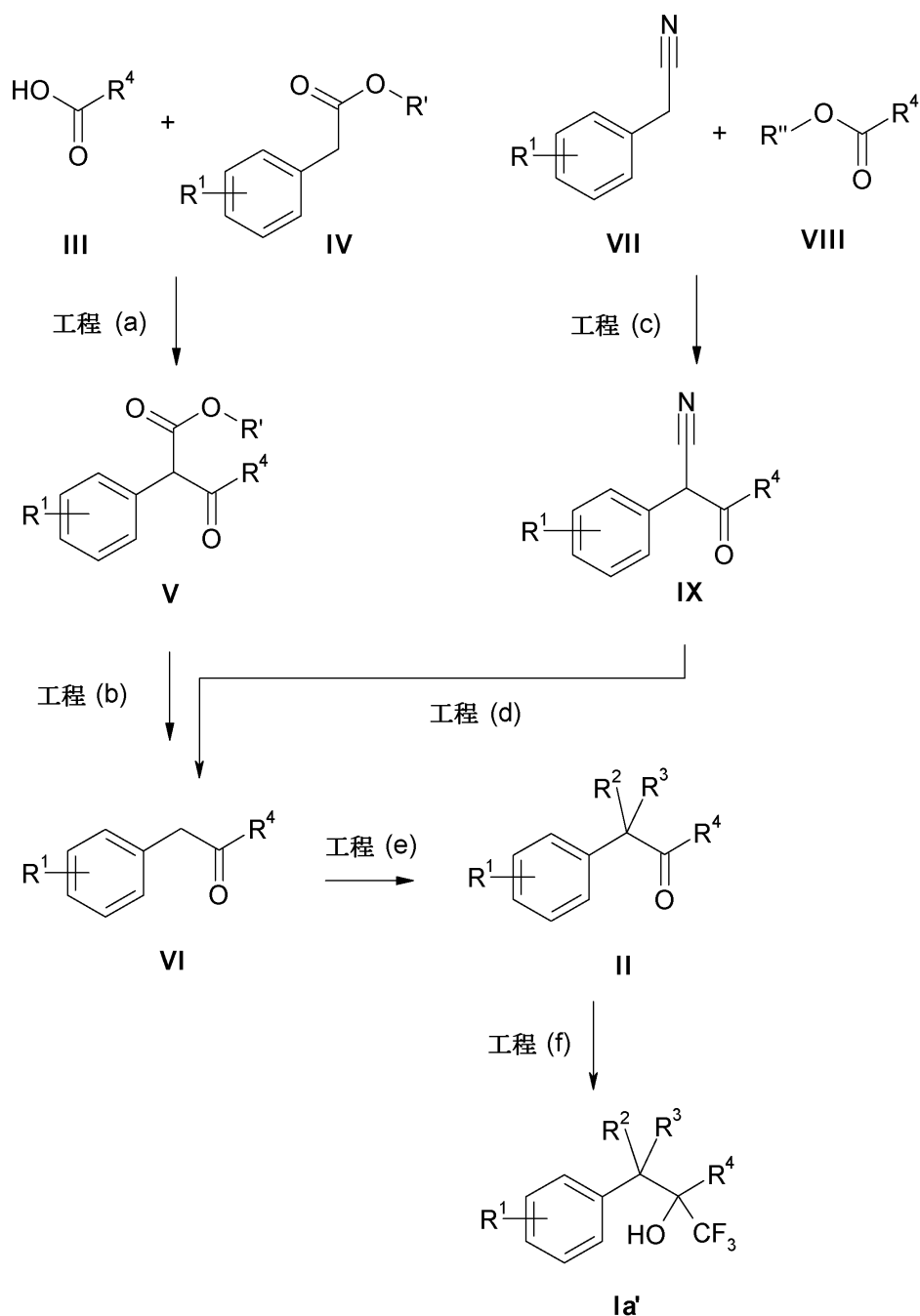
【0100】

一般構造 I を有する化合物の合成を、スキーム 1 で説明する。

【0101】

【化 1 2】

スキーム 1



【0102】

R⁴ は、本明細書に上記と同義のヘテロアリール環であり；R¹ は、本明細書に上記と同義の R^{1a} ~ R^{1e} に対応し；R² 及び R³ は、本明細書に上記と同義であり、R' は、典型的にはメチル又はエチルである。

【0103】

ヘテロアリールカルボン酸 (III) は、例えば 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) との反応により適切に活性化され、そしてフェニル酢酸エステル (IV) と反応させ、これを NaH などの適切な塩基によりインサイツで脱プロトン化して、式 (V) の化合物を得る (工程 a)。反応は、DMF などの適切な溶媒中で -10℃ ~ 0℃ の温度で実施する。次に化合物 V をけん化し、そして例えば、DMSO、水及び NaCl の混合物中で (V) を 140℃ の温度に加熱することにより脱炭酸して、ケトン (VI) を得る (工程 b)。

【0104】

或いは、ケトン(VI)は、概説したように工程(c)及び(d)により得ることができる：フェニルアセトニトリル(VII)は、THFなどの適切な溶媒中、カリウムtert-ペンチレートなどの適切な塩基により脱プロトン化し、そしてヘテロアリアルカルボン酸エステル(VIII)と反応させて、式(IX)の化合物を得る(工程c)。次に式(IX)のニトリルをけん化し、例えば(IX)と濃臭化水素酸の混合物を加熱還流することにより脱炭酸し、続いてNaHCO₃などの塩基を加えることにより、式(VI)のケトンを得る(工程d)。

【0105】

次に化合物(VI)を、DMFなどの適切な溶媒中でNaHなどの塩基により脱プロトン化し、そして得られたアニオンをヨウ化メチルなどのアルキル化剤と反応させて、式(II)のα置換ケトンを得る(e)。最終工程(f)において、式(II)のケトン、典型的にはトリフルオロメチルトリメチルシラン及びフッ化テトラブチルアンモニウムなどの適切なフロリドを用いて0℃の温度で処理して、式(Ia')〔式中、R⁵は、水素である〕の化合物に変換する。式(I)〔式中、R⁵は、メチルである〕の化合物は、式(Ia')の化合物からジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒中でNaH及びヨウ化メチルなどの塩基の助けを借りてO-メチル化により得ることができる。

10

【0106】

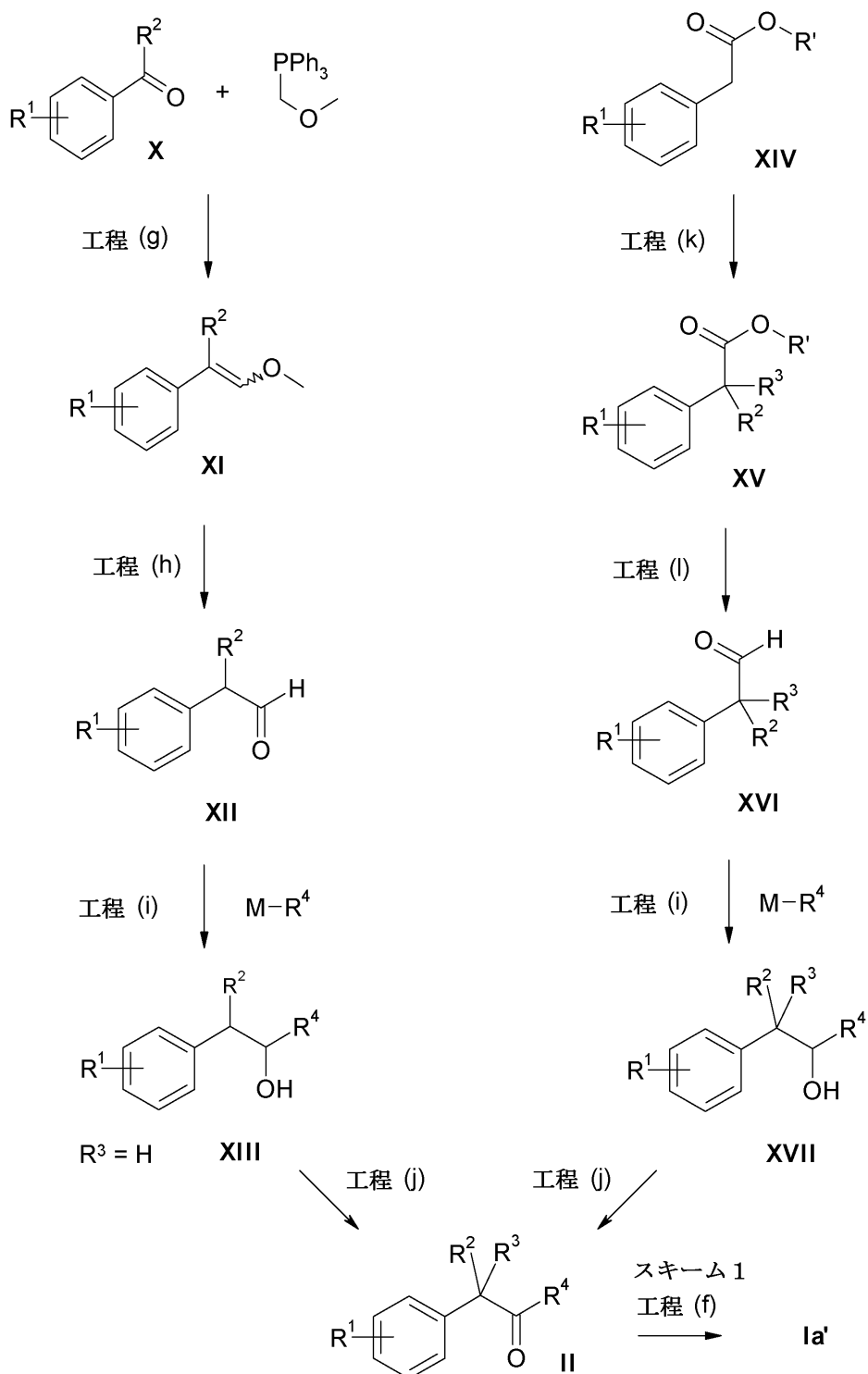
或いは、式(II)の適切に置換されているケトン前駆体は、代替経路を使用して調製することができる。一つの更なる手法は、重要な工程としてメタル化中間体M-R⁴を適切に置換されているアルデヒドに添加することに基づく。この経路は、スキーム2に概説されている。

20

【0107】

【化 1 3】

スキーム 2



【0108】

式 (X I I) 及び (X V I) のアルデヒド類は、この手法において重要な中間体である。式 (X I I) のモノ置換アルデヒド類は、例えばメトキシメチルトリフェニル-λ 5-ホスファンなどの適切なウィティッヒ試薬、及び NaH、LDA、BuLi 等などの塩基を用いた処理により、式 (X) のアリールケトン類から都合よく調製し (工程 (g))、式 (X I) のエノールエーテル中間体を得て、それを酸条件下で HCl 水溶液、H₂SO₄ 又は他の酸を用いて都合よく加水分解して (工程 (h))、式 (X I I) のモノ置換アルデヒド類を提供する。

10

20

30

40

50

【0109】

或いは、式(XVI)のモノー又はジ置換アルデヒド類は、スキーム1、工程(e)以上に概説されている同様の条件下で、適切に置換されているアリール酢酸エステル(XIV)のアルキル化を介し(工程(k))、式(XV)の適切に置換されている中間体を得ることにより入手可能である。式(XV)のエステル類は、例えばDIBALH、SMAH等などの還元剤を用いた処理により式(XVI)のアルデヒド類へ還元することができるか(工程(l))、又は代りに、アルコールへ還元し、そしてそれに続く再酸化により得ることができる(スキーム2には示さず)。

【0110】

式(XII)又は(XVI)のアルデヒド類は、適切な求核試薬M-R⁴を用いて処理して、式(XIII)及び(XVII)の第2級アルコール類それぞれを得ることができる(工程(i))。求核試薬M-R⁴は、例えば適切なアリール又はヘテロアリールハロゲン化物から、例えばBuLi又はイソプロピルマグネシウム塩化物等を用いる処理により、ハロゲン金属交換を実施して生成することができる。

10

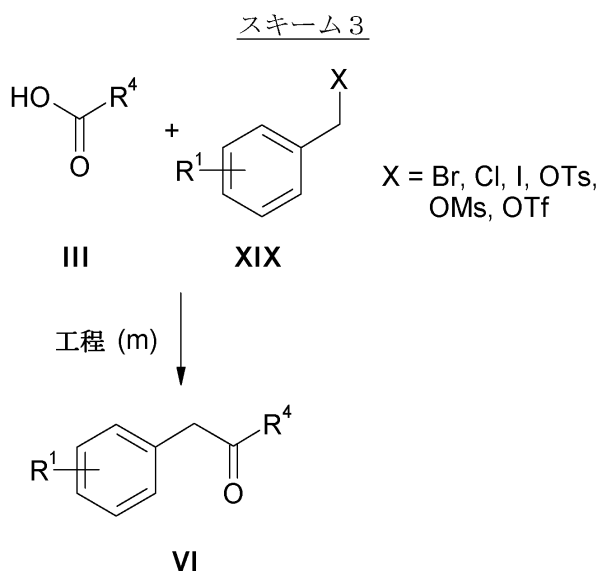
【0111】

例えばTPAP、NMO又はデス・マーチンペルヨージナン(Dess-Martin periodinane)を用いるか、或いはSwern条件等の下、それに続く式(XIII)又は(XVII)のアルコール類それぞれの酸化により(工程(j))、式(II)のケトン中間体を提供し、それをスキーム1、工程(f)で概説されているように式(Ia')の所望の生成物にさらに変換する。

20

【0112】

【化14】



30

【0113】

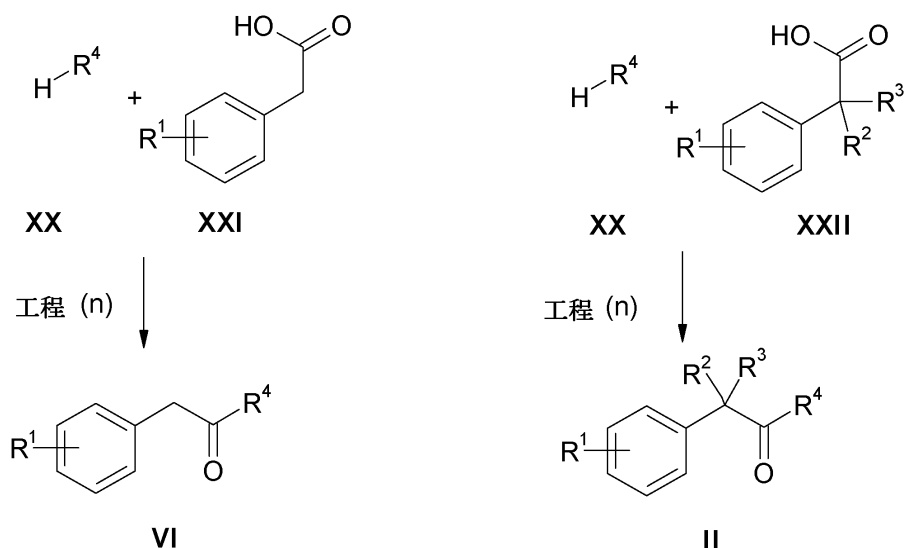
ケトン前駆体(VI)の代替合成をスキーム3に記載する：カルボン酸(III)を、例えば酸クロリドへ又はWeinrebアミドへの変換により適切に活性化させ、そして1,2-ジメトキシエタン又はテトラヒドロフランなどの適切な溶媒中で、場合によりテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などの触媒の存在下、例えば亜鉛、マグネシウム若しくはマンガンなどの金属の、又はn-ブチルリチウムなどの金属誘導体の存在下、Br、Cl、I、OTs、OMs、OTfなどの脱離基を含有するトリル誘導体(XIX)と-78℃～室温で反応させる。次にケトン類(VI)を、スキーム1、工程e及びfに概説されている方法により式(I)の化合物に変換することができる。

40

【0114】

【化 1 5】

スキーム 4



10

【0 1 1 5】

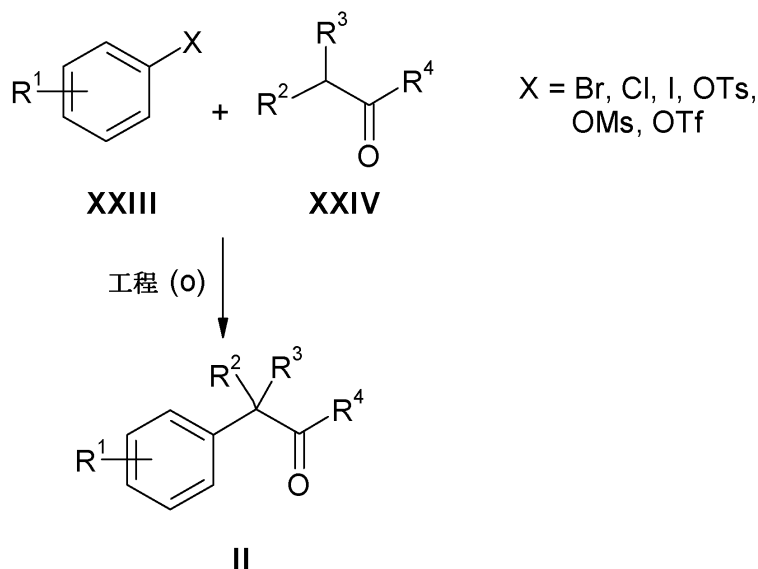
ケトン前駆体 (VI) 及び (II) の合成に関する別の方法を、スキーム 4 に記載する：
 フェニル酢酸 (XXI) 又は α 置換フェニル酢酸 (XXII) は、例えば酸クロリド
 への転換により適切に活性化され、そして 1, 2-ジクロロエタン又は CS_2 などの適切
 な溶媒中で、例えば AlCl_3 又は ZnCl_2 のルイス酸の存在下で、ヘテロアリアル化
 合物 (XX) と -10°C ~ 溶媒の還流温度で反応させて、フリーデル・クラフツ (Friede-
 l-Crafts) アシル化反応でケトン類 (VI) 又は (II) を得る。

20

【0 1 1 6】

【化 1 6】

スキーム 5



30

40

【0 1 1 7】

ケトン前駆体 (II) の代替合成を、スキーム 5 に記載する： ケトン誘導体 (XXIV)
 は、例えばトルエン、THF 又はジオキサンなどの適切な溶媒中で、アリアル若しく
 はヘテロアリアルハロゲン化物を用いるか、或いは、トリフラート、メシラート又はトシ
 ラート (XXIII) などの活性化フェノール誘導体を用いて、好ましくは室温 ~ 溶媒の
 還流温度で、又は圧力下で溶媒の還流温度以上でアリアル化される。反応は、炭酸セシウ
 ム、リン酸カリウム又はアルカリアルコールなどの適切な塩基の添加、ならびにクロ

50

ロ（ジ－２－ノルボルニルホスフィノ）（２－ジメチルアミノ－メチルフェロセン－１－イル）パラジウム（ⅠⅠ）（ＣＡＳ登録番号 ６１４７５３－５１－４）、Pharm Chem 2004, 3, 29に記載されているもの、J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 11108などにS. Buchwaldによって記載されている触媒、J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1473などにJ. Hartwigによって記載されている触媒、及び他の当業者によって記載されている適切な触媒の添加を必要とする。

【０１１８】

全ての出発物質は、市販されているか、文献に記載されているか、又は当該技術で周知の方法により調製することができるかのいずれかである。

【０１１９】

式（Ⅰ）の化合物は、立体中心を含有し、そして場合により、当該技術で周知の方法、例えばキラルＨＰＬＣカラムのクロマトグラフィーにより光学的に純粋な鏡像異性体又はジアステレオマーに分離することができる。

【０１２０】

上記のように、本発明の式（Ⅰ）の化合物は、グルココルチコイド受容体（ＧＲ）の調節に関連する疾患の治療及び／又は予防のための医薬として使用することができる。

【０１２１】

本文脈において、表現「グルココルチコイド受容体（ＧＲ）の調節に関連する疾患」とは、グルココルチコイド受容体（ＧＲ）調節により、すなわち好ましくはグルココルチコイド受容体アンタゴニストを用いる処置により、治療及び／又は予防できる疾患を意味する。そのような疾患には、糖尿病、好ましくは２型糖尿病、脂質代謝異常症、肥満、メタボリックシンドローム、高血圧、副腎の不均衡、心血管疾患、クッシング症候群、ストレス関連免疫抑制及び鬱病などの神経障害を包含するが、これらに限定されない。

【０１２２】

好ましい態様において、表現「グルココルチコイド受容体の調節に関連する疾患」とは、糖尿病、好ましくは２型糖尿病、脂質代謝異常症、肥満、高血圧、副腎の不均衡、心血管疾患及び鬱病に関する。より好ましくは、表現「グルココルチコイド受容体の調節に関連する疾患」とは、糖尿病、好ましくは２型糖尿病に関する。

【０１２３】

例外的に、本発明の化合物はまた、それらが選択的にグルココルチコイド受容体を活性化する場合、免疫性、自己免疫性及び炎症性疾患の処置において有用であり得る。

【０１２４】

したがって本発明はまた、上記と同義の化合物ならびに薬学的に許容しうる担体及び／又は佐剤を含む医薬組成物に関する。

【０１２５】

更に本発明は、治療上活性な物質として、特にグルココルチコイド受容体調節に関連する疾患の治療及び／又は予防用の治療上活性な物質として使用するための上記と同義の化合物に関する。

【０１２６】

もう一つの実施態様において、本発明はグルココルチコイド受容体調節に関連する疾患を治療及び／又は予防するための方法であって、治療上活性量の式（Ⅰ）の化合物をヒト又は動物に投与することを含む方法に関する。糖尿病の治療及び／又は予防のための方法が好ましい。

【０１２７】

本発明は、更にグルココルチコイド受容体調節に関連する疾患の治療及び／又は予防のための上記と同義の式（Ⅰ）の化合物の使用に関する。

【０１２８】

加えて、本発明は、グルココルチコイド受容体調節に関連する疾患の治療及び／又は予防用の医薬の製造のための上記と同義の式（Ⅰ）の化合物の使用に関する。糖尿病の治療及び／又は予防用の医薬の製造のための上記と同義の式（Ⅰ）の化合物の使用が好ましい

10

20

30

40

50

。

【0129】

本発明の化合物はまた、併用療法において他の抗糖尿病薬と共に使用することもできる。本発明の化合物と組み合わせて使用するための適切な抗糖尿病薬は、インスリン及びインスリン類似体（例えば、リスプロ（LysPro）インスリン、インスリンを含む吸入製剤）；スルホニルウレア及び類似体（例えば、クロルプロパミド、グリベンクラミド、トルブタミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリピザイド、グリブリド、グリメピリド）；ビグアナイド（例えば、メトホルミン塩酸塩、フェンホルミン、ブホルミン）； α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、エパルレスタット、ミグリトール、ボグリボース）、 α 2-アンタゴニスト及びイミダゾリン（例えば、ミダグリゾール、イサグリドール、デリグリドール、イダゾキササン、エファロキササン、フルパロキササン）；チアゾリジンジオン及びPPAR- γ アゴニスト（例えば、シグリタゾン、ピオグリタゾン塩酸塩、トログリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、バラグリタゾン）；PPAR- α アゴニスト（例えば、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル）；PPAR α/γ デュアルアゴニスト（例えば、ムラグリタザル、アレグリタザー、ペリグリタザー）；ジペプチジルペプチダーゼ-IV（DPP-4）阻害剤（例えば、サクサグリプチン、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン及びデナグリプチン）；グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体アゴニスト（例えば、エクセナチド（Byetta（商標）））、NN2211（リラグルチド）、GLP-1（7-36）アミド及びその類似体、GLP-1（7-37）及びその類似体、AVE-0010（ZP-10）、R1583（タスポグルチド）、GSK-716155（アルビグルチド、GSK/Human Genome Sciences）、BRX-0585（Pfizer/Biorexis）及びCJC-1134-PC（エキセンディン-4：PC-DAC（商標））；インスリン分泌促進物質（例えば、リノグリリド、ナテグリニド、レパグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、メグリチニド）；SGLT-2阻害剤（例えば、ダパグリフロジン（BMS）、セルグリフロジン（Kissei）、AVE2268（Sanofi-Aventis））；アンジオテンシンAT1アンタゴニスト（例えば、イルベサルタン、バルサルタン）；アミリンアゴニスト（例えば、プラムリンチド、AC-137）及び、例えば国際公開第00/58293号A1で開示されている化合物などのグルコキナーゼ活性化剤を含むが、これらに限定されない。

【0130】

上記のように、式（I）の化合物及びそのそれらの薬学的に許容しうる塩は、有効な薬理学的特性を有する。具体的には、本発明の化合物は優れたグルココルチコイド受容体アンタゴニストであることが見出された。

【0131】

下記の試験は、式（I）の化合物の活性を測定するために実施された。

【0132】

グルココルチコイド受容体結合アッセイ

グルココルチコイド受容体に結合する物質の能力を、市販のグルココルチコイド受容体競合アッセイFar Redキット（Panvera/Invitrogen製）（PV4302）を用いて決定した。このキットは、供給元によって提供されているとおりに使用する。このキットは、部分的に精製された完全長ヒト組換えグルココルチコイド受容体、コアクチベーター関連GR安定化ペプチド、標識トレーサーとして強結合蛍光GRリガンドFluormone（商標）GS Far Red及びスクリーニングバッファーを含む。全ての試薬を調製し、アッセイをキット製造者の推奨に従って行なう。

【0133】

簡潔に述べれば、GR安定化ペプチド及びヒト組換えグルココルチコイド受容体をいずれもスクリーニング緩衝液（pH7.4）で希釈し、アッセイの直前に穏やかに混合し（ボルテックスしない）、使用するまで氷の上で維持する。蛍光標識リガンドも、アッセイの直前にスクリーニング緩衝液で希釈し、使用するまで氷の上で維持する。被験物質を純粋なDMSOで予備希釈し、次に幾分の水を加えて、中間の4.2% DMSO保存液を

得る。中間保存液 10 μ L を、384-ウェルプレート (Greiner 製ガラスプレート製品番号 788896、低容量、極透明) 中で、希釈蛍光-標識リガンド 5 μ L 及び希釈ヒト組換えグルココルチコイド受容体 5 μ L と穏やかに混合する。このプレートを遠心分離し、密閉し、暗所で 22 $^{\circ}$ C にて 3 時間インキュベートする。蛍光偏光を Zeiss-HTS 読み取り装置又は同等の機器 (610 ~ 660 nm) を用いて測定する。

【0134】

すべての化合物を、段階希釈試験で IC_{50} を決定するために、試験した。蛍光 GR リガンド Fluormone (商標) GS Far Red の 50% 阻害を得る濃度 (IC_{50}) は、様々な濃度に関して測定された濃度対阻害パーセントの対数のプロットのシグモイド用量反応モデルに当て嵌めた後、決定する。 K_i は、Cheng-Prusoff 式 (Cheng, Y, Prusoff, WH (1973) Biochem Pharmacol 22, 3099-3108) に基づいて IC_{50} から算出した: $K_i = IC_{50} / [1 + D / K_d]$ [ここで、D は、蛍光リガンドの濃度であり、そして K_d は、競合実験において使用された条件下での受容体への蛍光リガンド結合の結合定数である]

10

【0135】

本発明の化合物は、約 1 nM ~ 約 5000 nM、好ましくは約 1 nM ~ 約 1000 nM、そしてより好ましくは約 1 nM ~ 約 30 nM、最も好ましくは約 1 nM ~ 約 10 nM の範囲の K_i 値を示す。下記の表は、本発明の幾つかの選択された化合物についての測定値を表す。

【0136】

【表 1】

	K_i (μM)		K_i (μM)
実施例 1	0.016	実施例 98	0.0014
実施例 5	0.003	実施例 99	0.226
実施例 10	0.085	実施例 100	0.0033
実施例 13	0.091	実施例 102	0.0055
実施例 14	0.024	実施例 108	0.1002
実施例 16	0.110	実施例 111	0.0385
実施例 22	0.076	実施例 112	0.0087
実施例 27	0.003	実施例 117	0.3004
実施例 29	0.068	実施例 120	0.1857
実施例 30	0.196	実施例 123	0.0674
実施例 35	0.237	実施例 125	0.0064
実施例 38	0.024	実施例 128	0.659
実施例 41	0.027	実施例 132	0.0013
実施例 42	0.007	実施例 136	0.0294
実施例 43	0.061	実施例 139	0.001
実施例 44	0.004	実施例 143	0.022
実施例 45	0.004	実施例 145	0.0391
実施例 46	0.119	実施例 149	0.0552
実施例 49	0.031	実施例 153	0.8458
実施例 51	0.12	実施例 163	0.8543
実施例 52	0.003	実施例 165	0.0058
実施例 53	0.01	実施例 167	0.1094
実施例 57	0.002	実施例 172	0.0963
実施例 58	0.009	実施例 175	0.5049
実施例 60	0.327	実施例 180	0.007
実施例 62	0.125	実施例 181	0.0109
実施例 63	0.149	実施例 183	0.0011
実施例 73	0.0028	実施例 185	0.0369
実施例 77	0.016	実施例 188	0.012
実施例 81	0.406	実施例 192	0.0593

10

20

30

40

実施例 83	0.432	実施例 194	0.011
実施例 85	0.06	実施例 195	0.0048
実施例 87	0.013	実施例 197	0.0006
実施例 88	0.008	実施例 202	0.0006
実施例 92	0.049	実施例 204	0.002
実施例 97	0.004	実施例 209	0.025

10

【0137】

チロシン-アミノトランスフェラーゼアッセイ

機能的アゴニスト又はアンタゴニスト活性を評価するために、物質を、初代ラット肝細胞においてチロシン-アミノトランスフェラーゼ（TAT）活性を調節するそれらの能力について試験した。TATは、グルココルチコイド受容体の制御下の酵素である。アゴニストのグルココルチコイド受容体への結合は、初代ラット肝細胞においてTAT活性の増加を導く。

【0138】

初代細胞懸濁液を得るために、Sprague Dawleyラットに麻酔をかけ、その肝臓にカニューレを挿入し、EDTAで洗浄し、次にコラゲナーゼを注入する。細胞を機械的作用で分離し、次に洗浄し、パーコール（Percoll）勾配を用いて精製する。細胞をコラーゲンI型でコーティングした96-ウェルプレートに蒔く（5000細胞／ウェル）。潜在のアゴニスト活性を評価するために、物質を未処理細胞に24時間与える。次にTAT活性をGranner et al, Method in Enzymology, Vol. 80, pp 633-637に記載されているように測定する。

20

【0139】

潜在のアンタゴニスト活性を評価するために、細胞をまず潜在的アンタゴニストで予備処理する。30分後、デキサメタゾン（20nM）を用いて検証を行う。TATの活性も24時間後に測定する。

【0140】

式（I）の化合物及び薬学的に許容され得るその塩とエステルは、医薬として、例えば、経腸、非経口又は局所投与の医薬製剤の形態で使用することができる。これらは、例えば、経口的に、例えば錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で、経腸的に、例えば坐剤の剤形で、非経口的に、例えば注射剤又は注入剤の剤形で、あるいは局所的に、例えば軟膏、クリーム剤又は油剤の剤形で投与できる。

30

【0141】

医薬製剤の製造は、式（I）の化合物及び薬学的に許容され得る塩を適切な非毒性で不活性な治療上適合性のある固体又は液体担体材料、及び所望であれば通常の医薬補助剤と一緒にガレヌス製剤の投与形態にする、当業者に周知である方法により実施できる。

40

【0142】

適切な担体材料は、無機担体材料のみならず、有機担体材料でもある。したがって、例えば、乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩を、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤の担体材料として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤に適切な担体材料は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、ならびに半固形及び液状ポリオールである（しかし、軟ゼラチンカプセル剤の場合、活性成分の性質によっては、担体を必要としないこともある）。液剤及びシロップ剤の製造に適切な担体材料は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖等である。注射剤に適切な担体材料は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール及び植物油である。坐剤に適切な担体材料は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、及び半液体又は液体ポリ

50

オールである。局所用製剤に適切な担体材料は、グリセリド、半合成及び合成グリセリド、硬化油、液体ロウ、流動パラフィン、液体脂肪アルコール、ステロール、ポリエチレングリコール及びセルロース誘導体である。

【0143】

通常の安定剤、防腐剤、湿潤剤及び乳化剤、稠度向上剤、風味向上剤、浸透圧を変化させる塩、緩衝物質、可溶化剤、着色剤及びマスキング剤、ならびに酸化防止剤が医薬補助剤として考慮される。

【0144】

式(I)の化合物の用量は、制御されるべき疾患、患者の年齢及び個別の状態、ならびに投与形態に応じて広範囲に変更でき、当然それぞれの特定の症例における個別の要件に適合されるであろう。成人患者では、約1～1000mg、特に約0.5～100mgの1日量が考慮される。投与量によっては、1日量を幾つかの投与単位で投与することが好都合である。

10

【0145】

医薬製剤は、好都合には、式(I)の化合物を約0.1～500mg、好ましくは0.5～100mg含有する。

【0146】

下記の実施例は、本発明を更に詳細に説明するために役立つ。しかし、これらは本発明の範囲をどのようににも制限することを意図しない。

【0147】

20

実施例

略語：DCM=ジクロロメタン、DMA P=N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、DMF=N,N-ジメチルホルムアミド、DMSO=ジメチルスルホキシド、EDC=1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、EI=電子衝撃(イオン化)、HPLC=高速液体クロマトグラフィー、ISP=イオンスプレー陽(モード)、NMR=核磁気共鳴、MS=質量スペクトル、LCMS=液体クロマトグラフィー質量分析、THF=テトラヒドロフラン、TLC=薄層クロマトグラフィー

【0148】

概説： 反応は、必要に応じて、窒素又はアルゴン雰囲気下で実施された。

【0149】

30

実施例1

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(5-メチルピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール

工程1： (2-クロロ-4-メトキシフェニル)-酢酸エチルエステル

エタノール(8.72mL、150mmol)、DMA P(304mg、2mmol)、EDC(9.56g、50mmol)、及びトリエチルアミン(6.91mL、50mmol)を、CH₂Cl₂(200mL)中の(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-酢酸(10.00g、50mmol、[CAS登録番号 91367-09-8])の溶液に冷却(氷)下で加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に希釈(CH₂Cl₂)し、洗浄(1N HCl水溶液)した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、溶媒を蒸発させた。残留物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン：酢酸エチル=100：0～70：30)による精製により標記化合物(7.27g、64%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.18(1H, d), 6.94(1H, d), 6.79(1H, dd), 4.17(2H, q), 3.79(3H, s), 3.69(2H, s), 1.26(3H, t)。

40

【0150】

工程2： 2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-(5-メチルピラジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸エチルエステル

工程2及び3を、Gibson et al., J. Org. Chem. 2002, 67, 9354の方法に忠実に実施した。

【0151】

50

1, 1'-カルボニルジイミダゾール (2.46 g、15 mmol) を、DMF (50 mL) 中の 5-メチルピラジン-2-カルボン酸 (2.00 g、14 mmol、[C A S 登録番号 5521-55-1]) の溶液に加え、混合物を 50 °C で 1.5 時間撹拌した。(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-酢酸エチルエステル (3.48 g、0.15 mmol) を、明褐色の溶液に -10 °C で加え、続いて水素化ナトリウム (鉱油中 50 %、2.31 g、48 mmol) を 30 分間かけて少量ずつ加えた。粘性反応混合物を、反応が完了する (H P L C-U V) まで、0 °C で 2 時間撹拌した。混合物を NH₄Cl 溶液/氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を H₂O 及びブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、溶媒を蒸発させた。標記化合物 (700 mg、14 %) を、残留物からカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン：酢酸エチル = 100 : 0 ~ 70 : 30) により得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.15 (1H, s), 8.50 (1H, s), 7.28 (1H, d), 6.97 (1H, d), 6.82 (1H, dd), 6.46 (1H, s), 4.21 (2H, q), 3.79 (3H, s), 2.66 (3H, s), 1.23 (3H, t)。

【0152】

工程 3： 2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-(5-メチルピラジン-2-イル)-エタノン

2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-(5-メチルピラジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸エチルエステル (700 mg、2 mmol)、塩化ナトリウム (130 mg)、水 (55 mg) 及び DMSO (10 mL) の混合物を、140 °C で 5 時間加熱した。反応混合物を冷却下で酢酸エチルに取り、洗浄 (水、ブライン) した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、溶媒を蒸発させた。残留物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン：酢酸エチル = 100 : 0 ~ 80 : 20) による精製により標記化合物 (370 mg、67 %) を得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.13 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.18 (1H, d), 6.97 (1H, d), 6.70 (1H, dd), 4.57 (2H, s), 3.80 (3H, s), 2.68 (3H, s); MS (m/e) = 277.0 [MH⁺]。

【0153】

工程 4： 2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-(5-メチルピラジン-2-イル)-プロパン-1-オン

DMF (5 mL) 中の 2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-(5-メチルピラジン-2-イル)-エタノン (370 mg、1.3 mmol) の溶液を、DMF (2 mL) 中の NaH (鉱油中 50 %、96 mg、1.9 mmol) の懸濁液にゆっくりと 30 分間かけて加えた。30 分後、ヨウ化メチル (199 mg、1.4 mmol) をゆっくりと加え、混合物を室温で 2 日間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルに取り、洗浄 (水、ブライン) した。有機層を分離し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、溶媒を蒸発させて、残留物を得て、それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン：酢酸エチル = 100 : 0 ~ 80 : 20) により精製して、標記化合物 (290 mg、75 %) を得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.08 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.11 (1H, d), 6.92 (1H, d), 6.73 (1H, dd), 5.53 (1H, q), 3.75 (3H, s), 2.61 (3H, s), 1.49 (3H, d); MS (m/e) = 291.0 [MH⁺]。

【0154】

工程 5： 3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(5-メチルピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール

トリフルオロメチルトリメチルシラン (THF 中の 2N、0.6 mL、1.2 mmol) を、THF (7 mL) 中の 2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-(5-メチルピラジン-2-イル)-プロパン-1-オン (290 mg、1.0 mmol) の溶液に 0 °C で加え、続いてフッ化テトラブチルアンモニウム三水和物 (31 mg、0.1 mmol) を加えた。一晚撹拌した後、標記化合物 (87 mg、24 %) を反応混合物から逆相、分取 H P L C (Agilent Zorbax XdB-C18 カラム、溶媒の勾配 0.1 % TFA [水溶液] 中の 5 ~ 95 % CH₃CN) により単離した。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.75 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.44 (1H, d), 6.64 (1H, d), 6.59 (1H, dd), 5.90 (1H, s), 4.33 (1H, q), 3.67

10

20

30

40

50

(3H, s), 2.50 (3H, s), 1.54 (3H, d); MS (m/e, I S P陰イオン) = 359.1 [M-H⁺].

【0155】

実施例2

1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-3-フェニル-ブタン-2-オール

工程1: 3-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-3-オキソ-2-フェニル-プロピオニトリル

カリウムtert-ペンチラート(トルエン中25%, 11.3mL, 20mmol)を、THF(8mL)中のフェニルアセトニトリル(phenylacetonitrile)(590mg, 5.0mmol, [CAS登録番号 140-29-4])の溶液に滴下した。45分後、2-メチル-イソニコチン酸エチルエステル(998mg, 6.0mmol, [CAS登録番号 25635-17-0])を滴下し、混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を酢酸エチルに取り、1N HCl水溶液で洗浄した。合わせた水層をNaClで飽和させ、粗標記化合物(橙色の沈殿物として)を濾過により回収した。有機層の蒸発によりさらに少量の粗生成物を得た。合わせた物質(1.02g, 85%)を更に精製しないで次の工程で使用了。¹H NMR (300MHz, DMSO-D₆) δ 8.81 (1H, d), 7.94 (1H, s), 7.86 (1H, d), 7.78 (2H, d), 7.44 (2H, dd), 7.33 (1H, d), 2.71 (3H, s); MS (m/e) = 237.1 [MH⁺].

【0156】

工程2: 1-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-2-フェニル-エタノン

3-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-3-オキソ-2-フェニル-プロピオニトリル(1.02g, 4.3mmol)を、HBr(48%, 10mL)に懸濁し、一晚加熱還流した。混合物を氷(20g)に注ぎ、NaHCO₃(飽和)を加えることによりアルカリ性(pH=11)にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、乾燥(Na₂SO₄)させた。溶媒を蒸発させた後、標記化合物(233mg, 26%)を、残留物からカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン:酢酸エチル=100:0~50:50)により単離した。¹H NMR (300MHz, DMSO-D₆) δ 8.66 (1H, d), 7.78 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.35-7.24 (5H, m), 4.43 (2H, s), 2.57 (3H, s); MS (m/e) = 212.1 [MH⁺].

【0157】

工程3: 1-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-2-フェニル-プロパン-1-オン

1-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-2-フェニル-エタノン(233mg, 1.1mmol, DMF 5mL中の溶液)を、DMF(2mL)中のNaH(鉱油中55%, 58mg, 1.3mmol)の懸濁液に15分間かけて加えた。30分間後、ヨウ化メチル(0.07mL, 1.2mmol)をゆっくりと滴下した。混合物を氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を洗浄(ブライン)し、乾燥(Na₂SO₄)させ、溶媒を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン:酢酸エチル=100:0~50:50)による精製により標記化合物(142mg, 54%)を得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-D₆) δ 8.56 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.61 (1H, d), 7.30-7.27 (4H, m), 7.20-7.18 (1H, m), 4.92 (1H, q), 1.40 (3H, d); MS (m/e) = 226.3 [MH⁺].

【0158】

工程4: 1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-3-フェニル-ブタン-2-オール

トリフルオロメチルトリメチルシラン(THF中2N, 0.76mL, 1.5mmol)を、THF(5mL)中の1-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-2-フェニル-プロパン-1-オン(142mg, 0.63mmol)の溶液に0℃で加え、続いてフッ化テトラブチアンモニウム三水和物(40mg, 0.13mmol)を加えた。室温で一晩攪拌した後、更なる量のトリフルオロメチルトリメチルシラン(0.38mL)、続いてフッ化テトラブチ

ルアンモニウム三水和物 (20 mg) を加え、反応を完了させた。溶媒を蒸発させ、残留物をメタノールに取り、標記化合物 (42 mg、23%) を、逆相、分取 HPLC (Agilent Zorbax XdB-C18 カラム、溶媒の勾配 0.1% TFA [水溶液] 中の 5~95% CH₃CN) により単離した。¹H NMR (300MHz, DMSO-D₆) δ 8.25 (1H, d), 7.17 (1H, s), 7.11 (2H, d), 7.09-7.00 (4H, m), 6.93 (1H, s), 3.62 (1H, q), 2.35 (3H, s), 1.42 (3H, d); MS (m/e) = 296.4 [MH⁺]。

【0159】

実施例 3

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール

10

工程 1: 2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-オキソプロピオニトリル

実施例 2、工程 1 と同様にして、標記化合物を、(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-アセトニトリル [CAS 登録番号 170737-93-6] から調製した。¹H NMR (300MHz, DMSO-D₆) δ 8.80 (1H, d), 7.92 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.17-7.14 (1H, m), 7.07-7.01 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.72 (3H, s) (標記化合物のエノール型に対応する); MS (m/e) = 301.1 [MH⁺]。

【0160】

工程 2: 2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-エタノン

20

2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-3-(2-メチルピリジン-4-イル)-3-オキソプロピオニトリル (1.2 g、4.0 mmol) を、HBr 水溶液 (48%、12 mL) に懸濁し、一晩加熱還流した。冷却した時、沈殿した黄色の固体を濾過し、乾燥させた。生成物 (420 mg、40%) を更に精製しないで次の工程で使用した。¹H NMR (300MHz, DMSO-D₆) δ 8.84 (1H, d), 8.09 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.19 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.73 (1H, dd), 4.49 (2H, s), 2.69 (3H, s); MS (m/e) = 262.0 [MH⁺]。

【0161】

工程 3: 2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-プロパン-1-オン

30

2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-エタノン (420 mg、1.6 mmol、DMF 10 mL 中の溶液) を、DMF (4 mL) 中の NaH (鉱油中 55%、168 mg、3.9 mmol) の懸濁液に 30 分間かけて加えた。30 分間後、ヨウ化メチル (0.21 mL、3.4 mmol) をゆっくり滴下した。混合物を氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を (ブライン) 洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、溶媒を蒸発させた。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン: 酢酸エチル = 100:0~80:20) による精製により標記化合物 (183 mg、39%) を得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.58 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.45 (1H, d), 6.97 (1H, d), 6.96 (1H, d), 6.71 (1H, dd), 4.98 (1H, q), 3.78 (1H, s), 2.58 (1H, s), 1.46 (3H, d); MS (m/e) = 290.1 [MH⁺]。

40

【0162】

工程 4: 3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール

実施例 2、工程 4 と同様にして、標記化合物を、2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-(2-メチルピリジン-4-イル)-プロパン-1-オンから調製した。¹H NMR (300MHz, DMSO-D₆) δ 8.25 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.21 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.06 (1H, d), 6.76-6.72 (1H, m), 4.05 (1H, q), 3.64 (3H, s), 2.36 (3H, s); MS (m/e) = 360.1 [MH⁺]。

【0163】

実施例 4

50

3-(2-クロロ-4-エトキシフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-ペンタン-2-オール

実施例3と同様にして、標記化合物を調製したが、工程3でヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを使用した。MS (m/e) = 388.3 [MH⁺]。

【0164】

実施例5

3-(2-クロロ-4-プロポキシフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-ヘキサン-2-オール

実施例3と同様にして、標記化合物を工程3でヨウ化プロピルを使用して調製した。MS (m/e) = 416.4 [MH⁺]。

【0165】

実施例6

3-(2, 3-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール

実施例1、工程2~5と同様にして、標記化合物を、(2, 3-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-酢酸メチルエステル [CAS登録番号 91361-41-0] 及び2-メチルイソニコチン酸 [4021-11-8] から調製した。MS (m/e) = 394.0 [MH⁺]。

【0166】

実施例7

3-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール

実施例1と同様にして、標記化合物を、(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-酢酸 [CAS登録番号 91367-10-1] 及び2-メチルイソニコチン酸 [CAS登録番号 4021-11-8] から調製した。MS (m/e) = 360.0 [MH⁺]。

【0167】

実施例8

3-(2, 5-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール

実施例1、工程2~5と同様にして、標記化合物を(2, 5-ジクロロフェニル)-酢酸エチルエステル [CAS登録番号 135941-21-8] 及び2-メチルイソニコチン酸 [CAS登録番号 4021-11-8] から調製した。MS (m/e、ISP 陰イオン) = 362.3 [M-H⁺]。

【0168】

実施例9

1, 1, 1-トリフルオロ-3-フェニル-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール

実施例2、工程2~4と同様にして、標記化合物を、3-オキソ-2-フェニル-3-ピリジン-4-イル-プロピオニトリル [CAS登録番号 42899-64-9] から調製した。MS (m/e) = 282.1 [MH⁺]。

【0169】

実施例10

3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-3-イル-ブタン-2-オール

実施例1、工程4~5と同様にして、標記化合物を、2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-(3-ピリジニル)-エタノン [CAS登録番号 84901-56-4] から調製した。MS (m/e) = 350.2 [MH⁺]。

【0170】

実施例11

10

20

30

40

50

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール

実施例1、工程4~5と同様にして、標記化合物を、2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(4-ピリジニル)-エタノン[CAS登録番号 902170-69-8]から調製した。MS(m/e)=350.3[MH⁺]。

【0171】

実施例12

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピリジン-2-イル-ブタン-2-オール

実施例2、工程1~4と同様にして、標記化合物を、2-(2,4-ジクロロフェニル)-アセトニトリル[CAS登録番号 6306-60-1]及びピコリン酸エチルエステル[CAS登録番号 2524-52-9]から調製した。MS(m/e)=350.2[MH⁺]。

【0172】

実施例13

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピリジン-3-イル-ヘブタン-2-オール

実施例1、工程4~5と同様にして、標記化合物を、2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(3-ピリジニル)-エタノン[CAS登録番号 84901-56-4]から、工程4で1-ヨード-ブタンをアルキル化剤として使用して調製した。MS(m/e)=392.1[MH⁺]。

【0173】

実施例14

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピリジン-3-イル-ヘキサ-2-オール

実施例1、工程4~5と同様にして、標記化合物を、2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(3-ピリジニル)-エタノン[CAS登録番号 84901-56-4]から、工程4で1-ヨード-プロパンをアルキル化剤として使用して調製した。MS(m/e)=378.3[MH⁺]。

【0174】

実施例15

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピリジン-3-イル-ペンタン-2-オール

実施例1、工程4~5と同様にして、標記化合物を、2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(3-ピリジニル)-エタノン[CAS登録番号 84901-56-4]から、工程4でヨードエタンをアルキル化剤として使用して調製した。MS(m/e)=363.9[MH⁺]。

【0175】

実施例16

4-シクロプロピル-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピリジン-3-イル-ブタン-2-オール

実施例1、工程4~5と同様にして、標記化合物を、2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(3-ピリジニル)-エタノン[CAS登録番号 84901-56-4]から、工程4でブromoメチルシクロプロパンをアルキル化剤として使用して調製した。MS(m/e)=390.2[MH⁺]。

【0176】

実施例17

3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピリジン-3-イル-ブタン-2-オール

実施例2、工程1~4と同様にして、標記化合物を、5-クロロ-2-フルオロベンゼ

10

20

30

40

50

ンアセトニトリル [C A S 登録番号 7 5 2 7 9 - 5 3 - 7] 及びニコチン酸エチルエステル [C A S 登録番号 6 1 4 - 1 8 - 6] から調製した。MS (m/e) = 3 3 4. 1 [MH⁺]。

【0 1 7 7】

実施例 1 8

3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ピリジン - 3 - イループタン - 2 - オール

実施例 1、工程 4 ~ 5 と同様に、標記化合物を、2 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3 - ピリジニル) - エタノン [C A S 登録番号 3 1 3 6 2 - 6 8 - 2] から調製した。MS (m/e) = 3 1 6. 0 [MH⁺]。

【0 1 7 8】

実施例 1 9

3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ピリジン - 3 - イループタン - 2 - オール

実施例 2、工程 1 ~ 4 と同様に、標記化合物を、3, 4 - ジクロロベンゼンアセトニトリル [C A S 登録番号 3 2 1 8 - 4 9 - 3] 及びニコチン酸エチルエステル [C A S 登録番号 6 1 4 - 1 8 - 6] から調製した。MS (m/e) = 3 5 0. 2 [MH⁺]

。

【0 1 7 9】

実施例 2 0

3 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ピリジン - 3 - イループタン - 2 - オール

実施例 2、工程 1 ~ 4 と同様に、標記化合物を、2, 3 - ジクロロベンゼンアセトニトリル [C A S 登録番号 3 2 1 8 - 4 5 - 9] 及びニコチン酸エチルエステル [C A S 登録番号 6 1 4 - 1 8 - 6] から調製した。MS (m/e) = 3 5 0. 2 [MH⁺]

。

【0 1 8 0】

実施例 2 1

3 - (3 - クロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ピリジン - 3 - イループタン - 2 - オール

実施例 2、工程 1 ~ 4 と同様に、標記化合物を、3 - クロロベンゼンアセトニトリル [C A S 登録番号 1 5 2 9 - 4 1 - 5] 及びニコチン酸エチルエステル [C A S 登録番号 6 1 4 - 1 8 - 6] から調製した。MS (m/e) = 3 1 6. 1 [MH⁺]。

【0 1 8 1】

実施例 2 2

3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - ブタン - 2 - オール

実施例 2、工程 1 ~ 4 と同様に、標記化合物を、2, 4 - ジクロロベンゼンアセトニトリル [C A S 登録番号 6 3 0 6 - 6 0 - 1] 及び 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジンカルボン酸エチルエステル [C A S 登録番号 5 9 7 5 3 2 - 3 6 - 0] から調製した。MS (m/e) = 4 1 8. 1 [MH⁺]。

【0 1 8 2】

実施例 2 3

3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ピリジン - 3 - イル - 4 - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イループタン - 2 - オール

実施例 1、工程 4 ~ 5 と同様に、標記化合物を、2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - (3 - ピリジニル) - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 - プロパノン [C A S 登録番号 9 8 6 1 7 - 4 2 - 6] から調製した。MS (m/e) = 4 1 7. 2 [MH⁺]。

【0 1 8 3】

10

20

30

40

50

実施例 24

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-ヘキサン-2-オール

実施例 1、工程 4~5 と同様に、標記化合物を、2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(4-ピリジニル)-エタノン [CAS 登録番号 902170-69-8] から、工程 4 で 1-ヨードプロパンをアルキル化剤として使用して調製した。MS (m/e) = 378.2 [MH⁺]。

【0184】

実施例 25

3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-ヘキサン-2-オール

10

実施例 2、工程 1~4 と同様に、標記化合物を、2-クロロ-4-フルオロベンゼンアセトニトリル [CAS 登録番号 75279-56-0] 及びイソニコチン酸メチルエステル [CAS 登録番号 2459-09-8] から、工程 3 で 1-ヨードプロパンをアルキル化剤として使用して調製した。MS (m/e) = 292.2 [MH⁺]。

【0185】

実施例 26

1,1,1-トリフルオロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-ピリジン-4-イル-ヘキサン-2-オール

実施例 1、工程 2~5 と同様に、標記化合物を、(2-メトキシベンゼン)-酢酸メチルエステル [CAS 登録番号 27798-60-3] 及びイソニコチン酸 [CAS 登録番号 55-22-1] から、工程 4 で 1-ヨードプロパンをアルキル化剤として使用して調製した。MS (m/e) = 340.1 [MH⁺]。

20

【0186】

実施例 27

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール

実施例 1、工程 2~5 と同様に、標記化合物を、(2,4-ジクロロベンゼン)-酢酸メチルエステル [CAS 登録番号 91361-41-0] 及び 2-メチルイソニコチン酸 [CAS 登録番号 4021-11-8] から調製した。MS (m/e) = 364.1 [MH⁺]。

30

【0187】

実施例 28

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-ヘキサン-2-オール

実施例 1、工程 2~5 と同様に、標記化合物を、(2,4-ジクロロベンゼン)-酢酸メチルエステル [CAS 登録番号 91361-41-0] 及び 2-メチルイソニコチン酸 [CAS 登録番号 4021-11-8] から、工程 4 で 1-ヨードプロパンをアルキル化剤として使用して調製した。MS (m/e) = 392.1 [MH⁺]。

40

【0188】

実施例 29

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピラジン-2-イル-ブタン-2-オール

実施例 1、工程 2~5 と同様に、標記化合物を、(2,4-ジクロロベンゼン)-酢酸メチルエステル [CAS 登録番号 91361-41-0] 及びピラジン-2-カルボン酸 [CAS 登録番号 98-97-5] から調製した。MS (m/e) = 352.0 [MH⁺]。

実施例 30

1,1,1-トリフルオロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール

50

実施例 1、工程 2～5 と同様にして、標記化合物を、(2-メトキシベンゼン)-酢酸メチルエステル [C A S 登録番号 2 7 7 9 8-6 0-3] 及び 2-メチル-イソニコチン酸 [C A S 登録番号 4 0 2 1-1 1-8] から調製した。MS (m/e) = 3 2 6. 1 [MH^+]。

【0 1 8 9】

実施例 3 1

3-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール

工程 1: 2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-ベンゼン酢酸メチルエステル

2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-ベンゼン酢酸 (3 g) [C A S 登録番号 6 0 1 5 1 3-2 6-2] を、DCM (3 0 mL) に溶解し、クロロギ酸メチル (1. 1 8 g、0. 9 7 mL)、続いてトリエチルアミン (1. 4 g、1. 9 3 mL) を滴下した。混合物に DMA P (0. 1 5 4 g) を加え、黄色の混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。清澄な溶液を得た。混合物を DCM (3 0 mL) で希釈し、飽和 NH_4Cl 溶液に注いだ。層を分離し、水相を DCM で更に 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、標記化合物 (3. 0 g) を得て、更に精製しないで使用した。NMR (δ , $CDCl_3$): 7.6-7.4 (m, 3H); 3.84 (s, 2H); 3.74 (s, 3H)。

【0 1 9 0】

工程 2～5: 3-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール

実施例 1、工程 2～5 と同様にして、標記化合物を、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-ベンゼン酢酸メチルエステル及びイソニコチン酸 [C A S 登録番号 5 5-2 2-1] から調製した。MS (m/e) = 3 8 4. 1 [MH^+]。

【0 1 9 1】

実施例 3 2

3-(2-クロロ-6-フルオロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール

実施例 1、工程 2～5 と同様にして、標記化合物を、(2-クロロ-6-フルオロベンゼン)-酢酸メチルエステル [C A S 登録番号 1 0 3 4 7 3-9 9-0] 及びイソニコチン酸 [C A S 登録番号 5 5-2 2-1] から低い収率で調製した。MS (m/e , I S P 陰イオン) = 3 3 4. 2 [$M-H^+$]。

【0 1 9 2】

4-(4-クロロ-3-メチル-2-トリフルオロメチル-2, 3-ジヒドロベンズフラン-2-イル)-ピリジンを、この反応順序の工程 5 における主要な生成物として得た。MS (m/e) = 3 1 4. 1 [MH^+]。

【0 1 9 3】

実施例 3 3

1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-3-オ-トリル-ブタン-2-オール

実施例 1、工程 2～5 と同様にして、標記化合物を、2-メチルベンゼン酢酸メチルエステル [C A S 登録番号 4 0 8 5 1-6 2-5] 及びイソニコチン酸 [C A S 登録番号 5 5-2 2-1] から調製した。MS (m/e) = 2 9 6. 3 [MH^+]。

【0 1 9 4】

実施例 3 4

3-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール

実施例 1、工程 2～5 と同様にして、標記化合物を、2-クロロ-4-フルオロベンゼン酢酸メチルエステル [C A S 登録番号 2 1 4 2 6 2-8 8-1] 及び 2-クロロイソニコチン酸 [C A S 登録番号 6 3 1 3-5 4-8] から調製した。MS (EI) = 3 6 7. 0 [M^+]。

10

20

30

40

50

【0195】

実施例35

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピリダジン-4-イル-ブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び4-ピリダジンカルボン酸[CAS登録番号 50681-25-9]から調製した。MS (m/e) = 351.1 [MH⁺]。

【0196】

実施例36

1,1,1-トリフルオロ-3-(2-フェノキシフェニル)-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール

工程1: 2-フェノキシベンゼン酢酸メチルエステル

実施例31、工程1と同様にして、この物質を、2-フェノキシベンゼン酢酸[CAS登録番号 25563-02-4]から生成した: NMR (δ, CDCl₃): 7.37-7.2 (m, 4H); 7.13-7.04 (m, 2H); 6.98-6.93 (m, 2H); 9.89 (d, 1H); 3.70 (s, 2H); 3.61 (s, 3H)。

【0197】

工程2～5: 1,1,1-トリフルオロ-3-(2-フェノキシフェニル)-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2-フェノキシベンゼン酢酸メチルエステル及びイソニコチン酸[CAS登録番号 55-22-1]から調製した。MS (m/e) = 374.1 [MH⁺]。

【0198】

実施例37

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び2-メトキシイソニコチン酸[CAS登録番号 105596-63-2]から調製した。MS (m/e) = 380.1 [MH⁺]。

【0199】

実施例38

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び5-メチル-2-ピラジンカルボン酸[CAS登録番号 5521-55-1]から調製した。MS (m/e) = 365.1 [MH⁺]。

【0200】

実施例39

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び6-メチル-2-ピラジンカルボン酸[CAS登録番号 5521-61-9] (これは、2,6-ジメチルピラジンから、Vishweshwar et al.; J. Org. Chem. 2002, 2, 556の手順にしたがって調製した) から調製した。MS (m/e) = 365.1 [MH⁺]。

【0201】

実施例40及び実施例41

(2S, 3S) - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (6 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - ブタン - 2 - オール、及び

(2R, 3R) - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (6 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - ブタン - 2 - オール

これらの化合物は、分取HPLC（カラム：Chiralpack AD； 溶媒：ヘプタン中の1%イソプロパノール）により、ラセミ3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (6 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - ブタン - 2 - オール（実施例39）から得た。

【0202】

実施例42

3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - クロロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - ブタン - 2 - オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2 - クロロ - 4 - フルオロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 214262-88-1]及び2 - クロロ - 6 - メトキシ - 4 - ピリジンカルボン酸[CAS登録番号 15855-06-8]から調製した。MS (m/e) = 398. 1 [MH⁺]。

【0203】

実施例43

3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - ブタン - 2 - オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2, 4 - ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸[CAS登録番号 5952-92-1]から調製した。MS (m/e) = 353. 1 [MH⁺]。

【0204】

実施例44

2 - (2 - クロロ - 6 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - ブタン - 2 - オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2, 4 - ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ピリジンカルボン酸[CAS登録番号 25462-85-5]から調製した。MS (m/e) = 398. 0 [MH⁺]。

【0205】

実施例45

3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - キノリン - 3 - イル - ブタン - 2 - オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2, 4 - ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び3 - キノリンカルボン酸[CAS登録番号 6480-68-8]から調製した。MS (m/e) = 400. 0 [MH⁺]。

【0206】

実施例46

3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - ブタン - 2 - オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2, 4 - ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び4 - ピリミジンカルボン酸[CAS登録番号 31462-59-6]から調製した。MS (m/e、ISP、陰イオン) = 349. 0 [M - H⁺]。

【0207】

実施例47

10

20

30

40

50

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-ブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸[CAS登録番号 41716-18-1]から調製した。MS (m/e) = 353.1 [MH⁺]。

【0208】

実施例48

4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-メトキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン

10

標記化合物を、3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール(実施例11)からO-メチル化により調製した: 3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール(45mg)を、アルゴン下で室温にて乾燥DMF(4mL)に溶解した。混合物に水素化ナトリウム(8.4mg、鉱油中50%)を加え、混合物を30分間攪拌した。ヨードメタン(22mg、0.01mL)を加え、攪拌を室温で1時間続けた。混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル20g、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10～40%))により精製して、所望の物質を明黄色の油状物(28mg)として得た。MS (m/e) = 364.1 [MH⁺]。

20

【0209】

実施例49

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル-ブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及びピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-カルボン酸[CAS登録番号 63237-88-7]から調製した。MS (m/e) = 389.2 [MH⁺]。

【0210】

実施例50

30

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-ブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[CAS登録番号 25016-20-0]から調製した。MS (m/e) = 353.1 [MH⁺]。

【0211】

実施例51

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル-ブタン-2-オール

40

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及びイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸[CAS登録番号 64951-08-2]から調製した。MS (m/e) = 389.1 [MH⁺]。

【0212】

実施例52

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-キノリン-6-イル-ブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び6-キノリンカルボン酸[

50

CAS登録番号 10349-57-2] から調製した。MS (m/e) = 400.0 [MH^+]。

【0213】

実施例53

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-キノキサリン-6-イル-ブタン-2-オール

実施例1、工程2~5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び6-キノキサリンカルボン酸[CAS登録番号 6925-00-4]から調製した。MS (m/e) = 401.1 [MH^+]。

10

【0214】

実施例54

2-(2-ベンジルオキシ-ピリジン-4-イル)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-ブタン-2-オール

工程1: 2-(フェニルメトキシ)-4-ピリジンカルボン酸

2-クロロ-イソニコチン酸[CAS登録番号 6313-54-8] (4g)及びベンジルアルコール (3.3g)を、乾燥トルエン (50mL)に加えた。水素化ナトリウム (2.66g、鉱油中50%)を2回に分けて加え、混合物を室温で30分間攪拌した。18-クラウン-6 (906mg)を加え、次に混合物を125℃に12時間加熱した。攪拌不可能な、黄色の混合物を得た。これを更なるトルエン (80mL)で希釈し、攪拌を125℃で更に4時間続けた。TLC分析により2-クロロ-イソニコチン酸がまだ残存することが裏付けられた。更なるベンジルアルコール (3.3g)及び水素化ナトリウム (2.66g)を加え、混合物を更に12時間加熱した。混合物を冷却し、1M HCl水溶液 (100mL)でクエンチした。ヘキサン (200mL)を加え、混合物を0℃で1時間攪拌した；明褐色の固体を得た。固体を濾別し、ヘキサンで洗浄した。固体から残留水を除去するために、トルエンを加え、再び除去した。無色の固体を得た (4.8g)。MS (m/e , ISP陰イオン): 228.3 ($M-H^+$)。

20

【0215】

工程2~5: 2-(2-ベンジルオキシ-ピリジン-4-イル)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-ブタン-2-オール

30

実施例1、工程2~5で概説される反応順序と同様にして、標記化合物を、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-ベンゼン酢酸メチルエステル及び2-(フェニルメトキシ)-4-ピリジンカルボン酸から、下記の変更を伴って調製した：

【0216】

メチル化工程 (実施例1、工程4)において、所望の中間体1-(2-ベンジルオキシ-ピリジン-4-イル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-プロパン-1-オンとジメチル化した化合物2-ベンジルオキシ-4-[(E又はZ)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-メトキシ-プロペニル]-ピリジンの不可能な混合物を得た。この混合物を下記のように処理した：

【0217】

40

1-(2-ベンジルオキシ-ピリジン-4-イル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-プロパン-1-オンと2-ベンジルオキシ-4-[(E又はZ)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-メトキシ-プロペニル]-ピリジン (345mg)の混合物を、50% H_2SO_4 水溶液 (8mL)で100℃にて60分間処理したが、出発物質の一部が溶解できなかった。THF (2mL)を加え、攪拌を100℃で更に1時間続けた。反応混合物を冷却し、氷に注ぎ、飽和 Na_2CO_3 でpH10に塩基性化した。次に水相を酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして蒸発させた。この物質は、更に精製しないで使用され、4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-プロピオニル]-1H-ピリジン-2-オンであると同定された。MS (m/e) = 296.2 [MH^+]。

50

【0218】

この物質を、下記のように再びベンジル化した：4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-プロピオニル]-1H-ピリジン-2-オン(100mg)を無水ベンゼン(6mL)に溶解し、炭酸銀(65mg)及び臭化ベンジル(70mg, 0.05mL)を加えた。混合物を50℃で一晩攪拌し、次に氷水に注いだ。水相を酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル20g、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(0~20%))により精製して、1-(2-ベンジルオキシ-ピリジン-4-イル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-プロパン-1-オン(78mg)を無色の油状物として得た。 $\text{MS}(\text{m/e}) = 386.0 [\text{MH}^+]$ 。

10

【0219】

実施例1、工程5で概説されるように、トリフルオロメチル基の導入を、1-(2-ベンジルオキシ-ピリジン-4-イル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-プロパン-1-オンを出発物質として使用して行った。2-(2-ベンジルオキシ-ピリジン-4-イル)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-オールを明黄色の油状物として得た。 $\text{MS}(\text{m/e}) = 456.1 [\text{MH}^+]$ 。

【0220】

実施例55

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ブタン-2-オール

20

実施例1、工程2~5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び6-メトキシ-3-ピリジンカルボン酸[CAS登録番号 66572-55-2]から調製した。 $\text{MS}(\text{m/e}) = 480.1 [\text{MH}^+]$ 。

【0221】

実施例56

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-ブタン-2-オール

実施例1、工程2~5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸[CAS登録番号 91138-00-0]から調製した。 $\text{MS}(\text{m/e}) = 429.2 [\text{MH}^+]$ 。

30

【0222】

実施例57

2-ベンゾチアゾール-6-イル-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-オール

実施例1、工程2~5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び6-ベンゾチアゾールカルボン酸[CAS登録番号 3622-35-3]から調製した。 $\text{MS}(\text{m/e}) = 406.1 [\text{MH}^+]$ 。

40

【0223】

実施例58

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-キノキサリン-2-イル-ブタン-2-オール

実施例1、工程2~5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び2-キノキサリンカルボン酸[CAS登録番号 879-65-2]から調製した。 $\text{MS}(\text{m/e}) = 401.1 [\text{MH}^+]$ 。

【0224】

実施例59

50

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(2-ピリジン-4-イル-チアゾール-4-イル)-ブタン-2-オール

実施例1、工程2~5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び2-(4-ピリジニル)-4-チアゾールカルボン酸[CAS登録番号 21278-86-4]から調製した。MS(m/e)=433.1[MH⁺]。

【0225】

実施例60

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-チアゾール-2-イル-ブタン-2-オール

実施例1、工程2~5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び2-チアゾールカルボン酸[CAS登録番号 14190-59-1]から調製した。MS(m/e、ISP陰イオン)=354.0[(M-H⁺)⁻]。

【0226】

実施例61

7-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

実施例1、工程2~5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び3,4-ジヒドロ-2,7-(1H)-イソキノリンジカルボン酸2-(1,1-ジメチルエチル)エステル[CAS登録番号 149353-95-7]から調製した。MS(m/e)=504.0(弱、MH⁺)；448.0[(M-C₄H₉+H⁺)⁻]。

【0227】

実施例62

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピリミジン-5-イル-ブタン-2-オール

実施例1、工程2~5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び5-ピリミジンカルボン酸[CAS登録番号 4595-61-3]から調製した。MS(m/e、ISP陰イオン)=349.0[(M-H⁺)⁻]。

【0228】

実施例63

2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-ブタン-2-オール

工程1： 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル

1H-ピラゾール-4-カルボン酸、エチルエステル[CAS登録番号 37622-90-5](1.52g)を、乾燥DMF(25mL)に溶解し、アルゴン下で0℃に冷却した。混合物に、水素化ナトリウム(651mg、鉱油中60%)を加え、混合物を0℃で30分間攪拌した。臭化ベンジル(2.23g、1.55mL)を15分間かけて加え、0℃で1時間攪拌を再び続けた。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。トルエンを加え、いくらかの残留水を除去するために蒸発させることにより除去した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル50g、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配(10%~40%))により精製して、所望の物質を明黄色の液体(2.36g)として得た。MS(m/e)=231.1[MH⁺]。

【0229】

工程2： 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

この公知の化合物[CAS登録番号 401647-24-3]を、1-ベンジル-1

10

20

30

40

50

H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステルからけん化により生成した：1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルエステル（2.35 g）を乾燥THF（25 mL）に溶解し、次に1M LiOH水溶液（15.31 mL）を加えた。混合物を60℃で2.5時間攪拌し、TLCにより分析した：出発物質は、まだ可視である。LiOH-水和物（1.29 g）の別のバッチを加え、混合物を室温で48時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、2M HCl水溶液（20 mL）で酸性化した。水相を酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて、標記化合物を無色の固体（1.55 g）として得た。MS（m/e、ISP陰イオン）=201.6 [(M-H⁺)⁻]。

【0230】

工程3～6： 2-（1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル）-3-（2,4-ジクロロフェニル）-1,1,1-トリフルオロブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸から調製した。MS（m/e）=429.1（MH⁺）。

【0231】

実施例64

3-（2,4-ジクロロフェニル）-1,1,1-トリフルオロ-2-（4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-イル）-ブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び3,4-ジヒドロ-4-メチル-2H-ピリド[3,2-b]-1,4-オキサジン-7-カルボン酸[CAS登録番号 915707-58-3]から調製した。MS（m/e）=421.0（MH⁺）。

【0232】

実施例65

3-（2-クロロ-4-フルオロフェニル）-1,1,1-トリフルオロ-2-キノリン-3-イル-ブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2-クロロ-4-フルオロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 214262-88-1]及び3-キノリンカルボン酸[CAS登録番号 6480-68-8]から調製した。MS（m/e）=384.1（MH⁺）。

【0233】

実施例66

3-（2-クロロ-4-メトキシフェニル）-1,1,1-トリフルオロ-2-キノキサリン-2-イル-ブタン-2-オール

標記化合物を、実施例1、工程1～5と同様にして、（2-クロロ-4-メトキシフェニル）-酢酸[CAS登録番号 91367-09-8]及び2-キノキサリンカルボン酸[CAS登録番号 879-65-2]から、下記の変更を伴って調製した：（2-クロロ-4-メトキシフェニル）-酢酸メチルエステルを工程1（エタノールの代わりにメタノールを使用することにより）で生成し、このメチルエステルを工程2のための出発物質として使用した。標記化合物3-（2-クロロ-4-メトキシフェニル）-1,1,1-トリフルオロ-2-キノキサリン-2-イル-ブタン-2-オール：MS（m/e）=397.2（MH⁺）。

【0234】

実施例67

3-（2-クロロ-4-フルオロフェニル）-1,1,1-トリフルオロ-2-キノリン-6-イル-ブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2-クロロ-4-フルオロベンゼン

10

20

30

40

50

ン酢酸メチルエステル [C A S 登録番号 2 1 4 2 6 2 - 8 8 - 1] 及び 6 - キノリンカルボン酸 [C A S 登録番号 1 0 3 4 9 - 5 7 - 2] から調製した。MS (m/e) = 384. 1 (MH⁺)。

【0235】

実施例 68

3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (6 - ピロリジン - 1 - イル - ピリジン - 2 - イル) - ブタン - 2 - オール

実施例 1、工程 2 ~ 5 と同様にして、標記化合物を、2, 4 - ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル [C A S 登録番号 9 1 3 6 1 - 4 1 - 0] 及び 6 - (1 - ピロリジニル) - 2 - ピリジんカルボン酸 [C A S 登録番号 4 5 0 3 6 8 - 2 0 - 4] から調製した。MS (m/e) = 419. 2 (MH⁺)。

【0236】

実施例 69

3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (6 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - ブタン - 2 - オール

実施例 1、工程 2 ~ 5 と同様にして、標記化合物を、2 - クロロ - 4 - フルオロベンゼン酢酸メチルエステル [C A S 登録番号 2 1 4 2 6 2 - 8 8 - 1] 及び 6 - メチル - 2 - ピラジンカルボン酸 [C A S 登録番号 5 5 2 1 - 6 1 - 9] (これは、実施例 39 で概説されるとおりに調製した) から調製した。MS (m/e) = 349. 2 (MH⁺)。

【0237】

実施例 70 及び 実施例 71

(2S, 3S) - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - キノリン - 6 - イル - ブタン - 2 - オール及び

(2R, 3R) - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - キノリン - 6 - イル - ブタン - 2 - オール

これらの物質は、分取 HPLC (カラム: Chiralpack AD; 溶媒: ヘプタン中の 1 % イソプロパノール) によりラセミ 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - キノリン - 6 - イル - ブタン - 2 - オール (実施例 52) から得た。

【0238】

実施例 72

3 - クロロ - 4 - [3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピル] - フェノール

HBr 水溶液 (48 %, 2 mL) 中の 3 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - ブタン - 2 - オール (実施例 1、60 mg、0. 17 mmol) の溶液を、3 時間還流した。反応混合物を氷/水に注ぎ、抽出 (酢酸エチル) した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、蒸発させた。残留物をメタノールに取り、精製 (逆相、分取 HPLC、Agilent Zorbax XdB-C18 カラム、溶媒の勾配 0. 1 % TFA [水溶液] 中の 5 ~ 95 % CH₃CN) して、標記化合物 (44 mg) を得た。MS (m/e) = 347. 1 (MH⁺)。

【0239】

実施例 73

3 - クロロ - 4 - [3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - プロピル] - フェノール

実施例 72 と同様にして、標記化合物を、3 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - ブタン - 2 - オール (実施例 3) から調製した。MS (m/e) = 346. 1 (MH⁺)。

【0240】

実施例 74

3 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - クロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - (2 - メチル - ピリジン - 4 - イル) - ブタン - 2 - オール

ヨウ化カリウム (4 mg、0.02 mmol)、炭酸カリウム (45 mg、0.33 mmol)、及びベンジルクロリド (41 mg、0.33 mmol) を、アセトン (3 mL) 中の 3-クロロ-4-[3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-フェノール (実施例 73、50 mg、0.14 mmol) の溶液に加え、混合物を 3.5 時間還流した。緑色懸濁液を濾過し、溶媒を蒸発させ、標記化合物 (14 mg) を、残留物から逆相、分取 HPLC (Agilent Zorbax XdB-C18 カラム、溶媒の勾配 0.1% TFA [水溶液] 中の 5~95% CH₃CN) により単離した。MS (m/e) = 436.1 (MH⁺)。

【0241】

実施例 75

{4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イルオキシ}-酢酸

工程 1: 4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1H-ピリジン-2-オン

2-(2-ベンジルオキシ-ピリジン-4-イル)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-オール (実施例 54、300 mg) を、酢酸エチル (10 mL) に溶解し、フラスコをアルゴンでフラッシュした。パラジウム担持活性炭 (10% Pd、75 mg) を加え、混合物を激しく攪拌しながら 2 時間水素化した。懸濁液を濾過し、触媒をメタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を高真空中で乾燥させて、標記化合物を明褐色の粉末 (217 mg) として得た。MS (m/e, I S P 陰イオン): 364.4 (M-H⁺)⁻。

【0242】

工程 2: {4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イルオキシ}-酢酸メチルエステル

トルエン (5 mL) 中の 4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1H-ピリジン-2-オン (100 mg) の溶液に、ブromo酢酸メチルエステル (50 mg、0.03 mL) 及び Ag₂CO₃ (53 mg) を加え、混合物を 145 °C で 3.5 時間攪拌した。混合物を室温に冷まし、濾過し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (10 シリカゲルカートリッジ、酢酸エチル/ヘプタン 1:9 を溶離剤として使用して) により精製して、標記化合物を無色の油状物 (54 mg) として得た。MS (m/e): 438.1 (MH⁺)。

【0243】

工程 3: {4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イルオキシ}-酢酸

メタノール (2 mL) 中の {4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イルオキシ}-酢酸メチルエステル (127 mg) の溶液に、NaOH 水溶液 (1 N、0.58 mL) を加え、混合物を 55 °C で 2 時間攪拌した。混合物の pH を 1 N HCl 水溶液を用いて pH 2 に調整し、メタノールを蒸発させて除去した。水溶液を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残留油状物をヘキサン (5 mL) 中で一晩攪拌し、懸濁液を濾過して、標記化合物を無色の粉末 (96 mg) として得た。MS (m/e): 424.2 (MH)⁺。

【0244】

実施例 76

4-クロロ-3-[3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-安息香酸

工程 1~4: 4-クロロ-3-[3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-安息香酸メチルエステル

実施例 1、工程 2~5 と同様にして、この物質を、公知の 2-クロロ-5-(メトキシカルボニル)-ベンゼン酢酸メチルエステル [CAS 登録番号 903899-45-6

10

20

30

40

50

〕及び6-メチル-2-ピラジンカルボン酸（〔C A S登録番号 5521-61-9〕、調製方法は実施例39を参照されたい）から調製した。MS (m/e) = 389.4 (MH⁺)。

【0245】

工程5： 4-クロロ-3-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-安息香酸

メタノール(1mL)中の4-クロロ-3-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-安息香酸メチルエステル(50mg)の溶液に、1N NaOH水溶液(0.257mL)を加え、混合物を40℃で12時間撹拌した。メタノールを蒸発させることにより除去し、残留物を水で希釈した。溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した。水層を合わせ、HCl水溶液(1N、0.257mL)を加えた。溶液を酢酸エチルで2回抽出し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、蒸発させた。残留物をヘプタンから1回蒸発させ、乾燥後に、標記化合物を白色の固体(47mg)として得た。MS (m/e、ISP陰イオン) : 373.1 (M-H⁺)⁻。

10

【0246】

実施例77

3-[2-クロロ-4-(2-メトキシ-エトキシ)-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール

実施例74と同様にして、標記化合物を、2-ブロモエチルメチルエーテルから調製した。MS (m/e) = 404.4 (MH⁺)。

20

【0247】

実施例78

{3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-フェノキシ}-酢酸tert-ブチルエステル

実施例74と同様にして、標記化合物を、tert-ブチルブロモアセタートから調製した。MS (m/e) = 460.3 (MH⁺)。

【0248】

実施例79

{3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-フェノキシ}-酢酸

トリフルオロ酢酸(1.5ml)を、ジクロロメタン(1.5ml)中の{3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-プロピル]-フェノキシ}-酢酸tert-ブチルエステル(実施例78、98mg)の溶液に窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌し、次に水で希釈し、抽出(酢酸エチル)した。合わせた有機層を乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーにより標記化合物(27mg、31%)を得た。MS (m/e) = 404.4 (MH⁺)。

30

【0249】

実施例80

2-{3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノキシ}-アセトアミド

実施例74と同様にして、標記化合物を、2-ブロモアセトアミド及び3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノール(実施例72)から調製した。MS (m/e) = 404.4 (MH⁺)。

【0250】

実施例81

3-{2-クロロ-4-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-フェニル}-

50

1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール

標記化合物を、実施例74と同様にして、1-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)エタン及び3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノール(実施例72)から調製した。MS (m/e) = 449.0 (MH⁺)。

【0251】

実施例82

{3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノキシ}-酢酸tert-ブチルエステル

10

実施例74と同様にして、標記化合物を、tert-ブチルブロモアセタート及び3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノール(実施例72)から調製した。MS (m/e) = 461.1 (MH⁺)。

【0252】

実施例83

酢酸2-{3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノキシ}-エチルエステル

20

実施例74と同様にして、標記化合物を、2-ブロモ酢酸エチル及び3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノール(実施例72)から調製した。MS (m/e) = 433.1 (MH⁺)。

【0253】

実施例84

(2-{3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノキシ}-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

実施例74と同様にして、標記化合物を、2-(BOC-アミノ)エチルブロミド及び3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノール(実施例72)から調製した。MS (m/e) = 489.9 (MH⁺)。

30

【0254】

実施例85

3-[2-クロロ-4-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール

実施例74と同様にして、標記化合物を、2-ブロモ-1, 1-ジフルオロエタン及び3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノール(実施例72)から調製した。MS (m/e) = 411.0 (MH⁺)。

40

【0255】

実施例86

3-[2-クロロ-4-(2-メトキシエトキシ)-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール

実施例74と同様にして、標記化合物を、2-ブロモエチルメチルエーテル及び3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノール(実施例72)から調製した。MS (m/e) = 405.3 (MH⁺)。

【0256】

50

実施例 87

3-[2-クロロ-4-([1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イルメトキシ)-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール

実施例 74 と同様にして、標記化合物を、3-(クロロメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール及び 3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノール (実施例 72) から調製した。MS (m/e) = 429.3 (MH^+)。

【0257】

実施例 88

10

3-[2-クロロ-4-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イルメトキシ)-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール

実施例 74 と同様にして、標記化合物を、3-クロロメチル-5-メチルイソオキサゾール及び 3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノール (実施例 72) から調製した。MS (m/e) = 442.3 (MH^+)。

【0258】

実施例 89

20

3-[2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール

エタノール中の酢酸 2-{3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノキシ}-エチルエステルの溶液を、エタノール中の KOH の溶液に加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、その後、酢酸エチルに取り、水及びブラインで洗浄し、溶媒を蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーにより標記化合物を得た。MS (m/e) = 391.0 (MH^+)。

【0259】

実施例 90

30

3-[4-(2-アミノ-エトキシ)-2-クロロ-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール

トリフルオロ酢酸を、ジクロロメタン中の (2-{3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノキシ}-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (実施例 84) の溶液に窒素雰囲気下に加えた。反応混合物を室温で攪拌し、次に水で希釈し、中和 (飽和、 $NaHCO_3$) させ、その後抽出 (酢酸エチル) した。合わせた有機層を、乾燥させ、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーにより標記化合物を得た。MS (m/e) = 390.3 (MH^+)。

【0260】

実施例 91

40

3-[2-クロロ-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール

実施例 74 と同様にして、標記化合物を、5-クロロメチル-1-メチル-1H-テトラゾール [57235-84-4] 及び 3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノール (実施例 72) から調製した。MS (m/e) = 443.4 (MH^+)。

【0261】

実施例 92

50

3-[2-クロロ-4-(3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール

シ) -フェニル] -1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-ブタン-2-オール

実施例74と同様にして、標記化合物を、5-クロロメチル-3-メチル-[1, 2, 4]チアジアゾール[163009-79-8]及び3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-プロピル]-フェノール(実施例72)から調製した。MS (m/e) = 459. 5 (MH⁺)。

【0262】

実施例93

3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール 10

実施例1、工程2~5と同様にして、標記化合物を、メチル-2-クロロ-4-フルオロフェニルアセタート[CAS登録番号 214262-88-1]及び2-メトキシイソニコチン酸[CAS登録番号 105596-63-2]から調製した。MS (m/e) = 364. 1 (MH⁺)。

【0263】

実施例94

1, 1, 1-トリフルオロ-2-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-3-ナフタレン-1-イル-ブタン-2-オール

実施例1、工程2~5と同様にして、標記化合物を、1-ナフタレン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 2876-78-0]及び5-メチル-2-ピラジンカルボン酸[CAS登録番号 5521-55-1]から調製した。MS (m/e) = 347. 1 (MH⁺)。 20

【0264】

実施例95

2-(6-クロロピラジン-2-イル)-3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール

実施例1、工程2~5と同様にして、標記化合物を、2, 4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 55954-23-9]及び6-クロロ-2-ピラジンカルボン酸[CAS登録番号 23688-89-3]から調製した。MS (m/e) = 384. 0 (M⁺)。 30

【0265】

実施例96

3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-イソキノリン-5-イル-ブタン-2-オール

標記化合物を、実施例1、工程2~5と同様にして、2, 4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 55954-23-9]及び5-イソキノリン酢酸[CAS登録番号 395074-85-8]から調製した。MS (m/e) = 400. 3 (MH⁺)。

【0266】

実施例97

2-シンノリン4-イル-3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール

実施例1、工程2~5と同様にして、標記化合物を、2, 4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 55954-23-9]及び4-シンノリンカルボン酸[CAS登録番号 21905-86-2]から調製した。MS (m/e) = 401. 3 (MH⁺)。 40

【0267】

実施例98

3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピラゾロ[1, 50

5-a] ピリジン-3-イル-ブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2, 4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル [C A S登録番号 55954-23-9] 及びピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボン酸 [C A S登録番号 16205-46-2] から調製した。MS (陰イオン、 m/e) = 387.1 ((M-H)⁻)。

【0268】

実施例99

3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(1-フェネチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2, 4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル [C A S登録番号 55954-23-9] 及び1-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [C A S登録番号 898910-39-9] から低い収率で調製した。MS (m/e) = 443.2 (MH⁺)。

【0269】

実施例100

2-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2, 4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル [C A S登録番号 55954-23-9] 及び6-クロロニコチン酸 [C A S登録番号 5326-23-8] から調製した。MS (陰イオン、 m/e) = 382.0 ((M-H)⁻)。

【0270】

実施例101

5-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-カルボニトリル

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2, 4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル [C A S登録番号 55954-23-9] 及び6-シアノニコチン酸 [C A S登録番号 70165-31-0] から調製した。MS (陰イオン、 m/e) = 373.1 ((M-H)⁻)。

【0271】

実施例102

3-(2-クロロ-4-フェネチルオキシフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール

水素化ナトリウム (鉱油中60%、20.4mg) を、無水DMF (2mL) に加えた。この混合物にDMF (2mL) 中の3-クロロ-4-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)-プロピル]-フェノール (実施例73、80mg) の溶液を15分間かけて加えた。次に、混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、DMF (1mL) 中の2-ブロモエチルベンゼン (0.033mL) の溶液を10分間以内に加えた。次に、混合物を50℃に一晩加熱した。反応混合物を氷/水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配) により精製して、標記化合物を無色の油状物 (12mg) として得た。MS (m/e) = 450.2 (MH⁺)。

【0272】

実施例103

3-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-ブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2, 4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル [C A S登録番号 55954-23-9] 及び2-メトキシ-5-ピリミジンカルボン酸 [C A S登録番号 344325-95-7] から調製した。MS (陰

10

20

30

40

50

イオン、 $m/e = 379.1$ ($(M-H)^-$)。

【0273】

実施例104

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イルブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2-クロロ-4-メトキシベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 847604-18-6]及び4-ピリジンカルボン酸[CAS登録番号 55-22-1]から調製した。 $MS(m/e) = 346.1$ (MH^+)。

【0274】

10

実施例105

3-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピリジン-4-イルプロピル)-フェノール

実施例72と同様にして、標記化合物を、3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イルブタン-2-オール(実施例104)から、HBr水溶液での処理により調製した。 $MS(m/e) = 332.1$ (MH^+)。

【0275】

実施例106

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(3-イソプロピル-3H-ベンゾトリアゾール-5-イル)ブタン-2-オール

20

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2-クロロ-4-メトキシベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 847604-18-6]及び1-(1-メチルエチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸[CAS登録番号 306935-41-1]から、低収率で調製した。 $MS(m/e) = 428.2$ (MH^+)。

【0276】

実施例107

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シンノリン-4-イル-1,1,1-トリフルオロブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2-クロロ-4-メトキシベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 847604-18-6]及びシンノリン-4-カルボン酸[CAS登録番号 21905-86-2]から低収率で調製した。 $MS(m/e) = 397.1$ (MH^+)。

30

【0277】

実施例108

3-クロロ-4-(2-シンノリン-4-イル-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル)-フェノール

実施例72と同様にして、標記化合物を、3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-シンノリン-4-イル-1,1,1-トリフルオロブタン-2-オール(実施例107)から、HBr水溶液での処理により調製した。 $MS(m/e) = 383.2$ (MH^+)。

40

【0278】

実施例109

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルブタン-2-オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、2-クロロ-4-メトキシベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 847604-18-6]及びピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸[CAS登録番号 16205-46-2]から低収率で調製した。 $MS(m/e) = 385.1$ (MH^+)。

【0279】

50

実施例 110

3-クロロ-4-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル-プロピル)-フェノール

実施例 72 と同様にして、標記化合物を、3-(2-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル-ブタン-2-オール(実施例 109) から、HBr 水溶液での処理により調製した。MS (m/e) = 371. 1 (MH⁺)。

【0280】

実施例 111

2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3-{2-クロロ-4-[3-(1H)-テトラゾール-5-イル)-プロポキシ]-フェニル}-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール

工程 1: 2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3-{2-クロロ-4-[3-(1-トリチル-(1H)-テトラゾール-5-イル)-プロポキシ]-フェニル}-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール

N-メチル-2-ピロリドン(0. 5mL)中のK₂CO₃(93mg)、KI(90mg)の懸濁液に、5-(3-クロロプロピル)-1-(トリフェニルメチル)-1H-テトラゾール(137mg、CAS 823797-34-8、調製方法は、Bosmans et al.、国際公開2005003124号A1、頁23を参照されたい)及び3-クロロ-4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-フェノール(99mg、実施例 133)を加えた。混合物を60℃に20時間加熱し、TLCにより変換がほぼ完了したことが裏付けられた。混合物を放冷し、水に注いだ。水層を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配)により精製して、標記化合物を無色の固体(100mg)として得た。MS(陰イオン、m/e) = 716. 2 ((M-H)⁻)。

【0281】

工程 2: 2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3-{2-クロロ-4-[3-(1H)-テトラゾール-5-イル)-プロポキシ]-フェニル}-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール

2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3-{2-クロロ-4-[3-(1-トリチル-(1H)-テトラゾール-5-イル)-プロポキシ]-フェニル}-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール(80mg、直前の工程から)を、CH₂Cl₂(2. 5mL)に溶解した。溶液にトリフルオロ酢酸(1. 25mL)を室温に加え、混合物を48時間攪拌した；変換がほぼ完了したことが観察された。反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離し、有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配)により精製して、所望の化合物を白色の固体(46mg)として得た。MS (m/e) = 476. 1 (MH⁺)。

【0282】

実施例 112

3-(2-クロロ-4-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール

3-クロロ-4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-安息香酸メチルエステル(488mg、実施例 135)を、アルゴン下でCH₂Cl₂に溶解した。溶液を氷/塩浴で-15℃に冷却し、DIBAL-Hの溶液(CH₂Cl₂中1M、3mL)を滴下した。攪拌を続け、混合物を0℃で2時間かけて温まるにまかせた。次に混合物を氷/水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配)

10

20

30

40

50

により精製して、標記化合物を無色の固体 (200mg) として得た。MS (m/e) = 380.1 (MH^+)。

【0283】

実施例113

{3-クロロ-4-[2-(2-クロロピリジン-4-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]-フェニル}-酢酸

工程1: メタンスルホン酸3-クロロ-4-[2-(2-クロロピリジン-4-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]-ベンジルエステル

THF (1mL) 中の3-(2-クロロ-4-ヒドロキシメチルフェニル)-2-(2-クロロピリジン-4-イル)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-オール (50mg、実施例112) の溶液に、アルゴン下で-10℃にてNEt₃ (30mg、0.03mL) を加えた。メタンスルホンクロリド (18mg、0.01mL) を加え、混合物を30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、連続的に飽和KHCO₃ 溶液及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて、所望の化合物を明黄色の、粘性油状物として得て、それを更に精製しないで使用した (53mg)。MS (m/e) = 358.1 (MH^+)。

【0284】

工程2: {3-クロロ-4-[2-(2-クロロピリジン-4-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]-フェニル}-アセトニトリル

メタンスルホン酸3-クロロ-4-[2-(2-クロロピリジン-4-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]-ベンジルエステル (66mg) を、アルゴン下で室温にてDMFに溶解した。シアン化ナトリウム (18mg) を加え、混合物を85℃に温め、1.5時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機抽出物をNa₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配) により精製して、所望の化合物を無色の固体 (34mg) として得た。MS (m/e) = 389.1 (MH^+)。

【0285】

工程3: {3-クロロ-4-[2-(2-クロロピリジン-4-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]-フェニル}-酢酸

{3-クロロ-4-[2-(2-クロロピリジン-4-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]-フェニル}-アセトニトリルを、濃HCl水溶液 (3mL) に懸濁し、80℃で1時間攪拌した。混合物を放冷し、水に注いだ。希NaOHで溶液のpHを6~7に調整した。水層を酢酸エチルで3回抽出し、抽出物をNa₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配) により精製して、標記化合物を無色の固体 (16mg) として得た。MS (m/e) = 408.1 (MH^+)。

【0286】

実施例114

3-{3-クロロ-4-[2-(2-クロロピリジン-4-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]-フェニル}-プロピオン酸

工程1: 2-{3-クロロ-4-[2-(2-クロロピリジン-4-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]-ベンジル}-マロン酸ジエチルエステル

水素化ナトリウム (鉱油中60%、165mg) を、アルゴン下で室温にてTHF (2mL) に懸濁した。ジエチルマロン酸 (165mg、0.12mL) を加え、混合物を50℃で60分間攪拌した。いくらかのバブリングが観察された。THF (3mL) 中のメタンスルホン酸3-クロロ-4-[2-(2-クロロピリジン-4-イル)-3,3,3-トリフ

10

20

30

40

50

ルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-ベンジルエステル (520mg、実施例113、工程1で得た)の溶液を次に加えた。得られた黄色の溶液を40分間還流した；その後TLC分析により完全なる変換が裏付けられた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配）により精製して、標記化合物を無色の固体 (214mg) として得た。MS (m/e) = 522. 2 (MH^+)。

【0287】

工程2： 3-{3-クロロ-4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル

10

DMSO (4mL) 中の2-{3-クロロ-4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-ベンジル}-マロン酸ジエチルエステル (214mg) とNaCl (29mg) の混合物に、少量の水 (0.011mL) を加えた。次に混合物を140℃に7日間加熱した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配）により精製して、標記化合物を無色の粘性油状物 (127mg) として得た。MS (m/e) = 450. 1 (MH^+)。

【0288】

20

工程3： 3-{3-クロロ-4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-フェニル}-プロピオン酸

3-{3-クロロ-4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-フェニル}-プロピオン酸エチルエステル (118mg) を、THF (1mL) に溶解した。溶液に1M NaOH水溶液 (1mL) を加え、濁った、明黄色の混合物を得た。反応物を室温で2.5時間攪拌した；その時、清澄な溶液を得た。水を加え、希HCl水溶液でpHをpH=3に調整した。無色の沈殿物を形成した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。標記化合物を無色の固体 (78mg) として得た。MS (陰イオン、 m/e) = 420. 1 (M-H^-)。

30

【0289】

実施例115

3-(2-クロロ-5-メトキシ-フェニル)-2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール

工程1： 2-クロロ-5-メトキシ-ベンゼン酢酸メチルエステル

2-クロロ-5-メトキシ-ベンゼン酢酸 (10g、CAS登録番号 91367-10-1) を、MeOH (210mL) に溶解し、 H_2SO_4 (0.7mL) を加えた。次に混合物を一晩還流した。メタノールを減圧下で除去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。有機層を飽和 NaHCO_3 及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。標記化合物を明褐色の油状物 (10.16g) として得て、更に精製しないで使用した。 $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 7.27 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.72 (s, 3H)。

40

【0290】

工程2： 2-(2-クロロ-5-メトキシ-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル

2-クロロ-5-メトキシ-ベンゼン酢酸メチルエステル (994mg) を、THFに溶解し、-78℃に冷却した。リチウムジイソプロピルアミド (THF中2M, 3.72mL) を滴下し、攪拌を30分間続けた。ヨードメタン (879mg, 0.39mL) を加え、攪拌を30分間続けた。冷却浴を取り外し、反応物を45分間温まるにまかせた。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥

50

させ、蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル：ヘプタン 1：3）により精製して、所望の化合物を黄色の油状物（859mg）として得た。¹H-NMR（ δ , CDCl_3 ）: 7.27 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 4.17 (q, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.48 (d, 3H)。

【0291】

工程3： 2-（2-クロロ-5-メトキシフェニル）-プロピオンアルデヒド

2-（2-クロロ-5-メトキシフェニル）-プロピオン酸メチルエステル（850mg）を、トルエン（40mL）に溶解し、 -78°C に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム（トルエン中20%、3.69mL）を15分間かけて加えた。攪拌を -78°C で45分間続けた。メタノール（2mL）、次に1N 酒石酸ナトリウムカリウム溶液（10mL）を加えた。冷却浴を取り外し、混合物を室温に温まるにまかせた。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。標記化合物を明黄色の油状物（710mg）として得て、更に精製しないで使用した。¹H-NMR（ δ , CDCl_3 ）: 9.72 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.10 (q, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.43 (d, 3H)。

【0292】

工程4： 2-（2-クロロ-5-メトキシフェニル）-1-（2-クロロピリジン-4-イル）-プロパン-1-オール

2-クロロ-4-ヨードピリジン（1.03g、CAS登録番号 153034-86-7）を、THF（50mL）に溶解し、イソプロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム錯体の溶液（THF中14%、3.13mL）を室温で3分間かけて加えた。混合物を氷浴で冷却し、THF（20mL）に溶解した2-（2-クロロ-5-メトキシフェニル）-プロピオンアルデヒド（710mg）を、10分間かけて滴下した。攪拌を1.5時間続けた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘプタン中の酢酸エチルの勾配）により精製して、所望の化合物を黄色の油状物（734mg）として得た。MS（m/e）= 312.0（ MH^+ ）。

【0293】

工程5： 2-（2-クロロ-5-メトキシフェニル）-1-（2-クロロピリジン-4-イル）-プロパン-1-オン

2-（2-クロロ-5-メトキシフェニル）-1-（2-クロロピリジン-4-イル）-プロパン-1-オール（140mg）を、 CH_2Cl_2 （20mL）に溶解した。この溶液にモレキュラーシーブ3Å（140mg）を加え、次に過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム（15.8mg）及び4-メチルモルホリン-4-オキシド（121mg）を加えた。混合物を2時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムに直接使用し、カラムを酢酸エチル：ヘプタン 3：7で溶離した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、標記化合物を無色のガム（113mg）として得た。MS（陰イオン、m/e）= 308.4（（M-H）⁻）。

【0294】

工程6： 3-（2-クロロ-5-メトキシフェニル）-2-（2-クロロピリジン-4-イル）-1,1,1-トリフルオロブタン-2-オール

実施例1、工程5と同様にして、この物質を、2-（2-クロロ-5-メトキシフェニル）-1-（2-クロロピリジン-4-イル）-プロパン-1-オン（110mg）から、トリフルオロメチルトリメチルシラン（THF中2N、0.39mL）及びフッ化テトラブチルアンモニウム三水和物（78mg）で処理することにより得た。標記化合物を、無色のガム（70mg）として得た。MS（m/e）= 380.1（ MH^+ ）。

【0295】

実施例116

4-クロロ-3-〔2-（2-クロロピリジン-4-イル）-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル〕-フェノール

3-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-2-(2-クロロピリジン-4-イル)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-オール(実施例115、293mg)を、 CH_2Cl_2 (30mL)に溶解し、0℃に冷却した。三臭化ホウ素の溶液(CH_2Cl_2 中1M、3.08mL)を滴下し、攪拌を0℃で1時間続けた。反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 NaHCO_3 溶液及びブラインで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中の酢酸エチル 3:7)により精製して、標記化合物を無色の固体(230mg)として得た。MS(m/e) = 366.0 (MH^+)。

【0296】

実施例117

3-(2,4-ジクロロフェニル)-5,5,5-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)-ペンタン酸メチルエステル

実施例1、工程2~5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び6-メチル-2-ピラジンカルボン酸[CAS登録番号 5521-61-9](これは、2,6-ジメチルピラジンから、Vishweshwar et al.; J. Org. Chem. 2002, 2, 556からの手順にしたがって調製した)から調製した。工程4で、ブロモ酢酸メチルエステルをアルキル化剤として使用し、以下の改良された手順を使用した: NaH を室温で添加した後、反応混合物を45℃で3時間攪拌した。5℃に冷却した後、ブロモ酢酸メチルエステルを加え、反応混合物を35℃で3時間攪拌し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。MS(m/e) = 423.1 [MH^+]。

【0297】

実施例118

3-(2,4-ジクロロフェニル)-5,5,5-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)-ペンタン酸

3-(2,4-ジクロロフェニル)-5,5,5-トリフルオロ-4-ヒドロキシ-4-(6-メチルピラジン-2-イル)-ペンタン酸メチルエステル(実施例117、42mg)を、 MeOH (1mL)に溶解し、1N NaOH 水溶液(0.2mL)で処理し、40℃で5時間攪拌した。 MeOH を減圧下で蒸発させ、1N HCl 水溶液(0.2mL)を加えた。得られた懸濁液を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中の酢酸エチル 2:1)により精製し、標記化合物を無色の半固体(30mg)として得た。MS(m/e) = 409.3 (MH^+)。

【0298】

実施例119

4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1H-ピリジン-2-オン

実施例1、工程2~5と同様にして、標記化合物を、2,4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル[CAS登録番号 91361-41-0]及び2-ベンジルオキシイソニコチン酸(これは、以下で記載されたとおりに2-クロロイソニコチン酸から調製した)から調製し、2-(2-ベンジルオキシピリジン-4-イル)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-オールを得て、続いてベンジル保護基を、酢酸エチル(150mL)中で10% Pd/C (0.75g)を用いる水素化により開裂した。工程4で、ヨウ化メチルをアルキル化剤として使用し、実施例117で記載された改良された手順を使用した。MS(m/e) = 364.0 [MH^+]。

【0299】

2-ベンジルオキシイソニコチン酸の調製:

2-クロロイソニコチン酸(9.45g)及びベンジルアルコール(12.977g)を、NMP(180mL)に溶解し、10~25℃にて $t\text{BuOK}$ (20.2g)で処理した。次に反応混合物を125℃(浴温度)で6時間攪拌し、室温に冷却し、水(1500

ml) に注ぎ、水で 2 回抽出した。合わせた水相を pH 3 まで濃 HCl 水溶液で処理した (16 ml)。10 分間後、固体を濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、標記化合物をオフホワイトの固体 (9.8 g) として得た。MS (m/e) = 228.1 (M-H)。

【0300】

実施例 120

{4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イルオキシ}-酢酸メチルエステル

4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1H-ピリジン-2-オン (実施例 119、158 mg) を、トルエン (5 mL) に溶解し、ブromo-酢酸メチルエステル (0.03 mL) 及び炭酸銀 (53 mg) で処理した。次に反応混合物を 145 °C (浴温度) で 3.5 時間攪拌し、室温に冷却し、濾別し、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 10 g、酢酸エチル/ヘプタン 1:9) により精製して、標記化合物を無色の油状物 (30 mg) として得た。MS (m/e) = 438.3 (MH⁺)。

10

【0301】

実施例 121

{4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル}-酢酸メチルエステル

4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1H-ピリジン-2-オン (実施例 119、100 mg) を、THF (10 mL) に溶解し、t-BuOK (34 mg) で処理した。5 分間攪拌した後、ブromo-酢酸メチルエステル (0.03 mL) を加え、反応混合物を 55 °C で 17 時間攪拌した。次に反応混合物を室温に冷まし、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 10 g、酢酸エチル/ヘプタン 30:70) により精製して、標記化合物を無色のロウ状の固体 (49 mg) として得た。MS (m/e) = 438.1 (MH⁺)。

20

【0302】

実施例 122

{4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル}-酢酸

{4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル}-酢酸メチルエステル (実施例 121、40 mg) を、MeOH (1 mL) に溶解し、1N NaOH (0.183 mL) で処理した。反応混合物を 55 °C (浴温度) で 2 時間攪拌した。次に反応混合物を室温に冷まし、1N HCl 水溶液の添加により pH を pH 2 に調整し、MeOH を減圧下で蒸発させた。次に得られた懸濁液を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、標記化合物をオフホワイトの固体 (33 mg) として得た。MS (m/e) = 424.1 (MH⁺)。

30

40

【0303】

実施例 123

2-{4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イルオキシ}-アセトアミド

実施例 120 と同様にして、標記化合物を、4-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1H-ピリジン-2-オン (実施例 119、100 mg) 及び 2-ブromo-アセトアミド (45 mg) から調製した。MS (m/e) = 423.1 (MH⁺)。

【0304】

実施例 124

50

3- (2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2- [2- (2-メトキシ-エトキシ)-ピリジン-4-イル]-ブタン-2-オール

実施例120と同様にして、標記化合物を、4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1H-ピリジン-2-オン (実施例119、100mg) 及び1-ブロモ-2-メトキシ-エタン (0.031mL) から調製した。MS (m/e) = 423.1 (MH⁺)。

【0305】

実施例125

{4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イルオキシ}-アセトニトリル

10

実施例120と同様にして、標記化合物を、4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1H-ピリジン-2-オン (実施例119、100mg) 及び1-ブロモ-アセトニトリル (0.022mL) から調製した。MS (m/e) = 405.2 (MH⁺)。

【0306】

実施例126

3- (2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2- [2- (2-ヒドロキシ-エトキシ)-ピリジン-4-イル]-ブタン-2-オール

{4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イルオキシ}-酢酸メチルエステル (実施例120、70mg) を、THF (5mL) に溶解し、LiBH₄ (10mg) で処理した。45℃で2時間攪拌した後、LiBH₄ (5mg) のもう一つの部分を加え、反応混合物を45℃で2時間更に攪拌した。室温に冷ました後、1N HCl水溶液3滴を、続いて水 (5mL) を加えた。次に反応混合物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル10g、酢酸エチル/ヘプタン 30:70) により精製して、標記化合物を無色の泡状物 (52mg) として得た。MS (m/e) = 410.3 (MH⁺)。

20

【0307】

実施例127

2- {4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イルオキシ}-1-モルホリン-4-イル-エタノン

30

工程1: {4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イルオキシ}-酢酸の調製

{4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イルオキシ}-酢酸メチルエステル (実施例120、190mg) を、MeOH (3mL) に溶解し、1N NaOH (0.87mL) で処理した。反応混合物を55℃ (浴温度) で2時間攪拌した。次に反応混合物を室温に冷まし、1N HCl水溶液の添加によりpHをpH2に調整し、MeOHを減圧下で蒸発させた。次に得られた懸濁液を酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、標記化合物を明黄色の無定形の固体 (180mg) として得た。MS (m/e) = 424.1 (MH⁺)。

40

【0308】

工程2: 2- {4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イルオキシ}-1-モルホリン-4-イル-エタノン

DMF (6mL) 中の {4- [2- (2, 4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イルオキシ}-酢酸 (180mg) 及びモルホリン (0.04mL) を、4-メチル-モルホリン (0.140mL) 及びHBTU (241mg) で処理した。反応混合物を室温で17時間攪拌した。反応混合物を水 (5

50

0 mL) で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 10 g、酢酸エチル/ヘプタン 70:30) により精製して、標記化合物を白色の固体 (134 mg) として得た。MS (m/e) = 492.9 (MH^+)。

【0309】

実施例 128

4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-(6-メチルピラジン-2-イル)-ブチル]-安息香酸エチルエステル

実施例 1、工程 2~5 と同様にして、標記化合物を、2, 4-ジクロロベンゼン酢酸メチルエステル [CAS 登録番号 91361-41-0] 及び 6-メチル-2-ピラジニカルボン酸 [CAS 登録番号 5521-61-9] (これは、2, 6-ジメチルピラジンから、Vishweshwar et al.; J. Org. Chem. 2002, 2, 556 からの手順にしたがって調製した) から調製した。工程 4 で、4-ブロモメチル-安息香酸エチルエステルをアルキル化剤として使用し、実施例 117 で記載された改良された手順を使用した。MS (m/e) = 513.3 [MH^+]。

10

【0310】

実施例 129

4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-(6-メチルピラジン-2-イル)-ブチル]-安息香酸

実施例 118 と同様にして、標記化合物を、4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-(6-メチルピラジン-2-イル)-ブチル]-安息香酸エチルエステル (実施例 128、274 mg) からオフホワイトの固体 (165 mg) として調製した。MS (m/e) = 483.3 (MH^+)。

20

【0311】

実施例 130

4-クロロ-3-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(6-メチルピラジン-2-イル)-プロピル]-安息香酸メチルエステル

実施例 1、工程 2~5 と同様にして、標記化合物を、4-クロロ-3-メトキシカルボニルメチル-安息香酸メチルエステル [CAS 登録番号 600047-41-8] 及び 6-メチル-2-ピラジニカルボン酸 [CAS 登録番号 5521-61-9] (これは、2, 6-ジメチルピラジンから、Vishweshwar et al.; J. Org. Chem. 2002, 2, 556 からの手順にしたがって調製した) から調製した。工程 4 で、ヨウ化メチルをアルキル化剤として使用し、実施例 117 で記載された改良された手順を使用した。MS (m/e) = 389.4 [MH^+]。

30

【0312】

実施例 131

4-クロロ-3-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(6-メチルピラジン-2-イル)-プロピル]-安息香酸

実施例 118 と同様にして、標記化合物を、4-クロロ-3-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(6-メチルピラジン-2-イル)-プロピル]-安息香酸メチルエステル (実施例 130、50 mg) から白色の固体 (47 mg) として調製した。MS (m/e) = 373.1 (MH^+)。

40

【0313】

実施例 132

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(2-クロロピリジン-4-イル)-1, 1, 1-トリフルオロブタン-2-オール

実施例 1、工程 2~5 と同様にして、標記化合物を、(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-酢酸メチルエステル [CAS 登録番号 90919-41-8] 及び 2-クロロイソニコチン酸メチルエステルから調製することができた。

【0314】

50

また、工程 2 及び 3 は、下記の改良された一工程の手順により置き換えることもできる：

【0315】

2-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-イソニコチンアミド [CAS登録番号 250263-39-9] (24.6 g) 及び 1-ブロモメチル-2-クロロ-4-メトキシベンゼン [CAS登録番号 54788-17-9] (34.7 g) を、THF (720 ml) に溶解し、-72℃に冷却し、-70℃を超えることなく 1.3 時間かけて n-ヘキサン中の 1.6 M n-BuLi で処理した。反応混合物を -72℃で 15 分間攪拌し、-20℃ (持続時間：35 分間) に温め、飽和 NH₄Cl 水溶液 (400 ml) で処理した。5 分後、反応混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を飽和 NH₄Cl 水溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾別し、減圧下で濃縮して、橙色の油状物 (46.5 g) を得た。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 600 g、ヘプタン中の酢酸エチル 1:1) により精製して、標記化合物を橙色の粘性油状物 (17.1 g) として得た。MS (M-H: 294.2)

10

【0316】

工程 4 で、ヨウ化メチルをアルキル化剤として使用し、実施例 117 で記載された改良された手順を使用した。MS (m/e) = 378.4 [MH⁺]。

【0317】

実施例 133

3-クロロ-4-[2-(2-クロロピリジン-4-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]-フェノール

20

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2-(2-クロロピリジン-4-イル)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-オール (実施例 132、48 mg) を、48% HBr 水溶液 (0.9 ml) に溶解し、105℃ (浴温度) で 4 時間攪拌した。次に反応混合物を氷水/ブライン及び飽和 NaHCO₃ 水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた褐色の残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 8 g、酢酸エチル/ヘプタン 1:4) により精製して、標記化合物をオフホワイトの半固体 (34 mg) として得た。MS (m/e) = 364.0 (M-H)。

30

【0318】

実施例 134

2-{3-クロロ-4-[2-(2-クロロピリジン-4-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]-フェノキシ}-2-メチルプロピオンアミド

ジメチルアセトアミド (1 mL) 中の 3-クロロ-4-[2-(2-クロロピリジン-4-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]-フェノール (実施例 133、200 mg) 及び 2-ブロモ-2-メチルプロピオンアミド (272 mg) を、水酸化ナトリウム (66 mg) で処理し、室温で 17 時間攪拌した。2-ブロモ-2-メチルプロピオンアミド (272 mg) の第二の部分、続いて水酸化ナトリウム (66 mg) を加え、反応混合物を更に室温で 2 時間攪拌した。この方法を繰り返し、反応混合物を氷水 (10 mL) で希釈し、1N HCl 水溶液で中和し、酢酸エチル (2×) で抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 20 g、酢酸エチル/ヘプタン 1:2) により精製して、標記化合物をオフホワイトのロウ状の固体 (170 mg) として得た。MS (m/e) = 451.0 (MH⁺)。

40

【0319】

実施例 135

3-クロロ-4-[2-(2-クロロピリジン-4-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]-安息香酸メチルエステル

工程 1: トリフルオロメタンスルホン酸 3-クロロ-4-[2-(2-クロロピリジ

50

ン-4-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-
-フェニルエステルの調製

ジクロロメタン (80 mL) 中の3-クロロ-4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-フェノール (実施例 133, 1.83 g) を、トリエチルアミン (1.6 mL) で処理し、-20 °C に冷却し、10 分間でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.99 mL) で処理した。反応混合物を、-20 °C で15 分間、室温で1 時間攪拌し、続いてジクロロメタン (80 mL) で希釈した。有機相を水 (2×) 及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。固体の残留物を少量のヘプタン/酢酸エチルで攪拌し、濾過し、高真空下で乾燥させて、標記化合物を明褐色の固体 (1.97 g) として得た。MS (m/e) = 498.0 (MH⁺)。 10

【0320】

工程 2: 3-クロロ-4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-安息香酸メチルエステルの調製

DMSO (19 mL) 及び MeOH (1.73 mL) 中でトリフルオロメタンスルホン酸 3-クロロ-4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-フェニルエステル (1.9 g) を、酢酸パラジウム (43 mg) 及び 1, 3-ビス (ジフェニル-ホスフィノ) プロパン (DPPP) (79 mg) で処理した。一酸化炭素を攪拌下で10 分間、反応混合物に導入し、攪拌を CO 雰囲気下で 70 °C (浴温度) にて更に3 時間続けた。濃い (dark) 反応混合物を氷水 (200 mL) 及び 1N HCl 水溶液 (24 mL) に注ぎ、酢酸エチルで2 回抽出した。合わせた有機相をブライン (2×) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 50 g、酢酸エチル: 25~30/ヘプタン: 75~70) により精製して、標記化合物を白色の泡状物 (924 mg) として得た。MS (m/e) = 408.0 (MH⁺)。 20

【0321】

実施例 136

4-[2-(2-クロロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル 30

実施例 135 (工程 2) の調製の間に副生成物として形成された:

トリフルオロメタンスルホン酸 3-クロロ-4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-フェニルエステル (1.9 g) から出発して、標記化合物を無定形の無色の固体 (339 mg) として得た。MS (m/e) = 432.1 (MH⁺)。 30

【0322】

実施例 137

3-クロロ-4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-安息香酸

THF (1.5 mL) 及び MeOH (0.3 mL) 中の3-クロロ-4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-安息香酸メチルエステル (実施例 135, 62 mg) を、1M LiOH 水溶液 (0.228 mL) で処理し、65 °C (浴温度) で2 時間攪拌した。有機溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を水 (2 mL) で希釈し、1M HCl 水溶液 (0.3 mL) で酸性化した。沈殿物を濾過し、高真空下で乾燥させ、標記化合物を白色の固体 (54 mg) として得た。MS (m/e) = 392.2 (M-H)。 40

【0323】

実施例 138

4-[2-(4-カルボキシ-2-クロロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-カルボン酸 50

実施例 137 と同様にして、標記化合物を、4- [2- (2-クロロ-4-メトキシカルボニルフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル (実施例 136、100mg) から得た。化合物を明黄色の固体 (58mg) として得た。MS (m/e) = 402.4 (M-H)。

【0324】

実施例 139

3- (2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2- (2-ヨードピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール

エチルメチルケトン (5mL) 中の 3- (2-クロロ-4-メトキシフェニル)-2- (2-クロロピリジン-4-イル)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-オール (実施例 132、0.38g) を、ヨウ化ナトリウム (600mg) 及び HI-57% (0.132mL) で処理し、還流下で 2.5 時間加熱した。次に反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で pH を 7 に調整した。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を、0.5M チオ硫酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 20g、酢酸エチル/ヘプタン 20:80) により精製して、標記化合物を白色の固体 (375mg) として得た。MS (m/e) = 471.9 (MH⁺)。

【0325】

実施例 140

4- {4- [2- (2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-ピリジン-2-イル}-安息香酸エチルエステル

ジオキサン (0.7mL) 中の 3- (2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2- (2-ヨードピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール (実施例 139、92mg)、4-エトキシカルボニルフェニルボロン酸 (42mg) 及び 1,1-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) ジクロロメタンを、水 (0.4mL) 及び 2N-Na₂CO₃ (0.351mL) で処理し、アルゴン下で 80℃ にて 16 時間撹拌した。反応混合物を室温に冷まし、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 10g、酢酸エチル/ヘプタン 1:2) により精製して、標記化合物を明黄色の無定形の物質 (78mg) として得た。MS (m/e) = 494.2 (MH⁺)。

【0326】

実施例 141

4- {4- [2- (2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-ピリジン-2-イル}-安息香酸

実施例 137 と同様にして、標記化合物を、4- {4- [2- (2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-ピリジン-2-イル}-安息香酸エチルエステル (実施例 140、67mg) から得た。化合物を白色の固体 (44mg) として得た。MS (m/e) = 464.1 (M-H)。

【0327】

実施例 142

3- {4- [2- (2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-ピリジン-2-イル}-安息香酸メチルエステル

実施例 140 と同様にして、標記化合物を、3- (2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2- (2-ヨードピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール (実施例 139、100mg) 及び 3-メトキシカルボニルフェニルボロン酸 (57mg) から得た。化合物を、無色の粘性油状物 (60mg) として得た。MS (m/e) = 480.1 (MH⁺)。

【0328】

実施例 143

3- {4- [2- (2-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イル}-安息香酸

実施例 137 と同様にして、標記化合物を、3- {4- [2- (2-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イル}-安息香酸メチルエステル (実施例 142、46 mg) から得た。化合物を白色の固体 (39 mg) として得た。MS (m/e) = 464. 1 (M-H)。

【0329】

実施例 144

3- (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2- (2-ヨード-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール

10

実施例 139 と同様にして、標記化合物を、3- (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2- (2-クロロ-ピリジン-4-イル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール (実施例 34、800 mg) から得た。化合物を明黄色の固体 (786 mg) として得た。MS (m/e) = 460. 1 (MH⁺)。

【0330】

実施例 145

3- {4- [2- (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イル}-安息香酸メチルエステル

実施例 140 と同様にして、標記化合物を、3- (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2- (2-ヨード-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール (実施例 144、97 mg) 及び 3-メトキシカルボニルフェニルboron酸 (57 mg) から得た。化合物を無色の粘性油状物 (82 mg) として得た。MS (m/e) = 468. 1 (MH⁺)。

20

【0331】

実施例 146

5- {4- [2- (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イル}-2-フルオロ-ベンゾニトリル

実施例 140 と同様にして、標記化合物を、3- (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2- (2-ヨード-ピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール (実施例 144、120 mg) 及び 3-シアノ-4-フルオロフェニルboron酸 (65 mg) から得た。化合物を無色の粘性油状物 (104 mg) として得た。MS (m/e) = 453. 1 (MH⁺)。

30

【0332】

実施例 147

3- {4- [2- (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イル}-安息香酸

実施例 137 と同様にして、標記化合物を、3- {4- [2- (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-イル}-安息香酸メチルエステル (実施例 145、73 mg) から得た。化合物を白色の固体 (32 mg) として得た。MS (m/e) = 452. 0 (M-H)。

40

【0333】

実施例 148

4'- [2- (2-クロロ-4-トリフルオロメタン-スルホニル-オキシ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H- [1, 2']-ビピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル

1-メチル-2-ピロリドン (10 mL) 中のトリフルオロ-メタン-スルホン酸 3-クロロ-4- [2- (2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-フェニルエステル (実施例 135、工程 1、1.0 g) 及びピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (0.773 mL) を、電子レンジで 220 °C にて 30 分間加熱した。次に反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチ

50

ルで2回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル70g、ヘプタン／酢酸イソプロピルエステル 80／20～70／30）により精製して、標記化合物を明黄色の粘性油状物（119mg）として得た。 $MS(m/e) = 619.2 (MH^+)$ 。

【0334】

実施例149

4'-[2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸

実施例137と同様にして、標記化合物を、4'-[2-(2-クロロ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル（実施例148、89mg）から得た。化合物を明黄色の無定形の物質（46mg）として得た。 $MS(m/e) = 457.2 (M-H)$ 。

【0335】

実施例150

2-クロロ-5-{4-[2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-ピリジン-2-イル}-安息香酸エチルエステル

実施例140と同様にして、標記化合物を、3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(2-ヨードピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール（実施例144、100mg）及び4-クロロ-3-(エトキシカルボニル)フェニル硼酸（75mg）から得た。化合物を無色の粘性油状物（90mg）として得た。 $MS(m/e) = 516.3 (MH^+)$ 。

【0336】

実施例151

5-{4-[2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-ピリジン-2-イル}-2-フルオロ安息香酸エチルエステル

実施例140と同様にして、標記化合物を、3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(2-ヨードピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール（実施例144、100mg）及び3-エトキシカルボニル-4-フルオロフェニル硼酸（69mg）から得た。化合物を無色の粘性油状物（66mg）として得た。 $MS(m/e) = 500.1 (MH^+)$ 。

【0337】

実施例152

5-{4-[2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-ピリジン-2-イル}-2-フルオロ安息香酸

実施例137と同様にして、標記化合物を、5-{4-[2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-ピリジン-2-イル}-2-フルオロ安息香酸エチルエステル（実施例151、56mg）から得た。化合物を無色の粘性油状物（40mg）として得た。 $MS(m/e) = 472.1 (M-H)$ 。

【0338】

実施例153

2-クロロ-5-{4-[2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-ピリジン-2-イル}-安息香酸

実施例137と同様にして、標記化合物を、2-クロロ-5-{4-[2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-ピリジン-2-イル}-安息香酸エチルエステル（実施例150、79mg）から得た。

化合物を白色の固体 (49 mg) として得た。MS (m/e) = 488. 2 (MH^+)。

【0339】

実施例 154

4'-[2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル

実施例 148 と同様にして、標記化合物を、3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(2-ヨードピリジン-4-イル)-ブタン-2-オール (実施例 139、200 mg) から得た。化合物を明黄色の無定形の固体 (138 mg) として得た。MS (m/e) = 501. 1 (MH^+)。

10

【0340】

実施例 155

4'-[2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ピピリジニル-4-カルボン酸

実施例 137 と同様にして、標記化合物を、4'-[2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル (実施例 154、58 mg) から得た。化合物を無定形の無色の固体 (49 mg) として得た。MS (m/e) = 471. 1 (MH^+)。

20

【0341】

実施例 156

4'-[2-(2-クロロ-4-エトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ピピリジニル-4-カルボン酸

工程 1: 4'-[2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステルの調製

ジクロロメタン (0. 5 mL) 中の 4'-[2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル (実施例 154、57 mg) を、アルゴン下でジクロロメタン (0. 341 mL) 中の 1M BBr₃ で処理した。溶液を氷水/NaHCO₃ に注ぎ、ジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 4 g、ヘプタン/酢酸エチル 2/1) により精製して、標記化合物を無定形の無色の固体 (41 mg) として得た。MS (m/e) = 487. 2 (MH^+)。

30

【0342】

工程 2: 4'-[2-(2-クロロ-4-エトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステルの調製

40

DMF (1 mL) 中の 4'-[2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル (工程 1、31 mg) 及び炭酸銀 (18 mg) を、ヨードエタン (0. 006 mL) で反応させ、80 °C で 17 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 4 g、ヘプタン/酢酸エチル 2/1) により精製して、標記化合物を無定形の無色の固体 (21 mg) として得た。MS (m/e) = 515. 3 (MH^+)。

50

【0343】

工程3： 4'-[2-(2-クロロ-4-エトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ピピリジニル-4-カルボン酸の調製

実施例137と同様にして、標記化合物を、4'-[2-(2-クロロ-4-エトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']ピピリジニル-4-カルボン酸エチルエステル(工程2、20mg)から得た。化合物を無定形の明黄色の固体(17mg)として得た。MS(m/e)=485.5(M-H)。

【0344】

10

実施例157

1, 1, 1-トリフルオロ-3-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-ピリジン-4-イルブタン-2-オール

工程1： 2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-1-ピリジン-4-イルプロパン-1-オン

5-プロモ-2-メトキシ-4-メチルピリジン([CAS登録番号 164513-39-7]、202mg)を、ジオキサン(2ml)中の炭酸セシウム(488mg)、4-プロピオニルピリジン([CAS登録番号 1701-69-5]、165mg)及びクロロ(ジ-2-ノルボルニルホスフィノ(norbornylphosphino))(2-ジメチルアミノメチルフェロセン-1-イル)パラジウム(II)、([CAS登録番号 614753-51-4]、11mg)に加えた。混合物を密閉管中で120℃に一晩加熱した。分取HPLC(Phenomenex Gemini Axia-C18カラム、溶媒の勾配 0.1% HCOOH[水溶液]中の20~95% CH₃CN)による精製により標記化合物(30mg)を得た。MS(m/e)=257.1[M+H⁺]。

20

【0345】

工程2： 1, 1, 1-トリフルオロ-3-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-ピリジン-4-イルブタン-2-オール

実施例1、工程5と同様にして、この物質を2-(6-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)-1-ピリジン-4-イルプロパン-1-オン(30mg)から、フッ化テトラブチルアンモニウム三水和物(THF中0.1M、0.23ml)及びトリフルオロメチルトリメチルシラン(THF中2M、0.13ml)の溶液で処理することにより得た。分取HPLC(Phenomenex Gemini Axia-C18カラム、溶媒の勾配 0.1% HCOOH[水溶液]中の20~95% CH₃CN)による精製により標記化合物(9.6mg)を得た。MS(m/e)=327.1[M+H⁺]。

30

【0346】

実施例158

1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-3-キノリン-3-イルブタン-2-オール

実施例157、工程1~2と同様にして、標記化合物(14.5mg)を、3-ブロモキノリン(CAS登録番号 5332-24-1)及び4-プロピオニルピリジン(CAS登録番号 1701-69-5)から調製した。MS(m/e)=333.1[M+H⁺]。

40

【0347】

実施例159

3-(3, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イルブタン-2-オール

実施例157、工程1~2と同様にして、標記化合物(7.8mg)を、1-ブロモ-3, 4-ジクロロベンゼン(CAS登録番号 18282-59-2)、及び4-プロピオニルピリジン(CAS登録番号 1701-69-5)から調製した。MS(m/e)=350.1[M+H⁺]。

50

【0348】

実施例160

1, 1, 1-トリフルオロ-3-(4-メトキシフェニル)-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール

実施例157、工程1~2と同様にして、標記化合物(43.4mg)を、4-ブロモアニソール(CAS登録番号 104-92-7)、及び4-プロピオニルピリジン(CAS登録番号 1701-69-5)から調製した。MS (m/e) = 312.1 [M+H⁺]。

【0349】

実施例161

1, 1, 1-トリフルオロ-3-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール

実施例157、工程1~2と同様にして、標記化合物(21.8mg)を、2-ブロモ-5-メトキシトルエン(CAS登録番号 27060-75-9)、及び4-プロピオニルピリジン(CAS登録番号 1701-69-5)から調製した。MS (m/e) = 326.1 [M+H⁺]。

【0350】

実施例162

3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール

実施例157、工程1~2と同様にして、標記化合物(5.7mg)を、1-ブロモ-2, 4-ジフルオロベンゼン(CAS登録番号 348-57-2)、及び4-プロピオニルピリジン(CAS登録番号 1701-69-5)から調製した。MS (m/e) = 318.1 [M+H⁺]。

【0351】

実施例163

1, 1, 1-トリフルオロ-3-(2-メトキシナフタレン-1-イル)-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール

実施例157、工程1~2と同様にして、標記化合物(6.0mg)を、1-ブロモ-2-メトキシナフタレン(CAS登録番号 3401-47-6)、及び4-プロピオニルピリジン(CAS登録番号 1701-69-5)から調製した。MS (m/e) = 362.2 [M+H⁺]。

【0352】

実施例164

1, 1, 1-トリフルオロ-3-ナフタレン-2-イル-2-ピリジン-4-イル-ブタン-2-オール

実施例157、工程1~2と同様にして、標記化合物(5.3mg)を、2-ブロモナフタレン(CAS登録番号 580-13-2)、及び4-プロピオニルピリジン(CAS登録番号 1701-69-5)から調製した。MS (m/e) = 332.2 [M+H⁺]。

【0353】

実施例165

3-(2-クロロ-4-ジアリルアミノフェニル)-2-(2-クロロピリジン-4-イル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール

工程1: 1-(4-アミノ-2-クロロフェニル)-エタノン

鉄(2.7g)、塩化アンモニウム(2.6g)及び水(8.1ml)を、エタノール(68ml)中の1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-エタノン([CAS登録番号 67818-41-1]、960mg)の溶液(これは、2-クロロ-4-ニトロベンゾイルクロリド及びマロン酸ジメチルエステルから、Dai et al.; J. Med. Chem. 2005, 48, 6066からの手順にしたがって調製した)に加えた。混合物を還流下で1時間加熱した

10

20

30

40

50

。DCM (35ml) を加え、2 分間攪拌し、Celite で濾過した。残留物を DCM (50ml) で洗浄した。水 (100ml) を合わせた有機層に加え、次に DCM で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標記化合物 (837mg) を明黄色の油状物として得て、これを更に精製しないで次の工程で使用了。MS (m/e) = 170. 1 [$M+H^+$]。

【0354】

工程 2： 1- (2-クロロ-4-ジアリルアミノ-フェニル) -エタノン

DMF (4ml) 中の臭化アリル (1. 5ml)、炭酸カリウム (1. 5g) 及び 1- (4-アミノ-2-クロロ-フェニル) -エタノンの混合物を、90℃で15時間加熱した。水 (50ml) を加え、次に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘプタン 0:100~30:70) により精製して、標記化合物を明黄色の油状物 (400mg) として得た。MS (m/e) = 250. 2 [$M+H^+$]。

【0355】

工程 3： 2- (2-クロロ-4-ジアリルアミノ-フェニル) -プロピオンアルデヒド

カリウム tert-ブチラート (1. 33g) を、THF (55ml) 中の 1- (2-クロロ-4-ジアリルアミノ-フェニル) -エタノン (2. 36g) 及び塩化 (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウム ([CAS 登録番号 4009-98-7]、3. 75g) の溶液に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。更なる塩化 (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウム (324mg) 及びカリウム tert-ブチラート (133mg) を加え、攪拌を1時間続けた。更に塩化 (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウム (324mg) 及びカリウム tert-ブチラート (133mg) を加え、攪拌を30分間続け、HCl (25% 水溶液、15ml) を加えた。混合物を室温で1時間、次に50℃で45分間攪拌した。水 (100ml) を加え、重炭酸ナトリウムの添加により注意深く中和し、次に DCM で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘプタン 0:100~20:80) により精製して、標記化合物を明黄色の油状物 (2. 1g) として得た。MS (m/e) = 264. 1 [$M+H^+$]。

【0356】

工程 4： 3- (2-クロロ-4-ジアリルアミノ-フェニル) -2- (2-クロロ-ピリジン-4-イル) -1, 1, 1-トリフルオロブタン-2-オール

実施例 115、工程 4~6 と同様にして、標記化合物 (100mg) を、2- (2-クロロ-4-ジアリルアミノ-フェニル) -プロピオンアルデヒド、及び 2-クロロ-4-ヨードピリジン (CAS 登録番号 153034-86-7) から調製した。明黄色の油状物。MS (m/e) = 445. 2 [$M+H^+$]。

【0357】

実施例 166

N- {3-クロロ-4- [2- (2-クロロ-ピリジン-4-イル) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル] -フェニル} -メタンスルホンアミド

工程 1： 3- (4-アミノ-2-クロロ-フェニル) -2- (2-クロロ-ピリジン-4-イル) -1, 1, 1-トリフルオロブタン-2-オール

DCM (120ml) 中の 1, 3-ジメチルバルビツール酸 ([CAS 登録番号 769-42-6]、828mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (230mg) 及び 3- (2-クロロ-4-ジアリルアミノ-フェニル) -2- (2-クロロ-ピリジン-4-イル) -1, 1, 1-トリフルオロブタン-2-オール (590mg) の溶液を、3 時間加熱還流した。NaOH (1N 水溶液) を加え、DCM で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘプタン 0:100~50:50) により精製して、標記化合物を明黄色のガム状物 (370mg) として得た。MS (m/e) = 3

65.0 [M+H⁺].

【0358】

工程2: N- {3-クロロ-4- [2- (2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-フェニル}-メタンスルホンアミド

メタンスルホンクロリド (60 mg) を、ピリジン (1 ml) 中の3- (4-アミノ-2-クロロ-フェニル)-2- (2-クロロ-ピリジン-4-イル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール (38 mg) の溶液に加えた。混合物を、室温で30分間攪拌した。分取HPLC (Phenomenex Gemini Axia-C18カラム、溶媒の勾配 0.1% HCOOH [水溶液] 中の20~95% CH₃CN) による精製により標記化合物 (41 mg) を白色の泡状物として得た。MS (m/e) = 443.1 [M+H⁺].

10

【0359】

実施例167

N- {3-クロロ-4- [2- (2-クロロ-ピリジン-4-イル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-プロピル]-フェニル}-ベンズアミド

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.117 ml) 及びベンゾイルクロリド (0.024 ml) を、DCM (3 ml) 中の3- (4-アミノ-2-クロロ-フェニル)-2- (2-クロロ-ピリジン-4-イル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール (25 mg) の溶液に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。分取HPLC (Phenomenex Gemini Axia-C18カラム、溶媒の勾配 0.1% HCOOH [水溶液] 中の30~95% CH₃CN) による精製により標記化合物 (35 mg) を白色の泡状物として得た。MS (m/e) = 469.2 [M+H⁺].

20

【0360】

実施例168

3- (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2- (6-クロロ-ピリジン-3-イル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール

実施例165、工程3~4と同様にして、標記化合物 (5 mg) を、2-クロロ-4-フルオロアセトフェノン (CAS登録番号 700-35-6)、及び2-クロロ-5-ヨードピリジン (CAS登録番号 69045-79-0) から調製した。白色の固体。MS (m/e) = 368.0 [M+H⁺].

30

【0361】

実施例169

5- [2- (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-ピリジン-2-カルボン酸

MeOH (10 ml) 中の3- (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2- (6-クロロ-ピリジン-3-イル)-1, 1, 1-トリフルオロ-ブタン-2-オール (100 mg)、トリエチルアミン (0.4 ml)、パラジウム (II) アセタート (22 mg) 及び1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (41 mg) の溶液を、一酸化炭素雰囲気下で20時間加熱還流した。混合物をIsolute HM-Nに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘプタン 20:80~50:50) により精製した。中間体エステル (LCMSによれば純粋でない) を含む画分を合わせ、濃縮した。残留物を、水酸化リチウム水溶液 (1N, 5 ml)、THF (5 ml)、MeOH (2.5 ml) に溶解し、5分間攪拌した。LCMSにより完全な加水分解を示した。揮発性有機溶媒を蒸発させ、水溶性残留物を水 (10 ml) で希釈し、酢酸エチルで洗浄した。水層をHCl (水溶液、1N) でpH4に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標記化合物を低収率 (3 mg) で無色の固体として得た。MS (m/e, ISP陰イオン) = 376.4 [M-H⁺].

40

【0362】

実施例170

4- [2- (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオ

50

ロメチループロピル]ーピリジンー2ーカルボン酸

工程1: 4ー[2ー(2ークロロー4ーフルオローフェニル)ー1ーヒドロキシー1ートリフルオロメチループロピル]ーピリジンー2ーカルボン酸メチルエステル

メタノール(10ml)中の3ー(2ークロロー4ーフルオローフェニル)ー2ー(2ークロローピリジンー4ーイル)ー1, 1, 1ートリフルオロブタンー2ーオール(128mg)、1, 3ービス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(41mg)、パラジウム(II)アセタート(22mg)、及びトリエチルアミン(0.145ml)の溶液を還流下、一酸化炭素雰囲気下で20時間攪拌した。混合物をIsolute HM-Nに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル／ヘプタン 0:100~100:0)により精製した。標記化合物(24mg)を無色の油状物として得た。MS (m/e) = 392.0 [M+H⁺]。 10

【0363】

工程2: 4ー[2ー(2ークロロー4ーフルオローフェニル)ー1ーヒドロキシー1ートリフルオロメチループロピル]ーピリジンー2ーカルボン酸

4ー[2ー(2ークロロー4ーフルオローフェニル)ー1ーヒドロキシー1ートリフルオロメチループロピル]ーピリジンー2ーカルボン酸メチルエステル(24mg)を、水酸化リチウム水溶液(1N、5ml)、THF(5ml)、及びメタノール(2.5ml)に溶解した。混合物を10分間攪拌した。LCMSは、完全な加水分解を示した。揮発性溶媒を蒸発させた。残留物を、水(10ml)で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層をHCl(水溶液、1N)で約pH4に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標記化合物(22mg)を白色の固体として得た。MS (m/e) = 378.2 [M+H⁺]。 20

【0364】

実施例171

3ー(4ーブromoー2ークロローフェニル)ー1, 1, 1ートリフルオロー2ー(2ーメチループリジンー4ーイル)ーブタンー2ーオール

実施例165、工程3~4と同様にして、標記化合物(120mg)を、1ー(4ーブromoー2ークロローフェニル)ーエタノン(CAS登録番号 252561-81-2)、及び4ーブromoー2ーメチルピリジン(CAS登録番号 22282-99-1)から調製し、それを実施例115工程4で記載されたハロゲンマグネシウム交換の代わりに、nーブチルリチウム(ヘキサン類中1.6M)を用いてー78℃でリチウム化した。白色の固体。MS (m/e) = 410.0 [M+H⁺]。 30

【0365】

実施例172

1ー[1ー(4ークロローフェニル)ーシクロプロピル]ー2, 2, 2ートリフルオロー1ーキノリンー3ーイルーエタノール

工程1: [1ー(4ークロローフェニル)ーシクロプロピル]ーキノリンー3ーイルーメタノン

nーブチルリチウム(ヘキサン類中1.6M、1.5ml)の溶液を、ジエチルエーテル(16ml)中の3ーブromoキノリン(CAS登録番号 5332-24-1)(500mg)にー78℃で加えた。混合物をー78℃で1時間攪拌した。ジエチルエーテル3ml中の1ー(4ークロロフェニル)ー1ーシクロプロパンカルボニトリル(CAS登録番号 64399-27-5)(427mg)の溶液を赤色の混合物にー78℃で加え、次にー78℃で15分間攪拌した。混合物を室温に温まるにまかせ、次に水(40ml)に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル／ヘプタン 0:100~20:80、次に酢酸エチル／DCM 0:100~10:90)により精製して、標記化合物を明黄色の油状物(100mg)として得た。MS (m/e) = 308.3 [M+H⁺]。 40

【0366】

工程 2: 1 - [1 - (4 - クロロフェニル) - シクロプロピル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - キノリン - 3 - イル - エタノール

実施例 1、工程 5 と同様にして、標記化合物 (84 mg) を、[1 - (4 - クロロフェニル) - シクロプロピル] - キノリン - 3 - イル - メタノン から得た。明黄色の固体。MS (m/e) = 378.1 [$M+H^+$]。

【0367】

実施例 173

1 - [1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - シクロプロピル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - キノリン - 3 - イル - エタノール

工程 1: 1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - シクロプロパンカルバルデヒド

10

実施例 115、工程 3 と同様にして、標記化合物 (900 mg) を、1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1 - シクロプロピルシアニド (CAS 登録番号 71463-55-3) の水素化ジイソブチルアルミニウムを用いる還元により得た。無色の油状物。MS (m/e) = 214.0 [M^+]。

【0368】

工程 2: 1 - [1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - シクロプロピル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - キノリン - 3 - イル - エタノール

実施例 115、工程 4 ~ 6 と同様にして、標記化合物 (73 mg) を、1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - シクロプロパンカルバルデヒド及び 3 - ブロモキノリン (CAS 登録番号 5332-24-1) から得て、それを実施例 115 工程 4 で記載されたハロゲンマグネシウム交換の代わりに、*n*-ブチルリチウム (ヘキサン類中 1.6 M) を用いて -78°C でリチウム化した。白色の固体。MS (m/e) = 412.1 [$M+H^+$]。

20

【0369】

実施例 174

1 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 1 - [1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - シクロプロピル] - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタノール

実施例 115、工程 4 ~ 6 と同様にして、標記化合物 (224 mg) を、1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - シクロプロパンカルバルデヒド及び 2 - クロロ - 4 - ヨードピリジン (CAS 登録番号 153034-86-7) から得た。白色の固体。MS (m/e) = 396.0 [$M+H^+$]。

30

【0370】

実施例 175

2 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - メチル - ブタン - 2 - オール

工程 1: 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - メチル - プロピオニトリル

リチウムジイソプロピルアミド (THF / ヘプタン / エチルベンゼン中 2 M、32.2 ml) の溶液を、THF (60 ml) に加え、-20°C に冷却した。THF (10 ml) 中の 2, 4 - ジクロロベンジルシアニド (10 g) の溶液を 20 分間以内で加えた。混合物を -20°C で 20 分間攪拌し、次に THF (4 ml) 中のヨウ化メチル (4 ml) の溶液を加えた。混合物を 5 分間攪拌した。リチウムジイソプロピルアミド (THF / ヘプタン / エチルベンゼン中 2 M、32.2 ml) の溶液を 20 分間以内に加えた。混合物を -20°C で 30 分間攪拌し、次に THF (4 ml) 中のヨウ化メチル (4 ml) の溶液を 5 分間以内で加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を水 (100 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM / ヘプタン 0 : 100 ~ 30 : 70) により精製して、標記化合物を白色の固体 (9.2 g) として得た。MS (m/e) = 213 [M^+]。

40

【0371】

工程 2: 2 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - メチル - ブタン - 2 - オール

50

実施例 115、工程 3～6 と同様にして、標記化合物（80 mg）を、2-（2, 4-ジクロロフェニル）-2-メチルプロピオニトリル及び 2-クロロ-4-ヨードピリジン（CAS 登録番号 153034-86-7）から得た。無色の油状物。MS（m/e）= 400. 0 [M+H⁺]。

【0372】

実施例 176

3-（4-クロロフェニル）-1, 1, 1-トリフルオロ-3-メチル-2-（2-メチルピリジン-4-イル）-ブタン-2-オール

実施例 175 と同様にして、標記化合物（220 mg）を、4-クロロベンジルシアニド（CAS 登録番号 140-53-4）及び 4-ブロモ-2-メチルピリジン（CAS 登録番号 22282-99-1）から得て、それを実施例 175 で使用したハロゲンマグネシウム交換の代わりに、n-ブチルリチウム（ヘキサン類中 1. 6 M）を用いて -78 °C でリチウム化した。白色の泡状物。MS（m/e、ISP 陰イオン）= 342. 2 [M-H⁺]。

【0373】

実施例 177

3-（2, 6-ジクロロピリジン-3-イル）-1, 1, 1-トリフルオロ-2-（5-メチルピラジン-2-イル）-ブタン-2-オール

工程 1：（2, 6-ジクロロピリジン-3-イル）-酢酸メチルエステル

HCl ガスを MeOH（25 ml）中の公知の 2, 6-ジクロロピリジン-3-アセトニトリル（CAS 登録番号 58596-63-7）（2. 46 g）の溶液に、飽和に達するまで泡立て入れた。混合物を室温で 17 時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮した。残留物を水に懸濁し、重炭酸ナトリウム水溶液でアルカリ化し、次に DCM で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して標記化合物（2. 67 g）とした。白色の固体。MS（m/e）= 220. 0 [M+H⁺]。

【0374】

工程 2：3-（2, 6-ジクロロピリジン-3-イル）-1, 1, 1-トリフルオロ-2-（5-メチルピラジン-2-イル）-ブタン-2-オール

実施例 1、工程 2～5 と同様にして、標記化合物（20 mg）を、（2, 6-ジクロロピリジン-3-イル）-酢酸メチルエステル及び 5-メチルピラジン-2-カルボン酸（CAS 登録番号 5521-55-1）から得た。明黄色の油状物。MS（m/e）= 366. 1 [M+H⁺]。

【0375】

実施例 178

3-（2-クロロ-4-メトキシフェニル）-1, 1, 1-トリフルオロ-2-キノリン-3-イル-ブタン-2-オール

実施例 1、工程 2～5 と同様にして標記化合物を、（2-クロロ-4-メトキシフェニル）-酢酸メチルエステル及びキノリン-3-カルボン酸から調製した。明黄色の固体。MS（m/e）= 396. 0 [M+H⁺]。

【0376】

実施例 179

3-クロロ-4-（3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-キノリン-3-イル）-プロピル-フェノール

3-（2-クロロ-4-メトキシフェニル）-1, 1, 1-トリフルオロ-2-キノリン-3-イル-ブタン-2-オール（実施例 178、2. 60 g）を、HBr 水溶液（48%、52 ml）に懸濁した。混合物を、80 °C で 16 時間、105 °C で 20 時間、110 °C で 7 時間及び 120 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物を氷水/EtOAc に注ぎ、飽和 Na₂CO₃ 水溶液で中和し、EtOAc で抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥（MgSO₄）させた。生成物を、クロマトグラフィー（SiO₂、シクロヘキサン→シクロヘキサン/EtOAc 1:1→EtOAc/MeOH 9:1→1:1）により精製し

10

20

30

40

50

、次いで熱 EtOAc から沈殿させて、標記化合物 (1.83 g) をオフホワイトの固体として得た。MS (m/e) = 382.1 [M+H⁺]。

【0377】

実施例 180

3-[2-クロロ-4-(4-メタンスルホニルベンジルオキシ)-フェニル]-1,1,1-トリフルオロ-2-キノリン-3-イル-ブタン-2-オール

N,N-ジメチルアセトアミド (1ml) 中の 3-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-キノリン-3-イル-プロピル)-フェノール (実施例 179、75mg) の懸濁液に、NaH (鉱油中 60% 分散、9mg) を 0℃ で加えた。混合物を 0℃ で 1 時間、室温で 1 時間攪拌した。4-メチルスルホニルベンジルプロミド (54mg) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。炭酸セシウム (32mg) を加え、混合物を室温で 2 日間、50℃ で 5 時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させた。生成物を、クロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン→シクロヘキサン/EtOAc 1:1) により精製して、標記化合物 (69mg) を明黄色の固体として得た。MS (m/e) = 550.3 [M+H⁺]。

10

【0378】

実施例 181

ベンゼンスルホン酸 3-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-キノリン-3-イル-プロピル)-フェニルエステル

20

N,N-ジメチルアセトアミド (1ml) 中の 3-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-キノリン-3-イル-プロピル)-フェノール (実施例 179、55mg) 及び炭酸セシウム (52mg) の懸濁液に、ベンゼンスルホンクロリド (25mg) を加えた。室温で 2 日間攪拌した後、更なるベンゼンスルホンクロリド (14mg) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。水を加え、混合物を EtOAc で抽出した。有機相をブライン、水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させた。生成物を、クロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン→シクロヘキサン/EtOAc 1:1) により精製して、標記化合物 (29mg) をオフホワイトの固体として得た。MS (m/e) = 522.2 [M+H⁺]。

【0379】

30

実施例 182

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-イソキノリン-5-イル-ブタン-2-オール

実施例 1、工程 2~5 と同様にして、標記化合物を、(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-酢酸メチルエステル及びイソキノリン-5-カルボン酸から調製した。褐色の油状物。MS (m/e、ISP 陰イオン) = 396.1 [M+H⁺]。

【0380】

実施例 183

3-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-イソキノリン-5-イル-1-メチル-プロピル)-フェノール

40

ジクロロメタン (1.3ml) 中の 3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-イソキノリン-5-イル-ブタン-2-オール (実施例 182、50mg) の溶液を、-70℃ に冷却した。ジクロロメタン (0.505ml) 中の 1M 三臭化ホウ素溶液を加え、混合物を -70℃ で 30 分間、0℃ で 1 時間攪拌した。氷水及び飽和 NaHCO₃ 水溶液の混合物を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、濃縮した。生成物を、クロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/EtOAc 1:0→0:1) により精製して、標記化合物 (45mg) を無色の固体として得た。MS (m/e) = 382.1 [M+H⁺]。

【0381】

実施例 184

50

3-[2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-キノリン-6-カルボニトリル

工程1: 6-シアノキノリン-3-カルボン酸エチルエステル

エタノール(30ml)中の4-クロロ-6-シアノキノリン-3-カルボン酸エチルエステル[CAS登録番号 403841-76-9](5g)の懸濁液に、トリエチルアミン(3.90g)及びPd(5%担持炭、200mg)を加えた。混合物をバルーンを使用して水素雰囲気下で3.5時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮した。反応を完了せずに、同じ条件を使用して、水素化を繰り返した。生成物を、クロマトグラフィー(SiO₂、シクロヘキサン/EtOAc 1:0→0:1)により精製して、標記化合物(2.1g)を無色の固体として得た。MS(m/e)=227.2[M+H⁺]。

10

【0382】

工程2: 6-シアノキノリン-3-カルボン酸

テトラヒドロフラン(6ml)及びエタノール(6ml)中の6-シアノキノリン-3-カルボン酸エチルエステル(1.28g)の溶液に、1MLiOH水溶液(6.79ml)を0℃で加えた。混合物を0℃で1.5時間攪拌し、次に混合物を1MHCl水溶液で酸性化した。沈殿物を濾別し、水及び少量のエーテルで洗浄し、乾燥させて、粗標記化合物(1.2g)をオフホワイトの固体として得て、それを更に精製しないで次の工程で使用した。MS(m/e,ISP陰イオン)=197.2[M-H⁺]。

【0383】

工程3~6: 3-[2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルプロピル]-キノリン-6-カルボニトリル

20

実施例1、工程2~5と同様にして、標記化合物を(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-酢酸メチルエステル及び6-シアノキノリン-3-カルボン酸から調製した。オフホワイトの固体。MS(m/e)=421.0[M+H⁺]。

【0384】

実施例185

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-ブタン-2-オール

工程1: 2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-プロパン-1-オン

30

テトラヒドロフラン(5ml)中の2-(2,4-ジクロロフェニル)-プロピオン酸(CAS登録番号[25173-21-1]、300mg)の溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド1滴及び塩化オキサリル(278mg)を加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗酸クロリドを乾燥させた。AlCl₃(237mg)を1,2-ジクロロエタン(2ml)に懸濁し、氷浴中で冷却した。1,2-ジクロロエタン(3ml)中の酸クロリドの溶液を0℃で加え、10分間攪拌した。5-フルオロインドール(185mg)を加えた。混合物を0℃で30分間、室温で1時間攪拌した。氷及びジクロロメタンを加えた。飽和NaHCO₃水溶液でpHを8に調整した。有機相を水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮乾固した。生成物を、クロマトグラフィー(SiO₂、シクロヘキサン/EtOAc 4:1→1:1)により精製して、標記化合物(127mg)を無色の固体として得た。MS(m/e,ISP陰イオン)=334.5[M-H⁺]。

40

【0385】

工程2: 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-プロピオニル]-5-フルオロインドール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

ジオキサン(0.3ml)中の2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-プロパン-1-オン(61mg)及びジクロロメタン(0.3ml)の懸濁液に、NaH(鉱油中55%分散、9mg)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(48mg)を0℃で加えた。0℃で20分間、室温で1時間攪拌した後、反応混合物を氷及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮した。溶媒を減圧下で

50

蒸発させることにより、粗標記化合物 81 mg を明黄色の固体として得た。MS (m/e 、ISP 陰イオン) = 494.2 $[M+OAc^-]$ 。

【0386】

工程 3： 3- (2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2- (5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-ブタン-2-オール

テトラヒドロフラン (0.8 ml) 中の粗 3- [2- (2, 4-ジクロロフェニル)-プロピオニル]-5-フルオロインドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (81 mg) の溶液に、(トリフルオロメチル)-トリメチルシラン (テトラヒドロフラン中 2 M、0.23 ml) 及びテトラブチルアンモニウムジフルオロトリフェニルシリケート (20 mg) を 0℃ で加えた。室温で 3 時間攪拌した後、トリフルオロ酢酸 (127 mg) を 0℃ で加え、一晩攪拌した。脱保護は観測されず、そのため混合物を 2 M Na_2CO_3 水溶液で中和し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、残留物を CH_2Cl_2 (0.8 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸を 0℃ で加えた。0℃ で 1 時間、室温で 8 時間攪拌した後、反応混合物を氷水に注ぎ、2 M Na_2CO_3 水溶液で中和し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機相を水及び飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させた。MS：シリル化された生成物はまだ存在し、粗生成物を 0.5 mL テトラヒドロフランに溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム (テトラヒドロフラン中 1 M) の溶液を 0℃ で加えた。室温で 1.5 時間攪拌した後、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水及び飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させた。生成物を、分取 TLC (シクロヘキサン/EtOAc 2:1) により精製して、標記生成物 17.9 mg を無色の油状物として得た。MS (m/e 、ISP 陰イオン) = 404.4 $[M-H^+]$ 。

【0387】

実施例 186

3- (2, 4-ジクロロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-2- (1-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ブタン-2-オール

工程 1： 2- (2, 4-ジクロロフェニル)-1- (1-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-プロパン-1-オール

テトラヒドロフラン (20 ml) 中の 5-ブロモ-1-フェニル-1H-インダゾール (CAS 登録番号 [861905-18-2]、592 mg) の溶液に、n-ブチルリチウム (ヘキサン類中 1.6 M、1.35 ml) を -78℃ で加えた。混合物を -78℃ で 15 分間攪拌し、次にテトラヒドロフラン (10 ml) 中の 2- (2, 4-ジクロロフェニル)-プロピオンアルデ (propionalde) (CAS 登録番号 [858208-19-2]、400 mg) の溶液を加えた。混合物を -78℃ で 30 分間、0℃ で 1 時間攪拌した。氷水及び飽和 NH_4Cl 水溶液の混合物を加え、混合物を EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させ、濾過し、濃縮乾固した。生成物を、クロマトグラフィー (SiO_2 、シクロヘキサン/EtOAc 1:0→0:1) により精製して、標記化合物 (441 mg、完全には純粋でない) によりオフホワイトの固体として得て、それを更に精製しないで次の工程で使用した。MS (m/e) = 397.1 $[M+H^+]$ 。

【0388】

工程 2： 2- (2, 4-ジクロロフェニル)-1- (1-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-プロパン-1-オール

ジクロロメタン (5 ml) 中の、2- (2, 4-ジクロロフェニル)-1- (1-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-プロパン-1-オール (180 mg) の溶液に、粉末のモレキュラーシーブ 3A (1 g) を加えた。過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム (16 mg) 及び 4-メチルモルホリン-4-オキシド (106 mg) を加えた。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固した。生成物を、クロマトグラフィー (SiO_2 、シクロヘキサン/EtOAc 1:0→1:3) により精製して、標記化合物 (149 mg) をオフホワイトの固体として得た。MS (m/e) = 394.9 $[M+H^+]$ 。

【0389】

工程3: 3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(1-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-ブタン-2-オール

実施例1、工程5と同様にして、2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(1-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)-プロパン-1-オンを変換して標記化合物とした。オフホワイトの固体。MS (m/e, ISP陰イオン) = 463.0 [M-H⁺]
。

【0390】

実施例187

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-[1-(3-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-ブタン-2-オール

工程1: 5-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)-1H-インダゾール

3-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩(1g)を、1M NaOH水溶液に懸濁し、エーテルで抽出した。有機相を乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮乾固して、3-メトキシフェニルヒドラジンを得た。2,5-ジブロモベンズアルデヒド(1g)及びN-メチルピロリドン(3.7ml)を加え、混合物をマイクロ波条件下で160℃にて10分間加熱した。K₂CO₃(1.015g)、CuI(36mg)及びtrans-N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(53mg)を加え、混合物をマイクロ波条件下で160℃に40分間加熱した。CuI(18mg)及びtrans-N,N'-ジメチル-シクロヘキサン-1,2-ジアミン(26mg)を加え、混合物をマイクロ波条件下で160℃に20分間加熱した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。生成物を、クロマトグラフィー(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 100:0→95:5)により精製して、標記化合物(659mg)を黄色の油状物として得た。MS (m/e) = 303.0 [M+H⁺]
]。

【0391】

工程2~4: 3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-[1-(3-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-ブタン-2-オール

実施例186と同様にして、5-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)-1H-インダゾールを2-(2,4-ジクロロフェニル)-プロピオンアルデヒドと反応させて、2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-[1-(3-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-プロパン-1-オールを得て、それを酸化させて2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-[1-(3-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-プロパン-1-オンとし、更に変換して標記化合物とした。無色の固体。MS (m/e) = 495.2 [M+H⁺]
。

【0392】

実施例188

3-{5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-インダゾール-1-イル}-フェノール

実施例183と同様にして、3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-[1-(3-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-ブタン-2-オール(実施例187)をBBr₃と反応させて、標記化合物を無色の泡状物として得た。MS (m/e, ISP陰イオン) = 479.0 [M-H⁺]
。

【0393】

実施例189

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-[1-(2-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-ブタン-2-オール

工程1: 5-ブロモ-1-(2-メトキシフェニル)-1H-インダゾール

実施例187、工程1と同様にして、2-メトキシフェニルヒドラジンを2,5-ジブロモベンズアルデヒドと反応させて、標記化合物を褐色の油状物として得た。MS (m/e)

10

20

30

40

50

e) = 303.2 [M+H⁺].

【0394】

工程2~4: 3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-[1-(2-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-ブタン-2-オール

実施例186と同様にして、5-ブロモ-1-(2-メトキシフェニル)-1H-インダゾールを、2-(2,4-ジクロロフェニル)-プロピオンアルデヒドと反応させて、2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-[1-(2-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-プロパン-1-オールを得て、それを酸化させて、2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-[1-(2-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-プロパン-1-オンとし、更に変換して標記化合物とした。無色の固体。MS (m/e) = 495.1 [M+H⁺].

10

【0395】

実施例190

2-{5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-インダゾール-1-イル}-フェノール

実施例183と同様にして、3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-[1-(2-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-ブタン-2-オール(実施例189)をBBr₃と反応させ、標記化合物を無色の泡状物として得た。MS (m/e, ISP陰イオン) = 479.0 [M-H⁺].

20

【0396】

実施例191

3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-ブタン-2-オール

工程1: 5-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾール

実施例187、工程1と同様にして、4-メトキシフェニルヒドラジンを2,5-ジブロモベンズアルデヒドと反応させて、標記化合物を明褐色の固体として得た。MS (m/e) = 303.0 [M+H⁺].

【0397】

工程2~4: 3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-ブタン-2-オール

30

実施例186と同様にして、5-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾールを、2-(2,4-ジクロロフェニル)-プロピオンアルデヒドと反応させて、2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-プロパン-1-オールを得て、それを酸化させて、2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-プロパン-1-オンとし、更に変換して標記化合物とした。オフホワイトの泡状物。MS (m/e) = 495.1 [M+H⁺].

【0398】

40

実施例192

4-{5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-インダゾール-1-イル}-フェノール

実施例183と同様にして、3-(2,4-ジクロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-[1-(4-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-ブタン-2-オール(実施例191)を、BBr₃と反応させて、標記化合物を無色の泡状物として得た。MS (m/e) = 481.0 [M+H⁺].

【0399】

実施例193

3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(6-

50

メトキシ－ピリジン－3－イル）－ブタン－2－オール

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、（2－クロロ－4－メトキシ－フェニル）－酢酸メチルエステル及び6－メトキシニコチン酸から調製した。明黄色の固体。 $MS(m/e) = 376.1 [M+H^+]$ 。

【0400】

実施例194

5－[2－（2－クロロ－4－メトキシ－フェニル）－1－ヒドロキシ－1－トリフルオロメチル－プロピル]－1H－ピリジン－2－オン

ジオキサン（8.5ml）中の3－（2－クロロ－4－メトキシ－フェニル）－1,1,1－トリフルオロ－2－（6－メトキシ－ピリジン－3－イル）－ブタン－2－オール（実施例193、212mg）の溶液に、濃HCl水溶液（0.934ml）を加えた。混合物を100℃で1時間攪拌した。室温に冷却した後、EtOAc及び水を加え、混合物をEtOAcで抽出した。有機相を乾燥（MgSO₄）させ、濾過し、濃縮乾固して、標記化合物（207mg）を無色の固体として得た。 $MS(m/e, ISP陰イオン) = 360.0 [M-H^+]$ 。

【0401】

実施例195

5－[2－（2－クロロ－4－メトキシ－フェニル）－1－ヒドロキシ－1－トリフルオロメチル－プロピル]－1－メチル－1H－ピリジン－2－オン

N,N－ジメチルアセトアミド（1.5ml）中の5－[2－（2－クロロ－4－メトキシ－フェニル）－1－ヒドロキシ－1－トリフルオロメチル－プロピル]－1H－ピリジン－2－オン（実施例194、100mg）の溶液に、粉末のK₂CO₃（42mg）及びヨードメタン（41mg）を加えた。混合物を室温で3日間攪拌した。EtOAc及び水を加え、混合物をEtOAcで抽出した。有機相を乾燥（MgSO₄）させ、濾過し、濃縮乾固した。生成物を、クロマトグラフィー（SiO₂、シクロヘキサン/EtOAc 1:1→0:1）により精製して、標記化合物（113mg、N,N－ジメチルアセトアミド10.7 mass%を含有する）を明黄色の油状物として得た。 $MS(m/e) = 376.1 [M+H^+]$ 。

【0402】

実施例196

5－[2－（2－クロロ－4－ヒドロキシ－フェニル）－1－ヒドロキシ－1－トリフルオロメチル－プロピル]－1－メチル－1H－ピリジン－2－オン

実施例183と同様にして、5－[2－（2－クロロ－4－メトキシ－フェニル）－1－ヒドロキシ－1－トリフルオロメチル－プロピル]－1－メチル－1H－ピリジン－2－オン（実施例195）を、BBr₃と反応させて、標記化合物を無色の固体として得た。 $MS(m/e, ISP陰イオン) = 360.0 [M-H^+]$ 。

【0403】

実施例197

4－{3－クロロ－4－[3,3,3－トリフルオロ－2－ヒドロキシ－1－メチル－2－（1－メチル－6－オキソ－1,6－ジヒドロ－ピリジン－3－イル）－プロピル]－フェノキシ}－3－フルオロ－ベンゾニトリル

N,N－ジメチルアセトアミド（2ml）中の5－[2－（2－クロロ－4－ヒドロキシ－フェニル）－1－ヒドロキシ－1－トリフルオロメチル－プロピル]－1－メチル－1H－ピリジン－2－オン（実施例196、100mg）の溶液に、3,4－ジフルオロベンゾニトリル（46mg）及び炭酸セシウム（272mg）を加えた。混合物を室温で18時間攪拌した。EtOAc及び氷水を加え、混合物をEtOAcで抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥（MgSO₄）させ、濾過し、濃縮乾固した。生成物を、クロマトグラフィー（SiO₂、シクロヘキサン/EtOAc 95:5→0:1）により精製して、標記化合物（133mg）を無色の固体として得た。 $MS(m/e) = 481.1 [M+H^+]$ 。

【0404】

10

20

30

40

50

実施例 198

3-クロロ-4- {3-クロロ-4- [3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-1-メチル-2- (1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル) -プロピル] -フェノキシ} -ベンゾニトリル

実施例 197 と同様にして、5- [2- (2-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル] -1-メチル-1H-ピリジン-2-オン (実施例 196) を、3-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル及び炭酸セシウムと反応させて、標記化合物を無色の固体として得た。MS (m/e) = 497. 3 [M+H⁺]。

【0405】

10

実施例 199

5- {2- [2-クロロ-4- (4-フルオロ-3-メトキシ-フェノキシ) -フェニル] -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル} -1-メチル-1H-ピリジン-2-オン

CH₂Cl₂ (4ml) 中の 5- [2- (2-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル] -1-メチル-1H-ピリジン-2-オン (実施例 196、200mg) の溶液に、4-フルオロ-3-メトキシフェニルボロン酸 (282mg)、酢酸銅 (II) (307mg)、モレキュラーシーブ及びピリジン (219mg) を加えた。混合物を空気雰囲気下、湿気を除外して室温にて7日間攪拌した。混合物を濾過し、CH₂Cl₂ で希釈し、1M HCl 水溶液で洗浄した。有機相を乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、濃縮乾固した。生成物を、クロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/EtOAc 1:0→0:1) により精製して、標記化合物 (139mg) をオフホワイトの固体として得た。MS (m/e) = 486. 3 [M+H⁺]。

20

【0406】

実施例 200

5- {2- [2-クロロ-4- (4-フルオロ-3-ヒドロキシ-フェノキシ) -フェニル] -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル} -1-メチル-1H-ピリジン-2-オン

実施例 183 と同様にして、5- {2- [2-クロロ-4- (4-フルオロ-3-メトキシ-フェノキシ) -フェニル] -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル} -1-メチル-1H-ピリジン-2-オン (実施例 199) を、BBr₃ と反応させて、標記化合物をオフホワイトの固体として得た。MS (m/e) = 472. 2 [M+H⁺]。

30

【0407】

実施例 201

5- [2- (2, 4-ジクロロ-フェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル] -1-メチル-1H-ピリジン-2-オン

工程 1: 2- (2, 4-ジクロロ-フェニル) -3- (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-オキソ-プロピオニトリル

tert-ブタノール (25ml) 中のカリウム-tert-ブチレート (2.052g) の懸濁液に、メチル-6-メトキシニコチナート (2.5g) を加えた。2, 4-ジクロロベンジルシアニド (2.782g) を滴下した。混合物を 100℃ に 1.5 時間加熱した。室温に冷却した後、水 (100ml) を加え、混合物をジエチルエーテルで洗浄した。水相を濃 HCl 水溶液中で中和し、EtOAc で抽出した。有機相を水及びブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、濃縮乾固して、標記化合物 (1.407g) を黄色の泡状物として得て、それを更に精製しないで次の工程で使用した。MS (m/e) = 321. 0 [M+H⁺]。

40

【0408】

工程 2: 5- [2- (2, 4-ジクロロ-フェニル) -アセチル] -1H-ピリジン-2-オン

50

1, 4-ジオキサン (6 ml) 中の 2- (2, 4-ジクロロフェニル) -3- (6-メトキシピリジン-3-イル) -3-オキソプロピオニトリル (1.358 g) の溶液に、濃 HCl 水溶液 (11.5 ml) を加えた。混合物を 80 °C で 21 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を水 (30 ml) に懸濁した。濃 NaHCO₃ 水溶液を使用して pH を 7 に調整した。固体を濾別し、水で洗浄し、乾燥させて、標記化合物を無色の固体 (0.84 g) として得た。MS (m/e, ISP 陰イオン) = 281.1 [M-H⁺]。

【0409】

工程 3: 5- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -1H-ピリジン-2-オン

CH₂Cl₂ (2.8 ml) 中の 5- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -アセチル] -1H-ピリジン-2-オン (800 mg) の溶液に、N, N, N', N'-テトラメチルジアミノメタン (896 mg) を加えた。混合物を 0 °C に冷却し、酢酸無水物 (0.64 ml) を加えた。混合物を 0 °C で 10 分間、室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物を、EtOAc に溶解し、水で洗浄した。有機相を濃縮乾固し、標記化合物 (857 mg) を明褐色の固体として得て、それを更に精製しないで次の工程に使用した。MS (m/e, ISP 陰イオン) = 291.9 [M-H⁺]。

【0410】

工程 4: 5- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -プロピオニル] -1H-ピリジン-2-オン

5- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -アクリロイル] -1H-ピリジン-2-オン (840 mg) を、5% Pd/Alox を触媒として使用して EtOAc 中で水素化し、標記化合物 (233 mg) を明褐色の固体として得た。MS (m/e, ISP 陰イオン) = 293.8 [M-H⁺]。

【0411】

工程 5: 5- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -プロピオニル] -1-メチル-1H-ピリジン-2-オン

実施例 195 と同様にして、5- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -プロピオニル] -1H-ピリジン-2-オンを、ヨードメタンを用いてアルキル化し、標記化合物を無色の油状物として得た。MS (m/e) = 310.1 [M+H⁺]。

【0412】

工程 6: 5- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル] -1-メチル-1H-ピリジン-2-オン

実施例 1、工程 5 と同様にして、5- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -プロピオニル] -1-メチル-1H-ピリジン-2-オンを変換して標記化合物とした。無色の油状物。MS (m/e) = 380.2 [M+H⁺]。

【0413】

実施例 202

5- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル] -1-エチル-1H-ピリジン-2-オン

工程 1: 5- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -プロピオニル] -1-エチル-1H-ピリジン-2-オン

実施例 195 と同様にして、5- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -プロピオニル] -1H-ピリジン-2-オン (実施例 201、工程 4) を、ヨードエタンを用いてアルキル化して、標記化合物を無色の油状物として得た。MS (m/e) = 324.2 [M+H⁺]。

【0414】

工程 2: 5- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル] -1-エチル-1H-ピリジン-2-オン

実施例 1、工程 5 と同様にして、5- [2- (2, 4-ジクロロフェニル) -プロピオニル] -1-エチル-1H-ピリジン-2-オンを変換して標記化合物とした。オフホ

10

20

30

40

50

ワイトの固体。MS (m/e) = 394.0 [M+H⁺]。

【0415】

実施例203

5-[2-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン

工程1: 5-[2-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-アセチル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン

CH₂Cl₂ (5ml) 中の1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸 (606mg) の懸濁液に、N,N-ジメチルホルムアミド一滴及び塩化オキサリル (803mg) を加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌し、次に濃縮乾固した。1,2-ジメトキシエタンを加え、溶媒を再び蒸発させて、粗酸クロリドを得た。1,2-ジメトキシエタン (5ml) 中の亜鉛粉末 (517mg) の懸濁液を、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (55mg) を加えた。1,2-ジメトキシエタン (5ml) 中の酸クロリドの懸濁液を加えた。混合物を氷浴中で冷却し、1,2-ジメトキシエタン (5ml) 中の4-ブロモ-1-ブロモメチル-2-クロロベンゼン (1.125g) の溶液を30分間かけてゆっくりと加えた。混合物を0℃で30分間、室温で1.5時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。生成物を、クロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン/EtOAc 7:3→0:1) により精製して、標記化合物 (603mg、完全には純粋でない) を無色の固体として得た。MS (m/e、ISP陰イオン) = 338.0 [M-H⁺]。

【0416】

工程2~3: 5-[2-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン

実施例1、工程4及び5と同様にして、5-[2-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-アセチル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オンを、ヨードメタンを用いてアルキル化して、5-[2-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-プロピオニル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オンを得て、それを更に変換して標記化合物とした。無色の泡状物。MS (m/e、ISP陰イオン) = 421.8 [M-H⁺]。

【0417】

実施例204

3-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ブタン-2-オール

工程1: 2-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-1-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-エタノン

実施例203、工程1と同様にして、6-メトキシニコチン酸を酸クロリドに変換して、次いで4-ブロモ-1-ブロモメチル-2-クロロベンゼンと反応させて、標記化合物 (完全には純粋でない) を明黄色の固体として得た。

【0418】

工程2~3: 3-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ブタン-2-オール

実施例1、工程4及び5と同様にして、2-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-1-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-エタノンを、ヨードメタンを用いてアルキル化して、2-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-1-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-プロパン-1-オンを得て、それを更に変換して標記化合物とした。無色の油状物。MS (m/e) = 424.0 [M+H⁺]。

【0419】

実施例205

5-[2-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-プロピル]-1H-ピリジン-2-オン

実施例194と同様にして、ジオキサンの濃HClで処理することにより、2-(4

10

20

30

40

50

ーブロモー2ークロロフェニル)ー1ー(6ーメトキシピリジンー3ーイル)ープロパンー1ーオンを変換して標記化合物とした。無色の固体。MS (m/e) = 410. 1 [M+H⁺]。

【0420】

実施例206

5ー[2ー(4ーブロモー2ークロロフェニル)ー1ーヒドロキシー1ートリフルオロメチルプロピル]ー1ーエチルー1Hーピリジンー2ーオン

実施例195と同様にして、5ー[2ー(4ーブロモー2ークロロフェニル)ー1ーヒドロキシー1ートリフルオロメチルプロピル]ー1Hーピリジンー2ーオン(実施例205)を、ヨードエタンを用いてアルキル化して、標記化合物を明黄色の油状物として得た。MS (m/e) = 438. 2 [M+H⁺]。

10

【0421】

実施例207

5ー[2ー(2ークロロー5ーメトキシフェニル)ー1ーヒドロキシー1ートリフルオロメチルプロピル]ー1ーメチルー1Hーピリジンー2ーオン

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を、(2ークロロー5ーメトキシフェニル)ー酢酸メチルエステル及び1ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリジンー3ーカルボン酸から調製した。明灰色の泡状物。MS (m/e) = 376. 2 [M+H⁺]。

20

【0422】

実施例208

5ー[2ー(2, 3ージクロロー4ーメトキシフェニル)ー1ーヒドロキシー1ートリフルオロメチルプロピル]ー1ーメチルー1Hーピリジンー2ーオン

実施例1、工程2～5と同様にして、標記化合物を(2, 3ージクロロー4ーメトキシフェニル)酢酸メチルエステル及び1ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリジンー3ーカルボン酸から調製した。無色の固体。MS (m/e, ISP陰イオン) = 408. 2 [M-H⁺]。

【0423】

実施例209

5ー[2ー(2, 3ージクロロー4ーヒドロキシフェニル)ー1ーヒドロキシー1ートリフルオロメチルプロピル]ー1ーメチルー1Hーピリジンー2ーオン

30

実施例183と同様にして、5ー[2ー(2, 3ージクロロー4ーメトキシフェニル)ー1ーヒドロキシー1ートリフルオロメチルプロピル]ー1ーメチルー1Hーピリジンー2ーオン(実施例208)を、BBr₃と反応させて、標記化合物を明黄色の泡状物として得た。MS (m/e, ISP陰イオン) = 393. 8 [M-H⁺]。

【0424】

実施例210

5ー[2ー(2ークロロー5ーフルオロー4ーメトキシフェニル)ー1ーヒドロキシー1ートリフルオロメチルプロピル]ー1ーメチルー1Hーピリジンー2ーオン

工程1: 5ー[2ー(2ークロロー5ーフルオロー4ーメトキシフェニル)ープロピオニル]ー1ーメチルー1Hーピリジンー2ーオン

40

実施例203、工程1と同様にして、1ーメチルー6ーオキソー1, 6ージヒドロピリジンー3ーカルボン酸を酸クロリドに変換して、次いで1ーブロモメチルー2ークロロー5ーフルオロー4ーメトキシベンゼン(CAS登録番号 [853569-69-4])と反応させて、標記化合物を得た。

【0425】

工程2～3: 5ー[2ー(2ークロロー5ーフルオロー4ーメトキシフェニル)ー1ーヒドロキシー1ートリフルオロメチルプロピル]ー1ーメチルー1Hーピリジンー2ーオン

実施例1、工程4及び5と同様にして、5ー[2ー(2ークロロー5ーフルオロー4ー

50

メトキシフェニル) - プロピオニル] - 1 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オンを、ヨードメタンを用いてアルキル化して、5 - [2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - プロピオニル] - 1 - メチル - 1 H - ピリジン - 2 - オンを得て、それを更に変換して標記化合物とした。無色の固体。MS (m/e) = 394.1 [M+H⁺]。

【0426】

実施例 A

下記の成分を含有するフィルムコーティング錠を常法により製造することができる：

成分	1錠当たり	
核：		
式 (I) の化合物	10.0 mg	200.0 mg
微晶質セルロース	23.5 mg	43.5 mg
含水乳糖	60.0 mg	70.0 mg
ポビドン K30	12.5 mg	15.0 mg
デンプングリコール酸ナトリウム	12.5 mg	17.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg	4.5 mg
(核重量)	120.0 mg	350.0 mg

フィルムコート：

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5 mg	7.0 mg
ポリエチレングリコール 6000	0.8 mg	1.6 mg
タルク	1.3 mg	2.6 mg
酸化鉄 (黄色)	0.8 mg	1.6 mg
二酸化チタン	0.8 mg	1.6 mg

【0427】

活性成分を篩にかけ、微晶質セルロースと混合し、そして混合物をポリビニルピロリドンの水溶液と共に造粒する。顆粒をデンプングリコール酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムと混合し、圧縮して、それぞれ 120 又は 350 mg の核を得る。上記のフィルムコートの水性溶液／懸濁液を核に塗布する。

【0428】

実施例 B

下記の成分を含有するカプセル剤を、常法により製造することができる：

成分	1カプセル当たり
式 (I) の化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
トウモロコシデンプン	20.0 mg
タルク	5.0 mg

【0429】

成分を篩にかけ、混合し、そしてサイズ 2 のカプセルに充填する。

【0430】

実施例 C

注射液は下記の組成を有することができる：

式 (I) の化合物	3.0 mg
ゼラチン	150.0 mg
フェノール	4.7 mg
炭酸ナトリウム	最終 pH 7 を得るように
注射用水	1.0 ml まで

【0431】

実施例 D

下記の成分を含有する軟ゼラチンカプセル剤を常法により製造することができる：

カプセル内容物

式 (I) の化合物	5 . 0 mg
黄ろう	8 . 0 mg
硬化大豆油	8 . 0 mg
部分硬化植物油	3 4 . 0 mg
大豆油	1 1 0 . 0 mg
カプセル内容物の重量	1 6 5 . 0 mg
ゼラチンカプセル	
ゼラチン	7 5 . 0 mg
グリセロール 8 5 %	3 2 . 0 mg
Karion 83	8 . 0 mg (乾物)
二酸化チタン	0 . 4 mg
黄酸化鉄	1 . 1 mg

10

【0432】

活性成分を、他の成分の加温溶融物に溶解し、そして混合物を適切な大きさの軟ゼラチンカプセルに充填する。充填された軟ゼラチンカプセル剤を、通常の手順に従って処理する。

【0433】

実施例 E

下記の成分を含有するサッシェを常法により製造することができる：

式 (I) の化合物	5 0 . 0 mg
乳糖、微細粉末	1 0 1 5 . 0 mg
微晶質セルロース (AVICEL PH 102)	1 4 0 0 . 0 mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1 4 . 0 mg
ポリビニルピロリドン K 30	1 0 . 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 0 . 0 mg
調味添加剤	1 . 0 mg

20

【0434】

活性成分を、乳糖、微晶質セルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウムと混合し、そして水中のポリビニルピロリドンの混合物と共に造粒する。顆粒をステアリン酸マグネシウム及び調味添加剤と混合し、そしてサッシェに充填する。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 P 3/04 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 5/38 (2006.01)
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)
 C 0 7 D 241/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4965 (2006.01)
 A 6 1 K 31/44 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4409 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4406 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4402 (2006.01)
 C 0 7 D 237/08 (2006.01)
 A 6 1 K 31/50 (2006.01)
 C 0 7 D 215/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/47 (2006.01)
 C 0 7 D 239/26 (2006.01)
 A 6 1 K 31/505 (2006.01)
 C 0 7 D 233/64 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4174 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 C 0 7 D 241/42 (2006.01)
 A 6 1 K 31/498 (2006.01)
 C 0 7 D 277/62 (2006.01)
 A 6 1 K 31/428 (2006.01)
 C 0 7 D 277/24 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)
 C 0 7 D 217/02 (2006.01)
 A 6 1 K 31/472 (2006.01)
 C 0 7 D 231/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/415 (2006.01)
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5383 (2006.01)
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 C 0 7 D 213/64 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 D 249/18 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4192 (2006.01)
 C 0 7 D 237/28 (2006.01)
 A 6 1 K 31/502 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4412 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

F I

A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 5/38
 A 6 1 P 25/24
 C 0 7 D 241/12 C S P
 A 6 1 K 31/4965
 A 6 1 K 31/44
 A 6 1 K 31/4409
 A 6 1 K 31/4406
 A 6 1 K 31/4402
 C 0 7 D 237/08
 A 6 1 K 31/50
 C 0 7 D 215/14
 A 6 1 K 31/47
 C 0 7 D 239/26
 A 6 1 K 31/505
 C 0 7 D 233/64 1 0 3
 A 6 1 K 31/4174
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 A
 A 6 1 K 31/437
 C 0 7 D 471/04 1 0 8 A
 C 0 7 D 241/42
 A 6 1 K 31/498
 C 0 7 D 277/62
 A 6 1 K 31/428
 C 0 7 D 277/24
 A 6 1 K 31/426
 C 0 7 D 217/02
 A 6 1 K 31/472
 C 0 7 D 231/12 B
 A 6 1 K 31/415
 C 0 7 D 498/04 1 1 2 T
 A 6 1 K 31/5383
 C 0 7 D 401/04
 A 6 1 K 31/4439
 C 0 7 D 213/64
 C 0 7 D 403/12
 A 6 1 K 31/497
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 249/18 5 0 1
 A 6 1 K 31/4192
 C 0 7 D 237/28
 A 6 1 K 31/502
 C 0 7 D 401/12
 A 6 1 K 31/4412

C O 7 D 401/06	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
C O 7 D 217/20	(2006.01)	C O 7 D 401/06	
C O 7 D 209/12	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/404	(2006.01)	C O 7 D 217/20	
C O 7 D 231/56	(2006.01)	C O 7 D 209/12	
A 6 1 K 31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/404	
C O 7 D 417/04	(2006.01)	C O 7 D 231/56	Z
C O 7 D 413/12	(2006.01)	A 6 1 K 31/416	
		C O 7 D 417/04	
		C O 7 D 413/12	

- (72)発明者 ヘルテル, コルネリヤ
スイス国、ツェーハー—4 2 2 5 ブリスラハ、ヒンター・デン・ゲルテン 1 5
- (72)発明者 フンツィカー, ダニエル
スイス国、ツェーハー—4 3 1 3 メーリン、ビュルクリシュトラーセ 1 4
- (72)発明者 ラーナー, クリスティアン
スイス国、ツェーハー—4 1 0 2 ビニンゲン、ツァイガーヴェーク 2
- (72)発明者 オプスト・ザンダー, ウルリケ
スイス国、ツェーハー—4 1 5 3 ラйнаッハ・ベーエル、テルヴィラーシュトラーセ 4 1
- (72)発明者 ペーターズ, イエンスーウーヴェ
ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハーヴィーレン、ヴィンケルマッテン 8
- (72)発明者 フリジェ, フィリップ
フランス国、エフ—6 8 1 3 0 シュヴォーベン、リュ・デュ・ヴィニョーブル 1
- (72)発明者 シュルツァーガーシュ, ターニャ
スイス国、ツェーハー—4 4 1 0 リースタル、アウロラシュトラーセ 3 2

審査官 小川 由美

- (56)参考文献 国際公開第2 0 0 7 / 0 4 0 1 6 6 (WO, A 1)
国際公開第2 0 0 6 / 1 3 5 8 2 6 (WO, A 1)
特表2 0 0 7 - 5 0 6 7 5 0 (JP, A)
独国特許出願公開第1 0 3 4 6 9 3 9 (DE, A 1)
国際公開第2 0 0 7 / 0 8 7 5 1 8 (WO, A 1)
特表2 0 0 5 - 5 2 7 5 5 5 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C O 7 D

A 6 1 K

C A p l u s (STN)

R E G I S T R Y (STN)