

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-532575

(P2020-532575A)

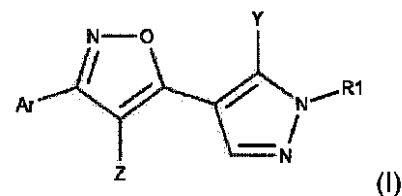
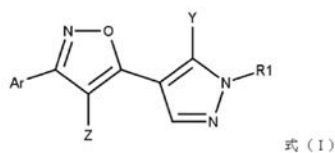
(43) 公表日 令和2年11月12日 (2020. 11. 12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 413/04 (2006. 01)	C 0 7 D 413/04	4 C 0 5 0
A 6 1 P 17/06 (2006. 01)	A 6 1 P 17/06	4 C 0 6 3
A 6 1 P 19/02 (2006. 01)	A 6 1 P 19/02	4 C 0 8 6
A 6 1 P 37/06 (2006. 01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 5/14 (2006. 01)	A 6 1 P 5/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 216 頁) 最終頁に続く		

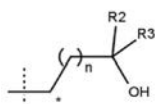
(21) 出願番号	特願2020-514532 (P2020-514532)	(71) 出願人	520078237
(86) (22) 出願日	平成30年9月6日 (2018. 9. 6)		イミュニック アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	令和2年4月30日 (2020. 4. 30)		ドイツ連邦共和国, 8 2 1 6 6, グレーフ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2018/073993		エルフィンゲ, ロッホハマー シュラグ
(87) 国際公開番号	W02019/048541		2 1
(87) 国際公開日	平成31年3月14日 (2019. 3. 14)	(74) 代理人	100099759
(31) 優先権主張番号	17189652.5		弁理士 青木 篤
(32) 優先日	平成29年9月6日 (2017. 9. 6)	(74) 代理人	100123582
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		弁理士 三橋 真二
		(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一
		(74) 代理人	100141977
			弁理士 中島 勝
		(74) 代理人	100150810
			弁理士 武居 良太郎
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 自己免疫疾患及び慢性炎症を治療するための 1 L-17 及び 1 F N-ガンマの阻害剤としての 1 - (4 - (イソオキサゾール-5-イル) -1 H-ピラゾール-1-イル) -2-メチルプロパ

(57) 【要約】



本発明は、一般式 (I) の化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物に関し、式中、A r、Z、及び Y は本明細書に記載の通りであり、R 1 は次の構造の基であり、

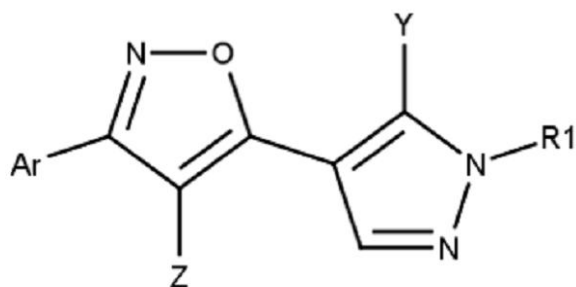


式中、n は 0 若しくは 1 であり、R 2 は H、重水素、若しくはメチルであり、R 3 は、メチル、トリフルオロメチル、エチルであるか、若しくは R 2 と一緒になって

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であって、
【化 1】



式 (I)

10

Ar が、フェニル及びヘテロアリールからなる群より選択され、それらがそれぞれ、独立して選択される 1 つ又は複数の置換基 R^{Ar} によって任意選択で置換され、

R^{Ar} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキル、ハロアルキル、モノー又はジアルキルアミノアルキル、モノー又はジアルキルアミノアルコキシ、 $-COOR'$ 、 $-CONHR'$ 、 $-CO-R'$ 、 $-SO_2NHR'$ 、 $NH-CO-R'$ 、 NO_2 、 $-NH-SO_2-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、ベンジルオキシ、 $-CO-$ ヘテロシクリル、 $-CO-$ シクロアルキル、 $-CONH-$ シクロアルキル、 $-CONH-$ ヘテロシクリル、 $-O-$ アルキルヘテロシクリル、 $-O-$ アルキルシクロアルキル、(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)- C_{1-4} -アルコキシ、アミノ、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、及びヘテロアリールからなる群より選択され、前記アルコキシ、アラルキル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、及びヘテロアリール基がそれぞれ、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン、及び OH から独立して選択される 1 つ又は複数の置換基によって任意選択で置換され、 R' が、 H 、 OH 、アルキル、及びハロアルキルからなる群より独立して選択され (is independently selected from the group consisting of independently represent s)、

20

30

Z が、 H 、ハロゲン、 $-CO-R^Z$ 、 $-CH_2-O-R^Z$ 、 $-CO-CH_2-R^Z$ 、 $-CO-CH_2-O-R^Z$ 、 $-COOR^Z$ 、 $-NHCO-R^Z$ 、 $-CO-NHR^Z$ 、 $-N(R^Z)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHCOOR^Z$ 、 $-SO_2-R^Z$ 、 $-SO_2NHR^Z$ 、 $-アルキル-O-R^Z$ 、 $-アルキル-O-アルキル-O-R^Z$ 、アミノ、アルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びシクロアルキルからなる群より選択され、前記アルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びシクロアルキル基がそれぞれ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、 $-COO-$ アルキル、 OH 、及びシクロアルキルからなる群より独立して選択される 1 つ又は複数の置換基によって任意選択で置換され、

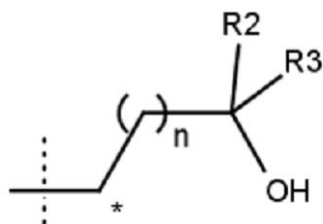
40

R^Z が、 H 、ハロゲン、 $-OH$ 、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、フェニル、及びヘテロアリールからなる群より選択され、

Y が、 H 、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、又はアルキルエステルであり、

R_1 が、次の構造の基であり、

【化 2】



n が 0 又は 1 であり、

R_2 及び R_3 がメチルである、若しくは一緒になってシクロプロピル基を形成し、 X が H 若しくはメチルである、

又は R_2 がメチルであり、 R_3 が*印の炭素原子にメチレン架橋を形成し、 X が H 若しくはメチルであり、

又は R_2 及び R_3 がメチルである、若しくは一緒になってシクロプロピル基を形成し、

X は*印の炭素原子とエチレンブリッジを形成する

化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 2】

A^r が、フェニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールからなる群より選択され、それらがそれぞれ、独立して選択される 1 つ又は複数の置換基 R^{A^r} によって任意選択で置換され、

R^{A^r} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキル、ハロアルキル、モノー又はジアルキルアミノアルキル、モノー又はジアルキルアミノアルコキシ、 $-COOR'$ 、 $-CONHR'$ 、 $-CO-R'$ 、 $-SO_2NHR'$ 、 $NH-CO-R'$ 、 NO_2 、 $-NH-SO_2-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、ベンジルオキシ、 $-CO-$ ヘテロシクリル、 $-CO-$ シクロアルキル、 $-CONH-$ シクロアルキル、 $-CONH-$ ヘテロシクリル、 $-O-$ アルキルヘテロシクリル、 $-O-$ アルキルシクロアルキル、(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イル) $-C_{1-4}$ アルコキシ、アミノ、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、及びヘテロアリールからなる群より選択され、前記アルコキシ、アラルキル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、及びヘテロアリール基がそれぞれ、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン、及び OH から独立して選択される 1 つ又は複数の置換基によって任意選択で置換され、 R' が、H、OH、アルキル、及びハロアルキルからなる群より独立して選択され (is independently selected from the group consisting of independently represents)、

Z が、H、ハロゲン、 $-CO-R^Z$ 、 $-CH_2-O-R^Z$ 、 $-CO-CH_2-R^Z$ 、 $-CO-CH_2-O-R^Z$ 、 $-COOR^Z$ 、 $-NHCO-R^Z$ 、 $-CO-NHR^Z$ 、 $-N(R^Z)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHCO_2R^Z$ 、 $-SO_2-R^Z$ 、 $-SO_2NHR^Z$ 、 $-アルキル-O-R^Z$ 、 $-アルキル-O-アルキル-O-R^Z$ 、アミノ、アルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びシクロアルキルからなる群より選択され、前記アルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びシクロアルキル基がそれぞれ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、 $-COO-$ アルキル、OH、及びシクロアルキルからなる群より独立して選択される 1 つ又は複数の置換基によって任意選択で置換され、

R^Z が、H、ハロゲン、 $-OH$ 、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、フェニル、及びヘテロアリールからなる群より選択され、

Y が、H、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、又はアルキルエステルであり、

R_1 が、次の構造の基であり、

10

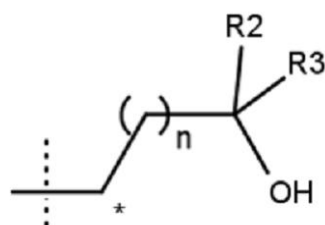
20

30

40

50

【化 3】



n が 0 若しくは 1 であり、

R 2 が、H、重水素、若しくはメチルであり、

10

R 3 が、メチル、トリフルオロメチル、エチルである、若しくは R 2 と一緒になってシクロプロピル基を形成する、

又は

n が 1 であり、R 2 が H、重水素、若しくはメチルであり、R 3 が * 印の炭素原子にメチレン架橋を形成する

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 3】

A r が、フェニル及び 5 - 又は 6 員ヘテロアリールからなる群より選択され、それらがそれぞれ、1 つ又は複数の置換基 R ^{A r} によって任意選択で置換され、

R ^{A r} が、ハロゲン、OH、CN、C ₁ - 4 アルキル、C ₁ - 4 ハロアルキル、- NH ₂、アセトアミド、- COO - C ₁ - 4 アルキル、C ₁ - 4 アルコキシ、及び (モノ-又はジ- C ₁ - 4 アルキル-アミノ) - C ₁ - 4 アルコキシ、より具体的に、ハロゲン、C ₁ - 4 アルコキシ、及び (モノ-又はジ- C ₁ - 4 アルキル-アミノ) - C ₁ - 4 アルコキシ、ベンジルオキシ、一方の R ^N が H であり、もう一方が C ₁ - 3 アルキル、C ₃ - 4 シクロアルキルである、又は両 R ^N が、それらが結合している N と一緒に、アゼタン、ピロリジン、若しくはモルホリン環を形成する - CO - N (R ^N) ₂、一方の R ^N が H であり、もう一方がイソプロピル若しくはシクロブチルである、又は両 R ^N が、それらが結合している N と一緒に、ピロリジン、モルホリン、1, 1 - ジオキソチオモルホリン、4 - メチル - ピペラジン、若しくは 2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン環を形成する - CONR ^N からなる群より選択され、

20

30

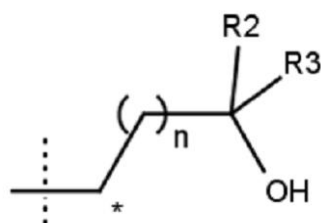
Z が、H、ハロゲン、- CO - C ₁ - 4 アルキル、- CO - CH ₂ - C ₁ - 4 アルコキシ、- CO - CH ₂ - O - C ₃ - 5 シクロアルキル、- CO - ヘテロシクリル、- CH ₂ - OH、- CH ₂ - O - C ₁ - 4 アルキル、- CH ₂ - O - C ₃ - 5 シクロアルキル、- NH ₂、- NH - COO - C ₁ - 4 アルキル、- CN、- COO - C ₁ - 4 アルキル、- CONH - C ₁ - 4 アルキル、- CONH - アリールアルキル、- CONH - シクロアルキル、- CON (C ₁ - 4 アルキル) ₂、- CON (C ₁ - 4 アルキル) - O - C ₁ - 4 アルキル、- CO - CH ₂ - シクロアルキル、COO - ヘテロシクリル、- COO - シクロアルキル、シクロアルキルメチル、アルケン - 1 - オン、アルキルオキシアルキル、- C ₁ - 2 アルキル - O - C ₁ - 2 アルキル - O - C ₁ - 4 アルキル、シクロアルキルメチル - アルケン - 1 - オール、ヘテロアリール、フェニル、又はヘテロシクリルからなる群より選択され、前記フェニル及びヘテロシクリルが、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、- COO - アルキル、OH、及びシクロアルキルを含む群より独立して選択される 1 つ又は複数の置換基によって任意選択で置換され、

40

Y が、H、アルキル、ハロアルキル、及びアルキルエステルからなる群より選択され、

R 1 が、次の構造の基であり

【化 4】



n が 0 であり、

R 2 が、H、重水素、若しくはメチルであり、

R 3 が、メチル、トリフルオロメチル、エチルである、若しくは R 2 と一緒になってシクロプロピル基を形成する、

又は

n が 1 であり、

R 2 が、H、重水素、若しくはメチルであり、

R 3 が、メチル若しくはトリフルオロメチルである、若しくは*印の炭素原子にメチレン架橋を形成する

請求項 1 又は 2 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 4】

A r が、フェニル及びピリジルからなる群より選択され、それらがそれぞれ、1 つ又は複数の置換基 R^{A r} によって任意選択で置換され、

R^{A r} が、ハロゲン、OH、 $-O-C_{1-3}$ -アルキル、 $-O-C_{1-3}$ -ハロアルキル、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -ハロアルキル、(モノー又はジメチルアミノ)- C_{1-3} -アルキル、及び(モノー又はジメチルアミノ)- C_{1-2} -アルコキシからなる群より選択され、

Z が、 $COO-C_{1-3}$ -アルキル、 $-CO-CH_2-O-C_{1-2}$ -アルキル、5-又は 6 員ヘテロアリール、フェニル、 $-COO-C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $-COO-C_{3-6}$ -ヘテロシクリル、 $-CON-C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $-CON-C_{3-6}$ -ヘテロシクリル、 $-CO-CH_2-C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $-CH_2-O-C_{3-6}$ -シクロアルキル、 $-CO-C_{1-4}$ -アルキル、 $-C_{1-2}$ -アルキル- $O-C_{1-2}$ -アルキル、 $-C_{1-2}$ -アルキル- $O-C_{1-2}$ -アルキル- $O-C_{1-2}$ -アルキル、及び $-C(OH)(C_{1-4}-アルキル)(CH_2-C_{3-6}-シクロアルキル)$ からなる群より選択され、前記ヘテロアリール、フェニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、及びアルキルが、メチル、ハロゲン、 CF_3 、OMe、及びOHからなる群より独立して選択される 1 つ又は複数の置換基で任意選択で置換され、

Y が、 CF_3 及び Me からなる群より選択され、

R 1 が、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチル-シクロブチル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシシクロブチル、2-ヒドロキシ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-ヒドロキシ-2-ジユテロ-プロピル、及び 1-ヒドロキシ-シクロプロピルメチルからなる群より選択される、

請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 5】

A r が、1 つ又は複数の置換基 R^{A r} によって任意選択で置換されたフェニルからなる群より選択され、

R^{A r} が、ハロゲン、 $-O-C_{1-3}$ -アルキル、 $-O-C_{1-3}$ -ハロアルキル、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -ハロアルキル、及び(ジメチルアミノ)- C_{1-2} -アル

コキシからなる群より選択され、

Zが、H、 $\text{COO}-\text{C}_{1-3}$ -アルキル、ピリミジル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリルイミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チオフエニル、フラン、テトラヒドロフラン、シクロプロポキシメチル、シクロヘキソキシメチル、シクロペントキシメチル、 $-\text{COO}-\text{シクロプロピル}$ 、 $-\text{COO}-\text{シクロブチル}$ 、 $-\text{COO}-\text{シクロペンチル}$ 、 $-\text{COO}-\text{シクロヘキシル}$ 、ペンタ-4-エン-1-オン、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、イソプロポキシメチル、シクロブトキシメチル、メトキシエチル、アセチル、メトキシアセチル、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{シクロブチル}$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{シクロプロピル}$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{シクロペンチル}$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{シクロヘキシル}$ 、 $-\text{COO}-\text{オキセタン}$ 、1-シクロプロピルメチル-ペンタ-4-エン-1-オール、 $-\text{メトキシ}-\text{エトキシ}-\text{メチル}$ 、 $-\text{CONH}-\text{シクロプロピル}$ 、 $-\text{CONH}-\text{シクロブチル}$ 、 $-\text{CONH}-\text{シクロペンチル}$ 、及び $-\text{CONH}-\text{シクロヘキシル}$ からなる群より選択され、前記ピリミジル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリルイミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チオフエニル、テトラヒドロフラン、及びフランが、メチル、ハロゲン、 CF_3 、 OMe 、及び OH からなる群より独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換され、

10

Yが、 CF_3 及び Me からなる群より選択され、

R¹が、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチル-シクロブチル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシシクロブチル、2-ヒドロキシ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-ヒドロキシ-2-ジュウテロ-プロピル、及び1-ヒドロキシ-シクロプロピルメチルからなる群より選択される、

20

請求項1~4のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項6】

A^rが、1つ又は複数の置換基 R^{Ar} によって任意選択で置換されるフェニルであり、

R^{Ar} が、 Cl 、 $-\text{OMe}$ 、 F 、及び2-(ジメチルアミノ)-エトキシからなる群より選択され、

Zが、 $-\text{COOMe}$ 、 $-\text{COOEt}$ 、ピリミジン-2-イル、チアゾール-2-イル、シクロプロポキシメチル、 $-\text{COO}-\text{シクロプロピル}$ 、 $-\text{COO}-\text{シクロブチル}$ 、ペンタ-4-エン-1-オン、ピリミジン-4-イル、メトキシメチル、ピラジン-2-イル、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{シクロブチル}$ 、 $-\text{COO}-\text{オキセタン}$ 、5-メチル-イソオキサゾール-2-イル、1-シクロプロピルメチル-ペンタ-4-エン-1-オール、 $-\text{CONH}-\text{シクロペンチル}$ からなる群より選択され、

30

Yが、 CF_3 及び Me からなる群より選択され、

R¹が、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、3-ヒドロキシ-3-メチル-シクロブチル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシシクロブチル、2-ヒドロキシ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-ヒドロキシ-2-ジュウテロ-プロピル、及び1-ヒドロキシ-シクロプロピルメチルからなる群より選択される、

40

請求項1~5のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項7】

1- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4- (1, 3-チアゾール-2-イル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-2-メチルプロパン-2-オール

1- ({4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4- (1, 3-チアゾール-2-イル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル} メチル) シクロプロパン-1-オール

4- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4- (1, 3-チアゾール

50

－2－イル）－1， 2－オキサゾール－5－イル］－5－（トリフルオロメチル）－1 H
－ピラゾール－1－イル} －2－メチルブタン－2－オール

（2 R）－1－{ 4－[3－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－4－（1， 3－
チアゾール－2－イル）－1， 2－オキサゾール－5－イル］－5－（トリフルオロメチル）
－1 H－ピラゾール－1－イル} プロパン－2－オール

（2 S）－1－{ 4－[3－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－4－（1， 3－
チアゾール－2－イル）－1， 2－オキサゾール－5－イル］－5－（トリフルオロメチル）
－1 H－ピラゾール－1－イル} プロパン－2－オール

1－{ 4－[3－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－4－（1， 3－チアゾール
－2－イル）－1， 2－オキサゾール－5－イル］－5－（トリフルオロメチル）－1 H
－ピラゾール－1－イル} ブタン－2－オール（ラセミ体）

3－{ 4－[3－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－4－（1， 3－チアゾール
－2－イル）－1， 2－オキサゾール－5－イル］－5－（トリフルオロメチル）－1 H
－ピラゾール－1－イル} －1， 1， 1－トリフルオロプロパン－2－オール（ラセミ体
）

エチル 3－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－5－[1－（2－ヒドロキシ－
2－メチルプロピル）－5－（トリフルオロメチル）－1 H－ピラゾール－4－イル］－
1， 2－オキサゾール－4－カルボキシレート

エチル 3－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－5－[1－（3－ヒドロキシ－
3－メチルブチル）－5－（トリフルオロメチル）－1 H－ピラゾール－4－イル］－1
， 2－オキサゾール－4－カルボキシレート

エチル 3－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－5－{ 1－[（1 R， 3 S）－
3－ヒドロキシ－3－メチルシクロブチル］－5－（トリフルオロメチル）－1 H－ピラ
ゾール－4－イル} －1， 2－オキサゾール－4－カルボキシレート（シン）

エチル 3－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－5－{ 1－[（1 S， 3 R）－
3－ヒドロキシ－3－メチルシクロブチル］－5－（トリフルオロメチル）－1 H－ピラ
ゾール－4－イル} －1， 2－オキサゾール－4－カルボキシレート（アンチ）

エチル 3－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－5－{ 1－[（2 R）－2－ヒ
ドロキシプロピル］－5－（トリフルオロメチル）－1 H－ピラゾール－4－イル} －1
， 2－オキサゾール－4－カルボキシレート

エチル 3－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－5－{ 1－[（2 S）－2－ヒ
ドロキシプロピル］－5－（トリフルオロメチル）－1 H－ピラゾール－4－イル} －1
， 2－オキサゾール－4－カルボキシレート

エチル 3－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－5－[1－（2－ヒドロキシブ
チル）－5－（トリフルオロメチル）－1 H－ピラゾール－4－イル］－1， 2－オキサ
ゾール－4－カルボキシレート（ラセミ体）

エチル 3－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－5－[1－（3， 3， 3－トリ
フルオロ－2－ヒドロキシプロピル）－5－（トリフルオロメチル）－1 H－ピラゾール
－4－イル］－1， 2－オキサゾール－4－カルボキシレート（ラセミ体）

エチル 3－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－5－{ 1－[（2 R）－3， 3
， 3－トリフルオロ－2－ヒドロキシプロピル］－5－（トリフルオロメチル）－1 H－
ピラゾール－4－イル} －1， 2－オキサゾール－4－カルボキシレート

メチル 3－（2－クロロフェニル）－5－{ 5－メチル－1－[（1 S， 3 R）－3
－ヒドロキシ－3－メチルシクロブチル］－1 H－ピラゾール－4－イル} －1， 2－オ
キサゾール－4－カルボキシレート（アンチ）

メチル 3－（2－クロロフェニル）－5－{ 5－メチル－1－[（1 R， 3 S）－3
－ヒドロキシ－3－メチルシクロブチル］－1 H－ピラゾール－4－イル} －1， 2－オ
キサゾール－4－カルボキシレート（シン）

メチル 3－（2－クロロフェニル）－5－[1－（3－ヒドロキシ－3－メチルブチ
ル）－5－メチル－1 H－ピラゾール－4－イル］－1， 2－オキサゾール－4－カルボ

10

20

30

40

50

キシレート

メチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

メチル 5-{1-[(2R) -2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-3-(2-メトキシピリジン-3-イル)-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

メチル 3-(2-クロロフェニル)-5-{1-[(2S) -2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

メチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(2S) -2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

メチル 3-(2-クロロフェニル)-5-{1-[(2S) -2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

メチル 3-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-5-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

メチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(1S, 3R) -3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (アンチ)

メチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(1R, 3S) -3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (シン)

メチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(3-ヒドロキシシクロブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

メチル 3-(2-クロロフェニル)-5-{1-[(1S, 3S) -3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)シクロブチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (シン)

1-{4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-2-メチルプロパン-2-オール

1-{4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}(2-²H)プロパン-2-オール (ラセミ体)

エチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[2-ヒドロキシ(2-²H)プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (ラセミ体)

メチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[2-ヒドロキシ(2-²H)プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (ラセミ体)

1-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 2-オキサゾール-4-イル]エタン-1-オン

1-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(2R) -2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-イル]エタン-1-オン

1-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(2-ヒドロキシ-2

10

20

30

40

50

ーメチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 1
 , 2-オキサゾール-4-イル] - 2-シクロブチルエタン-1-オン

1 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 5 - [1 - (2-ヒドロキシ-2
 -メチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 1
 , 2-オキサゾール-4-イル] ペンタ-4-エン-1-オン

2 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 5 - [1 - (2-ヒドロキシ-2
 -メチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 1
 , 2-オキサゾール-4-イル] - 1-シクロプロピルヘキサ-5-エン-2-オール (ラセミ体)

1 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 5 - [1 - (2-ヒドロキシ-2
 -メチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 1
 , 2-オキサゾール-4-イル] - 2-メトキシエタン-1-オン

1 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 5 - {1 - [(2R) - 2-ヒド
 ロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-イル} - 1 ,
 2-オキサゾール-4-イル] - 2-メトキシエタン-1-オン

3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - N-シクロペンチル-5 - [1 - (2-
 ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-
 4-イル] - 1 , 2-オキサゾール-4-カルボキサミド

3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - N-シクロプロピル-5 - [1 - (2-
 ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-
 4-イル] - 1 , 2-オキサゾール-4-カルボキサミド

3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - N-シクロブチル-5 - [1 - (2-ヒ
 ドロキシ-2-メチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4
 -イル] - 1 , 2-オキサゾール-4-カルボキサミド

3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - N-シクロペンチル-5 - {1 - [(2
 R) - 2-ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4
 -イル} - 1 , 2-オキサゾール-4-カルボキサミド

3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - N-シクロプロピル-5 - {1 - [(2
 R) - 2-ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4
 -イル} - 1 , 2-オキサゾール-4-カルボキサミド

3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - N-シクロブチル-5 - {1 - [(2R
) - 2-ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-
 イル} - 1 , 2-オキサゾール-4-カルボキサミド

オキセタン-3-イル 3 - (2-クロロフェニル) - 5 - {1 - [(2S) - 2-ヒ
 ドロキシプロピル] - 5 - メチル-1 H-ピラゾール-4-イル} - 1 , 2-オキサゾー
 ル-4-カルボキシレート

シクロプロピル 3 - (2-クロロフェニル) - 5 - {1 - [(1S, 3R) - 3-ヒ
 ドロキシ-3-メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール
 -4-イル} - 1 , 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (アンチ)

シクロプロピル 3 - (2-クロロフェニル) - 5 - {1 - [(1R, 3S) - 3-ヒ
 ドロキシ-3-メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール
 -4-イル} - 1 , 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (シン)

シクロプロピル 3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 5 - {1 - [(1S,
 3R) - 3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1
 H-ピラゾール-4-イル} - 1 , 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (アンチ)

シクロプロピル 3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 5 - {1 - [(1R,
 3S) - 3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1
 H-ピラゾール-4-イル} - 1 , 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (シン)

オキセタン-3-イル 3 - (2-クロロフェニル) - 5 - {1 - [(1R, 3S) -
 3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル] - 5 - メチル-1 H-ピラゾール-4-イル

10

20

30

40

50

} - 1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (シン)

シクロプロピル 3-(2-クロロフェニル)-5-{5-メチル-1-[(1R, 3S)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (シン)

シクロプロピル 3-(2-クロロフェニル)-5-{5-メチル-1-[(1S, 3R)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (アンチ)

シクロプロピル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

シクロブチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

オキセタン-3-イル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

オキセタン-3-イル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

シクロプロピル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

オキセタン-3-イル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

シクロプロピル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{5-メチル-1-[(1R, 3S)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (シン)

シクロプロピル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{5-メチル-1-[(1S, 3R)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (アンチ)

1-{4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-2-メチルプロパン-2-オール

(1R, 3S)-3-{4-[3-(2-クロロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)

1-{4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(メトキシメチル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-2-メチルプロパン-2-オール

(2R)-1-{4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(メトキシメチル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}プロパン-2-オール

4-{4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(メトキシメチル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-2-メチルブタン-2-オール

(2S)-1-{4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(メトキシメチル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}プロパン-2-オール

(1R, 3S)-3-{4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(メ

10

20

30

40

50

トキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)

(1 R, 3 S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - メチル-1 H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)

(1 S, 3 R) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - メチル-1 H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (アンチ)

(1 R, 3 S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - メチル-1 H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)

(1 S, 3 R) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - メチル-1 H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (アンチ)

(1 R, 3 S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)

(2 S) - 1 - {4 - [3 - (2-クロロフェニル) - 4 - [(2-メトキシエトキシ)メチル] - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル} プロパン-2-オール

(2 R) - 1 - {4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4 - (エトキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル} プロパン-2-オール

4 - {4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル} - 2-メチルブタン-2-オール

4 - {4 - [3 - (2-クロロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル} - 2-メチルブタン-2-オール

4 - {4 - [3 - (2-クロロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - メチル-1 H-ピラゾール-1-イル} - 2-メチルブタン-2-オール

(1 R, 3 S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - メチル-1 H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)

(1 S, 3 R) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - メチル-1 H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (アンチ)

4 - {4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - メチル-1 H-ピラゾール-1-イル} - 2-メチルブタン-2-オール

(1 R, 3 S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - メチル-1 H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)

(1 S, 3 R) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - メチル-1 H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (アンチ)

(2 R) - 1 - {4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル} プロパン-2-オール

10

20

30

40

50

(1 R, 3 S) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)

(1 R, 3 S) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)

(2 S) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - [(オキセタン - 3 - イル オキシ) メチル] - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } プロパン - 2 - オール

(2 R) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - [(プロパン - 2 - イル オキシ) メチル] - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } プロパン - 2 - オール

(2 R) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (シクロブトキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } プロパン - 2 - オール

4 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルブタン - 2 - オール

(1 R, 3 S) - 3 - [4 - (3 - { 2 - クロロ - 3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エトキシ] フェニル } - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)

メチル 5 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 3 - (2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート

(2 R) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } プロパン - 2 - オール

1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } (2 - 2 H) プロパン - 2 - オール (ラセミ体)

(2 S) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (オキサラン - 2 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } プロパン - 2 - オール

(2 R) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } プロパン - 2 - オール

(1 R, 3 S) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)

(1 R, 3 S) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)

(1 R, 3 S) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)

(1 R, 3 S) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)

(1 R, 3 S) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (ピリミジン - 2 -

10

20

30

40

50

イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラ
ゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)

(1 R, 3 S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) - 4 - (ピ
リミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル)
- 1 H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)

(1 R, 3 S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4 - (ピ
リミジン-4-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル)
- 1 H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)

(1 S, 3 R) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4 - (ピ
リミジン-4-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル)
- 1 H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (アンチ)

(1 R, 3 S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロフェニル) - 4 - (ピリミジン-4-
イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラ
ゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)

(1 R, 3 S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロフェニル) - 4 - (ピリミジン-4-
イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5-メチル-1 H-ピラゾール-1-イル
} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)

(1 R, 3 S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4 - (ピ
リミジン-4-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5-メチル-1 H-ピラゾ
ール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)

(1 R, 3 S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロフェニル) - 4 - (ピラジン-2-イ
ル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5-メチル-1 H-ピラゾール-1-イル}
- 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)

(1 R, 3 S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4 - (ピ
ラジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5-メチル-1 H-ピラゾ
ール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)

(1 R, 3 S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4 - (ピ
リミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5-メチル-1 H-ピラゾ
ール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)

(1 R, 3 S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) - 4 - (ピ
リミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5-メチル-1 H-ピラゾ
ール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)

(2 R) - 1 - {4 - [3 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン-2-イル)
- 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾ
ール-1-イル} プロパン-2-オール

1 - {4 - [3 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン-2-イル) - 1, 2
-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イ
ル} - 2-メチルプロパン-2-オール

(2 R) - 1 - {4 - [3 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン-4-イル)
- 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾ
ール-1-イル} プロパン-2-オール

1 - {4 - [3 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン-4-イル) - 1, 2
-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イ
ル} - 2-メチルプロパン-2-オール

(2 R) - 1 - {4 - [3 - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジ
ン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1
H-ピラゾール-1-イル} プロパン-2-オール

1 - {4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4 - (ピリミジン-2-イ
ル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾ
ール-1-イル} - 2-メチルプロパン-2-オール

10

20

30

40

50

(2 R) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } プロパン - 2 - オール

1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

4 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルブタン - 2 - オール

4 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルブタン - 2 - オール

4 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルブタン - 2 - オール

4 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルブタン - 2 - オール

4 - { 4 - [3 - (2 , 6 - ジクロロ - 3 - メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルブタン - 2 - オール

4 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルブタン - 2 - オール

4 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルブタン - 2 - オール

4 - (4 - { 3 - [3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロフェニル] - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール

2 - クロロ - 3 - { 5 - [1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル } フェノール

(1 R , 3 S) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)

エチル 3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - { 1 - [(1 R , 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート (シン)

エチル 3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - [1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート

4 - [4 - (3 - { 2 - クロロ - 3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エトキシ] フェニル } - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - メチルブタン - 2 - オール

4 - [4 - (3 - { 2 - クロロ - 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - メチルブタン - 2 - オール

4 - [4 - (3 - { 2 - クロロ - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - (ト

10

20

30

40

50

リフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] - 2-メチルブタン-2-オール
 4- [4- (3- {2-クロロ-3- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エトキシ] フェニル} - 4- (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル) - 5- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] - 2-メチルブタン-2-オール

4- [4- (3- {2-クロロ-3- [2- (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 4- (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル) - 5- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] - 2-メチルブタン-2-オール

4- [2- (2-クロロ-3- {5- [1- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) - 5- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 4- (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-3-イル} フェノキシ) エチル] - 1 ラムダ6-チオモルホリン-1, 1-ジオン

4- (4- {3- [2-クロロ-3- (2- {2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル} エトキシ) フェニル] - 4- (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル} - 5- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) - 2-メチルブタン-2-オール

4- [4- (3- {2-クロロ-3- [3- (ジメチルアミノ) プロボキシ] フェニル} - 4- (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル) - 5- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] - 2-メチルブタン-2-オール

4- [3- (2-クロロ-3- {5- [1- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) - 5- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 4- (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-3-イル} フェノキシ) プロピル] - 1 ラムダ6-チオモルホリン-1, 1-ジオン

4- [4- (3- {2-クロロ-3- [3- (ピロリジン-1-イル) プロボキシ] フェニル} - 4- (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル) - 5- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] - 2-メチルブタン-2-オール

4- [4- (3- {2-クロロ-3- [3- (ジエチルアミノ) プロボキシ] フェニル} - 4- (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル) - 5- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] - 2-メチルブタン-2-オール

4- [4- (3- {2-クロロ-3- [2- (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 4- (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル) - 5-メチル-1 H-ピラゾール-1-イル] - 2-メチルブタン-2-オール

4- [4- (3- {2-クロロ-3- [2- (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 4- (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル) - 5-メチル-1 H-ピラゾール-1-イル] - 2-メチルブタン-2-オール

4- [4- (3- {2-クロロ-3- [2- (ピロリジン-1-イル) エトキシ] フェニル} - 4- (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル) - 5-メチル-1 H-ピラゾール-1-イル] - 2-メチルブタン-2-オール

4- [4- (3- {2-クロロ-3- [3- (ジエチルアミノ) プロボキシ] フェニル} - 4- (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル) - 5-メチル-1 H-ピラゾール-1-イル] - 2-メチルブタン-2-オール

メチル 3- {2-クロロ-3- [2- (モルホリン-4-イル) エトキシ] フェニル} - 5- {1- [(2S) - 2-ヒドロキシプロピル] - 5- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-イル} - 1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

メチル 3- {2-クロロ-3- [2- (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 5- {1- [(2S) - 2-ヒドロキシプロピル] - 5- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-イル} - 1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

(1R, 3S) - 3- [4- (3- {2-クロロ-3- [2- (モルホリン-4-イル) エトキシ] フェニル} - 4- (メトキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル) - 5- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] - 1-メチルシクロブタ

10

20

30

40

50

ン-1-オール (シン)

(1 R, 3 S) - 3 - [4 - (3 - {2 - クロロ - 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)

(1 S, 3 R) - 3 - [4 - (3 - {2 - クロロ - 3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エトキシ] フェニル} - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (アンチ)

(1 S, 3 R) - 3 - [4 - (3 - {2 - クロロ - 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (アンチ)

10

(2 R) - 1 - (4 - {3 - [2 - クロロ - 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル] - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール

2 - クロロ - N - シクロブチル - 3 - (5 - {1 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) ベンズアミド

2 - クロロ - N - エチル - 3 - (5 - {1 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) ベンズアミド

20

2 - クロロ - 3 - (5 - {1 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - N - (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド

(2 R) - 1 - (4 - {3 - [3 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - クロロフェニル] - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール

2 - クロロ - N - シクロプロピル - 3 - (5 - {1 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) ベンズアミド

30

(2 R) - 1 - (4 - {3 - [2 - クロロ - 3 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル] - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール

N - シクロプロピル - 3 - (5 - {1 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 2 - メトキシベンズアミド

3 - (5 - {1 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 2 - メトキシ - N - (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド

40

(2 R) - 1 - (4 - {3 - [3 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 2 - メトキシフェニル] - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール

N - シクロブチル - 3 - (5 - {1 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 2 - メトキシベンズアミド

N - エチル - 3 - (5 - {1 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 2 - メトキシベンズアミド

N - シクロブチル - 3 - (5 - {1 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (

50

トリフルオロメチル}-1H-ピラゾール-4-イル}-4-(ピリミジン-4-イル)-1, 2-オキサゾール-3-イル)ベンズアミド

3-(5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-4-(ピリミジン-4-イル)-1, 2-オキサゾール-3-イル)-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミド

からなる群より選択される請求項1～6のいずれかに記載の化合物。

【請求項8】

薬剤としての使用のための請求項1～7のいずれかに記載の化合物。

【請求項9】

乾癬、乾癬性関節炎、自己免疫性甲状腺炎、バセドウ病 (Grave's disease)、関節リウマチ、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、1型糖尿病、多発性硬化症、セリアック病、全身性エリテマトーデス、ぶどう膜炎、ベーチェット病、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、シェーグレン症候群、椎間板ヘルニア、にきび、移植片対宿主反応、宿主対移植片反応、AIH (自己免疫性肝炎)、PBC (末梢胆汁性胆管炎)、PSC (原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis))、肥満、ループス腎炎、バセドウ病及び橋本病を含む自己免疫性甲状腺障害、自己免疫性ブドウ膜炎、大腸炎、IMQ乾癬、若年性特発性関節炎、重症筋無力症、全身性強皮症、糖尿病 (diabetes mellitus)、並びに変形性関節症からなる群より選択される疾患又は病態の治療における使用のための請求項1～7のいずれかに記載の化合物。

【請求項10】

インターロイキン-17 (IL-17) 及び／又はインターフェロン-γ (INF-γ) の阻害が有益である疾患又は病態の治療のための薬剤の製造における、請求項1～7のいずれかで画定された式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の使用。

【請求項11】

前記疾患又は病態が、乾癬、乾癬性関節炎、自己免疫性甲状腺炎、バセドウ病 (Grave's disease)、関節リウマチ、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、1型糖尿病、多発性硬化症、セリアック病、全身性エリテマトーデス、ぶどう膜炎、ベーチェット病、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、シェーグレン症候群、椎間板ヘルニア、にきび、移植片対宿主反応、宿主対移植片反応、AIH (自己免疫性肝炎)、PBC (末梢胆汁性胆管炎)、PSC (原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis))、肥満、ループス腎炎、バセドウ病及び橋本病を含む自己免疫性甲状腺障害、自己免疫性ブドウ膜炎、大腸炎、IMQ乾癬、若年性特発性関節炎、重症筋無力症、全身性強皮症、糖尿病、及び変形性関節症からなる群より選択される請求項10に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

序論 (Introduction)

サイトカインのIL-17ファミリーは自己免疫疾患の病態形成と関連しており、一般に自己免疫及び慢性炎症の病原性症状の原因とされている。IL-17の過剰発現は、関節リウマチ、乾癬及び乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症、血管炎及びアテローム性動脈硬化症、全身性エリテマトーデス、並びに肺疾患、喘息及び慢性閉塞性肺疾患のような自己免疫及び慢性炎症性疾患の特徴である。(Miossec and Kolls, Nature Reviews Drug Discovery, 2012¹の総説)。

【0002】

IL-17サイトカインファミリーは6つのメンバーを含み、そのうちのIL-17A及びIL-17Fが最もよく特徴づけられている。IL-17AとIL-17Fはホモダイマーとしてもヘテロダイマーとしても存在する (IL-17AA、IL-17AF、I

IL-17FF)。IL-17AとIL-17Fは明らかに炎症と関連するが、他のIL-17ファミリーメンバーの役割はあまり詳しく調べられていない(Reynold et al., Cytokine Growth Factor Rev., 2010²にまとめられている)。

【0003】

IL-17の分泌は、Th17細胞と名付けられたTヘルパー細胞の特有のサブタイプによって主に引き起こされる。ナイーブCD4+T細胞のTh17細胞への分化は、サイトカイン、IL-1 β 、TGF β 、IL-6の存在下で誘導され、一方でIL-23はTh17細胞の生存を維持する。Th17細胞からのIL-17の転写及び分泌に重要な転写因子は、ROR γ tとSTAT3である。IL-17自体は、内皮細胞、上皮細胞、又は線維芽細胞、マクロファージ及び樹状細胞、軟骨細胞及び骨芽細胞のようなIL17R発現細胞においてエフェクター分子の産生を誘導する。これらのエフェクター分子は、炎症誘発性サイトカイン(IL-6、TNF- α 、及びIL-1 β)、ケモカイン(CXCL1、CXCL2、CXCL5、CCL2、CCL7、及びCCL20など)、成長因子(G-CSF、GM-CSF)、並びに一酸化窒素、プロスタグランジンE2、並びにマトリックスメタロプロテアーゼである。これらのエフェクター分子によって開始され、好中球浸潤、組織損傷、及び慢性炎症が起こる(Miossec and Kolls, Nature Reviews Drug Discovery, 2012¹にまとめられている)。

10

【0004】

自己免疫炎症におけるIL-17の重要性が認識される以前は、Th1細胞由来のIFN- γ が自己免疫障害を駆動する重要なサイトカインであると考えられていた。Th1エフェクター細胞からのIFN- γ の転写及び分泌は、転写因子Tbet及びSTAT4によって調節される。Th1免疫のエフェクターサイトカインとして、IFN- γ はマクロファージ活性化の鍵となる調節因子である。並行して同時に、IFN- γ シグナル伝達は、炎症を持続させ、Th1応答を維持し、制御性T細胞、Th2細胞、及びTh17細胞(Pollard et al., Discov. Med., 2014³及びGreen et al., J. Biol. Chem., 2017⁴にまとめられている)の分化を阻害する他のサイトカイン及び炎症因子を生み出す。

20

【0005】

最近、ハイブリッドTh1/Th17細胞の存在が報告された。これらの細胞は、IL-1と併せてIL-23及びIL-6によってインビトロで誘導することができ、IL-17及びIFN- γ を分泌する。これらの二重産生(double producing)細胞は顕著な炎症誘発特性をもち、IBD、EAE、及び1型糖尿病の病因に関与することが示された(Buonocore et al., Nature, 2010⁵、Ghoreschi et al., Nature, 2010⁶、Marwaha et al., Clin Immunol, 2014⁷、Ramesh et al., J.Exp. Med. 2014⁸)。

30

【0006】

したがって、IL-17及びIFN- γ の両方を標的とし、抑制する化合物は、自己免疫障害の治療にあらかじめ運命づけられている。

【0007】

自己免疫疾患における治療処置(therapeutic treatment)としてのIL-17シグナル伝達だけを遮断することの有効性は、例えばIL-17A(セクキヌマブ(sekukinumab)、イクセキズマブ、ABT-122、CNT06785、CJM112、COVA322、ALX-0761、ビメキズマブ、SCH-900117)及び/又はIL-17受容体IL-17RA(AMG827、プロダルマブ)に対するモノクローナル抗体を用いた治験で既に証明されている。IL-23のp19サブユニットに向かうことによってIL-17-Th17経路を標的とする臨床開発中のさらなる抗体は、チルドラキズマブ、グセルクマブ、AMG139、BI655066、及びLY3074828である(Bartlett and Million, Nature Reviews Drug Discovery 2015⁹にまとめられている)。関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎、ぶどう膜炎、強直性脊椎炎、及び脊椎関節炎の治療で良い結果が報告されている。研究中の他の自己免疫疾

40

50

患は、クローン病、喘息、及び多発性硬化症である。

【0008】

一方、IFN-γガンマ特異的モノクローナル抗体AMG 811による自己免疫疾患におけるIFN-γガンマシグナル伝達のための遮断は、全身性エリテマトーデス及び円板状エリテマトーデスの治療で調べられ、これまでのところ有意な臨床的有益性はない (Werth et al., Arthritis 2017¹⁰)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

1. Miossec, P. & Kolis, J. K. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. Nat. Rev. Drug Discov. 11, 763-776 (2012). 10
2. Reynolds, J. M., Angkasekwinai, P. & Dong, C. IL-17 family member cytokines: regulation, and function in innate immunity. Cytokine Growth Factor Rev. 21, 413-423 (2010).
3. Pollard, K. M., Cauvi, D. M., Toomey, C. ., Morris, K. V. & Kono, D. H. Interferon-γ and Systemic Autoimmunity. Discov. Med. 16, 123-131 (2013).
4. Green, D. S., Young, H. A. & Valencia, J. C. Current prospects of type II interferon gamma signaling and autoimmunity. J. Biol. Chem. jbc.R116.774745 (2017). doi:10.1074/jbc.R116.774745
5. Buonocore, S. et al. Innate lymphoid cells drive IL-23 dependent intestinal pathology. Nature 464, 1371-1375 (2010). 20
6. Ghoreschi, K. et al. Generation of Pathogenic Th17 Cells in the Absence of TGF-β Signaling. Nature 467, 967-971 (2010).
7. Marwaha, A. K., Tan, S. & Dutz, J. P. Targeting the IL-17/IFN-γ axis as a potential new clinical therapy for type 1 diabetes. Clin. Immunol. Orlando Fla 154, 84-89 (2014).
8. Ramesh, R. et al. Pro-inflammatory human Th17 cells selectively express P-glycoprotein and are refractory to glucocorticoids. J. Exp. Med. 211, 89-104 (2014).
9. Bartlett, H. S. & Million, R. P. Targeting the IL-17-TH17 pathway. Nat. Rev. Drug Discov. 14, 11-12 (2015). 30
10. Werth, V. P. et al. Brief Report: Pharmacodynamics, Safety, and Clinical Efficacy of AMG 811, a Human Anti-Interferon-γ Antibody, in Patients With Discoid Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ 69, 1028-1034 (2017).

【0010】

国際公開第2012/101261 (A1)号パンフレット及び国際公開第2012/101263 (A1)号パンフレットには、本発明の化合物のコア構造を有するが、特にR1基に関して異なる置換パターンを有する化合物が記載されている。

【発明を実施するための形態】

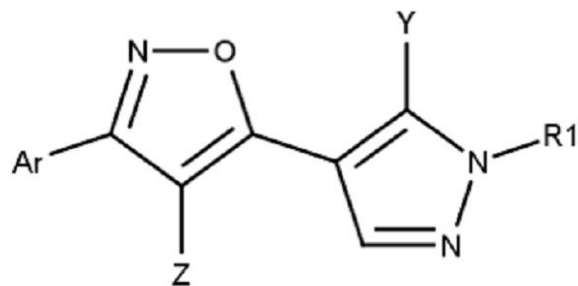
【0011】

特定の実施形態では、本発明は、以下の項目に記載の式(I)の化合物に関する。

1. 式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であって、

【0012】

【化 1】



式 (I)

10

【0013】

式中

Ar は、フェニル及びヘテロアリールからなる群より選択され、それらはそれぞれ、独立して選択される1つ又は複数の置換基 R^{Ar} によって任意選択で置換され、

R^{Ar} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキル、ハロアルキル、モノー又はジアルキルアミノアルキル、モノー又はジアルキルアミノアルコキシ、 $-COOR'$ 、 $-CONHR'$ 、 $-CO-R'$ 、 $-SO_2NHR'$ 、 $NH-CO-R'$ 、 NO_2 、 $-NH-SO_2-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、ベンジルオキシ、 $-CO$ -ヘテロシクリル、 $-CO$ -シクロアルキル、 $-CONH$ -シクロアルキル、 $-CONH$ -ヘテロシクリル、 $-O$ -アルキル-ヘテロシクリル、 $-O$ -アルキル-シクロアルキル、(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)- C_{1-4} -アルコキシ、アミノ、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、及びヘテロアリールからなる群より選択され、前記(said)アルコキシ、アラルキル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、及びヘテロアリール基はそれぞれ、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン、及びOHから独立して選択される1つ又は複数の置換基によって任意選択で置換され、 R' は、H、OH、アルキル、及びハロアルキルからなる群より独立して選択され(is independently selected from the group consisting of independently represents)、

20

Z は、H、ハロゲン、 $-CO-R^Z$ 、 $-CH_2-O-R^Z$ 、 $-CO-CH_2-R^Z$ 、 $-CO-CH_2-O-R^Z$ 、 $-COOR^Z$ 、 $-NHCO-R^Z$ 、 $-CO-NHR^Z$ 、 $-N(R^Z)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHCOOR^Z$ 、 $-SO_2-R^Z$ 、 $-SO_2NHR^Z$ 、 $-アルキル-O-R^Z$ 、 $-アルキル-O-アルキル-O-R^Z$ 、アミノ、アルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びシクロアルキルからなる群より選択され、前記アルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びシクロアルキル基はそれぞれ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、 $-COO$ -アルキル、OH、及びシクロアルキルからなる群より独立して選択される1つ又は複数の置換基によって任意選択で置換され、

30

R^Z は、H、ハロゲン、 $-OH$ 、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、フェニル、及びヘテロアリールからなる群より選択され、

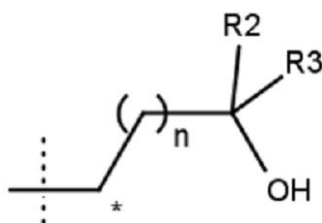
40

Y は、H、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、又はアルキルエステルであり、

R1 は、次の構造の基であり

【0014】

【化 2】



【0015】

10

式中

n は、0 若しくは 1 であり、

R^2 は、H、重水素、又はメチルであり、

R^3 は、メチル、トリフルオロメチル、エチルである、若しくは R^2 と一緒になってシクロプロピル基を形成する、若しくは R^3 は、*印の炭素原子にメチレン架橋を形成する

化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【0016】

2. 式中

A^r が、フェニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールからなる群より選択され、それらがそれぞれ、独立して選択される 1 つ又は複数の置換基 R^{A^r} によって任意選択で置換され、

R^{A^r} が、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキル、ハロアルキル、モノー又はジアルキルアミノアルキル、モノー又はジアルキルアミノアルコキシ、 $-COOR'$ 、 $-CONHR'$ 、 $-CO-R'$ 、 $-SO_2NHR'$ 、 $NH-CO-R'$ 、 NO_2 、 $-NH-SO_2-R'$ 、 $-SO_2-R'$ 、ベンジルオキシ、 $-CO$ -ヘテロシクリル、 $-CO$ -シクロアルキル、 $-CONH$ -シクロアルキル、 $-CONH$ -ヘテロシクリル、 $-O$ -アルキル-ヘテロシクリル、 $-O$ -アルキル-シクロアルキル、(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)- C_{1-4} -アルコキシ、アミノ、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、及びヘテロアリールからなる群より選択され、前記アルコキシ、アラルキル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、及びヘテロアリール基がそれぞれ、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン、及び OH から独立して選択される 1 つ又は複数の置換基によって任意選択で置換され、 R' が、H、 OH 、アルキル、及びハロアルキルからなる群より独立して選択され (is independently selected from the group consisting of independently represents)、

Z が、H、ハロゲン、 $-CO-R^Z$ 、 $-CH_2-O-R^Z$ 、 $-CO-CH_2-R^Z$ 、 $-CO-CH_2-O-R^Z$ 、 $-COOR^Z$ 、 $-NHCO-R^Z$ 、 $-CO-NHR^Z$ 、 $-N(R^Z)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHCO_2R^Z$ 、 $-SO_2-R^Z$ 、 $-SO_2NHR^Z$ 、 $-アルキル-O-R^Z$ 、 $-アルキル-O-アルキル-O-R^Z$ 、アミノ、アルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びシクロアルキルからなる群より選択され、前記アルキル、フェニル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びシクロアルキル基がそれぞれ、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、 $-COO$ -アルキル、 OH 、及びシクロアルキルからなる群より独立して選択される 1 つ又は複数の置換基によって任意選択で置換され、

R^Z が、H、ハロゲン、 $-OH$ 、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、フェニル、及びヘテロアリールからなる群より選択され、

Y が、H、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、又はアルキルエステルであり、

R^1 が、次の構造の基であり

20

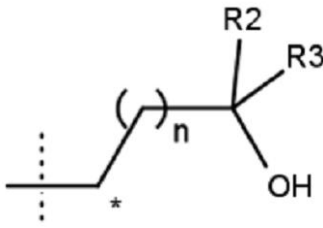
30

40

50

【0017】

【化3】



10

【0018】

式中

nが、0若しくは1であり、

R₂が、H、重水素、若しくはメチルであり、R₃が、メチル、トリフルオロメチル、エチルである、若しくはR₂と一緒に
なってシクロプロピル基を形成する、

又は

nが1であり、R₂が、H、重水素、若しくはメチルであり、R₃が、*印の炭
素原子にメチレン架橋を形成する

20

項目1による式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【0019】

3. 式中

A_rが、フェニル及び5-又は6員ヘテロアリールからなる群より選択され、それ
らがそれぞれ、1つ又は複数の置換基R^{A_r}によって任意選択で置換され、R^{A_r}が、ハロゲン、OH、CN、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-ハロアルキル
、-NH₂、アセトアミド、-COO-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、及び
び(モノ-又はジ-C₁₋₄-アルキル-アミノ)-C₁₋₄-アルコキシ、より具体的
に、ハロゲン、C₁₋₄-アルコキシ、及び(モノ-又はジ-C₁₋₄-アルキル-アミ
ノ)-C₁₋₄-アルコキシ、ベンジルオキシ、一方のR^NがHであり、もう一方がC₁
-₃-アルキル、C₃₋₄-シクロアルキルである、又は両R^Nが、それらが結合している
Nと一緒に、アゼタン、ピロリジン、若しくはモルホリン環を形成する-CO-N(R^N)₂、一方のR^NがHであり、もう一方がイソプロピル若しくはシクロブチルである、又は
は両R^Nが、それらが結合しているNと一緒に、ピロリジン、モルホリン、1,1-ジオ
キソチオモルホリン、4-メチル-ピペラジン、若しくは2-オキサ-6-アザスピロ[
3.3]ヘプタン環を形成する-CONR^Nからなる群より選択され、

30

Zが、H、ハロゲン、-CO-C₁₋₄-アルキル、-CO-CH₂-C₁₋₄-
アルコキシ、-CO-CH₂-O-C₃₋₅-シクロアルキル、-CO-ヘテロシクリル
、-CH₂-OH、-CH₂-O-C₁₋₄-アルキル、-CH₂-O-C₃₋₅-シク
ロアルキル、-NH₂、-NH-COO-C₁₋₄-アルキル、-CN、-COO-C₁₋₄-
アルキル、-CONH-C₁₋₄-アルキル、-CONH-アリールアルキル、-CON
H-シクロアルキル、-CON(C₁₋₄-アルキル)₂、-CON(C₁₋₄-アルキル)
-O-C₁₋₄-アルキル、-CO-CH₂-シクロアルキル、COO-ヘテロシクリル、
-COO-シクロアルキル、シクロアルキルメチル、アルケン-1-オン、アルキルオキ
シアルキル、-C₁₋₂-アルキル-O-C₁₋₂-アルキル-O-C₁₋₄-アルキル
、シクロアルキルメチル-アルケン-1-オール、ヘテロアリール、フェニル、又はヘテ
ロシクリルからなる群より選択され、前記フェニル及びヘテロシクリルが、ハロゲン、ア
ルキル、アルコキシ、ハロアルキル、-COO-アルキル、OH、及びシクロアルキルを
含む群から独立して選択される1つ又は複数の置換基によって任意選択で置換され、

40

Yが、H、アルキル、ハロアルキル、及びアルキルエステルからなる群より選択さ

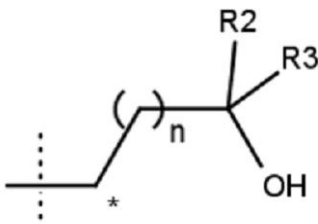
50

れ、

R 1 が、次の構造の基であり、

【 0 0 2 0 】

【 化 4 】



10

【 0 0 2 1 】

式中

n が 0 であり、

R 2 が、H、重水素、若しくはメチルであり、

R 3 が、メチル、トリフルオロメチル、エチルである、若しくは R 2 と一緒になってシクロプロピル基を形成する、

又は

n が 1 であり、

R 2 が、H、重水素、若しくはメチルであり、

R 3 が、メチル若しくはトリフルオロメチルである、若しくは*印の炭素原子にメチレン架橋を形成する

項目 1 若しくは 2 による式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

20

【 0 0 2 2 】

4. 式中

A r が、フェニル及びピリジルからなる群より選択され、それらがそれぞれ、1 つ又は複数の置換基 R ^{A r} によって任意選択で置換され、

R ^{A r} が、ハロゲン、OH、-O-C₁₋₃-アルキル、-O-C₁₋₃-ハロアルキル、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-ハロアルキル、(モノ-又はジメチルアミノ)-C₁₋₃-アルキル、及び(モノ-又はジメチルアミノ)-C₁₋₂-アルコキシからなる群より選択され、

Z が、H、-C(=O)-C₁₋₃-アルキル、-C(=O)-C₁₋₂-アルキル、-C(=O)-CH₂-C₁₋₃-アルコキシ、-C(=O)-CH₂-O-C₃₋₄-シクロアルキル、5-又は6員ヘテロアリアル、フェニル、-C(=O)-C₃₋₆-シクロアルキル、-C(=O)-C₃₋₆-ヘテロシクリル、-C(=O)-N-C₃₋₆-シクロアルキル、-C(=O)-N-C₃₋₆-ヘテロシクリル、-C(=O)-CH₂-C₃₋₆-シクロアルキル、-CH₂-O-C₃₋₆-シクロアルキル、-C(=O)-C₁₋₄-アルキル、-C₁₋₂-アルキル-O-C₁₋₂-アルキル、-CH₂-OH、-CH₂-O-C₁₋₃-アルキル、-CH₂-O-シクロブチル、-C₁₋₂-アルキル-O-C₁₋₂-アルキル-O-C₁₋₂-アルキル、及び-C(OH)(C₁₋₄-アルキル)(CH₂-C₃₋₆-シクロアルキル)からなる群より選択され、前記ヘテロアリアル、フェニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、及びアルキルが、メチル、ハロゲン、CF₃、OMe、及びOHからなる群より独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換され、

Y が、CF₃ 及び Me からなる群より選択され、

R 1 が、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチル-シクロブチル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシシクロブチル、2-ヒドロキシ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-ヒドロキシ-2-ジユウテロ-プロピル、及び1-ヒドロキシ-シクロブ

30

40

50

ロピルメチルからなる群より選択される、

項目1～3のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【0023】

5. 式中

A^rが、1つ又は複数の置換基 R^{A^r} によって任意選択で置換されたフェニルからなる群より選択され、

R^{A^r}が、ハロゲン、 $-O-C_{1-3}$ -アルキル、 $-O-C_{1-3}$ -ハロアルキル、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -ハロアルキル、及び(ジメチルアミノ)- C_{1-2} -アルコキシからなる群より選択され、

Zが、H、 $COO-C_{1-3}$ -アルキル、ピリミジル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリルイミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チオフェニル、フラン、テトラヒドロフラン、シクロプロポキシメチル、シクロヘキソキシメチル、シクロペントキシメチル、 $-COO$ -シクロプロピル、 $-COO$ -シクロブチル、 $-COO$ -シクロペンチル、 $-COO$ -シクロヘキシル、ペンター4-エン-1-オン、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、イソプロポキシメチル、シクロブトキシメチル、メトキシエチル、アセチル、メトキシアセチル、 $-CO-CH_2$ -シクロブチル、 $-CO-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CO-CH_2$ -シクロペンチル、 $-CO-CH_2$ -シクロヘキシル、 $-COO$ -オキセタン、1-シクロプロピルメチル-ペンター4-エン-1-オール、 $-メトキシ-エトキシ-メチル$ 、 $-CONH$ -シクロプロピル、 $-CONH$ -シクロブチル、 $-CONH$ -シクロペンチル、及び $-CONH$ -シクロヘキシルからなる群より選択され、前記ピリミジル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリルイミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チオフェニル、テトラヒドロフラン、及びフランが、メチル、ハロゲン、 CF_3 、OMe、及びOHからなる群より独立して選択される1つ又は複数の置換基で任意選択で置換され、

Yが、 CF_3 及びMeからなる群より選択され、

R¹が、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチル-シクロブチル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシシクロブチル、2-ヒドロキシ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-ヒドロキシ-2-ジュウテロ-プロピル、及び1-ヒドロキシ-シクロプロピルメチルからなる群より選択される、

項目1～4のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【0024】

6. 式中

A^rが、1つ又は複数の置換基 R^{A^r} によって任意選択で置換されるフェニルであり、

R^{A^r}が、Cl、 $-OMe$ 、F、及び2-(ジメチルアミノ)-エトキシからなる群より選択され、

Zが、H、 $-アセチル$ 、 $-COOMe$ 、 $-COOEt$ 、 $-CO-CH_2-OMe$ 、ピリジン-2-イル、ピラジン-2-イル、チアゾール-2-イル、シクロプロポキシメチル、 $-COO$ -シクロプロピル、 $-COO$ -シクロブチル、ペンター4-エン-1-オン、ピリジン-4-イル、2-テトラヒドロフリル、メトキシメチル、エトキシメチル、イソプロポキシメチル、シクロブトキシメチル、3-オキセタンイルオキシメチル、ヒドロキシメチル、ピラジン-2-イル、 $-CO-CH_2$ -シクロブチル、 $-COO$ -オキセタン、5-メチル-イソオキサゾール-2-イル、1-シクロプロピルメチル-ペンター4-エン-1-オール、2-メトキシ-エトキシメチル、 $-CONH$ -シクロプロピル、 $-CONH$ -シクロブチル、及び $-CONH$ -シクロペンチルからなる群より選択され、

Yが、 CF_3 及びMeからなる群より選択され、

R¹が、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、3-ヒドロキシ-3-メチル-シク

ロブチル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシシクロブチル、2-ヒドロキシ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-ヒドロキシ-2-ジユウテロ-プロピル、及び1-ヒドロキシシクロプロピルメチルからなる群より選択される、

項目1～5のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【0025】

7. 本明細書の実施例のセクションに列挙されている例からなる群より選択される項目1～6のいずれかによる化合物。

【0026】

8. 薬剤としての使用のための項目1～7のいずれかによる化合物。

10

【0027】

9. 乾癬、乾癬性関節炎 (psoriatic arthritis)、自己免疫性甲状腺炎、バセドウ病 (Grave's disease)、関節リウマチ、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、1型糖尿病、多発性硬化症、セリアック病、全身性エリテマトーデス、ぶどう膜炎、ベーチェット病、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、シェーグレン症候群、椎間板ヘルニア、にきび、移植片対宿主反応、宿主対移植片反応、AIH (自己免疫性肝炎)、PBC (末梢胆汁性胆管炎)、PSC (原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis))、肥満、ループス腎炎、バセドウ病及び橋本病を含む自己免疫性甲状腺障害、自己免疫性ブドウ膜炎、大腸炎、IMQ乾癬、若年性特発性関節炎、重症筋無力症、全身性強皮症、糖尿病 (diabetis mellitus)、並びに変形性関節症からなる群より選択される疾患又は病態の治療のための項目1～7のいずれかによる化合物。

20

【0028】

10. インターロイキン-17 (IL-17) 及び/又はインターフェロン-γ (INF-γ) の阻害が有益である疾患又は病態の治療用の薬剤の製造における項目1～7のいずれかに画定される式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の使用。

【0029】

11. 疾患又は病態が、乾癬、乾癬性関節炎 (psoriatic arthritis)、自己免疫性甲状腺炎、バセドウ病 (Grave's disease)、関節リウマチ、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、1型糖尿病、多発性硬化症、セリアック病、全身性エリテマトーデス、ぶどう膜炎、ベーチェット病、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、シェーグレン症候群、椎間板ヘルニア、にきび、移植片対宿主反応、宿主対移植片反応、AIH (自己免疫性肝炎)、PBC (末梢胆汁性胆管炎)、PSC (原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis))、肥満、ループス腎炎、バセドウ病及び橋本病を含む自己免疫性甲状腺障害、自己免疫性ブドウ膜炎、大腸炎、IMQ乾癬、若年性特発性関節炎、重症筋無力症、全身性強皮症、糖尿病、及び変形性関節症からなる群より選択される項目10の使用。

30

【0030】

特定の実施形態では、本明細書で使用される場合、ヘテロアリアル基は、O、N、又はSから独立して選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する5-又は6員複素環基を示す。この複素環基は、O、N、又はSから独立して選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する別の芳香族又は複素芳香族の5-又は6員環に任意選択で縮合する。例えば、この基は、チアジアゾール、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、イソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イル、イソチアゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-4-イル、ベンゾオキサゾール-5-イル、ベンゾイソオキサゾ

40

50

ールー3-イル、ベンゾイソオキサゾールー4-イル、ベンゾイソオキサゾールー5-イル、1, 2, 5-オキサジアゾールー4-イル、1, 3, 4-オキサジアゾールー2-イル、1, 2, 4-チアジアゾールー3-イル、1, 2, 4-チアジアゾールー5-イル、1, 3, 4-チアジアゾールー2-イル、イソチアジアゾールー3-イル、イソチアジアゾールー4-イル、イソチアジアゾールー5-イル、ベンゾイソチアジアゾールー3-イル、ベンゾイソチアジアゾールー4-イル、ベンゾイソチアジアゾールー5-イル、1, 2, 5-チアジアゾールー3-イル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、1, 2, 5-チアジアゾールー4-イル、4-イミダゾリル、ベンゾイミダゾールー4-イル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-フラニル、3-フラニル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジリル、3-ピリジリル、4-ピリジリル、2-ピラニル、3-ピラニル、4-ピラニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピリドー2-イル、ピリドー3-イル、ピリドー4-イル、ピリドー5-イル、ピリドー6-イル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピラジニル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、1, 2, 3-トリアゾールー4-イル、1, 2, 3-トリアゾールー5-イル、1, 2, 4-トリアゾールー3-イル、1, 2, 4-トリアゾールー5-イル、1H-テトラゾールー2-イル、1H-テトラゾールー3-イル、テトラゾリル、アクリジル、フェナジニル、カルバゾリル、フェノキサジニル、インドリジン、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル、1-イソインドリル、3-イソインドリル、4-イソインドリル、5-イソインドリル、6-イソインドリル、7-イソインドリル、2-インドリニル、3-インドリニル、4-インドリニル、5-インドリニル、6-インドリニル、7-インドリニル、ベンゾ[b]フラニル、ベンゾフラザン、ベンゾチオフラザン、ベンゾトリアゾールー1-イル、ベンゾトリアゾールー4-イル、ベンゾトリアゾールー5-イル、ベンゾトリアゾールー6-イル、ベンゾトリアゾールー7-イル、ベンゾトリアジン、ベンゾ[b]チオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、キノキサゾリニル(quinoxazolinyl)、シンノリン、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、又はテトラヒドロイソキノリニル、プリン、フタラジン、プテリジン、チアテトラアザインデン(thiatetraazaindene)、チアトリアザインデン(thiatriazaindene)、イソチアゾロピラジン、6-ピリミジニル、2, 4-ジメトキシ-6-ピリミジニル、ベンゾイミダゾールー2-イル、1H-ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾールー4-イル、ベンゾイミダゾールー5-イル、ベンゾイミダゾールー6-イル、ベンゾイミダゾールー7-イル、テトラゾール、テトラヒドロチエノ[3, 4-d]イミダゾールー2-オン、ピラゾロ[5, 1-c][1, 2, 4]トリアジン、イソチアゾロピリミジン、ピラゾロトリアジン、ピラゾロピリミジン、イミダゾピリダジン、イミダゾピリミジン、イミダゾピリジン、イミダゾロトリアジン、トリアゾロトリアジン、トリアゾロピリジン、トリアゾロピラジン、トリアゾロピリミジン、又はトリアゾロピリダジン基から選択することができる。特定のヘテロアリール基は、ピリミジンー4-イル、ピリミジンー2-イル、チアゾールー2-イル、ピラジンー2-イル、及びイソオキサゾールー2-イルである。

10

20

30

40

【0031】

特定の実施形態では、本明細書で使用される場合、ヘテロシクリル基は、O、N、及びSからなる群より独立して選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する3～8員、より具体的には3～6員ヘテロ環非芳香族基を意味し、ヘテロシクリル基は別の非芳香族シクロアルキル又はヘテロシクリル環に任意選択で縮合し、ヘテロシクリル残基は、オキセタニル、モルホリンー4-イル、ピペラジニル、イソオキサゾリジンー2-イル、1-アルキルピペラジンー4-イル、ピロリジニル、ピロリジノ、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ピペラジノ、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、テトラヒドロピラニル、及びピラニルからなる群より特に選択される。特定のヘテロシクリル基は、テトラヒドロピラン及びオキセタンである。

50

【0032】

定義を可能な限り短くするために、本明細書で使用される場合、「アルキル」及び（例えばアルコキシのような）「alk」は、直鎖及び分枝状のアルカニル、アルケニル、及びアルキニル、より具体的にはアルキル及びアルケニル、さらに具体的にはアルカニルを包含するものと理解されるべきである。他に記載がなければ、特定の実施形態では、これらは、 C_1-C_6 -アルカニル、 C_2-C_6 -アルケニル、又は C_2-C_6 -アルキニル、より具体的には C_1-C_5 -アルカニル、 C_2-C_5 -アルケニル、又は C_2-C_5 -アルキニル、さらにより具体的には C_1-C_4 -アルカニル、 C_2-C_4 -アルケニル、又は C_2-C_4 -アルキニルである。例えば、アルキル基は、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C_3H_7$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-C\equiv C-CH_3$ 、 $-CH_2-C\equiv CH$ 、 $-C_4H_9$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-C_2H_5$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C_5H_{11}$ 、 $-C_6H_{13}$ 、 $-C_2H_4-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-C_2H_5$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH=CH-CH=CH_2$ 、 $-C_2H_4-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-C_2H_5$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_3$ 、 $-C\equiv C-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-C\equiv CH$ 、 $-C_2H_4-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-C_3H_7$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-C_2H_5$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2-C_2H_5$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_3$ 、 $-C_3H_6-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-C_3H_7$ 、 $-C_2H_4-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH-C_2H_5$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH-CH=CH_2$ 、 $-CH=C(CH_3)-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH_2-CH=C(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)=C(CH_3)_2$ 、 $-C_3H_6-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-C_3H_7$ 、 $-C_2H_4-C\equiv C-CH_3$ 、 $-CH_2-C\equiv C-C_2H_5$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-CH=CH-C\equiv C$ 、 $-CH_2-C\equiv C-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH=CH-C\equiv C-CH_3$ 、 $-C\equiv C-C\equiv C-CH_3$ 、 $-C\equiv C-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv C-CH_2-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-CH_2-C\equiv CH$ 、 $-C(CH_3)=CH-CH=CH_2$ 、 $-CH=C(CH_3)-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH-C\equiv CH$ 、 $-CH=C(CH_3)-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C_3H_6-CH(CH_3)_2$ 、 $-C_2H_4-CH(CH_3)-C_2H_5$ 、 $-CH(CH_3)-C_4H_9$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-C_3H_7$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C_2H_5$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-C_2H_5$ 、 $-C(CH_3)_2-C_3H_7$ 、 $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-C_2H_4-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$ 、 $-C_4H_8-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH-C_4H_9$ 、 $-C_3H_6-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH-C_3H_7$ 、 $-C_2H_4-CH=CH-C_2H_5$ 、 $-CH_2-C(CH_3)=C(CH_3)_2$ 、 $-C_2H_4-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-C_4H_8-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C-C_4H_9$ 、 $-C_3H_6-C\equiv C-CH_3$ 、 $-CH_2-C\equiv C-C_3H_7$ 、及び $-C_2H_4-C\equiv C-C_2H_5$ からなる群より選択することができる。特定のアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、及びヘキシルである。

【0033】

特定の実施形態では、本明細書で使用される場合、アリールアルキル基は、本明細書で定義される、少なくとも1つのアリール基で置換された直鎖又は分岐 C_1-C_6 -アルキルを意味する。例示的なアリールアルキル基としては、ベンジル、フェニルエチル、4-ヒドロキシベンジル、3-フルオロベンジル、2-フルオロフェニルエチル、及び同種のもの (and the like) が挙げられる。

【0034】

特定の実施形態では、本明細書で使用される場合、シクロアルキル基は、3～8個の炭

10

20

30

40

50

素原子、特に4～8個の炭素原子、より具体的には3～6個の炭素原子、さらにより具体的には3～5個の炭素原子を含有する非芳香族環系を意味する。

【0035】

特定の実施形態では、本明細書で使用される場合、アルコキシ基はO-アルキル基を意味し、アルキル基は上記で定義される通りである。より具体的には、アルコキシ基は、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、t-ブトキシ基、又はペントキシ基、さらにより具体的にはメトキシ基である。

【0036】

特定の実施形態では、本明細書で使用される場合、ハロアルキル基は、水素原子の1つ又は複数の、特に半分より多い、より具体的にはすべてがハロゲン原子によって置換されたアルキル基を意味する。例えば、ハロアルキル基は、 $-C(R^{10})_3$ 、 $-CR^{10}(R^{10'})_2$ 、 $-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$ 、 $-C_2(R^{10})_5$ 、 $-CH_2-C(R^{10})_3$ 、 $-C(R^{10'})_2-CH(R^{10'})_2$ 、 $-CH_2-CR^{10}(R^{10'})_2$ 、 $-CH_2-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$ 、 $-C_3(R^{10})_7$ 、又は $-C_2H_4-C(R^{10})_3$ であり、 R^{10} 、 $R^{10'}$ 、 $R^{10''}$ は、特にF、Cl、Br、又はIを独立して表し、より具体的にFを表す。より具体的には、ハロアルキルは CF_3 である。

【0037】

特定の実施形態では、本明細書で使用される場合、ハロアルコキシ基は-O-ハロアルキル基を意味する。

【0038】

特定の実施形態では、本明細書で使用される場合、ハロ基又はハロゲン基は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素、特に塩素又はフッ素を意味する。

【0039】

別段の記載がない限り、用語「含まれる(included)」、「含む(including)」、「含む(include)」等は、包含するが非限定的な意味として理解されるべきである。

【0040】

本明細書に記載の任意選択で置換される構成成分は、特に断りのない限り、化学的に可能な任意の位置で置換することができる。

【0041】

本発明の特定の実施形態では、Arは、フェニル及び5-又は6員ヘテロアリールからなる群より選択され、より具体的にピリジルであり、ハロゲン、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -ハロアルキル、 $-NH_2$ 、アセトアミド、 $-COO-C_{1-4}$ -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、及び(モノ-又はジ- C_{1-4} -アルキル-アミノ)- C_{1-4} -アルコキシ、より具体的に、ハロゲン、 C_{1-4} -アルコキシ、ベンジルオキシ、ヒドロキシル、4-6員ヘテロシクリル-カルボニル、 C_{1-4} -アルキルアミノカルボニル、 C_{3-4} -シクロアルキルアミノカルボニル、5-6員ヘテロシクリル- C_{1-4} -アルコキシ、(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)- C_{1-4} -アルコキシ、及び(モノ-又はジ- C_{1-4} -アルキル-アミノ)- C_{1-4} -アルコキシからなる群より独立して選択される1つ又は複数の置換基 R^{Ar} によって任意選択で置換される。

【0042】

他の特定の実施形態では、Arは、フェニル及びピリジルからなる群より選択され、ハロゲン、 C_{1-4} -アルコキシ、及び(モノ-又はジ- C_{1-4} -アルキル-アミノ)- C_{1-4} -アルコキシからなる群より独立して選択される1つ又は複数の置換基 R^{Ar} によって任意選択で置換される。

【0043】

他の特定の実施形態では、Arはフェニルであり、ハロゲン、 C_{1-4} -アルコキシ、及び(モノ-又はジ- C_{1-4} -アルキル-アミノ)- C_{1-4} -アルコキシからなる群

10

20

30

40

50

より独立して選択される1つ又は複数の置換基 R^{Ar} によって任意選択で置換される。

【0044】

他の特定の実施形態では、 Ar は、フェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2-クロロ-6-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3-フルオロピリジン-4-イル、3, 5-ジクロロピリジン-4-イル、3-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル、2-メトキシフェニル、2-メトキシピリジン-3-イル、2-クロロ-3-(N -モルホリノカルボニル)フェニル、2-クロロ-3-(N -アゼタニルカルボニル)フェニル、2-クロロ-3-(N -アゼタニルカルボニル)フェニル、2-クロロ-3-(N -ピロリジニルカルボニル)フェニル、2-クロロ-3-(エチルアミノ)カルボニル-フェニル、2-クロロ-3-(イソプロピルアミノ)カルボニル-フェニル、2-クロロ-3-(シクロプロピルアミノ)カルボニル-フェニル、2-クロロ-3-(シクロブチルアミノ(cyclbutylamino))カルボニル-フェニル、2-メトキシ-3-(エチルアミノ)カルボニル-フェニル、2-メトキシ-3-(イソプロピルアミノ)カルボニル-フェニル、2-メトキシ-3-(シクロプロピルアミノ)カルボニル-フェニル、2-メトキシ-3-(N -アゼタニルカルボニル)-フェニル、3-(シクロブチルアミノ)カルボニル-フェニル、3-(イソプロピルアミノ)カルボニル-フェニル、2-クロロ-3-メトキシフェニル、2-クロロ-3-ヒドロキシフェニル、2-クロロ-3-ベンジルオキシフェニル、2-クロロ-3-(2-(N -モルホリニル)エトキシ)フェニル、2-クロロ-3-(2-(N -1, 1-ジオキソチオモルホリニル)エトキシ)フェニル、2-クロロ-3-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イル)エトキシ)フェニル、2-クロロ-3-(2-(N -ピロリジニル)エトキシ)フェニル、2-クロロ-3-(2-(N -4-メチルピペラジニル)エトキシ)フェニル、2-クロロ-3-(2-(ジエチルアミノ)-エトキシ)フェニル、及び2-クロロ-3-(2-(ジメチルアミノ)-エトキシ)-フェニルからなる群より選択される。

【0045】

他の特定の実施形態では、 Ar は、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-クロロ-3-メトキシフェニル、及び2-クロロ-3-(2-(ジメチルアミノ)-エトキシ)-フェニルからなる群より選択される。

【0046】

他の特定の実施形態では、 Ar は、フェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2-クロロ-6-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3-フルオロピリジン-4-イル、3, 5-ジクロロピリジン-4-イル、3-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル、及び2-クロロ-3-(2-(ジメチルアミノ)-エトキシ)-フェニルからなる群より選択される。

【0047】

他の特定の実施形態では、 Ar は、フェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2-クロロ-6-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3-フルオロピリジン-4-イル、3, 5-ジクロロピリジン-4-イル、3-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル、及び2-クロロ-3-メトキシフェニルからなる群より選択される。

【0048】

他の特定の実施形態では、 Ar は、フェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3-フルオロピリジン-4-イル、3, 5-ジクロロピリジン-4-イル、3-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル、及び2-クロロ-3-メトキシフェニルからなる群より選択される。

ルからなる群より選択される。

【0049】

他の特定の実施形態では、Arは、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、及び2-クロロ-3-メトキシフェニルからなる群より選択される。

【0050】

本発明の特定の実施形態では、Zは、H、ハロゲン、-CO-ヘテロシクリル、-CO-アルキル、-CO-アルコキシアルキル、-NH₂、-NH-COO-C₁₋₄アルキル、-CN、-COO-C₁₋₄アルキル、-CONH-C₁₋₄アルキル、-CONH-アリールアルキル、-CONH-シクロアルキル、-CON(C₁₋₄アルキル)₂、-CON(C₁₋₄アルキル)-O-C₁₋₄アルキル、-CO-CH₂-シクロアルキル、COO-ヘテロシクリル、-COO-シクロアルキル、シクロアルキルメチル、ヒドロキシメチル、-アルキル-O-アルコキシアルキル、アルケン-1-オン、アルキルオキシアルキル、シクロアルキルメチル-アルケン-1-オール、ヘテロアリール、フェニル、又はヘテロシクリルからなる群より選択され、前記フェニル及びヘテロシクリルは、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、-COO-アルキル、OH、及びシクロアルキルを含む群より独立して選択される1つ又は複数の置換基によって任意選択で置換される。本発明の他の特定の実施形態では、Zは、水素、臭素、-COMe、-CO-CH₂-OMe、エトキシメチル、イソプロポキシメチル、シクロブトキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、ヒドロキシメチル、テトラヒドロフリル、-CONH-シクロプロピル、-CONH-シクロブチル、-CO-モルホリン-4-イル、-CO-ピペリジン-4-イル、-COOH、-CONH₂、-CONHNH₂、-CONHNH-CO-メチル、-CONH-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)メチル、-CONHN=イソプロピル、-NH-CO-メチル、-NH-CO-トリフルオロメチル、-NH-COH、-CO-(N-メチル-ピペラジン-4-イル)、-CO-(4-[クロロベンジル]-ピペラジン-1-イル)、-CO-ピロリジニル、-CO-イソオキサゾリニル、-NH₂、-NH-COO-メチル、-CN、-COO-C₁₋₃アルキル、-CONH-メチル、-CONH-(トリフルオロメチル-置換ベンジル)、-CONH-シクロヘキシル、-CON(メチル)₂、-CON(メチル)-O-メチル、-COOMe、-COOEt、シクロプロポキシメチル、-COO-シクロプロピル、-COO-シクロブチル、ペンタ-4-エン-1-オン、メトキシメチル、-CO-CH₂-シクロブチル、-COO-オキセタン、5-メチル-イソオキサゾール-2-イル、1-シクロプロピルメチル-ペンタ-4-エン-1-オール、-CONH-シクロペンチル、フェニル、テトラゾリル、チアゾリル、ピリミジル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、フラニル、及びチオフェニルからなる群より選択され、前記フェニル、テトラゾリル、チアゾリル、ピリミジル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、フラニル、又はチオフェニルは、ハロゲン、メチル、OMe、CF₃、-COOMe、及び-COOEtを含む群より独立して選択される1つ又は複数の置換基によって任意選択で置換される。

【0051】

本発明の他の特定の実施形態では、Zは、H、-COO-C₁₋₃アルキル、-CO-C₁₋₂アルキル、-CO-C₁₋₂アルコキシ-C₁₋₂アルキル、N、S、及びOから独立して選択される1つ又は2つヘテロ原子を含む5-又は6員ヘテロアリール、Vが、H、C₁₋₄アルキル、C₃₋₅シクロアルキル、及びC₁₋₂アルコキシ-C₁₋₂アルキルからなる群より選択される-CH₂-O-V、-COO-C₃₋₆シクロアルキル、C₃₋₆アルケン-1-オン、ピラジニル、-CO-CH₂-C₃₋₅シクロアルキル、COO-(3-~5員ヘテロシクリル)、メチル-イソオキサゾリル、1-シクロプロピルメチル-C₃₋₆アルケン-1-オール、-CONH-C₅₋₆ヘテロシクリル、並びに-CONH-C₃₋₆シクロアルキルからなる群より選択される。

【0052】

10

20

30

40

50

本発明の他の特定の実施形態では、Zは、H、 $-\text{COOMe}$ 、 $-\text{COOEt}$ 、 $-\text{COMe}$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OMe}$ 、ピリミジン-2-イル、チアゾール-2-イル、シクロプロポキシメチル、 $-\text{COO}-\text{シクロプロピル}$ 、 $-\text{COO}-\text{シクロブチル}$ 、ペンタ-4-エン-1-オン、ピリミジン-4-イル、メトキシメチル、エトキシメチル、イソプロポキシメチル、シクロブトキシメチル、2-メトキシ-エトキシメチル、ヒドロキシメチル、ピラジン-2-イル、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{シクロブチル}$ 、 $-\text{COO}-\text{オキセタン}$ 、5-メチル-イソオキサゾール-2-イル、テトラヒドロフリル、1-シクロプロピルメチル-ペンタ-4-エン-1-オール、 $-\text{CONH}-\text{シクロプロピル}$ 、 $-\text{CONH}-\text{シクロブチル}$ 、及び $-\text{CONH}-\text{シクロペンチル}$ からなる群より選択される。

【0053】

10

本発明の他の特定の実施形態では、Zは、 $-\text{COOMe}$ 、 $-\text{COOEt}$ 、ピリミジン-2-イル、チアゾール-2-イル、ピリミジン-4-イル、メトキシメチル、及び5-メチル-イソオキサゾール-2-イルからなる群より選択される。

【0054】

本発明の特定の実施形態では、Yは、H、アルキル、ハロアルキル、及びアルキルエステルからなる群より選択される。

【0055】

他の特定の実施形態では、Yは、H、ペンタフルオロエチル、トリフルオロメチル、メチル、及びメトキシカルボニルからなる群より選択される。

【0056】

20

他の特定の実施形態では、Yは、H、トリフルオロメチル、メチル、及びメトキシカルボニルからなる群より選択される。

【0057】

他の特定の実施形態では、Yは、トリフルオロメチル、及びメチルからなる群より選択される。

【0058】

本発明の特定の実施形態では、R'は、H、OH、Me、Et、iPr、iBu、及び CF_3 、より具体的にはH、OH、Me、Et、及び CF_3 からなる群より独立して選択される。

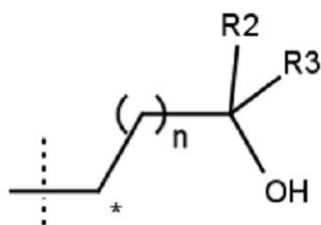
【0059】

30

本発明の特定の実施形態では、R1は次の構造の基であり、

【0060】

【化5】



40

【0061】

式中

nは、0若しくは1であり、

R2は、H、重水素、若しくはメチルであり、

R3は、メチル、トリフルオロメチル、エチルである、若しくはR2と一緒にってシクロプロピル基を形成する、

又は

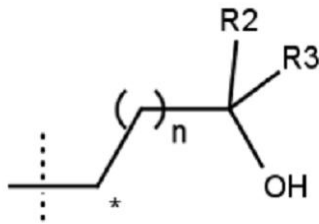
nは1であり、R2はH、重水素、若しくはメチルであり、R3は*印の炭素原子にメチレン架橋を形成する。

50

本発明の他の特定の実施形態では、R 1 は次の構造の基であり、

【0062】

【化6】



10

【0063】

式中

n は 0 であり、

R 2 は、H、重水素、若しくはメチルであり、

R 3 は、メチル、トリフルオロメチル、エチルである、若しくは R 2 と一緒になってシクロプロピル基を形成する、

又は

n は 1 であり、

R 2 は、H、重水素、若しくはメチルであり、

R 3 は、メチル若しくはトリフルオロメチルである、若しくは*印の炭素原子にメチレン架橋を形成する。

20

【0064】

本発明の他の特定の実施形態では、R 1 は、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシシクロブチル、2-ヒドロキシ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-ヒドロキシ-2-ジユウテロプロピル、及び1-ヒドロキシシクロプロピルメチルからなる群より選択される。

【0065】

本発明の他の特定の実施形態では、R 1 は、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル、3-ヒドロキシシクロブチル、及び1-ヒドロキシシクロプロピルメチルからなる群より選択される。

30

【0066】

本発明の他の特定の実施形態では、R 1 は、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシプロピル、及び1-ヒドロキシシクロプロピルメチルからなる群より選択される。

【0067】

本発明の他の特定の実施形態では、R 1 は、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、及び2-ヒドロキシプロピルからなる群より選択される。

40

【0068】

本発明の他の特定の実施形態では、R 1 は、3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル又は3-ヒドロキシシクロブチルである。

【0069】

本発明の他の特定の実施形態では、R 1 は、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、及び3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチルからなる群より選択される。

【0070】

本発明の他のより具体的な実施形態では、R 1 は3-ヒドロキシ-3-メチルシクロ

50

ブチルである。

【0071】

本発明の他のより具体的な実施形態では、R¹は3-ヒドロキシ-3-メチルブチルである。

【0072】

本発明の特定の化合物は、本発明の下記実施例の化合物、より具体的には、下記実施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、及び167の化合物、より具体的には、下記実施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、22、23、24、25、27、29、30、31、32、33、35、36、37、44、46、47、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、66、67、68、69、72、74、76、77、78、79、81、82、83、84、85、86、87、89、90、91、92、93、95、96、97、98、99、100、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、115、117、118、119、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、154、155、157、158、159、160、及び162の化合物、さらにより具体的には、下記実施例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、22、23、25、27、31、32、33、49、50、51、53、55、56、58、59、61、62、66、67、69、72、76、77、78、79、82、83、85、86、87、89、90、91、92、97、98、99、100、102、103、104、106、107、111、112、118、121、122、123、124、125、127、128、130、131、132、133、134、135、138、139、141、143、148、150、及び160の化合物、さらにいっそうより具体的には、下記実施例3、4、6、7、10、11、12、14、15、16、27、32、49、61、82、89、92、97、98、102、103、112、121、123、128、130、及び132の化合物である。

【0073】

本明細書に記載の残基A^r、R^{A^r}、Z、R^Z、Y、R¹、及びR[']に関するそれぞれの実施形態は、互いに組み合わせられてさらなるより特定の実施形態をもたらしうることは明らかである。そのような組み合わせのいくつかの例は、本発明を特定の組み合わせに限定することなく、本明細書に記載される。

【0074】

専門家の知識によれば、本発明の化合物及びそれらの塩は、例えば結晶形で単離された場合、さまざまな量の溶媒を含有しうる。したがって、式(I)の化合物のすべての溶媒

和物及び特にすべての水和物、並びに式（I）の化合物の塩のすべての溶媒和物及び特にすべての水和物が、本発明の範囲内に含まれる。

【0075】

本発明はさらに、本明細書に記載されている疾患又は病態、特に、インターロイキン-17（IL-17A）、インターロイキン17F（IL-17F）、インターロイキン-22（IL-22）、及び／又はインターフェロン- γ （INF- γ ）の阻害が有益である疾患又は病態、より具体的には、乾癬、乾癬性関節炎（psoriatic arthritis）、自己免疫性甲状腺炎、バセドウ病（Grave's disease）、関節リウマチ、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、1型糖尿病、多発性硬化症、セリアック病、全身性エリテマトーデス、ぶどう膜炎、ベーチェット病、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、シェーグレン症候群、椎間板ヘルニア、にきび、移植片対宿主反応、宿主対移植片反応、AIH（自己免疫性肝炎）、PBC（末梢胆汁性胆管炎）、PSC（原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis））、肥満、ループス腎炎、糖尿病、及び変形性関節症からなる群より選択される疾患又は病態の治療の方法に関し、前記方法は、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載の式（I）の化合物を投与することを含む。類似して、本発明はさらに、本明細書に記載のさらなる実施形態、特に本明細書に記載の医学的用途及び医学的治療に使用するための化合物を包含する、上記のもののような方法に関する。

10

【0076】

本発明はさらに、本発明による化合物を含む医薬組成物、キット、及びパーツキット（kits-of-parts）に関する。

20

【0077】

本発明はさらに、本明細書に記載の疾患、障害、疾病（illnesses）、及び／又は病気の治療及び／又は予防に使用される医薬組成物の製造のための本発明による化合物の使用に関する。

【0078】

本発明はさらに、本明細書中に記載の医薬組成物を包含する、本明細書に記載の方法及び医学的用途に関する。

【0079】

本明細書に記載の医薬組成物は、1つ又は複数の本発明による化合物及び薬学的に許容される担体又は希釈剤を含む。

30

【0080】

さらに、本発明は、包装材料及び前記包装材料内に入れられた医薬品を含む製品に関し、医薬品は、本明細書に記載の病態に対して治療的に有効であり、包装材料は、薬剤が前記病態の予防又は治療に有用であることを示すラベル又は添付文書を含み、前記医薬品は、本発明による式（I）の1つ又は複数の化合物を含む。包装材料、ラベル、及び添付文書は、他の点では、関連する有用性を有する医薬の標準的な包装材料、ラベル、及び添付文書として一般にみなされているものに類する、又は類似する。

【0081】

本発明による医薬組成物は、それ自体が公知であり、当業者が精通している方法によって調製される。医薬組成物として、本発明の化合物（＝活性化合物）は、それ自体で、又は特に好適な医薬助剤及び／又は賦形剤と組み合わせて、例えば、錠剤、コーティング錠剤、カプセル剤、カプレット剤、坐剤、パッチ剤（例えばTTSとして）、乳剤、懸濁剤、ゲル剤、又は液剤の形態で使用され、有利には活性化合物の含有量は0.1～95%であり、助剤及び／又は賦形剤の適切な選択によって、活性化合物及び／又は所望の作用発現に正確に適した医薬投与剤形（例えば遅延放出形態又は腸溶性形態）を得ることができる。

40

【0082】

当業者は、その専門知識に基づいて、所望の医薬製剤、製剤、又は組成物に適した助剤、ビヒクル（vehicles）、賦形剤、希釈剤、担体、又はアジュバントに精通している。溶

50

媒に加えて、ゲル形成剤、軟膏基剤及び他の活性化合物賦形剤、例えば、酸化防止剤、分散剤、乳化剤、防腐剤、可溶化剤、着色剤、錯化剤、又は浸透促進剤を用いることができる。

【0083】

治療又は予防される特定の疾患に応じて、その疾患を治療又は予防するために通常投与される追加の治療活性剤を、任意選択で本発明による化合物と共投与することができる。本明細書で使用される場合、特定の疾患を治療又は予防するために通常投与されるさらなる治療剤は、治療される疾患に対して適切であることが知られている。

【0084】

本発明のさらなる態様では、本発明による化合物又は式（I）の前記化合物の塩若しくは溶媒和物は、本明細書に記載の病態の治療のために一般によく使用される標準治療剤と組み合わせることができる。

10

【0085】

当業者は、その専門的知識に基づいて、共投与される追加の治療剤の1日総投与量及び投与形態を理解している。前記1日総投与量は広い範囲で変動しうる。本発明を実施する際に、及び上記のそれらの使用の詳細、特徴、又は目的に応じて、本発明による化合物は、1つ又は複数の標準的な治療薬、特に上記のものなどの当技術分野で公知の化学療法薬又は標的特異的抗がん剤と、別々に、連続して、同時に、又は時間的にずらして（例えば、複合単位剤形として、別々の単位剤形若しくは隣接する個別の単位剤形（*adjacent discrete unit dosage forms*）として、固定若しくは非固定配合剤として、キットの一部として、又は混合物として）併用療法において投与することができる。

20

【0086】

したがって、本発明のさらなる態様は、本発明による化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である第1の活性成分と、本明細書に記載の病態に対する当該技術分野で公知の標準的治療薬である第2の活性成分、並びに任意選択で、例えば患者において本明細書に記載の病態を治療、予防、又は改善するために、治療で任意の順序にて、連続して、別々に、同時に、又は時間的にずらして使用するための薬学的に許容される担体、希釈剤、及び／又は賦形剤を含む組み合わせ又は医薬組成物である。

【0087】

これに関連して、本発明はさらに、例えば本明細書に記載の疾患の治療などの治療において、別々に、連続して、同時に、又は時間的にずらして使用するための、少なくとも1つの本発明による化合物である第1の活性成分及び本明細書に記載の病態に対する少なくとも1つの当該技術分野で既知の標準治療薬である第2の活性成分を含む組み合わせに関する。

30

【0088】

本発明による「組み合わせ」という用語は、固定の組み合わせ、非固定の組み合わせ、又はパーツキットとして存在することができる。「固定の組み合わせ」は、前記第1の活性成分及び前記第2の活性成分が、一単位投与量（*one unit dosage*）又は単一の実体（*entity*）で一緒に存在する組合せとして定義される。「固定の組み合わせ」の一例は、製剤などの、同時投与のための混合物中に前記第1の活性成分及び前記第2の活性成分が存在する医薬組成物である。「固定の組み合わせ」の別の例は、前記第1の活性成分及び前記第2の活性成分が混合されることなく1つのユニット中に存在する医薬の組み合わせである。

40

【0089】

「パーツキット」は、前記第1の活性成分及び前記第2の活性成分が1つより多い単位で存在する組合せとして定義される。「パーツキット」の一例は、前記第1の活性成分及び前記第2の活性成分が別々に存在する組合せである。パーツキットの構成要素は、別々に、連続して、同時に、又は時間的にずらして投与することができる。

50

【0090】

本発明による組み合わせ又はパーツキットの第1の活性成分及び第2の活性成分は、別々の製剤として（すなわち互いに独立して）提供することができ、後に、併用療法において同時に、連続して、別々に、若しくは時間的にずらして使用するために一つにまとめられる、又は併用療法において同時に、連続して、別々に、若しくは時間的にずらして使用するために組み合わせパックの別々の成分として一緒に包装及び提示される。

【0091】

本発明による組み合わせ又はパーツキットの第1及び第2の活性成分の医薬製剤のタイプは、類似しうる、すなわち両成分が別々の錠剤又はカプセル剤に製剤化される、又は異なりうる、すなわち異なる投与形態に適し、例えば一方の有効成分が錠剤若しくはカプセル剤として製剤化され、他方が例えば静脈内投与用に製剤化される。

10

【0092】

本発明による組み合わせ、組成物、又はキットの第1及び第2の活性成分の量は、一緒に合わせて、本明細書に記載の病態の治療、予防、又は改善のための治療上有効な量を含むうる。

【0093】

本発明のさらなる態様は、そのような治療を必要とする患者において、本明細書に記載の病態を共治療的（*cotherapeutically*）に治療する方法であり、その方法は、別々に、連続して、同時に、固定又は非固定で（*fixed or non-fixed*）、本発明による化合物の1つ又は複数の治療上有効かつ許容可能な量及び本明細書に記載の病態に対する当該技術分野で公知の治療薬の1つ又は複数の治療上有効かつ許容可能な量を、前記患者に投与することを含む。

20

【0094】

疾患又は病態の治療のための薬剤の製造における、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の一般的及び特定の形態での使用への言及及び請求項は、同様に、前記疾患又は病態を治療する対応する方法にも言及し、前記方法は、治療上有効かつ許容可能な量の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を、それを必要とする対象に投与することを含み、組成物は、前記疾患又は病態の治療のための式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、前記疾患又は病態の治療に使用するための式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含み、逆もまた同様である。

30

【0095】

医薬組成物の製造では、本発明の化合物（＝活性化合物）は、特に、適切な医薬助剤と混合され、さらに、好適な医薬製剤を与えるように加工される。好適な医薬製剤は、例えば粉末、エマルション、懸濁剤、スプレー、油、軟膏、脂肪軟膏、クリーム、ペースト、ゲル剤、又は液剤である。本発明による医薬組成物は、それ自体公知の方法によって調製される。

【0096】

活性化合物の投与量は慣習的な程度で行われる。したがって、（軟膏などの）局所適用形態は、例えば0.1～99%の濃度で活性化合物を含有する。全身療法の場合の慣習的な投与量は、（経口投与）は通常1日あたり0.3～30mg/kgであり、（静脈内投与）は通常0.3～30mg/kg/時である。最適な投薬レジメン及び投薬期間の選択、特に、各場合に必要な活性化合物の最適な投与量及び投与方法は、当業者がその専門知識に基づいて決定することができる。

40

【0097】

本発明の化合物の類は、自己免疫疾患及び慢性炎症の治療又はより広くインターロイキン-17（IL-17）及び／若しくはインターフェロン- γ （INF- γ ）の阻害が有益である疾患の治療に適した薬剤の開発に有用である。

【0098】

本発明の化合物はまた、乾癬、乾癬性関節炎（*psoriatic arthritis*

50

is)、自己免疫性甲状腺炎、バセドウ病(Grave's disease)、関節リウマチ、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、1型糖尿病、多発性硬化症、セリアック病、全身性エリテマトーデス、ぶどう膜炎、ベーチェット病、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、シェーグレン症候群、椎間板ヘルニア、にきび、移植片対宿主反応、宿主対移植片反応、AIH(自己免疫性肝炎)、PBC(末梢胆汁性胆管炎)、PSC(原発性硬化性胆管炎(primary sclerotic cholangitis))、肥満、ループス腎炎、糖尿病、及び変形性関節症などの炎症性サイトカインに関連する又はそれによって媒介される疾患の治療に有用である。

【0099】

意外にも、本明細書に詳細に記載のR1基を有する化合物は、好ましい水溶性及び／又はミクロソーム安定性を有する一方で、高いサイトカイン誘導を示すことが見出された。次の実施例のセクションは、さらなる詳細を示す。

【0100】

実施例

a) 合成

本明細書で用いられる用語「室温」又は「r. t.」は通常、約25℃をいい；「aq」は、水性をいい；「prep.」は、分取をいい；「TLC」は、薄層クロマトグラフィーをいい；「quant.」は、定量的をいう。立体化学が具体的に示されていない立体中心を有する化合物は、立体異性体の混合物として得られた。完全を期するために、以下の各例での合成スキームで示された残基「R」は、特に各スキームに従って具体的な実施例で認められ得る具体的な基及びその類似体を含む一般的な代用基をいい、「R」の意味は、異なる合成スキームと各スキーム内の位置の間で変動してもよい。

【0101】

使用された分析装置

分析用LC/ESI-MS: Waters 2700 Autosampler。Waters 1525 Multisolvent Delivery System。5 µL サンプルループ。カラム ステンレス鋼 2 µm プレフィルターを含むPhenomenex Onyx Monolithic C18 50x2mm。溶離液A H₂O + 0.1% HCOOH；溶離液B MeCN。勾配 3.8分以内で5%Bから100%Bへ、その後、0.20分間は均一濃度、その後0.07分以内で5%Bに戻し、その後、0.23分間は均一濃度；流速 0.6 ml/分又は1.2 ml/分。

【0102】

エレクトロスプレー源を含むWaters Micromass ZQ 4000シングル四重極質量分析計。MS法 MS4_15minPM-80-800-35V；陽／陰イオンモードスキニング m/z 80-800を0.5秒で。キャピラリー電圧 3.50 kV；コーン電圧 50 V；マルチプライヤ電圧 650 V；ソースブロック及び脱溶媒ガス温度 各々120℃及び300℃。254 nmに設定されたWaters 2487 Dual λ Absorbance Detector。ソフトウェア Waters Masslynx V 4.0。

【0103】

エレクトロスプレー源を含むWaters Micromass LCZ Platform 4000シングル四重極質量分析計。MS法 MS4_15minPM-80-800-35V；陽／陰イオンモードスキニング m/z 80-800を1秒で。キャピラリー電圧 4.0 kV；コーン電圧 30 V；マルチプライヤ電圧 900 V；ソースブロック及び脱溶媒ガス温度 各々120℃及び300℃。200~400 nmに設定されたWaters 996 Photodiode Array Detector。ソフトウェア Waters Masslynx V 4.0。

【0104】

実施例で与えられた[M+H]⁺の値は、各化合物の対応するLC/MSクロマトグラムの中で見出されるそれらのm/zである。これらの値は全て、化合物のプロトン化の際に計算された厳密な質量と比較して+/-0.3単位の許容差内で見出された。

【0105】

分取薄層クロマトグラフィー(分取TLC): Merck PLCプレート Silica Gel 60 F₂₅₄

10

20

30

40

50

、0.5 mm、1.0 mm又は2.0 mm。

【0106】

カラムクロマトグラフィー：Acros Silica Gel 60A、0.035－0.070 mm。

【0107】

分取HPLC－MS：I) Waters 2767 Autosampler、分析ポンプヘッド (100 µL) を含むWaters 600 Multisolute Delivery System；Waters 600 Controller；分取ポンプヘッド (500 µL) を含むWaters 2525 Binary Gradient Modul。At-Column-Dilution：溶媒1 MeCN：H₂O 70：30 (v/v)、溶媒2 MeCN：MeOH：DMF 80：15：5 (v/v/v)；流速5 mL/分。10 mLシリンジ及び10 mLサンプルループを含むAutosampler 2767。流速20 mL/分で用いられたWaters X-Terra RP18 5 µm 19x150mm及びX-Terra RP18ガードカートリッジ 5 µm 19x10 mmを含むColumn 6-position valve Flom 401；流速25 mL/分で用いられたSunFire RP18 ガードカートリッジ 5 µm 19x10 mmを含むWaters SunFire Prep OBD 5 µm 30x50mm；流速50 mL/分で用いられたAtlantisガードカートリッジを含むWaters Atlantis Prep T3 OBD 5 µm 30x50mm；流速20 mL/分で用いられたX-Bridge RP18ガードカートリッジ 5 µm 19x10 mmを含むWaters X-Bridge Prep OBD 5 µm 19x150mm；流速25 mL/分で用いられたAtlantisガードカートリッジを含むWaters Atlantis Prep T3 OBD 5 µm 19x50mm、及び流速20 mL/分で用いられたActusガードカートリッジを含むYMC-Actus Hydrosphere C18 5 µm 20x50mm。溶離液A 0.1% (v/v) HCO₂H を含有するH₂O又は0.1% (v/v) NEt₃を含有するH₂O；溶離液B MeCN。個別に試料に適合された異なる直線勾配。注入容量 9 mL、試料による。メイクアップ溶媒 MeOH－MeCN－H₂O－HCO₂H 80：15：4.95：0.05 (v/v/v/v)。メイクアップポンプ Waters Reagent Manager、流速0.5 mL/分。エレクトロスプレー源を含むWaters ZQシングル四重極質量測定計。陽又は陰イオンモードスキニング m/z 105－950を1秒で；キャピラリー 3.6 kV；コーン電圧 45 V；マルチプライヤ電圧 700 V；プローブ及び脱溶媒ガス温度 各々120℃及び250℃。質量又はUVをトリガーとするフラクションコレクションを有するWaters Fraction Collector 2767。254 nmに設定されたWaters 2487 Dual λ Absorbance Detector。ソフトウェア Waters Masslynx V 4.0 SP4。

10

20

【0108】

¹H NMRスペクトルは、Bruker Supraleitendes Fourier NMR Spektrometer (超高分解能フーリエ変換NMR分析計)、Avance (商標) 300 MHzにより室温で記録された。化学シフトδは、ppmで報告されている。特定のシグナルの多重度 (一重項、二重項、三重項、四重項、多重項) は、各略語により示されている (各々、s、d、t、q、m)。「br s」は、ブロードの一重項を示し、「mc」は、中心に寄った多重項 (centered multiplet) を示す。溶媒残留シグナルが、内部標準として用いられた：δ (CDCl₃) 7.26、δ (d6-DMSO) = 2.50、δ (CD₃OD) = 3.31、δ (d6-アセトン) = 2.05。

30

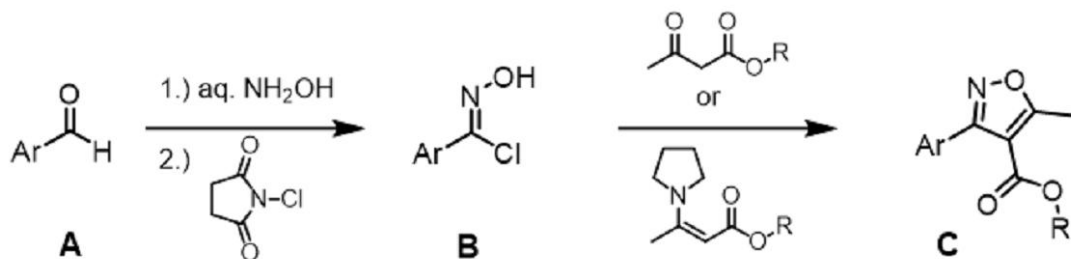
【0109】

アルキル 5－メチルイソオキサゾール－4－カルボキシレートの調製のための一般的な手順

40

【0110】

【化 7】



10

【0111】

エタノール（0.5 mL/mmole）及び水（0.5 mL/mmole）中のアルデヒド（スケール：60 mmole）Aの攪拌された混合物に、0℃のヒドロキシルアミン（1.3当量、水中の50 wt%）が添加された。混合物が、室温で24時間攪拌され、その際に全ての揮発物が、減圧除去された。生じた粗製のオキシムが、DMF（1 mL/mmole）に取り上げられ、NCS（1.0当量）により室温で24時間処理された。

【0112】

必要であれば、反応温度が35℃に上昇するまで、0.15当量のためのNCSを添加し、続いて無水塩化水素をDMF溶液にバブリングさせることにより、反応開始が、より良好に制御され得、その後、NCS（0.85当量）が、少量ずつ添加され得る。

20

【0113】

反応混合物が、DCMと水に分配された。ひとまとめにされた有機層が、MgSO₄で脱水され、濾過されて減圧濃縮され、粗製のヒドロキサモイルクロリドBを与えた。

【0114】

以下のヒドロキサモイルクロリドB（hydroxamyl chloride B）はまた、実施例97～129及び関連のビルディングブロックの合成の一部である「環状付加反応」の節の変換のために、合成された：

－ 2-クロロ-6-フルオロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド；LC/MS [M+H]⁺の結果：208.1；

－ 2-クロロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド；LC/MS [M+H]⁺の結果：190.1；

－ 2,6-ジクロロ-3-メトキシ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド：この芳香族置換パターンは、N-[(2-クロロ-3-メトキシフェニル)メチリデン]ヒドロキシルアミンから、2-クロロ-3-メトキシ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリドを作製するために用いられる1.0当量の代わりに2.0のNCSで処理された場合に、作製された；LC/MS [M+H]⁺の結果：253.9；

¹H NMR (CDCl₃): 3.92 (3H, s, CH₃), 6.97 (1H, d, CH), 7.32 (1H, d, CH), 8.39 (1H, s, OH)。

－ 2-クロロ-3-メトキシ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド；LC/MS [M+H]⁺の結果：220.0；

－ 2-メトキシ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド

－ 3-(ベンジルオキシ)-2-クロロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド；LC/MS [M+H]⁺の結果：295.9；

－ メチル 2-クロロ-3-(クロロ(ヒドロキシイミノ)メチル)ベンゾエート

－ メチル 3-(クロロ(ヒドロキシイミノ)メチル)-2-メトキシベンゾエート

－ メチル 3-(クロロ(ヒドロキシイミノ)メチル)ベンゾエート

40

【0115】

この手順に従って、以下のビルディングブロックCが、下記の追加的合成ステップによ

50

り合成された：

【0116】

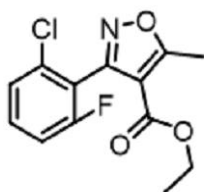
(Z)-エチル 3-(ピロリジン-1-イル)ブタ-2-エノエート:ピロリジン(6 mmol)に、エチル 3-オキソブタノエート(1.0当量)が緩やかに添加されて、(注：高度の発熱性！)黄色懸濁液を与えた。トルエンが、添加されて(5 mL/mmole)、縮合反応から生じたH₂Oを、ディーン・スターク・トラップを用いて除去した。混合物が、5時間、加熱還流されて溶液を生じ、それがその後、蒸留により分画されて(8 mbar、150℃)、生成物を黄色油状物(4.2 mmol、70%)としてもたらした。

【0117】

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.24 (3H, t, CH₃), 1.92 (4H, m, CH₂), 2.45 (3H, s, CH₃), 3.28 (4H, m, CH₂), 4.08 (2H, q, CH₂), 4.46 (1H, s, CH)。

【0118】

【化8】



【0119】

エチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキシレート

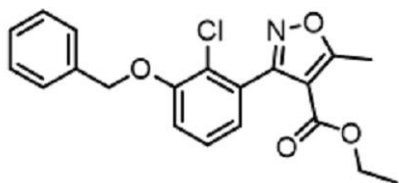
0℃のDMF(2 mL/mmole)中の(Z)-2-クロロ-6-フルオロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド(65 mmol)の溶液に、(Z)-エチル 3-(ピロリジン-1-イル)ブタ-2-エノエート(EtOH中の1.05当量、0.3 mL/mmole)の溶液が滴加された。室温で1時間攪拌した後、トリエチルアミン(EtOH中の1.1当量、0.1 mL/mmole)が、2時間かけて添加された。混合物が、室温で24時間攪拌された。得られた混合物が、濾過され、濾液が、CH₂Cl₂と水に分配された。ひとまとめにされた有機層が、MgSO₄で脱水されて、減圧濃縮された。粗生成物が、10 mbar及び160℃で蒸留された。生成物が、赤橙色油状物(80%)として得られた。

【0120】

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.07 (3H, t, CH₃), 2.79 (3H, s, CH₃), 4.14 (2H, q, CH₂), 7.09 (1H, td, CH-arom.), 7.29 (1H, d, CH-arom.), 7.39 (1H, m, CH-arom.)。

【0121】

【化9】



【0122】

エチル 3-(3-ベンジルオキシ-2-クロロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキシレート

0℃のDMF(1 mL/mmole)中の(Z)-3-(ベンジルオキシ)-2-クロロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド(60 mmol)の溶液に、(Z)-エチル

3-(ピロリジン-1-イル)ブタ-2-エノエート(EtOH中の1.05当量、0.3 mL/mmol)の溶液が滴加された。室温で1時間攪拌した後、トリエチルアミン(EtOH中の1.1当量、0.1 mL/mmol)が、2時間かけて滴加された。混合物が、室温で24時間攪拌された。全ての揮発物が、減圧除去された。粗生成物が、2 mbar及び175~185℃で蒸留された。生成物が、油性の黄色固体(94%)として得られた。

【0123】

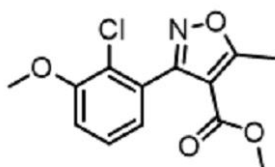
LC/MS [M+H]⁺の結果: 372.0;

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.98 (3H, t, CH₃), 4.06 (2H, q, CH₂), 4.57 (3H, s, CH₃), 5.07 (2H, s, CH₂), 6.80 (1H, d, CH-arom.), 7.30 (7H, m, CH-arom.).

10

【0124】

【化10】



【0125】

メチル 3-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキシレート

20

(Z)-2-クロロ-N-ヒドロキシ-3-メトキシベンゼン-1-カルボンイミドイルクロリド(17 mmol)が、DMF(2 mL/mmol)に溶解されて、メチルアセトアセテート(2.0当量)と、続いてトリエチルアミン(5.0当量)が、添加された。混合物が、室温で24時間攪拌され、その後、CH₂Cl₂と水に分配された。ひとまとめにされた有機層が、MgSO₄で脱水され、濾過されて減圧濃縮された。粗生成物が、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶離液:石油エーテル-石油エーテル/酢酸エチル 80:20)により精製されて、淡い茶色がかった固体(75%)をもたらした。

【0126】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 282.00;

30

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.75 (3H, s, CH₃), 3.69 (3H, s, OCH₃), 3.94 (3H, s, OCH₃), 7.01 (1H, dd, CH-arom.), 7.05 (1H, dd, CH-arom.), 7.31 (1H, dd, CH-arom.).

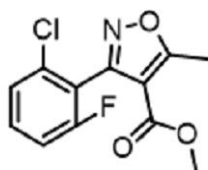
【0127】

メチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキシレートは、Apollo Scientificから購入された(PC9397)。メチル 3-(2-クロロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキシレート及びエチル 3-(2-クロロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキシレートは、ABCRから購入された(各々AB158164及びAB334755)。

【0128】

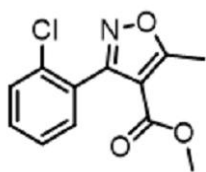
【化11】

40



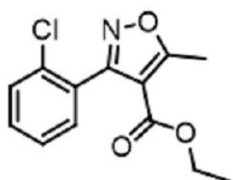
【0129】

【化 1 2】



【 0 1 3 0】

【化 1 3】

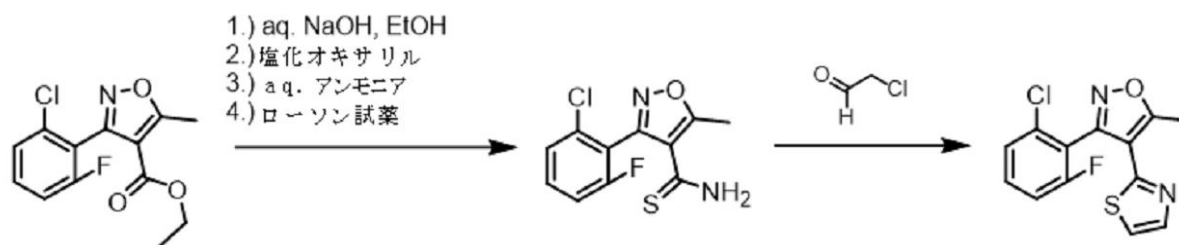


【 0 1 3 1】

3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(チアゾール-2-イル)イソキサゾールの調製

【 0 1 3 2】

【化 1 4】

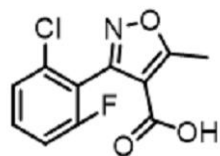


【 0 1 3 3】

28. 4 g (100 mmol) のエチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボキシレートが、40 mL エタノールに溶解されて、40 mL aq. NaOH (4.0 M) が、添加された。混合物が、60 °C まで 24 時間加熱された。エタノールが、一部、減圧蒸発され、残留する溶液が、aq. HCl (4.0 M) の添加により酸性化された。沈殿物が、形成され、濾別されて H₂O で洗浄され、真空乾燥されて、25.2 g (99%) の粗製の 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-カルボン酸をオフホワイト色の固体としてもたらしした。

【 0 1 3 4】

【化 1 5】



【 0 1 3 5】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 255.9 ;

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.79 (3H, s, CH₃), 7.09 (1H, dt, CH-arom.), 7.30 (1H, dd, CH-arom.), 7.47-7.34 (1H, m, CH-arom.)。

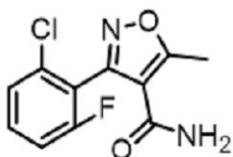
【0136】

CH₂Cl₂ (300 mL) 中の 25.2 g (99 mmol) の粗製の 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸の薄いベージュ色の懸濁液に、触媒量の DMF が添加され (約 0.1 mL)、続いて塩化オキサリル (5.0 当量) が滴加されて、赤橙色～赤色の溶液を生じた。反応混合物が、1 時間還流され、その際に全ての揮発物が、減圧除去された。粗製の材料である 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボニルクロリドが直接、Et₂O (250 mL) に取り上げられ、0℃に冷却された。10% aq. Na₂CO₃ が、添加されて (250 mL)、aq. アンモニア溶液 (50 mL; 水中の 35 wt % NH₃ 溶液) が、緩やかに添加されながら、生じた二相混合物が、力強く攪拌された。反応混合物が、0℃で 10 分間攪拌され、その後、室温で 3 時間攪拌された。二相が、分離されて、有機相が、H₂O 及び 5% aq. HCl で洗浄され、MgSO₄ で脱水されて減圧濃縮され、粗製の 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミドをベージュ色固体としてもたらした (22.7 g、90%)。

10

【0137】

【化16】



20

【0138】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 254.9;

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.79 (3H, s, CH₃), 5.40 (2H, br, NH₂), 7.18 (1H, t, CH-arom.), 7.38 (1H, d, CH-arom.), 7.55-7.42 (1H, m, CH-arom.).

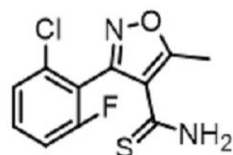
【0139】

150 mL ジオキサン (Sure/Seal) 中の 12.7 g (50 mmol) の粗製の 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミドの溶液に、1.0 当量 ローソン試薬が添加された。混合物が、還流下で 4 時間攪拌された。室温まで冷却され、沈殿物が、濾別されて、濾液が、減圧濃縮された。油性の残渣が、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 溶離液: 100% CH₂Cl₂) により精製されて、11.0 g (81%) の 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボチオアミドを黄色固体としてもたらした。

30

【0140】

【化17】



40

【0141】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 270.9;

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.84 (3H, s, CH₃), 6.50 (1H, br, NH), 7.17 (1H, td, CH-arom.), 7.30 (1H, br, NH), 7.36 (1H, dt, CH-arom.), 7.51-7.40 (1H, m, CH-arom.).

【0142】

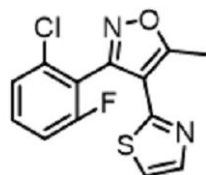
エタノール中の 10.8 g (40 mmol) 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-メチルイソオキサゾール-4-カルボチオアミドの黄色懸濁液に、クロロアセ

50

トアルデヒド溶液（10当量； H_2O 中の50wt%）が添加され、反応混合物が、24時間還流されながら攪拌された。全ての揮発物が、減圧除去された。残渣が、EtOAcに溶解され、水で3回洗浄された。有機相が、 MgSO_4 で脱水され、濾過されて減圧濃縮された。残渣が、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（溶離液：100% CH_2Cl_2 ）により精製された。表題化合物 3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5-メチル-4-（チアゾール-2-イル）イソオキサゾールが、黄色油状物として得られた（8.37g、71%）。

【0143】

【化18】



10

【0144】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果：294.9；

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.89 (3H, s, CH_3), 7.15 (1H, td, CH-arom.), 7.19 (1H, d, CH-arom.), 7.35 (1H, dt, CH-arom.), 7.52-7.42 (1H, m, CH-arom.), 7.80 (1H, d CH-arom.).

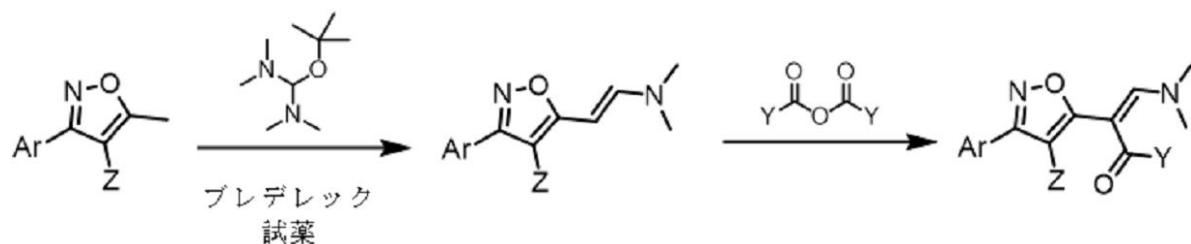
20

【0145】

5-（1-（ジメチルアミノ）-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブター-1-エン-2-イル）イソオキサゾール及び5-（1-（ジメチルアミノ）-3-オキソブター-1-エン-2-イル）イソオキサゾールの調製のための一般的手順

【0146】

【化19】



30

【0147】

ステップ1：無水トルエン（Sure/Seal；2mL/mmole）中の3-アリール-5-メチルイソオキサゾール（10mmole）の溶液に、tert-ブトキシビス（ジメチルアミノ）メタン（ブレデレック試薬；2.5当量）が添加された。反応混合物が、5時間加熱還流され、その後、室温まで冷却されて減圧濃縮され、 CH_2Cl_2 と水に分配された。ひとまとめにされた有機層が、 MgSO_4 で脱水されて、揮発物が、減圧除去されて、粗製のエナミン中間体を与えた。

40

【0148】

ステップ2a、 $\text{Y}=\text{CF}_3$ ：ステップ1からの粗製エナミン中間体（10mmole）が、 CH_2Cl_2 （3mL/mmole）に溶解され、0℃に冷却された。トリフルオロ酢酸無水物（2.0当量）が、この温度で滴加され、続いてトリエチルアミン（1.0当量）が、滴加された。反応混合物が、3時間以内に室温まで昇温され、次に CH_2Cl_2 と水に分配された。ひとまとめにされた有機層が、飽和aq. NaHCO_3 で洗浄され、 MgSO_4 で脱水された。粗生成物が、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（溶離液： CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2 /MeOH 95:5）により精製された。

50

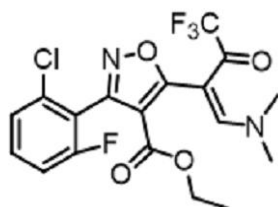
【0149】

ステップ2b、Y=Me:ステップ1からの粗製エナミン中間体(10mmol)が、THF(Sure/Seal; 3mL/mol)に溶解されて、塩化アセチル(2.5当量)及びジイソプロピルエチルアミン(3.0当量)が、添加された。反応混合物が、18時間加熱還流された。変換が、TLCによりモニタリングされたが、追加の塩化アセチルが、変換を完了まで誘導するために必要となる場合がある。室温まで冷却され、混合物が、CH₂Cl₂と水に分配された。ひとまとめにされた有機層が、飽和aq. NaHCO₃で洗浄され、MgSO₄で脱水された。粗生成物が、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(溶離液:CH₂Cl₂-CH₂Cl₂/MeOH 95:5)により精製された。

【0150】

10

【化20】



【0151】

エチル (Z)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(ジメチルアミノ)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタ-1-エン-2-イル)イソオキサゾール-4-カルボキシレート(ステップ1+2a)

20

【0152】

オフホワイト色粉末、2ステップにわたり48%収率

【0153】

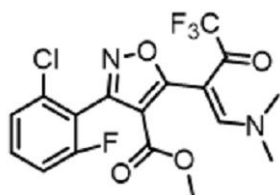
LC/MS [M+H]⁺の結果: 434.8;

¹H NMR (DMSO): δ 0.84 (3H, t, CH₃), 2.52 (3H, s, CH₃), 3.29 (H, s, CH₃), 3.92 (2H, q, CH₂), 7.32 (1H, t, CH-arom.), 7.42 (1H, d, CH-arom.), 7.54 (7H, m, CH-arom.), 8.00 (1H, s, CH).

【0154】

30

【化21】



【0155】

メチル (Z)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(ジメチルアミノ)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタ-1-エン-2-イル)イソオキサゾール-4-カルボキシレート(ステップ1+2a)

40

【0156】

淡黄色粉末、2ステップにわたり53%収率。

【0157】

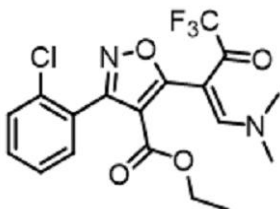
LC/MS [M+H]⁺の結果: 420.8;

¹H NMR (DMSO): δ 3.63 (3H, s, CH₃), 3.40 (3H, s, CH₃), 3.57 (3H, s, CH₃), 7.44 (1H, t, CH-arom.), 7.53 (1H, d, CH-arom.), 7.65 (7H, m, CH-arom.), 8.12 (1H, s, CH).

【0158】

50

【化 2 2】



【0 1 5 9】

10

エチル (Z) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (1 - (ジメチルアミノ) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタ - 1 - エン - 2 - イル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート (ステップ 1 + 2 a)

【0 1 6 0】

黄色固体、2 ステップにわたり 46 % 収率。

【0 1 6 1】

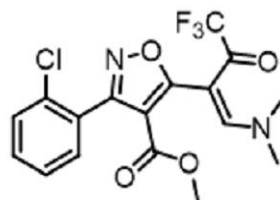
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 416.7;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.38 (3H, t, CH_3), 2.75 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 4.12 (2H, q, CH_2), 7.45 (5H, t, CH-arom.).

【0 1 6 2】

20

【化 2 3】



【0 1 6 3】

30

メチル (Z) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (1 - (ジメチルアミノ) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタ - 1 - エン - 2 - イル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート (ステップ 1 + 2 a)

【0 1 6 4】

淡黄色粉末、2 ステップにわたり 42 % 収率。

【0 1 6 5】

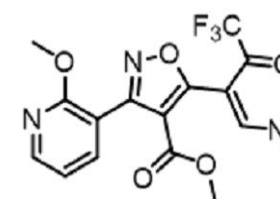
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 403.1;

^1H NMR (CDCl_3): δ 3.72 (3H, s, CH_3), 3.34 (3H, s, CH_3), 3.63 (3H, s, CH_3), 7.44 (4H, m, CH-arom.), 7.95 (1H, s, CH).

【0 1 6 6】

【化 2 4】

40



【0 1 6 7】

メチル (Z) - 5 - (1 - (ジメチルアミノ) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタ - 1 - エン - 2 - イル) - 3 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) イソオキサ

50

ゾール－４－カルボキシレート

ビルディングブロックである２－メトキシピリジン－３－カルボキシアルデヒド（３０ mmol）を用いて出発して、上記の一般的反応手順と、続くステップ１＋２ a が、表題化合物を淡黄色粉末として、５ステップにわたり１６％収率でもたらしした。

【０１６８】

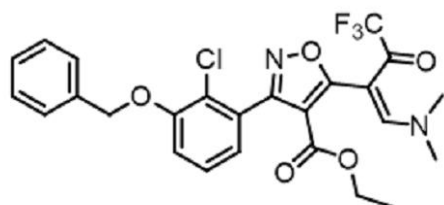
LC/MS $[M+H]^+$ の結果：３９９．９；

^1H NMR (DMSO): δ ３．６４ (３H, s, CH_3), ３．４１ (３H, s, CH_3), ３．５９ (３H, s, CH_3), ３．８２ (３H, s, CH_3), ７．１５ (１H, dd, CH-arom.), ７．９２ (１H, dd, CH-arom.), ８．０９ (１H, s, CH), ８．３４ (１H, dd, CH-arom.)。

【０１６９】

10

【化２５】



【０１７０】

エチル (Z)－３－(３－(ベンジルオキシ)－２－クロロフェニル)－５－(１－(ジメチルアミノ)－４，４，４－トリフルオロ－３－オキソブタ－１－エン－２－イル) イソオキサゾール－４－カルボキシレート (ステップ１＋２ a)

20

【０１７１】

茶色がかった油状物、２ステップにわたり３８％収率。

【０１７２】

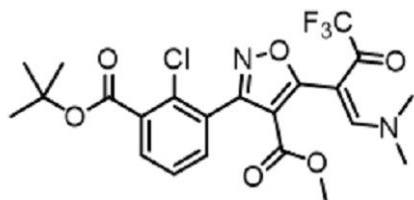
LC/MS $[M+H]^+$ の結果：５２３．１；

^1H NMR (DMSO): δ １．０２ (３H, t, CH_3), ２．７３ (３H, d, N- CH_3), ３．３４ (３H, d, N- CH_3), ４．０９ (２H, q, CH_2), ５．２１ (２H, s, CH_2), ７．１２ (２H, m, CH-arom.) ７．３９ (６H, m, CH-arom.), ７．９７ (１H, s, CH)。

【０１７３】

30

【化２６】



【０１７４】

メチル (Z)－３－(３－(tert-ブトキシカルボニル)－２－クロロフェニル)－５－(１－(ジメチルアミノ)－４，４，４－トリフルオロ－３－オキソブタ－１－エン－２－イル) イソオキサゾール－４－カルボキシレート

40

２－クロロ－３－ホルミル安息香酸（２５ mmol）が、THF（７５ mL）に溶解され、ジ-tert-ブチルジカルボネート（２．０当量）及びN，N-ジメチルアミノピリジン（０．２当量）が、添加された。混合物が、室温で１８時間攪拌された。混合物が、酢酸エチルと水に分配された。ひとまとめにされた有機層が、飽和 aq. NaHCO_3 及びブラインで洗浄され、 MgSO_4 で脱水されて減圧濃縮された。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／石油エーテル／酢酸エチル ８０：２０）が、tert-ブチル ２－クロロ－３－ホルミルベンゾエート（８７％）をもたらしした。このビルディングブロックを用いて出発して、上記の一般的反応手順と、続くステッ

50

プ 1 + 2 a が、表題化合物をオフホワイト色粉末として、5 ステップにわたり 27 % 収率でもたらした。

【0175】

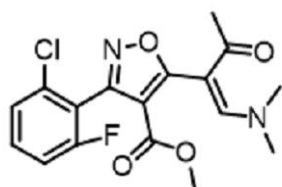
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 523.1;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.61 (9H, s, t-Bu), 3.73 (3H, s, CH_3), 3.35 (3H, s, CH_3), 3.63 (3H, s, CH_3), 7.43 (1H, t, CH-arom.), 7.59 (1H, dd, CH-arom.), 7.81 (1H, dd, CH-arom.), 7.96 (1H, s, CH)。

【0176】

【化 27】

10



【0177】

メチル (Z) - 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソブタ - 1 - エン - 2 - イル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート (ステップ 1 + 2 b)

20

【0178】

赤橙色固体、2 ステップにわたり 52 % 収率。

【0179】

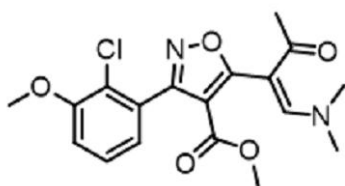
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 367.1;

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.04 (3H, s, CH_3), 2.63 (3H, d, N- CH_3), 3.21 (3H, d, N- CH_3), 3.64 (3H, s, CH_3), 7.13 (1H, t, CH-arom.), 7.31 (1H, d, CH-arom.), 7.41 (1H, m, CH-arom.), 7.87 (1H, s, CH)。

【0180】

【化 28】

30



【0181】

メチル (Z) - 3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - (1 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソブタ - 1 - エン - 2 - イル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート (ステップ 1 + 2 b)

40

【0182】

茶色がかった油状物、2 ステップにわたり 63 % 収率。

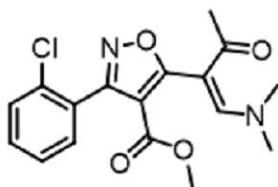
【0183】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 379.0;

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.45 (3H, s, CH_3), 2.67 (3H, d, N- CH_3), 3.17 (3H, d, N- CH_3), 3.63 (3H, s, CH_3), 3.94 (3H, s, CH_3), 7.09 (2H, m, CH-arom.), 7.35 (1H, t, CH-arom.), 7.41 (1H, m, CH-arom.), 7.85 (1H, s, CH)。

【0184】

【化 29】



【0185】

メチル (Z) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (1 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソブタ-1-エン-2-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (ステップ 1 + 2 b)

10

【0186】

ベージュ色～褐色の固体、2ステップにわたり40%収率。

【0187】

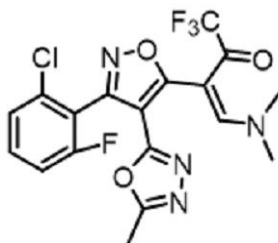
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 349.3;

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.05 (3H, s, CH_3), 2.70 (3H, d, N- CH_3), 3.17 (3H, d, N- CH_3), 3.63 (3H, s, CH_3), 7.44 (4H, m, CH-arom.), 7.87 (1H, s, CH)。

【0188】

【化 30】

20



【0189】

30

(Z) - 3 - (3 - (2 - クロロ-6 - フルオロフェニル) - 4 - (5 - メチル-1, 3, 4 - オキサジアゾール-2-イル) イソオキサゾール-5-イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタ-3-エン-2-オン

メチル 3 - (2 - クロロ-6 - フルオロフェニル) - 5 - メチルイソオキサゾール-4-カルボキシレート (50 mmol) の溶液が、20 mL エタノールに溶解され、20 mL aq. NaOH (4.0 M) が、添加された。混合物が、60℃まで24時間加熱された。エタノールが一部、減圧蒸発されて、残留する溶液が、aq. HCl (4.0 M) の添加により酸性化された。沈殿物が、形成され、濾別されて H_2O で洗浄され、真空乾燥されて、粗製の3 - (2 - クロロ-6 - フルオロフェニル) - 5 - メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸をオフホワイト色の固体として定量的にもたらした。

40

【0190】

30 mL $SOCl_2$ 中のそのカルボン酸 (10 mmol) の溶液が、3時間還流された。揮発物が、徹底して真空蒸発された。残渣が、ジオキサン(Sure/Seal; 100 mL) に溶解され、50 mL ジオキサン中の $N_2H_4 \cdot H_2O$ (20当量) の攪拌された混合物に滴加された。混合物が、室温で2時間攪拌され、次に酢酸エチルと水に分配された。ひとまとめにされた有機層が、水及びブラインで洗浄され、 $MgSO_4$ で脱水された。蒸発乾固が、粗製のヒドラジドをもたらし、それが次に、約1.85 mmol (約500 mg) の試料中、10 mL 無水酢酸の存在下、マイクロ波照射の下で140℃で6時間加熱された。複数回のマイクロ波反応のひとまとめにされた混合物が、ジクロロメタンで希釈され、水で洗浄されて、硫酸ナトリウムで脱水され、濾過されて減圧濃縮された。シリカゲ

50

ルのカラムクロマトグラフィー（溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ 98 : 2）が、2-〔3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5-メチル-1, 2-オキサゾール-4-イル〕-5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾールを黄色がかった油状物として、3ステップにわたり38%収率で与えた。

【0191】

このビルディングブロック（3 mmol）を用いて出発して、上記の一般的反応ステップ1 + 2aが、表題化合物を黄色粉末として、2ステップにわたり44%収率でもたらし

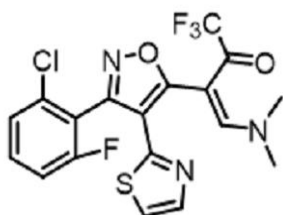
【0192】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果:349.3;

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.39 (3H, s, CH_3), 2.73 (3H, d, N- CH_3), 3.36 (3H, d, N- CH_3), 7.14 (1H, t, CH-arom.), 7.33 (1H, d, CH-arom.), 7.45 (1H, m, CH-arom.), 8.04 (1H, s, CH)。

【0193】

【化31】



【0194】

(Z)-3-〔3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-4-（チアゾール-2-イル）イソオキサゾール-5-イル〕-4-（ジメチルアミノ）-1, 1, 1-トリフルオロブタ-3-エン-2-オン（ステップ1 + 2a）

【0195】

赤橙色粉末、2ステップにわたり25%収率。

【0196】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 445.7;

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.65 (3H, d, N- CH_3), 3.25 (3H, d, N- CH_3), 7.06 (1H, t, CH-arom.), 7.15 (1H, d, CH-arom.), 7.25 (1H, d, CH-arom.), 7.38 (1H, m, CH-arom.), 7.60 (1H, d, CH-arom.), 8.01 (1H, s, CH)。

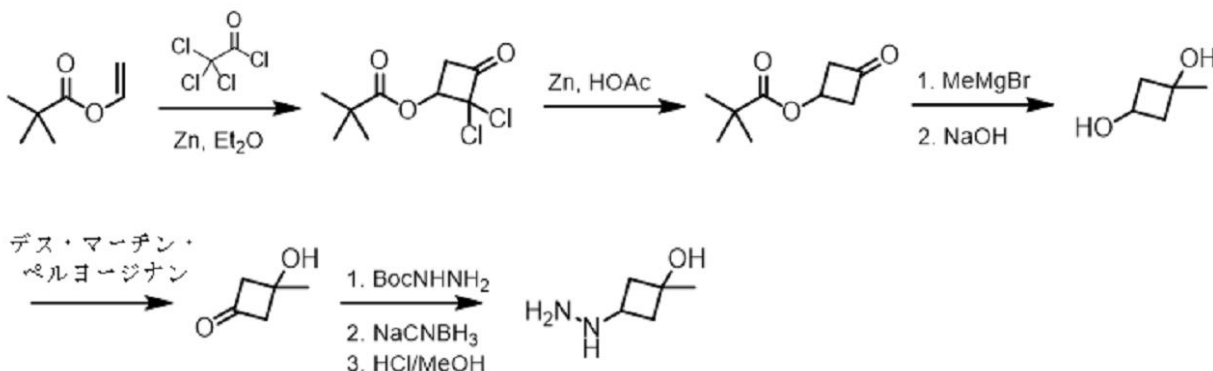
【0197】

3-ヒドラジニル-シクロブタノールの合成

3-ヒドラジニル-1-メチルシクロブタン-1-オール

【0198】

【化32】



10

20

30

40

50

【0199】

ー 2, 2-ジクロロ-3-オキシシクロブチルピバレート

15℃に冷却されたEt₂O(300mL)中のピルビン酸ビニル(40.0g、0.321mol)及びZn粉末(41.2g、0.634mol)の攪拌された溶液に、Et₂O(150mL)中の2, 2, 2-トリクロロアセチルクロリド(73.2g、0.407mol)の溶液が緩やかに(2時間かけて)滴加された。反応混合物が、室温で追加の4時間、攪拌され、その後、Celiteのパッドで濾過された。濾液が、水(400mL)及びブライン(400mL)で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水され、減圧濃縮された。残渣が、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル 30:1)により精製されて、所望の化合物(59.2g、収率:79%)を無色固体として供与した。

10

【0200】

ー 3-オキシシクロブチルピバレート

15℃に冷却されたAcOH(300mL)中のZn粉末(80.8g、1.24mol)の攪拌された懸濁液に、AcOH(100mL)中の2, 2-ジクロロ-3-オキシシクロブチルピバレート(59.0g、0.248mol)の溶液が緩やかに(0.5時間かけて)滴加された。反応混合物が、室温で追加の1時間、攪拌され、その後、Celiteのパッドで濾過された。濾液が、メチルtert-ブチルエーテル(1.5L)で希釈され、pHがおよそ8になるまで、ブライン(400mLで4回)及び飽和aq. NaHCO₃(400mLで4回)で順次洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水され、減圧濃縮された。残渣が、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル 25:1)により精製されて、所望の化合物(29.0g、収率:59%)を油状物として供与した。

20

【0201】

ー 3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチルピバレート

0℃に冷却された無水THF(80mL)中のMeMgBr(118mL、0.353mol、Et₂O中の3M)の攪拌された懸濁液に、THF(100mL)中の3-オキシシクロブチルピバレート(40.0g、0.235mol)の溶液が緩やかに(0.5時間かけて)滴加された。反応混合物が、室温で追加の1.5時間攪拌された。反応混合物が、低温飽和aq. NH₄Cl(300mL)に注がれた。有機相が、ブライン(200mL)で洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水されて減圧濃縮された。残渣が、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル 2:1)により精製されて、所望の化合物(26.0g、収率:60%)を粘着性油状物として供与した。

30

【0202】

ー 1-メチルシクロブタン-1, 3-ジオール

室温のMeOH(30mL)中の3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチルピバレート(3.30g、0.0177mol)の攪拌された溶液に、水(30mL)中のNaOH(3.18g、0.0775mol)の溶液が添加された。反応混合物が、室温で18時間攪拌され、その後、減圧濃縮されて、MeOHのほとんどを除去した。残渣が、1Maq. HClでpH=4に調整されて、CH₂Cl₂で洗浄された(30mLで2回)。水相が、55℃で減圧濃縮された。残渣が、EtOHとの共沸蒸留に供された(20mLで2回)。CH₂Cl₂/EtOH 10:1の溶液(30mL)及びNaHCO₃固体(2g)の溶液が、添加された。得られた混合物が、Celiteのパッドで濾過された。濾液が減圧濃縮されて、所望の化合物(1.40g、収率:77%)を薄黄色油状物として供与した。

40

【0203】

ー 3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブタノン

室温のCH₂Cl₂(200mL)及びTHF(30mL)中の1-メチルシクロブタン-1, 3-ジオール(11.6g、0.114mol)の攪拌された溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン(53.0g、0.125mol)が添加された。反応混合物が

50

、室温で18時間攪拌され、その後、Celiteのパッドで濾過された。濾液が、減圧濃縮されて、粗製の所望の化合物(11.4g)を淡黄色油状物として供与した。この粗生成物が、さらに精製されずに次のステップで使用された。

【0204】

— tert-ブチル 2-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)ヒドラジンカルボキシレート

室温のMeOH(200mL)中の3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブタノン(11.4g粗製物、0.114mol)の攪拌された溶液に、BocNHNH₂(18.1g、0.137mol)及びAcOH(0.5mL)が添加された。反応混合物が、室温で3時間攪拌され、その後、NaBH₃CN(14.4g、0.228mol)が、室温で10
添加された。反応混合物が、室温で2時間攪拌され、その後、80℃まで18時間加熱された。反応混合物が、室温まで冷却されて、減圧濃縮された。残渣が、EtOAc(200mL)で希釈され、水(200mL)及びブライン(200mL)で順次洗浄されて、無水Na₂SO₄で脱水され、減圧濃縮された。残渣が、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶離液:CH₂Cl₂/MeOH 100:1-40:1)により精製されて、所望の化合物(12.0g、収率:40%)を粘着性油状物として供与した。

【0205】

— 3-ヒドラジニル-1-メチルシクロブタノール塩酸塩

HCl/MeOH(3M; 4mL)中のtert-ブチル 2-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)ヒドラジンカルボキシレート(350mg、1.62mmol)の20
溶液が、室温で1時間攪拌された。反応混合物が、減圧濃縮されて、所望の化合物(275mg、収率:100%)を粘着性油状物として供与した。

【0206】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 116.9;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.23 (3H, d, CH₃), 2.09 (4H, m, CH₂), 3.68 (1H, m, CH), 3.91 (2H, s, NH₂)。

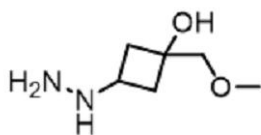
【0207】

3-ヒドラジニル(3-ヒドラジンイル)-1-(メトキシメチル)シクロブタン-1-オール

【0208】

30

【化33】



【0209】

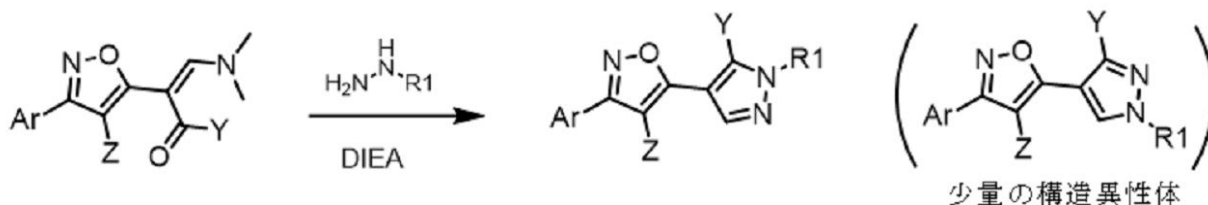
このヒドラジニル-シクロブタノールは、3-ヒドラジニル-1-メチルシクロブタン-1-オールと同様に合成されたが、MeMgBrを用いる反応ステップのみが、THF中のメトキシメチルマグネシウムクロリドを用いることに置き換えられた(30℃、18時間)。 40

【0210】

3-アリール-5-(1,5-二置換の1H-ピラゾール-4-イル)イソオキサゾールの調製のための一般的手順

【0211】

【化 3 4】

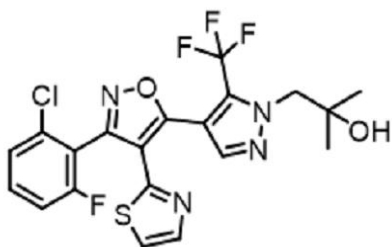


【 0 2 1 2 】

無水エタノール（4 mL/mmole）中の 2-アシル-1-（ジメチルアミノ）-エチレンの溶液に、各ヒドラジン誘導体（1.3 当量）及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン（ヒドラジンが遊離塩基として用いられれば 1.3 当量、ヒドラジンが塩酸塩として用いられれば 3.0 当量）が添加された。反応混合物が、60 °C で、LCMS によりモニタリングされた変換に応じて 2 ~ 18 時間加熱された。少しの例では、78 °C までの加熱が、変換を完了に誘導するために必要となった。混合物が、CH₂Cl₂ と飽和 aq. NH₄Cl に分配され、有機層が、MgSO₄ で脱水されて減圧濃縮された。生成物が、シリカゲルの分取 TLC（pTLC）を用いることにより単離された。

【 0 2 1 3 】

【化 3 5】



【 0 2 1 4 】

実施例 1：1-（4-（3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-4-（チアゾール-2-イル）イソオキサゾール-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル）-2-メチルプロパン-2-オール

表題化合物は、（Z）-3-（3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-4-（チアゾール-2-イル）イソオキサゾール-5-イル）-4-（ジメチルアミノ）-1, 1, 1-トリフルオロブタ-3-エン-2-オン（2.2 mmole）及び 1-ヒドラジニル-2-メチルプロパン-2-オールから、黄色がかった固体として合成された（53 %；pTLC、溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 1:1）。

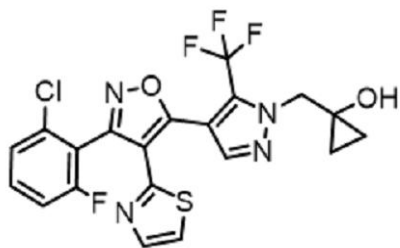
【 0 2 1 5 】

LC/MS [M+H]⁺の結果：486.8；

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.26 (6H, s, 2xCH₃), 4.26 (1H, s, OH), 4.32 (2H, s, CH₂), 7.17 (1H, td, CH-arom.), 7.21 (1H, d, CH-arom.), 7.36 (1H, dt, CH-arom.), 7.54-7.44 (1H, m, CH-arom.), 7.69 (1H, d, CH-arom.), 8.11 (1H, s, CH-arom.)。

【 0 2 1 6 】

【化 3 6】



【0 2 1 7】

10

実施例 2：1-((4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(チアゾール-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)シクロプロパノール

表題化合物は、(Z)-3-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(チアゾール-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)-4-(ジメチルアミノ)-1,1,1-トリフルオロブタン-3-エン-2-オン (0.22 mmol) 及び 1-(ヒドラジニルメチル)シクロプロパノールから、赤橙色油状物として合成された (27%; p T L C、溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 1 : 1)。

【0 2 1 8】

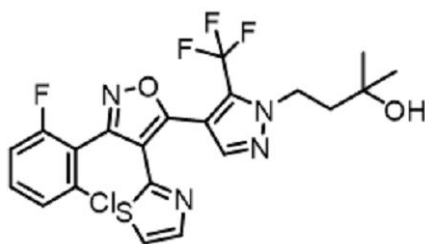
20

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：484.6;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.81-0.74 (2H, m, CH_2), 1.05-0.97 (2H, m, CH_2), 4.21-4.00 (1H, m, OH), 4.42 (2H, s, CH_2), 7.16 (1H, td, CH-arom.), 7.22 (1H, d, CH-arom.), 7.35 (1H, dt, CH-arom.), 7.53-7.43 (1H, m, CH-arom.), 7.71 (1H, d, CH-arom.), 8.12 (1H, s, CH-arom.)。

【0 2 1 9】

【化 3 7】



30

【0 2 2 0】

実施例 3：4-(4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(チアゾール-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルブタン-2-オール

40

表題化合物は、(Z)-3-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(チアゾール-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)-4-(ジメチルアミノ)-1,1,1-トリフルオロブタン-3-エン-2-オン (0.57 mmol) 及び 4-ヒドラジニル-2-メチルブタン-2-オールから、黄色がかった油状物として合成された (2%; p T L C、溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 1 : 1 及び p T L C、溶離液： CH_2Cl_2 / MeOH 98 : 2)。

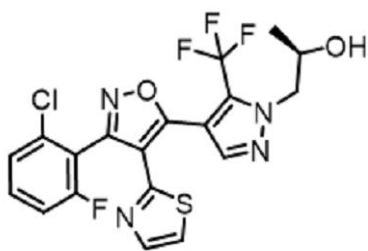
【0 2 2 1】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：501.2;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.33 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.14 (2H, dt, CH_2), 4.54 (2H, dt, CH_2), 7.16 (1H, td, CH-arom.), 7.21 (1H, d, CH-arom.), 7.35 (1H, dt, CH-arom.), 7.52-7.43 (1H, m, CH-arom.), 7.71 (1H, d, CH-arom.), 8.03 (1H, s, CH-arom.)。

50

【化 3 8】



10

【 0 2 2 3 】

実施例 4：(2R)-1-(4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(チアゾール-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール

表題化合物は、(Z)-3-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(チアゾール-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)-4-(ジメチルアミノ)-1,1,1-トリフルオロブタン-3-エン-2-オン(0.14 mmol)及び(R)-1-ヒドラジニルプロパン-2-オールから、黄色がかった油状物として合成された(23%; p T L C、溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5 及び p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1)。

20

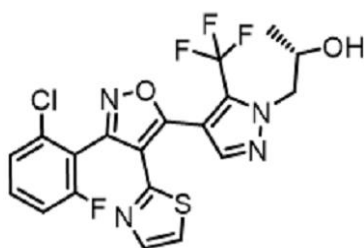
【 0 2 2 4 】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 472.8;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.32 (3H, d, CH₃), 3.37 (1H, d, OH), 4.25 (1H, dd, CH), 4.48-4.32 (2H, m, 2xCH), 7.16 (1H, td, CH-arom.), 7.22 (1H, d, CH-arom.), 7.36 (1H, d, CH-arom.), 7.54-7.44 (1H, m, CH-arom.), 7.71 (1H, d, CH-arom.), 8.09 (1H, s, CH-arom.)。

【 0 2 2 5 】

【化 3 9】



30

【 0 2 2 6 】

実施例 5：(2S)-1-(4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(チアゾール-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール

40

表題化合物は、(Z)-3-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(チアゾール-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)-4-(ジメチルアミノ)-1,1,1-トリフルオロブタン-3-エン-2-オン(0.14 mmol)及び(S)-1-ヒドラジニルプロパン-2-オールから、黄色がかった油状物として合成された(33%; p T L C、溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5 及び p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1)。

【 0 2 2 7 】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 472.8;

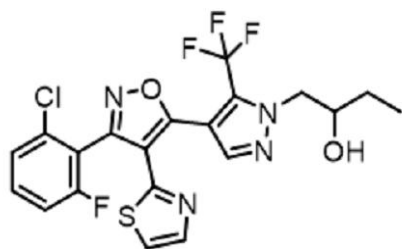
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.32 (3H, d, CH₃), 3.37 (1H, d, OH), 4.25 (1H, dd, CH), 4.47-4.32 (2H, m, 2xCH), 7.17 (1H, td, CH-arom.), 7.22 (1H, d, CH-arom.), 7.36 (1H, d

50

, CH-arom.), 7.54-7.44 (1H, m, CH-arom.), 7.71 (1H, d, CH-arom.), 8.09 (1H, s, CH-arom.).

【0228】

【化40】



10

【0229】

実施例6: 1- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} ブタン-2-オール (ラセミ体)

表題化合物は、(Z)-3- (3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (チアゾール-2-イル) イソオキサゾール-5-イル) -4- (ジメチルアミノ) -1, 1, 1-トリフルオロブタン-3-エン-2-オン (0.60 mmol) 及び1-ヒドラジノ-2-ブタノールから、黄色固体として合成された (7%; pTLC、溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5 及び pTLC、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1)。

20

【0230】

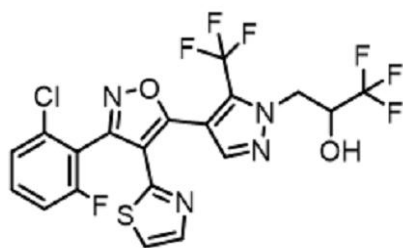
LC/MS [M+H]⁺の結果: 486.8;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.06 (3H, t, CH₃), 1.69-1.55 (2H, m, CH₂), 3.32 (1H, br, OH), 4.18-4.07 (1H, m, CH), 4.25 (1H, dd, CH), 4.41 (1H, dd, CH), 7.16 (1H, td, CH-arom.), 7.22 (1H, d, CH-arom.), 7.35 (1H, dt, CH-arom.), 7.54-7.42 (1H, m, CH-arom.), 7.71 (1H, d, CH-arom.), 8.09 (1H, s, CH-arom.).

【0231】

【化41】

30



【0232】

実施例7: 3- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} -1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール (ラセミ体)

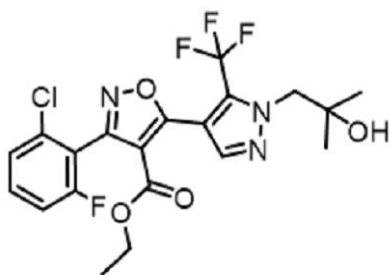
40

表題化合物は、(Z)-3- (3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (チアゾール-2-イル) イソオキサゾール-5-イル) -4- (ジメチルアミノ) -1, 1, 1-トリフルオロブタン-3-エン-2-オン (0.50 mmol) 及び1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドラジニルプロパン-2-オール (ラセミ体) から、黄色固体として合成された (38%; pTLC、溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5; ピラゾールでの構造異性体の60:40混合物、上記のスキーム参照)。

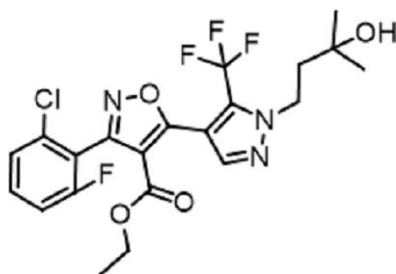
【0233】

50

【化 4 2】



【化 4 3】



表題化合物は、エチル (Z) - 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - (ジメチルアミノ) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタ - 1 - エン - 2 - イル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート (2. 3 mmol) 及び 4 - ヒドラジニル - 2 - メチルブタン - 2 - オールから、黄色油状物として合成された (45%; p T L C、溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5)。

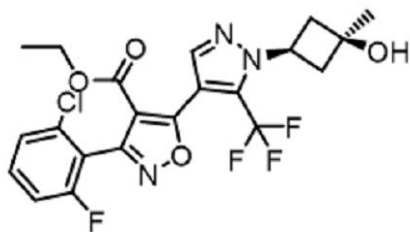
【 0 2 3 9 】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 490.30;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.99 (3H, t, CH_3), 1.33 (3H, s, CH_3), 1.64 (1H, br, OH), 2.15 (2H, m, CH_2), 4.09 (2H, q, CH_2), 4.53 (2H, m, CH_2), 7.13 (1H, td, CH-arom.), 7.32 (1H, d, CH-arom), 7.41 (1H, m, CH-arom.), 7.97 (1H, s, CH-arom)。

【 0 2 4 0 】

【 化 4 4 】



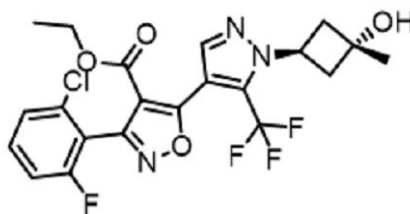
10

【 0 2 4 1 】

及び

【 0 2 4 2 】

【 化 4 5 】



20

【 0 2 4 3 】

実施例 10 及び 11: エチル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- [1- (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート、シン及びアンチ配置)

30

表題化合物は、エチル (Z) -3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- (1- (ジメチルアミノ) -4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブター-1-エン-2-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (0.17 mmol) 及び 3-ヒドラジニル-1-メチルシクロブタン-1-オール (シン/アンチ混合物) から合成された (p T L C、溶離液: CH_2Cl_2 / MeOH 95:5 及び p T L C、溶離液: CH_2Cl_2 / MeOH 98:2);

【 0 2 4 4 】

実施例 10: シンジアステレオマー (3%)

40

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 488.20;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.99 (3H, t, CH_3), 1.49 (3H, s, CH_3), 2.80 (4H, m, CH_2), 4.09 (2H, q, CH_2), 4.72 (1H, m, CH), 7.13 (1H, td, CH-arom.), 7.33 (1H, d, CH-arom.), 7.42 (1H, m, CH-arom.), 8.00 (1H, s, CH-arom)。

【 0 2 4 5 】

実施例 11: アンチジアステレオマー (5%)

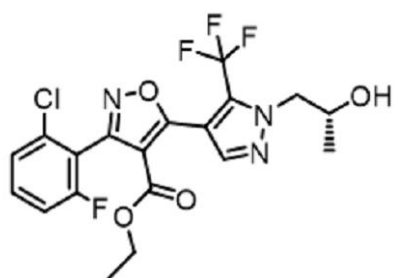
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 488.20;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.99 (3H, t, CH_3), 1.49 (3H, s, CH_3), 2.65 (2H, m, CH_2), 2.83 (2H, m, CH_2), 4.09 (2H, q, CH_2), 5.26 (1H, m, CH), 7.13 (1H, td, CH-arom.), 7.32 (1H, d, CH-arom.), 7.42 (1H, m, CH-arom.), 7.96 (1H, s, CH-arom)。

50

【 0 2 4 6 】

【 化 4 6 】



10

【 0 2 4 7 】

実施例 12: エチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

表題化合物は、エチル (Z)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(ジメチルアミノ)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタ-1-エン-2-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (0.5 mmol) 及び (R)-1-ヒドラジニルプロパン-2-オールから、黄色油状物として合成された (39%; p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1)。

【 0 2 4 8 】

20

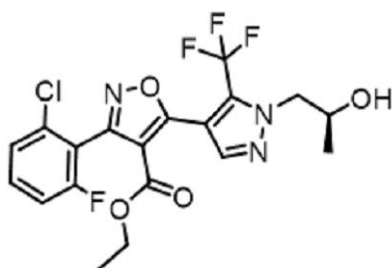
LC/MS [M+H]⁺の結果: 461.70;

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.99 (3H, t, CH₃), 1.31 (3H, d, CH₃), 3.33 (1H, br, OH), 4.09 (2H, q, CH₂), 4.24 (1H, dd, CH), 4.36 (2H, dd, CH₂), 7.13 (1H, td, CH-arom.), 7.32 (1H, d, CH-arom), 7.42 (1H, m, CH-arom.), 8.01 (1H, s, CH-arom)。

【 0 2 4 9 】

【 化 4 7 】

30



【 0 2 5 0 】

実施例 13: エチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

表題化合物は、エチル (Z)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(ジメチルアミノ)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタ-1-エン-2-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (0.5 mmol) 及び (S)-1-ヒドラジニルプロパン-2-オールから、黄色油状物として合成された (31%; p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1)。

40

【 0 2 5 1 】

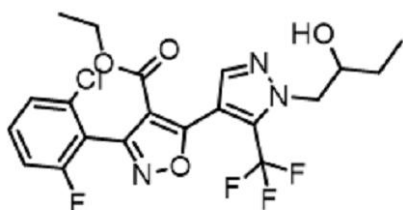
LC/MS [M+H]⁺の結果: 461.70;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.00 (3H, t, CH₃), 1.32 (3H, d, CH₃), 3.30 (1H, s, OH), 4.10 (2H, q, CH₂), 4.25 (1H, dd, CH), 4.37 (2H, dd, CH₂), 7.14 (1H, td, CH-arom.), 7.33 (1H, d, CH-arom), 7.43 (1H, m, CH-arom.), 8.02 (1H, s, CH-arom)。

【 0 2 5 2 】

50

【化 4 8】



【0253】

実施例 14: エチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレート (ラセミ体)

10

表題化合物は、エチル (Z)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(ジメチルアミノ)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタ-1-エン-2-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (0.23 mmol) 及び 1-ヒドラジノ-2-ブタノールから、黄色油状物として合成された (26%; p T L C、溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 と、再度の p T L C、溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5)。

【0254】

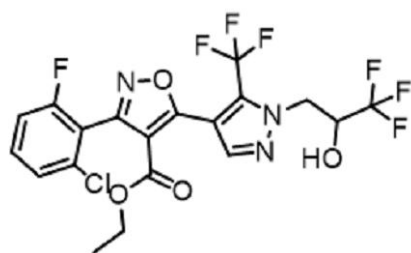
LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 475.8;

20

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.99 (3H, t, CH_3), 1.06 (3H, t, CH_3), 1.61 (2H, quint., CH_2), 3.15 (1H, d, OH), 4.09 (2H, q, CH_2), 4.25 (1H, dd, CH_2), 4.40 (1H, dd, CH_2), 7.13 (1H, td, CH-arom.), 7.32 (1H, d, CH-arom.), 7.42 (1H, m, CH-arom.), 8.01 (1H, s, CH-arom.)。

【0255】

【化 4 9】



30

【0256】

実施例 15: エチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレート (ラセミ体)

40

表題化合物は、エチル (Z)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(ジメチルアミノ)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタ-1-エン-2-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (0.52 mmol) 及び 1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドラジニルプロパン-2-オール (ラセミ体) から、無色油状物として合成された (35%; p T L C、溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 及び p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 3:2; ピラゾールでの構造異性体の 95:5 混合物、上記のスキーム参照)。

【0257】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 515.8;

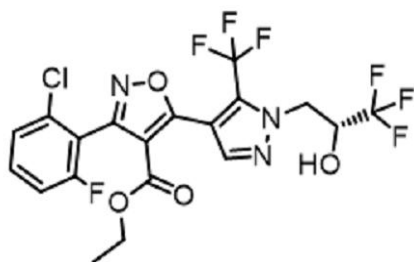
^1H NMR (CDCl_3): δ 0.99 (3H, t, CH_3), 4.08 (3H, m, CH_2 , CH), 4.62 (2H, m, CH_2), 7.13 (1H, td, CH-arom.), 7.33 (1H, d, CH-arom), 7.43 (1H, m, CH-arom.), 8.05 (1H

50

, s, CH-arom)。

【0258】

【化50】



10

【0259】

実施例16: エチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレート

表題化合物は、エチル (Z)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(ジメチルアミノ)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブター-1-エン-2-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (0.14 mmol) 及び (R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドラジニルプロパン-2-オールから、無色油状物として合成された (15%; pTLC、溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5)。

20

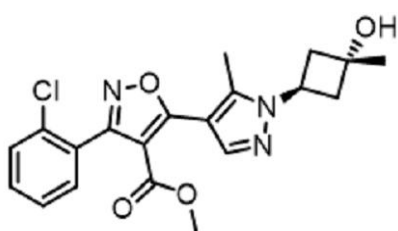
【0260】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 516.2;

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.99 (3H, t, CH₃), 3.96 (1H, d, OH), 4.09 (2H, q, CH₂), 4.62 (3H, m, CH₂, CH), 7.13 (1H, td, CH-arom.), 7.33 (1H, d, CH-arom.), 7.43 (1H, m, CH-arom.), 8.06 (1H, s, CH-arom)。

【0261】

【化51】



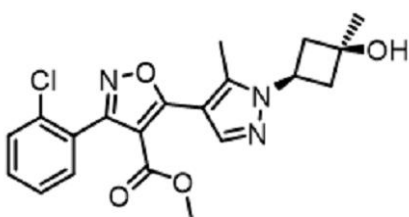
30

【0262】

及び

【0263】

【化52】



40

【0264】

実施例17及び18: メチル 3-(2-クロロフェニル)-5-(1-(3-ヒドロ

50

キシ-3-メチルシクロブチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (アンチ及びシン配置)

表題化合物は、メチル (Z)-3-(2-クロロフェニル)-5-[1-(ジメチルアミノ)-3-オキソブタ-1-エン-2-イル]-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレート (0.60 mmol) 及び 3-ヒドラジニル-1-メチルシクロブタン-1-オール (シン/アンチ混合物) から、赤橙色油状物として合成された (p T L C、溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5);

【0265】

実施例 17: シクロブタノール系でのアンチ配置、21%収率;

LC/MS [M+H]⁺の結果: 402.30;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.55 (3H, s, CH₃), 2.57 (3H, s, CH₃), 2.59 (2H, m, CH₂), 2.81 (2H, m, CH₂), 3.66 (3H, s, O-CH₃), 5.04 (1H, m, CH), 7.35 (4H, m, CH-arom.), 8.31 (1H, s, CH-arom.)。

【0266】

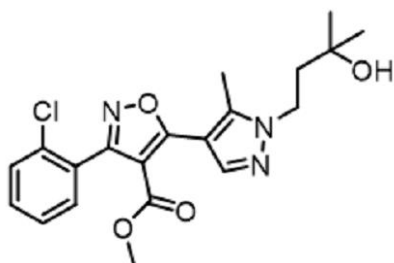
実施例 18: シクロブタノール系でのシン配置、11%収率;

LC/MS [M+H]⁺の結果: 402.3;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.47 (3H, s, CH₃), 2.57 (3H, s, CH₃), 2.82-2.70 (4H, m, 2xCH₂), 2.87 (1H, br, OH), 3.65 (3H, s, CH₃), 4.54 (1H, quint, CH), 7.53-7.33 (4H, m, 4xCH-arom.), 8.37 (1H, s, CH-arom.)。

【0267】

【化53】



【0268】

実施例 19: メチル 3-(2-クロロフェニル)-5-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレート

表題化合物は、メチル (Z)-3-(2-クロロフェニル)-5-[1-(ジメチルアミノ)-3-オキソブタ-1-エン-2-イル]-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレート (0.86 mmol) 及び 4-ヒドラジニル-2-メチルブタン-2-オール から、黄色油状物として合成された (31%; p T L C、溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5 と、再度の p T L C、溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5)。

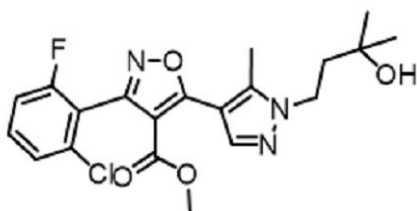
【0269】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 404.0;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.30 (6H, s, 2xCH₃), 2.05 (2H, s, CH₂), 2.62 (3H, s, CH₃), 3.65 (3H, s, CH₃), 4.32 (2H, m, CH₂), 7.34 (4H, m, CH-arom.), 8.30 (1H, s, CH-arom.)。

【0270】

【化 5 4】



【0271】

10

実施例 20: メチル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- [1- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル] -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

表題化合物は、メチル (Z) -3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- (1- (ジメチルアミノ) -3-オキソブタ-1-エン-2-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (0.79 mmol) 及び 4-ヒドラジニル-2-メチルブタン-2-オールから、黄色油状物として合成された (29%; p T L C、溶離液: CH_2Cl_2 / MeOH 98:2 及び p T L C、溶離液: CH_2Cl_2 / MeOH 95:5)。

【0272】

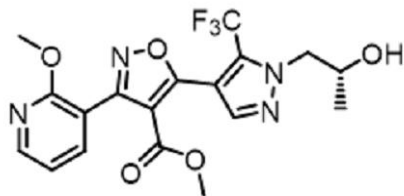
20

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 422.00;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.31 (6H, s, 2x CH_3), 2.05 (2H, t, CH_2), 2.64 (3H, s, CH_3), 3.65 (3H, s, CH_3), 4.32 (2H, m, CH_2), 7.12 (1H, td, CH-arom.), 7.32 (1H, d, CH-arom.), 7.41 (1H, m, CH-arom.), 8.33 (1H, s, CH-arom.)。

【0273】

【化 5 5】



30

【0274】

実施例 21: メチル (R) -5- (1- (2-ヒドロキシプロピル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -3- (2-メトキシピリジン-3-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート

表題化合物は、メチル (Z) -5- (1- (ジメチルアミノ) -4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタ-1-エン-2-イル) -3- (2-メトキシピリジン-3-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (0.55 mmol) 及び (R) -1-ヒドラジニルプロパン-2-オールから合成された (30%; p T L C、溶離液: CH_2Cl_2 / MeOH 95:5)。

40

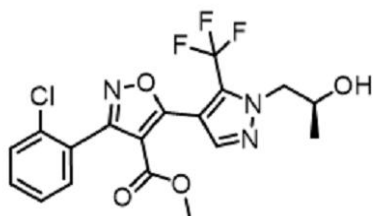
【0275】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 426.8;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.31 (3H, d, CH_3), 3.66 (3H, s, CH_3), 3.93 (3H, s, CH_3), 4.31 (3H, m, CH, CH_2), 7.01 (1H, dd, CH-arom.), 7.83 (1H, dd, CH-arom.), 8.01 (1H, s, CH-arom.), 8.30 (1H, dd, CH-arom.)。

【0276】

【化 5 6】



【 0 2 7 7 】

実施例 22: メチル (S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート

10

表題化合物は、メチル (Z) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (1 - (ジメチルアミノ) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタ - 1 - エン - 2 - イル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート (1.0 mmol) 及び (S) - 1 - ヒドラジニルプロパン - 2 - オールから合成された (49%; p T L C、溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5)。

【 0 2 7 8 】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 429.8;

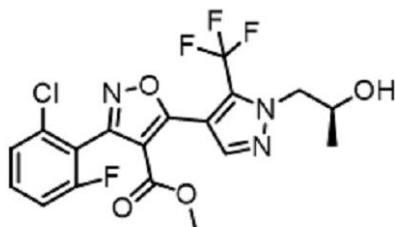
^1H NMR (CDCl_3): δ 1.32 (3H, d, CH_3), 3.64 (3H, s, OCH_3), 4.24 (1H, dd, CH), 4.4

20

8-4.31 (2H, m, CH_2), 7.56-7.34 (4H, m, 4xCH-arom.), 8.00 (1H, s, CH-arom.)。

【 0 2 7 9 】

【化 5 7】



30

【 0 2 8 0 】

実施例 23: メチル (S) - 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート

表題化合物は、メチル (Z) - 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - (ジメチルアミノ) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタ - 1 - エン - 2 - イル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート (0.83 mmol) 及び (S) - 1 - ヒドラジニルプロパン - 2 - オールから合成された (27%; p T L C、溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 及び p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 3:2)。

40

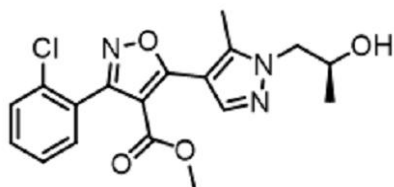
【 0 2 8 1 】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 448.2;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.32 (3H, d, CH_3), 3.64 (3H, s, OCH_3), 4.25 (1H, dd, OCH_2), 4.48-4.32 (2H, m, CH_2), 7.14 (1H, td, CH-arom.), 7.33 (1H, dt, CH-arom.), 7.48-7.38 (1H, m, CH-arom.), 7.99 (1H, s, CH-arom.)。

【 0 2 8 2 】

【化 5 8】



【0283】

実施例 24: メチル (S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート

表題化合物は、メチル (Z) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - [1 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソブタ - 1 - エン - 2 - イル] - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート (1.0 mmol) 及び (S) - 1 - ヒドラジニルプロパン - 2 - オールから合成された (32%; p T L C、溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5)。

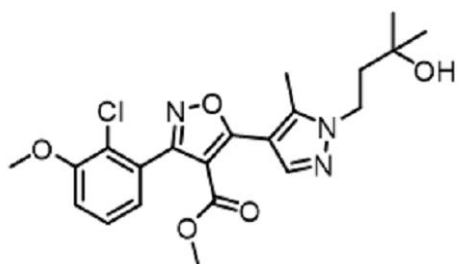
【0284】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 376.3;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.30 (3H, d, CH_3), 2.61 (3H, s, CH_3), 3.65 (3H, s, OCH_3), 4.58-3.82 (3H, m, CH and CH_2), 7.55-7.33 (4H, m, 4xCH-arom.), 8.38 (1H, s, CH-arom.)。

【0285】

【化 5 9】



【0286】

実施例 25: メチル 3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - [1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート

表題化合物は、メチル (Z) - 3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - [1 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソブタ - 1 - エン - 2 - イル] - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート (1.1 mmol) 及び 4 - ヒドラジニル - 2 - メチルブタン - 2 - オールから、赤橙色油状物として合成された (33%; p T L C、溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 と、再度の p T L C、溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5)。

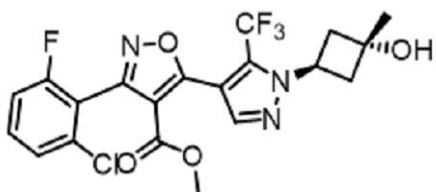
【0287】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 434.0;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.30 (6H, s, 2x CH_3), 2.04 (2H, m, CH_2), 2.62 (3H, s, CH_3), 3.65 (3H, s, CH_3), 3.95 (4H, s, OH, CH_3), 4.31 (2H, m, CH_2), 7.07 (2H, m, CH-arom.), 7.33 (1H, t, CH-arom.), 8.28 (1H, s, CH-arom.)。

【0288】

【化 6 0】

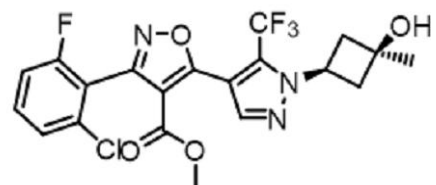


【 0 2 8 9】

及び

【 0 2 9 0】

【化 6 1】



【 0 2 9 1】

実施例 26 及び 27：メチル 3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5-（1-（3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）イソオキサゾール-4-カルボキシレート（アンチ及びシン配置）

表題化合物は、メチル（Z）-3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5-〔1-（ジメチルアミノ）-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタ-1-エン-2-イル〕-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレート（0.24 mmol）及び3-ヒドラジニル-1-メチルシクロブタン-1-オール（シン／アンチ混合物）から合成された（p T L C、溶離液：CH₂Cl₂／MeOH 95：5）。

【 0 2 9 2】

実施例 26：シクロブタノール系でのアンチ配置、18%収率；

LC/MS [M+H]⁺の結果：473.80；

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.56 (3H, s, CH₃), 2.75-2.49 (2H, m, CH₂), 2.95-2.75 (2H, m, CH₂), 3.63 (3H, s, OCH₃), 5.26 (1H, quint, CH), 7.13 (1H, td, CH-arom.), 7.33 (1H, d, CH-arom.), 7.47-7.37 (1H, m, CH-arom.), 7.94 (1H, s, CH-arom.)。

【 0 2 9 3】

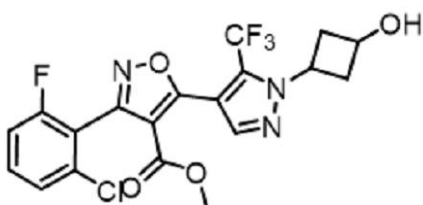
実施例 27：シクロブタノール系でのシン配置；18%収率；

LC/MS [M+H]⁺の結果：473.8；

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.50 (3H, s, CH₃), 2.95-2.71 (4H, m, 2xCH₂), 3.63 (3H, s, OCH₃), 4.71 (1H, quint, CH), 7.14 (1H, td, CH-arom.), 7.33 (1H, d, CH-arom.), 7.48-7.38 (1H, m, CH-arom.), 7.99 (1H, s, CH-arom.)。

【 0 2 9 4】

【化 6 2】



10

20

30

40

50

【0295】

実施例28:メチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(3-ヒドロキシシクロブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソオキサゾール-4-カルボキシレート

表題化合物は、メチル (Z)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(ジメチルアミノ)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタ-1-エン-2-イル]-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレート (0.24 mmol) 及び3-ヒドラジニルシクロブタン-1-オール (シン/アンチ混合物) から合成された (シクロブタノール系でのシン及びアンチ配置の混合物として46%; p T L C、溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5)。

10

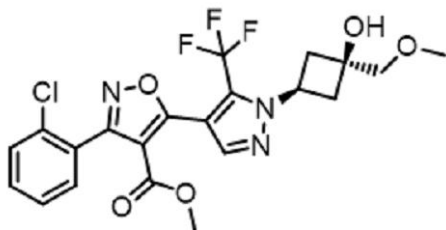
【0296】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 459.8;

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.86-2.69 (2H, m, CH_2), 3.10-2.93 (2H, m, CH_2), 3.63 (3H, s, CH_3), 4.26 (1H, quint, CH), 4.62 (1H, quint, CH), 7.13 (1H, td, CH-arom.), 7.33 (1H, d, CH-arom.), 7.47-7.37 (1H, m, CH-arom.), 7.99 (1H, s, CH-arom.)。

【0297】

【化63】



20

【0298】

実施例29:メチル 3-(2-クロロフェニル)-5-(1-(3-ヒドロキシ-3-(メトキシメチル)シクロブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソオキサゾール-4-カルボキシレート (シン配置)

30

表題化合物は、メチル (Z)-3-(2-クロロフェニル)-5-(1-(ジメチルアミノ)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタ-1-エン-2-イル)イソオキサゾール-4-カルボキシレート (0.30 mmol) 及び3-ヒドラジニル-1-(メトキシメチル)シクロブタン-1-オール (シン/アンチ混合物) から34%収率で合成された。生じた生成物のシン及びアンチ配置は、この段階では分離可能でなく、それゆえヒドロキシル基が、 CH_2Cl_2 中のtert-ブチルジメチルシリルトリフレート、N,N-ジイソプロピルエチルアミンを用いてシリル化され (下記の一般的シリル化手順を参照)、その際、異性体の分離が、p T L C、溶離液:石油エーテル/酢酸エチル 4:1及びp T L C、溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5により成功した。脱シリル化が、MeOH中のHClを用いて (室温、2時間) 実現されて、シン配置の表題化合物を、異性体混合物から50%収率で、16%のアンチ異性体と共に与え (pHは、aq. NaOH (1M)を添加することにより8前後に調整され)、混合物が、EtOAcで抽出された。有機層が、ブラインで洗浄され、無水 MgSO_4 で脱水され、減圧濃縮された。残渣が、分取T L C (溶離液:石油エーテル/酢酸エチル 1:5)により精製された。

40

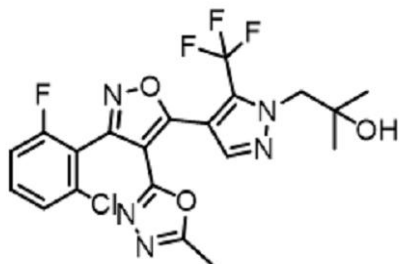
【0299】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 486.20;

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.09 (1H, br, OH), 2.86 (4H, m, CH_2), 3.49 (5H, s, CH_2/CH_3), 3.63 (3H, s, O- CH_3), 4.67 (1H, m, CH), 7.44 (4H, m, CH-arom.), 8.00 (1H, s, CH-arom.)。

【0300】

【化 6 4】



10

【0301】

実施例 30: 1 - (4 - (3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

表題化合物は、(Z) - 3 - (3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 3 - エン - 2 - オン (0.18 mmol) 及び 1 - ヒドラジニル - 2 - メチルプロパン - 2 - オールから、淡黄色油状物として合成された (4%; p T L C、溶離液: 石油エーテル / 酢酸エチル 4:1 及び p T L C、溶離液: CH₂Cl₂ / MeOH 95:5)。

20

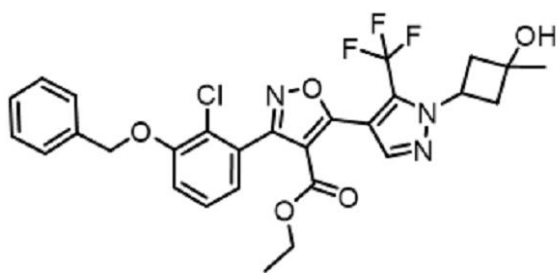
【0302】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 485.70;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.27 (6H, s, 2x CH₃), 2.39 (3H, s, CH₃), 4.34 (2H, s, CH₂), 7.16 (1H, td, CH-arom.), 7.35 (1H, dt, CH-arom), 7.47 (1H, m, CH-arom.), 8.15 (1H, s, CH-arom)。

【0303】

【化 6 5】



30

【0304】

エチル 3 - (3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロフェニル) - 5 - (1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート

40

表題化合物は、エチル (Z) - 3 - (3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロフェニル) - 5 - (1 - (ジメチルアミノ) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタン - 1 - エン - 2 - イル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート (3.3 mmol) 及び 3 - ヒドラジニル - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン / アンチ混合物) から、黄色油状物として合成された (シン / アンチ混合物) (34%; p T L C、溶離液: 石油エーテル / 酢酸エチル 4:1 及び p T L C、溶離液: 石油エーテル / 酢酸エチル 1:1)。

【0305】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 576.3;

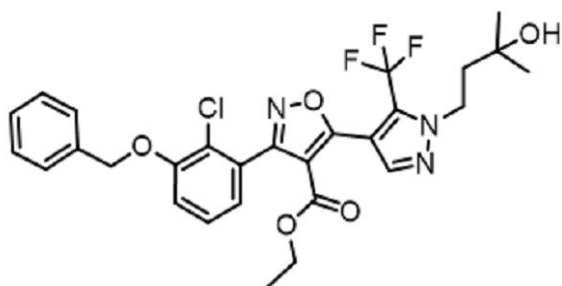
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.27 (3H, t, CH₃), 2.04 (3H, s, CH₃), 2.77 (4H, m, 2x CH₂), 4.0

50

8 (1H, m, CH), 4.13 (2H, q, CH₂), 5.23 (2H, s, CH₂), 7.10 (2H, d, CH-arom.), 7.35 (4H, m, CH-arom.), 7.47 (2H, d, CH-arom.), 7.98 (1H, s, CH-arom.).

【0306】

【化66】



10

【0307】

エチル 3- (3- (ベンジルオキシ) -2-クロロフェニル) -5- (1- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート

表題化合物は、エチル (Z) -3- (3- (ベンジルオキシ) -2-クロロフェニル) -5- (1- (ジメチルアミノ) -4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブター-1-エン-2-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (6.6 mmol) 及び4-ヒドラジニル-2-メチルブタン-2-オールから、黄色油状物として合成された (8.4%; シリカゲルのカラムクロマトグラフィー、溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 98:2)。

20

【0308】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 578.3;

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.99 (3H, t, CH₃), 1.33 (6H, s, 2x CH₃), 2.14 (2H, m, CH₂), 3.38 (2H, s, CH₂), 3.56 (1H, m, CH), 3.65 (1H, m, CH), 4.07 (2H, q, CH₂), 7.07 (2H, dd, CH-arom.), 7.40 (6H, m, CH-arom.), 7.98 (1H, s, CH-arom.).

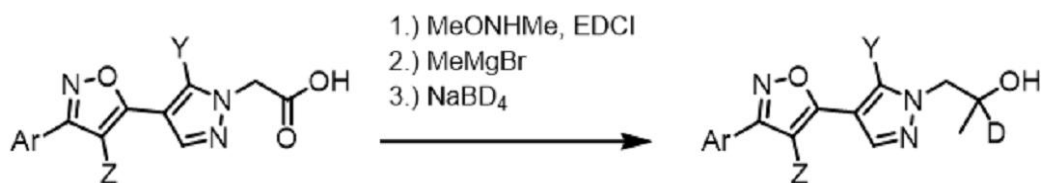
【0309】

重水素化アルコールの合成

30

【0310】

【化67】



【0311】

40

各酢酸誘導体が、2-ヒドラジニル酢酸を用いてピラゾール形成についての上記の一般的手順に従って合成された。反応混合物が、CH₂Cl₂と飽和 aq. NH₄Cl に分配されただけで、MgSO₄で脱水されて、減圧濃縮されて、生成物が、以下のステップのための粗製の材料として用いられた。

【0312】

— 2- (4- (3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (チアゾール-2-イル) イソオキサゾール-5-イル) -4- (ジメチルアミノ) -1, 1, 1-トリフルオロブター-3-エン-2-オンからの 2- (4- (3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (チアゾール-2-イル) イソオキサゾール-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) 酢酸;

50

【0313】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 472.7;

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.15 (1H, s, COOH), 5.15 (2H, s, CH₂), 7.16 (1H, t, CH-arom.), 7.24 (1H, d, CH-arom.), 7.35 (1H, d, CH-arom.), 7.48 (1H, m, CH-arom.), 7.75 7.48 (1H, d, CH-arom.), 8.13 (1H, s, CH-arom.)。

【0314】

— エチル (Z) - 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - (ジメチルアミノ) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタ - 1 - エン - 2 - イル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレートからの 2 - {4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (エトキシカルボニル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} 酢酸;

10

【0315】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 461.7;

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.98 (3H, t, CH₃), 4.06 (2H, q, CH₂), 4.97 (2H, s, CH₂), 7.09 (1H, t, CH-arom.), 7.29 (1H, d, CH-arom.), 7.39 (1H, m, CH-arom.), 8.03 (1H, s, CH-arom.)。

【0316】

— メチル (Z) - 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - (ジメチルアミノ) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - オキソブタ - 1 - エン - 2 - イル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレートからの 2 - {4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (メトキシカルボニル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} 酢酸;

20

【0317】

粗製の酢酸誘導体 (1.0 mmol)、N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.0 当量)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.0 当量) 及び 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI; 1.2 当量) が、無水 DMF (Sure/Seal、4 mL / mmol) に溶解された。N - メチルモルホリン (10 当量) が、添加され、反応物が、室温で 18 時間攪拌された。

【0318】

DMF が、減圧除去され、aq. 5 % クエン酸溶液が、添加された。混合物が、CH₂Cl₂ で抽出されて、ひとまとめにされた有機相が、水で洗浄され、MgSO₄ で脱水されて、減圧濃縮された:

30

【0319】

— 2 - {4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - N - メトキシ - N - メチルアセトアミド; シリカゲルの分取 TLC (溶離液: 石油エーテル / 酢酸エチル 7 : 3)、赤橙色油状物、2 ステップにわたり 14 % 収率;

【0320】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 515.8;

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.26 (3H, s, CH₃), 3.81 (3H, s, CH₃), 5.34 (2H, s, CH₂), 7.14 (1H, m, CH-arom.), 7.23 (1H, dd, CH-arom.), 7.34 (1H, m, CH-arom.), 7.47 (1H, m, CH-arom.), 7.73 (1H, d, CH-arom.), 8.20 (1H, s, CH-arom.)。

40

【0321】

— エチル 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - { [メトキシ (メチル) カルバモイル] メチル } 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート; シリカゲルの分取 TLC (溶離液: 石油エーテル / 酢酸エチル 7 : 3)、赤橙色油状物、2 ステップにわたり 38 % 収率;

【0322】

50

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 504.7;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.04 (3H, t, CH_3), 3.24 (3H, s, CH_3), 3.79 (3H, s, CH_3), 4.10 (2H, q, CH_2), 5.33 (2H, s, CH_2), 7.12 (1H, t, CH-arom.), 7.31 (1H, d, CH-arom.), 7.41 (1H, m, CH-arom.), 8.13 (1H, s, CH-arom.)。

【0323】

— メチル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- (1- { [メトキシ (メチル) カルバモイル] メチル} 5- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-4-イル) -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート; 粗製の材料が、次のステップでそのままの状態で使用された。

【0324】

各ワインレブアミドが、0 °CのTHF (Sure/Seal; 4 mL/mm ol) に溶解された。臭化メチルマグネシウム (5.0 当量; 2-メチル-THF中の3.2 M) が、緩やかに添加され、混合物が、0 °Cで1時間攪拌され、その後、室温で追加の5時間攪拌された。混合物が、水でクエンチされ、 CH_2Cl_2 と水に分配された。ひとまとめにされた有機相が、 MgSO_4 で脱水されて、濾過されて減圧濃縮され、粗製のメチルケトンを与えた;

【0325】

— 1- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-1-イル} -プロパン-2-オン、70 %収率 (粗製物);

【0326】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 470.8。

【0327】

— エチル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- [1- (2-オキソプロピル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-4-イル] -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート; シリカゲルの分取TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 3:2 及びpTLC、溶離液: CH_2Cl_2 /MeOH 95:5)、12 %収率;

【0328】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 459.70;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.03 (3H, t, CH_3), 3.23 (3H, s, CH_3), 4.12 (2H, q, CH_2), 5.18 (2H, s, CH_2), 7.13 (1H, t, CH-arom.), 7.33 (1H, d, CH-arom.), 7.43 (1H, m, CH-arom.), 8.12 (1H, s, CH-arom.)。

【0329】

— メチル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- (1- (2-オキソプロピル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-4-イル) -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート; シリカゲルの分取TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 3:2)、3ステップにわたり8 %収率;

【0330】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 445.7;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.23 (3H, s, CH_3), 3.65 (3H, s, CH_3), 5.18 (2H, s, CH_2), 7.14 (1H, td, CH-arom.), 7.33 (1H, d, CH-arom.), 7.43 (1H, m, CH-arom.), 8.07 (1H, s, CH-arom.)。

【0331】

各メチルケトンが、THF (10 mL/mm ol) に溶解され、0 °Cに冷却された。NaBD₄ (1.1 当量) が、添加されて、混合物が、0 °Cで1時間攪拌された。

【0332】

混合物が、水でクエンチされ、 CH_2Cl_2 と水に分配された。ひとまとめにされた有機層が、 MgSO_4 で脱水され、濾過されて減圧濃縮された。アルファ重水素化アルコールが、シリカゲルの分取TLC (溶離液: CH_2Cl_2 /MeOH 95:5) により精

10

20

30

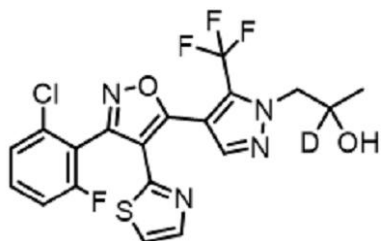
40

50

製された:

【0333】

【化68】



10

【0334】

実施例 31: 1- { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - (2 - ² H) プロパン - 2 - オール (ラセミ体) が、28% 収率で単離された。

【0335】

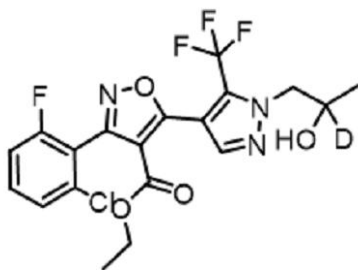
LC/MS [M+H]⁺の結果: 473.8;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.31 (3H, s, CH₃), 4.25 (1H, s, CH), 4.38 (1H, d, CH), 7.17 (1H, t, CH-arom.), 7.22 (1H, d, CH-arom.), 7.36 (1H, d, CH-arom.), 7.54-7.44 (1H, m, CH-arom.), 7.71 (1H, d, CH-arom.), 8.09 (1H, s, CH-arom.).

20

【0336】

【化69】



30

【0337】

実施例 32: エチル 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - { 1 - [2 - ヒドロキシ (2 - ² H) プロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート (ラセミ体) が、淡黄色油状物として10% 収率で単離された。

【0338】

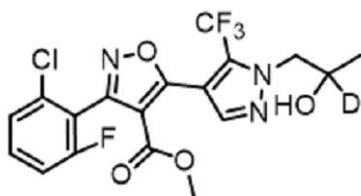
LC/MS [M+H]⁺の結果: 462.7;

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.99 (3H, t, CH₃), 1.31 (3H, s, CH₃), 3.25 (1H, s, OH), 4.09 (2H, q, CH₂), 4.30 (2H, dd, CH₂), 7.13 (1H, td, CH-arom.), 7.33 (1H, d, CH-arom), 7.43 (1H, m, CH-arom.), 8.01 (1H, s, CH-arom.).

40

【0339】

【化 7 0】



【 0 3 4 0】

実施例 33: メチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[2-ヒドロキシ(2-²H)プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレート (ラセミ体) が、24% 収率で単離された。

10

【 0 3 4 1】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 448.80;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.31 (3H, s, CH₃), 3.64 (3H, s, OCH₃), 4.31 (2H, q, CH₂), 7.14 (1H, td, CH-arom.), 7.33 (1H, dt, CH-arom.), 7.48-7.38 (1H, m, CH-arom.), 7.99 (1H, s, CH-arom.).

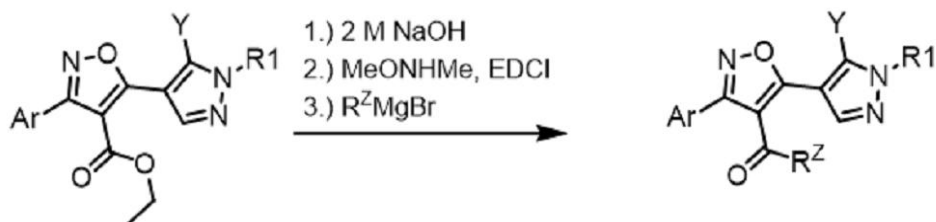
【 0 3 4 2】

4-アシルイソオキサゾールの合成

20

【 0 3 4 3】

【化 7 1】



30

【 0 3 4 4】

エステルである実施例 8 又は実施例 12 (0.25 mmol) が、2 mL エタノールに溶解され、2 mL aq. NaOH (2.0 M) が添加された。混合物が、60 °C まで 1 時間加熱され、その後、aq. HCl (1.0 M) の添加により酸性化された。生じた懸濁液が、CH₂Cl₂ と水に分配され、ひとまとめにされた有機層が、MgSO₄ で脱水されて、溶媒が、減圧除去されて、粗製のカルボン酸を与えた:

【 0 3 4 5】

－ オフホワイト色固体としての 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(2-ヒドロキシル-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2-オキサゾール-4-カルボン酸、94% 収率;

40

【 0 3 4 6】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 447.8;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.22 (6H, s, 2xCH₃), 4.30 (2H, s, CH₂), 7.12 (1H, td, CH-arom.), 7.32 (1H, dt, CH-arom.), 7.47-7.37 (1H, m, CH-arom.), 8.00 (1H, s, CH-arom.).

【 0 3 4 7】

－ オフホワイト色固体としての 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-4-カルボン酸、75% 収率;

【 0 3 4 8】

50

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 433.9;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.30 (3H, d, CH_3), 4.24 (1H, dd, CH), 4.47-4.28 (2H, m, CH_2), 7.12 (1H, td, CH-arom.), 7.32 (1H, dt, CH-arom.), 7.47-7.36 (1H, m, CH-arom.), 7.98 (1H, s, CH-arom.).

【0349】

粗製の酢酸誘導体 (1.0 mmol)、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.2 当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.1 当量) 及び 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI; 1.2 当量) が、無水 DMF (Sure/Seal、4 mL/mmole) に溶解された。N-メチルモルホリン (5 当量) が、添加されて、反応物が、室温で 18 時間攪拌された。

10

【0350】

混合物が、氷水に注がれ、 CH_2Cl_2 で抽出された。ひとまとめにされた有機相が、水で洗浄され、 MgSO_4 で脱水されて減圧濃縮された:

【0351】

— 淡黄色固体としての 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(2-ヒドロキシル-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-メトキシ-N-メチル-1, 2-オキサゾール-4-カルボキサミド; pTLC (溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5)、68% 収率;

【0352】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 491.3;

20

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.23 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 3.11 (3H, s, NCH_3), 3.38 (3H, s, OCH_3), 4.13 (1H, s, OH), 4.29 (2H, s, CH_2), 7.12 (1H, td, CH-arom.), 7.32 (1H, dt, CH-arom.), 7.45-7.35 (1H, m, CH-arom.), 7.99 (1H, s, CH-arom.).

【0353】

— 赤橙色油状物としての 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-N-メトキシ-N-メチル-1, 2-オキサゾール-4-カルボキサミドの粗製材料、95% 収率;

【0354】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 476.8;

30

【0355】

各ワインレブアミドが、0 °C の THF (Sure/Seal; 5 mL/mmole) に溶解された。臭化メチルマグネシウム (5.0 当量; 2-メチル-THF 中の 3.2 M) が、緩やかに添加されて、混合物が、0 °C で 1.5 時間攪拌された。LCMS が、不完全な変換を示したら、混合物が追加の 5 時間、攪拌された。必要であれば、追加の MeMgBr (3 当量) が再度、0 °C で添加され、混合物が、室温でさらに 18 時間保持された。

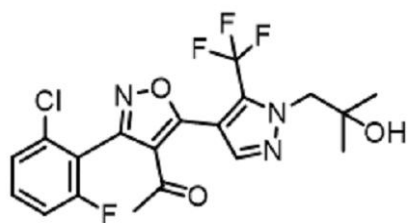
【0356】

混合物が、水でクエンチされて、 CH_2Cl_2 と水に分配された。ひとまとめにされた有機層が、 MgSO_4 で脱水され、濾過されて減圧濃縮された。

【0357】

40

【化72】



【0358】

50

実施例 34: 1-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(2-ヒドロキシル-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2-オキサゾール-4-イル)エタノン

表題化合物が、シリカゲルの *prep. TLC* (溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) により暗黄色油状物として 8% 収率で単離された。

【0359】

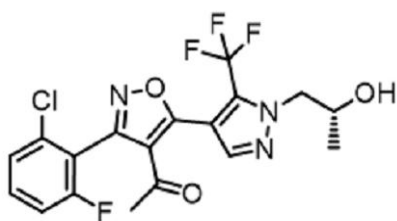
LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 490.7;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.25 (6H, s, CH_3), 2.06 (3H, s, CH_3), 4.12 (1H, s, OH), 4.32 (2H, s, CH_2), 7.18 (1H, td, CH-arom.), 7.37 (1H, d, CH-arom.), 7.47 (1H, m, CH-arom.), 7.99 (1H, s, CH-arom.)。

10

【0360】

【化73】



20

【0361】

実施例 35: 1-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-4-イル]エタン-1-オン

表題化合物は、シリカゲルの *prep. TLC* (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1) により黄色油状物として 10% 収率で単離された。

【0362】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 431.8;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.32 (3H, d, CH_3), 2.06 (3H, s, CH_3), 3.22 (1H, s, CH), 4.26 (1H, dd, CH_2), 4.37 (3H, dd, OH, CH_2), 7.18 (1H, td, CH-arom.), 7.37 (1H, d, CH-arom.), 7.47 (1H, m, CH-arom.), 7.98 (1H, s, CH-arom.)。

30

【0363】

実施例 36、37 及び 38:

グリニャール試薬の調製: Et_2O (5 mL) 中のマグネシウム (1.25 当量) の懸濁液に、(ブロモメチル)シクロブタン又は臭化シクロプロピルメチル (10 mmol) が添加された。グリニャール反応の完了後に、溶液が、残りのマグネシウムから分離され、そのままの状態 (Et_2O 中の 4 mL の各グリニャール試薬) さらに使用された。

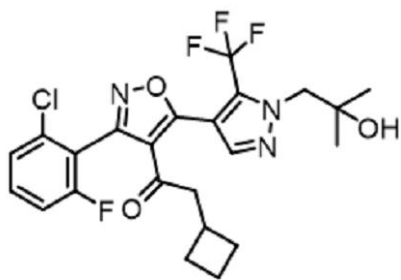
【0364】

3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(2-ヒドロキシル-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-メトキシ-N-メチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド (0.25 mmol) が、THF に溶解され、反応混合物が、0°C に冷却された。グリニャール溶液 (4 mL、上記) が、0°C で 5 時間かけて滴加された。添加の後、混合物が、0°C で 1 時間攪拌されたか (シクロブタン-グリニャールの場合)、又は室温まで緩やかに昇温させながら 4 時間攪拌された (シクロプロピルメチル-グリニャールの場合)。反応物が、水及び水性 1 M HCl 溶液の添加によりクエンチされて、 CH_2Cl_2 で抽出された。有機相が、ひとまとめにされて、 MgSO_4 で脱水され、濾過されて減圧濃縮された。残渣が、シリカゲルの分取 *TLC* (溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2) により精製された。

40

【0365】

【化 7 4】



10

【0 3 6 6】

実施例 36: 1-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2-オキサゾール-4-イル]-2-シクロプロチルエタン-1-オン

表題化合物が、無色油状物として得られた(33%収率)。

【0 3 6 7】

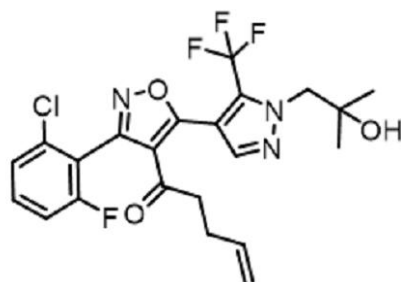
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 500.3;

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.25 (6H, s, 2x CH_3), 1.42 (2H, m, CH_2), 1.80 (2H, m, CH_2), 1.98 (2H, m, CH_2), 2.39 (2H, d, CH_2), 2.58 (1H, m, CH), 4.13 (1H, s, OH), 4.32 (2H, s, CH_2), 7.17 (1H, td, CH-arom.), 7.36 (1H, dt, CH-arom), 7.47 (1H, m, CH-arom m.), 7.97 (1H, s, CH-arom)。

20

【0 3 6 8】

【化 7 5】



30

【0 3 6 9】

実施例 37: 1-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2-オキサゾール-4-イル] ペンタ-4-エン-1-オン

ブテニル置換基を与えるシクロプロピルメチル単位の転位が、観察された。得られた粗生成物が、分取 HPLC/MS によりさらに精製されて、表題化合物を無色油状物として与えた(9%収率)。

【0 3 7 0】

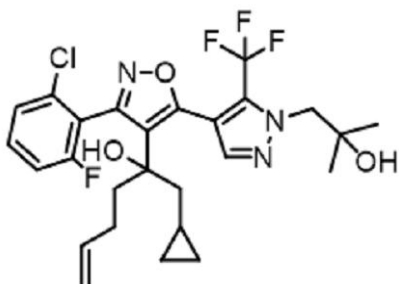
LC/MS $[M-H_2O+H]^+$ の結果: 468.3;

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.25 (6H, s, 2x CH_3), 2.89-2.17 (2H, m, CH_2), 2.42-2.33 (2H, m, CH_2), 4.11 (1H, s, OH), 4.32 (2H, s, CH_2), 4.91-4.77 (2H, m, CH_2), 5.70-5.52 (1H, m, CH), 7.18 (1H, td, CH-arom.), 7.37 (1H, d, CH-arom.), 7.54-7.42 (1H, m, CH-arom.), 7.99 (1H, s, CH-arom.)。

40

【0 3 7 1】

【化 7 6】



10

【0 3 7 2】

実施例 38: 2-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 2-オキサゾール-4-イル]-1-シクロプロピルヘキサ-5-エン-2-オール (ラセミ体)

シクロプロピルメチル-グリニャールの添加が、室温で実施されて、混合物の攪拌が、この温度で3時間継続されると、ワインレブアミドへのグリニャール試薬の第二の付加が、観察され、それは、第一のシクロプロピルメチル基と類似の様式で転位しなかった (実施例 37 参照)。化合物の精製が、分取 HPLC/MS を利用して実現されて、表題化合物を薄黄色油状物として与えた (14% 収率)。

20

【0 3 7 3】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 542.2;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.09-0.91 (1H, m, CH-ジアステレオトロピック), 1.24-1.09 (1H, m, CH-ジアステレオトロピック), 1.26 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 1.45-1.30 (1H, m, CH-ジアステレオトロピック), 1.71-1.58 (1H, m, CH-ジアステレオトロピック), 1.93-1.80 (2H, m, CH_2), 3.11-2.99 (1H, m, CH), 4.11 (1H, s, CH), 4.31 (2H, s, CH_2), 4.68 (1H, d, CH), 4.90-4.86 (1H, m, CH), 4.96-4.90 (1H, m, CH), 5.01 (1H, dd, CH), 5.76-5.44 (2H, m, $2\times\text{CH}$), 7.18 (1H, td, CH-arom.), 7.37 (1H, dt, CH-arom.), 7.54-7.42 (1H, m, CH-arom.), 7.97 (1H, s, CH-arom.).

【0 3 7 4】

30

実施例 39 及び 40:

アセトニトリル (1 ml) 中の、1-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 2-オキサゾール-4-イル] エタン-1-オン又は 1-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-イル] エタン-1-オン (0.3 mmol) のいずれかの溶液に、NBS (1.02 当量) 及び p-トルエンスルホン酸 (1.0 当量) が添加されて、混合物が、50°C で 18 時間攪拌された。変換が、完全でなければ、追加の NBS (1.02 当量) 及び p-トルエンスルホン酸 (1.0 当量) が、添加されて、攪拌が、50°C で 5 時間継続された。溶媒が、減圧蒸発されて、飽和 aq. NaHCO_3 が、添加された。混合物が、 CH_2Cl_2 で抽出され、ひとまとめにされた有機層が、 MgSO_4 で脱水され、濾過されて減圧濃縮された。粗製のプロモアセチル誘導体が、茶色がかった油状物として 95% 前後の収率で得られた。

40

【0 3 7 5】

— 2-ブロモ-1-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 2-オキサゾール-4-イル] エタン-1-オン

【0 3 7 6】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 523.6。

50

【0377】

－ 2-ブromo-1- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- {1- [(2R)-2-ヒドロキシプロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-イル] エタン-1-オン

【0378】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 509.6。

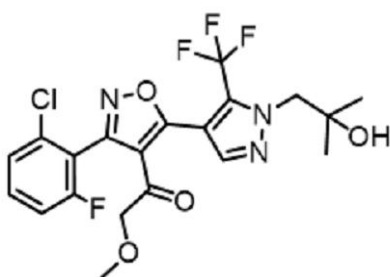
【0379】

その粗製のブロモアセチル誘導体が、メタノール (2 mL) に取り上げられ、 $BF_3 \cdot Et_2O$ (1.1 当量) 及び Ag_2CO_3 (1.1 当量) が、添加された。混合物が、50 °C で 18 時間攪拌され、その際、 CH_2Cl_2 と飽和 aq. NH_4Cl に分配された。ひとまとめにされた有機層が、硫酸ナトリウムで脱水され、濾過されて減圧濃縮された。残渣が、prep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 2:1) により精製された。

10

【0380】

【化77】



20

【0381】

実施例 39: 1- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- [1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1, 2-オキサゾール-4-イル] -2-メトキシエタン-1-オン

表題化合物は、黄色がかった油状物として得られた (10%)。

【0382】

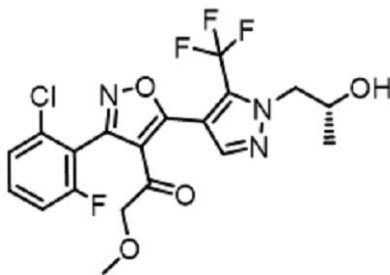
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 475.8;

30

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.52 (6H, s, 2x CH_3), 3.15 (3H, s, CH_3), 3.89 (2H, s, CH_2), 4.10 (1H, s, OH), 4.32 (2H, s, CH_2), 7.19 (1H, td, CH-arom.), 7.38 (1H, dt, CH-arom.), 7.48 (1H, m, CH-arom.), 8.02 (1H, s, CH-arom.)。

【0383】

【化78】



40

【0384】

実施例 40: 1- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- {1- [(2R)-2-ヒドロキシプロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-イル] -2-メトキシエタン-1-オン

表題化合物は、茶色がかった油状物として得られた (12%)。

【0385】

50

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 461.7;

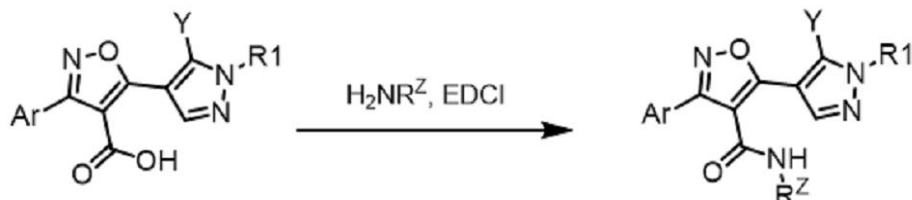
^1H NMR (CDCl_3): δ 1.32 (3H, d, CH_3), 3.15 (3H, s, CH_3), 1.80 (2H, m, CH_2), 4.25 (1H, dd, CH_2), 4.37 (2H, dd, OH, CH_2), 7.18 (1H, td, CH-arom.), 7.37 (1H, dt, CH-arom.), 7.47 (1H, m, CH-arom.), 7.99 (1H, s, CH-arom.)。

【0386】

イソオキサゾール-4-カルボキサミドの合成

【0387】

【化79】



10

【0388】

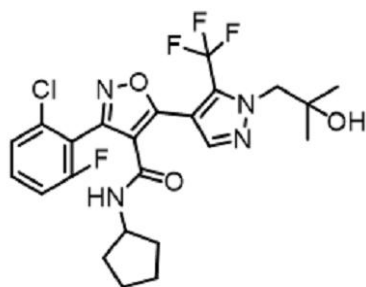
エチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(2-ヒドロキシル-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソオキサゾール-4-カルボン酸又は3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-4-カルボン酸 (0.15 mmol) のいずれかと、各アミン (1.8 当量) と、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.5 当量) と、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI; 1.7 当量) と、が、1 mL 無水 DMF に溶解された。N-メチルモルホリン (10 当量) が、添加されて、混合物が、室温で 18 時間攪拌された。混合物が、飽和 aq. NH_4Cl 溶液と CH_2Cl_2 に分配され、ひとまとめにされた有機層が、水及びブラインで洗浄され、 MgSO_4 で脱水され、濾過されて減圧濃縮された。生成物の精製が、シリカゲルの prep. TLC により実現された。

20

【0389】

【化80】

30



【0390】

40

実施例 41: 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-シクロペンチル-5-(1-(2-ヒドロキシル-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド

表題化合物は、3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(2-ヒドロキシル-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソオキサゾール-4-カルボン酸及びシクロペンチルアミンから、黄色がかった固体として 42% 収率で合成された (prep. TLC、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1)。

【0391】

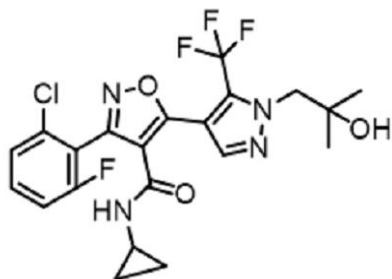
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 514.8;

50

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.13 (2H, m, CH_2), 1.25 (6H, s, 2x CH_3), 1.37 (2H, m, CH_2), 1.50 (2H, m, CH_2), 1.82 (2H, m, CH_2), 4.18 (2H, m, CH_2), 4.30 (2H, s, CH_2), 5.24 (1H, s, OH), 7.21 (1H, td, CH-arom.), 7.40 (1H, dt, CH-arom.), 7.51 (1H, m, CH-arom.), 8.11 (1H, s, CH-arom.)。

【0392】

【化81】



10

【0393】

実施例42: 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-シクロプロピル-5-(1-(2-ヒドロキシル-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド

表題化合物は、3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(2-ヒドロキシル-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソオキサゾール-4-カルボン酸及びシクロプロピルアミンから、緑色がかった油状物として23%収率で合成された(p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:2)。

20

【0394】

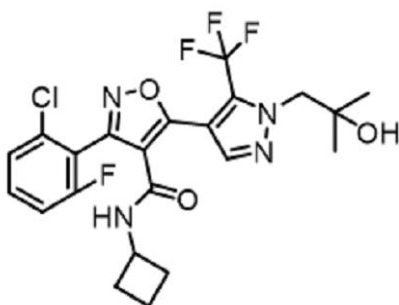
LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 486.9;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.22 (2H, m, CH_2), 0.69 (2H, m, CH_2), 1.24 (6H, s, 2x CH_3), 2.64 (1H, m, CH), 4.13 (1H, s, CH), 4.30 (2H, s, CH_2), 5.42 (1H, s, OH), 7.19 (1H, td, CH-arom.), 7.38 (1H, d, CH-arom.), 7.49 (1H, m, CH-arom.), 8.10 (1H, s, CH-arom.)。

30

【0395】

【化82】



40

【0396】

実施例43: 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-シクロブチル-5-(1-(2-ヒドロキシル-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド

表題化合物は、3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(2-ヒドロキシル-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソオキサゾール-4-カルボン酸及びシクロブチルアミンから、灰色がかった固体として13%収率で合成された(p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:2)。

50

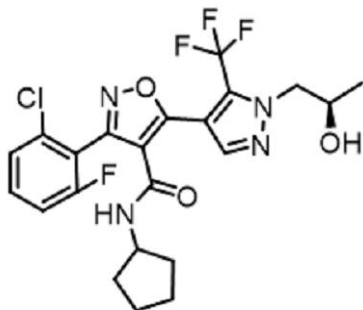
【0397】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 500.9;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.24 (6H, s, 2x CH_3), 1.58 (4H, m, 2x CH_2), 2.23 (2H, m, CH_2), 4.30 (2H, s, CH_2), 4.32 (1H, m, CH), 5.41 (1H, s, OH), 7.21 (1H, td, CH-arom.), 7.41 (1H, d, CH-arom), 7.51 (1H, m, CH-arom.), 8.08 (1H, s, CH-arom)。

【0398】

【化83】



10

【0399】

実施例 44: 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-シクロペンチル-5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-4-カルボキサミド

20

表題化合物は、3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-4-カルボン酸及びシクロペンチルアミンから、赤橙色油状物として12%収率で合成された(p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1)。

【0400】

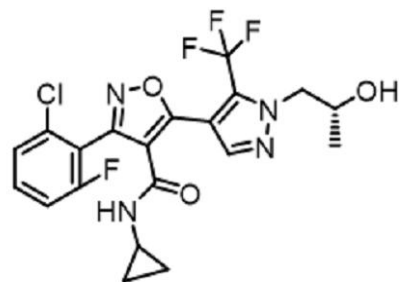
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 500.8;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.20-1.05 (3H, s, 3x CH-ジアステレオトロピック), 1.32 (3H, d, CH_3), 1.42-1.34 (2H, m, 2x CH-ジアステレオトロピック), 1.91-1.74 (3H, m, 3x CH-ジアステレオトロピック), 4.21-4.13 (1H, m, CH), 4.29-4.22 (1H, m, CH), 4.44-4.30 (2H, m, CH_2), 5.25 (1H, br, OH), 7.21 (1H, td, CH-arom.), 7.40 (1H, dt, CH-arom.), 7.56-7.46 (1H, m, CH-arom.), 8.08 (1H, s, CH-arom.)。

30

【0401】

【化84】



40

【0402】

実施例 45: 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-シクロプロピル-5-{1-((2R)-2-ヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}イソオキサゾール-4-カルボキサミド

表題化合物は、3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}

50

}-1, 2-オキサゾール-4-カルボン酸及びシクロプロピルアミンから、緑色がかった固体として27%収率で合成された(p T L C、溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 1:2)。

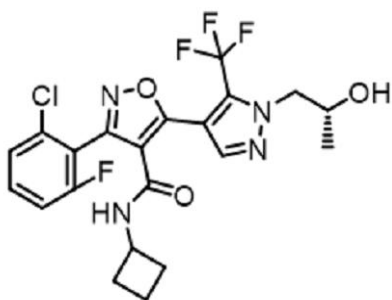
【0403】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：472.8;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.24 (2H, m, CH_2), 0.68 (2H, m, CH_2), 1.31 (3H, d, CH_3), 2.63 (1H, m, CH), 3.34 (1H, s, CH), 4.23 (1H, dd, CH), 4.35 (2H, m, CH, OH), 5.46 (1H, s, NH), 7.18 (1H, t, CH-arom.), 7.37 (1H, d, CH-arom), 7.48 (1H, m, CH-arom.), 8.05 (1H, s, CH-arom)。

【0404】

【化85】



【0405】

実施例46: 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-シクロブチル-5-(1-((2R)-2-ヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソオキサゾール-4-カルボキサミド

表題化合物は、3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボン酸及びシクロブチルアミンから、黄色がかった固体として41%収率で合成された(p T L C、溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 1:2)。

【0406】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：486.9;

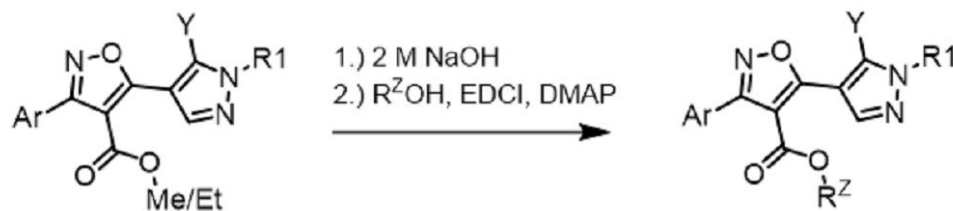
^1H NMR (CDCl_3): δ 1.30 (3H, d, CH_3), 1.56 (4H, m, CH_2), 2.22 (2H, m, CH_2), 3.35 (1H, s, CH), 4.28 (4H, m, CH_2 , OH), 5.45 (1H, s, NH), 7.20 (1H, t, CH-arom.), 7.39 (1H, d, CH-arom), 7.50 (1H, m, CH-arom.), 8.04 (1H, s, CH-arom)。

【0407】

イソオキサゾール-4-カルボン酸エステルの合成

【0408】

【化86】



【0409】

各メチル又はエチルエステル(0.3 mmol)から出発して、対応するカルボン酸が、4-アシルイソオキサゾールの合成の中の上記の一般的手順に従って、ケン化により作

10

20

30

40

50

製された（そこでは実施例 8 又は実施例 12 で出発と記載されている）：

【0410】

－ 3－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－5－（1－（2－ヒドロキシル－2－メチルプロピル）－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル）イソオキサゾール－4－カルボン酸、上記参照。

【0411】

－ 3－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－5－{1－[(2R)－2－ヒドロキシプロピル]－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル}－1，2－オキサゾール－4－カルボン酸、上記参照。

【0412】

－ 実施例 13 からのオフホワイト色固体としての 3－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－5－{1－[(2S)－2－ヒドロキシプロピル]－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル}－1，2－オキサゾール－4－カルボン酸、81% 収率；

【0413】

LC/MS [M+H]⁺の結果：434.2；

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.30 (3H, d, CH₃), 4.24 (1H, dd, CH), 4.46-4.31 (2H, m, CH₂), 7.12 (1H, td, CH-arom.), 7.32 (1H, dt, CH-arom.), 7.48-7.36 (1H, m, CH-arom.), 7.97 (1H, s, CH-arom.).

【0414】

－ 実施例 17 / 18 からの茶色がかった油状物としての 3－（2－クロロフェニル）－5－{5－メチル－1－[3－ヒドロキシ－3－メチルシクロブチル]－1H－ピラゾール－4－イル}－1，2－オキサゾール－4－カルボン酸（この段階で分離されていないシン／アンチ混合物）、52% 収率；

【0415】

LC/MS [M+H]⁺の結果：388.2；

【0416】

－ 実施例 24 からの茶色がかった油状物としての 3－（2－クロロフェニル）－5－{1－[(2S)－2－ヒドロキシプロピル]－5－メチル－1H－ピラゾール－4－イル}－1，2－オキサゾール－4－カルボン酸、64% 収率；

【0417】

－ オフホワイト色固体としての 3－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－5－{5－メチル－1－[3－ヒドロキシ－3－メチルシクロブチル]－1H－ピラゾール－4－イル}－1，2－オキサゾール－4－カルボン酸（シン／アンチ混合物）、83% 収率；

【0418】

LC/MS [M+H]⁺の結果：406.2；

必要とされたエステルメチル 3－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－5－{5－メチル－1－[3－ヒドロキシ－3－メチルシクロブチル]－1H－ピラゾール－4－イル}－1，2－オキサゾール－4－カルボキシレートは、メチル（Z）－3－（2－クロロ－6－フルオロフェニル）－5－（1－（ジメチルアミノ）－3－オキソブター－1－エン－2－イル）イソオキサゾール－4－カルボキシレート（0.80 mmol）及び 3－ヒドラジニル－1－メチルシクロブタン－1－オール（シン／アンチ混合物）から、オフホワイト色の固体として（54% 粗製物）シクロブタノール単位内のシン／アンチ配置の混合物として、上記の通り合成された。

【0419】

LC/MS [M+H]⁺の結果：420.2；

－ 黄色がかった固体としての 3－（2－クロロフェニル）－5－[1－（3－ヒドロキシ－3－メチルシクロブチル）－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル]－1，2－オキサゾール－4－カルボン酸（シン／アンチ混合物）、96% 収率

10

20

30

40

50

;

【0420】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 442.2;

【0421】

必要とされたエステルのエチル 3-(2-クロロフェニル)-5-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレートが、エチル (Z)-3-(2-クロロフェニル)-5-(1-(ジメチルアミノ)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタ-1-エン-2-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (1.0 mmol) 及び 3-ヒドラジニル-1-メチルシクロブタン-1-オール (シン/アンチ混合物) から、黄色がかった油状物として (11%; pTLC、溶離液: CH_2Cl_2 / MeOH 95:5 及び pTLC、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1) シクロブタノール単位内のシン/アンチ配置の混合物として、上記の通り合成された。

10

【0422】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 470.2;

【0423】

赤橙色固体としての 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2-オキサゾール-4-カルボン酸 (シン/アンチ混合物)、78% 収率;

20

【0424】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 460.1;

【0425】

必要とされたエステルのエチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレートは、エチル (Z)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(ジメチルアミノ)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタ-1-エン-2-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (0.35 mmol) 及び 3-ヒドラジニル-1-メチルシクロブタン-1-オール (シン/アンチ混合物) から、茶色がかった油状物として (65% 粗製物) シクロブタノール単位内のシン/アンチ配置の混合物として、上記の通り合成された。

30

【0426】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 488.2;

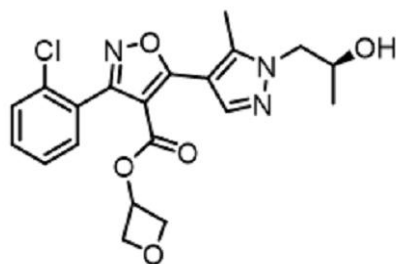
【0427】

CH_2Cl_2 (4 mL) 中の各カルボン酸 (0.05 mmol) と各アルコール (3.0 当量) との混合物に、室温の EDCI (1.5 当量) 及び DMAP (0.2 当量) が添加された。反応混合物が、室温で 18 時間攪拌された。全ての揮発物が、減圧除去された。残渣が、シリカゲルの分取 TLC (溶離液: PE/EtOAc 1:1) により精製された。

40

【0428】

【化87】



50

【0429】

実施例47: オキセタン-3-イル 3-(2-クロロフェニル)-5-{1-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレート

表題化合物は、3-(2-クロロフェニル)-5-{1-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-4-カルボン酸及びオキセタン-3-オールから、オフホワイト色固体として24%収率で合成された(p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1)。

【0430】

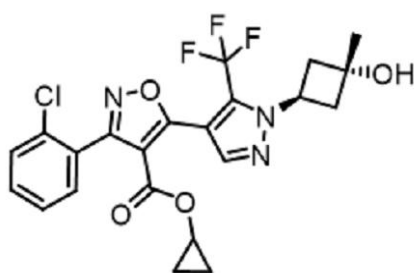
LC/MS [M+H]⁺の結果: 418.2;

10

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.30 (3H, d, CH₃), 2.63 (3H, s, CH₃), 3.37 (1H, d, CH₂), 4.01 (1H, dd, CH), 4.15 (1H, dd, CH₂) 4.28-4.19 (2H, m, CH₂), 4.33 (1H, br, OH), 4.74 (2H, t, CH₂), 5.51-5.40 (m, 1H, CH), 7.56-7.35 (4H, m, 4xCH-arom.), 8.41 (1H, s, CH-arom.).

【0431】

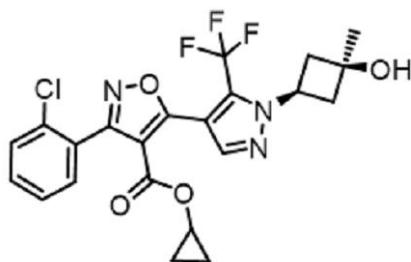
【化88】



20

【0432】

【化89】



30

【0433】

実施例48及び49: シクロプロピル 3-(2-クロロフェニル)-5-(1-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (アンチ及びシン配置)

40

表題化合物は、3-(2-クロロフェニル)-5-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2-オキサゾール-4-カルボン酸 (シン/アンチ混合物) 及びシクロプロパノールから、淡黄色油状物として合成された; p T L C、溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5 及び p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 7:3。

【0434】

実施例48: シクロプロピル 3-(2-クロロフェニル)-5-(1-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (アンチ配置)、39%収率;

【0435】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 482.2;

50

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.34 (2H, m, CH_2), 0.58 (2H, m, CH_2), 1.56 (3H, s, CH_3), 2.64 (2H, m, CH_2), 2.84 (2H, m, CH_2), 4.11 (1H, m, CH), 5.26 (1H, quint., CH), 7.38 (1H, m, CH-arom.), 7.46 (3H, m, CH-arom), 7.97 (1H, s, CH-arom)。

【0436】

実施例49: シクロプロピル 3-(2-クロロフェニル)-5-(1-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (シン配置)、25%収率。

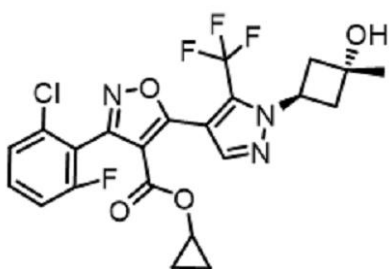
【0437】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 482.2;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.34 (2H, m, CH_2), 0.58 (2H, m, CH_2), 1.49 (3H, s, CH_3), 2.80 (4H, m, 2x CH_2), 4.12 (1H, m, CH), 4.72 (1H, quint., CH), 5.42 (1H, s, OH), 7.99 (1H, m, CH-arom.), 7.46 (3H, m, CH-arom), 8.01 (1H, s, CH-arom)。

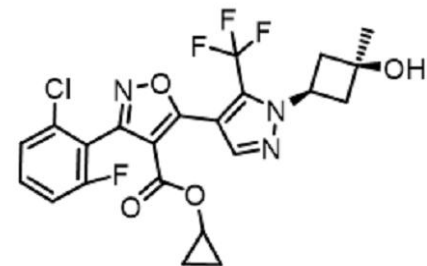
【0438】

【化90】



【0439】

【化91】



【0440】

実施例50及び51: シクロプロピル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (アンチ及びシン配置)

表題化合物は、3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2-オキサゾール-4-カルボン酸 (シン/アンチ混合物) 及びシクロプロパノールから、黄色がかった油状物として合成された; p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 7:3 と、再度の p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 7:3。

【0441】

実施例50: シクロプロピル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (アンチ配置)、1%収率;

【0442】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 500.2;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.32 (2H, m, CH_2), 0.58 (2H, m, CH_2), 1.58 (3H, s, CH_3), 2.65 (2H, m, CH_2), 2.83 (2H, m, CH_2), 4.12 (1H, m, CH), 5.26 (1H, quint., CH), 7.12 (1H, t, CH-arom.), 7.31 (1H, d, CH-arom.), 7.42 (1H, m, CH-arom), 7.96 (1H, s, CH-arom)。

【0443】

実施例 51: シクロプロピル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレート (シン配置)、10 % 収率。

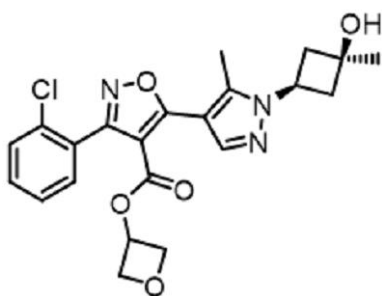
【0444】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 500.2;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.32 (2H, m, CH_2), 0.59 (2H, m, CH_2), 1.56 (3H, s, CH_3), 2.82 (4H, m, 2x CH_2), 4.13 (1H, m, CH), 4.71 (1H, quint., CH), 7.13 (1H, t, CH-arom.), 7.32 (1H, d, CH-arom.), 7.43 (1H, m, CH-arom), 8.00 (1H, s, CH-arom)。

【0445】

【化92】



【0446】

実施例 52: オキセタン-3-イル 3-(2-クロロフェニル)-5-(1-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (シン配置)

表題化合物は、3-(2-クロロフェニル)-5-{5-メチル-1-[3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-4-カルボン酸 (シン配置、実施例 18 のケン化から生じた) 及びオキセタン-3-オールから、淡黄色油状物として 7 % 収率で合成された (p T L C、溶離液: 石油エーテル / 酢酸エチル 1 : 1)。

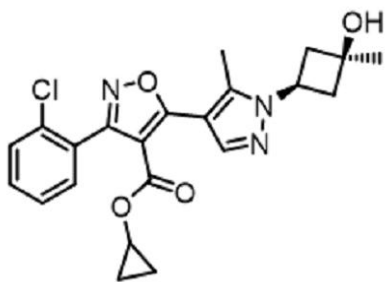
【0447】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 444.3;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.47 (3H, s, CH_3), 2.59 (3H, s, CH_3), 2.79-2.69 (4H, m, CH_2), 3.64 (1H, br, OH), 4.24 (2H, t, CH_2), 4.55 (1H, quint, CH), 4.74 (2H, t, CH_2), 5.45 (1H, quint, CH), 7.55-7.36 (4H, m, 4xCH-arom.), 8.42 (1H, s, CH-arom.)。

【0448】

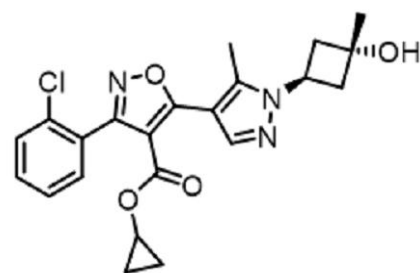
【化 9 3】



10

【0 4 4 9】

【化 9 4】



20

【0 4 5 0】

実施例 5 3 及び 5 4：シクロプロピル 3-（2-クロロフェニル）-5- {5-メチル-1- [3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル] -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート（シン及びアンチ配置）

表題化合物は、3-（2-クロロフェニル）-5- {5-メチル-1- [3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル] -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボン酸（シン／アンチ混合物）及びシクロプロパノールから、無色油状物として合成された；p T L C、溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 7：3 と、再度の p T L C、溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 7：3。

30

【0 4 5 1】

実施例 5 3：シクロプロピル 3-（2-クロロフェニル）-5- {5-メチル-1- [3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル] -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート（シン配置）、2 % 収率；

【0 4 5 2】

LC/MS [M+H]⁺の結果：428.3；

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.33 (2H, m, CH₂), 0.58 (2H, m, CH₂), 1.47 (3H, s, CH₃), 2.58 (3H, s, CH₃), 2.74 (4H, m, 2x CH₂), 4.15 (1H, m, CH), 4.55 (1H, quint., CH), 7.41 (4H, m, CH-arom.), 8.43 (1H, s, CH-arom.)。

【0 4 5 3】

実施例 5 4：シクロプロピル 3-（2-クロロフェニル）-5- {5-メチル-1- [3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル] -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート（アンチ配置）、3 % 収率。

40

【0 4 5 4】

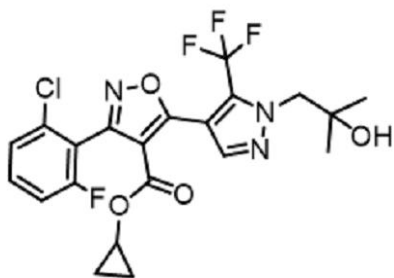
LC/MS [M+H]⁺の結果：428.3；

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.33 (2H, m, CH₂), 0.58 (2H, m, CH₂), 1.55 (3H, s, CH₃), 2.58 (5H, m, CH₃, CH₂), 2.80 (2H, m, CH₂), 4.15 (1H, m, CH), 5.04 (1H, quint., CH), 7.41 (4H, m, CH-arom.), 8.38 (1H, s, CH-arom.)。

【0 4 5 5】

50

【化 9 5】



10

【0 4 5 6】

実施例 55: シクロプロピル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

表題化合物は、3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(2-ヒドロキシル-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル) イソオキサゾール-4-カルボン酸及びシクロプロパノールから、淡黄色固体として 33% 収率で合成された (p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1: 1)。

【0 4 5 7】

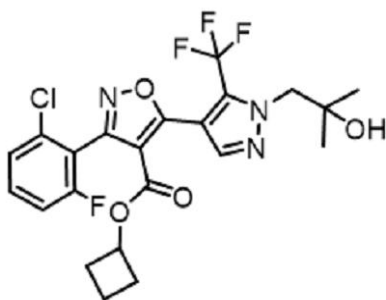
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 487.8;

20

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.33 (2H, m, CH_2), 0.60 (2H, m, CH_2), 1.25 (6H, s, 2x CH_3), 4.13 (1H, m, CH), 4.18 (1H, s, OH), 4.31 (2H, s, CH_2), 7.13 (1H, t, CH-arom.), 7.33 (1H, d, CH-arom.), 7.47 (1H, m, CH-arom.), 8.05 (1H, s, CH-arom.)。

【0 4 5 8】

【化 9 6】



30

【0 4 5 9】

実施例 56: シクロブチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

表題化合物は、3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(2-ヒドロキシル-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル) イソオキサゾール-4-カルボン酸及びシクロブタノールから、淡黄色油状物として 47% 収率で合成された (p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1: 1)。

40

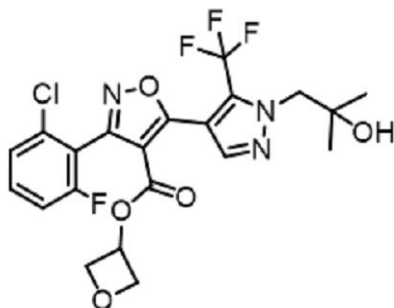
【0 4 6 0】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 501.8;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.25 (6H, s, 2x CH_3), 1.55 (2H, m, CH_2), 1.69 (2H, m, CH_2), 2.19 (2H, m, CH_2), 4.21 (1H, s, OH), 4.31 (2H, s, CH_2), 4.97 (1H, m, CH), 7.15 (1H, t, CH-arom.), 7.35 (1H, d, CH-arom.), 7.45 (1H, m, CH-arom.), 8.06 (1H, s, CH-arom.)。

【0 4 6 1】

【化 9 7】



10

【0 4 6 2】

実施例 57: オキセタン-3-イル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

表題化合物は、3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル) イソオキサゾール-4-カルボン酸及びオキセタン-3-オールから、無色固体として 38% 収率で合成された (p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1: 1)。

20

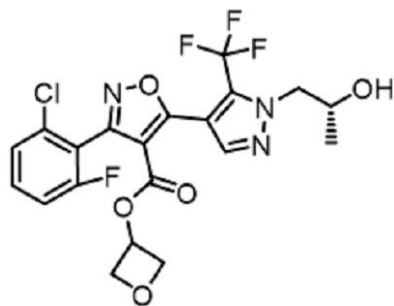
【0 4 6 3】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 504.0;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.26 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 4.11 (1H, br, OH), 4.29-4.21 (2H, m, CH_2), 4.31 (2H, s, CH_2), 4.80-4.70 (2H, m, CH_2), 5.49-5.38 (1H, m, CH), 7.17 (1H, td, CH-arom.), 7.37 (1H, dt, CH-arom.), 7.52-7.42 (1H, m, CH-arom.), 8.05 (1H, s, CH-arom.)。

【0 4 6 4】

【化 9 8】



30

【0 4 6 5】

実施例 58: オキセタン-3-イル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(2 R) -2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

40

表題化合物は、3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(2 R) -2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボン酸及びオキセタン-3-オールから、無色固体として 21% 収率で合成された (p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1: 1)。

【0 4 6 6】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 490.2;

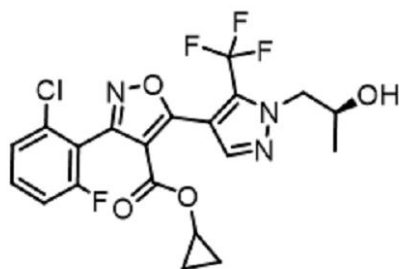
^1H NMR (CDCl_3): δ 1.32 (3H, d, CH_3), 3.20 (1H, br, OH), 4.32-4.19 (3H, m, CH and CH_2), 4.47-4.32 (2H, m, CH_2), 4.75 (2H, t, CH_2), 5.49-5.39 (1H, m, CH), 7.17 (1H, td, CH-arom.), 7.37 (1H, td, CH-arom.), 7.52-7.42 (1H, m, CH-arom.), 8.03 (1

50

H, s, CH-arom.)。

【 0 4 6 7 】

【 化 9 9 】



10

【 0 4 6 8 】

実施例 59: シクロプロピル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- {1- [(2S)-2-ヒドロキシプロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

表題化合物は、3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- {1- [(2S)-2-ヒドロキシプロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボン酸及びシクロプロパノールから、淡黄色油状物として30%収率で合成された(p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1: 1)。

20

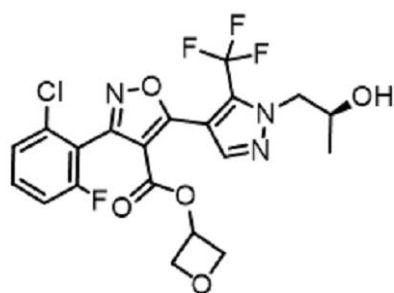
【 0 4 6 9 】

LC/MS [M+H]⁺: 474.2;

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.32 (2H, m, CH₂), 0.59 (2H, m, CH₂), 1.32 (3H, d, CH₃), 3.26 (1H, s, OH), 4.13 (1H, quint., CH), 4.25 (1H, dd, CH), 4.37 (2H, m, 2x CH), 7.13 (1H, t, CH-arom.), 7.32 (1H, d, CH-arom.), 7.44 (1H, m, CH-arom), 8.03 (1H, s, CH-arom)。

【 0 4 7 0 】

【 化 1 0 0 】



30

【 0 4 7 1 】

実施例 60: オキセタン-3-イル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- {1- [(2S)-2-ヒドロキシプロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

40

表題化合物は、3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- {1- [(2S)-2-ヒドロキシプロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボン酸及びオキセタン-3-オールから、淡黄色固体として29%収率で合成された(p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1: 1)。

【 0 4 7 2 】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 490.2;

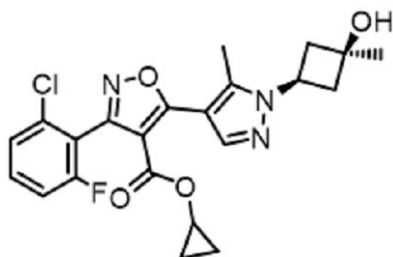
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.32 (3H, d, CH₃), 3.21 (1H, br, OH), 4.31-4.20 (3H, m, CH an

50

d CH₂), 4.47-4.31 (2H, m, CH₂), 4.75 (2H, t, CH₂), 5.50-5.38 (1H, m, CH), 7.17 (1H, td, CH-arom.), 7.37 (1H, dt, CH-arom.), 7.52-7.42 (1H, m, CH-arom.), 8.03 (1H, s, CH-arom.)。

【0473】

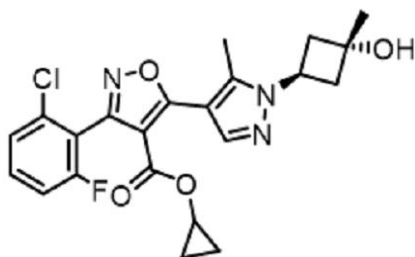
【化101】



10

【0474】

【化102】



20

【0475】

実施例61及び62：シクロプロピル 3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5- {5-メチル-1- [3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル] -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート（シン及びアンチ配置）

表題化合物が、3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5- {5-メチル-1- [3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル] -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボン酸（シン／アンチ混合物）及びシクロプロパノールから、黄色がかった油状物として合成された；p T L C、溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 7 : 3と、再度のp T L C、溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 7 : 3。

30

【0476】

実施例61：シクロプロピル 3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5- {5-メチル-1- [3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル] -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート（シン配置）、7%収率；

【0477】

LC/MS [M+H]⁺の結果：446.3；

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.29 (2H, m, CH₂), 0.58 (2H, m, CH₂), 1.53 (3H, s, CH₃), 2.58 (4H, m, CH, CH₃), 2.77 (3H, m, CH, CH₂), 4.16 (1H, m, CH), 5.03 (1H, quint., CH), 7.10 (1H, t, CH-arom.), 7.30 (1H, d, CH-arom.), 7.40 (1H, m, CH-arom), 8.41 (1H, s, CH-arom.)。

40

【0478】

実施例62：シクロプロピル 3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-5- {5-メチル-1- [3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル] -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート（アンチ配置）、14%収率。

【0479】

LC/MS [M+H]⁺の結果：446.3；

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.30 (2H, m, CH₂), 0.58 (2H, m, CH₂), 1.47 (3H, s, CH₃), 2.59 (3H, s, CH₃), 2.74 (4H, m, 2x CH₂), 3.63 (1H, s, OH), 4.16 (1H, m, CH), 4.55 (

50

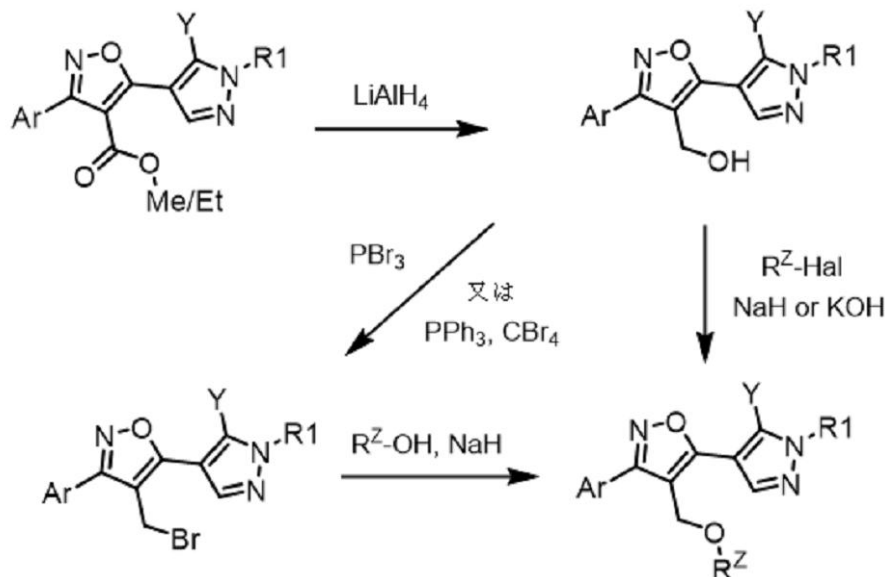
1H, quint., CH), 7.12 (1H, t, CH-arom.), 7.31 (1H, d, CH-arom.), 7.39 (1H, m, CH-arom), 8.48 (1H, s, CH-arom)。

【0480】

4-アルコキシメチルイソオキサゾールの合成

【0481】

【化103】



10

20

【0482】

LiAlH₄を用いた還元ステップ

各イソオキサゾール-4-カルボン酸メチル又はエチルエステルが、無水THF (Sure/Seal; 4 mL/mmole) に溶解され、その溶液が、0℃に冷却された。LiAlH₄ (THF中の1M; 1.5当量) が、緩やかに添加されて、混合物が0℃で1.5時間攪拌された。その後、混合物が、ロッシェル塩でクエンチされて、生じた混合物が、CH₂Cl₂で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、MgSO₄で脱水されて、濾過されて減圧濃縮され、粗製の材料を与え、それが直接、次のステップで使用された。

30

【0483】

－ 実施例13 (0.4 mmole) からの赤橙色固体としての(2S)-1-(4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール (80%)。

【0484】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 419.7;

【0485】

－ 実施例9 (1.0 mmole) からの淡黄色油状物としての4-{4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-2-メチルブタン-2-オール (87%)。

40

【0486】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 448.2;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.32 (6H, s, 2xCH₃), 2.18-2.08 (2H, m, CH₂), 3.79-3.71 (1H, m, OH), 4.08 (1H, dq, OH), 4.40 (2H, s, CH₂), 4.58-4.48 (2H, m, CH₂), 7.15 (1H, t, CH-arom.), 7.35 (1H, dt, CH-arom.), 7.48-7.39 (1H, m, CH-arom.), 7.92 (1H, s, CH-arom.)。

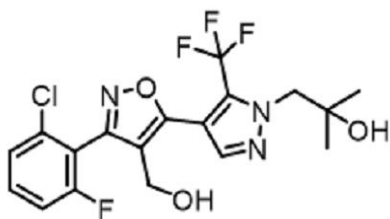
【0487】

50

－ 実施例 10 / 11 (0.6 mmol) からのシン／アンチ混合物としての 3- { 4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (ヒドロキシメチル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル } -1-メチルシクロブタン-1-オール (シン／アンチ混合物) (この合成では、シン及びアンチ異性体がエステルレベルで分離されなかった) (quant.)。

【0488】

【化104】



10

【0489】

実施例 63 : 実施例 8 (0.3 mmol) からの黄色がかった固体としての 1- (4- (3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) -2-メチルプロパン-2-オール (p T L C、溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 1 : 1 ; 24 %)。

20

【0490】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：433.8;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.24 (6H, s, 2x CH_3), 1.67 (1H, s, OH), 4.16 (1H, s, OH), 4.31 (2H, s, CH_2), 4.41 (2H, d, CH_2), 7.16 (1H, td, CH-arom.), 7.36 (1H, td, CH-arom.), 7.44 (1H, m, CH-arom), 8.01 (1H, s, CH-arom)。

【0491】

－ 実施例 12 (0.55 mmol) からの赤橙色固体としての (2R) -1- (4- (3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-オール (75 %)。

30

【0492】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：419.7;

【0493】

－ エステルのメチル 3- (2-クロロフェニル) -5- [1- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレートが、メチル (Z) -3- (2-クロロフェニル) -5- (1- (ジメチルアミノ) -4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブター-1-エン-2-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (1.2 mmol) 及び 4-ヒドラジニル-2-メチルブタン-2-オールから黄色油状物として、上記の通り合成された (33 % ; p T L C、溶離液： CH_2Cl_2 / MeOH 95 : 5)。

40

【0494】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：440.3;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.32 (6H, s, 2x CH_3), 2.20-2.10 (2H, m, CH_2), 3.63 (3H, s, OCH_3), 4.58-4.48 (2H, m, CH_2), 7.59-7.33 (4H, m, 4xCH-arom.), 7.95 (1H, s, CH-arom.)。

【0495】

このエステル (0.4 mmol) から、4- { 4- [3- (2-クロロフェニル) -4- (ヒドロキシメチル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル } -2-メチルブタン-2-オールが、標準的手順

50

に従って定量的に合成された。

【0496】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果:430.3;

【0497】

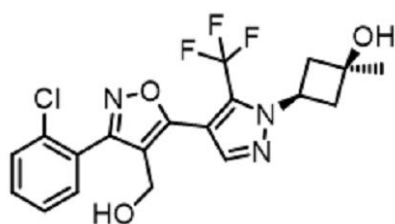
－ 実施例22 (1.5 mmol)からの(2S)-1-{4-[3-(2-クロロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-プロパン-2-オール(90%)。

【0498】

－ エチル 3-(2-クロロフェニル)-5-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレート (0.8 mmol) (シン/アンチ混合物; 上記の合成)からの3-{4-[3-(2-クロロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-1-メチルシクロブタン-1-オール (シン/アンチ混合物) (63%)。

【0499】

【化105】



【0500】

実施例64:3-(4-(3-(2-クロロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-1,2-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-メチルシクロブタン-1-オール (シン配置)

シン異性体とアンチ異性体の混合物から、シン-シン異性体が、prep. TLC (溶離液 石油エーテル/酢酸エチル 1:1)により分離された。

【0501】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 427.9;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.49 (3H, s, CH_3), 2.94-2.68 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 3.49 (1H, s, OH), 4.45 (2H, s, CH_2), 4.73 (1H, quint, CH), 7.63-7.34 (4H, m, $4\times\text{CH- arom}$), 7.99 (1H, s, CH- arom.).

【0502】

－ 実施例19 (0.4 mmol)からの黄色固体としての4-{4-[3-(2-クロロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル}-2-メチルブタン-2-オール(84%)。

【0503】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 376.0;

【0504】

－ 実施例17/18 (1.1 mmol)からのシン/アンチ混合物としての3-{4-[3-(2-クロロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル}-1-メチルシクロブタン-1-オール (シン/アンチ混合物) (この合成では、シン及びアンチ異性体がエステルレベルで分離されなかった) (quant.).

【0505】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 374.3;

【0506】

－ 実施例 20 (2.0 mmol) からの黄色がかった固体としての 4- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4- (ヒドロキシメチル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル}-2-メチルブタン-2-オール (94%)。

【0507】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 394.1;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.30 (6H, s, 2xCH₃), 2.08-2.00 (2H, m, CH₂), 2.65 (3H, s, CH₃), 4.36-4.28 (2H, m, CH₂), 4.45 (2H, d, CH₂), 7.16 (1H, td, CH-arom.), 7.36 (1H, dt, CH-arom.), 7.49-7.39 (1H, m, CH-arom.), 7.97 (1H, s, CH-arom.)。

【0508】

－ メチル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5- {5-メチル-1- [3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (1.1 mmol) (シン/アンチ混合物; 上記の合成) からの黄色がかった固体としての 3- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4- (ヒドロキシメチル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル}-1-メチルシクロブタン-1-オール (シン/アンチ混合物) (89%)。

【0509】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 392.2;

【0510】

－ エチル 3- (3- (ベンジルオキシ)-2-クロロフェニル)-5- (1- (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (0.9 mmol) (シン/アンチ混合物) からの赤橙色～褐色固体としての 3- (4- {3- [3- (ベンジルオキシ)-2-クロロフェニル]-4- (ヒドロキシメチル)-1, 2-オキサゾール-5-イル}-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-メチルシクロブタン-1-オール (シン/アンチ混合物) (quant.)。

【0511】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 534.3;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.55 (3H, s, CH₃), 2.94-2.55 (4H, m, 2xCH₂), 3.83-3.68 (1H, m, CH), 4.44 (2H, s, OCH₂), 5.22 (2H, s, OCH₂), 7.19-7.09 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.54-7.30 (6H, m, 6xCH-arom.), 7.97 (1H, s, CH-arom.)。

【0512】

－ エチル 3- (3- (ベンジルオキシ)-2-クロロフェニル)-5- (1- (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレートからの褐色油状物としての 4- (4- (3- (3- (ベンジルオキシ)-2-クロロフェニル)-4- (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-5-イル)-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルブタン-2-オール (91%)。

【0513】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 536.1;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.33 (6H, s, 2x CH₃), 1.86 (4H, m, 2x CH₂), 3.75 (2H, s, CH₂), 5.23 (2H, d, CH₂), 7.12 (1H, m, CH-arom.), 7.41 (6H, m, CH-arom.), 7.95 (1H, s, CH-arom.)。

【0514】

ブロモメチル-イソオキサゾールへのヒドロキシメチル-イソオキサゾールの変換が、2つの方法により実現された:

【0515】

A) 各ヒドロキシメチル-イソオキサゾールが、0℃のジエチルエーテル、THF又はCH₂Cl₂ (3 mL/mmole) に溶解され、ジエチルエーテル (3 mL/mmole)

10

20

30

40

50

）に溶解された三臭化リン（0.5当量）が、緩やかに添加された。混合物が、0℃で10～30分間攪拌された。混合物が、 NaHCO_3 （5%）で処理され、 CH_2Cl_2 で2回抽出された。ひとまとめにされた有機相が、 MgSO_4 で脱水され、溶媒が、真空除去されて粗製の材料を与え、そのままの状態ですらなるステップで使用された。

【0516】

B）各ヒドロキシメチル-イソオキサゾール及び PPh_3 （1.5当量）が、無水THF（Sure/Seal; 4 mL/mmole）に溶解されて、0℃に冷却された。 CBr_4 （1.5当量）が、添加されて、混合物が、0℃で15分間攪拌され、その後、室温で2時間攪拌された。混合物が、水でクエンチされ、生じた混合物が、 CH_2Cl_2 で2回抽出された。ひとまとめにされた有機層が、 MgSO_4 で脱水され、溶媒が、真空除去されて粗製の材料を与えた。 OPPh_3 のバルク材料を除去するために、固体材料が、 Et_2O で処理され、音波処理されて遠心分離され、デカンテーションされた；或いは材料が、シリカゲルのprep-TLCにより精製された（溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5）。

10

【0517】

－方法A（ Et_2O 、10分）に従った、4-〔4-〔3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-4-（ヒドロキシメチル）-1,2-オキサゾール-5-イル〕-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル〕-2-メチルブタン-2-オール（0.25 mmole）からの黄色固体としての4-〔4-〔4-（ブロモメチル）-3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-1,2-オキサゾール-5-イル〕-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル〕-2-メチルブタン-2-オール（93%）。

20

【0518】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果：510.1；

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.32 (6H, s, 2x CH_3), 2.12 (2H, m, CH_2), 4.15 (2H, s, CH_2), 4.53 (2H, m, CH_2), 7.17 (1H, t, CH-arom.), 7.37 (1H, d, CH-arom.), 7.44 (1H, m, CH-arom.), 7.92 (1H, s, CH-arom.)。

【0519】

－方法A（ CH_2Cl_2 、30分）に従った、4-〔4-〔3-（2-クロロフェニル）-4-（ヒドロキシメチル）-1,2-オキサゾール-5-イル〕-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル〕-2-メチルブタン-2-オール（0.40 mmole）からの赤橙色油状物としての4-〔4-〔4-（ブロモメチル）-3-（2-クロロフェニル）-1,2-オキサゾール-5-イル〕-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル〕-2-メチルブタン-2-オール（60%；prep-TLC、溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5）。

30

【0520】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果：492.2；

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.32 (6H, s, 2x CH_3), 2.13 (2H, m, CH_2), 4.23 (2H, s, CH_2), 4.55 (2H, m, CH_2), 7.45 (1H, m, CH-arom.), 7.54 (2H, m, CH-arom.), 7.65 (1H, m, CH-arom.), 7.92 (1H, s, CH-arom.)。

40

【0521】

－方法A（THF、20分）に従った、4-〔4-〔3-（2-クロロフェニル）-4-（ヒドロキシメチル）-1,2-オキサゾール-5-イル〕-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル〕-2-メチルブタン-2-オール（0.25 mmole）からの黄色固体としての4-〔4-〔4-（ブロモメチル）-3-（2-クロロフェニル）-1,2-オキサゾール-5-イル〕-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル〕-2-メチルブタン-2-オール（84%）；メチルブタノール単位内の部分的な追加のヒドロキシー臭素交換が、観察された（5-〔1-（3-ブロモ-3-メチルブチル）-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル〕-4-（ブロモメチル）-3-（2-クロロフェニル）-1,2-オキサゾール）。

50

【0522】

LC/MS $[M-H_2O+H]^+$ の結果: 419.9 (表題化合物) ;

【0523】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 499.8 (M^+ (追加のOH-Br交換);

【0524】

— 方法Bに従った、4- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (ヒドロキシメチル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} -2-メチルブタン-2-オール (2.0 mmol) からの黄色がかった油状物としての4- {4- [4- (プロモメチル) -3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} -2-メチルブタン-2-オール (95%)。

10

【0525】

LC/MS $[M-H_2O+H]^+$ の結果: 437.9;

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.32 (6H, s, 2x CH_3), 2.05 (2H, m, CH_2), 2.63 (3H, s, CH_3), 4.29 (2H, s, CH_2), 4.33 (2H, m, CH_2), 7.17 (1H, t, CH-arom.), 7.36 (1H, d, CH-arom.), 7.45 (1H, m, CH-arom.), 7.95 (1H, s, CH-arom.)。

【0526】

— 方法Bに従った、3- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (ヒドロキシメチル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} -1-メチルシクロブタン-1-オール (0.4 mmol; シン/アンチ混合物) からの黄色がかった固体としての3- {4- [4- (プロモメチル) -3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} -1-メチルシクロブタン-1-オール (シン/アンチ混合物) (89%)。

20

【0527】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 454.1;

【0528】

— 方法Bに従った、3- {4- [3- (2-クロロフェニル) -4- (ヒドロキシメチル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} -1-メチルシクロブタン-1-オール (0.15 mmol; シン/アンチ混合物) からの3- {4- [4- (プロモメチル) -3- (2-クロロフェニル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} -1-メチルシクロブタン-1-オール (シン/アンチ混合物) (quant.)

30

【0529】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 436.2;

【0530】

— 方法Bに従った、(2R)-1- (4- (3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-オール (0.3 mmol) からの(2R)-1- {4- [4- (プロモメチル) -3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} -プロパン-2-オール (87%)。

40

【0531】

— 方法Bに従った、(2S)-1- {4- [3- (2-クロロフェニル) -4- (ヒドロキシメチル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} -プロパン-2-オール (0.35 mmol) からの(2S)-1- {4- [4- (プロモメチル) -3- (2-クロロフェニル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} -プロパン-2-オール (55%)。

【0532】

50

－ 方法 B に従った、3- { 4- [3- (2-クロロフェニル) - 4- (ヒドロキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (0. 3 mmol; シン/アンチ混合物) からの 3- { 4- [4- (プロモメチル) - 3- (2-クロロフェニル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン/アンチ混合物) (92%)。

【0533】

－ 方法 B に従った、3- { 4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4- (ヒドロキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (0. 35 mmol; シン/アンチ混合物) からの 3- { 4- [4- (プロモメチル) - 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン/アンチ混合物) (77%)。

【0534】

－ 方法 A (Et₂O、10分) に従った、3- (4- { 3- [3- (ベンジルオキシ) - 2-クロロフェニル] - 4- (ヒドロキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル} - 5- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン/アンチ混合物) (1. 0 mmol) からの黄色油状物としての 3- (4- (3- (3- (ベンジルオキシ) - 2-クロロフェニル) - 4- (プロモメチル) イソオキサゾール-5-イル) - 5- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン/アンチ混合物) (quant.)。

【0535】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 596.2;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.51 (3H, s, CH₃), 2.78 (4H, m, 2x CH₂), 4.24 (2H, s, CH₂), 4.73 (1H, m, CH), 5.23 (2H, s, CH₂), 7.15 (2H, d, CH-arom.), 7.39 (6H, d, CH-arom.), 7.97 (1H, s, CH-arom.)。

【0536】

－ 方法 A (CH₂Cl₂、15分) に従った、4- (4- (3- (3- (ベンジルオキシ) - 2-クロロフェニル) - 4- (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール-5-イル) - 5- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) - 2-メチルブタン-2-オール (2. 5 mmol) からの黄色固体としての 4- (4- (3- (3- (ベンジルオキシ) - 2-クロロフェニル) - 4- (プロモメチル) イソオキサゾール-5-イル) - 5- (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) - 2-メチルブタン-2-オール (94%)。

【0537】

LC/MS [M+H]⁺-H₂Oの結果: 580.0;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.34 (6H, s, 2x CH₃), 1.94 (4H, m, 2x CH₂), 3.45 (2H, s, CH₂), 5.23 (2H, s, CH₂), 7.15 (2H, m, CH-arom.), 7.39 (6H, m, CH-arom.), 7.99 (1H, s, CH-arom.)。

【0538】

4-アルコキシメチルイソオキサゾールの最終的な作製; 代替的方法:

【0539】

A) 2-メチルテトラヒドロフラン中の各4-ヒドロキシメチルイソオキサゾール (5 ml / mmol) の攪拌された溶液に、水酸化カリウム (粉末、4. 0当量) が添加され、生じた懸濁液が、室温で10分間攪拌された。ヨードメタン (4. 0当量) がその後、添加され、混合物が、室温で18時間攪拌された。混合物が、水とCH₂Cl₂に分配された。ひとまとめにされた有機相が、MgSO₄で脱水され、濾過されて減圧濃縮された。精製が、シリカゲルの分取TLCにより実現された。

B) 水素化ナトリウム (1.1 当量) が、THF (Sure/Seal; 2 mL/mmole) に懸濁され、0 °C に冷却された。各 4-ヒドロキシメチルイソキサゾールが、THF (Sure/Seal; 2 mL/mmole) に溶解され、0 °C に冷却されて、NaH 懸濁液に添加された。混合物が、0 °C で 10 分間攪拌されて、室温で 0.5 時間攪拌された。臭化アルキル (2.0 当量) が、添加され、攪拌が室温で 18 時間継続された。反応が、水の添加によりクエンチされ、混合物が、水と CH₂Cl₂ に分配された。ひとまとめにされた有機層が、MgSO₄ で脱水され、濾過されて減圧濃縮された。精製が、シリカゲルの分取 TLC により実現された。

【0540】

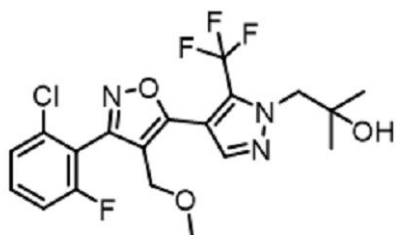
C) 0 °C の NaH (1.5 当量) が、THF (2 mL/mmole) に溶解されて、シクロプロパノールが、添加された。混合物が、0 °C で 20 分間攪拌された。各 4-ブロモメチルイソキサゾールが、DMF (2 mL/mmole) に溶解され、NaH 懸濁液に添加された。混合物が、0 °C で 1 時間攪拌され、室温まで昇温されて、この温度で 18 時間攪拌された。水が、添加され、混合物が、酢酸エチルで抽出された。ひとまとめにされた有機層が、MgSO₄ で脱水されて、減圧濃縮された。生成物が、シリカゲルの分取 TLC (溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5) により精製された。

【0541】

D) THF 中の各 4-ブロモメチルイソキサゾール (4 mL/mmole) の攪拌された溶液に、各アルコール (3.0 当量)、KOtBu (3.0 当量) 及び 18-クラウン-6 エーテル (1.0 当量) が添加された。混合物が、室温で 18 時間攪拌された。混合物が、水と CH₂Cl₂ に分配された。ひとまとめにされた有機層が、MgSO₄ で脱水され、濾過されて減圧濃縮された。精製が、シリカゲルの分取 TLC により実現された。

【0542】

【化106】



【0543】

実施例 65: 1-(4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(メトキシメチル)イソキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール

方法 A、1-(4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール (0.1 mmole) から黄色がかった油状物として (30%; pTLC、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1 及び pTLC、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 2:1)。

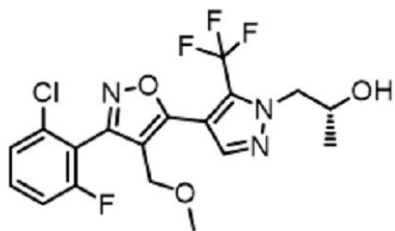
【0544】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 447.8;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.23 (6H, s, 2x CH₃), 3.14 (3H, s, CH₃), 4.18 (1H, s, OH), 4.19 (2H, s, CH₂), 4.31 (2H, s, CH₂), 7.15 (1H, td, CH-arom.), 7.35 (1H, td, CH-arom.), 7.43 (1H, m, CH-arom.), 7.94 (1H, s, CH-arom.)。

【0545】

【化 1 0 7】



【0 5 4 6】

10

実施例 66: (2R)-1-(4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(メトキシメチル)イソオキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール

方法 A、(2R)-1-(4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール (0.4 mmol) から黄色がかった油状物として (5%; p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1 及び p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 4:1)。

【0 5 4 7】

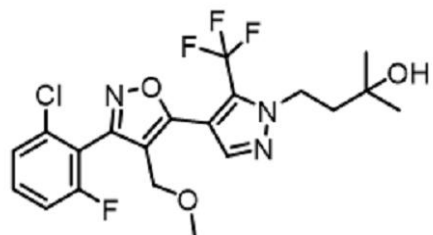
20

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 433.8;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.31 (3H, d, CH_3), 3.15 (3H, s, CH_3), 3.27 (1H, m, CH), 4.19 (2H, s, CH_2), 4.27 (1H, m, CH), 4.37 (2H, m, OH, CH), 7.15 (1H, td, CH-arom.), 7.35 (1H, td, CH-arom.), 7.43 (1H, m, CH-arom), 7.91 (1H, s, CH-arom)。

【0 5 4 8】

【化 1 0 8】



30

【0 5 4 9】

実施例 67: 4-{4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(メトキシメチル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-2-メチルブタン-2-オール

方法 A、4-{4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-2-メチルブタン-2-オール (1.5 mmol) から淡黄色油状物として (29%; p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 3:2 及び p T L C、溶離液: CH_2Cl_2 /MeOH 95:5)。

40

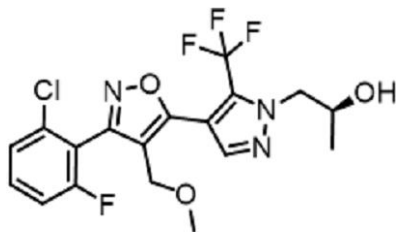
【0 5 5 0】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 462.3;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.33 (6H, s, 2x CH_3), 2.13 (2H, m, CH_2), 3.13 (3H, s, CH_3), 4.19 (2H, s, CH_2), 4.53 (2H, m, CH_2), 7.14 (1H, td, CH-arom.), 7.35 (1H, d, CH-arom.), 7.42 (1H, m, CH-arom), 7.85 (1H, s, CH-arom)。

【0 5 5 1】

【化 1 0 9】



【0 5 5 2】

10

実施例 68: (2S) - 1 - (4 - (3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール

方法 A、(2S) - 1 - (4 - (3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (ヒドロキシメチル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (0.3 mmol) から黄色がかった油状物として (6%; p T L C、溶離液: 石油エーテル / 酢酸エチル 1:1 及び p T L C、溶離液: C H₂ C l₂ / M e O H 95:5)。

【0 5 5 3】

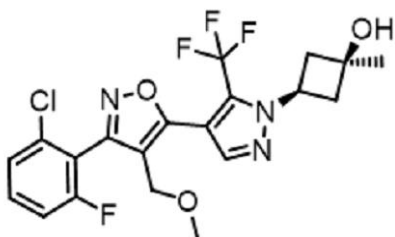
20

LC/MS [M+H]⁺の結果: 433.8;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.32 (3H, d, CH₃), 3.15 (3H, s, CH₃), 3.27 (1H, m, CH), 4.20 (2H, s, CH₂), 4.26 (1H, m, CH), 4.37 (2H, m, OH, CH), 7.15 (1H, td, CH-arom.), 7.35 (1H, td, CH-arom.), 7.43 (1H, m, CH-arom.), 7.92 (1H, s, CH-arom.)

【0 5 5 4】

【化 1 1 0】



30

【0 5 5 5】

実施例 69: 3 - (4 - (3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン配置)

方法 A、3 - {4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル} - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン / アンチ混合物) (0.5 mmol) から (17%; p T L C、溶離液: 石油エーテル / 酢酸エチル 1:1 及び p T L C、溶離液: C H₂ C l₂ / M e O H 95:5; シンジアステレオマーのみが単離された)。

40

【0 5 5 6】

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.50 (3H, s, CH₃), 2.95-2.71 (4H, m, 2xCH₂), 3.14 (3H, s, CH₃), 4.19 (2H, s, CH₂), 4.72 (1H, quint, CH), 7.15 (1H, td, CH-arom.), 7.35 (1H, d, CH-arom.), 7.49-7.38 (1H, m, CH-arom.), 7.91 (1H, s, CH-arom.)

【0 5 5 7】

— 実施例 70 及び 71: 3 - {4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1H - ピラ

50

ゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン配置) 及び 3- { 4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4- (メトキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (アンチ配置)

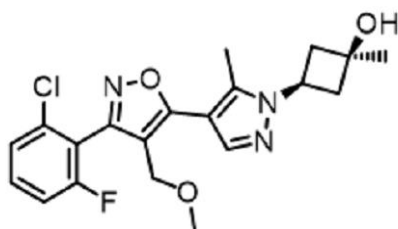
【0558】

方法A、3- { 4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4- (ヒドロキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン/アンチ混合物) (0.3 mmol) から (p T L C、溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5 と、再度の p T L C、溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5) ;

10

【0559】

【化111】



20

【0560】

実施例70: (シン配置)、10%収率;

【0561】

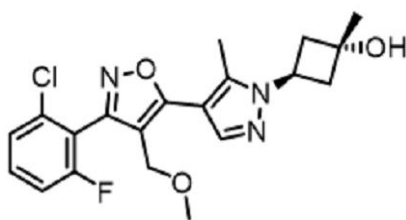
LC/MS [M+H]⁺の結果: 406.3;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.52 (3H, s, CH₃), 2.59 (3H, s, CH₃), 2.64 (4H, m, 2x CH₂), 3.17 (3H, s, CH₃), 4.20 (2H, s, CH₂), 4.95 (1H, m, CH), 7.14 (1H, td, CH-arom.), 7.35 (1H, d, CH-arom.), 7.43 (1H, m, CH-arom), 7.88 (1H, s, CH-arom)。

【0562】

【化112】

30



【0563】

実施例71: (アンチ配置)、18%収率;

【0564】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 406.3;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.54 (3H, s, CH₃), 2.59 (5H, m, CH₂, CH₃), 2.76 (2H, m, CH₂), 3.20 (3H, s, CH₃), 4.24 (2H, s, CH₂), 5.03 (1H, m, CH), 7.14 (1H, td, CH-arom.), 7.34 (1H, d, CH-arom.), 7.42 (1H, m, CH-arom), 7.90 (1H, s, CH-arom)。

40

【0565】

— 実施例72及び73: 3- { 4- [3- (2-クロロフェニル) - 4- (メトキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン配置) 及び 3- { 4- [3- (2-クロロフェニル) - 4- (メトキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (アンチ配

50

置)

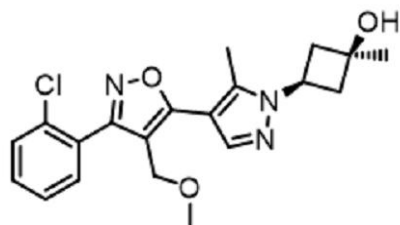
【0566】

方法A、3- {4- [3- (2-クロロフェニル) -4- (ヒドロキシメチル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} -1-メチルシクロブタン-1-オール (シン/アンチ混合物) (0.3 mmol) から (p T L C、溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5 と、再度の p T L C、溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5) ;

【0567】

【化113】

10



【0568】

実施例72: (シン配置)、4%収率;

【0569】

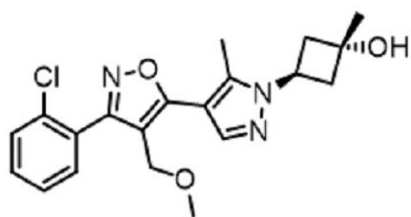
20

LC/MS [M+H]⁺の結果: 388.3;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.48 (3H, s, CH₃), 2.59 (3H, s, CH₃), 2.72 (4H, m, 2x CH₂), 3.25 (3H, s, CH₃), 4.24 (2H, s, CH₂), 4.53 (1H, quint., CH), 7.45 (4H, m, CH-arom.), 7.92 (1H, s, CH-arom)。

【0570】

【化114】



30

【0571】

実施例73: (アンチ配置)、4%収率;

【0572】

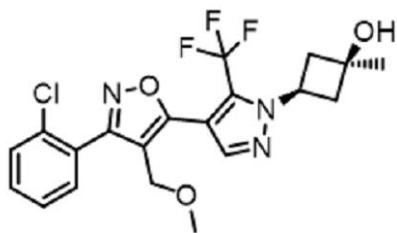
LC/MS [M+H]⁺の結果: 388.3;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.53 (3H, s, CH₃), 2.58 (5H, m, CH₂, CH₃), 2.77 (2H, m, CH₂), 3.25 (3H, s, CH₃), 4.24 (2H, s, CH₂), 5.03 (1H, quint., CH), 7.45 (4H, m, CH-arom.), 7.89 (1H, s, CH-arom)。

40

【0573】

【化 1 1 5】



【 0 5 7 4】

10

実施例 74: 3-(4-(3-(2-クロロフェニル)-4-(メトキシメチル)イソオキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-メチルシクロブタン-1-オール (シン配置)

方法 A、3-{4-[3-(2-クロロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-1-メチルシクロブタン-1-オール (シン/アンチ混合物) 0.5 mmol から (14%; p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1 及び p T L C、溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5; シンジアステレオマーのみが単離された)。

【 0 5 7 5】

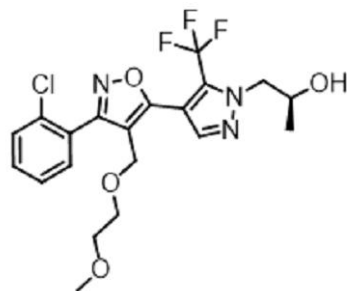
20

LC/MS [M+H]⁺の結果: 441.9;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.49 (3H, s, CH₃), 2.90-2.72 (4H, m, 2xCH₂), 3.17 (3H, s, OCH₃), 4.20 (2H, s, OCH₂), 4.81 (1H, m, CH), 5.04 (1H, br, OH), 7.57-7.35 (4H, m, 4xCH-arom.), 7.90 (1H, s, CH-arom.)。

【 0 5 7 6】

【化 1 1 6】



30

【 0 5 7 7】

実施例 75: (2S)-1-{4-[3-(2-クロロフェニル)-4-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-プロパン-2-オール

方法 B、(2S)-1-{4-[3-(2-クロロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-プロパン-2-オール (0.2 mmol) 及び 2-ブロモエチルメチルエーテルから (57%; p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1 及び p T L C、溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5)。

40

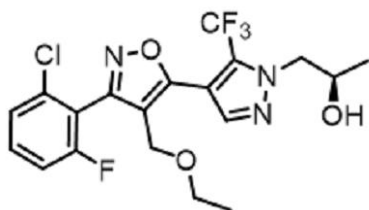
【 0 5 7 8】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 459.8;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.32 (3H, d, CH₃), 3.26 (3H, s, OCH₃), 3.48-3.32 (5H, m, 2xCH₂ and CH), 4.24 (1H, dd, CH), 4.47-4.30 (4H, m, 2xCH₂), 7.48-7.34 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.57-7.49 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.98 (1H, s, CH-arom.)。

【 0 5 7 9】

【化 1 1 7】



【0 5 8 0】

10

実施例 76: (2R)-1-{4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(エトキシメチル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-プロパン-2-オール

方法 B、(2R)-1-(4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール (0.5 mmol) 及び臭化エチルから (46%; p T L C、溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1 及び p T L C、溶離液: CH_2Cl_2 /MeOH 95:5)。

【0 5 8 1】

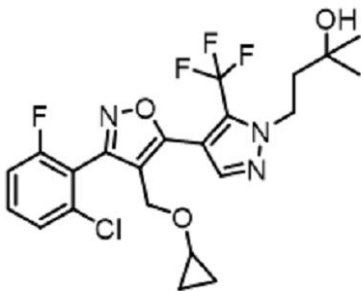
20

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 447.8;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.99 (3H, t, CH_3), 1.32 (3H, d, CH_3), 3.28 (2H, q, CH_2), 4.31-4.18 (3H, m, CH and CH^2), 4.45-4.31 (2H, m, CH_2), 7.14 (1H, td, CH-arom.), 7.35 (1H, d, CH-arom.), 7.48-7.38 (1H, m, CH-arom.), 7.93 (1H, s, CH-arom.)。

【0 5 8 2】

【化 1 1 8】



30

【0 5 8 3】

実施例 77: 4-{4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(シクロプロポキシメチル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-2-メチルブタン-2-オール

方法 C、4-{4-[4-(ブromoメチル)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-2-メチルブタン-2-オール (0.25 mmol) 及びシクロプロパノールから黄色油状物として (11%)。

40

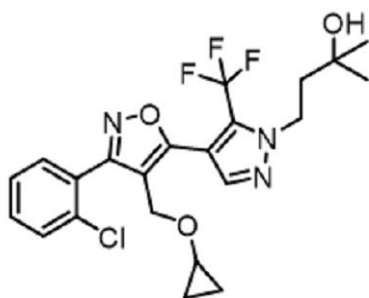
【0 5 8 4】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 488.30;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.28 (3H, s, CH_3), 1.33 (6H, s, 2x CH_3), 2.14 (2H, m, CH_2), 3.12 (1H, m, CH), 4.27 (2H, s, CH_2), 4.53 (2H, m, CH_2), 7.14 (1H, td, CH-arom.), 7.34 (1H, t, CH-arom.), 7.43 (1H, m, CH-arom.), 7.85 (1H, s, CH-arom.)。

【0 5 8 5】

【化 1 1 9】



10

【0 5 8 6】

実施例 78: 4- {4- [3- (2-クロロフェニル) -4- (シクロプロポキシメチル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} -2-メチルブタン-2-オール

方法 C、4- {4- [4- (ブロモメチル) -3- (2-クロロフェニル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} -2-メチルブタン-2-オール (0.25 mmol) 及びシクロプロパノールから無色油状物として (28%)。

【0 5 8 7】

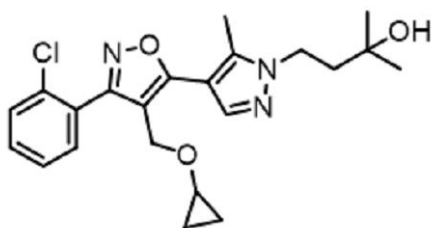
20

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 470.30;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.30 (4H, m, 2x CH_2), 1.33 (6H, s, 2x CH_3), 2.13 (2H, m, CH_2), 3.12 (1H, m, CH), 4.29 (2H, s, CH_2), 4.53 (2H, m, CH_2), 7.44 (5H, m, CH-arom.), 7.84 (1H, s, CH-arom.).

【0 5 8 8】

【化 1 2 0】



30

【0 5 8 9】

実施例 79: 4- {4- [3- (2-クロロフェニル) -4- (シクロプロポキシメチル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} -2-メチルブタン-2-オール

方法 C、4- {4- [4- (ブロモメチル) -3- (2-クロロフェニル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} -2-メチルブタン-2-オール (0.25 mmol) 及びシクロプロパノールから (6%)。

40

【0 5 9 0】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 416.0;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.34 (2H, m, CH_2), 0.41 (2H, m, CH_2), 1.27 (6H, s, 2x CH_3), 2.03 (2H, m, CH_2), 2.61 (3H, s, CH_3), 3.18 (1H, m, CH), 4.32 (2H, m, CH_2), 4.34 (2H, s, CH_2), 7.43 (3H, m, CH-arom.), 7.53 (1H, d, CH-arom.), 7.87 (1H, s, CH-arom.).

【0 5 9 1】

— 実施例 80 及び 81: 3- {4- [3- (2-クロロフェニル) -4- (シクロプロポキシメチル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5-メチル-1H-ピラゾール

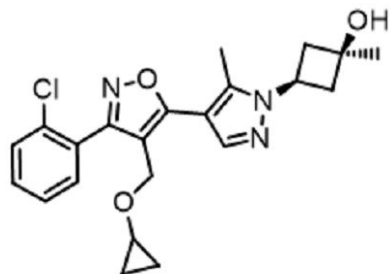
50

－１－イル}－１－メチルシクロブタン－１－オール、シン及びアンチ配置

方法Ｃ、３－{４－[４－（プロモメチル）－３－（２－クロロフェニル）－１，２－オキサゾール－５－イル]－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル}－１－メチルシクロブタン－１－オール（シン／アンチ混合物）（０．２ｍｍｏｌ）及びシクロプロパノールから；

【０５９２】

【化１２１】



10

【０５９３】

実施例８０：（シン配置）、２％収率；

【０５９４】

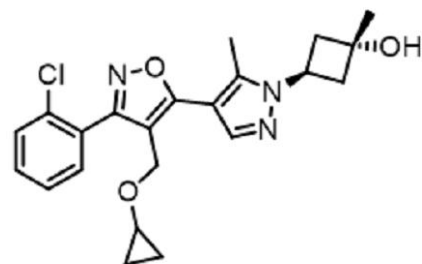
LC/MS $[M+H]^+$ の結果：４１４．３；

20

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.33 (2H, m, CH_2), 0.40 (2H, m, CH_2), 1.47 (3H, s, CH_3), 2.57 (3H, s, CH_3), 2.63 (2H, m, CH_2), 2.75 (2H, m, CH_2), 3.16 (1H, m, CH), 3.76 (1H, m, CH), 4.31 (2H, s, CH_2), 7.44 (4H, m, CH-arom.), 7.85 (1H, s, CH-arom.)。

【０５９５】

【化１２２】



30

【０５９６】

実施例８１：（アンチ配置）、４％収率。

【０５９７】

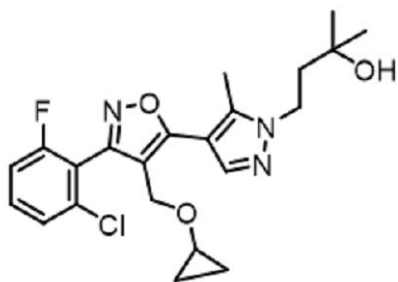
LC/MS $[M+H]^+$ の結果：４１４．３；

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.34 (2H, m, CH_2), 0.42 (2H, m, CH_2), 1.57 (3H, s, CH_3), 2.58 (5H, m, CH_2 , CH_3), 2.77 (2H, m, CH_2), 3.18 (1H, m, CH), 4.33 (2H, s, CH_2), 5.03 (1H, m, CH), 7.45 (4H, m, CH-arom.), 7.89 (1H, s, CH-arom.)。

40

【０５９８】

【化 1 2 3】



10

【0 5 9 9】

実施例 8 2 : 4 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルブタン - 2 - オール

方法 C、4 - { 4 - [4 - (ブロモメチル) - 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルブタン - 2 - オール (0 . 3 m m o l) 及びシクロプロパノールから黄色がかった油状物として (1 9 %) 。

【0 6 0 0】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 434.1;

20

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.41-0.26 (4H, m, 2xCH₂), 1.30 (6H, s, 2xCH₃), 2.04 (2H, t, CH₂), 2.63 (3H, s, CH₃), 3.23-3.14 (1H, m, CH), 4.35-4.27 (4H, m, 2xCH₂), 7.14 (1H, td, CH-arom.), 7.34 (1H, d, CH-arom.), 7.48-7.38 (1H, m, CH-arom.), 7.89 (1H, s, CH-arom.)。

【0 6 0 1】

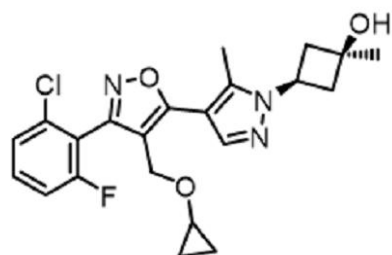
－ 実施例 8 3 及び 8 4 : 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール、シン及びアンチ配置

方法 C、3 - { 4 - [4 - (ブロモメチル) - 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン / アンチ混合物) (0 . 4 m m o l) 及びシクロプロパノールから無色油状物として (追加的 p T L C、溶離液: 石油エーテル / 酢酸エチル 1 : 1) ;

30

【0 6 0 2】

【化 1 2 4】



40

【0 6 0 3】

実施例 8 3 : (シン配置)、1 5 % 収率;

【0 6 0 4】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 432.3;

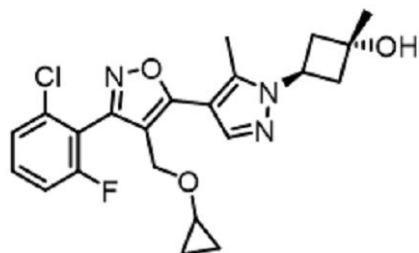
¹H NMR (CDCl₃): δ 0.30 (2H, m, CH₂), 0.36 (2H, m, CH₂), 1.47 (3H, s, CH₃), 1.76

50

(1H, s, OH), 2.58 (3H, s, CH₃), 2.72 (2H, m, CH₂), 2.74 (2H, m, CH₂), 3.18 (1H, m, CH), 4.33 (2H, s, CH₂), 4.53 (1H, quint., CH), 7.14 (1H, td, CH-arom.), 7.34 (1H, d, CH-arom.), 7.42 (1H, m, CH-arom), 7.95 (1H, s, CH-arom)。

【0605】

【化125】



10

【0606】

実施例84: (アンチ配置)、16%収率;

【0607】

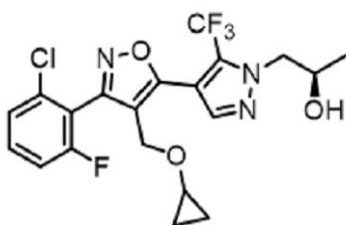
LC/MS [M+H]⁺の結果: 432.3;

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.31 (2H, m, CH₂), 0.36 (2H, m, CH₂), 1.53 (3H, s, CH₃), 1.68 (1H, s, OH), 2.57 (5H, m, CH₃, CH₂), 2.75 (2H, m, CH₂), 3.18 (1H, m, CH), 4.32 (2H, s, CH₂), 5.03 (1H, quint., CH), 7.13 (1H, td, CH-arom.), 7.34 (1H, d, CH-arom.), 7.42 (1H, m, CH-arom), 7.91 (1H, s, CH-arom)。

20

【0608】

【化126】



30

【0609】

実施例85: (2R)-1-(4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(シクロプロポキシメチル)イソオキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール

方法C、(2R)-1-{4-[4-(プロモメチル)-3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}プロパン-2-オール(0.3mmol)及びシクロプロパノールから(9%)。

【0610】

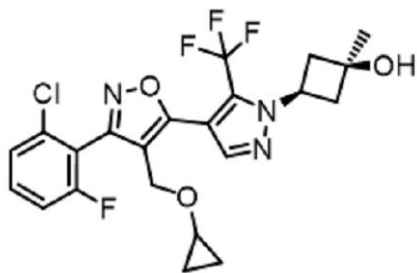
LC/MS [M+H]⁺の結果: 459.8;

40

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.94-0.80 (4H, m, 2xCH₂), 1.32 (3H, d, CH₃), 3.19-3.07 (1H, m, CH), 4.25 (1H, dd, CH), 4.27 (2H, s, OCH₂), 4.45-4.32 (2H, m, CH₂), 7.15 (1H, td, CH-arom.), 7.35 (1H, dt, CH-arom.), 7.49-7.39 (1H, m, CH-arom.), 7.92 (1H, s, CH-arom.)。

【0611】

【化 1 2 7】



10

【0 6 1 2】

実施例 8 6 : 3 - (4 - (3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン配置)

方法 C、3 - { 4 - [4 - (ブロモメチル) - 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン / アンチ混合物) (0. 2 mmol) 及びシクロプロパノールから (5 2 % ; シンジアステレオマーのみが単離された)。

【0 6 1 3】

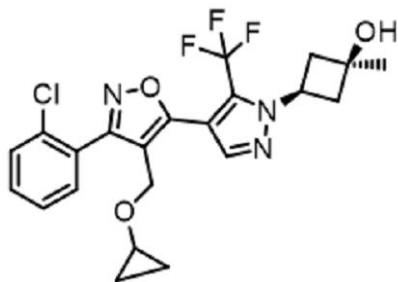
20

LC/MS $[M+H]^+$ の結果 : 486.0 ;

^1H NMR ($CDCl_3$) : δ 0.27 (4H, d, $2 \times CH_2$), 1.50 (3H, s, CH_3), 2.91-2.71 (4H, m, $2 \times CH_2$), 3.16-3.08 (1H, m, CH), 4.26 (2H, s, OCH_2), 4.81-4.65 (1H, m, CH), 7.14 (1H, td, CH-arom.), 7.34 (1H, dt, CH-arom.), 7.48-7.38 (1H, m, CH-arom.), 7.91 (1H, s, CH-arom.)。

【0 6 1 4】

【化 1 2 8】



30

【0 6 1 5】

実施例 8 7 : 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン配置)

40

方法 C、3 - { 4 - [4 - (ブロモメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン / アンチ混合物) (0. 25 mmol) 及びシクロプロパノールから (2 6 % ; シンジアステレオマーのみが単離された)。

【0 6 1 6】

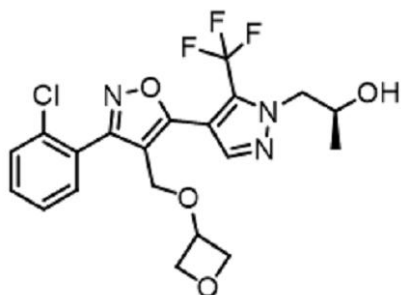
LC/MS $[M+H]^+$ の結果 : 467.9 ;

^1H NMR ($CDCl_3$) : δ 0.35-0.25 (4H, m, $2 \times CH_2$), 1.50 (3H, s, CH_3), 2.91 (4H, br, $2 \times CH_2$), 3.17-3.07 (1H, m, CH), 4.29 (2H, s, OCH_2), 4.72 (1H, quint, CH), 7.56-7.34 (4H, m, $4 \times CH$ -arom.), 7.89 (1H, s, CH-arom.)。

50

【 0 6 1 7 】

【 化 1 2 9 】



10

【 0 6 1 8 】

実施例 88: (S) - 1 - (4 - (3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - ((オキセタン - 3 - イルオキシ) メチル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール

方法 C、(2S) - 1 - {4 - [4 - (ブロモメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - プロパン - 2 - オール (0.25 mmol) 及びオキセタン - 3 - オールから (11%)。

【 0 6 1 9 】

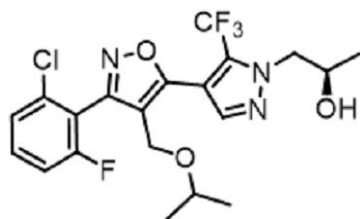
20

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 458.3;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.32 (3H, d, CH_3), 4.21 (2H, s, OCH_2), 4.46-4.23 (6H, m, $2\times\text{CH}_2$ and $2\times\text{CH}$), 4.59-4.51 (2H, m, CH_2), 7.58-7.37 (4H, m, $4\times\text{CH}$ -arom.), 7.91 (1H, s, CH -arom.)。

【 0 6 2 0 】

【 化 1 3 0 】



30

【 0 6 2 1 】

実施例 89: (2R) - 1 - {4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - [(プロパン - 2 - イルオキシ) メチル] - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - プロパン - 2 - オール

方法 D、(2R) - 1 - {4 - [4 - (ブロモメチル) - 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} - プロパン - 2 - オール (0.25 mmol) 及びイソプロパノールから (21%)。

40

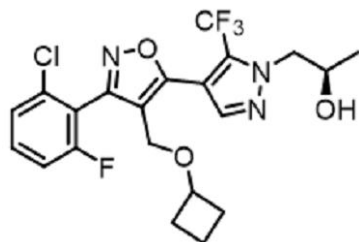
【 0 6 2 2 】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 462.1;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.92 (6H, d, $2\times\text{CH}_3$), 1.32 (3H, d, CH_3), 3.28 (1H, br, OH), 3.40 (1H, sept, CH), 4.29-4.19 (3H, m, CH and CH_2), 4.45-4.31 (2H, m, CH_2), 7.14 (1H, td, CH-arom.), 7.34 (1H, d, CH-arom.), 7.47-7.38 (1H, m, CH-arom.), 7.93 (1H, s, CH-arom.)。

【 0 6 2 3 】

【化 1 3 1】



【0 6 2 4】

10

実施例 90: (2R) - 1 - (4 - (3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (シクロプロキシメチル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール

方法 C、(2R) - 1 - {4 - [4 - (プロモメチル) - 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル} - プロパン - 2 - オール (0.25 mmol) 及びシクロブタノールから (17%)。

【0 6 2 5】

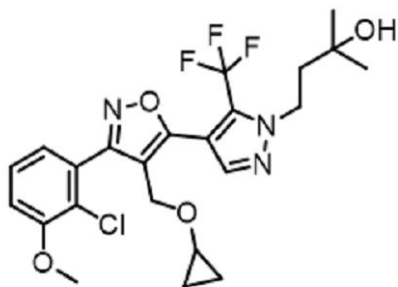
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 474.1;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.31 (3H, d, CH_3), 1.74-1.55 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.02-1.88 (2H, m, CH_2), 3.27 (1H, br, OH), 3.75 (1H, quint, CH), 4.14 (2H, s, CH), 4.25 (1H, d, CH), 4.45-4.31 (2H, m, CH_2), 7.15 (1H, td, CH-arom.), 7.35 (1H, d, CH-arom.), 7.49-7.39 (1H, m, CH-arom.), 7.94 (1H, s, CH-arom.).

20

【0 6 2 6】

【化 1 3 2】



30

【0 6 2 7】

実施例 91: 4 - {4 - [3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル} - 2 - メチルブタン - 2 - オール

【0 6 2 8】

40

1.) 4 - (4 - (3 - (3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール

方法 C、4 - (4 - (3 - (3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロフェニル) - 4 - (プロモメチル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール (1.0 mmol) 及びシクロブタノールから無色油状物として (20%)。

【0 6 2 9】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 576.5;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.38-0.20 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 1.32 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.19 (2H, m, C

50

【 0 6 3 0 】

4-(4-(3-(3-(ベンジルオキシ)-2-クロロフェニル)-4-(シクロプロポキシメチル)イソオキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルブタン-2-オール(0.2 mmol)が、iPrOH/酢酸エチル(1:1;1 ml)に溶解され、Pd/C(10%;0.3当量)が、添加された。雰囲気、水素と交換されて、混合物が、室温で18時間攪拌された。混合物が、Celiteで濾別され、濾過ケーキが、酢酸エチルで洗浄されて、濾液が、減圧濃縮されて粗製の材料(黄色油状物;90%)を与え、そのままの状態下次のステップに使用された。

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 486.3;

10

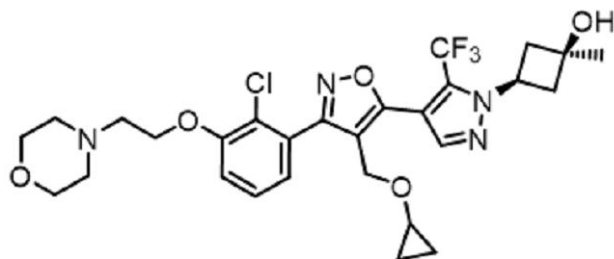
3.) NaH (1.4 当量) が、THF (Sure/Seal; 2 mL/mm ol) に懸濁され、その溶液が、0℃に冷却された。THF (Sure/Seal: 4 mL/mm ol) 中の 2-クロロ-3-[4-(シクロプロポキシメチル)-5-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2-オキサゾール-3-イル]フェノール (0.6 mm ol) の溶液が、混合物に滴加された。混合物が、0℃で15分間攪拌され、その後、MeI (3.3 当量) が、添加された。混合物が、室温まで昇温され、この温度で18時間攪拌された。水が、添加され、混合物が、CH₂Cl₂ 及び酢酸エチルで抽出された。ひとまとめにされた有機相が、MgSO₄ で脱水され、濾過されて減圧濃縮された。表題化合物が、シリカゲルの分取TLC (溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 98:2 及び石油エーテル/酢酸エチル 3:2) により黄色油状物として得られた (16% 収率)。

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 500,40

20

【化 1 3 3】

40



実施例 9 2 : 3 - (4 - (3 - (2 - クロロ - 3 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニ

50

ル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン配置)

【0636】

1.) 3 - (4 - (3 - (3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン/アンチ混合物)

方法 C、3 - (4 - (3 - (3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロフェニル) - 4 - (ブromoメチル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン/アンチ混合物) (0.30 mmol) 及びシクロプロパノールから無色油状物として (28%)。

【0637】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 574.3;

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 0.58-0.24 (4H, m, $2 \times CH_2$), 1.49 (3H, s, CH_3), 2.92-2.68 (4H, m, $2 \times CH_2$), 3.17-3.05 (1H, m, CH), 4.29 (2H, s, OCH_2), 4.80-4.64 (1H, m, CH), 5.24 (2H, s, OCH_2), 7.13-7.07 (1H, m, CH-arom.), 7.44-7.28 (5H, m, $5 \times CH$ -arom.), 7.52-7.46 (1H, m, CH-arom.), 7.90 (1H, s, CH-arom.)。

【0638】

2.) 2 - クロロ - 3 - (4 - (シクロプロポキシメチル) - 5 - (1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソオキサゾール - 3 - イル) フェノール (シン/アンチ混合物)

O - 脱ベンジル化が、実施例 91 のステップ 2 について記載された手順に従って実行された; 3 - (4 - (3 - (3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン/アンチ混合物) (0.09 mmol) (反応時間 1 時間) から出発。粗製の材料が、無色油状物として 52% 収率で得られた。

【0639】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 484.3;

【0640】

3.) 2 - クロロ - 3 - (4 - (シクロプロポキシメチル) - 5 - (1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソオキサゾール - 3 - イル) フェノール (アンチ/シン混合物) (0.045 mmol) 及び K_2CO_3 (3.0 当量) が、無水 DMF (Sure/Seal; 1 mL) に懸濁された。N - (2 - クロロエチル) モルホリン塩酸塩が、添加され (1.2 当量)、混合物が、50 °C で 2.5 時間攪拌された。混合物が、水と CH_2Cl_2 に分配され、ひとまとめにされた有機層が、 $MgSO_4$ で脱水されて、減圧濃縮された。表題化合物が、シリカゲルの prep. TLC から単離された (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1) (14% 収率)。

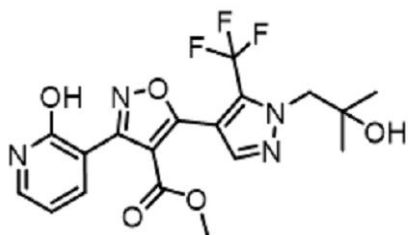
【0641】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 597.3;

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 0.30 (4H, m, $2 \times CH_2$), 2.64 (4H, m, $2 \times CH_2$), 2.80 (4H, m, $2 \times CH_2$), 2.89 (2H, t, CH_2), 3.10 (1H, m, CH), 3.73 (4H, m, $2 \times CH_2$), 4.24 (2H, t, CH_2), 4.27 (2H, s, CH_2), 4.72 (1H, m, CH), 7.08 (2H, m, CH-arom.), 7.31 (1H, t, CH-arom.), 7.89 (1H, s, CH-arom.)。

【0642】

【化 1 3 4】



【0 6 4 3】

10

実施例 9 3: メチル 5-〔1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル〕-3-(2-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

メチル 5-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2-メトキシピリジン-3-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート ((R)-1-ヒドラジニルプロパン-2-オール) の代わりに 1-ヒドラジニル-2-メチルプロパン-2-オールを用いて実施例 2 1 と同様に合成された; 0. 0 2 5 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (3. 0 当量) が、一緒にアセトニトリル (0. 1 5 0 mL) 中で攪拌された。この溶液に、クロロトリメチルシラン (3. 0 当量) が、滴加された。混合物が、室温で 2 時間攪拌され、その後、酢酸エチルで希釈された。有機相が、水及び飽和 aq. NaHCO₃ で洗浄され、MgSO₄ で脱水され、濾過されて減圧濃縮され、表題化合物を淡黄色油状物として与えた (8 2 %)

20

【0 6 4 4】

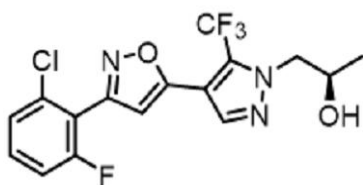
LC/MS [M+H]⁺の結果: 433.8;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.24 (6H, s, 2x CH₃), 3.67 (3H, s, CH₃), 4.30 (2H, s, CH₂), 6.43 (1H, td, CH-arom.), 7.48 (1H, dd, CH-arom.), 7.85 (1H, dd, CH-arom.), 8.06 (1H, s, CH-arom.)。

【0 6 4 5】

【化 1 3 5】

30



【0 6 4 6】

実施例 9 4: ((2 R)-1-(4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル) イソオキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-オール

40

【0 6 4 7】

1. エチル 3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-〔(2 R)-2-ヒドロキシプロピル〕-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (実施例 1 2) のアルコール部分のヒドロキシル基が、以下に記載される「一般的な O-シリル化」の方法 A に従って TBS 保護された;

【0 6 4 8】

2. エチル オキサゾール-4-カルボキシレート基が、上記の「4-アシルイソオキサゾールの合成」の最初のステップとして記載された手順に従ってケン化された;

50

【0649】

3. 生じたオキサゾール-4-カルボン酸の脱カルボキシル化が、Adv. Synth. Catal. 2013, 355, 790 (Table 3, entry 15)に従い、140℃のNMP中、触媒の酸化Cu(I)及びTMEDAを使用して実施され、同時にシリル保護基を除去して、表題化合物をprep. TLC (溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 1：1)での精製により15%収率で与えた。

【0650】

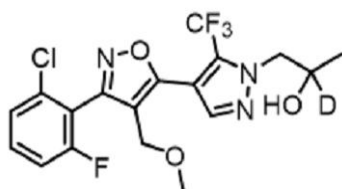
LC/MS [M+H]⁺の結果：389.8;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.31 (3H, d, CH₃), 4.24 (1H, dd, CH), 4.44-4.31 (2H, m, CH₂), 6.62 (1H, s, CH-arom.), 7.14 (1H, td, CH-arom.), 7.46-7.31 (2H, m, 2xCH-arom.), 8.04 (1H, s, CH-arom.).

10

【0651】

【化136】



【0652】

20

実施例95: 1- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (メトキシメチル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} - (2-²H) プロパン-2-オール (ラセミ体)

CH₂Cl₂ (1.5 mL) 中の実施例66 (0.25 mmol) の攪拌された溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (3.5 当量) が添加された。反応混合物が、室温で18時間攪拌された。反応混合物が、aq. Na₂S₂O₃を添加することによりクエンチされ、CH₂Cl₂で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、飽和aq. NaHCO₃及びブラインで洗浄され、無水Na₂SO₄で脱水され、減圧濃縮された。残渣が、シリカゲルのprep. TLC (溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 3：1)により精製されて、1- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (メトキシメチル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} -プロパン-2-オンを与えた (41%)。

30

【0653】

このプロパノン、THF (10 mL / mmol) に溶解されて、0℃に冷却された。NaBD₄ (1.1 当量) が、添加されて、混合物が、0℃で1時間攪拌された。混合物が、水でクエンチされ、CH₂Cl₂と水に分配された。ひとまとめにされた有機層が、MgSO₄で脱水され、濾過されて減圧濃縮された。表題化合物は、シリカゲルの分取TLCにより精製されて (溶離液：CH₂Cl₂ / MeOH 95：5)、65%収率で単離された。

【0654】

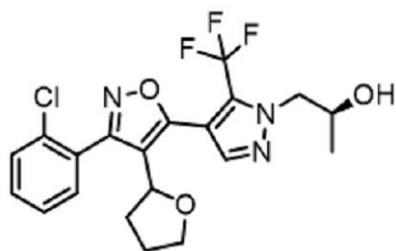
40

LC/MS [M+H]⁺の結果：435.1;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.31 (3H, s, CH₃), 3.14 (3H, s, OCH₃), 3.24 (1H, s, OH), 4.19 (2H, s, CH₂), 4.31 (2H, q, CH₂), 7.15 (1H, td, CH-arom.), 7.35 (1H, d, CH-arom.), 7.49-7.38 (1H, m, CH-arom.), 7.91 (1H, s, CH-arom.).

【0655】

【化 1 3 7】



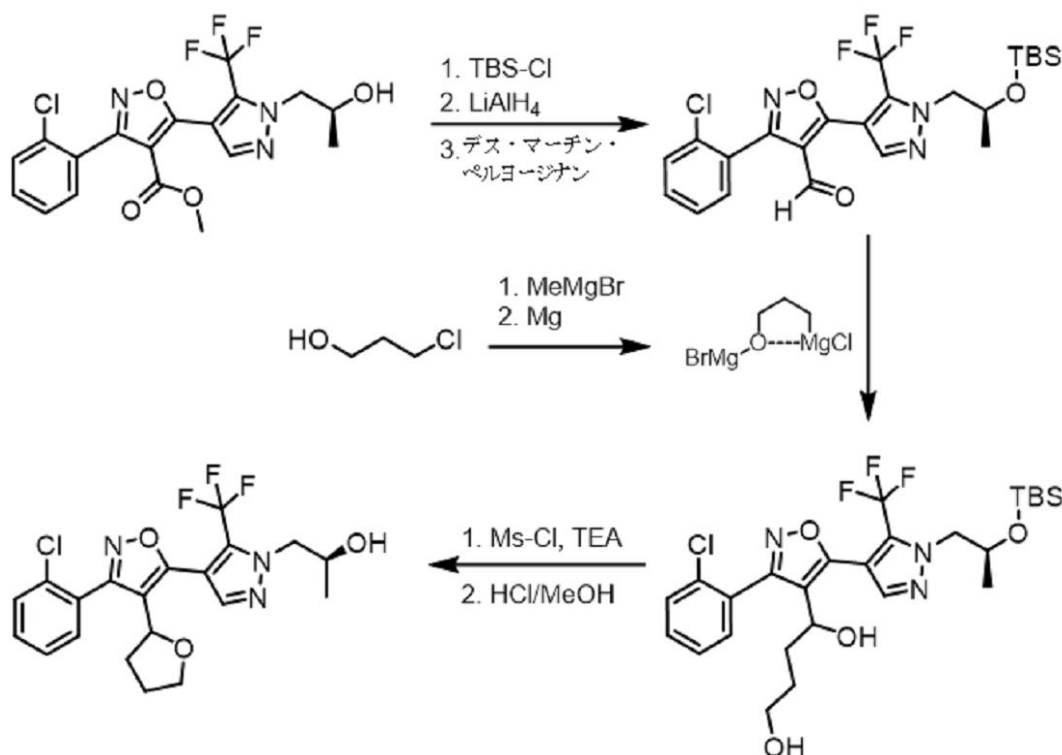
10

【0 6 5 6】

実施例 9 6: (2S) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (オキサラン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - プロパン - 2 - オール (ジアステレオマーの混合物として)

【0 6 5 7】

【化 1 3 8】



20

30

【0 6 5 8】

メチル (2 S) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イソオキサゾール - 4 - カルボキシレート (実施例 2 2) から出発して、アルコール基が、tert-ブチルジメチルシリル保護され (以下の「一般的O-シリル化手順」、方法Aを参照) 、メチルイソオキサゾール - 4 - カルボキシレートが、LiAlH₄を用いて還元され (上記の「4-アルコキシメチルイソオキサゾールの合成」の最初のステップとしての一般的手順を参照) 、デス・マーチン・ペルヨージナンで酸化されて、対応するイソオキサゾール - 4 - アルデヒド (6 4 % ; 実施例 9 5 について先に記載された最初のステップを参照) を与えた。グリニャール試薬が、0 °C の THF 中の 3 - クロロプロパン - 1 - オール及び MeMgBr (1 . 0 当量、THF 中の 1 M) から調製され、続いて Mg (2 . 0 当量) 及び 1 , 2 - ジブromoエタン (0 . 1 当量) が添加されて、還流下で 2 0 分間攪拌された。室温ま

40

50

で冷却されて、その溶液が、マグネシウムの残留物から分離され、直接、THF中の(2S)-5-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2-クロロフェニル)イソオキサゾール-4-カルボアルデヒドに添加されて、1-(5-(1-(2S)-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2-クロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)ブタン-1,4-ジオールを60%収率で与えた。各テトラヒドロフラン環へのブタン-1,4-ジオール単位の環化が、還流下でのTHF及びトリメチルアミン中でのメタンスルホンクロリドを用いて、31%収率で実現された。HCl/MeOH(3.0M)での最終的なO-脱保護(「環状付加反応」におけるステップ2として以下に記載)が、表題化合物をジアステレオマーの混合物として31%収率で与えた。

10

【0659】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 442.3;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.31 (3H, d, CH_3), 1.69-1.39 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 3.66-3.47 (2H, m, CH_2), 4.22 (1H, dd, OCH_2), 4.44-4.29 (2H, m, CH_2), 4.65 (1H, t, CH), 7.55-7.32 (4H, m, $4\times\text{CH- arom.}$), 7.83 (1H, s, CH- arom.)。

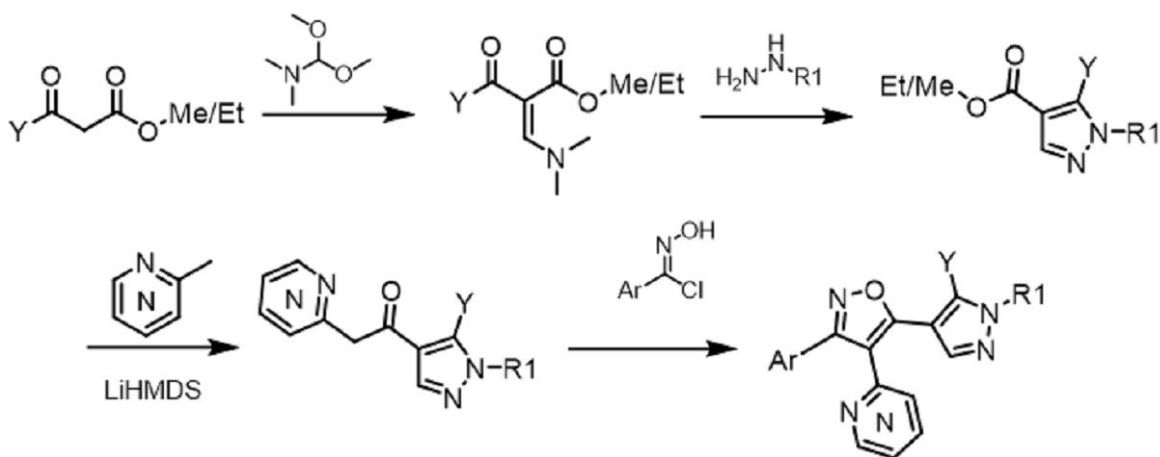
【0660】

ピラゾリル-イソオキサゾールへの代替的経路

【0661】

【化139】

20



30

【0662】

2-(ジメチルアミノ)メチレン-オキソブタノエートの合成

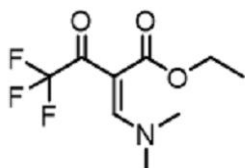
【0663】

A) エチル 2-((ジメチルアミノ)メチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート

【0664】

【化140】

40



【0665】

0℃のトルエン(30.0mL)中のエチル 4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート(18.5g、77.3mmol)の溶液に、(ジメトキシメチル)ジメチ

50

ルアミン（9.21 g、77.3 mmol）が添加された。エチル 4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノエートが、完全に消費されるまで、反応物が、室温で約3時間攪拌された。トルエンが、減圧下で除去された。残渣が、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製されて、エチル 2-((ジメチルアミノ)メチレン)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート（15 g、収率：81%）を与えた。

【0666】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：240.0;

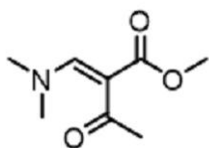
^1H NMR (CDCl_3): δ 1.30 (3H, t, CH_3), 2.90 (3H, br, NCH_3), 3.32 (3H, br, NCH_3), 4.22 (2H, q, OCH_2), 7.68 (1H, s, CH)。

【0667】

B) メチル 2-((ジメチルアミノ)メチレン)-3-オキソブタノエート又はエチル 2-((ジメチルアミノ)メチレン)-3-オキソブタノエート

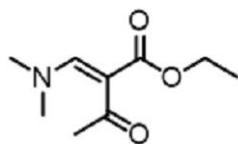
【0668】

【化141】



【0669】

【化142】



【0670】

メチル又はエチルアセトアセテート（20 mmol）が、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（3.0当量）に溶解され、混合物が、マイクロ波照射により80℃まで3時間加熱された。反応混合物が、減圧濃縮され、粗製の材料（褐色油状物）が、少量の酢酸エチルに取り上げられ、石油エーテルの添加により結晶化されて、生成物を褐色固体として与えた（53～62%）。

【0671】

メチルエステル:

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：172.0;

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.32 (3H, s, CH_3), 3.04 (6H, br, $2\times\text{NCH}_3$), 3.75 (3H, s, CH_3), 7.70 (1H, s, CH)。

【0672】

エチルエステル:

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：186.0;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.32 (3H, t, CH_3), 2.32 (3H, s, CH_3), 3.03 (6H, br, $2\times\text{NCH}_3$), 4.23 (2H, q, OCH_2), 7.66 (1H, s, CH)。

【0673】

2-((ジメチルアミノ)メチレン)-オキソブタノエートからのピラゾールビルディングブロックの形成

EtOH（5 mL/mmole）中の、エチル 2-((ジメチルアミノ)メチレン)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート又はメチル若しくはエチル 2-((ジメチルアミノ)メチレン)-3-オキソブタノエート（10.0 mmole）のいずれかの

10

20

30

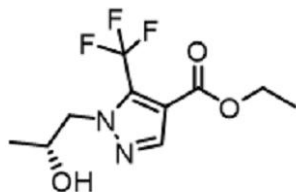
40

50

溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（3.0当量）及び各ヒドラジニルアルコール（通常は塩酸塩として；1.1当量）が、添加された。反応物が、室温で18時間攪拌された。混合物が、水と酢酸エチルに分配され、ひとまとめにされた有機層が、ブラインで洗浄されてMgSO₄で脱水され、濾過されて減圧濃縮された。

【0674】

【化143】



10

【0675】

－ エチル 2-((ジメチルアミノ)メチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート及び(R)-1-ヒドラジニルプロパン-2-オール塩酸塩を使用:残渣が、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 3:1）により精製されて、エチル(R)-1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（82%収率）を与えた；

【0676】

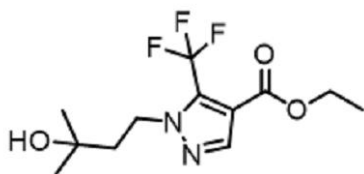
20

LC/MS [M+H]⁺の結果: 267.0;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.27 (3H, d, CH₃), 1.36 (3H, t, CH₃), 3.00 (1H, d, OH), 4.31-4.17 (2H, m, CH₂), 4.34 (2H, q, CH₂), 7.98 (1H, s, CH-arom.).

【0677】

【化144】



30

【0678】

－ エチル 2-((ジメチルアミノ)メチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート及び4-ヒドラジニル-2-メチルブタン-2-オールを使用:粗製のエチル 1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートが、赤橙色油状物として得られた（79%）；

【0679】

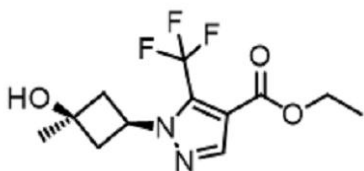
LC/MS [M+H]⁺の結果: 295.3;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.29 (6H, s, 2xCH₃), 1.35 (3H, t, CH₃), 2.09-1.97 (2H, m, CH₂), 4.32 (2H, q, OCH₂), 4.55-4.46 (2H, m, CH₂), 7.93 (1H, s, CH-arom.).

40

【0680】

【化145】



【0681】

50

－ エチル 2－（（ジメチルアミノ）メチレン）－4，4，4－トリフルオロ－3－オキソブタノエート及び3－ヒドラジニル－1－メチルシクロブタノール（シン／アンチ混合物）を使用：残渣が、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 5：1）により精製されて、エチル 1－（3－ヒドロキシ－3－メチルシクロブチル）－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－カルボキシレート（シン／アンチ混合物）を黄色油状物として与えた（9%収率）；

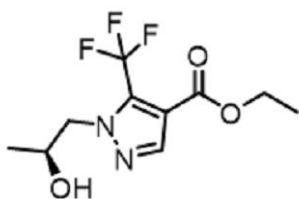
【0682】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：293.3；

^1H NMR (CDCl_3 , ジアステレオマーの混合物 = 異性体 1 及び 2)： δ 1.34 (6H, t, CH_3 Isomer_{1+2}), 1.46 (3H, s, CH_3 Isomer_2), 1.50 (3H, s, CH_3 Isomer_1), 2.88-2.55 (8H, m, CH_2 Isomer_{1+2}), 4.31 (2H, t, CH_2 Isomer_2), 4.32 (2H, t, CH_2 Isomer_1), 4.75-4.65 (1H, m, CH Isomer_2), 5.28-5.17 (1H, m, CH Isomer_1), 7.93 (1H, s, ピラゾール-H Isomer_2), 7.97 (1H, s, ピラゾール-H Isomer_1)。

【0683】

【化146】



【0684】

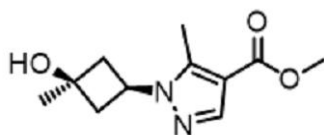
－ エチル 2－（（ジメチルアミノ）メチレン）－4，4，4－トリフルオロ－3－オキソブタノエート及び（S）－1－ヒドラジニルプロパン－2－オールを使用：粗製のエチル（S）－1－（2－ヒドロキシプロピル）－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－カルボキシレートが、35%収率で得られた；

【0685】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：267.0；

【0686】

【化147】



【0687】

－ メチル 2－（（ジメチルアミノ）メチレン）－3－オキソブタノエート及び3－ヒドラジニル－1－メチルシクロブタノール（シン／アンチ混合物）を使用：残渣が、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 1：1）により精製されて、メチル 1－（3－ヒドロキシ－3－メチルシクロブチル）－5－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボキシレート（シン配置）を与えた（39%；2番目の画分が、アンチジアステレオマーを同様の量でもたらした）。

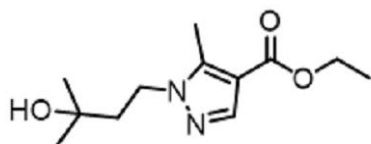
【0688】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：225.1の結果；

^1H NMR (CDCl_3)： δ 1.52 (3H, s, CH_3), 2.53 (3H, s, CH_3), 2.56 (4H, m, 2x CH_2), 2.82 (3H, s, CH_3), 4.46 (1H, m, CH), 7.91 (1H, s, CH-arom.)。

【0689】

【化 1 4 8】



【0 6 9 0】

— エチル 2-((ジメチルアミノ)メチレン)-3-オキソブタノエート及び4-ヒドラジニル-2-メチルブタン-2-オールを使用:残渣が、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶離液:石油エーテル/酢酸エチル 1:1)により精製されて、エチル 1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(92%)。

10

【0 6 9 1】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 241.1;

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.27 (6H, s, $2 \times CH_3$), 3.90 (3H, t, CH_3), 2.02-1.93 (2H, m, CH_2), 2.55 (3H, s, CH_3), 4.34-4.17 (4H, m, $2 \times CH_2$), 7.84 (1H, s, CH-arom.)。

【0 6 9 2】

一般的O-シリル化手順:

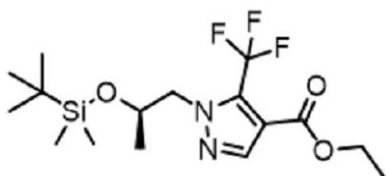
A) CH_2Cl_2 (20.0 mL) 中のエチル 1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート 4 (2.67 g, 10.0 mmol) (R又はS配置)の溶液に、0℃で、イミダゾール (1.02 g, 15.0 mmol)、DMA P (122 mg, 1.0 mmol)を添加し、その後、tert-ブチルジメチルシリルクロリド (1.95 g, CH_2Cl_2 中の13.0 mmol、5.0 mL)が添加された。生じた溶液が、室温で18時間攪拌された。反応物が、飽和 aq. $NaHCO_3$ でクエンチされ、 CH_2Cl_2 で抽出された。ひとまとめにされた有機相が、0.1 M aq. HCl で洗浄されて $MgSO_4$ で脱水され、濾過されて減圧濃縮された。残渣が、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製された。

20

【0 6 9 3】

【化 1 4 9】

30



【0 6 9 4】

1. (R)-アルコールから出発して、エチル (R)-1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (84%)を与えた。

40

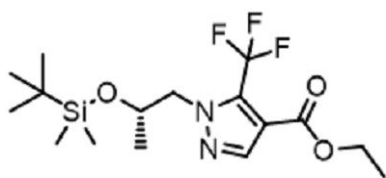
【0 6 9 5】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 381.1;

^1H NMR ($CDCl_3$): δ -0.21 (3H, s, CH_3), -0.03 (3H, s, CH_3), 0.80 (9H, s, $3 \times CH_3$), 1.19 (3H, d, CH_3), 1.35 (3H, t, CH_3), 4.40-4.25 (4H, m, CH_2 and OCH_2), 7.94 (1H, s, CH-arom.)。

【0 6 9 6】

【化 1 5 0】



【0 6 9 7】

2. (S) -アルコールから出発して、エチル (S) - 1 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (55%) を与えた。

10

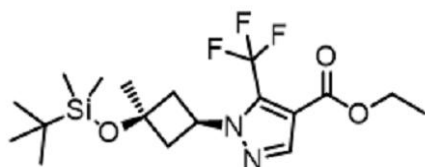
【0 6 9 8】

B) CH_2Cl_2 (5 mL / mmol) 中の、エチル 1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (シン / アンチ混合物) 又はメチル 1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (シン配置) のいずれか (3.0 mmol) と、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (3.0 当量) との攪拌された混合物に、t e r t - ブチルジメチルシリルトリフレート (1.5 当量) が 0 °C で緩やかに添加された。反応混合物が、室温で 3 時間攪拌され、その後、水で希釈されて、 CH_2Cl_2 で抽出された。ひとまとめにされた有機相が、ブラインで洗浄されて無水 MgSO_4 で脱水され、濾過されて濃縮された。

20

【0 6 9 9】

【化 1 5 1】



30

【0 7 0 0】

エチル 1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (シン配置) を使用: 残渣が、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル / 酢酸エチル 50:1 - 20:1) により精製されて、エチル 1 - (3 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - メチルシクロブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレートを褐色油状物として与えた; シンジアステレオマーとアンチジアステレオマーの分離は、このレベルで実現され得た; 合同での収率 84%。

【0 7 0 1】

40

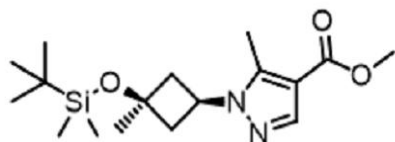
^1H NMR (CDCl_3 , ジアステレオマー-1): δ -0.01 (6H, s, 2x CH_3), 0.77 (9H, s, tBu), 1.13 (3H, t, CH_3), 1.34 (3H, s, CH_3), 2.53 (4H, m, CH_2), 4.19 (2H, q, CH_2), 5.03 (1H, m, CH), 7.82 (1H, s, CH-arom.)

【0 7 0 2】

^1H NMR (CDCl_3 , ジアステレオマー-2): δ -0.02 (6H, s, 2x CH_3), 0.79 (9H, s, tBu), 1.13 (3H, t, CH_3), 1.34 (3H, s, CH_3), 2.53 (4H, m, CH_2), 4.19 (2H, q, CH_2), 5.03 (1H, m, CH), 7.80 (1H, s, CH-arom.)

【0 7 0 3】

【化 1 5 2】



【0 7 0 4】

－ メチル 1－（3－ヒドロキシ－3－メチルシクロブチル）－5－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボキシレート（シン配置）を使用：残渣が、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 8：1）により精製されて、メチル 1－（3－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）－3－メチルシクロブチル）－5－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボキシレート（シン配置）（38%）を与えた。

10

【0 7 0 5】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：339.1；

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 0.11 (6H, 2, $2 \times CH_3$), 0.89 (9H, s, $3 \times CH_3$), 1.46 (3H, s, CH_3), 2.50 (3H, s, CH_3), 2.59-2.51 (2H, m, CH_2), 2.90-2.76 (2H, m, CH_2), 3.81 (3H, s, OCH_3), 4.33-4.17 (1H, m, CH), 7.86 (1H, s, CH-arom.).

【0 7 0 6】

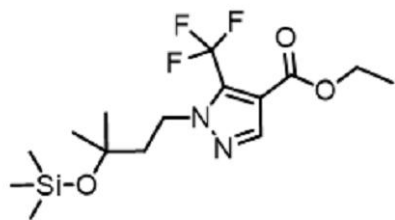
20

C) エチル 1－（3－ヒドロキシ－3－メチルブチル）－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－カルボキシレート又はエチル 1－（3－ヒドロキシ－3－メチルブチル）－5－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボキシレート（4 mmol）が、ビス（トリメチルシリル）アミン（10 mL）に取り上げられて、クロロトリメチルシラン（1.0 当量）が、添加された。混合物が、室温で18時間攪拌された。混合物が、 CH_2Cl_2 で希釈され、水及び飽和 aq. NH_4Cl で洗浄された。有機相が、 $MgSO_4$ で脱水され、濾過されて減圧濃縮された。

【0 7 0 7】

【化 1 5 3】

30



【0 7 0 8】

－ エチル 1－（3－ヒドロキシ－3－メチルブチル）－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－カルボキシレートを使用：粗生成物が、シリカゲルの p r e p. TLC（溶離液： CH_2Cl_2 ／MeOH 95：5）と、再度の p T L C（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 4：1）により精製されて、エチル 1－（3－メチル－3－（（トリメチルシリル）オキシ）ブチル）－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－カルボキシレートとして与えた（75%）。

40

【0 7 0 9】

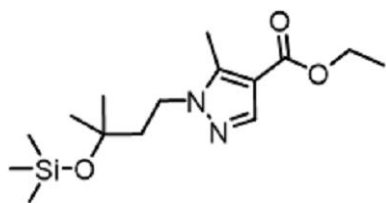
LC/MS $[M+H]^+$ の結果：367.3；

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 0.13 (9H, s, $3 \times CH_3$), 1.29 (6H, s, $2 \times CH_3$), 1.35 (3H, t, CH_3), 2.02-1.92 (2H, m, CH_2), 4.32 (2H, q, OCH_2), 4.50-4.40 (2H, m, CH_2), 7.92 (1H, s, CH-arom.).

【0 7 1 0】

50

【化 1 5 4】



【0 7 1 1】

10

— エチル 1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートを使用：反応が、完了に達しなければ、さらなる a q. クロロトリメチルシランが、添加され得、攪拌が還流下で継続され得る。粗製材料のエチル 5-メチル-1-(3-メチル-3-((トリメチルシリル)オキシ)ブチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートが、赤色がかった油状物として得られ(88%)、そのままの状態での次の反応ステップで使用された。

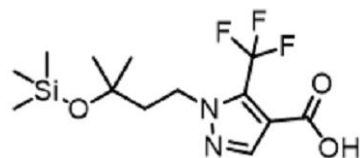
【0 7 1 2】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：313.1;

【0 7 1 3】

【化 1 5 5】

20



【0 7 1 4】

30

— 1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を使用(1.1 mmol; エチル 1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートから、THF中の4N a q. NaOHを用いたケン化(室温、18時間)により得られ、6N a q. HClでの酸性化及びCH₂Cl₂での抽出により48%収率で褐色油状物として単離された)：混合物が、密閉試験管において60℃で18時間攪拌され、その際にさらなるクロロトリメチルシランが、添加され、変換が完了されるまで、攪拌がもう1日継続され；粗生成物1-{3-メチル-3-[(トリメチルシリル)オキシ]ブチル}-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(84%)が、そのままの状態での次のステップで使用された。

【0 7 1 5】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：339.0;

40

【0 7 1 6】

アルキル ピラゾール-4-カルボキシレートとヘテロアリール-メチルアニオンとの縮合

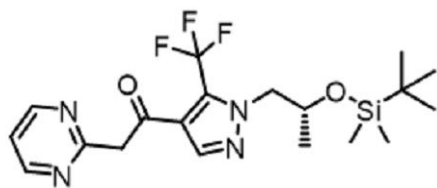
THF(1 mL/mmole)中の2-メチルピリミジン/2-メチルピラジン/4-メチルピリミジン(1.2当量)の溶液に、LiHMDS(THF中の1.0M; 2.2当量)が、N₂雰囲気下、-10℃で添加された。混合物が、この温度で30分間攪拌され、各アルキル ピラゾール-4-カルボキシレート(THF中の1.0当量、1 mL/mmole)が、添加されて、混合物が、室温で2~18時間(進行の制御に基づく)攪拌された。反応物が、氷水でクエンチされ、生じた混合物が、EtOAcで抽出された。ひとまとめにされた有機相が、ブラインで洗浄されてMgSO₄で脱水され、濾過して真空濃縮

50

された。

【0717】

【化156】



10

【0718】

－ エチル (R)－1－(2－((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4-カルボキシレート (10 mmol) 及び 2-メチルピリミジンを使用: 残渣が、シリカゲルのクロマトグラフィーにより精製されて、(R)－1－(1－(2－((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4-イル)－2－(ピリミジン－2-イル)エタン－1-オン (収率: 77%) を与えた;

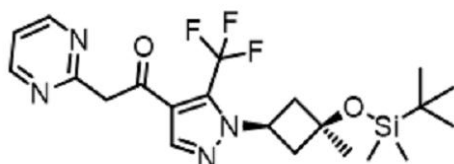
【0719】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 429.0。

【0720】

【化157】

20



【0721】

－ エチル 1－(3－((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)－3-メチルシクロブチル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4-カルボキシレート (シン配置) (0.3 mmol) 及び 2-メチルピリミジンを使用: 残渣が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 3:1) により精製されて、1－(1－(3－((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)－3-メチルシクロブチル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4-イル)－2－(ピリミジン－2-イル)エタノン (シン配置) を黄色油状物として与えた (46%)。

30

【0722】

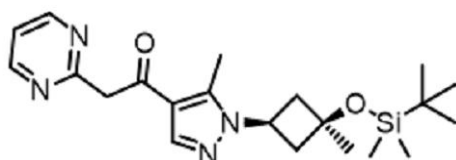
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 455.1;

^1H NMR (CDCl_3): δ -0.01 (6H, s, 2x CH_3), 0.80 (9H, s, tBu), 1.35 (3H, s, CH_3), 2.53 (4H, m, CH_2), 4.38 (2H, s, CH_2), 5.02 (1H, m, CH), 6.89 (1H, t, CH-arom.), 7.65 (1H, d, CH-arom.), 7.82 (1H, s, CH-arom.), 8.60 (1H, d, CH-arom.)。

40

【0723】

【化158】



50

【0724】

－ メチル 1－（3－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）－3－メチルシクロブチル）－5－メチル－1H－ピラゾール－4－カルボキシレート（シン配置）（1.6mmol）及び2－メチルピリミジンを使用：残渣が、シリカゲルのprep. TLC（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 1：2）により精製されて、1－（1－（3－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）－3－メチルシクロブチル）－5－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－2－（ピリミジン－2－イル）エタン－1－オン（シン配置）を無色固体として与えた（17％）。

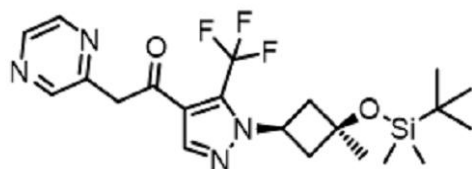
【0725】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：401.1。

10

【0726】

【化159】



【0727】

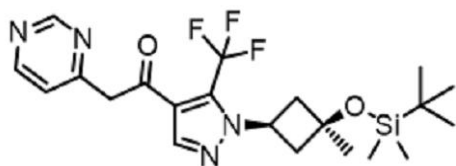
20

－ エチル 1－（3－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）－3－メチルシクロブチル）－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－カルボキシレート（シン配置）（0.3mmol）及び2－メチルピラジンを使用：残渣が、シリカゲルのprep. TLC（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 3：1）により精製されて、1－（1－{3－[（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ]－3－メチルシクロブチル}－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル）－2－（ピラジン－2－イル）エタン－1－オン（シン配置）（48％）を与えた。

【0728】

【化160】

30



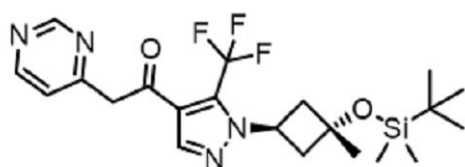
【0729】

40

－ エチル 1－（3－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）－3－メチルシクロブチル）－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－カルボキシレート（シン配置）（0.3mmol）及び4－メチルピリミジンを使用：残渣が、シリカゲルのprep. TLC（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 3：1）により精製されて、1－（1－{3－[（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ]－3－メチルシクロブチル}－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル）－2－（ピリミジン－4－イル）エタン－1－オン（シン配置）（63％）を与えた。

【0730】

【化 1 6 1】



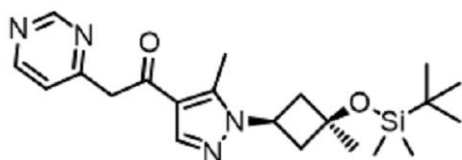
【0 7 3 1】

これに応じて、対応するアンチジアステレオマーが、各アンチビルディングブロック (anti-building-block) から出発して得られた。

10

【0 7 3 2】

【化 1 6 2】



【0 7 3 3】

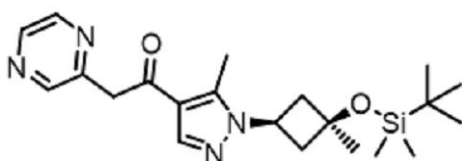
20

— メチル 1- (3- (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) -3-メチルシクロブチル) -5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (シン配置) (0.3 mmol) 及び 4-メチルピリミジンを使用: 残渣が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 3:1) により精製されて、1- (1- {3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -3-メチルシクロブチル} -5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -2- (ピリミジン-4-イル) エタン-1-オン (シン配置) (76%) を与えた。

【0 7 3 4】

【化 1 6 3】

30



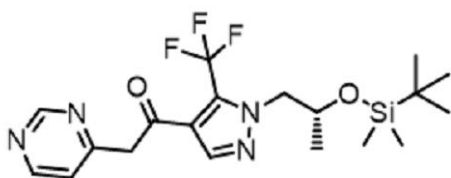
【0 7 3 5】

40

— メチル 1- (3- (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) -3-メチルシクロブチル) -5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (シン配置) (0.3 mmol) 及び 2-メチルピラジンを使用: 残渣が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 3:1) により精製されて、1- (1- {3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -3-メチルシクロブチル} -5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -2- (ピラジン-2-イル) エタン-1-オン (シン配置) (79%) を与えた。

【0 7 3 6】

【化 1 6 4】



【0 7 3 7】

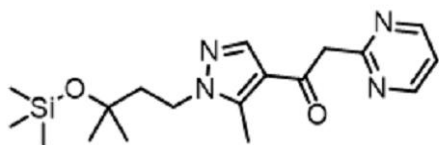
10

－ エチル (R)－1－(2－((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4-カルボキシレート (0.3 mmol) 及び 4-メチルピリミジンを使用:残渣が、シリカゲルの *prep.* TLC (溶離液:石油エーテル/酢酸エチル 3:1) により精製されて、1－{1－[(2R)－2－[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4-イル}－2－(ピリミジン－4-イル)エタン－1-オン (74%) を与えた。

【0 7 3 8】

【化 1 6 5】

20



【0 7 3 9】

－ エチル 5-メチル－1－{3-メチル－3－[(トリメチルシリル)オキシ]ブチル}－1H-ピラゾール－4-カルボキシレート (0.9 mmol) 及び 2-メチルピリミジンを使用:残渣が、シリカゲルの *prep.* TLC (溶離液:石油エーテル/酢酸エチル 1:1) により精製されて、1－(5-メチル－1－{3-メチル－3－[(トリメチルシリル)オキシ]ブチル}－1H-ピラゾール－4-イル)－2－(ピリミジン－2-イル)エタン－1-オンを黄色がかった油状物として与えた (31%)。

30

【0 7 4 0】

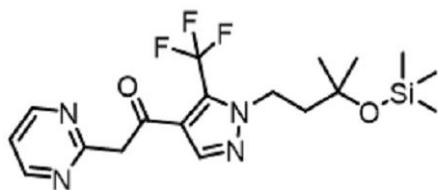
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 361.1;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.11 (9H, s, $3\times\text{CH}_3$), 1.26 (6H, 2, $2\times\text{CH}_3$), 1.95-1.80 (2H, m, CH_2), 2.55 (3H, s, CH_3), 4.24-4.09 (2H, m, CH_2), 4.43 (2H, s, CH_2), 7.16 (1H, t, CH-arom.), 7.90 (1H, s, CH-arom.), 8.70 (2H, d, $2\times\text{CH}$ -arom.)

【0 7 4 1】

【化 1 6 6】

40



【0 7 4 2】

－ エチル 1－{3-メチル－3－[(トリメチルシリル)オキシ]ブチル}－5－(トリフルオロメチル)－1H-ピラゾール－4-カルボキシレート (0.33 mmol) 及び 2-メチルピリミジンを使用:残渣が、シリカゲルの *prep.* TLC (溶離液:

50

石油エーテル／酢酸エチル 1 : 1) により精製されて、1 - (1 - {3 - メチル - 3 - [(トリメチルシリル) オキシ] プチル} - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) エタン - 1 - オンを赤橙色油状物として与えた (quant.)。

【0743】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 415.4;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.14 (9H, s, $3\times\text{CH}_3$), 1.31 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 2.09-1.93 (2H, m, CH_2), 4.47-4.39 (2H, m, CH_2), 4.49 (2H, s, CH_2), 7.00 (1H, t, CH-arom.), 7.76 (1H, s, CH-arom.), 8.71 (2H, d, $2\times\text{CH}$ -arom.)。

【0744】

3 - (ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソプロパノエートの合成

【0745】

【化167】

10

20

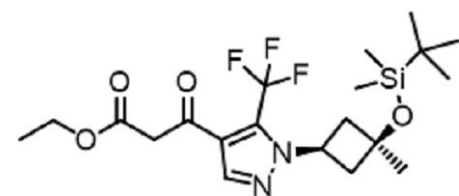
30

40

50

【0746】

【化168】

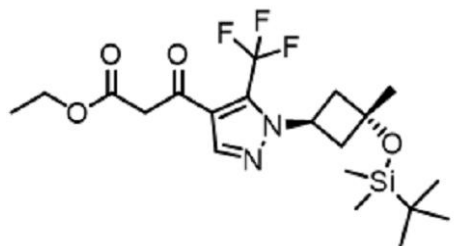


【0747】

及び

【0748】

【化169】



【0749】

エチル 3 - (1 - {3 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] - 3 - メチルシクロブチル} - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - オキソプロパノエート、シン及びアンチ配置が、エチル 1 - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - メチルシクロブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (シン／アンチ混合物) から合成された

1.) THF (3 ml) 中のエチル 1 - (3 - ((tert - ブチルジメチルシリル

）オキシ）－３－メチルシクロブチル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（シン／アンチ混合物）（１．８４ｍｍｏｌ）の溶液に、 aq ． $NaOH$ （１Ｍ、４ｍＬ）が添加されて、混合物が、室温で７２時間撹拌された。混合物が、５％ aq ．クエン酸に注がれて、 CH_2Cl_2 で抽出された。ひとまとめにされた有機相が、 $MgSO_4$ で脱水されて、濃縮乾固された。ジアステレオマーの分離は、この段階では可能でなく、したがって粗製の褐色油状物１－{３－[（*tert*－ブチルジメチルシリル）オキシ]－３－メチルシクロブチル}－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（９４％）が、さらなる変換に用いられた。

【０７５０】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：３７９．１；

10

【０７５１】

２．） THF （*Sure/Seal*、７ｍＬ）中の粗製の１－{３－[（*tert*－ブチルジメチルシリル）オキシ]－３－メチルシクロブチル}－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（１．７３ｍｍｏｌ）及び１，１’－カルボニルジイミダゾール（１．５当量；*CDI*）の溶液が、室温で１８時間撹拌されて、活性化されたカルボン酸誘導体を形成した。１－[（３－エトキシ－３－オキソプロパノイル）オキシ]マグネシオ ３－エチルプロパンジオエート（１．２当量、下記の通り合成）が、添加され、溶液が、５５℃で２時間撹拌された。混合物が、酢酸エチルで希釈され、水で洗浄された。水相が、酢酸エチルで抽出され、ひとまとめにされた有機層が、 $MgSO_4$ で脱水されて濃縮乾固された。精製及びジアステレオマー分離が、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／ CH_2Cl_2 ／酢酸エチル ８：２：１）により遂行された。エチル ３－（１－{３－[（*tert*－ブチルジメチルシリル）オキシ]－３－メチルシクロブチル}－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－オキソプロパノエートのシン及びアンチ異性体（シクロブタノール単位内の相対的配置）が、黄色油状物として得られた（それぞれ２９～３６％）。

20

【０７５２】

シン配置：

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：４４９．４；

^1H -NMR（シンケト異性体）($CDCl_3$ ， J [Hz]): δ = ７．９２ (s, １H ピラゾール-H), ４．６２-４．４８ (m, １H, CH), ４．２０ (q, ２H, ３J = ７．１, OCH_2CH_3), ３．８０ (s, ２H, CH_2), ２．９２-２．８６ (m, ２H, CH_2), ２．６１-２．５４ (m, ２H, CH_2), １．４５ (s, ３H, CH_3), １．２６ (t, ３H, ３J = ７．１, OCH_2CH_3), ０．８９ (s, ９H, $C(CH_3)_3$), ０．１１ (s, ６H, CH_3)。 30

【０７５３】

アンチ配置：

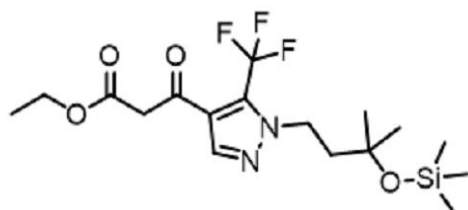
LC/MS $[M+H]^+$ の結果：４４９．３；

^1H -NMR（アンチケト異性体）($CDCl_3$ ， J [Hz]): δ = ７．９０ (s, １H ピラゾール-H), ５．２１-５．０８ (m, １H, CH), ４．２０ (q, ２H, ３J = ７．１, OCH_2CH_3), ３．８０ (s, ２H, CH_2), ２．７５-２．５６ (m, ４H, CH_2), １．４６ (s, ３H, CH_3), １．２６ (t, ３H, ３J = ７．１, OCH_2CH_3), ０．９１ (s, ９H, $C(CH_3)_3$), ０．１２ (s, ６H, CH_3)。 40

【０７５４】

40

【化１７０】



【０７５５】

エチル ３－（１－{３－メチル－３－[（トリメチルシリル）オキシ]ブチル}－５

50

ー（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル）－3－オキソプロパノエート
粗製の1－{3－メチル－3－[(トリメチルシリル)オキシ]ブチル}－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－カルボン酸（0.96 mmol；上記の「一般的なO－シリル化手順」の節の合成）が、上記の手順に従ってCDI及び1－[(3－エトキシ－3－オキソプロパノイル)オキシ]マグネシオ 3－エチルプロパンジオエートで処理されて、表題化合物を赤橙色油状物として与えた（粗製物、quant.；部分的なO－脱シリル化が起こった）。

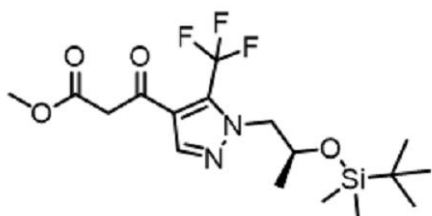
【0756】

LC/MS [M+H]⁺の結果：409.1。

【0757】

【化171】

10



【0758】

20

メチル 3－{1－[(2S)－2－[(tert－ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－イル}－3－オキソプロパノエート

エチル (S)－1－(2－((tert－ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)－5－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－4－カルボキシレート（0.8 mmol）が最初に、上記の手順に従ってケン化されて酸を与え、次にCDI及び1－[(3－メトキシ－3－オキソプロパノイル)オキシ]マグネシオ 3－メチルプロパンジオエートで処理されて、粗製の表題化合物（quant.）を与えた。

【0759】

30

J. Am. Soc. Chem. 2011, 133, 326に従った1－[(3－エトキシ－3－オキソプロパノイル)オキシ]マグネシオ 3－エチルプロパンジオエートの合成：10 ml 水の中の2.00 g（11.8 mmol）マロン酸エチルカリウム塩の溶液に、1.19 mg（5.88 mmol）MgCl₂・6H₂Oが添加されて、溶液が、室温で30分間攪拌された。60 ml iPrOHが、添加されて、塩化カリウムを沈殿させた。懸濁液が、室温で1時間攪拌され、続いて濾過され、iPrOHで洗浄された（5 mlで2回）。濾液が、蒸発乾固されて、1－[(3－エトキシ－3－オキソプロパノイル)オキシ]マグネシオ 3－エチルプロパンジオエート（2.00 g）を白色固体としてもたらした。これに応じて、1－[(3－メトキシ－3－オキソプロパノイル)オキシ]マグネシオ 3－メチルプロパンジオエートが、合成された。

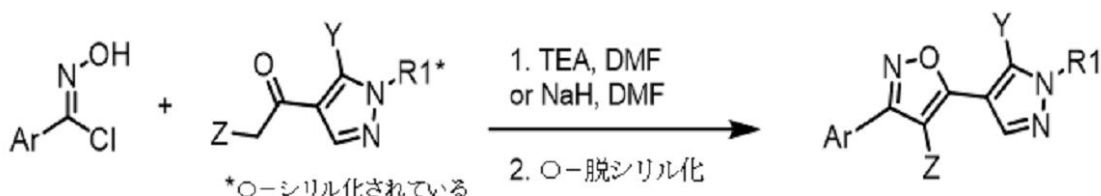
【0760】

40

環状付加反応

【0761】

【化 1 7 2】



【0 7 6 2】

10

ステップ 1 : DMF (Sure/Seal; 5 mL/mm ol) 中の各ピラゾール-4-イル-2- (ヘテロアリアル) エタン-1-オン又はアルキル 3- (ピラゾール-4-イル) -3-オキソプロパノエート (1.0 当量) と、トリエチルアミン (TEA; 4.0 当量) との攪拌された溶液に、適宜置換された N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド (3.0 当量) が添加された。混合物が、示された温度で 18 時間攪拌された。反応物が、水に注がれ、EtOAc で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、ブラインで洗浄され、無水 Na₂SO₄ で脱水されて減圧濃縮された。各生成物について以下に具体的に記載される通り精製されて、O-脱シリル化が、実行された。

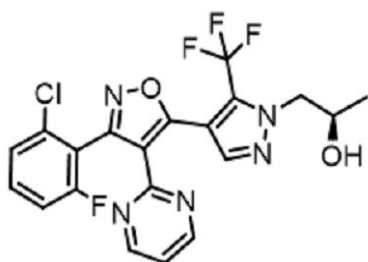
【0 7 6 3】

20

ステップ 2 : HCl / MeOH (3.0 M; 15 mL/mm ol) 中の精製されたシリル保護生成物 (1.0 当量) の溶液が、室温で 3 時間攪拌された。aq. NaOH (1.0 M) の添加により、pH が 8 前後に調整されて、混合物が EtOAc で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、ブラインで洗浄され、無水 Na₂SO₄ で脱水されて減圧濃縮された。

【0 7 6 4】

【化 1 7 3】



30

【0 7 6 5】

実施例 97: (R) -1- (4- (3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (ピリミジン-2-イル) イソオキサゾール-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) プロパン-2-オール

ステップ 1 : (R) -1- (1- (2- (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (ピリミジン-2-イル) エタン-1-オン (4.0 mm ol) 及び 2-クロロ-6-フルオロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 反応物は、室温で実施された; 残渣が、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 6:1) により精製されて、(R) -5- (1- (2- (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (ピリミジン-2-イル) イソオキサゾールを黄色油状物として与えた (24 %);

40

【0 7 6 6】

LC/MS [M+H]⁺ の結果: 582.0;

【0 7 6 7】

50

ステップ 2、一般的な環状付加手順：ステップ 2 の後の混合物が、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 2：1）により精製されて、表題化合物を与えた（54%）。

【0768】

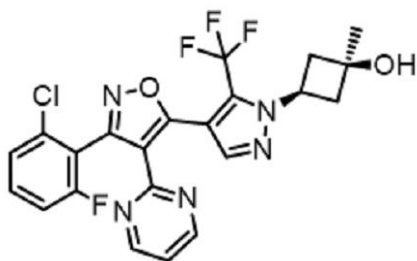
LC/MS $[M+H]^+$ の結果：467.7;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.32 (3H, d, CH_3), 4.24 (1H, dd, CH), 4.52-4.32 (2H, m, CH_2), 7.05 (1H, t, CH-arom.), 7.10 (1H, td, CH-arom.), 7.29 (1H, t, CH-arom.), 7.44-7.34 (1H, m, CH-arom.), 8.03 (1H, s, CH-arom.), 8.48 (2H, d, 2xCH-arom.)。

【0769】

【化174】

10



【0770】

20

実施例 98：3-（4-（3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-4-（ピリミジン-2-イル）イソオキサゾール-5-イル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル）-1-メチルシクロブタノール（シン配置）

ステップ 1：1-（1-（3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-3-メチルシクロブチル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-（ピリミジン-2-イル）エタノン（シン配置）（0.11 mmol）及び 2-クロロ-6-フルオロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド；反応は、50℃で実施された；残渣が、シリカゲルの prep. TLC（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 3：1）により精製されて、5-（1-（3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-3-メチルシクロブチル）-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-3-（2-クロロ-6-フルオロフェニル）-4-（ピリミジン-2-イル）イソオキサゾール（シン配置）を黄色油状物として与えた（75%）；

30

【0771】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：608;

【0772】

ステップ 2、一般的な環状付加手順：ステップ 2 の後の混合物が、シリカゲルの prep. TLC（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 1：1）により精製されて、表題化合物を無色固体として与えた（12%）。

【0773】

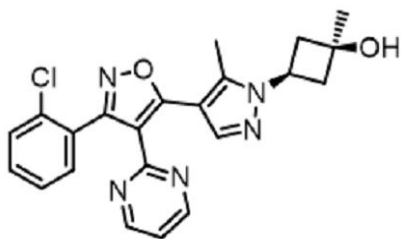
LC/MS $[M+H]^+$ の結果：494.2;

40

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.58 (3H, s, CH_3), 2.94-2.68 (4H, m, 2x CH_2), 4.78-4.65 (1H, m, CH), 7.04 (1H, t, CH-arom.), 7.10 (1H, td, CH-arom.), 7.31-7.28 (1H, m, CH-arom.), 7.44-7.32 (1H, m, CH-arom.), 7.61 (1H, s, CH-arom.), 8.47 (1H, s, CH-arom.), 8.49 (1H, s, CH-arom.)。

【0774】

【化 1 7 5】



【0 7 7 5】

10

実施例 99: 3-(4-(3-(2-クロロフェニル)-4-(ピリミジン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-1-メチルシクロブタン-1-オール (シン配置)

代替的ステップ 1:

DMF (3 mL) 中の 1-(1-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-メチルシクロブチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)エタン-1-オン (シン配置) (0.09 mmol) の溶液に、NaH (5.0 当量) を 0℃ で添加した。アイスバスが、取り外されて、混合物が、室温で 20 分間攪拌された。その後、2-クロロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド (3.0 当量) が、添加され、混合物が、60℃ で 3 時間攪拌された。反応物が、飽和 aq. NH₄Cl でクエンチされ、EtOAc で抽出された。有機層が、ブラインで洗浄され、無水 Na₂SO₄ で脱水されて濃縮された。残渣が、分取 TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 2:1) により精製されて、5-(1-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-メチルシクロブチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2-クロロフェニル)-4-(ピリミジン-2-イル)イソキサゾール (シン配置) (41%) を与えた;

20

【0 7 7 6】

LC/MS [M+H]⁺ の結果: 536.5;

¹H NMR (CDCl₃): δ -0.08 (6H, s, 2x CH₃), 0.88 (9H, s, tBu), 1.45 (3H, s, CH₃), 2.52 (2H, m, CH₂), 2.56 (3H, s, CH₃), 2.78 (2H, m, CH₂), 4.25 (1H, m, CH), 7.37 (4H, m, CH-arom.), 7.86 (1H, s, CH-arom.), 8.60 (1H, d, CH-arom.), 8.78 (1H, d, CH-arom.), 8.82 (1H, d, CH-arom.)。

30

【0 7 7 7】

ステップ 2、一般的な環状付加手順: ステップ 2 の後の混合物が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:5) により精製されて、表題化合物を無色固体として与えた (32%)。

【0 7 7 8】

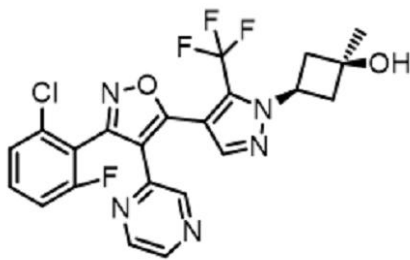
LC/MS [M+H]⁺ の結果: 422.3;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.47 (3H, s, CH₃), 2.55 (3H, s, CH₃), 2.79-2.66 (4H, m, 2xCH₂), 4.55 (1H, quint, CH), 7.11 (1H, t, CH-arom.), 7.43-7.32 (3H, m, 3xCH-arom.), 7.64-7.57 (1H, m, CH-arom.), 8.18 (1H, s, CH-arom.), 8.62 (2H, d, 2xCH)。

40

【0 7 7 9】

【化 1 7 6】



【0 7 8 0】

10

実施例 100: 3- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (ピラジン-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} -1-メチルシクロブタン-1-オール (シン配置)

ステップ 1: 1- (1- {3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -3-メチルシクロブチル} -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (ピラジン-2-イル) エタン-1-オン (シン配置) (0.11 mmol) 及び 2-クロロ-6-フルオロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 反応は、50℃で実施された; 残渣が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 3:1) により精製されて、2- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- {1- [3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -3-メチルシクロブチル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-イル] ピラジン (シン配置) (75%) を与えた;

20

【0 7 8 1】

ステップ 2、一般的な環状付加手順: ステップ 2 の後の混合物が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:5) により精製されて、表題化合物 (49%) を与えた。

【0 7 8 2】

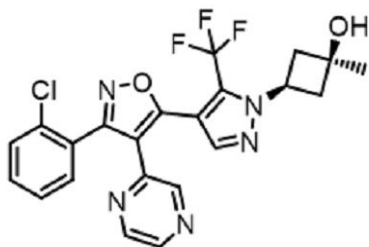
LC/MS [M+H]⁺ の結果: 494,3;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.48 (3H, s, CH₃), 2.94-2.67 (4H, m, 2xCH₂), 4.68 (1H, quint, CH), 7.12 (1H, td, CH-arom.), 7.30 (1H, d, CH-arom.), 7.49-7.36 (1H, m, CH-arom.), 7.94 (1H, s, CH-arom.), 8.26 (1H, br, CH-arom.), 8.49-8.34 (2H, m, 2xCH-arom.).

30

【0 7 8 3】

【化 1 7 7】



40

【0 7 8 4】

実施例 101:

3- {4- [3- (2-クロロフェニル) -4- (ピラジン-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} -1-メチルシクロブタン-1-オール (シン配置)

ステップ 1: 1- (1- {3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -3-メチルシクロブチル} -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (ピラジン-2-イル) エタン-1-オン (シン配置) (0.22 mmol) 及び 2

50

ークロロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド;反応は、50℃で実施された;残渣が、シリカゲルのprep. TLC (溶離液:石油エーテル/酢酸エチル 3:1)により精製されて、2-[3-(2-クロロフェニル)-5-{1-[3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-メチルシクロブチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-4-イル]ピラジン(シン配置)(20%)を与えた;

【0785】

ステップ2、一般的な環状付加手順:ステップ2の後の混合物が、シリカゲルのprep. TLC (溶離液:石油エーテル/酢酸エチル 1:5)により精製されて、表題化合物(15%)を与えた。

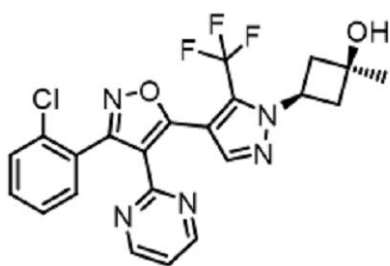
【0786】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 476.2;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.44 (3H, s, CH₃), 2.81-2.64 (4H, m, 2xCH₂), 4.63 (1H, quint, CH), 7.54-7.45 (1H, m, CH-arom.), 7.66-7.54 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.70 (1H, s, CH-arom.), 7.98 (1H, d, CH-arom.), 8.50 (1H, s, CH-arom.), 9.10 (1H, s, CH-arom.)。

【0787】

【化178】



【0788】

実施例102:

3-{4-[3-(2-クロロフェニル)-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-1-メチルシクロブタン-1-オール(シン配置)

ステップ1: 1-(1-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-メチルシクロブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)エタノン(シン配置)(0.33mmol)及び2-クロロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド;反応は、50℃で実施された;残渣が、シリカゲルのprep. TLC (溶離液:石油エーテル/酢酸エチル 3:1)により精製されて、2-[3-(2-クロロフェニル)-5-{1-[3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-メチルシクロブチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-4-イル]ピリミジン(シン配置)(27%)を与えた;

【0789】

ステップ2、一般的な環状付加手順:ステップ2の後の混合物が、シリカゲルのprep. TLC (溶離液:石油エーテル/酢酸エチル 1:5)により精製されて、表題化合物(8%)を与えた。

【0790】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 476.2;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.48 (3H, s, CH₃), 2.92-2.70 (4H, m, CH₂), 4.70 (1H, quint, CH), 7.08 (1H, t, CH-arom.), 7.45-7.34 (3H, m, 3xCH-arom.), 7.67-7.58 (1H, m, CH-arom.), 8.08 (1H, s, CH-arom.), 8.54 (2H, d, 2xCH-arom.)。

10

20

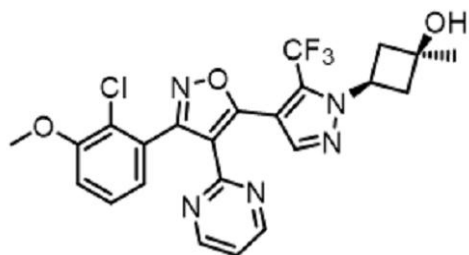
30

40

50

【 0 7 9 1 】

【 化 1 7 9 】



10

【 0 7 9 2 】

実施例 103: 3- { 4- [3- (2-クロロ-3-メトキシフェニル) - 4- (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5- (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル } - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン配置)

ステップ 1: 1- (1- (3- ((t e r t -ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3-メチルシクロブチル) - 5- (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2- (ピリミジン-2-イル) エタノン (シン配置) (0. 38 mmol) 及び 2-クロロ-3-メトキシ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 反応は、65℃で実施された; 残渣が、シリカゲルの p r e p. T L C (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 7 : 3 と、再度の 4 : 1) により精製されて、2- [3- (2-クロロ-3-メトキシフェニル) - 5- { 1- [3- [(t e r t -ブチルジメチルシリル) オキシ] - 3-メチルシクロブチル] - 5- (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル } - 1, 2-オキサゾール-4-イル] ピリミジン (シン配置) を赤橙色油状物として与えた (14 %);

20

【 0 7 9 3 】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 620.1;

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.13 (6H, s, 2xCH₃), 0.91 (9H, s, 3xCH₃), 1.27 (3H, s, CH₃), 2.69-2.51 (2H, m, CH₂), 2.84-2.70 (2H, m, CH₂), 3.89 (3H, s, OCH₃), 7.42-7.01 (4H, m, 4xCH-arom.), 8.03 (1H, s, CH-arom.), 8.52 (2H, d, 2xCH-arom.).

30

【 0 7 9 4 】

代替的なステップ 2: T H F (Sure/Seal、0. 5 mL) 中の精製されたシリル保護生成物 (1. 0 当量、0. 06 mmol) の溶液が、フッ化テトラブチルアンモニウム (T H F 中の 1 M; 1. 1 当量) により室温で 2 時間処理された。溶媒が、減圧除去されて、表題生成物が、シリカゲルの分取 T L C (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 3 : 2 と、再度の 3 : 2) から淡黄色油状物として得られた (16 %)。

【 0 7 9 5 】

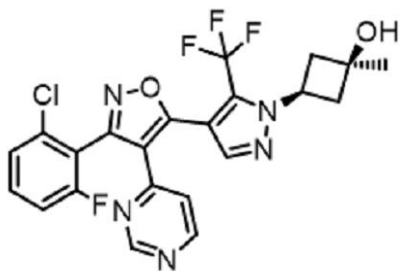
LC/MS [M+H]⁺の結果: 506.0;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.48 (3H, s, CH₃), 2.91-2.70 (4H, m, 2xCH₂), 3.91 (3H, s, OCH₃), 4.70 (1H, quint, CH), 7.10-7.03 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.26-7.22 (1H, m, CH-arom.), 7.37 (1H, t, CH-arom.), 8.08 (1H, s, CH-arom.), 8.52 (2H, d, 2xCH-arom.).

40

【 0 7 9 6 】

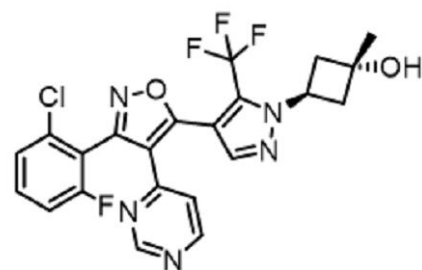
【化 1 8 0】



【 0 7 9 7】

10

【化 1 8 1】



20

【 0 7 9 8】

実施例 1 0 4 及び 1 0 5 :

3 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール、シン配置及びアンチ配置

ステップ 1 : 1 - (1 - { 3 - [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] - 3 - メチルシクロブチル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (ピリミジン - 4 - イル) エタン - 1 - オン (各々シン及びアンチ配置) (それぞれ 0 . 1 7 m m o l) 及び 2 - クロロ - 6 - フルオロ - N - ヒドロキシベンズイミドイルクロリド ; 反応は、 6 0 ° C で実施された ; 粗製の 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - { 1 - [3 - [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] - 3 - メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル] ピリミジン (各々シン及びアンチ配置) (q u a n t .) が直接、ステップ 2 で使用された ;

30

【 0 7 9 9】

ステップ 2、一般的な環状付加手順 : ステップ 2 の後の混合物が、シリカゲルの p r e p . T L C (溶離液 : 石油エーテル / 酢酸エチル 1 : 5) により精製されて、表題化合物を与えた :

【 0 8 0 0】

実施例 1 0 4、シン配置 (9 %)

40

LC/MS [M+H]⁺の結果 : 493.9;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.50 (3H, s, CH₃), 2.97-2.71 (4H, m, 2xCH₂), 4.70 (1H, quint, CH), 6.92 (1H, d, CH-arom.), 7.15 (1H, td, CH-arom.), 7.34 (1H, d, CH-arom.), 7.52-7.41 (1H, m, CH-arom.), 7.98 (1H, s, CH-arom.), 8.56 (1H, br, CH-arom.), 9.04 (1H, s, CH-arom.).

【 0 8 0 1】

実施例 1 0 5、アンチ配置 (1 1 %)

LC/MS [M+H]⁺の結果 : 494.0;

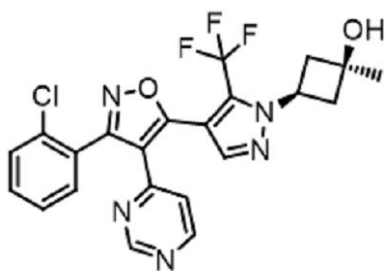
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.56 (3H, s, CH₃), 2.74-2.60 (2H, m, CH₂), 2.91-2.80 (2H, m, CH₂), 5.25 (1H, quint, CH), 6.98 (1H, d, CH-arom.), 7.16 (1H, t, CH-arom.), 7.34

50

(1H, d, CH-arom.), 7.53-7.42 (1H, m, CH-arom.), 7.94 (1H, s, CH-arom.), 8.56 (1H, d, CH-arom.), 9.04 (1H, s, CH-arom.)。

【0802】

【化182】



10

【0803】

実施例106:

3- {4- [3- (2-クロロフェニル) -4- (ピリミジン-4-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} -1-メチルシクロブタン-1-オール (シン配置)

ステップ1: 1- (1- {3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -3-メチルシクロブチル} -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (ピリミジン-4-イル) エタン-1-オン (シン配置) (0.18 mmol) 及び2-クロロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 反応は、50℃で実施された; 残渣が、シリカゲルのprep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 3:1) により精製されて、4- [3- (2-クロロフェニル) -5- {1- [3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -3-メチルシクロブチル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-イル] ピリミジン (シン配置) (48%) を与えた;

20

【0804】

ステップ2、一般的な環状付加手順: ステップ2の後の混合物が、シリカゲルのprep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:5) により精製されて、表題化合物 (20%) を与えた。

30

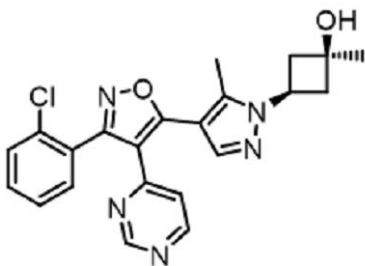
【0805】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 476.2;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.50 (3H, s, CH₃), 2.97-2.72 (4H, m, 2xCH₂), 4.70 (1H, quint, CH), 6.97-6.81 (1H, m, CH-arom.), 7.56-7.40 (3H, m, 3xCH-arom.), 7.60 (1H, d, CH-arom.), 8.00 (1H, s, CH-arom.), 8.54 (1H, br, CH-arom.), 9.07 (1H, s, CH-arom.)。

【0806】

【化183】



40

【0807】

実施例107:

3- {4- [3- (2-クロロフェニル) -4- (ピリミジン-4-イル) -1, 2-

50

オキサゾール-5-イル]-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル}-1-メチルシクロブタン-1-オール (シン配置)

ステップ1: 1-(1-{3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-メチルシクロブチル}-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ピリミジン-4-イル)エタン-1-オン (シン配置) (0.13 mmol) 及び2-クロロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 反応は、50℃で実施された; 残渣が、シリカゲルのprep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 3:1) により精製されて、4-[3-(2-クロロフェニル)-5-{5-メチル-1-[3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-メチルシクロブチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-イル]ピリミジン (シン配置) (60%) を与えた; 【0808】

10

ステップ2、一般的な環状付加手順: ステップ2の後の混合物が、シリカゲルのprep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:5) により精製されて、表題化合物 (25%) を与えた。

【0809】

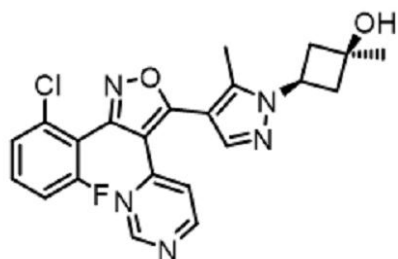
LC/MS [M+H]⁺の結果: 422,3;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.47 (3H, s, CH₃), 2.49 (3H, s, CH₃), 2.80-2.65 (4H, m, CH₂), 3.51 (1H, br, OH), 4.51 (1H, quint, CH), 6.95 (1H, dd, CH-arom.), 7.49-7.36 (3H, m, 3xCH-arom.), 7.60-7.49 (1H, m, CH-arom.), 7.97 (1H, s, CH-arom.), 8.54 (1H, d, CH-arom.), 9.16 (1H, d, CH-arom.).

20

【0810】

【化184】



30

【0811】

実施例108:

3-{4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(ピリミジン-4-イル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル}-1-メチルシクロブタン-1-オール (シン配置)

ステップ1: 1-(1-{3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-メチルシクロブチル}-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ピリミジン-4-イル)エタン-1-オン (シン配置) (0.12 mmol) 及び2-クロロ-6-フルオロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 反応は、50℃で実施された; 残渣が、シリカゲルのprep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 3:1) により精製されて、4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{5-メチル-1-[3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-メチルシクロブチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-1, 2-オキサゾール-4-イル]ピリミジン (シン配置) (72%) を与えた;

40

【0812】

ステップ2、一般的な環状付加手順: ステップ2の後の混合物が、シリカゲルのprep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:5) により精製されて、表題化合物 (13%) を与えた。

【0813】

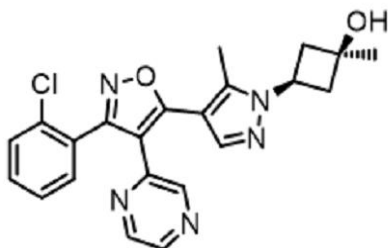
50

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 440,3;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.47 (3H, s, CH_3), 2.49 (3H, s, CH_3), 2.81-2.66 (4H, m, CH_2), 3.46 (1H, br, OH), 4.52 (1H, quint, CH), 7.05 (1H, dd, CH-arom.), 7.11 (1H, td, CH-arom.), 7.30 (1H, dt, CH-arom.), 7.47-7.37 (1H, m, CH), 7.93 (1H, s, CH-arom.), 8.57 (1H, d, CH-arom.), 9.12 (1H, d, CH-arom.).

【0814】

【化185】



10

【0815】

実施例109:

3- {4- [3- (2-クロロフェニル) -4- (ピラジン-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} -1-メチルシクロブタン-1-オール (シン配置)

20

ステップ1: 1- (1- {3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -3-メチルシクロブチル} -5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -2- (ピラジン-2-イル) エタン-1-オン (シン配置) (0.47 mmol) 及び2-クロロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 反応は、50℃で実施された; 残渣が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 3:1) により精製されて、2- [3- (2-クロロフェニル) -5- {5-メチル-1- [3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -3-メチルシクロブチル] -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-イル] ピラジン (シン配置) (25%) を与えた;

【0816】

ステップ2、一般的な環状付加手順: ステップ2の後の混合物が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:5) により精製されて、表題化合物 (32%) を与えた。

30

【0817】

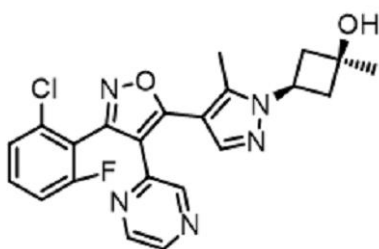
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 422,3;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.46 (3H, s, CH_3), 2.49 (3H, s, CH_3), 2.81-2.61 (4H, m, CH_2), 3.51 (1H, br, OH), 4.50 (1H, quint, CH), 7.45-7.33 (3H, m, 3xCH-arom.), 7.62-7.51 (1H, m, CH-arom.), 7.81 (1H, d, CH-arom.), 8.28 (1H, s, CH-arom.), 8.43 (1H, d, CH-arom.), 8.55 (1H, t, CH-arom.).

【0818】

【化186】

40



【0819】

50

実施例 110:

3- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (ピラジン-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} -1-メチルシクロブタン-1-オール (シン配置)

ステップ1: 1- (1- {3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -3-メチルシクロブチル} -5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -2- (ピラジン-2-イル) エタン-1-オン (シン配置) (0.15 mmol) 及び2-クロロ-6-フルオロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 反応は、50℃で実施された; 残渣が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 3:1) により精製されて、2- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- {5-メチル-1- [3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -3-メチルシクロブチル] -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-イル] ピラジン (シン配置) (19%) を与えた;

10

【0820】

ステップ2、一般的な環状付加手順: ステップ2の後の混合物が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:5) により精製されて、表題化合物 (13%) を与えた。

【0821】

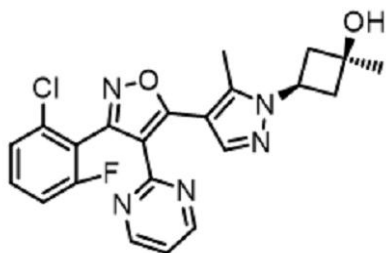
LC/MS [M+H]⁺の結果: 440,3;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.46 (3H, s, CH₃), 2.51 (3H, s, CH₃), 2.82-2.68 (4H, m, CH₂), 4.52 (1H, quint, CH), 7.10 (1H, td, CH-arom.), 7.30-7.27 (1H, m, CH-arom.), 7.45-7.34 (1H, m, CH-arom.), 7.88 (1H, s, CH-arom.), 8.36 (1H, s, CH-arom.), 8.44 (1H, s, CH-arom.), 8.55 (1H, s, CH-arom.).

20

【0822】

【化187】



30

【0823】

実施例 111:

3- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (ピリミジン-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} -1-メチルシクロブタン-1-オール (シン配置)

ステップ1: 1- (1- (3- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) -3-メチルシクロブチル) -5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -2- (ピリミジン-2-イル) エタン-1-オン (シン配置) (0.15 mmol) 及び2-クロロ-6-フルオロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 反応は、50℃で実施された; 残渣が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 3:1) により精製されて、2- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- {5-メチル-1- [3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -3-メチルシクロブチル] -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-イル] ピリミジン (シン配置) (36%) を与えた;

40

【0824】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 554.2;

【0825】

50

ステップ 2、一般的な環状付加手順：ステップ 2 の後の混合物が、シリカゲルの p r e p . T L C（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 1：5）により精製されて、表題化合物（21%）を与えた。

【0826】

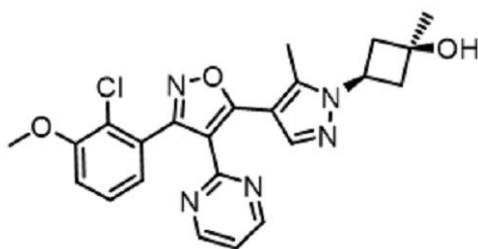
LC/MS $[M+H]^+$ の結果：440,3;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.47 (3H, s, CH_3), 2.62 (3H, s, CH_3), 3.01-2.70 (4H, m, CH_2), 4.58 (1H, quint, CH), 7.16-7.04 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.32-7.20 (1H, m, CH-arom.), 7.43-7.32 (1H, m, CH-arom.), 8.47 (1H, br, CH-arom.), 8.59 (2H, d, 2xCH-arom.)。

【0827】

【化188】

10



20

【0828】

実施例 112:

3- { 4- [3- (2-クロロ-3-メトキシフェニル) - 4- (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル } - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン配置)

実施例 99 について記載された代替的ステップ 1 (NaH との反応): 1- (1- (3- ((t e r t -ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3-メチルシクロブチル) - 5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 2- (ピリミジン-2-イル) エタン-1-オン (シン配置) (0.25 mmol) 及び 2-クロロ-3-メトキシ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 2- [3- (2-クロロ-3-メトキシフェニル) - 5- { 5-メチル-1- [3- [(t e r t -ブチルジメチルシリル) オキシ] - 3-メチルシクロブチル] - 1H-ピラゾール-4-イル } - 1, 2-オキサゾール-4-イル] ピリミジン (シン配置) (36%) が、シリカゲルのクロマトグラフィーによる精製を行わずに粗製の材料として次のステップで使用された;

30

【0829】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：566.5。

【0830】

実施例 103 について記載された代替的なステップ 2 (TBAF を用いた O-脱シリル化): 残渣が、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離液: CH_2Cl_2 / MeOH / NH_3 100:10:1 と、再度の溶離液: 石油エーテル / 酢酸エチル 4:1) により精製されて、表題化合物 (17%) を与えた。

40

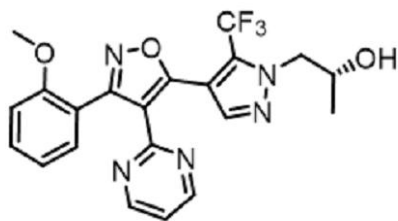
【0831】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：452.4;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.45 (3H, s, CH_3), 2.52 (3H, s, CH_3), 2.72 (4H, d, 2x CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.50 (1H, quint, CH), 7.03 (1H, dd, CH-arom.), 7.08 (1H, t, CH-arom.), 7.22 (1H, dd, CH-arom.), 7.34 (1H, t, CH-arom.), 8.11 (1H, s, CH-arom.), 8.59 (2H, d, CH-arom.)。

【0832】

【化 1 8 9】



【0 8 3 3】

実施例 1 1 3:

10

(2R) - 1 - { 4 - [3 - (2 - メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - プロパン - 2 - オール

実施例 9 9 について記載された代替的なステップ 1 (NaH との反応) : (R) - 1 - (1 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) エタン - 1 - オン (1 . 0 m m o l) 及び 2 - メトキシ - N - ヒドロキシベンズイミドイルクロリド ; 残渣が、シリカゲルの p r e p . T L C (溶離液 : 石油エーテル / 酢酸エチル 3 : 1) により精製されて、2 - (5 - { 1 - [(2 R) - 2 - [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] プロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) ピリミジン (3 4 %) を与えた ;

20

【0 8 3 4】

ステップ 2、一般的な環状付加手順 : ステップ 2 の後の混合物が、シリカゲルの p r e p . T L C (溶離液 : 石油エーテル / 酢酸エチル 1 : 5) により精製されて、表題化合物 (8 6 %) を与えた。

【0 8 3 5】

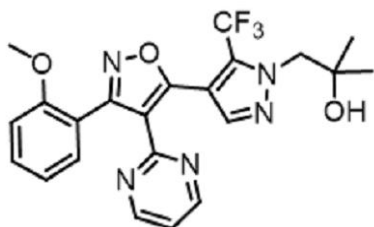
LC/MS [M+H]⁺ の結果 : 445, 9;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.30 (3H, d, CH₃), 3.29 (3H, s, OCH₃), 4.19 (1H, dd, CH), 4.46 - 4.26 (2H, m, CH₂), 6.81 (1H, d, CH-arom.), 7.15-7.05 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.43 (1H, td, CH-arom.), 7.69 (1H, dd, CH-arom.), 8.05 (1H, s, CH-arom.), 8.60 (2H, d, 2xCH-arom.)。

30

【0 8 3 6】

【化 1 9 0】



40

【0 8 3 7】

実施例 1 1 4:

1 - { 4 - [3 - (2 - メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

CH₂Cl₂ (1 . 5 m L) 中の実施例 1 1 3 (0 . 2 5 m m o l) の攪拌された溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (3 . 5 当量) が添加された。反応混合物が、室温で 1 8 時間攪拌された。反応混合物が、a q . Na₂S₂O₃ を添加することによりクエ

50

ンチされ、 CH_2Cl_2 で抽出された。ひとまとめにされた有機層が、飽和 aq. NaHCO_3 及びブラインで洗浄され、無水 Na_2SO_4 で脱水され、減圧濃縮された。残渣が、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 3：1）により精製されて、1- {4- [3- (2-メトキシフェニル) -4- (ピリミジン-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-1-イル} -プロパン-2-オンを無色固体として与えた（61%）。

【0838】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果：443.8;

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.18 (3H, s, CH_3), 3.29 (3H, s, OCH_3), 5.11 (2H, s, CH_2), 6.81 (1H, d, CH-arom.), 7.14-7.09 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.48-7.39 (1H, m, CH-arom.), 7.69 (1H, dd, CH-arom.), 8.12 (1H, s, CH-arom.), 8.61 (2H, d, 2xCH-arom.).

10

【0839】

THF (3 mL) 中のこのプロパノン誘導体 (0.15 mmol) の溶液に、MeMgBr (THF 中の 1 M; 1.0 当量) が N_2 下、0 °Cで滴加された。反応混合物が、室温で18時間攪拌された。反応物が、飽和 aq. NH_4Cl を添加することによりクエンチされ、 CH_2Cl_2 で抽出された。ひとまとめにされた有機相が、ブラインで洗浄され、無水 Na_2SO_4 で脱水され、減圧濃縮された。残渣が、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 5：1）により精製されて、表題化合物を無色固体として与えた（10%）。

20

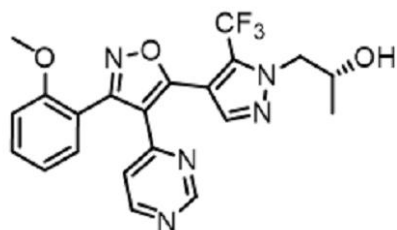
【0840】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果：459.8;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.23 (6H, d, 2x CH_3), 3.30 (3H, s, OCH_3), 4.26 (2H, s, CH_2), 6.82 (1H, d, CH-arom.), 7.15-7.05 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.44 (1H, td, CH-arom.), 7.68 (1H, dd, CH-arom.), 8.06 (1H, s, CH-arom.), 8.58 (2H, d, 2xCH-arom.).

【0841】

【化191】



30

【0842】

実施例 115:

(2R) -1- {4- [3- (2-メトキシフェニル) -4- (ピリミジン-4-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-1-イル} -プロパン-2-オール

実施例 99 について記載された代替的なステップ 1 (NaH との反応): (R) -1- (1- (2- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-4-イル) -2- (ピリミジン-4-イル) エタン-1-オン (1.6 mmol) 及び 2-メトキシ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 残渣が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 3：1) により精製されて、4- (5- {1- [(2R) -2- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-4-イル} -3- (2-メトキシフェニル) -1, 2-オキサゾール-4-イル) ピリミジン (55%) を与えた;

40

【0843】

ステップ 2、一般的な環状付加手順：ステップ 2 の後の混合物が、シリカゲルの prep

50

p. TLC (溶離液：石油エーテル／酢酸エチル 1 : 5) により精製されて、表題化合物 (88%) を与えた。

【0844】

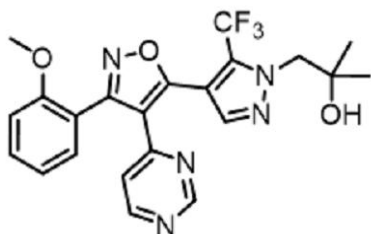
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 446.0;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.30 (3H, d, CH_3), 3.38 (3H, s, OCH_3), 4.21 (1H, dd, CH), 4.45-4.27 (2H, m, CH_2), 6.89 (1H, d, CH-arom.), 6.95 (1H, d, CH-arom.), 7.13 (1H, t, CH-arom.), 7.50 (1H, td, CH-arom.), 7.62 (1H, dd, CH-arom.), 7.99 (1H, s, CH-arom.), 8.53 (1H, br, CH-arom.), 9.10 (1H, s, CH-arom.).

【0845】

【化192】

10



【0846】

実施例 116:

20

1 - { 4 - [3 - (2 - メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

2 - プロパノール誘導体の実施例 115 (0 . 25 mmol) が、実施例 114 について記載された手順に従って、対応するプロパノンに変換され、その後、対応する 2 - メチル - 2 - プロパノールに変換された。1 - { 4 - [3 - (2 - メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - プロパン - 2 - オンへの酸化が、83% 収率で実現された;

【0847】

30

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 443.8;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.26 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.24 (3H, s, CH_3), 2.95 (1H, s, OH), 3.42 (3H, s, CH_3), 5.17 (2H, s, CH_2), 6.92 (1H, d, CH-arom.), 7.08 (1H, d, CH-arom.), 7.15 (1H, t, CH-arom.), 7.53 (1H, t, CH-arom.), 7.63 (1H, d, CH-arom.), 8.03 (1H, s, CH-arom.), 8.55 (1H, d, CH-arom.), 9.14 (1H, s, CH-arom.);

【0848】

グリニャール処理が、表題化合物を 10% 収率で提供した。

【0849】

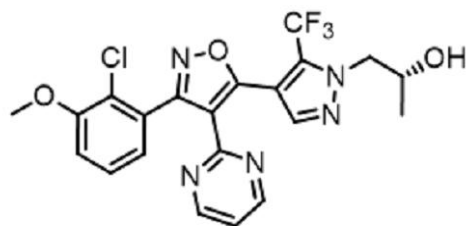
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 459.9;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.24 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 3.42 (3H, s, OCH_3), 4.28 (2H, s, CH_2), 6.92 (1H, d, CH-arom.), 7.01 (1H, d, CH-arom.), 7.15 (1H, td, CH-arom.), 7.53 (1H, td, CH-arom.), 7.62 (1H, dd, CH-arom.), 8.01 (1H, s, CH-arom.), 8.55 (1H, d, CH-arom.), 9.08 (1H, s, CH-arom.).

40

【0850】

【化 1 9 3】



【0 8 5 1】

10

実施例 1 1 7:

(2R)-1-{4-[3-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-プロパン-2-オール

実施例 9 9 について記載された代替的なステップ 1 (NaH との反応): (R)-1-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)エタン-1-オン (3.0 mmol) 及び 2-クロロ-3-メトキシ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 残渣が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 3:1) により精製されて、2-(5-{1-[(2R)-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル}-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-1,2-オキサゾール-4-イル)ピリミジン (83%) を与えた;

20

【0 8 5 2】

ステップ 2、一般的な環状付加手順: ステップ 2 の後の混合物が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:5) により精製されて、表題化合物 (77%) を与えた。

【0 8 5 3】

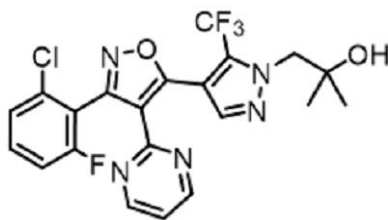
LC/MS [M+H]⁺ の結果: 479.8;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.30 (3H, d, CH₃), 3.85 (3H, s, OCH₃), 4.21 (1H, dd, CH), 4.4-4.27 (2H, m, CH₂), 6.97-6.89 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.09 (1H, t, CH-arom.), 7.57-7.52 (1H, m, CH-arom.), 8.04 (1H, s, CH-arom.), 8.55 (1H, s, CH-arom.)。

30

【0 8 5 4】

【化 1 9 4】



40

【0 8 5 5】

実施例 1 1 8:

1-{4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル}-2-メチルプロパン-2-オール

2-プロパノール誘導体の実施例 9 7 (1.6 mmol) が、実施例 1 1 4 について記載された手順に従って、対応するプロパノンに変換され、その後、対応する 2-メチル-2-プロパノールに変換された。1-(4-(3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(ピリミジン-2-イル)イソオキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロ

50

メチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オンへの酸化が、67%収率で実現された;

【0856】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 465.7;

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.20 (3H, s, CH_3), 5.14 (2H, s, CH_2), 7.15-7.02 (2H, m, CH-arom.), 7.31-7.27 (1H, m, CH-arom.), 7.45-7.33 (1H, m, CH-arom.), 8.12 (1H, s, CH-arom.), 8.49 (2H, d, 2xCH-arom.).

【0857】

グリニャール処理が、表題化合物を50%収率で提供した。

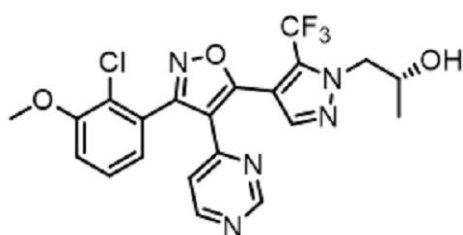
【0858】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 481.8;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.25 (6H, s, 2x CH_3), 4.30 (2H, s, CH_2), 7.09-7.00 (1H, m, CH-arom.), 7.15-7.09 (1H, m, CH-arom.), 7.31-7.24 (1H, m, CH-arom.), 7.44-7.34 (1H, m, CH-arom.), 8.04 (1H, br, CH-arom.), 8.48-8.42 (2H, m, 2xCH-arom.).

【0859】

【化195】



【0860】

実施例119:

(2R) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - プロパン - 2 - オール

ステップ1: (R) - 1 - (1 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (ピリミジン - 4 - イル) エタン - 1 - オン (2 . 0 m m o l) 及び 2 - クロロ - 3 - メトキシ - N - ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; THFが、DMFの代わりに用いられた; 反応は、50℃で実施された; 粗製の 4 - (5 - { 1 - [(2 R) - 2 - [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] プロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - イル) ピリミジン (q u a n t .) が直接、O-脱シリル化に用いられた;

【0861】

ステップ2、一般的な環状付加手順: ステップ2の後の混合物が、シリカゲルの p r e p . T L C (溶離液: 石油エーテル / 酢酸エチル 1 : 5) により精製されて、表題化合物 (83%) を与えた。

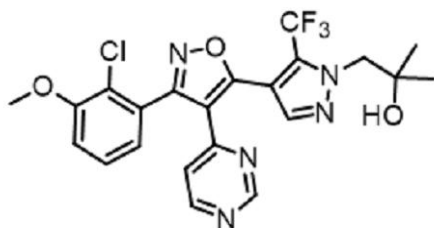
【0862】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 479.8;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.32 (3H, d, CH_3), 3.88 (3H, s, OCH_3), 4.23 (1H, dd, CH), 4.49-4.29 (2H, m, CH_2), 6.86 (1H, d, CH-arom.), 7.04-6.93 (2H, m, CH-arom.), 7.49 (1H, d, CH-arom.), 8.00 (1H, s, CH-arom.), 8.52 (1H, br, CH-arom.), 9.06 (1H, s, CH-arom.).

【0863】

【化 1 9 6】



【0 8 6 4】

10

実施例 1 2 0:

1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

2 - プロパノール誘導体の実施例 1 1 9 (0 . 2 5 m m o l) が、実施例 1 1 4 に記載された手順に従って、対応するプロパノンに変換され、その後、対応する 2 - メチル - 2 - プロパノールに変換された。1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - プロパン - 2 - オンへの酸化が、7 6 % 収率で実現されて、グリニャール処理が、表題化合物を 1 6 % 収率で提供した。

20

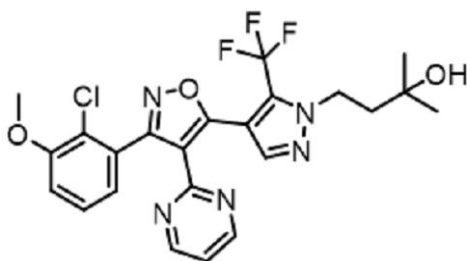
【0 8 6 5】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 494.2;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.25 (6H, s, 2xCH₃), 3.88 (3H, s, OCH₃), 4.29 (2H, s, CH₂), 6.85 (1H, d, CH-arom.), 7.03-6.95 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.49 (1H, d, CH-arom.), 8.01 (1H, s, CH-arom.), 8.52 (1H, d, CH-arom.), 9.02 (1H, s, CH-arom.).

【0 8 6 6】

【化 1 9 7】



30

【0 8 6 7】

実施例 1 2 1:

4 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルブタン - 2 - オール

40

実施例 9 9 について記載された代替的なステップ 1 (NaH との反応): 1 - (1 - { 3 - メチル - 3 - [(トリメチルシリル) オキシ] ブチル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) エタン - 1 - オン (0 . 6 m m o l) 及び 2 - クロロ - 3 - メトキシ - N - ヒドロキシベンズイミドイルクロリド ; 反応時間 : 2 0 時間、同時 O - 脱シリル化に導かれた反応条件 ; 残渣が、シリカゲルの p r e p . T L C (溶離液 : 石油エーテル / 酢酸エチル 3 : 1) により精製されて、表題化合物を黄色油状物として与えた (1 1 %) 。

【0 8 6 8】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 508.3;

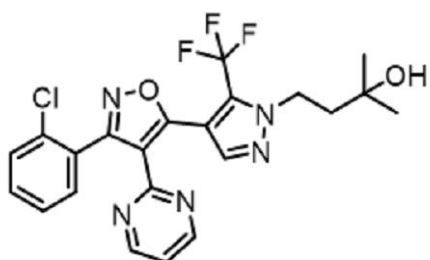
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.31 (6H, s, 2xCH₃), 2.19-2.10 (2H, m, CH₂), 3.91 (3H, s, OCH

50

₃), 4.56-4.44 (2H, m, CH₂), 7.09-7.02 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.37 (1H, t, CH-arom.), 8.02 (1H, s, CH-arom.), 8.52 (2H, d, 2xCH-arom.).

【0869】

【化198】



10

【0870】

実施例122:

4- {4- [3- (2-クロロフェニル) -4- (ピリミジン-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} -2-メチルブタン-2-オール

実施例99について記載された代替的なステップ1 (NaHとの反応): 1- (1- {3-メチル-3- [(トリメチルシリル) オキシ] ブチル} -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (ピリミジン-2-イル) エタン-1-オン (0.41 mmol) 及び2-クロロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 反応時間: 20時間、同時O-脱シリル化に導かれた反応条件; 残渣が、シリカゲルのprep. TLC (溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5と、再度の溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1) により精製されて、表題化合物を淡黄色油状物として与えた (9%)。

20

【0871】

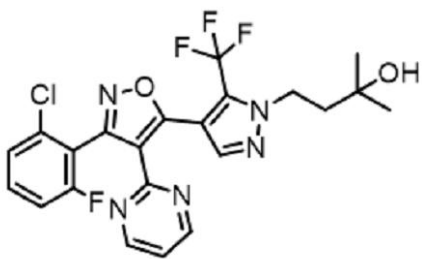
LC/MS [M+H]⁺の結果: 478.4;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.32 (6H, s, 2xCH₃), 2.18-2.09 (2H, m, CH₂), 4.55-4.46 (2H, m, CH₂), 7.07 (1H, t, CH-arom.), 7.43-7.36 (3H, m, 3xCH-arom.), 7.66-7.59 (1H, m, CH-arom.), 8.01 (1H, s, CH-arom.), 8.52 (2H, d, 2xCH-arom.).

30

【0872】

【化199】



40

【0873】

実施例123:

4- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (ピリミジン-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} -2-メチルブタン-2-オール

実施例99について記載された代替的なステップ1 (NaHとの反応): 1- (1- {3-メチル-3- [(トリメチルシリル) オキシ] ブチル} -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (ピリミジン-2-イル) エタン-1-オン (

50

0.41 mmol) 及び 2-クロロ-6-フルオロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 反応時間: 18 時間、同時 O-脱シリル化に導かれた反応条件; 残渣が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5 と、再度の溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5) により精製されて、表題化合物を無色油状物として与えた (27%)。

【0874】

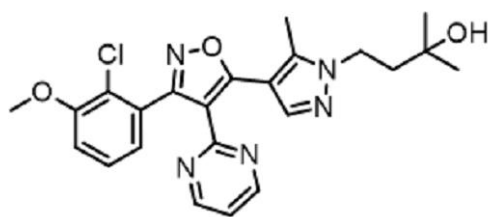
LC/MS [M+H]⁺の結果: 496.0;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.33 (6H, s, 2xCH₃), 2.21-2.11 (2H, m, CH₂), 4.57-4.47 (2H, m, CH₂), 7.04 (1H, t, CH-arom.), 7.10 (1H, td, CH-arom.), 7.30-7.26 (1H, m, CH-arom.), 7.44-7.33 (1H, m, CH-arom.), 8.00 (1H, s, CH-arom.), 8.48 (2H, d, 2xCH-arom.).

10

【0875】

【化200】



20

【0876】

実施例 124:

4-{4-[3-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル}-2-メチルブタン-2-オール

実施例 99 について記載された代替的なステップ 1 (NaH との反応): 1-(5-メチル-1-{3-メチル-3-[(トリメチルシリル)オキシ]ブチル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)エタン-1-オン (0.16 mmol) 及び 2-クロロ-3-メトキシ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 反応時間: 3 時間、同時 O-脱シリル化に導かれた反応条件; 残渣が、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5) により精製されて、表題化合物を黄色がかった固体として与えた (24%)。

30

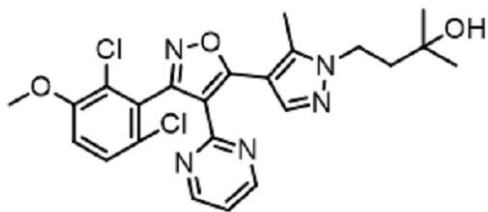
【0877】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 454.0;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.28 (6H, s, 2xCH₃), 2.07-1.98 (2H, m, CH₂), 2.56 (3H, s, CH₃), 3.89 (3H, s, OCH₃), 4.34-4.22 (2H, m, CH₂), 7.03 (1H, dd, CH-arom.), 7.08 (1H, t, CH-arom.), 7.22 (1H, dd, CH-arom.), 7.34 (1H, t, CH-arom.), 8.08 (1H, s, CH-arom.), 8.59 (2H, d, 2xCH-arom.).

【0878】

【化201】



40

【0879】

実施例 125:

50

4- { 4- [3- (2, 6-ジクロロ-3-メトキシフェニル) - 4- (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} - 2-メチルブタン-2-オール

実施例 99 について記載された代替的なステップ 1 (NaH との反応) : 1- (5-メチル-1- { 3-メチル-3- [(トリメチルシリル) オキシ] ブチル} -1H-ピラゾール-4-イル) - 2- (ピリミジン-2-イル) エタン-1-オン (0.04 mmol) 及び 2, 6-ジクロロ-3-メトキシ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 反応時間: 3 時間、同時 O-脱シリル化に導かれた反応条件; 残渣が、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5) により精製されて、表題化合物を赤色がかった油状物として与えた (15%)。

10

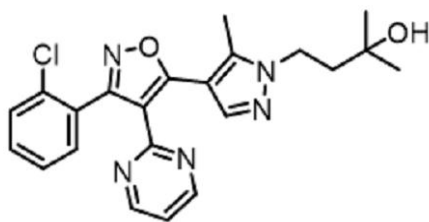
【0880】

LC/MS [M+H]⁺ の結果: 488.0;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.30 (6H, s, 2xCH₃), 2.08-2.00 (2H, m, CH₂), 2.62 (3H, s, CH₃), 3.93 (3H, s, OCH₃), 4.37-4.24 (2H, m, CH₂), 6.96 (1H, d, CH-arom.), 7.04 (1H, t, CH-arom.), 7.33 (1H, d, CH-arom.), 8.25 (1H, s, CH-arom.), 8.55 (2H, d, 2xCH-arom.)。

【0881】

【化 202】



20

【0882】

実施例 126:

4- { 4- [3- (2-クロロフェニル) - 4- (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} - 2-メチルブタン-2-オール

30

実施例 99 について記載された代替的なステップ 1 (NaH との反応) : 1- (5-メチル-1- { 3-メチル-3- [(トリメチルシリル) オキシ] ブチル} -1H-ピラゾール-4-イル) - 2- (ピリミジン-2-イル) エタン-1-オン (0.1 mmol) 及び 2-クロロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 反応時間: 1.5 時間、同時 O-脱シリル化に導かれた反応条件; 残渣が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5 と、再度の溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 95:5) により精製されて、表題化合物を与えた (12%)。

【0883】

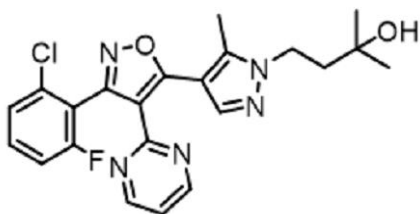
LC/MS [M+H]⁺ の結果: 424.0;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.30 (6H, s, 2xCH₃), 2.08-2.00 (2H, m, CH₂), 2.58 (3H, s, CH₃), 4.33-4.26 (2H, m, CH₂), 7.10 (1H, t, 2xCH-arom.), 7.42-7.31 (3H, m, 3xCH-arom.), 7.65-7.56 (1H, m, CH-arom.), 8.11 (1H, s, CH-arom.), 8.60 (2H, d, 2xCH-arom.)。

40

【0884】

【化 2 0 3】



【0 8 8 5】

10

実施例 1 2 7:

4 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルブタン - 2 - オール

実施例 9 9 について記載された代替的なステップ 1 (Na H との反応) : 1 - (5 - メチル - 1 - { 3 - メチル - 3 - [(トリメチルシリル) オキシ] ブチル } - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) エタン - 1 - オン (0 . 1 m m o l) 及び 2 - クロロ - 6 - フルオロ - N - ヒドロキシベンズイミドイルクロリド ; 反応時間 : 1 . 5 時間、同時 O - 脱シリル化に導かれた反応条件 ; 残渣が、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液 : C H ₂ C l ₂ / M e O H 9 5 : 5) により精製されて、表題化合物を赤橙色油状物として与えた (3 0 %) 。

20

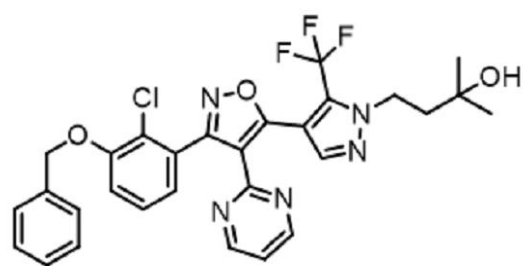
【0 8 8 6】

LC/MS [M+H]⁺ の結果 : 442.0;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.30 (6H, s, 2xCH₃), 2.04 (2H, t, CH₂), 2.60 (3H, s, CH₃), 4.30 (2H, t, CH₂), 7.14-7.02 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.25-7.19 (1H, m, CH-arom.), 7.41-7.30 (1H, m, CH-arom.), 8.22 (1H, s, CH-arom.), 8.56 (2H, d, 2xCH-arom.)。

【0 8 8 7】

【化 2 0 4】



30

【0 8 8 8】

実施例 1 2 8:

4 - (4 - { 3 - [3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロフェニル] - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール

40

実施例 9 9 について記載された代替的なステップ 1 (Na H との反応) : 1 - (1 - { 3 - メチル - 3 - [(トリメチルシリル) オキシ] ブチル } - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) エタン - 1 - オン (2 . 5 m m o l) 及び 3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロ - N - ヒドロキシベンズイミドイルクロリド ; 反応時間 : 3 時間、同時 O - 脱シリル化に導かれた反応条件 ; 残渣が、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液 : C H ₂ C l ₂ / M e O H 9 5 : 5) により精製されて、表題化合物を赤橙色油状物として与えた (1 2 %) 。

【0 8 8 9】

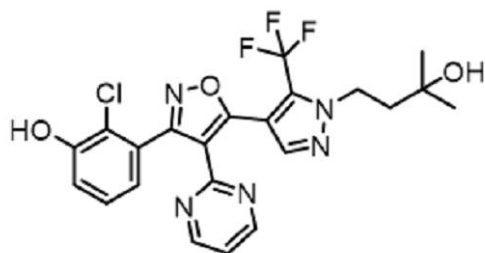
50

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 584.1;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.25 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 2.15-2.02 (2H, m, CH_2), 4.51-4.38 (2H, m, CH_2), 5.11 (2H, s, OCH_2), 7.07-6.97 (2H, m, $2\times\text{CH- arom.}$), 7.42-7.16 (7H, m, $7\times\text{CH- arom.}$), 7.96 (1H, s, CH- arom.), 8.45 (2H, d, $2\times\text{CH- arom.}$)。

【0890】

【化205】



10

【0891】

実施例129:

2-クロロ-3- {5- [1- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -4- (ピリミジン-2-イル) -1, 2-オキサゾール-3-イル} -フェノール

20

ベンジルオキシ誘導体の実施例128 (0.9 mmol) が、イソプロパノール/酢酸エチル (1:1; 6 ml) に溶解され、Pd/C (10%; 0.3 当量) が、添加された。フラスコ内の雰囲気、水素で置き換えられ、混合物が、室温で18時間攪拌された。

Pd/C が、Celiteで濾別され、濾液が、減圧下、その後、真空下で濃縮乾固されて、表題化合物を淡い茶色がかった固体として与えた (83%)。

【0892】

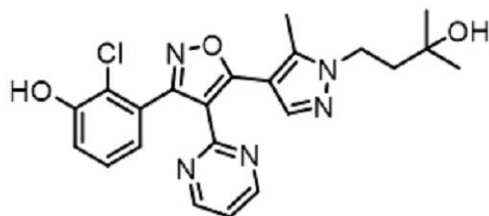
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 494.0;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.66 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 2.54-2.44 (2H, m, CH_2), 4.90-4.81 (2H, m, CH_2), 7.41 (1H, t, CH- arom.), 7.55-7.45 (2H, m, $2\times\text{CH- arom.}$), 7.64 (1H, q, CH- arom.), 8.40-8.32 (2H, m, CH- arom. and OH), 8.87 (2H, d, $2\times\text{CH- arom.}$)。

30

【0893】

【化206】



40

【0894】

2-クロロ-3- {5- [1- (3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) -5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル] -4- (ピリミジン-2-イル) -1, 2-オキサゾール-3-イル} -フェノール

実施例99について記載された代替的なステップ1 (NaHとの反応): 1- (5-メチル-1- {3-メチル-3- [(トリメチルシリル) オキシ] ブチル} -1H-ピラゾール-4-イル) -2- (ピリミジン-2-イル) エタン-1-オン (0.75 mmol) 及び3- (ベンジルオキシ) -2-クロロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 反応時間: 1.5時間、同時O-脱シリル化に導かれた反応条件; 残渣が、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5)

50

により精製されて、4-（4-〔3-〔3-（ベンジルオキシ）-2-クロロフェニル〕-4-（ピリミジン-2-イル）-1, 2-オキサゾール-5-イル〕-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）-2-メチルブタン-2-オールを22%収率で与えた；

【0895】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：530.1；

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s, 2x CH_3), 2.21 (2H, m, CH_2), 2.74 (3H, s, CH_3), 4.46 (2H, m, CH_2), 5.33 (2H, s, CH_2), 7.23 (1H, d, CH-arom.), 7.38-7.62 (8H, m, CH-arom.), 8.27 (1H, s, CH-arom.), 8.76 (2H, d, CH-arom.)。

【0896】

ベンジルオキシ誘導体が、実施例129に記載されたプロトコルに従ってO-脱ベンジル化されて、表題化合物を淡い黄色がかった固体として提供した（粗製物、96%）。 10

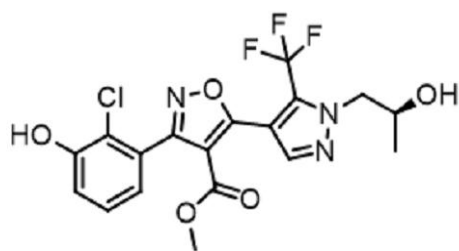
【0897】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果：440.0；

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.29 (6H, s, 2x CH_3), 2.35 (2H, m, CH_2), 2.58 (3H, s, CH_3), 4.28 (2H, m, CH_2), 5.33 (2H, s, CH_2), 7.06-7.17 (4H, m, CH-arom.), 8.09 (1H, s, CH-arom.), 8.62 (2H, d, CH-arom.)。

【0898】

【化207】



20

【0899】

メチル(S)-3-(2-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-5-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イソオキサゾール-4-カルボキシレート 30

実施例99について記載された代替的なステップ1(NaHとの反応)：メチル3-〔1-〔(2S)-2-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕プロピル〕-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル〕-3-オキソプロパノエート(1.5mmol)及び3-(ベンジルオキシ)-2-クロロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド；反応時間：1.5時間；残渣が、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95：5）により精製されて、メチル3-〔3-(ベンジルオキシ)-2-クロロフェニル〕-5-〔1-〔(2S)-2-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕プロピル〕-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル〕-1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレートを27%収率で与えた。 40

【0900】

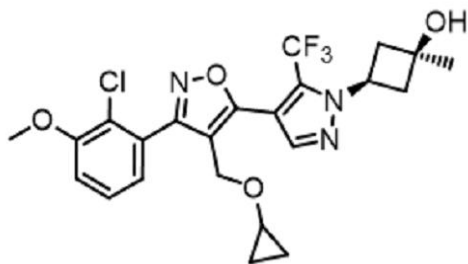
ベンジルオキシ誘導体が、実施例129に記載されたプロトコルに従ってO-脱ベンジル化されて、表題化合物を淡い黄色がかった固体として提供した（粗製物、96%）。

【0901】

表題化合物が、上記の実施例103の代替的ステップ2に従って、最終的なO-脱シリル化により合成された(TBAFを使用)(15%)：残渣が、シリカゲルのprep.TLC（溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95：5）により精製された。

【0902】

【化 208】



10

【0903】

実施例 130:

3-(4-(3-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-4-(シクロプロポキシメチル)イソオキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-メチルシクロブタン-1-オール (シン配置)

ステップ1: エチル 3-(1-{3-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -3-メチルシクロブチル} -5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-オキソプロパノエート (シン配置) (0.25 mmol) 及び 2-クロロ-3-メトキシ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 反応は、65℃で実施された; 残渣が、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 9:1) により精製されて、エチル 3-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-5-{1-[3-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -3-メチルシクロブチル] -5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレート (シン配置) (72%) を与えた;

20

【0904】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 614.2;

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.13 (6H, s, 2xCH₃), 0.91 (9H, s, 3xCH₃), 0.99 (3H, t, CH₃), 1.26 (3H, s, CH₃), 2.68-2.54 (2H, m, CH₂), 3.03-2.91 (2H, m, CH₂), 3.95 (3H, s, OCH₃), 4.08 (2H, q, OCH₂), 4.56 (1H, quint, CH), 7.14-7.05 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.34 (1H, t, CH-arom.), 7.96 (1H, s, CH-arom.).

30

【0905】

ステップ2: シクロプロポキシメチル単位へのエチルエステル基の変換が、上記の4-アルコキシメチルイソオキサゾールの合成についての一般的手順に従って実現された:

— エチル 3-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-5-{1-[3-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -3-メチルシクロブチル] -5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレート (シン配置) (0.18 mmol) の LiAlH₄ 還元で、[5-(1-{3-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -3-メチルシクロブチル} -5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-1,2-オキサゾール-4-イル] メタノール (シン配置) を淡黄色油状物として与えた (quant.).

40

【0906】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 572.1;

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.13 (6H, s, 2xCH₃), 0.92 (9H, s, tBu), 1.48 (3H, s, CH₃), 1.72 (1H, s, OH), 1.85 (2H, m, CH₂), 3.88 (2H, s, CH₂), 3.96 (3H, s, CH₃), 4.42 (2H, s, CH₂), 4.56 (1H, s, CH), 7.09 (2H, m, CH-arom.), 7.36 (1H, t, CH-arom.), 8.94 (1H, s, CH-arom.).

【0907】

— 方法A (Et₂O、20分間) に従い、4-(プロモメチル)-5-(1-{3-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -3-メチルシクロブチル} -5-(ト

50

リフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 1, 2 - オキサゾール (シン配置) を黄色油状物として与えた (quant.)、プロモメチル - イソオキサゾールの合成

【0908】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 634.0;

【0909】

－ 方法 C (シクロプロパノールを使用) に従い、5 - (1 - {3 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] - 3 - メチルシクロブチル} - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール (シン配置) を淡黄色油状物として与えた (35%)、4 - シクロプロポキシメチル - イソオキサゾールの合成。

10

【0910】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 612.2;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.13 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 0.35-0.24 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 0.91 (9H, s, $3\times\text{CH}_3$), 1.48 (3H, s, CH_3), 2.68-2.56 (2H, m, CH_2), 3.03-2.88 (2H, m, CH_2), 3.16-3.05 (1H, m, CH), 3.97 (3H, s, OCH_3), 4.28 (2H, s, OCH_2), 4.57 (1H, quint, CH), 7.39-6.82 (3H, m, $3\times\text{CH}$ -arom.), 7.86 (1H, s, CH-arom.)。

【0911】

ステップ 3: 表題化合物が、上記の実施例 103 の代替的ステップ 2 に従って最終的な O - 脱シリル化により合成された (TB AF を使用): 残渣が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 と、再度の溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 4:1) により精製されて、表題化合物を赤橙色油状物として与えた (12%)。

20

【0912】

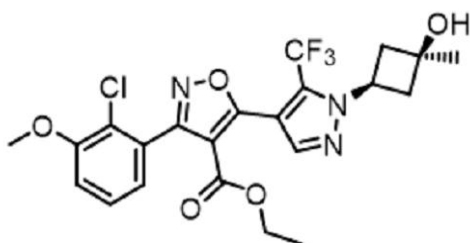
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 498.0;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.30 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 1.50 (3H, s, CH_3), 2.80 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 3.11 (1H, m, CH), 3.97 (3H, s, CH_3), 4.27 (2H, s, CH_2), 4.72 (1H, quint., CH), 7.08 (2H, d, CH-arom.), 7.34 (1H, t, CH-arom.), 7.89 (1H, s, CH-arom.)。

【0913】

【化 209】

30



【0914】

実施例 131: エチル 3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - {1 - [3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート (シン配置)

40

実施例 130、ステップ 1 の後の中間体であるエチル 3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - {1 - [3 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] - 3 - メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート (シン配置) が、上記の実施例 103 の代替的ステップ 2 に従って、O - 脱シリル化された (TB AF を使用): 残渣が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) により精製されて、表題化合物を赤橙色油状物として与えた (72%)。

【0915】

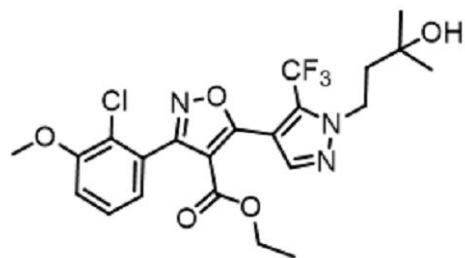
50

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 500.0;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.99 (3H, t, CH_3), 1.49 (3H, s, CH_3), 2.81 (4H, m, 2x CH_2), 2.95 (3H, s, CH_3), 4.08 (2H, q, CH_2), 4.72 (1H, m, CH), 7.09 (2H, m, CH-arom.), 7.35 (1H, t, CH-arom.), 8.00 (1H, s, CH-arom.)。

【0916】

【化210】



10

【0917】

実施例 132: エチル 3-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-5-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレート

ステップ1: エチル 3-(1-{3-メチル-3-[(トリメチルシリル)オキシ]ブチル}-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-オキソプロパノエート (0.80 mmol) 及び 2-クロロ-3-メトキシ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 反応は、65℃で実施された; 同時O-脱シリル化に導かれた反応条件; 残渣が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) により精製されて、表題化合物を赤橙色油状物として与えた (19%);

20

【0918】

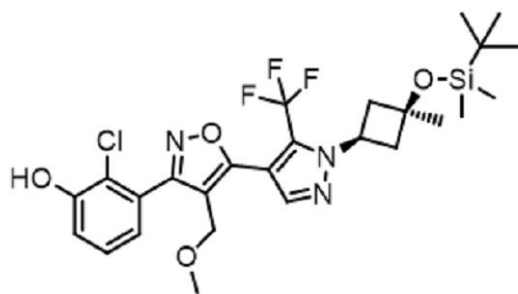
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 502.0;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.00 (3H, t, CH_3), 1.32 (6H, s, 2x CH_3), 2.14 (2H, m, CH_2), 3.95 (3H, s, CH_3), 4.08 (2H, q, CH_2), 4.52 (2H, m, CH_2), 7.09 (2H, m, CH-arom.), 7.34 (1H, t, CH-arom.), 7.97 (1H, s, CH-arom.)。

【0919】

【化211】

30



40

【0920】

実施例 150 及び 151 の合成のためのビルディングブロック:

2-クロロ-3-[4-(メトキシメチル)-5-{1-[3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-メチルシクロブチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-3-イル]フェノール (シン配置)

ステップ1: エチル 3-(1-{3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-メチルシクロブチル}-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-オキソプロパノエート (シン配置) (0.18 mmol) 及び 3-(ベンジル

50

オキシ) - 2 - クロロ - N - ヒドロキシベンズイミドイルクロリド; 反応は、65℃で実施された; 残渣が、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: CH₂Cl₂/MeOH 100:1) により精製されて、エチル 3 - [3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロフェニル] - 5 - {1 - [3 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 3 - メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル} - 1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (シン配置) を無色油状物として与えた (64%);

【0921】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 690.4;

¹H-NMR (CDCl₃, J [Hz]): δ = 7.97 (s, 1H ピラゾール-H), 7.49-7.29 (m, 6H, ベンジル-H), 7.11 (d, 2H, ³J = 7.9, ベンジル-H), 5.22 (s, 2H, CH₂), 4.62-4.51 (m, 1H, CH), 4.08 (q, 2H, ³J = 7.1, OCH₂CH₃), 3.01-2.94 (m, 2H, CH₂), 2.64-2.58 (m, 2H, CH₂), 1.48 (s, 3H, CH₃), 0.98 (t, 3H, ³J = 7.1, OCH₂CH₃), 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.13 (s, 6H, CH₃)。 10

【0922】

ステップ2: メトキシメチル単位へのエチルエステル基の変換が、上記の4-アルコキシメチルイソオキサゾールの合成のための一般的手順に従って実現された:

- {3 - [3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロフェニル] - 5 - {1 - [3 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 3 - メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル} - 1, 2-オキサゾール-4-イル} - 20
メタノール (シン配置) を無色油状物として与えた (83%)、エチル 3 - [3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロフェニル] - 5 - {1 - [3 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 3 - メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル} - 1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (シン配置) (0.12 mmol) のLiAlH₄還元。

【0923】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 648.4;

【0924】

- 方法A (MeI) に従い、3 - [3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロフェニル] - 4 - (メトキシメチル) - 5 - {1 - [3 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 3 - メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル} - 1, 2-オキサゾール (シン配置) を無色油状物として与えた (32%)、メトキシメチル-イソオキサゾールの合成 30

【0925】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 662.5;

¹H-NMR (CDCl₃, J [Hz]): δ = 7.88 (s, 1H ピラゾール-H), 7.50-7.32 (m, 6H, ベンジル-H), 7.11 (d, 2H, ³J = 8.0, ベンジル-H), 5.22 (s, 2H, CH₂), 4.63-4.52 (m, 1H, CH), 4.21 (s, 2H, CH₂), 3.15 (s, 3H, OCH₃), 3.00-2.93 (m, 2H, CH₂), 2.65-2.59 (m, 2H, CH₂), 1.49 (s, 3H, CH₃), 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.14 (s, 6H, CH₃)。 40

【0926】

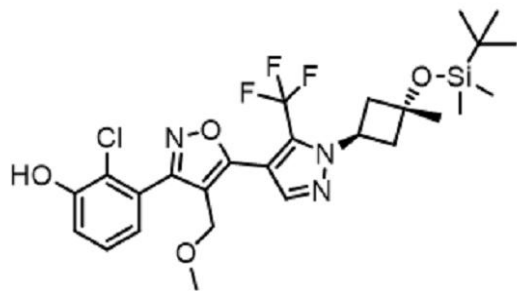
ステップ3: 表題化合物が、実施例129に記載されたプロトコルに従って最終的なO-脱ベンジル化により合成されて、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 7:3) による精製後に、表題化合物を無色油状物として提供した (51%);

【0927】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 572.1。

【0928】

【化 2 1 2】



10

【0929】

実施例 152 及び 153 の合成のためのビルディングブロック：

2-クロロ-3-[4-(メトキシメチル)-5-{1-[3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-メチルシクロブチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-3-イル]フェノール (アンチ配置)

ステップ 1：エチル 3-(1-{3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-メチルシクロブチル}-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-オキソプロパノエート (アンチ配置) (0.28 mmol) 及び 3-(ベンジルオキシ)-2-クロロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド；反応は、60℃で実施された；残渣が、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液：CH₂Cl₂/MeOH 100:1) により精製されて、エチル 3-[3-(ベンジルオキシ)-2-クロロフェニル]-5-{1-[3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-メチルシクロブチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレート (アンチ配置) を無色油状物として与えた (83%)；

20

【0930】

LC/MS [M+H]⁺の結果：690.4；

¹H-NMR (CDCl₃, J [Hz])：δ = 7.96 (s, 1H ピラゾール-H), 7.49-7.29 (m, 6H, ベンジル-H), 7.11 (d, 2H, ³J = 8.2, ベンジル-H), 5.22-5.17 (m, 3H, CH, CH₂), 4.08 (q, 2H, ³J = 7.1, OCH₂CH₃), 2.81-2.74 (m, 2H, CH₂), 2.68-2.61 (m, 2H, CH₂), 1.52 (s, 3H, C H₃), 0.99 (t, 3H, ³J = 7.1, OCH₂CH₃), 0.93 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.14 (s, 6H, CH₃)。

30

【0931】

ステップ 2：メトキシメチル単位へのエチルエステル基の変換が、上記の 4-アルコキシメチルイソオキサゾールの合成のための一般的手順に従って実現された：

— {3-[3-(ベンジルオキシ)-2-クロロフェニル]-5-{1-[3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-メチルシクロブチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-4-イル}-メタノール (アンチ配置) を灰色がかった油状物として与えた (73%)、エチル 3-[3-(ベンジルオキシ)-2-クロロフェニル]-5-{1-[3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-メチルシクロブチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-4-カルボキシレート (シン配置) (0.23 mmol) の LiAlH₄ 還元。

40

【0932】

LC/MS [M+H]⁺の結果：648.4；

【0933】

— 方法 A (MeI) に従い、3-[3-(ベンジルオキシ)-2-クロロフェニル]-4-(メトキシメチル)-5-{1-[3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オ

50

キシ] - 3 - メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1, 2 - オキサゾール (アンチ配置) を無色油状物として与えた (37%)、メトキシメチル - イソオキサゾールの合成

【0934】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 662.3;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.14 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 0.93 (9H, s, $3\times\text{CH}_3$), 1.51 (3H, s, CH_3), 2.84-2.53 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 3.15 (3H, s, OCH_3), 4.20 (2H, s, OCH_2), 5.22 (2H, s, OCH_2), 7.18-7.07 (2H, d, $2\times\text{CH}$ -arom.), 7.55-7.28 (6H, $6\times\text{CH}$ -arom.), 7.87 (1H, s, CH -arom.)。

【0935】

10

ステップ3: 表題化合物が、実施例129に記載されたプロトコルに従って最終的なO-脱ベンジル化により合成されて、シリカゲルの *prep. TLC* (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 7:3) による精製後に、表題化合物を無色油状物として提供した (56%)。

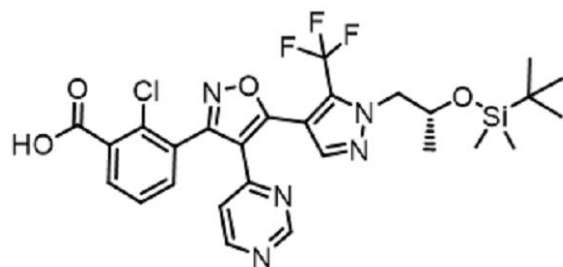
【0936】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 572.4。

【0937】

【化213】

20



【0938】

実施例154~160の合成のためのビルディングブロック:

3 - (5 - {1 - [(2R) - 2 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 2 - クロロ安息香酸

30

ステップ1: 1 - {1 - [(2R) - 2 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 2 - (ピリミジン - 4 - イル) エタン - 1 - オン (1.0 mmol) 及びメチル 2 - クロロ - 3 - (クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル) ベンゾエート; 反応は、60℃で実施された; 残渣が、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶離液: CH_2Cl_2 / MeOH 100:1) により精製されて、メチル 3 - (5 - {1 - [(2R) - 2 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 2 - クロロベンゾエートを与えた (43%);

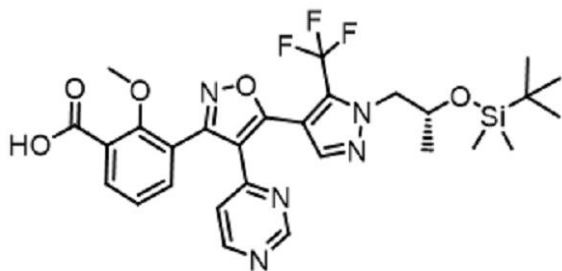
40

【0939】

ステップ2: エステル基が、エタノール (8 mL / mmol) 及び aq. NaOH (2.0 M; 8 mL / mmol) 中でケン化されて、60℃まで1時間加熱され、その後、aq. HCl (1.0 M) の添加により酸性化された。生じた懸濁液が、 CH_2Cl_2 と水に分配され、ひとまとめにされた有機層が、 MgSO_4 で脱水されて、溶媒が減圧除去され、粗製のカルボン酸を与え、そのままの状態ですらなる変換に使用された。

【0940】

【化 2 1 4】



10

【0 9 4 1】

実施例 1 6 1～及び 1 6 5 の合成のためのビルディングブロック：

3-（5- {1- [（2 R）- 2- [（t e r t-ブチルジメチルシリル）オキシ] プロピル]- 5-（トリフルオロメチル）- 1 H-ピラゾール- 4-イル} - 4-（ピリミジン- 4-イル）- 1, 2-オキサゾール- 3-イル）- 2-メトキシ安息香酸

ステップ 1：1- {1- [（2 R）- 2- [（t e r t-ブチルジメチルシリル）オキシ] プロピル]- 5-（トリフルオロメチル）- 1 H-ピラゾール- 4-イル} - 2-（ピリミジン- 4-イル）エタン- 1-オン（1. 0 mmol）及びメチル 3-（クロロ（ヒドロキシイミノ）メチル）- 2-メトキシベンゾエート；反応は、6 0℃で実施された；残渣が、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液：CH₂Cl₂ / MeOH 100：1）により精製されて、メチル 3-（5- {1- [（2 R）- 2- [（t e r t-ブチルジメチルシリル）オキシ] プロピル]- 5-（トリフルオロメチル）- 1 H-ピラゾール- 4-イル} - 4-（ピリミジン- 4-イル）- 1, 2-オキサゾール- 3-イル）- 2-メトキシベンゾエート（37%）を与えた；

20

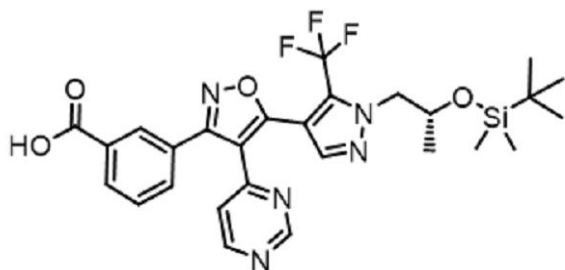
【0 9 4 2】

ステップ 2：エステル基が、エタノール（8 mL / mmol）及び aq. NaOH（2. 0 M；8 mL / mmol）中でケン化されて、6 0℃まで 1 時間加熱され、その後、aq. HCl（1. 0 M）の添加により酸性化された。生じた懸濁液が、CH₂Cl₂ と水に分配され、ひとまとめにされた有機層が、MgSO₄ で脱水されて、溶媒が減圧除去され、粗製のカルボン酸を与え、そのままの状態ですらなる変換に使用された。

30

【0 9 4 3】

【化 2 1 5】



40

【0 9 4 4】

実施例 1 6 6 及び 1 6 7 の合成のためのビルディングブロック：

3-（5- {1- [（2 R）- 2- [（t e r t-ブチルジメチルシリル）オキシ] プロピル]- 5-（トリフルオロメチル）- 1 H-ピラゾール- 4-イル} - 4-（ピリミジン- 4-イル）- 1, 2-オキサゾール- 3-イル）- 安息香酸

ステップ 1：1- {1- [（2 R）- 2- [（t e r t-ブチルジメチルシリル）オキシ] プロピル]- 5-（トリフルオロメチル）- 1 H-ピラゾール- 4-イル} - 2-（ピリミジン- 4-イル）エタン- 1-オン（1. 0 mmol）及びメチル 3-（クロロ（ヒドロキシイミノ）メチル）ベンゾエート；反応は、6 0℃で実施された；残渣が、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離液：CH₂Cl₂ / MeOH 1

50

00 : 1) により精製されて、メチル 3- (5- {1- [(2R)-2- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル} -4- (ピリミジン-4-イル) -1, 2-オキサゾール-3-イル) -ベンゾエート (41%) を与えた;

【0945】

ステップ2 : エステル基が、エタノール (8 mL / mmol) 及び aq. NaOH (2.0 M; 8 mL / mmol) 中でケン化されて、60℃まで1時間加熱され、その後、aq. HCl (1.0 M) の添加により酸性化された。生じた懸濁液が、CH₂Cl₂ と水に分配され、ひとまとめにされた有機層が、MgSO₄ で脱水されて、溶媒が減圧除去され、粗製のカルボン酸を与え、そのままの状態ですらなる変換に使用された。

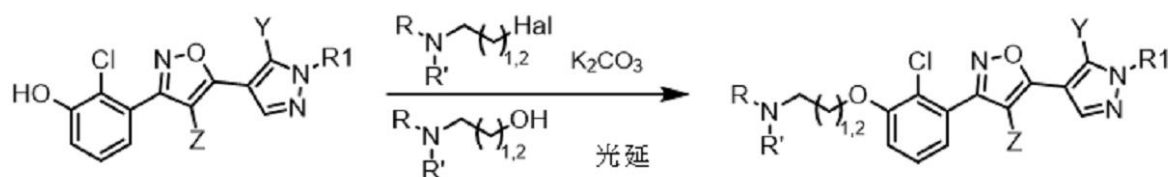
10

【0946】

フェノール基のアミノアルキル化のための一般的手順

【0947】

【化216】



20

【0948】

A) 各フェノール誘導体 (1.0 当量) が、DMF (15 mL / mmol) に溶解されて、K₂CO₃ (3.5 当量) が、添加され、続いて各アミノアルキルハロゲニド (2.0 当量) が、添加された。混合物が、示された温度で18時間攪拌され、その後、CH₂Cl₂ で希釈されて、水及びブラインで抽出された。有機相が、MgSO₄ で脱水され、濾過されて減圧濃縮された。粗生成物が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: CH₂Cl₂ / MeOH 95 : 5) により精製された。

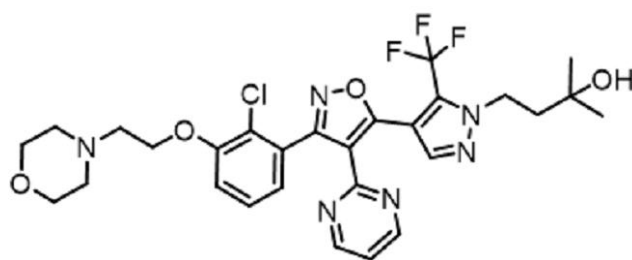
【0949】

B) 光延反応 : 各フェノール誘導体 (1.0 当量)、PPh₃ (1.5 当量) 及び各アルコール (1.5 当量) が、THF (15 mL / mmol) に溶解され、混合物が、0℃に冷却された。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (DIAD; 1.5 当量) が、添加されて、混合物が、0℃で30分間、室温で示された時間攪拌され、その後、CH₂Cl₂ で希釈され、水及びブラインで抽出された。有機相が、MgSO₄ で脱水され、濾過されて減圧濃縮された。粗生成物が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: CH₂Cl₂ / MeOH 95 : 5) により精製された。

30

【0950】

【化217】



40

【0951】

実施例 133 : 4- [4- (3- {2-クロロ-3- [2- (モルホリン-4-イル) エトキシ] フェニル} -4- (ピリミジン-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -2-メチルブタン

50

－ 2 － オール

2-クロロ-3- { 5 - [1 - (3 - ヒドロキシ-3-メチルブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 4 - (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-3-イル} - フェノール(実施例 129) (0.09 mmol) 及び N-(2-クロロエチル) モルホリン塩酸塩が、方法 A、反応温度 50 °C で用いられて、表題化合物を赤橙色油状物として与えた (14%)。

【0952】

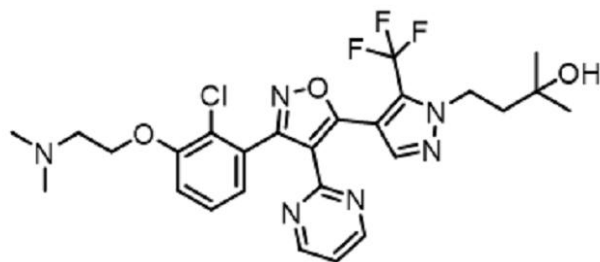
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 607.5;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.32 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 2.19-2.09 (2H, m, CH_2), 2.68-2.57 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 2.90-2.79 (2H, m, CH_2), 3.78-3.65 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 4.24-4.16 (2H, m, CH_2), 4.56-4.44 (2H, m, CH_2), 7.09-7.03 (2H, m, $2\times\text{CH- arom.}$), 7.25-7.21 (1H, m, CH- arom.), 7.34 (1H, t, CH- arom.), 8.01 (1H, s, CH- arom.), 8.52 (2H, d, $2\times\text{CH- arom.}$)

。

【0953】

【化 218】



【0954】

実施例 134: 4 - [4 - (3 - { 2-クロロ-3- [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 4 - (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] - 2-メチルブタン-2-オール

2-クロロ-3- { 5 - [1 - (3 - ヒドロキシ-3-メチルブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 4 - (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-3-イル} - フェノール (実施例 129) (0.09 mmol) 及び 2-クロロ-N, N-ジメチルエチルアミンが、方法 A、反応温度 50 °C で用いられて、表題化合物を茶色がかった油状物として与えた (8%)。

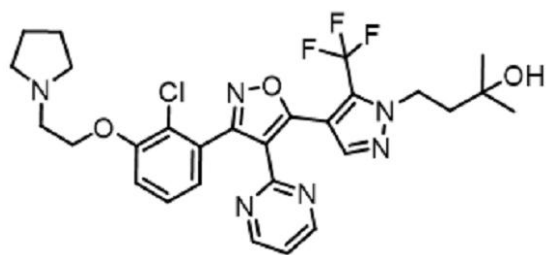
【0955】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 565.5;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.32 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 2.19-2.09 (2H, m, CH_2), 2.37 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 2.82 (2H, t, CH_2), 4.18 (2H, t, CH_2), 4.56-4.45 (2H, m, CH_2), 7.09-7.03 (2H, m, $2\times\text{CH- arom.}$), 7.25-7.21 (1H, m, CH- arom.), 7.34 (1H, t, CH- arom.), 8.01 (1H, s, CH- arom.), 8.52 (2H, d, $2\times\text{CH- arom.}$)

【0956】

【化 2 1 9】



10

【0 9 5 7】

実施例 1 3 5 : 4 - [4 - (3 - { 2 - クロロ - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - メチルブタン - 2 - オール

2 - クロロ - 3 - { 5 - [1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル } - フェノール (実施例 1 2 9) (0 . 0 9 m m o l) 及び 1 - (2 - クロロエチル) ピロリジンが、方法 A、反応温度 5 0 ° C で用いられて、表題化合物を茶色がかった油状物として与えた (5 %) 。

20

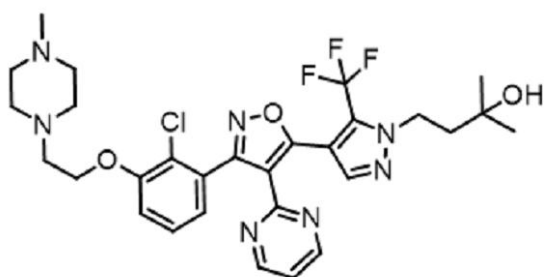
【0 9 5 8】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果 : 591.5 ;

^1H NMR ($CDCl_3$) : δ 1.32 (6H, s, $2 \times CH_3$), 1.96-1.88 (6H, m, $3 \times CH_2$), 2.18-2.10 (2H, m, CH_2), 3.01-2.89 (2H, m, CH_2), 3.22-3.12 (2H, m, CH_2), 4.39-4.29 (2H, m, CH_2), 4.54-4.46 (2H, m, CH_2), 7.09-7.03 (2H, m, $2 \times CH$ -arom.), 7.25-7.21 (1H, m, CH -arom.), 7.35 (1H, t, CH -arom.), 8.00 (1H, s, CH -arom.), 8.52 (2H, d, $2 \times CH$ -arom.)。

【0 9 5 9】

【化 2 2 0】



30

【0 9 6 0】

実施例 1 3 6 : 4 - [4 - (3 - { 2 - クロロ - 3 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - メチルブタン - 2 - オール

40

2 - クロロ - 3 - { 5 - [1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル } - フェノール (実施例 1 2 9) (0 . 0 9 m m o l) 及び 1 - (2 - クロロエチル) - 4 - メチルピペラジンが、方法 A、反応温度 1 0 0 ° C で用いられて、表題化合物を茶色がかった油状物として与えた (6 %) 。

【0 9 6 1】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果 : 620.5 ;

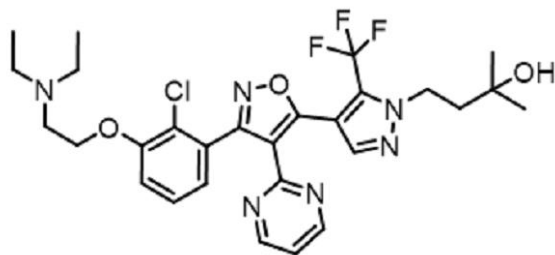
^1H NMR ($CDCl_3$) : δ 1.31 (6H, s, $2 \times CH_3$), 2.19-2.08 (2H, m, CH_2), 2.31 (3H, s, CH_3)

50

), 2.55-2.45 (4H, m, 2xCH₂), 2.70-2.64 (4H, m, 2xCH₂), 2.85 (2H, t, CH₂), 4.18 (2H, t, CH₂), 4.55-4.46 (2H, m, CH₂), 7.09-7.03 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.25-7.21 (1H, m, CH-arom.), 7.33 (1H, t, CH-arom.), 8.01 (1H, s, CH-arom.), 8.51 (2H, d, 2xCH-arom.)。

【0962】

【化221】



10

【0963】

実施例137: 4-[4-(3-{2-クロロ-3-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]フェニル}-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルブタン-2-オール

2-クロロ-3-{5-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル}-フェノール(実施例129)(0.09 mmol)及び2-クロロ-N,N-ジエチルエチルアミンが、方法A、反応温度50℃で用いられて、表題化合物を赤橙色油状物として与えた(13%)。

20

【0964】

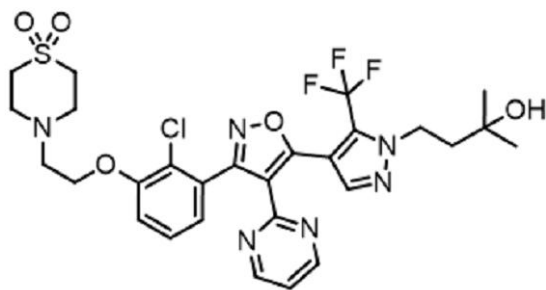
LC/MS [M+H]⁺: 593.5;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.38-1.29 (12H, m, 4xCH₃), 2.19-2.08 (2H, m, CH₂), 3.20-3.07 (4H, m, 2xCH₂), 3.41-3.33 (2H, m, CH₂), 4.59-4.46 (4H, m, 2xCH₂), 7.11-7.04 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.26-7.21 (1H, m, CH-arom.), 7.36 (1H, t, CH-arom.), 8.00 (1H, s, CH-arom.), 8.53 (2H, d, 2xCH-arom.)。

30

【0965】

【化222】



40

【0966】

実施例138: 4-[2-(2-クロロ-3-{5-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル}-フェノキシ)エチル]-チオモルホリン-1,1-ジオン

2-クロロ-3-{5-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル}-フェノール(実施例129)(0.06 mmol)及び4-(2-ヒドロキシエチル)チオモルホリン-1,1-ジオンが、方法B(18時間)

50

ーオール

2-クロロ-3-〔5-〔1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル〕-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル〕-フェノール(実施例129)(0.2mmol)及び3-ジメチルアミノ-1-プロピルクロリドが、方法A、反応温度60℃で用いられて、表題化合物を黄色油状物として与えた(49%)。

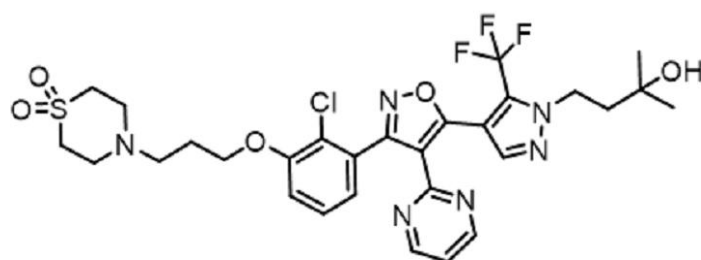
【0973】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 578.9;

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.31 (6H, s, $2 \times CH_3$), 2.07-1.95 (2H, m, CH_2), 2.18-2.08 (2H, m, CH_2), 2.27 (6H, s, $2 \times CH_3$), 2.51 (2H, t, CH_2), 4.11 (2H, t, CH_2), 4.56-4.44 (2H, m, CH_2), 7.10-7.02 (2H, m, $2 \times CH$ -arom.), 7.22 (1H, dd, CH -arom.), 7.33 (1H, t, CH -arom.), 8.01 (1H, s, CH -arom.), 8.52 (2H, d, $2 \times CH$ -arom.).

【0974】

【化225】



20

【0975】

実施例141: 4-〔3-(2-クロロ-3-〔5-〔1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル〕-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル〕-フェノキシ)プロピル〕-チオモルホリン-1,1-ジオン

2-クロロ-3-〔5-〔1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル〕-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル〕-フェノール(実施例129)(0.06mmol)及び4-(3-ヒドロキシプロピル)チオモルホリン-1,1-ジオンが、方法B(2時間)で用いられた; 表題化合物が、黄色固体として得られた(6%)。

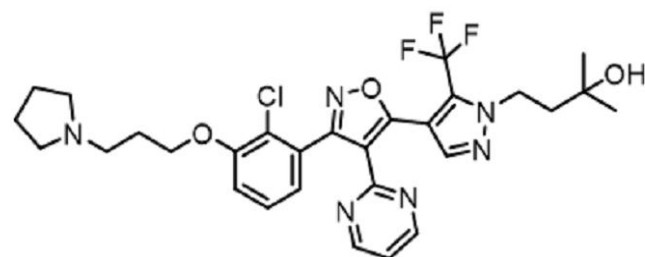
【0976】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 669,2

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.32 (6H, s, $2 \times CH_3$), 2.02-1.94 (2H, m, CH_2), 2.18-2.10 (2H, m, CH_2), 2.72 (2H, t, CH_2), 3.05-2.98 (8H, m, $4 \times CH_2$), 4.12 (2H, t, CH_2), 4.54-4.47 (2H, m, CH_2), 7.10-7.02 (2H, m, $2 \times CH$ -arom.), 7.26-7.21 (1H, m, CH -arom.), 7.35 (1H, t, CH -arom.), 8.01 (1H, s, CH -arom.), 8.52 (2H, d, $2 \times CH$ -arom.).

【0977】

【化226】



40

【0978】

50

10

【 0 9 7 9 】

【 0 9 8 0 】

【化 2 2 7】



【 0 9 8 1 】

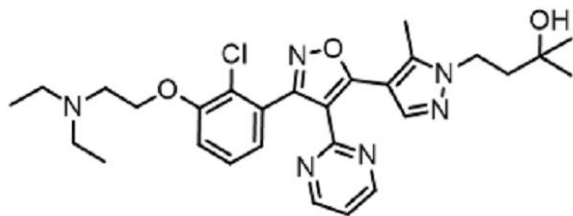
30

【 0 9 8 2 】

40

【 0 9 8 3 】

【化 2 2 8】



【0984】

10

実施例 144: 4-[[4-[[3-[[2-クロロ-3-[[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]フェニル]-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルブタン-2-オール

2-クロロ-3-[[5-[[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-フェノール (0.08 mmol) 及び 2-クロロ-N,N-ジエチルエチルアミンが、方法 A、反応温度 50 °C で用いられて、表題化合物を 21 % 収率で与えた。

【0985】

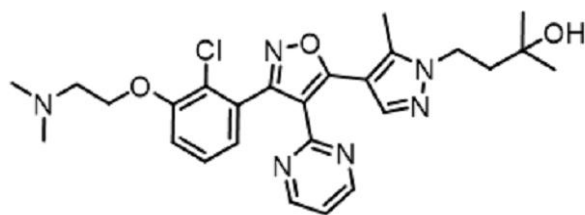
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 539.1;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.08 (6H, t, $2\times\text{CH}_3$), 1.28 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 2.08-1.97 (2H, m, CH_2), 2.56 (3H, s, CH_3), 2.70 (4H, q, $2\times\text{CH}_2$), 2.96 (2H, t, CH_2), 4.17 (2H, t, CH_2), 4.34-4.24 (2H, m, CH_2), 7.03 (1H, dd, CH-arom.), 7.08 (1H, t, CH-arom.), 7.20 (1H, dd, CH-arom.), 7.31 (1H, t, CH-arom.), 8.08 (1H, s, CH-arom.), 8.60 (2H, d, $2\times\text{CH}$ -arom.)。

20

【0986】

【化 2 2 9】



30

【0987】

実施例 145: 4-[[4-[[3-[[2-クロロ-3-[[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-5-イル]-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルブタン-2-オール

2-クロロ-3-[[5-[[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-フェノール (0.16 mmol) 及び 2-クロロ-N,N-ジメチルエチルアミンが、方法 A、反応温度 50 °C で用いられて、表題化合物を淡黄色油状物として与えた (11 %)。

40

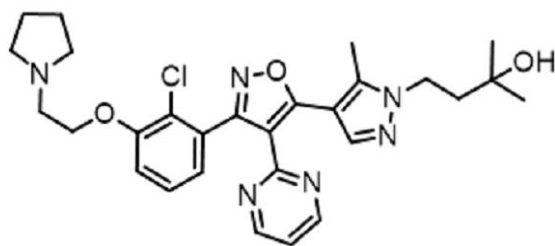
【0988】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 511.1;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.29 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 2.08-1.98 (2H, m, CH_2), 2.37 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$), 2.57 (3H, s, CH_3), 2.81 (2H, t, CH_2), 4.16 (2H, t, CH_2), 4.33-4.24 (2H, m, CH_2), 7.12-7.00 (2H, m, $2\times\text{CH}$ -arom.), 7.22 (1H, dd, CH-arom.), 7.32 (1H, t, CH-arom.), 8.07 (1H, s, CH-arom.), 8.60 (2H, d, $2\times\text{CH}$ -arom.)。

【0989】

【化 2 3 0】



【0 9 9 0】

10

実施例 1 4 6 :

4 - [4 - (3 - { 2 - クロロ - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - メチルブタン - 2 - オール

2 - クロロ - 3 - { 5 - [1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル } - フェノール (0 . 1 6 m m o l) 及び 1 - (2 - クロロエチル) ピロリジンが、方法 A、反応温度 5 0 °C で用いられて、2 回目の p r e p . T L C (溶離液 : C H ₂ C l ₂ / M e O H 9 : 1) により表題化合物を淡黄色油状物として与えた (8 %) 。

【0 9 9 1】

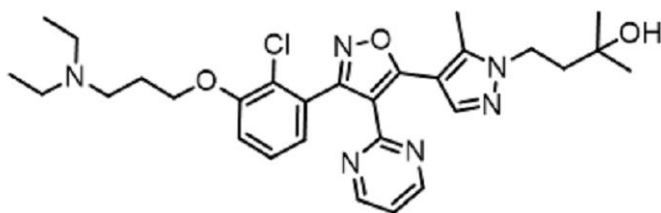
20

LC/MS [M+H]⁺の結果: 537.1;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.29 (6H, s, 2xCH₃), 1.86-1.76 (4H, m, 2xCH₂), 2.07-1.99 (2H, m, CH₂), 2.57 (3H, s, CH₃), 2.75-2.66 (4H, m, 2xCH₂), 2.98 (2H, t, CH₂), 4.21 (2H, t, CH₂), 4.33-4.25 (2H, m, CH₂), 7.04 (1H, dd, CH-arom.), 7.08 (1H, t, CH-arom.), 7.21 (1H, dd, CH-arom.), 7.32 (1H, t, CH-arom.), 8.08 (1H, s, CH-arom.), 8.60 (2H, d, 2xCH-arom.)。

【0 9 9 2】

【化 2 3 1】



30

【0 9 9 3】

実施例 1 4 7 : 4 - [4 - (3 - { 2 - クロロ - 3 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] フェニル } - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - メチルブタン - 2 - オール

2 - クロロ - 3 - { 5 - [1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル } - フェノール (0 . 0 8 m m o l) 及び 3 - ジエチルアミノ - 1 - プロパノールが、方法 B (1 . 5 時間) で用いられた; 表題化合物が、淡黄色油状物として得られた (2 2 %) 。

40

【0 9 9 4】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 553.2;

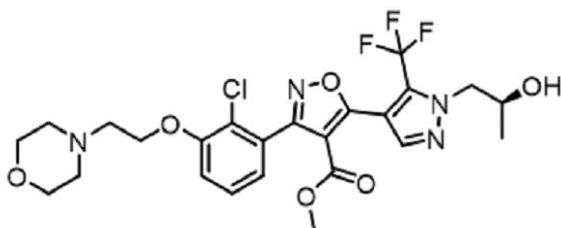
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.13 (6H, t, 2xCH₃), 1.29 (6H, s, 2xCH₃), 2.07-1.98 (2H, m, CH₂), 2.16-2.07 (2H, m, CH₂), 2.57 (3H, s, CH₃), 2.73 (4H, q, 2xCH₂), 2.82 (2H, t, CH₂), 4.11 (2H, t, CH₂), 4.32-4.23 (2H, m, CH₂), 7.02 (1H, dd, 2xCH-arom.), 7.09 (1H, t, CH-arom.), 7.20 (1H, dd, CH-arom.), 7.31 (1H, t, CH-arom.), 8.08 (1H,

50

s, CH-arom.), 8.60 (2H, d, 2xCH-arom.)。

【0995】

【化232】



10

【0996】

実施例148:メチル 3- {2-クロロ-3- [2-(モルホリン-4-イル) エトキシ] フェニル} -5- {1- [(2S)-2-ヒドロキシプロピル] -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

メチル (S)-3-(2-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-5-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (0.06 mmol) 及び N-(2-クロロエチル) モルホリン塩酸塩が、方法A、反応温度 50 °C で用いられて、表題化合物 (24%) を与えた。

20

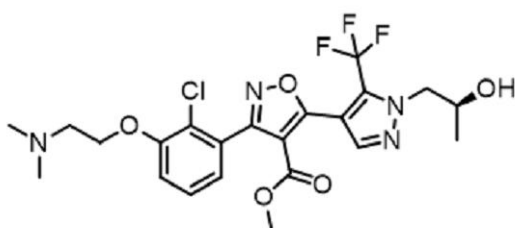
【0997】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 559.3;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.32 (3H, d, CH₃), 2.69 (4H, br, 2xCH₂), 2.93 (2H, t, CH₂), 3.63 (3H, s, OCH₃), 3.76 (4H, t, 2xCH₂), 4.30-4.19 (3H, m, CH and CH₂), 4.46-4.30 (2H, m, CH₂), 7.14-7.06 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.33 (1H, t, CH-arom.), 7.99 (1H, s, CH-arom.)。

【0998】

【化233】



30

【0999】

実施例149:メチル 3- {2-クロロ-3- [2-(ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} -5- {1- [(2S)-2-ヒドロキシプロピル] -5-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート

40

メチル (S)-3-(2-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-5-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル) イソオキサゾール-4-カルボキシレート (0.06 mmol) 及び 2-クロロ-N,N-ジメチルエチルアミンが、方法A、反応温度 50 °C で用いられて、表題化合物を与えた (19%)。

【1000】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 517.3;

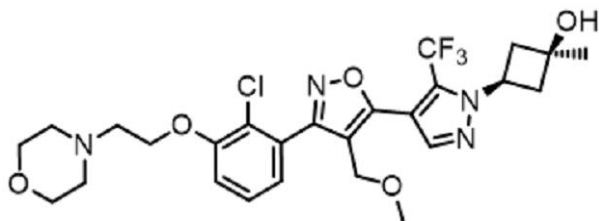
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.32 (3H, d, CH₃), 2.92 (6H, s, 2xCH₃), 3.48 (2H, t, CH₂), 3.63 (3H, s, OCH₃), 4.24 (1H, dd, CH), 4.47-4.31 (2H, m, CH₂), 4.60 (2H, t, CH₂),

50

7.19-7.11 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.38 (1H, t, CH-arom.), 7.99 (1H, s, CH-arom.).

【1001】

【化234】



10

【1002】

実施例150: 3-[4-(3-{2-クロロ-3-[2-(モルホリン-4-イル)エトキシ]フェニル}-4-(メトキシメチル)-1,2-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-1-メチルシクロブタン-1-オール (シン配置)

2-クロロ-3-[4-(メトキシメチル)-5-{1-[3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-メチルシクロブチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-3-イル]フェノール (シン配置) (0.03 mmol) 及び N-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩が、方法A、
反応温度 50 °C で用いられた；標準的なワークアップの際、粗製の材料が、THF (0.5 mL) に取り上げられて、TBAF (THF 中の 1 M; 1.1 当量) により室温で 2 時間処理された。溶媒が、減圧除去されて、表題化合物が、prep. TLC (溶離液: CH₂Cl₂ (MeOH/aq. NH₃ 100:10:1)) から淡黄色油状物として単離された (56%)。

20

【1003】

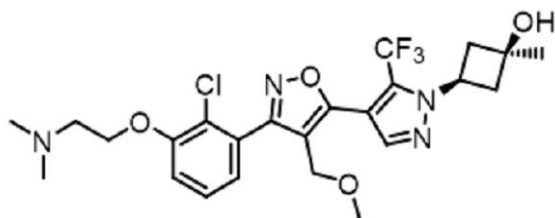
LC/MS [M+H]⁺の結果: 571.4;

¹H-NMR (CDCl₃, J [Hz]): δ = 7.90 (s, 1H ピラゾール-H), 7.35-7.29 (m, 1H, ベンジル-H), 7.11-7.06 (m, 2H, ベンジル-H), 4.77-4.67 (m, 1H, CH), 4.25-4.19 (m, 4H, CH₂, RCH₂OCH₃), 3.75-3.72 (m, 4H, モルホリン-H), 3.15 (s, 3H, RCH₂OCH₃), 2.91-2.72 (m, 6H, 3 x CH₂), 2.66-2.63 (m, 4H, モルホリン-H), 1.49 (s, 3H CH₃)。

30

【1004】

【化235】



40

【1005】

実施例151:

3-[4-(3-{2-クロロ-3-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}-4-(メトキシメチル)-1,2-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-1-メチルシクロブタン-1-オール (シン配置)

2-クロロ-3-[4-(メトキシメチル)-5-{1-[3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-メチルシクロブチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-3-イル]フェノール (シン配

50

置) (0.03 mmol) 及び 2-クロロ-N, N-ジメチルエチルアミンが、方法 A、反応温度 45 °C で用いられた；標準的なワークアップの際、粗製の材料が、THF (0.5 mL) に取り上げられて、TB AF (THF 中の 1 M; 1.1 当量) により室温で 3.5 時間処理された。溶媒が、減圧除去されて、表題化合物が、prep. TLC (溶離液: CH₂Cl₂ (MeOH/aq. NH₃ 100:10:1)) から無色油状物として単離された (48%)。

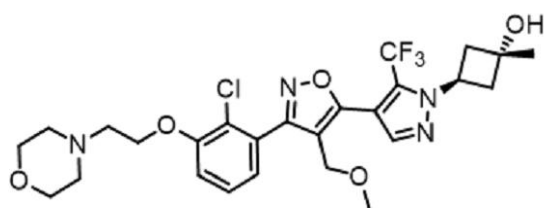
【1006】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 529.50;

¹H-NMR (CDCl₃, J [Hz]): δ = 7.91 (s, 1H ピラゾール-H), 7.35-7.29 (m, 1H, ベンジル-H), 7.11-7.06 (m, 2H, ベンジル-H), 4.77-4.67 (m, 1H, CH), 4.22-4.18 (m, 4H, CH₂, RCH₂OCH₃), 3.15 (s, 3H, RCH₂OCH₃), 2.88-2.72 (m, 6H, 3 x CH₂), 2.39 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.49 (s, 3H CH₃)。 10

【1007】

【化 236】



20

【1008】

実施例 152:3 - [4 - (3 - {2-クロロ-3 - [2 - (モルホリン-4-イル) エトキシ] フェニル} - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] - 1-メチルシクロブタン-1-オール (アンチ配置)

2-クロロ-3 - [4 - (メトキシメチル) - 5 - {1 - [3 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 3-メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル} - 1, 2-オキサゾール-3-イル] フェノール (アンチ配置) (0.02 mmol) 及び N-(2-クロロエチル) モルホリン塩酸塩が、方法 A、反応温度 50 °C で用いられた；標準的なワークアップによりの際、粗製の材料が、THF (0.5 mL) に取り上げられて、TB AF (THF 中の 1 M; 1.1 当量) により室温で 4.5 時間処理された。溶媒が、減圧除去されて、表題化合物が、prep. TLC (溶離液: CH₂Cl₂ (MeOH/aq. NH₃ 100:10:1)) から淡黄色油状物として単離された (60%)。 30

【1009】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 571.3;

¹H-NMR (CDCl₃, J [Hz]): δ = 7.87 (s, 1H ピラゾール-H), 7.35-7.29 (m, 1H, ベンジル-H), 7.12-7.06 (m, 2H, ベンジル-H), 5.32-5.21 (m, 1H, CH), 4.25-4.19 (m, 4H, CH₂, RCH₂OCH₃), 3.75-3.72 (m, 4H, モルホリノ-H), 3.15 (s, 3H, RCH₂OCH₃), 2.91-2.80 (m, 4H, 2 x CH₂), 2.68-2.61 (m, 6H, CH₂, モルホリノ-H), 1.55 (s, 3H CH₃)。 40

【1010】

CN(C)CCOc1ccc(Cl)cc1C2=CC(=C(C=C2)OC)C3=CC(=C(C=C3)N(C)F)C4[C@H](C[C@@H](C4)O)C5=CC=CC=C5

10

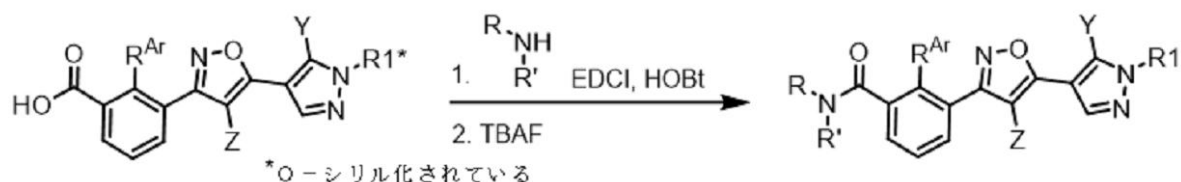
2-クロロ-3-[4-(メトキシメチル)-5-{1-[3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-メチルシクロブチル}-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-3-イル]フェノール(アンチ配置)(0.03mmol)及び2-クロロ-N,N-ジメチルエチルアミンが、方法A、反応温度50℃で用いられた；標準的なワークアップの際、粗製の材料が、THF(0.5mL)に取り上げられて、TBAF(THF中の1M;1.1当量)により室温で3.5時間処理された。溶媒が、減圧除去されて、表題化合物が、prep. TLC(溶離液:CH₂Cl₂/MeOH/aq. NH₃ 100:10:1)から淡黄色油状物として単離された(87%)。

20

¹H-NMR (CDCl₃, J [Hz]): δ = 7.87 (s, 1H ピラゾール-H), 7.35-7.29 (m, 1H, ベンジル-H), 7.11-7.06 (m, 2H, ベンジル-H), 5.31-5.21 (m, 1H, CH), 4.23-4.19 (m, 4H, CH₂, RCH₂OCH₃), 3.15 (s, 3H, RCH₂OCH₃), 2.87-2.80 (m, 2H, CH₂), 2.68-2.60 (m, 2H, CH₂), 2.40 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.55 (s, 3H, CH₃)。

30

【化 2 3 8】



40

3- (5- {1- [(2R)-2- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロピル]-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル})-4- (ピリミジン-4-イル)-1, 2-オキサゾール-3-イル)-2-クロロ安息香酸 (実施例 154~160)、3- (5- {1- [(2R)-2- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロピル]-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル})-4- (ピリミジン-4-イル)-1, 2-オキサゾール-3-イル)-2-メトキシ安息香酸 (実施例 161~165)、又は 3- (5- {1- [(2R)-2- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロピル]-5- (トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル})-4- (ピリミジン-4-イル)-1, 2-オキサゾール-3-イ

50

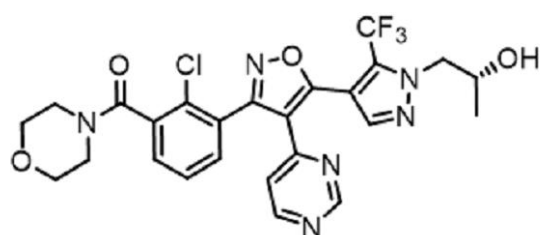
ル) - 安息香酸 (166 及び 167) (0.15 mmol) のいずれかと、各アミン (1.8 当量) と、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.5 当量) と、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI; 1.7 当量) とが、1 mL 無水 DMF に溶解された。N-メチルモルホリン (10 当量) が、添加されて、混合物が、室温で 18 時間攪拌された。混合物が、飽和 aq. NH_4Cl 溶液と CH_2Cl_2 に分配され、ひとまとめにされた有機層が、水及びブラインで洗浄され、 MgSO_4 で脱水され、濾過されて減圧濃縮された。生成物の精製が、シリカゲルの prep. TLC (溶離液: 石油エーテル/酢酸エチル 1:1; 必要であれば 2 回目の prep. TLC、希釈液: CH_2Cl_2 /MeOH 98:2) により実現された。

【1016】

ベンズアミドの最終的な O-脱シリル化が、THF (0.5 mL) 中で TBAF (THF 中の 1 M; 1.1 当量) により室温及び 3.5 時間で実現された。溶媒が、減圧除去されて、表題化合物が、prep. TLC (溶離液: CH_2Cl_2 /MeOH 95:5) から単離された。

【1017】

【化 239】



【1018】

実施例 154: (R) - (2-クロロ-3-(5-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(ピリミジン-4-イル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル) (モルホリノ) メタノン

3-(5-{1-[(2R) - 2-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロピル] - 5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル} - 4-(ピリミジン-4-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル)-2-クロロ安息香酸及びモルホリンから 2 ステップにわたり 23% 収率で。

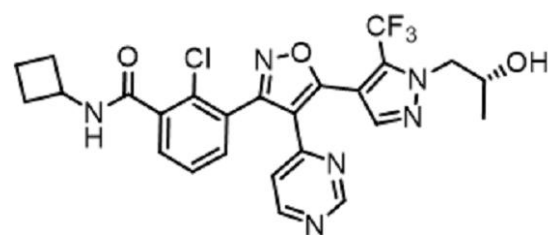
【1019】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 562.9;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.32 (3H, d, CH_3), 3.19 (2H, t, CH_2), 3.58 (2H, t, CH_2), 3.91-3.66 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 4.23 (1H, dd, CH), 4.47-4.30 (2H, m, CH_2), 6.90 (1H, br, CH-arom.), 7.57-7.45 (2H, m, $2\times\text{CH}$ -arom.), 7.64 (1H, dd, CH-arom.), 7.97 (1H, s, CH-arom.), 8.55 (1H, br, CH-arom.), 9.06 (1H, br, CH-arom.).

【1020】

【化 240】



【1021】

実施例 155: (R) - 2-クロロ-N-シクロブチル-3-(5-(1-(2-ヒド

10

20

30

40

50

ロキシプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) イソオキサゾール - 3 - イル) ベンズアミド

3 - (5 - { 1 - [(2 R) - 2 - [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] プロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 2 - クロロ安息香酸及びシクロブチルアミンから 2 ステップにわたり 14 % 収率で。

【1022】

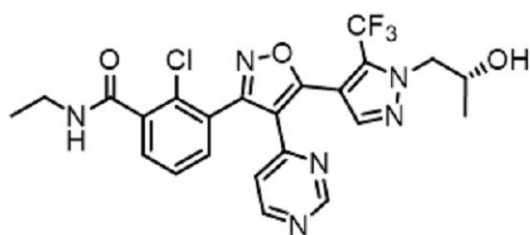
LC/MS [M+H]⁺の結果: 546.9;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.32 (3H, d, CH₃), 2.60-1.70 (6H, m, 3xCH₂), 4.24 (1H, dd, CH), 4.50-4.31 (2H, m, CH₂), 4.58 (1H, quint, CH), 6.19 (1H, br, NH), 6.94 (1H, s, CH-arom.), 7.50 (1H, t, CH-arom.), 7.61 (1H, d, CH-arom.), 7.78 (1H, d, CH-arom.), 7.98 (1H, s, CH-arom.), 8.61 (1H, br, CH-arom.), 9.07 (1H, s, CH-arom.)。

10

【1023】

【化241】



20

【1024】

実施例 156: (R) - 2 - クロロ - N - エチル - 3 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) イソオキサゾール - 3 - イル) ベンズアミド

3 - (5 - { 1 - [(2 R) - 2 - [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] プロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - 2 - クロロ安息香酸及びエチルアミン (THF 中の 2 M) から 2 ステップにわたり 8 % 収率で。

30

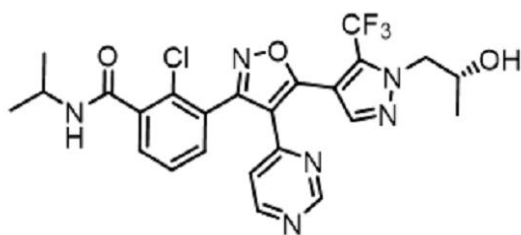
【1025】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 520.9;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.25 (3H, q, CH₃), 1.32 (3H, d, CH₃), 3.56-3.42 (2H, m, CH₂), 4.24 (1H, dd, CH), 4.48-4.31 (2H, m, CH₂), 6.00 (1H, br, N-H), 6.91 (1H, br, CH-arom.), 7.51 (1H, t, CH-arom.), 7.61 (1H, d, CH-arom.), 7.78 (1H, d, CH-arom.), 7.98 (1H, s, CH-arom.), 8.60 (1H, br, CH-arom.), 9.06 (1H, s, CH-arom.)。

【1026】

【化242】



40

【1027】

実施例 157: (R) - 2 - クロロ - 3 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) イソオキサゾール - 3 - イル) - N - イソプロピルベンズアミド

50

3 - (5 - {1 - [(2R) - 2 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル} - 4 - (ピリミジン-4-イル) - 1, 2-オキサゾール-3-イル) - 2-クロロ安息香酸及びイソプロピルアミンから2ステップにわたり12%収率で。

【1028】

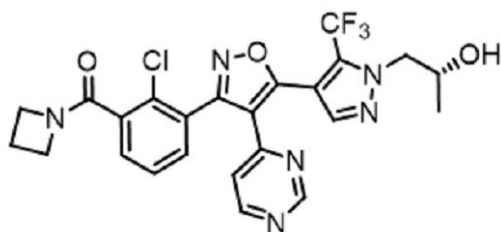
LC/MS [M+H]⁺の結果: 534.9;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.26 (6H, d, 2xCH₃), 1.32 (3H, d, CH₃), 4.48-4.18 (4H, m, 2xCH and CH₂), 5.84 (1H, d, N-H), 6.96 (1H, s, CH-arom.), 7.50 (1H, t, CH-arom.), 7.60 (1H, d, CH-arom.), 7.76 (1H, d, CH-arom.), 7.98 (1H, s, CH-arom.), 8.62 (1H, br, CH-arom.), 9.07 (1H, s, CH-arom.)。

10

【1029】

【化243】



20

【1030】

実施例158: (R) - (アゼチジン-1-イル) (2-クロロ-3 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 4 - (ピリミジン-4-イル) イソオキサゾール-3-イル) フェニル) メタノン

3 - (5 - {1 - [(2R) - 2 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル} - 4 - (ピリミジン-4-イル) - 1, 2-オキサゾール-3-イル) - 2-クロロ安息香酸及びアゼチジンから2ステップにわたり19%収率で。

【1031】

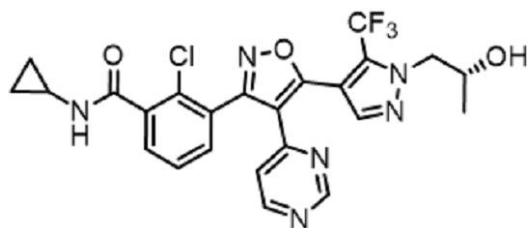
LC/MS [M+H]⁺の結果: 532.9;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.32 (3H, d, CH₃), 2.43-2.24 (2H, m, CH₂), 4.00-3.83 (2H, m, CH₂), 4.49-4.14 (5H, m, CH and 2xCH₂), 7.03 (1H, d, CH-arom.), 7.59-7.47 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.63 (1H, dd, CH-arom.), 7.97 (1H, s, CH-arom.), 8.63 (1H, br, CH-arom.), 9.08 (1H, s, CH-arom.)。

30

【1032】

【化244】



40

【1033】

実施例159: (R) - 2-クロロ-N-シクロプロピル-3 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 4 - (ピリミジン-4-イル) イソオキサゾール-3-イル) ベンズアミド

3 - (5 - {1 - [(2R) - 2 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル} - 4 - (ピリミ

50

ジン-4-イル)-1, 2-オキサゾール-3-イル)-2-クロロ安息香酸及びシクロプロピルアミンから2ステップにわたり6%収率で。

【1034】

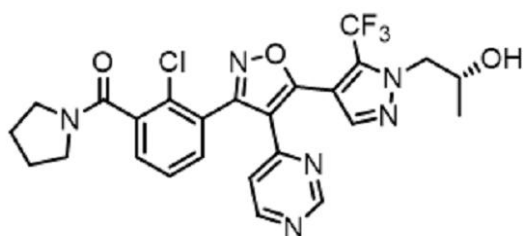
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 532.9;

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 0.68 (2H, m, CH_2), 0.91-0.85 (2H, m, CH_2), 1.32 (3H, d, CH_3), 2.98-2.84 (1H, m, CH), 4.46-4.18 (3H, m, CH and CH_2), 6.17 (1H, br, NH), 6.91 (1H, br, CH-arom.), 7.56-7.46 (1H, m, CH-arom.), 7.64-7.57 (1H, m, CH-arom.), 7.77 (1H, dd, CH-arom.), 7.97 (1H, s, CH-arom.), 8.60 (1H, br, CH-arom.), 9.06 (1H, s, CH-arom.)。

【1035】

10

【化245】



【1036】

20

実施例160: (R)-2-クロロ-3-(5-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(ピリミジン-4-イル)イソオキサゾール-3-イル)フェニル(ピロリジン-1-イル)メタノン
3-(5-{1-[(2R)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-4-(ピリミジン-4-イル)-1, 2-オキサゾール-3-イル)-2-クロロ安息香酸及びピロリジンから2ステップにわたり23%収率で。

【1037】

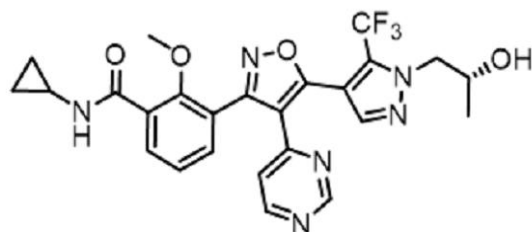
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 547.0;

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.31 (3H, d, CH_3), 2.02-1.81 (4H, m, $2 \times CH_2$), 3.13 (2H, t, CH_2), 3.62 (2H, t, CH_2), 4.23 (1H, dd, CH), 4.46-4.29 (2H, m, CH_2), 6.90 (1H, d, CH-arom.), 7.55-7.44 (2H, m, $2 \times CH$ -arom.), 7.65-7.55 (1H, m, CH-arom.), 7.96 (1H, s, CH-arom.), 8.56 (1H, br, CH-arom.), 9.03 (1H, s, CH-arom.)。

30

【1038】

【化246】



40

【1039】

実施例161: (R)-N-シクロプロピル-3-(5-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(ピリミジン-4-イル)イソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシベンズアミド

3-(5-{1-[(2R)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-4-(ピリミジン-4-イル)-1, 2-オキサゾール-3-イル)-2-メトキシ安息香酸及びシクロプロピルアミンから2ステップにわたり9%収率で。

50

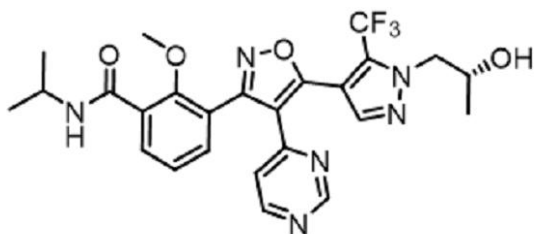
【1040】

LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 529.0;

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.61-0.49 (2H, m, CH_2), 0.94-0.80 (2H, m, CH_2), 1.33 (3H, d, CH_3), 3.06-2.78 (1H, m, CH), 3.53 (3H, s, OCH_3), 4.25 (1H, dd, CH), 4.48-4.32 (2H, m, CH_2), 7.08 (1H, d, CH-arom.), 7.50-7.36 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.67 (1H, dd, CH-arom.), 7.94 (1H, s, CH-arom.), 8.29 (1H, dd, CH-arom.), 8.66 (1H, d, CH-arom.), 9.14 (1H, s, CH-arom.).

【1041】

【化247】



10

【1042】

実施例162: (R)-3-(5-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(ピリミジン-4-イル)イソオキサゾール-3-イル)-N-イソプロピル-2-メトキシベンズアミド

20

3-(5-{1-[(2R)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-4-(ピリミジン-4-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル)-2-メトキシ安息香酸及びイソプロピルアミンから2ステップにわたり18%収率で。

【1043】

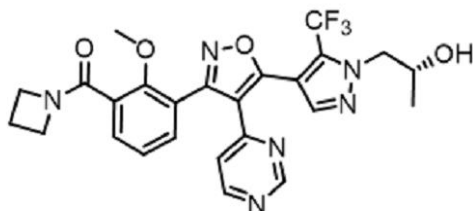
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 531.0;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.22 (6H, d, 2x CH_3), 1.33 (3H, d, CH_3), 3.57 (3H, s, OCH_3), 4.48-4.17 (4H, m, 2xCH and CH_2), 7.08 (1H, br, NH), 7.21-7.11 (1H, m, CH-arom.), 7.42 (1H, t, CH-arom.), 7.64 (1H, dd, CH-arom.), 7.95 (1H, s, CH-arom.), 8.27 (1H, dd, CH-arom.), 8.64 (1H, s, CH-arom.), 9.14 (1H, s, CH-arom.).

30

【1044】

【化248】



40

【1045】

実施例163: (R)-(アゼチジン-1-イル)(3-(5-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(ピリミジン-4-イル)イソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシフェニル)メタノン

3-(5-{1-[(2R)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-4-(ピリミジン-4-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル)-2-メトキシ安息香酸及びアゼチジンから2ステップにわたり15%収率で。

【1046】

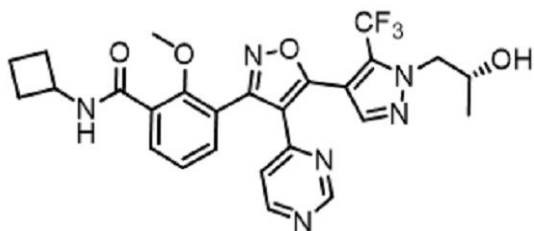
LC/MS $[M+H]^+$ の結果: 529.0;

50

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.33 (3H, d, CH_3), 2.40-2.19 (2H, m, CH_2), 3.51 (3H, s, OCH_3), 4.18-3.70 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 4.48-4.18 (3H, m, CH and CH_2), 7.14 (1H, d, CH-arom.), 7.33 (1H, t, CH-arom.), 7.58 (1H, dd, CH-arom.), 7.66 (1H, dd, CH-arom.), 7.95 (1H, s, CH-arom.), 8.63 (1H, br, CH-arom.), 9.13 (1H, s, CH-arom.).

【1047】

【化249】



10

【1048】

実施例164: (R)-N-シクロブチル-3-(5-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(ピリミジン-4-イル)イソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシベンズアミド

3-(5-{1-[(2R)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-4-(ピリミジン-4-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル)-2-メトキシ安息香酸及びシクロブチルアミンから2ステップにわたり11%収率で。

20

【1049】

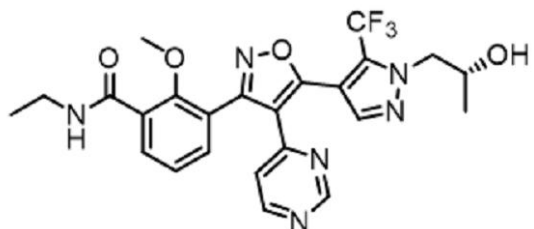
LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 543.0;

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.32 (3H, d, CH_3), 1.92-1.68 (4H, m, $2\times\text{CH}_2$), 2.47-2.26 (2H, m, CH_2), 3.58 (3H, s, OCH_3), 4.24 (1H, dd, CH), 4.46-4.30 (2H, m, CH_2), 4.64-4.49 (1H, m, CH_2), 6.93 (1H, br, NH), 7.38 (1H, t, CH-arom.), 7.51 (1H, d, CH-arom.), 7.62 (1H, dd, CH-arom.), 7.95 (1H, s, CH-arom.), 8.24 (1H, dd, CH-arom.), 8.58 (1H, br, CH-arom.), 9.10 (1H, s, CH-arom.).

【1050】

【化250】

30



【1051】

実施例165: (R)-N-エチル-3-(5-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(ピリミジン-4-イル)イソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシベンズアミド

3-(5-{1-[(2R)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-4-(ピリミジン-4-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル)-2-メトキシ安息香酸及びエチルアミン (THF中の2M) から2ステップにわたり4%収率で。

40

【1052】

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ の結果: 517.0;

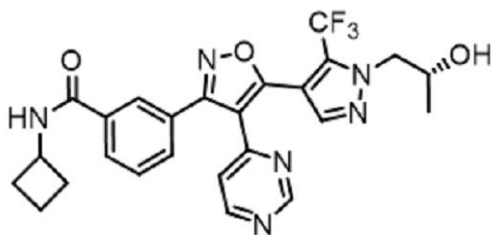
^1H NMR (CDCl_3): δ 1.18 (3H, t, CH_3), 1.32 (3H, d, CH_3), 3.52-3.38 (2H, m, CH_2), 3.55 (3H, s, OCH_3), 4.24 (1H, dd, CH), 4.47-4.30 (2H, m, CH_2), 6.90 (1H, br, NH)

50

, 7.47-7.30 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.64 (1H, dd, CH-arom.), 7.94 (1H, s, CH-arom.), 8.26 (1H, dd, CH-arom.), 8.56 (1H, br, CH-arom.), 9.08 (1H, s, CH-arom.).

【1053】

【化251】



10

【1054】

実施例166: (R)-N-シクロブチル-3-(5-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(ピリミジン-4-イル)イソオキサゾール-3-イル)ベンズアミド

3-(5-{1-[(2R)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-4-(ピリミジン-4-イル)-1, 2-オキサゾール-3-イル)-安息香酸及びシクロブチルアミンから2ステップにわたり16%収率で。

20

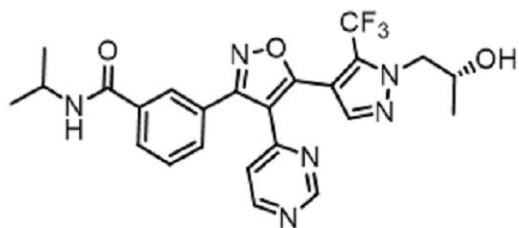
【1055】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 513.0;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.31 (3H, d, CH₃), 1.88-1.71 (2H, m, CH₂), 2.07-1.88 (2H, m, CH₂), 2.54-2.36 (2H, m, CH₂), 3.22 (1H, d, CH), 4.22 (1H, dd, CH), 4.47-4.29 (2H, m, CH₂), 4.68-4.49 (1H, m, CH), 6.23 (1H, d, N-H), 6.97 (1H, dd, CH-arom.), 7.60-7.43 (2H, m, 2xCH-arom.), 8.02-7.88 (3H, m, 3xCH-arom.), 8.59 (1H, d, CH-arom.), 9.18 (1H, d, CH-arom.).

【1056】

【化252】



30

【1057】

実施例167: (R)-3-(5-(1-(2-ヒドロキシプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(ピリミジン-4-イル)イソオキサゾール-3-イル)-N-イソプロピルベンズアミド

40

3-(5-{1-[(2R)-2-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-4-(ピリミジン-4-イル)-1, 2-オキサゾール-3-イル)-安息香酸及びイソプロピルアミンから2ステップにわたり8%収率で。

【1058】

LC/MS [M+H]⁺の結果: 501.0;

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.27 (6H, d, 2xCH₃), 1.31 (3H, d, CH₃), 3.22 (1H, br, OH), 4.58-4.07 (4H, m, 2xCH and CH₂), 5.91 (1H, d, N-H), 6.97 (1H, dd, CH-arom.), 7.57-7.45 (2H, m, 2xCH-arom.), 7.99-7.88 (3H, m, 3xCH-arom.), 8.59 (1H, d, CH-arom.), 9.18 (1H, d, CH-arom.).

50

【1059】

b) 生物学的試験

サイトカインアッセイ：PHAで刺激したヒトPBMCの増殖及びそれによるサイトカイン産生の分析

健康なヒトドナー由来の末梢血単核細胞（PBMC）を、製造業者によって推奨されたプロトコールに従って、Accuspin（商標）System-Histopaque-1077（シグマ）を用いて精製した。次いで、精製したPBMCをリン酸緩衝生理食塩水（PBS）で2回洗浄し、10%透析済み熱不活化ウシ胎児血清、1.5mM L-グルタミン、100Uペニシリン/ml、及び100mgストレプトマイシン/ml（すべて、ドイツ、アイデンバッハ、PAN Biotech製）を補充したRPMI 1640培地中に再懸濁した。刺激のためには、PBMCを 1×10^5 細胞/ウェルで播種し、2µg/mlフィトヘマグルチニン（PHA、シグマ）で活性化し、試験化合物と48時間インキュベートした。次いで、IL-17A、IL-17F、及びINF-γを、Luminex BioPlexシステムを用いて、製造業者の指示instructionsに従って、培養上清中で測定した（BioRad、ミュンヘン、ドイツ）。スクリーニングには、化合物を10、1、0.1、及び0.01µMで使用した。IC₅₀の決定には、化合物を半対数的に滴定した。

10

【1060】

細胞増殖は、製造業者の指示に従ってRoche（マンハイム、ドイツ）製のBrdUをベースとする細胞増殖ELISAを用いて分析した。

【1061】

上記培養上清中のサイトカインは以下の方法を用いて測定した。IL-17Aは、eBioscience（フランクフルト、ドイツ）からのヒトホモダイマーIL-17A ELISA Ready Set Goキットを使用して測定し、IL-17Fには、Holzel Diagnostica GmbH（ケルン、ドイツ）製のヒトIL-17F ELI-Pairを使用し、INF-γには、BD Bioscience（ハイデルベルク、ドイツ）製のOptEIA ヒトIFN-g ELISAを使用し、すべて製造業者の指示に従った。

20

【1062】

c) 水溶性

水溶性は、50mMリン酸緩衝液（pH4.0、6.0、7.4、及び9.0を試験した、下記の値はpH7.4で得られた）中で試験し、勾配プログラム（下記参照）及び逆相システムを用いてHPLC/DADシステムによって決定した。これを達成するために、試料（最終体積500µl、化合物濃度200µM）を、水性リン酸緩衝液（aqueous phosphate buffers）（pH4.0、6.0、7.4、及び9.0）中、1400rpm（サーモミキサー、エッペンドルフ）で連続的に振盪しながら23℃で24時間インキュベートし、最終DMSO濃度を1%とした。溶液から未溶解化合物を分離するために、試料を遠心分離した（30分18000g（23℃））。UV検出器を備えたHPLCで上清を測定し、標準曲線のシグナルに従って濃度を計算した。標準曲線は、各化合物の原液（stock solution）を、（c=0.1mg/ml、DMSO中の10µlの20mM化合物を914µlのMeCNに加えることによって得られた）をある量のMeCNで0.1~200µg/mlの範囲をカバーするように希釈することによって作成した。希釈の例を下表に示す。

30

40

【1063】

【化 2 5 3】

濃度 [$\mu\text{g}/\text{ml}$]	原液 [μl]	溶媒 MeCN [μl]
0.1	1	999
0.5	5	995
1	10	990
2	20	980
5	50	950
10	100	900

10

【1064】

次の機器を使用した。

HPLC/PDA: Dionex Rapid Separation LC-System Ultimate 3000

HPLCポンプ: HPG-3400 番号8007268

オートサンプラー: WPS-3000SL 番号8007769

カラムオーブン: TCC-3200 番号8006790

検出器: PDA-3000 番号08011269

カラム: 試験化合物に応ず

ソフトウェア: Chromeleon 6.80 SP3 Build 2345 (128616) 番号36452

エクセル2000/2007

20

ガラス器具: パスツールピペット

バイアル: ガスケット付きガラスバイアル (2ml) (Dionex)

化学天秤: Sartorius LE225D-0CE (正確度: 0.01mg)

その他: レイニンGPSチップ、レイニンピペットライト、小型シェーカー

HPLCパラメーター:

移動相A: 試験化合物に応ず、例えば0.1%ギ酸含有水

移動相B: 試験化合物に応ず、例えばアセトニトリル

注入量: 5 μl

カラム温度: 試験化合物に応ず、例えば30°C

オートサンプラー温度: 周囲温度

30

サンプルループ: 25 μl

PDA検出波長: 試験化合物に応ず、データ収集レート5Hz

クロマトグラフィー停止時間: 試験化合物に応ず、例えば3.4分

プログラムHPLC: 試験化合物に応ず

例として、次の勾配を特定の化合物の測定に用いた。

【1065】

【化 2 5 4】

時間 [分]	A [%]	B [%]	流量 [$\text{ml}/\text{分}$]
0.0	80	20	1.7
0.4	80	20	1.7
2.2	5	95	1.7
2.7	5	95	1.7
2.8	80	20	1.7
3.4	80	20	1.7

40

【1066】

d) ミクロソーム安定性

本発明の化合物の代謝安定性は、ヒト肝ミクロソームとのインキュベーション、及びそれに続くHPLC-MS/MSによるそれぞれの化合物(「親化合物」)の残量の測定に

50

よって決定した。

【1067】

これを達成するために、1000 μ l の最終反応体積において、各化合物を1 μ M の最終濃度で、製造業者の仕様に従って、pH 7.4 の0.1 Mリン酸カリウム緩衝液中で、NADPH再生システムの形態の補助因子（プロメガ、#V9510）と共に、0.5 mg/ml のヒト肝ミクロソーム（HLM Pool 50名のドナー、20 mg/ml、BD Gentest、#452156、ロット番号88114）とインキュベートした。各試料の最終DMSO濃度は0.4%であった。インキュベーションは、60分間までの異なる時間間隔で、振盪条件下（サーモミキサー、1400 rpm）、37℃で行った。反応を止めるために、各時点で200 μ l の反応物を取り出し、200 μ l の氷冷アセトニトリルを加えた。次いで、試料を遠心分離した（4℃、14000 * g、15分間）。上清を残留親化合物濃度について分析し、HPLC-MS/MSを用いて代謝物についてスキャンした。各化合物について最適化されたMS法を用いることによって、化合物特異的シグナルの曲線下ピーク面積を測定する。60分のアッセイ時間にわたるピーク面積の変化は、T0の%について残りの親化合物に類似する。これらの点によって、釣り合い線（balancing line）を設定した。次いでハーフタイムとクリアランスは、勾配に基づいて計算することができる。

10

【1068】

装置：Waters XevoTM TQ MS、Agilent 1200HPLC、CTC-PALオートサンプラー（温度8℃）

20

【1069】

【表 1 - 1】

表 1 本発明の式 (I) の例示的な化合物は、以下を含む。

実施例	名称	IL- 17A 阻害	IL- 17F 阻害	IFN- ガンマ 阻害	水溶性	t _{1/2} hLM
1	1- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -2-メチルプロパン-2-オール	++	++	+++	+++	+++
2	1- ({4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} メチル) シクロプロパン-1-オール	+++	++	+++	++	+
3	4- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -2-メチルブタン-2-オール	+++	+++	+++	未検	+++
4	(2R)-1- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} プロパン-2-オール	+++	+++	+++	未検	+
5	(2S)-1- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} プロパン-2-オール	+++	++	+++	未検	++
6	1- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} ブタン-2-オール (ラセミ体)	+++	+++	+++	未検	+

10

20

30

40

【表 1 - 2】

7	3 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール (ラセミ体)	+++	+++	+++	未検	+
8	エチル 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート	+++	++	+++	++	+++
9	エチル 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - [1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート	+++	+++	+++	++	++
10	エチル 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - { 1 - [(1 R , 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート (シン)	+++	+++	+++	++	+++
11	エチル 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - { 1 - [(1 S , 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート (アンチ)	+++	+++	+++	未検	未検
12	エチル 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - { 1 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート	+++	+++	+++	+++	+
13	エチル 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - { 1 - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート	+++	+++	+++	+++	++

10

20

30

40

【表 1 - 3】

14	エチル 3-(2-クロロ-6-フル オロフェニル)-5-[1-(2-ヒ ドロキシブチル)-5-(トリフルオ ロメチル)-1H-ピラゾール-4- イル]-1, 2-オキサゾール-4- カルボキシレート (ラセミ体)	+++	+++	+++	++	+
15	エチル 3-(2-クロロ-6-フル オロフェニル)-5-[1-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキ シプロピル)-5-(トリフルオロメ チル)-1H-ピラゾール-4-イ ル]-1, 2-オキサゾール-4-カ ルボキシレート (ラセミ体)	+++	+++	+++	++	0
16	エチル 3-(2-クロロ-6-フル オロフェニル)-5-[1-[(2 R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2 -ヒドロキシプロピル]-5-(トリ フルオロメチル)-1H-ピラゾール -4-イル]-1, 2-オキサゾール -4-カルボキシレート	+++	+++	+++	未検	0
17	メチル 3-(2-クロロフェニル) -5-[5-メチル-1-[(1S, 3R)-3-ヒドロキシ-3-メチル シクロブチル]-1H-ピラゾール- 4-イル]-1, 2-オキサゾール- 4-カルボキシレート (アンチ)	+	+	+	未検	未検
18	メチル 3-(2-クロロフェニル) -5-[5-メチル-1-[(1R, 3S)-3-ヒドロキシ-3-メチル シクロブチル]-1H-ピラゾール- 4-イル]-1, 2-オキサゾール- 4-カルボキシレート (シン)	++	+++	+++	未検	+++
19	メチル 3-(2-クロロフェニル) -5-[1-(3-ヒドロキシ-3- メチルブチル)-5-メチル-1H- ピラゾール-4-イル]-1, 2-オ キサゾール-4-カルボキシレート	+++	++	+++	未検	+++
20	メチル 3-(2-クロロ-6-フル オロフェニル)-5-[1-(3-ヒ ドロキシ-3-メチルブチル)-5- メチル-1H-ピラゾール-4-イ ル]-1, 2-オキサゾール-4-カ ルボキシレート	+++	+++	+++	+++	+++
21	メチル 5-[1-[(2R)-2- ヒドロキシプロピル]-5-(トリフ ルオロメチル)-1H-ピラゾール- 4-イル]-3-(2-メトキシピリ ジン-3-イル)-1, 2-オキサゾ ール-4-カルボキシレート	+	+	+	未検	未検

10

20

30

40

【表 1 - 4】

2 2	メチル 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - { 1 - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート	++	++	+++	未検	未検
2 3	メチル 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - { 1 - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート	++	++	+++	未検	+
2 4	メチル 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - { 1 - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート	+	++	++	未検	未検
2 5	メチル 3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - { 1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート	+++	+++	+++	未検	+++
2 6	メチル 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - { 1 - [(1 S, 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート (アンチ)	+	+	+	+	++
2 7	メチル 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - { 1 - [(1 R, 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート (シン)	+++	+++	+++	++	++
2 8	メチル 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - { 1 - (3 - ヒドロキシシクロブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート	+	+	+	未検	未検

10

20

30

40

【表 1 - 5】

29	メチル 3- (2-クロロフェニル) -5- {1- [(1S, 3S) -3-ヒドロキシ-3- (メトキシメチル) シクロブチル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (シン)	+	+	++	未検	未検
30	1- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} -2-メチルプロパン-2-オール	++	+	+	未検	未検
31	1- {4- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -4- (1, 3-チアゾール-2-イル) -1, 2-オキサゾール-5-イル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル} (2- ² H) プロパン-2-オール (ラセミ体)	+++	+++	+++	0	++
32	エチル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- {1- [2-ヒドロキシ (2- ² H) プロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (ラセミ体)	+++	+++	+++	+++	++
33	メチル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- {1- [2-ヒドロキシ (2- ² H) プロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (ラセミ体)	+++	+++	+++	+++	+++
34	1- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- [1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1, 2-オキサゾール-4-イル] エタン-1-オン	+	+	+	未検	未検
35	1- [3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- {1- [(2R) -2-ヒドロキシプロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-イル] エタン-1-オン	++	++	++	+++	++

10

20

30

40

【表 1 - 6】

36	1-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2-オキサゾール-4-イル]-2-シクロブチルエタン-1-オン	+	++	++	未検	未検
37	1-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2-オキサゾール-4-イル]ペンタ-4-エン-1-オン	++	++	++	未検	未検
38	2-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2-オキサゾール-4-イル]-1-シクロプロピルヘキサ-5-エン-2-オール (ラセミ体)	+	0	0	未検	未検
39	1-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2-オキサゾール-4-イル]-2-メトキシエタン-1-オン	+	0	+	未検	未検
40	1-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-1,2-オキサゾール-4-イル]-2-メトキシエタン-1-オン	+	+	+	未検	未検
41	3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-シクロペンチル-5-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2-オキサゾール-4-カルボキサミド	0	0	0	未検	未検

10

20

30

40

【表 1 - 7】

4 2	3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 5 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド	0	0	0	未検	未検
4 3	3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - N - シクロブチル - 5 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド	+	+	+	未検	未検
4 4	3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - N - シクロペンチル - 5 - {1 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド	++	+	++	+++	0
4 5	3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - N - シクロプロピル - 5 - {1 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド	+	+	+	未検	未検
4 6	3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - N - シクロブチル - 5 - {1 - [(2 R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキサミド	+	++	++	未検	未検
4 7	オキセタン - 3 - イル 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - {1 - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート	++	++	++	未検	未検
4 8	シクロプロピル 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - {1 - [(1 S, 3 R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート (アンチ)	+	+	+	未検	未検

10

20

30

40

【表 1 - 8】

49	シクロプロピル 3- (2-クロロフェニル) -5- {1- [(1R, 3S) -3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (シン)	+++	+++	+++	+	+++
50	シクロプロピル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- {1- [(1S, 3R) -3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (アンチ)	++	+++	+++	未検	未検
51	シクロプロピル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- {1- [(1R, 3S) -3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル] -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (シン)	++	+++	+++	++	++
52	オキセタン-3-イル 3- (2-クロロフェニル) -5- {1- [(1R, 3S) -3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル] -5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (シン)	++	++	++	未検	未検
53	シクロプロピル 3- (2-クロロフェニル) -5- {5-メチル-1- [(1R, 3S) -3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル] -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (シン)	+++	+++	+++	未検	+++
54	シクロプロピル 3- (2-クロロフェニル) -5- {5-メチル-1- [(1S, 3R) -3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル] -1H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (アンチ)	+	+	++	未検	未検
55	シクロプロピル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- [1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート	+++	+++	+++	未検	++

10

20

30

40

【表 1 - 9】

5 6	シクロブチル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- [1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-4-イル] -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート	+++	+++	+++	+	0
5 7	オキセタン-3-イル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- [1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-4-イル] -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート	+	++	++	未検	未検
5 8	オキセタン-3-イル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- {1- [(2 R) -2-ヒドロキシプロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート	++	+++	+++	未検	++
5 9	シクロプロピル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- {1- [(2 S) -2-ヒドロキシプロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート	+++	+++	+++	+++	+
6 0	オキセタン-3-イル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- {1- [(2 S) -2-ヒドロキシプロピル] -5- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート	++	++	++	+++	+
6 1	シクロプロピル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- {5-メチル-1- [(1 R, 3 S) -3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル] -1 H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (シン)	+++	+++	+++	未検	++
6 2	シクロプロピル 3- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) -5- {5-メチル-1- [(1 S, 3 R) -3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル] -1 H-ピラゾール-4-イル} -1, 2-オキサゾール-4-カルボキシレート (アンチ)	+++	+++	+++	未検	未検

10

20

30

40

【表 1 - 10】

6 3	1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルプロパン - 2 - オール	0	0	0	未検	未検
6 4	(1 R , 3 S) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)	0	0	+	未検	未検
6 5	1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルプロパン - 2 - オール	+	+	+	+++	未検
6 6	(2 R) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } プロパン - 2 - オール	++	++	+++	+++	未検
6 7	4 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルブタン - 2 - オール	++	++	+++	+++	+++
6 8	(2 S) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } プロパン - 2 - オール	+	+	++	未検	未検
6 9	(1 R , 3 S) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)	++	++	+++	未検	+++

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

7 0	(1 R, 3 S) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)		+	+	未検	未検
7 1	(1 S, 3 R) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (アンチ)		+	+	未検	未検
7 2	(1 R, 3 S) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)	++	++	+++	未検	未検
7 3	(1 S, 3 R) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (アンチ)	+	+	+	未検	未検
7 4	(1 R, 3 S) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)	++	++	++	未検	未検
7 5	(2 S) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - [(2 - メトキシエトキシ) メチル] - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } プロパン - 2 - オール	+	+	+	未検	未検
7 6	(2 R) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (エトキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } プロパン - 2 - オール	++	++	+++	+++	+

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

7 7	4 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルブタン - 2 - オール	+++	+++	+++	++	+++
7 8	4 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルブタン - 2 - オール	++	+++	+++	+++	++
7 9	4 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルブタン - 2 - オール	++	++	+++	未検	未検
8 0	(1 R , 3 S) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)				未検	未検
8 1	(1 S , 3 R) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (アンチ)	+	+	++	未検	未検
8 2	4 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルブタン - 2 - オール	+++	+++	+++	+++	+++
8 3	(1 R , 3 S) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)	+++	+++	+++	+	++

10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

8 4	(1 S, 3 R) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (アンチ)	++	++	++	未検	未検
8 5	(2 R) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } プロパン - 2 - オール	+++	+++	+++	未検	+
8 6	(1 R, 3 S) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)	+++	+++	+++	未検	+++
8 7	(1 R, 3 S) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)	++	+++	+++	+++	+++
8 8	(2 S) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - [(オキセタン - 3 - イルオキシ) メチル] - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } プロパン - 2 - オール	0	+	+	未検	未検
8 9	(2 R) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - [(プロパン - 2 - イルオキシ) メチル] - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } プロパン - 2 - オール	+++	+++	+++	+++	0
9 0	(2 R) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (シクロブトキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } プロパン - 2 - オール	+++	+++	+++	+++	0

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

9 1	4 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルブタン - 2 - オール	+++	+++	+++	未検	未検
9 2	(1 R, 3 S) - 3 - [4 - (3 - { 2 - クロロ - 3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エトキシ] フェニル } - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)	+++	+++	+++	未検	0
9 3	メチル 5 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 3 - (2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート	+	++	++	未検	未検
9 4	(2 R) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } プロパン - 2 - オール	0	0	+	未検	未検
9 5	1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } (2 - 2 H) プロパン - 2 - オール (ラセミ体)	++	++	++	+++	+++
9 6	(2 S) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロフェニル) - 4 - (オキサラン - 2 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } プロパン - 2 - オール	+	+	++	未検	未検
9 7	(2 R) - 1 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } プロパン - 2 - オール	+++	+++	+++	未検	++

10

20

30

40

【表 1 - 1 5】

98	(1R, 3S) - 3 - { 4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニ ル) - 4 - (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール-1-イル} - 1-メチ ルシクロブタン-1-オール (シン)	+++	+++	+++	未検	+++
99	(1R, 3S) - 3 - { 4 - [3 - (2-クロロフェニル) - 4 - (ピリ ミジン-2-イル) - 1, 2-オキサ ゾール-5-イル] - 5 - メチル-1 H-ピラゾール-1-イル} - 1-メ チルシクロブタン-1-オール (シ ン)	++	+++	+++	+++	+++
100	(1R, 3S) - 3 - { 4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニ ル) - 4 - (ピラジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール-1-イル} - 1-メチル シクロブタン-1-オール (シン)	++	+++	+++	未検	+++
101	(1R, 3S) - 3 - { 4 - [3 - (2-クロロフェニル) - 4 - (ピラ ジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾ ール-5-イル] - 5 - (トリフルオ ロメチル) - 1H-ピラゾール-1- イル} - 1-メチルシクロブタン-1 -オール (シン)	+	0	0	+	+++
102	(1R, 3S) - 3 - { 4 - [3 - (2-クロロフェニル) - 4 - (ピリ ミジン-2-イル) - 1, 2-オキサ ゾール-5-イル] - 5 - (トリフル オロメチル) - 1H-ピラゾール-1 -イル} - 1-メチルシクロブタン- 1-オール (シン)	+++	+++	+++	+++	+++
103	(1R, 3S) - 3 - { 4 - [3 - (2-クロロ-3-メトキシフェニ ル) - 4 - (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール-1-イル} - 1-メチ ルシクロブタン-1-オール (シン)	+++	+++	+++	未検	+++
104	(1R, 3S) - 3 - { 4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニ ル) - 4 - (ピリミジン-4-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール-1-イル} - 1-メチ ルシクロブタン-1-オール (シン)	+++	+++	+++	+	+++

10

20

30

40

【表 1 - 1 6】

105	(1S, 3R) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4 - (ピリミジン-4-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (アンチ)	+	++	++	未検	未検
106	(1R, 3S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロフェニル) - 4 - (ピリミジン-4-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)	+++	+++	+++	+++	+++
107	(1R, 3S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロフェニル) - 4 - (ピリミジン-4-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)	++	++	+++	未検	未検
108	(1R, 3S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4 - (ピリミジン-4-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)	++	++	++	未検	未検
109	(1R, 3S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロフェニル) - 4 - (ピラジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)	+	+	++	未検	未検
110	(1R, 3S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4 - (ピラジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)	++	++	++	+++	+++
111	(1R, 3S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4 - (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)	+++	+++	+++	+++	+++

10

20

30

40

【表 1 - 17】

112	(1R, 3S) - 3 - {4 - [3 - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} - 1-メチルシクロブタン-1-オール (シン)	+++	+++	+++	+++	+++
113	(2R) - 1 - {4 - [3 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル} プロパン-2-オール	+	++	+	未検	未検
114	1 - {4 - [3 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル} - 2-メチルプロパン-2-オール	0	0	+	未検	未検
115	(2R) - 1 - {4 - [3 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン-4-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル} プロパン-2-オール	+	+	++	未検	未検
116	1 - {4 - [3 - (2-メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン-4-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル} - 2-メチルプロパン-2-オール	0	0	+	未検	未検
117	(2R) - 1 - {4 - [3 - (2-クロロ-3-メトキシフェニル) - 4 - (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル} プロパン-2-オール	+	+	++	未検	未検
118	1 - {4 - [3 - (2-クロロ-6-フルオロフェニル) - 4 - (ピリミジン-2-イル) - 1, 2-オキサゾール-5-イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル} - 2-メチルプロパン-2-オール	+++	+++	+++	未検	+++

10

20

30

40

【表 1 - 1 8】

1 1 9	(2R)-1-[4-[3-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-4-(ピリミジン-4-イル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-2-オール	+	+	++	未検	未検
1 2 0	1-[4-[3-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-4-(ピリミジン-4-イル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-2-オール	+	0	+	未検	未検
1 2 1	4-[4-[3-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-4-(ピリミジン-2-イル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルブタン-2-オール	+++	++	+++	未検	+++
1 2 2	4-[4-[3-(2-クロロフェニル)-4-(ピリミジン-2-イル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルブタン-2-オール	+++	+++	+++	未検	未検
1 2 3	4-[4-[3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-4-(ピリミジン-2-イル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルブタン-2-オール	+++	+++	+++	+++	+++
1 2 4	4-[4-[3-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-4-(ピリミジン-2-イル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルブタン-2-オール	+++	+++	+++	未検	+++
1 2 5	4-[4-[3-(2, 6-ジクロロ-3-メトキシフェニル)-4-(ピリミジン-2-イル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルブタン-2-オール	++	+++	+++	未検	+++
1 2 6	4-[4-[3-(2-クロロフェニル)-4-(ピリミジン-2-イル)-1, 2-オキサゾール-5-イル]-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルブタン-2-オール	++	++	++	+++	+++

10

20

30

40

【表 1 - 1 9】

1 2 7	4 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 2 - メチルブタン - 2 - オール	++	++	+++	未検	+++
1 2 8	4 - (4 - [3 - [3 - (ベンジルオキシ) - 2 - クロロフェニル] - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール	+++	+++	0	0	0
1 2 9	2 - クロロ - 3 - { 5 - [1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル } フェノール	++	++	+	未検	未検
1 3 0	(1 R , 3 S) - 3 - { 4 - [3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 4 - (シクロプロポキシメチル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)	+++	+++	+++	++	++
1 3 1	エチル 3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - { 1 - [(1 R , 3 S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート (シン)	+++	+++	+++	+++	+++
1 3 2	エチル 3 - (2 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - 5 - [1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 1 , 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート	+++	+++	+++	++	++
1 3 3	4 - [4 - (3 - [2 - クロロ - 3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エトキシ] フェニル] - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - メチルブタン - 2 - オール	+++	+++	+++	未検	0

10

20

30

40

【表 1 - 20】

134	4-[4-(3-{2-クロロ-3-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル}-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルブタン-2-オール	+++	++	++	未検	+++
135	4-[4-(3-{2-クロロ-3-[2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ]フェニル}-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルブタン-2-オール	++	++	+++	未検	++
136	4-[4-(3-{2-クロロ-3-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]フェニル}-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルブタン-2-オール	++	++	++	未検	未検
137	4-[4-(3-{2-クロロ-3-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]フェニル}-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルブタン-2-オール	++	++	++	未検	+
138	4-[2-(2-クロロ-3-{5-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル]フェノキシ)エチル]-1ラムダ6-チオモルホリン-1,1-ジオン	+++	+++	++	未検	0
139	4-(4-{3-[2-クロロ-3-(2-{2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル}エトキシ)フェニル]-4-(ピリミジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-5-イル}-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルブタン-2-オール	+++	+++	++	未検	+

10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

1 4 0	4 - [4 - (3 - { 2 - クロロ - 3 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキ シ] フェニル } - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチ ル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - メチルブタン - 2 - オール	++	++	++	未検	未検
1 4 1	4 - [3 - (2 - クロロ - 3 - { 5 - [1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル ブチル) - 5 - (トリフルオロメチ ル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 3 - イル] フ ェノキシ) プロピル] - 1 ラムダ 6 - チオモルホリン - 1 , 1 - ジオン	+++	+++	+++	未検	0
1 4 2	4 - [4 - (3 - { 2 - クロロ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロ ポキシ] フェニル } - 4 - (ピリミジ ン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾー ル - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロ メチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イ ル] - 2 - メチルブタン - 2 - オール	++	++	++	未検	未検
1 4 3	4 - [4 - (3 - { 2 - クロロ - 3 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキ シ] フェニル } - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチ ル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - メチルブタン - 2 - オール	+++	+++	+++	未検	未検
1 4 4	4 - [4 - (3 - { 2 - クロロ - 3 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾー ル - 1 - イル] - 2 - メチルブタン - 2 - オール	+	+	++	+++	未検
1 4 5	4 - [4 - (3 - { 2 - クロロ - 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル } - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾー ル - 1 - イル] - 2 - メチルブタン - 2 - オール	+	+	++	未検	+++

10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

1 4 6	4 - [4 - (3 - {2 - クロロ - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル} - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - メチルブタン - 2 - オール	++	+	++	未検	+++
1 4 7	4 - [4 - (3 - {2 - クロロ - 3 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] フェニル} - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - メチルブタン - 2 - オール	+	+	++	+++	+++
1 4 8	メチル 3 - {2 - クロロ - 3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エトキシ] フェニル} - 5 - {1 - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート	+++	+++	+++	未検	0
1 4 9	メチル 3 - {2 - クロロ - 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 5 - {1 - [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - 1, 2 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート	++	+	++	未検	未検
1 5 0	(1 R, 3 S) - 3 - [4 - (3 - {2 - クロロ - 3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エトキシ] フェニル} - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)	+++	+++	+++	未検	0
1 5 1	(1 R, 3 S) - 3 - [4 - (3 - {2 - クロロ - 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (シン)	++	++	++	未検	+++

10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

152	(1S, 3R) - 3 - [4 - (3 - [2 - クロロ - 3 - [2 - (モルホリン - 4 - イル) エトキシ] フェニル] - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (アンチ)	++	++	++	未検	0
153	(1S, 3R) - 3 - [4 - (3 - [2 - クロロ - 3 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル] - 4 - (メトキシメチル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] - 1 - メチルシクロブタン - 1 - オール (アンチ)	0	+	+	未検	+++
154	(2R) - 1 - (4 - [3 - [2 - クロロ - 3 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル] - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール	+	0	++	未検	未検
155	2 - クロロ - N - シクロブチル - 3 - (5 - [1 - [(2R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) ベンズアミド	++	++	++	未検	未検
156	2 - クロロ - N - エチル - 3 - (5 - [1 - [(2R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) ベンズアミド	0	0	+	未検	未検
157	2 - クロロ - 3 - (5 - [1 - [(2R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1, 2 - オキサゾール - 3 - イル) - N - (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド	+	+	++	未検	未検

10

20

30

40

【表 1 - 2 4】

158	(2R)-1-(4-{3-[3-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-クロロフェニル]-4-(ピリミジン-4-イル)}-1,2-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール	++	++	++	未検	未検
159	2-クロロ-N-シクロプロピル-3-(5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-4-(ピリミジン-4-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル)ベンズアミド	+	+	++	未検	未検
160	(2R)-1-(4-{3-[2-クロロ-3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニル]-4-(ピリミジン-4-イル)}-1,2-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール	+++	+++	+++	+++	+
161	N-シクロプロピル-3-(5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-4-(ピリミジン-4-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル)-2-メトキシベンズアミド	0	0	+	未検	未検
162	3-(5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-4-(ピリミジン-4-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル)-2-メトキシ-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミド	+	0	++	未検	未検
163	(2R)-1-(4-{3-[3-(アゼチジン-1-カルボニル)-2-メトキシフェニル]-4-(ピリミジン-4-イル)}-1,2-オキサゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール	0	0	+	未検	未検
164	N-シクロブチル-3-(5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-4-(ピリミジン-4-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル)-2-メトキシベンズアミド	+	+	+	未検	未検

10

20

30

40

【表 1 - 2 5】

1 6 5	N-エチル-3-(5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-4-(ピリミジン-4-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル)-2-メトキシベンズアミド	+	0	+	未検	未検
1 6 6	N-シクロブチル-3-(5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-4-(ピリミジン-4-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル)ベンズアミド	+	0	+	未検	未検
1 6 7	3-(5-{1-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル}-4-(ピリミジン-4-イル)-1,2-オキサゾール-3-イル)-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミド	0	0	+	未検	未検

10

20

【1 0 7 0】

サイトカインの IC_{50} 値は、本明細書に記載のサイトカインアッセイを用いて決定する。+++： $< 50 \text{ nM}$ 、++： $50 \text{ nM} \sim < 500 \text{ nM}$ 、+： $500 \text{ nM} \sim < 5 \mu\text{M}$ 、0： $\geq 5 \mu\text{M}$

【1 0 7 1】

水溶性の値は、本明細書に記載の方法を用いて決定する。0： $< 1 \mu\text{M}$ 、+： $1 \sim 2.99 \mu\text{M}$ 、++： $3 \sim 9.99 \mu\text{M}$ 、+++： $> 10 \mu\text{M}$ 、n. t.：未検

30

ミクロソーム安定性の $t_{1/2}$ 値は、本明細書に記載の方法を用いて決定する。0： $2 \sim 9.99$ 分、+： $10 \sim 39.99$ 分、++： $40 \sim 100$ 分、+++： > 100 分、n. t.：未検

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2018/073993

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/04 A61K31/4155 A61P37/00 A61P17/06 A61P5/14
A61P1/04 A61P9/10

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/101263 A1 (4SC DISCOVERY GMBH [DE]) 2 August 2012 (2012-08-02) cited in the application page 58; example I-83 page 84; table I; compound 1 page 103 - page 105; table I; compounds I-28, I-29, I-37 page 133; compounds IB-19 claims 1, 13, 14 -----	1-11
X	WO 2012/101261 A1 (4SC DISCOVERY GMBH [DE]) 2 August 2012 (2012-08-02) cited in the application page 40; example 83 page 92 - page 94; table I; compounds 28, 29, 37 page 122; table I; compounds B-19 page 145; table I; compounds I-1 claims 1, 14, 15 -----	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 November 2018

Date of mailing of the international search report

19/11/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés Suárez, José

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/073993

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012101263 A1	02-08-2012	AR 085038 A1 AU 2012210491 A1 BR 112013019256 A2 CA 2825779 A1 CN 103459385 A DK 2668183 T3 EA 201300863 A1 EP 2668183 A1 ES 2664219 T3 HU E036027 T2 JP 5883034 B2 JP 2014504609 A KR 20140041441 A MX 348726 B NZ 613656 A PL 2668183 T3 PT 2668183 T RU 2013139662 A SG 192198 A1 TW 201236681 A UA 110048 C2 US 2012196862 A1 UY 33885 A WO 2012101263 A1	07-08-2013 15-08-2013 14-11-2017 02-08-2012 18-12-2013 29-01-2018 28-02-2014 04-12-2013 18-04-2018 28-08-2018 09-03-2016 24-02-2014 04-04-2014 26-06-2017 27-03-2015 31-10-2018 05-02-2018 10-03-2015 30-09-2013 16-09-2012 10-11-2015 02-08-2012 31-08-2012 02-08-2012
WO 2012101261 A1	02-08-2012	AR 085040 A1 AU 2012210489 A1 BR 112013019011 A2 CA 2825684 A1 CN 103476771 A DK 2668182 T3 EA 201300862 A1 EP 2668182 A1 ES 2664507 T3 JP 5969505 B2 JP 2014504608 A KR 20140041440 A MX 353762 B MY 162397 A NZ 613592 A PT 2668182 T RU 2013139663 A SG 192176 A1 TW 201309682 A UA 113160 C2 US 2012196861 A1 UY 33884 A WO 2012101261 A1	07-08-2013 15-08-2013 11-07-2017 02-08-2012 25-12-2013 29-01-2018 30-04-2014 04-12-2013 19-04-2018 17-08-2016 24-02-2014 04-04-2014 26-01-2018 15-06-2017 27-03-2015 31-01-2018 10-03-2015 30-08-2013 01-03-2013 26-12-2016 02-08-2012 31-08-2012 02-08-2012

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 17/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/10	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	C S P
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
C 0 7 D 491/107 (2006.01)	C 0 7 D 491/107	

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(74)代理人 100196977

弁理士 上原 路子

(72)発明者 ヤコブ フェリング

デンマーク国, 2 9 2 0 シャロデンロン, オアドロブダルバイ 3 6

(72)発明者 ヘラ コールホフ

ドイツ連邦共和国, 8 1 4 7 6 ミュンヘン, ベルナー シュトラーセ 1 6 6

(72)発明者 マンフレート グレッペル

ドイツ連邦共和国, 8 1 3 7 7 ミュンヘン, ザウアーブルッフシュトラーセ 5 4 アー

(72)発明者 ロルフ アンドレアス ミューラー

ドイツ連邦共和国, 8 1 3 7 3 ミュンヘン, クリュナー シュトラーセ 3 7

(72)発明者 ダニエル ビット

ドイツ連邦共和国, 8 2 1 1 0 ゲルメリング, オーベレ バーンホーフシュトラーセ 7 アー

- (72)発明者 カリーヌ シュブリエ
ドイツ連邦共和国, 8 1 4 7 9 ミュンヘン, マーラービンケル 1
- (72)発明者 ミルコ ザヤ
ドイツ連邦共和国, 8 6 1 5 3 アウクスブルク, アム フェルバートゥルム 8
- (72)発明者 シュテファン タスラー
ドイツ連邦共和国, 8 2 2 2 9 ゼーフェルト, フリーディンガー シュトラッセ 1 8 アー
F ターム(参考) 4C050 AA04 BB02 CC15 EE01 FF01 GG01 HH04
4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB06 BB08 CC51 CC58 CC62 CC72
DD02 DD12 DD22 DD51 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC67 BC71 BC73 BC82 BC88 CB22 GA02
GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 MA13 MA16 MA22
MA23 MA28 MA43 MA52 NA14 ZA01 ZA33 ZA68 ZA69 ZA70
ZA75 ZA81 ZA89 ZA90 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB13 ZB15
ZC02 ZC06 ZC35

- (54)【発明の名称】自己免疫疾患及び慢性炎症を治療するための I L-1 7 及び I F N-ガンマの阻害剤としての 1
- (4 - (イソオキサゾール-5-イル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) - 2-メチルプロパ
ン-2-オール誘導体及び関連化合物

【要約の続き】

シクロプロピル基を形成する、又は R 3 は*印の炭素原子にメチレン架橋を形成する。これらの化合物並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物は、自己免疫疾患及び慢性炎症の治療に好適である。