

(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2017-533233**

**(P2017-533233A)**

(43) 公表日 **平成29年11月9日(2017.11.9)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 249/12 (2006.01)</b>	C07D 249/12 506	4C084
<b>A61K 31/4196 (2006.01)</b>	C07D 249/12 CSP	4C086
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A61K 31/4196	
<b>A61P 9/04 (2006.01)</b>	A61P 43/00 111	
<b>A61P 13/12 (2006.01)</b>	A61P 9/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 96 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-523872 (P2017-523872)	(71) 出願人	300049958
(86) (22) 出願日	平成27年10月30日 (2015.10.30)		バイエル ファーマ アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成29年6月23日 (2017.6.23)		ドイツ連邦共和国 デー-13353 ベルリン ミューラーシュトラッセ 178
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/075200	(74) 代理人	100114188
(87) 国際公開番号	W02016/071212		弁理士 小野 誠
(87) 国際公開日	平成28年5月12日 (2016.5.12)	(74) 代理人	100119253
(31) 優先権主張番号	14191491.1		弁理士 金山 賢教
(32) 優先日	平成26年11月3日 (2014.11.3)	(74) 代理人	100124855
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 坪倉 道明
		(74) 代理人	100129713
			弁理士 重森 一輝
		(74) 代理人	100137213
			弁理士 安藤 健司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒドロキシアルキル置換フェニルtriaゾール誘導体およびその使用

(57) 【要約】

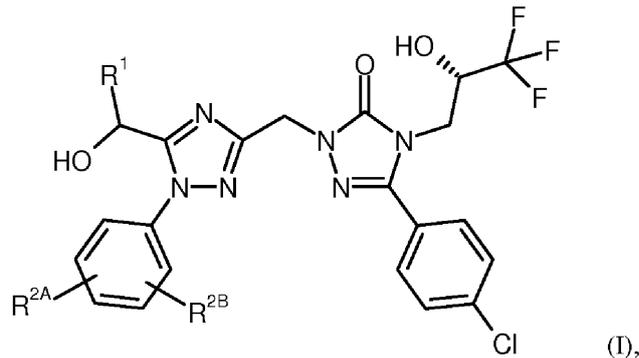
本発明は、新規の5-(ヒドロキシアルキル)-1-フェニル-1,2,4-triaゾール誘導体、かかる化合物の調製方法、かかる化合物を含有する医薬組成物、ならびに疾患の治療および/または予防のための、とりわけ心血管疾患および腎疾患の治療および/または予防のためのかかる化合物または組成物の使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) の化合物

## 【化 1】



10

[ 式中、

R<sup>1</sup> は、水素またはメチルであり、そしてR<sup>2A</sup> および R<sup>2B</sup> は、水素、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシよりなる群から独立して選択される、

または薬学的に許容されるその塩、水和物および/または溶媒和物。

20

## 【請求項 2】

R<sup>1</sup> が、水素またはメチルであり、そしてR<sup>2A</sup> および R<sup>2B</sup> が、水素、フルオロ、クロロ、メチルおよびメトキシよりなる群から独立して選択され、ここで R<sup>2A</sup> および R<sup>2B</sup> のうちの少なくとも一つは水素以外である、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物および/または溶媒和物。

## 【請求項 3】

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - { [ 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;

30

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - { [ 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - { [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;

2 - ( { 1 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - [ ( 1 R S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;

40

2 - { [ 1 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( ジアステレオマー 1 ) ;

2 - { [ 1 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒ

50



は 2 に記載の式 ( I ) の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物および / または溶媒和物。

【請求項 4】

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 5 - [ ( 1 R S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 5 - [ ( 1 S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 5 - [ ( 1 R S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 5 - [ ( 1 S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 1 - ( 2 - クロロフェニル ) - 5 - [ ( 1 R S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ;

および

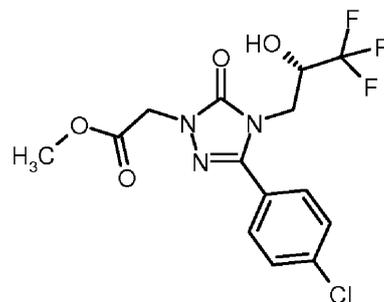
5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 1 - ( 2 - クロロフェニル ) - 5 - [ ( 1 S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オンよりなる群から選択される、請求項 1、2

または 3 に記載の式 ( I ) の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物および / または溶媒和物。

【請求項 5】

請求項 1 から 4 において規定される式 ( I ) の化合物を調製する方法であって、式 ( I I )

【化 2】



(II)

の化合物を最初にヒドラジンと反応させることで、式 ( I I I )

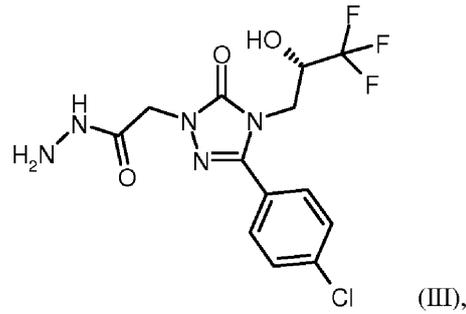
10

20

30

40

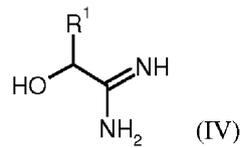
【化 3】



10

のヒドラジドを与え、  
これを次いで式 (IV) のアミジンまたはその塩

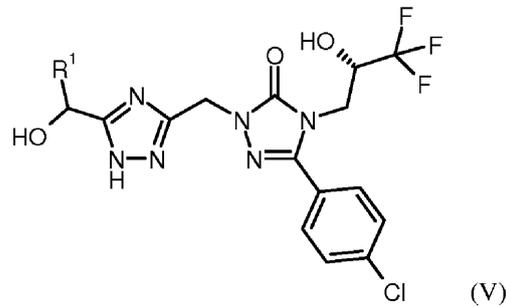
【化 4】



[ 式中、R<sup>1</sup> は請求項 1 から 4 において指示される意味を持つ ]  
と、塩基の存在下で縮合させることで、式 (V) の 1, 2, 4 - トリアゾール誘導体および / またはその互変異性体

20

【化 5】

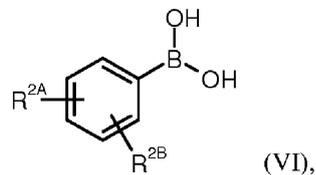


[ 式中、R<sup>1</sup> は請求項 1 から 4 において指示される意味を持つ ]  
を与え、

30

これを続いて式 (VI) のフェニルボロン酸

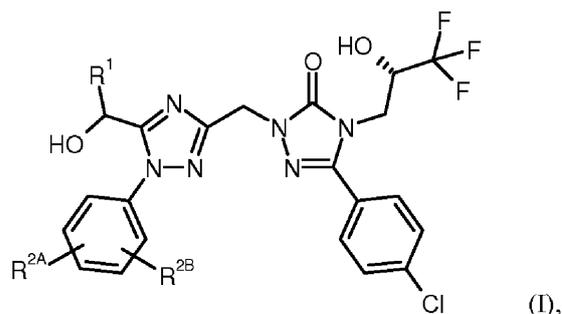
【化 6】



[ 式中、R<sup>2A</sup> および R<sup>2B</sup> は請求項 1 から 4 において指示される意味を持つ ]  
と、銅触媒およびアミン塩基の存在下でカップリングさせることで、  
式 (I) の標的化合物

40

## 【化 7】



10

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^{2A}$  および  $R^{2B}$  は請求項 1 から 4 において指示される意味を持つ ] を得ること、

適切な場合はその後に、( i ) このようにして得られた式 ( I ) の化合物をそれらのそれぞれのジアステレオマーに分離してもよいこと、および / または ( i i ) 式 ( I ) の化合物を、対応する溶媒および / または酸もしくは塩基での処理により、それらのそれぞれの水和物、溶媒和物、塩および / もしくは塩の水和物もしくは溶媒和物に変換してもよいことを特徴とする、前記方法。

## 【請求項 6】

疾患の治療および / または予防用の請求項 1 から 4 のいずれかにおいて規定される化合物。

20

## 【請求項 7】

急性および慢性の心不全、心腎症候群、細胞外液量増加型および細胞外液量正常型の低ナトリウム血症、肝硬変、腹水、浮腫ならびに ADH 不適合分泌症候群 ( S I A D H ) の治療および / または予防のための方法における使用のための、請求項 1 から 4 のいずれかにおいて規定される化合物。

## 【請求項 8】

急性および慢性の心不全、心腎症候群、細胞外液量増加型および細胞外液量正常型の低ナトリウム血症、肝硬変、腹水、浮腫ならびに ADH 不適合分泌症候群 ( S I A D H ) の治療および / または予防用の医薬組成物の製造のための、請求項 1 から 4 のいずれかにおいて規定される化合物の使用。

30

## 【請求項 9】

請求項 1 から 4 のいずれかにおいて規定される化合物および 1 または複数の薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

## 【請求項 10】

利尿剤、アンジオテンシン A I I アンタゴニスト、ACE 阻害剤、ベータ受容体ブロッカー、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、有機硝酸塩、NOドナー、可溶性グアニル酸シクラーゼ ( s G C ) の活性化剤、可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激剤および陽性変力剤よりなる群から選択される 1 または複数の付加的な治療薬をさらに含む、請求項 9 の医薬組成物。

## 【請求項 11】

急性および慢性の心不全、心腎症候群、細胞外液量増加型および細胞外液量正常型の低ナトリウム血症、肝硬変、腹水、浮腫ならびに ADH 不適合分泌症候群 ( S I A D H ) の治療および / または予防用の、請求項 9 または 10 において規定される医薬組成物。

40

## 【請求項 12】

その必要があるヒトまたは他の哺乳動物に、治療的有効量の請求項 1 から 4 のいずれかにおいて規定される 1 もしくは複数の化合物または請求項 9 から 11 のいずれかにおいて規定される医薬組成物を投与することを含む、ヒトまたは他の哺乳動物における急性および慢性の心不全、心腎症候群、細胞外液量増加型および細胞外液量正常型の低ナトリウム血症、肝硬変、腹水、浮腫ならびに ADH 不適合分泌症候群 ( S I A D H ) の治療および / または予防のための方法。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、新規の5-(ヒドロキシアルキル)-1-フェニル-1,2,4-トリアゾール誘導体、かかる化合物の調製方法、かかる化合物を含有する医薬組成物、ならびに疾患の治療および/または予防のための、とりわけ心血管疾患および腎疾患の治療および/または予防のためのかかる化合物または組成物の使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

ヒトの身体の液体内容物は、これを一定に保つこと(液量恒常性)を目的とする様々な生理的コントロールメカニズムの支配下にある。そのプロセスにおいて、脈管系を満たす液量および血漿のモル浸透圧濃度の両方が適切なセンサー(圧受容器および浸透圧受容器)により連続的に記録される。これらのセンサーが脳内の関連中枢に供給する情報は、液性および神経性のシグナルによって飲水行動を制御し、腎臓を介した液体排出をコントロールする。ペプチドホルモンであるバソプレッシンは、これにおいて中心的な重要性を有する[Schriner R.W., Abraham W.T., New Engl. J. Med. 341, 577-585(1999)]。

## 【0003】

バソプレッシンは第三脳室の壁(視床下部)内の視索上核および室傍核内にある特定の内分泌ニューロンにおいて生産され、そこから神経のプロセスに沿って下垂体(神経下垂体)の後葉に移送される。ここでこのホルモンは刺激に应答して血流中に放出される。例として急性失血の結果としての液量喪失、激しい発汗、長時間の渇きまたは下痢は、ホルモン放出増強の刺激である。逆に、バソプレッシンの分泌は、例として液体摂取増加の結果としての血管内液量の増加により阻害される。

## 【0004】

バソプレッシンは、V1a、V1bおよびV2受容体として分類される、Gタンパク質共役受容体のファミリーに属する3つの受容体への結合を介して主にその作用を発揮する。V1a受容体は、血管平滑筋系の細胞上に主に位置する。それらの活性化は血管収縮を生じ、その結果として末梢の抵抗および血圧が上昇する。このほか、V1a受容体は肝臓においても検出することができる。V1b受容体(V3受容体とも呼ばれる)は中枢神経系において検出することができる。コルチコトロピン放出ホルモン(CRH)と共に、バソプレッシンは、V1b受容体を介した副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の基礎的およびストレス誘導性の分泌を制御する。V2受容体は腎臓内の遠位尿細管上皮および集合管の上皮内に位置する。それらの活性化はこれらの上皮を水浸透性にする。この現象は上皮細胞の管腔膜内のアクアポリン(特別な水チャネル)の取り込みによるものである。

## 【0005】

腎臓における尿からの水の再吸収のためのバソプレッシンの重要性は、例として下垂体損傷が原因のホルモン欠乏により引き起こされる尿崩症の臨床像から明らかになっている。この疾患を患う患者は、補充ホルモンが与えられないと24時間あたり最大20リットルの尿を排泄する。この量は、原尿の約10%に相当する。尿からの水の再吸収のためのその高い重要性のため、バソプレッシンは同義的に抗利尿ホルモン(ADH)とも呼ばれる。その結果として、V2受容体に対するバソプレッシン/ADHの作用の薬理的阻害は、尿排泄の増加をもたらす。しかしながら、他の利尿剤(チアジドおよびループ利尿剤)の作用と対照的に、V2受容体アンタゴニストは電解質排出を実質的に増加させることなく、水排出の増加を引き起こす。このことは、V2アンタゴニスト薬を用いると、電解質恒常性に影響することなく液量恒常性を回復することができることを意味する。それゆえ、V2アンタゴニスト活性を有する薬剤は、並行して電解質が適切に増加していない身体への水の過負荷に関連した全ての病状の治療にとりわけ適しているものと思われる。

## 【0006】

著しい電解質異常は、低ナトリウム血症(ナトリウム濃度<135mmol/L)とし

10

20

30

40

50

て臨床化学において測定することができ；これは、入院患者において約5%つまり米国のみで年間250000症例に発生している最も重要な電解質異常である。血漿ナトリウム濃度が115 mmol/L未満に下がると、昏睡状態および死が差し迫る。根本的原因に応じて、細胞外液量減少型、細胞外液量正常型および細胞外液量増加型の低ナトリウム血症のなかで区別がなされる。浮腫形成を伴う細胞外液量増加型の形態は、臨床的に顕著である。これらの典型例は、ADH/バソプレッシン不適合分泌症候群(SIADH)(例として頭蓋脳損傷後の、または癌腫における腫瘍随伴病変としてのもの)、ならびに肝硬変、様々な腎疾患および心不全における細胞外液量増加型低ナトリウム血症である[De Luca L. et al., Am. J. Cardiol. 96 (suppl.), 19L-23L (2005)]。とりわけ、心不全を有する患者は、比較的低下したナトリウム血および多血であるにもかかわらず、しばしばバソプレッシンレベル上昇を呈し、これは心不全において神経液性の制御が全般的に攪乱された結果として見られるものである[Francis G.S. et al., Circulation 82, 1724-1729 (1990)]。

#### 【0007】

神経液性制御の攪乱は、本質的に、交感神経緊張の上昇およびレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の不適切な活性化に現れる。一方でベータ受容体ブロッカーによる、他方でACE阻害剤またはアンジオテンシン受容体ブロッカーによるこれらの成分の阻害は今や心不全の薬理的治療の本来の役割であるが、進行した心不全におけるバソプレッシン分泌の不適切な上昇は現在もなお適切に治療することができない。V2受容体により媒介される水の保持および負荷増加の点でこれに関連した好ましくない血行動態帰結のほか、左心室の排出、肺血管内圧力および心拍出力もまたV1a媒介性の血管収縮により悪影響を受ける。さらには、動物における実験データに基づくと、心筋に対する直接的な肥大促進作用もバソプレッシンに起因する。V2受容体の活性化により媒介される液量増大の腎作用と対照的に、心筋に対する直接的な作用はV1a受容体の活性化が引き金となる。

#### 【0008】

これらの理由のため、V2および/またはV1a受容体に対するバソプレッシンの作用を阻害する剤は、心不全の治療に適していると思われる。とりわけ、両バソプレッシン受容体(V1aおよびV2)に対する複合型の活性を有する化合物は、望ましい腎作用と血行動態効果の両方を持つであろうことから、心不全を有する患者の治療のために特に理想的なプロファイルを提供する。かかる複合型バソプレッシンアンタゴニストの提供はまた同様に意義があると思われるが、それは、V2受容体遮断のみを介した液量減少は浸透圧受容器の刺激を伴うことがあり、結果としてバソプレッシン放出のさらなる代償性増加につながり得るためである。これを通じて、V1a受容体を同時に遮断する成分の非存在下で、バソプレッシンの有害作用、例えば血管収縮および心筋肥大などがさらに増強されることがある[Saghi P. et al., Europ. Heart J. 26, 538-543 (2005)]。

#### 【0009】

ある種の4-フェニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル誘導体は、WO2005/063754-A1およびWO2005/105779-A1中に、婦人科障害、特に月経障害、例えば月経困難症などに有用なバソプレッシンV1a受容体アンタゴニストとして作用すると記載されている。

#### 【0010】

WO2011/104322-A1中に、ビス-アリアル結合1,2,4-トリアゾール-3-オン類の特定のグループであって、その5-フェニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル誘導体および1-フェニル-1,2,3-トリアゾール-4-イル誘導体を包含するものが、心血管疾患の治療および/または予防に有用なバソプレッシンV1aおよび/またはV2受容体のアンタゴニストとして開示されている。しかしながら、この構造分類のさらなる調査の間に、候補化合物は、覚醒ラットへの経口投与後にインピボで評

10

20

30

40

50

価されたときに不満足な水利尿力によりしばしば悪評判であることが明らかとなった。それでもなお、上で概説したように、頑強な水利尿効力は、例えばうっ血性心不全などにおける身体への水の過負荷に関連した病状の治療のために望ましい必要条件である。

【0011】

水利尿力の著しい上昇はまた、所望の治療効果を達成して維持するために必要になる物質の量を低減させること、したがって例えば急性または慢性の心不全または腎不全などのリスクが既に高いであろう患者の治療の際の許容されない副作用および/または望まれない薬剤-薬剤間相互作用の可能性を制限することに対して役立つものである。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【0012】

【特許文献1】WO2005/063754-A1

【特許文献2】WO2005/105779-A1

【特許文献3】WO2011/104322-A1

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Schrier R.W., Abraham W.T., New Engl. J. Med. 341, 577-585 (1999)

【非特許文献2】De Luca L. et al., Am. J. Cardiol. 96 (suppl.), 19L-23L (2005)

20

【非特許文献3】Francis G.S. et al., Circulation 82, 1724-1729 (1990)

【非特許文献4】Saghi P. et al., Europ. Heart J. 26, 538-543 (2005)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明によって解決される技術的課題は、それゆえに、バソプレッシンV1aおよびV2受容体の両方の強力なアンタゴニストとして作用し、加えてインピボでの水利尿力の実質的な向上を示す新たな化合物を同定および提供することに見られ得る。

30

【課題を解決するための手段】

【0015】

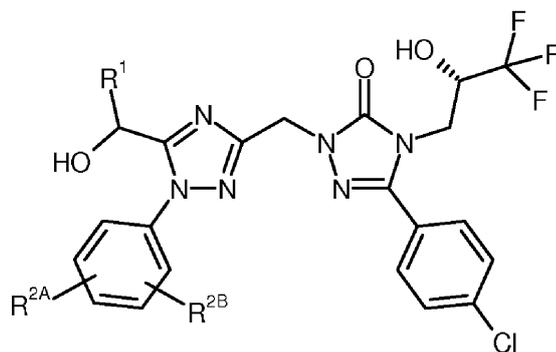
驚くべきことに、ここに、ある種の5-(ヒドロキシアルキル)-1-フェニル-1,2,4-トリアゾール誘導体は、経口での適用後にインピボで顕著に増強された水利尿力を示す、バソプレッシンV1aおよびV2受容体の大いに強力なデュアルアンタゴニストとなることを見出された。この改良された活性プロファイルは、本発明の化合物を心血管疾患および腎疾患の治療および/または予防にとりわけ有用なものとする。

【0016】

1の態様において、本発明は、一般式(I)

【化1】

40



(I),

50

## 【0017】

の5-(ヒドロキシアルキル)-1-フェニル-1,2,4-トリアゾール誘導体であって、式中、

R<sup>1</sup>は、水素またはメチルであり、そして

R<sup>2A</sup>およびR<sup>2B</sup>は、水素、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、メトキシ、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシよりなる群から独立して選択される、前記誘導体に関する。

## 【0018】

本発明による化合物はまた、それらの塩、溶媒和物および/または塩の溶媒和物の形態で存在することもできる。

## 【0019】

本発明による化合物は、式(I)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物、以下に言及される式のうちの式(I)中に包含される化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物、ならびに式(I)中に包含され以下にプロセス生成物(process product)および/または実施形態の例として言及される化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物であり、ここで、式(I)中に包含され以下に言及される化合物は、既に塩、溶媒和物および塩の溶媒和物ではない。

## 【0020】

本発明の目的のための塩は、好ましくは本発明による化合物の薬学的に許容される塩である(例えば、S.M.Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J.Pharm.Sci.1977,66,1-19を参照されたい)。それら自体は医薬的使用に適していないものの本発明による化合物の単離、精製または保存のために用いることができる塩もまた包含される。

## 【0021】

薬学的に許容される塩としては、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩が挙げられる。

## 【0022】

薬学的に許容される塩としてはまた、慣例的な塩基の塩、例えばアルカリ金属塩(例えばナトリウムおよびカリウムの塩)、アルカリ土類金属塩(例えばカルシウムおよびマグネシウムの塩)、ならびにアンモニアに由来するアンモニウム塩または有機アミン、例えば例証的におよび好ましくはエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジメチルアミノエタノール、ジエチルアミノエタノール、プロカイン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、N-メチルモルフォリン、N-メチルピペリジン、アルギニン、リジンおよび1,2-エチレンジアミンなどが挙げられる。

## 【0023】

本発明との関連での溶媒和物は、溶媒分子との化学量論的配位により固体または液体状態で錯体を形成している本発明による化合物の形態として呼ばれる。水和物は、水との配位が生じている溶媒和物の特定の形態である。水和物は、本発明との関連で好ましい溶媒和物である。

## 【0024】

本発明の化合物は、不斉中心の特質により、または制限された回転により、異性体(エナンチオマー、ジアステレオマー)の形態で存在し得る。不斉中心が(R)-、(S)-または(R,S)-立体配置内にある任意の異性体が存在し得る。

## 【0025】

また、本発明の化合物内に2以上の不斉中心が存在するとき、例示された構造のいくつかのジアステレオマーおよびエナンチオマーが多くの場合に可能であること、ならびに純

10

20

30

40

50

粋なジアステレオマーおよび純粋なエナンチオマーが好ましい実施形態となることも理解される。純粋な立体異性体、純粋なジアステレオマー、純粋なエナンチオマーおよびそれらの混合物は、本発明の範囲内にあることが意図される。

【0026】

本発明の化合物の全ての異性体は、分離されたもの、純粋なもの、部分的に純粋なものまたはラセミ混合物中のもののいずれであっても、本発明の範囲内に包含される。前記異性体の精製および前記異性体混合物の分離は、当該技術分野で公知の標準的技術により達成され得る。例えば、ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィープロセスにより、または結晶化により個々の異性体に分離することができ、ラセミ体はキラル相に対するクロマトグラフィープロセスまたは分割によりそれぞれのエナンチオマーに分離することができる。

10

【0027】

加えて、上記の化合物の全ての可能な互変異性形態が本発明によって包含される。

【0028】

本発明はまた、本発明による化合物の全ての好適な同位体異型を包含する。本発明による化合物の同位体異型は、本発明による化合物内の少なくとも1の原子が、原子番号は同じだが天然において通常または優勢に存在する原子質量と異なる原子質量を有する別の原子と交換されている化合物を意味するものと理解される。本発明による化合物内に組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の同位体、例えば<sup>2</sup>H (重水素)、<sup>3</sup>H (トリチウム)、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl、<sup>82</sup>Br、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>129</sup>Iおよび<sup>131</sup>Iなどである。本発明による化合物の特定の同位体異型、特に1または複数の放射性同位体が組み込まれたものは、例えば作用メカニズムまたは体内の活性化化合物分布の試験に有益であり得る。調製および検出が比較的容易であるため、特に<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>Cおよび/または<sup>18</sup>F同位体で標識された化合物は、この目的に適している。加えて、同位体、例えば重水素の組み込みは、化合物のより高い代謝安定性の結果としての具体的な治療的利点、例えば体内半減期の延長または必要とされる活性用量の低減をもたらすことができる。本発明による化合物のかかる修飾は、それゆえに、いくつかの場合において本発明の好ましい実施形態をも構成する。本発明による化合物の同位体異型は、当業者に公知のプロセスにより、例えば下に記載される方法および実施例中に記載される方法により、その中の特定の試薬および/または出発化合物の対応する同位体修飾物を用いることにより、調製することができる。

20

30

【0029】

別個の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、式中、R<sup>1</sup>はメチルである前記化合物に関する。

【0030】

さらなる別個の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、式中、R<sup>2A</sup>およびR<sup>2B</sup>のうちの少なくとも一つは水素以外である前記化合物に関する。

【0031】

もう一つの別個の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、式中、R<sup>1</sup>は、水素またはメチルであり、そしてR<sup>2A</sup>およびR<sup>2B</sup>は、水素、フルオロ、クロロ、メチルおよびメトキシよりなる群から独立して選択され、ここでR<sup>2A</sup>およびR<sup>2B</sup>のうちの少なくとも一つは水素以外である前記化合物に関する。

40

【0032】

好ましい実施形態において、本発明は、以下の化合物よりなる群から選択される式(I)による化合物に関する。

【0033】

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [ 1 - (3 - クロロフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ (2S) - 3

50



5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - (3 - クロロフェニル) - 5 - [ (1 R S) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ (2 S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン;

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - (3 - クロロフェニル) - 5 - [ (1 R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ (2 S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン;

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - (3 - クロロフェニル) - 5 - [ (1 S) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ (2 S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン;

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - (2 - クロロフェニル) - 5 - [ (1 R S) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ (2 S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン;

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - (2 - クロロフェニル) - 5 - [ (1 R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ (2 S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン;

および

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - (2 - クロロフェニル) - 5 - [ (1 S) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ (2 S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン。

【0034】

とりわけ好ましい実施形態において、本発明は、以下の化合物よりなる群から選択される式(I)による化合物に関する。

【0035】

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - [ (1 R S) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ (2 S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン;

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - [ (1 S) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ (2 S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン;

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - (3 - クロロフェニル) - 5 - [ (1 R S) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ (2 S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン;

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - (3 - クロロフェニル) - 5 - [ (1 S) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ (2 S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン;

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - (2 - クロロフェニル) - 5 - [ (1 R S) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ (2 S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン;

および

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - (2 - クロロフェニル) - 5 - [ (1 S) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ (2 S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン。

10

20

30

40

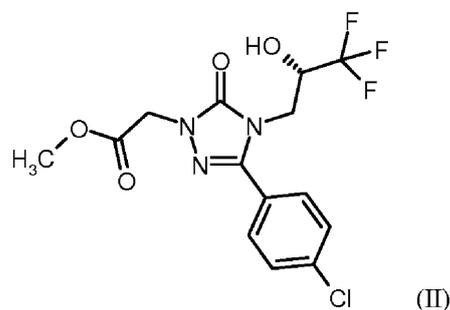
50

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 1 - ( 2 - クロロフェニル ) - 5 - [ ( 1 S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン。

【 0 0 3 6 】

さらなる実施形態において、本発明は、一般式 ( I ) の化合物を調製する方法であって、式 ( I I )

【 化 2 】

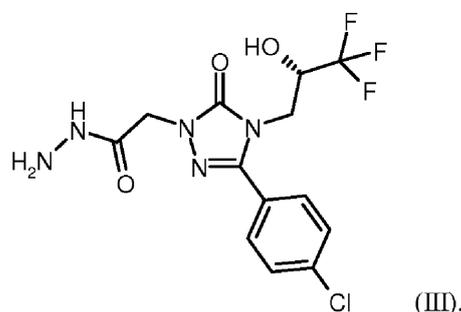


10

【 0 0 3 7 】

の化合物を最初にヒドラジンと反応させることで、式 ( I I I )

【 化 3 】



20

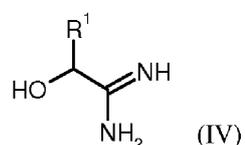
【 0 0 3 8 】

のヒドラジドを与え、

これを次いで式 ( I V ) のアミジンまたはその塩

30

【 化 4 】

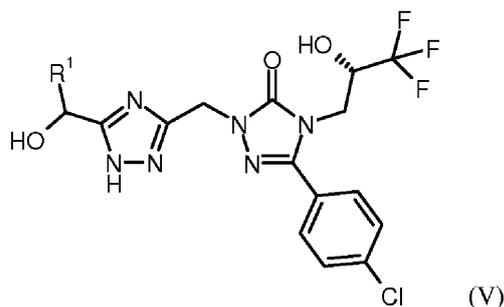


【 0 0 3 9 】

[ 式中、R<sup>1</sup> は上記の意味を持つ ]

と、塩基の存在下で縮合させることで、式 ( V ) の 1 , 2 , 4 - トリアゾール誘導体および / またはその互変異性体

【 化 5 】



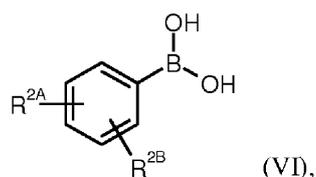
40

【 0 0 4 0 】

[ 式中、R<sup>1</sup> は上記の意味を持つ ]

50

を与え、  
これを続いて式 (VI) のフェニルボロン酸  
【化 6】

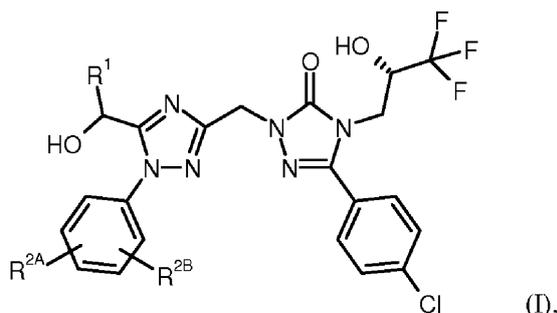


【0041】

[式中、 $R^{2A}$  および  $R^{2B}$  は上記の意味を持つ]  
と、銅触媒およびアミン塩基の存在下でカップリングさせることで、  
式 (I) の標的化合物

10

【化 7】



20

【0042】

[式中、 $R^1$ 、 $R^{2A}$  および  $R^{2B}$  は上記の意味を持つ]

を得て、

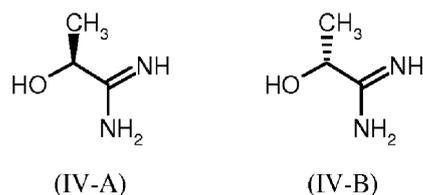
適切な場合はその後に、(i)このようにして得られた式 (I) の化合物を、好ましくはクロマトグラフィー法を用いて、それらのそれぞれのジアステレオマーに分離してもよいこと、ならびに/または(ii)式 (I) の化合物を、対応する溶媒および/もしくは酸もしくは塩基での処理により、それらのそれぞれの水和物、溶媒和物、塩および/もしくは塩の水和物もしくは溶媒和物に変換してもよいことを特徴とする、前記方法に関する。

30

【0043】

式 (I) の化合物であって、式中、 $R^1$  はメチルを表す前記化合物はまた、アミジン (IV) [ $R^1$  = メチル] の適切なエナンチオマー、すなわち (IV-A) もしくは (IV-B)

【化 8】



40

【0044】

またはその塩を上記の縮合反応において使用することにより、ジアステレオマーとして純粋な形態で得ることもできる。

【0045】

変換 (II) (III) は、メチルエステル (II) をヒドラジンまたはヒドラジン水和物と、アルコール性溶媒、例えばメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノールまたは *n*-ブタノールなどの中で、+20 から +100 の範囲内の温度で処理することにより、常法で行われる。

【0046】

50

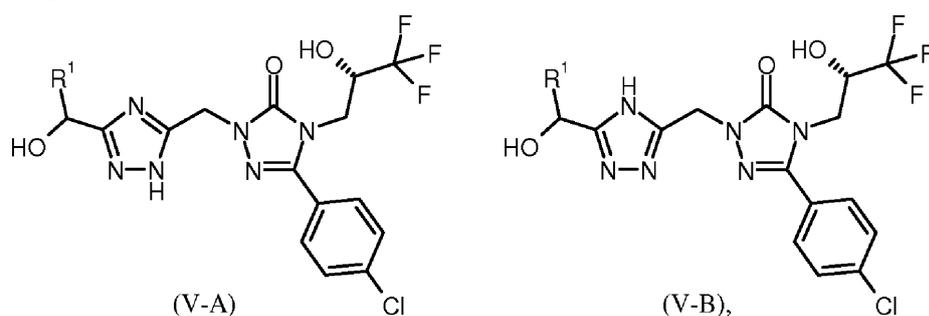
縮合反応 (III) + (IV) (V) は、通常、不活性な双極性非プロトン性溶媒、例えば N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N - ジメチルアセトアミド (DMA)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、N - メチルピロリジノン (NMP) または N, N' - ジメチルプロピレン尿素 (DMPU) などの中で、十分な強塩基、例えばナトリウムヒドリドまたはナトリウムもしくはカリウムのアルコキシド、例えばナトリウムもしくはカリウムのメトキシド、ナトリウムもしくはカリウムのエトキシド、またはナトリウムもしくはカリウムの tert - ブトキシドなどの存在下で行われる。アミジン (IV) は、この反応中でそのまま、または塩の形態で、例として塩酸塩として使用され得る。後者において、比例的過剰量 (proportional excess) の塩基が用いられる。反応は、一般に、+ 80 から + 150 の間の温度で実施される。マイクロ波反応装置を使った加熱は、この縮合反応のために有益な効果を持ち得る。

10

## 【0047】

この反応により生産される式 (V) の 1, 2, 4 - トリアゾール誘導体はまた、他の互変異性形態、例えば (V - A) もしくは (V - B)

## 【化9】



20

## 【0048】

など、または互変異性体の混合物としても存在し得る。

## 【0049】

カップリング反応 (V) + (VI) (I) は、典型的に、銅触媒およびアミン塩基を用いて行われる [「Chan - Lamカップリング」条件; 例えば D. M. T. Chan et al., *Tetrahedron Lett.* 44 (19), 3863 - 3865 (2003); J. X. Qiao and P. Y. S. Lam, *Synthesis*, 829 - 856 (2011); K. S. Rao and T. - S. Wu, *Tetrahedron* 68, 7735 - 7754 (2012) を参照されたい]。本プロセスに適した銅触媒は、とりわけ銅 (II) の塩、例えば酢酸銅 (II)、トリフルオロメタンスルホン酸銅 (II) または臭化銅 (II) である。実際的なアミン塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンおよび 4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジンが挙げられる。反応は、不活性の有機溶媒、例えばジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、メチル tert - ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン、トルエン、ピリジン、酢酸エチル、アセトニトリルもしくは N, N - ジメチルホルムアミドなどの中で、またはこれらの溶媒の混合物の中で実施される。好ましくは、ピリジンが溶媒および塩基の両方として用いられる。カップリングは、一般に、+ 20 から + 120 の範囲内の温度で、好ましくは + 20 から + 70 で行われる。同時のマイクロ波照射は、同様にこの反応においても有益な効果を持ち得る。

30

40

## 【0050】

他のトリアゾール窒素原子において起こるカップリング反応から生じ得る位置異性体のフェニルトリアゾール誘導体 [互変異性体 (V - A)、(V - B) を参照されたい] は、結果的に、慣用的な HPLC クロマトグラフィーにより標的生成物 (I) から容易に分離することができる。

## 【0051】

50

式 ( I I ) の化合物は、国際特許出願 W O 2 0 1 1 / 1 0 4 3 2 2 - A 1 中に記載されている手法により合成することができる ( 合成スキーム 1 a および 1 b も参照されたい )

【 0 0 5 2 】

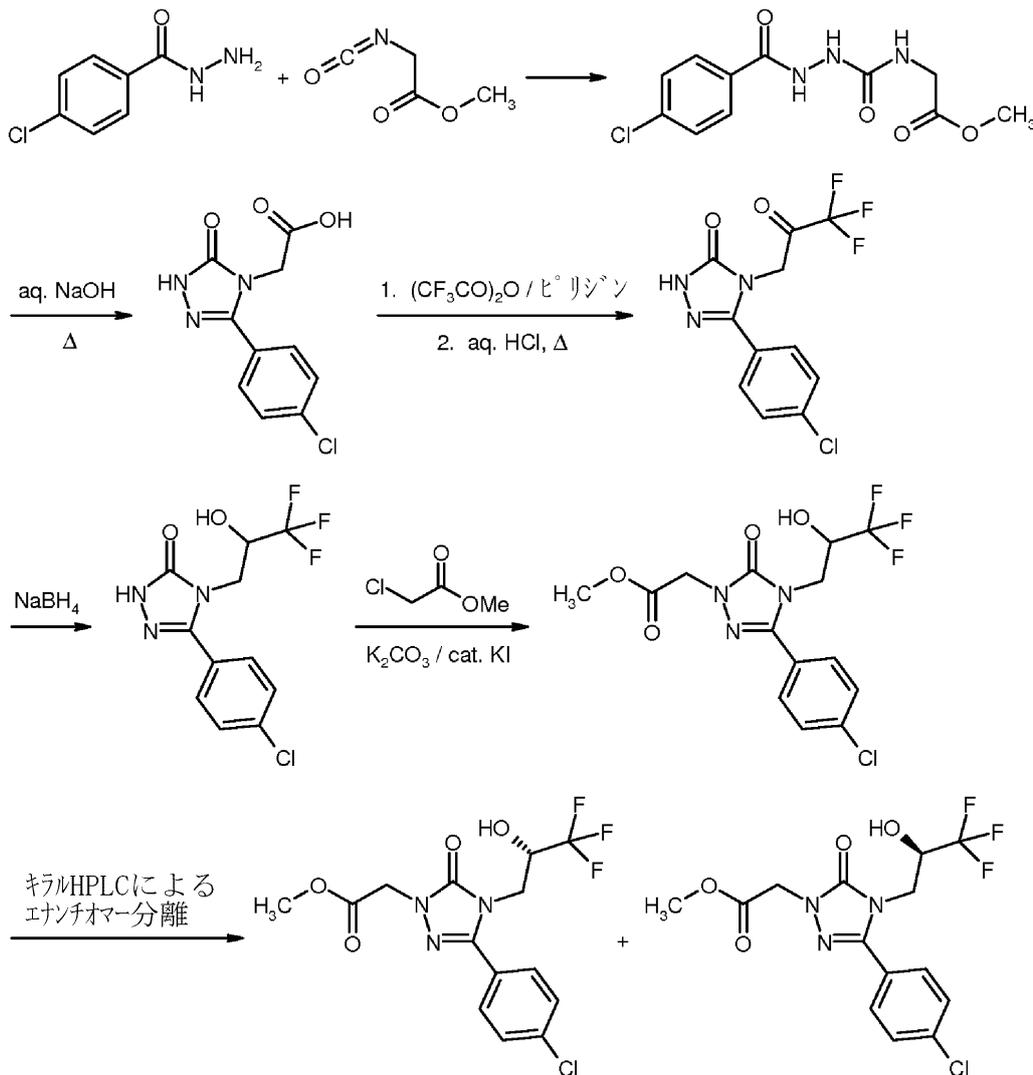
式 ( I V ) 、 ( I V - A ) 、 ( I V - B ) および ( V I ) の化合物は、市販されている、文献から公知である、または文献中に記載されている標準的方法の適用により容易に利用可能な出発物質から調製することができる。出発物質を調製するための詳細な手法および参考文献はまた、出発物質および中間体の調製についてのセクション中の実験部においても見出すことができる。

【 0 0 5 3 】

本発明の化合物の調製は、以下の合成スキームによって例証され得る：

スキーム 1 a

【 化 1 0 】

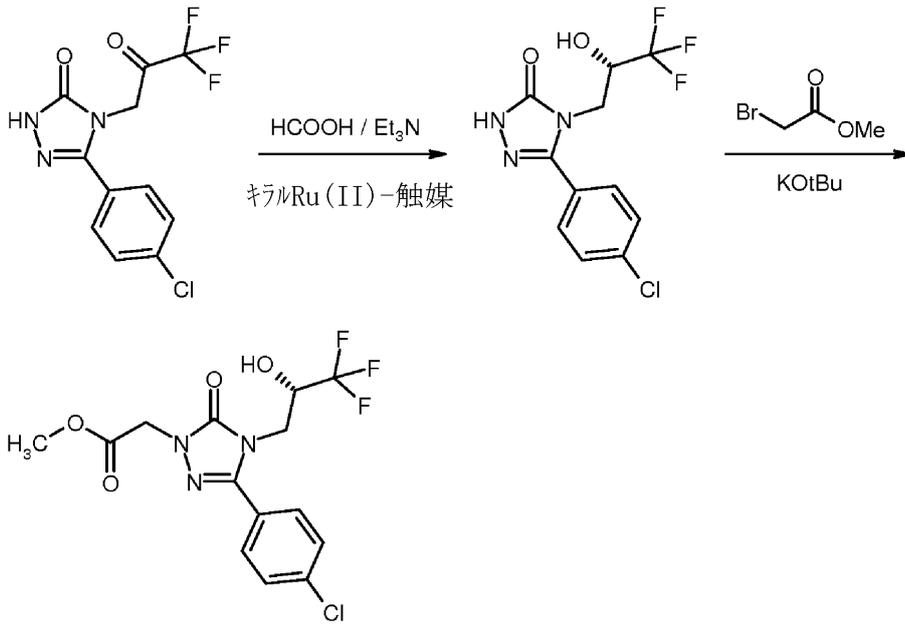


[国際特許出願 W O 2 0 1 1 / 1 0 4 3 2 2 - A 1 を参照されたい]。

【 0 0 5 4 】

スキーム 1 b

## 【化 1 1】



10

[国際特許出願W02011/104322-A1を参照されたい]。

20

## 【 0 0 5 5 】

スキーム 2



れるが、特に述べられないかぎり、これは一般に複数形の言語を包含することを意味する。例えば、表現「患者に有効量の式（I）の化合物を投与することを含む、患者における疾患を治療する方法」は、1より多い疾患の同時治療、同様に1より多い式（I）の化合物の投与を包含することを意味する。

【0059】

本発明の化合物は、バソプレッシンV1aおよびV2受容体の大いに強力なデュアルアンタゴニストである。加えて、本発明の化合物は、経口での適用後にインビボで著しい利尿効果を示す。本発明の化合物は、それゆえに、疾患の治療および/または予防のための、とりわけ心血管疾患および腎疾患の治療および/または予防のための治療薬として大いに役立つものと期待される。

10

【0060】

本発明の化合物で治療および/または予防され得る本発明との関連における心血管疾患としては、限定されるものではないが、悪化した慢性心不全（または心不全のための入院）およびうっ血性心不全といった急性および慢性の心不全、動脈性高血圧症、抵抗性高血圧症、動脈性肺高血圧症、冠動脈心疾患、安定狭心症および不安定狭心症、心房性および心室性の不整脈、心房性および心室性の心拍および伝導の攪乱、例えばI~III度の房室ブロック（AVB I-III）、上室性頻脈性不整脈、心房細動、心房粗動、心室細動、心室粗動、心室性頻脈性不整脈、トルサード・ド・ポアンツ頻拍、心房性および心室性の期外収縮、房室接合部期外収縮、洞不全症候群、失神、房室結節性リエントリー性頻拍およびウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、急性冠動脈症候群（ACS）、自己免疫性心疾患（心膜炎、心内膜炎、弁膜炎、大動脈炎、心筋症）、例えば心原性ショック、敗血症性ショックおよびアナフィラキシー性ショックなどのショック、動脈瘤、ボクサー心筋症（早発性心室性収縮）、さらには血栓塞栓性疾患および虚血、例えば末梢灌流攪乱、再灌流傷害、動脈および静脈の血栓症、心筋不全、内皮機能障害、微小血管および大血管の損傷（血管炎）、ならびに例えば血栓溶解療法、経皮的血管形成術（PTA）、経皮的冠動脈形成術（PTCA）、心臓移植およびバイパス手術などの後の再狭窄を予防するためのもの、動脈硬化症、脂質代謝の攪乱、低リポ蛋白血症、脂質異常症、高トリグリセリド血症、高脂血症および複合性高脂血症、高コレステロール血症、無リポタンパク血症、シトステロール血症、黄色腫症、タンジール病、脂肪過多症、肥満、メタボリックシンドローム、一過性虚血性発作、脳卒中、炎症性心血管疾患、末梢および心臓の血管疾患、末梢循環障害、冠動脈および末梢動脈の痙攣、ならびに例えば肺浮腫、脳浮腫、腎浮腫および心不全関連浮腫などの浮腫が挙げられる。

20

30

【0061】

本発明の意味において、心不全という用語はまた、より特異的なまたは関連する疾患型、例えば右心不全、左心不全、全体的不全（global insufficiency）、虚血性心筋症、拡張型心筋症、先天性心臓欠陥、心臓弁欠陥、心臓弁欠陥を有する心不全、僧帽弁狭窄、僧帽弁閉鎖不全、大動脈弁狭窄、大動脈弁閉鎖不全、三尖弁狭窄、三尖弁閉鎖不全、肺動脈弁狭窄、肺動脈弁閉鎖不全、複合型心臓弁欠陥、心筋の炎症（心筋炎）、慢性心筋炎、急性心筋炎、ウイルス性心筋炎、糖尿病性心不全、アルコール性中毒性心筋症、心臓の貯蔵疾患、駆出率が保たれた心不全（HFpEFまたは拡張心不全）、および駆出率が低減した心不全（HFrEFまたは収縮心不全）などを包含する。

40

【0062】

本発明による化合物はまた、腎疾患、とりわけ急性および慢性の腎機能不全の、ならびに急性および慢性の腎不全の治療および/または予防に適している。本発明の意味において、腎機能不全という用語は、腎機能不全の急性および慢性両方の兆候、同様に潜在的なまたは関連する腎疾患、例えば腎低灌流、透析低血圧、閉塞性尿路疾患、糸球体症、糸球体腎炎、急性糸球体腎炎、糸球体硬化症、尿細管間質性疾患、腎障害性疾患、例えば原発性および先天性の腎疾患、腎炎、免疫学的腎疾患、例えば腎移植拒絶、免疫複合体誘発性腎疾患、毒物物質により誘発される腎症、造影剤誘発性腎症、糖尿病性および非糖尿病性の腎症、腎盂腎炎、腎嚢胞、腎硬化症、高血圧性腎硬化症およびネフローゼ症候群を含み

50

、これらは例えばクレアチニンおよび/もしくは水排出の異常低減、尿素、窒素、カリウムおよび/もしくはクレアチニンの血中濃度の異常上昇、腎臓酵素、例えばグルタミルシテターゼの活性変化、尿モル浸透圧濃度もしくは尿量の変化、微量アルブミン尿の増加、顕性アルブミン尿、糸球体および細動脈の病変、尿細管拡張、高リン酸塩血症ならびに/または透析の必要性により診断的に特徴付けることができる。本発明はまた、腎機能不全の後遺症、例えば肺浮腫、心不全、尿毒症、貧血、電解質攪乱（例として高カリウム血症、低ナトリウム血症）ならびに骨および炭水化物の代謝の攪乱の治療および/または予防のための、本発明による化合物の使用を含む。

【0063】

本発明の化合物は、心腎症候群（CRS）およびその様々なサブタイプの治療および/または予防にとりわけ有用であり得る。この用語は、1の器官における急性または慢性の機能障害が他の器官の急性または慢性の機能障害を誘発し得る、心臓および腎臓のある種の障害を包含する。CRSは、侵襲が始まった器官、同様に疾患の急性度および慢性度に基づいて、5つのタイプに下位分類されている（タイプ1：急性非代償性心不全に起因する腎機能不全の発生；タイプ2：進行性腎機能障害をもたらす慢性うっ血性心不全；タイプ3：腎機能の急低下に起因する急性心機能障害；タイプ4：心臓リモデリングに至る慢性腎臓疾患；タイプ5：心臓および腎臓の両方に関わる全身性疾患）[例えばM. R. Kahn et al., Nature Rev. Cardiol. 10, 261-273 (2013)を参照されたい]。

10

【0064】

本発明による化合物はまた、多嚢胞腎疾患（PCKD）の、およびADH不適合分泌症候群（SIADH）の治療および/または予防に適している。さらには、本発明の化合物は、浮腫の治療のための利尿剤としての、ならびに電解質障害における、とりわけ細胞外液量増加型および細胞外液量正常型の低ナトリウム血症における使用に適している。

20

【0065】

そのうえ、本発明による化合物は、原発性および続発性のレイノー現象、微小循環攪乱、跛行、末梢神経障害および自律神経障害、糖尿病性細小血管症、糖尿病性網膜症、糖尿病性肢潰瘍、壊疽、CREST症候群、紅斑性障害、爪真菌症、リウマチ性疾患の治療および/または予防のために、ならびに創傷治癒を促進するために用いられ得る。

【0066】

さらには、本発明の化合物は、泌尿器疾患ならびに男性および女性の泌尿生殖器系疾患、例えば良性前立腺症候群（BPS）、良性前立腺過形成（BPH）、良性前立腺腫大（BPE）、膀胱下尿道閉塞（BOO）、下部尿路症候群（LUTS）、神経因性過活動膀胱（OAB）、間質性膀胱炎（IC）、尿失禁（UI）、例えば混合性、切迫性、ストレス性および溢流性の尿失禁（MUI、UUI、SUI、OUI）、骨盤痛、勃起機能障害および女性の性機能障害などを治療するために適している。

30

本発明による化合物はまた、炎症性疾患、喘息性疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、急性肺損傷（ALI）、アルファ-1-アンチトリプシン欠乏（AATD）、肺線維症、肺気腫（例として喫煙誘発性肺気腫）および嚢胞性線維症（CF）の治療および/または予防のために用いられ得る。加えて、本発明による化合物はまた、肺動脈性高血圧症（PAH）および左心室性疾患に関連した肺高血圧症といった他の型の肺高血圧症（PH）、HIV感染症、鎌状赤血球貧血、血栓塞栓症（CTEPH）、サルコイドーシス、慢性閉塞性肺疾患（COPD）または肺線維症の治療および/または予防のために用いられ得る。

40

【0067】

加えて、本発明による化合物は、肝硬変、腹水、糖尿病ならびに糖尿病合併症、例えば神経障害および腎症などの治療および/または予防のために用いられ得る。さらに、本発明の化合物は、中枢神経障害、例えば不安状態およびうつなどの、緑内障ならびにがんの、とりわけ肺腫瘍の治療および/または予防に、ならびにサーカディアンリズムのずれ、例えば時差ぼけおよび交代勤務などの管理に適している。

50

## 【0068】

さらには、本発明による化合物は、疼痛症状、副腎の疾患、例えば褐色細胞腫および副腎卒中など、腸の疾患、例えばクローン病および下痢など、月経障害、例えば月経困難症など、または子宮内膜症、早期分娩の治療および/または予防に、ならびに子宮収縮抑制に有用であり得る。

## 【0069】

それらの活性および選択性プロファイルのため、本発明の化合物は、急性および慢性の心不全、心腎症候群(タイプ1~5)、細胞外液量増加型および細胞外液量正常型の低ナトリウム血症、肝硬変、腹水、浮腫ならびにADH不適合分泌症候群(SIADH)の治療および/または予防にとりわけ適していると考えられる。

10

## 【0070】

上で言及された疾患は、ヒトにおいて良く性質決定されているが、他の哺乳動物においても同等の病因を伴って存在し、それらにおいて本発明の化合物および方法で治療され得る。

## 【0071】

したがって、本発明はさらに、疾患、特に前述の疾患の治療および/または予防のための、本発明による化合物の使用に関する。

## 【0072】

本発明はさらに、疾患、特に前述の疾患の治療および/または予防のための医薬組成物を調製するための、本発明による化合物の使用に関する。

20

## 【0073】

本発明はさらに、疾患、特に前述の疾患の治療および/または予防のための方法における、本発明による化合物の使用に関する。

## 【0074】

本発明はさらに、本発明による化合物のうちの少なくとも1の有効量を用いることによる、疾患、特に前述の疾患の治療および/または予防のための方法に関する。

## 【0075】

本発明の化合物は、単独の医薬として、またはその組み合わせが望ましくないおよび/または許容されない副作用を導かないかぎり1もしくは複数の付加的な治療薬と組み合わせて投与され得る。かかる組み合わせ療法は、上で定義されている式(I)の化合物および1または複数の付加的な治療薬を含有する単一の医薬投与製剤の投与を、同様に式(I)の化合物および各々の付加的な治療薬のそれら自身の別々の医薬投与製剤での投与を包含する。例えば、式(I)の化合物およびある治療薬は、単一の(固定)経口投薬組成物、例えば錠剤またはカプセル剤などで一緒に患者に投与されてもよく、または各々の剤は別々の投与製剤で投与されてもよい。

30

## 【0076】

別々の投与製剤が用いられる場合、式(I)の化合物および1または複数の付加的な治療薬は、本質的に同時に(すなわち同時期に)または別々の互い違いの時に(すなわち逐次的に)投与され得る。

## 【0077】

とりわけ、本発明の化合物は、以下のものとの固定または別々の組み合わせで用いられ得る。

40

## 【0078】

・有機硝酸塩およびNOドナー、例えばニトロプルシドナトリウム、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビド、モルシドミンもしくはSIN-1、および吸入性NO;

・サイクリックグアノシンーリン酸(cGMP)の分解を阻害する化合物、例えばホスホジエステラーゼ(PDE)1、2および/もしくは5の阻害剤、とりわけPDE-5阻害剤、例えばシルденаフィル、バルденаフィル、タダラフィル、ウデナフィル、ダサナフィル、アバナフィル、ミロденаフィルもしくはロденаフィルなど;

50

- ・陽性変力剤、例えば強心配糖体（ジゴキシン）ならびにベータ - アドレナリン作動性およびドーパミン作動性のアゴニスト、例えばイソプロテレノール、アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミンもしくはドブタミンなど；
- ・ナトリウム利尿ペプチド、例えば心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP、アナリチド）、B型ナトリウム利尿ペプチドもしくは脳ナトリウム利尿ペプチド（BNP、ネシリチド）、C型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）もしくはウロジラチンなど；
- ・カルシウム増感剤、例えばおよび好ましくはレボシメンダンなど；
- ・可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）のNO非依存性およびヘム非依存性活性化剤、例えばとりわけシナシグアトならびにまたWO 01 / 19355、WO 01 / 19776、WO 01 / 19778、WO 01 / 19780、WO 02 / 070462 およびWO 02 / 070510中に記載されている化合物など；
- ・可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）のNO非依存性であるがヘム依存性の刺激剤、例えばとりわけリオシグアト、ベリシグアト（vericiguat）ならびにまたWO 00 / 06568、WO 00 / 06569、WO 02 / 42301、WO 03 / 095451、WO 2011 / 147809、WO 2012 / 004258、WO 2012 / 028647 およびWO 2012 / 059549中に記載されている化合物など；
- ・ヒト好中球エラスターゼ（HNE）の阻害剤、例えばシベレスタットもしくはDX - 890（レルトラン（reltran））など；
- ・シグナル伝達カスケードを阻害する化合物、とりわけチロシンおよび/もしくはセリン/スレオニンキナーゼの阻害剤、例えばニンテダニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、セジラニブ、アキシチニブ、テラチニブ、イマチニブ、プリバニブ、パゾパニブ、パタラニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、カネルチニブ、レスタウルチニブ、ペリチニブ、セマクサニブもしくはタンデュチニブなど；
- ・心臓のエネルギー代謝に影響を及ぼす化合物、例えばおよび好ましくはエトモキシル、ジクロロアセテート、ラノラジンもしくはトリメタジジン、もしくは完全もしくは部分的なアデノシンA1受容体アゴニストなど；
- ・心拍数に影響を及ぼす化合物、例えばおよび好ましくはイバブラジンなど；
- ・心筋ミオシン活性化剤、例えばおよび好ましくはオメカムチブ メカルビル（omecamtiv mecarbil）（CK - 1827452）など；
- ・抗血栓剤、例えばおよび好ましくは、血小板凝集阻害剤、抗凝固剤および線維素溶解促進物質の群からのもの；
- ・血圧降下剤、例えばおよび好ましくは、カルシウムアンタゴニスト、アンジオテンシンAIIアンタゴニスト、ACE阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、アルファブロッカー、ベータブロッカー、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニストおよび利尿剤の群からのもの；ならびに/または
- ・脂質代謝を変える剤、例えばおよび好ましくは、甲状腺受容体アゴニスト、コレステロール合成阻害剤、例えばおよび好ましくはHMG - CoA還元酵素もしくはスクアレン合成の阻害剤など、ACAT阻害剤、CETP阻害剤、MTP阻害剤、PPAR - アルファ、PPAR - ガンマおよび/もしくはPPAR - デルタのアゴニスト、コレステロール吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤、ポリマー性胆汁酸吸着物質、胆汁酸再吸収阻害剤およびリポタンパク質（a）アンタゴニストの群からのもの。

## 【0079】

抗血栓剤は、好ましくは、血小板凝集阻害剤、抗凝固剤および線維素溶解促進物質の群からの化合物と理解されるものである。

## 【0080】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、血小板凝集阻害剤、例えばおよび好ましくはアスピリン、クロピドグレル、チクロピジンまたはジピリダモールと組み合わせて投与される。

## 【0081】

10

20

30

40

50

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、トロンピン阻害剤、例えばおよび好ましくはキシメラガトラン、ダビガトラン、メラガトラン、ビバリルジンまたはエノキサパリンと組み合わせて投与される。

【0082】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、GPIIb/IIIaアンタゴニスト、例えばおよび好ましくはチロフィバンまたはアブシキシマブと組み合わせて投与される。

【0083】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、第Xa因子阻害剤、例えばおよび好ましくはリパロキサバン、アピキサバン、オタミキサバン、フィデキサバン、ラザキサバン、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、DU-176b、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512またはSSR-128428と組み合わせて投与される。

10

【0084】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、ヘパリンまたは低分子量(LMW)ヘパリン誘導体と組み合わせて投与される。

【0085】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、ビタミンKアンタゴニスト、例えばおよび好ましくはクマリンと組み合わせて投与される。

20

【0086】

血圧降下剤は、好ましくは、カルシウムアンタゴニスト、アンジオテンシンAIIアンタゴニスト、ACE阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、アルファブロッカー、ベータブロッカー、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニストおよび利尿剤の群からの化合物と理解されるものである。

【0087】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、カルシウムアンタゴニスト、例えばおよび好ましくはニフェジピン、アムロジピン、ベラパミルまたはジルチアゼムと組み合わせて投与される。

【0088】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、アルファ-1-受容体ブロッカー、例えばおよび好ましくはブラゾシンまたはタムスロシンと組み合わせて投与される。

30

【0089】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、ベータブロッカー、例えばおよび好ましくはプロプラノロール、アテノロール、チモロール、ピンドロール、アルプレノロール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ブプラノロール、メチプラノロール、ナドロール、メピンドロール、カラゾロール、ソタロール、メトプロロール、ベタキソロール、セリプロロール、ピソプロロール、カルテオロール、エスモロール、ラベタロール、カルベジロール、アダプロロール、ランジオロール、ネビボロール、エパノロールまたはブシンドロールと組み合わせて投与される。

40

【0090】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、アンジオテンシンAII受容体アンタゴニスト、例えばおよび好ましくはロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、エプロサルタンまたはアジルサルタンと組み合わせて投与される。

【0091】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、バソペプチダーゼ阻害剤または中性エンドペプチダーゼ(NEP)の阻害剤、例えばおよび好ましくはサクビトリル、オマパトリラートまたはAVE-7688などと組み合わせて投与される。

50

## 【0092】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、デュアルアンジオテンシンAII受容体アンタゴニスト/NEP阻害剤(ARNI)、例えばおよび好ましくはLCZ696と組み合わせて投与される。

## 【0093】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、ACE阻害剤、例えばおよび好ましくはエナラプリル、カプトプリル、リシノプリル、ラミプリル、デラプリル、ホシノプリル、キノプリル(quinopril)、ペリンドプリルまたはトランドプリル(trandopril)と組み合わせて投与される。

## 【0094】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、エンドセリンアンタゴニスト、例えばおよび好ましくはボセンタン、ダルセンタン、アンプリセンタン、テゾセンタンまたはシタクセンタンと組み合わせて投与される。

## 【0095】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、レニン阻害剤、例えばおよび好ましくはアリスキレン、SPP-600またはSPP-800と組み合わせて投与される。

## 【0096】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、例えばおよび好ましくはフィネレノン、スピロノラクトン、カンレノン、カンレノ酸カリウムまたはエプレレノンと組み合わせて投与される。

## 【0097】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、利尿剤、例えばおよび好ましくはフロセミド、ブメタニド、ピレタニド、トルセミド、ベンドロフルメチアジド、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、キシパミド、インダパミド、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド、ポリチアジド、トリクロロメチアジド、クロロタリドン(chlorothalidone)、メトラゾン、キネタゾン、アセタゾラミド、ジクロロフェナミド、メタゾラミド、グリセリン、イソソルビド、マンニトール、アミロライドまたはトリアムテレンなどと組み合わせて投与される。

## 【0098】

脂質代謝を変える剤は、好ましくは、CETP阻害剤、甲状腺受容体アゴニスト、コレステロール合成阻害剤、例えばHMG-CoA還元酵素またはスクアレン合成の阻害剤など、ACAT阻害剤、MTP阻害剤、PPAR-アルファ、PPAR-ガンマおよび/またはPPAR-デルタのアゴニスト、コレステロール吸収阻害剤、ポリマー性胆汁酸吸着物質、胆汁酸再吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤およびリポタンパク質(a)アンタゴニストの群からの化合物と理解されるものである。

## 【0099】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、CETP阻害剤、例えばおよび好ましくはダルセトラピブ、アナセトラピブ、BAY 60-5521またはCETP-ワクチン(Avant)と組み合わせて投与される。

## 【0100】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、甲状腺受容体アゴニスト、例えばおよび好ましくはD-チロキシン、3,5,3'-トリヨードチロニン(T3)、CGS 23425またはアキシチロム(CGS 26214)と組み合わせて投与される。

## 【0101】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、スタチン類からのHMG-CoA還元酵素阻害剤、例えばおよび好ましくはロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンまたはピタバスタチンと組み合わせて投与される。

10

20

30

40

50

## 【0102】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、スクアレン合成阻害剤、例えばおよび好ましくはBMS - 188494またはTAK - 475と組み合わせて投与される。

## 【0103】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、ACAT阻害剤、例えばおよび好ましくはアバシミベ、メリナミド、パクチミベ、エフルシミベまたはSMP - 797と組み合わせて投与される。

## 【0104】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、MTP阻害剤、例えばおよび好ましくはインプリタピド、R - 103757、BMS - 201038またはJTT - 130と組み合わせて投与される。

10

## 【0105】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、PPAR - ガンマアゴニスト、例えばおよび好ましくはピオグリタゾンまたはロシグリタゾンと組み合わせて投与される。

## 【0106】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、PPAR - デルタアゴニスト、例えばおよび好ましくはGW 501516またはBAY 68 - 5042と組み合わせて投与される。

20

## 【0107】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、コレステロール吸収阻害剤、例えばおよび好ましくはエゼチミブ、チクエシドまたはパマクエシドと組み合わせて投与される。

## 【0108】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、リパーゼ阻害剤、例えばおよび好ましくはオルリスタットと組み合わせて投与される。

## 【0109】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、ポリマー性胆汁酸吸着物質、例えばおよび好ましくはコレステラミン、コレステポール、コレソルバム (c o l e s s o l v a m)、Cholest a G e lまたはコレステミドと組み合わせて投与される。

30

## 【0110】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、胆汁酸再吸収阻害剤、例えばおよび好ましくはASBT (= IBAT)阻害剤、例えばAZD - 7806、S - 8921、AK - 105、BARI - 1741、SC - 435またはSC - 635などと組み合わせて投与される。

## 【0111】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、リポタンパク質 ( a ) アンタゴニスト、例えばおよび好ましくはゲムカベンカルシウム ( C I - 1027 ) またはニコチン酸と組み合わせて投与される。

40

## 【0112】

とりわけ好ましい実施形態において、本発明の化合物は、利尿剤、アンジオテンシンA I Iアンタゴニスト、ACE阻害剤、ベータ受容体ブロッカー、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、有機硝酸塩、NOドナー、可溶性グアニル酸シクラーゼ ( s G C ) の活性化剤、可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激剤および陽性変力剤よりなる群から選択される1または複数の付加的な治療薬と組み合わせて投与される。

## 【0113】

したがって、さらなる実施形態において、本発明は、疾患、特に前述の疾患の治療および/または予防のための、本発明による化合物のうちの少なくとも1および1または複数

50

の付加的な治療薬を含む医薬組成物に関する。

【0114】

さらには、本発明の化合物は、そのまままたは組成物中で、研究および診断においてまたは分析の標準品等として利用され得るものであり、これらは当該技術分野で周知である。

【0115】

本発明の化合物が医薬としてヒトおよび他の哺乳動物に投与される時、それらをそれぞれで、または例えば1もしくは複数の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせた0.1%から99.5%（より好ましくは0.5%から90%）の活性成分を含有する医薬組成物として与えることができる。

10

【0116】

したがって、別の態様において、本発明は、本発明による化合物のうちの少なくとも1を慣用的に1または複数の不活性な非毒性の薬学的に好適な賦形剤と共に含む医薬組成物、ならびに疾患、特に前述の疾患の治療および/または予防のためのその使用に関する。

【0117】

本発明による化合物は、全身におよび/または局所的に作用することができる。この目的のため、これらを好適な方法で、例えば経口、非経口、肺、鼻、舌、舌下、頬側、直腸、真皮、経皮、結膜、耳または局所の経路により、またはインプラントもしくはステントとして投与することができる。

【0118】

これらの投与経路のため、本発明の化合物を好適な適用形態で投与することができる。

20

【0119】

経口投与に適しているのは、技術水準に従って機能して本発明による化合物を迅速におよび/または改変された様式で送達する、本発明による化合物を結晶、非晶質および/または溶解された形で含有する適用形態であって、例えば錠剤（非コーティング錠、または例えば腸溶コーティング、もしくは不溶性もしくは遅延溶解性であって本発明による化合物の放出をコントロールするコーティングを持つコーティング錠）、口腔内で迅速に崩壊する錠剤、またはフィルム/オブラート、フィルム/凍結乾燥剤、カプセル剤（例としてハードまたはソフトゼラチンカプセル）、糖衣錠剤、粒剤、ペレット剤、散剤、エマルション剤、懸濁剤、エアロゾル剤または溶液剤である。

30

【0120】

非経口適用は、吸収ステップを回避して（静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内または腰椎内に）または吸収を含めて（筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内に）行うことができる。好適な非経口適用形態としては、溶液、懸濁液、エマルション、凍結乾燥物および滅菌粉末の形態の注射および注入調剤が挙げられる。

【0121】

他の適用経路に適している形態としては、例えば、吸入医薬形態（例として散剤吸入器、噴霧器）、点鼻薬、溶液剤またはスプレー剤、舌、舌下または頬側に投与される錠剤またはカプセル剤（例としてトローチ剤、舐剤）、坐剤、耳および眼の調剤（例として滴剤、軟膏剤）、腔カプセル剤、水性懸濁剤（ローション剤、振盪混合剤（shaking mixture））、親油性懸濁剤、軟膏剤、クリーム剤、ミルク剤、ペースト剤、フォーム剤、散粉剤、経皮治療システム（例としてパッチ）、インプラントおよびステントが挙げられる。

40

【0122】

好ましい実施形態において、上で定義されている式(I)の化合物を含む医薬組成物は、経口投与に適した形態で提供される。別の好ましい実施形態において、上で定義されている式(I)の化合物を含む医薬組成物は、静脈内投与に適した形態で提供される。

【0123】

本発明による化合物は、不活性な非毒性の薬学的に好適な賦形剤と混合することにより、それ自体公知の方法で列挙された適用形態に変換することができる。これらの賦形剤と

50

しては、なかでも、担体（例として微結晶性セルロース、乳糖、マンニトール）、溶媒（例として液体ポリエチレングリコール）、乳化剤（例としてドデシル硫酸ナトリウム）、界面活性剤（例としてポリオキシソルビタンオレエート）、分散剤（例としてポリビニルピロリドン）、合成および天然のポリマー（例としてアルブミン）、安定剤（例として抗酸化剤、例えばアスコルビン酸など）、着色料（例として無機顔料、例えば酸化鉄など）ならびに香味および/または臭気のマスキング剤が挙げられる。

【0124】

本発明の化合物の好ましい用量は、患者が耐えることができ、重篤な副作用を発生させない最大量である。例証的に、本発明の化合物は、約0.001mg/kg体重から約10mg/kg体重、好ましくは約0.01mg/kg体重から約1mg/kg体重の用量で非経口的に投与され得る。経口投与において、例示的な用量範囲は約0.01から100mg/kg体重、好ましくは約0.01から20mg/kg体重、より好ましくは約0.1から10mg/kg体重である。上で列挙した値の間にある範囲もまた、本発明の一部であることが意図される。

10

【0125】

それでもなお、本発明の医薬組成物中の活性成分の投与の実際の投薬量レベルおよびタイムコースは、特定の患者、組成物および投与様式に対する所望の治療応答を患者への毒性を伴わずに達成するために有効な活性成分の量を得るように変化させ得る。それゆえに、適切な場合、とりわけ患者の年齢、性別、体重、食事および全身健康状態、特定の化合物の生物学的利用能および薬力学的特性ならびにその投与様式および経路、投与を行う時間または間隔、選択される用量レジメン、個々の患者の活性成分への応答、併発する具体的な疾患、疾患の程度または併発もしくは重症度、同時治療の種類（すなわち本発明の化合物と他の共投与される治療薬との相互作用）ならびに他の関連のある状況に応じて、述べられた量から逸脱する必要があるとあり得る。

20

【0126】

したがって、前述の最少量よりも少ない量で十分に間に合うであろう場合もあれば、述べられた上限を超えなければならない場合もある。治療は、化合物の最適用量よりも少ない投薬量で開始することができる。その後、その状況下で最適の効果に達するまで、投薬量を少しずつ増やし得る。便宜上、一日あたりの総投薬量は、分割して、その日の中で分散させて個々の分量で投与され得る。

30

【0127】

以下の例示的な実施形態は、本発明を説明するものである。本発明は、これらの例に限定されるものではない。

【0128】

以下の試験および例におけるパーセンテージは、特に述べられないかぎり、重量により；部は重量による。液体/溶液について報告される溶媒の比率、希釈比率および濃度は各々容積に基づく。

【実施例】

【0129】

A. 例

略語および頭字語：

40

## 【表 1】

Ac	アセチル	
aq.	水性(溶液)	
br.	ブロード ( $^1\text{H NMR}$ シグナル)	
cat.	触媒性	
conc.	濃縮された	
d	ダブルレット ( $^1\text{H NMR}$ シグナル)	10
DCI	直接化学イオン化 (MS)	
d.e.	ジアステレオマー過剰率	
DMF	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EI	電子衝突イオン化 (MS)	
eq.	当量(複数可)	20
ESI	エレクトロスプレーイオン化 (MS)	
Et	エチル	
h	時(複数可)	
$^1\text{H NMR}$	プロトン核磁気共鳴分光法	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
LC/MS	液体クロマトグラフィー結合質量分析	
m	マルチレット ( $^1\text{H NMR}$ シグナル)	30
Me	メチル	
min	分(複数可)	
MS	質量分析	
MTBE	メチル <i>tert</i> -ブチルエステル	
m/z	質量電荷比 (MS)	
of th.	理論値(化学的収率)	40
q	カルテット ( $^1\text{H NMR}$ シグナル)	
quant.	定量的(収率)	
<i>rac</i>	ラセミの	
$R_f$	TLC 保持係数	
RP	逆相 (HPLC)	
rt	室温	

R <sub>t</sub>	保持時間 (HPLC)
s	シグナル ( <sup>1</sup> H NMR シグナル)
sat.	飽和(溶液)
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
t	トリプレット ( <sup>1</sup> H NMR シグナル)
tBu	<i>tert</i> -ブチル
<i>tert</i>	第三級
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
UV	紫外光

10

## 【 0 1 3 0 】

LC / MS および HPLC の方法 :方法 1 ( LC / MS ) :

機器 : Waters Acquity SQD UPLC System ; カラム : Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ、50 mm × 1 mm ; 溶出液 A : 1 L 水 + 0.25 mL 99% ギ酸、溶出液 B : 1 L アセトニトリル + 0.25 mL 99% ギ酸 ; グラジエント : 0.0 分 90% A 1.2 分 5% A 2.0 分 5% A ; オープン : 50 ; 流速 : 0.40 mL / 分 ; UV 検出 : 208 - 400 nm。

20

## 【 0 1 3 1 】

方法 2 ( LC / MS ) :

機器 : Waters Acquity SQD UPLC System ; カラム : Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ、50 mm × 1 mm ; 溶出液 A : 1 L 水 + 0.25 mL 99% ギ酸、溶出液 B : 1 L アセトニトリル + 0.25 mL 99% ギ酸 ; グラジエント : 0.0 分 95% A 6.0 分 5% A 7.5 分 5% A ; オープン : 50 ; 流速 : 0.35 mL / 分 ; UV 検出 : 210 - 400 nm。

30

## 【 0 1 3 2 】

方法 3 ( LC / MS ) :

機器 MS : Agilent MS Quad 6150 ; 機器 HPLC : Agilent 1290 ; カラム : Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ、50 mm × 2.1 mm ; 溶出液 A : 1 L 水 + 0.25 mL 99% ギ酸、溶出液 B : 1 L アセトニトリル + 0.25 mL 99% ギ酸 ; グラジエント : 0.0 分 90% A 0.3 分 90% A 1.7 分 5% A 3.0 分 5% A ; オープン : 50 ; 流速 : 1.20 mL / 分 ; UV 検出 : 205 - 305 nm。

40

## 【 0 1 3 3 】

方法 4 ( 分取 HPLC ) :

カラム : Chromatorex C18 10 μm、125 mm × 30 mm ; 溶出液 A : 水 + 0.05% TFA、溶出液 B : アセトニトリル + 0.05% TFA ; グラジエント : 20% B 45% B、45% B アイソクラティック、45% B 80% B ; カラム温度 : 室温 ; 流速 : 50 mL / 分 ; UV 検出 : 210 nm。

## 【 0 1 3 4 】

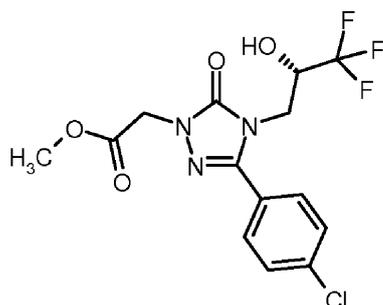
出発物質および中間体 :

50

実施例 1 A

メチル { 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - オキソ - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } アセテート

【化 1 3】



10

【 0 1 3 5 】

アルゴン下、カリウム tert - ブトキシド ( 9 . 1 1 8 g 、 8 1 . 2 6 m m o l ) を、室温で、THF ( 4 0 m l ) 中の 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( W O 2 0 1 1 / 1 0 4 3 2 2 - A 1 中 の 実 施 例 5 A ; 2 0 g 、 6 5 . 0 1 m m o l ) の溶液に少しずつ加えた。この溶液にメチルプロモアセテート ( 1 0 . 9 3 9 g 、 7 1 . 5 1 m m o l ) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を次いで水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。1 6 . 4 g ( 3 0 . 2 3 m m o l ) の所望の化合物を得た ( 4 6 . 5 % の収率、7 0 % の純度 ) 。

20

【 0 1 3 6 】

LC / MS [ 方法 1 ] : R<sub>t</sub> = 0 . 9 0 分 ; MS [ E S I p o s ] : m / z = 3 8 0 ( M + H )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) : [ p p m ] 3 . 7 0 ( s , 3 H ) , 3 . 8 5 ( d d , 1 H ) , 4 . 0 0 ( d d , 1 H ) , 4 . 1 9 - 4 . 3 3 ( m , 1 H ) , 4 . 7 2 ( s , 2 H ) , 6 . 9 2 ( d , 1 H ) , 7 . 6 0 - 7 . 6 9 ( m , 2 H ) , 7 . 7 3 - 7 . 8 1 ( m , 2 H ) .

30

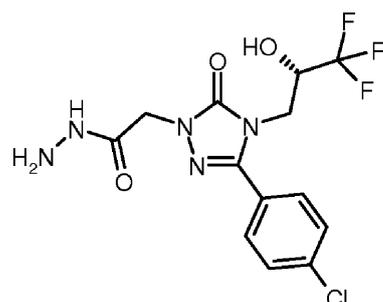
標題の化合物はまた、W O 2 0 1 1 / 1 0 4 3 2 2 - A 1 ( 実 施 例 7 A ) 中 に 記 載 さ れ て いる手法によっても合成することができる。

【 0 1 3 7 】

実施例 2 A

2 - { 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - オキソ - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } アセトヒドラジド

【化 1 4】



40

【 0 1 3 8 】

7 . 2 g ( 1 8 . 9 6 m m o l ) のメチル { 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - オキソ - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル } アセテートを 6 0 m l の無水エ

50

タノール中に溶解した。この溶液に 2.088 g (41.71 mmol) のヒドラジン水和物に加え、混合物を還流下で 5 時間、次いで室温で一晩攪拌した。結果として得られた混合物を真空中で部分的に濃縮し、次いで水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタン中に溶解し、結晶化の後に白色の固形物をろ過して除き、高真空下で乾燥させた。7.02 g (18.49 mmol) の所望の化合物を得た (97.5% の収率)。

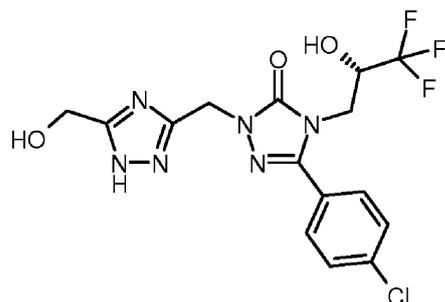
【0139】

LC/MS [方法 1] :  $R_t = 0.73$  分 ; MS [ESI pos] :  $m/z = 380$  (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] 3.82 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.24 - 4.34 (m, 3H), 4.38 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.61 - 7.66 (m, 2H), 7.73 - 7.78 (m, 2H), 9.23 (t, 1H).

実施例 3 A

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [5 - (ヒドロキシメチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン  
【化 15】



【0140】

アルゴン下、ナトリウムエトキシド (2.987 g、42.14 mmol、96% の純度) を、室温で、DMF (200 ml) 中の 2 - { 3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - オキソ - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル } アセトヒドラジド (8.0 g、21.07 mmol) および 2 - ヒドロキシアセトアミジン塩酸塩 (2.329 g、21.07 mmol) の溶液に少しずつ加えた。反応混合物を 100 で一晩攪拌した。冷却後、反応混合物を真空中で部分的に濃縮し、次いで酢酸エチルで希釈した。結果として得られた混合物を水で洗浄し、相分離後、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。結果として得られた固形物を高真空下で乾燥させることで、8.69 g (89% の純度、18.47 mmol) の所望の化合物を与え、これをさらに精製せずに用いた (約 88% の収率)。

【0141】

LC/MS [方法 1] :  $R_t = 0.74$  分 ; MS [ESI pos] :  $m/z = 419$  (M + H)<sup>+</sup>

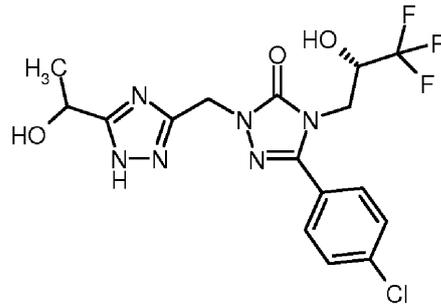
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] 3.83 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 1H), 4.53 (br. s, 2H), 4.96 (br. s, 2H), 5.64 (br. s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.58 - 7.67 (m, 2H), 7.72 - 7.78 (m, 2H), 13.75 (br. s, 1H).

実施例 4 A

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - [ (1RS) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリア

ゾール - 3 - オン (ジアステレオマー混合物)

【化 16】



10

【0142】

アルゴン下、ナトリウムエトキシド (1.531 g、21.59 mmol、96%の純度) を、室温で、DMF (110 ml) 中の 2 - { 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - オキソ - 4 - [ ( 2 S ) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル } アセトヒドラジド (4.1 g、10.80 mmol) および 2 - ヒドロキシプロパンイミドアミド塩酸塩 (1.480 g、11.88 mmol) の溶液に少しずつ加えた。反応混合物を 120 で 4.5 時間撹拌した。冷却後、反応混合物を真空中で部分的に濃縮し、次いで酢酸エチルで希釈した。結果として得られた混合物を水で洗浄し、相分離後、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。結果として得られた固形物を高真空下で乾燥させることで、4.90 g (92%の純度、10.42 mmol) の所望の化合物をジアステレオマーの混合物として与え、これをさらに精製せずに用いた。

20

【0143】

LC / MS [方法 1] :  $R_t = 0.82$  分 ; MS [ESI pos] :  $m/z = 433$  (M + H)<sup>+</sup>

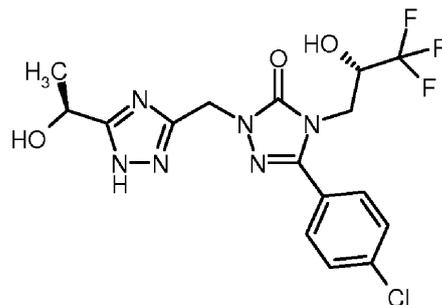
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.39 (d, 3H), 3.79 - 3.88 (m, 1H), 3.93 - 4.02 (m, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 1H), 4.80 (quin, 1H), 4.89 - 5.00 (m, 2H), 5.73 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 2H), 7.70 - 7.77 (d, 2H), 13.68 (s, 1H).

30

#### 実施例 5 A

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 5 - [ ( 1 S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン

【化 17】



40

【0144】

標題の化合物を、実施例 4 A と同様に、(2S) - 2 - ヒドロキシプロパンイミドアミド塩酸塩 (1.1 当量) から開始して、1.1 当量のナトリウムエトキシドのみを塩基として用いて合成した (反応温度 : 100 )。

【0145】

50

LC / MS [方法 1] :  $R_t = 0.81$  分 ; MS [ESI pos] :  $m/z = 433$  (M + H)<sup>+</sup>.

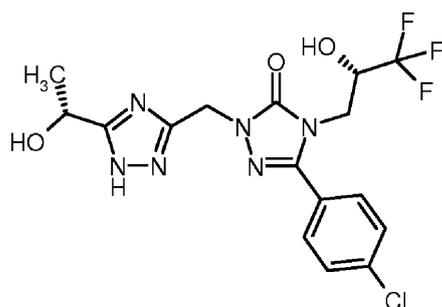
(2S) - 2 - ヒドロキシプロパンイミドアミド塩酸塩は、市販されているが、(2S) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド [L - (-) - ラクトアミド] から WO00/59510 - A1 (調製 11、ステップ A) および WO2013/138860 - A1 (中間体から前駆体 82、p. 101 - 102) 中に記載されている手法によっても合成された。

【0146】

#### 実施例 6 A

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン

【化 18】



【0147】

標題の化合物を、実施例 4 A と同様に、(2R) - 2 - ヒドロキシプロパンイミドアミド塩酸塩 (1.1 当量) から開始して、1.1 当量のナトリウムエトキシドのみを塩基として用いて合成した (反応温度 : 100 )。

【0148】

LC / MS [方法 3] :  $R_t = 1.00$  分 ; MS [ESI pos] :  $m/z = 433$  (M + H)<sup>+</sup>.

(2R) - 2 - ヒドロキシプロパンイミドアミド塩酸塩は、市販されているが、(2R) - 2 - ヒドロキシプロパンアミド [R - (+) - ラクトアミド] から WO00/59510 - A1 (調製 11、ステップ A) および WO2013/138860 - A1 (中間体から前駆体 82、p. 101 - 102) 中に記載されている手法によっても合成された。

【0149】

#### 調製例 :

以下においてそれぞれ「ジアステレオマー 1」および「ジアステレオマー 2」と呼ばれる 1 - ヒドロキシエチル置換基 [式 (I) 中の  $R^1 = CH_3$ ] を保有する例化合物は、1 - ヒドロキシエチル部分 (1R または 1S) に関する絶対立体配置が決定されていない分離されたジアステレオマーのペアを表す。

【0150】

ジアステレオマー過剰率 (d.e.) の値は、以下の式に従って HPLC ピーク面積の解析により通常の方法で決定した :

【数 1】

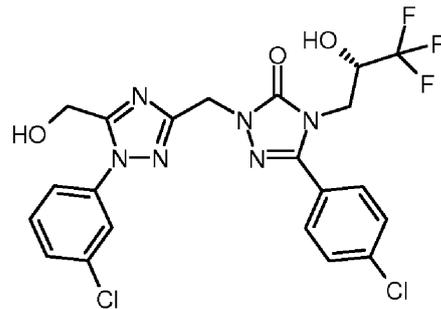
$$d.e. = \left| \frac{\text{ジアステレオマー-1}(\% \text{ピーク面積}) - \text{ジアステレオマー-2}(\% \text{ピーク面積})}{\text{ジアステレオマー-1}(\% \text{ピーク面積}) + \text{ジアステレオマー-2}(\% \text{ピーク面積})} \right| \times 100\%.$$

【0151】

#### 実施例 1

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [ 1 - (3 - クロロフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2

, 4 - トリアゾール - 3 - オン  
【化 19】



10

【0152】

ピリジン (12 ml) 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [ 5 - (ヒドロキシメチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (400 mg、0.96 mmol) の溶液に、(3 - クロロフェニル) ボロン酸 (298.74 mg、1.91 mmol) および酢酸銅 (II) (347 mg、1.91 mmol) を加えた。反応混合物を室温で5日間攪拌し、その後に不完全な変換のために余分なボロン酸 (74.7 mg、0.48 mmol、0.5 当量) を加えた。追加で2日間攪拌した後、反応混合物を MTBE で希釈し、次いで塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチした。相分離後、水相を MTBE で2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 HPLC [方法4] により精製し、所望の化合物 (113 mg、0.21 mmol) を得た (収率 22.4%)。

20

【0153】

LC / MS [方法2] :  $R_t = 3.07$  分 ; MS [ESI pos] :  $m/z = 529$  (M + H)<sup>+</sup>

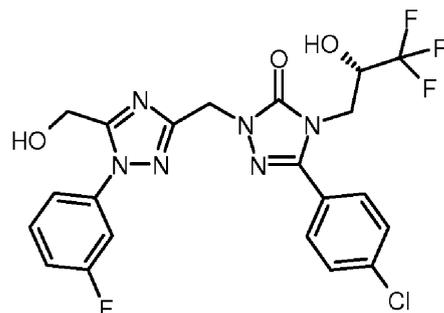
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.58 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.90 (br. d, 1H), 7.55 - 7.64 (m, 4H), 7.65 - 7.69 (m, 1H), 7.73 - 7.78 (m, 2H), 7.78 - 7.81 (m, 1H).

30

#### 実施例 2

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [ 1 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン

【化 20】



40

【0154】

ピリジン (3 ml) 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [ 5 - (ヒドロキシメチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ (2S) - 3, 3

50

, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (100 mg、0.24 mmol) の溶液に、(3 - フルオロフェニル) ボロン酸 (66.83 mg、0.48 mmol) および酢酸銅 (II) (86.75 mg、0.48 mmol) を加えた。反応混合物を室温で5日間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸 (16.72 mg、0.12 mmol、0.5当量) を加えた。追加で2日間攪拌した後、反応混合物をMTBEで希釈し、次いで塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチした。相分離後、水相をMTBEで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取HPLC [方法4] により精製し、所望の化合物 (25 mg、0.05 mmol) を得た (収率20.2%)。

10

## 【0155】

LC/MS [方法2] :  $R_t = 2.87$  分; MS [ESIpos] :  $m/z = 513$  (M + H)<sup>+</sup>

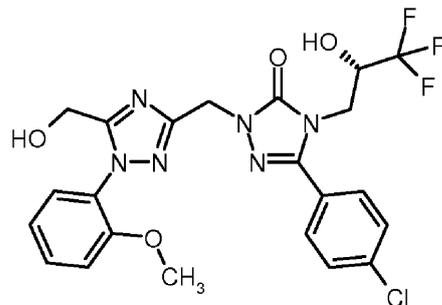
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.30 (br.s, 1H), 4.59 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.90 (br.d, 1H), 7.37 (td, 1H), 7.51 - 7.66 (m, 5H), 7.72 - 7.79 (m, 2H).

## 実施例3

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } - 4 - [(2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン

20

## 【化21】



30

## 【0156】

ピリジン (9 ml) 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [5 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } - 4 - [(2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (300 mg、0.72 mmol) の溶液に、(2 - メトキシフェニル) ボロン酸 (217.72 mg、1.43 mmol) および酢酸銅 (II) (260.25 mg、1.43 mmol) を加えた。反応混合物を室温で5日間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸 (54.4 mg、0.36 mmol、0.5当量) を加えた。追加で2日間攪拌した後、反応混合物をMTBEで希釈し、次いで塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチした。相分離後、水相をMTBEで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取HPLC [方法4] により精製し、所望の化合物 (73 mg、0.14 mmol) を得た (収率22.4%、98%の純度)。

40

## 【0157】

LC/MS [方法3] :  $R_t = 1.18$  分; MS [ESIpos] :  $m/z = 525$  (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] 3.77 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.31 (br.s, 1H), 4.35 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.91 (br.s, 1H), 7.09 (

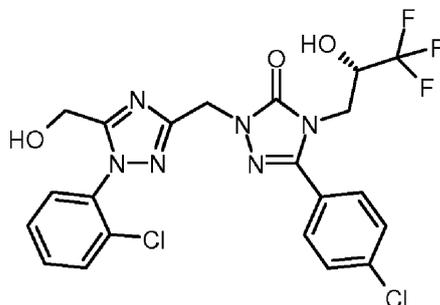
50

t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.52 (td, 1H),  
7.63 (d, 2H), 7.76 (d, 2H).

#### 実施例 4

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [ 1 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ (2S) - 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン

【化 2 2】



10

【 0 1 5 8 】

ピリジン (75 ml) 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [ 5 - (ヒドロキシメチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ (2S) - 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (3 g、5.946 mmol、83%の純度) の溶液に、(2 - クロロフェニル) ボロン酸 (930 mg、5.946 mmol) および酢酸銅 (I I) (2.16 g、11.89 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸 (500 mg、3.20 mmol) を加えた。反応混合物をさらに室温で9日間攪拌した。この間に、3回の追加分のボロン酸 (合計 1.5 g、9.6 mmol) を加えた。この後、反応混合物を MTBE で希釈し、次いで塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチした。相分離後、水相を MTBE で2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 HPLC [方法 4] により精製し、所望の化合物 (1.44 g、2.72 mmol) を得た (収率 45.7%)。

20

30

【 0 1 5 9 】

LC / MS [方法 2] :  $R_t = 2.79$  分 ; MS [ESI pos] :  $m/z = 529$  (M + H)<sup>+</sup>

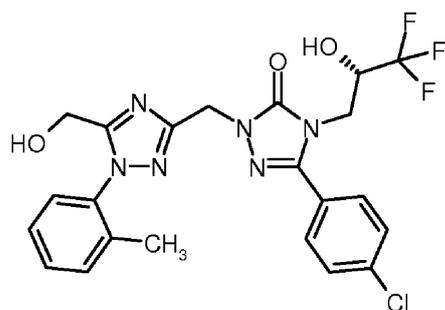
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.31 (br. s, 1H), 4.41 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.49 - 7.67 (m, 5H), 7.68 - 7.80 (m, 3H).

#### 実施例 5

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [ 5 - (ヒドロキシメチル) - 1 - (2 - メチルフェニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ (2S) - 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン

40

## 【化23】



## 【0160】

10

ピリジン(12ml)中の5-(4-クロロフェニル)-2-{[5-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(400mg、0.96mmol)の溶液に、(2-メチルフェニル)ボロン酸(259.7mg、1.91mmol)および酢酸銅(II)(347mg、1.91mmol)を加えた。反応混合物を室温で5日間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸(64.9mg、0.48mmol、0.5当量)を加えた。追加で2日間攪拌した後、反応混合物をMTBEで希釈し、次いで塩酸水溶液(0.5M)でクエンチした。相分離後、水相をMTBEで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取HPLC

20

## 【0161】

LC/MS[方法2]:  $R_t = 2.85$ 分; MS[ESIpos]:  $m/z = 509$  (M+H)<sup>+</sup>

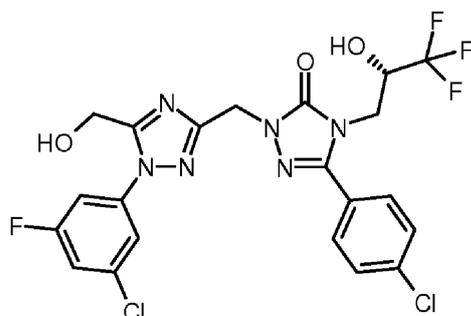
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 2.01(s, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.30(br.s, 1H), 4.34(s, 2H), 5.07(s, 2H), 6.90(br.s, 1H), 7.32-7.50(m, 4H), 7.62(br.d, 2H), 7.75(br.d, 2H).

## 実施例6

30

2-{[1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

## 【化24】



40

## 【0162】

ピリジン(12ml)中の5-(4-クロロフェニル)-2-{[5-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(400mg、0.96mmol)の溶液に、(3-クロロ-5-フルオロフェニル)ボロン酸(333.1mg、1.91mmol)および酢酸銅

50

( I I ) ( 3 4 7 m g 、 1 . 9 1 m m o l ) を加えた。反応混合物を室温で5日間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸 ( 8 3 . 2 m g 、 0 . 4 8 m m o l 、 0 . 5 当量 ) を加えた。追加で2日間攪拌した後、反応混合物を M T B E で希釈し、次いで塩酸水溶液 ( 0 . 5 M ) でクエンチした。相分離後、水相を M T B E で2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 H P L C [ 方法 4 ] により精製し、所望の化合物 ( 9 1 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) を得た ( 収率 1 7 . 4 % ) 。

【 0 1 6 3 】

L C / M S [ 方法 3 ] :  $R_t = 1.31$  分 ; M S [ E S I p o s ] :  $m/z = 547$  ( M + H ) <sup>+</sup>

10

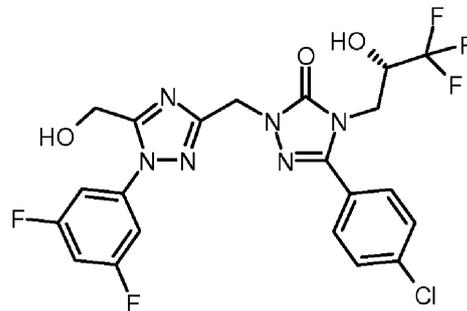
<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : [ p p m ] 3 . 8 5 ( d d , 1 H ) , 4 . 0 1 ( d d , 1 H ) , 4 . 3 0 ( b r . s , 1 H ) , 4 . 6 3 ( s , 2 H ) , 5 . 0 8 ( s , 2 H ) , 6 . 9 0 ( b r . s , 1 H ) , 7 . 5 9 - 7 . 6 6 ( m , 4 H ) , 7 . 6 7 - 7 . 7 1 ( m , 1 H ) , 7 . 7 2 - 7 . 7 8 ( m , 2 H ) .

実施例 7

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - { [ 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン

20

【 化 2 5 】



【 0 1 6 4 】

標題の化合物を、実施例 1 と同様に、360 mg ( 0 . 8 6 m m o l ) の 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - { [ 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オンから開始して調製した。61 mg ( 0 . 1 1 m m o l ) の所望の化合物を得た ( 1 3 . 4 % の収率 ) 。

30

【 0 1 6 5 】

L C / M S [ 方法 3 ] :  $R_t = 1.25$  分 ; M S [ E S I p o s ] :  $m/z = 531$  ( M + H ) <sup>+</sup>

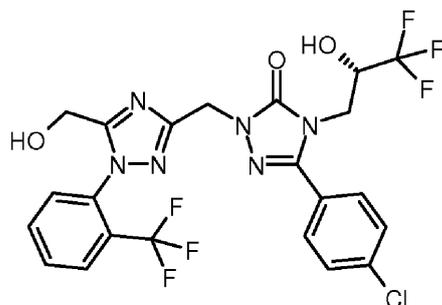
<sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : [ p p m ] 3 . 8 6 ( d d , 1 H ) , 4 . 0 1 ( d d , 1 H ) , 4 . 2 5 - 4 . 3 8 ( m , 1 H ) , 4 . 6 4 ( d , 2 H ) , 5 . 0 8 ( s , 2 H ) , 5 . 9 4 ( t , 1 H ) , 6 . 9 2 ( d , 1 H ) , 7 . 4 6 ( t t , 1 H ) , 7 . 4 9 - 7 . 5 5 ( m , 2 H ) , 7 . 6 2 ( b r . d , 2 H ) , 7 . 7 6 ( b r . d , 2 H ) .

40

実施例 8

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン

## 【化26】



## 【0166】

10

標題の化合物を、実施例1と同様に、500mg(1.19mmol)の5-(4-クロロフェニル)-2- {[5-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンから開始して調製した。104mg(0.18mmol)の所望の化合物を得た(15.5%の収率)。

## 【0167】

LC/MS [方法3]:  $R_t = 1.24$ 分; MS [ESI pos]:  $m/z = 563$  (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.30 (br.s, 1H), 4.39 (s, 2H), 5.01-5.12 (m, 2H), 5.53 (br.s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.78-7.91 (m, 2H), 7.97 (d, 1H).

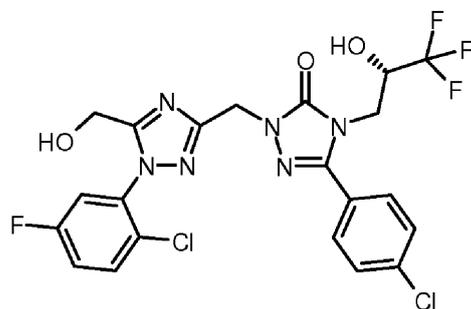
20

## 実施例9

2- {[1-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-5-(4-クロロフェニル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

## 【化27】

30



## 【0168】

40

標題の化合物を、実施例1と同様に、500mg(1.19mmol)の5-(4-クロロフェニル)-2- {[5-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンから開始して調製した。8.7mg(0.02mmol)の所望の化合物を得た(1.3%の収率、95%の純度)。

## 【0169】

LC/MS [方法3]:  $R_t = 1.23$ 分; MS [ESI pos]:  $m/z = 547$  (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 3.86 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.30 (br.s, 1H), 4.46 (s, 2H), 5

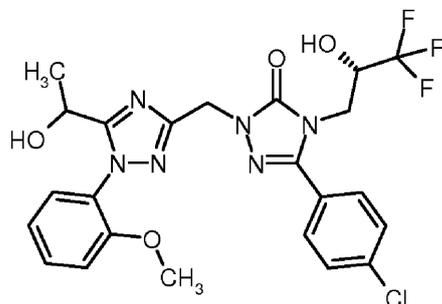
50

. 03 - 5.11 (m, 2H), 6.92 (br. d, 1H), 7.53 (td, 1H),  
 , 7.61 - 7.65 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.73 - 7.80 (m,  
 , 3H).

#### 実施例 10

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - [ (1RS) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - (2 - メトキシフェニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー混合物)

【化 28】



10

【0170】

ピリジン (15 ml) 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - [ (1RS) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (500 mg, 1.16 mmol) の溶液に、(2 - メトキシフェニル) ボロン酸 (351.1 mg, 2.31 mmol) および酢酸銅 (II) (419.7 mg, 2.31 mmol) を加えた。反応混合物を室温で5日間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸 (87 mg, 0.58 mmol, 0.5 当量) を加えた。追加で2日間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、次いでMTBEで希釈し、塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチした。相分離後、水相をMTBEで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取HPLC [方法4] により精製し、所望の化合物 (132 mg, 0.22 mmol) をジアステレオマーの混合物として得た (収率 19.1%、90%の純度)。

20

30

【0171】

LC / MS [方法2] :  $R_t = 2.87$  分 ; MS [ESI pos] :  $m/z = 539$  (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.36 (d, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.47 - 4.61 (m, 1H), 4.98 - 5.10 (m, 2H), 6.90 (br. s, 1H), 7.09 (td, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 2H), 7.73 - 7.79 (m, 2H).

40

2つのジアステレオマーを分取キラルHPLC [試料調製 : 128 mgを10 mlメタノール中に溶解 ; 注入量 : 0.3 ml ; カラム : Daicel Chiralcel (登録商標) OX - H 5 μm, 250 × 20 mm ; 溶出液 : イソヘキサン / メタノール 70 : 30 ; 流速 : 80 ml / 分 ; 温度 : 40 ; UV検出 : 210 nm] により分離した。分離後、最初に溶出した43.6 mgのジアステレオマー1 (実施例11) および後で溶出した45.1 mgのジアステレオマー2 (実施例12) を単離した。

【0172】

#### 実施例 11

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [ 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - メトキシフェニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ (2S)

50

) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー 1)

分析的キラル HPLC (SFC) :  $R_t = 3.08$  分、 $d.e. = 100\%$  [カラム : Daicel Chiralcel (登録商標) OX-3 250 x 4 mm ; 溶出液 : 二酸化炭素 / メタノール (5% 60%) ; 流速 : 3 ml / 分 ; UV 検出 : 220 nm]。

【0173】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : [ppm] 1.36 (d, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.52 (quin, 1H), 4.96 - 5.11 (m, 2H), 5.37 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.09 (td, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.52 (td, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 2H), 7.73 - 7.79 (m, 2H).

10

実施例 12

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - メトキシフェニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } - 4 - [ (2 S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー 2)

分析的キラル HPLC (SFC) :  $R_t = 3.38$  分、 $d.e. = 91.1\%$  [カラム : Daicel Chiralcel (登録商標) OX-3 250 x 4 mm ; 溶出液 : 二酸化炭素 / メタノール (5% 60%) ; 流速 : 3 ml / 分 ; UV 検出 : 220 nm]

20

【0174】

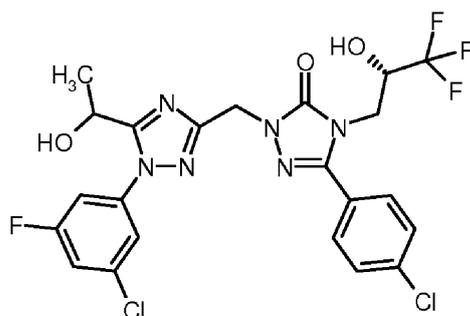
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : [ppm] 1.36 (d, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.84 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.31 (br. s, 1H), 4.52 (quin, 1H), 4.99 - 5.09 (m, 2H), 5.37 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.09 (td, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.52 (td, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 2H), 7.74 - 7.79 (m, 2H).

実施例 13

2 - ( { 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - [ (1 RS) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - [ (2 S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー混合物)

30

【化 29】



40

【0175】

ピリジン (12.5 ml) 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - [ (1 RS) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ (2 S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (430 mg、0.99 mmol) の溶液に、(3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) ボロン酸 (346.49 mg、1.99

50

mmol) および酢酸銅 (II) (360.9 mg、1.99 mmol) を加えた。反応混合物を室温で5日間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸 (86.7 mg、0.497 mmol、0.5 当量) を加えた。追加で2日間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、次いでMTBEで希釈し、塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチした。相分離後、水相をMTBEで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取HPLC [方法4] により精製し、所望の化合物 (148 mg、0.26 mmol) をジアステレオマーの混合物として得た (収率26.5%)。

## 【0176】

LC/MS [方法2]:  $R_t = 3.28$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 561$  (M + H)<sup>+</sup>

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 1.48 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.29 (br.s, 1H), 4.83 - 4.91 (m, 1H), 5.01 - 5.13 (m, 2H), 6.89 (br.s, 1H), 7.55 - 7.70 (m, 5H), 7.72 - 7.78 (m, 2H).

2つのジアステレオマーを分取キラルHPLC (SFC) [試料調製: 143 mgを15 mlメタノール中に溶解; 注入量: 0.5 ml; カラム: Daicel Chiralcel (登録商標) OX-H 5 μm、250 × 20 mm; 溶出液: 二酸化炭素/メタノール 80:20; 流速: 80 ml/分; 温度: 40; UV検出: 210 nm] により分離した。分離後、最初に溶出した70 mgのジアステレオマー1 (実施例14) および後で溶出した60 mgのジアステレオマー2 (実施例15) を単離した。

20

## 【0177】

## 実施例14

2 - { [ 1 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - [ ( 2S ) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン  
(ジアステレオマー1)

分析的キラルHPLC (SFC):  $R_t = 4.45$  分、d.e. = 100% [カラム: Daicel Chiralcel (登録商標) OX-3 250 × 4 mm; 溶出液: 二酸化炭素/メタノール (5% 60%); 流速: 3 ml/分; UV検出: 220 nm]。

30

## 【0178】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 1.48 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 1H), 4.87 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.83 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.58 - 7.69 (m, 5H), 7.71 - 7.79 (m, 2H).

## 実施例15

2 - { [ 1 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - [ ( 2S ) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン  
(ジアステレオマー2)

40

分析的キラルHPLC (SFC):  $R_t = 4.80$  分、d.e. = 100% [カラム: Daicel Chiralcel (登録商標) OX-3 250 × 4 mm; 溶出液: 二酸化炭素/メタノール (5% 60%); 流速: 3 ml/分; UV検出: 220 nm]。

## 【0179】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 1.48 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.23 - 4.36 (m, 1H), 4.87 (quin, 1H), 5.02 - 5.12 (m, 2H), 5.83 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.57 - 7.70 (m, 5H), 7.71 - 7.79 (m

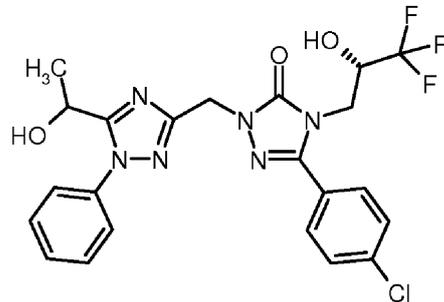
50

, 2 H) .

### 実施例 16

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 5 - [ ( 1 R S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( ジアステレオマー混合物 )

【化 30】



10

【0180】

ピリジン ( 6 m l ) 中の 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 5 - [ ( 1 R S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( 250 mg、0.462 mmol、80% の純度 ) の溶液に、フェニルボロン酸 ( 112.69 mg、0.92 mmol ) および酢酸銅 ( II ) ( 167.9 mg、0.92 mmol ) を加えた。反応混合物を 60 °C まで 2 時間加熱し、次いで室温で 4 日間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸 ( 28.2 mg、0.23 mmol、0.5 当量 ) を加えた。60 °C でさらに 4 時間、続いて室温で追加で 2 日間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、次いで酢酸エチルで希釈し、塩酸水溶液 ( 0.5 M ) でクエンチした。相分離後、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 HPLC [ 方法 4 ] により精製し、所望の化合物 ( 42.5 mg、0.08 mmol ) をジアステレオマーの混合物として得た ( 収率 18.1% ) 。

20

【0181】

LC / MS [ 方法 3 ] :  $R_t = 1.21$  分 ; MS [ ESIpos ] :  $m/z = 509$  ( M + H ) <sup>+</sup>

30

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : [ ppm ] 1.45 ( d , 3 H ) , 3.85 ( dd , 1 H ) , 4.00 ( dd , 1 H ) , 4.30 ( br . s , 1 H ) , 4.77 ( q , 1 H ) , 4.99 - 5.13 ( m , 2 H ) , 6.90 ( br . s , 1 H ) , 7.47 - 7.66 ( m , 7 H ) , 7.72 - 7.79 ( m , 2 H ) .

2 つのジアステレオマーを分取キラル HPLC [ 試料調製 : 38.9 mg を 1 ml エタノール / イソヘキサン ( 1 : 1 ) 中に溶解 ; 注入量 : 1 ml ; カラム : Daicel Chiralcel ( 登録商標 ) OX - H 5 μm、250 × 20 mm ; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 75 : 25 ; 流速 : 15 ml / 分 ; 温度 : 30 °C ; UV 検出 : 220 nm ] により分離した。分離後、最初に溶出した 13 mg のジアステレオマー 1 ( 実施例 17 ) および後で溶出した 14 mg のジアステレオマー 2 ( 実施例 18 ) を単離した。

40

【0182】

### 実施例 17

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - { [ 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( ジアステレオマー 1 )

分析的キラル HPLC :  $R_t = 8.18$  分、d.e. = 100% [ カラム : Lux Cellulose - 4、5 μm、250 × 4.6 mm ; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール

50

70 : 30 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 40 ; UV 検出 : 220 nm ]。

【0183】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.45 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.77 (quin, 1H), 4.98 - 5.14 (m, 2H), 5.68 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.48 - 7.65 (m, 7H), 7.72 - 7.80 (m, 2H)。

実施例 18

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - フェニル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } - 4 - [(2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー 2)

分析的キラル HPLC : R<sub>t</sub> = 11.40 分、d.e. = 100% [カラム : LUX Cellulose - 4、5 μm、250 × 4.6 mm ; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 70 : 30 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 40 ; UV 検出 : 220 nm ]。

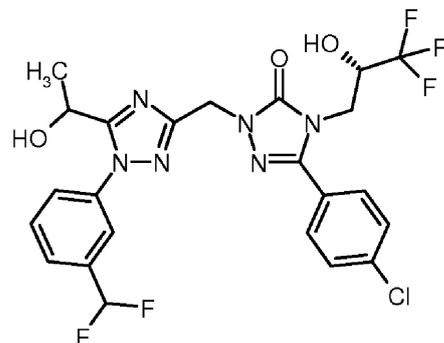
【0184】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.45 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.77 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.68 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.47 - 7.65 (m, 7H), 7.72 - 7.79 (m, 2H)。

実施例 19

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - [3 - (ジフルオロメチル) フェニル] - 5 - [(1RS) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [(2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー混合物)

【化 31】



【0185】

ピリジン (9.6 ml) 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - [(1RS) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [(2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (400 mg、0.74 mmol、80% の純度) の溶液に、[3 - (ジフルオロメチル) フェニル] ボロン酸 (254.26 mg、1.48 mmol) および酢酸銅 (II) (268.6 mg、1.48 mmol) を加えた。反応混合物を 60 °C まで 2 時間加熱し、次いで室温で 5 日間攪拌した。結果として得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次いで酢酸エチルで希釈し、塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチした。相分離後、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 HPLC [方法 4] により精製し、所望の化合物 (47 mg、0.08 mmol) をジアステレオマーの混合物として得た (収率 11.3%)。

【0186】

10

20

30

40

50

LC / MS [方法 1] :  $R_t = 1.04$  分 ; MS [ESI pos] :  $m/z = 559$  (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 1H), 4.81 (q, 1H), 5.02 - 5.13 (m, 2H), 5.74 (br.s, 1H), 6.89 (br.s, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 2H), 7.69 - 7.78 (m, 4H), 7.81 - 7.87 (m, 2H).

2つのジアステレオマーを分取キラルHPLC [試料調製 : 45 mgを1 mlエタノール/イソヘキサン (1 : 1) 中に溶解 ; 注入量 : 1 ml ; カラム : Daicel Chiralcel (登録商標) OX-H 5 μm、250 × 20 mm ; 溶出液 : イソヘキサン/エタノール 75 : 25 ; 流速 : 15 ml / 分 ; 温度 : 30 ; UV検出 : 220 nm] により分離した。分離後、最初に溶出した20 mgのジアステレオマー1 (実施例20) および後で溶出した20 mgのジアステレオマー2 (実施例21) を単離した。

【0187】

#### 実施例 20

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - [ 3 - (ジフルオロメチル)フェニル] - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン  
(ジアステレオマー1)

分析的キラルHPLC :  $R_t = 6.72$  分、d.e. = 99% [カラム : LUX Cellulose - 4、5 μm、250 × 4.6 mm ; 溶出液 : イソヘキサン/エタノール 70 : 30 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 40 ; UV検出 : 220 nm]。

【0188】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.23 - 4.36 (m, 1H), 4.81 (quin, 1H), 5.02 - 5.14 (m, 2H), 5.74 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 2H), 7.69 - 7.79 (m, 4H), 7.80 - 7.87 (m, 2H).

#### 実施例 21

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - [ 3 - (ジフルオロメチル)フェニル] - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン  
(ジアステレオマー2)

分析的キラルHPLC :  $R_t = 9.36$  分、d.e. = 100% [カラム : LUX Cellulose - 4、5 μm、250 × 4.6 mm ; 溶出液 : イソヘキサン/エタノール 70 : 30 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 40 ; UV検出 : 220 nm]。

【0189】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.24 - 4.37 (m, 1H), 4.81 (quin, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.74 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 2H), 7.69 - 7.79 (m, 4H), 7.81 - 7.87 (m, 2H).

#### 実施例 22

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - [ (1RS) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 - [ 3 - (トリフルオロメチル)フェニル ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー混合物)

10

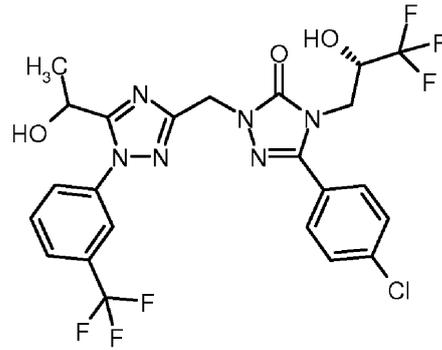
20

30

40

50

## 【化 3 2】



10

## 【0190】

ピリジン (9.6 ml) 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - [ (1RS) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (400 mg、0.74 mmol、80% の純度) の溶液に、[3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ボロン酸 (280.86 mg、1.48 mmol) および酢酸銅 (II) (268.6 mg、1.48 mmol) を加えた。反応混合物を 60 °C まで 2 時間加熱し、次いで室温で 5 日間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸 (70.2 mg、0.37 mmol、0.5 当量) を加えた。60 °C でさらに 4 時間、続いて室温で一晩攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、次いで MTBE で希釈し、塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチした。相分離後、水相を MTBE で 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 HPLC [方法 4] により精製し、所望の化合物 (58.2 mg、0.10 mmol) をジアステレオマーの混合物として得た (収率 13.6%)。

20

## 【0191】

LC / MS [方法 1] :  $R_t = 1.06$  分 ; MS [ESI pos] :  $m/z = 577$  (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.48 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.83 (q, 1H), 5.02 - 5.15 (m, 2H), 5.79 (br. s, 1H), 6.85 - 6.94 (m, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 2H), 7.71 - 7.85 (m, 3H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 7.94 - 8.01 (m, 1H), 8.04 (s, 1H)。

30

2 つのジアステレオマーを分取キラル HPLC [試料調製 : 58 mg を 2 ml エタノール / イソヘキサン (1 : 1) 中に溶解 ; 注入量 : 1 ml ; カラム : Daicel Chiralcel (登録商標) OX - H 5 μm、250 × 20 mm ; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 75 : 25 ; 流速 : 15 ml / 分 ; 温度 : 30 °C ; UV 検出 : 220 nm] により分離した。分離後、最初に溶出した 19.5 mg のジアステレオマー 1 (実施例 23) および後で溶出した 19.2 mg のジアステレオマー 2 (実施例 24) を単離した。

40

## 【0192】

## 実施例 23

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー 1)

分析的キラル HPLC :  $R_t = 4.94$  分、d. e. = 100% [カラム : LUX Ce

50

11ulose-4、5 $\mu$ m、250 $\times$ 4.6mm；溶出液：イソヘキサン/エタノール70：30；流速：1ml/分；温度：40；UV検出：220nm】。

【0193】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.48 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.30 (br.s, 1H), 4.83 (q, 1H), 5.03 - 5.13 (m, 2H), 5.79 (br.s, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 2H), 7.72 - 7.85 (m, 3H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 7.95 - 8.01 (m, 1H), 8.04 (br.s, 1H) .

実施例24

5-(4-クロロフェニル)-2-({5-(1-ヒドロキシエチル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン  
(ジアステレオマー2)

分析的キラルHPLC：R<sub>t</sub> = 6.13分、d.e. = 98.6% [カラム：LUX Cellulose-4、5 $\mu$ m、250 $\times$ 4.6mm；溶出液：イソヘキサン/エタノール70：30；流速：1ml/分；温度：40；UV検出：220nm】。

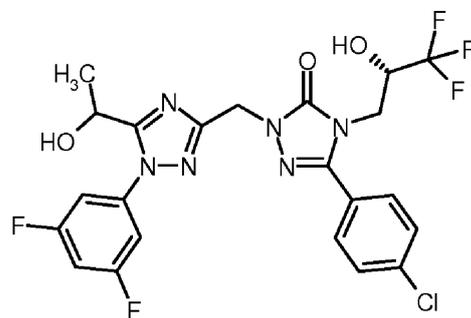
【0194】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.48 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 1H), 4.83 (quin, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.78 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.71 - 7.77 (m, 2H), 7.78 - 7.85 (m, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 1H), 7.94 - 8.01 (m, 1H), 8.04 (br.s, 1H) .

実施例25

5-(4-クロロフェニル)-2-({1-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-[(1RS)-1-ヒドロキシエチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (ジアステレオマー混合物)

【化33】



【0195】

ピリジン(12ml)中の5-(4-クロロフェニル)-2-({5-[(1RS)-1-ヒドロキシエチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(400mg、0.92mmol)の溶液に、(3,5-ジフルオロフェニル)ボロン酸(291.9mg、1.85mmol)および酢酸銅(II)(335.7mg、1.85mmol)を加えた。反応混合物を60℃まで2時間加熱し、次いで室温で4日間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸(72.98mg、0.46mmol、0.5当量)を加えた。60℃でさらに2時間、続いて室温で追加で3日間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、次いで酢

10

20

30

40

50

酸エチルで希釈し、塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチした。相分離後、水相を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取HPLC [方法4] により精製し、所望の化合物 (114.3 mg、0.21 mmol) をジアステレオマーの混合物として得た (収率22.7%) 。

## 【0196】

LC/MS [方法3] :  $R_t = 1.28$  分; MS [ESIpos] :  $m/z = 545$  (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.49 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.30 (br.s, 1H), 4.88 (q, 1H), 5.02 - 5.13 (m, 2H), 6.89 (br.s, 1H), 7.41 - 7.54 (m, 3H), 7.62 (d, 2H), 7.75 (d, 2H) .

2つのジアステレオマーを分取キラルHPLC [試料調製: 110 mgを7 mlエタノール/イソヘキサン (1:1) 中に溶解; 注入量: 0.6 ml; カラム: Daicel Chiralcel (登録商標) OX-H 5 μm、250 × 20 mm; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 70:30; 流速: 20 ml/分; 温度: 40 ; UV検出: 220 nm] により分離した。分離後、最初に溶出した42 mgのジアステレオマー1 (実施例26) および後で溶出した44 mgのジアステレオマー2 (実施例27) を単離した。

## 【0197】

実施例26

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー1)

LC/MS [方法2] :  $R_t = 3.10$  分; MS [ESIpos] :  $m/z = 545$  (M + H)<sup>+</sup>

分析的キラルHPLC :  $R_t = 1.09$  分、d.e. = 100% [カラム: Daicel Chiralpack OX-3 3 μm、50 × 4.6 mm; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 70:30; 流速: 1 ml/分; UV検出: 220 nm] .

## 【0198】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.49 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.23 - 4.36 (m, 1H), 4.88 (quin, 1H), 5.02 - 5.13 (m, 2H), 5.84 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.41 - 7.54 (m, 3H), 7.59 - 7.65 (m, 2H), 7.73 - 7.76 (m, 2H) .

実施例27

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー2)

LC/MS [方法2] :  $R_t = 3.09$  分; MS [ESIpos] :  $m/z = 545$  (M + H)<sup>+</sup>

分析的キラルHPLC :  $R_t = 1.28$  分、d.e. = 99% [カラム: Daicel Chiralpack OX-3 3 μm、50 × 4.6 mm; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 70:30; 流速: 1 ml/分; UV検出: 220 nm] .

## 【0199】

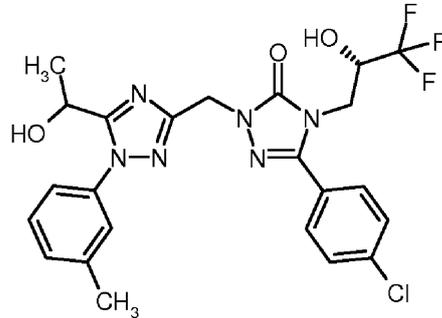
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.48 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 1H), 4.88 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.83 (d, 1H), 6.9

0 (d, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 3H), 7.59 - 7.65 (m, 2H), 7.72 - 7.79 (m, 2H).

### 実施例 28

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - [ ( 1 R S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 - ( 3 - メチルフェニル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( ジアステレオマー混合物 )

#### 【化 3 4】



10

#### 【 0 2 0 0 】

ピリジン ( 1 2 m l ) 中の 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 5 - [ ( 1 R S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( 4 0 0 m g , 0 . 9 2 m m o l ) の溶液に、( 3 - メチルフェニル ) ボロン酸 ( 2 5 1 . 3 2 m g , 1 . 8 5 m m o l ) および酢酸銅 ( I I ) ( 3 3 5 . 7 m g , 1 . 8 5 m m o l ) を加えた。反応混合物を 6 0 まで 2 時間加熱し、次いで室温で 3 日間撹拌した。結果として得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次いで酢酸エチルで希釈し、塩酸水溶液 ( 0 . 5 M ) でクエンチした。相分離後、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 H P L C [ 方法 4 ] により精製し、所望の化合物 ( 5 9 . 6 m g , 0 . 1 1 m m o l ) をジアステレオマーの混合物として得た ( 収率 1 2 . 3 % ) 。

20

30

#### 【 0 2 0 1 】

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : [ p p m ] 1 . 4 4 ( d , 3 H ) , 2 . 3 8 ( s , 3 H ) , 3 . 8 5 ( d d , 1 H ) , 4 . 0 0 ( d d , 1 H ) , 4 . 2 9 ( b r . s , 1 H ) , 4 . 7 6 ( q , 1 H ) , 5 . 0 1 - 5 . 1 1 ( m , 2 H ) , 5 . 6 6 ( b r . s , 1 H ) , 6 . 9 0 ( t , 1 H ) , 7 . 2 9 - 7 . 3 5 ( m , 1 H ) , 7 . 3 8 - 7 . 4 7 ( m , 3 H ) , 7 . 5 9 - 7 . 6 5 ( m , 2 H ) , 7 . 7 2 - 7 . 7 8 ( m , 2 H ) 。

2 つのジアステレオマーを分取キラル H P L C [ 試料調製 : 5 6 m g を 2 m l エタノール / イソヘキサン ( 1 : 1 ) 中に溶解 ; 注入量 : 0 . 5 m l ; カラム : D a i c e l C h i r a l c e l ( 登録商標 ) O X - H 5 μ m , 2 5 0 × 2 0 m m ; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 7 0 : 3 0 ; 流速 : 1 5 m l / 分 ; 温度 : 2 5 ; U V 検出 : 2 2 0 n m ] により分離した。分離後、最初に溶出した 2 2 m g のジアステレオマー 1 ( 実施例 2 9 ) および後で溶出した 2 4 m g のジアステレオマー 2 ( 実施例 3 0 ) を単離した。

40

#### 【 0 2 0 2 】

### 実施例 29

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - { [ 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 3 - メチルフェニル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( ジアステレオマー 1 )

分析的キラル H P L C : R <sub>t</sub> = 7 . 9 7 分、d . e . = 1 0 0 % [ カラム : L U X C e

50

Cellulose - 4、5  $\mu\text{m}$ 、250  $\times$  4.6 mm；溶出液：イソヘキサン/エタノール 70：30；流速：1 ml/分；温度：40；UV検出：220 nm】。

## 【0203】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : [ppm] 1.44 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 1H), 4.76 (quin, 1H), 5.00 - 5.11 (m, 2H), 5.67 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.38 - 7.47 (m, 3H), 7.59 - 7.65 (m, 2H), 7.72 - 7.78 (m, 2H) .

## 実施例 30

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [ 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - (3 - メチルフェニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー 2)

分析的キラル HPLC :  $R_t = 11.44$  分、d.e. = 99.1% [カラム：LUX Cellulose - 4、5  $\mu\text{m}$ 、250  $\times$  4.6 mm；溶出液：イソヘキサン/エタノール 70：30；流速：1 ml/分；温度：40；UV検出：220 nm】。

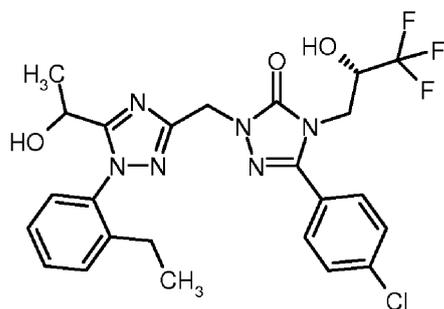
## 【0204】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : [ppm] 1.44 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 1H), 4.77 (quin, 1H), 5.01 - 5.10 (m, 2H), 5.67 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 1H), 7.38 - 7.47 (m, 3H), 7.59 - 7.65 (m, 2H), 7.73 - 7.78 (m, 2H) .

## 実施例 31

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - (2 - エチルフェニル) - 5 - [ (1RS) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー混合物)

## 【化 35】



## 【0205】

ピリジン (18 ml) 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - [ (1RS) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (600 mg、1.39 mmol) の溶液に、(2 - エチルフェニル) ボロン酸 (415.87 mg、2.77 mmol) および酢酸銅 (II) (503.6 mg、2.77 mmol) を加えた。反応混合物を 60 まで 2 時間加熱し、次いで室温で 3 日間攪拌した。結果として得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次いで酢酸エチルで希釈し、塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチした。相分離後、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 HPLC [方法 4] により精製し、所望の化合物 (69.4 mg、0.13 mmol) をジアステレオマーの混合物として得た (収

10

20

30

40

50

率 9.1%)。

【0206】

LC/MS [方法2]:  $R_t = 3.16$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 537$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 0.98 (t, 3H), 1.37 (d, 3H), 2.27 (qd, 2H), 3.84 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.21 - 4.37 (m, 1H), 4.52 (q, 1H), 5.00 - 5.13 (m, 2H), 5.48 (br.s, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.41 - 7.54 (m, 2H), 7.58 - 7.65 (m, 2H), 7.70 - 7.77 (m, 2H).

2つのジアステレオマーを分取キラルHPLC [試料調製: 65 mgを4 mlエタノール/イソヘキサン(1:1)中に溶解; 注入量: 0.5 ml; カラム: Daicel Chiralcel (登録商標) OX-H 5 μm、250 x 20 mm; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 50:50; 流速: 20 ml/分; 温度: 40; UV検出: 220 nm]により分離した。分離後、最初に溶出した25 mgのジアステレオマー1 (実施例32) および後で溶出した25 mgのジアステレオマー2 (実施例33)を単離した。

【0207】

実施例32

5-(4-クロロフェニル)-2-{[1-(2-エチルフェニル)-5-(1-ヒドロキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (ジアステレオマー1)

LC/MS [方法2]:  $R_t = 3.15$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 537$  (M+H)<sup>+</sup>

分析的キラルHPLC:  $R_t = 0.96$  分、d.e. = 100% [カラム: Daicel Chiralpack OX-3 3 μm、50 x 4.6 mm; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 50:50; 流速: 1 ml/分; UV検出: 220 nm]。

【0208】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 0.98 (t, 3H), 1.37 (d, 3H), 2.27 (qd, 2H), 3.84 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23 - 4.35 (m, 1H), 4.52 (quin, 1H), 5.00 - 5.12 (m, 2H), 5.48 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.42 - 7.53 (m, 2H), 7.59 - 7.66 (m, 2H), 7.71 - 7.78 (m, 2H).

実施例33

5-(4-クロロフェニル)-2-{[1-(2-エチルフェニル)-5-(1-ヒドロキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (ジアステレオマー2)

LC/MS [方法2]:  $R_t = 3.15$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 537$  (M+H)<sup>+</sup>

分析的キラルHPLC:  $R_t = 1.09$  分、d.e. = 100% [カラム: Daicel Chiralpack OX-3 3 μm、50 x 4.6 mm; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 50:50; 流速: 1 ml/分; UV検出: 220 nm]。

【0209】

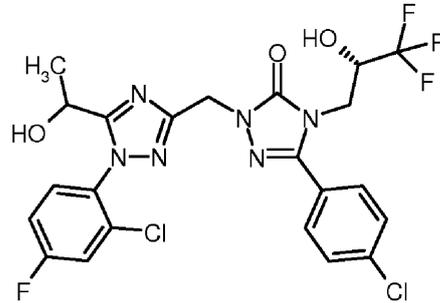
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 0.98 (t, 3H), 1.37 (d, 3H), 2.27 (qd, 2H), 3.84 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23 - 4.36 (m, 1H), 4.52 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.48 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.42 - 7.54 (m, 2H), 7.59 - 7.66 (m, 2H), 7

. 71 - 7.78 (m, 2H).

#### 実施例 34

2 - ( { 1 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - [ ( 1RS ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - [ ( 2S ) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン ( ジアステレオマー混合物 )

【化 36】



10

【0210】

ピリジン ( 18 ml ) 中の 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 5 - [ ( 1RS ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2S ) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン ( 600 mg, 1.39 mmol ) の溶液に、( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) ボロン酸 ( 483 mg, 2.77 mmol ) および酢酸銅 ( II ) ( 503.6 mg, 2.77 mmol ) を加えた。反応混合物を 60 まで 2 時間加熱し、次いで室温で 5 日間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸 ( 242 mg, 1.39 mmol ) を加えた。反応混合物をさらに室温で 4 日間攪拌した。この間に、2 回の追加分のボロン酸 ( 合計 483 mg, 2.77 mmol ) を加えた。この後、反応混合物を真空中で濃縮し、次いで MTBE で希釈し、塩酸水溶液 ( 0.5 M ) でクエンチした。相分離後、水相を MTBE で 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 HPLC [ 方法 4 ] により精製し、所望の化合物 ( 107 mg, 0.19 mmol ) をジアステレオマーの混合物として得た ( 収率 13.7% )。

20

30

【0211】

LC / MS [ 方法 2 ] :  $R_t = 3.02$  分 ; MS [ ESI pos ] :  $m/z = 561$  ( M + H )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : [ ppm ] 1.38 ( d, 3H ), 3.85 ( dd, 1H ), 4.00 ( dd, 1H ), 4.23 - 4.36 ( m, 1H ), 4.57 - 4.67 ( m, 1H ), 5.00 - 5.12 ( m, 2H ), 6.90 ( br. s, 1H ), 7.42 ( td, 1H ), 7.57 - 7.79 ( m, 6H ) .

2 つのジアステレオマーを分取キラル HPLC [ 試料調製 : 104 mg を 5 ml エタノール / イソヘキサン ( 1 : 1 ) 中に溶解 ; 注入量 : 0.5 ml ; カラム : Daicel Chiralcel ( 登録商標 ) OX - H 5 μm, 250 × 20 mm ; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 70 : 30 ; 流速 : 20 ml / 分 ; 温度 : 40 ; UV 検出 : 220 nm ] により分離した。分離後、最初に溶出した 56 mg のジアステレオマー 1 ( 実施例 35 ) および後で溶出した 29 mg のジアステレオマー 2 ( 実施例 36 ) を単離した。

40

【0212】

#### 実施例 35

2 - { [ 1 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - [ ( 2S ) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒ

50

ドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン

(ジアステレオマー 1)

分析的キラル HPLC:  $R_t = 1.36$  分、 $d.e. = 100\%$  [カラム: Daicel Chiralpack OX-3  $3\mu m$ 、 $50 \times 4.6$  mm; 溶出液: イソヘキサン / エタノール 70:30; 流速: 1 ml / 分; UV 検出: 220 nm]。

【0213】

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] 1.38 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23 - 4.36 (m, 1H), 4.61 (quin, 1H), 5.01 - 5.11 (m, 2H), 5.51 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 2H), 7.66 - 7.72 (m, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 3H).

10

### 実施例 36

2 - { [ 1 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン  
(ジアステレオマー 2)

分析的キラル HPLC:  $R_t = 1.72$  分、 $d.e. = 100\%$  [カラム: Daicel Chiralpack OX-3  $3\mu m$ 、 $50 \times 4.6$  mm; 溶出液: イソヘキサン / エタノール 70:30; 流速: 1 ml / 分; UV 検出: 220 nm]。

20

【0214】

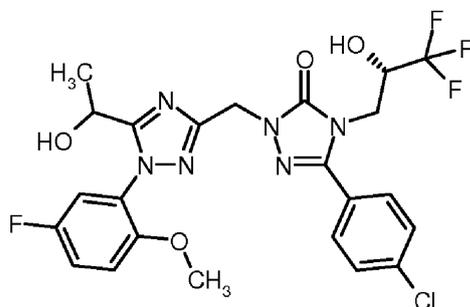
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] 1.38 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23 - 4.37 (m, 1H), 4.61 (quin, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.51 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 2H), 7.66 - 7.72 (m, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 3H).

### 実施例 37

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 1 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル ) - 5 - [ ( 1 R S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー混合物)

30

【化 37】



40

【0215】

ピリジン (18 ml) 中の 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 5 - [ ( 1 R S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (600 mg、1.39 mmol) の溶液に、( 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル ) ボロン酸 (471.22 mg、2.77 mmol) および酢酸銅 (II) (503.6 mg、2.77 mmol) を加えた。反応混合物を 60 °C まで 2 時間加熱し、次いで室温で 3 日間攪拌した。結果として得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次いで酢酸エチルで希釈し、塩酸水溶液 (0.5 M) でクエン

50

チした。相分離後、水相を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取HPLC [方法4]により精製し、所望の化合物(62.2 mg、0.11 mmol)をジアステレオマーの混合物として得た(収率8.1%)。

【0216】

LC/MS [方法2]:  $R_t = 2.93$ 分; MS [ESIpos]:  $m/z = 557$  (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 1.37 (d, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.80 - 3.89 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 1H), 4.52 - 4.62 (m, 1H), 4.99 - 5.04 (m, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 2H), 7.73 - 7.78 (m, 2H).

2つのジアステレオマーを分取キラルHPLC [試料調製: 55.4 mgを6 mlエタノール/イソヘキサン(1:1)中に溶解; 注入量: 2 ml; カラム: Daicel Chiralcel (登録商標) OX-H 5 μm、250 × 20 mm; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 80:20; 流速: 20 ml/分; 温度: 40 ; UV検出: 220 nm]により分離した。分離後、最初に溶出した23 mgのジアステレオマー1(実施例38)および後で溶出した21 mgのジアステレオマー2(実施例39)を単離した。

【0217】

実施例38

5-(4-クロロフェニル)-2-{[1-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(1-ヒドロキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン  
(ジアステレオマー1)

LC/MS [方法2]:  $R_t = 2.91$ 分; MS [ESIpos]:  $m/z = 557$  (M + H)<sup>+</sup>

分析的キラルHPLC:  $R_t = 2.13$ 分、d.e. = 100% [カラム: Daicel Chiralpack OX-3 3 μm、50 × 4.6 mm; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 80:20; 流速: 1 ml/分; 温度: 30 ; UV検出: 220 nm]

【0218】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 1.37 (d, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.81 - 3.89 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.25 - 4.35 (m, 1H), 4.53 - 4.62 (m, 1H), 4.99 - 5.10 (m, 2H), 5.40 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.60 - 7.66 (m, 2H), 7.73 - 7.79 (m, 2H).

実施例39

5-(4-クロロフェニル)-2-{[1-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(1-ヒドロキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン  
(ジアステレオマー2)

LC/MS [方法2]:  $R_t = 2.90$ 分; MS [ESIpos]:  $m/z = 557$  (M + H)<sup>+</sup>

分析的キラルHPLC:  $R_t = 2.75$ 分、d.e. = 100% [カラム: Daicel Chiralpack OX-3 3 μm、50 × 4.6 mm; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 80:20; 流速: 1 ml/分; 温度: 30 ; UV検出: 220 nm]

。

## 【0219】

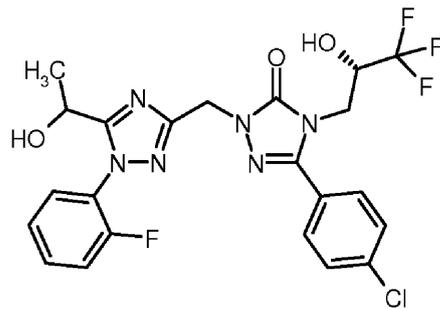
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 1.37 (d, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24-4.36 (m, 1H), 4.57 (quin, 1H), 4.99-5.10 (m, 2H), 5.40 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H).

## 実施例 40

5-(4-クロロフェニル)-2-( { 1-(2-フルオロフェニル)-5-[(1RS)-1-ヒドロキシエチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (ジアステレオマー混合物)

10

## 【化38】



20

## 【0220】

ピリジン (18 ml) 中の 5-(4-クロロフェニル)-2-( { 5-[(1RS)-1-ヒドロキシエチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (600 mg、1.39 mmol) の溶液に、(2-フルオロフェニル)ボロン酸 (387.96 mg、2.77 mmol) および酢酸銅 (II) (503.6 mg、2.77 mmol) を加えた。反応混合物を 60 °C まで 2 時間加熱し、次いで室温で 3 日間撹拌した。この間に、2 回の追加分のボロン酸 (合計 387.96 mg、2.77 mmol) を加えた。その後、結果として得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次いで酢酸エチルで希釈し、塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチした。相分離後、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 HPLC [方法 4] により精製し、所望の化合物 (30.1 mg、0.06 mmol) をジアステレオマーの混合物として得た (収率 4.1%)。

30

## 【0221】

LC/MS [方法 2]: R<sub>t</sub> = 2.84 分; MS [ESI pos]: m/z = 527 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 1.40 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 4.69 (q, 1H), 5.01-5.12 (m, 2H), 6.89 (br. s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.57-7.66 (m, 4H), 7.71-7.80 (m, 2H).

40

2つのジアステレオマーを分取キラル HPLC [試料調製: 26 mg を 4 ml エタノール/イソヘキサン (1:1) 中に溶解; 注入量: 2 ml; カラム: Daicel Chiralcel (登録商標) OX-H 5 μm、250 × 20 mm; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 80:20; 流速: 25 ml/分; 温度: 40 °C; UV 検出: 220 nm] により分離した。分離後、最初に溶出した 11 mg のジアステレオマー 1 (実施例 41) および後で溶出した 9 mg のジアステレオマー 2 (実施例 42) を単離した。

50

## 【0222】

## 実施例41

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [ 1 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー1)

LC / MS [方法2] :  $R_t = 2.83$  分; MS [ESIpos] :  $m/z = 527$  (M + H)<sup>+</sup>

分析的キラルHPLC :  $R_t = 2.32$  分、d.e. = 100% [カラム : Daicel Chiralpack OX - 3 3  $\mu$ m、50 x 4.6 mm; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 80 : 20; 流速 : 1 ml / 分; 温度 : 30 ; UV検出 : 220 nm]

10

## 【0223】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.40 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 1H), 4.69 (quin, 1H), 5.01 - 5.12 (m, 2H), 5.53 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.57 - 7.66 (m, 4H), 7.72 - 7.78 (m, 2H).

## 実施例42

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [ 1 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] メチル } - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー2)

LC / MS [方法2] :  $R_t = 2.82$  分; MS [ESIpos] :  $m/z = 527$  (M + H)<sup>+</sup>

分析的キラルHPLC :  $R_t = 3.23$  分、d.e. = 100% [カラム : Daicel Chiralpack OX - 3 3  $\mu$ m、50 x 4.6 mm; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 80 : 20; 流速 : 1 ml / 分; 温度 : 30 ; UV検出 : 220 nm]

20

## 【0224】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.40 (d, 3H), 3.84 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24 - 4.35 (m, 1H), 4.69 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.53 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.57 - 7.67 (m, 4H), 7.72 - 7.79 (m, 2H).

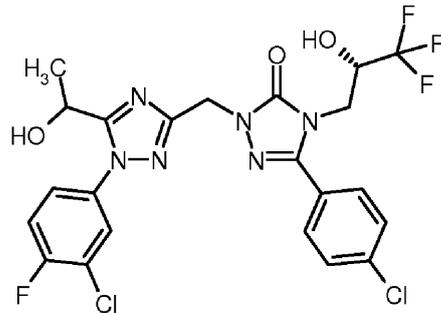
## 実施例43

2 - ( { 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - [ (1RS) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー混合物)

30

40

## 【化 3 9】



10

## 【 0 2 2 5】

ピリジン (12 ml) 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - [ (1RS) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (400 mg、0.92 mmol) の溶液に、(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (322.6 mg、1.85 mmol) および酢酸銅 (II) (335.7 mg、1.85 mmol) を加えた。反応混合物を 60 まで 2 時間加熱し、次いで室温で 6 日間攪拌した。結果として得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次いで酢酸エチルで希釈し、塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチした。相分離後、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 HPLC [方法 4] により精製し、所望の化合物 (99.1 mg、0.18 mmol) をジアステレオマーの混合物として得た (収率 19.1%)。

20

## 【 0 2 2 6】

LC/MS [方法 3] :  $R_t = 1.31$  分 ; MS [ESI pos] :  $m/z = 561$  (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.46 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.80 (q, 1H), 5.01 - 5.13 (m, 2H), 6.90 (br. s, 1H), 7.59 - 7.70 (m, 4H), 7.72 - 7.78 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H) .

30

2 つのジアステレオマーを分取キラル HPLC [試料調製 : 97.1 mg を 3 ml エタノール中に溶解 ; 注入量 : 0.3 ml ; カラム : Daicel Chiralcel (登録商標) OX - H 5 μm、250 × 20 mm ; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 80 : 20 ; 流速 : 15 ml / 分 ; 温度 : 25 ; UV 検出 : 220 nm] により分離した。分離後、最初に溶出した 40 mg のジアステレオマー 1 (実施例 44) および後で溶出した 42 mg のジアステレオマー 2 (実施例 45) を単離した。

## 【 0 2 2 7】

## 実施例 44

2 - { [ 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー 1)

40

LC/MS [方法 2] :  $R_t = 3.22$  分 ; MS [ESI pos] :  $m/z = 561$  (M + H)<sup>+</sup>

分取キラル HPLC :  $R_t = 9.97$  分、d.e. = 100% [カラム : Daicel Chiralcel (登録商標) OX - H 5 μm、250 × 20 mm ; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 80 : 20 ; 流速 : 15 ml / 分 ; 温度 : 25 ; UV 検出 : 220 nm] .

50

## 【0228】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] 1.46 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.22 - 4.36 (m, 1H), 4.80 (quin, 1H), 5.01 - 5.12 (m, 2H), 5.75 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.58 - 7.70 (m, 4H), 7.71 - 7.78 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H).

## 実施例 45

2 - { [ 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - [ ( 2S ) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン

(ジアステレオマー 2)

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 3.22$  分; MS [ESI pos]:  $m/z = 561$  (M + H) $^+$

分取キラル HPLC:  $R_t = 11.35$  分、d.e. = 100% [カラム: Daicel Chiralcel (登録商標) OX-H 5  $\mu\text{m}$ 、250 x 20 mm; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 80:20; 流速: 15 ml/分; 温度: 25; UV 検出: 220 nm]。

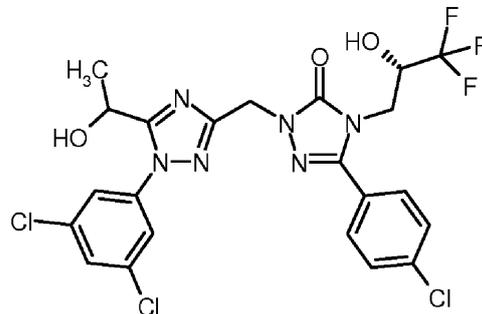
## 【0229】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] 1.46 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.25 - 4.35 (m, 1H), 4.81 (quin, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.74 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.59 - 7.70 (m, 4H), 7.73 - 7.78 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H).

## 実施例 46

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 1 - ( 3, 5 - ジクロロフェニル ) - 5 - [ ( 1RS ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2S ) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー混合物)

## 【化 40】



## 【0230】

ピリジン (12 ml) 中の 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 5 - [ ( 1RS ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2S ) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (400 mg、0.92 mmol) の溶液に、( 3, 5 - ジクロロフェニル ) ボロン酸 (352.73 mg、1.85 mmol) および酢酸銅 (II) (335.7 mg、1.85 mmol) を加えた。反応混合物を 60 まで 2 時間加熱し、次いで室温で 6 日間攪拌した。結果として得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次いで酢酸エチルで希釈し、塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチした。相分離後、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 HPLC [方法 4] により精製し、

所望の化合物 ( 105.5 mg、0.18 mmol ) をジアステレオマーの混合物として得た ( 収率 19.8% )。

【0231】

LC/MS [ 方法 3 ] :  $R_t = 1.39$  分 ; MS [ ESI pos ] :  $m/z = 577$  ( M + H )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : [ ppm ] 1.48 ( d , 3 H ) , 3.85 ( dd , 1 H ) , 4.01 ( dd , 1 H ) , 4.23 - 4.36 ( m , 1 H ) , 4.82 - 4.90 ( m , 1 H ) , 5.02 - 5.12 ( m , 2 H ) , 6.84 - 6.94 ( m , 1 H ) , 7.59 - 7.65 ( m , 2 H ) , 7.72 - 7.82 ( m , 5 H )

2つのジアステレオマーを分取キラルHPLC [ 試料調製 : 103.5 mg を 14 ml エタノール/イソヘキサン ( 1 : 1 ) 中に溶解 ; 注入量 : 2 ml ; カラム : Daicel Chiralcel ( 登録商標 ) OX - H 5 μm、250 × 20 mm ; 溶出液 : イソヘキサン/エタノール 80 : 20 ; 流速 : 20 ml / 分 ; 温度 : 30 ; UV 検出 : 220 nm ] により分離した。分離後、最初に溶出した 29.2 mg のジアステレオマー 1 ( 実施例 47 ) および後で溶出した 28.9 mg のジアステレオマー 2 ( 実施例 48 ) を単離した。

【0232】

実施例 47

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - { [ 1 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( ジアステレオマー 1 )

分析的キラルHPLC :  $R_t = 1.49$  分、d.e. = 100% [ カラム : Daicel Chiralpack OX - 3 3 μm、50 × 4.6 mm ; 溶出液 : イソヘキサン/エタノール 80 : 20 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 30 ; UV 検出 : 220 nm ]

【0233】

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : [ ppm ] 1.48 ( d , 3 H ) , 3.85 ( dd , 1 H ) , 4.01 ( dd , 1 H ) , 4.24 - 4.35 ( m , 1 H ) , 4.86 ( quin , 1 H ) , 5.01 - 5.12 ( m , 2 H ) , 5.82 ( d , 1 H ) , 6.88 ( d , 1 H ) , 7.58 - 7.66 ( m , 2 H ) , 7.72 - 7.82 ( m , 5 H ) .

実施例 48

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - { [ 1 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( ジアステレオマー 2 )

分析的キラルHPLC :  $R_t = 2.02$  分、d.e. = 99.8% [ カラム : Daicel Chiralpack OX - 3 3 μm、50 × 4.6 mm ; 溶出液 : イソヘキサン/エタノール 80 : 20 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 30 ; UV 検出 : 220 nm ]。

【0234】

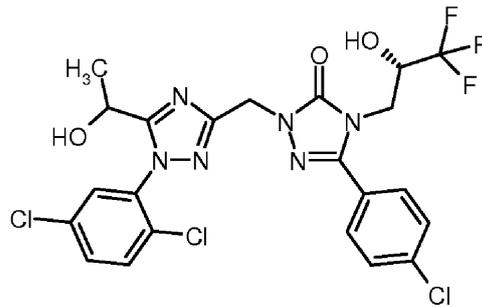
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : [ ppm ] 1.48 ( d , 3 H ) , 3.85 ( dd , 1 H ) , 4.01 ( dd , 1 H ) , 4.23 - 4.36 ( m , 1 H ) , 4.86 ( quin , 1 H ) , 5.07 ( s , 2 H ) , 5.82 ( d , 1 H ) , 6.89 ( d , 1 H ) , 7.59 - 7.65 ( m , 2 H ) , 7.72 - 7.81 ( m , 5 H ) .

実施例 49

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 1 - ( 2 , 5 - ジクロロフェニル ) - 5 - [ ( 1 R S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル

) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( ジアステレオマー混合物 )

【化 4 1】



10

【 0 2 3 5 】

ピリジン ( 1 2 m l ) 中の 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 5 - [ ( 1 R S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( 4 0 0 m g 、 0 . 9 2 m m o l ) の溶液に、( 2 , 5 - ジクロロフェニル ) ボロン酸 ( 3 5 2 . 7 3 m g 、 1 . 8 5 m m o l ) および酢酸銅 ( I I ) ( 3 3 5 . 7 5 m g 、 1 . 8 5 m m o l ) を加えた。反応混合物を 6 0 まで 2 時間加熱し、次いで室温で 3 日間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸 ( 1 0 0 m g 、 0 . 5 2 m m o l ) を加えた。反応混合物をさらに室温で 6 日 間攪拌した。この間に、もう 1 回分のボロン酸 ( 1 0 0 m g 、 0 . 5 2 m m o l ) を加えた。この後、結果として得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次いで酢酸エチルで希釈し、塩酸水溶液 ( 0 . 5 M ) でクエンチした。相分離後、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 H P L C [ 方法 4 ] により精製し、所望の化合物 ( 5 2 . 8 m g 、 0 . 0 9 m m o l 、 9 7 % の純度 ) をジアステレオマーの混合物として得た ( 収率 9 . 6 % ) 。

20

【 0 2 3 6 】

L C / M S [ 方法 3 ] :  $R_t = 1.33$  分 ; M S [ E S I p o s ] :  $m/z = 577$  ( M + H ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : [ p p m ] 1 . 4 0 ( d , 3 H ) , 3 . 8 5 ( d d , 1 H ) , 4 . 0 0 ( d d , 1 H ) , 4 . 2 3 - 4 . 3 5 ( m , 1 H ) , 4 . 6 3 - 4 . 7 2 ( m , 1 H ) , 5 . 0 1 - 5 . 1 2 ( m , 2 H ) , 6 . 8 9 ( b r . s , 1 H ) , 7 . 6 0 - 7 . 6 5 ( m , 2 H ) , 7 . 6 7 - 7 . 7 8 ( m , 4 H ) , 7 . 8 1 ( b r . d , 1 H ) .

30

2 つのジアステレオマーを分取キラル H P L C ( S F C ) [ 試料調製 : 5 0 m g を 1 0 m l メタノール中に溶解 ; 注入量 : 0 . 5 m l ; カラム : D a i c e l C h i r a l c e l ( 登録商標 ) O X - H 5 μ m 、 2 5 0 × 2 0 m m ; 溶出液 : 二酸化炭素 / メタノール 8 2 : 1 8 ; 流速 : 8 0 m l / 分 ; 温度 : 4 0 ; U V 検出 : 2 1 0 n m ] により分離した。分離後、最初に溶出した 2 0 . 3 m g のジアステレオマー 1 ( 実施例 5 0 ) および後で溶出した 2 4 . 1 m g のジアステレオマー 2 ( 実施例 5 1 ) を単離した。

40

【 0 2 3 7 】

実施例 5 0

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - { [ 1 - ( 2 , 5 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( ジアステレオマー 1 )

L C / M S [ 方法 3 ] :  $R_t = 1.30$  分 ; M S [ E S I p o s ] :  $m/z = 577$  ( M + H ) <sup>+</sup>

分析的キラル H P L C ( S F C ) :  $R_t = 2.87$  分、d . e . = 1 0 0 % [ カラム : D a i c e l C h i r a l c e l ( 登録商標 ) O X - 3 、 2 5 0 × 4 m m ; 溶出液 : 二

50

酸化炭素 / メタノール ( 5 % 60 % ) ; 流速 : 3 m l / 分 ; UV 検出 : 220 n m ] .

【 0238 】

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz , DMSO -  $d_6$  ) : [ ppm ] 1.40 ( d , 3 H ) , 3.85 ( dd , 1 H ) , 4.00 ( dd , 1 H ) , 4.23 - 4.36 ( m , 1 H ) , 4.67 ( quin , 1 H ) , 5.01 - 5.12 ( m , 2 H ) , 5.53 ( d , 1 H ) , 6.89 ( d , 1 H ) , 7.60 - 7.65 ( m , 2 H ) , 7.67 - 7.78 ( m , 4 H ) , 7.81 ( br . d , 1 H ) .

実施例 5 1

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - { [ 1 - ( 2 , 5 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( ジアステレオマー 2 )

LC / MS [ 方法 3 ] :  $R_t = 1.30$  分 ; MS [ ESI pos ] :  $m/z = 577$  ( M + H )  $^+$

分析的キラル HPLC ( SFC ) :  $R_t = 3.11$  分、 $d.e. = 100\%$  [ カラム : Daicel Chiralcel ( 登録商標 ) OX - 3、 $250 \times 4$  mm ; 溶出液 : 二酸化炭素 / メタノール ( 5 % 60 % ) ; 流速 : 3 m l / 分 ; UV 検出 : 220 n m ] .

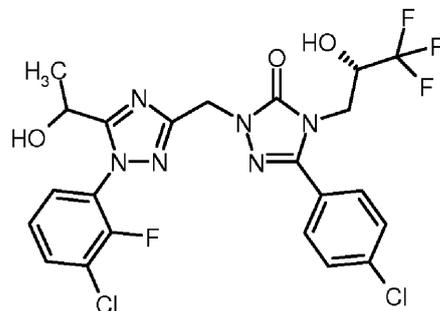
【 0239 】

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz , DMSO -  $d_6$  ) : [ ppm ] 1.40 ( d , 3 H ) , 3.85 ( dd , 1 H ) , 4.00 ( dd , 1 H ) , 4.23 - 4.35 ( m , 1 H ) , 4.67 ( quin , 1 H ) , 5.01 - 5.12 ( m , 2 H ) , 5.53 ( d , 1 H ) , 6.89 ( d , 1 H ) , 7.59 - 7.65 ( m , 2 H ) , 7.66 - 7.78 ( m , 4 H ) , 7.81 ( br . d , 1 H ) .

実施例 5 2

2 - ( { 1 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 5 - [ ( 1 RS ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( ジアステレオマー混合物 )

【 化 4 2 】



【 0240 】

ピリジン ( 12 m l ) 中の 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 5 - [ ( 1 RS ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( 400 mg、0.92 mmol ) の溶液に、( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) ボロン酸 ( 322.31 mg、1.85 mmol ) および酢酸銅 ( II ) ( 335.75 mg、1.85 mmol ) を加えた。反応混合物を 60 まで 2 時間加熱し、次いで室温で 12 日間攪拌した。この間に、余分なボロン酸 ( 合計 322.31 mg、1.85 mmol ) を日毎の様式で少しずつ加えた。この後、結果として得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次いで酢酸エチルで希釈し、塩酸水溶液 ( 0.5 M ) でクエンチした。相分離後、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わ

せた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取HPLC [方法4]により精製し、所望の化合物(15.9 mg、0.03 mmol、97%の純度)をジアステレオマーの混合物として得た(収率3%)。

【0241】

LC/MS [方法2]:  $R_t = 3.12$ 分; MS [ESIpos]:  $m/z = 561$  (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 1.42 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23 - 4.35 (m, 1H), 4.75 (q, 1H), 5.02 - 5.12 (m, 2H), 5.57 (br.s, 1H), 6.89 (br.d, 1H), 7.40 (td, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 3H), 7.72 - 7.77 (m, 2H), 7.81 (ddd, 1H).

10

2つのジアステレオマーを分取キラルHPLC [試料調製: 14 mgを1 mlエタノール/イソヘキサン(1:1)中に溶解; 注入量: 1 ml; カラム: Daicel Chiralcel (登録商標) OX-H 5 μm、250 × 20 mm; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 80:20; 流速: 15 ml/分; 温度: 25; UV検出: 220 nm]により分離した。分離後、最初に溶出した6 mgのジアステレオマー1(実施例53)および後で溶出した6 mgのジアステレオマー2(実施例54)を単離した。

【0242】

実施例53

2 - { [ 1 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - [ ( 2S ) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン  
(ジアステレオマー1)

20

LC/MS [方法2]:  $R_t = 3.14$ 分; MS [ESIpos]:  $m/z = 561$  (M + H)<sup>+</sup>

分析的キラルHPLC:  $R_t = 5.49$ 分、d.e. = 100% [カラム: Daicel Chiralcel (登録商標) OX-H 5 μm、250 × 4.6 mm; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 70:30 + 0.2% TFAおよび1%水; 流速: 1 ml/分; 温度: 40; UV検出: 220 nm]。

30

【0243】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 1.42 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24 - 4.34 (m, 1H), 4.75 (quin, 1H), 5.03 - 5.11 (m, 2H), 5.57 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.40 (td, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 3H), 7.73 - 7.77 (m, 2H), 7.81 (ddd, 1H).

実施例54

2 - { [ 1 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - [ ( 2S ) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン  
(ジアステレオマー2)

40

LC/MS [方法2]:  $R_t = 3.13$ 分; MS [ESIpos]:  $m/z = 561$  (M + H)<sup>+</sup>

分析的キラルHPLC:  $R_t = 6.16$ 分、d.e. = 100% [カラム: Daicel Chiralcel (登録商標) OX-H 5 μm、250 × 4.6 mm; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 70:30 + 0.2% TFAおよび1%水; 流速: 1 ml/分; 温度: 40; UV検出: 220 nm]。

【0244】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 1.42 (d, 3H)

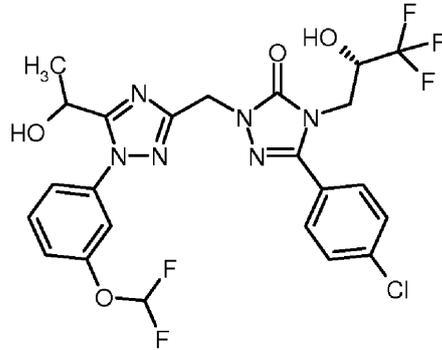
50

, 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.25 - 4.34 (m, 1H), 4.75 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.57 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.40 (td, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 3H), 7.73 - 7.77 (m, 2H), 7.81 (ddd, 1H).

#### 実施例 55

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - [ 3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - [ (1RS) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー混合物)

#### 【化 43】



#### 【0245】

ピリジン (12 ml) 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - [ (1RS) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (400 mg、0.92 mmol) の溶液に、[ 3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] ボロン酸 (347.40 mg、1.85 mmol) および酢酸銅 (II) (335.75 mg、1.85 mmol) を加えた。反応混合物を 60 °C まで 2 時間加熱し、次いで室温で 6 日間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸 (100 mg、0.53 mmol) を加えた。反応混合物を室温で追加で 2 日間攪拌した。結果として得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次いで酢酸エチルで希釈し、塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチした。相分離後、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 HPLC [方法 4] により精製し、所望の化合物 (60.3 mg、0.10 mmol) をジアステレオマーの混合物として得た (収率 11.4%)。

#### 【0246】

LC/MS [方法 3] :  $R_t = 1.28$  分 ; MS [ESI pos] :  $m/z = 575$  (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.25 - 4.35 (m, 1H), 4.78 - 4.85 (m, 1H), 5.03 - 5.12 (m, 2H), 6.89 (br. s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 1H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.59 - 7.65 (m, 3H), 7.72 - 7.78 (m, 2H).

2 つのジアステレオマーを分取キラル HPLC [試料調製 : 58 mg を 2 ml エタノール中に溶解 ; 注入量 : 0.7 ml ; カラム : Daicel Chiralcel (登録商標) OX-H 5 μm、250 × 20 mm ; 溶出液 : イソヘキサン/エタノール 80 : 20 ; 流速 : 15 ml / 分 ; 温度 : 35 °C ; UV 検出 : 220 nm] により分離した。分離後、最初に溶出した 20.7 mg のジアステレオマー 1 (実施例 56) および後で溶出した 17.7 mg のジアステレオマー 2 (実施例 57) を単離した。

## 【0247】

## 実施例56

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - [ 3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン  
(ジアステレオマー1)

分析的キラルHPLC:  $R_t = 5.57$ 分、 $d.e. = 98.7\%$  [カラム: Daicel Chiralcel (登録商標) OX-H 5、 $250 \times 4.6$  mm; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 70:30+0.2% TFAおよび1%水; 流速: 1 ml / 分; 温度: 35 ; UV検出: 220 nm]。

10

## 【0248】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.30 (br.s, 1H), 4.81 (q, 1H), 5.02 - 5.13 (m, 2H), 6.88 (br.s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.59 - 7.65 (m, 3H), 7.72 - 7.78 (m, 2H)。

## 実施例57

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - [ 3 - (ジフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン  
(ジアステレオマー2)

20

分析的キラルHPLC:  $R_t = 6.70$ 分、 $d.e. = 100\%$  [カラム: Daicel Chiralcel (登録商標) OX-H 5、 $250 \times 4.6$  mm; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 70:30+0.2% TFAおよび1%水; 流速: 1 ml / 分; 温度: 35 ; UV検出: 220 nm]。

## 【0249】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.23 - 4.35 (m, 1H), 4.82 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.75 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.59 - 7.65 (m, 3H), 7.72 - 7.78 (m, 2H)。

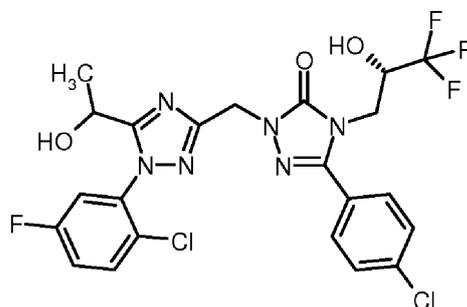
30

## 実施例58

2 - ( { 1 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - [ (1RS) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー混合物)

40

## 【化44】



## 【0250】

50

ピリジン (12 ml) 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - [ (1RS) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (400 mg、0.92 mmol) の溶液に、(2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) ボロン酸 (322.31 mg、1.85 mmol) および酢酸銅 (II) (335.75 mg、1.85 mmol) を加えた。反応混合物を 60 °C まで 2 時間加熱し、次いで室温で 10 日間攪拌した。この間に、余分なボロン酸 (合計 322.31 mg、1.85 mmol) を日毎の様式で少しずつ加えた。結果として得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次いで酢酸エチルで希釈し、塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチした。相分離後、水相を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 HPLC [方法 4] により精製し、所望の化合物 (61 mg、0.11 mmol、98% の純度) をジアステレオマーの混合物として得た (収率 11.5%)。

【0251】

LC/MS [方法 2] :  $R_t = 3.02$  分 ; MS [ESI pos] :  $m/z = 561$  (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.40 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 1H), 4.63 - 4.72 (m, 1H), 5.01 - 5.13 (m, 2H), 5.52 (br. s, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.52 (td, 1H), 7.60 - 7.69 (m, 3H), 7.73 - 7.79 (m, 3H) .

2 つのジアステレオマーを分取キラル HPLC [試料調製 : 58 mg を 3 ml エタノール/イソヘキサン (2 : 1) 中に溶解 ; 注入量 : 1 ml ; カラム : Daicel Chiralcel (登録商標) OX - H 5 μm、250 × 20 mm ; 溶出液 : イソヘキサン/エタノール 80 : 20 ; 流速 : 15 ml / 分 ; 温度 : 25 °C ; UV 検出 : 220 nm] により分離した。分離後、最初に溶出した 25 mg のジアステレオマー 1 (実施例 59) および後で溶出した 25 mg のジアステレオマー 2 (実施例 60) を単離した。

【0252】

実施例 59

2 - { [ 1 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー 1)

LC/MS [方法 2] :  $R_t = 3.02$  分 ; MS [ESI pos] :  $m/z = 561$  (M + H)<sup>+</sup>

分析的キラル HPLC :  $R_t = 5.43$  分、d.e. = 100% [カラム : Daicel Chiralcel (登録商標) OX - H 5 μm、250 × 4.6 mm ; 溶出液 : イソヘキサン/エタノール 70 : 30 + 0.2% TFA および 1% 水 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 40 °C ; UV 検出 : 220 nm] .

【0253】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.40 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23 - 4.35 (m, 1H), 4.67 (quin, 1H), 5.01 - 5.12 (m, 2H), 5.53 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.52 (td, 1H), 7.60 - 7.68 (m, 3H), 7.72 - 7.79 (m, 3H) .

実施例 60

2 - { [ 1 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒ

10

20

30

40

50

ドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン  
(ジアステレオマー 2)

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 3.02$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 561$  (M + H)<sup>+</sup>

分析的キラル HPLC:  $R_t = 6.11$  分、 $d.e. = 100\%$  [カラム: Daicel Chiralcel (登録商標) OX-H  $5\mu\text{m}$ 、 $250 \times 4.6$  mm; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 70:30+0.2% TFA および 1% 水; 流速: 1 ml/分; 温度: 40 ; UV 検出: 220 nm]。

【0254】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): [ppm] 1.40 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.67 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.53 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.52 (td, 1H), 7.60 - 7.68 (m, 3H), 7.73 - 7.79 (m, 3H).

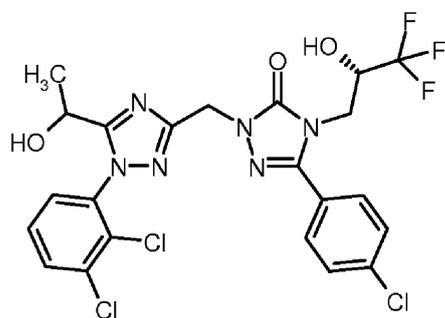
10

実施例 61

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - (2, 3 - ジクロロフェニル) - 5 - [ (1RS) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー混合物)

【化 45】

20



【0255】

30

ピリジン (12 ml) 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - [ (1RS) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (500 mg、0.92 mmol、80% の純度) の溶液に、(2, 3 - ジクロロフェニル) ボロン酸 (176.36 mg、0.92 mmol) および酢酸銅 (II) (335.75 mg、1.85 mmol) を加えた。反応混合物を 60 まで 1 時間加熱し、次いで室温で 24 時間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸 (80 mg、0.42 mmol) を加えた。反応混合物をさらに室温で 5 日間攪拌した。この間に、2 回の追加分のボロン酸 (合計 160 mg、0.84 mmol) を加えた。この後、結果として得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次いで MTBE で希釈し、塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチした。相分離後、水相を MTBE で 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 HPLC [方法 4] により精製し、所望の化合物 (148 mg、0.25 mmol、97.3% の純度) をジアステレオマーの混合物として得た (収率 27%)。

40

【0256】

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 3.19$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 577$  (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): [ppm] 1.39 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24 - 4.35 (m, 1H)

50

, 4.60 - 4.71 (m, 1H), 5.02 - 5.13 (m, 2H), 5.52 (br. s, 1H), 6.89 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.59 - 7.66 (m, 3H), 7.73 - 7.78 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H).

2つのジアステレオマーを分取キラルHPLC(SFC)[試料調製:141mgを18mlメタノール中に溶解;注入量:0.3ml;カラム:Dai-Cell Chiral-Cell(登録商標) OX-H 5 $\mu$ m、250 $\times$ 20mm;溶出液:二酸化炭素/メタノール 70:30;流速:80ml/分;温度:40;UV検出:210nm]により分離した。分離後、最初に溶出した58.5mgのジアステレオマー1(実施例62)および後で溶出した53mgのジアステレオマー2(実施例63)を単離した。

【0257】

#### 実施例62

5-(4-クロロフェニル)-2-{[1-(2,3-ジクロロフェニル)-5-(1-ヒドロキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(ジアステレオマー1)

LC/MS[方法2]:R<sub>t</sub>=3.21分;MS[EIpos]:m/z=577(M+H)<sup>+</sup>;95%の純度

分析的キラルHPLC(SFC):R<sub>t</sub>=3.09分、d.e.=100%[カラム:Dai-Cell Chiral-Cell(登録商標) OX-3 250 $\times$ 4mm;溶出液:二酸化炭素/メタノール(5% 60%);流速:3ml/分;UV検出:220nm]。

【0258】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):[ppm] 1.39(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.24-4.36(m, 1H), 4.65(br. s, 1H), 5.01-5.13(m, 2H), 5.52(d, 1H), 6.89(d, 1H), 7.55(t, 1H), 7.59-7.66(m, 3H), 7.72-7.78(m, 2H), 7.87(dd, 1H).

#### 実施例63

5-(4-クロロフェニル)-2-{[1-(2,3-ジクロロフェニル)-5-(1-ヒドロキシエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル}-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(ジアステレオマー2)

LC/MS[方法2]:R<sub>t</sub>=3.20分;MS[EIpos]:m/z=577(M+H)<sup>+</sup>;95%の純度

分析的キラルHPLC(SFC):R<sub>t</sub>=3.38分、d.e.=100%[カラム:Dai-Cell Chiral-Cell(登録商標) OX-3 250 $\times$ 4mm;溶出液:二酸化炭素/メタノール(5% 60%);流速:3ml/分;UV検出:220nm]。

【0259】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):[ppm] 1.39(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.24-4.35(m, 1H), 4.65(br. s, 1H), 5.07(s, 2H), 5.52(d, 1H), 6.90(d, 1H), 7.55(t, 1H), 7.59-7.66(m, 3H), 7.72-7.79(m, 2H), 7.87(dd, 1H).

#### 実施例64

5-(4-クロロフェニル)-2-({1-(2,3-ジフルオロフェニル)-5-[(1RS)-1-ヒドロキシエチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(ジアステレオマー混合物)

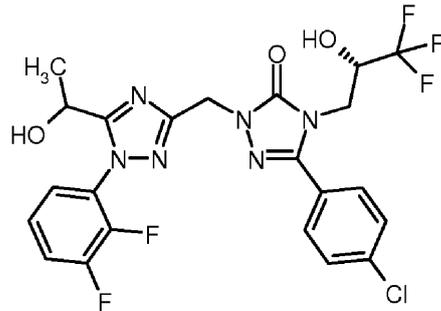
10

20

30

40

## 【化 4 6】



10

## 【0260】

ピリジン (12.5 ml) 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - [ (1RS) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (430 mg、0.99 mmol) の溶液に、(2, 3 - ジフルオロフェニル) ボロン酸 (156.89 mg、0.99 mmol) および酢酸銅 (I) (360.94 mg、1.99 mmol) を加えた。反応混合物を 60 °C まで 1 時間加熱し、次いで室温で 24 時間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸 (80 mg、0.51 mmol) を加えた。反応混合物をさらに室温で 5 日間攪拌した。この間に、5 回の追加分のボロン酸 (合計 400 mg、2.54 mmol) を加えた。この後、結果として得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次いで MTBE で希釈し、塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチした。相分離後、水相を MTBE で 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 HPLC [方法 4] により精製し、所望の化合物 (44 mg、0.08 mmol) をジアステレオマーの混合物として得た (収率 8.1%)。

20

## 【0261】

LC / MS [方法 2] :  $R_t = 2.97$  分 ; MS [ESI pos] :  $m/z = 545$  (M + H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.42 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.30 (br. s, 1H), 4.76 (q, 1H), 5.02 - 5.13 (m, 2H), 6.89 (br. s, 1H), 7.35 - 7.43 (m, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.59 - 7.71 (m, 3H), 7.72 - 7.79 (m, 2H) .

30

2 つのジアステレオマーを分取キラル HPLC [試料調製 : 40 mg を 1 ml エタノール中に溶解 ; 注入量 : 0.5 ml ; カラム : Daicel Chiralcel (登録商標) OX - H 5 μm、250 × 20 mm ; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 80 : 20 ; 流速 : 15 ml / 分 ; 温度 : 35 °C ; UV 検出 : 220 nm] により分離した。分離後、最初に溶出した 18 mg のジアステレオマー 1 (実施例 65) および後で溶出した 16 mg のジアステレオマー 2 (実施例 66) を単離した。

40

## 【0262】

## 実施例 65

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [ 1 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー 1)

分析的キラル HPLC :  $R_t = 5.74$  分、d.e. = 100% [カラム : Daicel Chiralcel (登録商標) OX - H 5 μm、250 × 4.6 mm ; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 70 : 30 + 0.2% TFA および 1% 水 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 35 °C ; UV 検出 : 220 nm] .

## 【0263】

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] 1.42 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24 - 4.35 (m, 1H), 4.76 (quin, 1H), 5.02 - 5.13 (m, 2H), 5.58 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.35 - 7.44 (m, 1H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.59 - 7.72 (m, 3H), 7.72 - 7.78 (m, 2H).

#### 実施例 66

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [ 1 - ( 2 , 3 - ジフルオロフェニル ) - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー 2)

分析的キラル HPLC:  $R_t = 6.59$  分、 $d.e. = 99.2\%$  [カラム: Daicel Chiralcel (登録商標) OX-H  $5\mu\text{m}$ 、 $250 \times 4.6\text{mm}$ ; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 70:30+0.2% TFA および 1% 水; 流速:  $1\text{ml}/\text{分}$ ; 温度:  $35^\circ\text{C}$ ; UV 検出:  $220\text{nm}$ ].

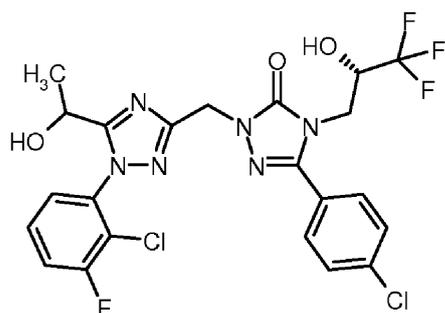
#### 【0264】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] 1.42 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23 - 4.36 (m, 1H), 4.76 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.58 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.35 - 7.43 (m, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 1H), 7.59 - 7.72 (m, 3H), 7.72 - 7.78 (m, 2H).

#### 実施例 67

2 - { [ 1 - ( 2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー 1)

#### 【化 47】



#### 【0265】

ピリジン (12 ml) 中の 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 5 - [ ( 1 R S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン (500 mg、0.92 mmol、80% の純度) の溶液に、( 2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) ボロン酸 (161.15 mg、0.92 mmol) および酢酸銅 (II) (335.75 mg、1.85 mmol) を加えた。反応混合物を  $60^\circ\text{C}$  まで 1 時間加熱し、次いで室温で 24 時間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸 (75 mg、0.43 mmol) を加えた。反応混合物をさらに室温で 6 日間攪拌した。この間に、5 回の追加分のボロン酸 (合計 375 mg、2.15 mmol) を加えた。この後、結果として得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次いで MTBE で希釈し、塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチした。相分離後、水相を MTBE で 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 HPLC [方法 4] により精製し、91 mg の所

望の化合物を、いくらかの不純物をなお含有するジアステレオマーの混合物として単離した。

【0266】

分取キラルHPLCによるさらなる精製は、2つの純粋な分離されたジアステレオマーを生じた[試料調製：90mgを3mlエタノール中に溶解；注入量：0.3ml；カラム：Daicel Chiralcel（登録商標）OX-H 5 $\mu$ m、250 $\times$ 20mm；溶出液：イソヘキサン/エタノール 80：20；流速：15ml/分；温度：35；UV検出：220nm]。分離後、最初に溶出した20mgのジアステレオマー1（実施例67）および後で溶出した21mgのジアステレオマー2（実施例68）を単離した。

【0267】

LC/MS[方法2]：R<sub>t</sub> = 3.01分；MS[ESIpos]：m/z = 561 (M + H)<sup>+</sup>

分析的キラルHPLC：R<sub>t</sub> = 6.22分、d.e. = 100% [カラム：Daicel Chiralcel（登録商標）OX-H 5 $\mu$ m、250 $\times$ 4.6mm；溶出液：イソヘキサン/エタノール 70：30 + 0.2% TFAおよび1%水；流速：1ml/分；温度：35；UV検出：220nm]。

【0268】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： [ppm] 1.39 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23 - 4.36 (m, 1H), 4.66 (quin, 1H), 5.01 - 5.14 (m, 2H), 5.53 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.48 - 7.70 (m, 5H), 7.72 - 7.78 (m, 2H)。

実施例68

2 - { [ 1 - ( 2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル ) - 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - [ ( 2S ) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー2)

LC/MS[方法2]：R<sub>t</sub> = 3.01分；MS[ESIpos]：m/z = 561 (M + H)<sup>+</sup>

分析的キラルHPLC：R<sub>t</sub> = 7.94分、d.e. = 100% [カラム：Daicel Chiralcel（登録商標）OX-H 5 $\mu$ m、250 $\times$ 4.6mm；溶出液：イソヘキサン/エタノール 70：30 + 0.2% TFAおよび1%水；流速：1ml/分；温度：35；UV検出：220nm]。

【0269】

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： [ppm] 1.40 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 1H), 4.66 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.53 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.49 - 7.70 (m, 5H), 7.72 - 7.78 (m, 2H)。

実施例69

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 5 - [ ( 1RS ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2S ) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー混合物)

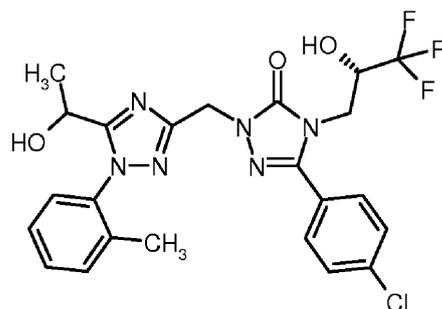
10

20

30

40

## 【化 4 8】



## 【 0 2 7 0 】

10

ピリジン (12 ml) 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - [ (1RS) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (400 mg、0.92 mmol) の溶液に、(2 - メチルフェニル) ボロン酸 (251.32 mg、1.85 mmol) および酢酸銅 (II) (335.75 mg、1.85 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 5 日間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸 (62.8 mg、0.46 mmol、0.5 当量) を加えた。追加で 2 日間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、次いで MTBE で希釈し、塩酸水溶液 (0.5 M) でクエンチした。相分離後、水相を MTBE で 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 HPLC [方法 4] により精製し、所望の化合物 (100 mg、0.17 mmol) をジアステレオマーの混合物として得た (収率 17.2%、90% の純度)。

20

## 【 0 2 7 1 】

LC/MS [方法 3] :  $R_t = 1.24$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 523$  (M + H)<sup>+</sup>

2 つのジアステレオマーを分取キラル HPLC [試料調製 : 98 mg を 2 ml エタノール / イソヘキサン (1 : 1) 中に溶解 ; 注入量 : 1 ml ; カラム : Daicel Chiralcel (登録商標) OX-H 5  $\mu$ m、250 x 20 mm ; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 75 : 25 ; 流速 : 15 ml / 分 ; 温度 : 30 ; UV 検出 : 220 nm] により分離した。分離後、最初に溶出した 37 mg のジアステレオマー 1 (実施例 70) および後で溶出した 39 mg のジアステレオマー 2 (実施例 71) を単離した。

30

## 【 0 2 7 2 】

## 実施例 70

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - { [ 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - メチルフェニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー 1)

LC/MS [方法 3] :  $R_t = 1.24$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 523$  (M + H)<sup>+</sup>

40

分析的キラル HPLC :  $R_t = 7.65$  分、d.e. = 100% [カラム : Lux Cellulose - 4、5  $\mu$ m、250 x 4.6 mm ; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 70 : 30 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 40 ; UV 検出 : 220 nm]。

## 【 0 2 7 3 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.36 (d, 3H), 1.98 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23 - 4.35 (m, 1H), 4.54 (quin, 1H), 5.00 - 5.12 (m, 2H), 5.48 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.31 - 7.49 (m, 4H), 7.59 - 7.65 (m, 2H), 7.71 - 7.77 (m, 2H)。

## 実施例 71

50

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - { [ 5 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - メチルフェニル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル } - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( ジアステレオマー 2 )

分析的キラルHPLC :  $R_t = 10.27$ 分、 $d.e. = 100\%$  [ カラム : LUX C e l l u l o s e - 4、 $5\mu m$ 、 $250 \times 4.6$  mm ; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 70 : 30 ; 流速 :  $1\text{ ml / 分}$  ; 温度 :  $40$  ; UV検出 :  $220\text{ nm}$  ]。

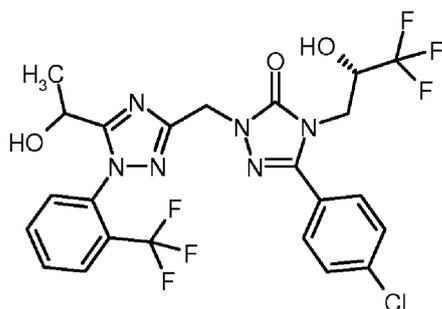
【 0 2 7 4 】

$^1\text{H NMR}$  (  $400\text{ MHz}$  ,  $\text{DMSO}-d_6$  ) : [ ppm ]  $1.37$  ( d , 3 H ) ,  $1.98$  ( s , 3 H ) ,  $3.84$  ( dd , 1 H ) ,  $4.00$  ( dd , 1 H ) ,  $4.24$  -  $4.35$  ( m , 1 H ) ,  $4.54$  ( quin , 1 H ) ,  $5.06$  ( s , 2 H ) ,  $5.48$  ( d , 1 H ) ,  $6.90$  ( d , 1 H ) ,  $7.31$  -  $7.49$  ( m , 4 H ) ,  $7.58$  -  $7.66$  ( m , 2 H ) ,  $7.71$  -  $7.78$  ( m , 2 H ) .

実施例 7 2

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 5 - [ ( 1 R S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( ジアステレオマー混合物 )

【 化 4 9 】



【 0 2 7 5 】

ピリジン (  $14.5\text{ ml}$  ) 中の 5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 5 - [ ( 1 R S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン (  $600\text{ mg}$ 、 $1.11\text{ mmol}$ 、 $80\%$ の純度)の溶液に、[ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ボロン酸 (  $421.30\text{ mg}$ 、 $2.22\text{ mmol}$  ) および酢酸銅 ( I I ) (  $402.9\text{ mg}$ 、 $2.22\text{ mmol}$  ) を加えた。反応混合物を  $60$  まで 2 時間加熱し、次いで室温で 5 日間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸 (  $105\text{ mg}$ 、 $0.55\text{ mmol}$ 、 $0.5$  当量 ) を加えた。さらに室温で一晩攪拌した後、結果として得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次いで MTBE で希釈し、塩酸水溶液 (  $0.5\text{ M}$  ) でクエンチした。相分離後、水相を MTBE で 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 HPLC [ 方法 4 ] により精製し、所望の化合物 (  $80\text{ mg}$  ) をジアステレオマーの混合物として得た ( 収率  $12.4\%$  )。

【 0 2 7 6 】

LC / MS [ 方法 2 ] :  $R_t = 3.19$ 分 ; MS [ ESIpos ] :  $m/z = 577$  (  $M + H$  )  $^+$

2 つのジアステレオマーを分取キラル HPLC [ 試料調製 :  $78\text{ mg}$  を  $2\text{ ml}$  エタノール / イソヘキサン ( 1 : 1 ) 中に溶解 ; 注入量 :  $1\text{ ml}$  ; カラム : Daicel Chiralcel ( 登録商標 ) OX - H  $5\mu m$ 、 $250 \times 20\text{ mm}$  ; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 75 : 25 ; 流速 :  $15\text{ ml / 分}$  ; 温度 :  $30$  ; UV検出 :  $220\text{ nm}$  ] により分離した。分離後、最初に溶出した  $34\text{ mg}$  のジアステレオマー 1 ( 実施例 7

3) および後で溶出した 30 mg のジアステレオマー 2 (実施例 74) を単離した。

【0277】

実施例 73

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン

(ジアステレオマー 1)

分析的キラル HPLC :  $R_t = 6.16$  分、 $d.e. = 100\%$  [カラム : LUX Cellulose - 4、 $5 \mu m$ 、 $250 \times 4.6$  mm ; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 70 : 30 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 40 ; UV 検出 : 220 nm]。

10

【0278】

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : [ppm] 1.36 (d, 3H), 3.84 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24 - 4.35 (m, 1H), 4.57 (quin, 1H), 4.99 - 5.12 (m, 2H), 5.50 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 2H), 7.66 - 7.71 (m, 1H), 7.72 - 7.76 (m, 2H), 7.77 - 7.90 (m, 2H), 7.93 - 7.99 (m, 1H) .

実施例 74

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - [ 2 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン

(ジアステレオマー 2)

分析的キラル HPLC :  $R_t = 8.67$  分、 $d.e. = 100\%$  [カラム : LUX Cellulose - 4、 $5 \mu m$ 、 $250 \times 4.6$  mm ; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 70 : 30 ; 流速 : 1 ml / 分 ; 温度 : 40 ; UV 検出 : 220 nm]。

20

【0279】

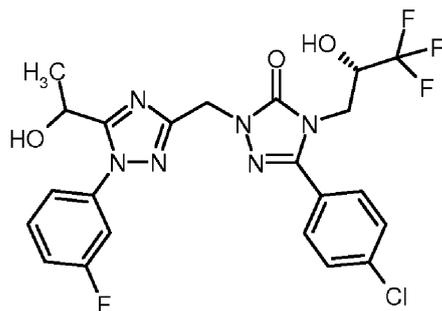
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : [ppm] 1.36 (d, 3H), 3.84 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.24 - 4.35 (m, 1H), 4.54 - 4.62 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.50 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.60 - 7.65 (m, 2H), 7.67 - 7.71 (m, 1H), 7.72 - 7.90 (m, 4H), 7.93 - 7.98 (m, 1H) .

30

実施例 75

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - [ (1RS) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 - [ (2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2, 4 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー混合物)

【化 50】



40

【0280】

ピリジン (10 ml) 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - [ (1RS) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル) - 4 -

50

[ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( 4 3 0 m g 、 0 . 7 9 5 m m o l 、 8 0 % の純度 ) の溶液に、 ( 3 - フルオロフェニル ) ボロン酸 ( 2 2 2 . 4 3 2 m g 、 1 . 5 9 m m o l ) および酢酸銅 ( I I ) ( 2 8 8 . 7 5 m g 、 1 . 5 9 m m o l ) を加えた。反応混合物を 6 0 °C まで 2 時間加熱し、次いで室温で 5 日間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸 ( 5 5 . 6 m g 、 0 . 4 0 m m o l ) を加えた。反応混合物を再度 6 0 °C まで 2 時間加熱し、その後室温で一晩攪拌した。結果として得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次いで M T B E で希釈し、塩酸水溶液 ( 0 . 5 M ) でクエンチした。相分離後、水相を M T B E で 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 H P L C [ 方法 4 ] により精製し、所望の化合物 ( 1 0 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l ) をジアステレオマーの混合物として得た ( 収率 2 3 . 9 % ) 。

【 0 2 8 1 】

L C / M S [ 方法 2 ] :  $R_t = 2 . 9 9$  分 ; M S [ E S I p o s ] :  $m / z = 5 2 7$  ( M + H ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : [ p p m ] 1 . 4 7 ( d , 3 H ) , 3 . 8 5 ( d d , 1 H ) , 4 . 0 1 ( d d , 1 H ) , 4 . 3 0 ( b r . s , 1 H ) , 4 . 8 3 ( q , 1 H ) , 5 . 0 2 - 5 . 1 3 ( m , 2 H ) , 6 . 8 9 ( b r . s , 1 H ) , 7 . 3 8 ( t d , 1 H ) , 7 . 4 8 - 7 . 6 6 ( m , 5 H ) , 7 . 7 2 - 7 . 7 8 ( m , 2 H ) 。

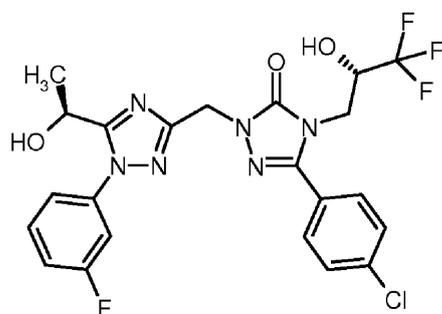
2 つのジアステレオマーを分取キラル H P L C [ 試料調製 : 9 7 m g を 4 m l エタノール / イソヘキサン ( 1 : 1 ) 中に溶解 ; 注入量 : 1 m l ; カラム : D a i c e l C h i r a l c e l ( 登録商標 ) O X - H 5 μ m 、 2 5 0 × 2 0 m m ; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 8 0 : 2 0 ; 流速 : 1 5 m l / 分 ; 温度 : 3 0 °C ; U V 検出 : 2 2 0 n m ] により分離した。分離後、最初に溶出した 3 6 m g の ( 1 S ) - ジアステレオマー ( 実施例 7 6 ) および後で溶出した 4 0 m g の ( 1 R ) - ジアステレオマー ( 実施例 7 7 ) を単離した。

【 0 2 8 2 】

実施例 7 6

5 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - ( { 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 5 - [ ( 1 S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン

【 化 5 1 】



【 0 2 8 3 】

L C / M S [ 方法 3 ] :  $R_t = 1 . 2 4$  分 ; M S [ E S I p o s ] :  $m / z = 5 2 7$  ( M + H ) <sup>+</sup>

分析的キラル H P L C :  $R_t = 9 . 7 1$  分、d . e . = 1 0 0 % [ カラム : L U X C e l l u l o s e - 4 、 5 μ m 、 2 5 0 × 4 . 6 m m ; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 8 0 : 2 0 ; 流速 : 1 m l / 分 ; 温度 : 4 0 °C ; U V 検出 : 2 2 0 n m ] 。

【 0 2 8 4 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.23 - 4.37 (m, 1H), 4.82 (quin, 1H), 5.01 - 5.13 (m, 2H), 5.76 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.38 (td, 1H), 7.48 - 7.66 (m, 5H), 7.72 - 7.79 (m, 2H).

化合物の絶対立体化学は、エナンチオピュアなジアステレオマーである5-(4-クロロフェニル)-2-( {5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(実施例5A)を出発物質として同反応を付加的に実施し、2つのそれぞれの生成物を分析的キラルHPLCにより比較することによって決定した。

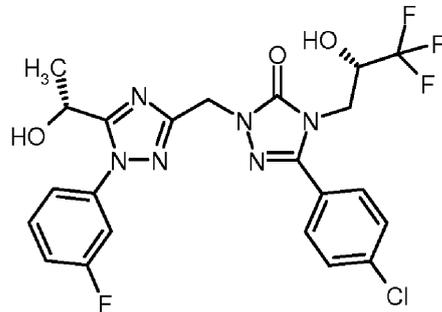
10

【0285】

実施例77

5-(4-クロロフェニル)-2-( {1-(3-フルオロフェニル)-5-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化52】



20

【0286】

LC/MS [方法2]:  $R_t = 2.93$ 分; MS [ESI pos]:  $m/z = 527$  (M+H) $^+$

30

分析的キラルHPLC:  $R_t = 13.60$ 分、d.e. = 100% [カラム: LUX Cellulose-4、 $5\mu\text{m}$ 、 $250 \times 4.6\text{mm}$ ; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 80:20; 流速:  $1\text{ml}/\text{分}$ ; 温度:  $40$ ; UV検出:  $220\text{nm}$ ].

【0287】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 1H), 4.83 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.76 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.38 (td, 1H), 7.48 - 7.65 (m, 5H), 7.72 - 7.78 (m, 2H).

化合物の絶対立体化学は、エナンチオピュアなジアステレオマーである5-(4-クロロフェニル)-2-( {5-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(実施例6A)を出発物質として同反応を付加的に実施し、2つのそれぞれの生成物を分析的キラルHPLCにより比較することによって決定した。

40

【0288】

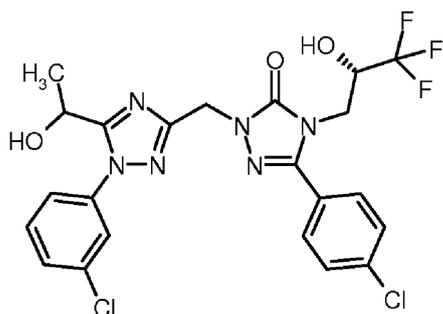
実施例78

5-(4-クロロフェニル)-2-( {1-(3-クロロフェニル)-5-[(1RS)-1-ヒドロキシエチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒド

50

□ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン (ジアステレオマー混合物)

【化 5 3】



10

【0289】

ピリジン (10 ml) 中の 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 5 - [ ( 1 R S ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン ( 430 mg、0.795 mmol、80% の純度 ) の溶液に、( 3 - クロロフェニル ) ボロン酸 ( 248.59 mg、1.59 mmol ) および酢酸銅 ( II ) ( 288.75 mg、1.59 mmol ) を加えた。反応混合物を 60 °C まで 2 時間加熱し、次いで室温で 5 日間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸 ( 62.1 mg、0.40 mmol ) を加えた。反応混合物を再度 60 °C まで 2 時間加熱し、その後室温で一晩攪拌した。結果として得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次いで MTBE で希釈し、塩酸水溶液 ( 0.5 M ) でクエンチした。相分離後、水相を MTBE で 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取 HPLC [ 方法 4 ] により精製し、所望の化合物 ( 130 mg、0.24 mmol ) をジアステレオマーの混合物として得た ( 収率 30.1% )。

20

【0290】

LC / MS [ 方法 2 ] :  $R_t = 3.19$  分 ; MS [ ESI pos ] :  $m/z = 543$  ( M + H )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : [ ppm ] 1.47 ( d , 3 H ) , 3.85 ( dd , 1 H ) , 4.01 ( dd , 1 H ) , 4.30 ( br . s , 1 H ) , 4.81 ( q , 1 H ) , 5.02 - 5.13 ( m , 2 H ) , 6.89 ( br . s , 1 H ) , 7.56 - 7.67 ( m , 5 H ) , 7.72 - 7.79 ( m , 3 H ) .

30

2 つのジアステレオマーを分取キラル HPLC [ 試料調製 : 128 mg を 4 ml エタノール / イソヘキサン ( 1 : 1 ) 中に溶解 ; 注入量 : 1 ml ; カラム : Daicel Chiralcel ( 登録商標 ) OX - H 5 μm、250 × 20 mm ; 溶出液 : イソヘキサン / エタノール 80 : 20 ; 流速 : 15 ml / 分 ; 温度 : 30 °C ; UV 検出 : 220 nm ] により分離した。分離後、最初に溶出した 52 mg の ( 1 S ) - ジアステレオマー ( 実施例 79 ) および後で溶出した 49 mg の ( 1 R ) - ジアステレオマー ( 実施例 80 ) を単離した。

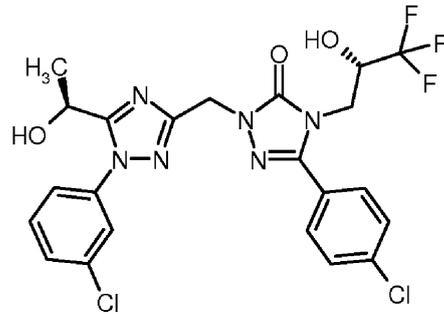
40

【0291】

実施例 79

5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ( { 1 - (3 - クロロフェニル) - 5 - [ (1S) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル } メチル ) - 4 - [ ( 2 S ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン

## 【化54】



10

## 【0292】

LC/MS [方法2] :  $R_t = 3.14$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 543$  (M + H)<sup>+</sup>

分析的キラルHPLC :  $R_t = 9.96$  分、 $d.e. = 100\%$  [カラム : LUX Cellulose-4、 $5\ \mu\text{m}$ 、 $250 \times 4.6\ \text{mm}$  ; 溶出液 : イソヘキサン/エタノール 80 : 20 ; 流速 :  $1\ \text{ml/分}$  ; 温度 :  $35^\circ\text{C}$  ; UV検出 :  $220\ \text{nm}$  ]。

## 【0293】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.23 - 4.36 (m, 1H), 4.81 (quin, 1H), 5.01 - 5.13 (m, 2H), 5.76 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.56 - 7.66 (m, 5H), 7.71 - 7.79 (m, 3H) .

20

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] 21.3, 42.1, 42.2, 59.6, 65.5, 123.0, 124.5, 124.6, 125.3, 128.5, 128.9 (2x), 130.0 (2x), 130.7, 133.0, 135.2, 138.2, 144.8, 153.1, 157.8, 158.6 .

化合物の絶対立体化学は、エナンチオピュアなジアステレオマーである5-(4-クロロフェニル)-2-({5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (実施例5A) を出発物質として同反応を付加的に実施し、2つのそれぞれの生成物を分析的キラルHPLCにより比較することによって決定した。

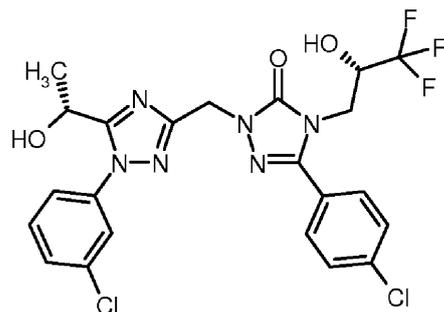
30

## 【0294】

## 実施例80

5-(4-クロロフェニル)-2-({1-(3-クロロフェニル)-5-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

## 【化55】



40

## 【0295】

LC/MS [方法2] :  $R_t = 3.15$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 543$  (M + H)<sup>+</sup>

50

+ H)<sup>+</sup>

分析的キラルHPLC: R<sub>t</sub> = 14.41分、d.e. = 100% [カラム: LUX Cellulose-4、5 μm、250 × 4.6 mm; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 80:20; 流速: 1 ml/分; 温度: 35; UV検出: 220 nm]。

【0296】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 1.47 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.24 - 4.37 (m, 1H), 4.81 (quin, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.76 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.56 - 7.66 (m, 5H), 7.71 - 7.79 (m, 3H).

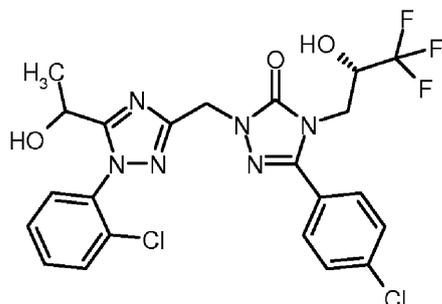
化合物の絶対立体化学は、エナンチオピュアなジアステレオマーである5-(4-クロロフェニル)-2-( {5-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(実施例6A)を出発物質として同反応を付加的に実施し、2つのそれぞれの生成物を分析的キラルHPLCにより比較することによって決定した。

【0297】

#### 実施例81

5-(4-クロロフェニル)-2-( {1-(2-クロロフェニル)-5-[(1RS)-1-ヒドロキシエチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(ジアステレオマー混合物)

【化56】



【0298】

ピリジン(50 ml)中の5-(4-クロロフェニル)-2-( {5-[(1RS)-1-ヒドロキシエチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(2.10 g、3.88 mmol、80%の純度)の溶液に、(2-クロロフェニル)ボロン酸(1.214 g、7.76 mmol)および酢酸銅(II)(1.410 g、7.76 mmol)を加えた。反応混合物を60℃まで1時間加熱し、次いで室温で5日間攪拌し、その後不完全な変換のために余分なボロン酸(303 mg、1.94 mmol)を加えた。室温で追加で2日間攪拌した後、結果として得られた反応混合物を真空中で濃縮し、次いでMTBEで希釈し、塩酸水溶液(0.5 M)でクエンチした。相分離後、水相をMTBEで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗精製の生成物を分取HPLC[方法4]により精製し、所望の化合物(580 mg、1.01 mmol、95%の純度)をジアステレオマーの混合物として得た(収率26.1%)。

【0299】

LC/MS[方法3]: R<sub>t</sub> = 1.24分; MS[ESIpos]: m/z = 543 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 1.38 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.30 (br.s, 1H), 4.55 - 4.64 (m, 1H), 5.01 - 5.13 (m, 2H), 6.85 - 6.94

(m, 1H), 7.50 - 7.65 (m, 5H), 7.67 - 7.78 (m, 3H).

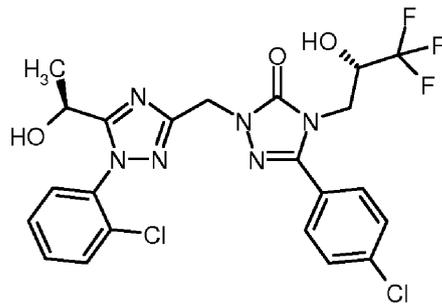
2つのジアステレオマーを分取キラルHPLC(SFC)[試料調製: 575mgを35mlメタノール中に溶解; 注入量: 0.4ml; カラム: Daicel Chiralcel(登録商標) OX-H 5 $\mu$ m、250 $\times$ 20mm; 溶出液: 二酸化炭素/メタノール 70:30; 流速: 80ml/分; 温度: 40; UV検出: 210nm]により分離した。分離後、最初に溶出した206mgの(1S)-ジアステレオマー(実施例82)および後で溶出した189mgの(1R)-ジアステレオマー(実施例83)を単離した。

【0300】

実施例82

5-(4-クロロフェニル)-2-({1-(2-クロロフェニル)-5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

【化57】



【0301】

LC/MS[方法3]:  $R_t = 1.24$ 分; MS[ESIpos]:  $m/z = 543$  (M+H)<sup>+</sup>

分析的キラルHPLC:  $R_t = 8.34$ 分、d.e. = 100% [カラム: Lux Cellulose-4、5 $\mu$ m、250 $\times$ 4.6mm; 溶出液: イソヘキサン/エタノール 70:30; 流速: 1ml/分; 温度: 40; UV検出: 220nm]。

【0302】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] 1.38(d, 3H), 3.85(dd, 1H), 4.00(dd, 1H), 4.30(br.s, 1H), 4.59(q, 1H), 5.01-5.13(m, 2H), 5.50(br.s, 1H), 6.90(d, 1H), 7.50-7.65(m, 5H), 7.67-7.78(m, 3H).

化合物の絶対立体化学は、エナンチオピュアなジアステレオマーである5-(4-クロロフェニル)-2-({5-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(実施例5A)を出発物質として同反応を付加的に実施し、2つのそれぞれの生成物を分析的キラルHPLCにより比較することによって決定した。

【0303】

実施例83

5-(4-クロロフェニル)-2-({1-(2-クロロフェニル)-5-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

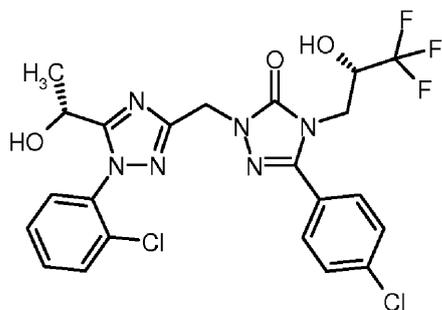
10

20

30

40

## 【化58】



## 【0304】

10

分析的キラルHPLC： $R_t = 11.88$ 分、 $d.e. = 98.1\%$  [カラム：LUX Cellulose-4、 $5\mu m$ 、 $250 \times 4.6$ mm；溶出液：イソヘキサン/エタノール 70：30；流速：1ml/分；温度：40；UV検出：220nm]。

## 【0305】

$^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) : [ppm] 1.38 (d, 3H), 3.85 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 1H), 4.54 - 4.65 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.51 (br.s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.50 - 7.65 (m, 5H), 7.68 - 7.79 (m, 3H) .

20

化合物の絶対立体化学は、エナンチオピュアなジアステレオマーである5-(4-クロロフェニル)-2-({5-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}メチル)-4-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(実施例6A)を出発物質として同反応を付加的に実施し、2つのそれぞれの生成物を分析的キラルHPLCにより比較することによって決定した。

## 【0306】

B. 生物学的活性の評価

略語および頭字語：

## 【表 2】

Acc. No.	アクセッション番号	
AVP	アルギニンバソプレッシン	
B <sub>max</sub>	最大リガント結合能	
BSA	ウシ血清アルブミン	
cAMP	サイクリックアデノシンリン酸	
Cat. No.	カタログ番号	10
cDNA	相補的DNA複製核酸	
CHO	チャイニーズハムスター卵巣	
CRE	cAMP 応答配列	
Ct	サイクル閾値	
DMEM/F12	ダルベッコ改変イーグル培地 / ハム F12 培地 (1:1)	
DNA	デオキシリボ核酸	20
DTT	ジチオスレイトール	
EC <sub>50</sub>	半数効果濃度	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
FAM	カルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル	
f.c.	終濃度	
FCS	ウシ胎児血清	
HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-エタンスルホン酸	30
IC <sub>50</sub>	半数阻害濃度	
K <sub>d</sub>	解離定数	
K <sub>i</sub>	阻害剤の解離定数	
mRNA	メッセンジャーリボ核酸	
PBS	リン酸緩衝生理食塩水	
p.o.	経口的な、経口の	40
RNA	リボ核酸	
RT-PCR	リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応	
SPA	シンチレーション近接アッセイ	
TAMRA	カルボキシテトラメチルロータミン	
TRIS	2-アミノ-2-ヒドロキシメチルプロパン-1,3-ジオール	

## 【0307】

本発明の化合物の活性の実証は、当該技術分野で周知のインビトロ、エクスピボおよび 50

インビボのアッセイを通じて達成され得る。例えば、本発明の化合物の活性を実証するため、以下のアッセイが用いられ得る。

【0308】

B-1. バソプレッシン受容体活性を決定するための細胞のインビトロアッセイ

ヒト、ラットおよびイヌからのV1aおよびV2バソプレッシン受容体のアゴニストおよびアンタゴニストの同定、同様に本発明の化合物の活性の定量は、組換え細胞株を用いて行われる。これらの細胞株は、ハムスター卵巣上皮細胞を起源とする(チャイニーズハムスター卵巣、CHO K1、ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, 米国)。試験細胞株は、ヒト、ラットまたはイヌのV1aまたはV2受容体を恒常的に発現している。G<sub>q</sub>共役V1a受容体の場合は、補因子セレンテラジンでの再構成後に遊離カルシウム濃度の上昇があると発光するカルシウム感受性の発光タンパク質であるエクオリン(ヒトおよびラットのV1a)またはオペリン(イヌのV1a)の改変形態も、細胞に安定的にトランスフェクトする[Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T, Nature 358, 325-327(1992); Illarionov BA, Bondar VS, Illarionova VA, Vysotski ES, Gene 153(2), 273-274(1995)]。結果として得られたバソプレッシン受容体細胞は、カルシウムイオンの細胞内放出による組換え発現したV1a受容体の刺激に反応し、これは、結果として得られた発光タンパク質の発光により定量することができる。G<sub>s</sub>共役V2受容体を、CRE応答性プロモーターのコントロール下でホタルルシフェラーゼ遺伝子を発現する細胞株内に安定的にトランスフェクトする。V2受容体の活性化は、cAMP上昇を介してCRE応答性プロモーターの活性化を誘導し、それによってホタルルシフェラーゼの発現を誘導する。V1a細胞株の発光タンパク質により発せられる光、同様にV2細胞株のホタルルシフェラーゼにより発せられる光は、それぞれのバソプレッシン受容体の活性化または阻害に対応する。細胞株の生物発光は、好適なルミノメーターを用いて検出する[Milligan G, Marshall F, Res S, Trends in Pharmacological Sciences 17, 235-237(1996)]。

10

20

【0309】

試験手法:

バソプレッシンV1a受容体細胞株:

アッセイの前日に、細胞を384ウェルマイクロタイタープレート内の培養培地(DMEM/F12、2% FCS、2mMグルタミン、10mM HEPES、5μg/mlセレンテラジン)中に入れ、細胞インキュベーター(96%湿度、5% v/v CO<sub>2</sub>、37)内で維持する。アッセイの日に、様々な濃度の試験化合物をマイクロタイタープレートのウェル中に10分間置き、その後アゴニストである[Arg<sup>8</sup>]-バソプレッシンをEC<sub>50</sub>濃度で加える。結果として得られた光シグナルをルミノメーター内で直ちに測定する。

30

【0310】

バソプレッシンV2受容体細胞株:

アッセイの前日に、細胞を384ウェルマイクロタイタープレート内の培養培地(DMEM/F12、2% FCS、2mMグルタミン、10mM HEPES)中に入れ、細胞インキュベーター(96%湿度、5% v/v CO<sub>2</sub>、37)内で維持する。アッセイの日に、様々な濃度の試験化合物およびEC<sub>50</sub>濃度のアゴニスト[Arg<sup>8</sup>]-バソプレッシンを共にウェルに加え、プレートを細胞インキュベーター内で3時間インキュベートする。細胞溶解試薬Triton(商標)および基質ルシフェリンを添加したら、ホタルルシフェラーゼの発光をルミノメーター内で測定する。

40

【0311】

下の表1Aに、ヒトV1aまたはV2受容体をトランスフェクトした細胞株から得られた本発明の化合物(ジアステレオマー混合物、同様に分離されたエナンチオピュアなジア

50

ステレオマーを包含する) についての個々の  $IC_{50}$  値を収載する :

表 1 A

【表 3】

例 No.	$IC_{50}$ hV1a [ $\mu$ M]	$IC_{50}$ hV2 [ $\mu$ M]
1	0.0060	0.0025
2	0.0050	0.0087
3	0.0010	0.0056
4	0.0004	0.0053
5	0.0004	0.0018
6	0.0106	0.0017
7	0.0076	0.0026
8	0.0012	0.0107
9	0.0004	0.0023
10	0.0014	0.0014
11	0.0004	0.0003
12	0.0013	0.0011
13	0.0062	0.0014
14	0.0013	0.0004
15	0.0384	0.0041
16	0.0031	0.0060
17	0.0027	0.0034

例 No.	$IC_{50}$ hV1a [ $\mu$ M]	$IC_{50}$ hV2 [ $\mu$ M]
18	0.0141	0.0086
19	0.0124	0.0014
20	0.0038	0.0008
21	0.0578	0.0022
22	0.0244	0.0023
23	0.0122	0.0009
24	0.1200	0.0020
25	0.0072	0.0036
26	0.0031	0.0030
27	0.0437	0.0077
28	0.0013	0.0002
29	0.0029	0.0002
30	0.0716	0.0004
31	0.0016	0.0009
32	0.0009	0.0010
33	0.0016	0.0023
34	0.0004	0.0012

10

20

30

例 No.	IC <sub>50</sub> hV1a [μM]	IC <sub>50</sub> hV2 [μM]
35	0.0005	0.0016
36	0.0008	0.0028
37	0.0005	0.0007
38	0.0006	0.0009
39	0.0015	0.0035
40	0.0015	0.0072
41	0.0018	0.0079
42	0.0051	0.0127
43	0.0062	0.0012
44	0.0061	0.0012
45	0.0921	0.0033
46	0.0063	0.0021
47	0.0189	0.0037
48	0.0032	0.0024
49	0.0018	0.0126
50	0.0013	0.0100
51	0.0030	0.0223
52	0.0039	0.0004
53	0.0079	0.0018
54	0.0397	0.0016
55	0.0148	0.0042
56	0.0024	0.0014
57	0.0382	0.0082

例 No.	IC <sub>50</sub> hV1a [μM]	IC <sub>50</sub> hV2 [μM]
58	0.0002	0.0015
59	0.0005	0.0024
60	0.0005	0.0052
61	0.0032	0.0002
62	0.0078	0.0009
63	0.0516	0.0019
64	0.0081	0.0051
65	0.0025	0.0033
66	0.0040	0.0019
67	0.0021	0.0027
68	0.0033	0.0013
70	0.0005	0.0011
71	0.0006	0.0021
73	0.0011	0.0070
74	0.0022	0.0247
75	0.0029	0.0066
76	0.0025	0.0051
77	0.0125	0.0135
78	0.0104	0.0031
79	0.0036	0.0017
80	0.0463	0.0051
82	0.0007	0.0023
83	0.0010	0.0067

10

20

30

40

## 【0312】

表1A中に記載されたIC<sub>50</sub>データは、本発明の化合物がバソプレッシンV1aおよびV2受容体の大いに強力なデュアルアンタゴニストとして作用していることを実証するものである。

## 【0313】

比較目的のため、最も近い従来技術の代表であると考えられる、選択されたフェニル-トリアゾール誘導体およびイミダゾール誘導体(国際特許出願WO2011/104322-A1およびその中に記載されている例化合物を参照されたい)も、上記の細胞V1aおよびV2アッセイにおいて試験した。ヒトV1aまたはV2受容体をトランスフェクトした細胞株から得られたこれらの化合物についてのIC<sub>50</sub>値を下の表1Bに記載する：  
表1B

【表 4】

例 No. WO 2011/104322	IC <sub>50</sub> hV1a [μM]	IC <sub>50</sub> hV2 [μM]
54	0.0166	0.0564
56	0.0013	0.0067
60	0.0542	0.0326
68	0.0060	0.0083
101	0.0422	0.0238
110	0.0152	0.0043

10

## 【0314】

## B - 2 . 放射性結合アッセイ

IC<sub>50</sub> および K<sub>i</sub> の値は、それぞれのヒト、ラットまたはイヌのバソプレッシン V1a および V2 受容体を発現している組換え CHO 細胞株の膜画分を用いた放射性結合競合 SPA アッセイにおいて決定した。これらの細胞は、ハムスター卵巣上皮細胞に由来する (チャニーズハムスター卵巣、CHO K1、ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, 米国) 。付加的に、細胞にヒト、ラットまたはイヌの V1a または V2 受容体を安定的にトランスフェクトする。膜調製物を、下に記載された放射性受容体結合競合アッセイに供した。

20

## 【0315】

それぞれのバソプレッシン受容体をトランスフェクトした CHO 細胞を、DMEM / F12、10% FCS、15mM HEPES、1mg/ml G418 を含む T-175 フラスコ内で適切な量で増殖させ、細胞インキュベーター (96% 湿度、5% v/v CO<sub>2</sub>、37 ) 内で維持した。適切な培養密度に達した後、膜調製物のために細胞を回収した。細胞を PBS 中に掻き取り、室温、200 × g で5分間の穏やかな遠心分離により沈殿させた。ペレットを PBS 中に再懸濁し、再度遠心分離した。このステップをもう一度繰り返した後、結果として得られたペレットを -80 で30分間急速冷凍した。凍らせたペレットを氷冷調製バッファー (50mM TRIS、2mM EDTA、2mM DTT、complete Protease Inhibitor Cocktail) 中に再懸濁し、2000rpm で35秒間ホモジナイズした (Polytron PT3000, Kinematica) 。ホモジネートを氷上で2分間冷やし、ホモジナイズを2回繰り返した。結果として得られたホモジネートを4、500 × g で10分間遠心分離した。膜を4、4500 × g で20分間沈殿させ、保存バッファー (7.5mM TRIS、12.5mM MgCl<sub>2</sub>、0.3mM EDTA、250mM ショ糖、complete Protease Inhibitor Cocktail) 中に再懸濁し、2000rpm で2秒間ホモジナイズした (Polytron PT3000, Kinematica) 。タンパク質濃度を BCA Protein Assay (Thermo Scientific Pierce) を用いることにより決定し、膜調製物を -80 で保存した。使用の日に、一定分量を解凍して短時間ボルテックスした。

30

40

## 【0316】

試験化合物の受容体結合アフィニティーの決定のため、SPA アッセイを以下のように設定した。各々の膜調製物について、K<sub>d</sub> および B<sub>max</sub> の値を決定した。これらのデータから、SPA ビーズの数 (WGA PVT ビーズ、PerkinElmer、200 μg / ウェル)、放射性リガンドの濃度 (<sup>3</sup>H - AVP、PerkinElmer、2.431 TBq / mmol、終濃度 1 ~ 2 × K<sub>d</sub>) およびそれぞれの膜調製物の量 (10 μg タンパク質 / ウェル) を、96 ウェルプレート内での結合バッファー (50mM TRIS

50

S、0.2% BSA) 中のアッセイ容量 (100  $\mu$ l) に合わせた。試験化合物を結合バッファー中で希釈し (終濃度  $10^{-4}$  M から  $10^{-12}$  M)、アッセイに供した。プレートを室温で1~3時間穏やかに振盪し、1~2時間さらにインキュベートした。結合した3H-AVPにより生成されたシグナルを - カウンター (1450 Microbeta Trilux) を用いて測定した。これらの結果から、試験化合物についての  $IC_{50}$  および  $K_i$  の値を GraphPad Prism を用いて算出した。

#### 【0317】

#### B-3. 線維形成促進遺伝子の制御に対するバソプレッシンV1a受容体アンタゴニストの作用を検出するための細胞のインビトロアッセイ

ラット心臓組織から単離された心筋細胞型として記載されている細胞株H9C2 (American Type Culture Collection No. CRL-1446) は、バソプレッシンV1A受容体AVPR1Aを高コピー数で内因的に発現しているが、AVPR2発現を検出することはできない。受容体アンタゴニストによる遺伝子発現のAVPR1A受容体依存的制御の阻害についての細胞アッセイのための手法は以下の通りである：

H9C2細胞を、2.0mlのOpti-MEM培地 (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, 米国, Cat. No. 11058-021) 中の5000細胞/ウェルの細胞密度で細胞培養用の6ウェルマイクロタイタープレート中に播種し、細胞インキュベーター (96%湿度、8% v/v  $CO_2$ 、37 $^{\circ}$ C) 内で保つ。24時間後、3つのウェルのセット (3連) に、媒体溶液 (陰性対照) およびバソプレッシン溶液 ( $[Arg^8]$ -バソプレッシンアセテート, Sigma, Cat. No. V9879)、または試験化合物 (媒体: 20% v/vエタノールを含む水中に溶解したもの) およびバソプレッシン溶液を入れる。細胞培養液中で、最終バソプレッシン濃度は1nMである。細胞アッセイにおけるエタノールの終濃度0.03%を超えないように、試験化合物溶液を細胞培養液に少量加える。5時間のインキュベーション時間の後、培養上清を吸引下で取り除き、付着細胞を350  $\mu$ lのRLTバッファー (Qiagen, Cat. No. 79216) 中に溶解し、RNeasyキット (Qiagen, Cat. No. 74104) を用いて溶解液からRNAを単離する。この後に、DNAse消化 (Invitrogen, Cat. No. 18068-015)、cDNA合成 (Promega, ImProm-II Reverse Transcription System, Cat. No. A3800) およびRTPCR (pPCR Master Mix RT-QP2X-03-075, Eurogentec, Seraing, ベルギー) が行われる。全ての手法は試験試薬製造業者の作業プロトコールに従ってなされる。RTPCR用のプライマーセットはmRNA遺伝子配列 (NCBI GenBank Entrez Nucleotide Data Base) に基いて、Primer3Plusプログラムを用いて、6-FAM TAMRA標識プローブと共に選択される。様々なアッセイバッチの細胞における相対的mRNA発現を決定するためのRTPCRは、Applied Biosystems ABI Prism 7700 Sequence Detectorを用いて、384ウェルマイクロタイタープレート様式で、機器操作説明書に従って行われる。相対的遺伝子発現は、リボソームタンパク質L-32遺伝子 (GenBank Acc. No. NM\_013226) の発現レベルおよびCt = 35の閾値Ct値を参照して、デルタ-デルタCt値 [Applied Biosystems, User Bulletin No. 2 ABI Prism 7700 SDS, 1997年12月11日 (2001年10月アップデート)] により表される。

#### 【0318】

#### B-4. 心血管効果を検出するためのインビボアッセイ：麻酔ラットにおける血圧測定 (バソプレッシン「チャレンジ」モデル)

ケタミン/キシラジン/ペントバルビタール注射麻酔下の雄性Sprague-Dawleyラット (250~350g体重) において、ヘパリン (500 IU/ml) を含有する等張性塩化ナトリウム溶液を予め満たしたポリエチレンチューブ (PE-50, In

10

20

30

40

50

t r a m e d i c (登録商標))を頸静脈および大腿静脈の中に導入し、次いで接続する。1つの静脈アクセスを介して、シリンジを使ってA r g - バソプレッシンを注入する；試験物質を2つ目の静脈アクセスを介して投与する。収縮期血圧の決定のため、血圧カテーテル(M i l l a r S P R - 3 2 0 2 F)を頸動脈内に接続する。動脈カテーテルを、好適な記録ソフトウェアを備えた記録コンピューターにそのシグナルを送る血圧トランスデューサーにつなぐ。典型的な実験において、実験動物に、等張性塩化ナトリウム溶液中の決められた量のA r g - バソプレッシン(30ng/kg)を含むボラス注入物を、10~15分の間隔で3~4回連続的に投与する。血圧が再度初期レベルに達したら、試験物質を、好適な溶媒中のボラスとして、その後の連続注入を伴って投与する。この後、決められた間隔(10~15分)で、開始時と同量のA r g - バソプレッシンを再度投与する。血圧の値に基いて、試験物質がA r g - バソプレッシンの昇圧効果を中和する程度から決定がなされる。対照動物は試験物質の代わりに溶媒のみを受ける。

10

【0319】

静脈内投与の後に、本発明の化合物は、溶媒対照と比べて、A r g - バソプレッシンにより引き起こされる血圧上昇の阻害をもたらす。

【0320】

B - 5 . 心血管効果を検出するためのインビボアッセイ：代謝ケージ内で飼育された覚醒ラットにおける利尿調査

W i s t a rラット(220~450g体重)を自由摂餌(A l t r o m i n)および自由飲水で飼育する。実験中、動物を自由飲水で4から8時間または最大24時間まで、この体重クラスのラットに適した代謝ケージ(T e c n i p l a s t D e u t s c h l a n d G m b H , D - 8 2 3 8 3 H o h e n p e i s e n b e r g)内で個別に飼育する。実験開始時に、動物に、1から3ml/kg体重の量の好適な溶媒中の試験物質をゾンデを使って胃内投与する。対照動物は溶媒のみを受ける。対照および物質の試験は同じ日に並行して行われる。対照群および物質投薬群は、各々4から8匹の動物からなる。実験中、動物により排泄された尿をケージ基部の受器内に連続的に収集する。時間単位あたりの尿量を各動物について別々に決定し、尿中の電解質濃度を炎光光度法の標準的方法により測定する。実験開始前に、個々の動物の体重を決定する。

20

【0321】

経口投与の後に、溶媒対照の適用と比べて、本発明の化合物は、尿排泄量の増加をもたらし、これは水排泄量の増加(水利尿)に本質的に基づくものである。

30

【0322】

下の表2Aは、2つの異なる投薬量における例示的な本発明の化合物について、溶媒対照(=100%)に対する尿排泄量の観察された変化を示す：

表2A

【表 5】

例 No.	経口投薬量 [mg/kg]	尿量 [対照=100%に対する%]	経口投薬量 [mg/kg]	尿量 [対照=100%に対する%]
1	0.3	194	3.0	588
2	0.3	194	3.0	588
3	0.3	89	3.0	450
4	0.3	91	1.0	190
5	0.3	166	1.0	438
6	0.3	132	1.0	439
11	0.3	159	3.0	443
12	0.3	96	3.0	323
14	-	-	1.0	753

10

例 No.	経口投薬量 [mg/kg]	尿量 [対照=100%に対する%]	経口投薬量 [mg/kg]	尿量 [対照=100%に対する%]
15	0.3	412	3.0	1085
17	0.3	404	1.0	819
29	0.3	404	1.0	983
70	0.3	139	3.0	595
76	0.3	350	3.0	1257
79	0.3	612	3.0	1312
82	0.3	220	3.0	828
83	0.3	279	3.0	1094

20

30

## 【0323】

比較目的のため、最も近い従来技術の代表であると考えられる、選択されたフェニル - トリアゾール誘導体およびイミダゾール誘導体（国際特許出願WO2011/104322 - A1およびその中に記載されている例化合物を参照されたい）も、このアッセイにおいて利尿効果を試験した。2つの異なる投薬量における、溶媒対照（=100%）に対する尿排泄量の観察された変化を下の表2B中に示す：

表 2 B

【表 6】

例 No. WO 2011/104322	経口投薬量 [mg/kg]	尿量 [対照 =100%に対する%]	経口投薬量 [mg/kg]	尿量 [対照 =100%に対する%]
54	0.3	85	3.0	188
56	0.3	128	3.0	85
60	0.3	96	3.0	84
68	0.3	87	3.0	121
101	0.3	111	3.0	255
110	0.3	114	3.0	274

10

## 【0324】

表 2 A および 2 B 中に示される結果は、本発明の化合物がインビボで顕著により強力であることを実証するものであり：本発明の試験例は、3 mg / kg の経口用量において、媒体対照群に対して 3 倍より多く、いくつかの場合において 10 倍より多く尿量を増加させ、大半の例が 0.3 mg / kg または 1 mg / kg の経口用量において既に実質的な水利尿活性を示した。これは、3 mg / kg 未満の経口用量で活性がなく 3 mg / kg でわずかに活性があった、最も近い従来技術の代表であると考えられるフェニル-トリアゾール誘導体およびイミダゾール誘導体と対照的である。

20

## 【0325】

B - 6 . 心血管効果を検出するためのインビボアッセイ：麻酔イヌにおける血行動態調査  
 体重が 10 から 15 kg の間の雄性ビーグル犬 (Beagle, Marshall BioResources) を、外科的介入ならびに血行動態および機能の試験のためにペントバルビタール (30 mg / kg i.v., Narcoren (登録商標), Merrial, ドイツ) で麻酔する。臭化パンクロニウム (2 mg / 動物 i.v., Ratiopharm, ドイツ) を筋肉弛緩剤として加えて働かせる。イヌに挿管し、酸素 / 環境空気混合物 (40 / 60 %、約 3 - 4 L / 分) を人工呼吸で入れる。人工呼吸は GE Healthcare (Advance) からの人工呼吸器を用いて行い、分析装置 (Datex-Ohmeda, GE) を用いてモニターする。麻酔をペントバルビタールの連続注入 (50 µg / kg / 分) により維持し；フェンタニルを鎮痛剤として用いる (10 - 40 µg / kg / 時)。ペントバルビタールの代わりになるのは、イソフルラン (1 ~ 2 容量%) の使用である。

30

## 【0326】

準備介入において、イヌに心臓ペースメーカーを備え付ける。最初の薬剤試験 (すなわち実験の開始) の 21 日前に、Biotronik (Logos (登録商標)) からの心臓ペースメーカーを皮下の皮膚ポケット内に埋め込み、外頸静脈を通して透過照明を使用して右心室内に進められたペースメーカー電極を介して心臓に接触させる。その後、全てのアクセスを除去し、イヌを自発的に麻酔から目覚めさせる。さらに 7 日後 (すなわち最初の薬剤試験の 14 日前) に、上記ペースメーカーを作動させ、心臓を 220 拍 / 分の頻度で刺激する。

40

## 【0327】

実際の物質試験実験は、ペースメーカー刺激の開始から 14 および 28 日後に、以下の計測手段を用いて行われる：

- ・膀胱解放のための、および尿の流れを測定するための膀胱カテーテルの導入；
- ・ECG 測定のための四肢につながる ECG の取り付け；
- ・塩化ナトリウム溶液を満たした Fluidmedic (登録商標) PE 300 チューブの大腿動脈内への導入；このチューブは、体血圧を測定するために血圧センサー (B

50

raun Melsungen, ドイツ) につながる;

- ・心臓血行動態を測定するための、Millar Tipカテーテル (type 350 PC, Millar Instruments, Houston, 米国) の左心房を通した、または頸動脈内に固定されたポートを通した導入;

- ・心拍出力、酸素飽和度、肺動脈圧および中心静脈圧を測定するための、Swan-Ganzカテーテル (CCOmb 7.5F, Edwards, Irvine, 米国) の頸静脈を通した肺動脈内への導入;

- ・ペントバルビタールを注入するための、液体置換のための、および血液採取 (試験物質の血漿レベルの、または他の臨床的血液値の決定) のための、静脈カテーテルの橈側皮静脈内への設置;

- ・フェンタニルを注入するための、および試験物質の投与のための、静脈カテーテルの伏在静脈内への設置;

- ・バソプレッシンの連続注入 (Sigma, 4 mU/kg/分); 次いで、試験化合物をこのバソプレッシン注入下で異なる濃度で投与し、評価する。

【0328】

必要な場合は最初のシグナルを増幅し (ACQ 7700増幅器, Data Sciences Inc., Minneapolis, 米国またはEdwards-Vigilance-Monitor, Edwards, Irvine, 米国)、続いて評価のために Ponemahシステム (Data Sciences Inc., Minneapolis, 米国) に送る。実験期間を通じてシグナルを連続的に記録し、ソフトウェアによりさらにデジタル処理して30秒間の平均を取る。

【0329】

本発明は特定の実施形態を参照して開示されているが、本発明の他の実施形態およびバリエーションが本発明の真の趣旨および範囲から逸脱することなく当業者により考案され得ることは明らかである。特許請求の範囲は、全てのかかる実施形態およびその同等のバリエーションを包含するよう解釈されることが意図される。

【0330】

#### C. 医薬組成物に関する例

本発明による医薬組成物は、以下のように例証することができる:

##### 滅菌 i.v. 溶液:

本発明の所望の化合物の 5 mg/mL 溶液は、滅菌された注射用水を用いて作製することができ、必要な場合は pH が調整される。溶液は、投与のために滅菌 5% ブドウ糖で 1 ~ 2 mg/mL に希釈され、i.v. 注入として約 60 分かけて投与される。

【0331】

##### i.v. 投与のための凍結乾燥粉末:

滅菌調合剤は、(i) 凍結乾燥粉末としての 100 ~ 1000 mg の本発明の所望の化合物、(ii) 32 ~ 327 mg/mL のクエン酸ナトリウム、および (iii) 300 ~ 3000 mg のデキストラン 40 を使用して調製することができる。製剤は、滅菌された注射用生理食塩水または 5% ブドウ糖を使用して 10 から 20 mg/mL の濃度に再構成され、これがさらに生理食塩水または 5% ブドウ糖を使用して 0.2 から 0.4 mg/mL に希釈され、i.v. ボーラスとして、または i.v. 注入により 15 ~ 60 分かけて投与される。

【0332】

##### 筋肉内懸濁液:

以下の溶液または懸濁液を筋肉内注射のために調製することができる:

50 mg/mL の本発明の所望の水不溶性化合物; 5 mg/mL ナトリウムカルボキシメチルセルロース; 4 mg/mL Tween 80; 9 mg/mL 塩化ナトリウム; 9 mg/mL ベンジルアルコール。

【0333】

##### ハードシェルカプセル:

10

20

30

40

50

多数の単位カプセルが、標準的な2ピースのハードゼラチンカプセルに各々100mgの本発明の所望の粉状化合物、150mgの乳糖、50mgのセルロースおよび6mgのステアリン酸マグネシウムを充填することにより調製される。

【0334】

ソフトゼラチンカプセル：

可消化油、例えばダイズ油、綿実油またはオリーブ油などの中で本発明の所望の化合物の混合物を調製し、容量型ポンプを使って溶融ゼラチン内に注入することで、100mgの活性成分を含有するソフトゼラチンカプセルが形成される。カプセルを洗浄し、乾燥させる。本発明の所望の化合物をポリエチレングリコール、グリセリンおよびソルビトールの混合物中に溶解することで、水混和性の薬ミックスを調製することができる。

【0335】

錠剤：

投薬単位が100mgの本発明の所望の化合物、0.2mgのコロイド状二酸化ケイ素、5mgのステアリン酸マグネシウム、275mgの微結晶性セルロース、11mgのデンプンおよび98.8mgの乳糖となるように、多数の錠剤が慣用的な手法により調製される。適切な水性および非水性のコーティングが、嗜好性の向上、見栄え(elegance)および安定性の改良または吸収の遅延のために適用され得る。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/075200

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D403/06 A61K31/4196 A61P9/00 A61P13/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/104322 A1 (BAYER PHARMA AG [DE]; FUERSTNER CHANTAL [DE]; KELDENICH JOERG [DE]; DE) 1 September 2011 (2011-09-01) cited in the application examples 54,60 claims 1,10 -----	1-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 November 2015		Date of mailing of the international search report 04/12/2015
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 Samsam Bakhtiary, M

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/075200

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011104322 A1	01-09-2011	AU 2011219746 A1	27-09-2012
		CA 2791100 A1	01-09-2011
		CL 2012002356 A1	17-05-2013
		CN 103189363 A	03-07-2013
		CU 20120122 A7	30-01-2013
		EA 201290836 A1	29-03-2013
		EC SP12012125 A	28-09-2012
		EP 2539326 A1	02-01-2013
		GT 201200250 A	13-11-2014
		IL 221511 A	30-04-2015
		JP 2013520470 A	06-06-2013
		KR 20130004316 A	09-01-2013
		MA 34019 B1	01-02-2013
		NZ 602018 A	31-10-2014
		PE 06832013 A1	20-06-2013
		SG 183439 A1	27-09-2012
		US 2013190330 A1	25-07-2013
		WO 2011104322 A1	01-09-2011

-----

## 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 3/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 3/12	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 7/10 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/10	
	A 6 1 P 43/00	1 1 6
	A 6 1 K 45/00	
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81) 指定国 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, TZ, UA, UG, US

- (74) 代理人 100143823  
弁理士 市川 英彦
- (74) 代理人 100151448  
弁理士 青木 孝博
- (74) 代理人 100183519  
弁理士 櫻田 芳恵
- (74) 代理人 100196483  
弁理士 川崎 洋祐
- (74) 代理人 100203035  
弁理士 五味淵 琢也
- (74) 代理人 100185959  
弁理士 今藤 敏和
- (74) 代理人 100160749  
弁理士 飯野 陽一
- (74) 代理人 100160255  
弁理士 市川 祐輔
- (74) 代理人 100202267  
弁理士 森山 正浩
- (74) 代理人 100146318  
弁理士 岩瀬 吉和
- (74) 代理人 100127812  
弁理士 城山 康文
- (72) 発明者 シュメック, カルステン  
ドイツ国、4 5 4 7 2・ミュールハイム、カール - フリードリッヒ - ゲルデラーシュトラッセ・2  
4
- (72) 発明者 ゲーリッシュ, ミカエル  
ドイツ国、4 2 3 2 9・ヴッパータール、シュリーフェンシュトラッセ・8 8
- (72) 発明者 グリーベノー, ニルス  
ドイツ国、4 1 5 4 1・ドルマーゲン、クアフルステンシュトラッセ・3 9

- (72)発明者 コルクホフ, ペーター  
ドイツ国、4 2 1 1 3・ヴッパータール、ファルケンベルク・1 2 1
- (72)発明者 コーリング, フロリアン  
ドイツ国、4 2 1 1 5・ヴッパータール、フンクシュトラッセ・6 3
- (72)発明者 エンゲレン, アンナ  
ドイツ国、4 5 1 4 9・エッセン、レーンズグルント・8 3
- (72)発明者 クレッチマー, アクセル  
ドイツ国、4 2 1 1 3・ヴッパータール、アム・アッカー・2 3
- (72)発明者 ラング, ディーター  
ドイツ国、4 2 5 5 3・フェルバート、ヴィンマースベルガー・シュトラッセ・6 0
- (72)発明者 ルスティク, クレメンス  
ドイツ国、4 2 1 1 3・ヴッパーダール、ファルケンベルク・1 5 9
- (72)発明者 モンドリツキ, トーマス  
ドイツ国、4 2 5 4 9・フェルバート、フォン・フンボルト・シュトラッセ・3 4アー
- (72)発明者 ブック, エリザベス  
ドイツ国、4 2 1 0 9・ヴッパータール、イム・レームブルッフ・2 4
- (72)発明者 ベック, ハルトムート  
ドイツ国、4 2 2 8 7・ヴッパータール、ウルスラ・フォン・ライプニッツ・シュトラッセ・6 9
- (72)発明者 シュシュマイヤー, フランク  
ドイツ国、8 0 9 9 2・ミュンヘン、パウベルガーシュトラッセ・5
- (72)発明者 フォルマー, ソニア  
ドイツ国、1 4 5 3 2・クラインマハノー、カール・マルクス・シュトラッセ・5 4
- (72)発明者 ワズネール, ピエール  
ドイツ国、4 0 2 2 5・デュッセルドルフ、アム・ポータニッシェン・ガルテン・4 1
- F ターム(参考) 4C084 AA19 MA13 MA17 MA35 MA37 MA41 MA43 MA44 MA52 MA55  
MA56 MA57 MA59 MA60 MA63 MA66 MA67 NA05 NA14 ZA361  
ZA362 ZA511 ZA512 ZA751 ZA752 ZA811 ZA812 ZA831 ZA832 ZC172  
ZC201 ZC202 ZC211 ZC212 ZC421 ZC422 ZC751 ZC752  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC60 GA16 MA01 MA02 MA04 MA52  
NA05 NA14 ZA36 ZA51 ZA75 ZA81 ZA83 ZC17 ZC20 ZC21  
ZC42 ZC75