

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5816284号  
(P5816284)

(45) 発行日 平成27年11月18日(2015.11.18)

(24) 登録日 平成27年10月2日(2015.10.2)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 249/12 (2006.01)	C O 7 D 249/12 5 O 6
C O 7 D 409/04 (2006.01)	C O 7 D 409/04 C S P
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04

請求項の数 9 (全 104 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-526456 (P2013-526456)  
 (86) (22) 出願日 平成23年8月31日 (2011. 8. 31)  
 (65) 公表番号 特表2013-538806 (P2013-538806A)  
 (43) 公表日 平成25年10月17日 (2013.10.17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/065000  
 (87) 国際公開番号 W02012/028644  
 (87) 国際公開日 平成24年3月8日 (2012.3.8)  
 審査請求日 平成26年8月14日 (2014.8.14)  
 (31) 優先権主張番号 102010040187.0  
 (32) 優先日 平成22年9月2日 (2010.9.2)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 512137348  
 バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング  
 Bayer Intellectual Property GmbH  
 ドイツ40789モンハイム・アム・ライン、アルフレート・ノーベル・シュトラッセ10番  
 (74) 代理人 100114188  
 弁理士 小野 誠  
 (74) 代理人 100119253  
 弁理士 金山 賢教  
 (74) 代理人 100124855  
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

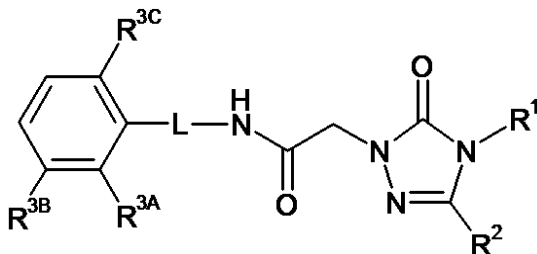
(54) 【発明の名称】 置換N-フェネチルトリアゾロンアセトアミドおよびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)：

【化1】



(1)

{ 式中、

R<sup>1</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルまたは(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-アルケニルを表し、

これらの各々は、フッ素、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシおよびエトキシからなる群から選択される1または2の同一または異なる基により置換されていてもよく、または

R<sup>1</sup>は、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシからなる群から選択される基によりフェニル環内で置換されていてもよいベンジルを表すか、または

R<sup>1</sup>は、シクロプロピルを表し；

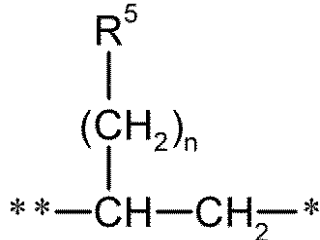
R<sup>2</sup>は、フッ素および塩素からなる群から選択される基により置換されるフェニルまたはチエニルを表し；

R<sup>3A</sup>およびR<sup>3B</sup>は、互いに独立して、水素、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシを表すが、基R<sup>3A</sup>およびR<sup>3B</sup>の少なくとも1つは、水素ではない、

R<sup>3C</sup>は、水素を表し；

Lは、下記式の基：

【化2】



10

[式中、

\*は、隣接する窒素原子との結合点を表し；

\*\*は、フェニル環との結合点を表し；

nは、数字0または1を表し；

R<sup>5</sup>は、次式の基-O-C(=O)-NHR<sup>7B</sup>、-NH-C(=O)-NHR<sup>7B</sup>、-NH-C(=O)-R<sup>9</sup>、-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>または-NH-C(=O)-OR<sup>10</sup>を表し；

20

(式中、

R<sup>7B</sup>は、水素または(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルを表し、

R<sup>9</sup>は、水素または(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルを表し、および

R<sup>10</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルを表す]

を表す]

で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項2】

R<sup>1</sup>は、3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピルまたは3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-1-イルを表し；

30

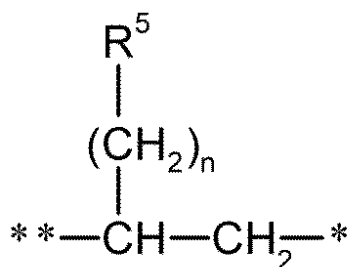
R<sup>2</sup>は、p-クロロフェニルを表し；

R<sup>3A</sup>およびR<sup>3B</sup>は、互いに独立して、水素、塩素またはトリフルオロメチルを表すが、基R<sup>3A</sup>およびR<sup>3B</sup>の少なくとも1つは水素ではない；

R<sup>3C</sup>は、水素を表し；

Lは、下記式の基：

【化3】



40

[式中、

\*は、隣接する窒素原子との結合点を表し、

\*\*は、該フェニル環との結合点を表し、

nは、0または1の数字を表し、および

R<sup>5</sup>は、次式の基-O-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-NH-C(=O)-NH<sub>2</sub>または-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>を表す

(式中、

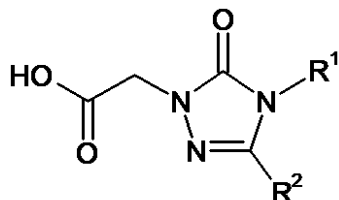
50

R<sup>10</sup>は、メチルまたはエチルを表す) ]  
を表す、  
請求項1に記載の式(I)で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物。

【請求項3】

不活性溶媒中で、カルボン酸基の活性化により、  
式(II):

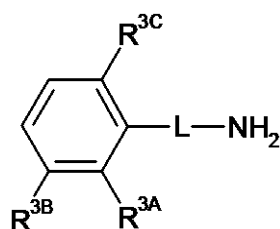
【化4】



(II)

[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、請求項1または2に示した意味を有する]  
で示される化合物を、式(III):

【化5】



(III)

[式中、L、R<sup>3A</sup>、R<sup>3B</sup>およびR<sup>3C</sup>は、請求項1または2に示した意味を有する]  
で示される化合物と、カップリングさせて、得られる式(I)で示される化合物を、所望によりそのエンナンチオマーおよび/またはジアステレオマーに分離してもよく、および/または好適な(i)溶媒および/または(ii)酸または塩を用いて、その溶媒和物、塩および/または該塩の溶媒和物に変換する、  
を特徴とする、請求項1または2に記載の式(I)で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物の製造方法。

【請求項4】

疾患の処置および/または予防のための医薬であって、請求項1または2に規定した式(I)で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物を含む医薬。

【請求項5】

急性および慢性心不全、循環血液量過多および正常(循環)血液量の低ナトリウム血症、肝硬変、腹水症、浮腫およびADH不適合症候群(SIADH)の処置および/または予防のための方法における使用のための医薬であって、請求項1または2に記載の式(I)で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物を含む医薬。

【請求項6】

急性および慢性心不全、循環血液量過多および正常(循環)血液量の低ナトリウム血症、肝硬変、腹水症、浮腫およびADH不適合症候群(SIADH)の処置および/または予防のための医薬品製造のための、請求項1または2に記載の式(I)で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物の使用。

【請求項7】

1以上の不活性な非毒性の医薬上好適な助剤と組合せて、請求項1または2に記載の式(I)で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項8】

10

20

30

40

50

利尿薬、アンギオテンシンAIIアンタゴニスト、ACE阻害剤、 $\alpha$ -受容体ブロッカー、鉍質コルチコイド受容体アンタゴニスト、有機硝酸塩、NO供与体および陽性変力作用性有効成分からなる群から選択される1以上のさらなる有効成分と組合せて、請求項1または2に記載の式(1)で示される化合物、またはその塩、溶媒和物もしくは該塩の溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項9】

急性および慢性心不全、循環血液量過多のおよび正常（循環）血液量の低ナトリウム血症、肝硬変、腹水症、浮腫およびADH不適合症候群(SIADH)の処置および/または予防のための、請求項7または8に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本願は、新規の置換N-フェネチルトリアゾロンアセトアミド、その製造方法、疾患の処置および/または予防のための単独使用または併用使用、ならびに疾患の処置および/または予防、特に心血管疾患の処置および/または予防のための医薬を製造するためのその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

人体の液体含有量は、液体含有量を一定に保つことを目的とする様々な生理学的制御メカニズムに付される(体積ホメオスタシス)。このプロセスにおいて、血管系の体積充填および血漿のオスモル濃度の双方が、適切な感覚器（圧受容器および浸透圧受容器）により記録される。これらの感覚器が脳内の関連中枢に提供する情報により、飲水行動を制御して、体液性シグナルおよび神経シグナルによって腎臓を介する液体排泄を制御する。これに関して最も重要なものは、ペプチドホルモンであるバソプレッシンである[Schrier R.W., Abraham, W.T., New Engl. J. Med. 341, 577-585 (1999)]。

20

【0003】

バソプレッシンは、第3脳室(視床下部)の壁内にある視索上核および室傍核にある固有の内分泌ニューロンで産生され、その神経系プロセスに沿って、そこから下垂体後葉(神経性下垂体)へと移送される。そのホルモンは、刺激に従って血流へと放出される。体積損失、例えば急性出血、大量の汗、長期の口の渇きまたは下痢の結果として生じるような体積損失は、ホルモン産生を増強するための刺激である。逆に、バソプレッシンの分泌は、血管内の体積増加（例えば、水分摂取が増加した結果として）により抑制される。

30

【0004】

バソプレッシンは、Gタンパク質共役受容体のファミリーに属しており、V1a、V1bおよびV2受容体として分類される3つの受容体との結合により、主にその作用を発揮する。V1a受容体は、主に血管平滑筋の細胞上にある。その活性化により、血管収縮が引き起こされ、その結果として末梢抵抗および血圧が上昇する。これ以外に、V1a受容体は、肝臓においても検出可能である。V1b受容体(V3受容体とも呼ばれる)は、中枢神経系で検出できる。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受容体を介して副腎皮質刺激性ホルモン(ACTH)の基礎およびストレス誘導性分泌を制御する。V2受容体は、遠位尿細管上皮および腎臓中の集合尿細管上皮に存在する。それらの活性化により、これらの上皮が水に対して透過可能となる。この現象は、上皮細胞の管腔膜におけるアクアポリンの組み込み(特別な水チャンネル)を理由とする。

40

【0005】

腎臓内の尿からの水の再吸収にとってのバソプレッシンの重要性は、ホルモン欠乏（例えば、脳下垂体損傷による）を原因とする尿崩症の臨床像から明らかとなった。この臨床像を患う患者は、置換ホルモンを施与されない場合には、24時あたり最大20リットルの尿を排泄する。この体積は、原尿の約10%に相当する。その尿からの水再吸収にとってバソプレッシンが非常に重要であるため、同義的に抗利尿ホルモン(ADH)とも言われる。論理的には、V2受容体に対するバソプレッシン/ADH作用の薬理的阻害により、尿排泄が増加

50

する。しかし、他の利尿薬(チアジドおよびループ利尿薬)の作用とは異なり、V2受容体アンタゴニストは、電解質の排泄を実質的に増加させずに水分排出の増加を引き起こす。これは、V2アンタゴニスト薬剤により、このプロセスにおいて電解質ホメオスタシスに影響を及ぼすことなく、体積ホメオスタシスを回復させ得ることを意味する。したがって、V2アンタゴニスト活性を有する薬剤は、並行して実質的に電解質を増加させることなく、身体の水分過負荷に関連する全ての病状の処置のために特に好適であると考えられる。重大な電解質異常は、低ナトリウム血症(ナトリウム濃度 < 135 mmol/L)として臨床化学において検出できる；それは、USAのみで1年あたり約5%の事象または250000症例を有する入院患者における最も重大な電解質異常である。血漿ナトリウム濃度が115 mmol/L以下となれば、昏睡状態および死亡が差し迫る。

10

**【0006】**

根本にある病因によって、血液量減少性、正常(循環)血液量のおよび循環血液量過多の低ナトリウム血症の間で同定が為される。浮腫形成を伴う循環血液量過多の形態は、臨床学的に重大である。この典型的な例は、不適切なADH/バソプレッシン分泌症候群(SIAD)(例えば、頭蓋大脳外傷後または細胞癌における前癌状態)、ならびに肝硬変、様々な腎疾患および心不全における循環血液量過多の低ナトリウム血症である[De Luca L. et al., Am. J. Cardiol. 96 (suppl.), 19L-23L (2005)]。特に、心不全患者は、その相対的な低ナトリウム血症および循環血液量過多にかかわらず、心不全において一般的な神経体液性調節不全の結果として出現する高いバソプレッシンレベルを示すことが多い[Francis G.S. et al., Circulation 82, 1724-1729 (1990)]。

20

**【0007】**

神経体液性調節不全は、主に、交感神経系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、V2受容体ブロッカーによるか、また他方では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が、心不全の薬理的処置の本来の部分であるが、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、現在のところ、いまだ十分には治療出来ない。V2受容体により媒介される水分保持および増加した負荷という点で望ましくない血行動態の結果以外に、左心室排出、肺胞血管圧および心拍出量もまた、V1a媒介性の血管収縮により悪影響を受ける。さらに、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また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腎臓の体積膨張効果とは対照的に、心筋に対する直接的な作用は、V1a受容体の活性化により開始される。

30

**【0008】**

これらの理由から、V2および/またはV1a受容体に対してバソプレッシン作用を阻害する物質は、心不全の処置に好適であることが判る。特に、双方のバソプレッシン受容体(V1aおよびV2)に対する活性を併せ持つ化合物は、所望の腎臓効果および血行動態効果の両方を示すはずであり、このため特に心不全患者の処置のための理想的なプロファイルを提供する。このように組み合わせられたバソプレッシンアンタゴニストの供給もまた、V2受容体遮断剤のみにより媒介される体積低下が、浸透圧受容体の刺激およびその結果としてバソプレッシン放出のさらなる補完的増加を引き起こす可能性があるので理にかなっていると考えられる。結果として、V1a受容体を同時に遮断する成分が存在しない場合には、バソプレッシンの悪影響、例えば血管収縮および心筋肥大が、さらに増強される可能性がある[Saghi P. et al., Europ. Heart J. 26, 538-543(2005)]。

40

**【発明の概要】****【発明が解決しようとする課題】****【0009】**

従って、本発明の目的は、強力な選択的V1a、V2または二重V1a/V2受容体アンタゴニストとして作用する新規化合物を提供することであり、それ自体で、疾患の処置および/または予防、特に心血管疾患の処置および/または予防に好適である。

**【0010】**

WO 99/31099-A1は、治療上有用なインテグリン受容体アンタゴニストとしての様々な置

50

換1,2,4-トリアゾロンを開示している。神経保護作用を有する医薬としての5-アリール-1,2,4-トリアゾロンの使用が、WO 99/54315-A2に記載されており、WO 2006/117657-A1は、抗炎症性剤として4,5-ジアリールトリアゾロン誘導体を記述している。WO 2005/105779-A1は、バソプレッシンV1A受容体の阻害剤として、3-ヘテロシクリル-4-フェニルトリアゾロンを開示し、WO 2007/134862-A1は、二重バソプレッシンアンタゴニストとしてアミド結合した(amidically linked)5-アリール-1,2,4-トリアゾロンを開示する。

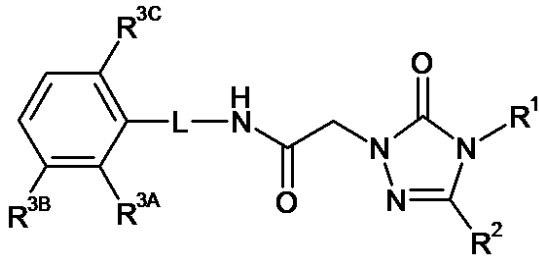
【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、一般式(I)の化合物：

【0012】

【化1】



(I)

{式中、

R<sup>1</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニルまたは(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニルを表し、これらの各々は、フッ素、塩素、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、オキソ、ヒドロキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-シクロアルキルおよびフェニルからなる群から選択される1または2の同一または異なる基により置換されていてもよく(ここで、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-シクロアルキルは、フッ素、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、オキソ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシからなる群から選択される同一または異なる基により2回まで置換されていてもよく、フェニルは、ハロゲン、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシメチル、ヒドロキシカルボニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルアミノカルボニルおよびジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルアミノカルボニルからなる群から選択される同一または異なる基により3回まで置換されていてもよい)、または

R<sup>1</sup>は、フッ素、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、オキソ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシからなる群から選択される1または2の同一または異なる基により置換されていてもよい(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-シクロアルキルを表す；

R<sup>2</sup>は、ハロゲン、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシからなる群から選択される1または2の同一または異なる基により置換されていてもよいフェニルまたはチエニルを表し；

R<sup>3A</sup>、R<sup>3B</sup>およびR<sup>3C</sup>は、互いに独立して、水素、フッ素、塩素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシを表すが、少なくとも1つの基のR<sup>3A</sup>、R<sup>3B</sup>、R<sup>3C</sup>は、水素ではない；

Lは、下記式の基：

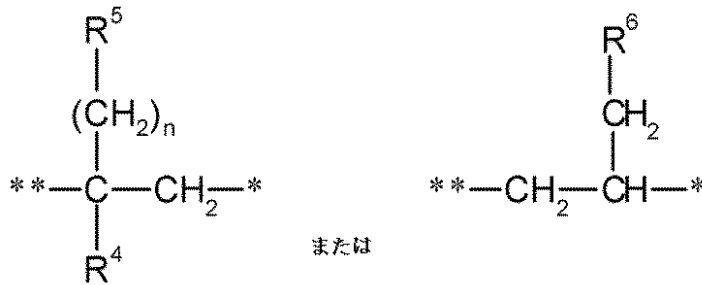
10

20

30

40

## 【化2】



10

[式中、

\* は、隣接する窒素原子との結合点を表し；

\* \* は、フェニル環との結合点を表し；

nは、数字の0、1または2を表し；

R<sup>4</sup>は、水素またはメチルを表し；R<sup>5</sup>は、次式の基 -O-C(=O)-NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>、-NR<sup>8</sup>-C(=O)-NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>、-NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>、-NR<sup>8</sup>-C(=O)-R<sup>9</sup>、-NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>または -NR<sup>8</sup>-C(=O)-OR<sup>10</sup>を表し

(式中、

R<sup>7A</sup>およびR<sup>7B</sup>は、互いに独立して、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルまたは(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-シクロアルキルを表すか、または両方に結合する窒素原子と共に、N、OおよびSからなる群より選択されるさらなる環ヘテロ原子を含んでいてもよく、かつフッ素、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、ヒドロキシおよびオキソからなる群から選択される1または2の同一または異なる基により置換されていてもよい4~6員のヘテロ環を形成する、

20

R<sup>8</sup>は、水素または(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルを表し、R<sup>9</sup>は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルまたは(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-シクロアルキルを表し、R<sup>10</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルまたは(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-シクロアルキルを表す)；R<sup>6</sup>は、上記に示したR<sup>5</sup>の意味を有するか、またはヒドロキシを表す} ]

ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物を提供する。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0013】

30

本発明の化合物は、式(1)の化合物およびその塩、溶媒和物、ならびに該塩の溶媒和物である；以下に特定した式の化合物は、式(1)およびその塩、溶媒和物、ならびに該塩の溶媒和物に含まれる；さらに、例示的实施態様として以下に特定された化合物は、式(1)およびその塩、溶媒和物、ならびに該塩の溶媒和物に含まれる；式(1)を含む以下の特定された化合物は、まだ塩、溶媒和物、および該塩の溶媒和物ではない。

## 【0014】

本発明の文脈上、好ましい塩とは、本発明の化合物の生理学的に許容し得る塩である。それ自体では医薬用途に適さないが、例えば、本発明の化合物の単離、精製または貯蔵に使用できる塩もまた包含される。

## 【0015】

40

本発明の化合物の生理学的に許容し得る塩には、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、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、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含まれる。

## 【0016】

本発明の化合物の生理学的に許容し得る塩には、また慣用の塩基の塩、例えば、そして好ましくは、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウムおよびカリウム塩)、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塩)およびアンモニアまたは1個~16個の炭素原子を有する有機アミン、例として、および好ましいものとして、エチルアミン、ジエ

50

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-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リシンおよび1,2-エチレンジアミンから得られるアンモニウム塩が含まれる。

【0017】

本発明の目的上、溶媒和物は、固体または液体状態で、溶媒分子との配位により複合体を形成している本発明の化合物の形態を表す。水和物は、配位が水と共に起こる溶媒和物の特別な形態である。本発明に関して好ましい溶媒和物は水和物である。

【0018】

本発明の化合物は、それらの構造によっては、異なる立体異性形体で存在できる、即ち構造異性体または所望により配座異性体(エナンチオマーおよび/またはジアステレオマー、アトロプ異性体の場合のものを含む)として存在できる。したがって、本発明は、エナンチオマーおよびジアステレオマーおよびその各々の混合物を含む。立体異性的に純粋な構成成分は、そのようなエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物から、公知の方法で単離できる；クロマトグラフィー方法を、好ましくはこの目的のために、特にアキラルまたはキラル相でのHPLCクロマトグラフィーを使用できる。

【0019】

本発明の化合物が互変異性体で存在できるならば、本発明は、全ての互変異性体形態を包含する。

【0020】

本発明は、全ての好適な本発明の化合物の同位体異型を含む。本発明の化合物の同位体異型は、本明細書において、本発明の化合物中の少なくとも1つの原子が、天然で通常または主に生じる原子数とは異なる原子量を有するが同じ原子数の別の原子に交換されている化合物を意味すると理解される。本発明の化合物に組み込まれ得る放射性同位体の例示は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素、例えば、 $^2\text{H}$ (重水素)、 $^3\text{H}$ (三重水素)、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{33}\text{P}$ 、 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{129}\text{I}$ および $^{131}\text{I}$ である。本発明の化合物の各々の同位体異型、特に、1以上の放射活性同位体がその中に組み込まれたものは、例えば、作用メカニズムの試験または体内の活性化合物分布試験のために有益であり得る；比較的簡便な調製かつ検出能のために、特に $^3\text{H}$ または $^{14}\text{C}$ 放射性同位体により標識された化合物は、この目的のために好適である。さらに、放射性同位体、例えば重水素の組み込みは、化合物の代謝安定性がより高いため、特定の治療利益、例えば体内半減期の延長または必要な活性用量における低下をもたらす得る；そのため、本発明の化合物に関するかかる改変は、本発明の好ましい態様を構成し得る。本発明の化合物の同位体異型は、当業者には一般的に使用される既知の方法、例えば以下に記載の方法および実施例に記載の方法により、そこで特定の試薬および/または出発化合物の対応する同位体修飾を用いて製造され得る。

【0021】

さらに、本発明は、本発明の化合物のプロドラッグを含む。用語「プロドラッグ」とは、それら自体は、生物学的に活性でも不活性でもよいが、その体内滞留時間中に(例えば、代謝または加水分解により)、本発明の化合物に変換される化合物を包含する。

【0022】

本発明の内容において、該置換基は、特に断りのない限り、以下の意味を有する：

本発明の内容において、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキルおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルは、1~6個および1~4個の炭素原子を各々有する直鎖または分枝アルキル基を表す。好ましいものは、1~4個の炭素原子を有する直鎖または分枝アルキル基である。以下を、例示として、また好ましいものとして記述しうる：メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、2-ヘキシルおよび3-ヘキシル。

【0023】

10

20

30

40

50



本発明の内容において、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルケニルおよび(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-アルケニルは、各々2~6個のおよび2~4個の炭素原子および二重結合を有する直鎖または分枝アルケニル基を表す。好ましいとしては、2~4個の炭素原子を有する直鎖のアルケニル基である。以下を、例示、そして好ましいものとして記述しうる：ビニル、n-プロパ-1-エン-1-イル、アリル、イソ-プロペニル、2-メチル-2-プロペン-1-イル、n-ブタ-1-エン-1-イル、n-ブタ-2-エン-1-イル、n-ブタ-3-エン-1-イル、n-ペンタ-1-エン-1-イル、n-ペンタ-2-エン-1-イル、n-ペンタ-3-エン-1-イル、n-ペンタ-4-エン-1-イル、3-メチルブタ-2-エン-1-イルおよび4-メチルペンタ-3-エン-1-イルを示す。

【0024】

本発明の内容において、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキニルは、2~6個の炭素原子および三重結合を有する直鎖または分枝アルキニル基を表す。好ましいものとしては、3~6個の炭素原子を有する直鎖または分枝アルキニル基である。以下を、例示、そして好ましいものとして記述しうる：エチニル、n-プロパ-1-イン-1-イル、n-プロパ-2-イン-1-イル、n-ブタ-2-イン-1-イル、n-ブタ-3-イン-1-イル、n-ペンタ-2-イン-1-イル、n-ペンタ-3-イン-1-イルおよびn-ペンタ-4-イン-1-イル。

【0025】

本発明の内容において、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシは、1~4個の炭素原子を有する直鎖または分枝アルコキシ基を表す。以下を、例示および好ましいものとして記述しうる：メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシおよびtert-ブトキシ。

【0026】

本発明の内容において、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシメチルは、酸素原子に結合したメチレン基[-CH<sub>2</sub>-]を介する分子の残余部と結合される1~4個の炭素原子を有する直鎖または分枝アルコキシ基を表す。以下を、例示および好ましいものとして記述しうる：メトキシメチル、エトキシメチル、n-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、n-ブトキシメチルおよびtert-ブトキシメチル。

【0027】

本発明の内容において、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシカルボニルは、酸素原子に結合したカルボニル基[-C(=O)-]を介して分子の残余部と結合された1~4個の炭素原子を有する直鎖または分枝アルコキシ基を表す。以下を、例示および好ましいものとして記述しうる：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソ-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニルおよびtert-ブトキシカルボニル。

【0028】

本発明の内容において、モノ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルアミノは、1~4個の炭素原子を有する直鎖または分枝アルキル置換基を有するアミノ基を表す。以下を、例示および好ましいものとして記述しうる：メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノおよびtert-ブチルアミノ。

【0029】

本発明の内容において、ジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルアミノは、2つの同一または異なる直鎖または分枝アルキル置換基および各々1~4個の炭素原子を有するアミノ基を表す。以下を、例示および好ましいものとして記述しうる：N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N-n-プロピルアミノ、N-イソプロピル-N-メチルアミノ、N-イソプロピル-N-n-プロピルアミノ、N,N-ジイソプロピルアミノ、N-n-ブチル-N-メチルアミノ、N,N-ジ-n-ブチルアミノおよびN-tert-ブチル-N-メチルアミノ。

【0030】

本発明の内容において、モノ-およびジ-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルアミノカルボニルは、カルボニル基[-C(=O)-]を介する分子の残余部と結合されている、各々一つの直鎖または分枝を有しかつ各々1~4個の炭素原子を有する二つの同一または異なる直鎖または分枝のN-アルキル置換基を有するアミノ基を表す。以下を、例示および好ましいものとして記述しうる：メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n-プロピルアミノカルボニル、

10

20

30

40

50

イソプロピル-アミノカルボニル、n-ブチルアミノカルボニル、tert-ブチルアミノカルボニル、N,N-ジメチルアミノ-カルボニル、N,N-ジエチルアミノカルボニル、N-エチル-N-メチルアミノカルボニル、N-メチル-N-n-プロピル-アミノカルボニル、N,N-ジイソプロピルアミノカルボニル、N-n-ブチル-N-メチルアミノカルボニルおよびN-tert-ブチルN-メチルアミノカルボニル。

【0031】

本発明の内容において、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-シクロアルキルおよび(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-シクロアルキルは、各々3~6個のおよび3~5個の炭素原子を有する単環式飽和シクロアルキル基を表す。以下を、例示および好ましいものとして記述しうる：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル。

10

【0032】

本発明の内容において、4~6員の複素環は、単環式の、分子の残余部分に結合している環窒素原子を含み、かつN、OおよびSからなる群からの別の環ヘテロ原子をさらに含む全数4~6個の環原子を有する飽和複素環を表す。以下を、例示および好ましいものとして記述しうる：アゼチジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、1,3-オキサゾリジニル、1,3-チアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルおよびチオモルホリニル。好ましいものは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリニルを示す。

【0033】

本発明の内容において、ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含む。好ましいものは、塩素、フッ素または臭素、特に好ましくはフッ素または塩素である。

20

【0034】

本発明の内容において、オキソ置換基は、二重結合を介して炭素原子に結合している酸素原子を表す。

【発明を実施するための形態】

【0035】

本発明の内容において、1回より多く現れる基の全ては、互いに独立して規定される。本発明の化合物中の基が置換される場合、該基は、一置換または多置換されていてもよい。特に断りのない限り、1、2または3の同一または異なる置換基による置換が好ましい。特に好ましいものは、1または2の同一または異なる置換基による置換である。特に好ましいものは、一つの置換基による置換である。

30

【0036】

本発明の好ましい実施態様は、式(I)の化合物

[式中、

R<sup>1</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルまたは(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-アルケニルを表し、これらの各々は、フッ素、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシからなる群から選択される1または2の同一または異なる基により置換されていてもよいか、またはフッ素、塩素、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、トリフルオロメトキシおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシからなる群から選択される1または2の同一または異なる基により該フェニル環内で置換され得るベンジルを表すか、または

40

(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-シクロアルキルを表す]

ならびにその塩、溶媒和物ならびに該塩の溶媒和物を含む。

【0037】

本発明の同様に好ましい実施態様は、式(I)の化合物

[式中、

R<sup>2</sup>は、フッ素、塩素、シアノ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシおよびトリフルオロメトキシからなる群から選択される基により置換されるフェニルまたはチエニルを表す]

の化合物ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物を含む。

【0038】

50

本発明のさらに好ましい実施態様は、式(1)の化合物

[式中、

$R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ および $R^{3C}$ は、互いに独立して、水素、フッ素、塩素、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシを表すが、少なくとも1つの基の $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ は、水素ではない]

ならびにその塩、溶媒和物ならびに該塩の溶媒和物を含む。

【0039】

本発明のさらに好ましい実施態様は、式(1)の化合物

[式中

$R^{3C}$ は、水素を表す]

10

ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物を含む。

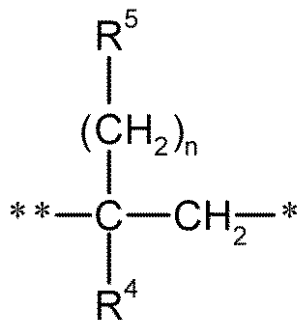
【0040】

本発明のさらに好ましい実施態様は、式(1)の化合物

[式中、

Lは、下記式の基：

【化3】



20

式中、

\*は、隣接する窒素原子との結合点を表し、

\*\*は、該フェニル環との結合点を表し、

nは、数字0または1を表し、

30

$R^4$ は、水素またはメチルを表し、および

$R^5$ は、次式の基  $-O-C(=O)-NR^{7A}R^{7B}$ 、 $-NH-C(=O)-NR^{7A}R^{7B}$ 、 $-NH-C(=O)-R^9$ 、 $-NH-SO_2-R^{10}$  または  $-NH-C(=O)-OR^{10}$  を表す

(式中、

$R^{7A}$ および $R^{7B}$ は、互いに独立して、水素または $(C_1-C_4)$ -アルキルを表し、

$R^9$ は、水素または $(C_1-C_4)$ -アルキルを表し、

$R^{10}$ は、 $(C_1-C_4)$ -アルキルを表す)]

ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物を含む。

【0041】

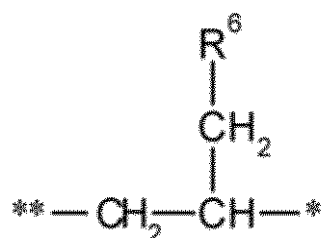
本発明のさらに好ましい実施態様は、式(1)の化合物

40

[式中、

Lは、下記式の基：

【化4】



50

\* は、隣接する窒素原子との結合点を表し；

\* \* は、該フェニル環との結合点を表し；

R<sup>6</sup> は、ヒドロキシまたは次式の基 -O-C(=O)-NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup> を表す（式中、R<sup>7A</sup> および R<sup>7B</sup> は、互いに独立して水素を表すか、または (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルを表す）]  
ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物を含む。

【 0 0 4 2 】

特に好ましいものは、本発明の内容において、式(1)の化合物

{ 式中、

R<sup>1</sup> は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルまたは(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-アルケニルを表し、これらの各々は、フッ素、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシおよびエトキシからなる群から選択される 1

10

または 2 の同一または異なる基により置換されていてもよく、または R<sup>1</sup> は、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチルおよびメトキシからなる群から選択される基により該フェニル環内で置換され得るベンジルを表すか、または

R<sup>1</sup> は、シクロプロピルを表し、

R<sup>2</sup> は、フッ素および塩素からなる群から選択される基により置換されるフェニルまたはチエニルを表し、

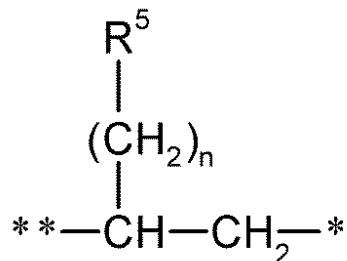
R<sup>3A</sup> および R<sup>3B</sup> は、互いに独立して、水素、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシを表すが、少なくとも 1 つの基の R<sup>3A</sup> および R<sup>3B</sup> は、水素ではない、

R<sup>3C</sup> は、水素を表し、

20

L は、下記式の基：

【 化 5 】



30

[ 式中、

\* は、隣接する窒素原子との結合点を表し、

\* \* は、該フェニル環との結合点を表し、

n は、数字の 0 または 1 を表し、

R<sup>5</sup> は、次式の基 -O-C(=O)-NHR<sup>7B</sup>、-NH-C(=O)-NHR<sup>7B</sup>、-NH-C(=O)-R<sup>9</sup>、-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup> または -NH-C(=O)-OR<sup>10</sup> を表す（ここで、R<sup>7B</sup> は、水素または (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルを表し、R<sup>9</sup> は、水素または (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルを表し、R<sup>10</sup> は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキルを表す）] を表す }  
ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物。

【 0 0 4 3 】

40

本発明の内容において特に好ましいものは、式(1)の化合物

[ 式中、

R<sup>1</sup> は、3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピルまたは 3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-1-イルを表し、

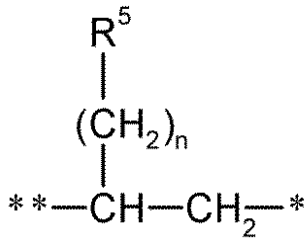
R<sup>2</sup> は、p-クロロフェニルを表し、

R<sup>3A</sup> および R<sup>3B</sup> は、互いに独立して、水素、塩素またはトリフルオロメチルを表すが、少なくとも 1 つの基の R<sup>3A</sup> および R<sup>3B</sup> は、水素ではない、

R<sup>3C</sup> は、水素を表し、

L は、下記式の基を表す：

【化6】



式中、

\* は、隣接する窒素原子との結合点を表し、

\* \* は、該フェニル環との結合点を表し、

nは、該数字は0または1を表し、

R<sup>5</sup>は、次式の基 -O-C(=O)-NH<sub>2</sub>、-NH-C(=O)-NH<sub>2</sub>または -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>を表す(式中、R<sup>10</sup>は、メチルまたはエチルを表す)

ならびにその塩、溶媒和物および該塩の溶媒和物。

【0044】

基の代表的な組合せまたは好ましい組合せにおける特定の基の定義は、基について示した所望の特定の組合せから独立して、他の組合せの基の定義によっても置き換えられる。2以上の上記の好ましい範囲の組合せが特に好ましい。

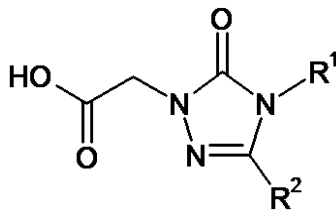
【0045】

本発明は、さらに下記の工程を特徴とする本発明の式(I)の化合物の製造方法を提供する：

不活性溶媒中で、カルボン酸官能基の活性化により、

式(II)の化合物：

【化7】

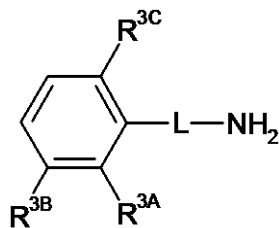


(II)

(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、上記の意味を有する)を、

式(III)の化合物：

【化8】



(III)

(式中、L、R<sup>3A</sup>、R<sup>3B</sup>およびR<sup>3C</sup>は、上記意味を有する)とカップリングさせて、得られる式(I)の化合物を、所望によりそのエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーに分割してもよく、および/または好適な(i)溶媒および/または(ii)酸または塩を用いてその溶媒和物、塩および/または該塩の溶媒和物に変換してもよい。

10

20

30

40

50

## 【0046】

製造工程(II)+(III) (I)のための不活性溶媒は、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンまたはビス(2-メトキシエチル)エーテルなどのエーテル、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサンまたは鉱油画分などの炭化水素、例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、トリ-クロロエチレンまたはクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素、または例えば、アセトン、メチルエチルケトン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、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)、N,N'-ジメチルプロピレンウレア(DMPU)またはN-メチルピロリジノン(NMP)などの二極性アトロブ溶媒である。また、かかる溶媒の混合物を使用することもできる。好ましいものは、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドまたはこれらの溶媒の混合物を提供する。

10

## 【0047】

カップリング反応(II)+(III) (I)のための好適な活性化/縮合剤は、例えば、カルボジイミド、例えば、N,N'-ジエチル-、N,N'-ジプロピル-、N,N'-ジイソプロピル-、N,N'-ジクロロヘキシカルボジイミド(DCC)またはN-(3-ジメチルアミノイソプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)、ホスゲン誘導体、例えば、N,N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)またはイソブチルクロロホルメート、1,2-オキサゾリウム化合物、例えば、2-エチル-5-フェニル-1,2-オキサゾリウム 3-スルフェートまたは2-tert-ブチル5-メチルイソオキサゾリウム過塩素酸塩、アシルアミノ化合物、例えば、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン、 $\alpha$ -クロロエナミン、例えば、1-クロロ-2-メチル-1-ジメチルアミノ-1-プロペン、リンを含む化合物、例えば、プロパン-ホスホン酸無水物、ジエチルシアノホスホネート、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスホリル塩化物、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(PyBOP)、またはウロニウム化合物、例えば、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロ-ボレーテ(TBTU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、2-(2-オキソ-1-(2H)-ピリジル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレーテ(TPTU)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)またはO-(1H-6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレーテ(TCTU)であり、所望により別の助剤、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)またはN-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、およびまた塩として炭酸アルカリ金属塩、例えば炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムまたは三級アミン塩、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンまたは4-N,N-ジ-メチルアミノピリジンを組合せてもよい。好ましいものは、HOBtおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミンと組合せてEDCを用いて提供される。

20

30

## 【0048】

カップリング(II)+(III) (I)を、一般的には-20 ~ +60 の範囲、好ましくは0 ~ +40 で行う。該反応を、大気圧下、高圧下または減圧下で(例えば、0.5~5バール)実施できる。一般的に、この反応を大気圧下で実施できる。

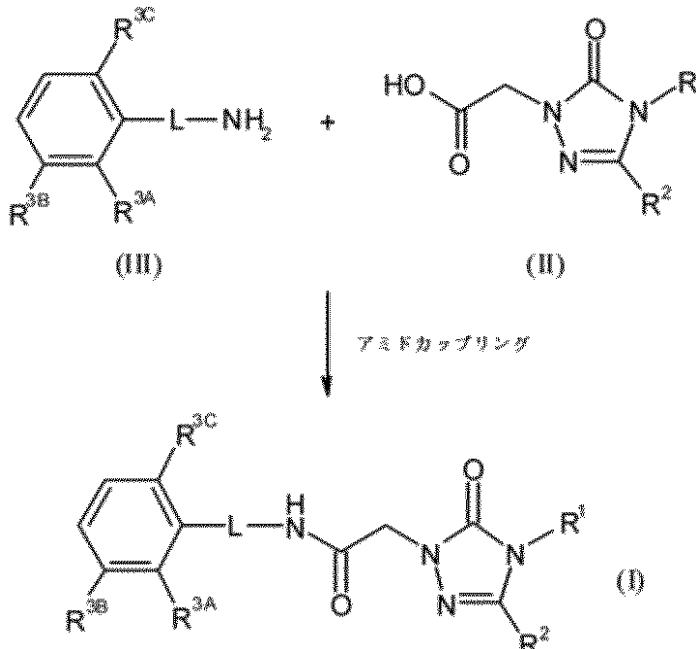
40

## 【0049】

本発明の化合物の製造を、以下の合成スキームにより図示できる：

スキーム1

## 【化9】



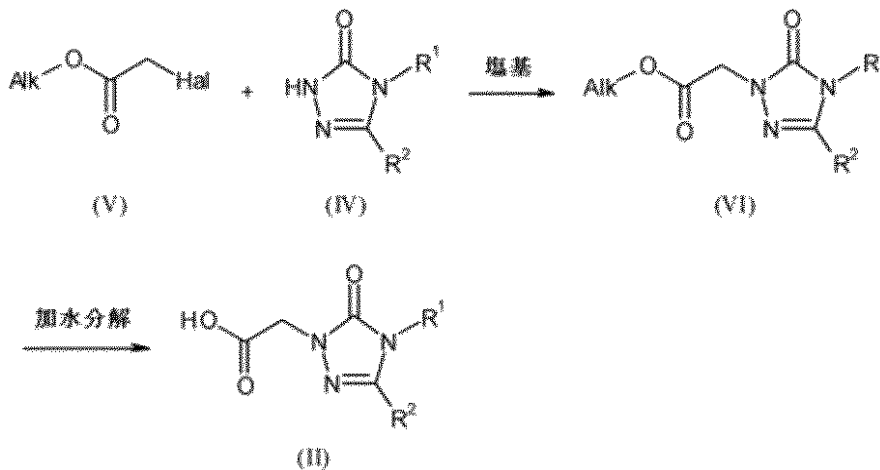
10

それらの一部として、式(II)の化合物を、式(V)のハロ酢酸エステルを用いる式(IV)の2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オンの塩誘導性アルキル化により得て、式(VI)のN<sup>2</sup>-置換化合物、続いてエステル加水分解物を得る(スキーム2を参照されたい)：

20

## スキーム2

## 【化10】



30

[Alk = アルキル、Hal = ハロゲン]。

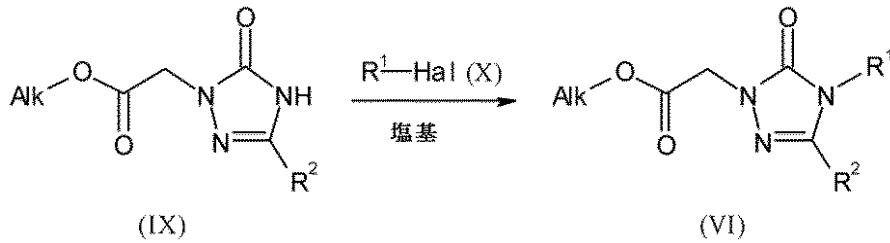
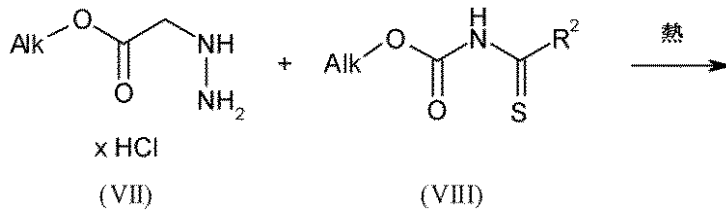
## 【0050】

別の経路により、式(VI)の化合物を、式(VII)のヒドラジン酢酸のエステルおよびその後のトリアゾロン(IX)のN-4での誘導体化による反応により、文献[例えば、M. Arnsward, W.P. Neumann, J. Org. Chem. 58 (25), 7022-7028 (1993) ; E.P. Papadopoulos, J. Org. Chem. 41 (6), 962-965(1976)を参照されたい]により既知の式(VIII)のN-(アルコキシカルボニル)アリールチオアミドから製造できる(スキーム3を参照されたい)：

40

## スキーム3

## 【化11】



10

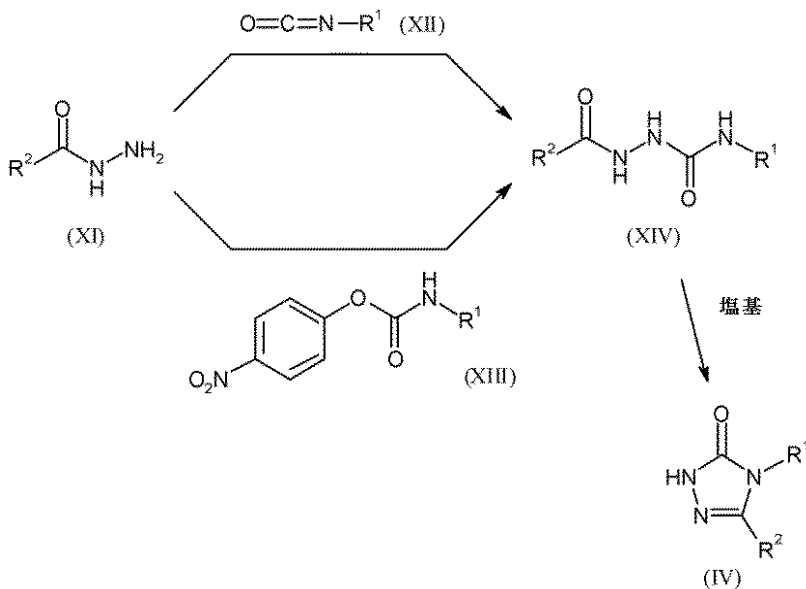
## 【0051】

式(IV)の化合物を、式(XI)のカルボン酸ヒドラジドを用いて開始して、式(XII)のイソシアネートまたは式(XIII)のニトロフェニル-カルバメートとの反応、その後のヒドラジンカルボキサミド中間体(XIV)の塩基誘導環化(スキーム4を参照されたい)により製造できる:

## スキーム4

20

## 【化12】



30

## 【0052】

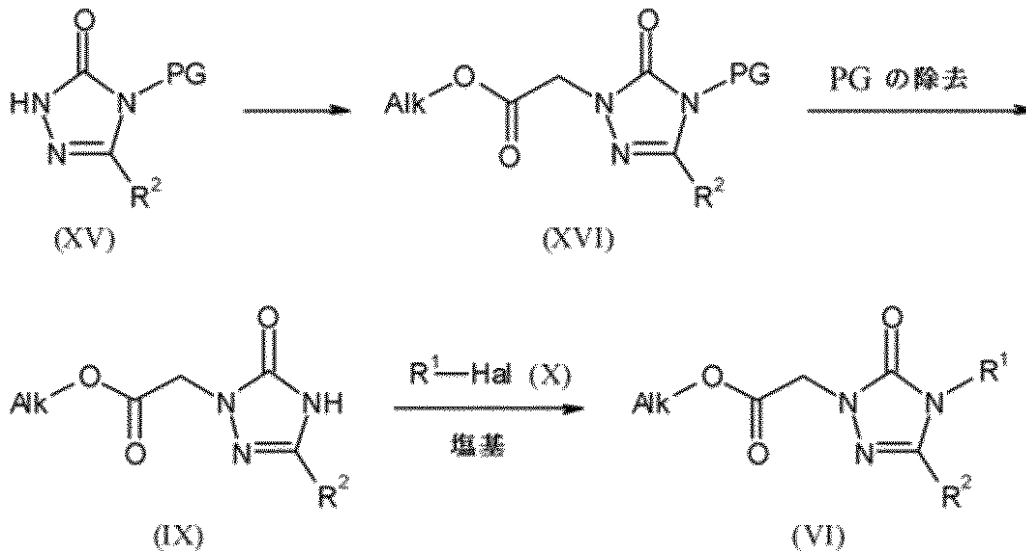
特定の方法の変法に従って、式(VI)の化合物を、好適な場合には、スキーム2および4に記載した方法において、基R<sup>1</sup>の代わりに、最初に一時的な保護基(PG)、例えばアリルまたは4-メトキシ-ベンジルを用いて製造できる; 保護基を除去した後に、式(IX)の化合物を得て、所望の式(VI)の化合物を、次いで好適なN<sup>4</sup>-アルキル化により得ることができる(スキーム5を参照されたい):

40

## スキーム5



## 【化13】



[PG = 保護基、例えばアリルまたは4-メトキシベンジル]

## 【0053】

ここで、保護基PGの導入および除去を、文献において慣習的な方法を用いて実施する[例えば、T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protectives in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999を参照されたい]。このように、アリル基は、好ましくはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)触媒およびアミン塩基、例えばトリエチルアミンの存在においてギ酸を用いて除去される。p-メトキシベンジル保護基の除去を、好ましくは強酸、例えばトリフルオロ酢酸を用いるか、または酸化的に、例えば2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)または硝酸セリウムアンモニウム(IV)を用いる処置により行う。

## 【0054】

同様の変換PG R<sup>1</sup>を、所望により方法の別の段階でも実施できる。

## 【0055】

本発明の式(I)のさらなる化合物を、上記方法により得た式(I)の別の化合物またはその前駆体を用いて開始して、適切な場合には、個々の置換基、特にR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>として挙げた置換基を変換することにより製造できる。これらの変換は、例えば求核置換反応および求電子置換反応、求核または求電子付加反応、脱離反応、酸化、還元、水素化、アルキル化、アシル化、スルホニル化、アミン化、ヒドロキシル化、エーテル化、エステル化、エーテル開裂および加水分解、特にカルボキサミド、スルホンアミド、カルバメート、ウレアおよび硫酸ジアミド、および一時的な保護基の導入および除去[以下の実験の部において詳細に記載された実施例の製造も参照されたい]などの反応を含む当業者には既知の方法により、実施される。

## 【0056】

本発明の化合物の対応するエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの分割は、都合に応じて、上記したように個々の中間体の段階であっても行うことができ、その後上記方法に従って別々の形態でさらに反応され得る。かかる立体異性体の分離を、当業者には既知の常套法で実施できる。好ましいものは、クロマトグラフィー方法、特にアキラルまたはキラル相でのHPLCクロマトグラフィーを用いて提供される。

## 【0057】

式(III)、(V)、(VII)、(VIII)、(X)、(XI)、(XII)および(XIII)の化合物は、購入できるかまたは文献に記載されており、あるいはそれらを、文献から知られる常套の方法により、または市販の化合物から開始して文献から知られる常套の方法により製造できる。これらの物質を製造するための多くの詳細な方法および引用文献もまた、出発化合物および中間体の製造に対して、実験の部において見出される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 5 8 】

本発明の化合物は、価値のある薬理学的特性を有し、一般にヒトおよび哺乳動物における様々な疾患および疾患から派生する病態の予防および/または処置に使用され得る。

## 【 0 0 5 9 】

本発明の化合物は、インビトロおよびインビボでのバソプレッシン活性を阻害する有効な選択的V1a、V2または二重V1a/V2受容体アンタゴニストである。さらに、本発明の化合物は、関連するオキシトシン受容体にてアンタゴニストとしても作用する。

## 【 0 0 6 0 】

本発明の化合物は、心血管疾患の予防および/または処置に特に好適である。この関連において、以下を、目的とする適応症としての例示および好ましいものとして記述しうる：急性のおよび慢性の心不全、動脈高血圧、冠動脈性心疾患、安定および不安定な狭心症、心筋性虚血、心筋梗塞、ショック状態、動脈硬化、心房および心室性不整脈、一過性および虚血性発作、卒中、炎症性心臓脈管疾患、末梢血管疾患および心血管疾患、末梢血流障害、肺動脈高血圧、冠状動脈および末梢動脈の攣縮、血栓症、血栓塞栓症疾患、浮腫形成、例えば、肺浮腫、脳浮腫、腎浮腫または心不全関連浮腫など、および再狭窄、例えば血栓溶解処置、経皮的血管形成術(PTA)、経皮的冠動脈形成術(PTCA)、心臓移植後およびバイパス術後の再狭窄。

10

## 【 0 0 6 1 】

本発明の意味において、心不全なる用語は、より特異的なまたは関連する疾患形態、例えば、右心不全、左心不全、全不全、虚血性心筋症、拡張型心筋症、先天性心臓欠陥、心臓弁の欠陥、心臓弁の欠陥を伴う心不全、僧帽弁狭窄、僧帽弁不全、大動脈弁狭窄症、大動脈弁不全、三尖弁狭窄症、三尖弁不全、肺弁狭窄症、肺の弁不全、複合心臓弁欠陥、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、アルコール毒性心筋症、心臓の蓄積症、心臓拡張性心不全および収縮期心不全を含む。

20

## 【 0 0 6 2 】

さらに、本発明の化合物は、浮腫および電解質障害、特に、循環血液量過多および正常血液量の低ナトリウム血症の処置のための利尿薬としての使用に好適である。

## 【 0 0 6 3 】

本発明の化合物はまた、多嚢胞腎臓疾患(PCKD)およびADH不適合症候群(SIADH)の予防および/または処置のために好適である。

30

## 【 0 0 6 4 】

さらに、本発明の化合物を、肝硬変、腹水症、糖尿病および糖尿病性合併症、例えば、神経障害および腎症、急性および慢性腎臓不全および慢性腎不全などの予防および/または処置のために使用できる。

## 【 0 0 6 5 】

また、本発明の化合物は、例えば不安神経症症状およびうつ病などの中枢神経障害、緑内障および癌、特に肺癌の予防および/または処置のために好適である。

## 【 0 0 6 6 】

さらに、本発明の化合物を、炎症性疾患、喘息疾患、慢性-閉塞性肺疾患(COPD)、疼痛症状、前立腺肥大、失禁、膀胱炎、過活動膀胱、副腎疾患、例えば、褐色細胞腫および副腎卒中、腸疾患、例えばクローン病および下痢、または月経不順障害、例えば生理不順または子宮内膜症などの予防および/または処置のために使用できる。

40

## 【 0 0 6 7 】

その活性プロファイルのために、本発明の化合物は、特に急性および慢性心不全、循環血液量過多および正常血液量の低ナトリウム血症、肝硬変、腹水症、浮腫、およびADH不適合症候群(SIADH)の処置および/または予防に好適である。

## 【 0 0 6 8 】

本発明のさらなる目的は、疾患の処置および/または予防のための、特に上記疾患のための本発明の化合物の使用である。

## 【 0 0 6 9 】

50

本発明のさらなる目的は、疾患、特に上記疾患の処置および/または予防のための医薬品を製造するための本発明の化合物の使用である。

【0070】

本発明のさらなる目的は、疾患、特に上記疾患の処置および/または予防のための方法における本発明の化合物の使用である。

【0071】

本発明のさらなる目的は、有効量の少なくとも1つの本発明の化合物の使用による、疾患、特に上記疾患の処置および/または予防のための方法である。

【0072】

本発明の化合物を、単独で、または必要ならば他の有効成分と組合せて使用できる。本発明のさらなる目的は、少なくとも1つの本発明の化合物および1以上の他の有効成分を含有する医薬品、特に上記疾患の処置および/または予防のための医薬品である。この目的のために好適な有効成分としては、以下を、例示および好ましいものとして記述しうる：

- ・有機硝酸塩およびNO供給源、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、モルシドミンまたはSIN-1など、および吸入用NO；

- ・利尿薬、特に、ループ利尿薬およびチアジドおよびチアジド様利尿薬；

- ・陽性変力活性化化合物、例えば、強心配糖体(ジゴキシン)、および $\beta$ -アドレナリン作動性およびドーパミン作動性アゴニスト、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、ドーパミンおよびドブタミン；

- ・環状グアノシンーリン酸(cGMP)および/または環状アデノシンーリン酸(cAMP)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、3、4 および/または5の阻害剤、特にPDE5阻害剤、例えば、シルデナフィル、バルデナフィルおよびタダラフィル、およびPDE3阻害剤、例えば、アムリノンおよびミルリノン；

- ・ナトリウム利尿ペプチド、例えば「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」または「脳性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)およびウロジラチン；

- ・カルシウム感受性増強薬、例えば、そして好ましくは、レボシメンダン；

- ・NOおよびヘムに依存しないグアニル酸シクラーゼの活性化剤、例えば、特にシナシグアト(cinaciguat)およびまたWO 01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778、WO 01/19780、WO 02/070462およびWO 02/070510に記載の化合物；

- ・NOに依存しないが、ヘムに依存するグアニル酸シクラーゼの刺激剤、例えば、特にリゴシグアト(riociguat)およびまたWO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301およびWO 03/095451に記載の化合物；

- ・ヒト好中球エラスターゼ(HNE)の阻害剤、例えば、シベレスタットまたはDX-890(レルトラン(reltran))；

- ・シグナル伝達カスケードを阻害する化合物、例えば、チロシンキナーゼ阻害剤、特に、ソラフェニブ、イマチニブ、ゲフィチニブおよびエルロチニブ；

- ・心臓のエネルギー代謝に影響を与える化合物、例えば、そして好ましくは、エトモキシール、ジクロロ酢酸、ラノラジンまたはトリメタジジン；

- ・抗血栓作用、例えば、そして好ましくは、血小板凝固阻害剤、抗凝固剤または線維素溶解促進性物質の群からのもの；

- ・血圧を下げる活性化化合物、例えば、そして好ましくは、カルシウム拮抗薬、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、中性エンドペプチダーゼの阻害剤、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、 $\alpha_1$ -受容体ブロッカー、 $\alpha_2$ -受容体ブロッカー、鉍質コルチコイド受容体アンタゴニストおよびrho-キナーゼ阻害剤の群からのもの；および/または

- ・脂質代謝を改変する有効成分、例えば、そして好ましくは、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、そして好ましくはHMG-CoAレダクターゼまたはスク

10

20

30

40

50

アレン合成阻害剤、ACAT阻害剤、CETP阻害剤、MTP阻害剤、PPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\gamma$  および/またはPPAR- $\delta$  アゴニスト、コレステロール吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤、高分子胆汁酸吸収体、胆汁酸再吸収阻害剤およびリポプロテイン(a)アンタゴニスト。

【0073】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、利尿剤、例えば、そして好ましくは、フロセミド、ブメタニド、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、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド、ポリチアジド、トリクロルメチアジド、クロルタリドン、インダパミド、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(dichlorophenamide)、メタゾラミド、グリセロール、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と組合せて投与する。

10

【0074】

抗血栓作用を有する物質は、好ましくは、血小板凝集阻害剤、抗凝血剤または線維素溶解促進性物質の群からの化合物を意味すると理解される。

【0075】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、血小板凝集阻害剤、例えば、そして好ましくは、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合せて投与する。

【0076】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、トロンピン阻害剤、例えば、そして好ましくは、キシメラガトラン、メラガトラン、ピパリルジンまたはクレキサソと組合せて投与する。

20

【0077】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、GPIIb/IIIaアンタゴニスト、例えば、そして好ましくは、チロフィバンまたはアブシキシマブと組合せて投与する。

【0078】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、Xa因子阻害剤、例えば、そして好ましくは、リバロキサバン、DU-176b、フィデキサバン(fidexaban)、ラザキサバン(razaxaban)、フォンダバリナックス、イドラパリナックス、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と組合せて投与する。

30

【0079】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、ヘパリンまたは低分子量(LMW)ヘパリン誘導体と組合せて投与する。

【0080】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、例えばビタミンKアンタゴニストなど、好ましくはクマリンと組合せて投与する。

【0081】

血圧低下剤は、好ましくはカルシウム拮抗薬、アンギオテンシンAIIアンタゴニスト、ACE阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤、中性エンドペプチダーゼの阻害剤、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害剤、 $\alpha_1$ -受容体ブロッカー、 $\alpha_2$ -受容体ブロッカー、鉍質コルチコイド受容体アンタゴニスト、rho-キナーゼ阻害剤および利尿薬からなる群から選択される化合物を意味すると理解される。

40

【0082】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、例えば、カルシウム拮抗薬など、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合せて投与する。

【0083】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、例えば、アンギオテンシンAIIアンタゴニストなど、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

50

サルタンまたはエンブサルタンと組合せて投与される。

【0084】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、ACE阻害剤、例えば、そして好ましくは、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、ペリンドプリルまたはトランドプリルと組合せて投与する

【0085】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、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、および好ましくはオマトリラット(omapatrilat)またはAVE-7688と組合せて投与される。

【0086】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、エンドセリンアンタゴニスト、例えば、そして好ましくは、ボセンタン、ダルセンタン(darusentan)、アンブリセンタンまたはシタクセンタンと組合せて投与する。

【0087】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、例えば、レニン阻害剤、例えば、そして好ましくは、アリスキレン、SPP-600またはSPP-800との組合せにおいて投与する。

【0088】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、 $\alpha_1$ -受容体ブロッカー、例えば、そして好ましくは、プラゾシンと組合せて投与する。

【0089】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、 $\beta$ -受容体ブロッカー、例えば、そして好ましくは、プラパノール、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、オキサプレノロール、ペンブトロール、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、カラザロール、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(adaprolol)、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合せて投与する。

【0090】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、鉍質コルチコイド受容体アンタゴニスト、例えば、そして好ましくはスピロラクトン、エブレノン、カンレノン(canrenone)またはカリウムカンレノエートと組合せて投与する。

【0091】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、rho-キナーゼ阻害剤、例えば、そして好ましくは、ファスジル、Y-27632、SLx-2119、BF-66851、BF-66852、BF-66853、KI-23095またはBA-1049と組合せて投与する。

【0092】

脂質代謝改変剤は、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 レダクターゼまたはスクアレン合成阻害剤、ACAT阻害剤、MTP阻害剤、PPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\gamma$ 、および/またはPPAR- $\delta$  アゴニスト、コレステロール吸収阻害剤、高分子胆汁酸吸収体、胆汁酸再吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤およびリポプロテイン(a)アンタゴニストからなる群から選択される化合物を意味すると理解される。

【0093】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、例えばCETP阻害剤、例えば、そして好ましくは、トルセトラピブ、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(CETi-1)と組合せて投与する。

【0094】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、例えば、甲状腺受容体アゴニストなど、好ましくはD-チロキシン、3,5,3'-トリヨードサイロニン(T3)、CGS 23425またはアキシチロミン(CGS 26214)と組合せて投与する。

10

20

30

40

50

## 【0095】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、スタチン類、例えば、そして好ましくは、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由来のHMG-CoAレダクターゼ阻害剤、と組合せて投与する。

## 【0096】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、スクアレン合成阻害剤、例えば、そして好ましくは、BMS-188494またはTAK-475と組合せて投与する。

## 【0097】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、ACAT阻害剤、例えば、そして好ましくは、アバシミブ、メリナミド、パクチミブ、エフルシミブまたはSMP-797と組合せて投与する。

10

## 【0098】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、MTP阻害剤、例えば、そして好ましくは、インプリタピド、BMS-201038、R-103757またはJTT-130と組合せて投与する。

## 【0099】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、PPAR- アゴニスト、例えば、そして好ましくは、ピオグリタゾンまたはロシグリタゾンと組合せて投与する。

## 【0100】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、PPAR- アゴニスト、例えば、そして好ましくは、GW-501516またはBAY 68-5042と組合せて投与する。

20

## 【0101】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、コレステロール吸収阻害剤、例えば、そして好ましくは、エゼチミブ、チクエシド (tiqueside) またはパマクエシドと組合せて投与する。

## 【0102】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、リパーゼ阻害剤、例えば、そして好ましくは、オルリスタットと組合せて投与する。

## 【0103】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、高分子胆汁酸吸着剤、例えば、そして好ましくは、コレスチラミン、コレスチポール、コレソルバム、コレスタゲルまたはコレスチミドと組合せて投与する。

30

## 【0104】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、胆汁酸再吸収阻害剤、例えば、そして好ましくは、ASBT(=IBAT)阻害剤、例えばAZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435またはSC-635などと組合せて投与する。

## 【0105】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物を、リポタンパク質(a)アンタゴニスト、例えば、そして好ましくは、ゲンカベンカルシウム(CI-1027)またはニコチン酸と組合せて投与する。

40

## 【0106】

本発明は、さらに、少なくとも1つの本発明の化合物を含有する医薬品を、通常、1種またはそれ以上の、不活性の非毒性の医薬的に好適な助剤と組合せて含む医薬、および、上記の目的でのそれらの使用を提供する。

## 【0107】

本発明による化合物は、全身のおよび/または局所的に作用し得る。この目的で、それらを、適する方法で、例えば、経口で、非経腸で、肺に、鼻腔に、舌下に、舌に、頬側に、直腸に、皮膚に、経皮で、結膜もしくは耳の経路で、またはインプラントもしくはステントとして投与できる。

50

## 【0108】

本発明による化合物を、好適な投与形態で投与できる。

## 【0109】

経口投与に適するのは、先行技術に準じて機能し、本発明の化合物を迅速に、かつ／または、改変された方法で送達し、本発明の化合物を結晶形および／または無定形および／または溶解形態で含有する投与形態であり、例えば、錠剤（非被覆および被覆錠剤、例えば、胃液耐性であるか、または、不溶であるかもしくは遅延して溶解し、本発明の化合物の放出を制御する被覆を有する錠剤）、口腔中で迅速に崩壊する錠剤、または、フィルム／ウエハ、フィルム／凍結乾燥剤、カプセル剤（例えば、ハードまたはソフトゼラチンカプセル剤）、糖衣錠、顆粒剤、ペレット剤、粉末剤、乳剤、懸濁剤、エアゾル剤または液剤である投与形態が好適である。

10

## 【0110】

非経口投与は、吸収段階を回避して（例えば、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（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内）、行うことができる。非経口投与に適する投与形は、とりわけ、液剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥剤または滅菌粉末剤形態の注射および点滴用製剤である。

## 【0111】

他の投与経路に好適なものは、例えば、吸入用医薬形態（とりわけ、粉末吸入器、噴霧器）、点鼻薬、液、スプレー；舌、舌下または頬側投与用の錠剤、フィルム／ウエハまたはカプセル剤、坐剤、耳および眼用製剤、腔用カプセル剤、水性懸濁剤（ローション、振盪混合物）、親油性懸濁剤、軟膏、クリーム、経皮治療システム（例えば、プラスター）、ミルク、ペースト、フォーム、散布用粉末剤（dusting powder）、インプラントまたはステントである。

20

## 【0112】

経口または非経腸投与、特に経口および静脈内投与が好ましい。

## 【0113】

本発明の化合物は、上述の投与形に変換できる。これは、不活性、非毒性、医薬的に好適な助剤と混合することにより、それ自体既知の方法で行うことができる。これらの助剤には、とりわけ、担体（例えば微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール）、溶媒（例えば液体ポリエチレングリコール類）、乳化剤および分散剤または湿潤剤（例えばドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート）、結合剤（例えばポリビニルピロリドン）、合成および天然ポリマー（例えばアルブミン）、安定化剤（例えば抗酸化剤、例えばアスコルビン酸など）、着色料（例えば無機色素、例えば酸化鉄など）および香味剤および／または臭気矯正剤が含まれる。

30

## 【0114】

一般に、非経口投与で1日に約0.001ないし10mg／体重kg、好ましくは約0.01ないし1mg／体重kgの量を投与するのが、有効な結果を達成するために有利であると明らかになった。経口投与では、投与量は、約0.01ないし100mg／体重kg、好ましくは約0.01ないし20mg／体重kg、特に好ましくは約0.1ないし10mg／体重kgである。

40

## 【0115】

それにも拘わらず、必要に応じて、特に、体重、投与経路、有効成分に対する個体の応答、製剤のタイプおよび投与を行う時間または間隔に応じて、上述の量から逸脱することが必要であり得る。従って、上述の最小量未満で十分な場合があり得、一方、上述の上限を超えなければならない場合もある。多量の投与の場合、1日に数回に分けるのが望ましい。

## 【0116】

下記の実施例は、本発明を例示的に説明するものである。本発明は、これらの実施例に限定されるものではない。

## 【0117】

50

以下の試験および実施例におけるパーセントは、断りの無い限り、重量パーセントである；部は、重量部である。液体/液体溶液の溶媒比、希釈比および濃度のデータは、各場合で体積に基づく。

【実施例】

【0118】

A. 実施例

略号および頭字語：

【表1】

Ac	アセチル	
Alk	アルキル	10
Boc	tert-ブトキシカルボニル	
CI	化学イオン化(MSにおける)	
DCI	直接化学イオン化(MSにおける)	
DME	1,2-ジメトキシエタン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMPU	1,3-ジメチルテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDC	N <sup>1</sup> -(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド 塩酸塩	20
ee	エナンチオマー過剰	
eq.	等量(s)	
ESI	エレクトロスプレーオン化(MSにおける)	
h	時間(s)	
Hal	ハロゲン	
HOBt	1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物	
HPLC	高圧高速液体クロマトグラフィー	
conc.	濃縮された	
LC/MS	液体クロマトグラフィー共役質量分析	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	30
LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラザン	
min	分(s)	
MS	質量分析	
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル	
NMR	核磁気共鳴分析	
OAc	アセテート	
p	パラ	
Ph	フェニル	
quant.	定量的な(収量)	40
rac	ラセミ/ラセミ化合物	
RT	室温	
R <sub>t</sub>	保持時間(HPLCにおける)	
THF	テトラヒドロフラン	
UV	紫外分光測定	
v/v	体積比(溶液の)	
tog.	共に	

【0119】

LC/MSおよびHPLCの方法：

50



方法 1 (LC/MS) :

MS装置タイプ: Micromass ZQ; HPLC 装置タイプ: Waters Alliance 2795; カラム: Phenomenex Synergi 2.5  $\mu$  MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; 移動相A: 1 l の水 + 0.5 ml の50% 濃度のギ酸、移動相B: 1 l のアセトニトリル + 0.5 ml の50% 濃度のギ酸; グラジエント: 0.0分 90% A 0.1分 90% A 3.0分 5% A 4.0分 5% A 4.01分 90% A; 流速: 2 ml/分; 炉: 50 ; UV 検出: 210 nm。

【 0 1 2 0 】

方法 2 (LC/MS) :

装置: HPLC Agilent Series 1100を備えたMicromass Quattro Micro MS; カラム: Thermo Hypersil GOLD 3  $\mu$  20 mm x 4 mm; 移動相A: 1 l の水 + 0.5 ml の50% 濃度のギ酸、移動相B: 1 l のアセトニトリル + 0.5 ml の50% 濃度のギ酸; グラジエント: 0.0分 100% A 3.0分 10% A 4.0分 10% A 4.01分 100% A (流速 2.5 ml/分) 5.00分 100% A; 炉: 50 ; 流速: 2 ml/分; UV 検出: 210 nm。

【 0 1 2 1 】

方法 3 (LC/MS) :

装置: Waters UPLC Acquityを備えたMicromass QuattroPremie; カラム: Thermo Hypersil GOLD 1.9  $\mu$  50 mm x 1 mm; 移動相A: 1 l の水 + 0.5 ml の50% 濃度のギ酸、移動相B: 1 l のアセトニトリル + 0.5 ml の50% 濃度のギ酸; グラジエント: 0.0分 90% A 0.1分 90% A 1.5分 10% A 2.2分 10% A; 流速: 0.33 ml/分; 炉: 50 ; UV 検出: 210 nm。

【 0 1 2 2 】

方法 4 (LC/MS) :

装置: Waters Acquity SQD UPLC 系; カラム: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8  $\mu$  50 mm x 1 mm; 移動相A: 1 l の水 + 0.25 ml の99% 濃度のギ酸、移動相B: 1 l のアセトニトリル + 0.25 ml の99% 濃度のギ酸; グラジエント: 0.0分 90% A 1.2分 5% A 2.0分 5% A; 流速: 0.40 ml/分; 炉: 50 ; UV 検出: 210-400 nm。

【 0 1 2 3 】

方法 5 (キラル分取HPLC) :

セクターであるポリ-(N-メタクリロイル-L-ロイシン-(+)-3-ピナンメチルアミド)を基にしたキラルシリカゲル固定相; カラム: 600 mm x 30 mm; 温度: 24 ; UV 検出: 265 nm; 流速: 80 ml/分; 移動相:

方法 5a: 0-13.1分 イソヘキサン/酢酸エチル 25:75 (v/v)、13.11-19.1分 100% 酢酸エチル、19.11-23.5分 イソヘキサン/酢酸エチル 25:75 (v/v);

方法 5b: 100% 酢酸エチル。

【 0 1 2 4 】

方法 6 (キラル分析HPLC) :

セクターであるポリ-(N-メタクリロイル-L-ロイシン-(+)-3-ピナンメチルアミド)を基にしたキラルシリカゲル固定相; カラム: 250 mm x 4.6 mm; 温度: 24 ; UV 検出: 265 nm; 流速: 2 ml/分; 移動相:

方法 6a: イソヘキサン/酢酸エチル 1:4 (v/v);

方法 6b: 100% 酢酸エチル。

【 0 1 2 5 】

方法 7 (分取HPLC) :

カラム: YMC ODS C18, 10  $\mu$ m, 250 mm x 30 mm; 移動相A: 水中で0.1% ギ酸、移動相B: アセトニトリル; 流速: 50 ml/分; プログラム: 0-6分 10% B、6-27分 グラジエント ~ 95% B、27-43分 95% B、43-45分 グラジエント ~ 10% B、45-50分 10% B。

【 0 1 2 6 】

方法 8 (分取HPLC) :

カラム: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10  $\mu$ m, 250 mm x 30 mm; 移動相A: 水中で0.1% ギ酸、移動相B: アセトニトリル; 流速: 50 ml/分; プログラム: 0-3分 10% B、3-27分 グラ

10

20

30

40

50

ジエント ~ 95% B、27-34分 95% B、34-38分 10% B。

【 0 1 2 7 】

方法 9 (分取HPLC) :

カラム : Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 μm, 250 mm x 30 mm ; 移動相A : 水中で0.1% ギ酸、移動相B : アセトニトリル ; 流速 : 50 ml/分 ; プログラム : 0-6分 5% B、6-34分 グラジエント ~ 95% B、34-38分 95% B、38-45分 5% B。

【 0 1 2 8 】

方法 10 (キラル分取HPLC) :

セクターであるポリ-(N-メタクリロイル-D-ロイシン-ジシクロプロピルメチルアミド) を基にしたキラルシリカゲル固定相 ; カラム : 670 mm x 40 mm ; 流速 : 80 ml/分 ; 温度 : 24 ; UV 検出 : 260 nm ; 移動相 :

方法 10a : イソヘキサン/酢酸エチル 20 : 80 (v/v) ;

方法 10b : イソヘキサン/酢酸エチル 15 : 85 (v/v)。

【 0 1 2 9 】

方法 11 (キラル分析HPLC) :

セクターであるポリ-(N-メタクリロイル-D-ロイシン-ジシクロプロピルメチルアミド) を基にしたキラルシリカゲル固定相 ; カラム : 250 mm x 4.6 mm ; 移動相 : 100% 酢酸エチル ; 流速 : 2 ml/分 ; 温度 : 24 ; UV 検出 : 265 nm。

【 0 1 3 0 】

方法 12 (分取HPLC) :

カラム : Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 μm, 250 mm x 30 mm ; 移動相A : 水中で0.1% ギ酸、移動相B : メタノール ; 流速 : 50 ml/分 ; プログラム : 0-6分 20% B、6-27分 グラジエント ~ 98% B、27-53分 98% B、53-54分 グラジエント ~ 20% B、54-61分 20% B。

【 0 1 3 1 】

方法 13 (キラル分取HPLC) :

固定相 : Daicel Chiralpak AS-H, 5 μm ; カラム : 250 mm x 20 mm ; 移動相 : イソヘキサン/メタノール/n-プロパノール 95 : 2.5 : 2.5 (v/v/v) ; 流速 : 20 ml/分 ; 温度 : RT ; UV 検出 : 230 nm。

【 0 1 3 2 】

方法 14 (キラル分析HPLC) :

固定相 : Daicel Chiralpak AS-H, 5 μm ; カラム : 250 mm x 4 mm ; 移動相 : イソヘキサン/メタノール/エタノール 92 : 4 : 4 (v/v/v) ; 流速 1 ml/分 ; UV 検出 : 220 nm。

【 0 1 3 3 】

方法 15 (キラル分取HPLC) :

セクターであるポリ-(N-メタクリロイル-L-イソロイシン-3-ペンチルアミド) を基にしたキラル固定メルカプトシリカゲル相 ; カラム : 430 mm x 40 mm ; 移動相 : 100% 酢酸エチル ; 流速 : 80 ml/分 ; 温度 : 24 ; UV 検出 : 265 nm。

【 0 1 3 4 】

方法 16 (キラル分析HPLC) :

セクターであるポリ-(N-メタクリロイル-L-イソロイシン-3-ペンチルアミド) を基にしたキラル固定メルカプトシリカゲル相 ; カラム : 250 mm x 4.6 mm ; 移動相 : 100% 酢酸エチル ; 流速 : 2 ml/分 ; 温度 : 24 ; UV 検出 : 265 nm。

【 0 1 3 5 】

方法 17 (キラル分取HPLC) :

固定相 : Daicel Chiralpak AD-H, 10 μm ; カラム : 250 mm x 20 mm ; 温度 : RT ; UV 検出 : 230 nm ; 流速 : 20 ml/分 ; 移動相 :

方法 17a : イソヘキサン/イソプロパノール 60 : 40 (v/v) ;

方法 17b : イソヘキサン/イソプロパノール 70 : 30 (v/v) ;

方法 17c : イソヘキサン/エタノール 75 : 25 (v/v)。

【 0 1 3 6 】

10

20

30

40

50

方法 18 (キラル分析HPLC) :

固定相 : Daicel Chiralpak AD-H, 5  $\mu$ m ; カラム : 250 mm x 4.6 mm ; 温度 : 30 ; UV 検出 : 230 nm ; 流速 : 1.0 ml/分 ; 移動相 :

方法 18a : イソヘキサン/イソプロパノール 50 : 50 (v/v) ;

方法 18b : イソヘキサン/エタノール 70 : 30 (v/v) .

【 0 1 3 7 】

方法 19 (分取HPLC) :

カラム : Reprosil C18, 10  $\mu$ m, 250 mm x 30 mm ; 移動相A : 水中で0.1% ギ酸、移動相 B : メタノール ; 流速 : 50 ml/分 ; プログラム : 0-6分 30% B、6-33分 グラジエント ~ 95% B、33-42分 95% B、42-43分 グラジエント ~ 30% B、43-50分 30% B。

10

【 0 1 3 8 】

方法 20 (分取HPLC) :

カラム : Reprosil C18, 10  $\mu$ m, 250 mm x 40 mm ; 移動相A : 水中で0.1% ギ酸、移動相 B : アセトニトリル ; 流速 : 50 ml/分 ; プログラム : 0-6分 10% B、6-40分 グラジエント ~ 95% B、40-53分 95% B、53-54分 グラジエント ~ 10% B、54-57分 10% B。

【 0 1 3 9 】

方法 21 (LC/MS) :

MS装置タイプ : Waters ZQ ; HPLC 装置タイプ : Waters Alliance 2795 ; カラム : Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm ; 移動相A : 1 l の水 + 0.5 ml の50% 濃度のギ酸、移動相B : 1 l のアセトニトリル + 0.5 ml の50% 濃度のギ酸 ; グラジエント : 0.0分 90% A 2分 65% A 4.5分 5% A 6分 5% A ; 流速 : 2 ml/分 ; 炉 : 40 ; UV 検出 : 210 nm。

20

【 0 1 4 0 】

方法 22 (LC/MS) :

MS装置タイプ : Micromass ZQ ; HPLC 装置タイプ : HP 1100 Series ; UV DAD ; カラム : Phenomenex Gemini 3  $\mu$  30 mm x 3.00 mm ; 移動相A : 1 l の水 + 0.5 ml の50% 濃度のギ酸、移動相B : 1 l のアセトニトリル + 0.5 ml の50% 濃度のギ酸 ; グラジエント : 0.0分 90% A 2.5分 30% A 3.0分 5% A 4.5分 5% A ; 流速 : 0.0分 1 ml/分 2.5分/3.0分/4.5分 2 ml/分 ; 炉 : 50 ; UV 検出 : 210 nm。

【 0 1 4 1 】

30

方法 23 (分取HPLC) :

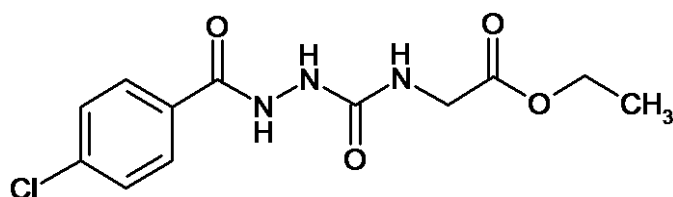
カラム : Reprosil C18, 10  $\mu$ m, 250 mm x 30 mm ; 移動相A : 水中で0.1% ギ酸、移動相 B : アセトニトリル ; 流速 : 50 ml/分 ; プログラム : 0-6分 10% B、6-27分 グラジエント ~ 95% B、27-38分 95% B、38-39分 グラジエント ~ 10% B、39-40分 10% B。

【 0 1 4 2 】

出発化合物および中間体 :実施例1A

エチル N-( {2-[(4-クロロフェニル)カルボニル]ヒドラジニル}カルボニル)グリシネート

【 化 1 4 】



40

50 ml の乾燥THF中の12.95 g (75.9 mmol)の4-クロロベンゾヒドラジドの懸濁液を、最初に50 で入れて、100 ml の乾燥THF中の10.0 g (77.5 mmol)の2-イソシアナト酢酸エチル溶液を滴加した。最初に溶液を形成して、その後沈殿を形成した。添加が完了した後に、該混合物を、50 でさらに2時間攪拌して、次いで室温で終夜静置させた。この結晶を

50

、濾過により単離して、少量のジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させた。これにより、21.43 g (理論値の89%)の表題化合物を得た。

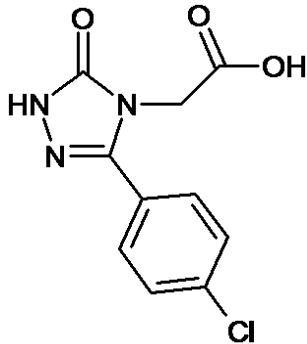
LC/MS [方法 1] :  $R_t = 1.13$  分 ;  $m/z = 300$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) :  $\delta = 1.19$  (t, 3H), 3.77 (d, 2H), 4.09 (q, 2H), 6.88 (br. s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

【 0 1 4 3 】

#### 実施例2A

[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]酢酸  
【化 1 5】



10

20

91 ml の 3N 水酸化ナトリウム水溶液を、21.43 g (67.9 mmol)の実施例1Aの化合物に添加して、該混合物を、終夜、還流加熱した。RTに冷却した後に、該混合物を、約20%濃度の塩酸をゆっくり添加することにより、pH 1に調整した。この沈殿した固体を濾過により単離し、水で洗浄して、減圧下に60 で乾燥させた。これにより、約88% (理論値の90%)の純度で17.55 g の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 1] :  $RT = 0.94$ 分 ;  $m/z = 254$  (M+H)<sup>+</sup>

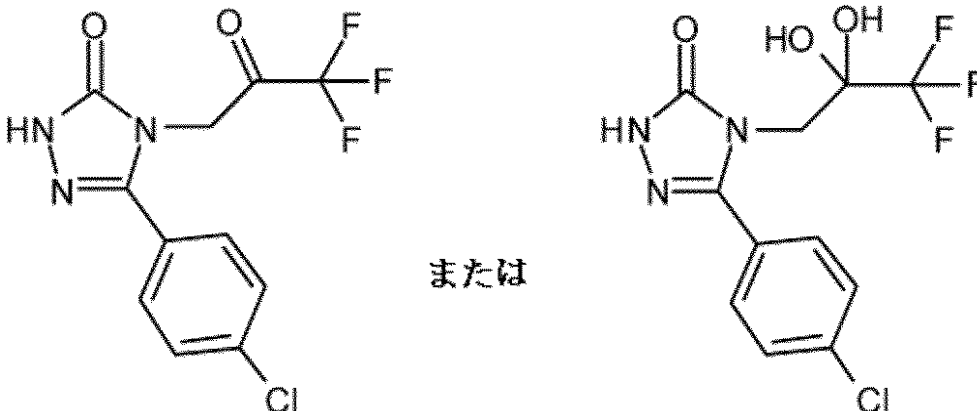
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) :  $\delta = 4.45$  (s, 2H), 7.65-7.56 (m, 4H), 12.09 (s, 1H), 13.25 (br. s, 1H).

【 0 1 4 4 】

#### 実施例3A

5-(4-クロロフェニル)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロピル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(ケトン形体)または5-(4-クロロフェニル)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジ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(水和物形態)

【化 1 6】



または

40

アルゴン下で、5.0 g (16.36 mmol)の実施例2Aの化合物を、200 ml のピリジンに溶解して、17.18 g (81.8 mmol)のトリフルオロ酢酸無水物を次いで添加した。添加中に、該温度を約35 まで昇温させた。30分後に、該ピリジンを、ロータリーエバポレーターにて

50

除去して、1.5 lの0.5N 塩酸を、該残留物に添加した。この混合物を、70 °Cまで加熱して、次いで熱い間に濾過した。該固体を少量の水で洗浄した。全濾液を、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機相を、水、次いで飽和重炭酸ナトリウム溶液、次いで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、ロータリーエバポレーターにて溶媒を排出した。該残留物を、高圧下で乾燥させた。これにより、3.56 g (理論値の68%)の水和物の形態で表題化合物を得た。

LC/MS [方法 1] :  $R_t = 1.51$  分 ;  $m/z = 306$  (M+H)<sup>+</sup> および  $324$  (M+H)<sup>+</sup> (ケトンまたは水和物の形態)

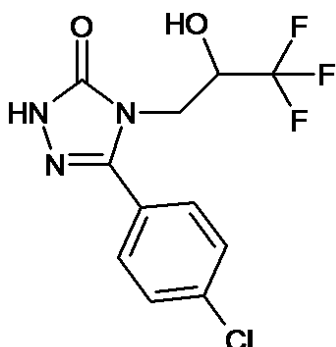
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) :  $\delta = 3.98$  (s, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.68 (br. s, 2H), 7.72 (d, 2H), 12.44 (s, 1H).

【 0 1 4 5 】

#### 実施例4A

5-(4-クロロフェニル)-4-(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 1 7 】



3.56 g (11.0 mmol)の実施例3Aの化合物を、100 mlのメタノールに溶解して、氷冷しながら3.75 g (99.5 mmol)の水素化ホウ素ナトリウムを添加した。1.5時間後に、200 mlの1M 塩酸をゆっくりと添加した。メタノールを、ロータリーエバポレーターにて除去して、該残留物を500 mlの水により希釈して、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機相を、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、次いで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、ロータリーエバポレーターにて該溶媒を排出した。該残留物を、高圧下で乾燥させた。これにより、3.04 g (理論値の90%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 2] :  $R_t = 1.80$  分 ;  $m/z = 308$  (M+H)<sup>+</sup>

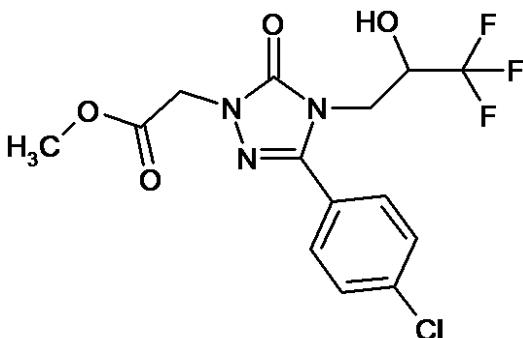
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) :  $\delta = 3.77$  (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 4.34-4.23 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 12.11 (s, 1H).

【 0 1 4 6 】

#### 実施例5A

メチル {3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(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}アセテート(ラセミ化合物)

【 化 1 8 】



10

20

30

40

50

3.04 g (9.9 mmol)の実施例4Aの化合物を、100 ml のアセトニトリルに溶解し、1.07 g (9.9 mmol)のクロロ酢酸メチル、2.73 g (19.8 mmol)の炭酸カリウムおよび少量のスパチュラの先端量のヨウ化カリウムを添加した。該反応混合物を、1h還流にて加熱して、RTまで冷却し、濾過した。濾液を、ロータリーエバポレーターにて揮発溶液を排除して、該残留物を高圧下で乾燥させた。これにより、約90%(理論値の89%)の純度で3.70 gの表題化合物を得た。

LC/MS [方法 3] :  $R_t = 1.10$  分 ;  $m/z = 380$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) :  $\delta = 3.70$  (s, 3H), 3.84 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.16-4.35 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.78 (d, 2H).

【 0 1 4 7 】

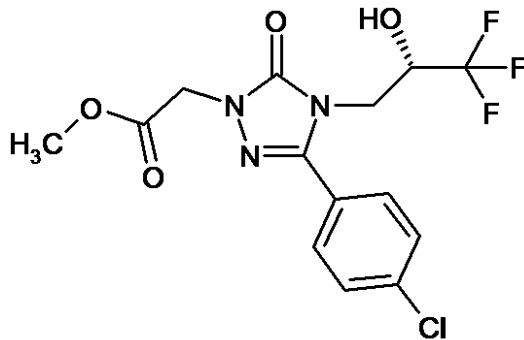
実施例5Aのラセミ化合物を、キラル相での分取HPLCによりエナンチマーに分離した[サンプル調整 : 54 ml の酢酸エチル/イソヘキサン(1 : 1 v/v)に溶解した3.6 gのラセミ化合物をカラムで3つの画分に分けた ; カラム : セレクターであるポリ(N-メタクリロイル-L-イソルチン-3-ペンチルアミド)を基にしたキラルシリカゲル相, 430 mm x 40 mm ; 移動相 : 段階的グラジエント、イソヘキサン/酢酸エチル 1 : 1 酢酸エチル イソヘキサン/酢酸エチル 1 : 1 ; 流速 : 50 ml/分 ; 温度 : 24 ; UV 検出 : 260 nm]。この方法において、最初に溶出する1.6 gのエナンチオマー1(実施例6A)および最後に溶出する1.6 gのエナンチオマー2 (実施例7A)を得た :

【 0 1 4 8 】

#### 実施例6A

メチル {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}アセテート(エナンチオマー1)

【 化 1 9 】



実施例5Aのラセミ分割から最初に溶出するエナンチオマー

$R_t = 3.21$  分 [カラム : セレクターであるポリ(N-メタクリロイル-L-イソルチン-3-ペンチルアミド)を基にしたキラルシリカゲル相, 250 mm x 4.6 mm ; 移動相 : イソヘキサン/酢酸エチル 1 : 1 ; 流速 : 1 ml/分 ; UV 検出 : 260 nm]。

【 0 1 4 9 】

#### 実施例7A

メチル {3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2R)-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}アセテート(エナンチオマー2)

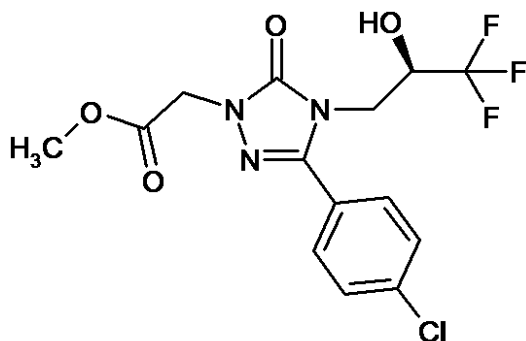
10

20

30

40

【化20】



10

実施例5Aのラセミ分割から最後に溶出するエナンチオマー

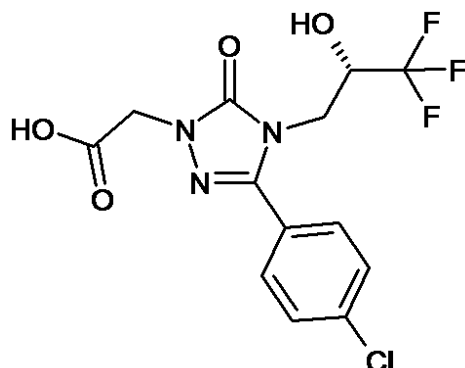
Rt = 4.48 分 [カラム：セクターであるポリ(N-メタクリロイル-L-イソルチン-3-ペンチルアミド)を基にしたキラルシリカゲル相，250 mm x 4.6 mm；移動相：イソヘキサン/酢酸エチル 1：1；流速：1 ml/分；UV 検出：260 nm]。

【0150】

実施例8A

{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}酢酸

【化21】



20

30

実施例6A(1.6 g, 4.21 mmol)の鏡像異性的に純粋な化合物を、77 ml のメタノールに溶解して、17 ml の 1M 水酸化リチウム水溶液を添加した。該混合物を、1 h室温で攪拌して、その後ロータリーエバポレーターで濃縮した。該残留物を、100 ml の水で希釈して、1 N 塩酸を用いてpH1-2の酸性とした。該沈殿物を濾取して、水およびシクロヘキサンをを用いて連続的に洗浄し、吸引乾燥した。さらに高真空下での乾燥により、1.1 g (理論値の71%)の表題化合物を得た。

$[\alpha]_D^{20} = +3.4^\circ$  (メタノール, c = 0.37 g/100 ml)

LC/MS [方法 1]: R<sub>t</sub> = 1.51 分; m/z = 366 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): = 3.84 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 13.20 (br. s, 1H).

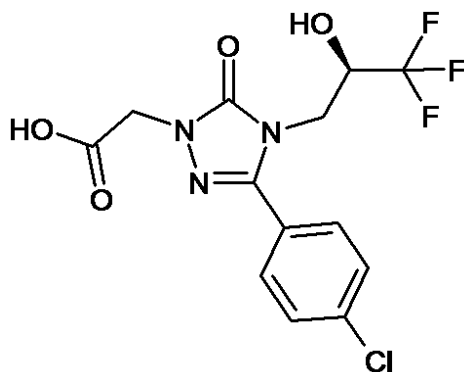
40

【0151】

実施例9A

{3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(2R)-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}酢酸

## 【化22】



10

表題化合物を、実施例7Aを用いて開始する実施例8Aと同様にして得た。

$[\alpha]_D^{20} = -4.6^\circ$  (メタノール,  $c = 0.44$  g/100 ml)

LC/MS [方法 1]:  $R_t = 1.53$  分;  $m/z = 366$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3.84$  (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 13.20 (br. s, 1H).

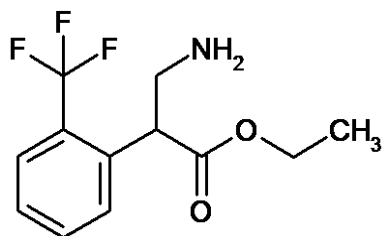
## 【0152】

## 実施例10A

エチル 3-アミノ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパノエート

20

## 【化23】



1.035 g (2.54 mmol)のエチル 3-[[ (ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-2-[2-(トリフルオロメチル)-フェニル]プロパノエート[製造のためには、WO 2007/134862の実施例19 3Aを参照されたい]を、24 mlのエタノールに溶解して、100 mgの10%炭素パラジウムの存在下で3 h 大気圧にて水素化した。該触媒を次いで濾去して、該濾液をロータリーエバポレーターにて溶媒を排出した。該残留物は表題化合物に対応する。

30

## 【0153】

収量: 700 mg (理論値の96%, LC/MSにより91%純粋)

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 0.72$  分;  $m/z = 262$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 1.12 (t, 3H), 1.73 (br. s, 2H), 2.82 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.01-4.16 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.73 (d, 1H).

40

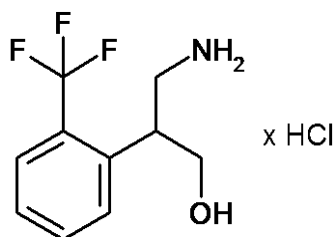
## 【0154】

## 実施例11A

3-アミノ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オール ハイドロクロライド



## 【化24】



10 ml のジエチルエーテル中の700 mg (2.44 mmol)のエチル 3-アミノ-2-[2-(トリフル  
オロメチル)フェニル]プロパノエート(実施例10A)の溶液を、0 に予め冷却した水素化リ  
チウムアルミニウム溶液(1 M ジエチルエーテル中, 3.9 ml, 3.9 mmol)にゆっくりと滴加  
した。添加が完了した後に、該反応混合物を、1 h還流下で加熱して、次いで再度0 に冷  
却した。水素発生が止むまで、水を数滴添加した。該反応混合物を、次いで濾過して、ジ  
オキサン中の1 ml の 4 N の塩化水素溶液を、濾液に添加した。該沈殿した固体を濾過に  
より単離して、少量のジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させた。これにより、  
390 mg (理論値の63%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 0.91$  分;  $m/z = 220$  (M+H)<sup>+</sup>

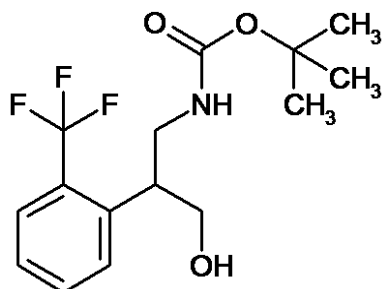
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.08 (br. t, 1H), 3.33-3.44 (m, 2H), 3.57-3  
.69 (m, 2H), 5.34 (t, 1H), 7.46-7.55 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7  
.93 (br. s, 3H).

## 【0155】

## 実施例12A

tert-ブチル {3-ヒドロキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}カルバメー  
ト

## 【化25】



265 mg (1.21 mmol)のジ-tert-ブチルジカーボネートを、9.3 ml のジオキサン中の310  
mg (1.21 mmol)の実施例11Aの化合物および9.3 ml の5% 濃度の重炭酸ナトリウム水溶液  
の混合物に添加して、該溶液を反応が完了するまで室温で攪拌した。該混合物を、次いで  
酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、ロータリ  
ーエバポレーターにて溶媒を排出させた。該残留物(440 mg)は、表題化合物に対応して  
あり、次反応のためにさらなる精製をせずに使用される。

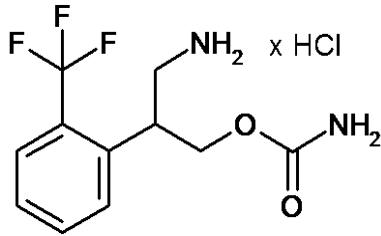
LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.16$  分;  $m/z = 342$  (M+Na)<sup>+</sup>.

## 【0156】

## 実施例13A

3-アミノ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピルカルバメート ハイドロクロライ  
ド

## 【化26】



19.3 ml のアセトニトリル中の、387 mg (1.21 mmol)の実施例12Aの化合物の溶液を、 - 10  
 15 に冷却して、148  $\mu$ l (1.70 mmol)のクロロスルホニルイソシアネートを添加した。5  
 分後、10 ml の水を添加して、該反応混合物の攪拌を、60 で終夜継続させた。RTに冷却  
 した後に、10 ml の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。該混合物を、4回酢酸エ  
 チルで抽出した。併せた有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、ロータリーエバポレ  
 ーターにて該溶媒を排出した。ジオキサン中の5 ml の4 N の塩化水素溶液を、該残留物  
 に添加して、該混合物を5分間攪拌した。次いで、再度、揮発成分を、ロータリーエバポ  
 レーターにて除去した。該残留物(300 mg, 約90% 純度)は、表題化合物に対応しており、  
 これをさらなる精製なしに反応させた。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.42$  分;  $m/z = 262$  (M+H)<sup>+</sup>

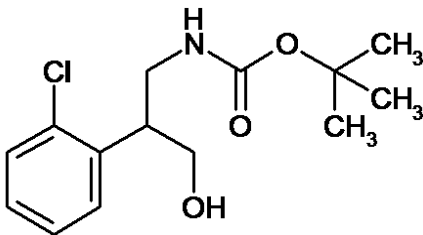
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.04-3.16 (m, 1H), 3.23-3.34 (m, 1H), 3.53- 20  
 3.64 (m, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 6.41-6.74 (br. s, 2H), 7.53 (t, 1H),  
 7.66-7.78 (m, 3H), 8.05 (br. s, 3H).

## 【0157】

## 実施例14A

tert-ブチル [2-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]カルバメート

## 【化27】



705 mg (3.23 mmol)のジ-tert-ブチルジカーボネートを、14 ml のジクロロメタン中の  
 300 mg (1.62 mmol)の3-アミノ-2-(2-クロロフェニル)プロパン-1-オールに添加し  
 て[調製のためには、Arch. Pharm. 1968, 301 (10), 750-762における実施例9hを参照され  
 たい]、該混合物を室温で3時間攪拌した。次いで、該混合物を、100 ml の酢酸エチル  
 で希釈して、1 M 塩酸 (2回)、飽和重炭酸ナトリウム塩溶液および飽和塩化ナトリウム溶  
 液を用いて連続的に洗浄した。該有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、ロータリー 40  
 エバポレーターにて溶媒を排出した。該残留物を、分取HPLCにより精製した(方法 7)。こ  
 れにより、382 mg (理論値の83%)の無色油として表題化合物を得た。

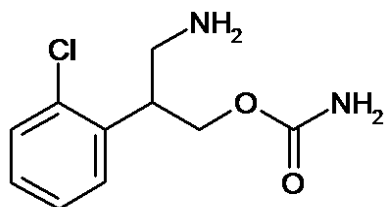
LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.98$  分;  $m/z = 286$  (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0158】

## 実施例15A

3-アミノ-2-(2-クロロフェニル)プロピル カルバメート

## 【化28】



86 ml のアセトニトリル中の344 mg (1.20 mmol)の実施例14Aの化合物の溶液を、-15  
に冷却して、314  $\mu$ l (3.61 mmol)のクロロスルホニルイソシアネートを添加した。5分後  
に、10 ml の水を添加して、該反応混合物の攪拌を、60 で終夜継続させた。RTに冷却後  
に、10 ml の 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。該混合物を、酢酸エチルを用  
いて4回抽出した。併せた有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、ロータリーエバポ  
レーターにて該溶媒を排出した。該残留物(118 mg、約85%純度、理論値の約37%)は、表題  
化合物に対応しており、これをさらなる精製なしにさらに反応させた。

LC/MS [方法 2] :  $R_t = 0.92$  分 ;  $m/z = 229$  (M+H)<sup>+</sup>

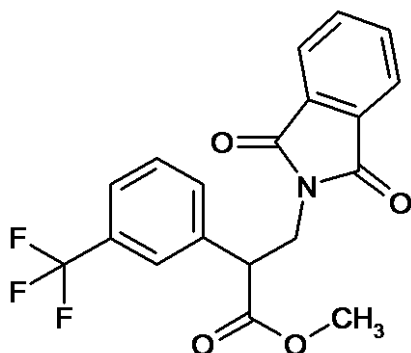
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 2.78-2.90 (m, 2H), 3.31 (br. s, 2H), 3.39-3  
.51 (m, 1H), 4.17 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 6.25-6.60 (br. s, 2H), 7.25 (dt, 1H),  
7.32 (dt, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H).

## 【0159】

## 実施例16A

メチル 3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-2-[3-(トリフルオロ  
メチル)フェニル]プロパノエート

## 【化29】



約5分間にわたり、n-ブチルリチウム溶液(ヘキサン中1.6 M、18.75 ml、30 mmol)を、  
予め-20 に冷却した50 ml のTHF中の4.91 ml (35 mmol)のジイソプロピルアミンの溶液  
に滴加した。このようにして得たLDA 溶液を、-78 に冷却して、15.1 ml のDMPU(1,3-ジ  
メチルテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン、125 mmol)をゆっくりと添加した。-78 で20  
分間後、35 ml のTHF中、5.45 g (25 mmol)のメチル[3-(トリフルオロメチル)フェニル]  
アセテート溶液をゆっくりと滴加した。さらに-78 で20分間後、50 ml のTHF中で7.20 g  
(30 mmol)のN-プロモメチルフタルイミド溶液を滴加した。該反応混合物の攪拌を、最初  
-78 で1時間、その後冷浴をはずして室温で終夜継続した。100 ml の1 N 塩酸の添加後  
に、該混合物を、3回酢酸エチルを用いて抽出した。併せた有機相を、飽和塩化ナトリウ  
ム溶液で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、ロータリーエバポレーターにて該溶  
媒を排出した。該残留物を、50 ml のDMSOに溶解して、分取HPLCにより幾つかの画分に精  
製した[方法 8]。これにより、2.20 g (理論値の22%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 3] :  $R_t = 1.32$  分 ;  $m/z = 378$  (M+H)<sup>+</sup>

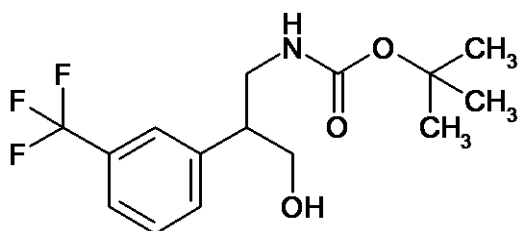
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 3.33 (s, 3H), 4.07 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H),  
4.33 (dd, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.75-7.87 (m, 4H).

【 0 1 6 0 】

## 実施例17A

tert-ブチル {3-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}カルバメート

【化30】



10

550 mg (1.46 mmol)の実施例16Aの化合物を、最初に19 ml の2-プロパノールおよび水 (6:1 v/v)の混合物に入れて、276 mg (7.29 mmol)の水素化ホウ素ナトリウムを添加した。該反応混合物を、RTで終夜攪拌して、次いで氷酢酸の添加によりpH 5に調整した。得られる化合物を、80 に加熱して、攪拌をこの温度で終夜継続させた。分析サンプルのLC/MSにより、遊離3-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オールが、主な成分[LC/MS (方法 3):  $R_t = 1.02$  分;  $m/z = 220$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>]であることが判った。若干冷却した後、反応混合物の揮発成分をロータリーエバポレーターにて排除した。メタノールおよびトルエンを各々用いる2つの共蒸発後、該残留物を、高圧下で乾燥させた。次いで、それを6 ml の 1:1のアセトニトリルおよび重炭酸ナトリウム溶液(水中で5%)の混合物に溶解して、402  $\mu$ l (1.75 mmol)のジ-tert-ブチルジカーボネートを添加した。この溶液を、RTで終夜攪拌し、次いで3回酢酸エチルを用いて抽出した。併せた有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、ロータリーエバポレーターにて揮発成分を排除した。該残留物を、分取HPLCにより精製した[方法 8]。これにより、351 mg (理論値の75%)の表題化合物を得た。

20

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.18$  分;  $m/z = 220$  ( $M+H-C_4H_8-CO_2$ )<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 1.30 (s, 9H), 2.94-3.05 (m, 1H), 3.17-3.31 (m, 2H), 3.54-3.66 (m, 2H), 4.68 (t, 1H), 6.77 (t, 1H), 7.49-7.58 (m, 4H).

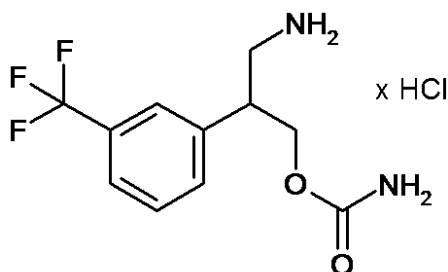
30

【 0 1 6 1 】

## 実施例18A

3-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピルカルバメート ハイドロクロライド

【化31】



40

50 ml のアセトニトリル中の350 mg (1.10 mmol)の実施例17Aの化合物の溶液を、-15 に冷却して、10 ml のアセトニトリル中の191  $\mu$ l (2.19 mmol)のクロロスルホニルイソシアネート溶液を滴加した。5分後、50 ml の水を添加して、該混合物を、60 で4時間加熱した。RTに冷却した後に、50 ml の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加して、該混合物を、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、ロータリーエバポレーターにて揮発成分を排除した。5 ml の ジオキサン中の4 N の塩化水

50

素溶液を残留物に添加して、該混合物を5分間攪拌した。その後、再度、揮発成分をロータリーエバポレーターで除去した。該残留物(385 mg)は、LC/MS(理論値の約70%)によると約60%の純度であり、粗製表題化合物に対応している;この物質を、精製せずにさらに反応させた。

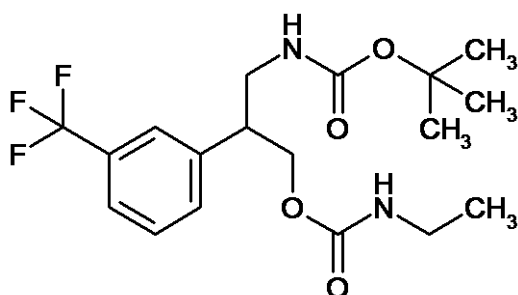
LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.52$  分;  $m/z = 263$  (M+H)<sup>+</sup>.

【0162】

#### 実施例19A

3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル  
エチルカルバメート

【化32】



10

5 mg (42  $\mu$ mol)の4-N,N-ジメチルアミノピリジンおよび66  $\mu$ l (0.84 mmol)のエチルイソシアネートを、2.5 mlのピリジン中、134 mg (0.42 mmol)の実施例17Aの化合物の溶液に添加した。該混合物を、RTで終夜攪拌した。次いで、さらなる66  $\mu$ lのエチルイソシアネートを添加し、該混合物を50 で24時間加熱した。RTに冷却した後に、0.5 mlのアンモニア溶液(水中で35%)を添加した。揮発成分を、ロータリーエバポレーターにて除去した。少量のアセトニトリルおよび1 N塩酸を、残留物に添加して、該溶液を分取HPLCにより分離した[方法 9]。これにより、110 mg (理論値の67%)の表題化合物を得た。

20

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.15$  分;  $m/z = 391$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 0.95 (t, 3H), 1.29 (s, 9H), 2.94 (quin, 2H), 3.17-3.28 (m, 3H), 4.11-4.24 (m, 2H), 6.87 (br. t, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.50-7.62 (m, 4H).

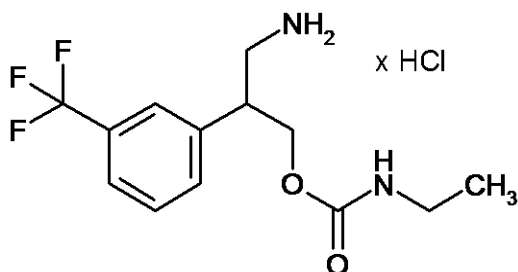
30

【0163】

#### 実施例20A

3-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル エチルカルバメート ハイドロ  
クロライド

【化33】



40

105 mg (0.27 mmol)の実施例19Aの化合物を、ジオキサン中の2 mlの4 Nの塩化水素溶液に溶解して、反応が完了するまで混合物を60 で(約2 h)攪拌した。次いで、揮発成分をロータリーエバポレーターにて除去して、残留物を高圧下で乾燥させた。このようにして、LC/MS(理論値の約86%)に従い約83%の純度にて91 mgの表題化合物を得た;この物質を、さらなる精製をせずに反応させた。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.65$  分;  $m/z = 291$  (M+H)<sup>+</sup>.

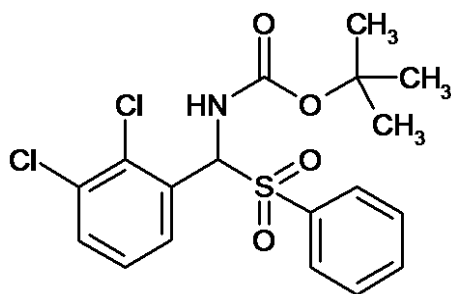
50

【 0 1 6 4 】

## 実施例21A

tert-ブチル[(2,3-ジクロロフェニル)(フェニルスルホニル)メチル]カルバメート

【化34】



10

室温で、2.23 g (19.0 mmol)のtert-ブチルカルバメートおよび6.25 g (38.1 mmol)のベンゼンスルフィン酸ナトリウム塩を、最初に55 mlのメタノール/水(1:2)に入れて、5.00 g (28.6 mmol)の2,3-ジクロロベンズアルデヒド、次いで1.43 ml (37.9 mmol)のギ酸を添加した。該反応混合物を室温で2日間攪拌した。吸引により濾取して、水により洗浄し、ジエチルエーテルを用いて2回洗浄した。ロータリーエバポレーターで、エーテルを含んだ濾液から溶媒を除去した後に、3.47 gの2,3-ジクロロベンズアルデヒドを回収した。吸引濾取したこの固体を、高圧下で乾燥させた。これにより、2.22 g (理論値の19%)の表題化合物を得た。

20

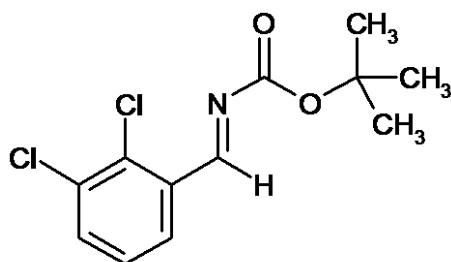
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): [ppm] = 8.93 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.63-7.71 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 1.21 (s, 9H).

【 0 1 6 5 】

## 実施例22A

tert-ブチル[(E)-(2,3-ジクロロフェニル)メチリデン]カルバメート

【化35】



30

4.42 g (32.0 mmol)の炭酸カリウムを、高真空下で加熱して、次いでアルゴン雰囲気下でRTに冷却した。52 mlの無水THFおよび2.22 g (5.33 mmol)の実施例21Aの化合物を添加した。反応混合物を、次いで16時間還流温度で攪拌した。RTまで冷却した後、該反応混合物を、Celiteを通して濾過した。該固体を、少量のTHFで洗浄した。併せた濾液を、ロータリーエバポレーターにて溶媒を排出して、該残留物を高圧下で乾燥させた。これにより、1.38 g (理論値の94%)の表題化合物を得た。

40

MS:  $m/z$  = 274 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

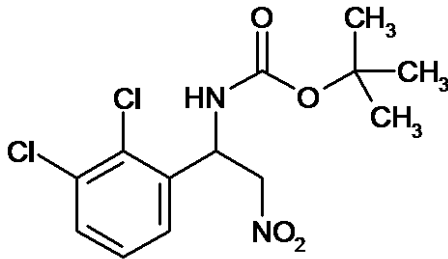
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): [ppm] = 9.11 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 1.52 (s, 9H).

【 0 1 6 6 】

## 実施例23A

tert-ブチル[1-(2,3-ジクロロフェニル)-2-ニトロエチル]カルバメート

## 【化36】



10

263  $\mu$ l (1.51 mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンを、10.1 ml (186 mmol)のニトロメタンに添加して、黄色溶液を室温で1時間攪拌した。1.38 g (5.03 mmol)の実施例2Aの化合物を次いで添加して、混合物をRTで終夜攪拌した。全ての揮発成分を、ロータリーエバポレーターで除去した。該残留物を、分取HPLCにより精製した[方法 12]。これにより、865 mg (理論値の51%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.17$  分;  $m/z = 333$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 8.07 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 5.74 (t, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.62 (t, 1H), 1.34 (s, 9H).

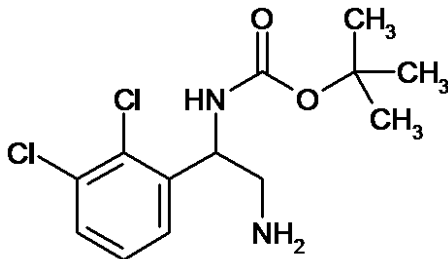
## 【0167】

## 実施例24A

20

tert-ブチル [2-アミノ-1-(2,3-ジクロロフェニル)エチル]カルバメート

## 【化37】



30

100 ml のメタノール中の440 mg (1.31 mmol)の実施例23Aの化合物の溶液を、1 ml/分の流速で40 の温度および標準圧下でレニーニッケル・カートリッジに適合する連続フロー水素添加装置(H-Cube from Thales Nano, Budapest, Model HC-2-SS)中で水素添加した。この反応の完了後に、溶液中のメタノールを、ロータリーエバポレーターで排除して、残留物を高真空下で短時間乾燥させた。これにより、370 mg (理論値の91%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.76$  分;  $m/z = 305$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 7.55 (br. d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 4.81-4.89 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.59 (d, 1H), 1.66 (br. s, 2H), 1.36 (s, 9H).

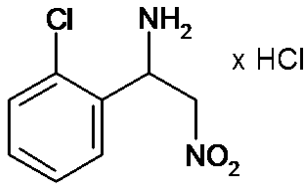
40

## 【0168】

## 実施例25A

1-(2-クロロフェニル)-2-ニトロエタンアミンヒドロクロライド

## 【化38】



10 mlのジオキサン中の4 N の塩化水素溶液を、10 ml のジクロロメタン中の1.037 g (3.45 mmol)のtert-ブチル [1-(2-クロロフェニル)-2-ニトロエチル]カルバメート溶液に添加して[例えば、Tetrahedron Lett. 2009, 50 (9), 1016を参照されたい]、該混合物を、室温で2時間攪拌した。揮発成分を、次いでロータリーエバポレーターで除去した。5 ml のジクロロメタンを残留物に添加して、該混合物を再度ロータリーエバポレーターにて溶媒を排除し、次いで高真空下で乾燥させた。これにより、898 mgの表題化合物を得た(定量分析、<sup>1</sup>H NMRによれば約8% ジオキサンを依然として含む)。

10

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.34$  分;  $m/z = 200$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 5.18 (dd, 1H), 5.31 (dd, 1H), 5.38 (dd, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.82-7.91 (m, 1H), 9.10 (br. s, 3H).

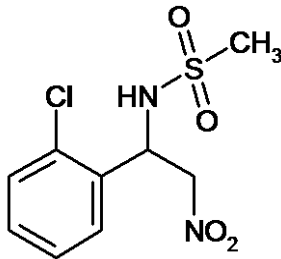
## 【0169】

## 実施例26A

20

N-[1-(2-クロロフェニル)-2-ニトロエチル]メタンスルホンアミド

## 【化39】



30

室温で、182 μl (2.35 mmol)のメタンスルホニル塩化物を、7.2 ml のピリジン中の300 mg (約93% 純度、1.18 mmol)の実施例25Aの化合物の溶液に添加して、該混合物を1 h攪拌した。ピリジンをロータリーエバポレーターにて除去して、残留物を、分取HPLCにより精製した[方法 20]。これにより、221 mg (65% 理論値の)の表題化合物を得た。

## 【0170】

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.82$  分;  $m/z = 279$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 2.68 (s, 3H), 4.68 (dd, 1H), 4.91 (dd, 1H), 5.57 (td, 1H), 7.37-7.48 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.47 (d, 1H).

40

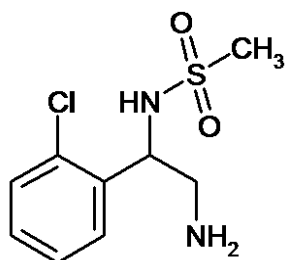
## 【0171】

## 実施例27A

N-[2-アミノ-1-(2-クロロフェニル)エチル]メタンスルホンアミド



## 【化40】



10

45 ml のメタノール中の221 mg (0.79 mmol)の実施例26Aの化合物の溶液を、1 ml/分の流速、45 の温度および標準圧下で、レニーニッケル・カートリッジと適合する連続フロー水素添加装置(H-Cube from Thales Nano, Budapest, Model HC-2-SS)中で水素添加した。該反応が終了した後に、該溶液のメタノールを、ロータリーエバポレーターにて排除して、該残留物を、真空下において短時間で乾燥させた。これにより、186 mg (理論値の94%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.33$  分;  $m/z = 249$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 2.60 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.50-4.40 (br. s, 3H), 4.69 (dd, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.33-7.44 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H).

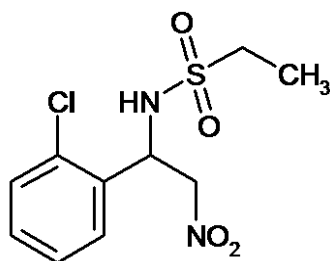
20

## 【0172】

## 実施例28A

N-[1-(2-クロロフェニル)-2-ニトロエチル]エタンスルホンアミド

## 【化41】



30

室温で、219 μl (2.31 mmol)のエタンスルホニル塩化物を、7.0 ml のピリジン中で295 mg (約93%純粋、1.16 mmol)の実施例25Aの化合物の溶液に添加して、混合物を1時間攪拌した。次いで、ピリジンをロータリーエバポレーターにて除去して、残留物を分取HPLCにより精製した[方法 20]。これにより、230 mg (LC/MSに従い約90%純粋、理論値の61%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.88$  分;  $m/z = 293$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 1.02 (t, 3H), 2.68 (dq, 1H), 2.82 (dq, 1H), 4.67 (dd, 1H), 4.89 (dd, 1H), 5.55 (td, 1H), 7.36-7.48 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 8.45 (d, 1H).

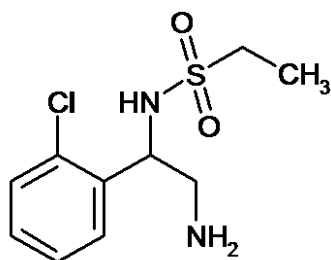
40

## 【0173】

## 実施例29A

N-[2-アミノ-1-(2-クロロフェニル)エチル]エタンスルホンアミド

## 【化 4 2】



10

実施例27Aと同様にして、230 mg (0.79 mmol)の実施例28Aの化合物により、190 mg (LC/MSによると約90%純度の純度、理論値の83%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.43$  分;  $m/z = 263$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 1.11 (t, 3H), 2.62 (dd, 1H), 2.69-2.84 (m, 2H), 2.93 (dq, 1H), 約3.35-4.50 (br. s, 3H), 4.69 (dd, 1H), 7.29 (dt, 1H), 7.33-7.46 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H).

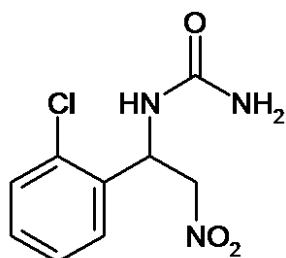
## 【 0 1 7 4】

## 実施例30A

1-[1-(2-クロロフェニル)-2-ニトロエチル]ウレア

## 【化 4 3】

20



室温で、300 mg (約93%純度、1.18 mmol)の実施例25Aの化合物を、最初に12 mlの水/メタノール(1:1 v/v)に入れて、287 mg (3.53 mmol)のシアン酸カリウムを添加した。該反応混合物を、1時間40℃に昇温させた。RTに冷却した後に、混合物を、分取HPLCにより直接その成分に分離した[方法 8]。これにより、120 mg (理論値の41%)の表題化合物を得た。

30

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.67$  分;  $m/z = 244$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 4.73 (dd, 1H), 4.88 (dd, 1H), 5.71 (br. s, 2H), 5.77 (dt, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.35 (dt, 1H), 7.40 (dt, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H).

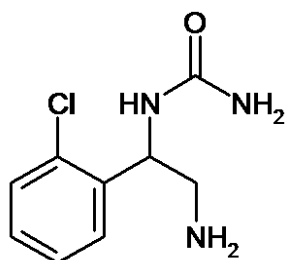
## 【 0 1 7 5】

## 実施例31A

1-[2-アミノ-1-(2-クロロフェニル)エチル]ウレア

## 【化 4 4】

40



50

実施例27Aと同様にして、120 mg (0.49 mmol)の実施例30Aの化合物により、94 mg (理論値の72%)の表題化合物を得る。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.24$  分;  $m/z = 214$  (M+H)<sup>+</sup>

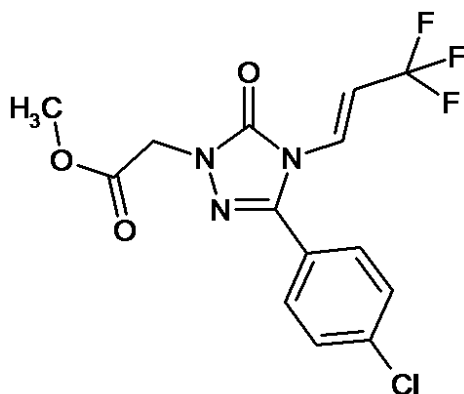
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 2.64 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H), 3.32 (br. s, 2H), 4.93 (td, 1H), 5.57 (br. s, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.29-7.41 (m, 3H).

【0176】

#### 実施例32A

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

【化45】



室温で、108 mg (0.89 mmol)の4-N,N-ジメチルアミノピリジンと共に、実施例7Aの化合物の280 mg (0.74 mmol)を、最初に5.3 mlのピリジンに入れて、0.31 ml (1.84 mmol)のトリフルオロメタンスルホン酸無水物を少量ずつ添加して、該混合物を12時間攪拌した。次いで、ピリジンをロータリーエバポレーターで除去した。該残留物を、アセトニトリルおよび1 N 塩酸に溶かして、分取HPLCにより精製した[方法 9]。これにより、230 mg (理論値の86%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.14$  分;  $m/z = 362$  (M+H)<sup>+</sup>

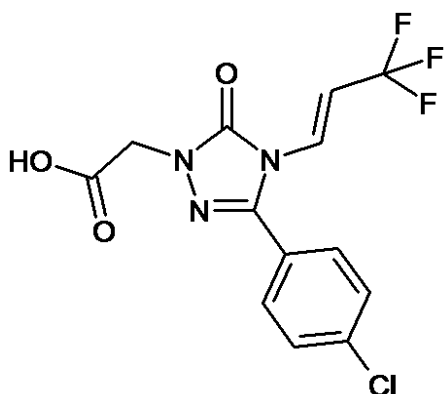
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.72 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 6.85 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.68 (s, 4H).

【0177】

#### 実施例33A

{3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(1E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-1-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}酢酸

【化46】



10

20

30

40

50

260 mg (0.72 mmol)の実施例32Aの化合物を、5 ml のメタノールに溶解して、2.87 ml (2.87 mmol)の1 Mの水酸化リチウム水溶液を添加した。該混合物を室温で1時間攪拌して、次いで1 N 塩酸を用いて酸性化して、DMSOで希釈した。次いで、この溶液を、分取HPLCにより直接的に精製した[方法 9]。これにより、215 mg (理論値の86%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.03$  分;  $m/z = 348$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 4.64 (s, 2H), 6.79-6.92 (m, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.68 (s, 4H), 13.31 (br. s, 1H).

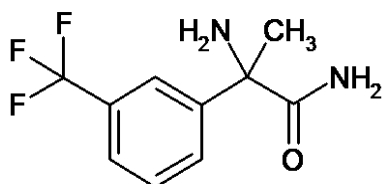
【0178】

10

#### 実施例34A

2-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

【化47】



20

138 ml の水、108 ml の25% 濃度のアンモニア水溶液および173 ml のエタノールを、最初に入れた。108 g (574 mmol)の1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン、30 g (574 mmol)のシアン化ナトリウムおよび31 g (631 mmol)の塩化アンモニウムを添加した。該混合物を、オートクレーブ内において70 °Cで20時間攪拌した。次いで、エタノールをロータリーエバポレーターにて除去し、残留物をその都度500 ml のジエチルエーテル中で4回抽出した。硫酸マグネシウムおよび活性炭素を、併せた有機相に添加して、混合物を珪藻土を通して、吸引により濾過した。該濾液を、ロータリーエバポレーターで濃縮して、残留物を、2 kgのシリカゲル 60 (移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル 3:1~1:1)でのクロマトグラフィーにより精製した。

【0179】

30

氷冷しながら、500 mlの濃塩酸を、この方法で得た中間体 2-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロピオニトリルにゆっくりと添加した[56 g, 理論値の46%; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [ppm] = 1.78 (s, 3H), 2.14 (br. s, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.96 (s, 1H)]。この懸濁液を、RTで終夜攪拌した。ロータリーエバポレーターで、その後該容量を約150 mlまで低減させた。250 ml のアセトンを添加し、次いで、全ての揮発成分をロータリーエバポレーターで除去した。氷冷しながら、125 ml の濃アンモニア溶液を、残留固体スラリーに添加した。該混合物を氷浴中で30分間攪拌した。形成した結晶を、吸引濾取して、加圧乾燥し、その都度50 ml の氷水を用いて2回洗浄し、次いでペンタンで洗浄した。該生成物を、高圧下で乾燥させた。これにより、43 g (理論値の32%)の表題化合物を得た。

40

MS (ESIpos):  $m/z = 233$  (M+H)<sup>+</sup>

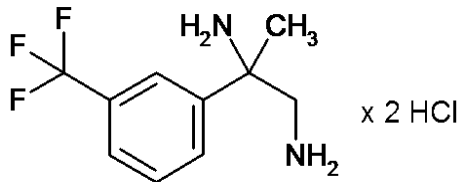
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): [ppm] = 1.82 (s, 3H), 1.85 (br. s, 2H), 5.54 (br. s, 1H), 7.26 (br. s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.83 (s, 1H).

【0180】

#### 実施例35A

2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1,2-ジアミン 二塩酸塩

## 【化 4 8】



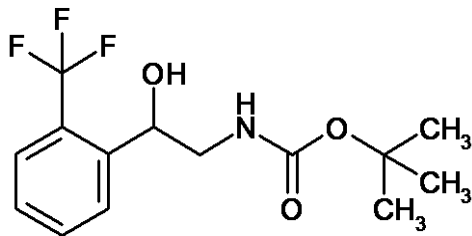
20 ml のジエチルエーテル中の500 mg (2.15 mmol)の実施例34Aの化合物の懸濁液を、0  
に冷却し、3.72 ml の水素化リチウムアルミニウム溶液(ジエチル-エーテル中で1 M, 3  
.72 mmol)をゆっくりと添加した。15分後、冷浴を外して、反応混合物を、RTで終夜攪拌  
した。氷冷しながら、5 ml の 5% 濃度の酒石酸カリウムナトリウム溶液を、ゆっくりと  
滴加した。混合物を、40 ml のジエチルエーテルおよび40 ml の5% 濃度の酒石酸カリウ  
ムナトリウムで希釈し、次いで抽出した。該水相を、ジエチルエーテルで2回以上抽出し  
た。併せた有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させて、3 ml の ジオキサン中の4 N の塩化  
水素溶液を添加して、該混合物を、揮発成分をロータリーエバポレーターにて排除した。  
LC/MSによれば、該残留物(153 mg)は約35%の量で表題化合物を含有しており、それをさら  
なる精製をせずにそのまま反応させた。

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 0.23$  分;  $m/z = 219$  (M+H)<sup>+</sup>.

## 実施例36A

tert-ブチル {2-ヒドロキシ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバメート

## 【化 4 9】



室温で、963  $\mu$ l (4.19 mmol)のジ-tert-ブチルジカーボネートを、20 ml のジクロロ  
メタン中の430 mg (2.1 mmol)の2-ヒドロキシ-2-[(2-トリフルオロメチル)フェニル]エタ  
ンアミン溶液に添加して、混合物を3時間攪拌した。該反応混合物を、次いで100 ml の酢  
酸エチルで希釈し、その都度1 M 塩酸、飽和重炭酸ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリ  
ウム溶液を用いて2回洗浄した。該有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、ロータリ  
ーエバポレーターにて溶媒を排出させた。該残留物を、分取HPLCにより精製した[方法 9]  
。これにより、470 mg (理論値の73%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.05$  分;  $m/z = 306$  (M+H)<sup>+</sup>

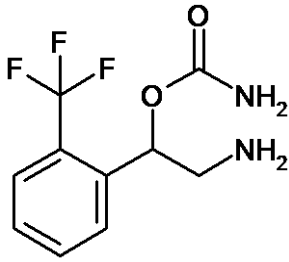
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 1.31 (s, 9H), 3.04-3.18 (m, 2H), 4.64-4.73  
(m, 1H), 5.59 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 7.52-7.65 (m, 4H).

## 【0 1 8 1】

## 実施例37A

2-アミノ-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル カルバメート

## 【化50】



10

100 ml のアセトニトリル中の420 mg (1.38 mmol)の実施例36Aの化合物を、-15 に冷却して、10 ml のアセトニトリル中の168  $\mu$ l (1.93 mmol)のクロロスルホニル-イソシアネート溶液を滴加した。5分後、50 ml の水を添加して、反応混合物を、さらに60 で終夜攪拌した。RTに冷却した後に、50 ml の 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。該混合物を、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、ロータリーエバポレーターにて溶媒を排出した。該残留物(321 mg, 約90%の純度, 理論値の85%)は、表題化合物に対応しており、これを追加の精製をせずにさらに反応させる。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.49$  分;  $m/z = 249$  (M+H)<sup>+</sup>.

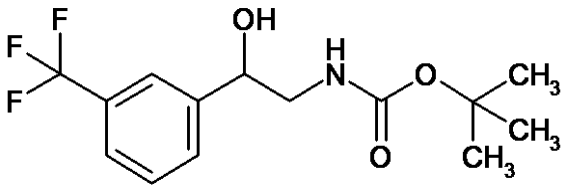
## 【0182】

20

## 実施例38A

tert-ブチル {2-ヒドロキシ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバメート

## 【化51】



30

室温で、3.2 ml の 5% 濃度の重炭酸ナトリウム水溶液および91 mg (0.41 mmol)のジ-tert-ブチルジカーボネートを、3.2 ml のジオキサン中の85 mg (0.41 mmol)の2-ヒドロキシ-2-[(3-トリフルオロメチル)フェニル]エタンアミン溶液に添加して[調製のためには、J. Med. Chem. 1968, 11, 1258-1262を参照されたい]、混合物を反応が完了するまで攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、ロータリーエバポレーターにて該溶媒を排出した。該残留物(88 mg, 理論値の70%)は、表題化合物に対応している。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.03$  分;  $m/z = 304$  (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 1.31 (s, 9H), 3.04-3.19 (m, 2H), 4.61-4.74 (m, 1H), 5.59 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 7.50-7.67 (m, 4H).

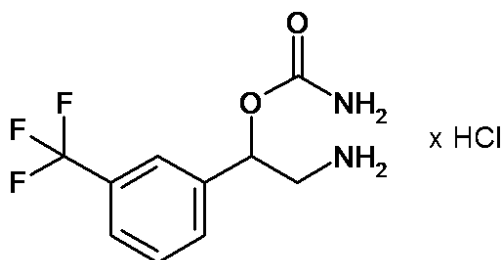
40

## 【0183】

## 実施例39A

2-アミノ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル カルバメート ハイドロクロライド

## 【化52】



10

実施例37Aと同様にして、85 mg (0.28 mmol)の実施例38Aの化合物を反応させた。このようにして得た2-アミノ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル カルバメートを、2 ml のジオキサン中の4 N の塩化水素溶液と共に5分間攪拌した。揮発成分を、ロータリーエバポレーターにて除去して、該残留物を高圧下で乾燥させた。これにより、73 mg (理論値の85%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 1.08$  分;  $m/z = 249$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.16-3.29 (m, 2H), 5.82 (dd, 1H), 6.79 (br. s, 2H), 7.63-7.78 (m, 4H), 8.18 (br. s, 3H).

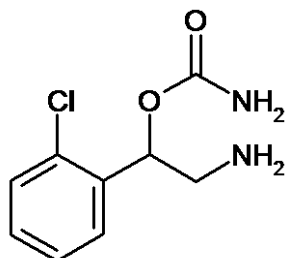
## 【0184】

## 実施例40A

20

2-アミノ-1-(2-クロロフェニル)エチル カルバメート

## 【化53】



30

実施例37Aと同様にして、114 mg (0.42 mmol)のtert-ブチル [2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバメートにより、46 mg (理論値の51%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 0.88$  分;  $m/z = 215$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 2.73 (dd, 1H), 2.86 (dd, 1H), 5.71 (dd, 1H), 6.65 (br. s, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H).

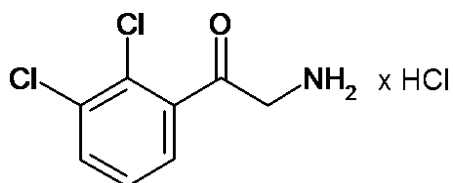
## 【0185】

## 実施例41A

2-アミノ-1-(2,3-ジクロロフェニル)エタノン ハイドロクロライド

## 【化54】

40



室温で、411 mg (4.33 mmol)のナトリウムジホルミルアミドを、4 ml のアセトニトリル中の1.0 g (3.73 mmol)の2-ブロモ-1-(2,3-ジクロロフェニル)エタノンに添加して[調製のためには、例えばUS patent 5,831,132を参照されたい]、混合物をRTで終夜攪拌した

50

。次いで、該混合物を70 に加熱し、温かいうちに濾過した。残留固体を、2 ml の熱アセトニトリルで洗浄した。併せた濾液から、ロータリーエバポレーターにて溶媒を排出した。10 ml の 5%濃度のエタノールの塩化水素溶液を、この暗褐色油状残留物に添加して、混合物をRTで終夜攪拌した。揮発成分を、ロータリーエバポレーターにて除去して、残存する黄色固体を、20 ml の沸騰ジエチルエーテル中で攪拌した。RTに冷却した後に、該固体を濾過により単離して、ジエチルエーテルで洗浄して、高真空下で乾燥させた。これにより、410 mg (理論値の46%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 21] :  $R_t = 0.78$  分 ;  $m/z = 204$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 4.51 (br. s, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.52 (br. s, 3H).

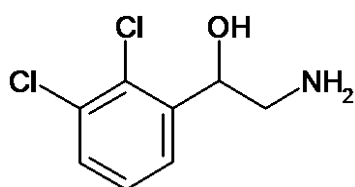
10

【 0 1 8 6 】

#### 実施例42A

2-アミノ-1-(2,3-ジクロロフェニル)エタノール

【化 5 5】



20

アルゴン下で、300 mg (1.25 mmol)の実施例41Aの化合物を、最初に2 ml のメタノールに入れた。189 mg (5.0 mmol)の水素化ホウ素ナトリウムを添加して、混合物を終夜攪拌した。1 N 塩酸を、ガスの発生が停止するまでゆっくりと添加して、次いでメタノールをロータリーエバポレーターで除去した。水性残液を、重炭酸ナトリウム溶液を添加することによりアルカリ性とし、3回酢酸エチルを用いて抽出した。併せた有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、ロータリーエバポレーターにて溶媒を排出した。該残留物(189 mg, 理論値の74%)は、表題化合物に対応している。

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 0.48$  分 ;  $m/z = 206$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 1.60-1.99 (br. s, 2H), 2.45-2.52 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H), 4.83 (dd, 1H), 5.62 (br. s, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.53 (d, 2H).

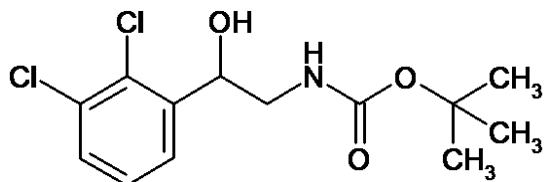
30

【 0 1 8 7 】

#### 実施例43A

tert-ブチル [2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]カルバメート

【化 5 6】



40

室温で、126 mg (0.61 mmol)の実施例42Aの化合物を、5 ml のアセトニトリルおよび5 ml のジクロロメタン中の281 μl (1.22 mmol)のジ-tert-ブチルジカーボネート溶液に添加して、混合物を終夜攪拌した。揮発成分を、ロータリーエバポレーターにて除去して、該残留物を、分取HPLCにより精製した[方法 9]。これにより、117 mg (理論値の62%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 1.05$  分 ;  $m/z = 306$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 1.33 (s, 9H), 3.03-3.21 (m, 2H), 4.97-5.05 (m, 1H), 5.65 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.52 (d, 2H).

50

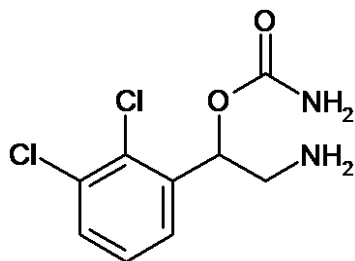


【 0 1 8 8 】

## 実施例44A

2-アミノ-1-(2,3-ジクロロフェニル)エチル カルバメート

【化57】



10

実施例37Aと同様にして、117 mg (0.38 mmol)の実施例43Aの化合物により、62 mg (理論値の63%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.52$  分;  $m/z = 263$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 1.57 (br. s, 2H), 2.72 (dd, 1H), 2.85 (dd, 1H), 5.69 (dd, 1H), 6.44-6.97 (2 br. s, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.58 (dd, 1H).

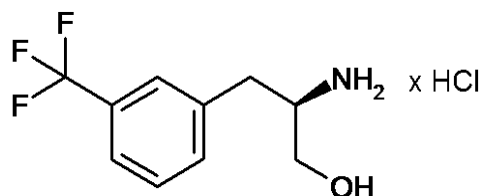
【 0 1 8 9 】

20

## 実施例45A

(2R)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オールヒドロクロライド

【化58】



30

0 で、4.29 ml の水素化リチウムアルミニウム溶液(ジエチルエーテル中で1 M, 4.29 mmol)を、ゆっくりと20 ml のジエチルエーテル中の500 mg (2.14 mmol)の(2R)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンカルボン酸の懸濁液に添加した。反応混合物を0 で15分間攪拌して、次いで還流下で終夜加熱した。0 に冷却した後に、5 ml の5%濃度の酒石酸ナトリウムアルミニウム水溶液を滴加した。該混合物を、40 ml のジエチルエーテルおよび40 ml の5%濃度の酒石酸ナトリウムアルミニウム溶液で希釈し、次いで抽出した。該水相を、ジエチルエーテルで2回以上抽出した。併せた有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、ジオキサン中の3 ml の 4 N の塩化水素溶液を添加して、混合物から、ロータリーエバポレーターにて揮発成分を排除した。該残留物を、高圧下で乾燥させた。これにより、410 mg (理論値の67%, LC/MSによれば約90%の純度)の表題化合物を得た。

40

LC/MS [方法 1]:  $R_t = 0.59$  分;  $m/z = 220$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 2.91-3.08 (m, 2H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.48-3.58 (m, 1H), 5.40 (br. s, 1H), 7.51-7.65 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 8.16 (br. m, 3H).

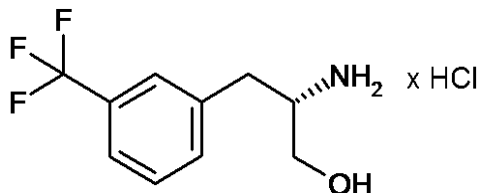
【 0 1 9 0 】

## 実施例46A

(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-1-オールヒドロクロライド

50

【化59】



実施例45Aと同様にして、500 mgの(2S)-2-アミノ-3-[(3-トリフルオロメチル)フェニル]-プロパンカルボン酸を反応させた。これにより、517 mg (理論値の89%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 1]:  $R_t = 0.59$  分;  $m/z = 220$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm]= 2.91-3.06 (m, 2H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.49-3.58 (m, 1H), 5.37 (br. s, 1H), 7.51-7.65 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 8.07-8.24 (br. m, 3H).

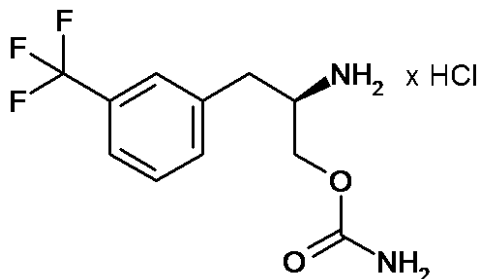
【0191】

実施例47A

(2R)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピルカルバメート

ヒドロクロライド

【化60】



-15 で、38  $\mu$ l (0.44 mmol)のクロロスルホニルイソシアネートを、2 ml のアセトニトリル中の100 mg (0.31 mmol)の(2R)-tert-ブチル {1-ヒドロキシ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-プロパン-2-イル}カルバメート溶液(調製のためには、US特許出願番号2008/0242694, 実施例[0440]を参照されたい)にゆっくりと添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌して、次いで3 ml の水を添加して、該混合物を、還流下で終夜加熱した。RTまで冷却した後に、混合物を分取HPLCにより直接精製した[方法 9]。これにより、第一画分(21 mg)の表題化合物(一部ギ酸塩として)および依然としてBoc保護された対応する化合物(17 mg)の画分を得た。後者の画分を、3 ml のジオキサン中の4 N の塩化水素溶液と共に30分間攪拌して、次いでロータリーエバポレーターにて、その後高真空下で揮発溶液を排除した。残留物(16 mg)は、純粋な表題化合物に対応している。表題化合物の双方の画分を併せて、その後の化合物を製造するために使用した。

LC/MS [方法 1]:  $R_t = 0.76$  分;  $m/z = 263$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 2.91-3.11 (m, 2H), 3.63-3.75 (m, 1H), 3.90 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 6.64 (br. s, 2H), 7.55-7.70 (m, 4H), 8.19 (br. s, 3H).

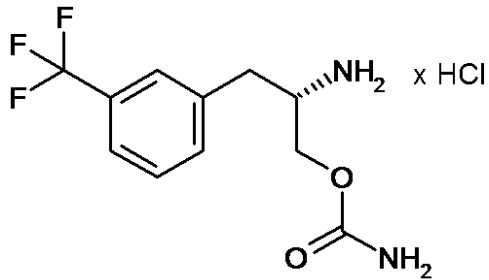
【0192】

実施例48A

(2S)-2-アミノ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピルカルバメート

ヒドロクロライド

【化61】



10

-15 で、51  $\mu$ l (0.70 mmol)のクロロスルホニルイソシアネートを、7.6 ml のアセトニトリル中の160 mg (0.50 mmol)の(2S)-tert-ブチル {1-ヒドロキシ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-プロパン-2-イル}カルバメート(調製のためには、US特許出願番号2008/0242694、実施例[0464]を参照されたい)の溶液にゆっくりと添加した。該反応混合物を、室温で1時間攪拌し、次いで1 ml の水を添加して、混合物を、60 で終夜加熱した。分析サンプルは、LC/MSにより目的の生成物への完全な変換を示した。RTに冷却した後に、揮発成分を、ロータリーエバポレーターにて、そして最終的には高真空下で除去した。該残留物(80 mg, 理論値の53%)は、表題化合物に対応している。

LC/MS [方法 3] :  $R_t = 0.67$  分 ;  $m/z = 263$  (M+H)<sup>+</sup>.

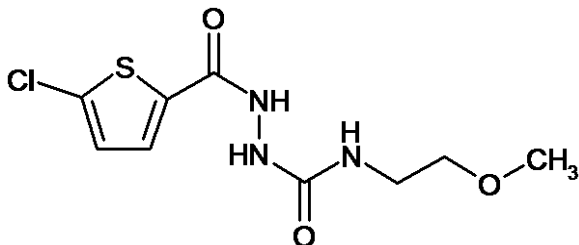
【0193】

20

実施例49A

2-[(5-クロロ-2-チエニル)カルボニル]-N-(2-メトキシエチル)ヒドラジンカルボキサミド

【化62】



30

50 で、3.1 g (17.55 mmol)の5-クロロチオフェン-2-カルボヒドラジンを、30 ml の乾燥THFに大部分懸濁させた。次いで、30 ml のTHFに溶解した1.81 g (17.90 mmol)の1-イソシアナト-2-メトキシエタンを滴加した。混合物を50 で2.5時間攪拌した。RTに冷却した後に、溶媒をロータリーエバポレーターにて除去して、残留物をジエチルエーテルを用いて磨砕した。結晶を吸引により濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させた。これにより、4.87 g (理論値の100%)の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  = 3.14-3.21 (m, 2H), 3.28-3.36 (m, 5H), 6.52 (br. s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 10.24 (s, 1H).

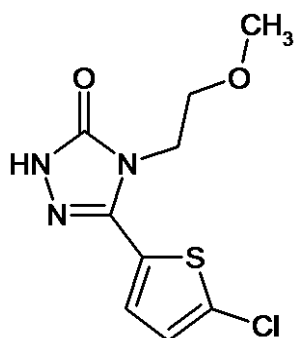
【0194】

40

実施例50A

5-(5-クロロ-2-チエニル)-4-(2-メトキシエチル)-2,4-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン

## 【化63】



10

4.85 g (17.46 mmol)の実施例49Aの化合物を、17 ml (52.39 mmol)の3 M 水酸化ナトリウム水溶液に溶解して、還流下に168時間加熱した。16、40、64および88時間後に、その都度別の1.05 g (26.19 mmol, 全体で104.76 mmol)の固体の水酸化ナトリウムを添加した。1M 塩酸を用いて、該反応をpH 10に調整して、該混合物を、その都度30 ml の酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、ロータリーエバポレーターにて溶媒を排出した。残留物を高圧下で乾燥させた。これにより、2.44 g (理論値の54%)の表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 3.20 (s, 3H), 3.53 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 12.04 (s, 1H).

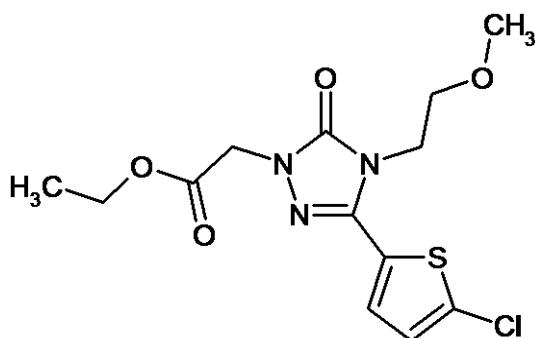
20

## 【0195】

## 実施例51A

エチル [3-(5-クロロ-2-チエニル)-4-(2-メトキシエチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセテート

## 【化64】



30

2.4 g (9.24 mmol)の実施例50Aの化合物および2.55 g (18.48 mmol)の炭酸カリウムを、48 ml のアセトニトリルに懸濁した。次いで、1.08 ml (10.17 mmol)のエチルクロロアセテートを添加して、該混合物を、80 で4.5時間還流下に加熱した。次いで、別の113 mg (0.92 mmol)のエチルクロロアセテートを添加して、混合物をさらに80 で2時間攪拌した。該懸濁液を、次いでシリカゲル層を通して濾過し、酢酸エチルで洗浄して、該濾液をロータリーエバポレーターで蒸発させ、残留物を高圧下で乾燥させた。これにより、3.24 g (理論値の100%)の表題化合物を得た。

40

LC/MS [方法 22]:  $R_t$  = 2.42 分;  $m/z$  = 346 (M+H) $^+$

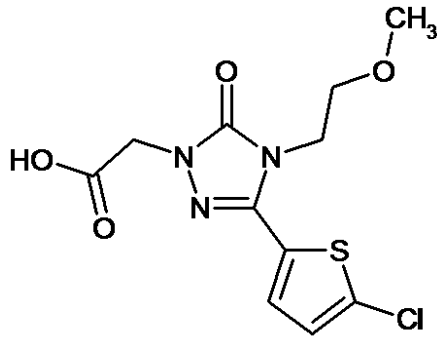
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.21 (t, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.58 (d, 1H).

## 【0196】

## 実施例52A

[3-(5-クロロ-2-チエニル)-4-(2-メトキシエチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]酢酸

## 【化65】



10

3.2 g (9.25 mmol)の実施例51Aの化合物を、28 ml のメタノールに溶解した。次いで、2.82 ml の20% 濃度の水酸化カリウム水溶液を添加した。該混合物を、室温で2時間攪拌した。ロータリーエバポレーターで、メタノールの割合を半分まで低下させた。次いで、混合物を水で希釈し、15 mlの酢酸エチルで1回抽出した。該水相を、920  $\mu$ lの濃塩酸を用いて酸性化して、その都度15 ml の酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、ロータリーエバポレーターにて溶媒を排出した。高真空下で残留物を乾燥させて、2.34 g (理論値の80%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 22] :  $R_t = 2.05$  分 ;  $m/z = 318$  (M+H)<sup>+</sup>

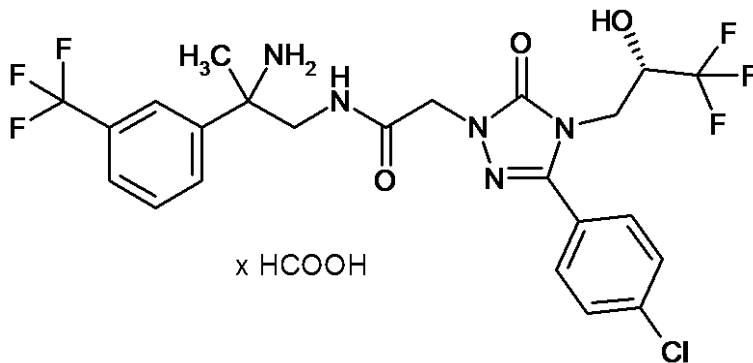
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta = 3.20$  (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 13.14 (br. s, 1H). 20

## 【0197】

## 実施例53A

N-{2-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-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}アセトアミド ヒドロホルメート(ジアステレオマー混合物)

## 【化66】



30

4 ml のDMF中、166 mg (0.45 mmol)の実施例8Aの化合物、131 mg (0.68 mmol)のEDCおよび92 mg (0.68 mmol)のHOBtの混合物を、最初に室温で10分間攪拌して、次いで152 mgの実施例35Aの化合物(純度約35%)および2 ml のDMF中の158  $\mu$ l (0.91 mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミン溶液に滴加した。反応混合物を、室温で5分間攪拌して、次いで2 ml の1 N 塩酸を添加して、混合物を、分取HPLCにより直接分離した[方法 9]。これにより、84 mg (理論値の30%)の純粋な表題化合物を得た。

40

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 0.88$  分 ;  $m/z = 566$  (M+H)<sup>+</sup>

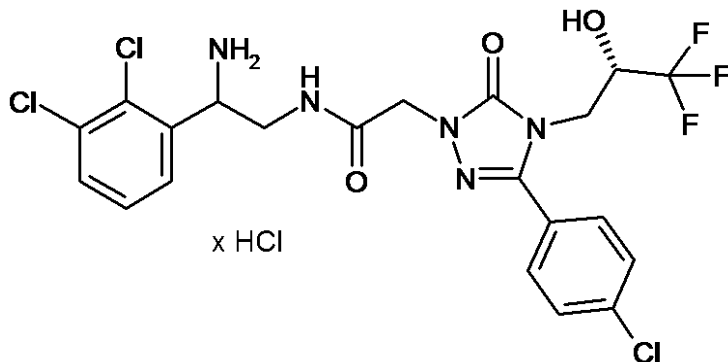
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 1.39 (s, 3H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.92-4.00 (m, 1H), 4.28 (br. s, 1H), 4.35-4.49 (m, 2H), 7.51-7.67 (m, 4H), 7.74 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.08 (t, 1H), 8.18 (s, 1H).

## 【0198】

50

## 実施例54A

N-[2-アミノ-2-(2,3-ジクロロフェニル)エチル]-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}アセトアミド ハイドロクロライド(ジアステレオマー1)  
【化67】



10

ジオキサン中の5 ml の4 N 塩化水素溶液を、5 ml のジクロロメタン中の147 mg (0.23 mmol)の実施例19の化合物の溶液に添加して、混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、揮発成分を、ロータリーエバポレーターで除去した。別の5 ml のジクロロメタンを、残留物に添加して、混合物を、再度ロータリーエバポレーターにて溶媒を排出して、次いで分取HPLCにより精製した[方法 8]。10 ml の1 M 塩酸を、生成物を含む画分に添加して、次いで混合物から、ロータリーエバポレーターにて全ての揮発成分を排除した。該残留物を高圧下で乾燥させた。これにより、127 mg (理論値の96%)の表題化合物を得た。

20

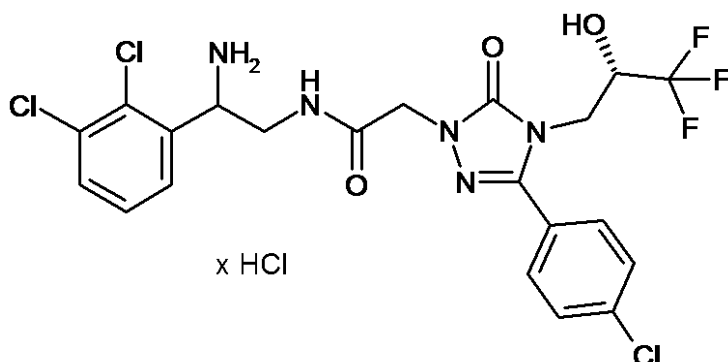
LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.85$  分;  $m/z = 552$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.47-3.59 (m, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.22-4.35 (m, 1H), 4.37-4.50 (m [AB], 2H), 4.80-4.91 (m, 1H), 6.92 (br. d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.67-7.80 (m, 4H), 8.45 (t, 1H), 8.67 (br. s, 3H).

【0199】

## 実施例55A

N-[2-アミノ-2-(2,3-ジクロロフェニル)エチル]-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}アセトアミド ハイドロクロライド(ジアステレオマー2)  
【化68】



30

40

実施例54Aと同様にして、147 mg (0.23 mmol)の実施例20の化合物により、115 mg (87% 理論値の)の表題化合物を得る。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.51 (dt, 1H), 3.68 (dt, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.22-4.34 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.81-4.91 (m, 1H), 6.93 (br. d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.70-7.76 (m, 4H), 8.44 (t, 1H), 8.69 (br. s,

50

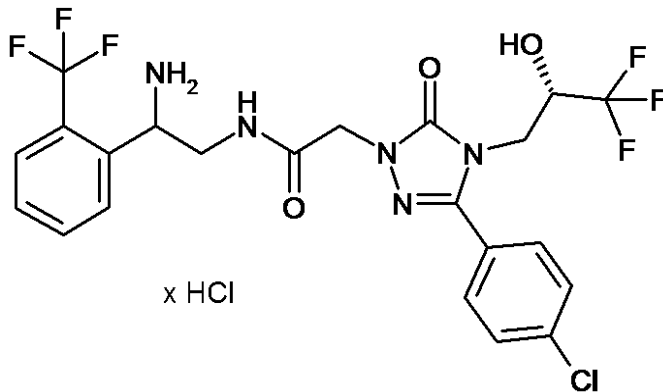
3H).

【0200】

## 実施例56A

N-{2-アミノ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-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}アセトアミド ハイドロクロライド(ジアステレオマー1)

【化69】



10

5 ml の ジオキサン中の4N の塩化水素溶液を、5 ml のジクロロメタン中の145 mg (0.22 mmol)の実施例14の化合物の溶液に添加して、混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、揮発成分をロータリーエバポレーターで除去した。別の5 ml のジクロロメタンを、残留物に添加して、再度、該混合物からロータリーエバポレーターにて溶媒を排出して、次いで高真空下で乾燥させた。これにより、130 mg (理論値の91%)の表題化合物(<sup>1</sup>H NMRによれば、依然として約7% ジオキサンを含む)を得た。

20

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 0.97$  分;  $m/z = 552$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.44-3.55 (m, 1H), 3.64-3.75 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.21-4.35 (m, 1H), 4.39-4.52 (m [AB], 2H), 4.54-4.67 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.61-7.68 (m, 3H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.79-7.88 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 8.76 (br. s, 3H).

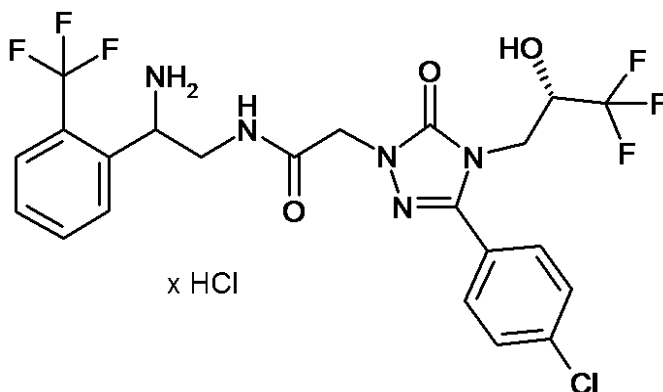
30

【0201】

## 実施例57A

N-{2-アミノ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-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}アセトアミド ハイドロクロライド(ジアステレオマー2)

【化70】



40

実施例56Aと同様にして、117 mg (0.18 mmol)の実施例15の化合物により、104 mg (理論値の93%)の表題化合物(<sup>1</sup>H NMRによれば、依然として約5%のジオキサンを含む)を得た。

50

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 0.97$  分;  $m/z = 552$  (M+H)<sup>+</sup>

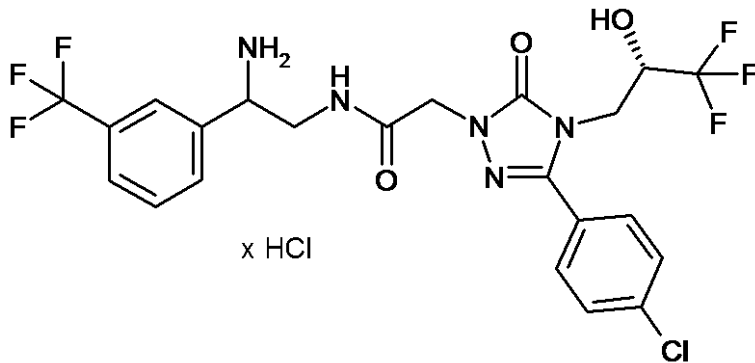
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.44-3.54 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.22-4.34 (m, 1H), 4.39-4.50 (m [AB], 2H), 4.54-4.67 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.61-7.69 (m, 3H), 7.74 (d, 2H), 7.78-7.90 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 8.79 (br. s, 3H).

【0202】

**実施例58A**

N-{2-アミノ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-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}アセトアミド ハイドロクロライド(ジアステレオマー混合物)

【化71】



実施例56Aと同様にして、235 mg (0.36 mmol)の実施例34の化合物により、220 mg (理論値の99%)の表題化合物(<sup>1</sup>H NMRによれば、依然として約5%のジオキサンを含む)を得た。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.87$  分;  $m/z = 552$  (M+H)<sup>+</sup>

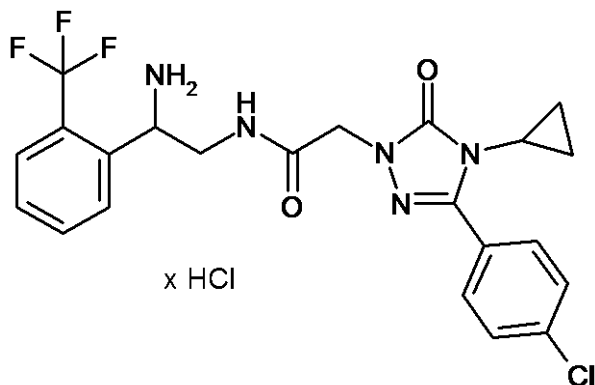
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.50-3.61 (m, 1H), 3.62-3.73 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.97 (br. d, 1H), 4.22-4.35 (m, 1H), 4.36-4.49 (m, 2H), 4.54 (br. t, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.61-7.71 (m, 3H), 7.72-7.82 (m, 4H), 7.93 (s, 1H), 8.42 (br. t, 1H), 8.60 (br. s, 3H).

【0203】

**実施例59A**

N-{2-アミノ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2-[3-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセトアミド ハイドロクロライド(ラセミ化合物)

【化72】



実施例56Aと同様にして、44 mg (62 μmol)の実施例65の化合物により、40 mg (理論値の99%)の表題化合物を得た(<sup>1</sup>H NMRによれば、約22%のジオキサンを依然として含む)。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.72$  分;  $m/z = 480$  (M+H)<sup>+</sup>



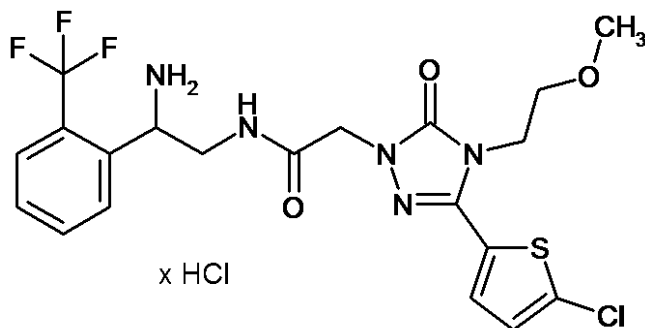
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): [ppm] = 0.51-0.62 (m, 2H), 0.86-0.95 (m, 2H), 3.18 (tt, 1H), 3.42-3.53 (m, 1H), 3.62-3.74 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.55-4.62 (m, 1H), 7.57-7.69 (m, 3H), 7.75-7.89 (m, 4H), 7.98 (d, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.72 (br. s, 3H).

【0204】

実施例60A

N-{2-アミノ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2-[3-(5-クロロ-2-チエニル)-4-(2-メトキシエチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセトアミド ハイドロクロライド(ラセミ化合物)

【化73】



10

20

実施例56Aと同様にして、44 mg (60  $\mu\text{mol}$ )の実施例66の化合物により、40 mg (理論値の99%)の表題化合物を得た( $^1\text{H}$  NMRによれば、約20%のジオキサンを依然として含む)。

LC/MS [方法4]:  $R_t = 0.72$  分;  $m/z = 504$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

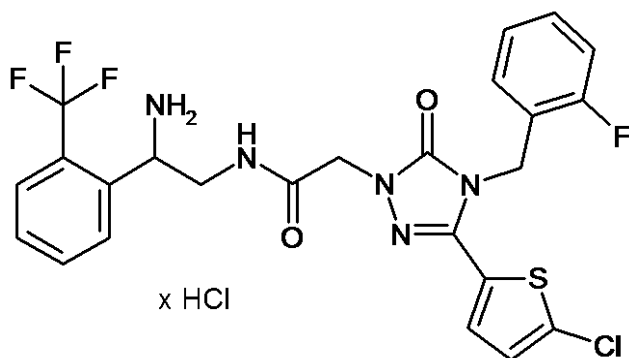
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): [ppm] = 3.21 (s, 3H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.98 (t, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.56-4.62 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.62-7.69 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 8.76 (br. s, 3H).

【0205】

実施例61A

N-{2-アミノ-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2-[3-(5-クロロ-2-チエニル)-4-(2-フルオロベンジル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセトアミド ハイドロクロライド(ラセミ化合物)

【化74】



40

実施例56Aと同様にして、49 mg (60  $\mu\text{mol}$ )の実施例67の化合物により、47 mg (理論値の99%)の表題化合物を得た( $^1\text{H}$  NMRによれば、約30%のジオキサンを依然として含む)。

LC/MS [方法4]:  $R_t = 0.83$  分;  $m/z = 554$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): [ppm] = 3.44-3.54 (m, 1H), 3.64-3.76 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.55-4.64 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.12-7.28 (m, 4H), 7.37 (q, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.80-7.89 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.55 (t, 1H), 8.75 (br.

50

s, 3H).

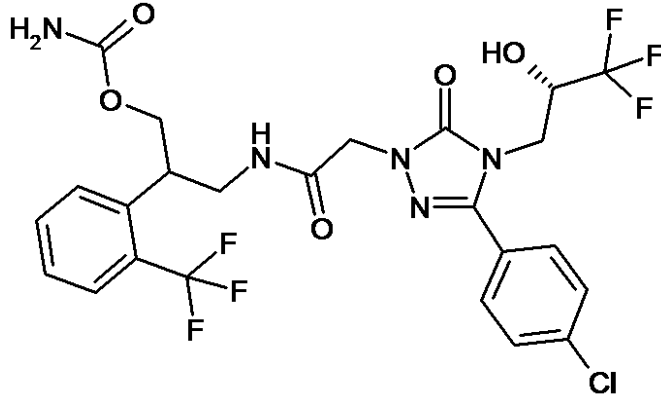
【0206】

実施例：

実施例1

3-[(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)アセチル)アミノ]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピルカルバメート(ジアステレオマー混合物)

【化75】



10

20

25 ml のDMF中の366 mg (1.00 mmol)の実施例8Aの化合物、299 mg (1.00 mmol)の実施例13Aの化合物、288 mg (1.50 mmol)のEDC、203 mg (1.50 mmol)のHOBtおよび348  $\mu$ l (2.0 mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンの混合物を、RTで終夜攪拌した。次いで、1 ml の1 M 塩酸を添加して、分取HPLCにより、混合物をその成分に直接分離した[方法 8]。該生成物の画分から、ロータリーエバポレーターにて溶媒を排出して、該残留物を、高圧下で乾燥させた。これにより、ジアステレオマー混合物として340 mg (理論値の56%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 1.04$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>.

【0207】

キラル相での分取HPLC[方法10a]により、2つのジアステレオマーを分離できた。実施例2および実施例3を参照されたい。

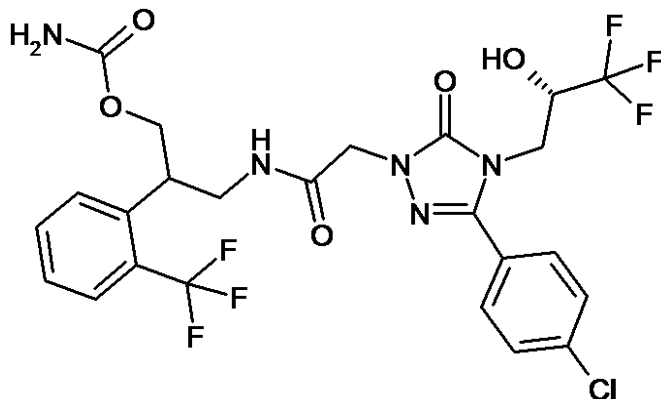
30

【0208】

実施例2

3-[(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)アセチル)アミノ]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピルカルバメート(ジアステレオマー-1)

【化76】



40

方法10aに従って、340 mgの実施例1の化合物からのクロマトグラフィー分離により最初

50

に溶出するジアステレオマー。このようにして得られた物質(170 mg)を、再度、分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法 8]。これにより、160 mgの純粋な表題化合物を得た。

キラル分析HPLC [方法 11] :  $R_t = 2.30$  分

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 1.04$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>

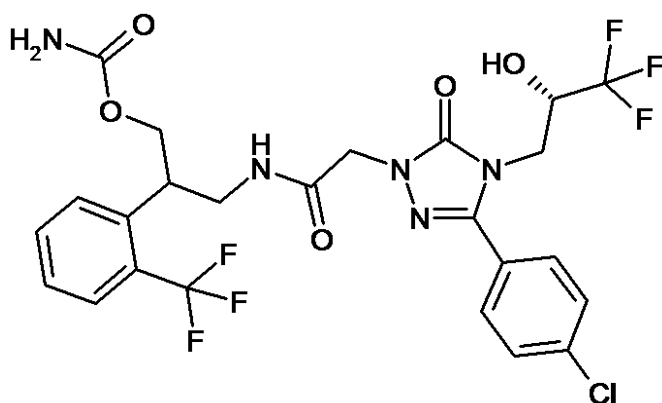
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 約3.26-3.35 (m, 1H, 水のシグナルにより部分的に不明確), 3.43-3.54 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.21-4.33 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.32-6.53 (br. s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.57-7.80 (m, 7H), 8.17 (t, 2H).

【 0 2 0 9 】

### 実施例3

3-[(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)アセチル)アミノ]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル カルバメート(ジアステレオマー2)

【化 7 7】



方法10aに従って、340 mgの実施例1の化合物のクロマトグラフィー分離から最後に溶出するジアステレオマー。この方法により得た物質(185 mg)を、再度、分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法 8]。これにより、160 mgの純粋な表題化合物を得た。

【 0 2 1 0 】

キラル分析HPLC [方法 11] :  $R_t = 2.98$  分

LC/MS [方法 2] :  $R_t = 2.16$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>

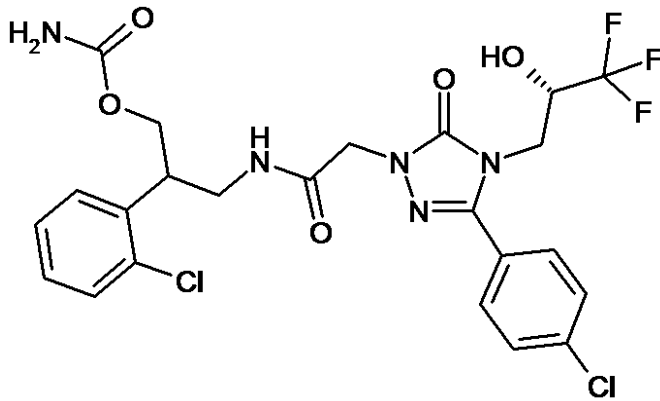
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 約3.29-3.35 (m, 1H, 水のシグナルにより部分的に不明確), 3.44-3.62 (m, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 4.23-4.36 (m, 1H), 4.29-4.42 (m [AB], 2H), 6.33-6.53 (br. s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.60-7.78 (m, 7H), 8.19 (t, 1H).

【 0 2 1 1 】

### 実施例4

2-(2-クロロフェニル)-3-[(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)アセチル)アミノ]プロピル カルバメート(ジアステレオマー混合物)

【化78】



10

5 ml のDMF中の185 mg (0.51 mmol)の実施例8Aの化合物、146 mg (0.76 mmol)のEDCおよび108 mg (0.76 mmol)のHOBtを、室温で20分間攪拌した。次いで、得られる溶液を、15 ml のアセトニトリル中の116 mg (0.51 mmol)の実施例15Aの化合物の溶液に滴加した。室温で30分後、アセトニトリルを、ロータリーエバポレーターで排除した。1 ml の1 M 塩酸を、残留溶液に添加して、混合物を分取HPLCによりその成分に直接分離した[方法 8]。該生成物の分画物から、ロータリーエバポレーターにて溶媒を除去して、残留物を高圧下で乾燥させた。これにより、ジアステレオマー混合物として150 mg (理論値の49%)の表題化合物を得た。

20

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.99$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 576$  (M+H)<sup>+</sup>.

【0212】

キラル相での分取HPLC[方法 5b]により、2つのジアステレオマーを分離できた(実施例5および実施例6を参照されたい)。

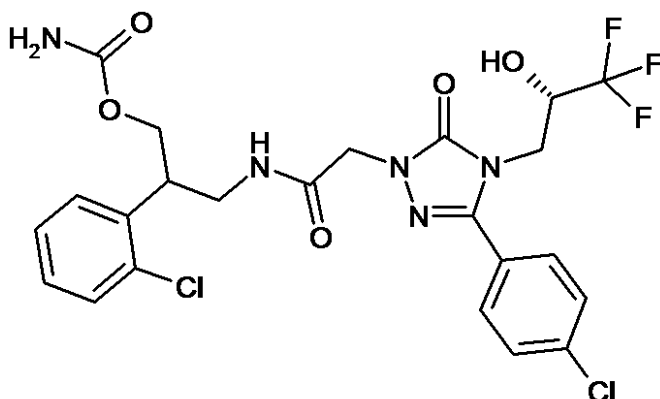
【0213】

実施例5

2-(2-クロロフェニル)-3-[(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)アセチル)アミノ]プロピル カルバメート(ジアステレオマー1)

30

【化79】



40

方法 5bに従って、150 mgの実施例4の化合物のクロマトグラフィー分離から最初に溶出するジアステレオマー。この方法により得た物質(58 mg)を、再度分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法 8]。これにより、46 mgの純粋な表題化合物を得た。

【0214】

キラル分析HPLC [方法 6b]:  $R_t = 2.51$  分

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.99$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 576$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.33-3.39 (m, 1H), 3.49 (dt, 1H), 3.66 (qui

50

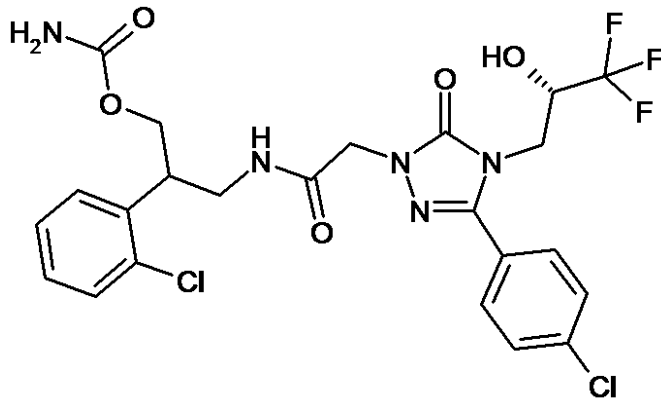
n, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 4.25-4.34 (m, 1H), 4.32-4.42 (m, 2H), 6.30-6.62 (br. s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.26 (td, 1H), 7.31 (td, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.18 (t, 1H).

【0215】

実施例6

2-(2-クロロフェニル)-3-[(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}アセチル)アミノ]プロピルカルバメート(ジアステレオマー2)

【化80】



10

20

方法5bに従って、150 mgの実施例4の化合物のクロマトグラフィー分離から最後に溶出するジアステレオマー。この方法により得た物質(63 mg)を、再度、分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法8]。これにより、59 mgの純粋な表題化合物を得た。

キラル分析HPLC [方法6b]:  $R_t = 2.92$  分

LC/MS [方法4]:  $R_t = 1.00$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 576$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.32-3.40 (m, 1H), 3.47 (dt, 1H), 3.65 (quin, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.31-4.43 (m [AB], 2H), 6.25-6.65 (br. s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.26 (dt, 1H), 7.31 (dt, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.20 (t, 1H).

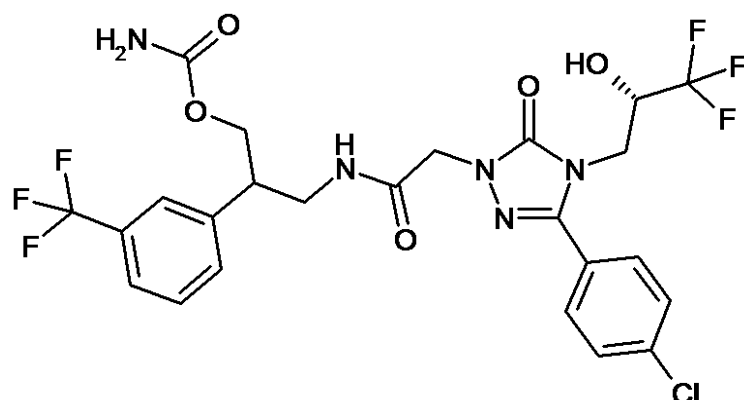
30

【0216】

実施例7

3-[(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}アセチル)アミノ]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピルカルバメート(ジアステレオマー混合物)

【化81】



40

10 ml のDMF中の236 mg (0.64 mmol)の実施例8Aの化合物、385 mg (0.77 mmol)の実施例18Aの化合物、148 mg (0.77 mmol)のEDC、110 mg (0.77 mmol)のHOBtおよび225 μl (1

50

.29 mmol) のN,N-ジイソプロピルエチルアミンの混合物を、RTで終夜攪拌した。次いで、2 ml の1 M 塩酸を混合物に添加して、混合物を、分取HPLCにより、その成分に直接分離した[方法 8]。かくして得られた生成物を、別の分取HPLCにより再度精製した[方法 9]。該生成物の画分から、ロータリーエバポレーターにて溶媒を排出して、残留物を高圧下で乾燥させた。これにより、ジアステレオマー混合物として、140 mg (理論値の35%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 1.04$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>.

【0217】

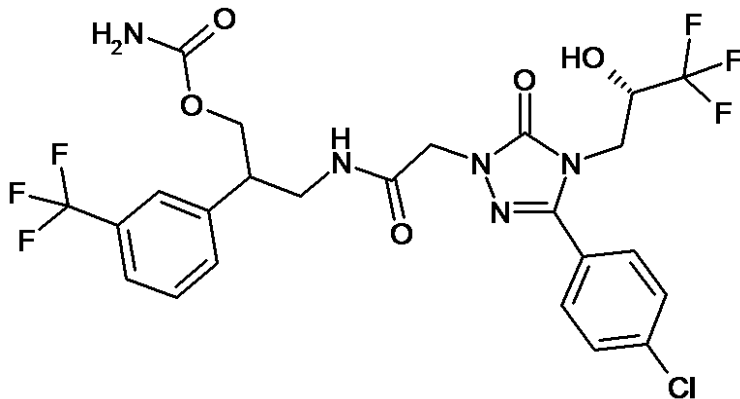
キラル相での分取HPLC[方法 5a]により、2つのジアステレオマーを分離できた(実施例8および実施例9を参照されたい)。

【0218】

#### 実施例8

3-[(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)アセチル)アミノ]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル カルバメート(ジアステレオマー1)

【化82】



方法 5aに従って、140 mgの実施例7の化合物のクロマトグラフィー分離から最初に溶出するジアステレオマー。この方法により得た物質(82 mg)を、再度分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法 8]。これにより、69 mgの純粋な表題化合物を得た。

キラル分析HPLC [方法 6a] :  $R_t = 3.54$  分

【0219】

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 1.04$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 3.20-3.29 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.17 (d, 2H), 4.23-4.41 (m, 3H), 6.25-6.70 (br. s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.50-7.66 (m, 6H), 7.71-7.77 (m, 2H), 8.16 (t, 1H).

【0220】

#### 実施例9

3-[(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)アセチル)アミノ]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル カルバメート(ジアステレオマー2)

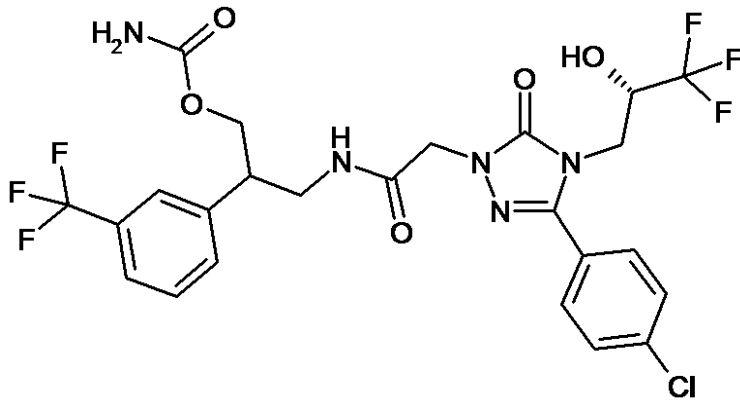
10

20

30

40

## 【化83】



10

方法 5aに従って、140 mgの実施例7の化合物のクロマトグラフィー分離から最後に溶出するジアステレオマー。このようにして得られた生成物(83 mg)を、再度分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法 8]。これにより、67 mgの純粋な表題化合物を得た。

キラル分析HPLC [方法 6a]:  $R_t = 4.29$  分

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.04$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.19-3.29 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.18 (br. d, 2H), 4.23-4.42 (m, 3H), 6.30-6.65 (br. s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.50-7.67 (m, 6H), 7.71-7.78 (m, 2H), 8.17 (t, 1H).

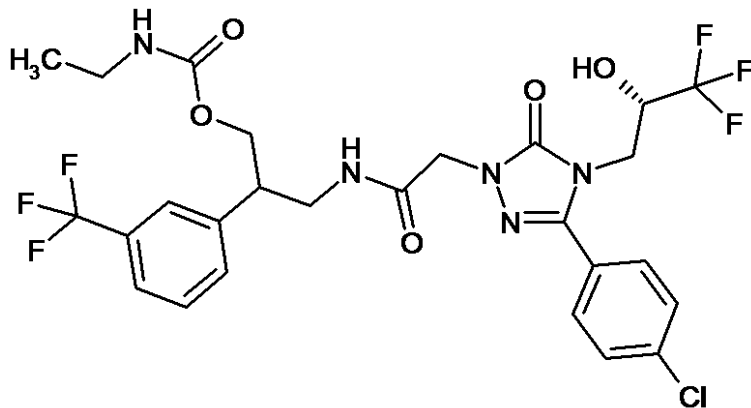
20

## 【0221】

## 実施例10

3-[(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)アセチル)アミノ]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル エチルカルバメート(ジアステレオマー混合物)

## 【化84】



30

2.5 ml のDMF中、95 mg (0.26 mmol)の実施例8Aの化合物、75 mg (0.39 mmol)のEDCおよび56 mg (0.39 mmol)のHOBtを、室温で5分間攪拌した。次いで、得られる溶液を、7.5 ml のアセトニトリル中の102 mg (0.26 mmol)の実施例20Aの化合物の溶液に滴加した。室温で30分後、アセトニトリルを、ロータリーエバポレーターで除去した。1 ml の1 M 塩酸を、残存溶液に添加して、分取HPLCにより、混合物をその成分に直接分離した[方法 8]。該生成物の分画物から、ロータリーエバポレーターにて溶媒を排出して、残留物を高圧下で乾燥させた。これにより、ジアステレオマー混合物として123 mg (理論値の73%)の表題化合物を得た。

40

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.13$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 638$  (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0222】

キラル相での分取HPLCにより[方法 10b]、2つのジアステレオマーを分離できた(実施

50

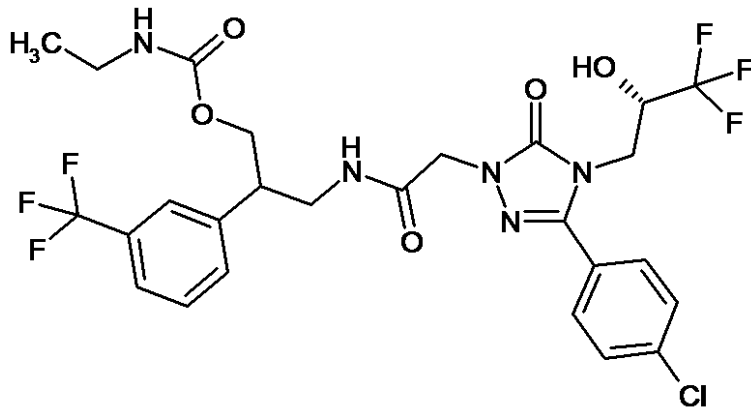
例11および実施例12を参照されたい)。

【0223】

実施例11

3-[(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)アセチル)アミノ]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル エチルカルバメート(ジアステレオマー1)

【化85】



10

方法10bに従って、120 mgの実施例10の化合物のクロマトグラフィー分離から最初に溶出するジアステレオマー。この方法により得た物質(62 mg)を、再度分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法8]。これにより、50 mgの純粋な表題化合物を得た。

20

キラル分析HPLC [方法11]:  $R_t = 1.77$  分

【0224】

LC/MS [方法3]:  $R_t = 1.31$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 638$  (M+H)<sup>+</sup>

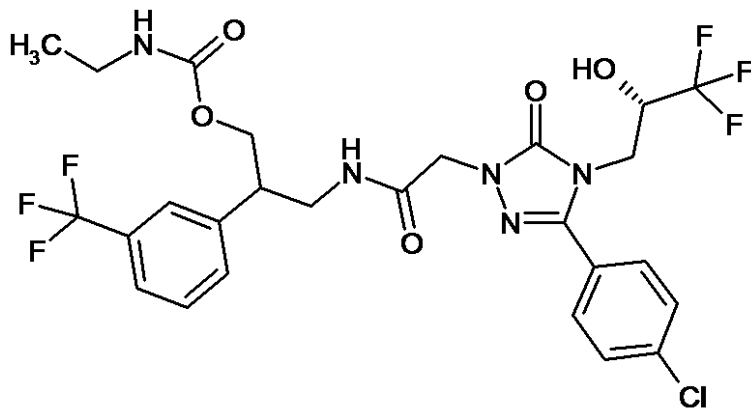
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 0.95 (t, 3H), 2.94 (quin, 2H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.34-3.52 (m, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.14-4.42 (m, 5H), 6.92 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.50-7.67 (m, 6H), 7.74 (d, 2H), 8.17 (t, 1H).

【0225】

実施例12

3-[(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)アセチル)アミノ]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル エチルカルバメート(ジアステレオマー2)

【化86】



40

方法10bに従って、120 mgの実施例10の化合物のクロマトグラフィー分離から最後に溶出するジアステレオマー。この方法により得た物質(約60 mg)を、再度分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法8]。これにより、52 mgの純粋な表題化合物を得た。

キラル分析HPLC [方法11]:  $R_t = 2.28$  分

50



## 【 0 2 2 6 】

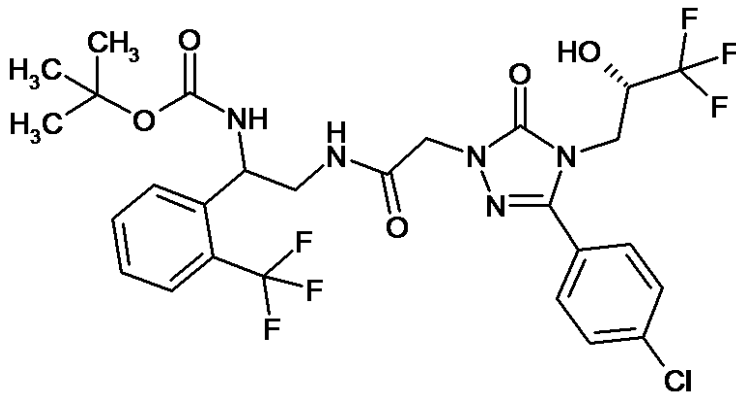
LC/MS [方法 3] :  $R_t = 1.31$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 638$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>; 主要な回転異性体のシグナル) : [ppm] = 0.95 (t, 3H), 2.89-2.99 (m, 2H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.35-3.53 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.15-4.42 (m, 5H), 6.92 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.49-7.67 (m, 6H), 7.75 (d, 2H), 8.18 (t, 1H).

## 【 0 2 2 7 】

## 実施例13

tert-ブチル {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)アセチル)アミノ]-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバメート(ジアステレオマー混合物)  
【化 8 7】



7 ml のDMF中の295 mg (0.81 mmol)の実施例8Aの化合物、270 mg (0.89 mmol)のtert-ブチル{2-アミノ-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバメート、216 mg (1.13 mmol)のEDCおよび153 mg (1.13 mmol)のHOBtの混合物を室温で1時間攪拌した。1 ml の1 M 塩酸を、混合物に添加して、分取HPLCにより、該混合物をその成分に直接分離した [方法 8]。該生成物の分画物から、ロータリーエバポレーターにて溶媒を排除して、残留物を高圧下で乾燥させた。これにより、ジアステレオマー混合物として494 mg (理論値の 94%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 1.22$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 652$  (M+H)<sup>+</sup>.

## 【 0 2 2 8 】

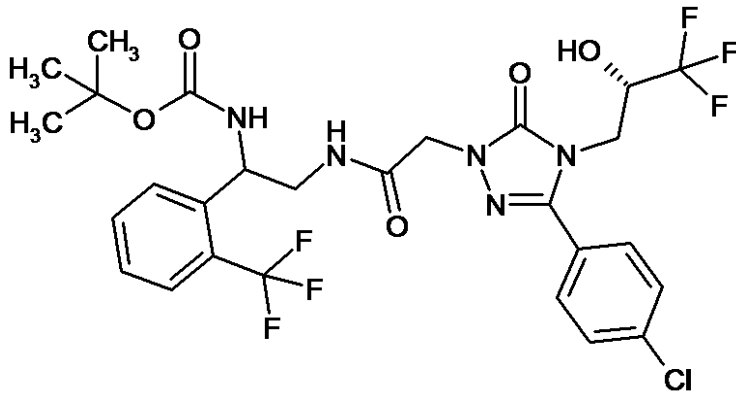
キラル相での分取HPLC[方法 13a]により、2つのジアステレオマーを分離できた(実施例14および実施例15を参照されたい)。

## 【 0 2 2 9 】

## 実施例14

tert-ブチル {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)アセチル)アミノ]-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバメート(ジアステレオマー1)

## 【化 8 8】



10

方法 13aに従って、490 mgの実施例13の化合物のクロマトグラフィー分離から最初に溶出するジアステレオマー(145 mg)。

キラル分析HPLC [方法 14] :  $R_t = 5.25$  分

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 1.22$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 652$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>; 主要な回転異性体のシグナル) : [ppm] = 1.33 (s, 9H), 3.21-3.41 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.22-4.33 (m, 1H), 4.35-4.48 (m, 2H), 4.96-5.08 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.42-7.53 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 4H), 7.71-7.80 (m, 3H), 8.26 (br. t, 1H).

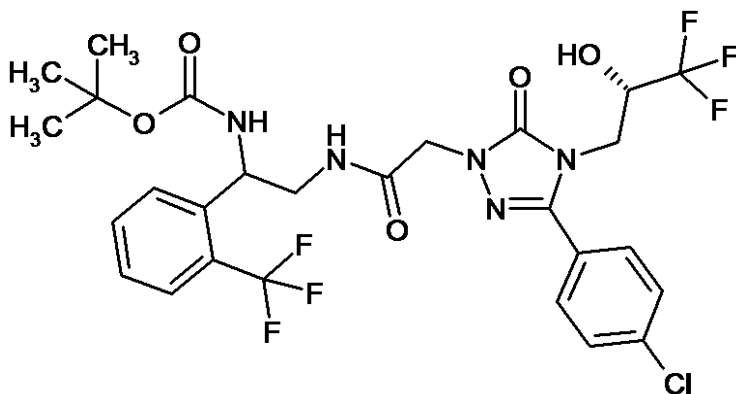
20

## 【 0 2 3 0】

## 実施例15

tert-ブチル {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)アセチル)アミノ]-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバメート(ジアステレオマー2)

## 【化 8 9】



30

方法 13aに従って、490 mgの実施例13の化合物のクロマトグラフィー分離から最後に溶出するジアステレオマー(117 mg)。

キラル分析HPLC [方法 14] :  $R_t = 5.94$  分

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 1.22$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 652$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>; 主要な回転異性体のシグナル) : [ppm] = 1.33 (br. s, 9H), 3.20-3.41 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.23-4.34 (m, 1H), 4.41 (br. s, 2H), 4.97-5.07 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.61-7.70 (m, 4H), 7.71-7.79 (m, 3H), 8.21-8.30 (m, 1H).

40

## 【 0 2 3 1】

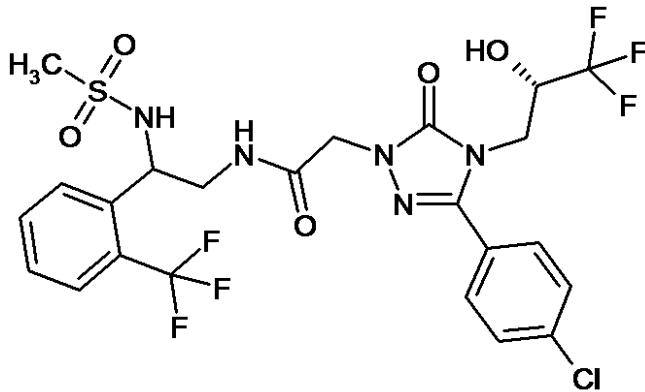
## 実施例16

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]

50

] -4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}-N-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}アセトアミド(ジアステレオマー1)

【化90】



10

室温で、13  $\mu$ lのメタンスルホニル塩化物を、1.5 mlのピリジン中の90 mg (0.15 mmol)の実施例56Aの化合物の溶液に添加した。該混合物を、1時間室温で攪拌して、別の12  $\mu$ lのメタンスルホニル塩化物(0.32 mmol, 全体で2.1 eq.)を添加した。1時間後、揮発成分を、ロータリーエバポレーターで除去した。該残留物を、少量のDMSOに溶解して、分取HPLCにより精製した[方法8]。これにより、59 mg (理論値の61%)の表題化合物を得た。

20

LC/MS [方法4]:  $R_t = 1.06$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 630$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 2.70 (s, 3H), 3.31-3.46 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.22-4.35 (m, 1H), 4.37-4.50 (m [AB], 2H), 4.75-4.84 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.68-7.79 (m, 4H), 7.87 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.29 (t, 1H).

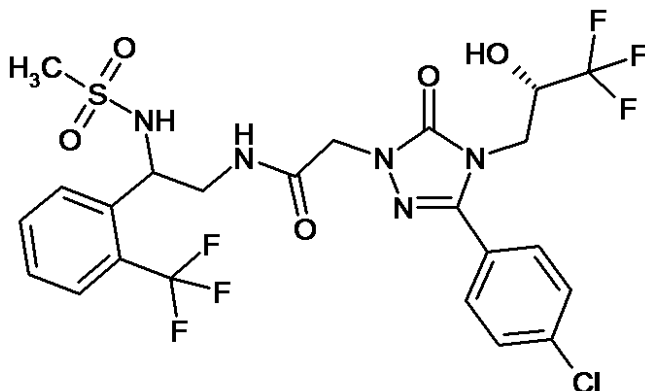
【0232】

#### 実施例17

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}-N-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}アセトアミド(ジアステレオマー2)

30

【化91】



40

実施例16と同様にして、67 mg (0.114 mmol)の実施例57Aの化合物をメタンスルホニル塩化物により処置して、40 mg (理論値の56%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法4]:  $R_t = 1.06$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 630$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 2.70 (s, 3H), 3.27-3.37 (m, 1H), 3.37-3.47 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.76-4.85 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.68-7.78 (m, 4H), 7.86 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.28 (t, 1H).

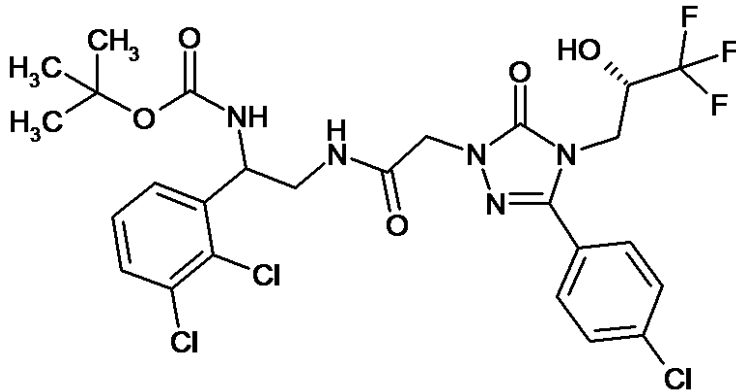
50

【 0 2 3 3 】

## 実施例18

tert-ブチル {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)アセチル)アミノ]-1-(2,3-ジクロロフェニル)エチル}カルバメート(ジアステレオマー混合物)

【化92】



10

185 mg (0.51 mmol)の実施例8Aの化合物および170 mg (0.56 mmol)の実施例24Aの化合物を、実施例13と同様にして反応させた。これにより、ジアステレオマー混合物として300 mg (理論値の88%)の表題化合物を得た。

20

【 0 2 3 4 】

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.24$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 652$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 1.34 (s, 9H), 3.27-3.42 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.97 (2 dd, tog. 1H), 4.23-4.48 (m, 3H), 5.03-5.14 (m, 1H), 6.92 (2 d, tog. 1H), 7.36 (t, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.22 (2 t, tog. 1H).

【 0 2 3 5 】

キラル相での分取HPLC[方法 15a]により、2つのジアステレオマーを分離できた(実施例19および実施例20を参照されたい)。

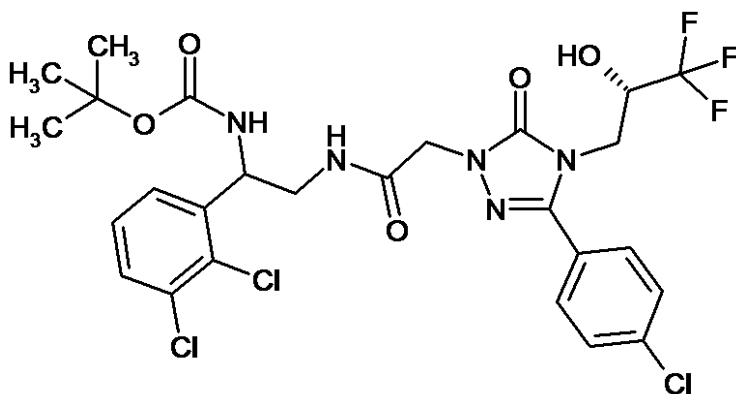
30

【 0 2 3 6 】

## 実施例19

tert-ブチル {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)アセチル)アミノ]-1-(2,3-ジクロロフェニル)エチル}カルバメート(ジアステレオマー-1)

【化93】



40

方法 15aに従って、300 mgの実施例18の化合物のクロマトグラフィー分離から最初に溶出するジアステレオマー(150 mg)。

50

キラル分析HPLC [方法 16] :  $R_t = 2.15$  分

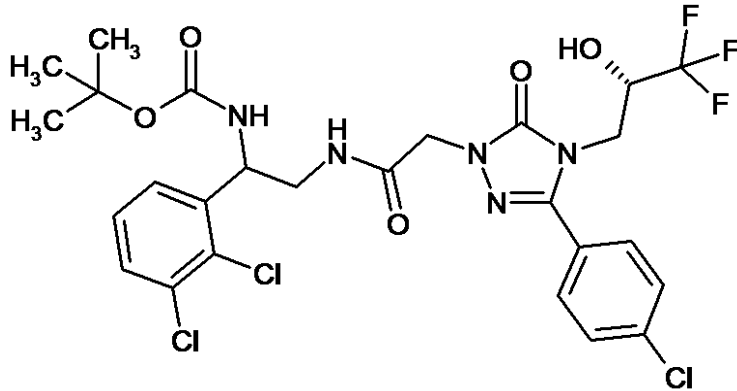
LC/MS [方法 3] :  $R_t = 1.43$  分 ; MS [ESI<sup>neg</sup>] :  $m/z = 650$  (M-H)<sup>-</sup>.

【 0 2 3 7 】

実施例20

tert-ブチル {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)アセチル)アミノ]-1-(2,3-ジクロロフェニル)エチル}カルバメート(ジアステレオマー-2)

【化 9 4】



10

20

方法 15aに従って、300 mgの 実施例18の化合物からのクロマトグラフィー分離から最後に溶出するジアステレオマー(150 mg)。

キラル分析HPLC [方法 16] :  $R_t = 5.33$  分

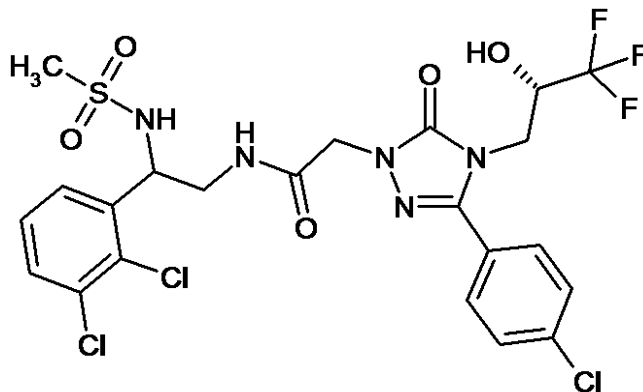
LC/MS [方法 3] :  $R_t = 1.43$  分 ; MS [ESI<sup>neg</sup>] :  $m/z = 650$  (M-H)<sup>-</sup>.

【 0 2 3 8 】

実施例21

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}-N-{2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル}アセトアミド(ジアステレオマー-1)

【化 9 5】



30

40

実施例16と同様にして、77 mg (0.131 mmol)の実施例54Aの化合物を、メタンサルホニル塩化物を用いて処理して、55 mg (理論値の67%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 1.08$  分 ; MS [ESI<sup>pos</sup>] :  $m/z = 630$  (M+H)<sup>+</sup>

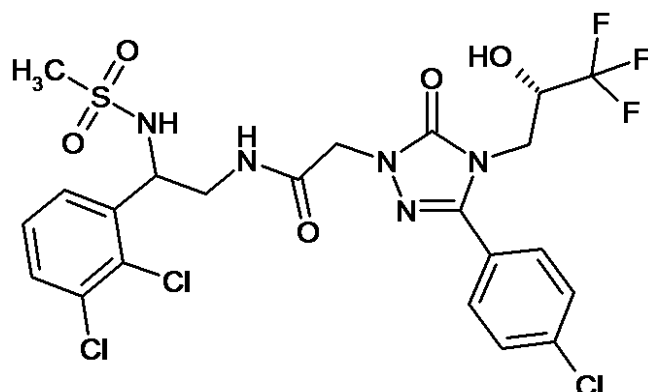
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 2.83 (s, 3H), 3.31-3.43 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.36-4.49 (m [AB], 2H), 4.94-5.02 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.56-7.67 (m, 4H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.30 (t, 1H).

【 0 2 3 9 】

50

## 実施例22

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}-N-{2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル}アセトアミド(ジアステレオマー2)  
【化96】



10

実施例16と同様にして、76 mg (0.13 mmol)の実施例55Aの化合物を、メタンサルホニル塩化物を用いて処理して、59 mg (理論値の73%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法4]:  $R_t = 1.08$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 630$  (M+H)<sup>+</sup>

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 2.83 (s, 3H), 3.34-3.44 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.94-5.02 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.28 (t, 1H).

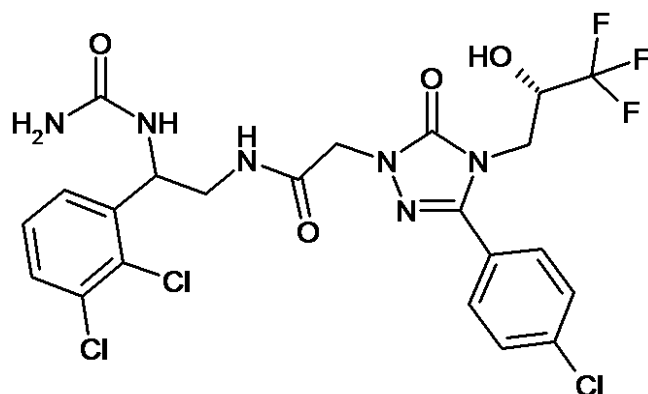
【0240】

## 実施例23

N-[2-(カルバモイルアミノ)-2-(2,3-ジクロロフェニル)エチル]-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}アセトアミド(ジアステレオマー1)

【化97】

30



40

12 mgのシアン酸カリウム(153 μmol)を、30 mg (51 μmol)の実施例54Aの化合物、1 mlの水および1 mlのメタノールの混合物に添加して、該混合物を40 °Cで1.5時間攪拌した。さらに6 mg (75 μmol)のシアン酸カリウムを添加して、反応混合物の攪拌を、終夜室温で継続させた。数mlのDMSOを添加して、全溶液を、分取HPLCにより分離した[方法8]。該生成物の分画物から、ロータリーエバポレーターにて溶媒を排出して、残留物を高圧下で乾燥させた。これにより、17 mg (理論値の56%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法4]:  $R_t = 0.98$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 595$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.28-3.38 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd,

50

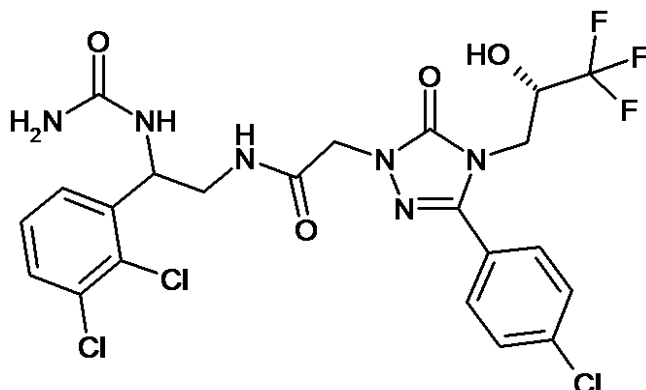
1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.34-4.46 (m [AB], 2H), 5.14 (q, 1H), 5.64 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.29 (t, 1H).

【0241】

実施例24

N-[2-(カルバモイルアミノ)-2-(2,3-ジクロロフェニル)エチル]-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}アセトアミド(ジアステレオマー2)

【化98】



10

20

実施例23と同様にして、30 mg (51  $\mu$ mol)の実施例55Aの化合物およびシアン酸カリウムにより、19 mg (理論値の63%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法4]:  $R_t = 0.99$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 595$  (M+H)<sup>+</sup>

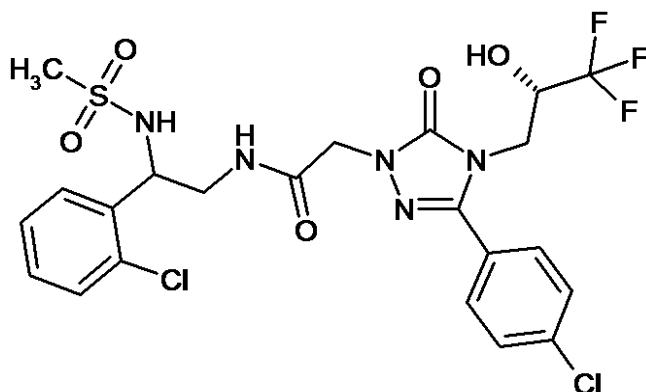
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.27-3.42 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.34-4.46 (m [AB], 2H), 5.10-5.18 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.28 (t, 1H).

【0242】

実施例25

N-{2-(2-クロロフェニル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル}-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}アセトアミド(ジアステレオマー混合物)

【化99】



30

40

6.5 ml のDMF中で、249 mg (0.68 mmol)の実施例8Aの化合物、186 mg (0.75 mmol)の実施例27Aの化合物、195 mg (1.02 mmol)のEDCおよび138 mg (1.02 mmol)のHOBTの混合物を、室温で2時間攪拌した。次いで、分取HPLC[方法8]により、該混合物を、直接その成分に分離した。該生成物の分画物から、ロータリーエバポレーターにて溶媒を除去して、残留物を高圧下で乾燥させた。これにより、ジアステレオマー混合物として356 mg (理論値

50

の83%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.01$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>.

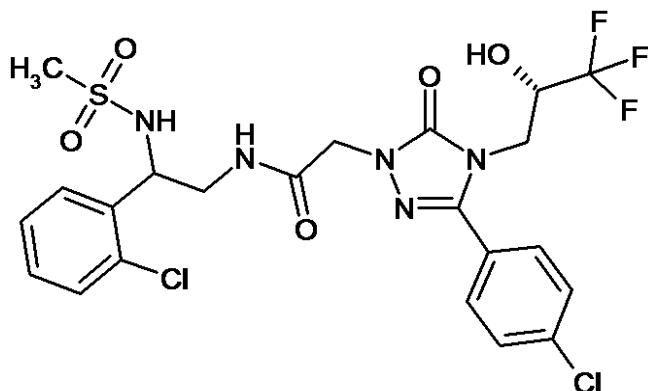
キラル相での分取HPLC[方法 17a]により、2つのジアステレオマーを分離できた(実施例26および実施例27を参照されたい)。

【0243】

実施例26

N-{2-(2-クロロフェニル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル}-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}アセトアミド(ジアステレオマー-1)

【化100】



10

20

方法 17aに従って、356 mgの実施例25の化合物のクロマトグラフィー分離から最初に溶出するジアステレオマー。この方法により得た物質(150 mg)を、再度分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法 8]。これにより、100 mgの純粋な表題化合物を得た。

キラル分析HPLC [方法 18a]:  $R_t = 4.10$  分

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.01$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 2.78 (s, 3H), 3.31-3.38 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.22-4.36 (m, 1H), 4.37-4.49 (m [AB], 2H), 4.89-4.97 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.31 (dt, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 3H), 7.76 (d, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.29 (t, 1H).

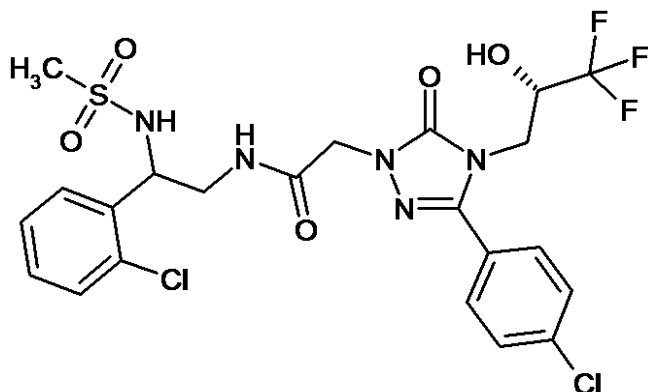
30

【0244】

実施例27

N-{2-(2-クロロフェニル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル}-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}アセトアミド(ジアステレオマー-2)

【化101】



40

方法 17aに従って、356 mgの実施例25の化合物のクロマトグラフィー分離から最後に溶

50



出するジアステレオマー。この方法により得た物質(160 mg)を、再度分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法 8]。これにより、120 mgの純粋な表題化合物を得た。

【 0 2 4 5 】

キラル分析HPLC [方法 18a] :  $R_t = 4.94$  分

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 1.02$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>

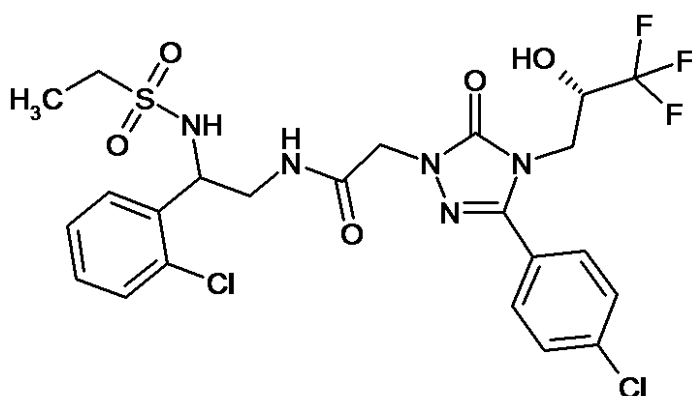
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 2.78 (s, 3H), 3.29-3.42 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.89-4.99 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.32 (dt, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.61-7.67 (m, 3H), 7.76 (d, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.28 (t, 1H).

【 0 2 4 6 】

#### 実施例28

N-{2-(2-クロロフェニル)-2-[(エチルスルホニル)アミノ]エチル}-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}アセトアミド(ジアステレオマー混合物)

【化 1 0 2】



実施例25と同様にして、216 mg (0.59 mmol)の実施例8Aの化合物および190 mg (90%の純度, 0.65 mmol)の実施例29Aの化合物により、274 mg (理論値の73%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 2] :  $R_t = 2.24$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>.

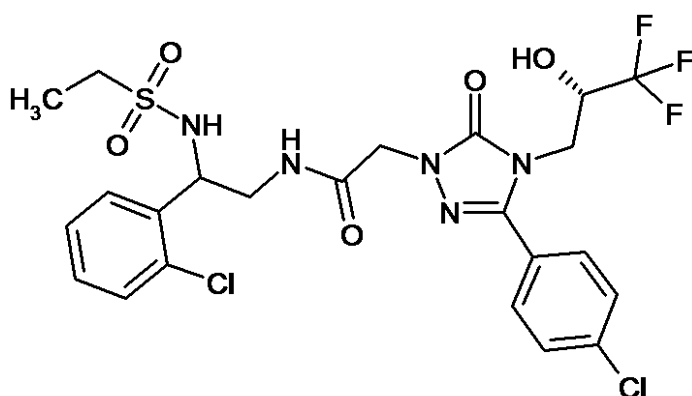
キラル相での分取HPLC[方法 17b]により、2つのジアステレオマーを分離できた(実施例29および実施例30を参照されたい)。

【 0 2 4 7 】

#### 実施例29

N-{2-(2-クロロフェニル)-2-[(エチルスルホニル)アミノ]エチル}-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}アセトアミド(ジアステレオマー-1)

【化 1 0 3】



方法 17bに従って、274 mgの実施例28の化合物のクロマトグラフィー分離から最初に溶出するジアステレオマー。この方法により得た物質(123 mg)を、再度分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法 19]。これにより、92 mgの純粋な表題化合物を得た。

【 0 2 4 8 】

キラル分析HPLC [方法 18a] :  $R_t = 4.27$  分

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 1.04$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 1.08 (t, 3H), 2.68-2.80 (m, 1H), 2.88 (dq, 1H), 3.30-3.44 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.35-4.46 (m [AB], 2H), 4.93 (q, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.60-7.68 (m, 3H), 7.76 (d, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.24 (t, 1H).

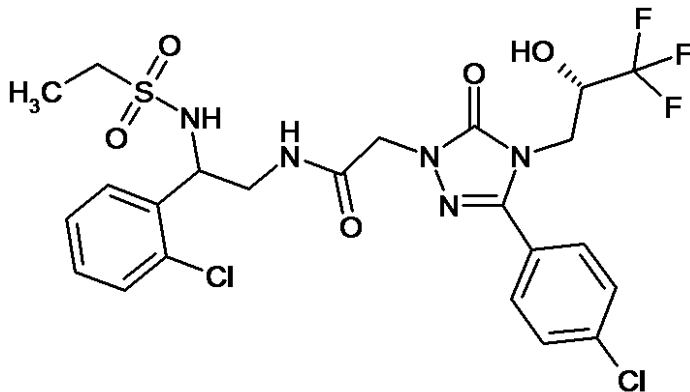
10

【 0 2 4 9 】

#### 実施例30

N-{2-(2-クロロフェニル)-2-[(エチルスルホニル)アミノ]エチル}-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}アセトアミド(ジアステレオマー-2)

【化 1 0 4】



20

方法 17bに従って、274 mgの実施例28の化合物のクロマトグラフィー分離から最後に溶出するジアステレオマー。この方法により得た物質(109 mg)を、再度、分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法 19]。これにより、82 mgの純粋な表題化合物を得た。

30

キラル分析HPLC [方法 18a] :  $R_t = 5.02$  分

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 1.04$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 1.08 (t, 3H), 2.74 (dq, 1H), 2.88 (dq, 1H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.24-4.34 (m, 1H), 4.35-4.45 (m [AB], 2H), 4.90-4.99 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.60-7.68 (m, 3H), 7.75 (d, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.20 (br. t, 1H).

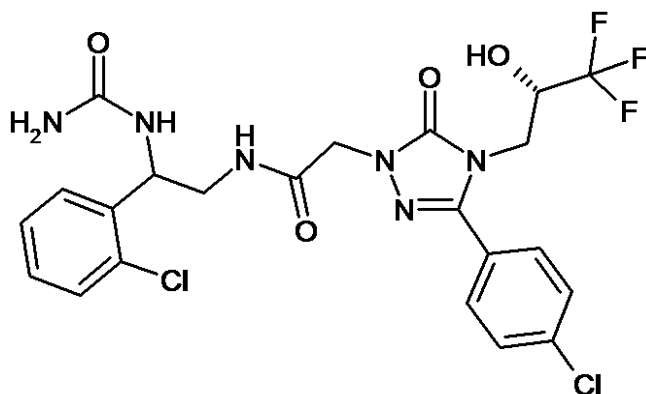
【 0 2 5 0 】

#### 実施例31

N-[2-(カルバモイルアミノ)-2-(2-クロロフェニル)エチル]-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}アセトアミド(ジアステレオマー混合物)

40

## 【化105】



10

実施例25と同様にして、118 mg (0.32 mmol)の実施例8Aの化合物および94 mg (81%の純度, 0.36 mmol)の実施例31Aの化合物により、138 mg (理論値の73%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 2.02$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 561$  (M+H)<sup>+</sup>.

キラル相での分取HPLC[方法 17c]により、2つのジアステレオマーを分離できた(実施例32および実施例33を参照されたい)。

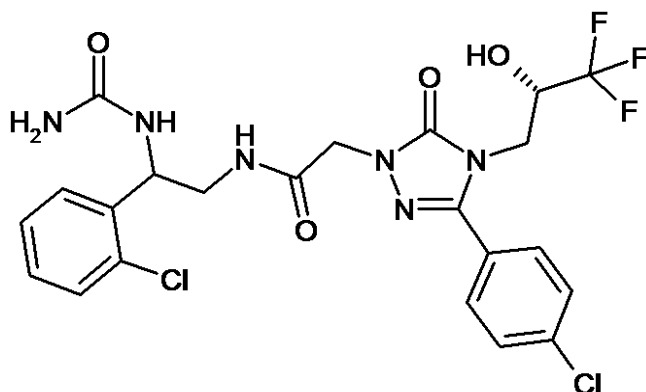
## 【0251】

20

## 実施例32

N-[2-(カルバモイルアミノ)-2-(2-クロロフェニル)エチル]-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}アセトアミド(ジアステレオマー-1)

## 【化106】



30

方法 17cに従って、138 mgの実施例31の化合物のクロマトグラフィー分離から最初に溶出するジアステレオマー。この方法により得た物質(31 mg)を、再度、分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法 19]。これにより、21 mgの純粋な表題化合物を得た。

40

キラル分析HPLC [方法 18b]:  $R_t = 6.80$  分

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.94$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 561$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.31-3.37 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.35-4.45 (m [AB], 2H), 5.13 (q, 1H), 5.56 (s, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.21 (br. t, 1H).

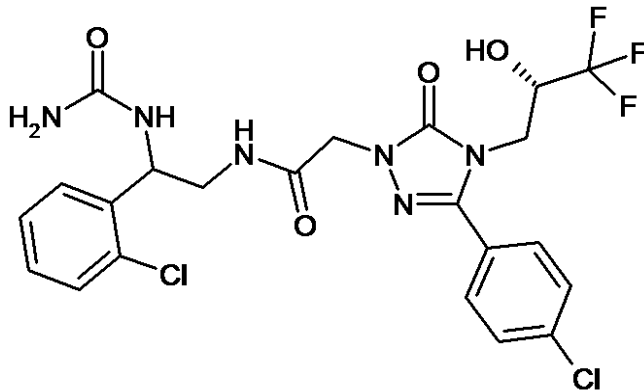
## 【0252】

## 実施例33

N-[2-(カルバモイルアミノ)-2-(2-クロロフェニル)エチル]-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

50

リアゾール-1-イル}アセトアミド(ジアステレオマー-2)  
【化107】



10

方法 17cに従って、138 mgの実施例31の化合物のクロマトグラフィー分離から最後に溶出するジアステレオマー。この方法により得た物質(40 mg)を、再度、分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法 19]。これにより、24 mgの純粋な表題化合物を得た。

キラル分析HPLC [方法 18b] :  $R_t = 8.50$  分

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 0.93$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 561$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 3.28-3.37 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.35-4.45 (m [AB], 2H), 5.12 (q, 1H), 5.57 (br. s, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.22 (br. t, 1H).

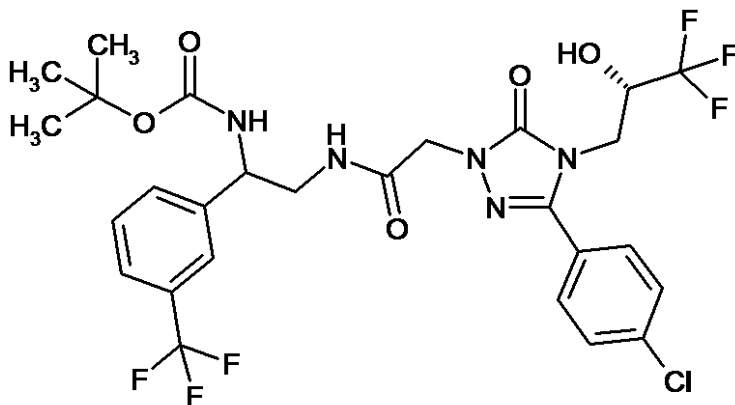
20

【0253】

実施例34

tert-ブチル {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}アセチル)アミノ]-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバメート(ジアステレオマー混合物)

【化108】



30

実施例25と同様にして、152 mg (0.42 mmol)の実施例8Aの化合物および150 mg (0.46 mmol)のtert-ブチル {2-アミノ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバメートにより、240 mg (理論値の88%)の表題化合物を得た。

【0254】

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 1.23$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 652$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 1.35 (s, 9H), 3.27-3.42 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.91-4.01 (m, 1H), 4.22-4.44 (m, 3H), 4.68-4.78 (m, 1H), 6.92 (2 d, tog. 1H), 7.49-7.68 (m, 7H), 7.72-7.78 (m, 2H), 8.22 (2 t, tog. 1H).

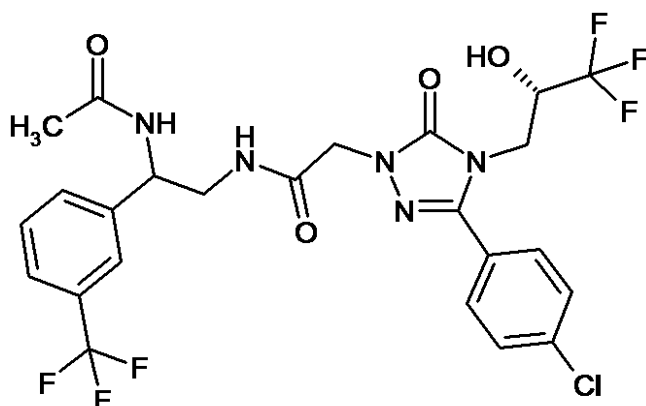
【0255】

50

**実施例35**

N-{2-アセトアミド-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-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}アセトアミド(ジアステレオマー混合物)

【化109】



10

20  $\mu$ l (0.11 mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンを、1 ml のジクロロメタン中の60 mg (0.10 mmol)の実施例58Aの化合物の溶液に添加した。該混合物を、0 に冷却して、次いで10  $\mu$ l (0.10 mmol)の酢酸無水物を添加し、攪拌を0 で1時間継続させた。次いで、揮発成分をロータリーエバポレーターで除去した。残留物を、少量のDMSOに溶解して、分取HPLCにより分離した[方法 8]。生成物を含有する画分の溶媒を、ロータリーエバポレーターにて排出して、残留物を高圧下で乾燥させた。これにより、50 mg (理論値の83%)の表題化合物を得た。

20

【0256】

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 2.19$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 594$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 1.86 (s, 3H), 3.30-3.47 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (br. d, 1H), 4.26-4.43 (m, 3H), 5.02 (q, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.51-7.69 (m, 6H), 7.75 (d, 2H), 8.19 (br. t, 1H), 8.39 (d, 1H).

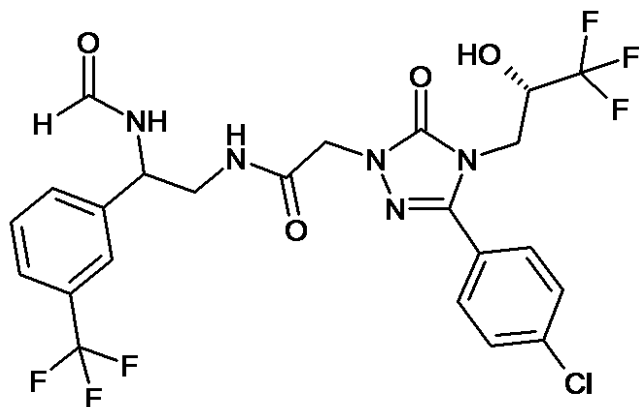
【0257】

30

**実施例36**

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}-N-{2-ホルムアミド-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}アセトアミド(ジアステレオマー混合物)

【化110】



40

20  $\mu$ l (112  $\mu$ mol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンを、1 ml のTHF中の60 mg (102  $\mu$ mol)の実施例58Aの化合物の溶液に添加した。混合物を、0 に冷却して、次いで18 mg (107  $\mu$ mol)の4-ニトロフェニルホルメートを少しずつ添加して、攪拌を0 で1時間継続

50

させた。該反応混合物のLC/MS分析により、O-ホルミル化した副産物のさらなる形成が示されたので、408  $\mu$ lの1N 水酸化リチウム水溶液を反応混合物に添加した。次いで、該混合物の攪拌を、室温で終夜継続させた。次いで、揮発成分を、ロータリーエバポレーターで除去した。該残留物を、少量のDMSOに溶解して、分取HPLCにより分離した[方法 8]。生成物を含有する画分から、ロータリーエバポレーターにて溶媒を排出し、残留物を高圧下で乾燥させた。これにより、35 mg (理論値の59%)の表題化合物を得た。

【0258】

LC/MS [方法 2] :  $R_t = 2.17$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 580$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 3.32-3.51 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (br. d, 1H), 4.25-4.46 (m, 3H), 5.11 (q, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.53-7.71 (m, 6H), 7.75 (d, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.23 (br. t, 1H), 8.65 (d, 1H).

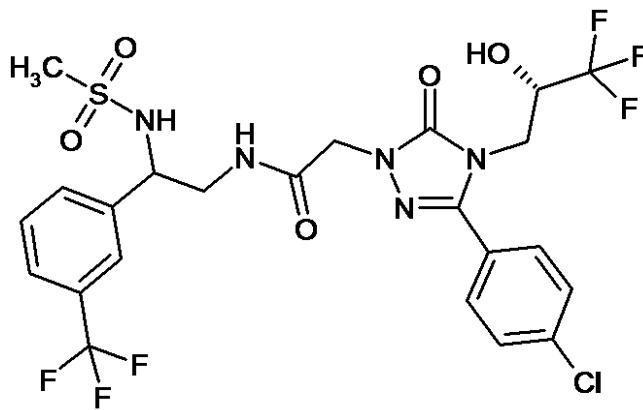
10

【0259】

実施例37

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}-N-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}アセトアミド(ジアステレオマー混合物)

【化111】



20

4  $\mu$ l (56  $\mu$ mol)のメタンスルホニル塩化物を、0.5 mlのピリジン中の30 mg (51  $\mu$ mol)の実施例58Aの化合物の溶液に添加して、混合物をRTで終夜攪拌した。HPLC分析により、多量の残留開始物質が示されたので、変換が完全に達成されるまで、さらにメタンスルホニル塩化物(全体で3.1 eq.)の等量を少しずつ添加した。次いで、各々100  $\mu$ lの水およびメタノールを添加した。攪拌5分後に、反応混合物を、約3 mlのDMSOで希釈して、分取HPLCにより分離した[方法 8]。生成物を含有する画分から、ロータリーエバポレーターにて溶媒を排出して、残留物を高圧下で乾燥させた。これにより、22 mg (理論値の68%)の表題化合物を得た。

30

【0260】

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 1.08$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 630$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 2.79 (s, 3H), 3.34-3.44 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.97 (2 dd, tog. 1H), 4.23-4.34 (m, 1H), 4.34-4.47 (m, 2H), 4.57 (q, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.55-7.69 (m, 5H), 7.72-7.78 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 8.28 (2 t, tog. 1H).

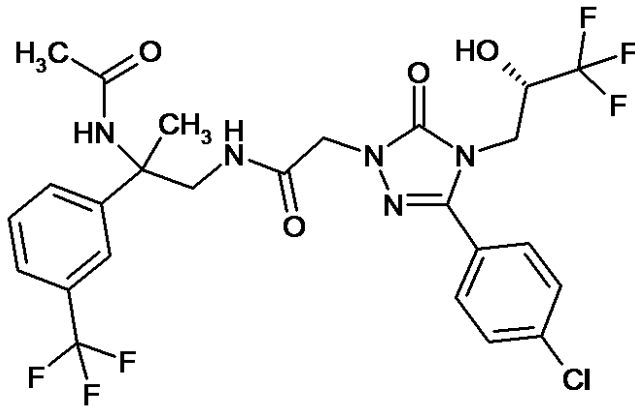
40

【0261】

実施例38

N-{2-アセトアミド-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-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}アセトアミド(ジアステレオマー1)

## 【化 1 1 2】



10

室温で、12  $\mu$ l (68  $\mu$ mol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミン、次いで6  $\mu$ l (62  $\mu$ mol)の酢酸無水物を、0.96 ml のジクロロメタン中の38 mg (62  $\mu$ mol)の実施例53Aの化合物の溶液に添加し、混合物を1時間攪拌した。次いで、揮発成分を、ロータリーエバポレーターで除去した。粗生成物のLC/MS分析により、O-アセチル化した副産物のさらなる形成が示されたので、該残留物を2 ml のメタノールに溶解して、800  $\mu$ lの2 N 水酸化ナトリウム水溶液を添加した。72時間後、混合物を、1N 塩酸で酸性化し、分取HPLCにより分離した[方法 8]。この工程において、2つの生成物のジアステレオマーを、別の形態で得た。これにより、6 mg (理論値の16%)の表題化合物(ジアステレオマー-1)および7 mg (理論値の19%)の第二のジアステレオマー(実施例39を参照されたい)を得た。

20

## 【0 2 6 2】

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.26$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 608$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 1.50 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.57-3.72 (m, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.21-4.34 (m, 1H), 4.45 (m [AB], 2H), 6.91 (d, 1H), 7.49-7.66 (m, 6H), 7.69-7.75 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.16 (t, 1H).

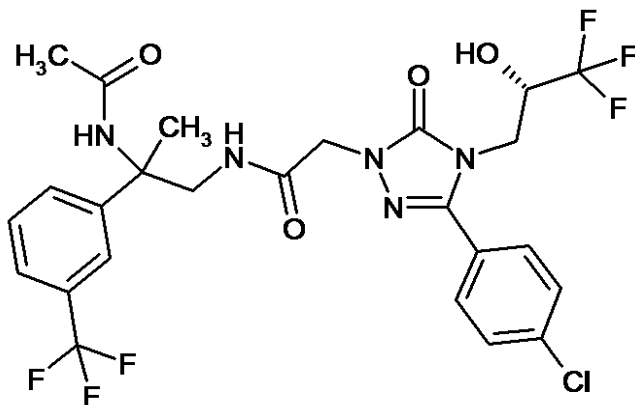
## 【0 2 6 3】

## 実施例39

N-{2-アセトアミド-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}-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}アセトアミド(ジアステレオマー-2)

30

## 【化 1 1 3】



40

酢酸無水物と実施例53Aの化合物との反応から単離された第二のジアステレオマー(7 mg, 理論値の19%)(実施例38を参照されたい)。

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.27$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 608$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 1.50 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 3.65 (br. d, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.22-4.35 (m, 1H), 4.40-4.53 (m [AB], 2H), 6.91

50

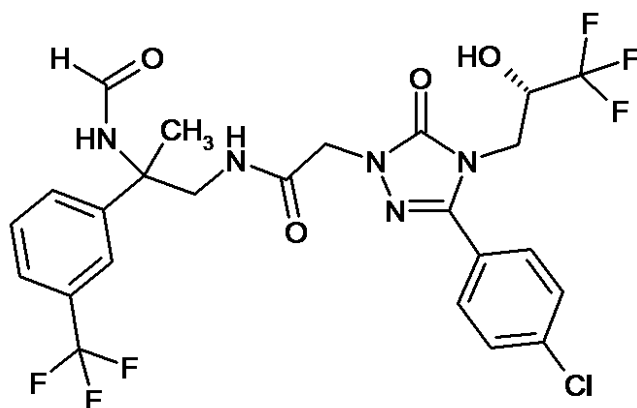
(d, 1H), 7.49-7.66 (m, 6H), 7.69-7.77 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.15 (t, 1H).

【0264】

#### 実施例40

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}-N-{2-ホルムアミド-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル}アセトアミド(ジアステレオマー混合物)

【化114】



10

室温で、12  $\mu$ l (68  $\mu$ mol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミン、次いで11 mg (65  $\mu$ mol)の4-ニトロフェニルホルメートを、1 mlのTHF中の38 mg (62  $\mu$ mol)の実施例53Aの化合物の溶液に添加し、混合物を室温で攪拌した。1時間後、別の10 mg (62  $\mu$ mol)の4-ニトロフェニルホルメートを添加して、反応混合物の攪拌を終夜継続させた。LC/MS分析によりO-ホルミル化された副生成物のさらなる形成が示されたので、248  $\mu$ lの1 N水酸化リチウム水溶液を、反応混合物に添加した。1時間後、混合物を、1 N塩酸で酸性化して、分取HPLCにより分離した[方法8]。これにより、ジアステレオマー混合物として、30 mg (理論値の81%)の表題化合物を得た。

20

【0265】

LC/MS [方法4]:  $R_t = 1.07$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 594$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 1.56 (s, 3H), 3.58-3.72 (m, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.22-4.36 (m, 1H), 4.38-4.53 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.52-7.67 (m, 6H), 7.68-7.78 (m, 2H), 8.03 (br. s, 1H), 8.15-8.25 (m, 1H), 8.36 (br. d, 1H).

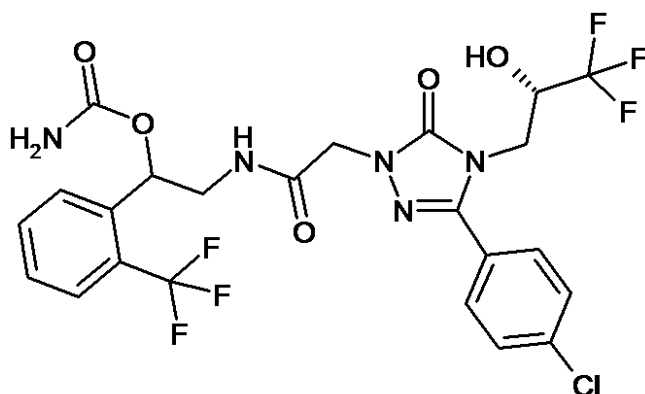
30

【0266】

#### 実施例41

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)アセチル)アミノ]-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチルカルバメート(ジアステレオマー混合物)

【化115】



40

50



10 ml のDMF中の371 mg (1.02 mmol)の実施例8Aの化合物、292 mg (1.52 mmol)のEDCおよび206 mg (1.52 mmol)のHOBtを、室温で5分間攪拌した。次いで、得られる溶液を、40 ml のアセトニトリル中の280 mg(90%の純度, 1.02 mmol)の実施例37Aの化合物の溶液に滴加した。室温で30分後、アセトニトリルを、ロータリーエバポレーターで除去した。1 ml の1 M 塩酸を残留溶液に添加して、分取HPLCにより、混合物をその成分に直接分離した[方法 8]。該生成物の分画物から、ロータリーエバポレーターにて溶媒を排出して、残留物を高圧下で乾燥させた。これにより、ジアステレオマー混合物として481 mg (理論値の80%)の表題化合物を得た。

【0267】

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.03$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>.

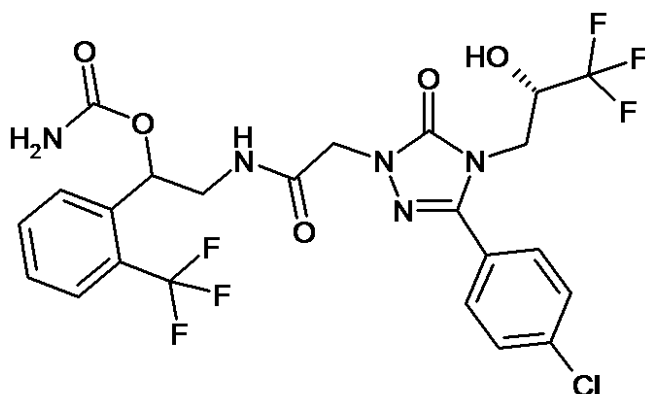
キラル相での分取HPLC[方法 15a]により、2つのジアステレオマーを分離できた(実施例42および実施例43を参照されたい)。

【0268】

#### 実施例42

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)アセチル)アミノ]-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル カルバメート(ジアステレオマー1)

【化116】



方法 15aに従って、480 mgの実施例41の化合物のクロマトグラフィー分離から最初に溶出するジアステレオマー。この方法により得た物質(254 mg)を、再度、分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法 8]。これにより、220 mgの純粋な表題化合物を得た。

キラル分析HPLC[方法 16]:  $R_t = 2.26$  分

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.03$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.40-3.52 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.23-4.34 (m, 1H), 4.34-4.47 (m [AB], 2H), 5.66 (t, 1H), 6.53-6.90 (br. d, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.55-7.71 (m, 6H), 7.76 (d, 2H), 8.35 (t, 1H).

【0269】

#### 実施例43

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)アセチル)アミノ]-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル カルバメート(ジアステレオマー2)

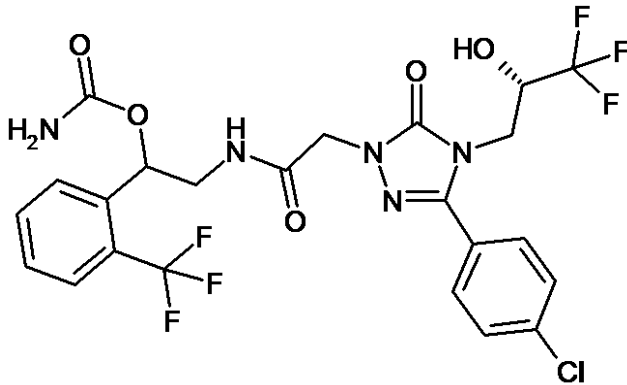
10

20

30

40

## 【化 1 1 7】



10

方法 15aに従って、480 mgの実施例41の化合物のクロマトグラフィー分離から最後に溶出するジアステレオマー。この方法により得た物質(258 mg)を、再度、分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法 8]。これにより、220 mgの純粋な表題化合物を得た。

キラル分析HPLC [方法 16] :  $R_t = 4.33$  分

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 1.03$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 3.39-3.53 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 5.66 (t, 1H), 6.51-6.90 (br. d, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.58-7.71 (m, 6H), 7.76 (d, 2H), 8.35 (t, 1H).

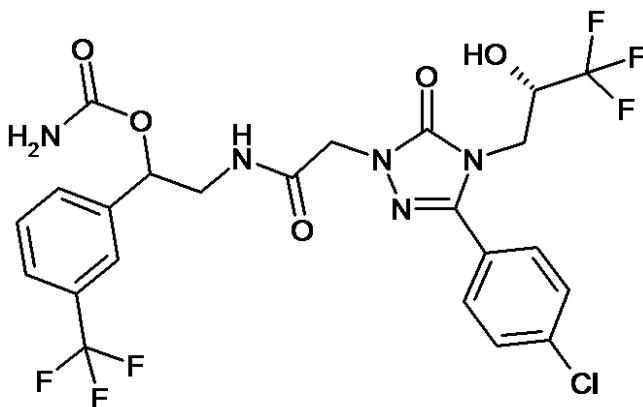
20

## 【 0 2 7 0】

## 実施例44

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)アセチル)アミノ]-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル カルバメート(ジアステレオマー混合物)

## 【化 1 1 8】



30

2 ml のDMF中で、78 mg (0.21 mmol)の実施例8Aの化合物、73 mg (0.26 mmol)の実施例39Aの化合物、43 mg (0.26 mmol)のEDC、36 mg (0.26 mmol)のHOBtおよび56 μl (0.32 mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンを室温で30分間攪拌した。次いで、1 ml の1 M塩酸を、該溶液に添加して、分取HPLCにより、混合物をその成分に直接分離した[方法 8]。該生成物の分画物から、ロータリーエバポレーターにて溶媒を排出して、残留物を高圧下で乾燥させた。これにより、ジアステレオマー混合物として95 mg (理論値の75%)の表題化合物を得た。

40

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 1.05$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>.

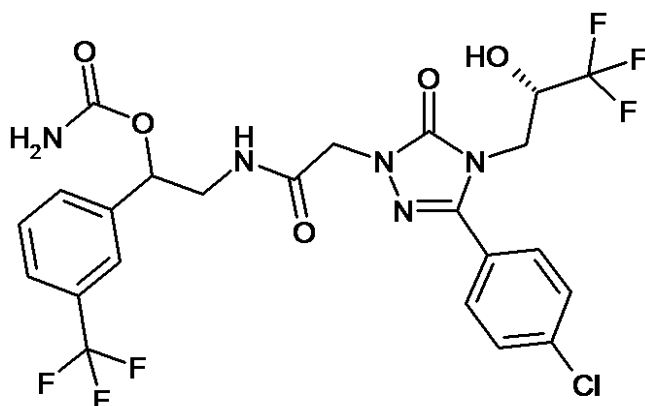
キラル相での分取HPLC[方法 15a]により、2つのジアステレオマーを分離できた。実施例45および実施例46を参照されたい。

## 【 0 2 7 1】

50

## 実施例45

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}アセチル)アミノ]-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル カルバメート(ジアステレオマー1)  
【化119】



10

方法 15aに従って、95 mgの実施例44の化合物のクロマトグラフィー分離から最初に溶出するジアステレオマー。この方法により得た物質(44 mg)を、再度、分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法 8]。これにより、33 mgの純粋な表題化合物を得た。

20

【0272】

キラル分析HPLC [方法 16] :  $R_t = 2.27$  分LC/MS [方法 2] :  $R_t = 2.27$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>

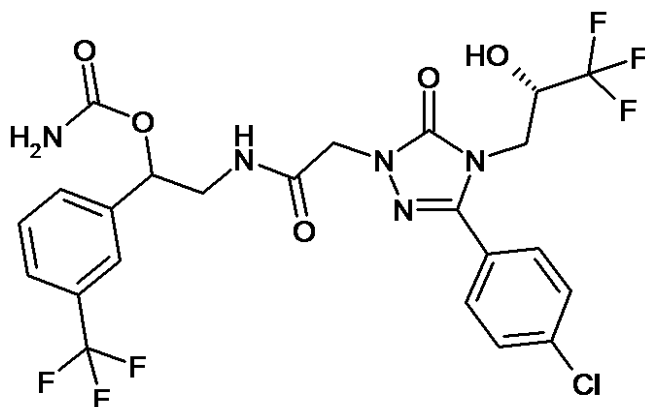
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 3.39-3.53 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.23-4.36 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 5.66 (t, 1H), 6.56-6.89 (br. d, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.57-7.71 (m, 6H), 7.72-7.79 (m, 2H), 8.34 (t, 1H).

【0273】

## 実施例46

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}アセチル)アミノ]-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル カルバメート(ジアステレオマー2)  
【化120】

30



40

方法 15aに従って、95 mgの実施例44の化合物のクロマトグラフィー分離から最後に溶出するジアステレオマー。この方法により得た物質(44 mg)を、再度、分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法 8]。これにより、35 mgの純粋な表題化合物を得た。

キラル分析HPLC [方法 16] :  $R_t = 4.33$  分LC/MS [方法 3] :  $R_t = 1.21$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 3.40-3.52 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd,

50

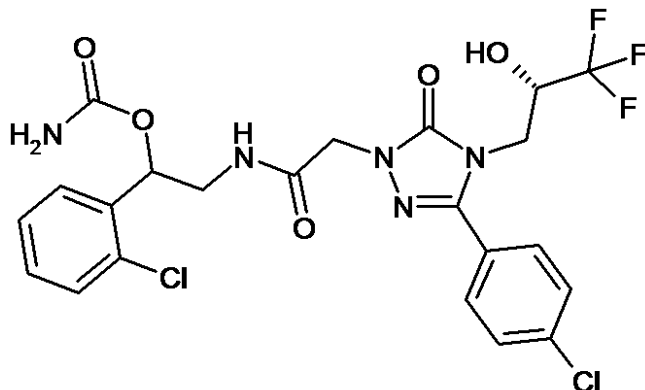
1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.33-4.48 (m [AB], 2H), 5.66 (t, 1H), 6.55-6.88 (br. d, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.57-7.71 (m, 6H), 7.73-7.79 (m, 2H), 8.34 (t, 1H).

【0274】

#### 実施例47

1-(2-クロロフェニル)-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)アセチル)アミノ]エチル カルバメート(ジアステレオマー混合物)

【化121】



10

20

2 ml のDMF中で、78 mg (0.21 mmol)の実施例8Aの化合物、61 mg (0.32 mmol)のEDCおよび46 mg (0.32 mmol)のHOBtを、室温で20分間攪拌した。次いで、得られる溶液を、8 mlのアセトニトリル中の46 mg (0.21 mmol)の実施例40Aの化合物の溶液に滴加した。室温で30分後、アセトニトリルを、ロータリーエバポレーターにて除去した。1 mlの1 M 塩酸を、残存溶液に添加して、分取HPLCにより、該混合物をその成分に直接分離した[方法8]。該生成物の分画物から、ロータリーエバポレーターにて溶媒を排出して、残留物を高圧下で乾燥させた。これにより、ジアステレオマー混合物として59 mg (理論値の49%)の表題化合物を得た。

【0275】

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 2.10$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 562$  (M+H)<sup>+</sup>.

30

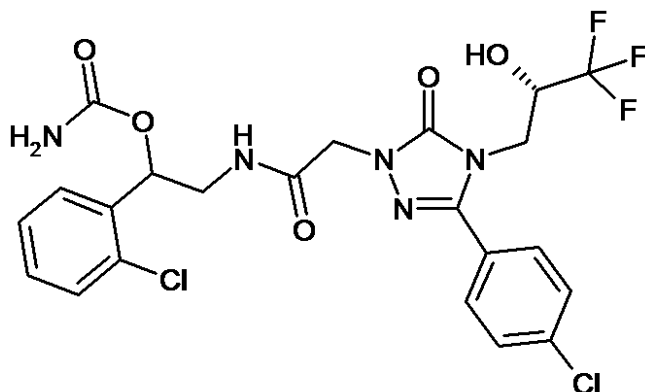
キラル相での分取HPLCにより[方法 15a]、2つのジアステレオマーを分離できた(実施例48および実施例49を参照されたい)。

【0276】

#### 実施例48

1-(2-クロロフェニル)-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)アセチル)アミノ]エチル カルバメート(ジアステレオマー-1)

【化122】



40

50

方法 15aに従って、59 mgの実施例47の化合物のクロマトグラフィー分離から最初に溶出するジアステレオマー。この方法により得た物質(28 mg)を、再度、分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法 8]。これにより、22 mgの純粋な表題化合物を得た。

キラル分析HPLC [方法 16] :  $R_t = 2.75$  分

LC/MS [方法 3] :  $R_t = 1.13$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 562$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 3.35-3.50 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.23-4.36 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.90 (dd, 1H), 6.53-6.89 (br. d, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.38 (t, 1H).

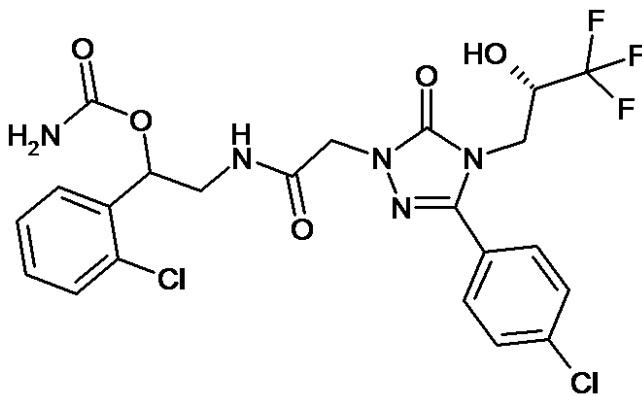
【 0 2 7 7 】

10

#### 実施例49

1-(2-クロロフェニル)-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}アセチル)アミノ]エチル カルバメート(ジアステレオマー2)

【 化 1 2 3 】



20

方法 15aに従って、59 mgの実施例47の化合物のクロマトグラフィー分離から最後に溶出するジアステレオマー。この方法により得た物質(30 mg)を、再度、分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法 8]。これにより、19 mgの純粋な表題化合物を得た。

【 0 2 7 8 】

30

キラル分析HPLC [方法 16] :  $R_t = 5.11$  分

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 0.98$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 562$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 3.33-3.42 (m, 1H), 3.43-3.53 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.35-4.49 (m [AB], 2H), 5.90 (dd, 1H), 6.53-6.87 (br. s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.38 (t, 1H).

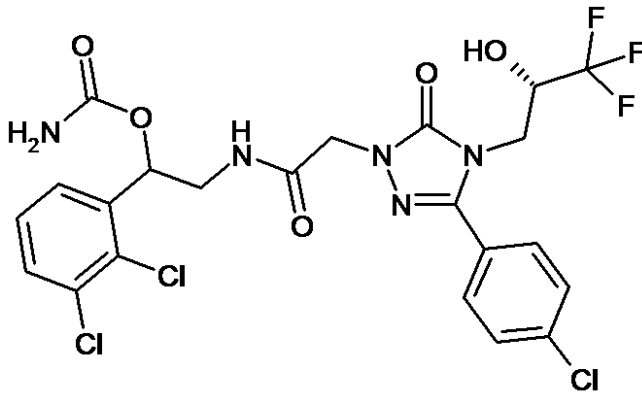
【 0 2 7 9 】

#### 実施例50

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}アセチル)アミノ]-1-(2,3-ジクロロフェニル)エチル カルバメート(ジアステレオマー混合物)

40

## 【化 1 2 4】



10

2 ml のDMF中で、73 mg (0.20 mmol)の実施例8Aの化合物、60 mg (0.24 mmol)の実施例44Aの化合物、46 mg (0.24 mmol)のEDCおよび34 mg (0.24 mmol)のHOBtを、室温で終夜攪拌した。次いで、1 ml の1 M 塩酸を溶液に添加して、分取HPLCにより、混合物を直接その成分に分離した[方法 8]。該生成物の分画物から、溶媒をロータリーエバポレーターにて排出して、残留物を高圧下で乾燥させた。これにより、ジアステレオマー混合物として100 mg(理論値の83%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 1.03$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>.

20

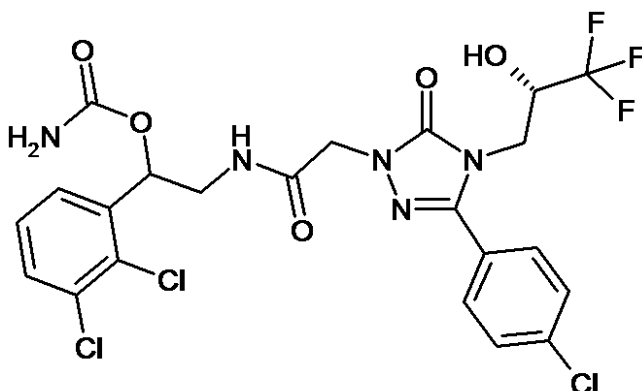
キラル相での分取HPLCにより[方法 15a]、2つのジアステレオマーを分離できた(実施例51および実施例52を参照されたい)。

## 【 0 2 8 0】

## 実施例51

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)アセチル)アミノ]-1-(2,3-ジクロロフェニル)エチル カルバメート(ジアステレオマー-1)

## 【化 1 2 5】



30

方法 15aに従って、100 mgの実施例50の化合物のクロマトグラフィー分離から最初に溶出するジアステレオマー。この方法により得た物質(47 mg)を、再度、分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法 8]。これにより、32 mgの純粋な表題化合物を得た。

キラル分析HPLC [方法 16] :  $R_t = 3.20$  分

## 【 0 2 8 1】

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 1.03$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 3.44 (t, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.22-4.35 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 5.91 (t, 1H), 6.59-6.89 (br. d, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.58-7.67 (m, 3H), 7.76 (d, 2H), 8.39 (t, 1H).

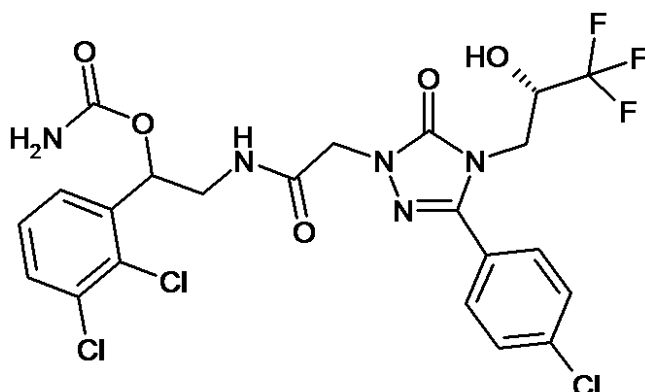
## 【 0 2 8 2】

50

## 実施例52

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}アセチル)アミノ]-1-(2,3-ジクロロフェニル)エチルカルバメート(ジアステレオマー2)

【化126】



10

方法 15aに従って、100 mgの実施例50の化合物のクロマトグラフィー分離から最後に溶出するジアステレオマー。この方法により得た物質(50 mg)を、再度、分取HPLCによる高純度の精製に供した[方法 8]。これにより、39 mgの純粋な表題化合物を得た。

20

キラル分析HPLC [方法 16]:  $R_t = 6.05$  分

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.03$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.37-3.52 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.23-4.34 (m, 1H), 4.35-4.48 (m [AB], 2H), 5.90 (dd, 1H), 6.59-6.88 (br. d, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.57-7.67 (m, 3H), 7.76 (d, 2H), 8.39 (t, 1H).

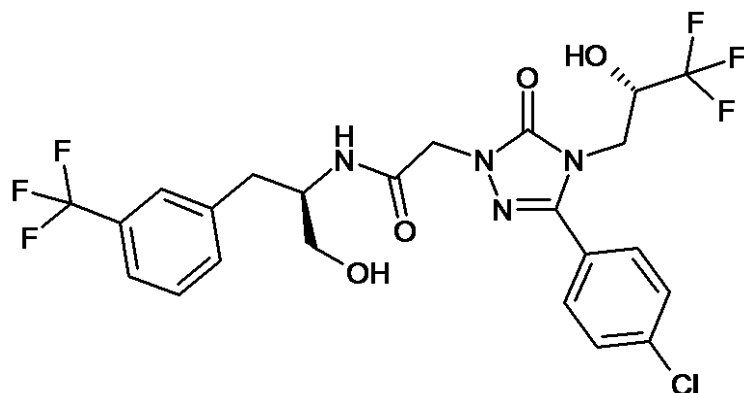
【0283】

## 実施例53

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}-N-[(2R)-1-ヒドロキシ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-2-イル}アセトアミド

30

【化127】



40

48  $\mu$ lのN,N-ジイソプロピルエチルアミンを、1.36 mlのDMF中の、50 mg (137  $\mu$ mol)の実施例8Aの化合物、42 mg (164  $\mu$ mol)の実施例45Aの化合物、39 mg (205  $\mu$ mol)のEDCおよび28 mg (205  $\mu$ mol)のHOBtの混合物に添加した。得られる混合物を、RTで終夜攪拌して、次いで分取HPLCにより直接その成分に分離した[方法 9]。これにより、61 mg (理論値の79%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 1]:  $R_t = 2.01$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 567$  (M+H)<sup>+</sup>

50

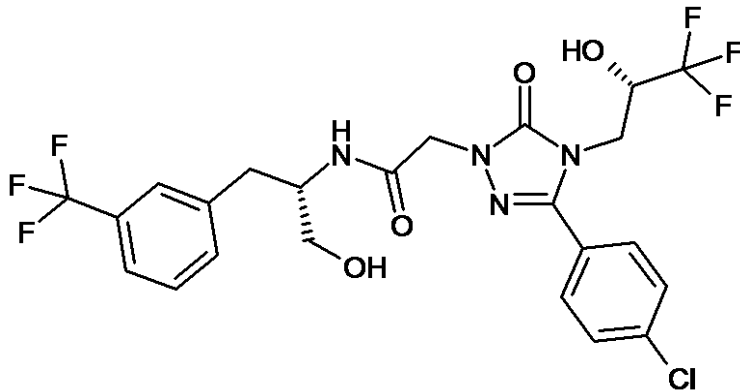
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): [ppm] = 2.75 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1H), 3.37 (dq, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.87-4.00 (m, 2H), 4.21-4.32 (m, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.90 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.45-7.59 (m, 4H), 7.63 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 8.12 (d, 1H).

【 0 2 8 4 】

#### 実施例54

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}-N-{{(2S)-1-ヒドロキシ-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-2-イル}アセトアミド

【化128】



実施例53と同様に、50 mg (137  $\mu\text{mol}$ )の実施例8Aの化合物および42 mg (164  $\mu\text{mol}$ )の実施例46Aの化合物により、53 mg (理論値の68%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.26$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 567$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

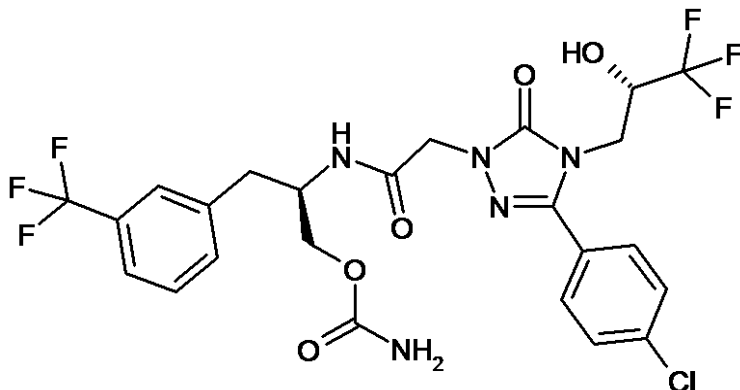
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): [ppm] = 2.75 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 3.38 (dq, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.87-4.00 (m, 2H), 4.22-4.33 (m, 1H), 4.30-4.43 (m, 2H), 4.91 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.44-7.59 (m, 4H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.74 (d, 2H), 8.11 (d, 1H).

【 0 2 8 5 】

#### 実施例55

(2R)-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}アセチル)アミノ]-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル カルバメート

【化129】



37  $\mu\text{l}$  (210  $\mu\text{mol}$ )のN,N-ジイソプロピルエチルアミンを、1.39 ml のDMF中の、38 mg (105  $\mu\text{mol}$ )の実施例8Aの化合物、42 mg (115  $\mu\text{mol}$ )の実施例47Aの化合物、28 mg (147  $\mu\text{mol}$ )のEDCおよび21 mg (147  $\mu\text{mol}$ )のHOBTの混合物に添加した。得られる混合物を、室温で2時間攪拌して、次いで1 ml の1 M 塩酸を添加して、混合物を、分取HPLCにより、



その成分を直接分離した[方法 9]。これにより、61 mg (理論値の79%)の表題化合物を得た。

【0286】

LC/MS [方法 1]:  $R_t = 2.01$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>

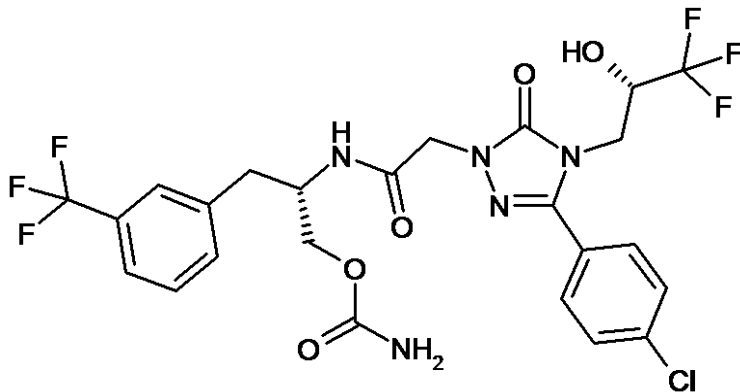
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 2.80 (dd, 1H), 2.93 (dd, 1H), 3.78-3.89 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.06-4.18 (m, 1H), 4.22-4.43 (m, 3H), 6.44-6.73 (br. s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.47-7.60 (m, 4H), 7.63 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 8.26 (d, 1H).

【0287】

実施例56

(2S)-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]アセチル)アミノ]-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピル カルバメート

【化130】



67  $\mu$ l (383  $\mu$ mol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンを、3 ml のDMF中の、70 mg (91  $\mu$ mol)の実施例8Aの化合物、79 mg (264  $\mu$ mol)の実施例48Aの化合物、44 mg (230  $\mu$ mol)のEDCおよび33 mg (230  $\mu$ mol)のHOBtの混合物に添加した。得られる混合物を、室温で終夜攪拌して、次いで1 ml の1 M 塩酸を添加し、混合物を分取HPLCにより、その成分を直接分離した[方法 9]。これにより、64 mg (理論値の55%)の表題化合物を得た。

【0288】

LC/MS [方法 1]:  $R_t = 2.03$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>

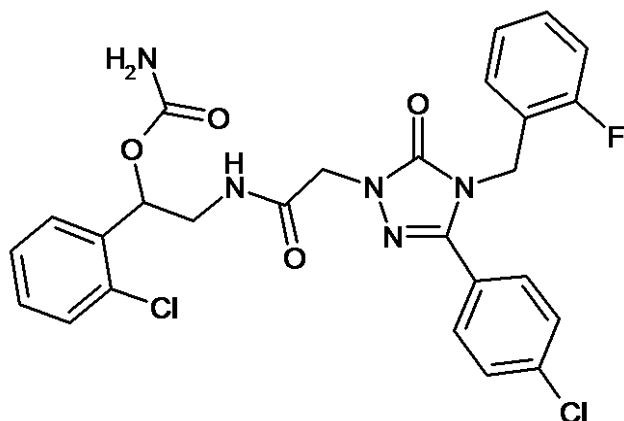
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 2.80 (dd, 1H), 2.93 (dd, 1H), 3.78-3.89 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.06-4.18 (m, 1H), 4.22-4.32 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 6.42-6.72 (br. s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.46-7.59 (m, 4H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.72-7.77 (m, 2H), 8.25 (d, 1H).

【0289】

実施例57

1-(2-クロロフェニル)-2-([3-(4-クロロフェニル)-4-(2-フルオロベンジル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセチル)エチル カルバメート(ラセミ化合物)

## 【化131】



10

4 ml のDMF中の、66 mg (182  $\mu\text{mol}$ )の[3-(4-クロロフェニル)-4-(2-フルオロベンジル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]酢酸[WO 2007/134862における実施例156Aを参照されたい]、47 mg (219  $\mu\text{mol}$ )の実施例40Aの化合物、42 mg (219  $\mu\text{mol}$ )のEDCおよび35 mg (219  $\mu\text{mol}$ )のHOBtの混合物を、RTで終夜攪拌し、次いで1 ml の1 M 塩酸を添加して、混合物を、分取HPLCにより、その成分に直接分離した[方法 23]。これにより、64 mg (理論値の63%)の表題化合物を得た。

20

LC/MS[方法 1]:  $R_t = 1.25$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 558$  (M+H)<sup>+</sup>

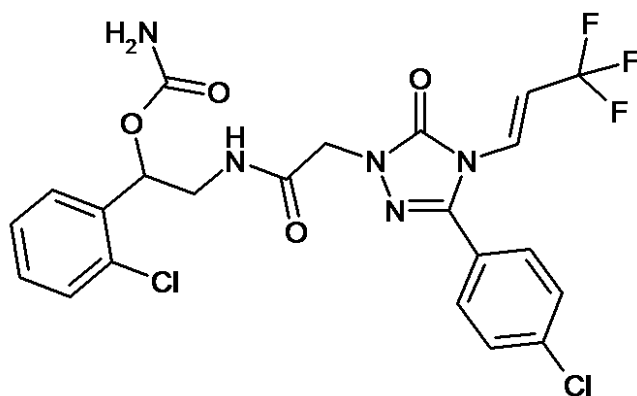
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] = 3.36-3.51 (m, 2H), 4.40-4.52 (m [AB], 2H), 5.03 (br. s, 2H), 5.90 (dd, 1H), 6.55-6.91 (2 br. s, 2H), 7.04-7.19 (m, 3H), 7.27-7.42 (m, 3H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.54 (s, 4H), 8.43 (t, 1H).

## 【0290】

## 実施例58

1-(2-クロロフェニル)-2-[(3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(1E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-1-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}アセチル)アミノ]エチル カルバメート(ラセミ化合物)

## 【化132】



30

40

4 ml のDMF中で、128 mg (369  $\mu\text{mol}$ )の実施例33Aの化合物、95 mg (443  $\mu\text{mol}$ )の実施例40Aの化合物、85 mg (443  $\mu\text{mol}$ )のEDCおよび71 mg (443  $\mu\text{mol}$ )のHOBtの混合物を、室温で終夜攪拌し、次いで1 ml の1 M 塩酸を添加して、混合物を、分取HPLCにより、その成分に直接分離した[方法 23]。これにより、130 mg (理論値の65%)の表題化合物を得た。

## 【0291】

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.30$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 544$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] = 3.36-3.51 (m, 2H), 4.40-4.52 (m [AB], 2H),

50

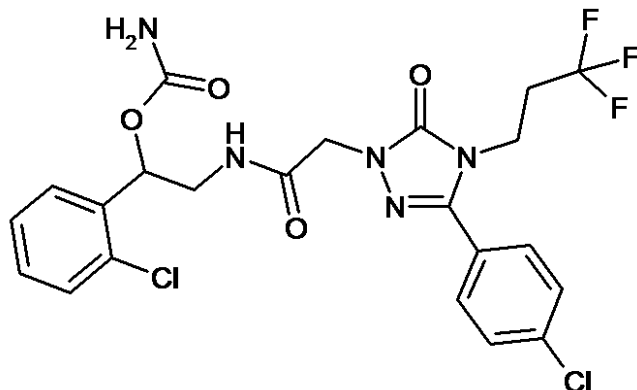
5.91 (dd, 1H), 6.50-6.95 (2 br. s, 2H), 6.87 (dq, 1H), 7.18 (dq, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.62-7.72 (m, 4H), 8.44 (t, 1H).

【 0 2 9 2 】

**実施例59**

1-(2-クロロフェニル)-2-({[3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセチル}アミノ)エチル カルバメート(ラセミ化合物)

【 化 1 3 3 】



10

20

20 ml のメタノール中の、50 mg (92  $\mu$ mol) の実施例58の化合物の溶液を、1 ml/分の流速で、60 の温度および標準圧で5% Pt/C カートリッジと適合する連続フロー水素添加装置(H-Cube, Thales Nano, Budapest, Model HC-2-SS)中で水素付加を行った。反応が終了した後に、溶液からメタノールを、ロータリーエバポレーターで排除して、残留物を、分取HPLCにより精製した[方法 23]。これにより、22 mg (理論値の44%)の表題化合物を得た。

【 0 2 9 3 】

LC/MS [方法 3] :  $R_t = 1.20$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 546$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 2.57-2.67 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.36-4.47 (m [AB], 2H), 5.89 (dd, 1H), 6.48-6.89 (2 br. s, 2H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.61-7.71 (m, 4H), 8.38 (t, 1H).

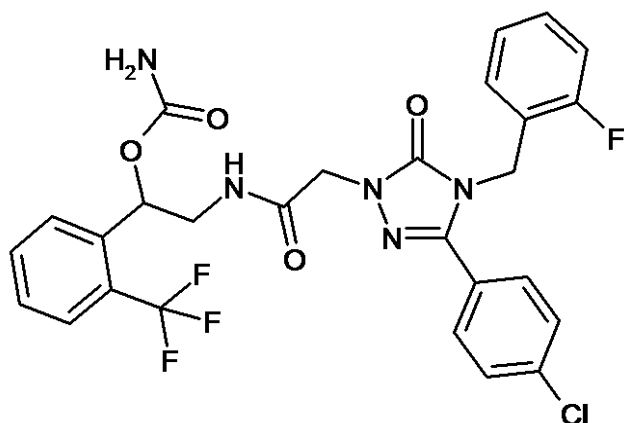
30

【 0 2 9 4 】

**実施例60**

2-({[3-(4-クロロフェニル)-4-(2-フルオロベンジル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセチル}アミノ)-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル カルバメート(ラセミ化合物)

【 化 1 3 4 】



40

50

2.4 ml のDMF中の、40 mg (111  $\mu\text{mol}$ )の[3-(4-クロロフェニル)-4-(2-フルオロベンジル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]酢酸[製造のためには、WO 2007/134862における実施例156Aを参照されたい]、33 mg (133  $\mu\text{mol}$ )の実施例37Aの化合物、25 mg (133  $\mu\text{mol}$ )のEDCおよび21 mg (133  $\mu\text{mol}$ )のHOBtの混合物を、室温で終夜攪拌して、次いで1 ml の1 M 塩酸を添加して、分取HPLCにより、混合物をその成分に直接分離した[方法 20]。これにより、53 mg (理論値の81%)の表題化合物を得た。

【0295】

LC/MS [方法 4] :  $R_t = 1.04$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 592$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : [ppm] = 3.37-3.52 (m, 2H), 4.39-4.52 (m [AB], 2H), 5.03 (s, 2H), 5.92 (dd, 1H), 6.45-6.88 (2 br. s, 2H), 7.03-7.20 (m, 3H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 5H), 7.66-7.77 (m, 3H), 8.46 (t, 1H).

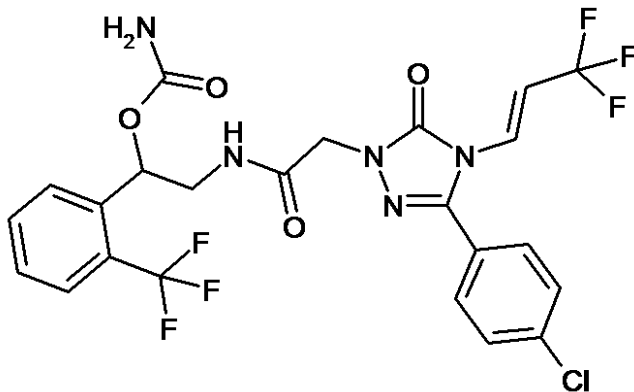
10

【0296】

実施例61

2-[(3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-[(1E)-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン-1-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル}アセチル)アミノ]-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル カルバメート(ラセミ化合物)

【化135】



20

1.2 ml のDMF中の、39 mg (111  $\mu\text{mol}$ )の実施例33Aの化合物、33 mg (133  $\mu\text{mol}$ )の37Aの化合物、25 mg (133  $\mu\text{mol}$ )のEDCおよび21 mg (133  $\mu\text{mol}$ )のHOBtの混合物を、RTで終夜攪拌して、次いで1 ml の1 M 塩酸を添加して、分取HPLCにより、混合物をその成分に直接分離した[方法 20]。これにより、52 mg (理論値の81%)の表題化合物を得た。

30

【0297】

LC/MS [方法 3] :  $R_t = 1.34$  分 ; MS [ESIpos] :  $m/z = 578$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : [ppm] = 3.36-3.51 (m, 2H), 4.40-4.51 (m [AB], 2H), 5.89-5.96 (m, 1H), 6.47-6.82 (br. s, 2H), 6.86 (dq, 1H), 7.18 (dq, 1H), 7.54 (br. t, 1H), 7.62-7.75 (m, 7H), 8.46 (t, 1H).

【0298】

実施例62

2-([3-(4-クロロフェニル)-5-オキソ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセチル)アミノ)-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル カルバメート(ラセミ化合物)

40



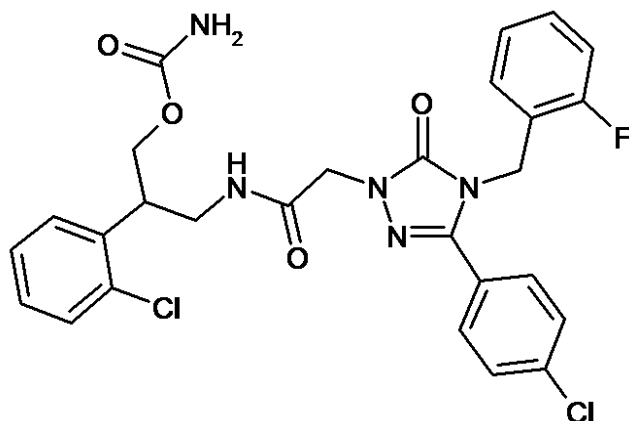
n, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 4.36-4.46 (m, 2H), 6.48 (br. s, 2H), 6.86 (dq, 1H), 7.13-7.21 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.60-7.71 (m, 4H), 8.24 (t, 1H).

【0302】

#### 実施例64

2-(2-クロロフェニル)-3-({[3-(4-クロロフェニル)-4-(2-フルオロベンジル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセチル}アミノ)プロピルカルバメート(ラセミ化合物)

【化138】



10

20

実施例63の方法と同様にして、49 mg (135  $\mu$ mol)の[3-(4-クロロフェニル)-4-(2-フルオロベンジル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]酢酸[製造のためには、WO 2007/134862において実施例156Aを参照されたい]を、34 mg (149  $\mu$ mol)の実施例15Aの化合物と反応させる。これにより、27 mg (理論値の35%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.26$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 572/574$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.31-3.41 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.66 (quin, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 4.35-4.46 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.48 (br. s, 2H), 7.02-7.20 (m, 3H), 7.22-7.35 (m, 3H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 4H), 8.23 (t, 1H).

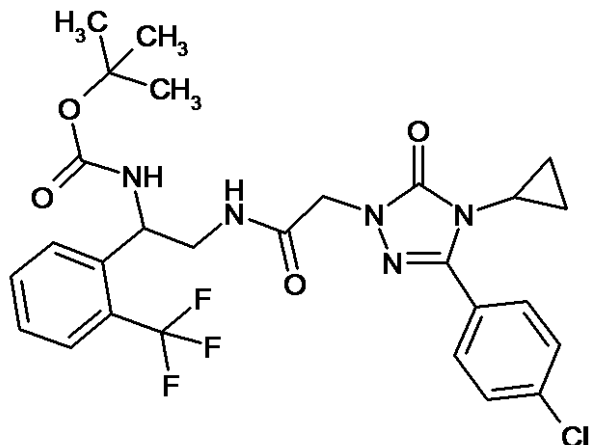
30

【0303】

#### 実施例65

tert-ブチル {2-({[3-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]アセチル}-アミノ)-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバメート(ラセミ化合物)

【化139】



40

50

実施例63の方法と同様にして、43 mg (146  $\mu\text{mol}$ )の[3-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]酢酸[製造のためには、WO 2007/134862における実施例88Aを参照されたい]を、49 mg (161  $\mu\text{mol}$ )のtert-ブチル {2-アミノ-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバメートと反応させた。これにより、59 mg (理論値の69%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.14$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 580$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 0.54-0.61 (m, 2H), 0.87-0.94 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 3.18 (tt, 1H), 3.22-3.33 (m, 2H), 4.29-4.39 (m, 2H), 5.01 (br. s, 1H), 7.47 (q, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.63-7.75 (m, 3H), 7.81 (d, 2H), 8.20 (m, 1H).

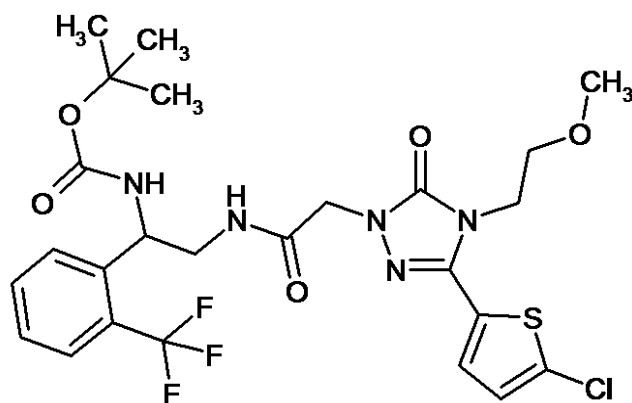
【0304】

10

#### 実施例66

tert-ブチル {2-([3-(5-クロロ-2-チエニル)-4-(2-メトキシエチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-アセチル)アミノ}-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバメート(ラセミ化合物)

【化140】



20

実施例63の方法と同様にして、47 mg (146  $\mu\text{mol}$ )の実施例52Aの化合物を、49 mg (161  $\mu\text{mol}$ )のtert-ブチル{2-アミノ-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバメートと反応させた。これにより、60 mg (理論値の68%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.13$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 604$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 1.35 (s, 9H), 3.21 (s, 3H), 3.23-3.28 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.55 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.37 (s, 2H), 5.00 (br. s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.43-7.54 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.63-7.76 (m, 3H), 8.26 (m, 1H).

【0305】

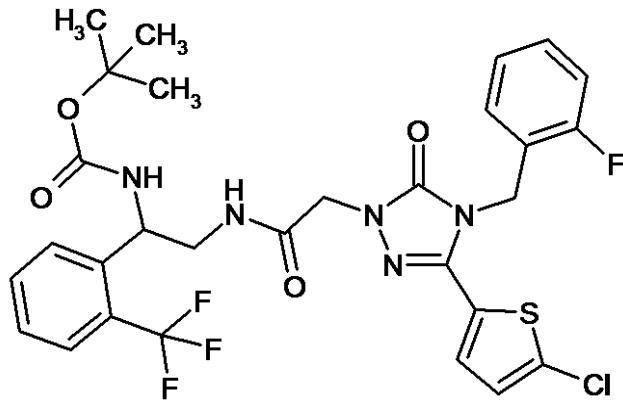
30

#### 実施例67

tert-ブチル {2-([3-(5-クロロ-2-チエニル)-4-(2-フルオロベンジル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-アセチル)アミノ}-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバメート(ラセミ化合物)

40

## 【化141】



10

実施例63の方法と同様にして、54 mg (146  $\mu\text{mol}$ )の[3-(5-クロロ-2-チエニル)-4-(2-フルオロベンジル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]酢酸[製造のためには、WO 2007/134862中の実施例154Aを参照されたい]を、49 mg (161  $\mu\text{mol}$ )のtert-ブチル{2-アミノ-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}カルバメートと反応させた。これにより、64 mg (理論値の67%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.52$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 654$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 1.35 (s, 9H), 3.20-3.41 (m, 2H), 4.38-4.49 (m, 2H), 4.96-5.08 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.03-7.10 (m, 1H), 7.12-7.28 (m, 4H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.63-7.78 (m, 3H), 8.28-8.36 (m, 1H).

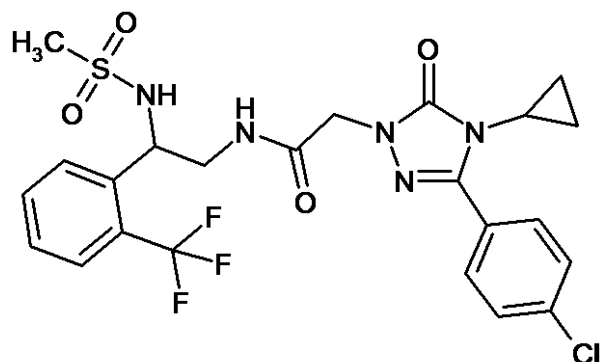
20

## 【0306】

## 実施例68

2-[3-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}アセトアミド(ラセミ化合物)

## 【化142】



30

40

室温で、4.1  $\mu\text{l}$ のメタンサルホニル塩化物を、0.5 mlのピリジン中の29 mg (48  $\mu\text{mol}$ )の実施例59Aの化合物の溶液に添加した。該混合物を、1時間室温で攪拌して、別の4.1  $\mu\text{l}$ のメタンサルホニル塩化物を添加した。該混合物を、室温でさらに18時間攪拌し、さらなる12.3  $\mu\text{l}$ のメタンサルホニル塩化物を、3時間(265  $\mu\text{mol}$ , 全体で5.5 eq.)かけて添加した。1時間後に、揮発成分を、ロータリーエバポレーターで除去した。残留物を少量のDMSOに溶解して、分取HPLCにより精製した[方法 9]。これにより、17 mg (理論値の65%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.19$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 558$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 0.53-0.64 (m, 2H), 0.87-0.95 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 3.18 (tt, 1H), 3.27-3.44 (m, 2H), 4.31-4.42 (m, 2H), 4.74-4.84 (m, 1H),

50



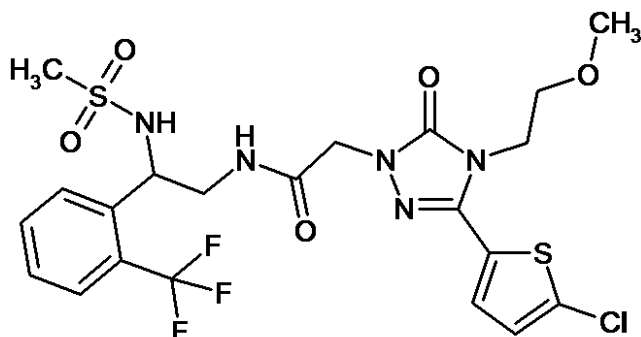
7.51 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.67-7.76 (m, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.22 (t, 1H).

【0307】

実施例69

2-[3-(5-クロロ-2-チエニル)-4-(2-メトキシエチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}アセトアミド(ラセミ化合物)

【化143】



10

実施例68の方法と同様にして、29 mg (46  $\mu$ mol)の実施例60Aの化合物を、メタンスルホニル塩化物と反応させた。これにより、25 mg (理論値の92%)の表題化合物を得た。

20

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.18$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 582$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 2.72 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.25-3.46 (m, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.35-4.45 (m, 2H), 4.75-4.84 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.67-7.79 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.93-8.05 (m, 1H), 8.30 (t, 1H).

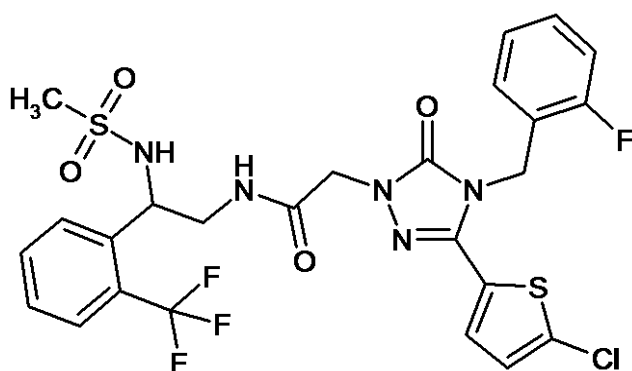
【0308】

実施例70

2-[3-(5-クロロ-2-チエニル)-4-(2-フルオロベンジル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}アセトアミド(ラセミ化合物)

30

【化144】



40

実施例68の方法と同様にして、35 mg (52  $\mu$ mol)の実施例61Aの化合物を、メタンスルホニル塩化物と反応させた。これにより、14 mg (理論値の41%)の表題化合物を得た。

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.33$  分; MS [ESIpos]:  $m/z = 632$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 2.72 (s, 3H), 3.30-3.48 (m, 2H), 4.41-4.53 (m, 2H), 4.76-4.83 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.04-7.11 (m, 1H), 7.13-7.28 (m, 4H), 7.31-7.41 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.68-7.78 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.36 (t, 1H).

【0309】

50

## B. 薬理的活性の評価

本発明の化合物の薬理的な作用を、以下のアッセイに示した：

【表 2】

略語：

EDTA	エチレンジアミン四酢酸塩	
DMEM	ダルベッコ改変イーグル培地	
FCS	ウシ胎児血清	
HEPES	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニウム酢酸塩	10
SmGM	平滑筋細胞増殖培地	
トリス-HCl	2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール塩酸塩	

【0310】

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、

ヒトおよびラット由来の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および本発明の化合物の活性の定量化を組換え細胞系を用いて行う。これらの細胞は、ハムスターの卵巣上皮細胞から得られる (Chinese Hamster Ovary, CHO K1, ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, USA)。この試験細胞系は、コファクターコセレンテラジンとの再構成後に、遊離カルシウム濃度が増加する場合に発光するカルシウム感受性光タンパク質エクオリンの改変形態を構成的に発現する [Rizuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T, Nature 358, 325-327 (1992)]。さらに、この細胞は、ヒトまたはラットV1aまたはV2受容体を安定に形質移入される。Gs-カップリングV2受容体の場合には、該細胞は、独立して、または融合遺伝子としてのいずれかとして、広宿主域G<sub>16</sub>タンパク質をコードするさらなる遺伝子を安定に形質移入される [Amatruda TT, Steele DA, Slepak VZ, Simon MI, Proceedings in the National Academy of Science USA 88, 5587-5591 (1991)]。得られるバソプレッシン受容体試験細胞は、カルシウムイオンの細胞内放出により組換え発現したバソプレッシン受容体の刺激に対して反応し、生じるエクオリン発光を好適なルミノメーターにより定量され得る [Milligan G, Marshall F, Rees S, Trends in Pharmacological Sciences 17, 235-237 (1996)]。

【0311】

試験方法：

アッセイの前日に、384ウェルマイクロタイタープレート中の培養培地 (DMEM, 10% FCS, 2 mM グルタミン, 10 mM HEPES) に細胞を播種し、細胞インキュベーター内に保持した (96%湿度、5% v/v CO<sub>2</sub>, 37 °C)。アッセイ当日に、培養培地を、コファクターコセレンテラジン (50 μM) を追加に含有するTyrode溶液 (140 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 20 mM グルコース, 20 mM HEPES) に置換して、次いでこのマイクロタイタープレートをさらに3-4時間インキュベートした。様々な濃度の試験物質を、アゴニスト [Arg<sup>8</sup>]-バソプレッシンを加える前にマイクロタイターウェル中に10~20分間置いて、得られる光シグナルをルミノメーターにより即時測定した。このIC<sub>50</sub>値を、GraphPad PRISM コンピュータープログラム (Version 3.02) を用いて計算した。

【0312】

ヒトV1aまたはV2受容体を形質移入された細胞系に対する本発明の化合物についての代表的なC<sub>50</sub>値を以下の表に示す：

表

10

20

30

40

【表 3】

実施例番号	IC <sub>50</sub> hV1a [ $\mu$ M]	IC <sub>50</sub> hV2 [ $\mu$ M]
2	0.001	0.016
6	0.012	0.001
9	0.063	0.005
10	0.024	0.009
13	0.004	0.070
19	0.013	0.011
25	0.008	0.005
33	0.017	0.008
36	0.019	0.013
39	0.025	0.010
42	0.008	0.003
47	0.005	0.002
52	0.007	0.002
53	0.004	0.015
57	0.010	0.022
59	0.014	0.048
66	0.051	1.2
67	0.018	0.30
69	0.13	3.5

10

20

## 【 0 3 1 3 】

## B-2. 線維化促進遺伝子の調節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インビトロアッセイ

ラットの心臓組織から単離した細胞系統H9C2は、心筋細胞型(American Type Culture Collection ATCC No. CRL-1446)として記述され、高コピー数のバソプレッシンV1A 受容体 AVPR1Aを内在的に発現するが、AVPR2発現は検出され得ない。受容体アンタゴニストによる遺伝子発現のAVPR1A-依存性調節の阻害に対する細胞アッセイのための手順は次のとおりである：

30

H9C2 細胞を、細胞培養のために、12ウェルマイクロタイタープレートにおいて、2% FCSおよび1% ペニシリン/ストレプトマイシン溶液(Invitrogen, Cat. No. 10378-016)を有するOpti-MEM 培地(1.0 ml)(Invitrogen Corp., Carlsbad CA, USA, Cat. No. 11058-021)中において、100 000 細胞/ウェルの細胞密度で播種し、細胞インキュベーター(96% 湿度、5% v/v 炭素 ジオキシド、37 )内に保持した。24時間後、3つのウェル(トリPLICATE)には、ピヒクル溶液(ネガティブコントロール)、バソプレッシン溶液([Arg<sup>8</sup>]-バソプレッシンアセテート, Sigma, カタログ番号V9879)または試験物質(ピヒクルに溶解した：20重量%のエタノール水)およびバソプレッシン溶液を入れる。細胞培養中に、バソプレッシン最終濃度は、0.05  $\mu$ Mであった。細胞アッセイ中でエタノールの終濃度が0.1%を超えないように、試験物質溶液を細胞培養物に少量添加した。6時間のインキュベーション後に、培養上清を吸引して、接着細胞を、250  $\mu$ lのRLT 緩衝液(Qiagen, Ratingen, Cat. No. 79216)中で分解して、RNeasyキット(Qiagen, Cat. No. 74104)を用いて、この分解物からRNAを単離した。これを、DNAse 消化(Invitrogen, Cat. No. 18068-015)、cDNA 合成(ImProm-II Reverse Transcription System, Promega, Cat. No. A3800)およびRT PCR(pPCR MasterMix RT-QP2X-03-075; Eurogentec, Seraing, Belgium)に付した。全ての方法を、試験試薬製造者の実用プロトコールに従って行った。6-FAM TAMRA-標識プローブと共にPrimer3Plus programを用いる、RT PCRのためのプライマーセットを、mRNA 遺伝子配列に基づいて選択した(NCBI Genbank Entrez Nucleotide Data Base)。様々なアッセイパッ

40

50

チの細胞における相対的なmRNA 発現を決定するためのRTPCRを、Applied Biosystems ABI Prism 7700 配列検出器を用いて、装置操作の説明書に従って、96-ウェルまたは384-ウェルマイクロタイタープレート形式で実施した。相対遺伝子発現を、リボゾーマルタンパク質 L-32 遺伝子の発現レベル(Genbank Acc. No. NM\_013226)および閾値のCt値35を参照して、Ct値で表した[Applied Biosystems, User Bulletin No. 2 ABI Prism 7700 S DS December 11, 1997 (updated 10/2001)]。

#### 【0314】

### B-3. 心血管効果を決定するためのインビボアッセイ：麻酔ラットに対する血圧測定(‘バソプレッシン攻撃モデル)

ケタミン/キシラジン/ペントバルビタール注射の麻酔下でオスのSprague-Dawleyラット(250-350 g 体重)において、ヘパリン含有(500 IU/ml)等張塩化ナトリウム溶液で予め充填されたポリエチレンチューブ(PE-50; Intramedic (商標登録))を、頸静脈および大腿部血管に挿管した後につないだ。一つの静脈アクセスから、注射器を用いて、Arg-バソプレッシンを注射した；試験物質を、第二の静脈アクセスから投与した。収縮期血圧の決定のために、圧カテーテル(Millar SPR-320 2F)を頸動脈につないだ。好適な記録用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出する圧力変換器に動脈カテーテルを連結した。典型的な実験において、実験動物を、等張塩化ナトリウム溶液中のArg-バソプレッシン規定量(30 ng/kg)を用いて、10-15分間隔で3-4回の連続ボラス注射を行い、血圧が再度開始レベルに到達した場合、試験中の物質を、好適な溶媒中で、ボラスとして、後続の継続中の点滴と共に投与した。この後に、規定した間隔(10-15分)で、開始時と同量のArg-バソプレッシンを再度投与した。血圧値に基づいて、試験物質がArg-バソプレッシンの血圧上昇効果を弱める程度まで測定を行う。コントロールの動物は、試験物質の代わりに溶媒のみを受容した。

#### 【0315】

静脈内投与の後に、本発明の化合物は、溶媒コントロールと比較して、Arg-バソプレッシンにより生じる血圧上昇の阻害をもたらす。

#### 【0316】

### B-4. 心血管効果を検出するためのインビボアッセイ：代謝ケージ中の覚醒ラットに対する利尿調査

Wistar ラット(300-450 g 体重)を、自由摂食(Altromin)および自由飲水にて飼育した。実験中に、動物を、この体重クラスのラットに好適な代謝ケージ内で夫々4~8時間の間自由摂食(Altromin)および自由飲水にて飼育した(Tecniplast Deutschland GmbH, D-8238 3 Hohenpei enberg)。実験の開始時に、動物を、好適な溶媒中で1~3 ml/kg体重の量の試験中の物質を、胃への胃管栄養法により投与した。コントロールの動物は、溶媒のみを受容する。コントロール試験および物質試験を、同日に平行して行った。コントロール群および物質投薬群は、各々4~8匹の動物から構成される。実験中、動物により排泄された尿を、ケージの底にある受容器に継続的に回収した。単位時間あたりの尿の量を、各動物につき個別に測定し、尿中に排出されたナトリウムおよびカリウムイオン濃度を、炎光度法の標準的な方法により測定した。十分な量の尿を得るために、動物を、試験開始時に、規定量の水を胃管栄養法により投与した(通常、体重の10 ml/kg)。試験開始前および試験終了後に、個々の動物の体重を測定した。

#### 【0317】

経口投与後、溶媒コントロールの適用と比較して、本発明の化合物は、主に水の排泄増加(自由水利尿)に基づく尿の排泄増加をもたらす。

#### 【0318】

### B-5. 心血管効果を検出するためのインビボアッセイ：麻酔したイヌに対する血行動態調査

20~30 kgの体重のオスまたはメスの雑種犬(Mongrels, Marshall BioResources, USA)を、外科的介入、血行動態および機能研究(functional investigation termini)のためにペントバルビタールで麻酔した(30 mg/kg iv, Narcoren (登録商標), Merial, Germany)

。塩化アルクロニウム(3 mg/動物 iv, Alloferin (登録商標), ICN Pharmaceuticals, Germany)は、さらに筋肉弛緩剤としての役割も果たす。イヌに挿管して、酸素/大気混合物(40/60%, 約5-6 L/分)を用いて呼吸させる。呼吸は、Draeger(Sulla 808)の呼吸器を用いて行い、二酸化炭素分析器(Engstroem)を用いてモニターした。麻酔を、ペントバルビタール(50 µg/kg/分)の連続点滴により維持した; フェンタニルを、鎮痛剤として使用した(10 µg/kg/h)。ペントバルビタールの代替として、イソフルランを使用できる(1-2容量%)。

#### 【0319】

予備的介入において、イヌに心臓ペースメーカーを留置させた。最初の薬剤試験前の21日目の時点で(即ち、実験開始時)、Biotronik (Logos(登録商標))の心臓のペースメーカーを、皮下の皮膚ポケットに埋め込み、照明を用いて外部頸静脈から右心室へと進向するペースメーカーの電極を介してその心臓に連結させた。

10

#### 【0320】

ペースメーカーの埋め込みと同時に、大腿部動脈中での外筒導入器(sheath introducer)(Avanti+(登録商標); Cordis)による7F 生検鉗子(Cordis)の逆行による、大動脈弁からの非侵襲的通過の後に、心エコー検査および照射によりモニターしながら僧帽弁の病変を画定する。その後、全てのアクセスを取り外して、イヌを麻酔から自然覚醒させた。さらに7日後(即ち、最初の薬物試験の前の14日)、上記ペースメーカーを作動させて、心臓を1分あたり220回の拍数で刺激した。

#### 【0321】

20

以下の装置を用いてペースメーカー刺激開始から14後および28日後に実際の薬物試験を実施する:

- ・膀胱緩和および尿の流量の測定のための、膀胱カテーテルの導入;
- ・ECG測定のために四肢へのECGの取り付け;
- ・塩化ナトリウム溶液で満たしたFluidmedic(登録商標)PE-300チューブの大腿動脈への導入;
- ・心臓の血行動態を測定するために、このチューブは、全身的血圧を測定するために、圧力センサー(Braun Melsungen, Germany)に連結される;
- ・心臓の血行動態を測定するための、左心房を通過するか、または、頸動脈に固定したポートを通過する、Millar Tip カテーテル(350 PC型、Millar Instruments, Houston, USA)の導入;
- ・心拍出量、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、頸静脈を介する肺動脈へのSwan-Ganz カテーテル(CCOmbo 7.5F, Edwards, Irvine, USA)の導入;
- ・ペントバルビタールの注入、液体置換および血液採取(物質の血漿レベルまたは他の臨床上の血液値の決定のための)のための、橈側皮静脈における動脈カテーテルの留置;
- ・フェンタニルおよびアルドステロン注入および物質投与のための、伏在静脈における血管カテーテルの留置;
- ・4 mU/kg/分の用量までのバソプレッシン(Sigma)注入。その後、この投薬量で薬理学的物質を試験した。

30

#### 【0322】

40

必要であれば主なシグナルを増幅させ(Gould amplifier, Gould Instrument Systems, Valley View, USA または Edwards Vigilance-Monitor, Edwards, Irvine, USA)、その後、Ponemah システム(DataSciences Inc., Minneapolis, USA)に評価のために送る。試験期間にわたりシグナルを継続的に記録し、さらにこのソフトウェアでデジタル処理し、30秒間の平均を取る。

#### 【0323】

### C. 医薬組成物の例示的实施態様

本発明の化合物は、以下の方法で医薬製剤に変換できる:

錠剤:

組成物:

50

100 mgの本発明の化合物、50 mgのラクトース(一水和物)、50 mgの トウモロコシデンブ(天然)、10 mgの ポリビニルピロリドン(PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Germany)および2 mgのステアリン酸マグネシウム。

錠剤重量212 mg、直径8 mm、曲率半径12 mm。

【0324】

製造：

本発明の化合物、ラクトースおよびデンブンの混合物を、5%濃度のPVP水溶液(m/m)を用いて造粒する。顆粒を乾燥させて、その後ステアリン酸マグネシウムと5分間混合した。この混合物を通常の打錠機で打錠する(錠剤の形状について、上記を参照されたい)。打錠のためのガイドラインの打錠力は、15 kNである。

10

【0325】

経口投与できる懸濁剤：

組成：

1000 mgの本発明の化合物、1000 mgのエタノール(96%)、400 mgのRhodigel(登録商標)[FMC(Pennsylvania, USA)のキサンタンガム]および99 gの水。

10 mlの経口懸濁剤は、本発明の化合物100 mgの単回用量に相当する。

【0326】

製造：

Rhodigelをエタノールに懸濁し、本発明の化合物を懸濁液に添加する。攪拌しながら水を添加する。混合物を、Rhodigelの膨潤が完了するまで、約6時間攪拌する。

20

【0327】

経口投与できる液剤：

組成：

500 mgの本発明の化合物、2.5 gのポリソルベートおよび97 gのポリエチレングリコール400。経口液剤20 gは、本発明による化合物100 mgの単回用量に相当する。

【0328】

製造：

本発明の化合物を、ポリエチレングリコールとポリソルベートの混合物中に攪拌しながら懸濁する。本発明による化合物が完全に溶解するまで、攪拌過程を継続する。

【0329】

i.v.液剤：

本発明の化合物を、生理的に耐容される溶媒(例えば、等張生理食塩水、5%グルコース溶液および/または30%PEG 400溶液)に、飽和溶解度より低い濃度で溶解する。溶液を濾過滅菌し、無菌かつパイロジェンを含まない注射容器に充填するのに使用する。

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I			
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	3/12	(2006.01)	A 6 1 P	3/12	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(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 100185959

弁理士 今藤 敏和

(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 シャンタル・フルストナー

ドイツ4 5 4 7 8 ミュールハイムノルール、アルノルトシュトラッセ3 3 番

(72)発明者 イェルク・ケルデニヒ

ドイツ4 2 1 1 3 ヴッパータール、ダマシュケヴェーク4 9 番

(72)発明者 マルティナ・デルベック

ドイツ4 5 2 3 9 エッセン、パストルスアッカー6 番

(72)発明者 ペーター・コルクホーフ

ドイツ4 2 1 1 3 ヴッパータール、ファルケンベルク1 2 1 番

(72)発明者 アクセル・クレッチュマー

ドイツ4 2 1 1 3 ヴッパータール、アム・アッカー2 3 番

(72)発明者 エリザベート・ポーク

ドイツ4 2 1 0 9 ヴッパータール、イム・レームブルフ2 4 番

(72)発明者 カルステン・シュメック

ドイツ4 5 4 7 2 ミュールハイムノルール、カール・フリードリヒ・ゲルデラー・シュトラッセ  
2 4 番

(72)発明者 フーベルト・トリューベル

ドイツ4 2 2 8 1 ヴッパータール、ランテ2 3 番

審査官 吉田 直裕

(56)参考文献 特表2 0 0 9 - 5 3 7 5 8 1 ( J P , A )

国際公開第2 0 0 6 / 1 1 7 6 5 7 ( W O , A 1 )

独国特許出願公開第1 0 2 0 0 8 0 6 0 9 6 7 ( D E , A 1 )

特開2 0 0 1 - 0 9 7 9 5 7 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )