

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7590343号
(P7590343)

(45)発行日 令和6年11月26日(2024.11.26)

(24)登録日 令和6年11月18日(2024.11.18)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 413/04 (2006.01)

C 0 7 D 413/04

C S P

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14

A 6 1 K 31/454(2006.01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/4545(2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

請求項の数 49 (全190頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-562988(P2021-562988)

(86)(22)出願日 令和2年4月22日(2020.4.22)

(65)公表番号 特表2022-530049(P2022-530049
A)

(43)公表日 令和4年6月27日(2022.6.27)

(86)国際出願番号 PCT/EP2020/061150

(87)国際公開番号 WO2020/216766

(87)国際公開日 令和2年10月29日(2020.10.29)

審査請求日 令和5年4月19日(2023.4.19)

(31)優先権主張番号 19170504.5

(32)優先日 平成31年4月23日(2019.4.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(31)優先権主張番号 19216875.5

(32)優先日 令和1年12月17日(2019.12.17)

最終頁に続く

(73)特許権者 510048853

エヴォテック・インターナショナル・ゲ
ゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテ
ル・ハフツング

Evotec International GmbH

ドイツ22419ハンブルク、エッセナ
ー・ボーゲン7番

(74)代理人 100127926

弁理士 結田 純次

(74)代理人 100140132

弁理士 竹林 則幸

(72)発明者 ホリー・アトン

イギリス国オックスフォードシャー オ
ーエックス14 4アールゼット・アビ

最終頁に続く

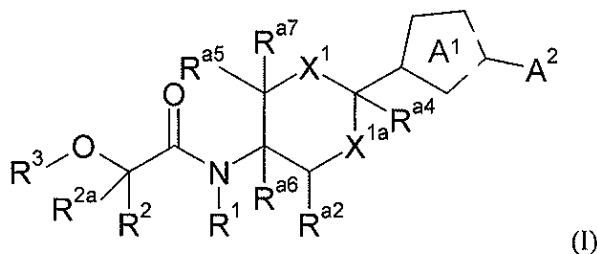
(54)【発明の名称】 統合ストレス応答経路のモジュレーター

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



らなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で場合により置換されており、ここで、置換基は同じまたは異なり；

R^{a2} 、 R^{a3} は、H、OH、 $OC_{1\sim4}$ アルキル、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、および A^{2a} からなる群から独立して選択され；

R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} は、H、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、および A^{2a} からなる群から独立して選択され、

ただし、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} の1つだけは A^{2a} であるか；

または R^{a1} ならびに R^{a2} および R^{a3} の1つは、メチレンもしくはエチレン基を形成するか；

または R^{a1} および R^{a6} は、エチレン基を形成するか；

または R^{a2} および R^{a5} は、共有結合的単結合を形成するか；

または R^{a5} 、 R^{a7} は、接続されることで、オキソ基を形成し；

A^1 は、 C_5 シクロアルキレン、 C_5 シクロアルケニレン、または窒素環原子含有5員ヘテロシクロレンであり、ここで、 A^1 は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^4 で場合により置換されており；

各 R^4 は独立して、環が少なくとも部分的に飽和されているオキソ(=O)、環が少なくとも部分的に飽和されているチオオキソ(=S)、ハロゲン、CN、 OR^5 、または $C_{1\sim6}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

R^5 は、Hまたは $C_{1\sim6}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

A^2 は、 R^{6a} または A^{2a} であり；

R^{6a} は OR^{6a1} であり、 R^{6a1} は、 A^{2a} 、または1つもしくはそれ以上のハロゲンおよび／もしくは1つの A^{2a} および／もしくは1つの OR^{6a3} で場合により置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルであるか；または R^{6a} は、1つもしくはそれ以上のハロゲンおよび／もしくは1つの A^{2a} および／もしくは1つの OR^{6a3} で場合により置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルであり；

R^{6a3} は、Hまたは $C_{1\sim4}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1\sim4}$ アルキルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

A^{2a} は、フェニル、 $C_3\sim7$ シクロアルキル、 $C_4\sim12$ ビシクロアルキル、または3員から7員のヘテロシクリルであり、ここで、 A^{2a} は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^6 で場合により置換されており；

各 R^6 は独立して、 R^{6b} 、OH、 OR^{6b} 、ハロゲン、もしくはCNであり、ここで、 R^{6b} は、シクロプロピル、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、もしくは $C_2\sim6$ アルキニルであり、ここで、 R^{6b} は、同じもしくは異なる1つもしくはそれ以上のハロゲンで場合により置換されているか；または

2つの R^6 は、接続されることで、それらが付着されている原子と一緒に、環 A^{2b} を形成し；

A^{2b} は、フェニル、 $C_3\sim7$ シクロアルキル、または3員から7員のヘテロシクリルであり、ここで、 A^{2b} は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^7 で場合により置換されており；

各 R^7 は独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニルまたは $C_2\sim6$ アルキニルであり、ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニルおよび $C_2\sim6$ アルキニルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

R^1 は、Hまたは $C_{1\sim4}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1\sim4}$ アルキルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

R^2 は、H、F、もしくは $C_{1\sim4}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1\sim4}$ アルキルは、同じもしくは異なる1つもしくはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

R^3 は、 A^3 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニルもしくは $C_2\sim6$ アルキニルであり、ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニルおよび $C_2\sim6$ アルキニルは、同じもしくは異なる

10

20

30

40

50

1つもしくはそれ以上の R^8 で場合により置換されているか；または
 R^2 および R^3 は、接続されることで、酸素原子およびそれらが付着されている炭素原子と一緒に、環 A^{3a} を形成し、ここで、 A^{3a} は、7員から12員のヘテロビシクリルであり、ここで、7員から12員のヘテロビシクリルは、同じもしくは異なる1つもしくはそれ以上の R^{10} で場合により置換されており；

R^{2a} は、HまたはFであり；

各 R^8 は独立して、ハロゲン、CN、 $C(O)OR^9$ 、 OR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)_2N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$ 、 SR^9 、 $N(R^9R^{9a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^9$ 、 $N(R^9)C(O)R^{9a}$ 、 $N(R^9)SO_2R^{9a}$ 、 $N(R^9)S(O)R^{9a}$ 、 $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$ 、 $N(R^9)C(O)OR^{9a}$ 、 $OC(O)N(R^9R^{9a})$ 、または A^3 であり；

R^9 、 R^{9a} 、 R^{9b} は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルおよび $C_2\sim 6$ アルキニルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルおよび $C_2\sim 6$ アルキニルは、同じもしくは異なる1つもしくはそれ以上のハロゲン、または1つのOH、または1つの $OC_1\sim 4$ アルキル、または1つの A^3 で場合により置換されており；

各 A^3 は独立して、フェニル、ナフチル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、3員から7員のヘテロシクリル、または7員から12員のヘテロビシクリルであり、ここで、 A^3 は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^{10} で場合により置換されており；

各 R^{10} は独立して、ハロゲン、CN、 $C(O)OR^{11}$ 、 OR^{11} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)N(R^{11}R^{11a})$ 、 $S(O)_2N(R^{11}R^{11a})$ 、 $S(O)N(R^{11}R^{11a})$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)R^{11}$ 、 $N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a}R^{11b})$ 、 SR^{11} 、 $N(R^{11}R^{11a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $N(R^{11})C(O)R^{11a}$ 、 $N(R^{11})S(O)_2R^{11a}$ 、 $N(R^{11})S(O)R^{11a}$ 、 $N(R^{11})C(O)OR^{11a}$ 、 $N(R^{11})C(O)N(R^{11a}R^{11b})$ 、 $OC(O)N(R^{11}R^{11a})$ 、環が少なくとも部分的に飽和されているオキソ(=O)、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、または $C_2\sim 6$ アルキニルであり、ここで、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルおよび $C_2\sim 6$ アルキニルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^{12} で場合により置換されており；

R^{11} 、 R^{11a} 、 R^{11b} は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルおよび $C_2\sim 6$ アルキニルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルおよび $C_2\sim 6$ アルキニルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

各 R^{12} は独立して、ハロゲン、CN、 $C(O)OR^{13}$ 、 OR^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13}R^{13a})$ 、 $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$ 、 $S(O)N(R^{13}R^{13a})$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$ 、 SR^{13} 、 $N(R^{13}R^{13a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13a}$ 、 $N(R^{13})SO_2R^{13a}$ 、 $N(R^{13})S(O)R^{13a}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$ 、または $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$ であり；

R^{13} 、 R^{13a} 、 R^{13b} は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルおよび $C_2\sim 6$ アルキニルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルおよび $C_2\sim 6$ アルキニルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されている。))

【請求項2】

R^1 はHである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項3】

R^{2a} はHである、請求項1もしくは2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項4】

X^1 は、NHまたは $N-C_1\sim 4$ アルキルであり、ここで、 $C_1\sim 4$ アルキルは、ハロゲン

10

20

30

40

50

、OH、およびO-C₁~₃アルキルからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で場合により置換されており、ここで、置換基は同じまたは異なる、請求項1から3のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項5】

X¹は、NH、N(CH₃)、N(CH₂CH₃)、またはN(CH₂CH₂OCH₃)である、請求項4に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項6】

X¹は、NHまたはN(CH₃)である、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項7】

X¹はNHである、請求項6に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項8】

R^{a2}、R^{a3}は、H、OH、OC₁~₄アルキル、ハロゲン、C₁~₄アルキル、およびA^{2a}からなる群から独立して選択され；

R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}、R^{a7}は、H、ハロゲン、C₁~₄アルキル、およびA^{2a}からなる群から独立して選択されるが、ただし、R^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}、R^{a7}の1つだけはA^{2a}であるか；

またはR^{a5}、R^{a7}は、接続されることで、オキソ基を形成する、

請求項1から7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項9】

R^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}、R^{a7}はHである、またはR^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{a6}はHであり、R^{a5}、R^{a7}は、接続されることで、オキソ基を形成する、請求項8に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項10】

R^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}、R^{a7}はHである、請求項1から9のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項11】

A¹は窒素環原子含有5員ヘテロシクレンであり、A¹は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のR⁴で場合により置換されている、請求項1から10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項12】

A¹は、オキサジアゾール、イミダゾール、イミダゾリジン、ピラゾールおよびトリアゾールからなる二価の複素環の群から選択される窒素環原子含有5員ヘテロシクレンであり、A¹は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のR⁴で場合により置換されている、請求項1から11のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項13】

A¹はオキサジアゾールであり、A¹は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のR⁴で場合により置換されている、請求項12に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項14】

A¹は、非置換であるか、または同じもしくは異なる1つもしくは2つのR⁴で置換されている、請求項1から13のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

A^1 は非置換である、請求項 14 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

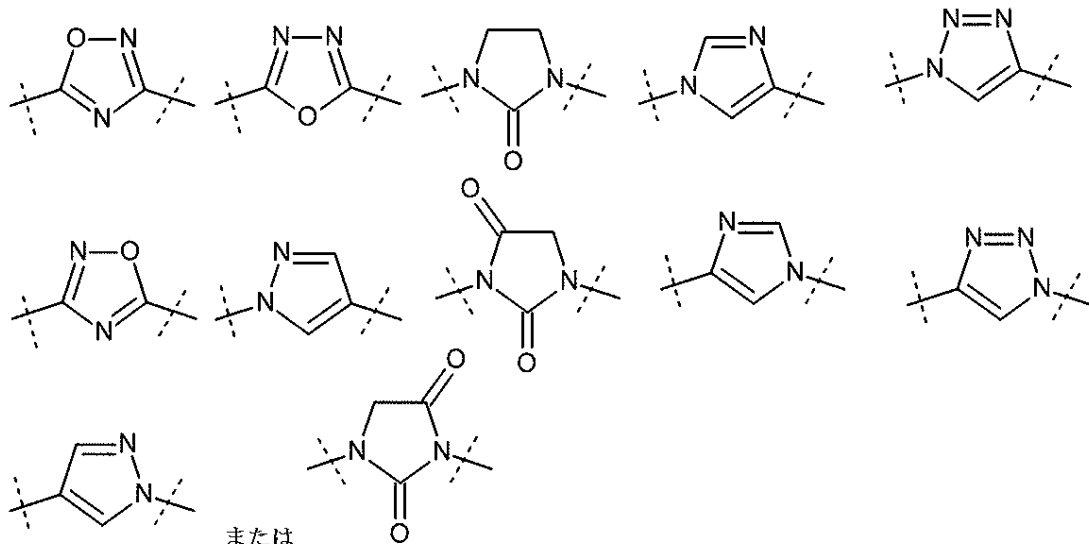
【請求項 16】

R^4 は、環が少なくとも部分的に飽和されているオキソである、請求項 1 から 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 17】

A^1 は、

【化 2】



である、請求項 1 から 16 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 18】

A^2 は R^{6a} である、請求項 1 から 17 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 19】

R^{6a} は、1 つまたはそれ以上のハロゲンおよび／または 1 つの OR^{6a3} で場合により置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである、または R^{6a} は OR^{6a1} である、請求項 18 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 20】

R^{6a1} は、1 つもしくはそれ以上の F および／または 1 つの OR^{6a3} で場合により置換されている $C_1\sim 6$ アルキルである、請求項 19 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 21】

R^{6a1} は、 $CH_2CH_2CF_3$ または $CH_2CH_2OCF_3$ である、請求項 20 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 22】

R^{6a1} は $CH_2CH_2OCF_3$ である、請求項 21 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 23】

A^2 は A^{2a} である、請求項 1 から 17 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 24】

10

20

30

40

50

A^{2a} は、フェニル、シクロブチル、アゼチジニル、ピロリジニル、または5員から6員の芳香族ヘテロシクリルであり、 A^{2a} は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^6 で場合により置換されている、請求項23に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項25】

A^{2a} は、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリルまたは1, 2, 4-オキサジアゾリルであり、 A^{2a} は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^6 で場合により置換されている、請求項24に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項26】

A^{2a} は、同じまたは異なる1つまたは2つの R^6 で置換されている、請求項1から17、23から25のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項27】

各 R^6 は独立して、F、Cl、 CF_3 、 OCH_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、 O -シクロプロピルまたはシクロプロピルである、請求項1から17、23から26のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項28】

R^2 は、 CH_3 、F、またはHである、請求項1から27のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項29】

R^2 はHである、請求項28に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項30】

R^3 は A^3 である、請求項1から29のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項31】

A^3 は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミダジニル、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロヘキシルであり、 A^3 は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^{10} で場合により置換されている、請求項1から30のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項32】

A^3 はフェニルであり、 A^3 は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^{10} で場合により置換されている、請求項1から31のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項33】

A^3 は、同じまたは異なる1つ、2つまたは3つの R^{10} で置換されている、請求項1から32のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項34】

A^3 は、同じまたは異なる1つまたは2つの R^{10} で置換されている、請求項33に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項35】

R^2 および R^3 は、酸素およびそれらが付着されている炭素原子と一緒に接続されることで、ジヒドロベンゾピラン環を形成し、ここで、該環は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^{10} で場合により置換されている、請求項1から34のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

10

20

30

40

50

【請求項 3 6】

該環は、同じまたは異なる 1 つまたは 2 つの R^{10} で場合により置換されている、請求項 3 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 3 7】

R^{10} は独立して、F、Cl、Br、CN、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 $CH=O$ 、 CH_2OH または CH_3 である、請求項 1 から 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 3 8】

R^{a1} は、H または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim 4$ アルキルは、ハロゲン、OH および $O-C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で場合により置換されており、ここで、置換基は同じまたは異なる、請求項 1 から 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

10

【請求項 3 9】

R^{a1} は、H、 CH_3 または CH_2CH_3 である、請求項 3 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 4 0】

tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - {5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート、

20

2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N - [(3S, 6R) - 6 - {5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - [2 - (4-クロロフェノキシ) プロパンアミド] - 2 - {5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート、

2 - (4-クロロフェノキシ) - N - [(3S, 6R) - 6 - {5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] プロパンアミド、

30

N - [(3R, 6S) - 6 - [5 - (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] - 2 - [(1s, 3s) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] アセトアミド、

tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - {2 - [(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド} - 2 - [5 - (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート、

2 - [(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] - N - [(3S, 6R) - 6 - [5 - (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

40

tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - [2 - (3, 4-ジクロロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - {5 - [(1s, 3s) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート、

2 - (3, 4-ジクロロフェノキシ) - N - [(3S, 6R) - 6 - {5 - [(1s, 3s) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2 - [3-クロロ-4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - N - [(3S, 6R) - 6 - {5 - [(1s, 3s) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2 - [4-クロロ-3 - (ジフルオロメチル) フェノキシ] - N - [(3S, 6R) - 6 - {5 - [2 - (トリフルオロメトキシ) エトキシ] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-

50

50

3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-シアノフェノキシ) - N- [(3 S, 6 R) - 6- {5- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

tert-ブチル (2 R, 5 S) - 5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2- [5- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3 S, 6 R) - 6- [5- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3 S, 6 R) - 6- [5- (6-メチルピリジン-3-イル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3 R, 6 S) - 6- [5- (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3 R, 6 R) - 6- [5- (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

rac-2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3 R, 6 S) - 6- [5- (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 2-オキソピペリジン-3-イル] アセトアミド、

rac-2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3 R, 6 R) - 2-オキソ-6- {5- [(1 s, 3 s) - 3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

tert-ブチル (2 R, 5 S) - 5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2- [5- (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3 S, 6 R) - 6- [5- (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

tert-ブチル (2 S, 5 R) - 5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2- [5- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3 R, 6 S) - 6- [5- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3 R, 6 S) - 6- {5- [3- (トリフルオロメトキシ) アゼチジン-1-イル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3 R, 6 S) - 6- [5- (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 1-メチルピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3 S, 6 R) - 6- [5- (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 1-メチルピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3 S, 6 R) - 6- [5- (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 1-エチルピペリジン-3-イル] アセトアミド、

10

20

30

40

50

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3R, 6S) -6- [5- (4-クロロフェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -1-エチルピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3R, 6S) -6- [5- (4-クロロフェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -1- (2-メトキシエチル) ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

tert-ブチル (2R, 5S) -5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] -2- {5- [(1s, 3s) -3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [(1s, 3s) -3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

N- [(3S, 6R) -6- [5- (5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] -2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- [5- (5-クロロピリジン-2-イル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- [5- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [3- (トリフルオロメトキシ) プロピル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

tert-ブチル (2R, 5S) -5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] -2- {5- [1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アゼチジン-3-イル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アゼチジン-3-イル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

tert-ブチル (2R, 5S) -5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] -2- [5- (3-シクロプロポキシシクロブチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- [5- (3-シクロプロポキシシクロブチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (3, 4-ジクロロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [(1s, 3s) -3- (ジフルオロメトキシ) シクロブチル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [(トリフルオロメトキシ) メチル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

tert-ブチル (2R, 5S) -5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] -2- [5- (3, 3, 3-トリフルオロ-2-メチルプロポキシ) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- [5- (3

10

20

30

40

50

, 3, 3-トリフルオロ-2-メチルプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-
 イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド、
 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-{5-[(4,
 4, 4-トリフルオロブタン-2-イル) オキシ]-1, 3, 4-オキサジアゾール-
 2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、
 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(3,
 3-ジフルオロブトキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-
 3-イル] アセトアミド、
 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-{5-[(2,
 2-ジフルオロシクロプロピル) メトキシ]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-
 イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、
 N-[(3S, 6R)-6-(5-ブトキシ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル
) ピペリジン-3-イル]-2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド
 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-{5-[(3,
 3-ジフルオロシクロペンチル) オキシ]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル
 } ピペリジン-3-イル] アセトアミド、
 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(2-
 シクロプロピルエトキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-
 3-イル] アセトアミド、
 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(3-
 メチルブトキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル
] アセトアミド、
 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-{5-[(2,
 2-ジフルオロシクロブチル) メトキシ]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル
 } ピペリジン-3-イル] アセトアミド、
 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(3,
 3-ジフルオロシクロブトキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリ
 ジン-3-イル] アセトアミド、
 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(2,
 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-
 イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド、
 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(4,
 4-トリフルオロブトキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリ
 ジン-3-イル] アセトアミド、
 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-{5-[2-
 (ジフルオロメトキシ) エトキシ]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペ
 リジン-3-イル] アセトアミド、
 tert-ブチル(2R, 5S)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)
 アセトアミド]-2-{5-[2-(トリフルオロメトキシ) エトキシ]-1, 3, 4-
 オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート、
 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-{5-[2-
 (トリフルオロメトキシ) エトキシ]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピ
 ペリジン-3-イル] アセトアミド、
 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(ペン
 チルオキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] ア
 セトアミド、
 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(3-
 メトキシプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-
 イル] アセトアミド、
 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(2

10

20

30

40

50

ーエトキシエトキシ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3R, 6S) - 6- {5- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- {5- [4, 4-ジフルオロペンチル) オキシ] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (3, 4-ジクロロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- {5- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- (5- { [2- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ} - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

tert-ブチル (2R, 5S) - 5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2- {5- [3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- {5- [3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- {5- [3- (トリフルオロメトキシ) アゼチジン-1-イル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- {5- [3- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アゼチジン-1-イル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- {5- [3- メチル-3- (トリフルオロメトキシ) アゼチジン-1-イル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- [5- (3- シクロプロポキシアゼチジン-1-イル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- {5- [3- (トリフルオロメトキシ) ピロリジン-1-イル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

tert-ブチル (2R, 5S) - 5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2- {5- [(1s, 3s) - 3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- {5- [(1s, 3s) - 3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

tert-ブチル (2R, 5S) - 5- {2- [(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド} - 2- [5- (3, 4-ジクロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート、

2- [(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] - N- [(3S, 6R) - 6- [5- (3, 4-ジクロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 1-メチル-6- {5- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

10

20

30

40

50

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [(1r, 3r) -3-シクロプロポキシシクロブチル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [(1s, 3s) -3-シクロプロポキシシクロブチル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

(2R) -2- (4-クロロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] プロパンアミド、

(2S) -2- (4-クロロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] プロパンアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- [5- (4-クロロフェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -2-オキソピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3R, 6S) -6- [5- (4-クロロフェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -2-オキソピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [(3S) -3- (トリフルオロメトキシ) ピロリジン-1-イル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [(3R) -3- (トリフルオロメトキシ) ピロリジン-1-イル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、

N- [(3S, 6R) -6- {5- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] -2- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アセトアミド、

2- [3-クロロ-4- (ジフルオロメチル) フェノキシ] -N- [(3S, 6R) -6- {5- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド、または

2- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] -N- [(3S, 6R) -6- {5- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

である、請求項1から39のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項41】

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミドである化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項42】

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3R, 6S) -6- {5- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミドである化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項43】

以下の式の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

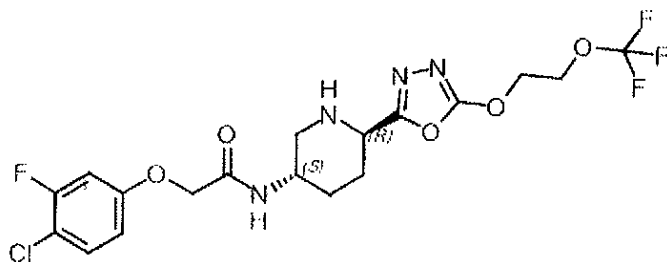
20

30

40

50

【化 3】

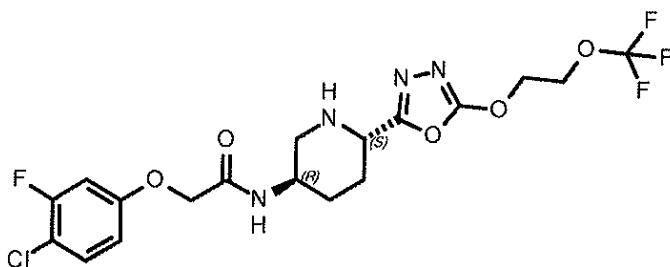


10

【請求項 4 4】

以下の式の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【化 4】

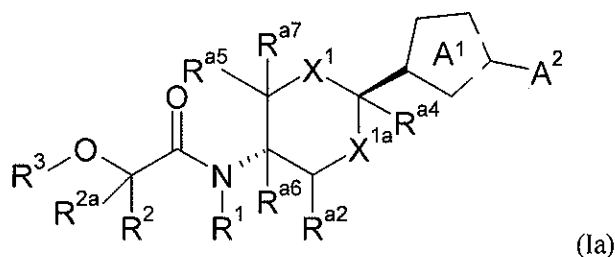


20

【請求項 4 5】

式 (I a)

【化 5】



(Ia)

30

である、請求項 1 から 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体。

【請求項 4 6】

請求項 1 から 4 5 のいずれか 1 項に定義された少なくとも 1 種の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体を、薬学的に許容される担体と一緒に、場合により 1 種またはそれ以上の他の生物活性化合物または薬学的組成物との組合せで含む医薬組成物。

40

【請求項 4 7】

統合ストレス応答と関連する 1 つまたはそれ以上の疾患または障害の処置または防止のための医薬の製造のための、請求項 1 から 4 5 のいずれか 1 項に定義された化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または請求項 4 6 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 4 8】

白質ジストロフィー、知的能力障害症候群、神経変性疾患および障害、新生物疾患、感染性疾患、炎症性疾患、筋骨格疾患、代謝性疾患、眼球疾患からなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の疾患または障害、同様に、臓器線維症、肝臓の慢性および急性疾患、

50

肺の慢性および急性疾患、腎臓の慢性および急性疾患、心筋梗塞、心血管疾患、不整脈、アテローム動脈硬化症、脊髄損傷、虚血性脳卒中、ならびに神経障害性疼痛からなる群から選択される1つまたはそれ以上の疾患を処置または防止のための医薬の製造のための、請求項1から45のいずれか1項に定義された化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または請求項46に記載の医薬組成物の使用。

【請求項49】

医薬の製造のための、請求項1から45のいずれか1項に定義された化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または請求項46に記載の医薬組成物の使用。

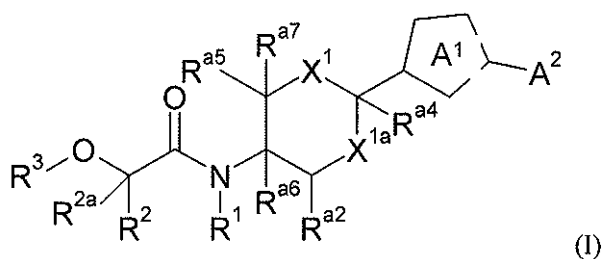
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式(I)

【化1】



の化合物、または薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体（式中、 R^1 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{a2} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} 、 X^1 、 X^{1a} 、 A^1 および A^2 は、本記載および請求項に示されている通りの意味を有する）に関する。本発明は、前記化合物を含む医薬組成物、医薬としてのそれらの使用ならびに統合ストレス応答と関連する1つまたはそれ以上の疾患または障害を処置および防止するための方法におけるそれらの使用にさらに関する。

【背景技術】

【0002】

統合ストレス応答（ISR）は、全ての真核生物に共通の細胞ストレス応答である（1）。ISRシグナル伝達の調節不全は、とりわけ炎症、ウイルス感染症、糖尿病、がんおよび神経変性疾患に繋がる重要な病理結果を有する。

【0003】

ISRは、正常なタンパク質合成の抑制およびストレス応答遺伝子の発現に至るセリン51上の真核生物翻訳開始因子2のアルファサブユニット（eIF2アルファ）のリン酸化をもたらす細胞ストレスの異なる型の共通因子である（2）。哺乳動物細胞において、該リン酸化は、各々が別個の環境的および生理学的ストレスに応答する4つのeIF2アルファキナーゼ、すなわち：PKR様ERキナーゼ（PERK）、二本鎖RNA依存性タンパク質キナーゼ（PKR）、ヘム調節eIF2アルファキナーゼ（HRI）、および一般制御非抑制解除性（general control non-repressible）2（GCN2）のファミリーによって実施される（3）。

【0004】

eIF2アルファは、eIF2ベータおよびeIF2ガンマと一緒に、正常なmRNA翻訳の開始の鍵となるプレーヤーであるeIF2複合体を形成する（4）。eIF2複合体は、GTPおよびMet-tRNA_iを結合して、翻訳開始のためにリボソームによって動員される三元複合体（eIF2-GTP-Met-tRNA_i）を形成する（5、6）。

【0005】

eIF2Bは、デュプリケートでGEF活性10量体を形成する5つのサブユニット（アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、イプシロン）からなるヘテロ10量体複合体である（7）。

【0006】

ISR活性化への応答において、リン酸化eIF2アルファは、GTPとのGDPのeIF2B媒介交換を阻害して、三元複合体形成の低減、およびそれゆえに、5' AUG開始コドンに結合するリボソームを特徴とする正常なmRNAの翻訳の阻害をもたらす（8）。低減された三元複合体存在量のこれらの条件下で、転写因子ATF4をコードするmRNAを含めた、いくつかの特定のmRNAの翻訳は、上流ORF（uORF）の翻訳の変更を伴う機序を介して活性化される（7、9、10）。これらのmRNAは典型的に、リボソームの流れを主なコードORFに限定するように非ストレス細胞において正常に機能する1つまたはそれ以上のuORFを含有する。例えば、正常状態中で、ATF4の5' UTRにおけるuORFは、リボソームを占有し、ATF4のコード配列の翻訳を防止する。しかしながら、ストレス状態中で、即ち、低減された三元複合体形成の条件下で、リボソームは、これらの上流ORFを通過してスキャンし、ATF4コードORFで翻訳を開始する確率は、増加される。この方法で発現されるATF4および他のストレス応答因子は、引き続いて、さらなるストレス応答遺伝子のアレイの発現を支配する。急性期は、ホメオスタシスを回復させることを狙うタンパク質の発現にあり、他方、慢性期は、プロアポトーシス因子の発現に至る（1、11、12、13）。

【0007】

ISRシグナル伝達のマーカーの上方調節は、これらのがんおよび神経変性疾患の中で、様々な条件において実証されている。がんにおいて、ERストレス調節翻訳は、低酸素条件に対する耐性を増加させ、腫瘍成長を促進し（14、15、16）、遺伝子標的化によるPERKの欠失は、形質転換されたPERK^{-/-}マウス胚性線維芽細胞から誘導される腫瘍の成長を遅らせることが示された（14、17）。さらに、近年の報告は、患者由来の異種移植片モデル化をマウスにおいて使用して、eIF2Bの活性化剤が侵襲性転移性前立腺がんの形態を処置することに有効であるという概念の証明を提供した（28）。総合すると、細胞保護的ISRシグナル伝達の防止は、少なくとも一部の形態のがんの処置のための有効な抗増殖戦略を表し得る。

【0008】

さらに、ISRシグナル伝達のモジュレーションは、シナプス機能を保存することおよびニューロンの減退を低減することに、その上、誤って折り畳まれたタンパク質および非折り畳みタンパク質応答（UPR）の活性化を特徴とする神経変性疾患、例えば、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、前頭側頭型認知症（FTD）、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）およびヤコブクロイツフェルト（プリオン）疾患に有効であると証明できた（18、19、20）。プリオン病に関して、ISRシグナル伝達の薬理的阻害、同様に遺伝子的阻害は、タンパク質翻訳レベルを正常化し、シナプス機能救出し、ニューロン損失を防止することができると示された神経変性疾患の例が存在する（21）。具体的には、リン酸化eIF2アルファレベルを制御するホスファターゼの過剰発現によるリン酸化eIF2アルファのレベルの低減は、プリオン感染マウスの生存時間を増加したが、維持されたeIF2アルファリン酸化は、生存時間を減少した（22）。

【0009】

さらに、適正な脳機能のためのタンパク質発現レベルの制御の重要性についての直接的エビデンスが、eIF2およびeIF2Bの機能に影響する希な遺伝子疾患の形態において存在する。eIF2の複合体統合性を破壊し、それゆえ、正常なタンパク質発現レベルの低減をもたらすeIF2ガンマの突然変異は、知的能力障害症候群（ID）に繋がる（23）。eIF2Bのサブユニットにおける機能突然変異の部分的損失は、希な白質ジストロフィー消失性白質疾患（VWMD）の原因であることが示された（24、25）。具体的には、ISRIBに関連した小分子によるVWMDマウスモデルにおける機能のeI

F 2 B 部分的損失の安定化は、I S R マーカーを低減し、機能的エンドポイント、同様に病理学的エンドポイントを改善することが示された（26、27）。

【0010】

e I F 2 アルファ経路のモジュレーターは、特許文献1に記載されている。特許文献2、特許文献3、特許文献4および特許文献5は、統合ストレス経路のモジュレーターを記載している。特許文献6、特許文献7、特許文献8、特許文献9および特許文献10は、A T F 4 経路の阻害剤を記載している。特許文献11および特許文献12は、真核生物開始因子2 B モジュレーターに関する。

【0011】

統合ストレス経路のモジュレーターを記載しているさらなる文献は、特許文献13、特許文献14、特許文献15、特許文献16、特許文献17、特許文献18、特許文献19、特許文献20、特許文献21である。真核生物開始因子のモジュレーターは、特許文献22に記載されている。特許文献23は、統合ストレス応答経路の阻害剤を記載している。A T F 4 阻害剤としてのヘテロアリール誘導体は、特許文献24に記載されている。A T F 4 阻害剤としての二環式芳香族環誘導体は、特許文献25に記載されている。

【0012】

しかしながら、良好な薬物動態学的特性を有する統合ストレス応答経路のモジュレーターとして有用な新たな化合物が引き続き必要である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【文献】WO 2014/144952 A2

【文献】WO 2017/193030 A1

【文献】WO 2017/193034 A1

【文献】WO 2017/193041 A1

【文献】WO 2017/193063 A1

【文献】WO 2017/212423 A1

【文献】WO 2017/212425 A1

【文献】WO 2018/225093 A1

【文献】WO 2019/008506 A1

【文献】WO 2019/008507 A1

【文献】WO 2019/032743 A1

【文献】WO 2019/046779 A1

【文献】WO 2019/090069 A1

【文献】WO 2019/090074 A1

【文献】WO 2019/090076 A1

【文献】WO 2019/090078 A1

【文献】WO 2019/090081 A1

【文献】WO 2019/090082 A1

【文献】WO 2019/090085 A1

【文献】WO 2019/090088 A1

【文献】WO 2019/090090 A1

【文献】WO 2019/183589 A1

【文献】WO 2019/118785 A2

【文献】WO 2019/193540 A1

【文献】WO 2019/193541 A1

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

したがって、本発明の目的は、統合ストレス応答経路関連疾患の処置において有効であ

10

20

30

40

50

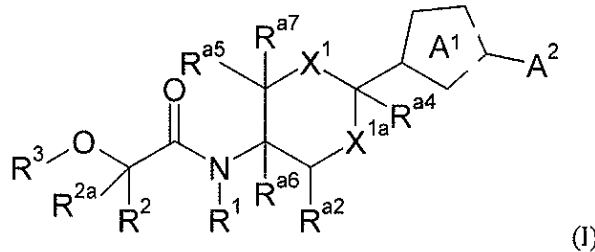
り得るとともに活性、可溶性、選択性、ADMET特性および／または副作用の低減を含めて、薬学的に関連の特性を改善し得る、統合ストレス応答経路のモジュレーターとしての新たなクラスの化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0015】

したがって、本発明は、医薬としての使用のための、式(I)

【化2】



10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体（式中、

X¹は、N(R^{a1})であり；

X^{1a}は、共有結合的単結合、CH(R^{a3})またはCH(R^{a3})CH₂であり；

R^{a1}は、H、C(O)OC₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルキルであり、ここで、C(O)OC₁₋₄アルキルおよびC₁₋₄アルキルは、ハロゲン、OHおよびO-C₁₋₃アルキルからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で場合により置換されており、ここで、置換基は同じまたは異なり；

R^{a2}、R^{a3}は、H；OH；OC₁₋₄アルキル；ハロゲン；C₁₋₄アルキル；およびA^{2a}からなる群から独立して選択され；

R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}、R^{a7}は、H；ハロゲン；C₁₋₄アルキル；およびA^{2a}からなる群から独立して選択され、

ただし、R^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}、R^{a7}の1つだけがA^{2a}であるか；

またはR^{a1}ならびにR^{a2}およびR^{a3}の1つは、メチレンもしくはエチレン基を形成するか；

またはR^{a1}およびR^{a6}は、エチレン基を形成するか；

またはR^{a2}およびR^{a5}は、共有結合的単結合を形成するか；

またはR^{a5}、R^{a7}は、接続されることで、オキソ基を形成し；

A¹は、C₅シクロアルキレン、C₅シクロアルケニレン、または窒素環原子含有5員ヘテロシクロレン、ここで、A¹は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のR⁴で場合により置換されており；

各R⁴は独立して、環が少なくとも部分的に飽和されているオキソ(=O)、環が少なくとも部分的に飽和されているチオオキソ(=S)、ハロゲン、CN、OR⁵、またはC₁₋₆アルキルであり、ここで、C₁₋₆アルキルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

R⁵は、HまたはC₁₋₆アルキルであり、ここで、C₁₋₆アルキルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

A²は、R^{6a}またはA^{2a}であり；

R^{6a}は、OR^{6a1}、SR^{6a1}、N(R^{6a1}R^{6a2})；C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニルまたはC₂₋₆アルキニルであり、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニルおよびC₂₋₆アルキニルは、ハロゲン；CN；OR^{6a3}；およびA^{2a}からなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で場合により置換されており、ここで、置換基は同じまたは異なり；

R^{6a1}、R^{6a2}は、H；C₁₋₆アルキル；C₂₋₆アルケニル；C₂₋₆アルキニル；

20

30

40

50

および A^{2a} からなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_2 \sim 6$ アルケニル；および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、ハロゲン； CN ； OR^{6a3} ； OA^{2a} および A^{2a} からなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で場合により置換されており、ここで、置換基は同じまたは異なり；

R^{6a3} は、 H ；または $C_1 \sim 4$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim 4$ アルキルは、同じまたは異なる 1 つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

A^{2a} は、フェニル； $C_3 \sim 7$ シクロアルキル； $C_4 \sim 12$ ビシクロアルキル；または 3 員から 7 員のヘテロシクリルであり、ここで、 A^{2a} は、同じまたは異なる 1 つまたはそれ以上の R^6 で場合により置換されており；

各 R^6 は独立して、 R^{6b} ； OH ； OR^{6b} ；ハロゲン；もしくは CN であり、ここで、 R^{6b} は、シクロプロピル、 $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_2 \sim 6$ アルケニル；もしくは $C_2 \sim 6$ アルキニルであり、ここで、 R^{6b} は、同じもしくは異なる 1 つもしくはそれ以上のハロゲンで場合により置換されているか；または

2 つの R^6 は、接続されることで、それらが付着されている原子と一緒に、環 A^{2b} を形成し；

A^{2b} は、フェニル； $C_3 \sim 7$ シクロアルキル；または 3 員から 7 員のヘテロシクリルであり、ここで、 A^{2b} は、同じまたは異なる 1 つまたはそれ以上の R^7 で場合により置換されており；

各 R^7 は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルまたは $C_2 \sim 6$ アルキニルであり、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルおよび $C_2 \sim 6$ アルキニルは、同じまたは異なる 1 つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

R^1 は、 H または $C_1 \sim 4$ アルキル、好ましくは H であり、ここで、 $C_1 \sim 4$ アルキルは、同じまたは異なる 1 つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

R^2 は、 H ； F ；もしくは $C_1 \sim 4$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim 4$ アルキルは、同じもしくは異なる 1 つもしくはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

R^3 は、 A^3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルもしくは $C_2 \sim 6$ アルキニルであり、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルおよび $C_2 \sim 6$ アルキニルは、同じもしくは異なる 1 つもしくはそれ以上の R^8 で場合により置換されているか；または

R^2 および R^3 は、接続されることで、酸素原子およびそれらが付着されている炭素原子と一緒に、環 A^{3a} を形成し、ここで、 A^{3a} は、7 員から 12 員のヘテロビシクリルであり、ここで、7 員から 12 員のヘテロビシクリルは、同じもしくは異なる 1 つもしくはそれ以上の R^{10} で場合により置換されており；

R^{2a} は、 H または F 、好ましくは H であり；

各 R^8 は独立して、ハロゲン； CN 、 $C(O)OR^9$ 、 OR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)_2N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 $N(R^9)S(O)_2N(R^9aR^{9b})$ 、 SR^9 、 $N(R^9R^{9a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^9$ 、 $N(R^9)C(O)R^9a$ 、 $N(R^9)SO_2R^9a$ 、 $N(R^9)S(O)R^9a$ 、 $N(R^9)C(O)N(R^9aR^{9b})$ 、 $N(R^9)C(O)OR^9a$ 、 $OC(O)N(R^9R^{9a})$ 、または A^3 であり；

R^9 、 R^{9a} 、 R^{9b} は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルおよび $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルおよび $C_2 \sim 6$ アルキニルは、同じもしくは異なる 1 つもしくはそれ以上のハロゲン、または 1 つの OH 、または 1 つの $OC_1 \sim 4$ アルキル、または 1 つの A^3 で場合により置換されており；

各 A^3 は独立して、フェニル、ナフチル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、3 員から 7 員のヘテロシクリル、または 7 員から 12 員のヘテロビシクリルであり、ここで、 A^3 は、同じまたは異なる 1 つまたはそれ以上の R^{10} で場合により置換されており；

各 R^{10} は独立して、ハロゲン、 CN 、 $C(O)OR^{11}$ 、 OR^{11} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)N(R^{11}R^{11a})$ 、 $S(O)_2N(R^{11}R^{11a})$ 、 $S(O)N(R^{11}R^{11a})$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)R^{11}$ 、 $N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a}R^{11b})$ 、

10

20

30

40

50

SR^{11} 、 $N(R^{11}R^{11a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $N(R^{11})C(O)R^{11a}$ 、 $N(R^{11})S(O)_2R^{11a}$ 、 $N(R^{11})S(O)R^{11a}$ 、 $N(R^{11})C(O)OR^{11a}$ 、 $N(R^{11})C(O)N(R^{11a}R^{11b})$ 、 $OC(O)N(R^{11}R^{11a})$ 、環が少なくとも部分に飽和されているオキソ(=O)、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルまたは $C_2\sim 6$ アルキニルであり、ここで、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルおよび $C_2\sim 6$ アルキニルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^{12} で場合により置換されており；

R^{11} 、 R^{11a} 、 R^{11b} は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルおよび $C_2\sim 6$ アルキニルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルおよび $C_2\sim 6$ アルキニルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

10

各 R^{12} は独立して、ハロゲン、 CN 、 $C(O)OR^{13}$ 、 OR^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13}R^{13a})$ 、 $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$ 、 $S(O)N(R^{13}R^{13a})$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$ 、 SR^{13} 、 $N(R^{13}R^{13a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13a}$ 、 $N(R^{13})SO_2R^{13a}$ 、 $N(R^{13})S(O)R^{13a}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$ 、または $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$ であり；

R^{13} 、 R^{13a} 、 R^{13b} は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルおよび $C_2\sim 6$ アルキニルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルおよび $C_2\sim 6$ アルキニルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されている)を提供する。

20

【0016】

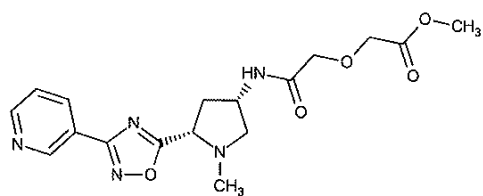
下記に定義されている通りの優先度を有する上記で定義されている通りの医薬としての使用に制限されない化合物、およびその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体または立体異性体も本発明の範疇内であるが、ただし、以下の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体を除く：

30

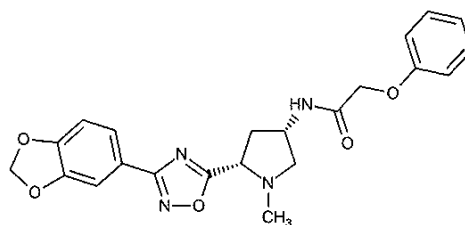
40

50

【化 3 - 1】

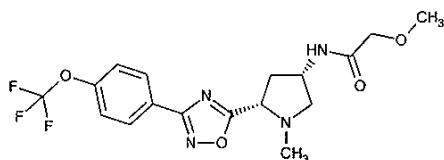


CAS 1396491-78-3,

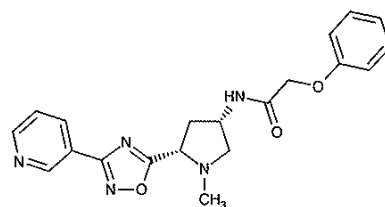


CAS 1212733-42-0,

10

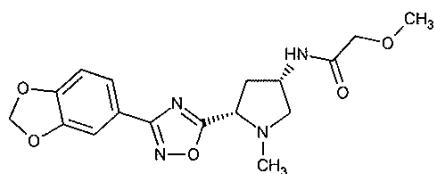


CAS 1212728-70-5,

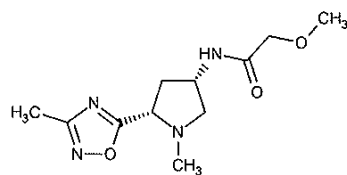


CAS 1212723-70-0,

20

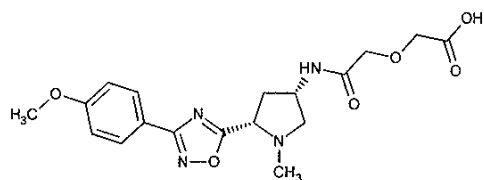


CAS 1212688-74-8,

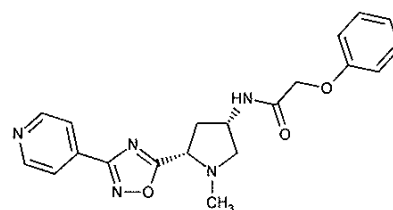


CAS 1212685-85-2,

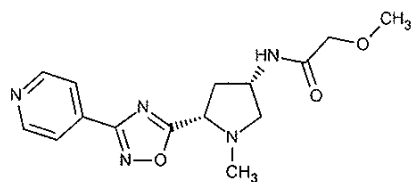
30



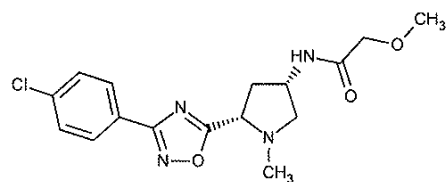
CAS 1212683-11-8,



CAS 1212664-04-4,



CAS 1212658-99-5,

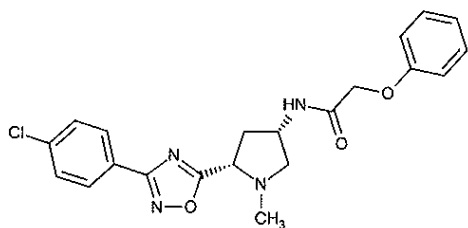


CAS 1212634-69-9,

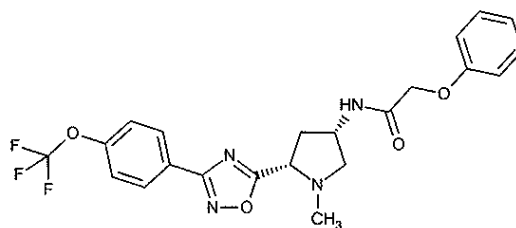
40

50

【化 3 - 2】

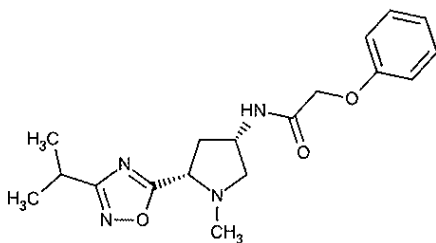


CAS 1212633-89-0,

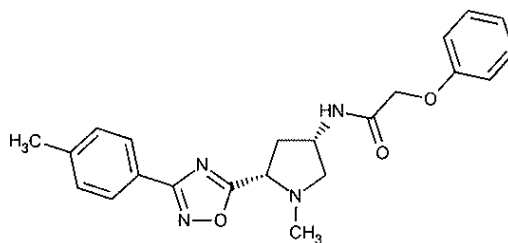


CAS 1212628-07-3,

10

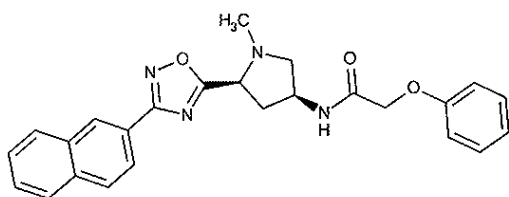


CAS 1212619-73-2,

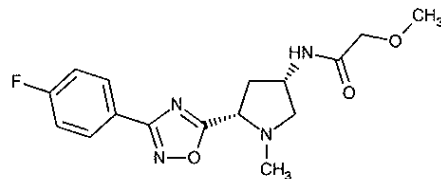


CAS 1212618-04-6,

20

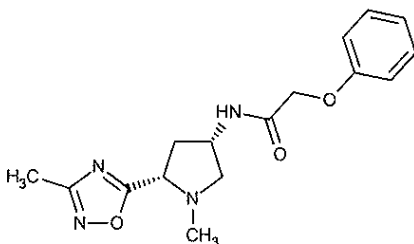


CAS 1212567-76-4,

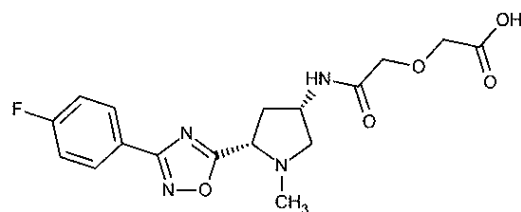


CAS 1212561-17-5,

30



CAS 1212554-50-1,



CAS 1212507-42-0.

【0017】

除かれた化合物は、使用の表示を有さない市販の化合物を表す。

【0018】

本発明はまた、医薬としての使用のための、式(I)の好ましい化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体(式中、

40

X^1 は、 $N(R^{a1})$ であり；

X^{1a} は、共有結合的単結合、 $CH(R^{a3})$ 、または $CH(R^{a3})CH_2$ であり；

R^{a1} は、H、 $C(O)OC_{1-4}$ アルキルまたは C_{1-4} アルキルであり、ここで、 $C(O)OC_{1-4}$ アルキルおよび C_{1-4} アルキルは、ハロゲン、OH、および $O-C_{1-3}$ アルキルからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で場合により置換されており、ここで、置換基は同じまたは異なり；

R^{a2} 、 R^{a3} は、H；OH； OC_{1-4} アルキル；ハロゲン； C_{1-4} アルキル；および A^{2a} からなる群から独立して選択され；

R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} は、H；ハロゲン； C_{1-4} アルキル；および A^{2a} からなる群から独立して選択され、

50

ただし、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} の1つだけは A^{2a} であるか；
 または R^{a1} ならびに R^{a2} および R^{a3} の1つは、メチレンもしくはエチレン基を形成するか；
 または R^{a1} および R^{a6} は、エチレン基を形成するか；
 または R^{a2} および R^{a5} は、共有結合的単結合を形成するか；
 または R^{a5} 、 R^{a7} は、接続されることで、オキソ基を形成し；
 A^1 は、 C_5 シクロアルキレン、 C_5 シクロアルケニレン、または窒素環原子含有5員ヘテロシクロレンであり、ここで、 A^1 は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^4 で場合により置換されており；
 各 R^4 は独立して、環が少なくとも部分的に飽和されているオキソ(=O)、環が少なくとも部分的に飽和されているチオオキソ(=S)、ハロゲン、CN、 OR^5 、または $C_{1\sim6}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；
 R^5 は、Hまたは $C_{1\sim6}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；
 A^2 は、 R^{6a} または A^{2a} であり；
 R^{6a} は、 OR^{6a1} 、 SR^{6a1} 、 $N(R^{6a1}R^{6a2})$ ； $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニルまたは $C_{2\sim6}$ アルキニルであり、ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニルおよび $C_{2\sim6}$ アルキニルは、ハロゲン；CN； OR^{6a3} ；および A^{2a} からなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で場合により置換されており、ここで、置換基は同じまたは異なり；
 R^{6a1} 、 R^{6a2} は、H； $C_{1\sim6}$ アルキル； $C_{2\sim6}$ アルケニル； $C_{2\sim6}$ アルキニル；および A^{2a} からなる群から独立して選択され、ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル； $C_{2\sim6}$ アルケニル；および $C_{2\sim6}$ アルキニルは、ハロゲン；CN； OR^{6a3} ；および A^{2a} からなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で場合により置換されており、ここで、置換基は同じまたは異なり；
 R^{6a3} は、H；または $C_{1\sim4}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1\sim4}$ アルキルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；
 A^{2a} は、フェニル； $C_{3\sim7}$ シクロアルキル； $C_{4\sim12}$ ビシクロアルキル；または3員から7員のヘテロシクリルであり、ここで、 A^{2a} は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^6 で場合により置換されており；
 各 R^6 は独立して、 R^{6b} ；OH； OR^{6b} ；ハロゲン；またはCNであり、ここで、 R^{6b} は、シクロプロピル、 $C_{1\sim6}$ アルキル； $C_{2\sim6}$ アルケニル；もしくは $C_{2\sim6}$ アルキニルであり、ここで、 R^{6b} は、同じもしくは異なる1つもしくはそれ以上のハロゲンで場合により置換されているか；または
 2つの R^6 は、接続されることで、それらが付着されている原子と一緒に、環 A^{2b} を形成し；
 A^{2b} は、フェニル； $C_{3\sim7}$ シクロアルキル；または3員から7員のヘテロシクリルであり、ここで、 A^{2b} は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^7 で場合により置換されており；
 各 R^7 は独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニルまたは $C_{2\sim6}$ アルキニルであり、ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニルおよび $C_{2\sim6}$ アルキニルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；
 R^1 は、Hまたは $C_{1\sim4}$ アルキル、好ましくはHであり、ここで、 $C_{1\sim4}$ アルキルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；
 R^2 は、H；F；もしくは $C_{1\sim4}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1\sim4}$ アルキルは、同じもしくは異なる1つもしくはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；
 R^3 は、 A^3 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニルもしくは $C_{2\sim6}$ アルキニルであり、ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニルおよび $C_{2\sim6}$ アルキニルは、同じもしくは異なる1つもしくはそれ以上の R^8 で場合により置換されているか；または

10

20

30

40

50

R^2 および R^3 は、接続されることで、酸素原子およびそれらが付着されている炭素原子と一緒に、環 A^{3a} を形成し、ここで、 A^{3a} は、7員から12員のヘテロビシクリルであり、ここで、7員から12員のヘテロビシクリルは、同じもしくは異なる1つもしくはそれ以上の R^{10} で場合により置換されており；

R^{2a} は、H または F、好ましくは H であり；

各 R^8 は独立して、ハロゲン；CN、 $C(O)OR^9$ 、 OR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)_2N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$ 、 SR^9 、 $N(R^9R^{9a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^9$ 、 $N(R^9)C(O)R^{9a}$ 、 $N(R^9)SO_2R^{9a}$ 、 $N(R^9)S(O)R^{9a}$ 、 $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$ 、 $N(R^9)C(O)OR^{9a}$ 、 $OC(O)N(R^9R^{9a})$ 、または A^3 であり；

R^9 、 R^{9a} 、 R^{9b} は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルおよび $C_2\sim 6$ アルキニルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルおよび $C_2\sim 6$ アルキニルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲン、または1つのOH、または1つの $OC_1\sim 4$ アルキル、または1つの A^3 で場合により置換されており；

各 A^3 は独立して、フェニル、ナフチル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、3員から7員のヘテロビシクリル、または7員から12員のヘテロビシクリルであり、ここで、 A^3 は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^{10} で場合により置換されており；

各 R^{10} は独立して、ハロゲン、CN、 $C(O)OR^{11}$ 、 OR^{11} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $C(O)N(R^{11}R^{11a})$ 、 $S(O)_2N(R^{11}R^{11a})$ 、 $S(O)N(R^{11}R^{11a})$ 、 $S(O)_2R^{11}$ 、 $S(O)R^{11}$ 、 $N(R^{11})S(O)_2N(R^{11a}R^{11b})$ 、 SR^{11} 、 $N(R^{11}R^{11a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{11}$ 、 $N(R^{11})C(O)R^{11a}$ 、 $N(R^{11})S(O)_2R^{11a}$ 、 $N(R^{11})S(O)R^{11a}$ 、 $N(R^{11})C(O)OR^{11a}$ 、 $N(R^{11})C(O)N(R^{11a}R^{11b})$ 、 $OC(O)N(R^{11}R^{11a})$ 、環が少なくとも部分的に飽和されているオキソ(=O)、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、または $C_2\sim 6$ アルキニルであり、ここで、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルおよび $C_2\sim 6$ アルキニルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^{12} で場合により置換されており；

R^{11} 、 R^{11a} 、 R^{11b} は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルおよび $C_2\sim 6$ アルキニルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルおよび $C_2\sim 6$ アルキニルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

各 R^{12} は独立して、ハロゲン、CN、 $C(O)OR^{13}$ 、 OR^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13}R^{13a})$ 、 $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$ 、 $S(O)N(R^{13}R^{13a})$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$ 、 SR^{13} 、 $N(R^{13}R^{13a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13a}$ 、 $N(R^{13})SO_2R^{13a}$ 、 $N(R^{13})S(O)R^{13a}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$ 、または $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$ であり；

R^{13} 、 R^{13a} 、 R^{13b} は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルおよび $C_2\sim 6$ アルキニルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニルおよび $C_2\sim 6$ アルキニルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されている）も提供する。

【0019】

本発明はまた、式(I)の好ましい化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体(式中、 X^{1a} が $CH(R^{a3})$ であり、 R^{a7} および R^{2a} が H であり、したがって、式(I-1)

10

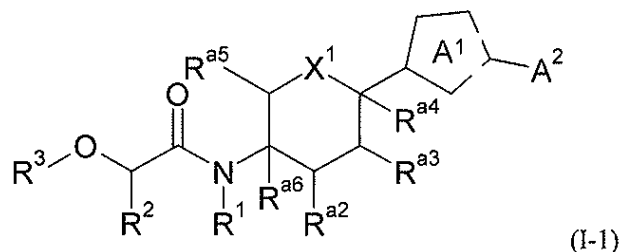
20

30

40

50

【化 4】



(I-1)

を有し、式中、

X^1 は、 $N(R^{a1})$ であり；

R^{a1} は、Hもしくは $C_1 \sim 4$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim 4$ アルキルは、ハロゲン、OHおよび $O-C_1 \sim 3$ アルキルからなる群から選択される1個もしくはそれ以上の置換基で場合により置換されており、ここで、置換基は、同じもしくは異なり、好ましくは、 R^{a1} はHであり；

R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} は、Hであるか；

または R^{a1} ならびに R^{a2} および R^{a3} の1つは、メチレンもしくはエチレン基を形成するか；

または R^{a1} および R^{a6} は、エチレン基を形成し；

A^1 は、 C_5 シクロアルキレン、 C_5 シクロアルケニレン、または窒素環原子含有5員ヘテロシクリンであり、ここで、 A^1 は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^4 で場合により置換されており；

各 R^4 は独立して、ハロゲン、CN、 OR^5 、環が少なくとも部分的に飽和されているオキソ(=O)、または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

R^5 は、Hまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

A^2 は、フェニル、または5員から6員の芳香族ヘテロシクリルであり、ここで、 A^2 は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^6 で場合により置換されており；

各 R^6 は独立して、OH、 $O(C_1 \sim 6$ アルキル)、ハロゲン、CN、シクロプロピル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルもしくは $C_2 \sim 6$ アルキニルであり、ここで、シクロプロピル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルおよび $C_2 \sim 6$ アルキニルは、同じもしくは異なる1つもしくはそれ以上のハロゲンで場合により置換されているか；または2つの R^6 は、接続されることで、それらが付着されている原子と一緒に、環 A^{2b} を形成し；

A^{2b} は、フェニル； $C_3 \sim 7$ シクロアルキル；または3員から7員のヘテロシクリルであり、ここで、 A^{2b} は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^7 で場合により置換されており；

各 R^7 は独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルまたは $C_2 \sim 6$ アルキニルであり、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルおよび $C_2 \sim 6$ アルキニルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

R^1 は、Hまたは $C_1 \sim 4$ アルキル、好ましくはHであり、ここで、 $C_1 \sim 4$ アルキルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

R^2 は、Hもしくは $C_1 \sim 4$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim 4$ アルキルは、同じもしくは異なる1つもしくはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

R^3 は、 A^3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルもしくは $C_2 \sim 6$ アルキニルであり、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルおよび $C_2 \sim 6$ アルキニルは、同じもしくは異なる1つもしくはそれ以上の R^8 で場合により置換されているか；または

R^2 および R^3 は、接続されることで、7員から12員のヘテロビシクリルを形成し、こ

ここで、7員から12員のヘテロビシクリルは、同じもしくは異なる1つもしくはそれ以上の R^{10} で場合により置換されており；

各 R^8 は独立して、ハロゲン；CN、C(O)OR⁹、OR⁹、C(O)R⁹、C(O)N(R⁹R^{9a})、S(O)₂N(R⁹R^{9a})、S(O)N(R⁹R^{9a})、S(O)₂R⁹、S(O)R⁹、N(R⁹)S(O)₂N(R^{9a}R^{9b})、SR⁹、N(R⁹R^{9a})、NO₂、OC(O)R⁹、N(R⁹)C(O)R^{9a}、N(R⁹)SO₂R^{9a}、N(R⁹)S(O)R^{9a}、N(R⁹)C(O)N(R^{9a}R^{9b})、N(R⁹)C(O)OR^{9a}、OC(O)N(R⁹R^{9a})、またはA³であり；

R⁹、R^{9a}、R^{9b}は、H、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニルおよびC₂~6アルキニルからなる群から独立して選択され、ここで、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニルおよびC₂~6アルキニルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

各A³は独立して、フェニル、ナフチル、C₃~7シクロアルキル、3員から7員のヘテロシクリル、または7員から12員のヘテロビシクリルであり、ここで、A³は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^{10} で場合により置換されており；

各 R^{10} は独立して、ハロゲン、CN、C(O)OR¹¹、OR¹¹、C(O)R¹¹、C(O)N(R¹¹R^{11a})、S(O)₂N(R¹¹R^{11a})、S(O)N(R¹¹R^{11a})、S(O)₂R¹¹、S(O)R¹¹、N(R¹¹)S(O)₂N(R^{11a}R^{11b})、SR¹¹、N(R¹¹R^{11a})、NO₂、OC(O)R¹¹、N(R¹¹)C(O)R^{11a}、N(R¹¹)S(O)₂R^{11a}、N(R¹¹)S(O)R^{11a}、N(R¹¹)C(O)OR^{11a}、N(R¹¹)C(O)N(R^{11a}R^{11b})、OC(O)N(R¹¹R^{11a})、環が少なくとも部分的に飽和されているオキソ(=O)、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、またはC₂~6アルキニルであり、ここで、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニルおよびC₂~6アルキニルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^{12} で場合により置換されており；

R¹¹、R^{11a}、R^{11b}は、H、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニルおよびC₂~6アルキニルからなる群から独立して選択され、ここで、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニルおよびC₂~6アルキニルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されており；

各 R^{12} は独立して、ハロゲン、CN、C(O)OR¹³、OR¹³、C(O)R¹³、C(O)N(R¹³R^{13a})、S(O)₂N(R¹³R^{13a})、S(O)N(R¹³R^{13a})、S(O)₂R¹³、S(O)R¹³、N(R¹³)S(O)₂N(R^{13a}R^{13b})、SR¹³、N(R¹³R^{13a})、NO₂、OC(O)R¹³、N(R¹³)C(O)R^{13a}、N(R¹³)SO₂R^{13a}、N(R¹³)S(O)R^{13a}、N(R¹³)C(O)N(R^{13a}R^{13b})、N(R¹³)C(O)OR^{13a}、またはOC(O)N(R¹³R^{13a})であり；

R¹³、R^{13a}、R^{13b}は、H、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニルおよびC₂~6アルキニルからなる群から独立して選択され、ここで、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニルおよびC₂~6アルキニルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されている)も提供する。

【発明を実施するための形態】

【0020】

驚くべきことに、本発明による開示されている例化合物は、組み合わせることで、意図されない信頼性を制限しながら有益な治療的効能を達成する助けをする好ましい物理化学的特性および／または選択性を有する。

【0021】

可変物または置換基が、異なる変異形の群から選択することができ、こうした可変物または置換基が1回を超えて出現する場合において、それぞれの変異形は、同じであっても異なってもよい。

【0022】

10

20

30

40

50

本発明の意味内で、用語は以下の通りに使用される：

【0023】

「場合により置換されている」という用語は、非置換であるまたは置換されていることを意味する。一般に、以下に限定されないが、「1個またはそれ以上の置換基」は、1個、2個または3個、好ましくは1個または2個の置換基、より好ましくは1個の置換基を意味する。一般に、これらの置換基は、同じであっても異なってもよい。「1個またはそれ以上の置換基」という用語は、例として1つ、2つ、3つ、4つまたは5つ、好ましくは例として1つ、2つ、3つまたは4つも意味する。

【0024】

「アルキル」は、直鎖または分岐の炭化水素鎖を意味する。アルキル炭素の各水素は、さらに特定されている通りの置換基によって置き換えることができる。

10

【0025】

「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有する直鎖または分岐の炭化水素鎖を意味する。アルケニル炭素の各水素は、さらに特定されている通りの置換基によって置き換えることができる。

【0026】

「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含有する直鎖または分岐の炭化水素鎖を意味する。アルキニル炭素の各水素は、さらに特定されている通りの置換基によって置き換えることができる。

【0027】

20

「C₁~4アルキル」は、例えば存在するならば分子の端部に1~4個の炭素原子を有するアルキル鎖：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、または分子の2つの部分がアルキル基によって連結されている場合には例えば-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₂H₅)-, -C(CH₃)₂-を意味する。C₁~4アルキル炭素の各水素は、さらに特定されている通りの置換基によって置き換えることができる。「C₁~3アルキル」という用語は、適宜定義されている。

【0028】

「C₁~6アルキル」は、例えば存在するならば分子の端部に1~6個の炭素原子を有するアルキル鎖：C₁~4アルキル、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、n-ヘキシル、または分子の2つの部分がアルキル基によって連結されている場合には例えば-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₂H₅)-, -C(CH₃)₂-を意味する。C₁~6アルキル炭素の各水素は、さらに特定されている通りの置換基によって置き換えることができる。

30

【0029】

「C₂~6アルケニル」は、例えば存在するならば分子の端部に2個から6個の炭素原子を有するアルケニル鎖：-CH=CH₂-, -CH=CH-CH₃-, -CH₂-CH=CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₃-, -CH=CH-CH=CH₂-, または分子の2つの部分がアルケニル基によって連結されている場合には例えば-CH=CH-を意味する。C₂~6アルケニル炭素の各水素は、さらに特定されている通りの置換基によって置き換えることができる。

40

【0030】

「C₂~6アルキニル」は、例えば存在するならば分子の端部に2個から6個の炭素原子を有するアルキニル鎖：-C≡CH-, -CH₂-C≡CH-, CH₂-CH₂-C≡CH-, CH₂-C≡C-CH₃-, または分子の2つの部分がアルキニル基によって連結されている場合には例えば-C≡C-を意味する。C₂~6アルキニル炭素の各水素は、さらに特定されている通りの置換基によって置き換えることができる。

【0031】

「C₃~7シクロアルキル」または「C₃~7シクロアルキル環」は、3~7個の炭素原

50

子を有する環式アルキル鎖、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチルを意味する。好ましくは、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを指す。シクロアルキル炭素の各水素は、本明細書においてさらに特定されている通りの置換基によって置き換えることができる。「C_{3~5}シクロアルキル」または「C_{3~5}シクロアルキル環」という用語は、適宜定義されている。

【0032】

「C₅シクロアルキレン」は、5個の炭素原子を有する二価のシクロアルキル、即ち二価のシクロペンチル環を指す。

【0033】

「C₅シクロアルケニレン」は、二価のシクロアルケニレン、即ち二価のシクロペンテンまたはシクロペンタジエンを指す。

【0034】

「C_{4~12}ビシクロアルキル」または「C_{4~12}ビシクロアルキル環」は、4個から12個の炭素原子を有する二環式の縮合、架橋またはスピロアルキル鎖、例えば、ヘキサヒドロインダン、オクタヒドロペンタレン、二環性[2.2.1]ヘプタンまたはスピロ(3.2)ヘキサンを意味する。ビシクロアルキル炭素の各水素は、本明細書においてさらに特定されている通りの置換基によって置き換えることができる。

【0035】

「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブromoまたはヨードを意味する。ハロゲンは、フルオロまたはクロロであるのが一般に好ましい。

【0036】

「3員から7員のヘテロシクリル」または「3員から7員の複素環」は、最大数までの二重結合（完全、部分的または不飽和である芳香族環または非芳香族環）を含有することができる3個、4個、5個、6個または7個の環原子を有する環を意味し、ここで、少なくとも1個の環原子から最大4個までの環原子は、硫黄（-S(O)-、-S(O)₂-を含める）、酸素および窒素（=N(O)-を含める）からなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられており、該環は、炭素または窒素原子を介して分子の残りに連結されている。3員から7員の複素環についての例は、アジリジン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、フラン、チオフェン、ピロール、ピロリン、イミダゾール、イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、オキサゾール、オキサゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、チアゾール、チアゾリン、イソチアゾール、イソチアゾリン、チアジアゾール、チアジアゾリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、チアジアゾリジン、スルホラン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、イミダゾリジン、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、テトラゾール、トリアゾール、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ジアゼパン、アゼピンまたはホモピペラジンである。「5員から6員のヘテロシクリル」または「5員から6員の複素環」という用語は、適宜定義されており、5員から6員の芳香族ヘテロシクリルまたは複素環を含む。「5員ヘテロシクリル」または「5員複素環」という用語は、適宜定義されており、5員の芳香族ヘテロシクリルまたは複素環を含む。

【0037】

「窒素環原子含有5員ヘテロシクレン」という用語は、5個の環原子の少なくとも1個が窒素原子であるとともに環が炭素または窒素原子を介して分子の残りに連結されている二価の5員の複素環を指す。

【0038】

「飽和された4員から7員のヘテロシクリル」または「飽和された4員から7員の複素環」は、完全に飽和された「4員から7員のヘテロシクリル」または「4員から7員の複素環」を意味する。

10

20

30

40

50

【0039】

「4員から7員の少なくとも部分的に飽和されたヘテロシクリル」または「4員から7員の少なくとも部分的に飽和された複素環」は、少なくとも部分的に飽和された「4員から7員のヘテロシクリル」または「4員から7員の複素環」を意味する。

【0040】

「5員から6員の芳香族ヘテロシクリル」または「5員から6員の芳香族複素環」は、シクロペンタジエニルまたはベンゼンから誘導される複素環を意味し、ここで、少なくとも1個の炭素原子は、硫黄（ $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ を含める）、酸素および窒素（ $=N(O)-$ を含める）からなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられている。こうした複素環についての例は、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジンである。

10

【0041】

「5員芳香族ヘテロシクリル」または「5員芳香族複素環」は、シクロペンタジエニルから誘導される複素環を意味し、ここで、少なくとも1個の炭素原子は、硫黄（ $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ を含める）、酸素および窒素（ $=N(O)-$ を含める）からなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられている。こうした複素環についての例は、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾールである。

20

【0042】

「7員から12員のヘテロビシクリル」または「7員から12員のヘテロ二環」は、7個から12個の環原子を有する2つの環の複素環式系を意味し、ここで、少なくとも1個の環原子は、両方の環によって共有されているとともに該系は最大数までの二重結合を含有することができ（完全、部分的または不飽和である芳香族環または非芳香族環）、少なくとも1個の環原子最大6個までの環原子は、硫黄（ $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ を含める）、酸素および窒素（ $=N(O)-$ を含める）からなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられており、該環は、炭素または窒素原子を介して分子の残りに連結されている。7員から12員のヘテロ二環についての例は、インドール、インドリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾイミダゾリン、キノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、キノリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、デカヒドロキノリン、イソキノリン、デカヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロイソキノリン、ベンズアゼピン、プリンまたはプテリジンである。7員から12員のヘテロ二環という用語は、6-オキサ-2-アザスピロ[3, 4]オクタン、2-オキサ-6-アザスピロ[3, 3]ヘプタン-6-イルもしくは2, 6-ジアザスピロ[3, 3]ヘプタン-6-イルのような2つの環のスピロ構造、または8-アザビシクロ[3, 2, 1]オクタンもしくは2, 5-ジアザビシクロ[2, 2, 2]オクタン-2-イルもしくは3, 8-ジアザビシクロ[3, 2, 1]オクタンのような架橋複素環も含む。

30

40

【0043】

「飽和された7員から12員のヘテロビシクリル」または「飽和された7員から12員のヘテロ二環」は、完全に飽和された「7員から12員のヘテロビシクリル」または「7員から12員のヘテロ二環」を意味する。

【0044】

「7員から12員の少なくとも部分的に飽和されたヘテロビシクリル」または「7員から12員の少なくとも部分的に飽和されたヘテロ二環」は、少なくとも部分的に飽和された「7員から12員のヘテロビシクリル」または「7員から12員のヘテロ二環」を意味する。

50

【0045】

「9員から11員の芳香族ヘテロビシクリル」または「9員から11員の芳香族ヘテロ二環」は、2つの環の複素環式系を意味し、ここで、少なくとも1個の環は芳香族であり、複素環式環系は9個から11個の環原子を有し、ここで、2個の環原子は両方の環によって共有されているとともに該系は最大数までの二重結合（完全または部分的に芳香族）を含有することができ、少なくとも1個の環原子最大6個までの環原子は、硫黄（ $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ を含める）、酸素および窒素（ $=N(O)-$ を含める）からなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられており、該環は、炭素または窒素原子を介して分子の残りに連結されている。9員から11員の芳香族ヘテロ二環についての例は、インドール、インドリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾイミダゾリン、キノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロイソキノリン、ベンズアゼピン、プリンまたはプテリジンである。「9員から10員の芳香族ヘテロビシクリル」または「9員から10員の芳香族ヘテロ二環」という用語は、適宜定義されている。

10

【0046】

式(I)の好ましい化合物は、そこに含有されている残基の1個またはそれ以上が、上記または下記に与えられている意味を有するような化合物であり、好ましい置換基定義の全ての組合せは、本発明の対象である。式(I)の全ての好ましい化合物に関して、本発明は、全ての互変異性および立体異性形態、および全ての比におけるその混合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩も含む。

20

【0047】

本発明の好ましい実施形態において、下に記述されている置換基は独立して、以下の意味を有する。それゆえ、これらの置換基の1個またはそれ以上は、下記に与えられている好ましいまたはより好ましい意味を有することができる。

【0048】

好ましくは、 X^1 は、NHまたは $N-C_{1\sim4}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1\sim4}$ アルキルは、ハロゲン、OH、および $O-C_{1\sim3}$ アルキルからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で場合により置換されており、ここで、置換基は同じまたは異なり；より好ましくは、 X^1 は、NH、 $N(CH_3)$ 、 $N(CH_2CH_3)$ または $N(CH_2CH_2OCH_3)$ ；いっそう好ましくはNHまたは $N(CH_3)$ ；いっそう好ましくはNHである。

30

【0049】

好ましくは、 X^{1a} は、 $CH(R^{a3})$ または $CH(R^{a3})CH_2$ 、いっそう好ましくは $CH(R^{a3})$ である。

【0050】

好ましくは、 R^{a2} 、 R^{a3} は、H；OH； $OC_{1\sim4}$ アルキル；ハロゲン； $C_{1\sim4}$ アルキル；および A^{2a} からなる群から独立して選択され； R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} は、H；ハロゲン； $C_{1\sim4}$ アルキル；および A^{2a} からなる群から独立して選択されるが、ただし、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} の1つだけは A^{2a} であるか；または R^{a5} 、 R^{a7} は、接続されることで、オキソ基を形成する。

40

【0051】

好ましくは、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} は、H；ハロゲン； $C_{1\sim4}$ アルキル；および A^{2a} からなる群から独立して選択されるが、ただし、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} の1つだけは A^{2a} である。より好ましくは、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} はHである、または R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a6} はHであり、 R^{a5} 、 R^{a7} は、接続されることで、オキソ基を形成する。いっそう好ましくは、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} はHである。

50

【0052】

好ましくは、 A^1 は、窒素環原子含有5員ヘテロシクレンであり、 A^1 は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^4 で場合により置換されている。

【0053】

より好ましくは、 A^1 は、オキサジアゾール、イミダゾール、イミダゾリジン、ピラゾールおよびトリアゾール、好ましくはオキサジアゾールからなる二価の複素環の群から選択される窒素環原子含有5員ヘテロシクレンであり、 A^1 は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^4 で場合により置換されている。

【0054】

好ましくは、 A^1 は、非置換であるか、または同じもしくは異なる1つもしくは2つの R^4 で置換されており、好ましくは、 A^1 は非置換である。

10

【0055】

好ましくは、 R^4 は独立して、環が少なくとも部分的に飽和されているオキソ(=O)、ハロゲン、CN、 OR^5 、または C_{1-6} アルキルであり、ここで、 C_{1-6} アルキルは、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲンで場合により置換されている。

【0056】

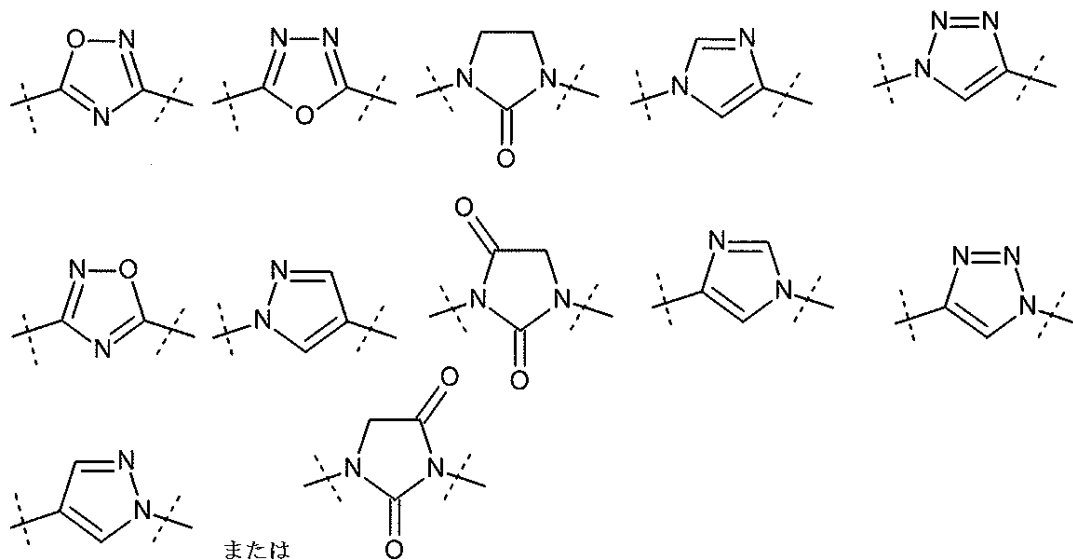
好ましくは、 R^4 は、環が少なくとも部分的に飽和されているオキソである。

【0057】

好ましくは、 A^1 は、

【化5】

20

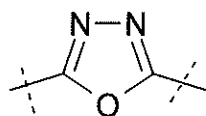


30

であり、より好ましくは、 A^1 は、

【化6】

40



である。

【0058】

一実施形態において、 A^2 は R^{6a} である。

【0059】

好ましくは、 R^{6a} は OR^{6a1} である。

【0060】

50

ある実施形態において、 R^{6a1} 、 R^{6a2} は、H； $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_2 \sim 6$ アルケニル； $C_2 \sim 6$ アルキニル；および A^{2a} からなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル； $C_2 \sim 6$ アルケニル；および $C_2 \sim 6$ アルキニルは、ハロゲン；CN； OR^{6a3} ；および A^{2a} からなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で場合により置換されており、ここで、置換基は同じまたは異なる。

【0061】

R^{6a1} は、好ましくは A^{2a} 、または1つもしくはそれ以上のハロゲンおよび／もしくは1つの A^{2a} および／もしくは1つの OR^{6a3} で場合により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。より好ましくは、 R^{6a1} は、1つもしくはそれ以上のFおよび／または1つの OR^{6a3} で場合により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。

10

【0062】

好ましくは、 R^{6a} は、1つもしくはそれ以上のハロゲンおよび／または1つの A^{2a} および／または1つの OR^{6a3} で場合により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。より好ましくは、 R^{6a} は、1つもしくはそれ以上のハロゲンおよび／または1つの OR^{6a3} で場合により置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0063】

好ましい一実施形態において、 R^{6a1} は、非置換 $C_4 \sim 6$ アルキル；より好ましくは3-メチルブター-1-イルまたはn-ブチルである。別の好ましい実施形態において、 R^{6a1} は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上のハロゲン、好ましくは1つまたはそれ以上のフルオロで置換されている $C_2 \sim 6$ アルキルであり；より好ましくは、 R^{6a1} は、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、2-メチル-3, 3, 3-トリフルオロプロピル、4, 4, 4-トリフルオロブター-2-イル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル、3, 3-ジフルオロブチルまたは3, 3, 3-トリフルオロブチルである。別の好ましい実施形態において、 R^{6a1} は、 A^{2a} 、 CH_2A^{2a} 、 $CH_2CH_2A^{2a}$ であり、ここで、 A^{2a} は、非置換であるか、または同じもしくは異なる1つもしくはそれ以上のハロゲン、好ましくは1つもしくはそれ以上のフルオロで置換されており；より好ましくは、 R^{6a1} は、シクロブチル、シクロペンチル、 CH_2 -シクロプロピル、 CH_2 -シクロブチル、 CH_2CH_2 -シクロプロピルであり、ここで、 R^{6a1} は、1つまたはそれ以上のFで置換されている。

20

【0064】

特に好ましい実施形態において、 A^2 は R^{6a} であり、 R^{6a} は OR^{6a1} であり、 R^{6a1} は、 $CH_2CH_2CF_3$ または $CH_2CH_2OCF_3$ 、好ましくは $CH_2CH_2OCF_3$ である。

30

【0065】

好ましくは、 R^{6a2} はHである。

【0066】

好ましくは、 R^{6a} は、 $OC_1 \sim 4$ アルキル； $OC_1 \sim 4$ アルキル- $OC_1 \sim 4$ アルキルであり、ここで、各 $C_1 \sim 4$ アルキルは、1つから3つのF；または OCH_2A^{2a} で場合により置換されている。

【0067】

別の実施形態において、 A^2 は A^{2a} である。

40

【0068】

好ましくは、 A^{2a} は、フェニル； $C_3 \sim 7$ シクロアルキル；または3員から7員のヘテロシクリルであり、ここで、 A^{2a} は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^6 で場合により置換されている。

【0069】

好ましくは、 A^{2a} は、フェニル；シクロブチル；アゼチジニル；ピロリジニル；または5員から6員の芳香族ヘテロシクリル、好ましくはピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリルまたは1, 2, 4-オキサジアゾリルであり、ここで、 A^{2a} は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^6 で場合により置換されている。より好ましくは、A

50

2^a は、フェニル、または5員から6員の芳香族ヘテロシクリル、好ましくはピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリルまたは1, 2, 4-オキサジアゾリルであり、ここで、 A^{2^a} は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^6 で場合により置換されている。

【0070】

いっそう好ましくは、 A^{2^a} は、フェニル；シクロブチル；ピリジル；アゼチジニル；ピラゾリル；またはピロリジニルであり、ここで、 A^{2^a} は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^6 で場合により置換されている。

【0071】

好ましくは、 A^{2^a} は、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、より好ましくはシクロブチルであり、ここで、 A^{2^a} は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^6 で場合により置換されている。

10

【0072】

好ましくは、 A^{2^a} は、同じまたは異なる1つまたは2つの R^6 で置換されている。

【0073】

好ましくは、 R^6 は独立して、F、Cl、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、O-シクロプロピルまたはシクロプロピルである。より好ましくは、 R^6 は独立して、F、Cl、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 またはシクロプロピル、好ましくはF、Cl、 CF_3 、 OCH_3 、 CH_3 、 CH_2CH_3 またはシクロプロピルである。

20

【0074】

好ましくは、 R^2 は、 CH_3 ；F；またはH、より好ましくはHである。

【0075】

好ましくは、 R^9 、 R^{9^a} 、 R^{9^b} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルおよび $C_2 \sim 6$ アルキニルからなる群から独立して選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニルおよび $C_2 \sim 6$ アルキニルは、同じもしくは異なる1つもしくはそれ以上のハロゲン、または1つのOH、または1つの $OC_1 \sim 4$ アルキル、または1つの A^3 で場合により置換されている。

【0076】

好ましくは、 R^3 は A^3 である。

30

【0077】

好ましくは、 A^3 は、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミダジル (pyrimidazyl)、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロヘキシルであり、ここで、 A^3 は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^{10} で場合により置換されている。より好ましくは、 A^3 はフェニルであり、ここで、 A^3 は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^{10} で場合により置換されている。

【0078】

好ましくは、 A^3 は、同じまたは異なる1つ、2つまたは3つの、好ましくは1つまたは2つの（より好ましくは2つの） R^{10} で置換されている。

【0079】

好ましくは、 R^2 および R^3 は、酸素およびそれらが付着されている炭素原子と一緒に接続されることで、ジヒドロベンゾピラン環を形成し、ここで、該環は、同じまたは異なる1つまたはそれ以上の R^{10} で場合により置換されており、好ましくは、該環は、1つまたは2つの R^{10} で置換されている。

40

【0080】

好ましくは、 R^{10} は独立して、F、Cl、Br、CN、 CHF_2 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、 $CH=O$ 、 CH_2OH または CH_3 ；好ましくは、F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 $CH=O$ 、 CH_2OH または CH_3 ；より好ましくはF、Cl、 CF_3 、 $CH=O$ 、 CH_2OH または CH_3 である。より好ましくは、 R^{10} は独立して、FまたはClである。

50

【0081】

好ましくは、 R^{a1} は、Hまたは $C_{1\sim4}$ アルキルであり、ここで、 $C_{1\sim4}$ アルキルは、ハロゲン、OHおよび $O-C_{1\sim3}$ アルキルからなる群から選択される1個またはそれ以上の置換基で場合により置換されており、ここで、置換基は同じまたは異なり；好ましくは、 R^{a1} は、H； CH_3 または CH_2CH_3 であり；より好ましくは、 R^{a1} はHである。

【0082】

上述されている基の一部または全てが、好ましいまたはより好ましい意味を有する式(I)の化合物も、本発明の対象である。

【0083】

本発明の好ましい特定の化合物は、

tert-ブチル(2R, 5S)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド

tert-ブチル(2R, 5S)-5-[2-(4-クロロフェノキシ)プロパンアミド]-2-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]プロパンアミド

N-[(3R, 6S)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]-2-[(1s, 3s)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]アセトアミド

tert-ブチル(2R, 5S)-5-{2-[(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]アセトアミド}-2-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

2-[(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]-N-[(3S, 6R)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド

tert-ブチル(2R, 5S)-5-[2-(3, 4-ジクロロフェノキシ)アセトアミド]-2-{5-[(1s, 3s)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート

2-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-{5-[(1s, 3s)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド

2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-N-[(3S, 6R)-6-{5-[(1s, 3s)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド

2-[4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)フェノキシ]-N-[(3S, 6R)-6-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド

2-(4-クロロ-3-メチルフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド

2-(3, 4-ジメチルフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド

10

20

30

40

50

N-[(3S, 6R)-6-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]-2-{[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}アセトアミド
 2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-N-[(3S, 6R)-6-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド
 tert-ブチル(2R, 5S)-5-[2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート
 2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド
 2-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド
 2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-N-[(3S, 6R)-6-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド
 2-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド
 2-(4-クロロ-2, 3-ジフルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド
 2-(4-クロロ-3, 5-ジフルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド
 2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-N-[(3S, 6R)-6-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド
 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-2, 2-ジフルオロ-N-[(3S, 6R)-6-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド
 2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-N-[(3S, 6R)-6-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド
 2-(3, 4, 5-トリクロロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド
 2-(4-ブromoフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド
 2-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-N-[(3S, 6R)-6-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド
 2-(4-クロロ-3-シアノフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド
 tert-ブチル(2R, 4S)-4-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-

10

20

30

40

50

2-イル] ピロリジン-1-カルボキシレート

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 5R)-5-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピロリジン-3-イル] アセトアミド

tert-ブチル(2R, 5S)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド

10

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(6-メチルピリジン-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3R, 6S)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3R, 6R)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド

rac-2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3R, 6S)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-2-オキソピペリジン-3-イル] アセトアミド

20

rac-2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3R, 6R)-2-オキソ-6-{5-[5-(1s, 3s)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

tert-ブチル(2R, 5S)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド

30

tert-ブチル(2S, 5R)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3R, 6S)-6-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3R, 6S)-6-{5-[3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

40

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3R, 6S)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-1-メチルピペリジン-3-イル] アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-1-メチルピペリジン-3-イル] アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチルピペリジン-3-イル] アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3R, 6S)-6-[5-(4

50

ークロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 1-エチルピペリジン-3-イル] アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3R, 6S) - 6- [5- (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 1- (2-メトキシエチル) ピペリジン-3-イル] アセトアミド

tert-ブチル (2R, 5S) - 5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2- {5- [(1s, 3s) - 3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート
2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- {5- [(1s, 3s) - 3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

10

N- [(3S, 6R) - 6- [5- (5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] - 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- {5- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- [5- (5-クロロピリジン-2-イル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド

20

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- [5- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- {5- [3- (トリフルオロメトキシ) プロピル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

tert-ブチル (2R, 5S) - 5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2- {5- [1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アゼチジン-3-イル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート

30

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- {5- [1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アゼチジン-3-イル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

tert-ブチル (2R, 5S) - 5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2- [5- (3-シクロプロポキシシクロブチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- [5- (3-シクロプロポキシシクロブチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド

2- (3, 4-ジクロロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- {5- [(1s, 3s) - 3- (ジフルオロメトキシ) シクロブチル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

40

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- {5- [(トリフルオロメトキシ) メチル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

tert-ブチル (2R, 5S) - 5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2- [5- (3, 3, 3-トリフルオロ-2-メチルプロポキシ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N- [(3S, 6R) - 6- [5- (3, 3, 3-トリフルオロ-2-メチルプロポキシ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド

50

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [(4, 4, 4-トリフルオロブタン-2-イル) オキシ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- [5- (3, 3-ジフルオロブトキシ) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [(2, 2-ジフルオロシクロプロピル) メトキシ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 N- [(3S, 6R) -6- (5-ブトキシ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジン-3-イル] -2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [(3, 3-ジフルオロシクロペンチル) オキシ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- [5- (2-シクロプロピルエトキシ) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- [5- (3-メチルブトキシ) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [(2, 2-ジフルオロシクロブチル) メトキシ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- [5- (3, 3-ジフルオロシクロブトキシ) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- [5- (2, 2, 3, 3-ペンタフルオロプロポキシ) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- [5- (4, 4, 4-トリフルオロブトキシ) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [2- (ジフルオロメトキシ) エトキシ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 tert-ブチル (2R, 5S) -5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] -2- {5- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- [5- (ペンチルオキシ) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- [5- (3-メトキシプロポキシ) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- [5- (2-シクロプロポキシエトキシ) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド

10

20

30

40

50

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- [5- (2-エトキシエトキシ) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- [5- (2-シクロブトキシエトキシ) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3R, 6S) -6- {5- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [(4, 4-ジフルオロペンチル) オキシ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

2- (3, 4-ジクロロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

N- [(3S, 6R) -6- [5- (2-シクロプロポキシエトキシ) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] -2- (3, 4-ジクロロフェノキシ) アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [2- (2, 2-ジフルオロシクロプロポキシ) エトキシ] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- (5- { [2- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ} -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジン-3-イル] アセトアミド

tert-ブチル (2R, 5S) -5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] -2- {5- [3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [3- (トリフルオロメトキシ) アゼチジン-1-イル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [3- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アゼチジン-1-イル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [3- メチル-3- (トリフルオロメトキシ) アゼチジン-1-イル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- (5- {メチル [2- (トリフルオロメトキシ) エチル] アミノ} -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジン-3-イル] アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- [5- (3-シクロプロポキシアゼチジン-1-イル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) -6- {5- [3- (トリフルオロメトキシ) ピロリジン-1-イル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

tert-ブチル (2R, 5S) -5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] -2- {5- [(1s, 3s) -3- (トリフルオロメトキシ) シクロブ

10

20

30

40

50

チル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) - 6- {5- [(1s, 3s) - 3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] - 1, 2, 4-オキサジア
 ザール-3-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 tert-ブチル (2R, 5S) - 5- {2- [(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド} - 2- [5- (3, 4-ジクロロフェニル) - 1, 3,
 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート
 2- [(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] -N- [(3S, 6R) - 6- [5- (3, 4-ジクロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イ
 ル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) - 1-メチル-6- {5- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イ
 ル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) - 6- (5- {2- [(1R) - 2, 2-ジフルオロシクロプロポキシ] エトキシ} - 1, 3, 4-オキサ
 ジアゾール-2-イル) ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) - 6- (5- {2- [(1S) - 2, 2-ジフルオロシクロプロポキシ] エトキシ} - 1, 3, 4-オキサ
 ジアゾール-2-イル) ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) - 6- {5- [(1r, 3r) - 3-シクロプロポキシシクロブチル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イ
 ル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) - 6- {5- [(1s, 3s) - 3-シクロプロポキシシクロブチル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イ
 ル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 (2R) - 2- (4-クロロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) - 6- {5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジ
 ン-3-イル] プロパンアミド
 (2S) - 2- (4-クロロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) - 6- {5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジ
 ン-3-イル] プロパンアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) - 6- [5- (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 2-オキソピペリジ
 ン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3R, 6S) - 6- [5- (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 2-オキソピペリジ
 ン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) - 6- {5- [(3S) - 3- (トリフルオロメトキシ) ピロリジン-1-イル] - 1, 3, 4-オキサジ
 アゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [(3S, 6R) - 6- {5- [(3R) - 3- (トリフルオロメトキシ) ピロリジン-1-イル] - 1, 3, 4-オキサジ
 アゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド
 N- [(3S, 6R) - 6- {5- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] - 2- [4- (トリフルオ
 ロメチル) フェノキシ] アセトアミド
 2- [3-クロロ-4- (ジフルオロメチル) フェノキシ] -N- [(3S, 6R) - 6- {5- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イ
 ル] ピペリジン-3-イル] アセトアミドおよび
 2- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] -N- [(3S, 6R)

10

20

30

40

50

－ 6 － { 5 － [2 － (トリフルオロメトキシ) エトキシ] － 1, 3, 4－オキサジアゾール－ 2－イル} ピペリジン－ 3－イル] アセトアミド
からなる群から選択される。

【 0 0 8 4 】

式 (I) の化合物の例えばケト－エノール互変異性のような互変異性が出現し得る場合、例えばケトおよびエノール形態のような個々の形態は、別々に、および任意の比における混合物として一緒に含まれる。同じことが、例えばエナンチオマー、シス／トランス異性体、配座異性体などのような立体異性体に当てはまる。

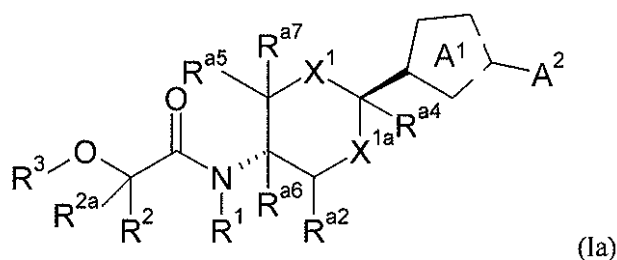
【 0 0 8 5 】

殊に、エナンチオマーまたはジアステレオマー形態が、式 (I) に従った化合物において示されている場合、各純粋な形態は別々に、および任意の比における純粋な形態の少なくとも 2 つの任意の混合物は、式 (I) によって含まれ、本発明の対象である。

【 0 0 8 6 】

好ましい化合物は、式 (I a)

【化 7】



に示されている通りの相対的立体配置を有する式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体である。

【 0 0 8 7 】

式 (I) の同位体標識化合物も、本発明の範疇内である。同位体標識化するための方法は、当技術分野において知られている。好ましい同位体は、元素 H、C、N、O および S のものである。式 (I) の化合物の溶媒和物および水和物も、本発明の範疇内である。

【 0 0 8 8 】

所望であれば、異性体は、当技術分野においてよく知られている方法によって、例えば、液体クロマトグラフィーによって分離することができる。同じことが、例えばキラル固定相を使用することによって、エナンチオマーについて当てはまる。追加として、エナンチオマーは、それらをジアステレオマーに変換すること、即ち、エナンチオマー的に純粋な補助化合物とのカップリング、結果として得られたジアステレオマーの後続の分離および補助残基の切断によって単離することができる。代替として、式 (I) の化合物の任意のエナンチオマーは、光学的に純粋な出発材料、試薬および／または触媒を使用する立体選択的合成から得ることができる。

【 0 0 8 9 】

式 (I) に従った化合物が、1 個またはそれ以上の酸性基または塩基性基を含有する場合において、本発明は、それらの対応する薬学的にまたは毒物学的に許容される塩、特にそれらの薬学的に利用可能な塩も含む。したがって、酸性基を含有する式 (I) の化合物は、本発明に従って、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩としてまたはアンモニウム塩として使用することができる。こうした塩のより正確な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、またはアンモニアもしくは有機アミン例えば、エチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミンもしくはアミノ酸などの塩が挙げられる。1 個またはそれ以上の塩基性基、即ち、プロトン化することができる基を含有する式 (I) の化合物は存在することができ、無機または有機酸とのそれらの付加塩の形態で本発明に従って使用することができる。適当な酸についての例としては、

塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、ピバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸、および当業者に知られている他の酸が挙げられる。式（I）の化合物が、分子中に酸性および塩基性基を同時に含有するならば、本発明は、記述されている塩形態に加えて、内塩またはベタイン（両性イオン）も含む。式（I）に従ったそれぞれの塩は、例えば、これらを有機もしくは無機の酸もしくは塩基と、溶媒もしくは分散剤中で接触させることによって、または他の塩とのアニオン交換もしくはカチオン交換によってのように、当業者に知られている通例の方法によって得ることができる。本発明は、低い生理的適合性のために、医薬品における使用に直接的に適当でないが、例えば、化学反応のためのまたは薬学的に許容される塩の製造のための中間体として使用することができる式（I）の化合物の全ての塩も含む。

10

【0090】

下記に示されている通り、本発明の化合物は、統合ストレス応答経路をモジュレートするのに適当であると考えられる。

【0091】

統合ストレス応答（ISR）は、全ての真核生物に共通の細胞ストレス応答である（1）。ISRシグナル伝達の調節不全は、とりわけ炎症、ウイルス感染症、糖尿病、がんおよび神経変性疾患に繋がる重要な病理結果を有する。

20

【0092】

ISRは、正常なタンパク質合成の抑制およびストレス応答遺伝子の発現に至るセリン51上の真核生物翻訳開始因子2のアルファサブユニット（eIF2アルファ）のリン酸化をもたらす細胞ストレスの異なる型の共通因子である（2）。哺乳動物細胞において、該リン酸化は、各々が別個の環境的および生理学的ストレスに応答する4つのeIF2アルファキナーゼ、すなわち：PKR様ERキナーゼ（PERK）、二本鎖RNA依存性タンパク質キナーゼ（PKR）、ヘム調節eIF2アルファキナーゼ（HRI）、および一般制御非抑制解除性2（GCN2）のファミリーによって実施される（3）。

【0093】

eIF2アルファは、eIF2ベータおよびeIF2ガンマと一緒に、正常なmRNA翻訳の開始の鍵となるプレーヤーであるeIF2複合体を形成する（4）。eIF2複合体は、GTPおよびMet-tRNA_iを結合して、翻訳開始のためにリボソームによって動員される三元複合体（eIF2-GTP-Met-tRNA_i）を形成する（5、6）。

30

【0094】

eIF2Bは、デュプリケートでGEF活性10量体を形成する5つのサブユニット（アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、イプシロン）からなるヘテロ10量体複合体である（7）。

【0095】

ISR活性化への応答において、リン酸化eIF2アルファは、GTPとのGDPのeIF2B媒介交換を阻害して、三元複合体形成の低減、およびそれゆえ、5' AUG開始コドンに結合するリボソームを特徴とする正常なmRNAの翻訳の阻害をもたらす（8）。低減された三元複合体存在量のこれらの条件下で、転写因子ATF4をコードするmRNAを含めた、いくつかの特定のmRNAの翻訳は、上流ORF（uORF）の翻訳の変更を伴う機序を介して活性化される（7、9、10）。低減された三元複合体存在量のこれらの条件下で、転写因子ATF4をコードするmRNAを含めた、いくつかの特定のmRNAの翻訳は、上流ORF（uORF）の翻訳の変更を伴う機序を介して活性化される（7、9、10）。これらのmRNAsは、典型的に、リボソームの流れを主なコードORFに限定するように非ストレス細胞において正常に機能する1つまたはそれ以上のuORFを含有する。例えば、正常状態中で、ATFの5' UTRにおけるuORFは、リボソ-

40

50

ムを占有し、A T F 4 のコード配列の翻訳を防止する。しかしながら、ストレス状態中で、即ち、低減された三元複合体形成の条件下で、リボソームが、これらの上流 O R F を通過してスキャンし、A T F 4 コード O R F で翻訳を開始する確率は、増加される。この方法で発現される A T F 4 および他のストレス応答因子は、引き続いて、さらなるストレス応答遺伝子のアレイの発現を支配する。急性期は、ホメオスタシスを回復させることを狙うタンパク質の発現にあり、他方、慢性期は、プロアポトーシス因子の発現に至る（1、11、12、13）。

【0096】

I S R シグナル伝達のマーカーの上方調節は、これらのがんおよび神経変性疾患の中で、様々な条件において実証されている。がんにおいて、E R ストレス調節翻訳は、低酸素条件に対する耐性を増加させ、腫瘍成長を促進し（14、15、16）、遺伝子標的化による P E R K の欠失は、形質転換された P E R K^{-/-}マウス胚性線維芽細胞から誘導される腫瘍の成長を遅らせることが示された（14、17）。さらに、近年の報告は、患者由来の異種移植片モデル化をマウスにおいて使用して、e I F 2 B の活性化剤が侵襲性転移性前立腺がんの形態を処置することに有効であるという概念の証明を提供した（28）。総合すると、細胞保護的 I S R シグナル伝達の防止は、少なくとも一部の形態のがんの処置のための有効な抗増殖戦略を表し得る。

【0097】

さらに、I S R シグナル伝達のモジュレーションは、シナプス機能を保存することおよびニューロンの減退を低減することに、その上、誤って折り畳まれたタンパク質および非折り畳みタンパク質応答（U P R）の活性化を特徴とする神経変性疾患、例えば、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、前頭側頭型認知症（F T D）、アルツハイマー病（A D）、パーキンソン病（P D）およびヤコブクロイツフェルト（プリオン）疾患に有効であると証明できた（18、19、20）。プリオン病に関して、I S R シグナル伝達の薬理的阻害、同様に遺伝子的阻害は、タンパク質翻訳レベルを正常化し、シナプス機能救出し、ニューロン損失を防止することができることが示された神経変性疾患の例が存在する（21）。具体的には、リン酸化 e I F 2 アルファレベルを制御するホスファターゼの過剰発現によるリン酸化 e I F 2 アルファのレベルの低減は、プリオン感染マウスの生存時間を増加したが、維持された e I F 2 アルファリン酸化は、生存時間を減少した（22）。

【0098】

さらに、適正な脳機能のためのタンパク質発現レベルの制御の重要性についての直接的エビデンスが、e I F 2 および e I F 2 B の機能に影響する希な遺伝子疾患の形態において存在する。e I F 2 の複合体統合性を破壊し、それゆえ、正常なタンパク質発現レベルの低減をもたらす e I F 2 ガンマの突然変異は、知的能力障害症候群（I D）に繋がる（23）。e I F 2 B のサブユニットにおける機能突然変異の部分的損失は、希な白質ジストロフィー消失性白質疾患（V W M D）の原因であることが示された（24、25）。具体的には、I S R I B に関連した小分子による V W M D マウスモデルにおける機能の e I F 2 B 部分的損失の安定化は、I S R マーカーを低減し、機能的エンドポイント、同様に病理学的エンドポイントを改善することが示された（26、27）。

【0099】

本発明は、本明細書に記述されている疾患または障害の処置において使用されるために、遊離形態もしくは薬学的に許容される塩形態で、または溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体の形態で、本発明の化合物を提供する。同じことが、本発明の医薬組成物に当てはまる。

【0100】

したがって、本発明の一態様は、上に記述されている通りの医薬としての使用のための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体である。同じことが、本発明の医薬組成物に当てはまる。

【0101】

記載されている治療方法は、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ウサギ、モンキーおよびヒトな

10

20

30

40

50

どの哺乳動物に適用することができる。好ましくは、哺乳動物の患者は、ヒト患者である。

【0102】

したがって、本発明は、統合ストレス応答と関連する1つまたはそれ以上の疾患または障害の処置または防止において使用されるための、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または医薬組成物を提供する。

【0103】

本発明のさらなる態様は、統合ストレス応答と関連する1つまたはそれ以上の障害または疾患を処置または防止する方法における使用のための、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または医薬組成物である。

10

【0104】

本発明のさらなる態様は、統合ストレス応答と関連する1つまたはそれ以上の障害または疾患の処置または予防のための医薬の製造のための、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または医薬組成物の使用である。

【0105】

本発明のなお別の態様は、統合ストレス応答と関連する1つまたはそれ以上の疾患または障害の処置を必要とする哺乳動物の患者において、処置、制御、遅延または防止するための方法であり、ここで、該方法は、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または医薬組成物の治療有効量を前記患者に投与することを含む。

20

【0106】

本発明は、下に記述されている1つまたはそれ以上の疾患または障害の処置または防止において使用されるための、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または医薬組成物を提供する。

【0107】

本発明のさらなる態様は、下に記述されている1つまたはそれ以上の障害または疾患を処置または防止する方法における使用のための、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または医薬組成物である。

30

【0108】

本発明のさらなる態様は、下に記述されている1つまたはそれ以上の障害または疾患の処置または予防のための医薬の製造のための、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または医薬組成物の使用である。

【0109】

本発明のなお別の態様は、下に記述されている1つまたはそれ以上の疾患または障害の処置を必要とする哺乳動物の患者において処置、制御、遅延または防止するための方法であり、ここで、該方法は、本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体、または医薬組成物の治療有効量を前記患者に投与することを含む。

40

【0110】

疾患または障害としては、以下に限定されないが、白質ジストロフィー、知的能力障害症候群、神経変性疾患および障害、新生物疾患、感染性疾患、炎症性疾患、筋骨格疾患、代謝性疾患、眼球疾患、同様に、臓器線維症、肝臓の慢性および急性疾患、肺の慢性および急性疾患、腎臓の慢性および急性疾患、心筋梗塞、心血管疾患、不整脈、アテローム動脈硬化症、脊髄損傷、虚血性脳卒中、ならびに神経障害性疼痛からなる群から選択される疾患が挙げられる。

【0111】

50

白質ジストロフィー

白質ジストロフィーの例としては、以下に限定されないが、CNS低ミエリン化を有する消失性白質疾患（VWMD）および小児期運動失調（例えば、eIF2またはeIF2を含めたシグナル伝達もしくはシグナル伝達経路における構成成分の機能の欠損と関連する）が挙げられる。

【0112】

知的能力障害症候群

知的能力障害は特に、人間が、伝達すること、自分自身を世話することのような知的機能にある特定の限界を有するおよび／または社会的技能の欠損を有する状態を指す。知的能力障害症候群としては、以下に限定されないが、eIF2またはeIF2を含めたシグナル伝達もしくはシグナル伝達経路における構成成分の機能の欠損と関連する知的能力障害状態が挙げられる。

【0113】

神経変性疾患／障害

神経変性疾患および障害の例としては、以下に限定されないが、アレキサンダー病、アルパース病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、運動失調毛細血管拡張症、バッテン病（シュピールマイアー・フォクト・シェーグレン・バッテン病としても知られている）、ウシ海綿状脳症（BSE）、カナバン病、コケイン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルトヤコブ病、前頭側頭型認知症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、ハンチントン病、HIV関連認知症、ケネディー病、クラッペ病、クーラー、レビー小体認知症、マシャド・ジョセフ病（脊髄小脳変性症3型）、多発性硬化症、多系統萎縮症、ナルコレプシー、神経ボレリア症、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッヘル病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性核上性麻痺、レフサム病、サンドホッフ病、シルダー病、悪性貧血続発性の脊髄の亜急性連合変性症、統合失調症、脊髄小脳変性症（変動する特徴を有する複数の型）、脊髄性筋萎縮症、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー病、脊髄ろう、およびタウオパチーが挙げられる。

【0114】

特に、神経変性疾患またはおよび障害は、アルツハイマー病、パーキンソン病および筋萎縮性側索硬化症からなる群から選択される。

【0115】

新生物疾患

新生物疾患は、最も広い意味において、細胞成長の誤制御に起因する任意の組織として理解することができる。多くの場合、新生物は、場合により血管によって神経支配される少なくとも嵩高い組織腫瘍に至る。それは、1つまたはそれ以上の転移（単数）／転移（複数）の形成を含むことがあるまたは含むことがない。本発明の新生物疾患は、疾病および関連保健問題の国際統計分類第10改訂（ICD-10）分類C00-D48によって分類される通りの任意の新生物であり得る。

【0116】

例として、本発明による新生物疾患は、1種もしくはそれ以上の悪性新生物（単数または複数）（腫瘍）（ICD-10分類C00-C97）の存在であり得る、1種もしくはそれ以上のインサイチュ新生物（*in situ neoplasm*）（単数または複数）（ICD-10分類D00-D09）の存在であり得るか、1種もしくはそれ以上の良性新生物（単数または複数）（ICD-10分類D10-D36）の存在であり得るか、または不確定もしくは不明の挙動（ICD-10分類D37-D48）の1種もしくはそれ以上の新生物（単数または複数）の存在であり得る。好ましくは、本発明による新生物疾患は、1種またはそれ以上の悪性新生物（単数または複数）の存在を指し、即ち、悪性新生物（ICD-10分類C00-C97）である。

【0117】

より好ましい実施形態において、新生物疾患はがんである。

【0118】

がんは、最も広い意味において、患者における任意の悪性新生物疾患、即ち、1種またはそれ以上の悪性新生物（単数または複数）の存在として理解することができる。がんは、固体または血液悪性腫瘍であり得る。本明細書において企図されるのは、限定せずに、白血病、リンパ腫、癌腫および肉腫である。

【0119】

特に、上方調節 I S R マーカーを特徴とするがんなどの新生物疾患が、本明細書において含まれる。

【0120】

例証的がんとしては、以下に限定されないが、甲状腺がん、内分泌系のがん、膵臓がん、脳がん（例えば、多形神経膠芽腫、神経膠腫）、乳がん（例えば、E R 陽性、E R 陰性、化学療法抵抗性、ハーセプチン抵抗性、H E R 2 陽性、ドキソルビシン抵抗性、タモキシフェン抵抗性、腺管癌腫、小葉癌腫、原発性、転移性）、頸部がん、卵巣がん、子宮がん、結腸がん、頭頸部がん、肝臓がん（例えば、肝細胞癌腫）、腎臓がん、肺がん（例えば、非小細胞肺癌腫、扁平細胞肺癌腫、腺癌腫、大細胞肺癌腫、小細胞肺癌腫、カルチノイド、肉腫）、結腸がん、食道がん、胃がん、膀胱がん、骨がん、胃がん、前立腺がんおよび皮膚がん（例えば、黒色腫）が挙げられる。

【0121】

さらなる例としては、以下に限定されないが、骨髄腫、白血病、中皮腫および肉腫が挙げられる。

【0122】

追加例としては、以下に限定されないが、髄芽腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、多形神経膠芽腫、横紋筋肉腫、原発性血小板増加症、原発性マクログロブリン血症、原発性脳腫瘍、悪性膵インスリノーマ、悪性カルチノイド、尿膀胱がん、前悪性皮膚病変、精巣がん、リンパ腫、泌尿生殖器がん、悪性高カルシウム血症、子宮内膜がん、副腎皮質がん、内分泌または外分泌膵臓の新生物、延髄甲状腺がん、延髄甲状腺癌腫、黒色腫、結腸直腸がん、乳頭状甲状腺がん、肝細胞癌腫、乳首のパジェット病、葉状腫瘍、小葉癌腫、腺管癌腫、膵星細胞のがん、および肝星細胞のがんが挙げられる。

【0123】

例証的な白血病としては、以下に限定されないが、急性非リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性顆粒球性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性前骨髄球性白血病、成人 T 細胞白血病、無白血病性白血病、非白血球細胞性（leukocytic）白血病、好塩基球性白血病、芽球細胞白血病、ウシ白血病、慢性骨髄球性白血病、皮膚白血病、胚性白血病、好酸球性白血病、グロス白血病、ヘアリー細胞白血病、血芽細胞性白血病、血球芽細胞性白血病、組織球性白血病、幹細胞白血病、急性単球性白血病、白血球減少性白血病、リンパ性白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ球性白血病、リンパ向性白血病、リンパ性白血病、リンパ肉腫細胞白血病、肥満細胞白血病、巨核球白血病、ミクロ骨髄芽球性白血病、単球性白血病、骨髄芽球白血病、骨髄球性白血病、骨髄性顆粒球性白血病、骨髄単球性白血病、ネーゲリ白血病、形質細胞白血病、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、前骨髄球性白血病、リーダー細胞白血病、シリング白血病、幹細胞白血病、亜白血性白血病、および未分化細胞白血病が挙げられる。

【0124】

例証的な肉腫としては、以下に限定されないが、軟骨肉腫、線維肉腫、リンパ肉腫、黒色肉腫、粘液肉腫、骨肉腫、アベメシー肉腫、脂肪肉腫、脂質肉腫、肺胞軟部肉腫、エナメル芽細胞肉腫、ブドウ状肉腫、緑色腫肉腫、絨毛癌腫、胚性肉腫、ウィルムス腫瘍肉腫、子宮内膜肉腫、間質性肉腫、ユーイング肉腫、筋膜肉腫、線維芽細胞性肉腫、巨細胞肉腫、顆粒球性肉腫、ホジキン肉腫、特発性多発性色素性出血性肉腫、B 細胞の免疫芽球性肉腫、リンパ腫、T 細胞の免疫芽球性肉腫、ジェンセン肉腫、カポジ肉腫、クッパー細胞肉腫、血管肉腫、白血肉腫、悪性間葉腫肉腫、傍骨性肉腫、網状赤血球性肉腫、ラウス肉腫、漿液囊腫性肉腫、滑膜肉腫、および末梢血管拡張性肉腫が挙げられる。

【0125】

例証的な黒色腫としては、以下に限定されないが、末端黒子型黒色腫、無色素性黒色腫、良性若年性黒色腫、クラウドマン黒色腫、S91メラノーマ、ハーディングーパッセー黒色腫、若年性黒色腫、悪性黒子黒色腫、悪性黒色腫、結節性黒色腫、爪下黒色腫、および表在拡大型黒色腫が挙げられる。

【0126】

例証的な癌腫としては、以下に限定されないが、延髄甲状腺癌腫、家族性延髄甲状腺癌腫、腺房癌腫、腺房癌腫、腺様嚢胞癌腫、腺様嚢胞癌腫、腺腫性癌腫、副腎皮質の癌腫、肺胞癌腫、肺胞細胞癌腫、基底細胞癌腫、基底細胞癌腫、類基底癌腫、基底扁平細胞癌腫、気管支肺胞上皮癌腫、細気管支癌腫、気管支原性肺癌腫、大脳様癌腫、胆管細胞性癌腫、絨毛膜癌腫、コロイド癌腫、面皰癌腫、コーパス癌腫、篩状癌腫、鎧状癌腫、皮膚癌腫、円筒状癌腫、円筒細胞癌腫、腺管癌腫、腺管癌腫、緻密癌腫 (carcinoma durum)、胚性癌腫、脳様癌腫、類表皮癌腫、上皮アデノイド癌腫、外方増殖性癌腫、前潰瘍癌腫 (carcinoma ex ulcere)、線維質癌腫、ゼラチン様癌腫、ゼラチン状癌腫、巨細胞癌腫、巨大細胞癌腫、腺性癌腫、顆粒膜細胞癌腫、毛母癌腫、血様癌腫、肝細胞癌腫、ハースル細胞癌腫、ヒアリン癌腫、高腎臓形癌腫、幼児胎児性癌腫、上皮内癌腫 (carcinoma in situ)、表皮内癌腫、上皮内癌腫 (intaepithelial carcinoma)、Krompecher癌腫、Kulchitzky細胞癌腫、大細胞癌腫、レンズ状癌腫、レンズ状癌腫、脂肪腫性癌腫、小葉癌腫、リンパ上皮癌腫、髓様癌腫、髓様癌腫、黒色性癌腫、軟性癌腫、粘液性癌腫、粘液腺癌腫 (carcinoma muciparum)、粘膜細胞癌腫 (carcinoma mucocellulare)、粘膜表皮癌腫、粘液癌腫、粘液性癌腫、粘液腫様癌腫 (carcinoma myxomatodes)、上咽頭癌腫、燕麦細胞癌腫、骨化性癌腫、類骨癌腫、乳頭状癌腫、門脈周囲癌腫、前浸潤性癌腫、有棘細胞癌腫、糊状癌腫、腎臓の腎細胞癌腫、予備細胞癌腫、肉腫様癌腫、シュナイダー癌腫、スキルス癌腫、陰囊癌腫、印環細胞癌腫、単純性癌腫、小細胞癌腫、ソレノイド癌腫、球体細胞癌腫、紡錘細胞癌腫、海綿様癌腫、扁平癌腫、扁平細胞癌腫、線状癌腫、血管拡張性癌腫、毛細血管拡張性癌腫、移行細胞癌腫、結節型癌腫、管状癌腫、結節性癌腫、疣状癌腫、および絨毛性癌腫が挙げられる。

【0127】

感染性疾患

例としては、以下に限定されないが、ウイルスによって引き起こされる感染症 (HIV-1: ヒト免疫不全ウイルス1型; IAV: A型インフルエンザウイルス; HCV: C型肝炎ウイルス; DENV: デングウイルス; ASFV: アフリカのブタ熱ウイルス; EBV: エプスタイン・バーウイルス; HSV1: 単純ヘルペスウイルス1; CHIKV: チクングニアウイルス; HCMV: ヒトサイトメガロウイルス; SARS-CoV: 重症急性呼吸症候群コロナウイルス; SARS-CoV-2: 重症急性呼吸症候群コロナウイルス2による感染症など)、および細菌によって引き起こされる感染症 (レジオネラ、ブルセラ、シムカニア (Simkania)、クラミジア、ヘリコバクターおよびカンピロバクターによる感染症など) が挙げられる。

【0128】

炎症性疾患

炎症性疾患の例としては、以下に限定されないが、術後の認知機能不全 (外科手術後の認知機能における減退)、外傷性脳損傷、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性特発性関節炎、多発性硬化症、全身性ループスエリテマトーデス (SLE)、重症筋無力症、若年発症糖尿病、1型真性糖尿病、ギラン・バレー症候群、橋本脳炎、橋本甲状腺炎、強直性脊椎炎、乾癬、シェーグレン症候群、血管炎、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、魚鱗癬、グレーブス眼症、炎症性腸疾患、アジソン病、尋常性白斑、喘息、アレルギー性喘息、尋常性ざ瘡、セリアック病、慢性前立腺炎、炎症性腸疾患、骨盤炎症性疾患、再灌流

損傷、サルコイドーシス、移植拒絶反応、間質性膀胱炎、アテローム動脈硬化症、およびアトピー性皮膚炎が挙げられる。

【0129】

筋骨格疾患

筋骨格疾患の例としては、以下に限定されないが、筋ジストロフィー、多発性硬化症、フリードリヒ運動失調、筋消耗障害（例えば、筋萎縮、サルコペニア、悪液質）、封入体ミオパチー、進行性筋萎縮症、運動ニューロン疾患、手根管症候群、上顎炎、腱炎、背痛、筋痛（muscle pain）、筋痛（muscle soreness）、反復性緊張障害、および麻痺症が挙げられる。

【0130】

代謝性疾患

代謝性疾患の例としては、以下に限定されないが、糖尿病（特に、糖尿病ⅠⅡ型）、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝臓疾患（NAFLD）、ニーマン-ピック病、肝臓線維症、肥満症、心疾患、アテローム動脈硬化症、関節炎、システイン症、フェニルケトン尿症、増殖性網膜症、およびカーンズ-セイヤー病が挙げられる。

【0131】

眼球疾患

眼球疾患の例としては、以下に限定されないが、任意の閉塞性または炎症性網膜血管障害に関する浮腫または血管新生、例えば、虹彩血管新生、血管新生緑内障、翼状片、緑内障フィルタリング小疱の血管新生化、結膜乳頭腫；脈絡膜血管新生、例えば、血管新生年齢関連黄斑変性（AMD）、近視、ぶどう膜炎前、外傷、または特発性；黄斑浮腫、例えば、外科手術後黄斑浮腫、網膜および／または脈絡膜炎症を含めてぶどう膜炎続発性の黄斑浮腫、糖尿病続発性の黄斑浮腫、および網膜血管閉塞性疾患続発性の黄斑浮腫（即ち、網膜分枝および網膜中心静脈閉塞症）；糖尿病による網膜新生血管、例えば、網膜静脈閉塞、ぶどう膜炎、頸動脈疾患由来の眼球虚血症候群、眼または網膜動脈閉塞、鎌状赤血球網膜症、他の虚血性または閉塞性血管新生網膜症、未熟児網膜症、またはイールズ病；ならびに遺伝子障害、例えば、フォンヒッペル-リンダウ症候群が挙げられる。

【0132】

さらなる疾患

さらなる疾患としては、以下に限定されないが、臓器線維症（肝臓線維症、肺線維症、または腎臓線維症など）、肝臓の慢性および急性疾患（脂肪性肝臓疾患、または肝臓脂肪症など）、肺の慢性および急性疾患、腎臓の慢性および急性疾患、心筋梗塞、心血管疾患、不整脈、アテローム動脈硬化症、脊髄損傷、虚血性脳卒中、ならびに神経障害性疼痛が挙げられる。

【0133】

本発明のなお別の態様は、本発明の少なくとも1種の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、互変異性体もしくは立体異性体を、薬学的に許容される担体と一緒に、場合により1種またはそれ以上の他の生物活性化合物または医薬組成物との組合せで含む医薬組成物である。

【0134】

好ましくは、1種またはそれ以上の生物活性化合物は、式（I）の化合物以外の統合ストレス応答経路のモジュレーターである。

【0135】

「薬学的組成物」は、1種またはそれ以上の活性成分、および担体を構成する1種またはそれ以上の不活性成分、同様に、成分の任意の2種以上の組合せ、複合体化もしくは凝集に、または成分の1種もしくはそれ以上の解離に、または成分の1つもしくはそれ以上の反応の他の型もしくは相互作用に直接的または間接的に起因する任意の生成物を意味する。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物および薬学的に許容される担体を添加混合することによって作製される任意の組成物を包含する。

【0136】

本発明の薬学的組成物は、組成物中の式（I）の化合物の混合物または統合ストレス応答経路の他のモジュレーターのような活性成分として1種またはそれ以上の追加の化合物を含むことができる。

【0137】

活性成分は、1種またはそれ以上の異なる薬学的組成物（薬学的組成物の組合せ）を含むことができる。

【0138】

「薬学的に許容される塩」という用語は、無機の塩基または酸および有機の塩基または酸を含めて、薬学的に許容される非毒性の塩基または酸から製造される塩を指す。

10

【0139】

組成物としては、経口、直腸、局所的、非経口（皮下、筋肉内および静脈内を含める）、眼球（眼科）、肺（経鼻または頬側吸入）または経鼻の投与に適切な組成物が挙げられるが、任意の所与の場合における最も適切な経路は、処置されている状態の性質および重症度ならびに活性成分の性質に依存する。それらは、好都合にも、単位剤形で存在し、薬学の技術分野においてよく知られている方法のいずれかによって製造することができる。

【0140】

実際の使用において、式（I）の化合物は、従来の薬学的化合技法に従って、薬学的担体との密接な添加混合物中の活性成分として組み合わせることができる。担体は、投与に所望される製造物の形態、例えば、経口または非経口（静脈内を含める）に依存して、多種多様な形態をとることができる。経口剤形のための組成物を製造する際、通常、薬学的媒体のいずれか、例えば、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存料、着色剤などが、例えば、懸濁液、エリキシルおよび溶液などの経口液体製造物の場合において；または担体、例えば、デンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、バインダー、崩壊剤などが、粉末、硬および軟カプセル、ならびに錠剤などの経口固体製造物の場合において用いることができ、固体経口製造物が、液体製造物よりも好ましい。

20

【0141】

投与のそれらの簡便さにより、錠剤およびカプセルは、最も有利な経口投与量単位形態を表し、この場合において、固体薬学的担体が明らかに用いられる。所望であれば、錠剤は、標準的な水性または非水性技法によってコーティングすることができる。こうした組成物および製造物は、少なくとも0.1パーセントの活性化合物を含有するべきである。これらの組成物における活性化合物の百分率は当然、変動することができ、好都合には、単位の重量の約2パーセントから約60パーセントの間であってよい。こうした治療的に有用な組成物における活性化合物の量は、有効投与量が得られるような量である。活性化合物は、鼻腔内に、例えば、液体滴またはスプレーとして投与することもできる。

30

【0142】

錠剤、丸剤、カプセルなどは、バインダー、例えば、トラガカントガム、アカシア、コーンスターチまたはゼラチン；賦形剤、例えば、第二リン酸カルシウム；崩壊剤、例えば、コーンスターチ、バレイショデンプン、アルギン酸；滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム；および甘味剤、例えば、スクロース、ラクトースまたはサッカリンを含有することもできる。投与単位形態がカプセルである場合、それは、上記の型の材料に加えて、脂肪油などの液体担体を含有することができる。

40

【0143】

様々な他の材料は、コーティングとしてまたは投与単位の物理的形態を修飾するために存在することができる。例えば、錠剤は、セラック、糖または両方でコーティングすることができる。シロップまたはエリキシルは、活性成分に加えて、スクロースを甘味剤として、メチルおよびプロピルパラベンを保存料として、サクランボまたはオレンジ香味などの染料および香味料を含有することができる。

【0144】

式（I）の化合物は、非経口的に投与することもできる。これらの活性化合物の溶液ま

50

たは懸濁液は、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と適当に混合された水中で製造することができる。分散体は、グリセリン、液体ポリエチレングリコール、および油中のその混合物中で製造することもできる。貯蔵および使用の通常の条件下で、これらの製造は、微生物体の成長を防止するための保存料を含有する。

【0145】

注射可能な使用に適当な医薬形態としては、滅菌注射可能な溶液または分散液の即時調製のための滅菌水溶液または分散液および滅菌粉末が挙げられる。全ての場合において、形態は、滅菌であるべきであり、簡便なシリンジ注入可能性が存在する程度の流体であるべきである。それは、製造および貯蔵の条件下で安定であるべきであり、細菌および真菌などの微生物体の汚染作用に対して保護されているべきである。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセリン、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、適当なその混合物、および植物油を含有する溶媒または分散媒であってよい。

【0146】

任意の適当な投与経路は、哺乳動物、殊にヒトに、本発明の化合物の有効用量を提供するために用いることができる。例えば、経口、直腸、局所的、非経口、眼球、肺、経鼻などが用いられる。剤形としては、錠剤、トローチ、分散体、懸濁液、溶液、カプセル、クリーム、軟膏、エアロゾルなどが挙げられる。好ましくは、式（I）の化合物は、経口的に投与される。

【0147】

用いられる活性成分の有効投与量は、用いられる特別な化合物、投与のモード、処置されている状態および処置されている状態の重症度に依存して変動することができる。こうした投与量は、当業者によって容易に確かめることができる。

【0148】

本発明の好ましい実施形態の合成のための出発材料は、Array、Sigma Aldrich、Acros、Fisher、Fluka、ABCRなどの市販で利用可能な供給源から購入することができるか、当業者によって公知の方法を使用して合成することができる。

【0149】

一般に、いくつかの方法が、本発明の化合物を製造するのに適用可能である。一部の場
合において、様々な戦略が組み合わせられる。逐次または収束経路が使用される。例証的な合成経路が、下に記載されている。

【実施例】

【0150】

I 化学合成

実験手順：

以下の略語および頭字語が使用される：

aq 水性

ACN アセトニトリル

AgOTf 銀トリフルオロメタンスルホネート

BrCN 臭化シアン

ブライン 水中のNaClの飽和溶液

BnONH₂・HCl O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩

Boc tert-ブトキシカルボニル

Boc₂O ジ-tert-ブチルジカーボネート

^tBuOK カリウムtert-ブトキシド

CSA (7, 7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)
メタンスルホン酸

CV カラム体積

DAST N, N-ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド

10

20

30

40

50

DCM	ジクロロメタン	
DCE	ジクロロエタン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DMSO-d ₆	重水素化ジメチルスルホキシド	
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMAp	N, N-ジメチルピリジン-4-アミン	
ESI ⁺	正イオン化モード	
ESI ⁻	負イオン化モード	
EtOAc	酢酸エチル	10
EtOH	エタノール	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
H ₂ SO ₄	硫酸	
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチリデン]-1H-[1, 2, 3]トリア ゾロ[4, 5-b]ピリジン-1-イウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート	
HCl	塩酸	
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー	
h	時間(単数または複数)	
IPA	イソプロピルアルコール	
KHCO ₃	重炭酸カリウム	20
LiOH	水酸化リチウム	
LiOH・H ₂ O	水酸化リチウム水和物	
m	マルチプレット	
m-CPBA	3-クロロベンゼンカルボペルオキシ酸	
MeOH	メタノール	
MgSO ₄	硫酸カリウム	
min	分	
MsOH	メタンスルホン酸	
mL	ミリリットル(単数または複数)	
N ₂	窒素雰囲気	30
Na ₂ SO ₃	亜硫酸ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NaBH ₄	水素化ホウ素ナトリウム	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
NH ₂ -NH ₂ ・H ₂ O	ヒドラジン水和物	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
NiCl ₂ ・6H ₂ O	塩化ニッケル(II) 6水和物	
NMM	4-メチルモルホリン	
NMR	核磁気共鳴	
prep.	分取用	40
r.t.	室温	
ロッシェル塩	カリウムナトリウムL(+)-酒石酸4水和物	
RT	保持時間	
satd	飽和された	
SOCl ₂	塩化チオニル	
STAB	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム	
T3P	プロパンホスホン酸無水物	
TsCl	4-メチルベンゼンスルホニルクロリド	
TCDI	1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール	
THF	テトラヒドロフラン	50

T F A 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸
T F A A トリフルオロ酢酸無水物
T M S - C F ₃ トリメチル(トリフルオロメチル) シラン
T M S O I ヨウ化トリメチルスルホキソニウム
Z n B r ₂ 二臭化亜鉛

【0151】

分析用LCMS条件は、以下の通りである：

【0152】

系1 (S1)：酸性IPC方法 (MS18およびMS19)

Shimadzu LCMSシステム上で、Kinetex CoreシェルC18カラム (2.1mm×50mm、5 μm；温度：40℃)、および1.2分かけて5～100%のB (A=H₂O中0.1%のギ酸；B=ACN中0.1%のギ酸) 次いで0.1分間100%のBの勾配を使用して、分析用 (MET/CR/1410) HPLC-MSを行った。100～5%のBの第2の勾配を次いで、0.01分かけて3 μLの注入体積にて1.2mL/minの流量で適用した。SPD-M20A光ダイオードアレイ検出器スペクトル範囲：200～400nmを使用して、UVスペクトルを215nmで記録した。2010EV検出器を使用して、質量スペクトルを得た。Shimadzu LCMS-SolutionsおよびPsiPortソフトウェアを使用して、データを統合および報告した。

【0153】

系2 (S2)：酸性IPC方法 (MSQ2およびMSQ4)：

Waters Acquity uPLCシステム上で、Waters UPLC (登録商標) BEH (商標) C18カラム (2.1mm×50mm、1.7 μm；温度40℃)、および1.1分かけて5～100%のB (A=H₂O中0.1%のギ酸；B=ACN中0.1%のギ酸) 次いで0.25分間100%のBの勾配を使用して、分析用 (MET/uPLC/1704) uHPLC-MSを行った。100～5%のBの第2の勾配を次いで0.05分かけて適用し、0.1分間1 μLの注入体積にて0.9mL/minの流量で保持した。200～400nmのスペクトル範囲を用いるWaters Acquity PDA上で、UVスペクトルを215nmで記録した。Waters QDaを使用して、質量スペクトルを得た。Waters MassLynxおよびOpenLynxソフトウェアを使用して、データを統合および報告した。

【0154】

系3 (S3)：塩基性IPC方法 (MS16)：

Waters Acquity uPLCシステム上で、Waters UPLC (登録商標) BEH (商標) C18カラム (2.1mm×30mm、1.7 μm；温度40℃)、および0.75分かけて5～100%のB (A：2mM重炭酸アンモニウム、pH10に緩衝されている、B：ACN) 次いで0.1分間100%のBの勾配を使用して、分析用 (MET/CR/1602) uHPLC-MSを行った。100～5%のBの第2の勾配を次いで0.05分かけて適用し、0.1分間1 μLの注入体積にて1mL/minの流量で保持した。200～400nmのスペクトル範囲を用いるWaters Acquity PDA上で、UVスペクトルを215nmで記録した。Waters Quattro Premier XEを使用して、質量スペクトルを得た。Waters MassLynxおよびOpenLynxソフトウェアを使用して、データを統合および報告した。

【0155】

系4 (S4)：酸性最終方法 (MSQ1およびMSQ2)：

Waters Acquity uPLCシステム上で、Phenomenex Kinetex-XB C18カラム (2.1mm×100mm、1.7 μm；温度：40℃)、および5.3分かけて5～100%のB (A=H₂O中0.1%のギ酸；B=ACN中0.1%のギ酸) 次いで0.5分間100%のBの勾配を使用して、分析用 (MET/uPLC/AB101) uHPLC-MSを行った。100～5%のBの第2の勾配を次い

で0.02分かけて適用し、1.18分間1 μ Lの注入体積にて0.6mL/minの流量で保持した。Waters Acquity PDA検出器スペクトル範囲：200～400nmを使用して、UVスペクトルを215nmで記録した。Waters SQD (MSQ1) またはWaters Acquity QDA (MSQ2) を使用して、質量スペクトルを得た。Waters MassLynxおよびOpenLynxソフトウェアを使用して、データを統合および報告した。

【0156】

系5 (S5) : 酸性最終方法 (MS18、MS19)

Shimadzu LCMSシステム上で、Waters Atlantis dC18 カラム (2.1mm $\times$ 100mm、3 μ m; 温度: 40 $^{\circ}$ C)、および5分かけて5～100%のBの勾配 (A=H₂O中0.1%のギ酸; B=ACN中0.1%のギ酸)、次いで0.4分間100%のBを使用して、分析用 (MET/CR/1416) HPLC-MSを行った。100～5%のBの第2の勾配を次いで0.02分かけて適用し、1.58分間3 μ Lの注入体積にて0.6mL/minの流量で保持した。SPD-M20A光ダイオードアレイ検出器スペクトル範囲：200～400nmを使用して、UVスペクトルを215nmで記録した。2010EV検出器を使用して、質量スペクトルを得た。Shimadzu LCMS-SolutionsおよびPsiPortソフトウェアを使用して、データを統合および報告した。

【0157】

系6 (S6) : 塩基性最終方法 (MS16)

Waters Acquity uPLCシステム上で、Waters UPLC (登録商標) BEH (商標) C18カラム (2.1mm $\times$ 100mm、1.7 μ mカラム; 温度: 40 $^{\circ}$ C)、および5.3分かけて5～100% (A=2mM重炭酸アンモニウム、pH 10に緩衝されている; B=ACN) 次いで0.5分間100%のBの勾配を使用して、分析用 (MET/uHPLC/AB105) uPLC-MSを行った。100～5%のBの第2の勾配を次いで0.02分かけて適用し、1.18分間1 μ Lの注入体積にておよび0.6mL/minの流量で保持した。Waters Acquity光ダイオードアレイ検出器スペクトル範囲：200～400nmを使用して、UVスペクトルを215nmで記録した。Waters Quattro Premier XE質量検出器を使用して、質量スペクトルを得た。Waters MassLynxおよびOpenLynxソフトウェアを使用して、データを統合および報告した。

【0158】

精製方法は、以下の通りである：

方法1：酸性初期方法

Gilson LCシステム上で、Waters Sunfire C18カラム (30mm $\times$ 100mm、10 μ M; 温度: 室温)、および14.44分かけて10～95%のB (A=H₂O中0.1%のギ酸; B=ACN中0.1%のギ酸) 次いで2.11分間95%のBの勾配を使用して、精製 (P1) LCを行った。95～10%のBの第2の勾配を次いで0.2分かけて1500 μ Lの注入体積にて40mL/minの流量で適用した。Gilson検出器を使用して、UVスペクトルを215nmで記録した。

【0159】

方法2：酸性標準方法

Gilson LCシステム上で、Waters Sunfire C18カラム (30mm $\times$ 10mm、10 μ M; 温度: 室温)、および11.00分かけて30～95%のB (A=水中0.1%のギ酸; B=ACN中0.1%のギ酸) 次いで2.10分間95%のBの勾配を使用して、精製 (P2) LCを行った。95～30%のBの第2の勾配を次いで0.2分かけて1500 μ Lの注入体積にて40mL/minの流量で適用した。Gilson検出器を使用して、UVスペクトルを215nmで記録した。

【0160】

方法3：塩基性初期方法

Gilson LCシステム上で、Waters X-Bridge C18カラム（30mm×100mm、10μM；温度：室温）、および14.44分かけて10～95%のB（A=H₂O中0.2%のNH₄OH；B=ACN中0.2%のNH₄OH）次いで2.11分間95%のBの勾配を使用して、精製（P3）LCを行った。95～10%のBの第2の勾配を次いで0.2分かけて1500μLの注入体積にて40mL/minの流量で適用した。Gilson検出器を使用して、UVスペクトルを215nmで記録した。
【0161】

方法4：塩基性標準方法

Gilson LCシステム上で、Waters X-Bridge C18カラム（30mm×10mm、10μM；温度：室温）、および11.00分かけて30～95%のB（A=水中0.2%のNH₄OH；B=ACN中0.2%のNH₄OH）次いで2.10分間95%のBの勾配を使用して、精製（P4）LCを行った。95～30%のBの第2の勾配を次いで0.21分かけて1500μLの注入体積にて40mL/minの流量で適用した。Gilson検出器を使用して、UVスペクトルを215nmで記録した。
【0162】

方法5：酸性pHを使用する逆相クロマトグラフィー、標準的溶出方法

Biotage Isoleraシステム上で、適切なSNAP C18カートリッジ、ならびに1.7CVを超えて10%のB（A=H₂O中0.1%のギ酸；B=ACN中0.1%のギ酸）次いで19.5CVを超えて10～100%のBおよび2CVについて100%のBの勾配を使用して、逆相シリカ上のFCCによる精製（酸性pH、標準的溶出方法）を行った。

【0163】

方法6：塩基性pHを使用する逆相クロマトグラフィー、標準的溶出方法

Biotage Isoleraシステム上で、適切なSNAP C18カートリッジ、ならびに1.7CVを超えて10%のB（A=H₂O中0.1%のNH₃；B=ACN中0.1%のNH₃）次いで19.5CVを超えて10～100%のBおよび2CVについて100%のBの勾配を使用して、逆相シリカ上のFCCによる精製（塩基性pH、標準的溶出方法）を行った。

【0164】

方法7：酸性pHを使用する逆相クロマトグラフィー、標準的溶出方法

Biotage Isoleraシステム上で、適切なSNAP C18カートリッジ、ならびに1.7CVを超えて10%のB（A=H₂O中0.1%のTFA；B=ACN中0.1%のTFA）次いで19.5CVを超えて10～100%のBおよび2CVについて100%のBの勾配を使用して、逆相シリカ上のFCCによる精製（酸性pH、標準的溶出方法）を行った。

【0165】

キラル分離方法：

方法C1

精製方法=15%のIPA：85%ヘプタン；キラルセルOD-H、20×250mm、18mL/minで5μm。サンプル希釈液：MeOH、ACN。

方法C2

精製方法=セルロース-4とのEtOH；21.2×250mm、9mL/minで5μmカラム。サンプル希釈液：EtOH、MeOH。

方法C3

精製方法=15%のIPA+0.2%ジエチルアミン：85%のCO₂；キラルパックAD-H、10×250mm、15mL/minで5μm。サンプル希釈液：IPA、MeOH、ACN。

方法C4

精製方法=MeOH+0.2%ジエチルアミン；キラルパックAD-H、20×250mm、7mL/minで5μm。サンプル希釈液：MeOH。

方法 C 5

精製方法 = 75 : 25 の CO₂ : MeOH ; キラルパック AD-H、10 × 250 mm、15 mL/min で 5 μm。サンプル希釈液 : MeOH。

方法 C 6

精製方法 = 15 % の MeOH、85 % の CO₂ ; キラルセル OJ-H、10 × 250 mm、15 mL/min で 5 μm。サンプル希釈液 : MeOH、IPA、ACN。

方法 C 7

精製方法 = 80 : 20 の ヘプタン : EtOH ; キラルパック AD-H、20 × 250 mm、18 mL/min で 5 μm。サンプル希釈液 : メタノール、IPA。

【0166】

NMR 条件

別段に明記されていない限り、¹H NMR スペクトルは、500 MHz、400 MHz または 250 MHz で、それぞれ Bruker Avance III HD 500 MHz、Bruker Avance III HD 400 MHz 分光計または Bruker Avance III HD 250 MHz 分光計上のいずれかにて記録した。化学シフト δ は、百万分の一 (ppm) で示し、残留溶媒ピークを参照とした。以下の略語は、多重度および一般的帰属を示すために使用される : s (シングレット)、d (ダブルット)、t (トリプレット)、q (カルテット)、dd (ダブルットのダブルット)、ddd (ダブルットのダブルットのダブルット)、dt (トリプレットのダブルット)、dq (カルテットのダブルット)、hep (ヘプテット)、m (マルチプレット)、pent (ペンテット)、td (ダブルットのトリプレット)、qd (ダブルットのカルテット)、app (見かけ) および br. (ブロード)。カップリング定数 J は、最も近い 0.1 Hz で示した。

【0167】

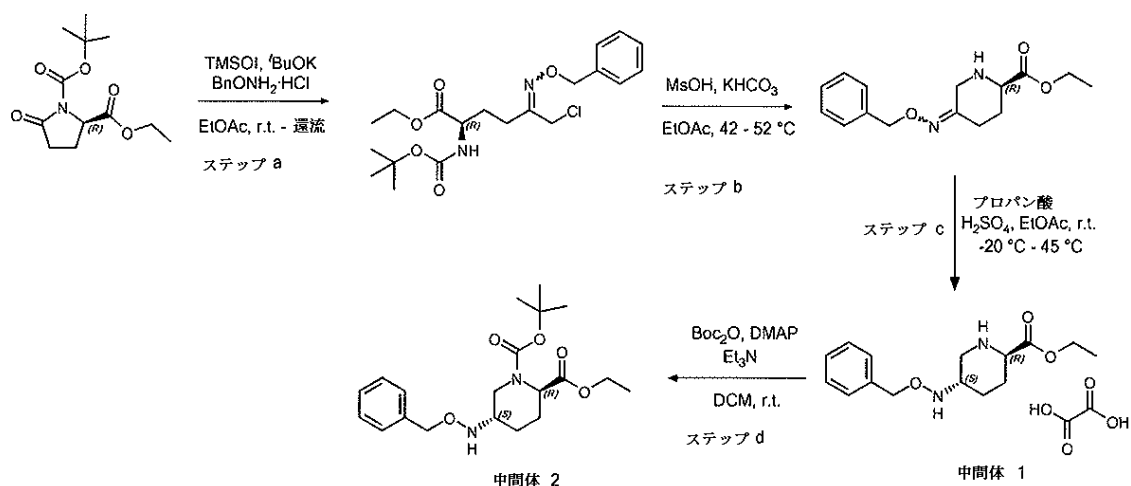
一般的合成 :

全ての化合物は、別段に特定されていない限り純度 > 95 % で合成した。化学名は、ChemAxon Ltd から Marvin Sketch、バージョン 19.19.0 によって生成した。

【0168】

経路 1 のためのスキーム

【化 8】



【0169】

ステップ 1. a : エチル (2R) - 5 - [(ベンジルオキシ) イミノ] - 2 - { [(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ} - 6 - クロロヘキサノエート

10

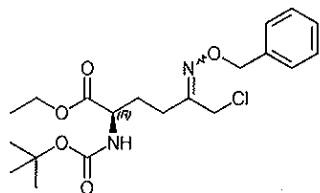
20

30

40

50

【化 9】

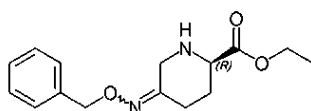


DMSO (75 mL) を無水THF (60 mL) 中のTMSOI (12.89 g、58.3 mmol) および^tBuOK (6.27 g、55.9 mmol) の溶液に添加し、混合物を室温で1時間の間攪拌した。反応混合物を−12℃に冷却し、無水THF (38 mL) 中のエチルBoc-D-ピログルタメート (12.5 g、48.6 mmol) の溶液を添加し、室温で16時間の間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (80 mL)、H₂O (15 mL) およびEtOAc (200 mL) で希釈し、有機層を単離し、ブラインで洗浄し、真空中でおよそ100 mLに濃縮した。EtOAc (62 mL) 中のBnONH₂・HCl (8.14 g、51.0 mmol) の溶液を添加し、混合物を還流で2時間の間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、H₂Oおよびブラインで洗浄し、有機層を真空中で濃縮することで、標題化合物が (85%の純度、19.5 g、40.1 mmol、83%の収率) 無色の油状物として得られた；¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.16 - 7.33 (m, 5H), 5.01 - 5.06 (m, 2H), 3.95 - 4.30 (m, 5H), 2.32 - 2.50 (m, 2H), 1.98 - 2.13 (m, 1H), 1.75 - 1.92 (m, 1H), 1.30 - 1.40 (m, 9H), 1.12 - 1.24 (m, 3H),

【0170】

ステップ1. b: エチル (2R) - 5 - [(ベンジルオキシ) イミノ] ピペリジン-2-カルボキシレート

【化10】



EtOAc (157 mL) 中のエチル (2R) - 5 - [(ベンジルオキシ) イミノ] - 2 - { [(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ} - 6 - クロロヘキサノエート (85%の純度、19.5 g、40.1 mmol) の溶液に、MsOH (7.8 mL、0.12 mol) を添加し、混合物を42℃で2時間の間攪拌した。結果として生じた混合物をH₂O (100 mL) 中のKHCO₃ (20.1 g、0.201 mol) の溶液に添加し、52℃で2時間の間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、有機層を単離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が (85%の純度、13.0 g、40.0 mmol) 定量的収量で暗オレンジ色の油状物として得られた；¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.20 - 7.34 (m, 5H), 4.99 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.45 - 3.56 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 14.9, 9.8 Hz, 1H), 3.08 (dt, J = 14.5, 4.3 Hz, 1H), 2.01 - 2.32 (m, 3H), 1.55 - 1.80 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0171】

中間体1 (ステップ1. c): エチル (2R, 5S) - 5 - [(ベンジルオキシ) アミノ] ピペリジン-2-カルボキシレートシュウ酸

10

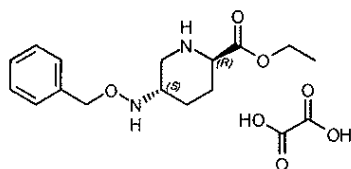
20

30

40

50

【化 1 1】



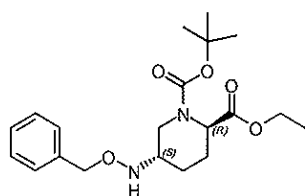
中間体 1

プロパン酸 (23 mL、0.240 mol) を EtOAc (95 mL) 中の NaBH₄ (3.03 g、80.0 mmol) の懸濁液に添加し、混合物を室温で1時間の間攪拌した。結果として生じた混合物を、EtOAc (95 mL) および H₂SO₄ (11 mL、0.20 mol) 中のエチル (2R) - 5 - [(ベンジルオキシ) イミノ] ピペリジン-2-カルボキシレート (85%の純度、13.0 g、40.0 mmol) の溶液に -20 °C で添加し、室温で60時間の間攪拌した。反応混合物を H₂O (75 mL) で希釈し、NH₄OH 水溶液で中和した。有機層を単離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で約 75 mL の体積に濃縮した。溶液を 45 °C に加温し、MeOH (30 mL)、続いて、MeOH (15 mL) 中のシュウ酸 (3.60 g、40.0 mmol) の溶液を添加した。混合物を 0 °C に冷却し、結果として生じた沈殿物を、真空濾過を介して単離し、MeOH : EtOH (1 : 4) および EtOAc で洗浄することで、標題化合物が (7.17 g、19.1 mmol、48%の収率) 得られた；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.25 - 7.42 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 4.17 - 4.24 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 3.34 - 3.40 (m, 1H), 3.10 (ddd, J = 15.1, 7.6, 3.9 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.13 (dt, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 9.0, 3.8 Hz, 1H), 1.65 (qd, J = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 1.40 (qd, J = 12.8, 3.9 Hz, 1H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H); M/Z: 279, [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.81 (S1).

【0172】

中間体 2 (ステップ 1. d) : 1-tert-ブチル 2-エチル (2R, 5S) - 5 - [(ベンジルオキシ) アミノ] ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

【化 1 2】



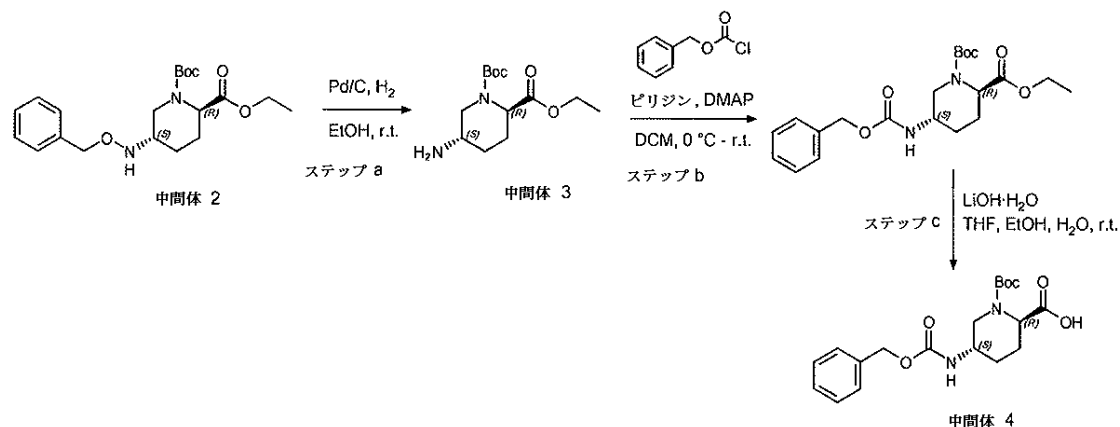
中間体 2

無水 DCM (30 mL) 中のエチル (2R, 5S) - 5 - [(ベンジルオキシ) アミノ] ピペリジン-2-カルボキシレートシュウ酸 (2.22 g、6.03 mmol、中間体 1) の溶液に 0 °C で、Et₃N (3.6 mL、25.8 mmol)、DMAP (76 mg、0.622 mmol) および Boc₂O (4.2 mL、18.3 mmol) を添加し、混合物を室温で17時間の間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液および DCM で希釈し、有機層を単離し、H₂O およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 0 ~ 20% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (86%の純度、1.40 g、3.18 mmol、53%の収率) 無色の油状物として得られた；¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) δ 7.40 - 7.26 (m, 5H), 5.51 - 5.41 (m, 1H), 4.92 - 4.80 (m, 1H), 4.79 - 4.62 (m, 2H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 3.11 (d, J = 45.4 Hz, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.55 - 1.49 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H); M/Z: 379, [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.09 (S2).

【0173】

経路2のためのスキーム

【化13】

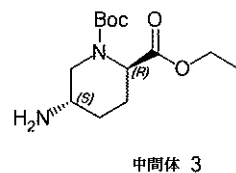


10

【0174】

中間体3 (ステップ2. a) : 1-tert-ブチル2-エチル(2R, 5S)-5-アミノピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

【化14】



20

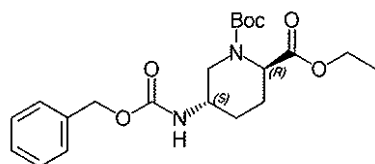
無水EtOH (1 L) 中の1-tert-ブチル2-エチル(2R, 5S)-5-[(ベンジルオキシ)アミノ]ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート (82%の純度、24.9 g、54.0 mmol、中間体2) の溶液に、10%のPd/C (2.87 g、2.70 mmol) を添加し、混合物を室温でH₂下にて24時間の間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、真空中で濃縮した。残留物をEt₂O中に溶解させ、2 MのHCl水溶液で洗浄した。有機層を捨て、固体NaHCO₃を使用して水性層を塩基性化し、次いで、IPA:DCM (2:8) で抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が(11.5 g、42.2 mmol、78%の収率) 淡黄色の油状物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.51 - 1.70 (m, 4H), 1.93 - 2.22 (m, 2H), 3.06 - 3.38 (m, 2H), 3.66 - 3.97 (m, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.56 - 5.01 (m, 1H).

30

【0175】

ステップ2. b : 1-tert-ブチル2-エチル(2R, 5S)-5-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

【化15】



40

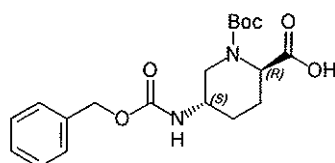
DCM (45 mL) 中の1-tert-ブチル2-エチル(2R, 5S)-5-アミノピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート (2.50 g、9.18 mmol)、D

50

M A P (9 0 m g 、 0 . 7 3 9 m m o l) およびピリジン (1 . 4 9 m L 、 1 8 . 4 m m o l) の溶液に 0 ° C で、ベンジルカルボノクロリデート (1 . 9 9 m L 、 1 3 . 9 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で 2 0 時間の間攪拌した。さらなる一分量のピリジン (7 0 0 μ L 、 8 . 6 m m o l) 、 D M A P (4 2 m g 、 0 . 3 4 m m o l) およびベンジルカルボノクロリデート (9 3 0 μ L 、 6 . 5 m m o l) を 0 ° C で添加し、混合物を室温で 1 時間の間攪拌した。反応混合物を H₂O (2 0 m L) で希釈し、D C M (2 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を、相分離器を使用して乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲル (ヘプタン中 0 ~ 1 0 0 % の E t O A c) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (8 4 % の純度、 3 . 1 8 g 、 6 . 5 7 m m o l 、 7 2 % の収率) 無色の油状物として得られた ; ¹H NMR (4 0 0 M H z , c h l o r o f o r m - d) δ 7.36 - 7.21 (m , 5 H) , 5.16 - 4.92 (m , 3 H) , 4.87 - 4.50 (m , 1 H) , 4.13 (q , J = 6.7 H z , 2 H) , 3.98 - 3.72 (m , 2 H) , 3.21 - 2.94 (m , 1 H) , 2.13 - 1.99 (m , 1 H) , 1.93 - 1.67 (m , 2 H) , 1.37 (s , 9 H) , 1.19 (d , J = 7.1 H z , 3 H) , N H p r o t o n n o t o b s e r v e d ; M / Z : 307 [M - B o c + H] ⁺ , E S I ⁺ , R T = 1.08 (S 1) .

【 0 1 7 6 】

中間体 4 (ステップ 2 . c) : (2 R , 5 S) - 5 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 1 - [(t e r t - ブトキシ) カルボニル] ピペリジン - 2 - カルボン酸
【化 1 6 】



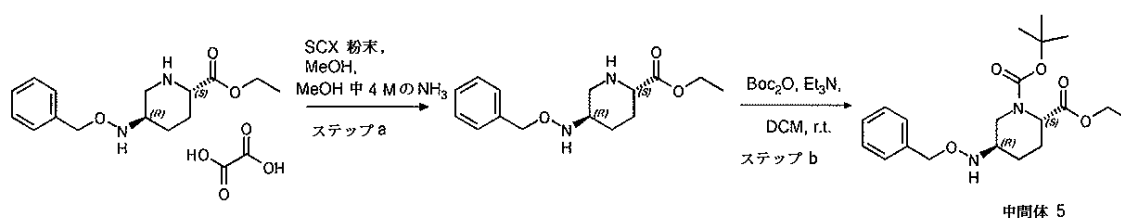
中間体 4

E t O H (2 5 m L) : T H F (2 5 m L) : 水 (2 5 m L) 中の 1 - t e r t - ブチル 2 - エチル (2 R , 5 S) - 5 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート (8 4 % の純度、 3 . 1 8 g 、 6 . 5 7 m m o l) および L i O H · H₂O (3 1 1 m g 、 7 . 2 3 m m o l) の混合物を、室温で 2 4 時間の間攪拌した。反応混合物を H₂O (3 0 m L) と E t O A c (3 0 m L) との間で分配し、有機層を捨てた。水性層を次いで、 1 M の H C l 水溶液を使用して酸性化し、E t O A c (2 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2 0 m L) で洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が (8 6 % の純度、 2 . 0 4 g 、 4 . 6 4 m m o l 、 7 1 % の収率) 無色の固体として得られた ; M / Z : 3 7 7 [M - H] ⁺ , E S I ⁻ , R T = 0 . 9 0 (S 2) .

【 0 1 7 7 】

経路 3 のためのスキーム

【化 1 7 】



中間体 5

【 0 1 7 8 】

ステップ 3 . a : エチル (2 S , 5 R) - 5 - [(ベンジルオキシ) アミノ] ピペリジン - 2 - カルボキシレート

10

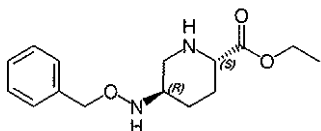
20

30

40

50

【化 18】



MeOH (100 mL) 中のエチル (2S, 5R) - 5 - [(ベンジルオキシ) アミノ] ピペリジン - 2 - カルボキシレート ; シュウ酸 (10 g、27.1 mmol) の溶液に、SCX 粉末 (50 g) を添加し、混合物を室温で 10 分間攪拌した。反応混合物を真空下で濾過し、MeOH 中 4 M の NH₃ で洗浄し、真空中で濃縮することで、標題化合物が (6.22 g、22.3 mmol、82% の収率) 粘稠な黄色の油状物として得られた ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.40 - 7.21 (m, 5H), 6.46 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 3H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 2.23 (dd, J = 11.7, 9.9 Hz, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.44 - 1.25 (m, 1H), 1.23 - 1.08 (m, 4H); M/Z: 279 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.50 (S2).

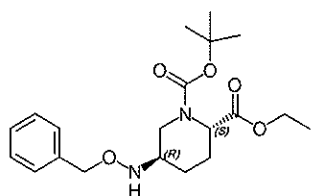
10

【0179】

中間体 5 (ステップ 3. b) : 1 - tert - ブチル 2 - エチル (2S, 5R) - 5 - [(ベンジルオキシ) アミノ] ピペリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート

【化 19】

20



中間体 5

Boc₂O (7.32 g、33.5 mmol) を、無水 DCM (110 mL) 中のエチル (2S, 5R) - 5 - [(ベンジルオキシ) アミノ] ピペリジン - 2 - カルボキシレート (6.22 g、22.3 mmol) および Et₃N (12 mL、89.4 mmol) の溶液に添加し、混合物を室温で 2.5 時間の間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じた残留物をシリカゲル (ヘプタン中 5 ~ 50% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (94% の純度、6.82 g、16.9 mmol、76% の収率) 無色の油状物として得られた ; ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) δ 7.44 - 7.27 (m, 5H), 5.48 (s, 1H), 4.87 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.79 - 4.58 (m, 2H), 4.20 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 3.12 (d, J = 44.6 Hz, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H); M/Z: 324 [M-^tButyl+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.34 (S1).

30

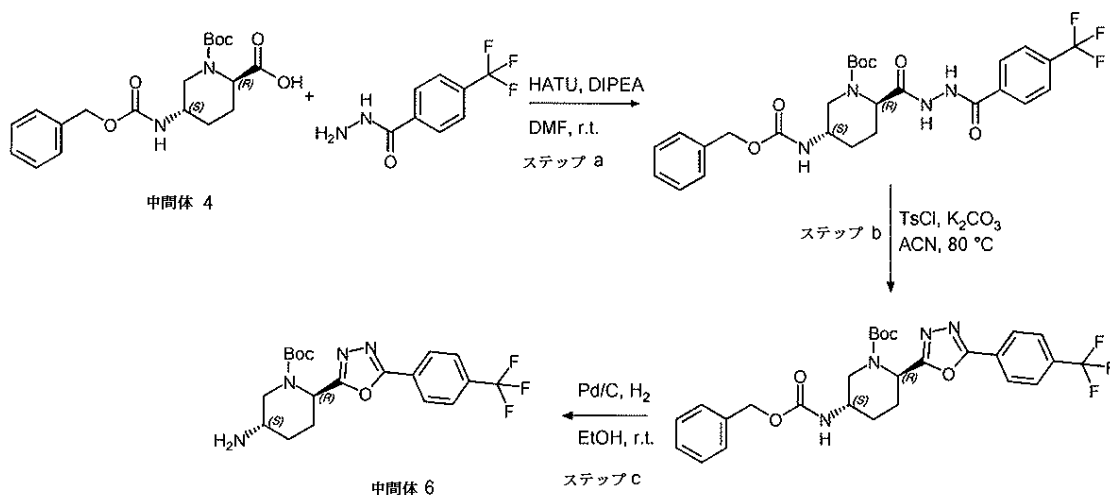
【0180】

経路 4 のためのスキーム

40

50

【化 20】



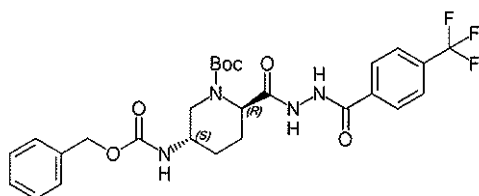
10

【0181】

ステップ 4. a : tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 2 - ({ [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] ホルモヒドラジド } カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

20

【化 21】



無水 DMF (24 mL) 中の (2R, 5S) - 5 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 1 - [(tert-ブトキシ) カルボニル] ピペリジン - 2 - カルボン酸 (90% の純度、2.04 g、4.85 mmol、中間体 4)、4 - (トリフルオロメチル) ベンゾヒドラジド (1.29 g、6.31 mmol) および HATU (2.21 g、5.82 mmol) の溶液に、DIPEA (1.7 mL、9.70 mmol) を添加し、混合物を室温で 16 時間の間攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) と 1 M の HCl 水溶液 (50 mL) との間で分配した。有機層を単離し、ブライン (5 × 50 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 0 ~ 100% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (70% の純度、3.80 g、4.71 mmol、97% の収率) オフホワイトの固体として得られた；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.59 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 - 7.27 (m, 6H), 5.05 (s, 2H), 4.84 - 4.52 (m, 2H), 4.12 - 3.92 (m, 1H), 3.74 - 3.46 (m, 2H), 2.23 - 2.03 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 1H), 1.38 (s, 9H); M/Z: 465 [M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.01 (S2).

30

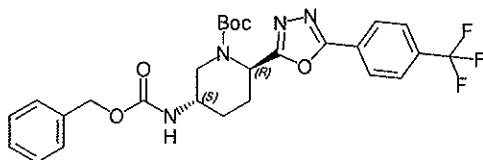
40

【0182】

ステップ 4. b : tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 2 - { 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

50

【化 2 2】

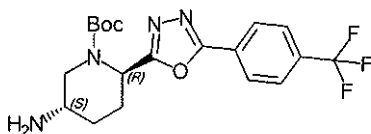


ACN (100 mL) 中の *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 2 - ({ [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ホルモヒドラジド}カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (70%の純度、3.80 g、4.71 mmol)、TsCl (2.70 g、14.1 mmol) および K₂CO₃ (1.95 g、14.1 mmol) の懸濁液を、80℃で3時間の間攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) と H₂O (100 mL) との間で分配した。有機層を単離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 0~100% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製した。結果として生じた残留物を Et₂O で粉碎し、固体を捨て、濾液を真空中で濃縮し、分取 HPLC (方法 5) によって精製することで、標題化合物が (75%の純度、2.90 g、3.98 mmol、84%の収率) 淡黄色の油状物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 - 7.21 (m, 5H), 5.78 - 5.41 (m, 1H), 5.17 - 4.95 (m, 3H), 4.73 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.24 - 2.02 (m, 2H), 1.84 (d, *J* = 22.6 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H); M/Z: 447 [M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.22 (S2).

【0183】

中間体 6 (ステップ 4. c) : *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - アミノ - 2 - {5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル}ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 3】



中間体 6

無水 EtOH (80 mL) 中の *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 2 - {5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル}ピペリジン-1-カルボキシレート (75%の純度、2.90 g、3.98 mmol) の溶液に、Pd/C (10%、0.21 g、0.199 mmol) を添加し、混合物を H₂ 下にて室温で24時間の間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を EtOAc と 2 M の HCl 水溶液との間で分配した。有機層を単離し、20分後に沈殿が観察された。懸濁液を真空中で濾過して、H₂O で洗浄し、標題化合物が HCl 塩として (0.76 g、1.68 mmol、42%の収率) 白色の固体として得られた; ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8.74 (s, 3H), 8.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.61 - 2.47 (m, 1H), 2.31 - 2.14 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); M/Z: 413 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.08 (S2).

【0184】

経路 5 のためのスキーム

10

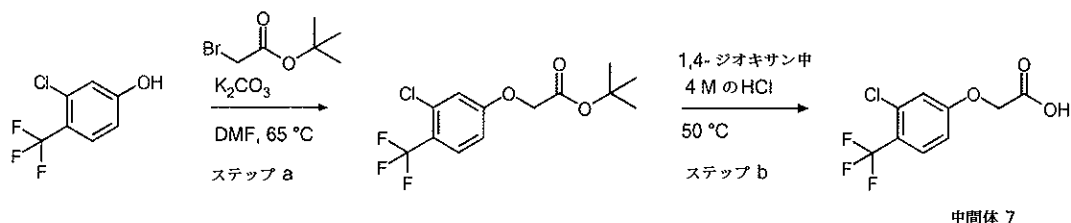
20

30

40

50

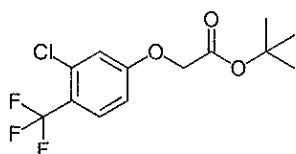
【化 2 4】



【0185】

ステップ 5. a : *tert*-ブチル 2- [3-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アセテート

【化 2 5】

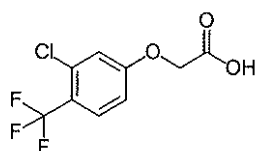


無水 DMF (5 mL) 中の 3-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェノール (1.00 g、5.09 mmol)、*tert*-ブチル 2-ブromoアセテート (0.83 mL、5.60 mmol) および K_2CO_3 (1.41 g、10.2 mmol) の混合物を 65 °C で 2.5 時間の間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、 H_2O (30 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (40 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 5 ~ 50 % の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (1.35 g、4.35 mmol、85 % の収率) 無色の油状物として得られた； ^1H NMR (500 MHz, chloroform- d) δ 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 1.50 (s, 9H); M/Z: not observed, ESI $^+$, RT = 1.16 (S2).

【0186】

中間体 7 (ステップ 5. b) : 2- [3-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] 酢酸

【化 2 6】



1, 4-ジオキサン (10 mL) 中 4 M の HCl 中の *tert*-ブチル 2- [3-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アセテート (1.35 g、4.35 mmol) の溶液を、50 °C で 6 時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮することで、標題化合物が (1.09 g、4.28 mmol、99 % の収率) 白色の固体として得られた； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.19 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -59.84 (2F, s).

【0187】

一般経路 5 に従って、中間体 7 によって例証されている通りに、対応する出発材料を使用して、表 1 中の中間体を合成した。

【 0 1 8 8 】

【表 1 - 1】

表 1

中間体	構造	名前	出発材料	LCMS データ	NMR データ
8		2-[3-フルオ ロ-4-(トリ フルオロメ チル)フェ ノキシ]酢酸	3-フルオロ- 4-(トリフル オロメチル) フェノール		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.24 (s, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 13.1, 2.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -58.87 (3F, d, <i>J</i> = 12.0 Hz), -113.67 (1F, q, <i>J</i> = 12.0 Hz).
9		2-(3,4,5-トリ クロロフェ ノキシ)酢酸	3,4,5-トリク ロロフェ ノール		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.15 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 4.81 (s, 2H).
10		2-(4-クロロ- 2,3-ジフル オロフェ ノキシ)酢酸	4-クロロ- 2,3-ジフル オロフェ ノール		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.21 (s, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 1H), 7.02 (td, <i>J</i> = 9.4, 2.1 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -138.49 (1F, d, <i>J</i> = 20.6 Hz), -155.58 (1F, d, <i>J</i> = 20.7 Hz).
11		2-(4-クロロ- 3,5-ジフル オロフェ ノキシ)酢酸	4-クロロ- 3,5-ジフル オロフェ ノール		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.16 (s, 1H), 7.09 – 6.94 (m, 2H), 4.77 (s, 2H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -113.48 (2F, s).
12		2-[(6-クロロ -5-フルオロ ピリジン-3- イル)オキ シ]酢酸	6-クロロ-5- フルオロピ リジン-3- オール	<i>M/Z</i> : 206, 208 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 0.60 (S2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.22 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H).

10

20

30

40

50

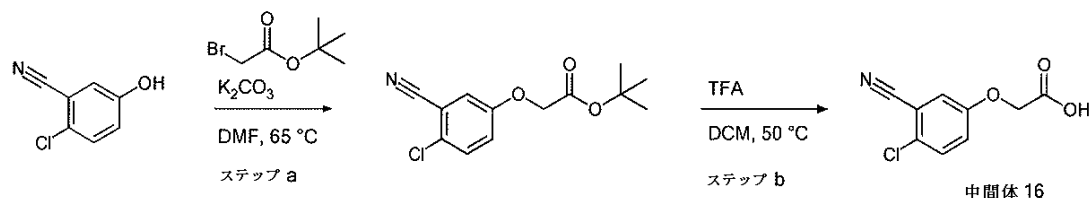
【表 1 - 2】

13		2-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]オキシ]酢酸	6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-オール	M/Z : 222 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 0.74 (S2)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.27 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H).
14		2-(4-クロロ-3-メチルフエノキシ)酢酸	4-クロロ-3-メチルフエノール	M/Z : 199, 201 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 0.78 (S2).	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.28 (s, 3H).
15		2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]酢酸	3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノール	M/Z : 249 [M- H] ⁻ , ESI ⁻ , RT = 0.78 (S2).	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.11 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

【0189】

経路 6 のためのスキーム

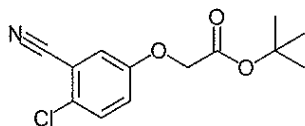
【化 27】



【0190】

ステップ 6. a : tert-ブチル 2- (4-クロロ-3-シアノフェノキシ) アセテート

【化 28】

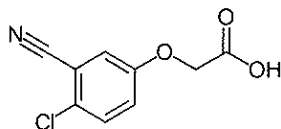


DMF (6 mL) 中の tert-ブチル 2-ブロモアセテート (1.1 mL、7.16 mmol)、2-クロロ-5-ヒドロキシベンズニトリル (1.00 g、6.51 mmol) および K_2CO_3 (1.80 g、13.0 mmol) の混合物を、65 °C で 2 時間の間攪拌した。反応混合物を H_2O (30 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が (84% の純度、2.10 g、6.59 mmol) 定量的収量でオレンジ色の油状物として得られた；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 1.43 (s, 9H); M/Z : 269, 271 [$M+H$]⁺, ESI⁺, RT = 1.11 (S2).

【0191】

中間体 16 (ステップ 6. b) : 2- (4-クロロ-3-シアノフェノキシ) 酢酸

【化 29】



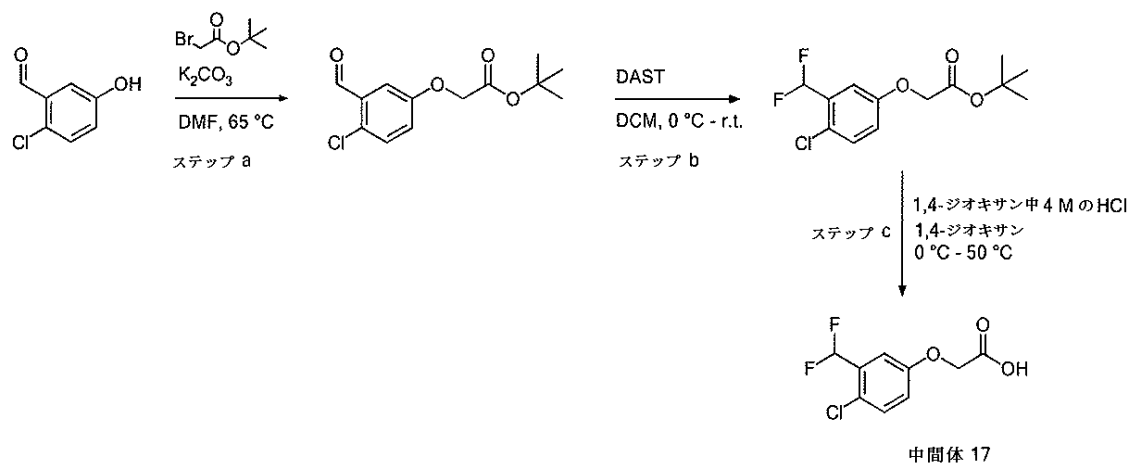
中間体 16

DCM (5 mL) 中の *tert*-ブチル 2-(4-クロロ-3-シアノフェノキシ) アセテート (84% の純度、2.50 g、7.84 mmol) の溶液に、TFA (3.0 mL、39.2 mmol) を添加し、混合物を 50 °C で 2.5 時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を H₂O 中に懸濁させ、室温で 15 分間攪拌した。結果として生じた沈殿物を真空下で濾過して、H₂O で洗浄し、標題化合物が (94% の純度、1.03 g、4.58 mmol、58% の収率) オフホワイトの固体として得られた；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H); M/Z: 210, 212 [M-H]⁻, ESI⁻, RT = 0.76 (S2).

【0192】

経路 7 のためのスキーム

【化 30】

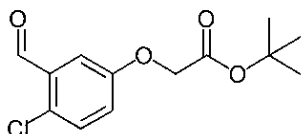


中間体 17

【0193】

ステップ 7. a: *tert*-ブチル 2-(4-クロロ-3-ホルミルフェノキシ) アセテート

【化 31】



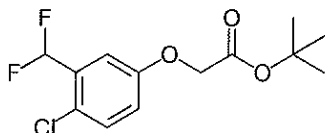
無水 DMF (10 mL) 中の 2-クロロ-5-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.0 g、6.39 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (1.77 g、12.8 mmol)、続いて *tert*-ブチルブromoアセテート (1.0 mL、7.03 mmol) を添加し、混合物を 65 °C で 1 時間の間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、H₂O (100 mL) 上に注ぎ、EtOAc (2 × 70 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 10 ~ 80% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで

、標題化合物が（１．７０ｍｇ、６．２３ｍｍｏｌ、９８％の収率）白色の固体として得られた；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.42 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 1.49 (s, 9H); M/Z: no mass ion observed [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.01 (S2).

【０１９４】

ステップ 7. b : tert-ブチル 2- [4-クロロ-3- (ジフルオロメチル) フェノキシ] アセテート

【化 3 2】



10

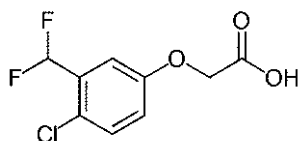
無水 DCM (10 mL) 中の tert-ブチル 2- (4-クロロ-3-ホルミルフェノキシ) アセテート (1.0 g、3.66 mmol) の溶液に 0℃で、DAST (0.72 mL、5.49 mmol) を滴下により添加し、混合物を室温で 20 時間の間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) 上に注ぎ、DCM (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲル (ヘプタン中 10～40% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (809 mg、2.74 mmol、75% の収率) 無色の油状物として得られた；¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) δ 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.76 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 1.49 (s, 9H); ¹⁹F NMR (376 MHz, chloroform-d) δ -115.44; M/Z: 316, 318 [M+Na]⁺, ESI⁺, RT = 1.08 (S2).

20

【０１９５】

中間体 17 (ステップ 7. c) : 2- [4-クロロ-3- (ジフルオロメチル) フェノキシ] 酢酸

【化 3 3】



中間体 17

30

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の tert-ブチル 2- [4-クロロ-3- (ジフルオロメチル) フェノキシ] アセテート (809 mg、2.74 mmol) の溶液に 0℃で、1, 4-ジオキサン (3.4 mL、13.7 mmol) 中 4 M の HCl を添加し、混合物を N₂ 下にて室温で 20 時間の間攪拌した。1, 4-ジオキサン (3.4 mL、13.7 mmol) 中 4 M の HCl のさらなる一分量を添加し、混合物を 50℃で 7 時間の間攪拌した。1, 4-ジオキサン (3.4 mL、13.7 mmol) 中 4 M の HCl のさらなる一分量を添加し、混合物を室温で 20 時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、H₂O を使用して粉碎し、真空濾過下で 1 時間の間乾燥させることで、標題化合物が (574 mg、2.35 mmol、86% の収率) 白色の粉末として得られた；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 - 6.97 (m, 3H), 4.78 (s, 2H); M/Z: 235, 237 [M-H]⁻, ESI⁻, RT = 1.07 (S2).

40

【０１９６】

一般経路 7 に従って、中間体 17 によって例証されている通りに、対応する出発材料を使用して、表 2 中の中間体を合成した。

【０１９７】

50

【表 2】

表 2

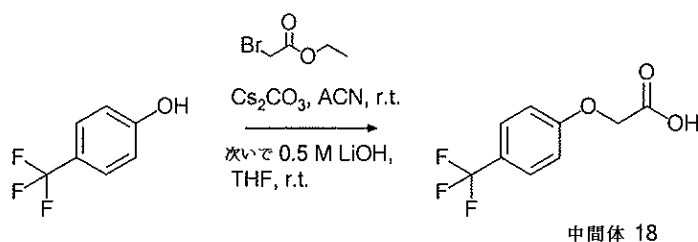
中間体	構造	名前	出発材料	LCMS データ	¹ H NMR データ
56		2-[3-クロロ-4-(ジフルオロメチル)フェノキシ]酢酸	2-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド	M/Z: 235, 237 [M-H] ⁻ , ESI ⁻ , RT = 0.75 (S2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.16 (s, 1H), 7.62–7.57 (m, 1H), 7.25–6.99 (m, 3H), 4.81 (s, 2H).

10

【0198】

経路 8 のためのスキーム

【化 3 4】

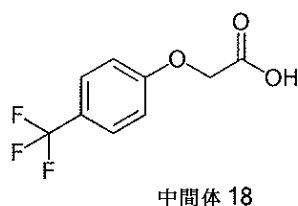


20

【0199】

中間体 18 : 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] 酢酸

【化 3 5】



30

無水 A C N (5 0 m L) 中の 4 - (トリフルオロメチル) フェノール (2 . 0 0 g 、 1 2 . 3 m m o l) およびエチル 2 - ブロモアセテート (1 . 4 m L 、 1 2 . 6 m m o l) の懸濁液に、C s ₂ C O ₃ (6 . 0 0 g 、 1 8 . 4 m m o l) を添加し、混合物を室温で 1 7 時間の間攪拌した。反応混合物を E t O A c (2 0 m L) で希釈し、H ₂ O (2 × 2 0 m L) およびブライン (2 0 m L) で洗浄し、相分離器を使用して乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を T H F (5 0 m L) 中に溶解させ、0 . 5 M の L i O H 水溶液 (4 9 m L 、 2 4 . 7 m m o l) の溶液を添加し、混合物を室温で 1 . 5 時間の間攪拌した。反応混合物を H ₂ O (2 0 m L) で希釈し、E t O A c (2 × 2 0 m L) で抽出し、有機抽出物を捨てた。水溶液を次いで、1 M の H C l 水溶液を使用して p H 1 ~ 2 に酸性化し、D C M (3 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を、相分離器を使用して乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が (2 . 9 0 g 、 1 2 . 9 m m o l) 定量的収量で白色の固体として得られた ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 13.16 (s , 1 H) , 7 . 6 5 (d , J = 8.6 H z , 2 H) , 7.10 (d , J = 8.6 H z , 2 H) , 4.79 (s , 2 H) ; M / Z : 219 [M - H] ⁻ , E S I ⁻ , R T = 1.03 (S 1) .

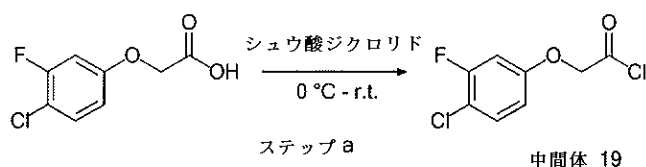
40

【0200】

50

経路 9 のためのスキーム

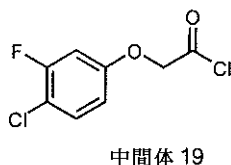
【化 3 6】



【0201】

中間体 19：2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）アセチルクロリド

【化 3 7】



DCM (45 mL) 中の 2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）酢酸（5.16 g、22.7 mmol）の溶液に 0 °C で、シュウ酸ジクロリド（10 mL、0.115 mol）、続いて DMF（81 μL、1.11 mmol）を添加し、混合物を室温で 17 時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮することで、標題化合物が（90%の純度、5.30 g、21.4 mmol、94%の収率）オレンジ色の油状物として得られた；¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.31 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (dt, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.66 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H).

【0202】

一般経路 9 に従って、中間体 19 によって例証されている通りに、対応する出発材料を使用して、表 3 中の中間体を合成した。

【0203】

【表 3】

表 3

中間体	構造	名前	出発材料	LCMS データ	¹ H NMR
20		2-(3,4-ジクロロフェノキシ)アセチルクロリド	2-(3,4-ジクロロフェノキシ)酢酸		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H).
21		2-[(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]アセチルクロリド	2-[(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]酢酸 (中間体 12)		使用した粗製物

【0204】

経路 10 のためのスキーム

10

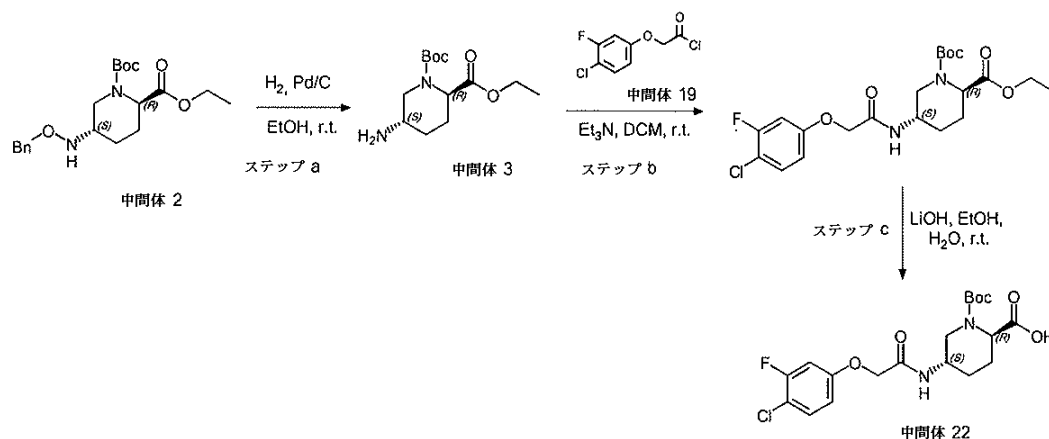
20

30

40

50

【化 3 8】

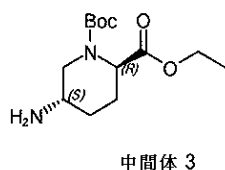


10

【 0 2 0 5】

中間体 3 (ステップ 10. a) : 1-tert-ブチル 2-エチル (2R, 5S) - 5-アミノアミノピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

【化 3 9】



20

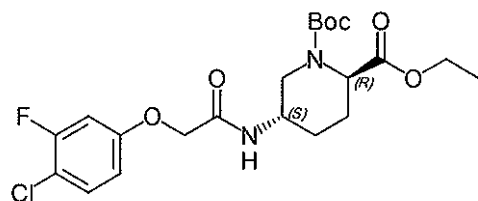
無水 EtOH (200 mL) 中の 1-tert-ブチル 2-エチル (2R, 5S) - 5-[(ベンジルオキシ) アミノ] ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート (93% の純度、8.7 g、21.3 mmol、中間体 2) の溶液に N₂ 下にて、Pd/C (10%、2.28 g、2.14 mmol) を添加し、混合物を H₂ 下にて室温で 17 時間の間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。第 1 に MeOH でフラッシュするとともに第 2 に MeOH 中 3 M の NH₃ で溶出する SCX-2 カートリッジを使用して、残留物を精製することで、標題化合物が (4.88 g、17.0 mmol、80% の収率) 淡黄色の油状物として得られた；¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 4.98 - 4.57 (m, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 - 3.64 (m, 1H), 3.35 - 2.99 (m, 2H), 2.14 - 1.92 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 11H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

30

【 0 2 0 6】

ステップ 10. b : 1-tert-ブチル 2-エチル (2R, 5S) - 5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

【化 4 0】



40

DCM (170 mL) 中の 1-tert-ブチル 2-エチル (2R, 5S) - 5-アミノアミノピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート (4.89 g、17.1 mmol) および Et₃N (14 mL、0.103 mol) の混合物に 0℃で、DCM (10 mL) 中

50

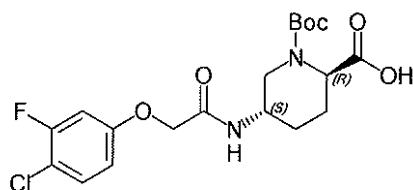
の 2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェノキシ) アセチルクロリド (4 . 1 9 g 、 1 8 . 8 m m o l 、 中間体 1 9) の溶液を滴下により添加し、室温で 4 8 時間の間攪拌した。反応混合物を D C M (2 5 0 m L) で希釈し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (2 × 1 0 0 m L) およびブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 0 ~ 5 0 % の E t O A c) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (7 . 1 4 g 、 1 5 . 6 m m o l 、 9 1 % の収率) 無色の油状物として得られた ; ¹H NMR (4 0 0 M H z , c h l o r o f o r m - d) δ 7.32 (t , J = 8.6 H z , 1 H) , 6.86 - 6.72 (m , 2 H) , 6.69 - 6.63 (m , 1 H) , 4.98 - 4.66 (m , 1 H) , 4.45 (s , 2 H) , 4.29 - 4.13 (m , 3 H) , 4.09 - 3.87 (m , 1 H) , 3.33 - 3.10 (m , 1 H) , 2.23 - 2.02 (m , 1 H) , 2.00 - 1.71 (m , 2 H) , 1.56 (s , 1 H) , 1.44 (s , 9 H) , 1.28 (t , J = 7.2 H z , 3 H) ; M / Z : 459 , 461 [M + H] ⁺ , E S I ⁺ , R T = 3.83 (S 4) .

10

【 0 2 0 7 】

中間体 2 2 (ステップ 1 0 . c) : (2 R , 5 S) - 1 - [(t e r t - ブトキシ) カルボニル] - 5 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド] ピペリジン - 2 - カルボン酸

【 化 4 1 】



中間体 22

20

L i O H (0 . 7 8 g 、 3 1 . 1 m m o l) を、E t O H (8 0 m L) および H ₂ O (2 0 m L) 中の 1 - t e r t - ブチル 2 - エチル (2 R , 5 S) - 5 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド] ピペリジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート (7 . 1 g 、 1 5 . 6 m m o l) の溶液に添加し、混合物を室温で 3 時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、H ₂ O (5 0 m L) 中に再溶解させ、D C M (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。水性層を次いで、2 M の H C l 水溶液を使用して p H 2 に酸性化し、E t O A c (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が (8 7 % の純度、5 . 6 0 g 、 1 1 . 3 m m o l 、 7 3 % の収率) 白色の固体として得られた ; ¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 8.02 (d , J = 7.3 H z , 1 H) , 7.47 (t , J = 8.9 H z , 1 H) , 7.03 (d d , J = 11.4 , 2.8 H z , 1 H) , 6.83 - 6.75 (m , 1 H) , 4.59 - 4.54 (m , 2 H) , 3.93 (s , 1 H) , 3.73 (d , J = 54.2 H z , 1 H) , 3.13 - 2.94 (m , 1 H) , 2.06 - 1.87 (m , 2 H) , 1.61 (d , J = 12.2 H z , 1 H) , 1.56 - 1.43 (m , 1 H) , 1.37 (s , 10 H) ; M / Z : 429 , 431 [M + H] , E S I ⁺ , R T = 0.91 m i n (S 1) .

30

【 0 2 0 8 】

一般経路 1 0 に従って、中間体 2 2 によって例証されている通りに、対応する出発材料を使用して、表 4 中の中間体を合成した。

40

【 0 2 0 9 】

50

【表 4】

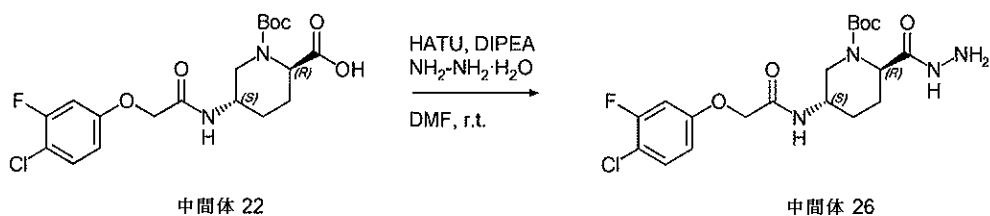
表 4

中間体	構造	名前	出発材料	LCMS データ	¹ H NMR データ
23		(5 <i>R</i>)-1-[(<i>tert</i> -ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸	<i>tert</i> -ブチル-エチル(5 <i>R</i>)-5-(ベンジルオキシアミノ)ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート工程 10.a～10.c に従って	<i>M/Z</i> : 375, 377 [<i>M</i> -Boc+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 0.91 (S2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.70–4.45 (m, 3H), 4.00–3.70 (m, 2H), 3.06 (d, <i>J</i> = 32.9 Hz, 1H), 2.07–1.83 (m, 2H), 1.73–1.42 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).
24		(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-[(<i>tert</i> -ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(3,4-ジクロロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸	2-(3,4-ジクロロフェノキシ)アセチルクロリド (中間体 20) 工程 10.b および 10.c に従って	<i>M/Z</i> : 347, 349, 351 [<i>M</i> -Boc+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 0.99 (S2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.83 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.98–6.91 (m, 1H), 4.68–4.50 (m, 3H), 4.02–3.88 (m, 1H), 3.86–3.75 (m, 1H), 3.14–3.00 (m, 1H), 2.06–1.87 (m, 2H), 1.73–1.59 (m, 1H), 1.53–1.43 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).
25		(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-[(<i>tert</i> -ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸	1- <i>tert</i> -ブチル 2-エチル(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-アミノピペリジン-1,2-ジカルボキシレート工程 10.b および 10.c に従って	<i>M/Z</i> : 375, 377 [<i>M</i> - <i>tert</i> -ブチル+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 0.91 (S2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.70–4.45 (m, 3H), 4.00–3.70 (m, 2H), 3.06 (d, <i>J</i> = 32.9 Hz, 1H), 2.07–1.83 (m, 2H), 1.73–1.42 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

【0210】

経路 11 のためのスキーム

【化 4 2】



10

20

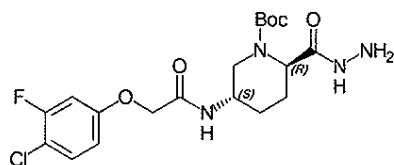
30

40

50

中間体 26 : *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - (ヒドラジンカルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 4 3】



中間体 26

10

DMF (80 mL) 中の (2*R*, 5*S*) - 1 - [(*tert*-ブトキシ) カルボニル] - 5 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] ピペリジン - 2 - カルボン酸 (8.43 g, 19.2 mmol, 中間体 22) および HATU (8.75 g, 23.0 mmol) の溶液に、DIPEA (4.0 mL, 23.0 mmol) を添加し、室温で N₂ 下にて 30 分間攪拌した。結果として生じた溶液を、DMF (40 mL) 中の NH₂-NH₂・H₂O (1.9 mL, 38.3 mmol) の溶液に、カニューレを介して滴下により添加し、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を EtOAc (150 mL) で希釈し、H₂O (4 × 100 mL) で洗浄した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲル (DCM 中 0 ~ 10 % の MeOH) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (4.57 g, 10.3 mmol, 54 % の収率) 白色の固体として得られた; ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7.35 - 7.27 (m, 2H), 6.88 - 6.58 (m, 3H), 4.75 (s, 1H), 4.45 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.09 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.86 (s, 2H), 1.69 (ddt, *J* = 17.8, 14.0, 6.1 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H); *M/Z*: 345, 347 [*M*-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.82 (S2).

20

【0 2 1 1】

一般経路 11 に従って、中間体 26 によって例証されている通りに、対応する出発材料を使用して、表 5 中の中間体を合成した。

【0 2 1 2】

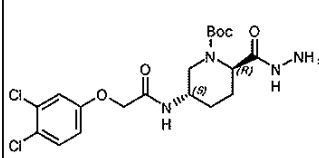
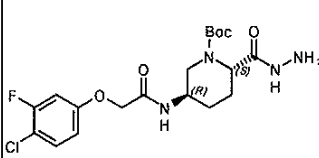
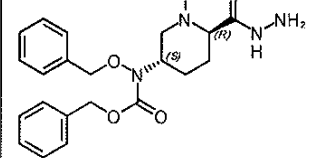
30

40

50

【表 5 - 1】

表 5

中間体	構造	名前	出発材料	LCMS データ	¹ H NMR データ
27		<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[2-(3,4-ジクロロフェノキシ)アセトアミド]-2-(ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート	(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-[(<i>tert</i> -ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(3,4-ジクロロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸 (中間体 24)	<i>M/Z</i> : 361, 363, 365 [M-Boc+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 0.92 (S2)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.23 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.65 – 4.45 (m, 3H), 3.99 – 3.88 (m, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 1H), 2.03 – 1.90 (m, 1H), 1.87 – 1.74 (m, 1H), 1.66 – 1.50 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.29 – 1.24 (m, 1H).
28		<i>tert</i> -ブチル (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-(ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-[(<i>tert</i> -ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸 (中間体 25)	<i>M/Z</i> : 345, 347 [M-Boc+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 0.86 (S2)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.07 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.63 – 4.41 (m, 3H), 4.20 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 2H), 3.98 – 3.87 (m, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 1H), 2.08 – 1.88 (m, 1H), 1.88 – 1.73 (m, 1H), 1.69 – 1.46 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).
29		<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[(ベンジロキシ)カルボニル]アミノ-2-(ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート	(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[(ベンジロキシ)カルボニル]アミノ-1-[(<i>tert</i> -ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-2-カルボン酸 (中間体 44)	<i>M/Z</i> : 499 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.00 (S2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.46 – 7.24 (m, 10H), 5.20 (s, 2H), 4.93 – 4.76 (m, 2H), 4.35 – 4.13 (m, 3H), 3.98 – 3.87 (m, 1H), 3.68 – 3.46 (m, 2H), 3.29 – 3.04 (m, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 1H), 1.87 – 1.59 (m, 3H), 1.28 (s, 9H).

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

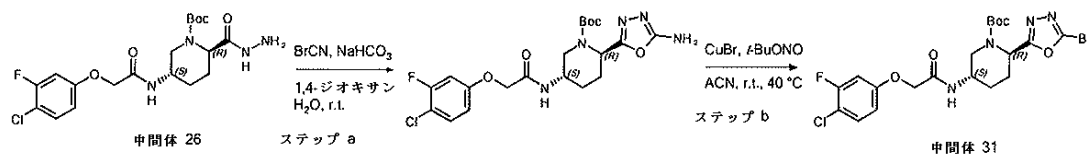
30		tert-ブチル (2R,5S)-5- [[[(ベンジル オキシ)カル ボニル]アミ ノ}-2-(ヒド ラジンカル ボニル)ピペ リジン-1-カ ルボキシレ ート	(2R,5S)-5- [[[(ベン ジルオキ シ)カルボ ニル]アミノ }-1- [[tert-ブト キシ)カルボ ニル]ピペリ ジン-2-カル ボニル]ア ミノ]ピペリ ジン-1-カル ボキシレ ート (中間体 4)	M/Z: 293 [M- Boc+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 0.79 (S2).	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.04 (s, 1H), 7.46 - 7.24 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 4.62 - 4.37 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.06 - 3.82 (m, 1H), 3.76 - 3.48 (m, 1H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 1H), 1.80 - 1.54 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 1H), 1.42 - 1.20 (m, 10H)
----	--	---	---	--	---

10

【0213】

経路 12 のためのスキーム

【化 4 4】

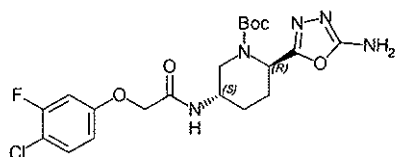


20

【0214】

ステップ 12. a : tert-ブチル (2R, 5S) - 2 - (5 - アミノ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - [[2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセチル] アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 4 5】



30

H₂O (10 mL) および 1, 4 - ジオキサン (40 mL) 中の tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - [[2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - (ヒドラジンカルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (3.50 g、7.87 mmol、中間体 26) および NaHCO₃ (991 mg、11.8 mmol) の溶液に、BrCN (833 mg、7.87 mmol) を添加し、混合物を室温で 12 時間の間攪拌した。反応混合物を H₂O (60 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が (2.30 g、4.65 mmol、59% の収率) 白色の固体として得られた; ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.64 (m, 3H), 5.48 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.53 - 4.40 (m, 2H), 4.22 - 4.01 (m, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.23 - 1.83 (m, 4H), 1.46 (s, 9H); M/Z: 470, 472 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.87 (S2).

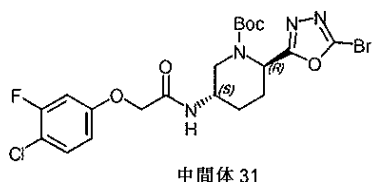
40

【0215】

中間体 31 (ステップ 12. b) : tert-ブチル (2R, 5S) - 2 - (5 - ブロモ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - [[2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセチル] アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

50

【化 4 6】



無水 A C N (3 5 m L) 中の t e r t - ブチル (2 R , 5 S) - 2 - (5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - [[2 - (4 - クロロ - 3 - フルオローフェノキシ) アセチル] アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 . 3 0 g 、 4 . 6 5 m m o l) の溶液に、 C u B r (3 . 1 6 g 、 1 4 . 0 m m o l) を添加し、混合物を室温で 5 分間攪拌した。亜硝酸 t e r t - ブチル (1 . 9 m L 、 1 4 . 0 m m o l) を添加し、混合物を室温で 1 6 時間の間、次いで 4 0 ° C で 1 2 時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をロッシェル塩 (1 5 0 m L) で希釈し、 E t O A c (3 × 1 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を M g S O ₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲル (ヘプタン中 1 2 ~ 1 0 0 % の E t O A c) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (1 . 1 0 g 、 2 . 0 3 m m o l 、 4 3 % の収率) 淡黄色の固体として得られた ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , c h l o r o f o r m - d) δ 7.33 (t , J = 8.6 H z , 1 H) , 6.87 - 6.71 (m , 2 H) , 6.67 (d d d , J = 8.9 , 2.8 , 1.1 H z , 1 H) , 5.77 - 5.37 (m , 1 H) , 4.57 - 4.41 (m , 2 H) , 4.27 - 3.98 (m , 2 H) , 3.35 - 2.95 (m , 1 H) , 2.29 - 2.12 (m , 1 H) , 2.07 - 1.79 (m , 3 H) , 1.46 (s , 9 H) ; M / Z : 433 , 435 [M - B o c + H] ⁺ , E S I ⁺ , R T = 1.05 (S 2) .

【 0 2 1 6 】

一般経路 1 2 に従って、中間体 3 1 によって例証されている通りに、対応する出発材料を使用して、表 6 中の中間体を合成した。

【 0 2 1 7 】

10

20

30

40

50

【表 6】

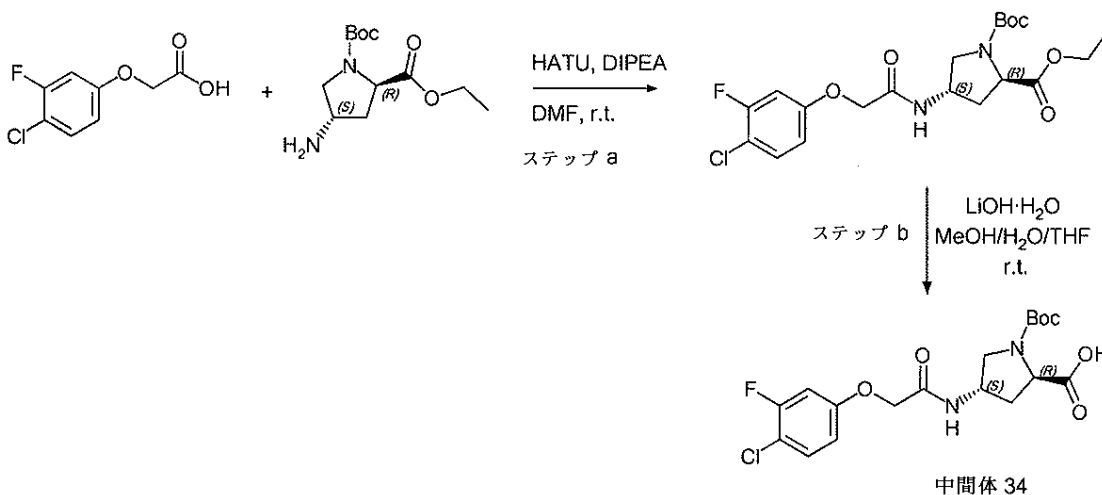
表 6

中間体	構造	名前	出発材料	LCMS データ	¹ H NMR データ
32		<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(5-ブロモ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-[2-(3,4-ジクロロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-1-カルボキシレート	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[2-(3,4-ジクロロフェノキシ)アセトアミド]-2-(ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 27)	<i>M/Z</i> : 451, 453, 455 [M-Boc+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.03 (S2)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.10 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 5.58 – 5.46 (m, 1H), 4.65 – 4.55 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.07 – 2.01 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.68 – 1.61 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).
33		<i>tert</i> -ブチル (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-(5-ブロモ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-1-カルボキシレート	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-(ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 28)	<i>M/Z</i> : 435, 437 [M-Boc+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.17 (S2)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 – 6.77 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.65 – 4.48 (m, 2H), 3.96 – 3.81 (m, 2H), 3.06 – 2.93 (m, 1H), 2.31 – 2.16 (m, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

【 0 2 1 8 】

経路 1 3 のためのスキーム

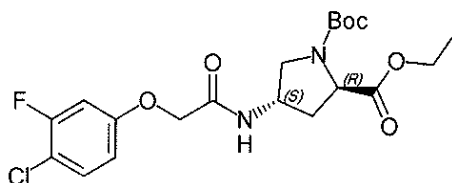
【化 4 7】



【 0 2 1 9 】

ステップ 1 3 . a : 1 - *tert* - ブチル 2 - エチル (2 R , 4 S) - 4 - [2 - (4 -

クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート
 【化48】

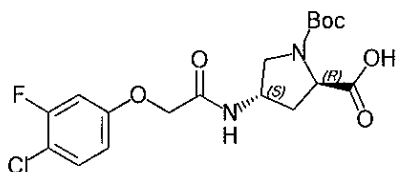


無水DMF (4 mL) 中の2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) 酢酸 (250 mg、1.22 mmol) の溶液に、HATU (558 mg、1.47 mmol) および DIPEA (0.32 mL、1.83 mmol) を添加し、室温で10分間攪拌した。1-tert-ブチル2-エチル (2R, 4S) -4-アミノピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (299 mg、1.22 mmol) を添加し、混合物を室温で45分間攪拌した。反応混合物をEtOAc (50 mL) とH₂O (30 mL) との間で分配し、有機層を単離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中0~70%のEtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (87%の純度、505 mg、1.02 mmol、83%の収率) オフホワイトの固体として得られた；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 3.67 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.09 (dt, J = 12.7, 6.1 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 22.2 Hz, 9H); M/Z: 331, 333 [M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.97 (S2).

【0220】

中間体34 (ステップ13. b) : (2R, 4S) -1-[(tert-ブトキシ) カルボニル] -4-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] ピロリジン-2-カルボン酸

【化49】



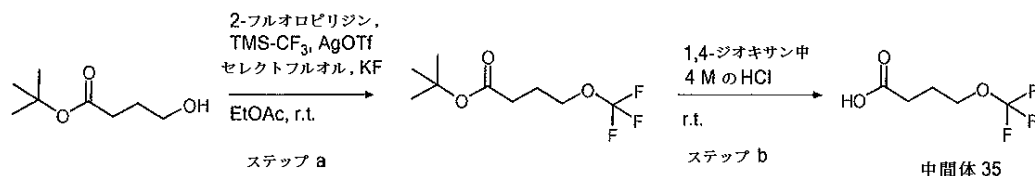
中間体 34

MeOH (2 mL) : THF (2 mL) : H₂O (2 mL) 中の1-tert-ブチル2-エチル (2R, 4S) -4-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (87%の純度、505 mg、1.02 mmol) の溶液に、LiOH·H₂O (53 mg、1.22 mmol) を添加し、混合物を室温で17時間の間攪拌した。反応混合物をEtOAc (30 mL) と1MのHCl水溶液 (10 mL) との間で分配した。有機層を単離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が (80%の純度、401 mg、0.770 mmol、76%の収率) 無色の油状物として得られた；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (dt, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.35 (dq, J = 12.1, 6.5 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 3.20 (dq, J = 15.0, 5.9, 5.5 Hz, 1H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.37 (d, J = 15.9 Hz, 9H); M/Z: 317, 319 [M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.86 (S2).

【0221】

経路14のためのスキーム

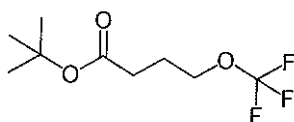
【化50】



【0222】

ステップ14. a: tert-ブチル4-(トリフルオロメトキシ)ブタノエート

【化51】

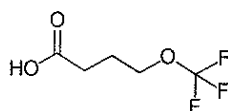


2-フルオロピリジン (1.6 mL、18.2 mmol) および TMS-CF₃ (2.7 mL、18.2 mmol) を順次に、EtOAc (50 mL) 中の tert-ブチル4-ヒドロキシブタノエート (1.0 g、6.05 mmol)、AgOTf (4.69 g、18.2 mmol)、セレクトフルオル (3.22 g、9.08 mmol) および KF (1.41 g、24.2 mmol) の溶液に、箔で覆われたフラスコの中で N₂ 下にて滴下により添加し、混合物を室温で24時間の間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、EtOAc (30 mL) で洗浄し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中5~30%のEtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (90%の純度、330 mg、1.30 mmol、21%の収率) 無色の油状物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 4.02 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.98 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H); ¹⁹F NMR (376 MHz, chloroform-d) δ -60.81 (3F, s).

【0223】

中間体35 (ステップ14. b): 4-(トリフルオロメトキシ)ブタン酸

【化52】



中間体 35

1,4-ジオキサン (5 mL) 中 4M の HCl 中の tert-ブチル4-(トリフルオロメトキシ)ブタノエート (330 mg、1.45 mmol) の溶液を室温で2時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮することで、標題化合物が (83%の純度、73 mg、0.352 mmol、24%の収率) 黄色の油状物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.20 (s, 1H), 4.32 (td, J = 6.4, 4.2 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.32 (td, J = 7.2, 2.8 Hz, 3H), 1.95 - 1.80 (m, 3H), 1.40 (s, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -58.82 (3F, s).

【0224】

経路15のためのスキーム

10

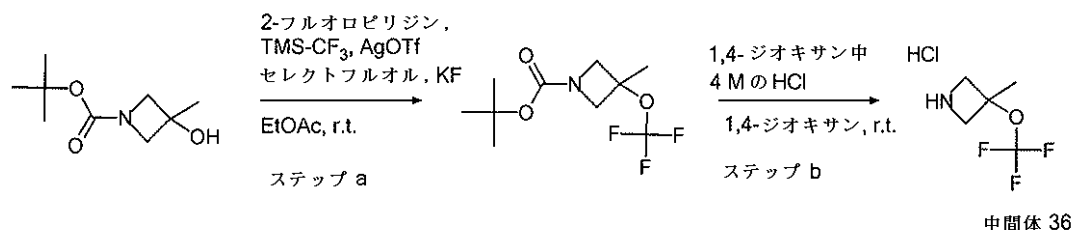
20

30

40

50

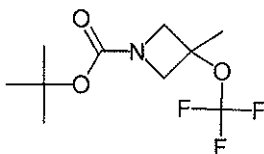
【化 5 3】



【 0 2 2 5】

ステップ 15. a : tert-ブチル 3-メチル-3-(トリフルオロメトキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート

【化 5 4】

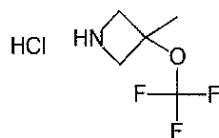


EtOAc (30 mL) 中の tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート (1.00 g、5.34 mmol) の溶液に室温で N₂ 下にて箔で覆われたフラスコの中で、AgOTf (4.13 g、16.0 mmol)、KF (1.24 g、21.4 mmol) およびセレクトフルオール (2.84 g、8.01 mmol) を添加し、室温で 5 分間攪拌した。2-フルオロピリジン (1.4 mL、16.0 mmol) および TMS-CF₃ (2.4 mL、16.0 mmol) を次いで添加し、混合物を室温で 3 時間の間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、EtOAc (100 mL) で洗浄して、濾液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 0~50 % の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (163 mg、0.639 mmol、12 % の収率) 無色の油状物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.02 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

【 0 2 2 6】

中間体 36 (ステップ 15. b) : 3-メチル-3-(トリフルオロメトキシ) アゼチジン塩酸塩

【化 5 5】



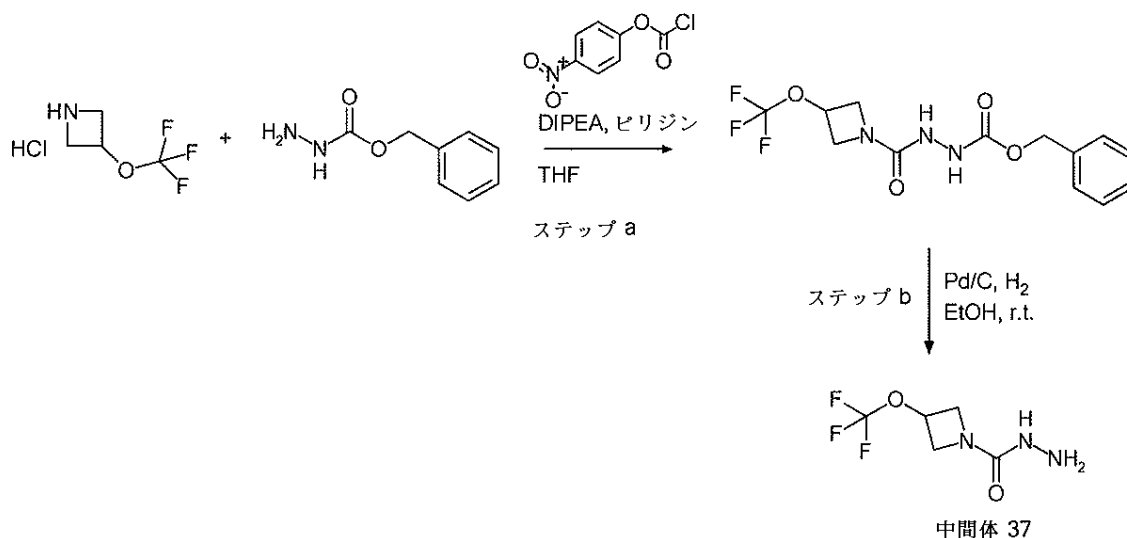
中間体 36

無水 1,4-ジオキサン (3 mL) 中の tert-ブチル 3-メチル-3-(トリフルオロメトキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート (160 mg、0.627 mmol) の溶液に、1,4-ジオキサン (1.0 mL、4.00 mmol) 中 4 M の HCl を添加し、混合物を室温で 20 時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮することで、標題化合物が (116 mg、0.605 mmol、97 % の収率) 白色の粉末として得られた; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 2H), 4.22 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.74 (s, 3H); M/Z: 156 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.37 (S2).

【 0 2 2 7】

経路 16 のためのスキーム

【化 56】



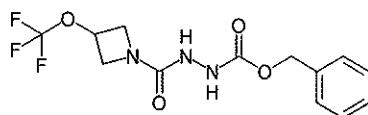
10

【0228】

ステップ 16. a : ({ [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } アミノ) [3 - (トリフルオロメトキシ) アゼチジン - 1 - イル] メタノン

20

【化 57】



無水 THF (5 mL) 中のベンジルヒドラジンカルボキシレート (406 μ L、2.52 mmol) およびピリジン (407 μ L、5.03 mmol) の溶液に、無水 THF (3 mL) 中の 4-ニトロフェニルカルボクロリド (558 mg、2.77 mmol) の溶液を添加し、混合物を N_2 下にて室温で 1 時間の間攪拌した。混合物を次いで、無水 THF (5 mL) 中の 3-(トリフルオロメトキシ) アゼチジン塩酸塩 (469 mg、2.64 mmol) および DIPEA (1.3 mL、7.55 mmol) の溶液にゆっくり添加し、室温で N_2 下にて 30 分間攪拌した。反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を H_2O (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を EtOAc (10 mL) 中に溶解させ、飽和 K_2CO_3 水溶液 (3 $\times$ 10 mL) で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が (92% の純度、770 mg、2.13 mmol、85% の収率) オフホワイトの粉末として得られた； ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 5H), 5.21 - 5.11 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 2H); M/Z: 334 $[M+H]^+$, ESI $^+$, RT = 0.74 (S2).

30

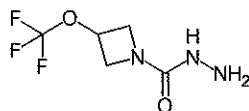
40

【0229】

中間体 37 (ステップ 16. b) : 3-(トリフルオロメトキシ) アゼチジン - 1 - カルボヒドラジド

50

【化 5 8】



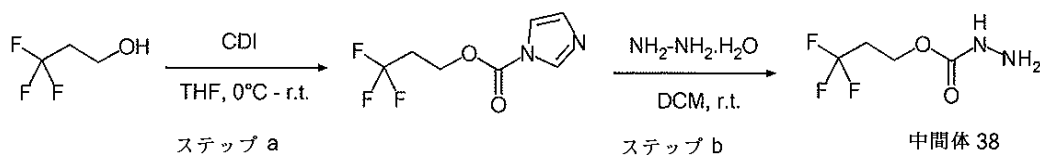
中間体 37

無水 EtOH (21 mL) 中の ({ [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } アミノ) [3 - (トリフルオロメトキシ) アゼチジン - 1 - イル] メタノン (92% の純度、767 mg、2.12 mmol) の溶液に N₂ 下で、10% の Pd/C (226 mg、0.212 mmol) を添加し、混合物を H₂ 下にて室温で 4 時間の間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、温 EtOH (3 × 15 mL) で洗浄し、真空中で濃縮することで、標題化合物が (88% の純度、269 mg、1.19 mmol、56% の収率) 茶色の固体として得られた；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (s, 1H), 5.18 - 5.07 (m, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 2H).

【0230】

経路 17 のためのスキーム

【化 5 9】



ステップ a

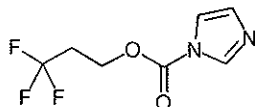
ステップ b

中間体 38

【0231】

ステップ 17. a : 3, 3, 3 - トリフルオロプロピルイミダゾール - 1 - カルボキシレート

【化 6 0】

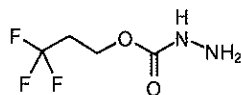


DCM (20 mL) 中の 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - オール (1.00 g、8.77 mmol) を、THF (50 mL) 中の CDI (2.13 g、13.1 mmol) の溶液に 0°C で N₂ 下にて添加し、混合物を室温で 2 時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル (ヘプタン中 12 ~ 100% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (92% の純度、827 mg、3.89 mmol、44% の収率) 無色の油状物として得られた；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 2H), 2.87 (tp, J = 11.3, 5.8 Hz, 2H).

【0232】

中間体 38 (ステップ 17. b) : (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ) カルボヒドラジド

【化 6 1】



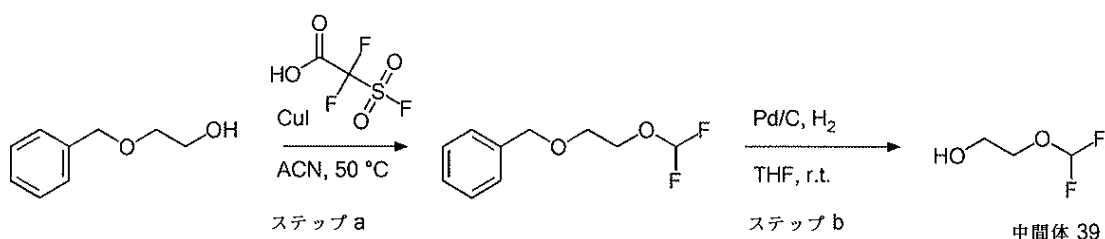
中間体 38

DCM (140 mL) 中の 3, 3, 3-トリフルオロプロピルイミダゾール-1-カルボキシレート (92% の純度、8.95 g、39.6 mmol) の溶液を、 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7.8 mL、0.158 mol) で処理し、混合物を室温で 1 時間の間攪拌した。反応混合物を IPA (30 mL) および H_2O (50 mL) で希釈し、有機層を単離し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 mL) およびブライン (50 mL) で順次に洗浄した。有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が (90% の純度、4.09 g、21.4 mmol、54% の収率) 淡黄色の油状物として得られた； ^1H NMR (500 MHz, chloroform-*d*) δ 2.28 - 2.57 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.19 - 4.36 (m, 2H), 5.99 (s, 1H).

【0233】

経路 18 のためのスキーム

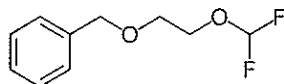
【化 6 2】



【0234】

ステップ 18. a: { [2-(ジフルオロメトキシ)エトキシ]メチル}ベンゼン

【化 6 3】

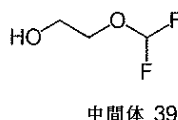


無水 ACN (20 mL) 中の 2-(ベンジルオキシ)エタノール (1.50 g、9.86 mmol) の溶液に、CuI (469 mg、2.46 mmol) を添加し、混合物を 50 °C で 5 分間攪拌した。無水 ACN (10 mL) 中の 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸 (2.63 g、14.8 mmol) の溶液を、25 分かけて滴下により添加し、結果として生じた混合物を 50 °C で 1 時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を EtOAc 中に溶解させた。結果として生じた沈殿物を真空中で濾過し、濾液を単離し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 10~100% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (90% の純度、620 mg、2.76 mmol、28% の収率) 無色の油状物として得られた； ^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7.40 - 7.27 (m, 5H), 6.28 (t, J = 74.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, chloroform-*d*) δ -84.27.

【0235】

中間体 39 (ステップ 18. b): 2-(ジフルオロメトキシ)エタン-1-オール

【化 6 4】



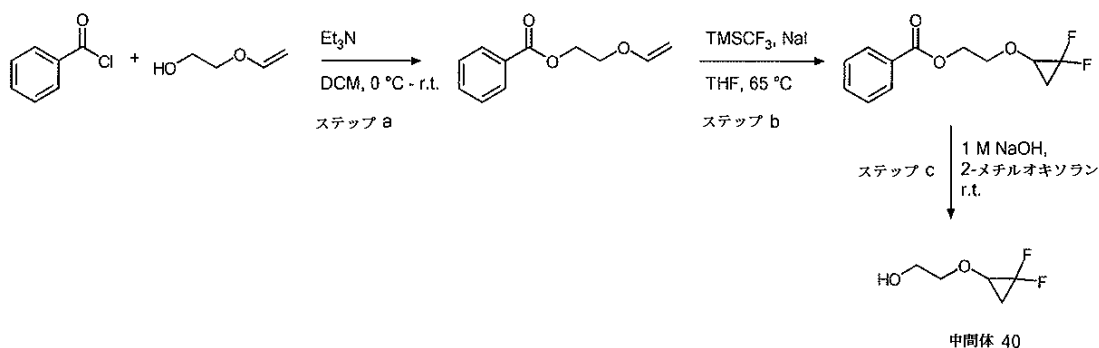
THF (7.5 mL) 中の { [2-(ジフルオロメトキシ)エトキシ]メチル}ベンゼン (90% の純度、620 mg、2.76 mmol) および 10% の Pd/C (587 mg、0.552 mmol) の懸濁液を、 H_2 下にて 18 時間の間攪拌した。反応混合物を

セライトに通して濾過し、THFで洗浄した。濾液に10%のPd/C (1.47 g、1.38 mmol) を再投入し、混合物をH₂下にて18時間の間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、THFで洗浄して、THF/トルエン中の標題化合物の2.23%であると推定される粗製溶液が(2.23:95.9:1.83、約10 mL) 得られた; ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 6.20 (t, J = 74.9 Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.76 - 3.56 (m, 2H).

【0236】

経路19のためのスキーム

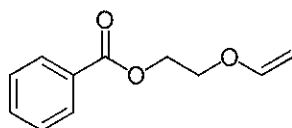
【化65】



【0237】

ステップ19. a: 2-(エテニルオキシ) エチルベンゾエート

【化66】

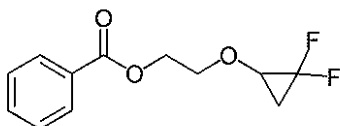


DCM (40 mL) 中の2-(エテニルオキシ) エタン-1-オール (1.00 g、11.3 mmol) の溶液に0 °Cで、Et₃N (4.0 mL、28.4 mmol)、続いて、滴下により塩化ベンゾイル (2.0 mL、17.0 mmol) を添加し、混合物を室温で6時間の間攪拌した。反応混合物を0 °Cに冷却し、1 MのHCl水溶液 (10 mL) でクエンチした。水溶液をDCM (3 × 20 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を飽和NaHCO₃水溶液 (15 mL) およびブライン (15 mL) で逐次に洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (0~80%のEtOAc in ヘプタン) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (760 mg、3.95 mmol、35%の収率) 清澄な油状物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 14.3, 6.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 14.3, 1.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 3H).

【0238】

ステップ19. b: 2-(2,2-ジフルオロシクロプロポキシ) エチルベンゾエート

【化67】



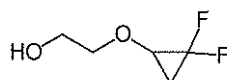
THF (2 mL) 中の2-(エテニルオキシ) エチルベンゾエート (50 mg、0.260 mmol) の溶液に、TMSCF₃ (77 μL、0.520 mmol) およびNaI (86 mg、0.572 mmol) を添加し、混合物をN₂下にて65 °Cで4時間の間攪

拌した。反応混合物を室温に冷却し、 H_2O (5 mL) で希釈し、 EtOAc (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 0 ~ 80 % の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (62 mg、0.246 mmol、94 % の収率) 清澄な油状物として得られた; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 - 7.91 (m, 2H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 4.49 - 4.37 (m, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 1H); M/Z : 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI^+ , $\text{RT} = 1.22$ (S1).

【0239】

中間体 40 (ステップ 19. c) : 2 - (2, 2 - ジフルオロシクロプロポキシ) エタン - 1 - オール

【化 68】



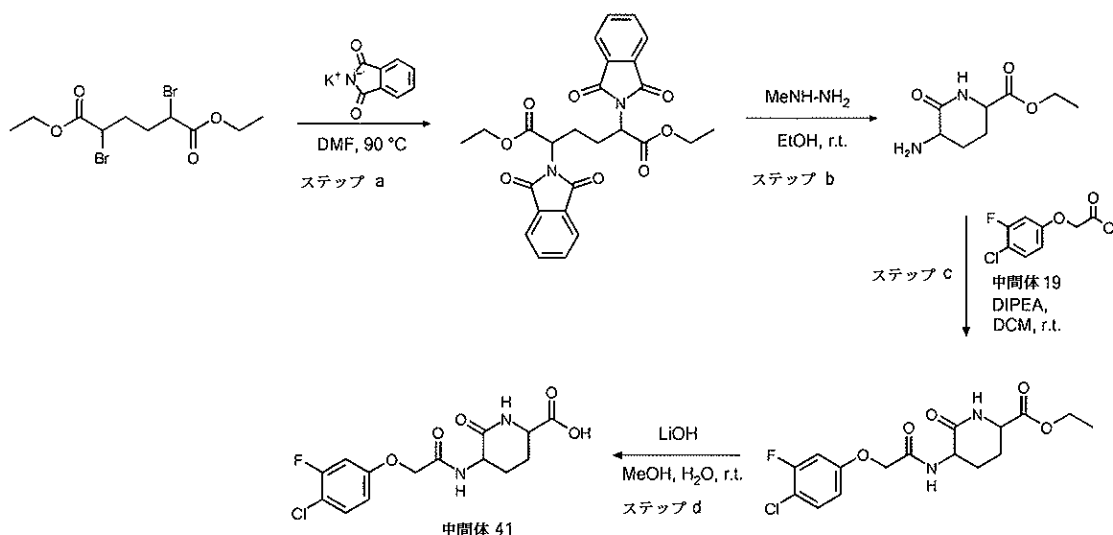
中間体 40

2 - メチルオキソラン (1 mL) 中の 2 - (2, 2 - ジフルオロシクロプロポキシ) エチルベンゾエート (60 mg、0.248 mmol) の溶液に、1 M の NaOH 水溶液 (0.99 mL、0.991 mmol) を添加し、混合物を室温で 24 時間の間攪拌した。反応混合物を H_2O (3 mL) で希釈し、 Et_2O (3 × 3 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥させ、真空中にて室温で濃縮することで、標題化合物が (17 mg、0.123 mmol、50 % の収率) 清澄な油状物として得られた; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 4.72 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 4H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H).

【0240】

経路 20 のためのスキーム

【化 69】



【0241】

ステップ 20. a : 1, 6 - ジエチル 2, 5 - ビス (1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル) ヘキサンジオエート

10

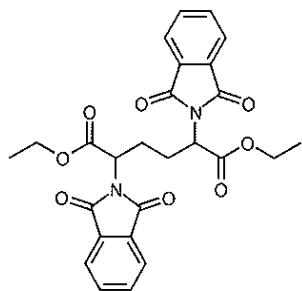
20

30

40

50

【化 7 0】

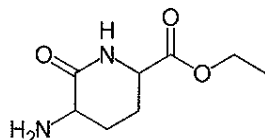


DMF (40 mL) 中の (1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル) カリウム (4.55 g、24.4 mmol) およびジエチル 2, 5-ジブromoヘキサジオエート (4.0 g、11.1 mmol) の混合物を 90℃ で 4 時間の間攪拌し、次いで、室温に冷却させておいた。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を H₂O (150 mL) で希釈し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取 HPLC (方法 5) によって精製することで、標題化合物が (91% の純度、2.51 g、4.64 mmol、42% の収率) 黄色の油状物として得られた; ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) δ 7.92 - 7.80 (m, 4H), 7.79 - 7.70 (m, 4H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 4.82 - 4.74 (m, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 4H), 2.38 - 2.21 (m, 4H), 1.20 - 1.13 (m, 6H); M/Z: 493 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.02 (S1).

【0242】

ステップ 20. b: エチル 5-アミノ-6-オキソピペリジン-2-カルボキシレート

【化 7 1】

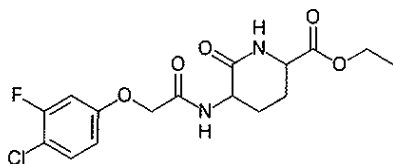


メチルヒドラジン (0.73 mL、13.72 mmol) を、EtOH (25 mL) 中の 1, 6-ジエチル 2, 5-ビス (1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル) ヘキサジオエート (2.40 g、4.64 mmol) の懸濁液に添加し、混合物を還流で 6 時間の間攪拌した。反応混合物を半濃縮し、0℃ に冷却した。固体を真空中で濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を EtOH (5 mL) 中に溶解させ、第 1 に EtOH (2×20 mL) でフラッシュするとともに第 2 に MeOH 中 7 M の NH₃ で溶出する SCX-2 カートリッジを使用して精製することで、標題化合物が (835 mg、4.48 mmol、97% の収率) 褐色の油状物として得られた; M/Z: 187 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.16 (S1)。

【0243】

ステップ 20. c: エチル 5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-6-オキソピペリジン-2-カルボキシレート

【化 7 2】



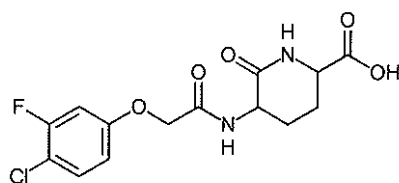
DCM (8 mL) 中のエチル 5-アミノ-6-オキソピペリジン-2-カルボキシレート (700 mg、3.76 mmol) および DIPEA (1.3 mL、7.52 mmol)

l) の攪拌溶液に 0℃で、DCM (2 mL) 中の 2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセチルクロリド (838 mg、3.76 mmol) の溶液を添加し、室温で 2 時間の間攪拌した。混合物を DCM (20 mL) で希釈し、1 M の HCl 水溶液 (20 mL) で洗浄した。有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取 HPLC (方法 5) によって精製することで、標題化合物が (72% の純度、433 mg、0.836 mmol、22% の収率) 白色の固体として得られた; ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.41 - 7.28 (m, 2H), 6.80 - 6.74 (m, 1H), 6.73 - 6.66 (m, 1H), 6.33 - 6.25 (m, 1H), 4.51 - 4.46 (m, 2H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 2.71 - 2.49 (m, 1H), 2.47 - 2.13 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.64 - 1.50 (m, 1H), 1.35 - 1.26 (m, 2H), (contains 25% methyl ester impurity); M/Z: 373, 375 [M+Na]⁺, ESI⁺, RT = 0.80 (S2).

【0244】

中間体 41 (ステップ 20. d) : 5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 6-オキソピペリジン-2-カルボン酸

【化 73】



中間体 41

H₂O (3 mL) および MeOH (5 mL) 中のエチル 5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 6-オキソピペリジン-2-カルボキシレート (72% の純度、330 mg、0.637 mmol) の溶液に、2 M の LiOH 水溶液 (0.38 mL、0.765 mmol) を滴下により添加し、混合物を室温で 5 時間の間攪拌した。1 M の HCl 水溶液 (0.6 mL) を使用して、反応混合物を pH 5 に酸性化し、次いで、真空中で濃縮することで、標題化合物が (55% の純度、397 mg、0.633 mmol、99% の収率) オフホワイトの固体として得られた; M/Z: 345, 347, [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.66, 0.68 (S2)。

【0245】

経路 21 のためのスキーム

10

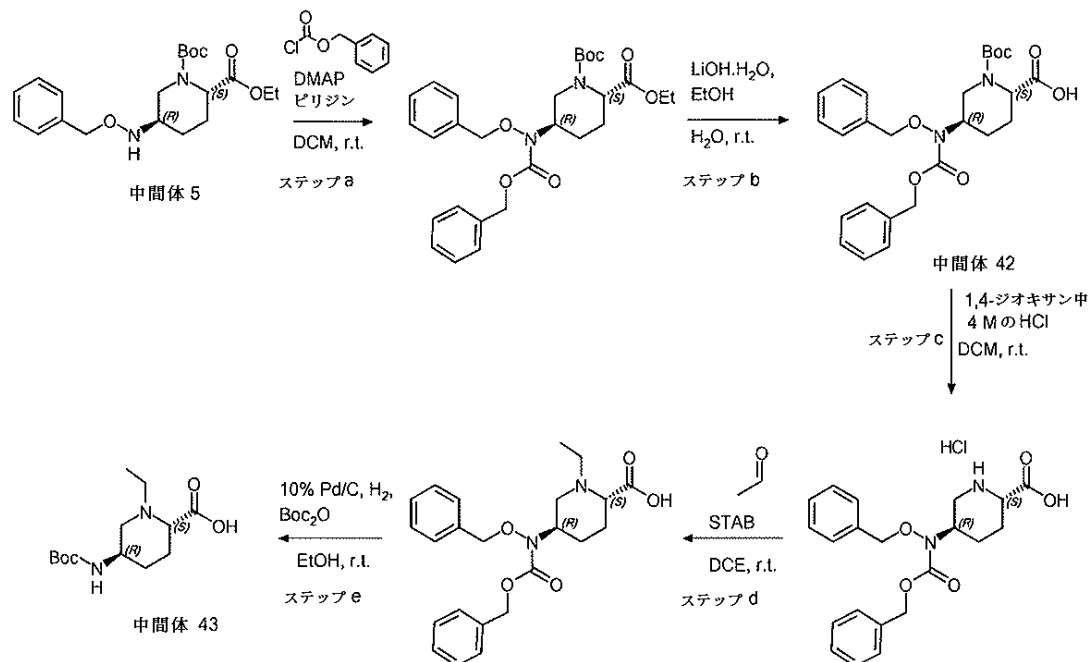
20

30

40

50

【化 7 4】



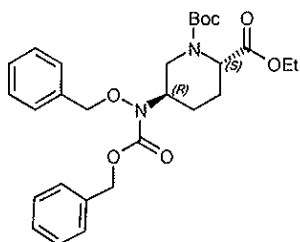
10

20

【 0 2 4 6】

ステップ 21. a : 1-tert-ブチル 2-エチル (2S, 5R) - 5 - [(ベンジルオキシ) [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] ピペリジン - 1, 2-ジカルボキシレート

【化 7 5】



30

DCM (23 mL) 中の 1-tert-ブチル 2-エチル (2S, 5R) - 5 - [(ベンジルオキシ) アミノ] ピペリジン - 1, 2-ジカルボキシレート (2.30 g、6.08 mmol、中間体 5)、DMAP (74 mg、0.608 mmol) およびピリジン (0.98 mL、12.2 mmol) の混合物に 0°C で、ベンジルカルボノクロリド (1.3 mL、9.12 mmol) を添加し、混合物を室温で 4 時間の間攪拌した。反応混合物をブライン上に注ぎ、DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 0~50% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (91% の純度、2.97 g、5.27 mmol、87% の収率) 無色の油状物として得られた; ^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.45 - 7.27 (m, 10H), 5.28 - 5.17 (m, 2H), 4.92 - 4.84 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.51 (dd, J = 14.2, 5.0 Hz, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (td, J = 7.1, 3.0 Hz, 3H); M/Z : 535 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, ESI^+ , RT = 1.44 (S1).

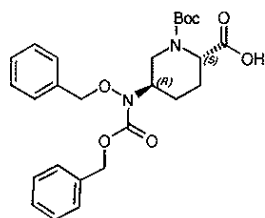
40

【 0 2 4 7】

中間体 42 (ステップ 21. b) : (2S, 5R) - 5 - [(ベンジルオキシ) [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - [(tert-ブトキシ) カルボニル] ピペリジン - 2 - カルボン酸

50

【化 7 6】



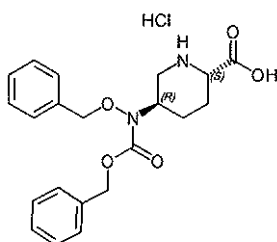
中間体 42

THF (10 mL) および EtOH (10 mL) 中の 1-tert-ブチル 2-エチル (2S, 5R)-5-[(ベンジルオキシ) [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート (91% の純度、2.97 g、5.27 mmol) の溶液に、H₂O (10 mL) 中の LiOH・H₂O (249 mg、5.80 mmol) の溶液を添加し、室温で 16 時間の間攪拌した。1 M の HCl 水溶液を使用して反応混合物を約 pH 4 に酸性化し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲル (ヘプタン中 25 ~ 100% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (77% の純度、2.01 g、3.19 mmol、61% の収率) 清澄な油状物として得られた；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 - 7.17 (m, 10H), 5.22 - 5.17 (m, 2H), 4.88 - 4.77 (m, 2H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 3H), 1.30 (s, 9H); M/Z: 507 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.28 (S1).

【0248】

ステップ 21. c: (2S, 5R)-5-[(ベンジルオキシ) [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] ピペリジン-2-カルボン酸塩酸塩

【化 7 7】



DCM (2 mL) 中の (2S, 5R)-5-[(ベンジルオキシ) [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ]-1-[(tert-ブトキシ) カルボニル] ピペリジン-2-カルボン酸 (77% の純度、200 mg、0.318 mmol、中間体 42) の攪拌溶液に 0 °C で、1, 4-ジオキサン (0.50 mL、2.0 mmol) 中 4 M の HCl を添加し、混合物を室温で 2 時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮することで、標題化合物が (58% の純度、180 mg、0.248 mmol、78% の収率) 白色の固体として得られた；M/Z: 385 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.97 (S1)。

【0249】

ステップ 21. d: (2S, 5R)-5-[(ベンジルオキシ) [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ]-1-エチルピペリジン-2-カルボン酸

10

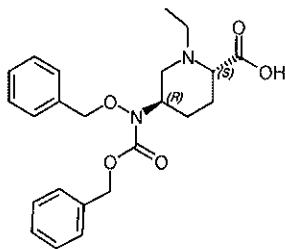
20

30

40

50

【化 7 8】



DCE (5 mL) 中の (2S, 5R) - 5 - [(ベンジルオキシ) [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] ピペリジン - 2 - カルボン酸塩酸塩 (58% の純度、169 mg、0.233 mmol) の懸濁液に、アセトアルデヒド (36 mg、0.806 mmol) を添加し、室温で 10 分間攪拌した。STAB (198 mg、0.93 mmol) を添加し、混合物を室温で 16 時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、分取 HPLC (方法 5) によって精製することで、標題化合物が (78 mg、0.183 mmol、59% の収率) ベージュ色の固体として得られた；M/Z : 413 [M+H]⁺、ESI⁺、RT = 1.00 (S1)。

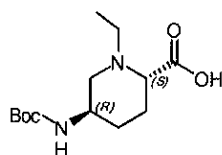
10

【0250】

中間体 43 (ステップ 21. e) : (2S, 5R) - 5 - { [(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ } - 1 - エチルピペリジン - 2 - カルボン酸

20

【化 7 9】



中間体 43

EtOH (10 mL) 中の (2S, 5R) - 5 - [(ベンジルオキシ) [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - エチルピペリジン - 2 - カルボン酸 (78 mg、0.183 mmol) および Boc₂O (52 mg、0.238 mmol) の溶液に、10% の Pd/C (10 mg、0.0940 mmol) を添加し、混合物を H₂ 下にて室温で 6 時間の間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を真空中で濃縮することで、標題化合物が (35% の純度、130 mg、0.167 mmol、91% の収率) 無色のガムとして得られた；M/Z : 273 [M+H]⁺、ESI⁺、RT = 0.76 (S1)。

30

【0251】

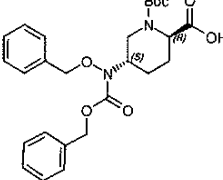
一般経路 21 に従って、中間体 42 によって例証されている通りに、対応する出発材料を使用して、表 7 中の中間体を合成した。

【0252】

40

【表 7】

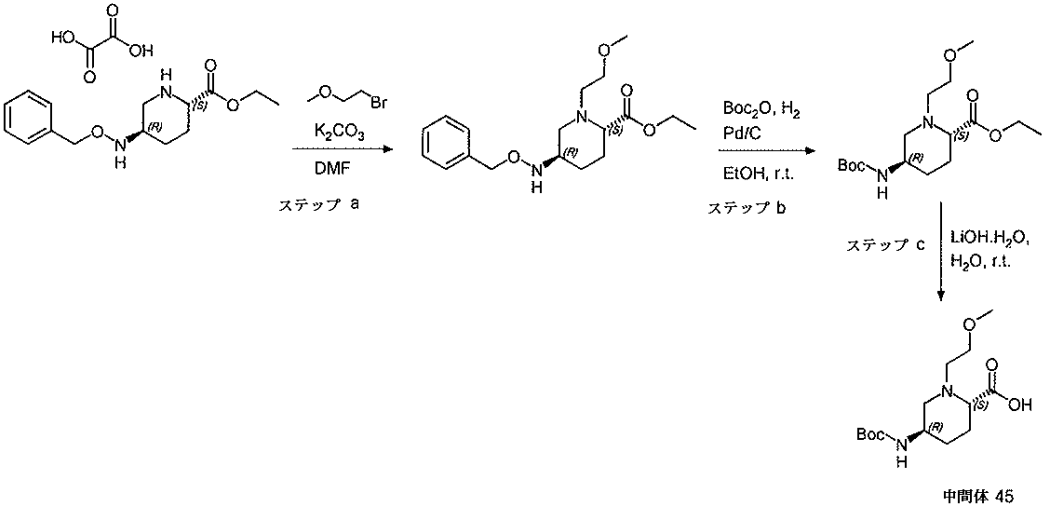
表 7

中間体	構造	名前	出発材料	LCMSデータ	¹ H NMR
44		(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-1-[(<i>tert</i> -ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-2-カルボン酸	1- <i>tert</i> -ブチル 2-エチル(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[(ベンジルオキシ)アミノ]ピペリジン-1,2-ジカルボキシレート (中間体 2)工程 21.a および 21.b に従って	<i>M/Z</i> : 483 [<i>M</i> -H] ⁻ , ESI ⁻ , RT = 1.31 (S1)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 7.43 – 7.13 (m, 10H), 5.28 – 5.17 (m, 2H), 4.92 – 4.83 (m, 2H), 4.66 – 4.53 (m, 1H), 4.37 – 4.21 (m, 1H), 4.18 – 3.89 (m, 2H), 3.51 (dd, <i>J</i> = 14.2, 4.9 Hz, 1H), 2.31 – 2.18 (m, 1H), 2.01 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

【 0 2 5 3 】

経路 2 2 のためのスキーム

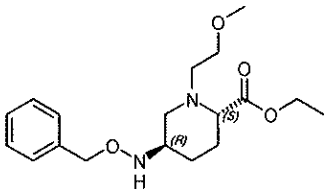
【化 8 0】



【 0 2 5 4 】

ステップ 2 2 . a : エチル (2 S , 5 R) - 5 - [(ベンジルオキシ) アミノ] - 1 - (2 - メトキシエチル) ピペリジン - 2 - カルボキシレート

【化 8 1】



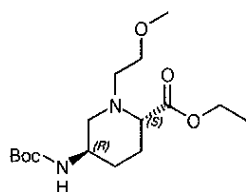
第 1 に DCM / MeOH (3 : 1) でフラッシュし、次いで MeOH / DCM (1 : 3) 中 2 M の NH₃ で溶出する SCX-2 カートリッジを使用して、エチル (2 S , 5 R) - 5 - (ベンジルオキシアミノ) ピペリジン - 2 - カルボキシレートシュウ酸 (5 0 0 m g 、 1 . 3 6 m m o l) を遊離塩基化することで、アミンが得られた。溶媒を真空中で濃

縮し、残留物を無水DMF（5 mL）中に溶解させ、マイクロ波バイアルに移した。K₂CO₃（375 mg、2.71 mmol）および1-ブロモ-2-メトキシエタン（383 μ L、4.07 mmol）を添加し、混合物を120℃で1時間の間攪拌した。反応混合物をブライン上に注ぎ、EtOAc（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル（DCM中のMeOH中0～10%の7MのNH₃）上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が（90%の純度、423 mg、1.13 mmol、83%の収率）茶色の油状物として得られた；¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.40 - 7.26 (m, 5H), 5.57 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.49 (td, J = 5.9, 1.8 Hz, 2H), 3.35 - 3.26 (m, 4H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.18 (dd, J = 11.2, 8.2 Hz, 1H), 1.98 - 1.72 (m, 3H), 1.39 - 1.20 (m, 4H); M/Z: 337 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.86 (S1).

【0255】

ステップ22. b: エチル（2S, 5R）-5- { [（tert-ブトキシ）カルボニル] アミノ} -1-（2-メトキシエチル）ピペリジン-2-カルボキシレート

【化82】

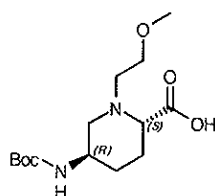


EtOH（10 mL）中のエチル（2S, 5R）-5- [（ベンジルオキシ）アミノ] -1-（2-メトキシエチル）ピペリジン-2-カルボキシレート（90%の純度、423 mg、1.13 mmol）、Boc₂O（321 mg、1.47 mmol）および10%のPd/C（120 mg、0.113 mmol）の溶液を、H₂下にて室温で16時間の間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、EtOAcで洗浄して、濾液を真空中で濃縮することで、標題化合物が（50%の純度、627 mg、0.949 mmol、84%の収率）無色の油状物として得られた；M/Z: 331 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.78 (S1)。

【0256】

中間体45（ステップ22. c）: （2S, 5R）-5- { [（tert-ブトキシ）カルボニル] アミノ} -1-（2-メトキシエチル）ピペリジン-2-カルボン酸

【化83】



中間体 45

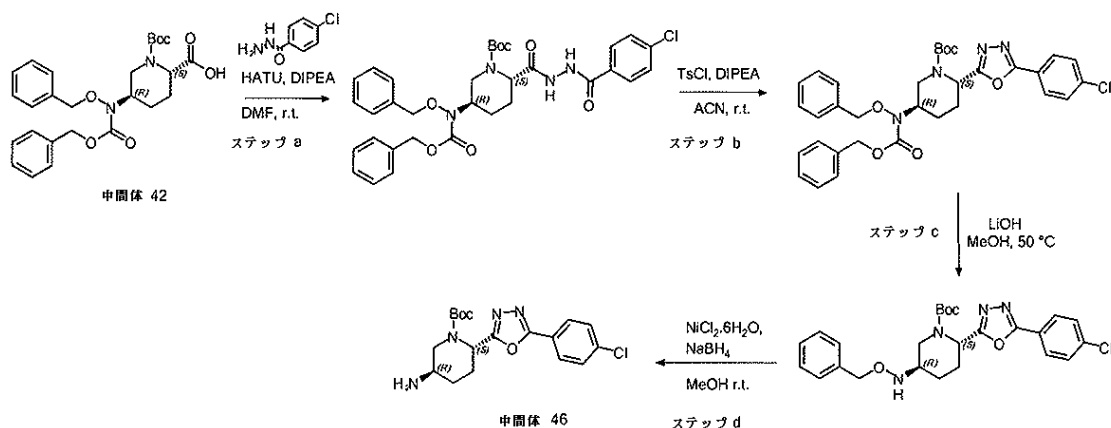
THF（10 mL）中のエチル（2S, 5R）-5- { [（tert-ブトキシ）カルボニル] アミノ} -1-（2-メトキシエチル）ピペリジン-2-カルボキシレート（50%の純度、627 mg、0.949 mmol）の溶液を、H₂O（10 mL）中のLiOH·H₂O（408 mg、9.48 mmol）の溶液にて室温で16時間の間処理した。1MのHCl H₂O水溶液（7.6 mL、7.59 mmol）を滴下により添加し、有機溶媒を抽出し、蒸発することで、標題化合物が（286 mg、0.95 mmol、9

9 %の収率) 白色の固体として得られた; $M/Z : 303 [M+H]^+$ 、 ESI^+ 、 $RT = 0.79 (S1)$ 。

【0257】

経路23のためのスキーム

【化84】



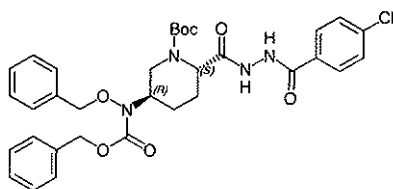
10

【0258】

ステップ23. a: tert-ブチル (2S, 5R) - 5 - [(ベンジルオキシ) [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] - 2 - { [(4-クロロフェニル) ホルモヒドラジド] カルボニル} ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【化85】



30

無水DMF (10 mL) 中の (2S, 5R) - 5 - [(ベンジルオキシ) [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - [(tert-ブトキシ) カルボニル] ピペリジン-2-カルボン酸 (77%の純度、1.0 g、1.59 mmol、中間体42) の溶液に 0 °Cで、HATU (725 mg、1.91 mmol)、続いてDIPEA (0.56 mL、3.18 mmol) を添加し、室温で10分間攪拌した。4-クロロベンゾヒドラジド (271 mg、1.59 mmol) を次いで添加し、混合物を室温で2時間の間攪拌した。反応混合物を H_2O (80 mL) で希釈し、室温で20分間攪拌し、結果として生じた懸濁液を真空下で濾過し、 H_2O (50 mL) で洗浄した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中5~80%のEtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (91%の純度、640 mg、0.91 mmol、57%の収率) 白色の固体として得られた; $M/Z : 537, 539 [M-Boc+H]^+$ 、 ESI^+ 、 $RT = 1.33 (S1)$ 。

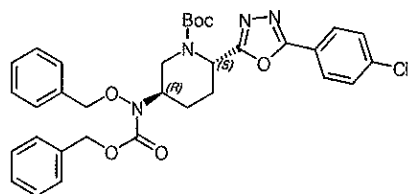
40

【0259】

ステップ23. b: tert-ブチル (2S, 5R) - 5 - [(ベンジルオキシ) [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] - 2 - [5 - (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート

50

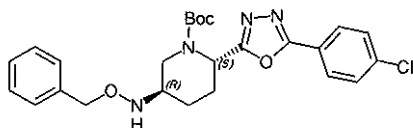
【化 8 6】



ACN (5 mL) 中の *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*) - 5 - [(ベンジルオキシ) [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] - 2 - { [(4-クロロフェニル) ホルモヒド ラジド] カルボニル} ピペリジン-1-カルボキシレート (91% の純度、640 mg、0.91 mmol) の溶液に、DIPEA (0.12 mL、0.669 mmol) および TsCl (191 mg、1.0 mmol) を添加し、混合物を室温で48時間の間攪拌した。15%のNH₄OH水溶液 (20 mL) を添加し、混合物を室温で15分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、H₂O (20 mL) で希釈し、DCM (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで (30 mL) 洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中10~80%のEtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (560 mg、0.877 mmol、96% の収率) 白色のガムとして得られた; ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8.02 - 7.90 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.31 (m, 9H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.35 - 5.20 (m, 2H), 4.99 - 4.88 (m, 2H), 4.32 - 4.22 (m, 2H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 2.58 - 2.43 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.41 (s, 9H); M/Z: 641, 643 [M+Na]⁺, ESI⁺, RT = 1.53 (S1).
【0260】

ステップ23. c : *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*) - 5 - [(ベンジルオキシ) アミノ] - 2 - [5 - (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート

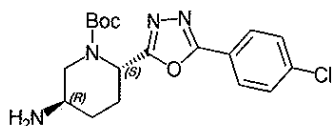
【化 8 7】



MeOH (5 mL) 中の *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*) - 5 - [(ベンジルオキシ) [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] - 2 - [5 - (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (480 mg、0.752 mmol) の溶液に、2 M の LiOH 水溶液 (10 mL、20.0 mmol) を添加し、混合物を室温で15時間の間攪拌した。混合物を次いで50℃に3時間の間加熱した後に、室温で110時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、H₂O (20 mL) 中に溶解させ、1 M の HCl 水溶液を使用して pH 9 に酸性化した。溶液を EtOAc (2×30 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中10~100%のEtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (92% の純度、195 mg、0.370 mmol、49% の収率) 得られた; ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) δ 8.00 - 7.88 (m, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.39 - 7.23 (m, 5H), 4.81 - 4.61 (m, 2H), 4.41 (d, J = 72.2 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 65.3 Hz, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 1H), 1.93 - 1.66 (m, 2H), 1.55 - 1.44 (m, 9H); M/Z: 485, 487 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.39 (S1).
【0261】

中間体46 (ステップ23. d) : *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*) - 5 - アミノ - 2 -

〔5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート
【化88】



中間体 46

MeOH (20 mL) 中の *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-[(ベンジルオキシ)アミノ]-2-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (92%の純度、160 mg、0.304 mmol) の溶液に -10°C で、NiCl₂・6H₂O (291 mg、1.21 mmol)、続いて NaBH₄ (344 mg、9.11 mmol) を添加し、混合物を室温で5時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、分取HPLC (方法5) によって精製することで、標題化合物が (50 mg、0.132 mmol、43%の収率) 無色のガムとして得られた; M/Z: 379、381 [M+H]⁺、ESI⁺、RT=0.97 (S1)。

【0262】

一般経路23に従って、中間体46によって例証されている通りに、対応する出発材料を使用して、表8中の中間体を合成した。

【0263】

【表8】

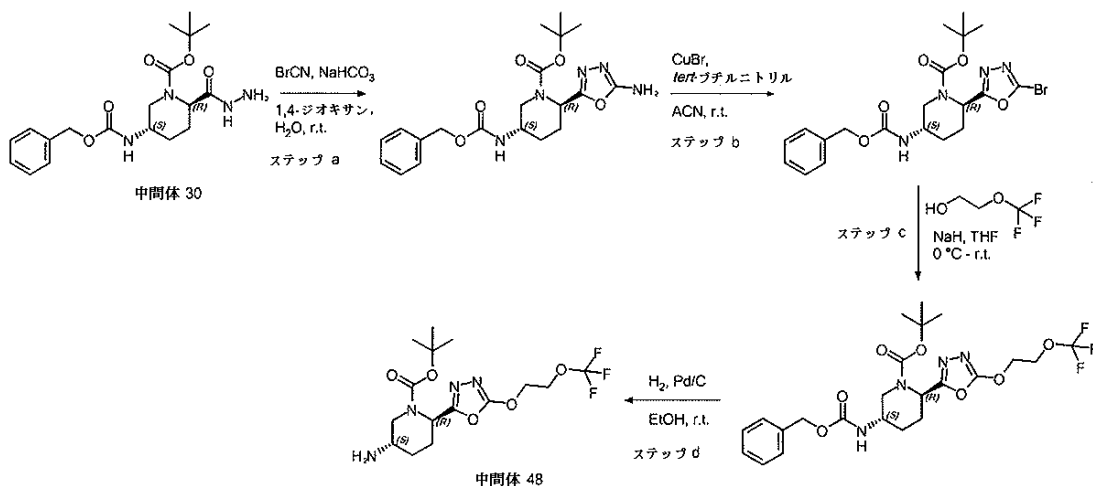
表 8

中間体	構造	名前	出発材料	LCMS データ	¹ H NMR
47		<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミノ-2-[5-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート	(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[(ベンジルオキシ)[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]-1-[(<i>tert</i> -ブトキシ)カルボニル]ピペリジン-2-カルボン酸 (中間体 44) および(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)カルボヒドラジド(中間体 38)		¹ H NMR (500 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 5.91 – 5.32 (m, 3H), 4.68 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.42 – 4.18 (m, 1H), 3.65 – 3.49 (m, 1H), 3.27 – 2.98 (m, 1H), 2.70 (qt, <i>J</i> = 10.2, 6.2 Hz, 2H), 2.51 – 2.34 (m, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 2.06 – 1.92 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

【0264】

経路24のためのスキーム

【化 8 9】



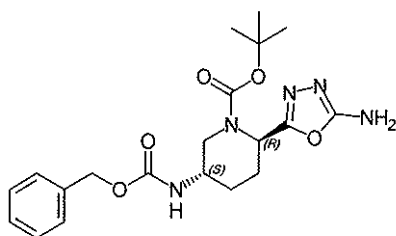
10

【 0 2 6 5】

ステップ 24. a : *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 2 - (5-アミノ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 5 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【化 9 0】



1, 4-ジオキサン (70 mL) 中の *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 2 - (ヒドラジンカルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (79%の純度、10.2 g、20.5 mmol、中間体 30) の溶液に、H₂O (20 mL) 中の NaHCO₃ (2.58 g、30.8 mmol) の溶液、続いて BrCN (2.17 g、20.5 mmol) を添加し、混合物を室温で 2.5 時間の間攪拌した。反応混合物を H₂O で希釈し、結果として生じた沈殿物を真空下で濾過し、H₂O で洗浄して、標題化合物が定量的収量で (84%の純度、11.02 g、22.2 mmol) オフホワイトの粉末として得られた；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 5H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.09 - 4.97 (m, 2H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 10H); M/Z: 318 [M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.86 (S2).

30

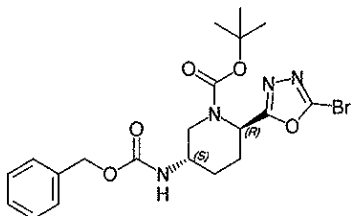
【 0 2 6 6】

ステップ 24. b : *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 2 - (5-ブromo-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

40

50

【化 9 1】

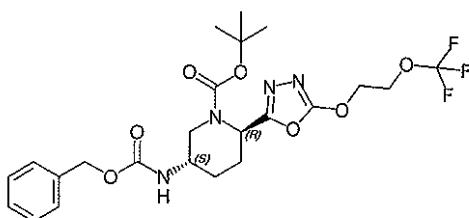


無水 A C N (4 0 0 m L) 中の *tert*-ブチル (2 R , 5 S) - 2 - (5 - アミノ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 4 % の純度、11.02 g、22.2 mmol) および Cu Br (3 当量、9.54 g、66.5 mmol) の溶液に、亜硝酸 *tert*-ブチル (9 0 %、17.6 mL、133.0 mmol) を添加し、混合物を室温で 5 時間の間攪拌した。さらなる一分量の Cu Br (1.5 当量、4.77 g、33.3 mmol) および亜硝酸 *tert*-ブチル (9 0 %、8.79 mL、66.5 mmol) を添加し、混合物を室温で 19 時間の間攪拌した。反応混合物を Et O A c (250 mL) で希釈し、ロッシェル塩 (2 × 200 mL) および H₂O (3 × 200 mL) で洗浄した。有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲル (ヘプタン中 0 ~ 100 % の Et O A c) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (2.02 g、4.03 mmol、18 % の収率) ベージュ色の固体として得られた ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.52 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 5 H), 5.57 - 5.41 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.08 - 3.91 (m, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 1H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.38 (s, 9H); M/Z: 383 [M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.09 (S2).

【 0 2 6 7 】

ステップ 24. c : *tert*-ブチル (2 R , 5 S) - 5 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 2 - { 5 - [2 - (トリフルオロメトキシ) エトキシ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 9 2】



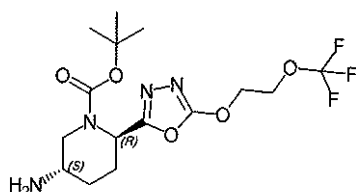
無水 T H F (15 mL) 中の 2 - (トリフルオロメトキシ) エタン - 1 - オール (T H F / トルエン中 13 %、4.50 g、4.43 mmol) の溶液に 0 °C で、Na H (60 %、322 mg、8.06 mmol) を添加し、混合物を 0 °C で 10 分間攪拌した。無水 T H F (10 mL) 中の *tert*-ブチル (2 R , 5 S) - 5 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 2 - (5 - ブロモ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2.02 g、4.03 mmol) を添加し、混合物を室温で 2 時間の間攪拌した。反応混合物を H₂O (50 mL) で希釈し、Et O A c (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Mg SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲル (ヘプタン中 0 ~ 100 % の Et O A c) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (85 % の純度、1.60 g、2.56 mmol、64 % の収率) 黄色の油状物として得られた ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.50

(d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.43 - 7.26 (m, 5H), 5.46 - 5.29 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.80 - 4.58 (m, 2H), 4.57 - 4.41 (m, 2H), 4.43 - 4.26 (m, 1H), 3.73 - 3.51 (m, 1H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.32 - 2.16 (m, 1H), 1.96 - 1.73 (m, 2H), 1.69 - 1.49 (m, 1H), 1.37 (s, 9H); M/Z : 531 $[M-Boc+H]^+$, ESI^+ , $RT = 3.83$ (S4).

【0268】

中間体 48 (ステップ 24. d) : *tert*-ブチル (2R, 5S) - 5-アミノ-2-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート

【化93】



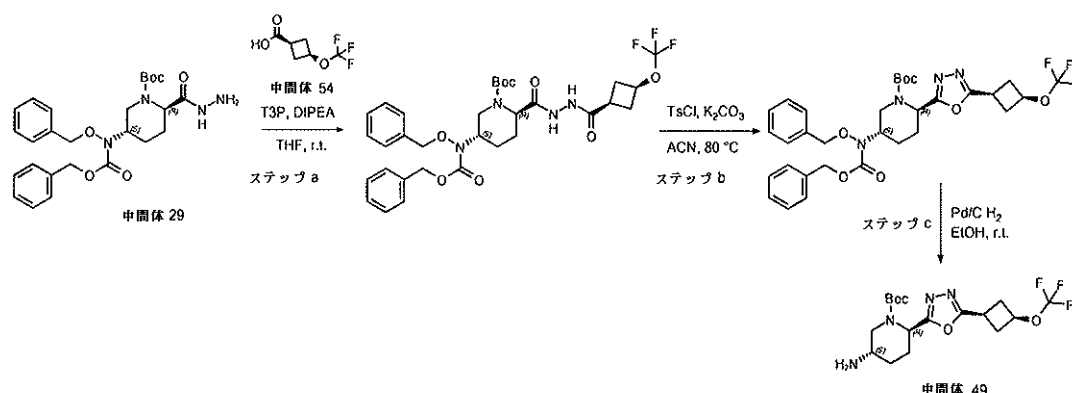
中間体 48

EtOH (45 mL) 中の *tert*-ブチル (2R, 5S) - 5- { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 2 - { 5 - [2 - (トリフルオロメトキシ) エトキシ] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル } ピペリジン-1-カルボキシレート (85% の純度、1.60 g、2.56 mmol) の溶液に N_2 下にて、10% の Pd/C (3.27 g、3.08 mmol) を添加し、混合物を H_2 下にて室温で 18 時間の間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、真空中で濃縮することで、標題化合物が (49% の純度、843 mg、1.04 mmol、41% の収率) 薄茶色の油状物として得られた; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.39 - 5.26 (m, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 2H), 4.54 - 4.42 (m, 2H), 4.43 - 4.25 (m, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 3.20 - 2.91 (m, 3H), 2.30 - 2.09 (m, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 1H), 1.75 - 1.59 (m, 1H), 1.53 - 1.25 (m, 11H); M/Z : 397 $[M+H]^+$, ESI^+ , $RT = 1.76$ (S4).

【0269】

経路 25 のためのスキーム

【化94】



【0270】

ステップ 25. a : *tert*-ブチル (2R, 5S) - 5- [(ベンジルオキシ) [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] - 2 - { N' - [(1s, 3s) - 3- (トリフルオロメトキシ) シクロブタンカルボニル] ヒドラジンカルボニル } ピペリジン-1-カルボキシレート

10

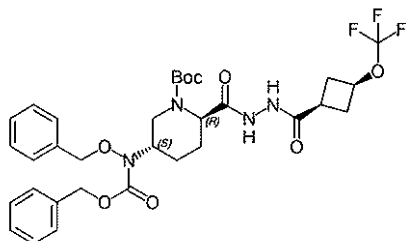
20

30

40

50

【化 9 5】

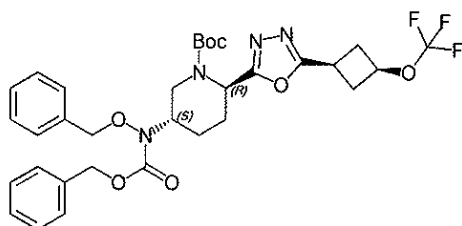


THF (20 mL) 中の (1*s*, 3*s*) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (500 mg、2.63 mmol、中間体 54) の溶液に、DIPEA (1.4 mL、7.90 mmol)、T3P (EtOAc 中 50%、4.7 mL、7.90 mmol) および *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - [(ベンジルオキシ) [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] - 2 - (ヒドラジンカルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (60% の純度、2.30 g、2.77 mmol、中間体 29) を添加し、混合物を室温で 18 時間の間攪拌した。反応混合物を H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲル (ヘプタン中 0 ~ 100% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (1.60 g、2.29 mmol、87% の収率) 白色の固体として得られた; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.01 - 9.69 (m, 2H), 7.49 - 7.21 (m, 10H), 5.21 (s, 2H), 4.92 - 4.74 (m, 3H), 4.52 - 4.17 (m, 2H), 4.01 - 3.70 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.29 - 1.99 (m, 2H), 1.93 - 1.47 (m, 4H), 1.42 - 1.34 (m, 2H), 1.30 (s, 9H); M/Z: 687 [M+Na]⁺, ESI⁺, RT = 1.21 (S2).

【0271】

ステップ 25. b: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - [(ベンジルオキシ) [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] - 2 - {5 - [(1*s*, 3*s*) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール - 2-イル} ピペリジン - 1 - カルボキシレート

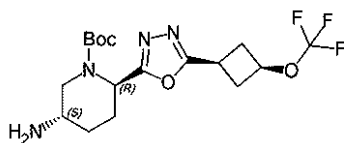
【化 9 6】



ACN (18 mL) 中の *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - [(ベンジルオキシ) [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] - 2 - {N' - [(1*s*, 3*s*) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブタンカルボニル] ヒドラジンカルボニル} ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.6 g、2.29 mmol)、K₂CO₃ (2.0 g、14.4 mmol) および TsCl (1.40 g、7.22 mmol) の懸濁液を、80 °C で 1.5 時間の間攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) と H₂O (50 mL) との間で分配し、有機層を単離し、ブライン (30 mL) で洗浄した。有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲル (ヘプタン中 0 ~ 50% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (92% の純度、1.05 g、1.49 mmol、62% の収率) 黄色の油状物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.48 - 7.27 (m, 10H), 5.36 - 5.27 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.96 - 4.83 (m, 3H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 1H), 2.9

1 - 2.79 (m, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.41 (s, 2H), 1.28 (d, J = 5.8 Hz, 9H); M/Z: 547 [M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.27 (S2).
【0272】

中間体 49 (ステップ 25. c) : tert-ブチル (2R, 5S) - 5-アミノ-2-{5-[(1s, 3s)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート
【化97】



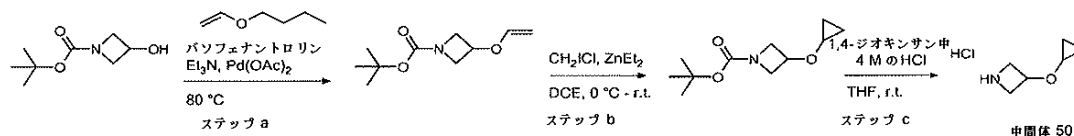
中間体 49

無水 EtOH (30 mL) 中の tert-ブチル (2R, 5S) - 5-[(ベンジルオキシ) [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] - 2-{5-[(1s, 3s)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート (0.93 g, 1.43 mmol) の溶液に、10% の Pd/C (0.15 g, 0.144 mmol) を添加し、結果として生じた混合物を室温で H₂ 下にて 24 時間の間攪拌した。さらなる一分量の 10% の Pd/C (0.15 g, 0.144 mmol) を添加し、反応混合物を室温で H₂ 下にて 24 時間の間攪拌した。さらなる一分量の 10% の Pd/C (0.15 g, 0.144 mmol) を添加し、反応混合物を室温で H₂ 下にて 24 時間の間攪拌した。反応混合物を 40 °C に加温し、セライトのパッドを介して濾過し、EtOH で十分に洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲル (DCM 中 0 ~ 20 % の MeOH) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (321 mg, 0.774 mmol, 54 % の収率) 淡黄色の油状物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.39 (s, 1H), 4.90 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.52 - 3.36 (m, 2H), 3.06 - 2.92 (m, 2H), 2.92 - 2.76 (m, 2H), 2.32 - 2.13 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 1.80 - 1.59 (m, 1H), 1.49 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H); M/Z: 407 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.71 - 0.76 (S2).

【0273】

経路 26 のためのスキーム

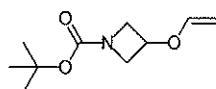
【化98】



【0274】

ステップ 26. a : tert-ブチル 3-(エテニルオキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート

【化99】



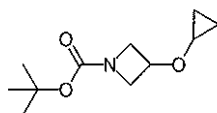
4つの圧力管に分けられた tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート (5.0 g, 28.9 mmol)、1-(エテニルオキシ)ブタン (56 mL, 0.433 mol)、バソフェナントロリン (480 mg, 1.44 mmol)、Pd(OAc)₂ (981 mg, 1.44 mmol) および Et₃N (1.7 mL, 12.1 m

mol) の混合物を、5 分間 N_2 を使用して脱ガスした後に、密閉し、 $80^\circ C$ で 24 時間の間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、セライトのパッドを介して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲル（ヘプタン中 0～25% の EtOAc）上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が（93% の純度、3.60 g、16.8 mmol、58% の収率）黄色の油状物として得られた； ^1H NMR (500 MHz, chloroform- d) δ 6.37 (dd, J = 14.5, 6.9 Hz, 1H), 4.58 (tt, J = 6.5, 4.2 Hz, 1H), 4.17 (ddd, J = 9.7, 6.5, 1.0 Hz, 2H), 4.08 (dd, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 14.5, 2.5 Hz, 1H), 3.90 (ddd, J = 9.8, 4.2, 0.9 Hz, 2H), 1.44 (s, 9 H); M/Z : no mass ion observed $[M+H]^+$, ESI $^+$, RT = 0.94 (S2).

【0275】

ステップ 26. b: tert-ブチル 3-シクロプロポキシアゼチジン-1-カルボキシレート

【化100】

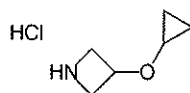


DCE (14 mL) 中の tert-ブチル 3-(エテニルオキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート（93% の純度、3.60 g、16.8 mmol）およびクロロ（ヨード）メタン（9.48 g、53.8 mmol）の溶液に $-5^\circ C$ で、ヘキサン（30 mL、26.9 mmol）中の 0.9 M ジエチル亜鉛の溶液を滴下により 60 分かけて、内部温度を $0^\circ C$ から $-5^\circ C$ の間に維持しながら添加した。混合物を室温に加熱し、30 分間撹拌した。反応混合物を $0^\circ C$ に冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液（5 mL）、続いて NH_4OH 溶液（5 mL）を使用してクエンチした。溶液をメチル tert-ブチルエーテル（ 3×20 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン（25 mL）で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル（ヘプタン中 0～25% の EtOAc）上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が（1.05 g、4.92 mmol、29% の収率）無色の油状物として得られた； ^1H NMR (500 MHz, chloroform- d) δ 4.25 (tt, J = 6.6, 4.5 Hz, 1H), 4.02 (ddd, J = 9.4, 6.6, 0.9 Hz, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.17 (tt, J = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.53 (dq, J = 5.0, 3.4, 2.6 Hz, 2H), 0.45 - 0.37 (m, 2H).

【0276】

中間体 50（ステップ 26. c）: 3-シクロプロポキシアゼチジン塩酸塩

【化101】



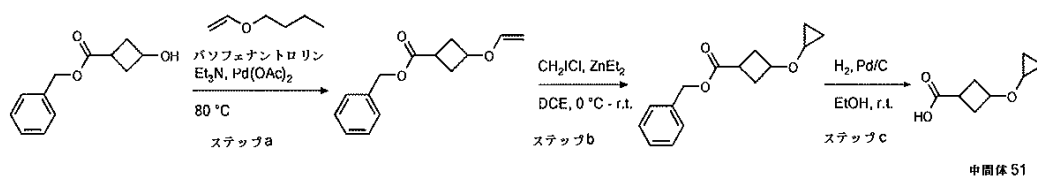
中間体 50

THF (3 mL) 中の tert-ブチル 3-シクロプロポキシアゼチジン-1-カルボキシレート（1.05 g、4.92 mmol）の溶液に $0^\circ C$ で、1,4-ジオキサン（4.9 mL、19.7 mmol）中 4 M の HCl を滴下により添加し、混合物を室温で 3 時間の間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、2-プロパノールを使用して共沸することで、標題化合物が（75% の純度、0.75 g、3.73 mmol、76% の収率）ベージュ色の粉末として得られた； ^1H NMR (500 MHz, methanol- d_4) δ 4.62 - 4.52 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.40 (tt, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 0.64 - 0.59 (m, 2H), 0.56 - 0.50 (m, 2H).

【0277】

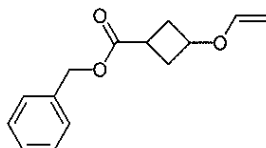
経路 27 のためのスキーム

【化 102】



【0278】

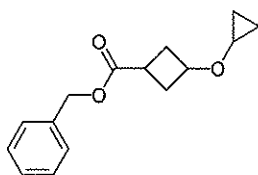
ステップ 27. a : ベンジル 3 - (エテニルオキシ) シクロブタン - 1 - カルボキシレート
【化 103】



ベンジル 3 - ヒドロキシシクロブタン - 1 - カルボキシレート (5.0 g、24.2 mmol)、1 - (エテニルオキシ) ブタン (47 mL、0.364 mmol)、バソフェナントロリン (403 mg、1.21 mmol)、Pd(OAc)₂ (824 mg、1.21 mmol) および Et₃N (1.4 mL、10.2 mmol) の混合物を、N₂ 下にて 80℃ で 24 時間の間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライトを介して濾過し、EtOAc (100 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、結果として生じた残留物をシリカゲル (ヘプタン中 0 ~ 50% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (80% の純度、4.64 g、16.0 mmol、66% の収率) 黄色の油状物として得られた；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.47 - 7.27 (m, 5H), 6.37 (dd, J = 14.4, 6.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 4.12 (dd, J = 14.4, 1.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 2H); M/Z: 233 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.01 (S2).

【0279】

ステップ 27. b : ベンジル 3 - シクロプロポキシシクロブタン - 1 - カルボキシレート
【化 104】

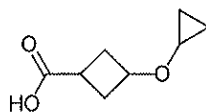


DCE (40 mL) 中のベンジル 3 - (エテニルオキシ) シクロブタン - 1 - カルボキシレート (80% の純度、4.64 g、16.0 mmol) の溶液に 0℃ で、クロロ (ヨード) メタン (3.7 mL、51.1 mmol)、続いてヘキサン (28 mL、25.6 mmol) 中 0.9 M の ZnEt₂ を滴下により添加し、混合物を室温で 2 時間の間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液 (30 mL)、続いて NH₄OH 溶液 (30 mL) を使用してクエンチした。該水溶液を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 0 ~ 50% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (90% の純度、1.55 g、5.66 mmol、35% の収率) 無色の油状物として得られた；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.40 - 7.31 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (

m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 0.48 - 0.40 (m, 2H), 0.43 - 0.35 (m, 2H); M/Z: 247 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.00 (S2).

【0280】

中間体 51 (ステップ 27. c) : 3-シクロプロポキシシクロブタン-1-カルボン酸
【化105】



中間体 51

10

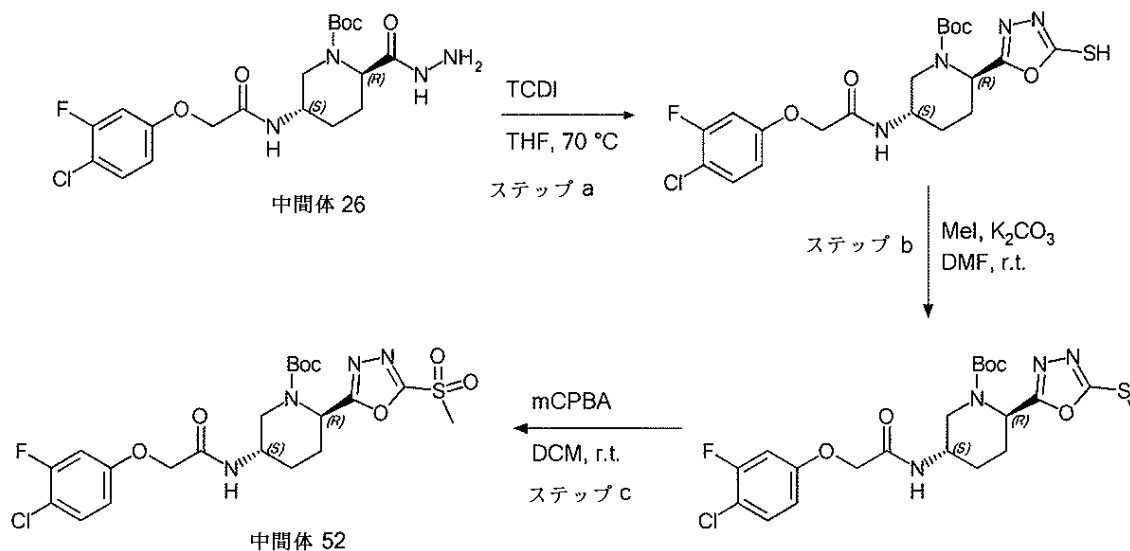
無水 EtOH (20 mL) 中のベンジル 3-シクロプロポキシシクロブタン-1-カルボキシレート (90%の純度、1.55 g、5.66 mmol) の溶液に、10%の Pd/C (606 mg、0.570 mmol) を添加し、混合物を室温で H₂ 下にて 24 時間の間攪拌した。反応混合物をセライト上で濾過し、EtOAc (50 mL) で洗浄して、濾液を真空中で濃縮することで、標題化合物が (90%の純度、981 mg、5.65 mmol) 定量的収量で無色の油状物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.88 (s, 1H), 4.14 - 3.97 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.21 - 3.17 (m, 1H), 2.43 - 2.38 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 0.48 - 0.35 (m, 4H); M/Z: 157 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.64 (S2).

20

【0281】

経路 28 のためのスキーム

【化106】

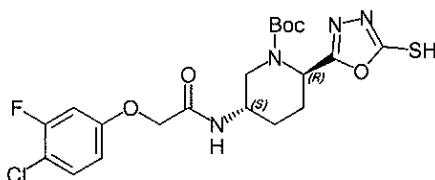


30

【0282】

ステップ 28. a : tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - (5-スルファニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化107】



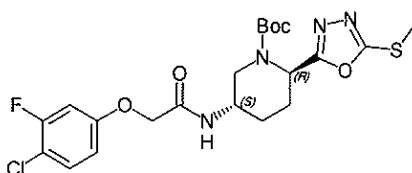
50

無水THF (15 mL) 中のtert-ブチル (2R, 5S) - 5 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - (ヒドラジンカルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (300 mg, 0.674 mmol, 中間体26) の溶液に、TCDI (144 mg, 0.809 mmol) を添加し、混合物を70℃で12時間の間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が (85%の純度、360 mg, 0.628 mmol, 93%の収率) ベージュ色の粉末として得られた; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 11.6, 6.6 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.78 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H); M/Z: 485, 487 [M-H]⁻, ESI⁻, RT = 0.98 (S2).

【0283】

ステップ28. b: tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - [5 - (メチルスルファニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化108】

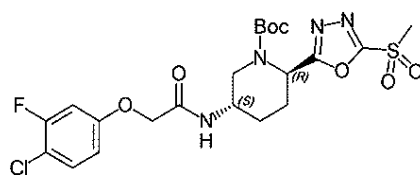


MeI (0.43 mL, 6.98 mmol) を、tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - (5 - スルファニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (85%の純度、2.0 g, 3.49 mmol)、K₂CO₃ (965 mg, 6.98 mmol) およびDMF (15 mL) の懸濁液に滴下により添加し、混合物を室温で3時間の間攪拌した。反応混合物を1MのNaOH水溶液 (10 mL) で希釈し、DCM (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が (1.80 g, 3.41 mmol, 98%の収率) 白色の固体として得られた; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.90 - 6.72 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.69 - 4.52 (m, 2H), 3.91 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.33 - 2.16 (m, 1H), 2.02 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 1.88 - 1.69 (m, 1H), 1.65 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H); M/Z: 401, 403 [M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.02 (S2).

【0284】

中間体52 (ステップ28. c): tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - (5 - メタンスルホニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化109】



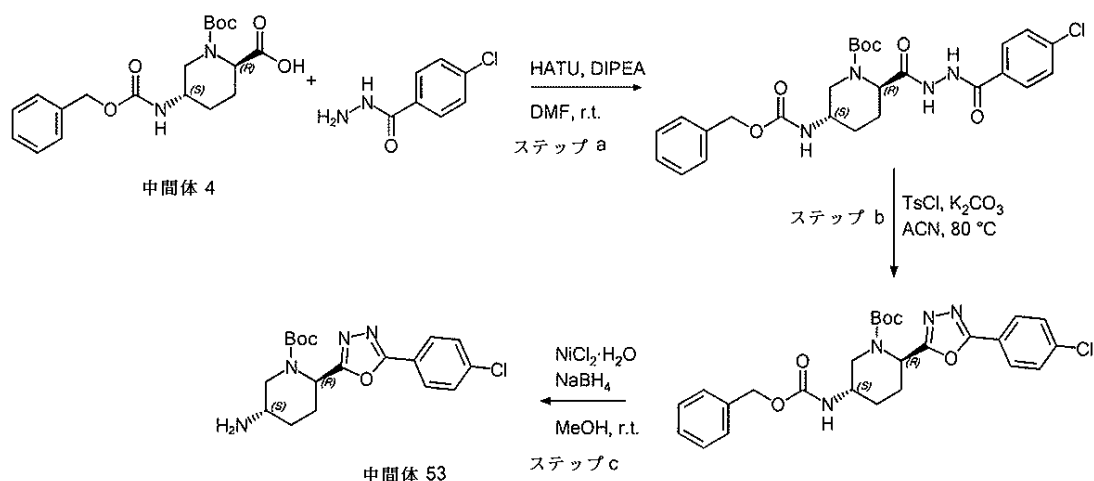
中間体 52

DCM (40 mL) 中の *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - [5 - (メチルスルファニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (1.80 g、3.41 mmol) および *m*-CPBA (60% の純度、2.95 g、10.2 mmol) の溶液を、室温で 48 時間の間攪拌した。反応混合物を DCM (20 mL) および飽和 Na_2SO_3 溶液で希釈し、室温で 15 分間攪拌した。相分離器を使用して有機層を単離し、次いで、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 0~40% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (89% の純度、1.07 g、1.79 mmol、52% の収率) 薄茶色の固体として得られた; M/Z : 433、435 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ 、ESI⁺、RT=0.99 (S2)。

【0285】

経路 29 のためのスキーム

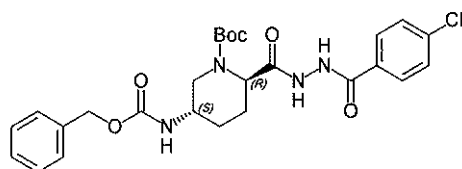
【化 110】



【0286】

ステップ 29. a: *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} - 1 - [(*tert*-ブトキシ) カルボニル] ピペリジン-2-カルボン酸 (94% の純度、2.21 g、5.93 mmol、中間体 4)、DIPEA (2.1 mL、11.9 mmol) および 4-クロロベンゾヒドラジド (1.11 g、6.52 mmol) の溶液に、HATU (2.71 g、7.11 mmol) を添加し、混合物を室温で 20 時間の間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 0~100% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (76% の純度、1.61 g、2.43 mmol、41% の収率) 黄色の油状物として得られた; M/Z : 403、405 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ 、ESI⁺、RT=0.98 (S2)。

【化 111】



無水 DMF (20 mL) 中の (2*R*, 5*S*) - 5 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} - 1 - [(*tert*-ブトキシ) カルボニル] ピペリジン-2-カルボン酸 (94% の純度、2.21 g、5.93 mmol、中間体 4)、DIPEA (2.1 mL、11.9 mmol) および 4-クロロベンゾヒドラジド (1.11 g、6.52 mmol) の溶液に、HATU (2.71 g、7.11 mmol) を添加し、混合物を室温で 20 時間の間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 0~100% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (76% の純度、1.61 g、2.43 mmol、41% の収率) 黄色の油状物として得られた; M/Z : 403、405 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ 、ESI⁺、RT=0.98 (S2)。

【0287】

10

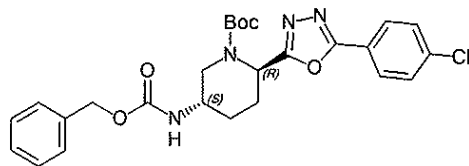
20

30

40

50

ステップ 29. b : *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 2 - [5 - (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール - 2-イル] ピペリジン - 1-カルボキシレート
【化 112】



10

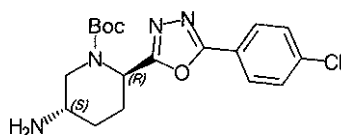
ACN (12 mL) 中の *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 2 - [*N*' - (4-クロロベンゾイル) ヒドラジンカルボニル] ピペリジン - 1-カルボキシレート (76%, 1.61 g, 2.43 mmol)、K₂CO₃ (2.02 g, 14.6 mmol) および TsCl (1.39 g, 7.30 mmol) の混合物を、80℃で1.5時間の間で攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、H₂O (10 mL) およびブライン (10 mL) で希釈し、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲル (ヘプタン中0~50%のEtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (85%の純度、410 mg, 0.719 mmol, 30%の収率) ページュのガムとして得られた; M/Z: 485, 487 [M+H]⁺, ESI⁺, RT=1.71 (S1)。

20

【0288】

中間体 53 (ステップ 29. c) : *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5-アミノ-2-[5-(4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン - 1-カルボキシレート

【化 113】



中間体 53

30

MeOH (40 mL) 中の *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 2 - [5 - (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール - 2-イル] ピペリジン - 1-カルボキシレート (410 mg, 0.845 mmol) の溶液に0℃で、NiCl₂·H₂O (811 mg, 3.38 mmol)、続いて NaBH₄ (959 mg, 25.36 mmol) を添加し、混合物を室温で18時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、H₂OおよびEtOAc中に溶解させ、結果として生じた懸濁液をセライトに通して濾過した。相を分離させ、水性層をEtOAcでさらに抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC (方法7) によって精製することで、標題化合物が (142 mg, 0.375 mmol, 44%の収率) 得られた; ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) δ 8.40 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.31 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.25 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.45 (s, 9H); M/Z: 379, 381 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.73 (S2)。

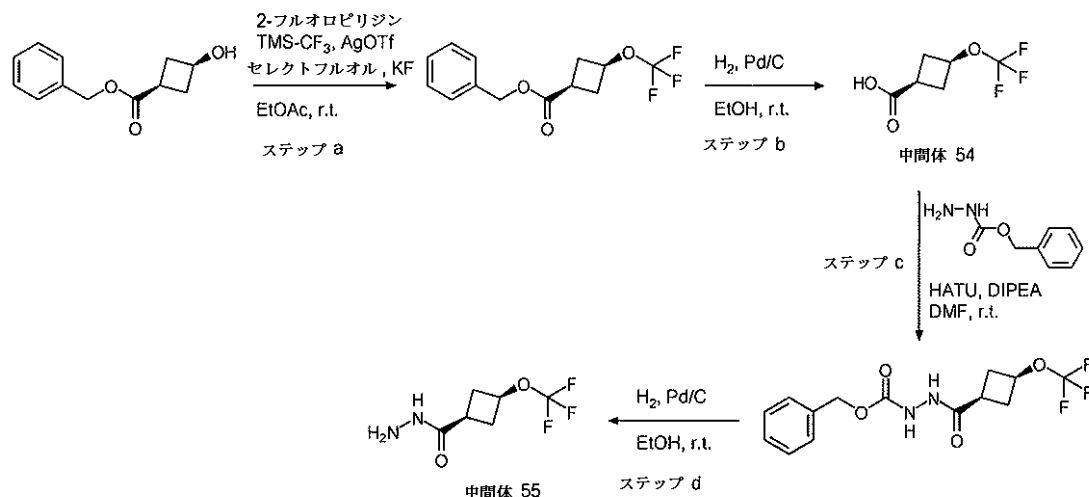
40

【0289】

経路 30 のためのスキーム

50

【化 1 1 4】



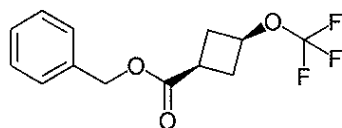
10

【0 2 9 0】

ステップ 30. a : ベンジル (1 s , 3 s) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブタン-1-カルボキシレート

【化 1 1 5】

20



2-フルオロピリジン (15 mL、0.180 mol) および TMS-CF₃ (27 mL、0.180 mol) を順次に、EtOAc (500 mL) 中のベンジル (1 s , 3 s) - 3-ヒドロキシシクロブタン-1-カルボキシレート (12.4 g、59.9 mmol)、AgOTf (46.3 g、0.180 mol)、セレクトフルオル (31.8 g、89.8 mmol) および KF (13.9 g、0.240 mol) の溶液に滴下により添加し、混合物を室温で N₂ 下にて 20 時間の間、箔で覆われたフラスコの中で撹拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、EtOAc (100 mL) で洗浄して、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 5~30% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (7.47 g、27.2 mmol、45% の収率) 無色の油状物として得られた；¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.43 - 7.29 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.57 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.64 (dtd, J = 10.0, 7.3, 2.6 Hz, 2H), 2.53 (qd, J = 9.8, 9.4, 2.0 Hz, 2H)；¹⁹F NMR (376 MHz, chloroform-d) δ -59.56.

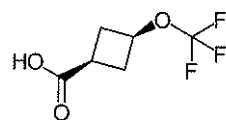
30

【0 2 9 1】

中間体 54 (ステップ 30. b) : (1 s , 3 s) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブタン-1-カルボン酸

40

【化 1 1 6】



中間体 54

EtOH (250 mL) 中のベンジル (1 s , 3 s) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブタン-1-カルボキシレート (7.85 g、28.6 mmol) および 5% の P

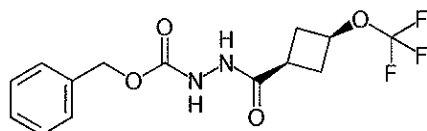
50

d / C (3.05 g, 1.43 mmol) の懸濁液を H_2 下にて室温で 18 時間の間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、真空中で濃縮することで、標題化合物が (5.09 g, 27.6 mmol, 97% の収率) 黄色の油状物として得られた; ^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 4.60 (p, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.89 - 2.61 (m, 4H), 2.61 - 2.37 (m, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, chloroform-d) δ -59.62 (3F, s).

【0292】

ステップ 30. c : ({ [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } アミノ) [(1 s, 3 s) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] メタノン

【化117】



10

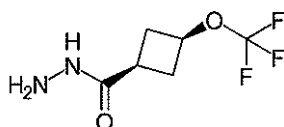
無水 DMF (10 mL) 中の (1 s, 3 s) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブタン-1-カルボン酸 (1.00 g, 5.43 mmol, 中間体 54) の溶液に 0 °C で、HATU (2.27 g, 5.97 mmol)、続いて DIPEA (1.9 mL, 10.9 mmol) を添加し、10 分間攪拌した。ベンジルヒドラジンカルボキシレート (0.90 g, 5.43 mmol) を添加し、混合物を室温で 20 時間の間攪拌した。反応混合物を H_2O (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲル (ヘプタン中 15 ~ 100% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによる精製で、標題化合物が (1.03 g, 3.07 mmol, 56% の収率) 白色の粉末として得られた; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 9.35 - 8.75 (m, 1H), 7.52 - 7.16 (m, 5H), 5.16 - 4.96 (m, 2H), 4.89 - 4.66 (m, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.35 - 2.14 (m, 2H); M/Z: 333 $[M+H]^+$, ESI $^+$, RT = 0.88 (S2).

20

【0293】

中間体 55 (ステップ 30. d) : (1 s, 3 s) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブタン-1-カルボヒドラジド

【化118】



中間体 55

30

EtOH (10 mL) 中の ({ [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } アミノ) [(1 s, 3 s) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] メタノン (1.03 g, 3.07 mmol) および 10% の Pd / C (100 mg, 3.07 mmol) の混合物を H_2 下にて室温で 18 時間の間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、真空中で濃縮することで、標題化合物が (0.56 g, 2.68 mmol, 87% の収率) 灰色の固体として得られた; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 4.82 - 4.66 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 2H); M/Z: 199 $[M+H]^+$, ESI $^+$, RT = 0.54 (S2).

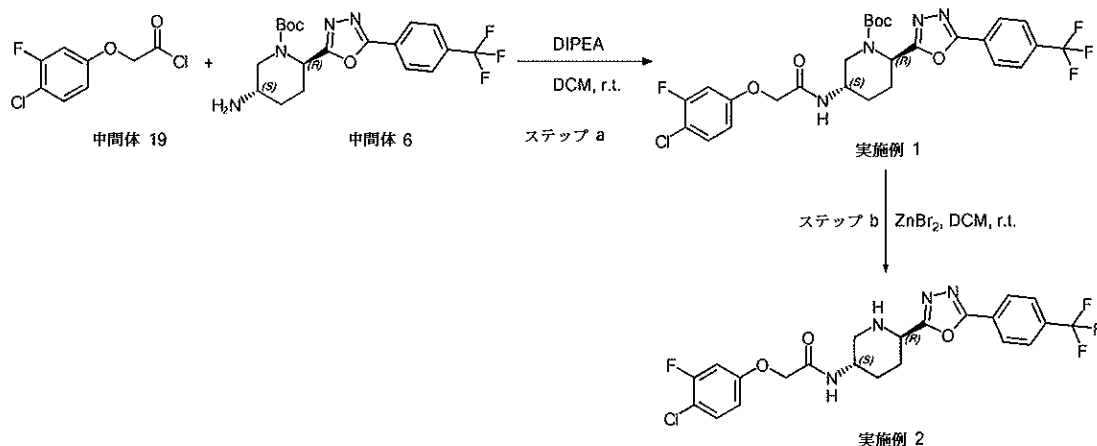
40

【0294】

経路 31 のためのスキーム

50

【化 1 1 9】



10

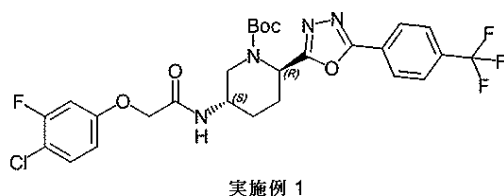
【0 2 9 5】

【実施例 1】

(ステップ 3 1. a) : *tert*-ブチル (2 R, 5 S) - 5 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - {5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル} ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 2 0】

20



DCM (2 mL) 中の 2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセチルクロリド (90% の純度、70 mg、0.282 mmol、中間体 19) の溶液に、*tert*-ブチル (2 R, 5 S) - 5 - アミノ - 2 - {5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル} ピペリジン - 1 - カルボキシレート (123 mg、0.282 mmol、中間体 6) および DIPEA (0.099 mL、0.565 mmol) を添加し、混合物を室温で 4 時間の間攪拌した。反応混合物を H₂O (5 mL) で希釈し、DCM (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲル (ヘプタン中 17 ~ 100% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (78 mg、0.130 mmol、46% の収率) 茶色の粉末として得られた；M/Z : 499、501 [M - Boc + H]⁺、ESI⁺、RT = 1.20 (S2)。

30

【0 2 9 6】

【実施例 2】

(ステップ 3 1. b) : 2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) - N - [(3 S, 6 R) - 6 - {5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル} ピペリジン - 3 - イル] アセトアミド

【化 1 2 1】

40



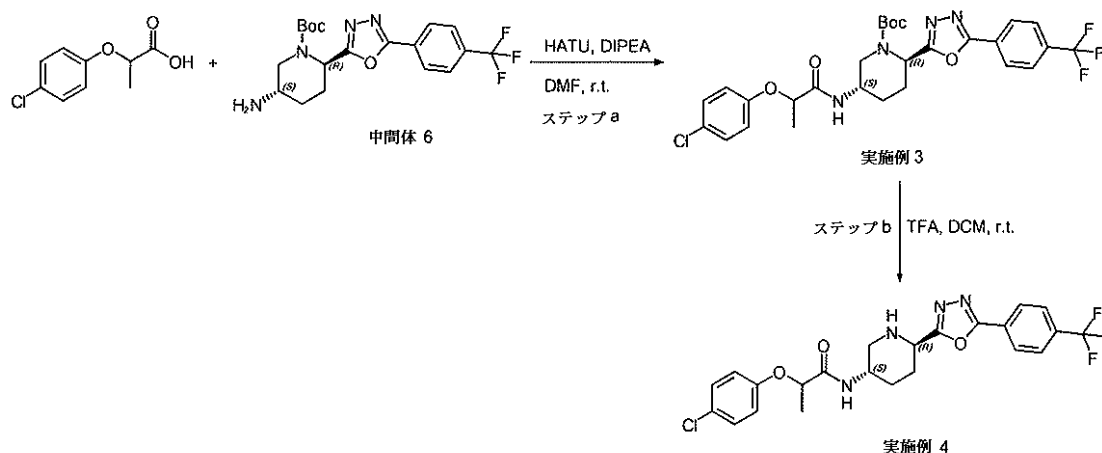
50

DCM (2 mL) 中の *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - {5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート (78 mg、0.130 mmol、実施例 1) の溶液に、ZnBr₂ (88 mg、0.391 mmol) を添加し、混合物を室温で 18 時間の間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 mL) で希釈し、DCM : IPA (80 : 20) (3 × 3 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、相分離器を使用して乾燥させ、真空中で濃縮し、分取 HPLC (方法 4) によって精製することで、標題化合物が (8.0 mg、0.0152 mmol、12% の収率) 白色の粉末として得られた；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 - 8.17 (m, 2H), 8.04 - 7.94 (m, 3H), 7.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 1H); *M/Z*: 499, 501 [*M*+H]⁺, ESI⁺, *RT* = 2.47 (S4).

【0297】

経路 32 のためのスキーム

【化 122】

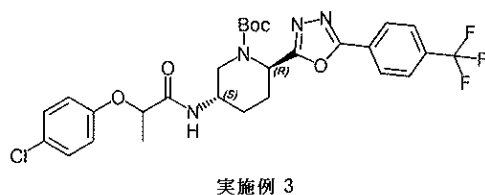


【0298】

【実施例 3】

(ステップ 32. a) : *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - [2 - (4-クロロフェノキシ) プロパンアミド] - 2 - {5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 123】



実施例 3

DMF (1 mL) 中の 2 - (4-クロロフェノキシ) プロパン酸 (69 mg、0.343 mmol) の溶液に、DIPEA (0.18 mL、1.03 mmol) および HATU (143 mg、0.377 mmol) を添加し、室温で 10 分間攪拌した。*tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - アミノ-2 - {5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート (141 mg、0.343 mmol、中間体 6) を添加し、混合物を室温で 20 時間の間攪拌し

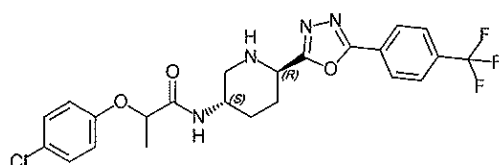
た。反応混合物を H_2O (5 mL) で希釈し、 EtOAc (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2 × 15 mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 12 ~ 100 % の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (90 % の純度、123 mg、0.186 mmol、54 % の収率) 清澄な油状物として得られた; M/Z : 495、497 [$\text{M-Boc} + \text{H}$] $^+$ 、 ESI^+ 、 $\text{RT} = 1.22$ (S2)。

【0299】

【実施例 4】

(ステップ 32. b) : 2-(4-クロロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]プロパンアミド

【化 124】



実施例 4

DCM (2 mL) 中の *tert*-ブチル (2R, 5S)-5-[2-(4-クロロフェノキシ)プロパンアミド]-2-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート (107 mg、0.181 mmol、実施例 3) の溶液に、 TFA (70 μL 、0.947 mmol) を添加し、混合物を室温で 18 時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL) 中に溶解させ、 EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、 $\text{DMSO}:\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ (60:30:10) を使用して粉碎し、 MeCN (1 mL) で洗浄して、標題化合物が (19 mg、0.0383 mmol、21 % の収率) 白色の粉末として得られた; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 - 8.19 (m, 2H), 8.03 - 7.94 (m, 3H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); M/Z : 495, 497 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, ESI^+ , $\text{RT} = 2.47$ (S4).

【0300】

一般経路 32 の合成ステップに従って、実施例 4 によって例証されている通りに、対応する中間体を使用して、表 9 中の実施例化合物を合成した。

【0301】

10

20

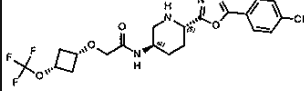
30

40

50

【表 9】

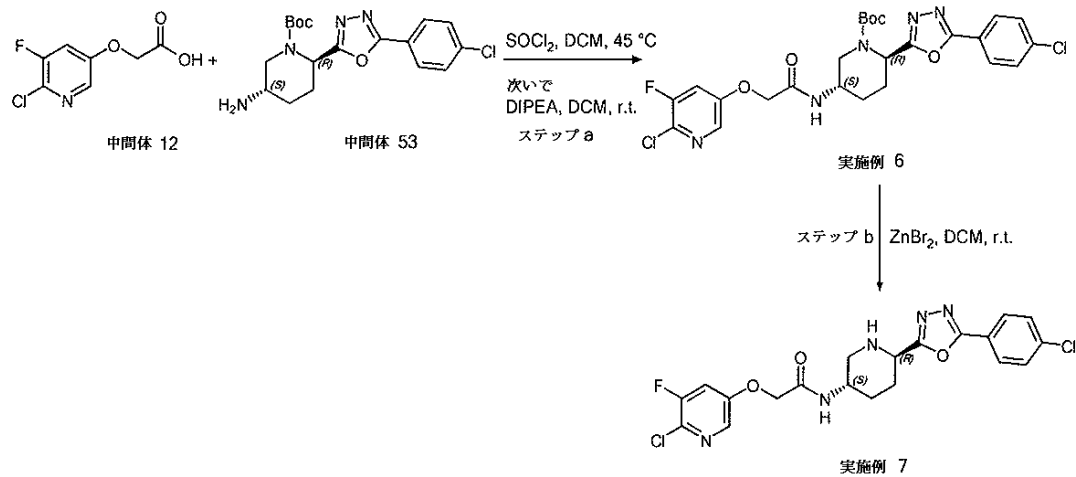
表 9

実施例	構造	名前	中間体 s	LCMS データ	¹ H NMR
5		<i>N</i> -[(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]-2-[(1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-アミノ-2-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 46)および2-[(1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]酢酸 (WO 2019032743 A1 に記載)	<i>M/Z</i> : 475, 477 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.32 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.08 – 7.98 (m, 2H), 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.51 – 4.41 (m, 1H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 – 3.66 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.86 – 2.79 (m, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 2H), 2.66 – 2.61 (m, 1H), 2.17 – 2.12 (m, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.77 – 1.69 (m, 2H).

【0302】

経路 33 のためのスキーム

【化 125】



【0303】

【実施例 6】

(ステップ 33. a) : *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-{2-[(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]アセトアミド}-2-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

10

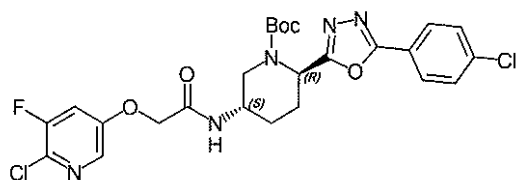
20

30

40

50

【化 1 2 6】



実施例 6

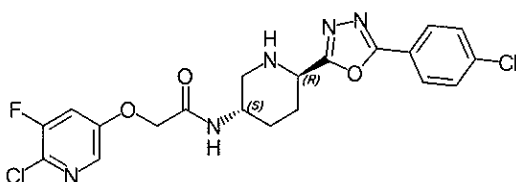
DCM (5 mL) 中の 2-[(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] 酢酸 (50 mg、0.243 mmol、中間体 12) の懸濁液に、塩化チオニル (0.10 mL、1.37 mmol) を添加し、混合物を 45℃ で 4 時間の間、次いで室温で 18 時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、ヘプタンを使用して共沸した。結果として生じた残留物を DCM (5 mL) 中に溶解させ、DCM (5 mL) 中の *tert*-ブチル (2R, 5S)-5-アミノ-2-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (71 mg、0.187 mmol、中間体 53) および DIPEA (0.16 mL、0.937 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で 2 時間の間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 上に注いだ。水溶液を DCM (2×20 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲル (ヘプタン中 20~100% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによる精製で、標題化合物が 27 mg、0.0467 mmol、25% の収率) 無色の油状物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 2.30 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.14 - 1.95 (m, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.28 - 1.22 (m, 2H); M/Z: 588, 590, 592 [M+Na]⁺, ESI⁺, RT = 1.09 (S2).

【0304】

【実施例 7】

(ステップ 33. b): 2-[(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] -N-[(3S, 6R)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド

【化 1 2 7】



実施例 7

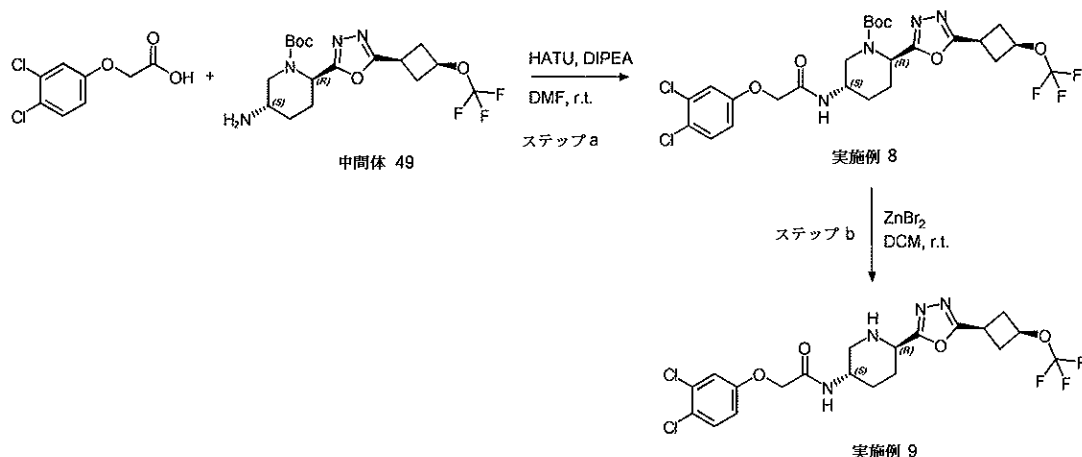
DCM (2 mL) 中の *tert*-ブチル (2R, 5S)-5-{2-[(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド} -2-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (48 mg、0.0830 mmol、実施例 6) の溶液に、ZnBr₂ (56 mg、0.249 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 48 時間の間攪拌した。反応混合物を真空下で濾過し、DCM で洗浄して、濾液を真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC (方法 1) によって精製することで、標題化合物が (11 mg、0.0211 mmol、25% の収率) 白色の固体として得られた; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.38 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.22 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.99 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.69 - 1.59 (m, 1H); M/Z: 466, 468, 470 [M+H]⁺, ESI⁺, RT

= 2.01 (S4).

【0305】

経路34のためのスキーム

【化128】

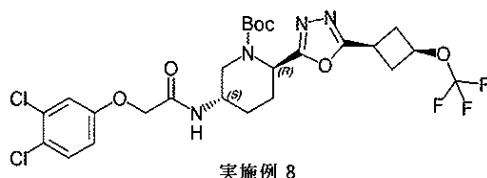


【0306】

【実施例8】

(ステップ34. a) : tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - [2 - (3, 4-ジクロロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - {5 - [(1s, 3s) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート

【化129】



DMF (4 mL) 中の 2 - (3, 4-ジクロロフェノキシ) 酢酸 (104 mg、0.472 mmol) の溶液に、HATU (180 mg、0.472 mmol) および DIPEA (0.21 mL、1.18 mmol) を添加し、室温で10分間攪拌した。tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - アミノ-2 - {5 - [(1s, 3s) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート (160 mg、0.394 mmol、中間体49) を添加し、混合物を室温で3時間の間攪拌した。反応混合物を H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が (52%の純度、105 mg、0.0896 mmol、23%の収率) 黄色の油状物として得られた；M/Z : 509、511 [M - tBu + H]⁺、ESI⁺、RT = 1.17 (S2)。

【0307】

【実施例9】

(ステップ34. b) : 2 - (3, 4-ジクロロフェノキシ) - N - [(3S, 6R) - 6 - {5 - [(1s, 3s) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

10

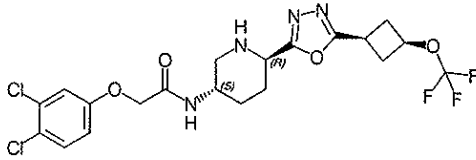
20

30

40

50

【化 1 3 0】



実施例 9

DCM (1 mL) 中の *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - [2 - (3, 4 - ジクロロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - {5 - [(1*s*, 3*s*) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル} ピペリジン - 1 - カルボキシレート (52% の純度、105 mg、0.0896 mmol、実施例 8) の溶液に、ZnBr₂ (61 mg、0.269 mmol) を添加し、混合物を室温で 6 時間の間攪拌した。反応混合物を H₂O (10 mL) で希釈し、DCM / IPA (9 : 1、2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取 HPLC (方法 3) によって精製することで、標題化合物が (6.7 mg、0.0130 mmol、15% の収率) 白色の粉末として得られた；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.98 - 4.87 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.86 (dd, *J* = 10.5, 2.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 11.8, 2.9 Hz, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.00 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.88 (m, 1H), 1.69 - 1.64 (m, 1H), 1.54 - 1.49 (m, 1H); M/Z: 509, 511 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 2.42 (S4).

【0 3 0 8】

一般経路 34 の合成ステップに従って、実施例 9 によって例証されている通りに、対応する中間体を使用して、表 10 中の実施例化合物を合成した。

【0 3 0 9】

10

20

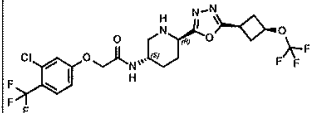
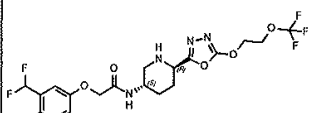
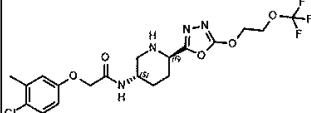
30

40

50

【表 10 - 1】

表 10

実施例	構造	名前	中間体 s	LCMS データ	¹ H NMR
10		2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-N-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミノ-2-{5-[(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 49)および 2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]酢酸 (中間体 7)	<i>M/Z</i> : 543, 545 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.53 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 5.02 – 4.83 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.87 (dd, <i>J</i> = 10.6, 2.7 Hz, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 1H), 3.45 – 3.39 (m, 1H), 3.00 (dd, <i>J</i> = 11.8, 3.1 Hz, 1H), 2.91 – 2.79 (m, 3H), 2.44 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 3H), 2.11 – 1.97 (m, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 1H), 1.55 – 1.47 (m, 1H).
11		2-[4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)フェノキシ]-N-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 48)および 2-[4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)フェノキシ]酢酸 (中間体 17)	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミノ-2-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 48)および 2-[4-クロロ-3-(ジフルオロメチル)フェノキシ]酢酸 (中間体 17)	<i>M/Z</i> : 515, 517 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.27 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 1H), 7.31 – 7.02 (m, 2H), 4.74 – 4.62 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.51 – 4.39 (m, 2H), 3.82 – 3.62 (m, 2H), 3.05 – 2.90 (m, 1H), 2.86 – 2.72 (m, 1H), 2.44 – 2.38 (m, 1H), 2.01 – 1.83 (m, 2H), 1.73 – 1.56 (m, 1H), 1.56 – 1.41 (m, 1H).
12		2-(4-クロロ-3-メチルフェノキシ)-N-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1,3,4-オキ	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミノ-2-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1,3,4-オキ	<i>M/Z</i> : 479, 481 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.34 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 7.27 (s, 1H), 6.84 – 6.80 (m, 1H), 6.78 – 6.73 (m, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 8.7, 3.0 Hz, 1H),

10

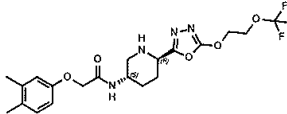
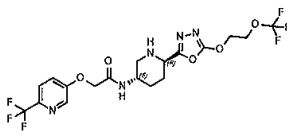
20

30

40

50

【表 10 - 2】

		フルオロメ トキシ)エト キシ]-1,3,4- オキサジア ゾール-2-イ ル}ピペリ ジン-3-イ ル]アセトア ミド	サジアゾール- 2-イル}ピペリ ジン-1-カルボ キシレート (中 間体 48)および 2-(4-クロロ-3- メチルフェノ キシ)酢酸 (中 間体 14)		4.72 – 4.67 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.36 – 4.31 (m, 2H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 7.9, 3.4 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 12.0, 7.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 2.00 – 1.86 (m, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 1H).
13		2-(3,4-ジメ チルフェノ キシ)-N- [(3S,6R)-6- {5-[2-(トリ フルオロメ トキシ)エト キシ]-1,3,4- オキサジア ゾール-2-イ ル}ピペリ ジン-3-イ ル]アセトア ミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミ ノ-2-{5-[2-(ト リフルオロメ トキシ)エトキ シ]-1,3,4-オキ サジアゾール- 2-イル}ピペリ ジン-1-カルボ キシレート (中 間体 48)および 2-(3,4-ジメチル フェノキシ)酢 酸	<i>M/Z</i> : 459 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.26 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 7.08 – 7.03 (m, 1H), 6.82 – 6.76 (m, 1H), 6.76 – 6.73 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 4.72 – 4.67 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.36 – 4.31 (m, 2H), 4.08 – 4.00 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (dd, J = 11.4, 4.4 Hz, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 1.64 – 1.57 (m, 2H).
14		<i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6- {5-[2-(トリ フルオロメ トキシ)エト キシ]-1,3,4- オキサジア ゾール-2-イ ル}ピペリ ジン-3-イ ル]-2-{[6-(ト リフルオロ メチル)ピリ ジン-3-イ ル]オキシ} アセトアミ ド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミ ノ-2-{5-[2-(ト リフルオロメ トキシ)エトキ シ]-1,3,4-オキ サジアゾール- 2-イル}ピペリ ジン-1-カルボ キシレート (中 間体 48)および 2-{[6-(トリフル オロメチル)ピ リジン-3-イル] オキシ}酢酸 (中間体 13)	<i>M/Z</i> : 500 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.84 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.70 – 4.66 (m, 2H), 4.50 – 4.45 (m, 2H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 1H), 2.99 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 2.01 – 1.86 (m, 2H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.54 – 1.43 (m, 1H).

10

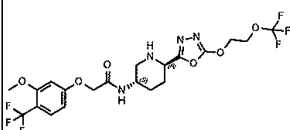
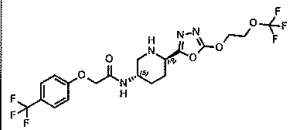
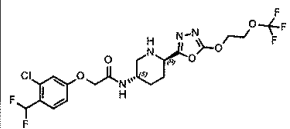
20

30

40

50

【表 10 - 3】

15		2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミノ-2-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 48)および 2-[3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]酢酸 (中間体 15)	<i>M/Z</i> : 529, 531 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.28 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 4.73 – 4.65 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.50 – 4.46 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 – 3.68 (m, 2H), 3.04 – 2.95 (m, 1H), 2.85 – 2.78 (m, 1H), 2.46 – 2.41 (m, 1H), 1.99 – 1.88 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.57 – 1.47 (m, 1H).
112		<i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミノ-2-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 48)および 2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]酢酸 (中間体 18)	<i>M/Z</i> : 499 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.18 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 4.73 – 4.65 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.51 – 4.42 (m, 2H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.03 – 2.93 (m, 1H), 2.84 – 2.76 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.01 – 1.85 (m, 2H), 1.72 – 1.59 (m, 1H), 1.56 – 1.44 (m, 1H).
113		2-[3-クロロ-4-(ジフルオロメチル)フェノキシ]-N-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミノ-2-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 48)および 2-[3-クロロ-4-(ジフルオロメチル)フェノキシ]酢酸 (中間体 56)	<i>M/Z</i> : 515, 517 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.24 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.27 – 6.99 (m, 3H), 4.71 – 4.64 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.51 – 4.43 (m, 2H), 3.80 – 3.74 (m, 1H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 3.01 – 2.94 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 2.00 – 1.92 (m, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 1H), 1.55 – 1.43 (m, 1H).

10

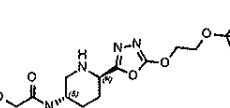
20

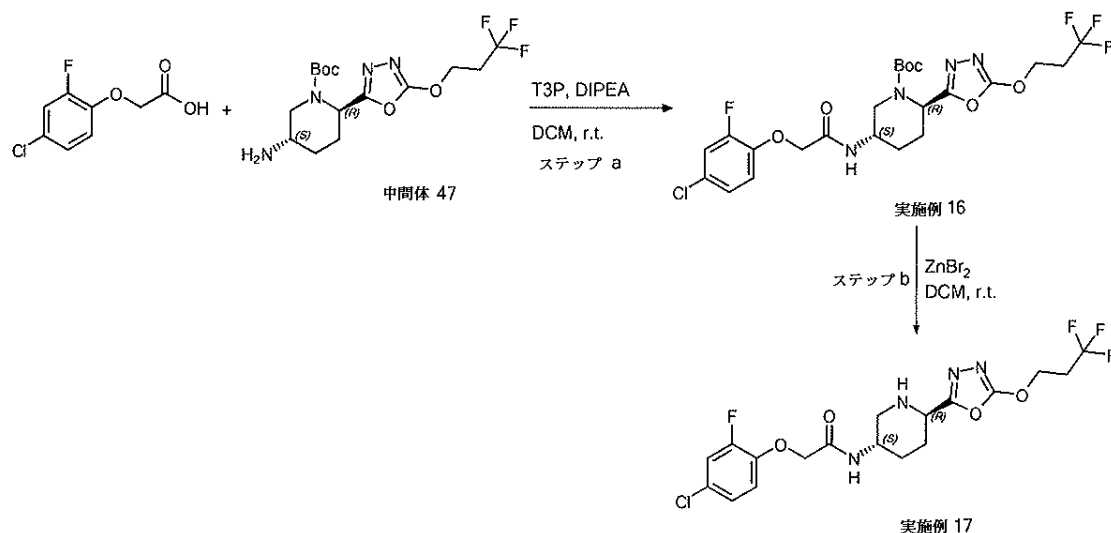
30

40

50

【0 3 1 0】
経路 3 5 のためのスキーム
【化 1 3 1】

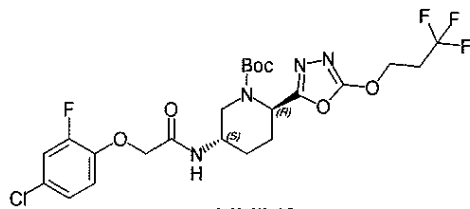
114		2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-N-[(3<i>S</i>,6<i>R</i>)-6-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i>-ブチル (2<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-アミノ-2-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 48) および 2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]酢酸 (中間体 8)	<i>M/Z</i>: 517 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺, ESI⁺, RT = 2.20 (S4)	¹H NMR (400 MHz, chloroform-<i>d</i>) δ 7.57 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2H), 6.73 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.74–4.66 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.37–4.30 (m, 2H), 4.07 (ddt, <i>J</i> = 11.4, 8.0, 3.9 Hz, 1H), 4.01 (dd, <i>J</i> = 7.4, 3.5 Hz, 1H), 3.30 (dd, <i>J</i> = 12.0, 3.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, <i>J</i> = 12.0, 7.4 Hz, 1H), 2.08 (qt, <i>J</i> = 10.8, 5.4 Hz, 2H), 1.95 (ddd, <i>J</i> = 16.9, 10.4, 6.1 Hz, 2H), 1.71–1.58 (m, 1H).
-----	---	---	--	---	---



[实施例 16]

(ステップ35. a) : tert-ブチル(2R, 5S)-5-[2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 1 3 2】



実施例 16

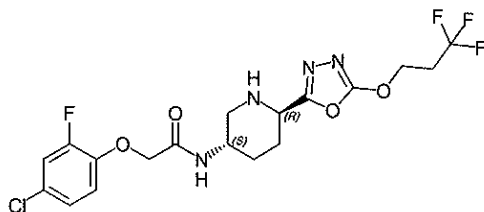
DCM (1 mL) 中の 2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)酢酸 (20 mg、0.0999 mmol) の溶液に、T3P (EtOAc 中 50%、713 μ L、0.120 mmol) および DIPEA (41 μ L、0.233 mmol) を添加し、室温で 10 分間撹拌した。tert-ブチル (2R, 5S)-5-アミノ-2-[5-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (38 mg、0.10 mmol、中間体 47) を添加し、結果として生じた混合物を室温で 72 時間の間撹拌した。反応混合物を H₂O (1 mL) で希釈し、DCM (2 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、オレンジ色の固体が得られた。該粗材料を精製することなく前に進めた。

【0312】

【実施例 17】

(ステップ 35. b) : 2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド

【化 1 3 3】



実施例 17

無水 DCM (1 mL) 中の tert-ブチル (2R, 5S)-5-[2-(4-クロロ-2-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-[5-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (57 mg、0.10 mmol、実施例 16) の溶液に、ZnBr₂ (90 mg、0.40 mmol) を添加し、混合物を室温で 18 時間の間撹拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈し、DCM/IPA (4:1、2×2 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、分取 HPLC (方法 4) によって精製することで、標題化合物が (88% の純度、1.7 mg、0.0032 mmol、3% の収率) 白色の固体として得られた; ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 1.59 - 1.64 (m, 2H), 1.89 - 2.01 (m, 1H), 2.14 (dq, J = 12.8, 4.6, 4.0, 2H), 2.66 (dd, J = 12.0, 7.9, 1H), 2.68 - 2.79 (m, 2H), 3.34 (dd, J = 12.0, 3.5, 1H), 4.02 (dd, J = 8.1, 3.4, 1H), 4.08 (ddt, J = 12.3, 8.2, 4.1, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.72 (t, J = 6.2, 2H), 6.86 - 6.97 (m, 2H), 7.11 (ddd, J = 8.7, 2.4, 1.7, 1H), 7.19 (dd, J = 10.6, 2.5, 1H); M/Z: 467, 469 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.98 (S4).

【0313】

一般経路 35 の合成ステップに従って、実施例 17 によって例証されている通りに、対応する中間体を使用して、表 11 中の実施例化合物を合成した。

表 11

実施例	構造	名前	中間体 s	LCMS データ	¹ H NMR
18		2-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミノ-2-[5-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 47)および 2-(3-クロロ-4-フルオロフェノキシ)酢酸	<i>M/Z</i> : 467, 469 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.00 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 1.59 – 1.66 (m, 2H), 1.88 – 2.01 (m, 1H), 2.03 – 2.16 (m, 2H), 2.65 (dd, <i>J</i> = 12.1, 7.6, 1H), 2.73 (qt, <i>J</i> = 10.3, 6.2, 2H), 3.32 (dd, <i>J</i> = 12.0, 3.4, 1H), 4.02 (dd, <i>J</i> = 7.7, 3.4, 1H), 4.04 – 4.13 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.72 (t, <i>J</i> = 6.2, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.8, 1H), 6.83 (dt, <i>J</i> = 9.1, 3.4, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 5.9, 3.1, 1H), 7.08 – 7.16 (m, 1H).
19		2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-N-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミノ-2-[5-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 47)および 2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]酢酸	<i>M/Z</i> : 483 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.12 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 1.58 – 1.68 (m, 2H), 1.90 – 2.00 (m, 1H), 2.04 – 2.16 (m, 2H), 2.65 (dd, <i>J</i> = 12.1, 7.7, 1H), 2.68 – 2.80 (m, 2H), 3.32 (dd, <i>J</i> = 12.0, 3.4, 1H), 4.01 (dd, <i>J</i> = 7.7, 3.4, 1H), 4.04 – 4.14 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.72 (t, <i>J</i> = 6.2, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.0, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.5, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.5, 2H).
20		2-(3,4-ジクロロフェノキシ)-N-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミノ-2-[5-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 47)および 2-(3,4-ジクロロフェノキシ)酢酸	<i>M/Z</i> : 483, 485, 487 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.16 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 1.60 – 1.67 (m, 2H), 1.89 – 2.00 (m, 1H), 2.10 (dtq, <i>J</i> = 10.5, 6.9, 3.7, 2H), 2.65 (dd, <i>J</i> = 12.1, 7.6, 1H), 2.73 (qt, <i>J</i> = 10.3, 6.2, 2H), 3.32 (dd, <i>J</i> = 12.0, 3.5, 1H), 4.02 (dd, <i>J</i> = 7.7, 3.5, 1H), 4.08 (ddq, <i>J</i> = 11.5, 8.0, 3.5, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.72 (t, <i>J</i> = 6.2, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.1, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.9, 1H), 7.10 (d,

【表 1 1 - 2】

					$J = 2.9, 1\text{H}$), 7.41 (d, $J = 8.9, 1\text{H}$).
21		2-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミノ-2-[5-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 47)および 2-(4-クロロ-2,3-ジフルオロフェノキシ)酢酸 (中間体 10)	M/Z : 485, 487 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.08 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 1.64 – 1.72 (m, 2H), 1.91 – 2.01 (m, 1H), 2.05 – 2.19 (m, 2H), 2.63 – 2.79 (m, 3H), 3.33 (dd, $J = 12.0, 3.4, 1\text{H}$), 3.99 – 4.15 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.72 (t, $J = 6.2, 2\text{H}$), 6.70 – 6.78 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 7.9, 1\text{H}$), 7.16 (ddd, $J = 9.2, 7.5, 2.5, 1\text{H}$).
22		2-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミノ-2-[5-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 47)および 2-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェノキシ)酢酸 (中間体 11)	M/Z : 485, 487 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.12 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 1.61 – 1.67 (m, 2H), 1.91 – 2.02 (m, 1H), 2.03 – 2.17 (m, 2H), 2.58 – 2.80 (m, 3H), 3.32 (dd, $J = 12.0, 3.4, 1\text{H}$), 4.00 – 4.15 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.72 (t, $J = 6.2, 2\text{H}$), 6.60 – 6.68 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.0, 1\text{H}$).
23		2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミノ-2-[5-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 47)および	M/Z : 501 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.18 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 1.66 – 1.74 (m, 2H), 1.89 – 2.02 (m, 1H), 2.12 (ddd, $J = 12.1, 7.0, 3.3, 2\text{H}$), 2.61 – 2.81 (m, 3H), 3.32 (dd, $J = 12.0, 3.4, 1\text{H}$), 4.03 (dd, $J = 7.6, 3.5, 1\text{H}$), 4.05 – 4.14 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.72 (t, $J = 6.2, 2\text{H}$), 6.75 (d, $J = 7.9, 1\text{H}$), 6.82 (d, $J =$

10

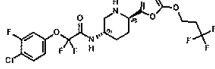
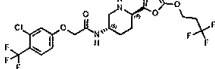
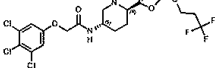
20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

		ル]アセトアミ ド	び 2-[3-フルオ ロ-4-(トリフ ルオロメチ ル)フェノキ シ]酢酸 (中間 体 8)		9.8, 2H), 7.59 (t, $J = 8.2$, 1H).
24		2-(4-クロロ-3- フルオロフェ ノキシ)-2,2-ジ フルオロ-N- [(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5- (3,3,3-トリフ ルオロプロポ キシ)-1,3,4-オ キサジアゾー ル-2-イル]ピ ペリジン-3-イ ル]アセトアミ ド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミ ノ-2-[5-(3,3,3- トリフルオロ プロポキシ)- 1,3,4-オキサジ アゾール-2-イ ル]ピペリジ ン-1-カルボキ シレート (中 間体 47)およ び 2-(4-クロ ロ-3-フルオロ フェノキシ)- 2,2-ジフルオ ロ酢酸	M/Z : 503, 505 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.33 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 1.76 (dt, $J = 13.9$, 7.0, 1H), 1.96 – 2.21 (m, 4H), 2.66 – 2.81 (m, 3H), 3.31 (dd, $J = 12.1$, 3.1, 1H), 4.02 – 4.14 (m, 2H), 4.73 (t, $J = 6.1$, 2H), 6.89 (d, $J = 7.3$, 1H), 7.05 (d, $J = 8.9$, 1H), 7.12 (dd, $J = 9.3$, 2.6, 1H), 7.37 – 7.48 (m, 1H).
25		2-[3-クロロ-4- (トリフルオロ メチル)フェノ キシ]-N- [(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5- (3,3,3-トリフ ルオロプロポ キシ)-1,3,4-オ キサジアゾー ル-2-イル]ピ ペリジン-3-イ ル]アセトアミ ド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミ ノ-2-[5-(3,3,3- トリフルオロ プロポキシ)- 1,3,4-オキサジ アゾール-2-イ ル]ピペリジ ン-1-カルボキ シレート (中 間体 47)およ び 2-[3-クロ ロ-4-(トリフル オロメチル) フェノキシ] 酢酸 (中間体 7)	M/Z : 517, 519 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.3 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 1.60 – 1.67 (m, 2H), 1.90 – 2.01 (m, 1H), 2.04 – 2.16 (m, 2H), 2.62 – 2.80 (m, 3H), 3.32 (dd, J = 12.0, 3.4, 1H), 4.03 (dd, $J = 7.6$, 3.5, 1H), 4.09 (ddq, $J = 11.4$, 7.8, 3.5, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.72 (t, $J = 6.2$, 2H), 6.75 (d, $J = 7.9$, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.7$, 2.2, 1H), 7.13 (d, $J = 2.4$, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8$, 1H).
26		2-(3,4,5-トリ クロロフェノ キシ)-N- [(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5- (3,3,3-トリフ ルオロプロポ キシ)-1,3,4-オ キサジアゾー ル-2-イル]ピ ペリジン-3-イ ル]アセトアミ ド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミ ノ-2-[5-(3,3,3- トリフルオロ プロポキシ)- 1,3,4-オキサジ アゾール-2-イ ル]ピペリジ ン-1-カルボキ シレート (中	M/Z : 517, 519, 521, 523 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.39 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 1.58 (dd, $J = 16.6$, 8.2, 2H), 1.80 – 1.92 (m, 2H), 1.93 – 2.06 (m, 2H), 2.56 (dd, $J = 11.9$, 7.3, 1H), 2.59 – 2.70 (m, 2H), 3.22 (dd, $J = 12.0$, 3.4, 1H), 3.93 (dd, $J =$ 7.5, 3.6, 1H), 4.00 (ddt, $J = 11.9$, 8.1, 4.0, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.63 (t, $J =$

10

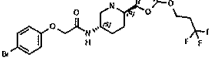
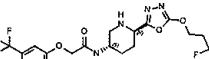
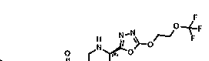
20

30

40

50

【表 1 1 - 4】

		ル]アセトアミ ド	間体 47) およ び 2-(3,4,5-トリ クロロフェ ノキシ)酢酸 (中間体 9)		6.2, 2H), 6.63 (d, J = 8.0, 1H), 6.95 (s, 2H).
27		2-(4-ブロモ フェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6- [5-(3,3,3-トリ フルオロプロ ポキシ)-1,3,4- オキサジア ゾール-2-イ ル]ピペリジ ン-3-イル]アセ トアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミ ノ-2-[5-(3,3,3- トリフルオロ プロポキシ)- 1,3,4-オキサジ アゾール-2-イ ル]ピペリジ ン-1-カルボキ シレート (中 間体 47) およ び 2-(4-ブロモ フェノキシ) 酢酸	M/Z : 493, 495 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.98 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 1.57 – 1.63 (m, 2H), 1.88 – 1.99 (m, 1H), 2.04 – 2.15 (m, 2H), 2.64 (dd, J = 12.0, 7.8, 1H), 2.73 (qt, J = 10.2, 6.2, 2H), 3.32 (dd, J = 12.0, 3.5, 1H), 4.00 (dd, J = 7.9, 3.3, 1H), 4.07 (ddq, J = 11.6, 8.1, 3.4, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.72 (t, J = 6.2, 2H), 6.77 (d, J = 8.0, 1H), 6.80 – 6.90 (m, 2H), 7.40 – 7.50 (m, 2H).
28		2-[3-(トリフル オロメチル) フェノキシ]- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6- [5-(3,3,3-トリ フルオロプロ ポキシ)-1,3,4- オキサジア ゾール-2-イ ル]ピペリジ ン-3-イル]アセ トアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミ ノ-2-[5-(3,3,3- トリフルオロ プロポキシ)- 1,3,4-オキサジ アゾール-2-イ ル]ピペリジ ン-1-カルボキ シレート (中 間体 47) およ び 2-[3-(トリ フルオロメチ ル)フェノキ シ]酢酸	M/Z : 483 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.11 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 1.60 – 1.67 (m, 2H), 1.89 – 2.00 (m, 1H), 2.03 – 2.15 (m, 2H), 2.65 (dd, J = 12.0, 7.5, 1H), 2.69 – 2.80 (m, 2H), 3.32 (dd, J = 12.0, 3.4, 1H), 4.01 (dd, J = 7.7, 3.4, 1H), 4.09 (dq, J = 8.1, 4.6, 4.1, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.72 (t, J = 6.2, 2H), 6.80 (d, J = 8.1, 1H), 7.14 (dd, J = 8.3, 2.5, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.7, 1H), 7.48 (t, J = 8.0, 1H).
29		2-(4-クロロ-3- シアノフェノ キシ)- <i>N</i> - [(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5- (2-(トリフル オロメトキシ) エトキシ]-1,3,4-オ キサジア ゾール-2-イ ル]ピペリジ ン-3-イル]ア セトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-アミ ノ-2-[5-[2-(トリ フルオロメ トキシ)エト キシ]-1,3,4-オ キサジアゾ ール-2-イル]ピ ペリジン-1-カ ルボキシレー ト (中間体 48) および 2-(4-ク ロロ-3-シアノ フェノキシ)	M/Z : 490, 492 [$M+H$] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.04 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 4.73 – 4.65 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.51 – 4.43 (m, 2H), 3.77 (ddd, J = 9.1, 5.9, 2.8 Hz, 1H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 3.04 – 2.93 (m, 1H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.01 – 1.83 (m, 2H),

40

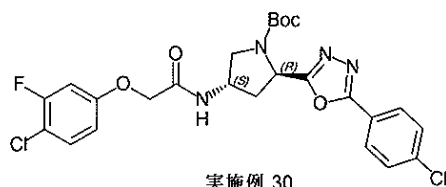
(dd, $J = 8.5, 4.7$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 6.91 - 6.80 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.52 - 4.39 (m, 1H), 4.34 (dq, $J = 12.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.73 - 3.59 (m, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.31 - 2.11 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); M/Z : 469, 471, 473 $[M\text{-Boc}+H]^+$, ESI^+ , $RT = 0.95$ (S2).

【0317】

【実施例30】

(ステップ36. b) : *tert*-ブチル (2*R*, 4*S*) - 4 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - [5 - (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシレート

【化136】



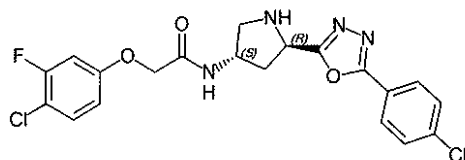
ACN (2 mL) 中の *tert*-ブチル (2*R*, 4*S*) - 4 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - { [(4-クロロフェニル) ホルモヒドラジド] カルボニル } ピロリジン-1-カルボキシレート (89%の純度、158 mg、0.247 mmol)、 K_2CO_3 (205 mg、1.48 mmol) および $TsCl$ (0.012 mL、0.741 mmol) の懸濁液を、80℃で2.5時間の間攪拌した。反応混合物を $EtOAc$ (30 mL) と H_2O (20 mL) との間で分配した。有機層を単離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中0~100%の $EtOAc$) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (119 mg、0.208 mmol、84%の収率) 淡黄色のガムとして得られた; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.49 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 9.0, 1.7$ Hz, 1H), 5.30 - 5.18 (m, 1H), 4.66 - 4.47 (m, 3H), 3.82 - 3.69 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 1.42 - 1.18 (m, 9H); M/Z : 595, 597 $[M+MeCN+H]^+$, ESI^+ , $RT = 1.11$ (S2).

【0318】

【実施例31】

(ステップ36. c) : 2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - *N* - [(3*S*, 5*R*) - 5 - [5 - (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピロリジン-3-イル] アセトアミド

【化137】



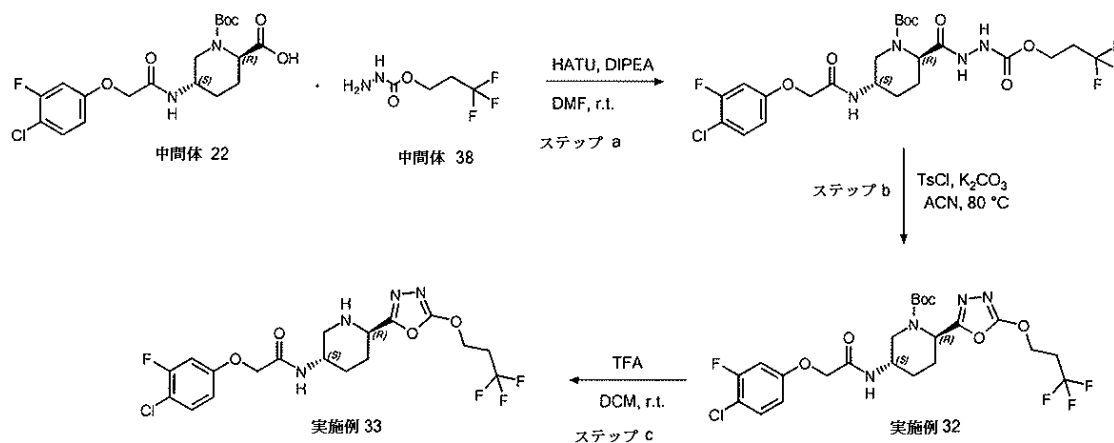
DCM (2.5 mL) 中の *tert*-ブチル (2*R*, 4*S*) - 4 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - [5 - (4-クロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボキシレート (119 mg、0.207 mmol、実施例30) および TFA (0.15 mL、2.07 mmol) の溶液を室温で4時間の間攪拌した。反応混合物を DCM と飽和 $NaHCO_3$ 水溶液との間で分配し、相分離器を使用して有機層を単離し、真空中で濃縮した。残留物を分取 H P

LC (方法3) によって精製すること、および次いで、Et₂Oを使用して粉碎することで、標題化合物が(44 mg、0.0965 mmol、47%の収率) 白色の固体として得られた；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H); M/Z: 451, 453, 455 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 2.26 (S4).

【0319】

経路37のためのスキーム

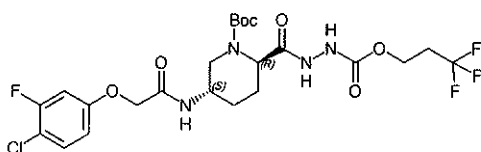
【化138】



【0320】

ステップ37. a: tert-ブチル(2R,5S)-5-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]-2-[(3,3,3-トリフルオロプロポキシカルボニルアミノ)カルバモイル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化139】



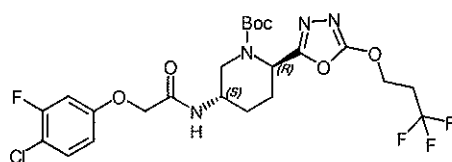
無水DMF(6 mL)中の(2R,5S)-1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-5-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸(500 mg、1.10 mmol、中間体22)の溶液に、DIPEA(0.40 mL、2.29 mmol)およびHATU(503 mg、1.32 mmol)を添加し、室温で10分間攪拌した。(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)カルボヒドライド(273 mg、1.43 mmol、中間体38)を添加し、混合物を室温で12時間の間攪拌した。反応混合物をEtOAc(20 mL)で希釈し、ブライン(20 mL)で洗浄した。合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲル(ヘプタン中0~80%のEtOAc)上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が(91%の純度、646 mg、1.00 mmol、91%の収率)無色の油状物として得られた；M/Z: 485、487 [M-Boc+H]⁺、ESI⁺、RT = 0.96 (S2)。

【0321】

【実施例32】

(ステップ37. b): tert-ブチル(2R,5S)-5-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-[5-(3,3,3-トリフルオロプロポ

キシ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート
【化140】

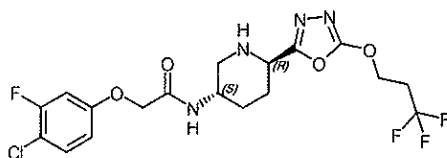


実施例 32

ACN (5 mL) 中の *tert*-ブチル (2R, 5S)-5-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]-2-[(3,3,3-トリフルオロプロポキシカルボニルアミノ)カルバモイル]ピペリジン-1-カルボキシレート (91% の純度、646 mg、1.0 mmol)、 K_2CO_3 (833 mg、6.03 mmol) および TscL (576 mg、3.02 mmol) の懸濁液を 80°C で 3 時間の間攪拌した。反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、ブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲル (ヘプタン中 0~100% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (252 mg、0.440 mmol、44% の収率) 白色の粉末として得られた； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.65 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.62 - 4.52 (m, 2H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.63 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H); M/Z: 467, 469 [M-Boc+H] $^+$, ESI $^+$, RT = 1.07 (S2).
【0322】

【実施例 33】

(ステップ 37. c) : 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-[5-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド
【化141】



実施例 33

DCM (2 mL) 中の *tert*-ブチル (2R, 5S)-5-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-[5-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (107 mg、0.185 mmol、実施例 32) および TFA (0.14 mL、1.85 mmol) の溶液を室温で 6 時間の間攪拌した。反応混合物を DCM (5 mL) と飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (5 mL) との間で分配した。有機層を単離し、真空中で濃縮し、分取 HPLC (方法 3) によって精製することで、標題化合物が (15 mg、0.0298 mmol、16% の収率) 白色の固体として得られた； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.74 - 4.58 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.79 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 1H), 3.06 - 2.80 (m, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.05 - 1.81 (m, 2H), 1.76 - 1.59 (m, 1H), 1.50 (qd, J = 12.3, 3.7 Hz, 1H); M/Z: 467, 469 [M+H] $^+$, ESI $^+$, RT = 3.12 (S6).
【0323】

一般経路 37 の合成ステップに従って、実施例 33 によって例証されている通りに、対

応する中間体を使用して、表 1 2 中の実施例化合物を合成した。

【 0 3 2 4 】

【表 1 2 - 1 】

表 12

実施例	構造	名前	中間体 s	LCMS データ	¹ H NMR
34		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5-(6-メチルピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド	(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-[(<i>tert</i> -ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸 (中間体 22) および 6-メチル-3-ピリジンカルボン酸ヒドラジド	<i>M/Z</i> : 446, 448 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.76 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 9.13 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.21 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 4.11 (ddq, <i>J</i> = 11.9, 8.0, 3.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, <i>J</i> = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 2.69 (dd, <i>J</i> = 6.8, 5.3 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.25 – 2.17 (m, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.72 – 1.63 (m, 2H).
35		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド	(5 <i>R</i>)-1-[(<i>tert</i> -ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸 (中間体 23) および 4-クロロベンゾヒドラジド	<i>M/Z</i> : 465, 467, 469 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.23 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.06 – 7.94 (m, 3H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.99 (dd, <i>J</i> = 10.6, 2.8 Hz, 1H), 3.83 – 3.69 (m, 1H), 3.13 – 2.83 (m, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.86 – 1.71 (m, 1H), 1.56 (qd, <i>J</i> = 12.5, 3.9 Hz, 1H).
36		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド	(5 <i>R</i>)-1-[(<i>tert</i> -ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸 (中間体 23) および 4-クロロベン	<i>M/Z</i> : 465, 467, 469 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.44 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 (s, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 2H), 8.00 – 7.93 (m, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 2H), 7.47 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.29 – 4.17 (m, 1H), 3.90 – 3.74 (m, 1H), 2.85 (dd, <i>J</i> = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 2.70 – 2.59

10

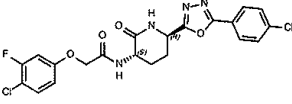
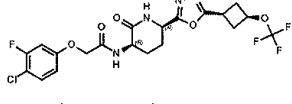
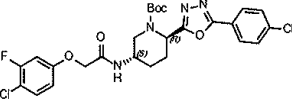
20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

		3-イル]アセトアミド	ゾヒドラジド		(m, 1H), 2.14–2.01 (m, 1H), 1.96–1.82 (m, 1H), 1.80–1.65 (m, 2H).
37	 ならびに 3<i>R</i> および 6<i>S</i> におけるエナンチオマー	<i>rac</i> -2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-2-オキソピペリジン-3-イル]アセトアミド	5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-6-オキソピペリジン-2-カルボン酸 (中間体 41) および 4-クロロベンゾヒドラジド工程 37.a および 37.b に従って	<i>M/Z</i> : 479, 481, 483 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 3.13 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11–8.03 (m, 2H), 7.76–7.65 (m, 2H), 7.51 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 4.98 (dd, <i>J</i> = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 4.65–4.55 (m, 2H), 4.43–4.34 (m, 1H), 2.34–2.27 (m, 1H), 2.21–2.11 (m, 1H), 2.11–2.04 (m, 1H), 2.02–1.91 (m, 1H).
38	 ならびに 3<i>R</i> および 6<i>R</i> におけるエナンチオマー	<i>rac</i> -2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-2-oxo-6-{5-[(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド	5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-6-オキソピペリジン-2-カルボン酸 (中間体 41) および (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブタン-1-カルボヒドラジド (中間体 55) 工程 37.a および 37.b に従って	<i>M/Z</i> : 507, 509 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 3.07 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.40 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.27–8.15 (m, 1H), 7.54–7.44 (m, 1H), 7.14–7.05 (m, 1H), 6.91–6.83 (m, 1H), 4.96–4.88 (m, 1H), 4.88–4.83 (m, 1H), 4.63–4.51 (m, 2H), 4.41–4.27 (m, 1H), 3.51–3.39 (m, 1H), 2.90–2.80 (m, 2H), 2.57–2.52 (m, 1H), 2.33–1.80 (m, 5H).
39		<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-2-カルボン酸 (中間体 22) および 4-クロロベンゾヒドラジド	(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-[(<i>tert</i> -ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボン酸 (中間体 22) および 4-クロロベンゾヒドラジド	<i>M/Z</i> : 465, 467, 469 [M-BOC+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.39 (S1)	¹ H NMR (500 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 1.51 (s, 9H), 1.91–2.16 (m, 3H), 2.25–2.37 (m, 1H), 3.18–3.37 (m, 1H), 4.02–4.19 (m, 1H), 4.19–4.29 (m, 1H), 4.45–4.57 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.71 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 6.75–6.99 (m, 2H), 7.37 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.93–8.04 (m, 2H).

10

20

30

40

50

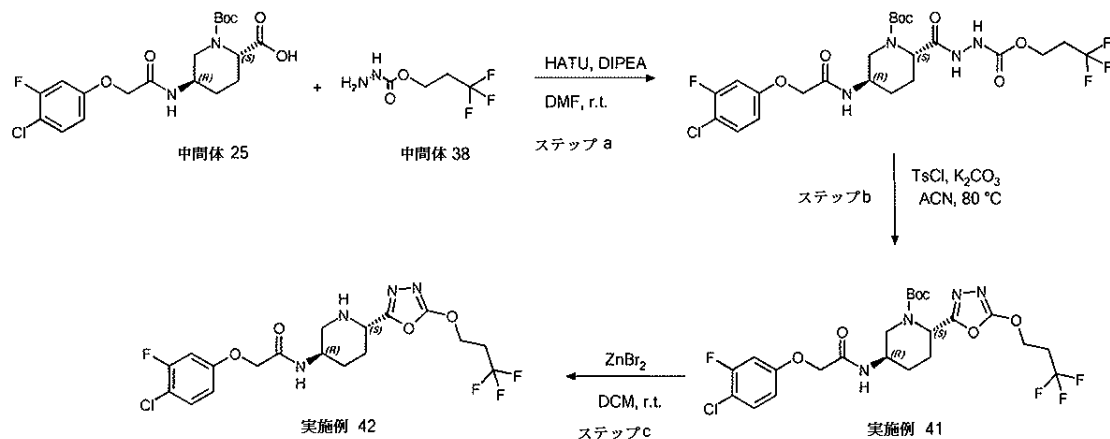
【表 1 2 - 3】

		リジン-1-カルボキシレート	工程 37.a および 37.b に従って		
40		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[5-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド	工程 37.c に従って <i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-[5-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (実施例 39) から	<i>M/Z</i> : 465, 467, 469 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.25 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 1.77 (qd, <i>J</i> = 13.2, 12.8, 3.9 Hz, 1H), 1.95–2.10 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.42 (dd, <i>J</i> = 10.9, 3.5 Hz, 1H), 3.01 (t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 3.42 (dd, <i>J</i> = 12.1, 3.6 Hz, 1H), 4.04–4.19 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.82–4.94 (m, 1H), 6.81–6.93 (m, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.69–7.79 (m, 2H), 8.01–8.10 (m, 2H), 8.35 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 9.72 (s, 2H).

【0325】

経路 38 のためのスキーム

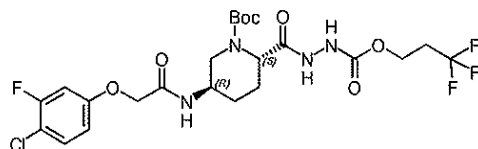
【化 1 4 2】



【0326】

ステップ 38. a: *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-{*N*'-[(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)カルボニル]ヒドラジンカルボニル}ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 1 4 3】



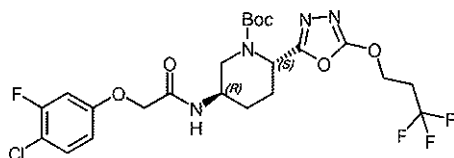
無水 DMF (5 mL) 中の (2*S*, 5*R*)-1-[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2

ーカルボン酸 (450 mg、1.04 mmol、中間体 25) の溶液に、HATU (477 mg、1.25 mmol) および DIPEA (0.36 mL、2.09 mmol) を添加し、混合物を室温で 10 分間攪拌した。(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)カルボヒドラジド (90% の純度、260 mg、1.36 mmol、中間体 38) を次いで添加し、混合物を室温で 18 時間の間攪拌した。反応混合物を EtOAc (25 mL) と 1 M の HCl 水溶液 (25 mL) との間で分配した。有機層を単離し、飽和水性 NaHCO₃ (25 mL) およびブライン (2 × 25 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 20 ~ 100% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (85% の純度、268 mg、0.389 mmol、37% の収率) 清澄な油状物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.44 (m, 3H), 4.22 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.58 (s, 2H), 1.37 (s, 9H); M/Z: 485, 487 [M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.96 (S2).

【0327】

【実施例 41】

(ステップ 38. b): tert-ブチル (2S, 5R) - 5 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - [5 - (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート
【化 144】



実施例 41

ACN (2.5 mL) 中の tert-ブチル (2S, 5R) - 5 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - {N' - [(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)カルボニル]ヒドラジンカルボニル} ピペリジン-1-カルボキシレート (85% の純度、265 mg、0.385 mmol)、K₂CO₃ (319 mg、2.31 mmol) および TsCl (220 mg、1.16 mmol) の懸濁液を 80 °C で 24 時間の間攪拌した。反応混合物を H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 × 10 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じた残留物をシリカゲル (ヘプタン中 0 ~ 100% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (88% の純度、68 mg、0.106 mmol、27% の収率) 茶色の油状物として得られた; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.65 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.62 - 4.51 (m, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 3.02 - 2.85 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.38 (s, 9H); M/Z: 467, 469 [M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.31 (S1).

【0328】

【実施例 42】

(ステップ 38. c): 2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N - [(3R, 6S) - 6 - [5 - (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド

10

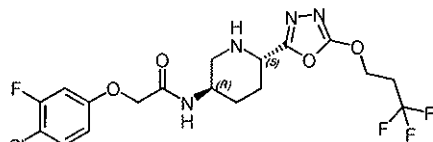
20

30

40

50

【化 1 4 5】



実施例 42

DCM (1 mL) 中の *tert*-ブチル (2*S*, 5*R*)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-[5-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (88%の純度、55 mg、0.0854 mmol) の溶液に、ZnBr₂ (77 mg、0.341 mmol) を添加し、混合物を N₂ 下にて室温で 18 時間の間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 mL) で希釈し、DCM:IPA (80:20) (3×3 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (5 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。結果として生じた残留物を分取 HPLC (方法 3) によって精製することで、標題化合物が (12 mg、0.0249 mmol、29%の収率) 白色の粉末として得られた；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.80 - 3.63 (m, 2H), 3.02 - 2.83 (m, 3H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.00 - 1.83 (m, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H); *M/Z*: 467, 469, [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 3.12 (S6).

【0329】

一般経路 38 の合成ステップに従って、実施例 42 によって例証されている通りに、対応する中間体を使用して、表 13 中の実施例化合物を合成した。

【0330】

【表 13】

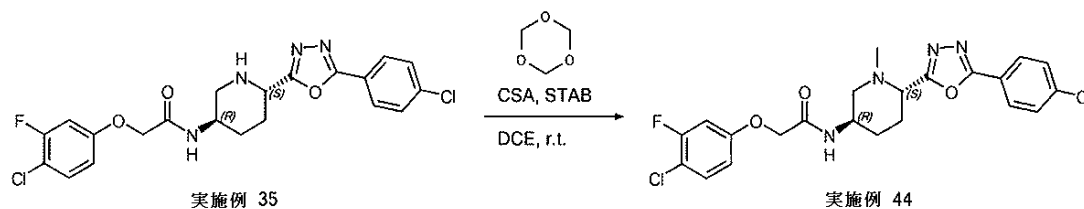
表 13

実施例	構造	名前	中間体 s	LCMS データ	¹ H NMR
43		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-{5-[3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-[(<i>tert</i> -ブトキシ)カルボニル]-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-2-カルボニン酸 (中間体 25) および 3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-カルボヒドライド (中間体 37)	<i>M/Z</i> : 494, 496 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 3.12 (S6)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 5.33 (tt, <i>J</i> = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.53 - 1.42 (m, 1H).

【0331】

経路 39 のためのスキーム

【化 1 4 6】



【0 3 3 2】

[実施例 4 4]

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N- [(3R, 6S)-6- [5- (4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-1-メチルピペラジン-3-イル] アセトアミド

DCE (0.5 mL) 中の CSA (200 μ L、0.0172 mmol)、2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N- [(3R, 6S)-6- [5- (4-クロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド (40 mg、0.0860 mmol、実施例 35) および 1, 3, 5-トリオキサン (25 μ L、0.215 mmol) の溶液を、室温で N₂ 下にて 45 分間攪拌した。STAB (55 mg、0.258 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 3 日間攪拌した。反応混合物を DCM (5 mL) および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) で希釈した。有機層を単離し、真空中で濃縮し、分取 HPLC (方法 2) によって精製することで、標題化合物が (9.8 mg、0.0194 mmol、23% の収率) 白色の固体として得られた；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.00 - 3.86 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 4H), 2.02 - 1.81 (m, 3H), 1.57 - 1.39 (m, 1H); M/Z: 479, 481, 482 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 3.00 (S4).

【0 3 3 3】

一般経路 39 に従って、実施例 44 によって例証されている通りに、対応する中間体を使用して、表 14 中の実施例化合物を合成した。

【0 3 3 4】

10

20

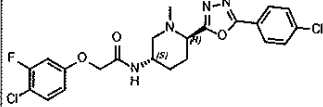
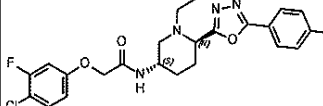
30

40

50

【表 1 4】

表 14

実施例	構造	名前	中間体 s	LCMS データ	¹ H NMR
45		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-メチルピペリジン-3-イル]アセトアミド	2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド (実施例 40)	<i>M/Z</i> : 479, 481, 483 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.99 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.43 – 1.54 (m, 1H), 1.83 – 1.94 (m, 2H), 1.94 – 2.03 (m, 1H), 2.07 – 2.12 (m, 4H), 2.98 (dd, <i>J</i> = 11.1, 3.7 Hz, 1H), 3.53 (dd, <i>J</i> = 9.8, 3.0 Hz, 1H), 3.86 – 4.00 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 6.83 – 6.91 (m, 1H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.64 – 7.73 (m, 2H), 8.00 – 8.08 (m, 2H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H).
46		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチルピペリジン-3-イル]アセトアミド	2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド (実施例 40) およびアセトアルデヒド	<i>M/Z</i> : 493, 495, 497 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 3.13 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 0.93 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.51 (dt, <i>J</i> = 15.6, 7.7 Hz, 1H), 1.90 (td, <i>J</i> = 9.4, 8.9, 3.1 Hz, 2H), 2.00 (dt, <i>J</i> = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 2.20 (dd, <i>J</i> = 11.1, 8.9 Hz, 1H), 2.29 (dq, <i>J</i> = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 2.45 (dt, <i>J</i> = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 2.99 (dd, <i>J</i> = 11.2, 3.5 Hz, 1H), 3.87 (dd, <i>J</i> = 8.7, 3.4 Hz, 1H), 3.90 – 4.00 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.72 (m, 2H), 7.97 – 8.07 (m, 3H).

【 0 3 3 5】

経路 4 0 のためのスキーム

10

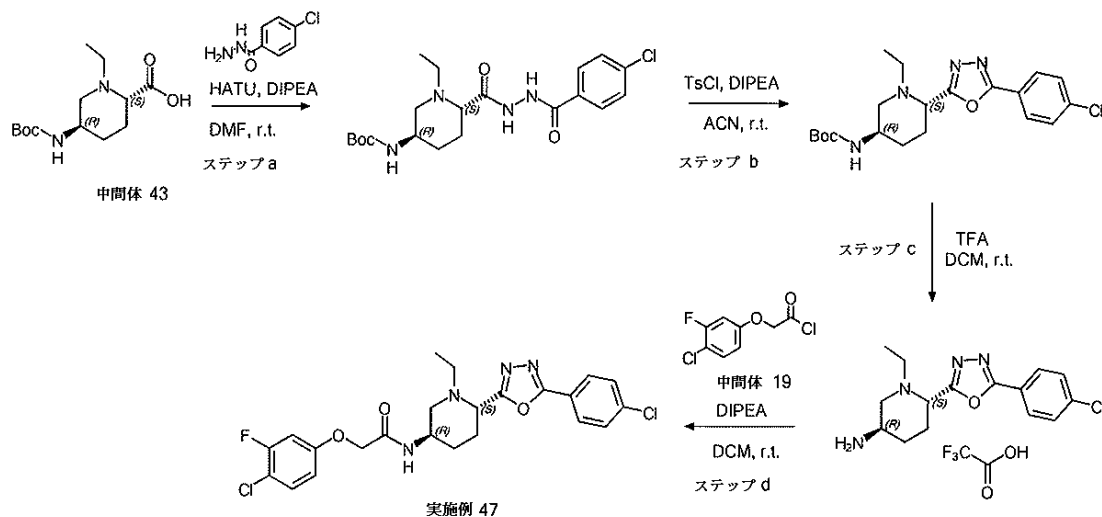
20

30

40

50

【化 1 4 7】



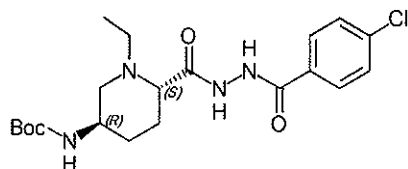
10

【0 3 3 6】

ステップ 40. a : *tert*-ブチル N-[(3R,6S)-6-{[(4-クロロフェニル)ホルモヒドラジド]カルボニル}-1-エチルピペリジン-3-イル]カルバメート

【化 1 4 8】

20



DMF (5 mL) 中の (2S,5R)-5-{[(*tert*-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-1-エチルピペリジン-2-カルボン酸 (50 mg、0.183 mmol、中間体 43) の溶液に 0℃で、4-クロロベンゾヒドラジド (41 mg、0.238 mmol)、続いて HATU (83 mg、0.220 mmol) および DIPEA (0.064 mL、0.366 mmol) を添加し、混合物を室温で 3 時間の間攪拌した。反応混合物を H₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 10~100% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (75% の純度、100 mg、0.177 mmol、96% の収率) 得られた；M/Z : 425、427 [M+H]⁺、ESI⁺、RT = 0.87 (S1)。

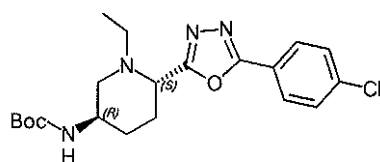
30

【0 3 3 7】

ステップ 40. b : *tert*-ブチル N-[(3R,6S)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-エチルピペリジン-3-イル]カルバメート

40

【化 1 4 9】



無水 ACN (10 mL) 中の *tert*-ブチル N-[(3R,6S)-6-{[(4-

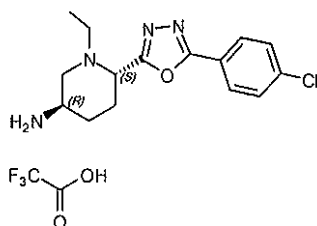
50

クロロフェニル) ホルモヒドラジド] カルボニル} -1-エチルピペリジン-3-イル] カルバメート (75%の純度、100mg、0.177mmol) の溶液に、TSCl (101mg、0.530mmol)、続いてDIPEA (0.092mL、0.530mmol) を添加し、混合物を室温で16時間の間攪拌した。15%のNH₄OH水溶液 (10mL) を添加し、反応混合物を真空中で濃縮した。残留物をH₂O (20mL) 中に溶解させ、DCM (2×30mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (30mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中10~100%のEtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (81%の純度、82mg、0.163mmol、92%の収率) 白色の固体として得られた; M/Z: 407、409 [M+H]⁺、ESI⁺、RT=1.02 (S1)。

10

【0338】

ステップ40.c: (3R, 6S) -6-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル] -1-エチルピペリジン-3-アミン; トリフルオロ酢酸【化150】



20

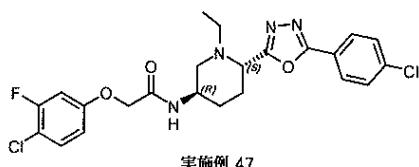
DCM (1mL) 中のtert-ブチルN-[(3R, 6S) -6-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル] -1-エチルピペリジン-3-イル] カルバメート (81%の純度、82mg、0.163mmol) の溶液に0℃で、TFA (1.0mL、13.5mmol) を添加し、混合物を室温で3時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮することで、標題化合物が (28%の純度、160mg、0.106mmol、65%の収率) ベージュのガムとして得られた; M/Z: 307、309 [M+H]⁺、ESI⁺、RT=0.84 (S1)。

30

【0339】

【実施例47】

(ステップ40.d): 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3R, 6S) -6-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル] -1-エチルピペリジン-3-イル] アセトアミド【化151】



実施例 47

40

DCM (5mL) 中の (3R, 6S) -6-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル] -1-エチルピペリジン-3-アミントリフルオロ酢酸 (28%の純度、160mg、0.106mmol) の溶液に0℃で、DIPEA (0.056mL、0.319mmol)、続いてDCM (1mL) 中の2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセチルクロリド (29mg、0.128mmol、中間体19) の溶液を添加し、混合物を室温で5時間の間攪拌した。反応混合物をH₂O (10mL) で希釈し、DCM (2×10mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC (方法5) によって精製するこ

50

とで、標題化合物が (20 mg、0.0397 mmol、37%の収率) 白色の粉末として得られた; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 - 7.89 (m, 3H), 7.76 - 7.60 (m, 2H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.99 - 3.83 (m, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.34 - 2.15 (m, 2H), 2.04 - 1.82 (m, 3H), 1.57 - 1.43 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H); M/Z : 493, 495, 497 $[M+H]^+$, ESI $^+$, RT = 3.12 (S4).

【0340】

一般経路40に従って、実施例47によって例証されている通りに、対応する中間体を使用して、表15中の実施例化合物を合成した。

【0341】

【表15】

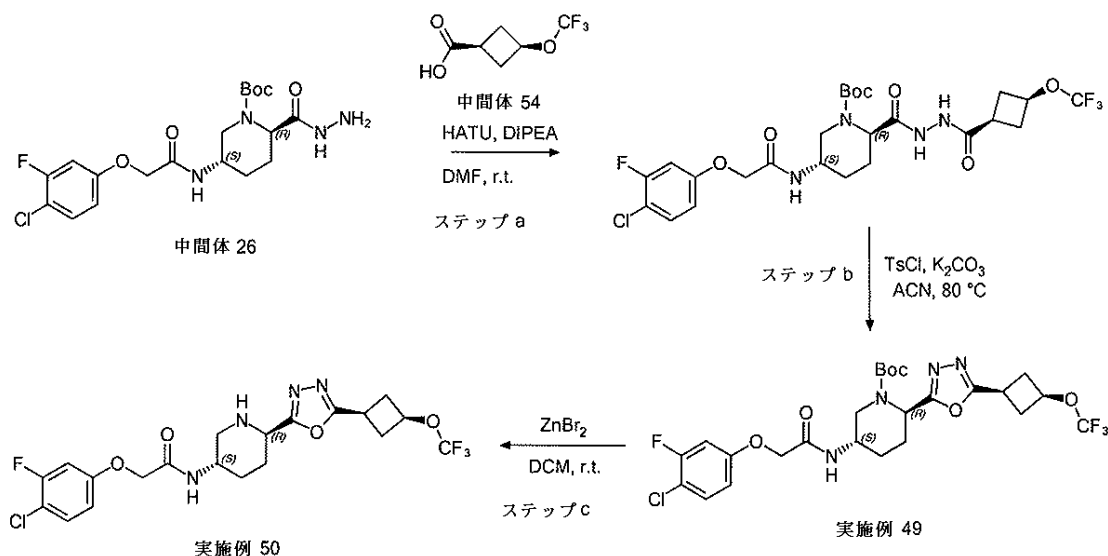
表 15

実施例	構造	名前	中間体s	LCMSデータ	$^1\text{H NMR}$
48		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-3-イル]アセトアミド	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-[[<i>tert</i> -ブトキシ)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-2-カルボン酸 (中間体45)	M/Z : 523, 525, 527 $[M+H]^+$, ESI $^+$, RT = 3.66 (S4)	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 - 7.95 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.02 - 3.85 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.06 (dd, J = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.34 (dd, J = 11.4, 8.4 Hz, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 1H).

【0342】

経路41のためのスキーム

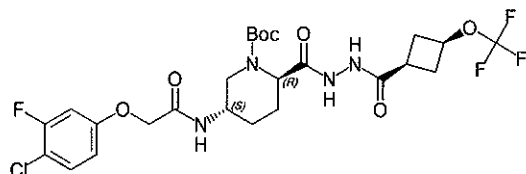
【化152】



【0343】

ステップ 41. a : *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - {*N*' - [(1*s*, 3*s*) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブタンカルボニル] ヒドラジンカルボニル} ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 153】



10

無水 DMF (12 mL) 中の (1*s*, 3*s*) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブタン-1-カルボン酸 (397 mg, 2.16 mmol, 中間体 54) および DIPEA (0.94 mL, 5.39 mmol) の溶液に、HATU (820 mg, 2.16 mmol) を添加し、混合物を室温で 10 分間攪拌した。DMF (7 mL) 中の *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - (ヒドラジンカルボニル) ピペリジン-1-カルボキシレート (800 mg, 1.80 mmol, 中間体 26) の溶液を添加し、混合物を室温で 12 時間の間攪拌した。反応混合物を H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 0 ~ 100% の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (86% の純度、970 mg, 1.37 mmol, 76% の収率) オフホワイトの固体として得られた; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.84 (s, 2H), 7.98 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 1H), 4.68 - 4.45 (m, 3H), 3.98 - 3.75 (m, 2H), 2.73 - 2.62 (m, 4H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.12 - 1.77 (m, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); *M/Z*: 609, 611 [M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.99 (S2).

20

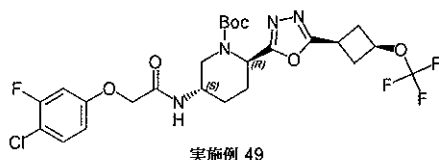
【0344】

30

【実施例 49】

(ステップ 41. b) : *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - {5 - [(1*s*, 3*s*) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 154】



実施例 49

40

ACN (10 mL) 中の *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - [[2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセチル] アミノ] - 2 - [[[(1*s*, 3*s*) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブタンカルボニル] アミノ] カルバモイル] ピペリジン-1-カルボキシレート (86% の純度、970 mg, 1.37 mmol)、K₂CO₃ (1132 mg, 8.19 mmol) および TsCl (781 mg, 4.10 mmol) の懸濁液を、80°C で 3 時間の間攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) と H₂O (100 mL) との間で分配し、有機層を単離し、ブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 0 ~ 10

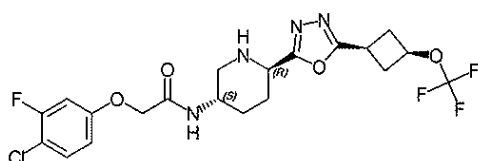
50

0%のEtOAc)上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が(317mg、0.524mmol、38%の収率)オフホワイトの粉末として得られた; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.90 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 3.90 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 9.8, 7.9 Hz, 1H), 3.35 - 3.29 (m, 1H), 2.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 2H), 2.23 (ddq, J = 13.7, 9.7, 4.4 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.75 (m, J = 13.7, 10.1, 4.1 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.39 (s, 10H); M/Z: 493, 495 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$, ESI $^+$, RT = 1.12 (S2).

【0345】

【実施例50】

(ステップ41. c): 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-{5-[(1s, 3s)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド
【化155】



実施例 50

DCM (10mL)中のtert-ブチル(2R, 5S)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-{5-[(1s, 3s)-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート(317mg、0.524mmol、実施例49)の溶液に、ZnBr $_2$ (714mg、3.14mmol)を添加し、混合物を室温でN $_2$ 下にて20時間の間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO $_3$ 水溶液(10mL)およびDCM(10mL)中20%のIPAで希釈した。有機層を単離し、真空中で濃縮し、シリカゲル(DCM中0~20%のMeOH)上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が(240mg、0.467mmol、89%の収率)オフホワイトの粉末として得られた; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (m, J = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.96 - 4.85 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.79 - 3.63 (m, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 3.00 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.91 - 2.77 (m, 3H), 2.49 - 2.40 (m, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.77 - 1.61 (m, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 1H); M/Z: 493, 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ESI $^+$, RT = 1.12 (S4).

【0346】

一般経路41に従って、実施例50によって例証されている通りに、対応する中間体を使用して、表16中の実施例化合物を合成した。

【0347】

10

20

30

40

50

【表 16 - 1】

表 16

実施例	構造	名前	中間体 s	LCMS データ	¹ H NMR
51		<i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5-(5-クロロ-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]-2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-(ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 26)および 5-クロロ-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボン酸	<i>M/Z</i> : 469, 471, 473 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.98 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 7.34 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 <i>H</i>), 6.88 (s, 1 <i>H</i>), 6.79 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.9 Hz, 2 <i>H</i>), 6.73 – 6.67 (m, 1 <i>H</i>), 4.47 (s, 2 <i>H</i>), 4.22 – 4.16 (m, 1 <i>H</i>), 4.13 – 4.04 (m, 1 <i>H</i>), 3.96 (s, 3 <i>H</i>), 3.32 (dd, <i>J</i> = 12.0, 3.4 Hz, 1 <i>H</i>), 2.70 – 2.61 (m, 1 <i>H</i>), 2.25 – 1.99 (m, 4 <i>H</i>), 1.72 – 1.62 (m, 1 <i>H</i>).
52		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-(ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 26)および 6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸	<i>M/Z</i> : 500, 502 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.21 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.37 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1 <i>H</i>), 8.67 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.9 Hz, 1 <i>H</i>), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1 <i>H</i>), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 <i>H</i>), 7.51 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 <i>H</i>), 7.09 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1 <i>H</i>), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1 <i>H</i>), 4.55 (s, 2 <i>H</i>), 4.09 – 3.99 (m, 1 <i>H</i>), 3.83 – 3.71 (m, 1 <i>H</i>), 3.10 – 2.96 (m, 2 <i>H</i>), 2.54 (s, 1 <i>H</i>), 2.18 – 2.09 (m, 1 <i>H</i>), 2.08 (s, 1 <i>H</i>), 2.01 – 1.91 (m, 1 <i>H</i>), 1.81 (qd, <i>J</i> = 12.9, 3.8 Hz, 1 <i>H</i>), 1.58 (qd, <i>J</i> = 12.5, 4.0 Hz, 1 <i>H</i>).
53		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5-(5-クロロピリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イ	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-(ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カル	<i>M/Z</i> : 466, 468 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.00 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 <i>H</i>), 8.20 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2 <i>H</i>), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 <i>H</i>), 7.51 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 <i>H</i>), 7.09 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1 <i>H</i>), 6.87 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1 <i>H</i>), 4.54 (s, 2 <i>H</i>), 4.07 – 3.99 (m, 1 <i>H</i>), 3.82 – 3.69 (m,

10

20

30

40

50

【表 16-2】

		ル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド	ボキシレート (中間体 26) および 5-クロロピリジン-2-カルボン酸		¹ H), 3.04 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.10 (dt, <i>J</i> = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.78 (qd, <i>J</i> = 12.8, 3.7 Hz, 1H), 1.57 (qd, <i>J</i> = 12.5, 3.9 Hz, 1H).
54		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-(ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 26) および 4-クロロ-3-フルオロ安息香酸	<i>M/Z</i> : 483, 485 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.39 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.05 – 7.97 (m, 2H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.04 – 3.94 (m, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 1H), 3.08 – 2.94 (m, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.94 (dd, <i>J</i> = 12.9, 2.8 Hz, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 1H), 1.56 (qd, <i>J</i> = 12.4, 3.8 Hz, 1H).
55		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[3-(トリフルオロメトキシ)プロピル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-(ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 26) および 4-(トリフルオロメトキシ)ブタン酸(中間体 35)	<i>M/Z</i> : 481, 483 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 3.22 (S6)	¹ H NMR (400 MHz, methanol- <i>d</i>) δ 8.38 – 8.08 (m, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 10.9, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.20 – 3.87 (m, 4H), 3.25 – 3.19 (m, 1H), 3.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 2.70 – 2.59 (m, 1H), 2.26 – 2.00 (m, 4H), 1.94 – 1.79 (m, 1H), 1.73 – 1.58 (m, 1H).

【0348】

経路 42 のためのスキーム

10

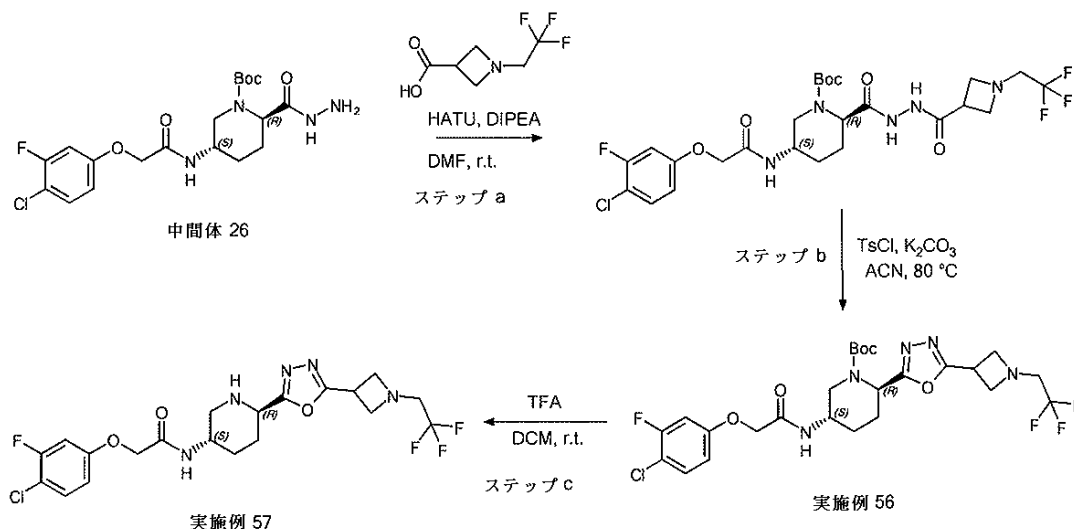
20

30

40

50

【化 1 5 6】



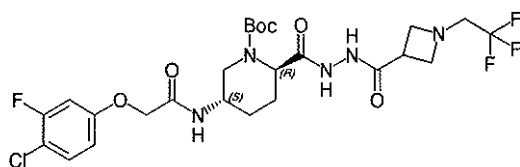
10

【0 3 4 9】

ステップ 4 2 . a : tert-ブチル (2 R , 5 S) - 5 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - { N' - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アゼチジン - 3 - カルボニル] ヒドラジンカルボニル} ピペリジン - 1 - カルボキシレート

20

【化 1 5 7】



無水 DMF (2 mL) 中の 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 (74 mg、0.405 mmol) の溶液に、HATU (185 mg、0.486 mmol)、続いて DIPEA (0.14 mL、0.809 mmol) を添加し、混合物を室温で 10 分間攪拌した。tert-ブチル (2 R , 5 S) - 5 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - (ヒドラジンカルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (90% の純度、200 mg、0.405 mmol、中間体 26) を添加し、混合物を室温で 20 時間の間攪拌した。反応混合物を H₂O (5 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中 0 ~ 100% の EtOAc、続いて EtOAc 中 0 ~ 20% の MeOH) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (90% の純度、206 mg、0.303 mmol、75% の収率) 淡黄色のガムとして得られた; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.81 (s, 2H), 8.05 - 7.93 (m, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 4.75 - 4.48 (m, 3H), 3.99 - 3.76 (m, 2H), 3.55 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.17 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 1H), 1.70 - 1.50 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); M/Z: 610, 612 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.85 (S2).

30

【0 3 5 0】

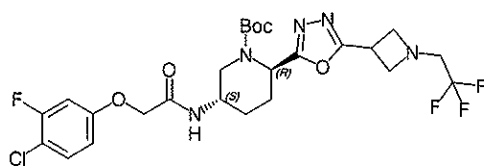
【実施例 5 6】

(ステップ 4 2 . b) : tert-ブチル (2 R , 5 S) - 5 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - { 5 - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ

40

50

エチル) アゼチジン-3-イル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート
【化158】



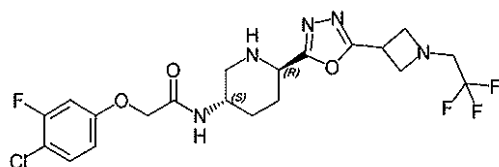
実施例 56

ACN (1.5384 mL) 中の tert-ブチル (2R, 5S)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-{N'-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-カルボニル]ヒドラジンカルボニル}ピペリジン-1-カルボキシレート (90%の純度、206 mg、0.303 mmol)、K₂CO₃ (252 mg、1.82 mmol) および TsCl (0.012 mL、0.910 mmol) の懸濁液を、80℃で45分間攪拌した。反応混合物をH₂O (5 mL) で希釈し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中0~100%のEtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (110 mg、0.179 mmol、59%の収率) 無色のガムとして得られた；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.65 - 4.49 (m, 2H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.92 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.56 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.27 (dd, J = 20.3, 10.2 Hz, 2H), 3.09 - 2.93 (m, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.76 (t, J = 13.7 Hz, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.39 (s, 9H); M/Z: 592, 594 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.66 (S2)

【0351】

【実施例 57】

(ステップ42. c) : 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-{5-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド
【化159】



実施例 57

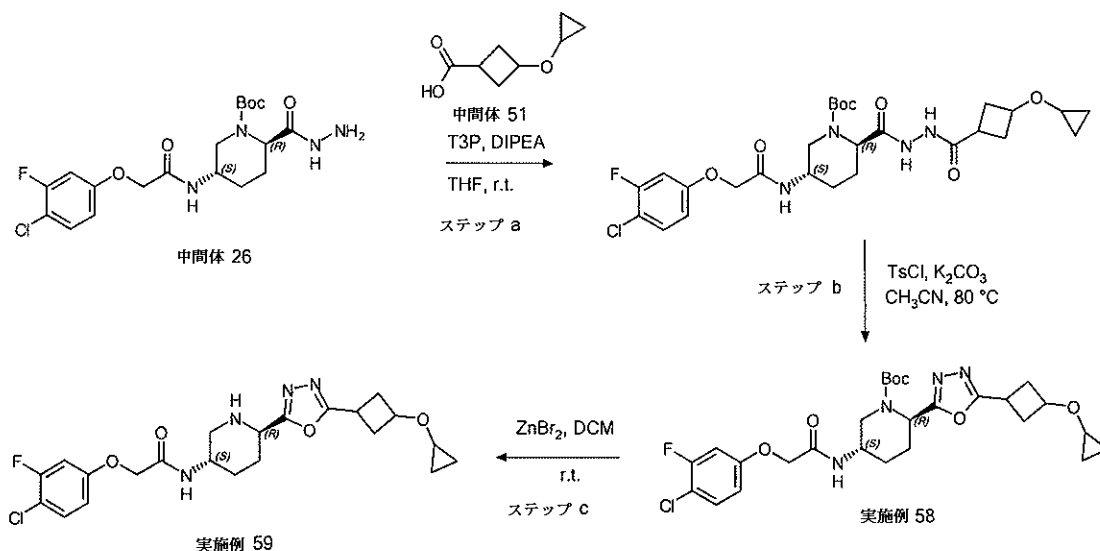
DCM (2 mL) 中の tert-ブチル (2R, 5S)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-{5-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート (110 mg、0.179 mmol、実施例 56) および TFA (133 μL、1.79 mmol) の溶液を、室温で3時間の間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液 (3 mL) で希釈し、DCM (2×5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、相分離器を使用して乾燥させ、真空中で濃縮し、分取HPLC (方法3) によって精製することで、標題化合物が (24 mg、0.0478 mmol、27%の収率) 白色の固体として得られた；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.88 (ddd, J =

10.4, 6.1, 2.9 Hz, 1H), 3.78 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 3.56 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.28 (q, $J = 10.2$ Hz, 2H), 3.00 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.83 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.52 (qd, $J = 12.5, 3.9$ Hz, 1H); M/Z : 492, 494 $[M+H]^+$, ESI^+ , $RT = 1.88$ (S4).

【0352】

経路43のためのスキーム

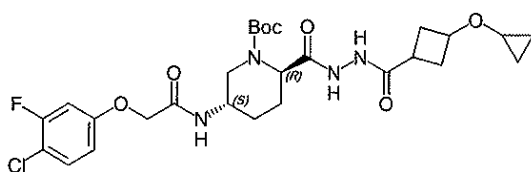
【化160】



【0353】

ステップ43. a: *tert*-ブチル (2R, 5S)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-[N'-(3-シクロプロポキシシクロブタンカルボニル)ヒドラジンカルボニル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化161】



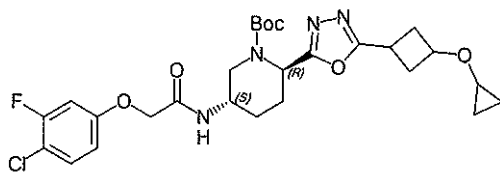
THF (5 mL) 中の3-シクロプロポキシシクロブタン-1-カルボン酸 (90%の純度、100 mg、0.576 mmol、中間体51) の溶液に、DIPEA (302 μ L、1.73 mmol)、T3P (50%、1.0 mL、1.73 mmol) および *tert*-ブチル (2R, 5S)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-(ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (256 mg、0.576 mmol、中間体26) を添加し、混合物を室温で18時間の間攪拌した。反応混合物をH₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、無色の固体が得られた。シリカゲル (ヘプタン中0~100%のEtOAc) 上のクロマトグラフィーによる精製で、標題化合物が (85%の純度、143 mg、0.208 mmol、36%の収率) 白色の固体として得られた; M/Z : 583, 585 $[M+H]^+$, ESI^+ , $RT = 3.18$ (S4)。

【0354】

【実施例58】

(ステップ43. b): *tert*-ブチル (2R, 5S)-5-[2-(4-クロロ-3

ーフルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - [5 - (3 - シクロプロポキシシクロブチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート
【化 1 6 2】



実施例 58

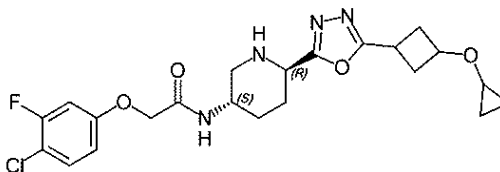
無水 A C N (10 mL) 中の *tert*-ブチル (2 R, 5 S) - 5 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - [N' - (3 - シクロプロポキシシクロブタンカルボニル) ヒドラジンカルボニル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (85 % の純度、143 mg、0.208 mmol) の溶液に、T s C l (79 mg、0.417 mmol) および K₂ C O₃ (144 mg、1.04 mmol) を添加し、混合物を 80 °C で 5 時間の間攪拌した。反応混合物を H₂ O (30 mL) で希釈し、E t O A c (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を N a₂ S O₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、淡いオレンジ色の油状物が得られた。シリカゲル (ヘプタン中 0 ~ 100 % の E t O A c) 上のクロマトグラフィーによる精製で、標題化合物が (70 % の純度、111 mg、0.138 mmol、66 % の収率) 無色の固体として得られた; M / Z : 565、567 [M + H]⁺、E S I⁺、R T = 3.85 (S4)。

【0355】

【実施例 59】

(ステップ 43. c) : 2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) - N - [(3 S, 6 R) - 6 - [5 - (3 - シクロプロポキシシクロブチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 3 - イル] アセトアミド

【化 1 6 3】



実施例 59

D C M (5 mL) 中の *tert*-ブチル (2 R, 5 S) - 5 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - [5 - (3 - シクロプロポキシシクロブチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (70 % の純度、110 mg、0.136 mmol、実施例 58) の溶液に、Z n B r₂ (92 mg、0.409 mmol) を添加し、結果として生じた混合物を室温で 16 時間の間攪拌した。反応混合物を N a H C O₃ (30 mL) で希釈し、D C M / I P A (2 : 1、2 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を N a₂ S O₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取 H P L C (方法 3) によって精製することで、標題化合物が (26 mg、0.0559 mmol、41 % の収率) 白色の粉末として得られた; ¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 7.44 - 7.35 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.27 - 4.15 (m, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.81 - 2.60 (m, 3H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 2.23 - 2.06 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 0.60 - 0.42 (m, 4H); M / Z : 465, 467 [M + H]⁺, E S I⁺, R T = 1.97 (S4)。

【0356】

一般経路 43 に従って、実施例 59 によって例証されている通りに、対応する中間体を

使用して、表 17 中の実施例化合物を合成した。

【0357】

【表 17】

表 17

実施例	構造	名前	中間体 s	LCMS データ	¹ H NMR
60		2-(3,4-ジクロロフェノキシ)-N-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(ジフルオロメトキシ)シクロブチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[2-(3,4-ジクロロフェノキシ)アセトアミド]-2-(ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 27)および (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(ジフルオロメトキシ)シクロブタン-1-カルボン酸	<i>M/Z</i> : 491, 493, 495 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.12 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.68 (t, <i>J</i> = 75.4 Hz, 1H), 4.68 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.05 – 3.68 (m, 2H), 3.47 – 3.37 (m, 2H), 3.10 – 2.98 (m, 1H), 2.81 – 2.73 (m, 2H), 2.53 – 2.52 (m, 1H), 2.41 – 2.36 (m, 2H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.77 – 1.65 (m, 1H), 1.60 – 1.48 (m, 1H).
61		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[(トリフルオロメトキシ)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-(ヒドラジンカルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 26)および 2-(トリフルオロメトキシ)酢酸	<i>M/Z</i> : 453, 455 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.05 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 7.34 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.70 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.16 (dd, <i>J</i> = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 4.08 (ddq, <i>J</i> = 11.8, 7.9, 3.6 Hz, 1H), 3.32 (dd, <i>J</i> = 12.1, 3.2 Hz, 1H), 2.66 (dd, <i>J</i> = 12.1, 7.7 Hz, 1H), 2.23 – 1.93 (m, 4H), 1.71 – 1.61 (m, 1H).

【0358】

経路 44 のためのスキーム

10

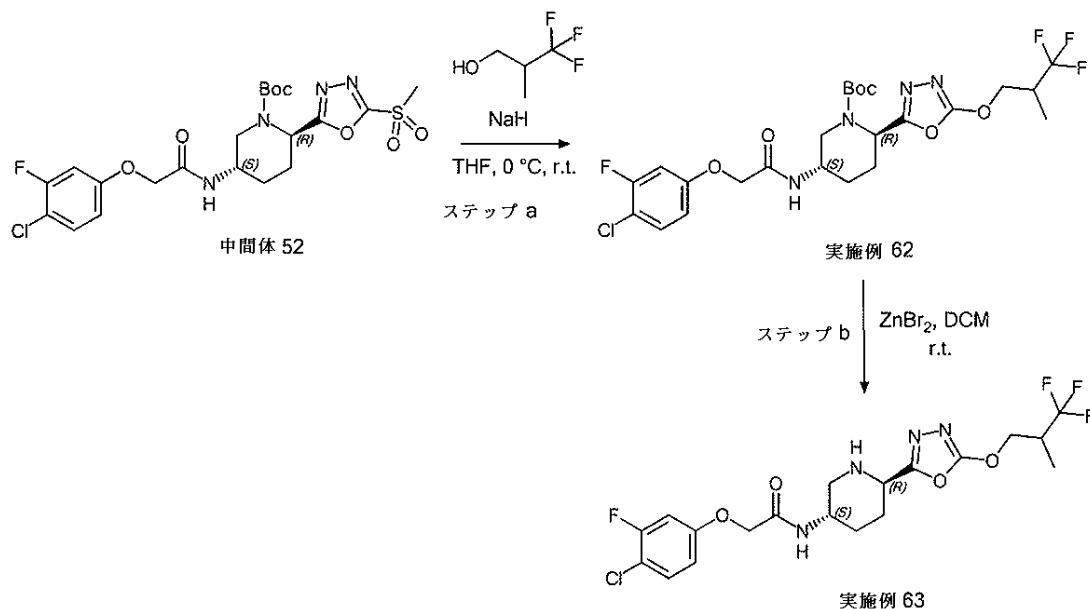
20

30

40

50

【化 1 6 4】

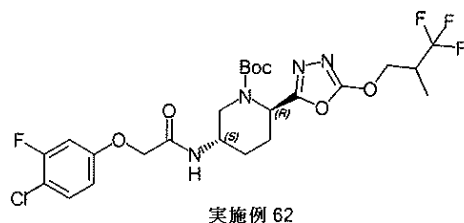


【 0 3 5 9】

【実施例 6 2】

(ステップ 4 4 . a) : *tert*-ブチル (2 *R*, 5 *S*) - 5 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - [5 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロポキシ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 6 5】



無水 THF (1 mL) 中の 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 1 - オール (34 mg、0.266 mmol) の懸濁液を 0 °C で、NaH (60%、11 mg、0.271 mmol) で処理し、0 °C で N₂ 下にて 5 分間攪拌した。無水 THF (1 mL) 中の *tert*-ブチル (2 *R*, 5 *S*) - 5 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - (5 - メタンスルホニル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (71 mg、0.133 mmol、中間体 52) を添加し、混合物を室温で 45 分間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 3 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が (77 mg、0.133 mmol) 定量的収量で得られた。該粗材料を精製することなく前に進めた。

【 0 3 6 0】

【実施例 6 3】

(ステップ 4 4 . b) : 2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) - N - [(3 *S*, 6 *R*) - 6 - [5 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロポキシ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 3 - イル] アセトアミド

10

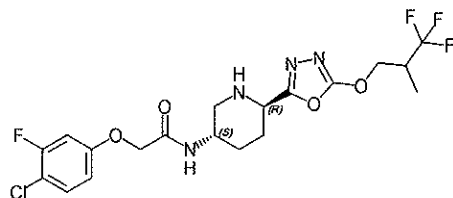
20

30

40

50

【化 1 6 6】



実施例 63

DCM (2 mL) 中の tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - [5 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロポキシ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (77 mg, 0.133 mmol, 実施例 62) の溶液に、ZnBr₂ (180 mg, 0.799 mmol) を添加し、混合物を室温で 17 時間の間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) で希釈し、DCM / IPA (8 : 2, 2 × 3 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、相分離器を使用して乾燥させ、真空中で濃縮し、分取 HPLC (方法 3) によって精製することで、標題化合物が (94% の純度、7.0 mg, 0.0143 mmol, 11% の収率) 白色の粉末として得られた; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 3H); M/Z: 481, 483 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 2.15 (S4).

【0361】

一般経路 44 に従って、実施例 63 によって例証されている通りに、対応する中間体を使用して、表 18 中の実施例化合物を合成した。

【0362】

10

20

30

40

50

【表 18 - 1】

表 18

実施例	構造	名前	出発材料s	LCMSデータ	¹ H NMR
64		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(4,4-トリフルオロブタン-2-イル)オキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-(5-メタンスルホニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 52)および 4,4,4-トリフルオロブタン-2-オール	<i>M/Z</i> : 481, 483 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.15 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 7.33 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.74 – 6.67 (m, 2H), 5.38 – 5.16 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.06 (ddq, <i>J</i> = 11.4, 7.8, 3.4 Hz, 1H), 4.00 – 3.96 (m, 1H), 3.30 (dt, <i>J</i> = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 1H), 2.68 – 2.55 (m, 1H), 2.52 – 2.43 (m, 1H), 2.08 (dt, <i>J</i> = 5.8, 3.1 Hz, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H).
65		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(3,3-ジフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-(5-メタンスルホニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 52)および 3,3-ジフルオロプロパン-1-オール	<i>M/Z</i> : 463, 465 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.00 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.59 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.01 – 2.94 (m, 1H), 2.82 – 2.75 (m, 1H), 2.44 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 2.00 – 1.86 (m, 2H), 1.68 (t, <i>J</i> = 19.2 Hz, 5H), 1.55 – 1.43 (m, 2H).
66		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(2,2-ジフルオロプロピル)メトキシ]-1,3,4-オキサ	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-(5-メタンスルホニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン	<i>M/Z</i> : 461, 463 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.99 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.63 – 4.55 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 3.80 – 3.64 (m, 2H), 3.01 –

10

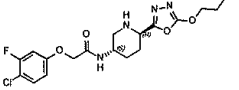
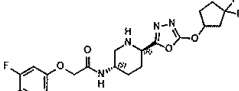
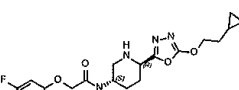
20

30

40

50

【表 18-2】

		ジアゾール- 2-イル}ピペ リジン-3-イ ル]アセトア ミド	-1-カルボキシ レート (中間 体 52)および (2,2-ジフルオ ロシクロプロ ピル)メタノー ル		2.93 (m, 1H), 2.83 – 2.74 (m, 1H), 2.45 – 2.37 (m, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.00 – 1.84 (m, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.71 – 1.58 (m, 2H), 1.55 – 1.41 (m, 1H).
67		<i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6- (5-プトキシ- 1,3,4-オキサ ジアゾール- 2-イル}ピペ リジン-3-イ ル]-2-(4-クロ ロ-3-フル オロフェノ キシ)アセト アミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[2-(4- クロロ-3-フル オロフェノキシ) アセトアミ ド]-2-(5-メタ ンスルホニル- 1,3,4-オキサジ アゾール-2-イ ル)ピペリジン -1-カルボキシ レート (中間 体 52)および ブタン-1-オー ル	<i>M/Z</i> : 427, 429 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.07 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.42 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.77 – 3.64 (m, 2H), 3.00 – 2.93 (m, 1H), 2.79 – 2.73 (m, 1H), 2.44 – 2.38 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.77 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.48 (qd, <i>J</i> = 12.3, 3.7 Hz, 1H), 1.40 (h, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 0.92 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).
68		2-(4-クロロ- 3-フルオロ フェノキシ)- <i>N</i> - [(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6- {5-[(3,3-ジフル オロシクロ ロペンチル) オキシ]- 1,3,4-オキサ ジアゾール- 2-イル}ピペ リジン-3-イ ル]アセトア ミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[2-(4- クロロ-3-フル オロフェノキシ) アセトアミ ド]-2-(5-メタ ンスルホニル- 1,3,4-オキサジ アゾール-2-イ ル)ピペリジン -1-カルボキシ レート (中間 体 52)および 3,3-ジフルオ ロシクロペン タン-1-オール	<i>M/Z</i> : 475, 477 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.05 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.79 – 3.63 (m, 2H), 3.00 – 2.93 (m, 1H), 2.81 – 2.74 (m, 1H), 2.71 – 2.64 (m, 1H), 2.46 – 2.38 (m, 2H), 2.34 – 2.19 (m, 3H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.70 – 1.58 (m, 1H), 1.48 (qd, <i>J</i> = 12.1, 3.4 Hz, 1H).
69		2-(4-クロロ- 3-フルオロ フェノキシ)- <i>N</i> - [(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5- (2-シクロプロ ピルエト キシ)-1,3,4- オキサジア ゾール-2-イ ル]ピペリジ	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-[2-(4- クロロ-3-フル オロフェノキシ) アセトアミ ド]-2-(5-メタ ンスルホニル- 1,3,4-オキサジ アゾール-2-イ ル)ピペリジン -1-カルボキシ レート (中間	<i>M/Z</i> : 439, 441 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.16 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.78 – 3.64 (m, 2H), 3.00 – 2.93 (m, 1H), 2.81 – 2.74 (m, 1H), 2.42 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 1.98 –

10

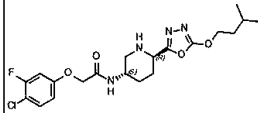
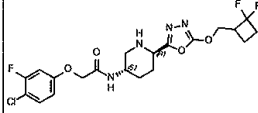
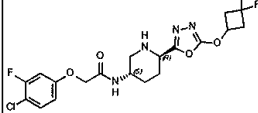
20

30

40

50

【表 18-3】

		ン-3-イル]アセトアミド	体 52)および 2-シクロプロピルエタン-1-オール		1.86 (m, 2H), 1.67 (q, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.55 – 1.41 (m, 2H), 0.82 – 0.72 (m, 1H), 0.47 – 0.39 (m, 2H), 0.15 – 0.07 (m, 2H).
70		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-{5-(3-メチルブトキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド	tert-ブチル (2R,5S)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-(5-メタンスルホニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 52)および 3-メチルブタン-1-オール	M/Z: 441, 443 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.28 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.95 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J=9.0, 2.8, 1.1$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.45 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.77 – 3.63 (m, 2H), 3.00 – 2.93 (m, 1H), 2.80 – 2.73 (m, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.68 (tq, $J=12.5, 6.6, 5.9$ Hz, 4H), 1.54 – 1.42 (m, 1H), 0.92 (d, $J=6.4$ Hz, 6H).
71		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド	tert-ブチル (2R,5S)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-(5-メタンスルホニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 52)および (2,2-ジフルオロシクロプロピル)メタノール	M/Z: 475, 477 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.05 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J=9.0, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.60 – 4.48 (m, 4H), 3.79 – 3.63 (m, 3H), 2.96 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.43 – 2.38 (m, 1H), 2.01 – 1.83 (m, 4H), 1.70 – 1.55 (m, 3H), 1.48 (qd, $J=12.3, 3.7$ Hz, 1H).
72		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-{5-(3,3-ジフルオロシクロプロトキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド	tert-ブチル (2R,5S)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-(5-メタンスルホニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 52)および 3,3-ジフルオロシクロプロタン-1-オール	M/Z: 461, 463 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.96 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.95 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=11.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.85 (ddd, $J=9.0, 2.8, 1.1$ Hz, 1H), 5.20 – 5.09 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.80 – 3.64 (m, 2H), 3.25 – 3.14 (m, 2H), 3.02 – 2.85 (m, 3H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 2.45 – 2.38 (m, 1H), 2.01 – 1.84 (m, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.54 – 1.43 (m, 1H).

10

20

30

40

50

【表 18-4】

73		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-[5-(2,2,3,3,3-ペントフルオロプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド	tert-ブチル (2R,5S)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-(5-メタンスルホニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 52)および 2,2,3,3,3-ペントフルオロプロパン-1-オール	M/Z: 503, 505 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.29 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, chloroform-d) δ 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.74 – 6.67 (m, 2H), 4.94 – 4.86 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.10 – 4.00 (m, 2H), 3.30 (dd, J = 12.0, 3.4 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 12.1, 7.6 Hz, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.67 – 1.61 (m, 2H).
74		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-[5-(4,4,4-トリフルオロブトキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド	tert-ブチル (2R,5S)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-(5-メタンスルホニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 52)および 4,4,4-トリフルオロブタン-1-オール	M/Z: 481, 483 [M+HC ₂ O ₂ H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.21 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 – 6.76 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.48 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.79 – 3.64 (m, 2H), 3.01 – 2.89 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.45 – 2.38 (m, 3H), 2.06 – 1.83 (m, 4H), 1.71 – 1.58 (m, 1H), 1.56 – 1.45 (m, 1H).
75		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-(ジフルオロメトキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド	tert-ブチル (2R,5S)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-(5-メタンスルホニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 52)および 2-(ジフルオロメトキシ)エタン-1-オール (中間体 39)	M/Z: 465, 467 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.23 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, chloroform-d) δ 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.69 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 6.27 (t, J = 73.4 Hz, 1H), 4.69 – 4.65 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.26 – 4.22 (m, 2H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 7.6, 3.5 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 12.0, 7.5 Hz, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.69 – 1.60 (m, 2H).

【0363】

経路 45 のためのスキーム

10

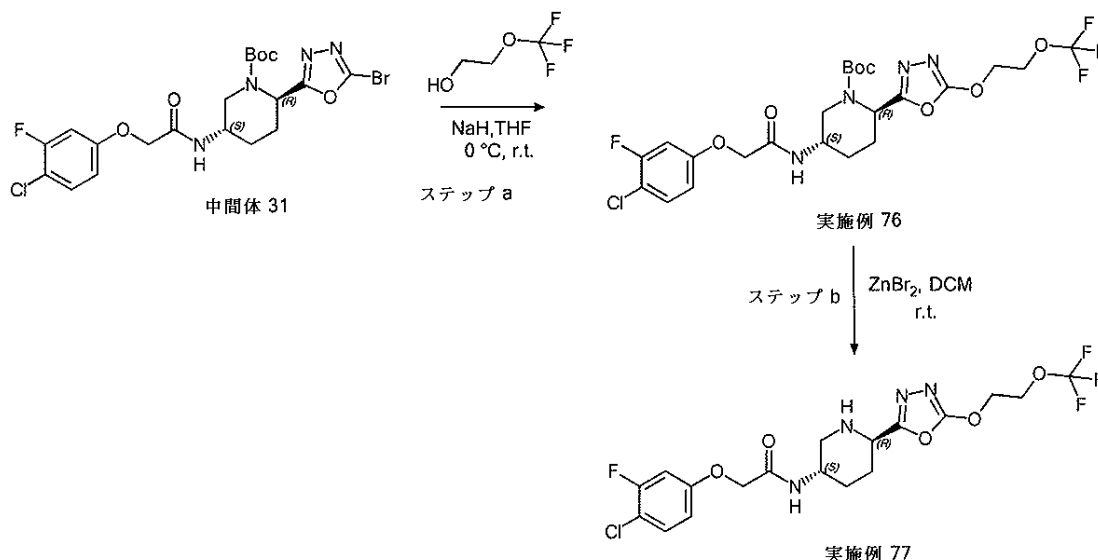
20

30

40

50

【化 1 6 7】

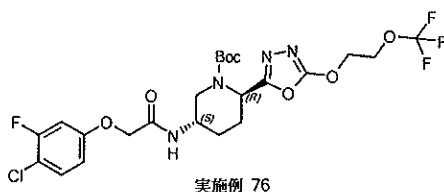


【 0 3 6 4】

【実施例 7 6】

(ステップ 4 5 . a) : *tert*-ブチル (2 R, 5 S) - 5 - [2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - {5 - [2 - (トリフルオロメトキシ) エトキシ] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル} ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 6 8】



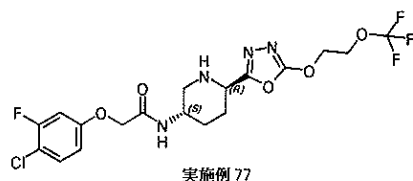
無水 THF (6 mL) 中の 2 - (トリフルオロメトキシ) エタノール (139 mg、1.07 mmol) の溶液に 0°C で、NaH (60%、43 mg、1.07 mmol) を添加し、混合物を 10 分間攪拌した。無水 THF (6 mL) 中の *tert*-ブチル (2 R, 5 S) - 2 - (5 - ブロモ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 5 - [[2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) アセチル] アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (500 mg、0.890 mmol、中間体 31) の溶液を添加し、混合物を室温で 2 時間の間攪拌した。反応混合物を水 (15 mL) 上に注ぎ、EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が (80% の純度、627 mg、0.860 mmol、97% の収率) 黄色の油状物として得られた; ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91 - 6.61 (m, 3H), 5.48 (d, J = 25.4 Hz, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 2H), 4.44 (dd, J = 14.2, 4.1 Hz, 2H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 4.22 - 4.01 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.27 - 2.06 (m, 1H), 1.91 (d, J = 26.1 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H); M/Z: 483, 485 [M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.11 (S2).

【 0 3 6 5】

【実施例 7 7】

(ステップ 4 5 . b) : 2 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェノキシ) - N - [(3 S, 6 R) - 6 - {5 - [2 - (トリフルオロメトキシ) エトキシ] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル} ピペリジン - 3 - イル] アセトアミド

【化 1 6 9】



DCM (9 mL) 中の *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - {5 - [2 - (トリフルオロメトキシ) エトキシ] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート (80% の純度、627 mg、0.860 mmol、実施例 76) の溶液に、ZnBr₂ (581 mg、2.58 mmol) を添加し、混合物を室温で 12 時間の間攪拌した。反応物を H₂O (20 mL) 上に注ぎ、DCM (3 × 20 mL) 中 10% の IPA で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC (方法 4) によって精製することで、標題化合物が (194 mg、0.394 mmol、46% の収率) 白色の固体として得られた；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (m, *J* = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.70 - 4.65 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.49 - 4.44 (m, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 2.96 (dd, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 1H); M/Z: 483, 485 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 2.19 (S4).

【0 3 6 6】

一般経路 45 に従って、実施例 77 によって例証されている通りに、対応する中間体を使用して、表 19 中の実施例化合物を合成した。

【0 3 6 7】

10

20

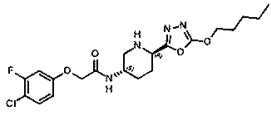
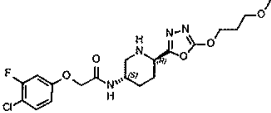
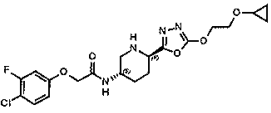
30

40

50

【表 19 - 1】

表 19

実施例	構造	名前	出発材料 s	LCMS データ	¹ H NMR
78		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-[5-(ペンチルオキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド	tert-ブチル (2R,5S)-2-(5-ブロモ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 31) および ペンタン-1-オール	M/Z: 441, 443 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.32 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.72 – 6.62 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.21 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.11 – 3.93 (m, 2H), 3.72 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.33 (dd, J = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.60 (dd, J = 11.9, 8.1 Hz, 1H), 2.15 – 1.86 (m, 4H), 1.64 – 1.57 (m, 1H).
79		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3-メトキシプロポキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド	tert-ブチル (2R,5S)-2-(5-ブロモ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 31) および 3-メトキシプロパン-1-オール	M/Z: 443, 445 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.86 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.81 – 6.67 (m, 3H), 4.57 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.11 – 3.92 (m, 2H), 3.52 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.37 – 3.25 (m, 4H), 2.62 (dd, J = 12.0, 7.5 Hz, 1H), 2.19 – 1.83 (m, 6H), 1.61 (q, J = 8.3 Hz, 1H).
80		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-[5-(2-シクロプロポキシエトキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド	tert-ブチル (2R,5S)-2-(5-ブロモ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]ピペリジン-1-	M/Z: 455, 457 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.97 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.81 – 6.66 (m, 3H), 4.63 – 4.57 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.10 – 3.96 (m, 2H), 3.90 – 3.84 (m, 2H), 3.37 (tt, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 12.0, 3.4 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 12.0, 7.4 Hz, 1H), 2.12 – 1.86 (m, 4H), 1.67

10

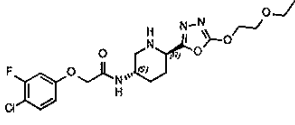
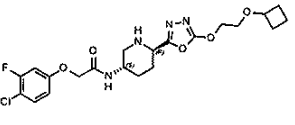
20

30

40

50

【表 19 - 2】

		ル]ピペリ ジン-3-イ ル]アセト アミド	カルボキシ レート (中間 体 31)および 2-シクロプロ ポキシエタン -1-オール		- 1.58 (m, 1H), 0.64 - 0.47 (m, 4H).
81		2-(4-クロロ -3-フルオロ フェノキ シ)-N- [(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6- [5-(2-エト キシエトキシ)-1,3,4-オ キサジア ゾール-2-イ ル]ピペリ ジン-3-イ ル]アセト アミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(5- ブromo-1,3,4- オキサジア ゾール-2-イ ル)-5-[[2-(4-ク ロロ-3-フル オロ-フェノ キシ)アセチ ル]アミノ]ピ ペリジン-1- カルボキシ レート (中間 体 31)および 2-エトキシエ タン-1-オー ル	<i>M/Z</i> : 443, 445 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.88 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 7.33 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.81 - 6.66 (m, 3H), 4.64 - 4.57 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.57 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.28 (dd, <i>J</i> = 12.0, 3.4 Hz, 1H), 2.62 (dd, <i>J</i> = 12.0, 7.5 Hz, 1H), 2.24 - 1.99 (m, 3H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.23 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
82		2-(4-クロロ -3-フルオロ フェノキ シ)-N- [(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6- [5-(2-シク ロプロトキシ エトキシ)- 1,3,4-オキ サジアゾー ル-2-イル] ピペリジン -3-イル]ア セトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(5- ブromo-1,3,4- オキサジア ゾール-2-イ ル)-5-[[2-(4-ク ロロ-3-フル オロ-フェノ キシ)アセチ ル]アミノ]ピ ペリジン-1- カルボキシ レート (中間 体 31)および 2-シクロプロ トキシエタン -1-オール	<i>M/Z</i> : 469, 471 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.12 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 7.33 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.81 - 6.66 (m, 3H), 4.61 - 4.55 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.11 - 3.94 (m, 3H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 2H), 3.28 (dd, <i>J</i> = 12.0, 3.4 Hz, 1H), 2.62 (dd, <i>J</i> = 11.9, 7.5 Hz, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.11 - 1.87 (m, 6H), 1.53 - 1.47 (m, 1H).

10

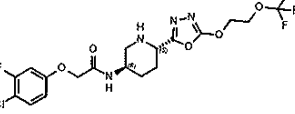
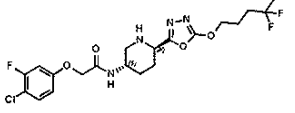
20

30

40

50

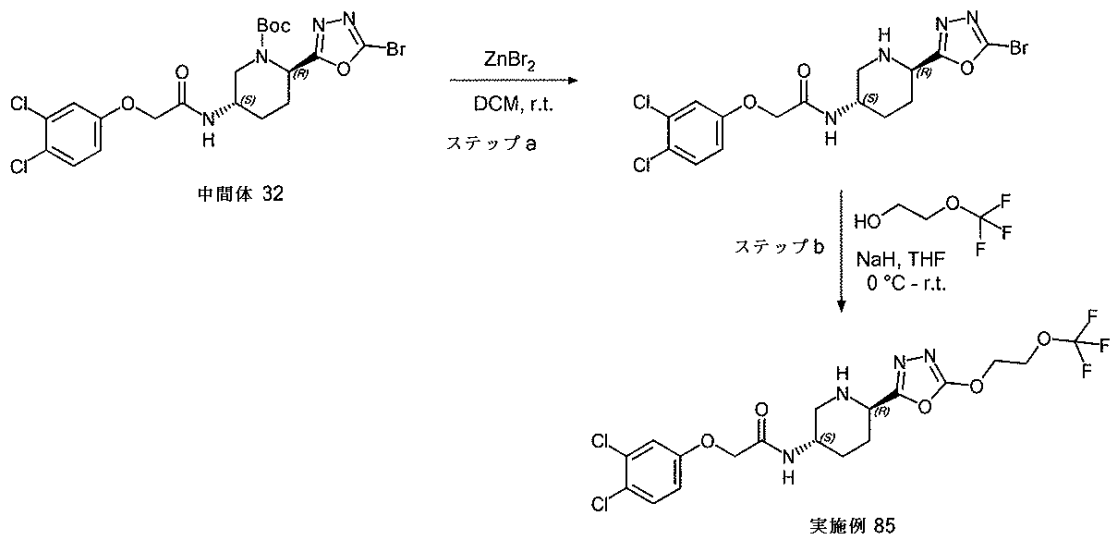
【表 19-3】

83		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3R,6S)-6-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-(5-プロモ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 33)および 2-(トリフルオロメトキシ)エタン-1-オール	<i>M/Z</i> : 483, 485 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.13 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.71–4.67 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.50–4.45 (m, 2H), 3.80–3.74 (m, 1H), 3.74–3.65 (m, 1H), 3.02–2.94 (m, 1H), 2.84–2.77 (m, 1H), 2.47–2.39 (m, 1H), 2.00–1.93 (m, 1H), 1.93–1.86 (m, 1H), 1.65 (qd, <i>J</i> = 12.6, 3.5 Hz, 1H), 1.50 (qd, <i>J</i> = 12.4, 3.8 Hz, 1H).
84		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[(4,4-ジフルオロペンチル)オキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(5-プロモ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 31)および 4,4-ジフルオロペンタン-1-オール	<i>M/Z</i> : 477, 479 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.20 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 7.33 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.74–6.66 (m, 2H), 4.52 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.10–4.02 (m, 1H), 3.98 (dd, <i>J</i> = 7.7, 3.3 Hz, 1H), 3.30 (dd, <i>J</i> = 12.0, 3.4 Hz, 1H), 2.62 (dd, <i>J</i> = 12.0, 7.6 Hz, 1H), 2.11–1.89 (m, 8H), 1.68–1.58 (m, 4H).

【0368】

経路 46 のためのスキーム

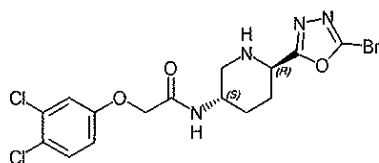
【化 170】



【0369】

ステップ46. a : N-[(3S, 6R)-6-(5-ブromo-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル]-2-(3, 4-ジクロロフェノキシ)アセトアミド

【化171】



10

DCM (10 mL) 中のtert-ブチル (2R, 5S)-2-(5-ブromo-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-5-[2-(3, 4-ジクロロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-1-カルボキシレート (400 mg、0.712 mmol、中間体32) の溶液に、ZnBr₂ (642 mg、2.85 mmol) を添加し、混合物を室温で6時間の間攪拌した。さらなる一分量のZnBr₂ (642 mg、2.85 mmol) を添加し、混合物を室温で48時間の間攪拌した。反応混合物をH₂O (50 mL) で希釈し、DCM/IPA (2:1、3×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が(80%の純度、269 mg、0.478 mmol、67%の収率) 淡黄色の粉末として得られた; M/Z: 451, 453, 455 [M+H]⁺、ESI⁺、RT=0.77 (S2)。

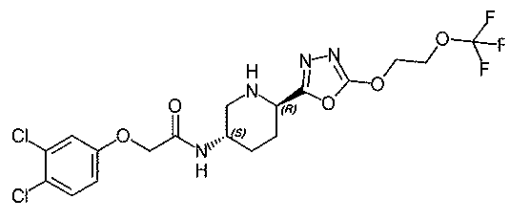
20

【0370】

【実施例85】

(ステップ46. b) : 2-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド

【化172】



実施例 85

30

無水THF (3 mL) 中の2-(トリフルオロメトキシ)エタノール (43 μL、0.427 mmol) の溶液に0℃で、NaH (60%、17 mg、0.427 mmol) を添加し、溶液を室温で5分間攪拌した。N-[(3S, 6R)-6-(5-ブromo-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル]-2-(3, 4-ジクロロフェノキシ)アセトアミド (80%の純度、200 mg、0.355 mmol) を添加し、結果として生じた混合物を室温で1時間の間攪拌した。反応混合物をH₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、オレンジ色の油状物が得られた。残留物をシリカゲル (ヘプタン中0~100%のEtOAc) 上のクロマトグラフィー、続いて分取HPLC (方法3) によって精製することで、標題化合物が(17 mg、0.0337 mmol、10%の収率) 白色の粉末として得られた; ¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.74 - 4.70 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.46 - 4.42 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 1H); M/Z: 499, 501, 503 [M+H]⁺、ESI⁺、RT = 2.30 (S4)。

40

50

【0371】

一般経路46に従って、実施例85によって例証されている通りに、対応する中間体を使用して、表20中の実施例化合物を合成した。

【0372】

【表20-1】

表 20

実施例	構造	名前	中間体s	LCMSデータ	¹ H NMR
86		<i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5-(2-シクロプロポキシエトキシ)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]-2-(3,4-ジクロロフェノキシ)アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(5-ブロモ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-[2-(3,4-ジクロロフェノキシ)アセトアミド]ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 32) および 2-シクロプロポキシエタン-1-オール	<i>M/Z</i> : 471, 473, 475 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.11 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.46 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 4.62–4.56 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.01–3.91 (m, 1H), 3.91–3.85 (m, 3H), 3.45–3.37 (m, 1H), 3.24–3.16 (m, 1H), 2.67–2.56 (m, 1H), 2.19–2.03 (m, 2H), 1.92–1.77 (m, 1H), 1.71–1.57 (m, 1H), 0.60–0.46 (m, 4H).
87		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[2-(2,2-ジフルオロシクロプロポキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(5-ブロモ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 31) および 2-(2,2-ジフルオロシクロプロポキシ)エタン-1-オール (中間体 40)	<i>M/Z</i> : 491, 493 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.08 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.09–7.03 (m, 1H), 6.87–6.82 (m, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.00–3.93 (m, 1H), 3.93–3.86 (m, 2H), 3.78–3.72 (m, 1H), 3.72–3.64 (m, 1H), 3.00–2.93 (m, 1H), 2.82–2.74 (m, 1H), 2.46–2.38 (m, 1H), 1.98–1.85 (m, 2H), 1.75–1.43 (m, 4H).
88		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-(5-{[2-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ}-1,3,4-オキサジアゾール-	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(5-ブロモ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 31) および	<i>M/Z</i> : 493, 495 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.22 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 7.33 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.75–6.65 (m, 2H), 4.49–4.42 (m, 3H), 4.31 (dd, <i>J</i> = 11.2, 7.5 Hz, 1H), 4.10–3.96 (m, 2H), 3.29 (dd, <i>J</i> = 12.0, 3.4 Hz, 1H), 2.62 (dd, <i>J</i> = 12.0, 7.6 Hz, 1H), 2.13–1.87 (m, 4H), 1.85–

10

20

30

40

50

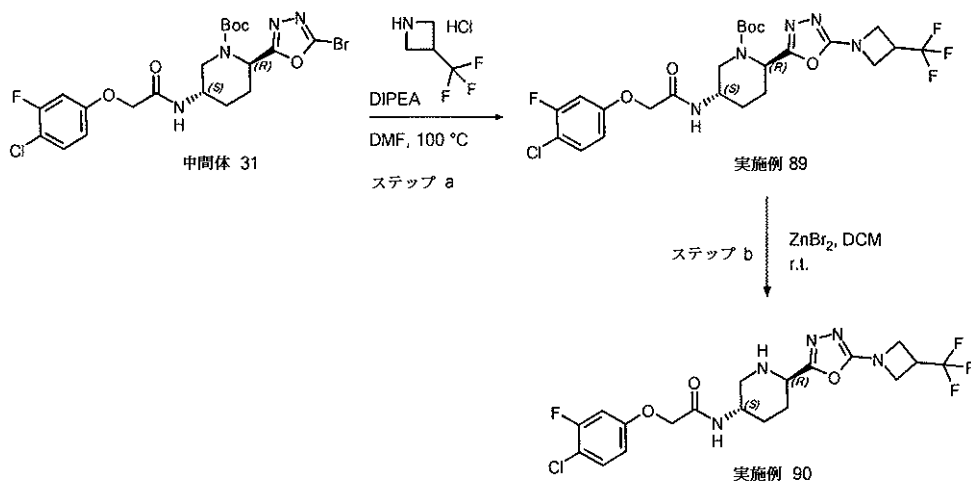
【表 20-2】

		2-イル)ピペ リジン-3-イ ル]アセトア ミド	<i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2- (トリフルオロ メチル)シクロ プロピル]メタ ノール		1.77 (m, 1H), 1.73 – 1.66 (m, 1H), 1.64 – 1.58 (m, 1H), 1.21 – 1.14 (m, 1H), 0.97 – 0.91 (m, 1H); 70:30 mixture of diastereomers.
--	--	------------------------------------	--	--	---

【0373】

経路 47 のためのスキーム

【化 173】

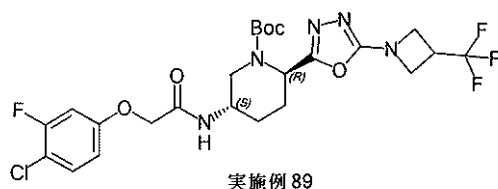


【0374】

【実施例 89】

(ステップ 47. a) : *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 5 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - {5 - [3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 174】



無水 DMF (1 mL) 中の 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン塩酸塩 (60 mg、0.371 mmol) の溶液に、DIPEA (0.16 mL、0.927 mmol)、続いて無水 DMF (1 mL) 中の *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*) - 2 - (5-ブプロモ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 5 - [[2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセチル] アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.185 mmol、中間体 31) の溶液を添加し、混合物を 100 °C で 2 時間の間攪拌した。反応混合物を H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2 × 30 mL) で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が (87% の純度、117 mg、0.176 mmol、95% の収率) 茶色の油状物として得られた; M/Z : 478、480 [M+H]⁺、

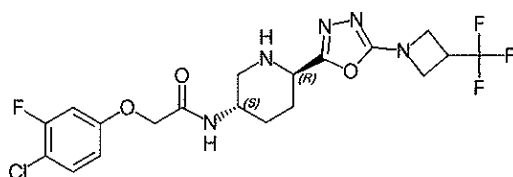
ESI⁺、RT = 1.13 (S2)。

【0375】

【実施例90】

(ステップ47. b) : 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-{5-[3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド

【化175】



実施例 90

DCM (2 mL) 中の tert-ブチル (2R, 5S)-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド]-2-{5-[3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-1-カルボキシレート (87% の純度、115 mg、0.173 mmol) の溶液に、ZnBr₂ (117 mg、0.519 mmol) を添加し、混合物を室温で20時間の間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 mL) で希釈し、DCM : IPA (80 : 20、3 × 3 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、相分離器を使用して乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC (方法4) によって精製することで、標題化合物が (37 mg、0.0774 mmol、45% の収率) 白色の粉末として得られた；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.37 - 4.30 (m, 2H), 4.10 - 4.04 (m, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 1H), 1.54 - 1.42 (m, 1H); M/Z: 480, 482 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 1.97 (S4).

【0376】

一般経路47に従って、実施例90によって例証されている通りに、対応する中間体を使用して、表21中の実施例化合物を合成した。

【0377】

10

20

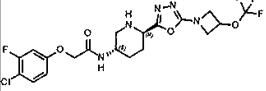
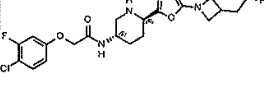
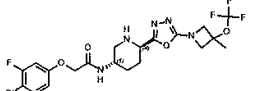
30

40

50

【表 2 1 - 1】

表 21

実施例	構造	名前	中間体 s	LCMS データ	¹ H NMR
91		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(5-ブromo-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 31)および 3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン	<i>M/Z</i> : 494, 496 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.16 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 7.33 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.83 – 6.58 (m, 3H), 5.10 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 4.50 – 4.43 (m, 4H), 4.30 (dd, <i>J</i> = 9.8, 4.6 Hz, 2H), 4.10 – 3.93 (m, 2H), 3.32 (dd, <i>J</i> = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 12.0, 8.1 Hz, 1H), 2.08 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 1.91 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 1.59 (s, 1H).
92		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[3-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン-1-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(5-ブromo-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (中間体 31)および 3-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン	<i>M/Z</i> : 492, 494 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.12 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.44 – 7.37 (m, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.37 – 4.31 (m, 2H), 4.02 – 3.91 (m, 3H), 3.89 – 3.82 (m, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 2H), 2.70 – 2.57 (m, 3H), 2.15 – 2.06 (m, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.69 – 1.57 (m, 1H).
93		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペ	<i>tert</i> -ブチル (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(5-ブromo-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (中間	<i>M/Z</i> : 508, 510 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.16 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.35 – 7.23 (m, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 6.73 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.28 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 4.08 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 3.90 – 3.79 (m, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 3.13 – 3.05 (m, 1H), 2.54 – 2.45 (m, 1H), 2.06 – 1.93

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2】

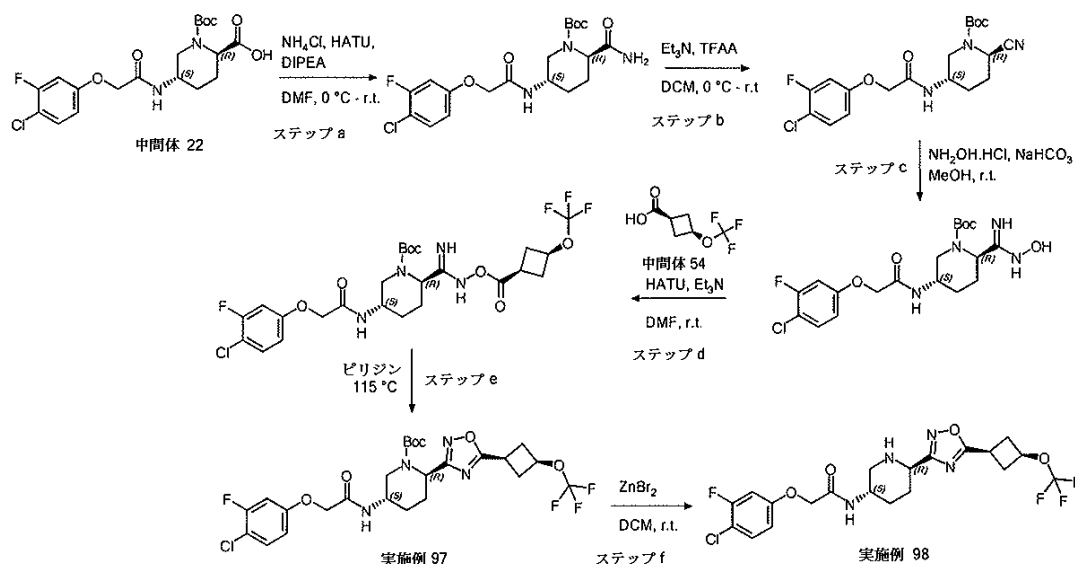
		リジン-3-イル]アセトアミド	体31)および3-メチル-3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン塩酸塩(中間体36)		(m, 2H), 1.78–1.68 (m, 4H), 1.57–1.46 (m, 1H).
94		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-(5-{メチル[2-(トリフルオロメトキシ)エチル]アミノ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(5-ブromo-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート(中間体31)およびメチル[2-(トリフルオロメトキシ)エチル]アミン塩酸塩	<i>M/Z</i> : 496, 498 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.1 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 7.33 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.72–6.62 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.21 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 4.11–3.93 (m, 2H), 3.72 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.33 (dd, <i>J</i> = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 11.9, 8.1 Hz, 1H), 2.15–1.86 (m, 4H), 1.64–1.57 (m, 1H).
95		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-[5-(3-シクロプロポキシアゼチジン-1-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド	<i>tert</i> -ブチル(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(5-ブromo-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート(中間体31)および3-シクロプロポキシアゼチジン塩酸塩(中間体50)	<i>M/Z</i> : 466, 468 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 1.96 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 7.33 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 6.72–6.60 (m, 2H), 4.58–4.51 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.37–4.30 (m, 2H), 4.12–3.99 (m, 3H), 3.95 (dd, <i>J</i> = 8.2, 3.2 Hz, 1H), 3.35–3.24 (m, 2H), 2.59 (dd, <i>J</i> = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 2.13–1.85 (m, 4H), 1.62–1.56 (m, 1H), 0.65–0.46 (m, 4H).
96		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-{5-[3-(トリフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]	<i>tert</i> -ブチル(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-(5-ブromo-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート(中間	<i>M/Z</i> : 508, 510 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 0.70 (S2)	

【表 2 1 - 3】

		ル]アセトア ミド	体31)および 3-(トリフルオ ロメトキシ)ピ ロリジン塩酸 塩		
--	--	--------------	---	--	--

経路 48 のためのスキーム

【化 176】



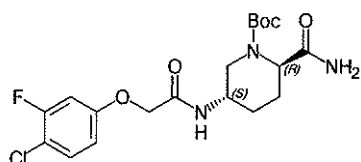
10

【0379】

ステップ 48. a : tert-ブチル (2R, 5S) - 2-カルバモイル-5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 177】

20



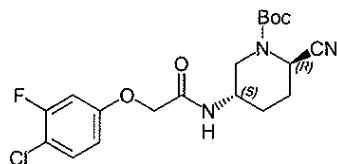
無水 DMF (22 mL) 中の (2R, 5S) - 1- [(tert-ブトキシ) カルボニル] - 5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] ピペリジン-2-カルボン酸 (1.86 g、4.32 mmol、中間体 22)、NH₄Cl (253 mg、4.73 mmol) および DIPEA (3.1 mL、17.7 mmol) の溶液に 0 °C で、HATU (1.80 g、4.73 mmol) を添加し、混合物を室温で 4 時間の間攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (3 × 50 mL) で洗浄した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が (80% の純度、2.36 g、4.39 mmol) 定量的収量で無色の結晶として得られた; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 4.63 - 4.37 (m, 3H), 3.97 - 3.74 (m, 2H), 3.27 - 3.08 (m, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); M/Z: 330, 332 [M+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.88 (S2).

30

【0380】

ステップ 48. b : tert-ブチル (2R, 5S) - 5- [2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2-シアノピペリジン-1-カルボキシレート

【化 178】



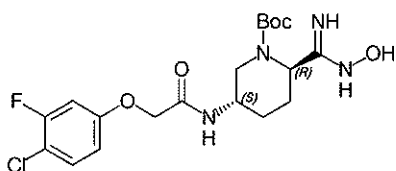
50

無水DCM (40 mL) 中のtert-ブチル (2R, 5S) - 2-カルバモイル-5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] ピペリジン-1-カルボキシレート (80%の純度、2.17 g、4.04 mmol) およびEt₃N (2.6 mL、18.7 mmol) の溶液に0℃で、TFAA (1.2 mL、8.27 mmol) を添加し、溶液を室温で2時間の間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、H₂O (20 mL) でクエンチした。溶液をDCM (50 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (20 mL) で洗浄した。有機層を、相分離器を使用して乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲル (ヘプタン中0~50%のEtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (0.94 g、2.22 mmol、55%の収率) 白色の粉末として得られた; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 5.37 - 5.27 (m, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 4.03 - 3.90 (m, 2H), 3.07 - 2.92 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 3H), 1.39 (s, 9H); M/Z: 429, 431 [M+NH₄]⁺, ESI⁺, RT = 3.69 (S6).

【0381】

ステップ48. c: tert-ブチル (2R, 5S) - 5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2-(N-ヒドロキシカルバミミドイル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化179】

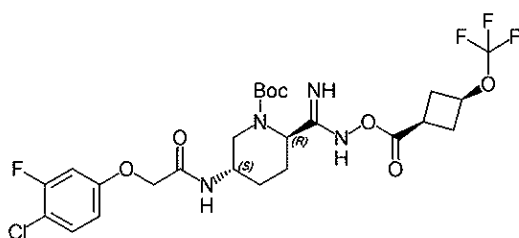


MeOH (6 mL) 中のtert-ブチル (2R, 5S) - 5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (500 mg、1.21 mmol) の溶液に0℃で、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1:1) (125 mg、1.80 mmol) およびNaHCO₃ (225 mg、2.68 mmol) を添加し、反応混合物を室温で40時間の間攪拌した。結果として得られた懸濁液を真空下で濾過し、MeOHで洗浄して、濾液を真空中で濃縮することで、標題化合物が (69%の純度、620 mg、0.962 mmol、79%の収率) 白色の粉末として得られた; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 - 7.90 (m, 1H), 7.48 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 6.82 (ddd, J = 9.0, 2.8, 0.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 2H), 3.95 - 3.78 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.00 - 1.82 (m, 2H), 1.75 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.37 (s, 9H); M/Z: 345, 347 [M-Boc+H]⁺, ESI⁺, RT = 0.78 (S2).

【0382】

ステップ48. d: tert-ブチル (2R, 5S) - 5-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2-{N-[(1s, 3s)-3-(トリフルオロメトキシ) シクロブタンカルボニルオキシ] カルバミミドイル} ピペリジン-1-カルボキシレート

【化180】



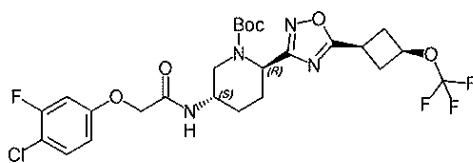
無水DMF (2.5 mL) 中の (1s, 3s) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブタン-1-カルボン酸 (90 mg、0.489 mmol、中間体54) の溶液に、Et₃N (202 μL、1.45 mmol)、続いてHATU (200 mg、0.526 mmol) を添加し、室温で10分間攪拌した。tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - (N-ヒドロキシカルバミミドイル) ピペリジン-1-カルボキシレート (69%の純度、310 mg、0.481 mmol) を添加し、結果として生じた混合物を室温で17時間の間攪拌した。反応混合物をEtOAc (30 mL) で希釈し、ブライン (3×20 mL) で洗浄した。合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が (59%の純度、367 mg、0.354 mmol、74%の収率) オレンジ色の油状物として得られた；M/Z: 511、513 [M-Boc+H]⁺、ESI⁺、RT=1.12 (S2)。

【0383】

【実施例97】

(ステップ48. e) : tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - {5 - [(1s, 3s) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート

【化181】



実施例 97

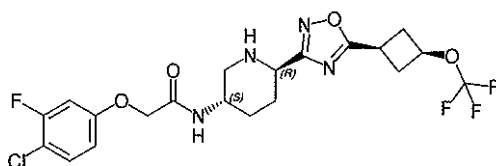
ピリジン (3.5 mL) 中の tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - {N - [(1s, 3s) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブタンカルボニルオキシ] カルバミミドイル} ピペリジン-1-カルボキシレート (59%の純度、367 mg、0.354 mmol) の溶液を、115℃で17時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲル (ヘプタン中0~100%のEtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、標題化合物が (91%の純度、172 mg、0.264 mmol、74%の収率) 無色の油状物として得られた；M/Z: 593、595 [M+H]⁺、ESI⁺、RT=1.20 (S2)。

【0384】

【実施例98】

(ステップ48. f) : 2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) - N - [(3S, 6R) - 6 - {5 - [(1s, 3s) - 3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} ピペリジン-3-イル] アセトアミド

【化182】



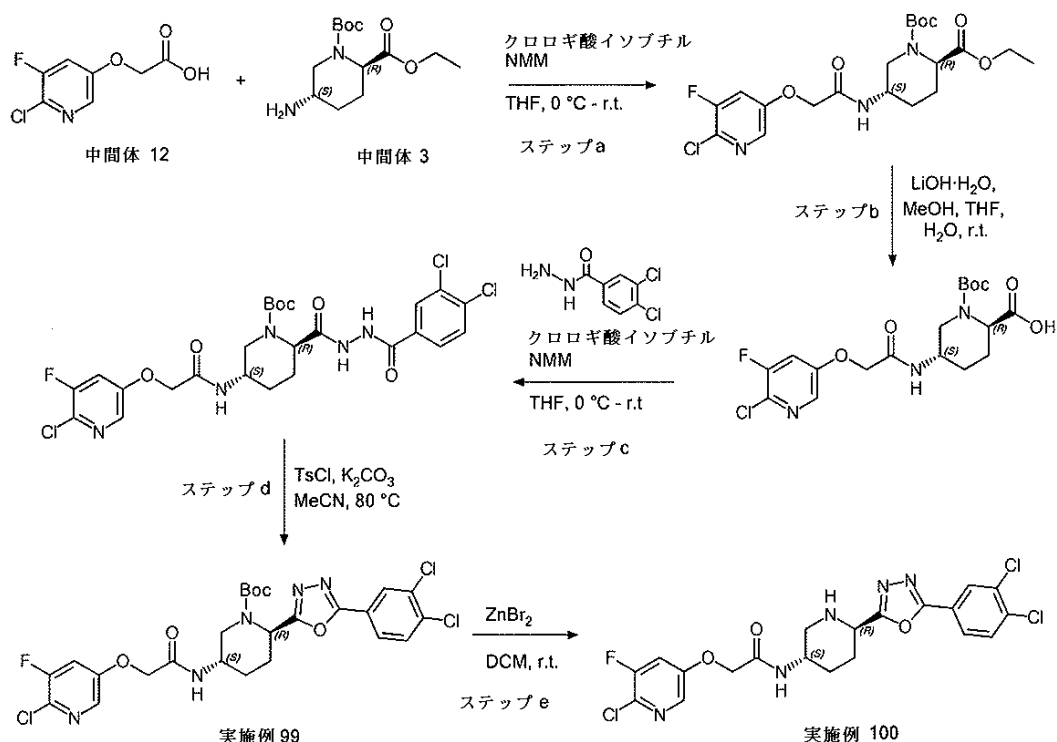
実施例 98

無水DCM (1.5 mL) 中の tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - [2 - (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド] - 2 - {5 - [(1s, 3s) - 3 - (

トリフルオロメトキシ)シクロブチル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル} ピペリジン-1-カルボキシレート (91%の純度、152mg、0.233mmol、実施例97)の溶液に、 $ZnBr_2$ (210mg、0.924mmol)を添加し、結果として生じた混合物を室温で N_2 下にて17時間の間攪拌した。反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(20mL)で希釈し、80:20のDCM/IPA(3×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、相分離器を使用して乾燥させ、真空中で濃縮し、分取HPLC(方法4)によって精製することで、標題化合物が(68mg、0.138mmol、59%の収率)白色の固体として得られた; ^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.33 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 6.70 (ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 6.60 - 6.53 (m, 1H), 4.71 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 3H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.63 - 1.57 (m, 1H); M/Z : 493, 495 $[M+H]^+$, ESI^+ , RT = 2.32 (S4).
【0385】

経路49のためのスキーム

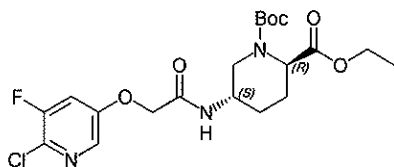
【化183】



【0386】

ステップ49. a: 1-tert-ブチル2-エチル(2R, 5S)-5-{2-[(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]アセトアミド}ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート

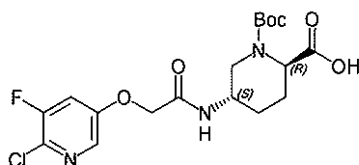
【化184】



無水THF(20mL)中の2-[(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]酢酸(400mg、1.95mmol、中間体12)の溶液に0 $^\circ$ Cで、クロロギ

酸イソブチル (0.24 mL、1.85 mmol)、続いてNMM (0.21 mL、1.95 mmol) を添加した。混合物を15分間攪拌した後に、1-tert-ブチル2-エチル (2R, 5S) - 5-アミノアミノピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート (530 mg、1.95 mmol、中間体3) を添加し、結果として生じた混合物を室温で1時間の間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、H₂O (0.5 mL) でクエンチし、真空中で濃縮した。残留物をEtOAc (10 mL) とH₂O (10 mL) との間で分配した。有機層を単離し、飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が (90% の純度、805 mg、1.58 mmol、81% の収率) オフホワイトの固体として得られた; ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 43.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 3H), 4.10 - 3.86 (m, 1H), 3.24 (dd, J = 39.3, 13.1 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.01 - 1.73 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.32 - 1.21 (m, 3H). [0387]

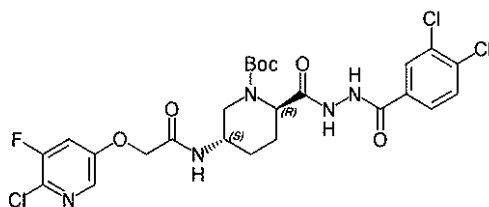
ステップ49. b: (2R, 5S) - 1-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-5-{2-[(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]アセトアミド}ピペリジン-2-カルボン酸
【化185】



THF (2.5 mL) / MeOH (2.5 mL) / H₂O (2.5 mL) 中の1-tert-ブチル2-エチル (2R, 5S) - 5-{2-[(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]アセトアミド}ピペリジン-1, 2-ジカルボキシレート (90% の純度、805 mg、1.58 mmol) およびLiOH·H₂O (81 mg、1.89 mmol) の溶液を、室温で6時間の間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をEtOAc (20 mL) とH₂O (20 mL) との間で分配した。層を分離させ、有機層を捨てた。水性層を0℃に冷却し、1MのHCl水溶液でpH 2 / 3に酸性化した。結果として生じた溶液をEtOAc (2×25 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をH₂O (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、標題化合物が (90% の純度、570 mg、1.19 mmol、75% の収率) 白色の固体として得られた; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 4.75 - 4.44 (m, 3H), 3.99 - 3.71 (m, 2H), 3.15 - 2.90 (m, 2H), 2.08 - 1.84 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 1H), 1.37 (s, 9H). [0388]

【0388】

ステップ49. c: tert-ブチル (2R, 5S) - 5-{2-[(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)オキシ]アセトアミド}-2-[N'-(3,4-ジクロロベンゾイル)ヒドラジンカルボニル]ピペリジン-1-カルボキシレート
【化186】



10

20

30

40

50

無水THF (11 mL) 中の (2R, 5S) - 1 - [(tert-ブトキシ) カルボニル] - 5 - { 2 - [(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド } ピペリジン-2-カルボン酸 (90%の純度、530 mg、1.10 mmol) の溶液に 0℃で、クロロギ酸イソブチル (0.14 mL、1.05 mmol)、続いて NMM (0.12 mL、1.10 mmol) を添加した。混合物を15分間攪拌した後に、3, 4-ジクロロベンゾヒドラジド (226 mg、1.10 mmol) を添加し、結果として生じた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、H₂O (0.5 mL) でクエンチし、真空中で濃縮した。残留物を EtOAc (15 mL) と H₂O (15 mL) との間で分配した。有機層を単離し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮することで、

10

標題化合物が (90%の純度、626 mg、0.910 mmol、82%の収率) オフホワイトの固体として得られた; ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8.68 (s, 2H), 8.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.00 - 4.82 (m, 1H), 4.58 - 4.46 (m, 2H), 4.28 - 4.08 (m, 2H), 3.33 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.09 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 10H).

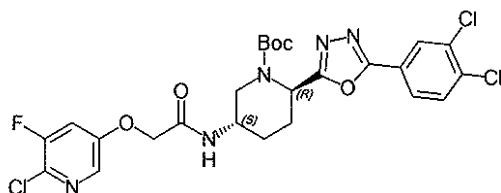
【0389】

【実施例99】

(ステップ49. d) : tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - { 2 - [(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド } - 2 - [5 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【化187】



実施例 99

無水ACN (10 mL) 中の tert-ブチル (2R, 5S) - 5 - { 2 - [(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド } - 2 - [N' - (3, 4-ジクロロベンゾイル) ヒドラジンカルボニル] ピペリジン-1-カルボキシレート (601 mg、0.971 mmol)、TsCl (555 mg、2.91 mmol) および K₂CO₃ (805 mg、5.83 mmol) の懸濁液を、80℃で4時間の間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (20 mL) と H₂O (20 mL) との間で分配した。層を分離させ、水性層をさらに EtOAc (10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 × 20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル (ヘプタン中40~90%の EtOAc) 上のクロマトグラフィーによって精製することで、

30

標題化合物が (310 mg、0.490 mmol、50%の収率) オフホワイトの固体として得られた; ¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) δ 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.93 - 5.44 (m, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 2H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 1H), 3.43 - 2.98 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 2.18 - 1.91 (m, 3H), 1.50 (s, 9H).

【0390】

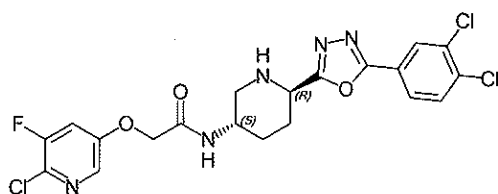
【実施例100】

(ステップ49. e) : 2 - [(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] - N - [(3S, 6R) - 6 - [5 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 1, 3, 4-オ

40

50

キサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド
【化188】



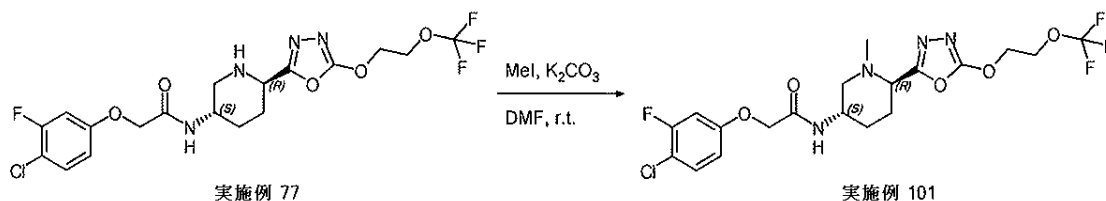
実施例 100

DCM (3 mL) 中の *tert*-ブチル (2*R*, 5*S*)-5-{2-[(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド}-2-[5-(3,4-ジクロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (150 mg、0.250 mmol、実施例 99) の溶液に、ZnBr₂ (225 mg、0.999 mmol) を添加し、結果として生じた混合物を室温で 18 時間の間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 mL) と DCM/IPA (4:1、2 mL) との間で分配し、相分離器を使用して層を分離させた。有機層を真空中で濃縮し、分取 HPLC (方法 4) によって精製することで、標題化合物が (28 mg、0.0554 mmol、22% の収率) オフホワイトの粉末として得られた; ¹H NMR (500 MHz, chloroform-*d*) δ 8.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 3.41 (dd, *J* = 12.1, 3.3 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 12.1, 7.7 Hz, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 1H); *M/Z*: 500, 502, 504, 506 [*M* + *H*]⁺, ESI⁺, RT = 2.18 (S4).

【0391】

経路 50 のためのスキーム

【化189】



実施例 77

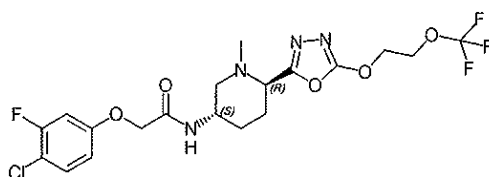
実施例 101

【0392】

【実施例 101】

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3*S*, 6*R*)-1-メチル-6-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド

【化190】



実施例 101

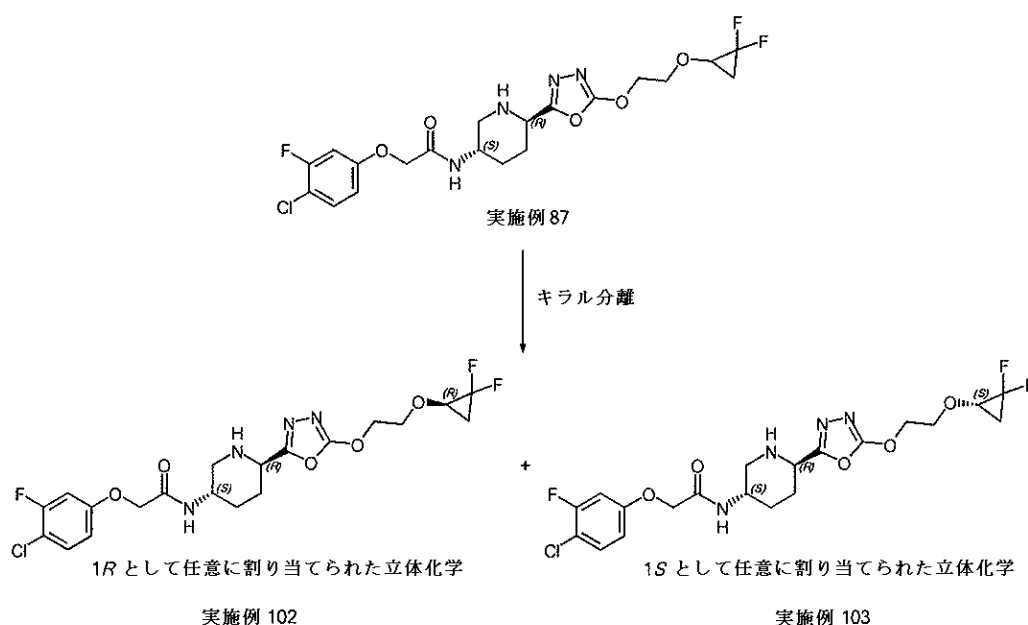
DMF (2 mL) 中の 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3*S*, 6*R*)-6-{5-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル] ピペリジン-3-イル] アセトアミド (100 mg、0.197 m

mol、実施例 77) および K_2CO_3 (57 mg、0.413 mmol) の溶液に、MeI (134 μ L、2.16 mmol) を添加し、混合物を室温で 5 日間撹拌した。反応混合物を 33% の NH_4OH 水溶液 (1 mL) でクエンチし、30 分間撹拌した。溶液を H_2O (30 mL) で希釈し、EtOAc (2 $\times$ 30 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。分取 HPLC (方法 5) による精製で、標題化合物が (36 mg、0.0725 mmol、37% の収率) 白色の粉末として得られた; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.49 - 4.42 (m, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 4H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.49 - 1.35 (m, 1H); M/Z: 497, 499 $[M+H]^+$, ESI $^+$, RT = 2.75 (S4).

【0393】

経路 51 のためのスキーム

【化 191】



【0394】

【実施例 102 および 103】

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-{5-[2-(2,2-ジフルオロシクロプロポキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド (実施例 87) のキラル分離

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-{5-[2-(2,2-ジフルオロシクロプロポキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド (48 mg、0.0978 mmol、実施例 87) を、方法 C4 を使用するキラル精製にかけ、2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-(5-{2-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロポキシ]エトキシ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル]アセトアミド (98% キラル純度、13.3 mg、0.0268 mmol、27% の収率) および 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S, 6R)-6-(5-{2-[(1S)-2,2-ジフルオロシクロプロポキシ]エトキシ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピペリジン-3-イル]アセトアミドが (100% キラル純度、12.4 mg、0.025 mmol)、26% の収率) 白色の粉末として得られた。各化合物の立体化学を任意に割り当てた。

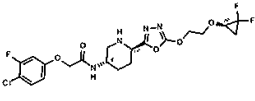
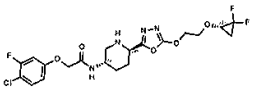
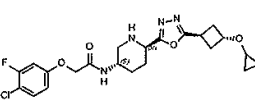
【0395】

一般経路 51 に従って、実施例 102 および 103 によって例証されている通りに、対応する中間体および方法を使用して、表 22 中の実施例化合物をキラル精製した。

【0396】

【表 22-1】

表 22

実施例	構造	名前	中間体 および方法	LCMS データ	¹ H NMR
102	 1Rとして任意に割り当てられた立体化学	2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-((1R)-2,2-ジフルオロエトキシ)プロポキシ]エトキシ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド (1Rとして任意に割り当てられた立体化学)	2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-((2,2-ジフルオロエトキシ)プロポキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド (実施例 87) (方法 C4)	M/Z: 491, 493 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.13 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 1H), 6.88 – 6.81 (m, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.01 – 3.85 (m, 3H), 3.78 – 3.64 (m, 2H), 3.00 – 2.93 (m, 1H), 2.81 – 2.74 (m, 1H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.00 – 1.84 (m, 2H), 1.76 – 1.59 (m, 2H), 1.59 – 1.43 (m, 2H).
103	 1Sとして任意に割り当てられた立体化学	2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-((1S)-2,2-ジフルオロエトキシ)プロポキシ]エトキシ}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド (1Sとして任意に割り当てられた立体化学)	2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-{5-[2-((2,2-ジフルオロエトキシ)プロポキシ)エトキシ]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド (実施例 87) (方法 C4)	M/Z: 491, 493 [M+H] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.13 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.01 – 3.85 (m, 3H), 3.79 – 3.64 (m, 2H), 3.01 – 2.92 (m, 1H), 2.82 – 2.74 (m, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 1.99 – 1.83 (m, 2H), 1.77 – 1.58 (m, 2H), 1.61 – 1.43 (m, 2H).
104	 1r および 3rとして任意に割り当てられた立体化学	2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(1r,3r)-3-シクロプロポキシ]シクロプロチル}-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトアミド (1r	2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[(3S,6R)-6-{5-[(3-シクロプロポキシ)シクロプロチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ピペリジン-3-イル]アセトア		¹ H NMR (500 MHz, methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.32 – 7.25 (m, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 6.74 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.35 – 4.26 (m, 1H), 3.92 – 3.82 (m, 2H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.19 – 3.17 (m, 1H), 3.14 – 3.08 (m, 1H), 2.59 – 2.48 (m, 3H), 2.47 – 2.36 (m,

10

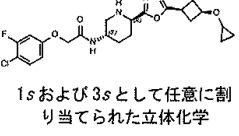
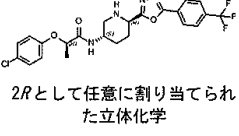
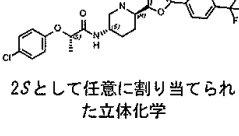
20

30

40

50

【表 2 2 - 2】

		および 3 <i>r</i> として任意に割り当てられた立体化学)	ミド (実施例 59) (方法 C3)		¹ H NMR (500 MHz, methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.32 – 7.25 (m, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 6.74 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 2H), 3.28 – 3.22 (m, 2H), 3.13 – 3.08 (m, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 2H), 2.56 – 2.48 (m, 1H), 2.26 – 2.18 (m, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 1H), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.59 – 1.50 (m, 1H), 0.46 – 0.39 (m, 2H), 0.39 – 0.32 (m, 2H).
105		2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-シクロプロポキシシクロブチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド (1 <i>s</i> および 3 <i>s</i> として任意に割り当てられた立体化学)	2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-(3-シクロプロポキシシクロブチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド (実施例 59) (方法 C3)	<i>M/Z</i> : 465, 467 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.08 (S4).	¹ H NMR (500 MHz, methanol- <i>d</i> ₄) δ 7.32 – 7.25 (m, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 6.74 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 2.8, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 2H), 3.28 – 3.22 (m, 2H), 3.13 – 3.08 (m, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 2H), 2.56 – 2.48 (m, 1H), 2.26 – 2.18 (m, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 1H), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.59 – 1.50 (m, 1H), 0.46 – 0.39 (m, 2H), 0.39 – 0.33 (m, 2H).
106		(2 <i>R</i>)-2-(4-クロロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]プロパンアミド (2 <i>R</i> として任意に割り当てられた立体化学)	2-(4-クロロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]プロパンアミド (実施例 4) (方法 C5)	<i>M/Z</i> : 495, 497 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.49 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 – 8.16 (m, 2H), 8.04 – 7.93 (m, 3H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 4.69 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 2.98 – 2.92 (m, 1H), 2.44 – 2.37 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 1.96 – 1.89 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.60 – 1.50 (m, 1H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).
107		(2 <i>S</i>)-2-(4-クロロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]プロパンアミド (2 <i>S</i> として任意に割り当てられた立体化学)	2-(4-クロロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]プロパンアミド (実施例 4) (方法 C5)	<i>M/Z</i> : 495, 497 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ , ESI ⁺ , RT = 2.51 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.25 – 8.18 (m, 2H), 8.04 – 7.94 (m, 3H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 6.96 – 6.89 (m, 2H), 4.68 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.02 – 3.96 (m, 1H), 3.72 – 3.63 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 2H), 2.08 – 2.01 (m, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.53 – 1.45 (m, 1H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).

10

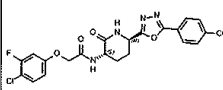
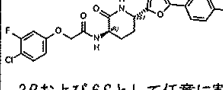
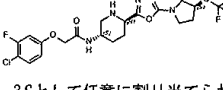
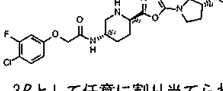
20

30

40

50

【表 2 2 - 3】

108	 3<i>S</i>および6<i>R</i>として任意に割り当てられた立体化学	2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-2-オキソピペリジン-3-イル]アセトアミド(3 <i>S</i> および6 <i>R</i> として任意に割り当てられた立体化学)	<i>Rac</i> -2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[6-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-2-オキソピペリジン-3-イル]アセトアミド(実施例 37)(方法 C6)	<i>M/Z</i>: 479.2 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺, ESI⁺, RT = 3.18 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 2H), 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.51 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.97 (dd, <i>J</i> = 9.5, 4.6 Hz, 1H), 4.63 – 4.55 (m, 2H), 4.37 (ddd, <i>J</i> = 11.0, 8.2, 6.1 Hz, 1H), 2.33 – 2.27 (m, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.09 – 2.04 (m, 1H), 2.00 – 1.92 (m, 1H).
109	 3<i>R</i>および6<i>S</i>として任意に割り当てられた立体化学	2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-2-オキソピペリジン-3-イル]アセトアミド(3 <i>R</i> および6 <i>S</i> として任意に割り当てられた立体化学)	<i>Rac</i> -2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[6-[5-(4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-2-オキソピペリジン-3-イル]アセトアミド(実施例 37)(方法 C6)	<i>M/Z</i>: 479.2 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺, ESI⁺, RT = 3.18 (S4)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 – 8.01 (m, 2H), 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.51 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 6.89 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.97 (dd, <i>J</i> = 9.5, 4.6 Hz, 1H), 4.64 – 4.53 (m, 2H), 4.37 (ddd, <i>J</i> = 11.1, 8.1, 6.1 Hz, 1H), 2.33 – 2.27 (m, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.09 – 2.03 (m, 1H), 1.96 (qd, <i>J</i> = 12.6, 3.4 Hz, 1H).
110	 3<i>S</i>として任意に割り当てられた立体化学	2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[3-(トリフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド(3 <i>S</i> として任意に割り当てられた立体化学)	2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[3-(トリフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド(実施例 96)(方法 C7)	<i>M/Z</i>: 508, 510 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺, ESI⁺, RT = 2.07 (S4)	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 7.33 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.8 Hz, 1H), 6.72 – 6.62 (m, 2H), 5.01 – 4.94 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (dp, <i>J</i> = 11.8, 4.0, 3.4 Hz, 1H), 3.97 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.3 Hz, 1H), 3.85 – 3.63 (m, 4H), 3.33 (dd, <i>J</i> = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 12.0, 8.1 Hz, 1H), 2.42 – 2.31 (m, 1H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 2.00 – 1.86 (m, 2H), 1.61 – 1.52 (m, 1H).
111	 3<i>R</i>として任意に割り当てられた立体化学	2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[3-(トリフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド(3 <i>R</i> として任意に割り当てられた立体化学)	2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)- <i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-{5-[3-(トリフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル}ピペリジン-3-イル]アセトアミド(実施例 96)(方法 C7)	<i>M/Z</i>: 508, 510 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺, ESI⁺, RT =	¹ H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 7.33 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.73 – 6.60 (m, 2H), 5.02 – 4.94 (m,

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 4】

		シ)ピロリジン -1-イル]-1,3,4- オキサジア ゾール-2-イル} ピペリジン-3- イル]アセトア ミド(3 <i>R</i> とし て任意に割り 当てられた立 体化学)	シ)ピロリジ ン-1-イル]- 1,3,4-オキサ ジアゾール- 2-イル}ピペ リジン-3-イ ル]アセトア ミド(実施例 96)(方法 C7)	2.07 (S4)	1H), 4.46 (s, 2H), 4.10 – 3.93 (m, 2H), 3.81 – 3.66 (m, 4H), 3.33 (dd, <i>J</i> = 11.9, 3.5 Hz, 1H), 2.60 (dd, <i>J</i> = 11.9, 8.1 Hz, 1H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.15 – 1.87 (m, 4H), 1.58 – 1.52 (m, 1H).
--	--	---	---	--------------	---

10

【0397】

II アッセイ

HEK-ATF4 高含有量画像化アッセイ

実施例化合物を HEK-ATF4 高含有量画像化アッセイにおいて試験して、ツニカマイシン誘発 ISR を防止するためのそれらの薬理学的効力を判定した。野生型 HEK293 細胞を、384 ウェル画像化アッセイプレートにおいて、1 ウェル当たり 12,000 細胞の密度で成長培地 (DMEM/F12、10% の FBS、2 mM の L-グルタミン、100 U/mL のペニシリン-100 μg/mL のストレプトマイシンを含有する) 中に平板培養し、37℃、5% の CO₂ でインキュベートした。24 時間後に、培地を 1 ウェル当たり 50 μL のアッセイ培地 (DMEM/F12、0.3% の FBS、2 mM の L-グルタミン、100 U/mL のペニシリン-100 μg/mL のストレプトマイシン) に変えた。実施例化合物を DMSO 中に系列希釈し、中間プレート中にスポットし、3.3 μM のツニカマイシンを含有するアッセイ培地で前希釈することで、11 倍過剰の最終アッセイ濃度を得た。実施例化合物試験エリアに加えて、プレートは、アッセイ正常化目的で複数の対照ウェル、ツニカマイシンを含有するが例化合物を含有しないウェル (高対照)、同様に、実施例化合物もツニカマイシンも含有しないウェル (低対照) も含有していた。5 μL を中間プレートからアッセイプレート中に移すこと、続いて、6 時間の間 37℃、5% の CO₂ でインキュベーションによって、アッセイを開始した。引き続いて、細胞を固定し (PBS 中 4% の PFA、20 分室温で)、間接 ATF4 免疫蛍光染色 (一次抗体ウサギ抗 ATF4、クローン D4B8、Cell Signaling Technologies; 二次抗体 Alexa Fluor 488 ヤギ抗ウサギ IgG (H+L)、ThermoFisher Scientific) に供した。ヘキスト染料 (ThermoFisher Scientific) を使用して核を染色し、405 nm および 488 nm の励起が備えられている Opera Phenix High Content 画像化プラットフォーム上でプレートを画像化した。最終的に、スクリプトベースのアルゴリズムを使用して画像を分析した。主読み出し HEK-ATF4 で、核と細胞質との間の ATF4 シグナル比をモニタリングした。ツニカマイシンは、全体的 ATF4 比シグナルの増加を誘発し、これは ISR モジュレート実施例化合物によって防止された。加えて、HEK-Cell Count 読み出しを、健康な細胞に対応する染色核の数をカウントすることから誘導した。この読み出しは、内部毒性対照として働いた。本明細書における実施例化合物は、Cell Count の有意な低減を生成しなかった。

20

30

40

【0398】

試験された実施例化合物の HEK ATF4 活性は、表 23 において以下の通りに提供されている：

+++ = IC₅₀ 1~500 nM; ++ = IC₅₀ > 500~2000 nM; + = IC₅₀ > 2000~15000 nM。

【0399】

50

【表 2 3 - 1】

表23

実施例番号	HEK-ATF4活性
2	+++
7	+++
9	+++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	++
15	+++
17	+
18	++
19	++
20	+++
21	++
22	++
23	+++
24	++
25	+++
26	+
27	+++
28	+
29	++
31	+
33	+++
34	++
35	+++
36	++
37	+++
38	+
39	+
40	+++
42	+++

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 2】

43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	++
50	+++
51	++
52	+++
53	+++
54	+++
55	+++
57	++
59	++
60	+++
61	+
63	++
64	+
65	++
66	++
67	+++
68	+
69	+++
70	+++
71	++
72	+
73	++
74	+++
75	+++
76	++
77	+++
78	+++
79	+
80	+++
81	++

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 3】

82	+++
83	+++
84	+++
85	+++
86	+++
87	+++
88	++
90	++
91	+++
92	++
93	++
94	+
95	+++
98	+++
100	+++
101	+++
102	++
103	+++
105	++
106	+
107	+
108	+
109	+++
110	+++
111	+++
112	+++
113	+++

10

20

30

【0 4 0 0】

プロトコールー選択緩衝液中の熱力学的（平衡）可溶性

40

実施例化合物を、選択緩衝液アッセイにおいて熱力学的（平衡）可溶性について試験した。試験化合物を、粉末形態で、4 mL のガラスバイアル中に秤量し、選択培地の算出体積を添加することで、可溶性試験（1 mg / mL）の標的濃度に達した。溶液を次いで、終夜室温で光から保護されて攪拌した。溶液を 0.45 μm の PTFE 膜に通して周囲温度で濾過した。結果として得られた濾液のアリコート、DMSO 中の試験化合物 0.8 mg / mL の参照溶液に対して、下に記載されている UPLC-UV 方法を使用して定量化した。培地組成物：リン酸緩衝液 50 mM（pH = 2.0）、リン酸 85% を用いて pH 2 で調整された超純水 200 mL 中の NaH₂PO₄・H₂O 690 mg；酢酸緩衝液 50 mM（pH = 5.5）、酢酸 99.8% を用いて pH 5.5 で調整された超純水 200 mL 中の無水酢酸ナトリウム 820 mg；リン酸緩衝液 50 mM（pH = 7.4）、N

50

a_2HPO_4 の0.1M溶液40.5mL+ NaH_2PO_4 の0.1M溶液9.5mL。分析条件：逆相Acquity BEH C18カラム(2.1mm×50mm、1.7μm；温度：40℃)、および1.8分かけて10～95%のB(A=H₂O中0.1%ギ酸；B=ACN中0.05%のギ酸)、次いで0.8分間100%のBの勾配を使用するWaters Acquity UPLC Class-PDA-QDaシステムを用いて、0.65mL/minの流量で0.4μLの注入体積を用いて、UPLC-UV-MS分析を行った。光ダイオードアレイ検出器を使用して、UVクロマトグラムを220nm、254nmおよび290nmで記録した。150から900M/Z範囲において1秒当たり10走査のサンプリング速度で、QDa検出器を使用して、質量スペクトルを記録した。Empower(登録商標)3ソフトウェアを使用して、データを統合した。データ分析：濾液中の化合物のUVクロマトグラフィーピークの表面積対参照溶液中の化合物のUVクロマトグラフィーピークの表面積の比を介して、選択培地における試験化合物の平衡溶解度を算出した。

10

【0401】

プロトコールーインビトロRapid ICEを使用したテール電流記録によるhERGチャネルに対する効果の尺度

ヒトERGカリウムチャネル(hERG)テール電流を阻害することにおける実施例化合物の効力を、誘発性プロモーター下にてhERG cDNAで安定してトランスフェクトされた組換えHEK293細胞株において、Rapid ICE(急速イオンチャネル電気生理)アッセイを使用して判定した。Rapid ICEは、QPatch HTXシステム(Sophion Bioscience A/S)を利用する自動パッチークランプアッセイである。簡潔には、誘発性HEK hERG細胞を、10%のFBS、1%の非必須アミノ酸、1%のピルビン酸ナトリウム、2mMのL-グルタミン、15μg/mLのブラストサイジン、および100μg/mLのハイグロマイシンが補充されている最小必須培地中で培養した。記録前24、48または72時間の間、10μg/mLのテトラサイクリンを添加することによって、hERGチャネル発現誘発を得た。

20

【0402】

実験の当日に、細胞をTrypLEで剥離し、機器上に載せるように調製した。25mMのHepesおよび大豆トリプシン阻害剤を含有する血清フリー培地7mL中に細胞を再懸濁し、直ちに機械の細胞貯蔵タンクに入れた。細胞外緩衝液の組成は以下(mM)であった：NaClが137、KClが4、CaCl₂が1.8、MgCl₂が1.0、D-グルコースが10、N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸(HEPES)が10、1MのNaOHでpH7.4。細胞内液の組成は以下(mM)であった：KClが130、MgCl₂が1.0、エチレングリコールビス(β-アミノエチルエーテル)-N,N,N',N'-四酢酸(EGTA)が5、MgATPが5、HEPESが10、1MのKOHでpH7.2。電圧プロトコールは、以下のステップを含んでいた：200ミリ秒間で-80mVから-50mVへ、4.8秒間で+20mVのステップ、5秒間で-50mVへのステップ、次いで-80mVの保持電位へのステップ。化合物をDMSO中に溶解させ、細胞外緩衝液中に希釈することで、0.3%のDMSO中の最終試験濃度(0.3、3および30μM)を達成した。電圧プロトコールを実行し、実験中に連続的に記録した。細胞外緩衝液中0.3%のDMSOに対応するビヒクルを次いで3分間適用し、その後、試験物質がトリプリケートで続いた。標準的な組み合わせ曝露時間は5分だった。4つの逐次電圧パルスから記録されたテール電流振幅値の平均を使用して、ビヒクル前処理と比較した残留電流(%対照)を算出することによって試験物質の効果を各細胞について算出した。データを、試験された各濃度について%阻害として報告し、QPatchソフトウェアを使用してIC₅₀値を推定した。少なくとも2つの細胞、および結果が相違していたならば、いっそう多くの細胞を試験した。

30

40

【0403】

プロトコールーLogD7.4アッセイ

リン酸緩衝液(1M)を脱イオン化水で20mMに希釈し、リン酸または水酸化ナトリ

50

ウムでpH 7.4 (±0.05) に調整した。リン酸緩衝液 (20 mM) および1-オクタノールの1:1混合物を終夜回転させることによって飽和し、この時間後、2つの相を分離させた。自動化液体取り扱い器を使用して、以下の手順を実施した: アッセイおよび対照化合物の20 mMのDMSOストックを、1化合物当たり5 mMの最終濃度を与える1ウェル当たり4種の化合物のカセットを提供するように再フォーマットした。デュプリケートで、カセット化合物5 μLを、96ウェルプレートにおいて、495 μLの1-オクタノール (緩衝液で飽和された)、続いて緩衝液 (1-オクタノールで飽和された) 495 μLに添加し、25 μMの最終インキュベーション濃度 (全ての化合物が単一のマトリックスに分配したならば、いずれかの層において50 μMのマックス濃度) を与えた。緩衝液およびオクタノール層を互いに3回吸引および分注することによって、層を混合した。プレートを密閉し、120分間振盪し、次いで25℃で15分間4600 rpmにて遠心分離した。1-オクタノール層および緩衝液層を別々にサンプリングし (確実に相互汚染しない)、それぞれのサンプルを60:40のACN:0.1 M酢酸アンモニウムpH 7.4で希釈することで (外部標準を含有する; スルフィソキサゾール、アッセイ濃度120 nM)、0.025 μM、0.5 μMの1-オクタノール層および0.5 μMの緩衝液層濃度の最終の理論的最大濃度を得た。アッセイ緩衝液層をアセトニトリルで希釈することによって第2の緩衝液サンプルを調製することで (外部標準を含有する; スルフィソキサゾール、アッセイ濃度120 nM)、20 μMの理論的最大濃度を得た。分析用サンプルをLC-MS/MSによって分析し、Log Dを以下に示されている通りに算出した:

【数1】

$$\text{LogD (pH 7.4)} = \text{Log} \left(\frac{\text{PA}_{\text{オクタノール中の分析物}} / \text{PA}_{\text{ES}}}{\text{PA}_{\text{緩衝液中の分析物}} / \text{PA}_{\text{ES}}} \right)$$

【0404】

ここで、PA=ピーク面積およびES=外部標準である。

【0405】

生物学の実施例: 親油性および可溶性

近年、薬物候補の臨床的成功をそれらの物理化学的特性と関連付ける医薬品化学文献において多数の報告がある。親油性の程度は、特に、薬物候補の全体的特性および可能性の高い運命を定義する際に重要な因子として脚光が当てられており (29)、典型的に、それは、log Dが1から3の範囲にあるならば有益である。表24を参照して、本発明の選択化合物は、この範囲内にあるlog D値を有し、この点において、前に報告されている類似体および同様の類似体に対する改善を表す。

【0406】

同様に、薬物候補の難溶性は、薬物開発失敗のリスクの増加と関連している (30)。その上、表24を参照して、本発明の選択化合物は、最先端技術の構造的に同様の化合物と比較して、より高い水可溶性を示す。さらなる実施例化合物に関連する追加の可溶性データは、下記の表25に示されている。

【0407】

10

20

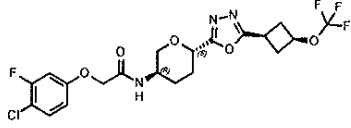
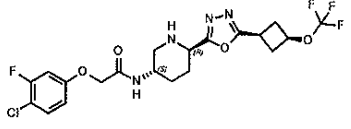
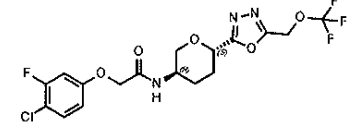
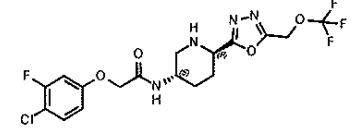
30

40

50

【表 2 4】

表24

実施例番号	構造	可溶性 ($\mu\text{g/mL}$)			LogD	HEK-ATF4 活性*	hERG 活性**
		pH 7.4	pH 5	pH 2			
WO2019046779 Ex 1		<1	<1	<1	3.6	+++	++
50		63	78	適量 [#]	2.7	+++	++
WO2019046779 Ex 30		3	3	3	2.9	++	+++
61		90	156	907	2.3	++	++

*ATF4活性カテゴリー: +++= IC_{50} 1~500nM; ++= IC_{50} >500~2000nM; += IC_{50} >2000nM。

**hERG活性カテゴリー: +++= IC_{50} 1~1000nM; ++= IC_{50} >1000~5000nM; += IC_{50} >5000nM

#アッセイ中に完全に溶解した

【 0 4 0 8 】

【表 2 5】

表25

実施例番号	可溶性(μg/mL)		
	pH 2.0	pH 5.5	pH 7.4
5	適量 [#]	215	278
11	617	60	42
12	651	113	105
13	661	318	240
14	616	814	606
34	994	239	153
50	適量 [#]	78	63
51	945	4	2
52	839	9	7
57	適量 [#]	663	501
60	886	47	91
61	907	156	90
68	909	168	102
75	713	26	22
77	810	98	76
84	717	93	62
85	918	9	6
90	適量 [#]	294	173
95	970	378	230
98	適量 [#]	61	17
110	982	256	132
111	911	9	6
112	812	97	67

#アッセイ中に完全に溶解した

【0409】

生物学的実施例：hERG選択性

薬剤誘発性QT間隔延長およびトルサード・ド・ポアンツ（TdP）の出現は、臨床的リスクとしてよく認識されている。これらの効果はしばしば多因子性である一方で、心臓hERG K⁺チャネルとの薬物の相互作用が、これらの臨床的副作用の顕在化において果たす役割を認識する際に明らかなコンセンサスがある。一般に、hERG K⁺チャネルとの薬物分子の相互作用を最小化することが望ましいことは、広く許容されている（31）。この目的のため、我々は、上に記述されている物理化学的特性（即ちlog Dおよび可溶性－表24 & 25）の改善と、hERG K⁺チャネルに相対するATF4の選択的モジ

ュレーションとのバランスを取ろうとした。

【 0 4 1 0 】

【表 2 6 - 1 】

表26

実施例番号	hERG活性*
2	+++
4	+++
7	+++
9	++
10	++
11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
29	+
31	+++
33	++
35	+++
38	+
40	+++
42	++
43	+
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
50	+
52	+++
53	++
54	+++
55	+
57	+
59	+
60	+++
61	++
64	+

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 2】

65	++
66	++
67	++
68	++
69	+++
70	++
71	++
72	++
75	++
76	+
77	++
78	++
79	+
80	+
81	+
82	+
83	+
84	++
85	++
86	++
87	++
88	++
90	+
91	++
92	++
93	+
94	+
95	++
98	++
100	++
101	+
102	++
103	+
105	+
106	++

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 3】

108	+++
109	+++
110	+
111	++
112	+
113	++

*hERG活性カテゴリ: +++=IC₅₀ 1~1000nM; ++=IC₅₀ >1000~5000nM; +=IC₅₀ >5000nM

10

【0 4 1 1】

表 2 3、2 5 および 2 6 を参照して、本発明の選択化合物は、殊に H E K A T F 4 活性および／もしくは可溶性ならびに／または選択 h E R G 阻害に関して、特性の有利なバランスを呈示する。

【0 4 1 2】

参照

(1) Pakos-Zebrucka K, Koryga I, Mnich K, Ljubic M, Samali A, Gorman A M. The integrated stress response. EMBO Rep. 2016 Oct;17(10):1374-1395. E pub 2016 Sep 14.

20

(2) Wek RC, Jiang HY, Anthony TG. Coping with stress: eIF2 kinases and translational control. Biochem Soc Trans. 2006 Feb;34(Pt 1):7-11.

(3) Donnelly N, Gorman AM, Gupta S, Samali A. The eIF2alpha kinases: their structures and functions. Cell Mol Life Sci. 2013 Oct;70(19):3493-511

(4) Jackson RJ, Hellen CU, Pestova TV. The mechanism of eukaryotic translation initiation and principles of its regulation. Nat Rev Mol Cell Biol. 2010 Feb;11(2):113-27

(5) Lomakin IB, Steitz TA. The initiation of mammalian protein synthesis and mRNA scanning mechanism. Nature. 2013 Aug 15;500(7462):307-11

30

(6) Pain VM. Initiation of protein synthesis in eukaryotic cells. Eur J Biochem. 1996 Mar 15;236(3):747-71

(7) Pavitt GD. Regulation of translation initiation factor eIF2B at the hub of the integrated stress response. Wiley Interdiscip Rev RNA. 2018 Nov;9(6):e1491.

(8) Krishnamoorthy T, Pavitt GD, Zhang F, Dever TE, Hinnebusch AG. Tight binding of the phosphorylated alpha subunit of initiation factor 2 (eIF2alpha) to the regulatory subunits of guanine nucleotide exchange factor eIF2B is required for inhibition of translation initiation. Mol Cell Biol. 2001 Aug;21(15):5018-30.

40

(9) Hinnebusch, A. G., Ivanov, I. P., & Sonenberg, N. (2016). Translational control by 5' -untranslated regions of eukaryotic mRNAs. Science, 352(6292), 1413 -1416.

(10) Young, S. K., & Wek, R. C. (2016). Upstream open reading frames differentially regulate gene-specific translation in the integrated stress response. The Journal of Biological Chemistry, 291(33), 16927 -16935.

(11) Lin JH, Li H, Zhang Y, Ron D, Walter P (2009) Divergent effects of PERK and IRE1 signaling on cell viability. PLoS ONE 4: e4170

(12) Tabas I, Ron D. Nat Cell Biol. 2011 Mar;13(3):184-90. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress.

50

(13) Shore GC, Papa FR, Oakes SA. *Curr Opin Cell Biol.* 2011 Apr;23(2):143-9. Signaling cell death from the endoplasmic reticulum stress response.

(14) Bi M, Naczki C, Koritzinsky M, Fels D, Blais J, Hu N, Harding H, Novoa I, Varia M, Raleigh J, Scheuner D, Kaufman RJ, Bell J, Ron D, Wouters BG, Koumenis C. *EMBO J.* 2005 Oct 5;24(19):3470-81 ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth.

(15) Bobrovnikova-Marjon E, Grigoriadou C, Pytel D, Zhang F, Ye J, Koumenis C, Cavener D, Diehl JA. *Oncogene.* 2010 Jul 8;29(27):3881-95 PERK promotes cancer cell proliferation and tumor growth by limiting oxidative DNA damage.

10

(16) Avivar-Valderas A, Salas E, Bobrovnikova-Marjon E, Diehl JA, Nagi C, Debnath J, Aguirre-Ghiso JA. *Mol Cell Biol.* 2011 Sep;31(17):3616-29. PERK integrates autophagy and oxidative stress responses to promote survival during extracellular matrix detachment.

(17) Blais, J. D.; Addison, C. L.; Edge, R.; Falls, T.; Zhao, H.; Kishore, W.; Koumenis, C.; Harding, H. P.; Ron, D.; Holcik, M.; Bell, J. C. *Mol. Cell. Biol.* 2006, 26, 9517-9532. PERK-dependent translational regulation promotes tumor cell adaptation and angiogenesis in response to hypoxic stress.

(18) Taalab YM, Ibrahim N, Maher A, Hassan M, Mohamed W, Moustafa AA, Salama M, Johar D, Bernstein L. *Rev Neurosci.* 2018 Jun 27;29(4):387-415. Mechanisms of disordered neurodegenerative function: concepts and facts about the different roles of the protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK).

20

(19) Remondelli P, Renna M. *Front Mol Neurosci.* 2017 Jun 16;10:187. The Endoplasmic Reticulum Unfolded Protein Response in Neurodegenerative Disorders and Its Potential Therapeutic Significance.

(20) Halliday M, Mallucci GR. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015 Jun;41(4):414-27. Review: Modulating the unfolded protein response to prevent neurodegeneration and enhance memory.

(21) Halliday M, Radford H, Sekine Y, Moreno J, Verity N, le Quesne J, Ortori CA, Barrett DA, Fromont C, Fischer PM, Harding HP, Ron D, Mallucci GR. *Cell Death Dis.* 2015 Mar 5;6:e1672. Partial restoration of protein synthesis rates by the small molecule ISRIB prevents neurodegeneration without pancreatic toxicity.

30

(22) Moreno JA, Radford H, Peretti D, Steinert JR, Verity N, Martin MG, Halliday M, Morgan J, Dinsdale D, Ortori CA, Barrett DA, Tsaytler P, Bertolotti A, Willis AE, Bushell M, Mallucci GR. *Nature* 2012; 485: 507-11. Sustained translational repression by eIF2 α -P mediates prion neurodegeneration.

(23) Skopkova M, Hennig F, Shin BS, Turner CE, Stanikova D, Brennerova K, Stanik J, Fischer U, Henden L, Muller U, Steinberger D, Leshinsky-Silver E, Bottani A, Kurdiova T, Ukropec J, Nyitrayova O, Kolnikova M, Klimes I, Borck G, Bahlo M, Haas SA, Kim JR, Lotspeich-Cole LE, Gasperikova D, Dever TE, Kalscheuer VM. *Hum Mutat.* 2017 Apr;38(4):409-425. EIF2S3 Mutations Associated with Severe X-Linked Intellectual Disability Syndrome MEHMO.

40

(24) Hamilton EMC, van der Lei HDW, Vermeulen G, Gerver JAM, Lourenco CM, Naidu S, Mierzevska H, Gemke RJB, de Vet HCW, Uitdehaag BMJ, Lissenberg-Witte BI; VWM Research Group, van der Knaap MS. *Ann Neurol.* 2018 Aug;84(2):274-288. Natural History of Vanishing White Matter.

(25) Bugiani M, Vuong C, Breur M, van der Knaap MS. *Brain Pathol.* 2018 May;28(3):408-421. Vanishing white matter: a leukodystrophy due to astro

50

cytic dysfunction.

(26) Wong YL, LeBon L, Edalji R, Lim HB, Sun C, Sidrauski C. Elife. 2018 Feb 28;7. The small molecule ISRIB rescues the stability and activity of Vanishing White Matter Disease eIF2B mutant complexes.

(27) Wong YL, LeBon L, Basso AM, Kohlhaas KL, Nikkel AL, Robb HM, Donnelly-Roberts DL, Prakash J, Swensen AM, Rubinstein ND, Krishnan S, McAllister FE, Haste NV, O'Brien JJ, Roy M, Ireland A, Frost JM, Shi L, Riedmaier S, Martin K, Dart MJ, Sidrauski C. Elife. 2019 Jan 9;8. eIF2B activator prevents neurological defects caused by a chronic integrated stress response.

(28) Nguyen HG, Conn CS, Kye Y, Xue L, Forester CM, Cowan JE, Hsieh AC, Cunningham JT, Truillet C, Tameire F, Evans MJ, Evans CP, Yang JC, Hann B, Koumenis C, Walter P, Carroll PR, Ruggero D. Sci Transl Med. 2018 May 2; 10(439). Development of a stress response therapy targeting aggressive prostate cancer.

(29) Waring M, Expert Opinion on Drug Discovery Volume 5, 2010 - Issue 3, 235-248. Lipophilicity in Drug Discovery.

(30) Alelyunas YW, et.al. Bioorg.Med.Chem.Lett., 20(24) 2010, 7312-7316. Experimental solubility profiling of marketed CNS drugs, exploring solubility limit of CNS discovery candidate.

(31) Redfern WS, et.al., Cardiovascular Research 58(2003), 32-45. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs.

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	31/4245(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
		A 6 1 K	31/4245	

(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

ンドン、ミルトン・パーク、イノベーション・ドライブ 1 1 4、エヴォテック・（ユーケー）リミテッド

(72)発明者 クリストファー・ジョン・ブラウン

イギリス国オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールゼット、アビンドン、ミルトン・パーク、イノベーション・ドライブ 1 1 4、エヴォテック・（ユーケー）リミテッド

(72)発明者 ジェームズ・リンジー・カー

イギリス国オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールゼット、アビンドン、ミルトン・パーク、イノベーション・ドライブ 1 1 4、エヴォテック・（ユーケー）リミテッド

(72)発明者 セルジュ・コンヴァースーレニエ

イギリス国オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールゼット、アビンドン、ミルトン・パーク、イノベーション・ドライブ 1 1 4、エヴォテック・（ユーケー）リミテッド

(72)発明者 マイケル・コー

イギリス国オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールゼット、アビンドン、ミルトン・パーク、イノベーション・ドライブ 1 1 4、エヴォテック・（ユーケー）リミテッド

(72)発明者 マリッサ・フラワー

イギリス国オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールゼット、アビンドン、ミルトン・パーク、イノベーション・ドライブ 1 1 4、エヴォテック・（ユーケー）リミテッド

(72)発明者 クリストファー・フランシス・パルマー

イギリス国オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールゼット、アビンドン、ミルトン・パーク、イノベーション・ドライブ 1 1 4、エヴォテック・（ユーケー）リミテッド

(72)発明者 イレナ・ドリー・レブレ

イギリス国オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールゼット、アビンドン、ミルトン・パーク、イノベーション・ドライブ 1 1 4、エヴォテック・（ユーケー）リミテッド

(72)発明者 モハマド・サバ

イギリス国オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールゼット、アビンドン、ミルトン・パーク、イノベーション・ドライブ 1 1 4、エヴォテック・（ユーケー）リミテッド

(72)発明者 スコット・サドラー

イギリス国オックスフォードシャー オーエックス 1 4 4 アールゼット、アビンドン、ミルトン・

-
- パーク・イノベーション・ドライブ１１４．エヴォテック・（ユーケー）リミテッド
- (72)発明者 ジョナサン・シャイン
イギリス国オックスフォードシャー オーエックス１４ ４アールゼット．アビンドン．ミルトン・
- パーク・イノベーション・ドライブ１１４．エヴォテック・（ユーケー）リミテッド
- (72)発明者 ダリル・シモン・ウォルター
イギリス国オックスフォードシャー オーエックス１４ ４アールゼット．アビンドン．ミルトン・
- パーク・イノベーション・ドライブ１１４．エヴォテック・（ユーケー）リミテッド
- 審査官 鳥居 福代
- (56)参考文献 国際公開第２０１９／０４６７７９（WO，A１）
国際公開第２０１７／２１２４２５（WO，A１）
国際公開第２０１７／２１２４２３（WO，A１）
国際公開第２０１９／０９００８１（WO，A１）
特表２０１６－５１７４４２（JP，A）
国際公開第２００１／０５４５０７（WO，A１）
特表２００７－５３２６７２（JP，A）
- (58)調査した分野 (Int.Cl.，DB名)
C 0 7 D
A 6 1 K
A 6 1 P
CAp l u s／REGISTRY（STN）