

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-530446

(P2020-530446A)

(43) 公表日 令和2年10月22日 (2020. 10. 22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 237/04 (2006. 01)	C 0 7 C 237/04 D	4 C 0 5 0
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 5 6
A 6 1 P 25/28 (2006. 01)	A 6 1 P 25/28	4 C 0 6 3
A 6 1 P 25/02 (2006. 01)	A 6 1 P 25/02	4 C 0 6 5
A 6 1 P 21/00 (2006. 01)	A 6 1 P 21/00	4 C 0 6 9
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 205 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-505383 (P2020-505383)	(71) 出願人	518086619
(86) (22) 出願日	平成30年8月8日 (2018. 8. 8)		デナリ セラピューティクス インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	令和2年2月28日 (2020. 2. 28)		Denali Therapeutics Inc.
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/045868		アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポイント ブールバード 161
(87) 国際公開番号	W02019/032743		
(87) 国際公開日	平成31年2月14日 (2019. 2. 14)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	62/543, 307		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成29年8月9日 (2017. 8. 9)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	62/553, 728	(74) 代理人	100181674
(32) 優先日	平成29年9月1日 (2017. 9. 1)		弁理士 飯田 貴敏
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化合物、組成物、及び、方法

(57) 【要約】

本開示は、一般的に、真核生物開始因子2 Bモジュレーター、または、医薬として許容可能なその塩、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ、ならびに、その製造、及び、使用の方法に関する。本明細書では、神経変性疾患（例えば、プリオン病の神経変性）の処置、及び／または、予防に有用な化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグを提供する。

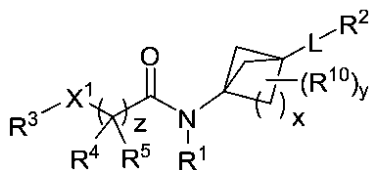
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 26】



I

10

または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグであって、式中：

L は、1～6 個の R^{10} で任意に置換したヘテロアルキレンであり、または、L は、任意に置換したヘテロシクリル、または、任意に置換したヘテロアリールであり、ただし、L が、任意に置換したヘテロシクリルであり、かつ、窒素環原子を介して架橋シクロアルキルに結合しておれば、結合点に隣接する L での炭素原子は、=O または =S で置換していない；

x は、1 または 2 である；

z は、0 または 1 である、ただし、z は 0 であり、かつ、 X^1 は O であり、そして、 R^3 は、アルキルではない；

20

X^1 は、O、 NR^9 、または、結合である；

R^1 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルであり、それらの各々を、水素以外は、1 つ以上のハロ、オキソ、アセチル、アミノ、ヒドロキシル、または、 C_{1-12} アルキルで任意に置換し、または、 R^1 及び R^5 は、互いに結合してヘテロシクリル環を形成する；

R^2 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルコキシ、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、水素以外は、1 つ以上の R^{11} で任意に置換し、ただし、L は、ヘテロアルキレンであり、 R^2 は、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであれば、それらの各々を、1 つ以上の R^{11} で任意に置換する；

30

R^3 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、水素以外は、1 つ以上の R^{11} で任意に置換する；

R^4 及び R^5 のそれぞれは、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、または、 C_{2-12} アルキニルであり、それらの各々を、水素以外は、1 つ以上のハロ、オキソ、アセチル、アミノ、または、ヒドロキシルで独立して任意に置換する；

または、 R^3 、及び、 R^4 は、それらが結合している原子と共に互いに結合して C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルを形成し、それらの各々を、1 つ以上の R^{11} で任意に置換する；

40

または、 R^4 、及び、 R^5 は、それらが結合している原子と共に互いに結合して C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、または、ヘテロアリールを形成し、それらの各々を、1 つ以上の R^{11} で任意に置換する；

R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれは、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 、または、 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ であり、式中、 R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、独立して、1 つ以上の R^{12}

50

で任意に置換する；または

R^6 、 R^7 、及び、 R^8 の2つが、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロ、オキソ、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；

R^9 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上のハロ、オキソ、アセチル、アミノ、ヒドロキシル、または、 C_{1-12} アルキルで任意に置換する；

それぞれの R^{10} は、独立して、ハロ、 C_{1-12} アルキル、または、 C_{1-12} ハロアルキルである；

yは、1、2、3、4、5、6、7、または、8である；

それぞれの R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、または、 $-NR^6C(O)OR^7$ であり、式中、 R^{11} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、独立して、1つ以上の R^{12} で任意に置換する；

それぞれの R^{12} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、または、 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ であり、式中、 R^{12} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、1つ以上のハロ、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで独立して任意に置換する；

それぞれの R^{20} 、及び、 R^{21} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；または、

R^{20} 、及び、 R^{21} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロ、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；及び

それぞれの R^{30} 、及び、 R^{31} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；または、

R^{30} 、及び、 R^{31} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロ、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する、

前記化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ。

【請求項2】

zが0であり、かつ、 X^1 が結合である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式 I I

10

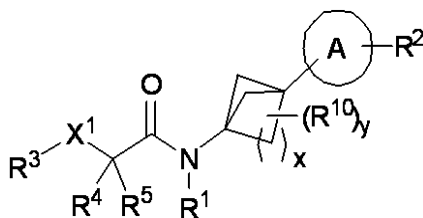
20

30

40

50

【化 27】



I I

で表される前記化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグであって、式中、環 A は、任意に置換したヘテロシクリル、または、任意に置換したヘテロアリールであり、ただし、環 A が、任意に置換したヘテロシクリルであり、かつ、窒素環原子を介して架橋シクロアルキルに結合しておれば、結合点に隣接する環 A の炭素原子は、=O または =S で置換されていない、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 4】

X¹ が、O である、請求項 1 または 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

x が、1 である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

L または環 A が、任意に置換したヘテロアリール環である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 7】

L または環 A が、任意に置換した 5 員 C₂₋₄ ヘテロアリール環である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

L または環 A が、1～3 個の窒素環原子、及び、任意に 1 または 2 個の酸素、及び／または、硫黄原子を有する、任意に置換した 5 員 C₂₋₄ ヘテロアリール環である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

L または環 A が、任意に置換したトリアゾール、オキサゾール、イミダゾール、オキサジアゾール、ベンゾオキサゾール、ピラゾール、トリアゾール、チアジアゾール、テトラゾール、または、イソオキサゾールである、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 10】

L または環 A が、任意に置換したヘテロシクリル環である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

L または環 A が、任意に置換した 5 員 C₂₋₄ ヘテロシクリルである、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

L または環 A が、1～3 個の窒素環原子、及び、任意に 1 または 2 個の酸素、及び／または、硫黄原子を有する、任意に置換した 5 員 C₂₋₄ ヘテロシクリル環である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 13】

L または環 A が、任意に置換したピロリジン、イミダゾリジン、ジヒドロピロール、オキサチアゾリジン、ジヒドロイソオキサゾール、または、オキサゾリジンである、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

環 A が、1～5 個の R¹⁻³ でさらに置換することができ、それぞれの R¹⁻³ を、ハロ、シアノ、オキソ、チオキソ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ハロアルキル、または、C₁₋₆ ハロアルコキシから独立して選択する、請求項 3～13 のいずれ

50

か 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

環 A が、さらに置換されておらず、かつ、 R^2 が、1 つ以上の R^{11} で任意に置換した C_{3-10} シクロアルキルである、請求項 3 から 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^2 が、水素、または、ハロである、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

R^2 が、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルコキシ、ヘテロシクリル、または、アリールであり、それらの各々を、1～6 個の R^{11} で任意に置換する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 18】

R^2 が、1 つ以上の R^{11} で任意に置換した C_{3-10} シクロアルキルである、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

R^2 が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、フェニル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、または、シクロブトキシであり、それらの各々を、1～6 個の R^{11} で任意に置換する、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

R^2 を、少なくとも 1 つの R^{11} で置換する、請求項 19 に記載の化合物。

20

【請求項 21】

R^{11} が、ヒドロキシル、ハロ (C_{1-6} アルコキシ)、ハロ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、フェニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、シアノ、ハロ (C_{1-6} アルキル)、ハロ (C_{1-6} アルコキシ) シクロアルコキシ、ハロ (C_{1-6} アルコキシ) アルキル、ハロ (ヘテロシクリル)、または、ハロフェノキシである、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 22】

R^2 が、(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)メチル、1-フルオロシクロプロピル、1, 1, 1-トリフルオロエチル、2-メチルシクロプロピル、2, 2-ジフルオロシクロプロピル、3-(ジフルオロメトキシ)シクロブチル、3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシメチル、3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル、3-(トリフルオロメトキシ)プロピル、3-(トリフルオロメチル)シクロブチル、3-シアノシクロブチル、3, 3-ジフルオロ-1-メチル-プロピル、4-クロロ-3-フルオロ-フェニル、フェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、2-ヒドロキシメチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、4-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル、4-クロロ-2, 3-ジフルオロフェニル、4-クロロ-2, 5-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、3-フルオロ-2-メチルフェニル、4-フルオロ-3-メチルフェニル、4-クロロ-2-フルオロ-フェニル、5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル、6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル、2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル、5-フルオロピリジン-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)シクロブタ-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)シクロブタ-1-イル、2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル、3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブチル、5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、2-メトキシカルボニル-4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ、4-クロロフェニル、ベンジル、2-シアノシクロブチル

30

40

50

、2-ヒドロキシシクロブチル、シクロブトキシメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルメチル、ヒドロキシシクロブチル、メチル、N-tert-ブトキシ(カルボニル)アゼチジン-3-イル、N-tert-ブトキシ(カルボニル)ピロリジン-3-イル、テトラヒドロフラニル、トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシ、(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ、トリフルオロメトキシエチル、トリフルオロメトキシメチル、3-(1、1-ジフルオロエチル)シクロブチル、3-(1、1、1-トリフルオロエチル)アゼチジニル、3-(トリアゾール-2-イル)シクロブチル、3-(トリフルオロメチルチオ)シクロブチル、3-(シクロプロピル)シクロブチル、(3、3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル、(3、3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル、1-(2、2、2-トリフルオロ-1-メチル-エチル)アゼチジン-3-イル、1-(2、2、2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル、1-(2、2、2-トリフルオロエチル)ピラゾール-3-イル、1-(2、2、2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル、1-(2、2-ジフルオロエチル)アゼチジン-3-イル、1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルアゼチジン-3-イル、2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル、2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル、2-(トリフルオロメトキシメチル)シクロプロピル、2、2-ジフルオロ-1、1-ジメチル-エチル、2-メチル-1-(2、2、2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル、3-(トリフルオロメトキシメチル)シクロブチル、3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル、3-フルオロ-1-(2、2、2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル、4-(2、2、2-トリフルオロエチル)モルホリン-2-イル、4-tert-ブトキシカルボニル-モルホリン-2-イル、5-(トリフルオロメトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル、2-(トリフルオロメトキシ)メチル)シクロプロピル、または、5-フルオロ-3-ピリジルである、請求項3に記載の化合物。

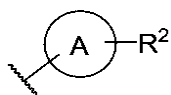
10

20

【請求項23】

前記部分

【化28】



30

が、(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)メチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、1-(3-シアノシクロブチル)トリアゾール-4-イル、1-(3-ヒドロキシシクロブチル)トリアゾール-4-イル、1-(4-クロロフェニル)トリアゾール-4-イル、1-ベンジルトリアゾール-4-イル、1-シクロブチルトリアゾール-4-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、2-(3-シアノシクロブチル)トリアゾール-4-イル、2-(トリフルオロメトキシ)エチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、2-シクロブチルトリアゾール-4-イル、3-[(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]-イミダゾール-1-イル、3-シアノシクロブチル)トリアゾール-4-イル、3-シクロブチルイソオキサゾール-5-イル、4-(シクロブチルメチル)イミダゾール-1-イル、4-[3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]イミダゾール-1-イル、4-シクロブチルイミダゾール-1-イル、4-シクロブチルオキサゾール-2-イル、5-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)メチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、5-(1-フルオロシクロプロピル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-(2-シクロプロピルエチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-(2、2-ジフルオロシクロプロピル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-(2、2、2-トリフルオロエチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-(3-シアノシクロブチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-(3、3-ジフルオロ-1-メチル-プロピル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-(4-クロロ-3-フルオロフェニ

40

50

ル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-(シクロブトキシメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-(シクロブチルメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-(シクロプロピルメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、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、5-[(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) メチル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-[[3-(トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] メチル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-[2-メチルシクロプロピル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-[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、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、5-[3-(トリフルオロメチル) シクロブチル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-[N-(1, 1, 1-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、5-[N-(1, 1, 1-トリフルオロエチル) ピロリジン-3-イル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-[N-tert-ブトキシ(カルボニル) アゼチジン-3-イル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-[N-tert-ブトキシ(カルボニル) ピロリジン-3-イル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-シクロブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-シクロブチル-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル、5-シクロブチルイソオキサゾール-3-イル、5-シクロブチルオキサゾール-2-イル、5-シクロペンチル-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル、または、オキサゾリジン-2-オン-5-イル、である請求項3に記載の化合物。

10

20

【請求項24】

R³が、1つ以上のR¹⁻¹で任意に置換したC₁₋₁₂アルキルである、先行請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項25】

R³が、C₃₋₁₀シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、1つ以上のR¹⁻¹で任意に置換する、先行請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項26】

R³が、C₃₋₁₀シクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、1つ以上のR¹⁻¹で任意に置換する、先行請求項のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項27】

R³が、シクロブチル、トリアゾリル、または、フェニルであり、それらの各々を、1つ以上のR¹⁻¹で任意に置換する、先行請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項28】

R³が、任意に置換したフェニルである、先行請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項29】

R³を、ハロ、シアノ、1つ以上のハロで任意に置換したC₁₋₁₂アルキル、及び、1つ以上のハロで任意に置換したC₁₋₁₂アルコキシから独立して選択する、請求項28に記載の化合物。

40

【請求項30】

R³が、クロロ、フルオロ、または、それらの組み合わせで置換したフェニルである、先行請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項31】

R³が、3, 4-ジフルオロフェニル、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-イル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)エチル、2-(トリフルオロメトキシ)エチル、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、6-クロロクロマン-2-イル、6-フルオロクロマン-2-イル、5-ク

50

ロロベンゾ [d] オキサゾール-2-イル、6- (トリフルオロメチル) キノリン-2-イル、3-クロロキノリン-7-イル、7-クロロキノリン-3-イル、6-クロロキノリン-2-イル、7-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、6-フルオロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル、3- (2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) シクロブチル、3- (トリフルオロメトキシ) フェニル、5-クロロベンゾ [d] チアゾール-2-イル、7-クロロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル、7-クロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-2-イル、5-フルオロベンゾ [d] オキサゾール-2-イル、7-プロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、6-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、7-クロロピロロ [1, 2-c] ピリミジン-3-イル、7-クロロイソキノリン-3-イル、7-クロロシンノリン-3-イル、7-プロモイソキノリン-3-イル、7- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、キノリン-2-イル、キノキサリン-2-イル、6-フルオロキノリン-2-イル、6-プロモキノリン-2-イル、キナゾリン-2-イル、6-クロロベンゾ [d] チアゾール-2-イル、5-プロモベンゾ [d] オキサゾール-2-イル、7-クロロ-6-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル、6-クロロキナゾリン-2-イル、6-クロロ-7-フルオロキノリン-2-イル、5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル、1- (2- (トリフルオロメトキシ) エチル) -1H-ピラゾール-3-イル、3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチルメチル、3- (2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ) シクロブチル、4- ((トリフルオロメトキシ) メチル) シクロヘキサニル、1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アゼチニル、3-エトキシシクロブタニル、3-シアノシクロブチル、2- (4-クロロフェニル) -1-ヒドロキシエチル、4-クロロ-3- (ヒドロキシメチル) フェニル、2- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシエチル、3- (4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) シクロブチル、1- (トリフルオロメトキシ) プロパン-2-イル、6-クロロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル、2- (トリフルオロメトキシ) プロピル、1- (2- (トリフルオロメトキシ) エチル) -1H-イミダゾール-4-イル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、または、トリフルオロメトキシシクロブタ-2-イルである、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

20

30

【請求項 3 2】

R⁴ 及び R⁵ が、H である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 3】

R⁴ 及び R⁵ が、それぞれ、独立して、H、ヒドロキシで任意に置換したアルキルである、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 4】

R¹ が、H である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 5】

表 1 から選択した化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ。

40

【請求項 3 6】

表 2 から選択した化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ。

【請求項 3 7】

請求項 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、または、医薬として許容可能なその塩、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ、及び、医薬として許容可能な担体を含む医薬組成物。

【請求項 3 8】

少なくとも一部を、真核生物開始因子 2 B が媒介した疾患または病態を処置する方法であって、請求項 3 7 に記載の医薬組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。

50

【請求項 39】

前記疾患または病態が、神経変性疾患である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記疾患が、アレキサンダー病、アルパー病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調、バッテン病（別名、スピルマイヤー・フォクト・シェーグレン・バッテン病）、ウシ海綿状脳症（BSE）、カナバン病、コケイン症候群、コルチコバサル変性、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・ストラウスラー・シャインカー症候群、ハンチントン病、HIV 関連認知症、ケネディ病、クラッベ病、クールー、レビー小体型認知症、マチャド・ジョセフ病（3 型脊髄小脳失調）、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、ペリゼウス・メルツバッハー病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、悪性貧血に続発する亜急性脊髄連合変性症、統合失調症、脊髄小脳失調（特性が異なる複数のタイプ）、脊髄性筋萎縮症、スティーブル・リチャードソン・オルシェフスキー病、インスリン抵抗性、または、脊髄癆である、請求項 39 に記載の方法。

10

【請求項 41】

前記神経変性疾患が、アルツハイマー病、ALS、パーキンソン病、または、認知症である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

認知記憶を増強する方法であって、請求項 37 に記載の医薬組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。

20

【請求項 43】

治療での使用のための請求項 1～36 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 44】

神経変性疾患の治療での使用のための請求項 1～36 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 45】

前記疾患が、アレキサンダー病、アルパー病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調、バッテン病（別名、スピルマイヤー・フォクト・シェーグレン・バッテン病）、ウシ海綿状脳症（BSE）、カナバン病、コケイン症候群、コルチコバサル変性、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・ストラウスラー・シャインカー症候群、ハンチントン病、HIV 関連認知症、ケネディ病、クラッベ病、クールー、レビー小体型認知症、マチャド・ジョセフ病（3 型脊髄小脳失調）、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、ペリゼウス・メルツバッハー病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、悪性貧血に続発する亜急性脊髄連合変性症、統合失調症、脊髄小脳失調（特性が異なる複数のタイプ）、脊髄性筋萎縮症、スティーブル・リチャードソン・オルシェフスキー病、インスリン抵抗性、または、脊髄癆である、請求項 44 に記載の化合物。

30

【請求項 46】

アルツハイマー病、ALS、パーキンソン病、または、認知症の治療での使用のための請求項 1～36 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 47】

神経変性疾患を治療するための医薬の製造のための請求項 1～36 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 48】

前記疾患が、アレキサンダー病、アルパー病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調、バッテン病（別名、スピルマイヤー・フォクト・シェーグレン・バッテン病）、ウシ海綿状脳症（BSE）、カナバン病、コケイン症候群、コルチコバサル変性、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・ストラウスラー・シャインカー症候群、ハンチントン病、HIV 関連認知症、ケネディ病、クラッ

50

ベ病、クールー、レビー小体型認知症、マチャド・ジョセフ病（3型脊髄小脳失調）、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、ペリゼウス・メルツバッハー病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、悪性貧血に続発する亜急性脊髄連合変性症、統合失調症、脊髄小脳失調（特性が異なる複数のタイプ）、脊髄性筋萎縮症、スティール・リチャードソン・オルシェフスキー病、インスリン抵抗性、または、脊髄癆である、請求項47に記載の使用。

【請求項49】

アルツハイマー病、ALS、パーキンソン病、または、認知症を治療するための医薬の製造のための請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、35 U. S. C. § 119 (e) の定めにしたがい、2017年8月9日に出願した米国仮出願第62/543, 307号、2017年9月1日に出願した米国仮出願第62/553, 728号、及び、2017年12月20日に出願した米国仮出願第62/608, 504号の利益を主張するものであって、本明細書の一部を構成するものとして、これら出願の全内容を援用する。

【0002】

20

技術分野

本開示は、一般的には、真核生物開始因子2Bの小分子モジュレーター、及び、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ALS、及び、前頭側頭型認知症などの疾患の処置における治療薬としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

パーキンソン病（PD）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、アルツハイマー病（AD）、及び、前頭側頭型認知症（FTD）などの神経変性疾患は、何百万人もの人々の生活に悪影響を及ぼしている。

【0004】

30

マルチサブユニットタンパク質複合体真核生物開始因子2B、及び、真核生物開始因子2は、真核生物細胞におけるタンパク質合成の開始、及び、調節に必要である。真核生物開始因子2Bは、5つのサブユニット（ α 、 β 、 γ 、 δ 、及び、 ϵ ）で構成されており、また、真核生物開始因子2は、3つのサブユニット（ α 、 β 、及び、 γ ）で構成されている。真核生物開始因子2Bは、真核生物開始因子2でのグアノシン-5'-ニリン酸（GDP）と、グアノシン-5'-三リン酸（GTP）との交換を触媒するグアニンヌクレオチド交換因子（GEF）として機能しており、それにより、GTP結合真核生物開始因子2を、開始メチオニン転移RNAに結合させて、タンパク質合成を開始することを可能にする。

【0005】

40

真核生物開始因子2Bは、10個のサブユニットのダイマーとして複合体を形成すると、活性化する。真核生物開始因子2は、GTPに結合すると活性化を受けるが、GDPに結合すると活性化を受けない。さらに、真核生物開始因子2の α サブユニットを、セリン51でリン酸化すると、真核生物開始因子2Bのグアニンヌクレオチド交換活性を阻害及び調節する。真核生物開始因子2は、リン酸化した形態では、不活性なGDP結合状態のままであり、翻訳開始をブロックする。

【0006】

真核生物開始因子2Bと、真核生物開始因子2との間の相互作用は、統合的ストレス応答（ISR）経路で重要な役割を果たす。この経路の活性化は、一部は、ATF4（転写因子4の活性化）発現と、ストレス顆粒形成とを招く。異常なISRの活性化は、RNA

50

結合／ストレス顆粒タンパク質 T A R D N A 結合タンパク質 (T A R D B P)、別名、T D P 4 3 を特徴とする病理との強い機能的結びつきとして、複数の神経変性疾患で認められる。e I F 2 B の活性化は、I S R、及び、I S R 依存性ストレス顆粒形成を阻害し、そして、複数の疾患モデルで神経保護的である、と認められている。

【0007】

真核生物開始因子 2 B 活性の障害は、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、アルツハイマー病、及び、前頭側頭型認知症などの様々な神経変性疾患に関係する I S R 経路の活性化と相関する。T D P 4 3、及び、その他の R N A 結合タンパク質／ストレス顆粒タンパク質の変異は、ストレス顆粒の動態を変化させ、そして、A L S を引き起こす。I S R 経路の阻害は、ストレス顆粒の溶解をブロックし、及び、促すことができる。加えて、ヒト真核生物開始因子 2 B サブユニットの変異は、白質消失 (V W M) を伴う白質脳症、及び、中枢神経系低髄鞘化を伴う小児運動失調 (C A C H) の原因として特定されている。V W M / C A C H 患者では、白質病変が著しく悪化しており、そして、ストレスを受けた後に神経障害の悪化が進行しており、それらの真核生物開始因子 2 B グアニンヌクレオチド交換活性は、通常よりも弱い。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本明細書では、神経変性疾患 (例えば、プリオン病の神経変性) の処置、及び／または、予防に有用な化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグを提供する。

20

【0009】

一部の実施形態では、真核生物開始因子 2 B の活性を調節する化合物を提供する。一部の実施形態では、当該化合物は、真核生物開始因子 2 B の調整を調節する。一部の態様では、当該化合物は、リン酸化真核生物開始因子 2 による真核生物開始因子 2 B の阻害を調節する。一部の実施形態では、当該化合物は、真核生物開始因子 2 B と、リン酸化真核生物開始因子 2 との間の相互作用を妨げる。一部の実施形態では、リン酸化した真核生物開始因子 2 を、そのアルファサブユニットで、リン酸化する (真核生物開始因子 2 α リン酸塩)。

【0010】

一部の実施形態では、その G D P / G T P ヌクレオチド交換活性を増加させることで、真核生物開始因子 2 B の活性化剤として作用する化合物を提供する。一部の実施形態では、当該化合物は、真核生物開始因子 2 B 二量体形成を促す。その他の実施形態では、当該化合物は、真核生物開始因子 2 B のグアニンヌクレオチド交換因子 (G E F) 活性を強める。その他の実施形態では、当該化合物は、その真核生物開始因子 2 / G D P 基質で、真核生物開始因子 2 B のグアニンヌクレオチド交換因子 (G E F) 活性を増大させる。

30

【0011】

一部の実施形態では、真核生物開始因子 2 B 阻害の有害な影響に対して細胞を脱感作する化合物を提供する。一部の実施形態では、当該有害な影響として、A T F 4 発現、及び、ストレス顆粒形成がある。

40

【0012】

別の実施形態において、本明細書に記載した化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ、及び、医薬として許容可能な担体を含む医薬組成物を提供する。

【0013】

別の実施形態では、少なくとも一部を、真核生物開始因子 2 B が媒介した疾患または病態を処置する方法を提供しており、当該方法は、本明細書に記載した化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグを含む医薬組成物の有効量を投与することを含む。

【0014】

50

別の実施形態では、少なくとも一部を、真核生物開始因子 2 B の調節が媒介した疾患または病態を処置する方法を提供しており、当該方法は、それを必要とする対象に対して、本明細書に記載した化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ、及び、医薬として許容可能な担体を含む医薬組成物の有効量を投与することを含む。

【0015】

別の実施形態では、真核生物開始因子 2 B 二量体形成を促進または安定化する方法を提供しており、当該方法は、それを必要とする対象に対して、本明細書に記載した化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ、及び、医薬として許容可能な担体を含む医薬組成物の有効量を投与することを含む。

10

【0016】

別の実施形態では、真核生物開始因子 2 B 活性を促す方法を提供しており、当該方法は、それを必要とする対象に対して、本明細書に記載した化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ、及び、医薬として許容可能な担体を含む医薬組成物の有効量を投与することを含む。

【0017】

別の実施形態では、真核生物開始因子 2 リン酸化に対して細胞を脱感作する方法を提供しており、当該方法は、それを必要とする対象に対して、本明細書に記載した化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ、及び、医薬として許容可能な担体を含む医薬組成物の有効量を投与することを含む。

20

【0018】

別の実施形態では、統合的ストレス応答経路を阻害する方法を提供しており、当該方法は、それを必要とする対象に対して、本明細書に記載した化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ、及び、医薬として許容可能な担体を含む医薬組成物の有効量を投与することを含む。

【0019】

別の実施形態では、ストレス顆粒形成を阻害する方法を提供しており、当該方法は、それを必要とする対象に対して、本明細書に記載した化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ、及び、医薬として許容可能な担体を含む医薬組成物の有効量を投与することを含む。

30

【0020】

別の実施形態では、ATF4 発現を阻害する方法を提供しており、当該方法は、それを必要とする対象に対して、本明細書に記載した化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ、及び、医薬として許容可能な担体を含む医薬組成物の有効量を投与することを含む。

【0021】

本開示は、医薬組成物などの組成物、化合物を含むキット、ならびに、当該化合物の使用（または、投与）、及び、製造の方法も提供する。本開示は、少なくとも部分的に真核生物開始因子 2 B の媒介を受ける疾患、障害、または病態を治療する方法で使用するための化合物またはその組成物も提供する。さらに、本開示は、少なくとも一部を、真核生物開始因子 2 B が媒介した疾患、障害、または、病態の処置のための医薬の製造における使用のための化合物、または、それらの組成物の使用を提供する。

40

【発明を実施するための形態】

【0022】

以下の説明は、本技術の例示的な実施形態を説明するものである。しかしながら、かかる説明は、本開示の範囲を限定するものではなく、例示的な実施形態の説明として提供す

50

るものである、ことを理解されたい。

【0023】

1. 定義

本明細書で使用する以下の単語、句、及び記号は、それらが使用される文脈がその他のものを示す場合を除き、概して、以下に示す意味を有することを意図している。

【0024】

2つの文字または記号間がないダッシュ記号（「—」）を、置換基の結合点を示すために用いる。例えば、 $-C(O)NH_2$ は、この炭素原子を介して結合される。化学基の先頭または終わりのダッシュ記号は、便宜上の問題であり、化学基は、それらの通常の意味を失うことなく、1つ以上のダッシュ記号を伴って、または、伴わずに示し得る。構造中の線を通して引かれた波線または破線は、ある基の特定の結合点を示す。化学的または構造的に要求されない限り、化学基が表記または命名される順序によって、方向性や立体化学を指示することも暗示していない。

10

【0025】

接頭語「 $C_u - v$ 」は、それに続く基が $u \sim v$ 個の炭素原子を有することを示している。例えば、「 C_{1-6} アルキル」は、このアルキル基が 1～6 個の炭素原子を有することを示している。

【0026】

本明細書における「約」値またはパラメータへの言及は、その値またはパラメータ自体を対象にする実施形態を含む（及び記載する）。ある特定の実施形態では、用語「約」は、示された量 $\pm 10\%$ を含む。その他の実施形態では、用語「約」は、示された値 $\pm 5\%$ を含む。ある特定のその他の実施形態では、用語「約」は、示された量 $\pm 1\%$ を含む。また、「約 X」という表現には、「X」の記載を含む。また、単数形「a」及び「the」は、文脈上明らかにその他のものを指示しない限り、複数の言及を含む。したがって、例えば、「当該化合物」への言及は、かかる化合物の複数を含み、「当該アッセイ」への言及は、1つ以上のアッセイ、及び、当業者に公知のそれらの等価物への言及を含む。

20

【0027】

「アルキル」は、非分岐または分岐飽和炭化水素鎖を指す。本明細書で使用するアルキルは、1～20 個の炭素原子（すなわち、 C_{1-20} アルキル）、1～12 個の炭素原子（すなわち、 C_{1-12} アルキル）、1～8 個の炭素原子（すなわち、 C_{1-8} アルキル）、1～6 個の炭素原子（すなわち、 C_{1-6} アルキル）、または、1～4 個の炭素原子（すなわち、 C_{1-4} アルキル）を有する。アルキル基の例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、及び、3-メチルペンチルがある。特定数の炭素を有するアルキル残基を化学名で命名し、または、分子式で特定する場合、その炭素数を有するすべての位置異性体を含み得る。したがって、例えば、「ブチル」は、*n*-ブチル（すなわち、 $-(CH_2)_3CH_3$ ）、*sec*-ブチル（すなわち、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、イソブチル（すなわち、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ ）、及び、*tert*-ブチル（すなわち、 $-C(CH_3)_3$ ）を含み、「プロピル」は、*n*-プロピル（すなわち、 $-(CH_2)_2CH_3$ ）、及び、イソプロピル（すなわち、 $-CH(CH_3)_2$ ）を含む。

30

40

【0028】

ある特定の一般的に使用する代替化学名を使用し得る。例えば、二価の基、例えば、二価の「アルキル」基、二価の「アリール」基等は、それぞれ、「アルキレン」基、または、「アルキレニル」基、「アリーレン」基、または、「アリーレニル」基と称し得る。また、明示的にその他のものを指示しない限り、基の組み合わせを、本明細書で1つの部分として、例えば、アリールアルキルまたはアラルキルと称する場合に、最後に言及した基が、当該部分が分子の残りに結合する原子を含む。

【0029】

「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素間二重結合を含み、2～20 個の炭素原子（

50

すなわち、 C_{2-20} アルケニル)、2～8個の炭素原子(すなわち、 C_{2-8} アルケニル)、2～6個の炭素原子(すなわち、 C_{2-6} アルケニル)、または、2～4個の炭素原子(すなわち、 C_{2-4} アルケニル)を有するアルキル基のことを指す。アルケニル基の例として、例えば、エテニル、プロペニル、ブタジエニル(1, 2-ブタジエニル、及び、1, 3-ブタジエニルを含む)がある。

【0030】

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素間三重結合を含み、2～20個の炭素原子(すなわち、 C_{2-20} アルキニル)、2～8個の炭素原子(すなわち、 C_{2-8} アルキニル)、2～6個の炭素原子(すなわち、 C_{2-6} アルキニル)、または、2～4個の炭素原子(すなわち、 C_{2-4} アルキニル)を有するアルキル基のことを指す。用語「アルキニル」はまた、1つの三重結合、及び、1つの二重結合を有する基も含む。

10

【0031】

「アルコキシ」は、基「アルキル-O-」のことを指す。アルコキシ基の例として、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキソキシ、及び、1, 2-ジメチルブトキシがある。

【0032】

「アルコシアルキル」は、基「アルキル-O-アルキル」のことを指す。

【0033】

「アルキルチオ」は、基「アルキル-S-」のことを指す。「アルキルスルフィニル」は、基「アルキル-S(O)-」のことを指す。「アルキルスルホニル」は、基「アルキル-S(O)₂-」のことを指す。「アルキルスルホニルアルキル」は、-アルキル-S(O)₂-アルキルのことを指す。

20

【0034】

「アシル」は、基-C(O)R^yを指し、R^yは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、または、ヘテロアリールであり、その各々は、本明細書で定義される通りに任意に置換し得る。アシルの例として、例えば、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、及びベンゾイルがある。

【0035】

「アミド」は、基-C(O)NR^yR^zを指す「C-アミド」基、及び、基-NR^yC(O)R^zを指す「N-アミド」基の双方のことを指し、R^y及びR^zは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、または、ヘテロアリールであり、その各々は、本明細書で定義される通りに任意に置換し得るものであり、または、R^yとR^zが互いに結合してシクロアルキルもしくはヘテロシクリルを形成し、その各々は、本明細書で定義される通りに任意に置換し得る。

30

【0036】

「アミノ」は、基-NR^yR^zのことを指し、R^y及びR^zは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、または、ヘテロアリールであり、その各々は、本明細書で定義される通りに任意に置換し得る。

40

【0037】

「アミノアルキル」は、基「-アルキル-NR^yR^z」のことを指し、R^y及びR^zは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、または、ヘテロアリールであり、その各々は、本明細書で定義される通りに任意に置換し得る。

【0038】

「アミジノ」は、-C(NR^y)(NR^z)₂のことを指し、R^y及びR^zは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリ

50

ール、ヘテロアルキル、またはヘテロアリールであり、その各々は、本明細書で定義される通りに任意に置換し得る。

【0039】

「アリール」は、単一の環（例えば、単環式）または縮合系を含めた複数の環（例えば、二環式、または、三環式）を有する芳香族炭素環式基のことを指す。本明細書で使用するアリールは、6～20個の環炭素原子（すなわち、 C_{6-20} アリール）、6～12個の炭素環原子（すなわち、 C_{6-12} アリール）、または、6～10個の炭素環原子（すなわち、 C_{6-10} アリール）を有する。アリール基の例として、例えば、フェニル、ナフチル、フルオレニル、及びアントリルがある。アリールは、しかしながら、以下に定義するヘテロアリールを包含することも、これと重複することも決していない。1つ以上のアリール基が、ヘテロアリールと縮合する場合、得られる環系はヘテロアリールである。1つ以上のアリール基が、ヘテロシクリルと縮合する場合、得られる環系はヘテロシクリルである。

10

【0040】

「アリールアルキル」または「アラルキル」は、基「アリールーアルキルー」のことを指す。

【0041】

「カルバモイル」は、基 $-O-C(O)NR^YR^Z$ のことを指す「Oーカルバモイル」基、及び、基 $-NR^YC(O)OR^Z$ のことを指す「Nーカルバモイル」基の双方のことを指し、 R^Y 及び R^Z は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、またはヘテロアリールであり、その各々は、本明細書で定義される通りに任意に置換し得る。

20

【0042】

「カルボキシエステル」または「エステル」は、 $-OC(O)R^X$ 、及び、 $-C(O)OR^X$ の双方のことを指し、 R^X は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、または、ヘテロアリールであり、その各々は、本明細書で定義される通りに任意に置換し得る。

【0043】

「シアノアルキル」は、1つ以上（例えば、1～3個）の水素原子がシアノ（ $-CN$ ）基と交換されている、上記で定義したアルキル基のことを指す。

30

【0044】

「シクロアルキル」は、単一の環、または、縮合環、架橋環、及び、スピロ環系を含めた複数の環を有する飽和または部分不飽和環状アルキル基のことを指す。用語「シクロアルキル」は、シクロアルケニル基（すなわち、環状の基が少なくとも1つの二重結合を有する）、及び、少なくとも1つの sp^3 炭素原子（すなわち、少なくとも1つの非芳香環）を有する炭素環式縮合環系を含む。本明細書で使用するシクロアルキルは、3～20個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-20} シクロアルキル）、3～12個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-12} シクロアルキル）、3～10個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-10} シクロアルキル）、3～8個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-8} シクロアルキル）、または、3～6個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-6} シクロアルキル）を有する。単環式基として、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、シクロヘプチル、及びシクロオクチルがある。多環式基として、例えば、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビスシクロ[2.2.2]オクタニル、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、7,7-ジメチルビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル等がある。さらに、用語シクロアルキルは、当該分子の残りの部分への結合に関係なく、アリール環に縮合し得る任意の非芳香環を包含することを意図している。さらに、シクロアルキルはまた、同じ炭素原子上に2つの置換位置がある場合、「スピロシクロアルキル」、例えば、スピロ[2.5]オクタニル、スピロ[4.5]デカニル、またはスピロ[5.5]ウンデカニルも含む。

40

【0045】

50

「シクロアルコキシ」は、「 —O—シクロアルキル 」のことを指す。

【0046】

「シクロアルキルアルキル」は、基「シクロアルキル—アルキル—」のことを指す。

【0047】

「シクロアルキルアルコキシ」は、「 —O—アルキル—シクロアルキル 」のことを指す。

【0048】

「グアニジノ」は、 $\text{—NR}^Y\text{C}(=\text{NR}^Z)(\text{NR}^Y\text{R}^Z)$ のことを指し、各 R^Y 及び R^Z は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、または、ヘテロアリールであり、その各々は、本明細書で定義される通りに任意に置換し得る。

10

【0049】

「ヒドラジノ」は、 —NHNH_2 のことを指す。

【0050】

「イミノ」は、基 $\text{—C}(\text{NR}^Y)\text{R}^Z$ のことを指し、 R^Y 及び R^Z は、それぞれ、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、または、ヘテロアリールであり、その各々は、本明細書で定義される通りに任意に置換し得る。

【0051】

「イミド」は、基 $\text{—C}(\text{O})\text{NR}^Y\text{C}(\text{O})\text{R}^Z$ のことを指し、 R^Y 及び R^Z は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、または、ヘテロアリールであり、その各々は、本明細書で定義される通りに任意に置換し得る。

20

【0052】

「ハロゲン」または「ハロ」は、周期表第V I I A族を占める原子、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、または、ヨードのことを指す。

【0053】

「ハロアルキル」は、1つ以上（例えば、1～5個、または、1～3個）の水素原子がハロゲンと交換されている上記で定義した非分岐、または、分岐アルキル基のことを指す。例えば、ある残基を、複数のハロゲンで置換する場合、このものを、結合したハロゲン部分の個数に対応する接頭語を用いて言及し得る。ジハロアルキル、及び、トリハロアルキルは、2つ（「ジ」）または3つ（「トリ」）のハロ基で置換したアルキルのことを指し、これらのハロ基は、必ずしも同じとは限らないが、同じハロゲンであり得る。ハロアルキルの例として、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1, 2-ジブロモエチル等がある。

30

【0054】

「ハロアルコキシ」は、1つ以上（例えば、1～5個、または、1～3個）の水素原子がハロゲンと交換している、上記で定義したアルコキシ基のことを指す。

【0055】

「ヒドロキシアルキル」は、1つ以上（例えば、1～5個、または、1～3個）の水素原子がヒドロキシ基と交換している、上記で定義したアルキル基のことを指す。

40

【0056】

「ヘテロアルキル」は、1つ以上（例えば、1～5個、または、1～3個）の炭素原子（及び、関連するあらゆる水素原子）が各々独立して、同一のまたは異なるヘテロ原子基と交換しているアルキル基のことを指す。ただし、当該分子の残りの部分への結合点は、炭素原子を経由する。用語「ヘテロアルキル」は、炭素及びヘテロ原子を有する非分岐または分岐飽和鎖を含む。例として、1つ、2つ、または、3つの炭素原子を、独立して、同一のまたは異なるヘテロ原子基と交換し得る。ヘテロ原子基として、 $\text{—NR}^Y\text{—}$ 、 —O— 、 —S— 、 $\text{—S}(\text{O})\text{—}$ 、 $\text{—S}(\text{O})_2\text{—}$ 等が挙げられるが、これらに限定されず、 R

50

^{Y} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、または、ヘテロアリールであり、その各々は、本明細書で定義した通りに任意に置換し得る。ヘテロアルキル基の例として、例えば、エーテル（例えば、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ など）、チオエーテル（例えば、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ など）、スルホン（例えば、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ など）、及び、アミン（例えば、 $-\text{CH}_2\text{NR}^Y\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}^Y\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^Y\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^Y\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^Y\text{CH}_3$ など、式中、 R^Y は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、または、ヘテロアリールであり、その各々は、本明細書で定義した通りに、任意に置換し得る）がある。本明細書で使用するヘテロアルキルは、1～10個の炭素原子、1～8個の炭素原子、または1～4個の炭素原子、及び、1～3個のヘテロ原子、1～2個のヘテロ原子、または、1個のヘテロ原子を含む。

10

【0057】

「ヘテロアルキレン」とは、1つ以上（例えば、1～5個、または、1～3個）の炭素原子（及び、関連するあらゆる水素原子）が、それぞれ、独立して、同じ、または、異なるヘテロ原子基で置換した二価アルキル基（すなわち、アルキレン）のことを指す。「ヘテロアルキレン」基は、鎖内に、少なくとも1つの炭素、及び、少なくとも1つのヘテロ原子基を持たなければならない。用語「ヘテロアルキレン」として、炭素とヘテロ原子とを有する非分岐または分岐飽和鎖がある。例として、1つ、2つ、または、3つの炭素原子は、同じ、または、異なるヘテロ原子基で、独立して置換し得る。ヘテロ原子基として、 $-\text{NR}^Y-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ などがあるが、これらに限定されず、式中、 R^Y は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、または、ヘテロアリールがあり；本明細書で定義したように、それらの各々を任意に置換し得る。ヘテロアルキレン基の例として、例えば、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^Y\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}^Y\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^Y\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^Y\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^Y\text{CH}_2-$ などがあり、式中、 R^Y は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、または、ヘテロアリールであり；それらの各々は、本明細書で定義したように、任意に置換し得る。本明細書で使用する場合、ヘテロアルキレンは、1～10個の炭素原子、1～8個の炭素原子、または、1～4個の炭素原子；及び、1～3個のヘテロ原子、1～2個のヘテロ原子、または、1個のヘテロ原子を含む。本明細書で使用する用語「ヘテロアルキレン」は、アミド、または、1つ以上の炭素原子に存在するオキソを有するその他の官能基などの基を含まない。

20

30

40

【0058】

「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、及び、硫黄から独立して選択する1つ以上の環ヘテロ原子を有する単一の環、複数の環、または、複数の縮合環を有する芳香族基のことを指す。本明細書で使用するヘテロアリールは、1～20個の環炭素原子（すなわち、 C_{1-20} ヘテロアリール）、3～12個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-12} ヘテロアリール）、または、3～8個の炭素環原子（すなわち、 C_{3-8} ヘテロアリール）、そして、窒素、酸素、及び、硫黄から独立して選択される1～5個の環ヘテロ原子、1～4個の環ヘテロ原子、1～3個の環ヘテロ原子、1～2個の環ヘテロ原子、または、1個の環ヘテロ原子を含む。特定の事例では、ヘテロアリールは、5～10員環系、5～7員環系、ま

50

たは、5～6員環系を含み、各々が、独立して、窒素、酸素、及び、硫黄から独立して選択する1～4個の環ヘテロ原子、1～3個の環ヘテロ原子、1～2個の環ヘテロ原子、または、1個の環ヘテロ原子を有する。ヘテロアリール基の例として、例えば、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフエニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ〔4，6〕イミダゾ〔1，2-a〕ピリジル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、イソキノリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、フェナジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、及びトリアジニルがある。縮合ヘテロアリール環の例として、ベンゾ〔d〕チアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾ〔b〕チオフエニル、インダゾリル、ベンゾ〔d〕イミダゾリル、ピラゾロ〔1，5-a〕ピリジニル、及び、イミダゾ〔1，5-a〕ピリジニルがあるが、これらに限定されず、当該ヘテロアリールは、当該縮合系のいずれの環を介しても結合することができる。単一の環または複数の縮合環を有し、少なくとも1つのヘテロ原子を含む任意の芳香環は、当該分子の残りの部分への結合に関係なく（すなわち、縮合環の任意の1つを介する）ヘテロアリールと見なす。ヘテロアリールは、上記で定義したアリールを含むことも、このものと重複することもない。

10

20

【0059】

「ヘテロアリールアルキル」は、基「ヘテロアリール-アルキル-」のことを指す。

【0060】

「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素、及び、硫黄から独立して選択する1つ以上の環ヘテロ原子を有する飽和または部分不飽和環状アルキル基のことを指す。用語「ヘテロシクリル」は、ヘテロシクロアルケニル基（すなわち、少なくとも1つの二重結合を有するヘテロシクリル基）、架橋ヘテロシクリル基、縮合ヘテロシクリル基、及び、スピロヘテロシクリル基を含む。ヘテロシクリルは、単一の環でも複数の環でもよく、複数の環は、縮合でも、架橋でも、スピロでもよく、1つ以上（例えば、1～3個、または、1個、または、2個）のオキソ（=O）、または、N-オキシド（-O⁻）部分を含み得る。少なくとも1つのヘテロ原子を含む任意の非芳香環は、結合に関係なく（すなわち、炭素原子、または、ヘテロ原子を介して結合することができる）ヘテロシクリルと見なす。さらに、用語ヘテロシクリルは、少なくとも1つのヘテロ原子を含む任意の非芳香環を含むことを意図しており、当該分子の残りの部分への結合に関係なく、環はアリールまたはヘテロアリール環に縮合し得る。本明細書で使用するヘテロシクリルは、2～20個の環炭素原子（すなわち、C₂₋₂₀ヘテロシクリル）、2～12個の環炭素原子（すなわち、C₂₋₁₂ヘテロシクリル）、2～10個の環炭素原子（すなわち、C₂₋₁₀ヘテロシクリル）、2～8個の環炭素原子（すなわち、C₂₋₈ヘテロシクリル）、3～12個の環炭素原子（すなわち、C₃₋₁₂ヘテロシクリル）、3～8個の環炭素原子（すなわち、C₃₋₈ヘテロシクリル）、または、3～6個の環炭素原子（すなわち、C₃₋₆ヘテロシクリル）を有し、窒素、硫黄、または、酸素から独立して選択する1～5個の環ヘテロ原子、1～4個の環ヘテロ原子、1～3個の環ヘテロ原子、1～2個の環ヘテロ原子、または、1個の環ヘテロ原子を有する。ヘテロシクリル基の例として、例えば、アゼチジニル、アゼピニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾ〔b〕〔1，4〕ジオキセピニル、1，4-ベンゾジオキサニル、ベンゾピラニル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラノニル、ジオキサラニル、ジヒドロピラニル、ヒドロピラニル、チエニル〔1，3〕ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、フラノニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、インドリニル、インドリジニル、イソインドリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾ

30

40

50

リジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、オキシラニル、オキセタニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、トリチアニル、テトラヒドロキノリニル、チオフェニル（すなわち、チエニル）、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル、及び、1, 1-ジオキソチオモルホリニルがある。用語「ヘテロシクリル」はまた、同じ炭素原子に2つの置換位置がある場合、「スピロヘテロシクリル」も含む。スピロヘテロシクリル環の例として、例えば、二環式及び三環式の環系、例えば、2-オキサ-7-アザスピロ〔3. 5〕ノナニル、2-オキサ-6-アザスピロ〔3. 4〕オクタニル、及び、6-オキサ-1-アザスピロ〔3. 3〕ヘプタニルがある。縮合ヘテロシクリル環の例として、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ピリジニル、インドリニル、及び、イソインドリニルがあるが、これらに限定されず、この場合、当該ヘテロシクリルは、当該縮合系のいずれの環を介しても結合し得る。

10

【0061】

「ヘテロシクリルアルキル」は、基「ヘテロシクリル-アルキル」のことを指す。

【0062】

「オキシム」は、基- CR^Y (=NOH) のことを指し、 R^Y は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、または、ヘテロアリールであり、その各々は、本明細書で定義した通りに任意に置換し得る。

20

【0063】

「スルホニル」は、基-S(O)₂ R^Y のことを指し、 R^Y は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、または、ヘテロアリールであり、その各々は、本明細書で定義した通りに任意に置換し得る。スルホニルの例は、メチルスルホニル、エチルスルホニル、フェニルスルホニル、及び、トルエンスルホニルである。

【0064】

「スルフィニル」は、基-S(O) R^Y のことを指し、 R^Y は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、または、ヘテロアリールであり、その各々は、本明細書で定義した通りに任意に置換し得る。スルフィニルの例は、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、フェニルスルフィニル、及び、トルエンスルフィニルである。

30

【0065】

「スルホンアミド」は、基-SO₂ NR^YR^Z 、及び、- $\text{NR}^Y\text{SO}_2\text{R}^Z$ のことを指し、 R^Y 及び R^Z は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、または、ヘテロアリールであり、その各々は、本明細書で定義した通りに任意に置換し得る。

【0066】

用語「任意の」または「任意に」は、その後に記載した事象または状況が起こっても、起こらなくてもよいこと、ならびに、当該記載は、当該事象または状況が起こる場合、及び、起こらない場合を含むことを意味する。また、用語「任意に置換する」とは、指定した原子または基での任意の1つ以上（例えば、1～5個、または、1～3個）の水素原子が、水素以外の部分で交換されてもされなくてもよいことを指す。

40

【0067】

特定の実施形態では、本明細書で使用する R^Y 及び R^Z を、任意に置換する。特定の実施形態では、本明細書で使用する R^Y 及び R^Z を置換しない。

【0068】

本明細書で使用する用語「置換した」とは、上記した基（すなわち、アルキル、アルケ

50

ニル、アルキニル、アルキレン、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、及び／または、ヘテロアルキル)のいずれかを意味しており、少なくとも1つの水素原子を、非水素原子への結合、例えば、これらに限定されないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アミド、アミノ、アミジノ、アリール、アラルキル、アジド、カルバモイル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、グアナジノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヒドラジン、ヒドラゾン、イミノ、イミド、ヒドロキシ、オキソ、オキシム、ニトロ、スルホニル、スルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオシアネート、スルフィン酸、スルホン酸、スルホンアミド、チオール、チオキソ、N-オキシド、または $-Si(R^y)_3$ であって、各 R^y が、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または、ヘテロシクリルである、ものと交換する。

10

【0069】

特定の実施形態では、「置換した」には、1つ以上(例えば、1～5個、または、1～3個)の水素原子が、独立して、重水素、ハロ、シアノ、ニトロ、アジド、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-NR^gR^h$ 、 $-NR^gC(=O)R^h$ 、 $-NR^gC(=O)NR^gR^h$ 、 $-NR^gC(=O)OR^h$ 、 $-NR^gS(=O)_{1-2}R^h$ 、 $-C(=O)R^g$ 、 $-C(=O)OR^g$ 、 $-OC(=O)OR^g$ 、 $-OC(=O)R^g$ 、 $-C(=O)NR^gR^h$ 、 $-OC(=O)NR^gR^h$ 、 $-OR^g$ 、 $-SR^g$ 、 $-S(=O)R^g$ 、 $-S(=O)_2R^g$ 、 $-OS(=O)_{1-2}R^g$ 、 $-S(=O)_{1-2}R^g$ 、 $-NR^gS(=O)_{1-2}NR^gR^h$ 、 $=NSO_2R^g$ 、 $=NOR^g$ 、 $-S(=O)_{1-2}NR^gR^h$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、または、 $-OCF_3$ で置換した上記のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリール基のいずれかを含む。特定の実施形態では、「置換した」は、1つ以上(例えば、1～5個、または、1～3個)の水素原子が、 $-C(=O)R^g$ 、 $-C(=O)OR^g$ 、 $-C(=O)NR^gR^h$ 、 $-CH_2SO_2R^g$ 、 $-CH_2SO_2NR^gR^h$ である上記した基のいずれかを意味する。上記において、 R^g 及び R^h は、同一であり、または、異なっており、そして、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、及び／または、ヘテロアリールアルキルである。特定の実施形態では、「置換した」はまた、1つ以上(例えば、1～5個、または、1～3個)の水素原子が、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、イミノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N-ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、及び／または、ヘテロアリールアルキルに対する結合で置換しており、または、 R^g 及び R^h 及び R^i の内の2つは、それらが結合している原子と共に互いに結合して、オキソ、ハロで任意に置換したヘテロシクリル環、または、オキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシル、または、アルコキシで任意に置換したアルキルを形成する、上記した基のいずれかを意味している。

20

30

40

【0070】

無限に追加されるさらなる置換基で置換基を特徴づけること(例えば、置換アリールが、置換アルキルを有し、このアルキルが、それ自体、置換アリール基で置換され、このアリールが、置換ヘテロアルキル基でさらに置換される、など)で到達するポリマー、または、同様の不定構造を、本明細書に含めることを意図しない。特に断りのない限り、本明細書に記載の化合物における連続置換の最大数は3である。例えば、2つのその他の置換アリール基での置換アリール基の連続置換は、((置換アリール)置換アリール)置換ア

50

ルールに制限される。同様に、上記の定義は、許容されない置換パターン（例えば、5つのフッ素で置換されるメチルや、2つの隣接する酸素環原子を有するヘテロアリール基）を含むことを意図するものではない。このような許容されない置換パターンは、当業者には周知である。化学基を修飾するために用いる場合、用語「置換した」は、本明細書で定義するその他の化学基を記載し得る。

【0071】

特定の実施形態では、本明細書で使用する句「1つ以上」とは、1～5のことを指す。特定の実施形態では、本明細書で使用する句「1つ以上」とは、1～3のことを指す。

【0072】

本明細書に示すあらゆる化合物または構造はまた、当該化合物の未標識の形態だけでなく、同位体標識した形態も表すことを意図している。化合物のこれらの形態は、「同位体濃縮類似体」とも称する。同位体標識した化合物は、1つ以上（例えば、1～5個、または、1～3個）の原子を、選択した原子質量または質量数を有する原子と交換すること以外は、本明細書に示す構造を有する。本開示の化合物に組み込むことができる同位体の例として、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、及び、ヨウ素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、及び、 ^{125}I がある。本開示の同位体標識した様々な化合物として、例えば、 ^3H 、 ^{13}C 、及び、 ^{14}C などの放射性同位体を組み込んだ化合物がある。かかる同位体標識した化合物は、代謝研究、反応速度論的研究、検出、または、画像化技術、例えば、薬物もしくは基質の組織分布

【0073】

用語「同位体濃縮類似体」は、炭素原子での水素など、1つ以上（例えば、1～5個、または、1～3個）の水素を重水素で置換している本明細書に記載の化合物の「重水素化類似体」を含む。かかる化合物は、代謝に対する耐性の向上を示し、ひいては哺乳類、特に、ヒトに投与した場合、あらゆる化合物の半減期の延長に有用である。例えば、Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,” Trends Pharmacol.

Sci. 5 (12): 524–527 (1984)を参照されたい。当該化合物は、当該技術分野で周知の方法、例えば、1つ以上（例えば、1～5個、または、1～3個）の水素が重水素で交換されている出発物質を使用して合成する。

【0074】

重水素で標識または置換した本開示の治療化合物は、分布、代謝、及び、排泄 (ADME) に関連するDMPK (薬物代謝及び薬物動態) 特性を改善し得る。重水素等の重同位体での置換は、代謝安定性の向上、例えば、インビボ半減期の延長、必要用量の減少、及び／または、治療指数の改善に起因する、ある特定の治療上の利点をもたらし得る。 ^{18}F 、 ^3H 、 ^{11}C 標識化合物は、PETもしくはSPECT、または、その他の画像化研究に有用であり得る。同位体標識した本開示の化合物、及び、それらのプロドラッグは、容易に入手可能な同位体標識試薬で非同位体標識試薬を置き換えて、スキームまたは実施例に開示する手順、及び、以下に記載する調製を行うことで一般に調製することができる。これに関連して、重水素が本明細書に記載の化合物における置換基と見なす、ことが理解される。

【0075】

かかる重同位体、特に、重水素の濃度は、同位体濃縮係数で定義し得る。本開示の化合物では、特定の同位体として具体的に指定していないあらゆる原子は、その原子のあらゆる安定同位体を表すことを意味する。特に断りのない限り、ある位置が具体的に「H」または「水素」と指定した場合、その位置は、その天然存在度の同位体組成で水素を有するものと理解される。したがって、本開示の化合物では、具体的に重水素 (D) と指定するあらゆる元素は、重水素を表すことを意味する。

【0076】

多くの事例では、本開示の化合物は、アミノ基、及び／または、カルボキシル基、または、それらに類似した基の存在により、酸性塩、及び／または、塩基性塩を形成することができる。

【0077】

本明細書に記載の化合物の医薬として許容可能な塩、同位体濃縮類似体、重水素化類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、及び、プロドラッグをも提供する。「医薬として許容可能な」または「生理学的に許容可能な」とは、獣医学的またはヒトの医薬用途に適した医薬組成物の調製において有用な化合物、塩、組成物、剤形、及び、その他の材料のことを指す。

10

【0078】

所与の化合物の「医薬として許容可能な塩」という用語は、所与の化合物の生物学的効果及び特性を保持しつつ、生物学的にもその他の面でも不適切ではない塩のことを指す。

「医薬として許容可能な塩」または「生理学的に許容可能な塩」として、例えば、無機酸との塩、及び、有機酸との塩がある。さらに、本明細書に記載の化合物が酸付加塩として得られる場合、その遊離塩基は、当該酸性塩の溶液を塩基性化して得ることができる。反対に、産物が遊離塩基の場合、付加塩、特に、医薬として許容可能な付加塩は、塩基性化合物から酸付加塩を調製するための従来の手順に従って、当該遊離塩基を適切な有機溶媒に溶解し、当該溶液を酸で処理することで製造し得る。当業者であれば、無毒性の医薬として許容可能な付加塩を調製するために使用し得る様々な合成方法を認識する。医薬として許容可能な酸付加塩は、無機酸、及び、有機酸から調製し得る。無機酸由来の塩として、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等がある。有機酸由来の塩として、例えば、酢酸、プロピオン酸、グルコン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等がある。同様に、医薬として許容可能な塩基付加塩は、無機塩基、及び、有機塩基から調製することができる。無機塩基由来の塩のほんの一部の例として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、及び、マグネシウム塩がある。有機塩基由来の塩として、これらに限定されないが、第一級、第二級、及び、第三級アミンの塩、例えば、アルキルアミン（すなわち、 NH_2 （アルキル））、ジアルキルアミン（すなわち、 HN （アルキル）₂）、トリアルキルアミン（すなわち、 N （アルキル）₃）、置換アルキルアミン（すなわち、 NH_2 （置換アルキル））、ジ（置換アルキル）アミン（すなわち、 HN （置換アルキル）₂）、トリ（置換アルキル）アミン（すなわち、 N （置換アルキル）₃）、アルケニルアミン（すなわち、 NH_2 （アルケニル））、ジアルケニルアミン（すなわち、 HN （アルケニル）₂）、トリアルケニルアミン（すなわち、 N （アルケニル）₃）、置換アルケニルアミン（すなわち、 NH_2 （置換アルケニル））、ジ（置換アルケニル）アミン（すなわち、 HN （置換アルケニル）₂）、トリ（置換アルケニル）アミン（すなわち、 N （置換アルケニル）₃）、モノ、ジ、もしくは、トリシクロアルキルアミン（すなわち、 NH_2 （シクロアルキル）、 HN （シクロアルキル）₂、 N （シクロアルキル）₃）、モノ、ジ、もしくは、トリアリールアミン（すなわち、 NH_2 （アリール）、 HN （アリール）₂、 N （アリール）₃）、または、混合アミンの塩等がある。適切なアミンの具体例として、ほんの一部の例として、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ（イソプロピル）アミン、トリ（n-プロピル）アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N-エチルピペリジン等がある。

20

30

40

【0079】

用語「水和物」は、本明細書に記載の化合物と水との混合によって形成する複合体のことを指す。

【0080】

「溶媒和物」は、1つ以上の溶媒分子と本開示の化合物との会合または複合体のことを

50

指す。溶媒和物を形成する溶媒の例として、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、酢酸、及び、エタノールアミンがあるが、これらに限定されない。

【0081】

当該化合物の一部は、互変異性体として存在する。互変異性体は、互いに平衡状態にある。例えば、アミド含有化合物は、イミド酸互変異性体と平衡状態で存在し得る。どちらの互変異性体を示す場合でも、また、互変異性体間の平衡の性質に関係なく、当業者であれば、当該化合物が、アミド及びイミド酸互変異性体の両方を含むと理解する。したがって、当該アミド含有化合物は、それらのイミド酸互変異性体を含むと理解される。同様に、当該イミド酸含有化合物は、それらのアミド互変異性体を含むと理解される。

10

【0082】

本発明の化合物、または、医薬として許容可能なそれらの塩は、不斉中心を含み、それ故、絶対立体化学の観点から、(R)－または(S)－として、または、アミノ酸に関しては、(D)－または(L)－として定義し得る、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び、その他の立体異性体を生じ得る。本発明は、すべてのかかる可能な同位体、ならびに、それらのラセミ体、及び、光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学的に活性な(+)及び(－)、(R)－、及び、(S)－、または(D)－、及び、(L)－異性体は、キラルシントン、もしくは、キラル試薬を用いて調製し得る場合もあれば、従来の技術、例えば、クロマトグラフィー、及び、分別結晶を用いて分割し得る場合もある。個々のエナンチオマーの調製／単離のための従来の技術として、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、あるいは、例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いたラセミ化合物(または、塩もしくは誘導体のラセミ体)の分割がある。本明細書に記載した化合物が、オレフィン性二重結合、または、その他の幾何学的非対称の中心を含む場合、特別の定めのない限り、当該化合物は、E及びZの双方の幾何異性体を含むことを意図している。

20

【0083】

「立体異性体」は、同じ結合で結合した同じ原子で構成される化合物であるが、置き換え可能でない異なる3次元構造を有するものを指す。本発明は、様々な立体異性体、及び、それらの混合物を企図しており、分子が互いに重ね合わせることができない鏡像である2つの立体異性体のことを指す「エナンチオマー」を含む。

30

【0084】

「ジアステレオマー」は、少なくとも2つの不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体のことである。

【0085】

本明細書に記載した化合物の相対中心を、「太い結合」スタイル(太線、または、平行線)を使用して図示しており、そして、絶対立体化学を、ウェッジ結合(太線、または、平行線)を使用して示す。

【0086】

「プロドラッグ」とは、かかるプロドラッグを、哺乳類対象に投与した場合に本明細書に記載の構造の活性親薬物をインビボで放出する、あらゆる化合物のことを意味する。本明細書に記載の化合物に存在する官能基を修飾し、当該修飾が、インビボで開裂して、当該親化合物を放出し得る方法で、本明細書に記載の化合物のプロドラッグを調製する。当該化合物に存在する官能基を修飾し、当該修飾が、通常の方法、または、インビボのいずれかで、当該親化合物にまで開裂する方法で、プロドラッグを調製し得る。プロドラッグは、本明細書に記載の化合物におけるヒドロキシ、アミノ、カルボキシル、または、スルフヒドリル基が、遊離のヒドロキシ、アミノ、またはスルフヒドリル基をそれぞれ再生するようにインビボで開裂し得るあらゆる基に結合した本明細書に記載の化合物を含む。プロドラッグの例として、本明細書に記載の化合物のヒドロキシ官能基のエステル(例えば、アセテート、ホルメート、及び、ベンゾエート誘導体)、アミド、グアニジン、カルバメート(例えば、N, N-ジメチルアミノカルボニル)などがあるが、これらに限定され

40

50

10

2. 化合物

【 0 0 8 8 】

【化 1】



50

または、 R^3 、及び、 R^4 は、それらが結合している原子と共に互いに結合して C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、または、ヘテロアリールを形成し、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

または、 R^4 、及び、 R^5 は、それらが結合している原子と共に互いに結合して C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルを形成し、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれは、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 、または、 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ であり、式中、 R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、独立して、1つ以上の R^{12} で任意に置換する；または

10

R^6 、 R^7 、及び、 R^8 の2つが、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロ、オキソ、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；

R^9 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上のハロ、オキソ、アセチル、アミノ、ヒドロキシル、または、 C_{1-12} アルキルで任意に置換する；

20

それぞれの R^{10} は、独立して、ハロ、 C_{1-12} アルキル、または、 C_{1-12} ハロアルキルである；

y は、1、2、3、4、5、6、7、または、8である；

それぞれの R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、または、 $-NR^6C(O)OR^7$ であり、式中、 R^{11} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、独立して、1つ以上の R^{12} で任意に置換する；

30

それぞれの R^{12} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、または、 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ であり、式中、 R^{12} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、1つ以上のハロ、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで独立して任意に置換する；

40

それぞれの R^{20} 、及び、 R^{21} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；または、

R^{20} 、及び、 R^{21} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロ、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；及び

50

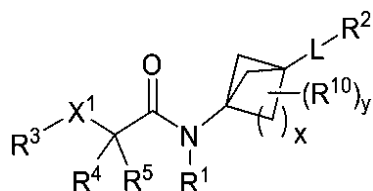
それぞれの R^{30} 、及び、 R^{31} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；または、

R^{30} 、及び、 R^{31} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロ、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する。

【0089】

特定の実施形態では、式 I A の化合物：

【化2】



10

I A

または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグを提供しており、式中：

L は、1～6個の R^{10} で任意に置換したヘテロアルキレンであり、または、L は、任意に置換したヘテロシクリル、または、任意に置換したヘテロアリールであり、ただし、L が、任意に置換したヘテロシクリルであり、かつ、窒素環原子を介して架橋シクロアルキルに結合しておれば、結合点に隣接する L での炭素原子は、=O または =S で置換していない；

20

x は、1 または 2 である；

X^1 は、O、 NR^9 、または、結合である；

R^1 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上のハロ、オキソ、アセチル、アミノ、ヒドロキシル、または、 C_{1-12} アルキルで任意に置換し、または、 R^1 及び R^5 は、互いに結合してヘテロシクリル環を形成する；

30

R^2 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルコキシ、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上の R^{11} で任意に置換し、ただし、L は、ヘテロアルキレンであり、 R^2 は、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであれば、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

R^3 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

R^4 、及び、 R^5 のそれぞれは、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、または、 C_{2-12} アルキニルであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上のハロ、オキソ、アセチル、アミノ、または、ヒドロキシルで独立して任意に置換する；

40

または、 R^3 、及び、 R^4 は、それらが結合している原子と共に互いに結合して C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、または、ヘテロアリールを形成し、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

または、 R^4 、及び、 R^5 は、それらが結合している原子と共に互いに結合して C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルを形成し、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれは、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12}

50

C_{1-2} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 、または、 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ であり、式中、 R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、1つ以上の R^{12} で独立して任意に置換する；または

R^6 、 R^7 、及び、 R^8 の2つが、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロ、オキソ、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；

R^9 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上のハロ、オキソ、アセチル、アミノ、ヒドロキシル、または、 C_{1-12} アルキルで任意に置換する；

それぞれの R^{10} は、独立して、ハロ、 C_{1-12} アルキル、または、 C_{1-12} ハロアルキルである；

y は、1、2、3、4、5、6、7、または、8である；

それぞれの R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、または、 $-NR^6C(O)OR^7$ であり、式中、 R^{11} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、1つ以上の R^{12} で独立して任意に置換する；

それぞれの R^{12} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、または、 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ であり、式中、 R^{12} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、1つ以上のハロ、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで独立して任意に置換する；

それぞれの R^{20} 、及び、 R^{21} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；または、

R^{20} 、及び、 R^{21} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロ、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；及び

それぞれの R^{30} 、及び、 R^{31} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；または、

R^{30} 、及び、 R^{31} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロ、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する。

【0090】

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、 R^3 が任意に置換したアリール、または、任意に置換したヘテロアリールであれば、 z は、1 であり、 X^1 は、O であり、及び、 L は、任意に置換したヘテロアリールであり、 L は、 $-L^1-R^{1-4}$ で置換されておらず、式中、 L^1 は、任意に置換したアルキレン、任意に置換したヘテロアルキレン、または、 $-O-$ であり、 R^{1-4} は、水素、任意に置換したアリール、または、任意に置換したヘテロアリールである。

【0091】

一部の実施形態では、 z が、1 であれば、 X^1 は、O であり、 R^3 は、任意に置換したアリール、または、任意に置換したヘテロアリールではない。

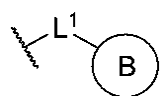
【0092】

特定の実施形態では、 z が、0 であり、かつ、 X^1 が結合であれば、 R^3 は、水素またはアルキルではない。特定の実施形態では、 z が、0 であり、かつ、 X^1 が、O であれば、 R^3 は、水素またはアルキルではない。特定の実施形態では、 z が、0 であり、かつ、 X^1 が、O であれば、 R^3 は、水素または水素ではない。特定の実施形態では、 z が、0 であり、かつ、 X^1 が、結合であれば、 R^3 は、水素ではない。

【0093】

特定の実施形態では、 R^3 が、任意に置換したアリール、または、任意に置換したヘテロアリールであれば、 z が、1 であり、 X^1 が、O であり、かつ、 L が、任意に置換したヘテロアリールであり、 L は基

【化3】



で置換されておらず、式中：

L^1 は、 C_{1-6} アルキレン、2～7員ヘテロアルキレン、または、 $-O-$ であり、各 C_{1-6} アルキレン、または、2～7員ヘテロアルキレンは、1～5個の R^x で任意に置換している；

B は、水素、フェニル、または、5～6員ヘテロアリールであり、各フェニル、または、5～6員ヘテロアリールは、1～5個の R^y で任意に置換している；

それぞれの R^x を、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、ハロ- C_{1-6} アルキル、アミノ- C_{1-6} アルキル、シアノ- C_{1-6} アルキル、オキソ、ハロ、シアノ、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-SR^E$ 、 $-S(O)R^D$ 、及び、 $-S(O)_2 R^D$ からなる群から独立して選択する；

それぞれの R^y を、水素、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、ハロ- C_{1-6} アルキル、ハロ- C_{1-6} アルコキシ、アミノ- C_{1-6} アルキル、シアノ- C_{1-6} アルキル、オキソ、ハロ、シアノ、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、 $-S(R^F)_m$ 、 $-S(O)R^D$ 、 $-S(O)_2 R^D$ 、及び、 G^1 からなる群から独立して選択する；

または、隣接する原子での2つの R^y 基は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、1～5個の R^x で任意に置換した、3～7員の縮合シクロアルキル、3～7員の縮合ヘテロシクリル、アリール、または、5～6員の縮合ヘテロアリールを形成する；

それぞれの G^1 は、独立して、3～7員のシクロアルキル、3～7員のヘテロシクリル、アリール、または、5～6員のヘテロアリールであり、各3～7員のシクロアルキル、3～7員のヘテロシクリル、アリール、または、5～6員のヘテロアリールを、1～3個の R^z で任意に置換する；

それぞれの R^z を、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル、ハロ- C_{1-6} アルキル、ハロ、シアノ、 $-OR^A$ 、 $-NR^B R^C$ 、 $-NR^B C(O)R^D$ 、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^D$ 、及び、 $-S$

(O) $_2 R^D$ からなる群から独立して選択する；及び

R^A は、出現する度に、独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ- $C_1 - C_6$ アルキル、 $-C(O)NR^B R^C$ 、 $-C(O)R^D$ 、 $-C(O)OH$ 、または、 $-C(O)OR^D$ 、であり、

R^B 及び R^C のそれぞれは、独立して、水素、または、 $C_1 - C_6$ アルキルである；または、 R^B 及び R^C は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、1～3個の R^Z で任意に置換した3～7員のヘテロシクリル環を形成する；

それぞれの R^D は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、または、ハロ- $C_1 - C_6$ アルキルであり；

それぞれの R^E は、独立して、水素 $C_1 - C_6$ アルキル、または、ハロ- $C_1 - C_6$ アルキルであり； 10

それぞれの R^F は、独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、またはハロであり；及び m は、1、3、または、5である。

【0094】

特定の実施形態では、 L は、任意に置換したヘテロアリール環である。

【0095】

特定の実施形態では、 L は、任意に置換した5員の $C_2 - 4$ ヘテロアリール環である。

【0096】

特定の実施形態では、 L は、1～3個の窒素環原子を有する任意に置換した5員の $C_2 - 4$ ヘテロアリール環である。 20

【0097】

特定の実施形態では、 L は、任意に置換したトリアゾール、オキサゾール、イミダゾール、オキサジアゾール、または、イソオキサゾールである。

【0098】

特定の実施形態では、 L は、任意に置換したヘテロシクリル環である。

【0099】

特定の実施形態では、 L は、任意に置換した5員の $C_2 - 4$ ヘテロシクリルである。

【0100】

特定の実施形態では、 L は、1～3個の窒素環原子を有する任意に置換した5員の $C_2 - 4$ ヘテロシクリル環である。 30

【0101】

特定の実施形態では、 L は、任意に置換したジヒドロイソオキサゾール、または、任意に置換したオキサゾリジンである。

【0102】

特定の実施形態では、 L を、1～5個の R^{13} でさらに置換しており、それぞれの R^{13} を、ハロ、シアノ、オキソ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、または、 $C_1 - 6$ ハロアルコキシから独立して選択する。

【0103】

特定の実施形態では、 L は、1～6個の R^{10} で任意に置換したヘテロアルキレンである。 40

【0104】

特定の実施形態では、 L は、2～4個の原子の直鎖のヘテロアルキレンである。

【0105】

特定の実施形態では、 L は、1～3個の鎖炭素原子と、O、 NR^y 、及び、Sから選択する1つの鎖ヘテロ原子とを有する直鎖ヘテロアルキレンである。

【0106】

特定の実施形態では、 L は、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、または、 $-CF_2CH_2O-$ である。

【0107】

特定の実施形態では、 L が、ヘテロアルキレンであれば、架橋シクロアルキルに対する 50

ヘテロアルキレンの結合点は、炭素原子を介している。特定の実施形態では、Lが、ヘテロアルキレンであれば、架橋シクロアルキルに対するヘテロアルキレンの結合点は、炭素原子、または、ヘテロ原子で介し得る。特定の実施形態では、Lが、ヘテロアルキレンであれば、 $-R^2$ に対するヘテロアルキレンの結合点は、炭素原子、または、ヘテロ原子で介し得る。

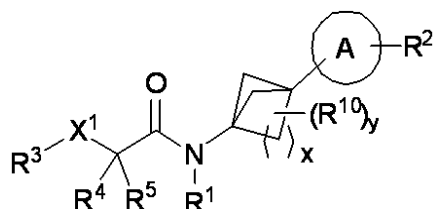
【0108】

特定の実施形態では、 R^3 、及び、 R^4 は、それらが結合している原子と共に互いに結合して、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルを形成し、それらの各々は、1つ以上の R^{11} で任意に置換する。

【0109】

特定の実施形態では、式 I I

【化4】



I I

の化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグを提供しており、式中；

環Aは、任意に置換したヘテロシクリル、または、任意に置換したヘテロアリールであり、ただし、環Aが、任意に置換したヘテロシクリルであり、かつ、窒素環原子を介して架橋シクロアルキルに結合しておれば、結合点に隣接する環Aの炭素原子は、 $=O$ または $=S$ で置換されていない；

xは、1または2である；

X^1 は、O、 NR^9 、または、結合である；

R^1 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上のハロ、オキソ、アセチル、アミノ、ヒドロキシル、または、 C_{1-12} アルキルで任意に置換し、または、 R^1 及び R^5 は、互いに結合してヘテロシクリル環を形成する；

R^2 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルコキシ、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

R^3 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

R^4 、及び、 R^5 のそれぞれは、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、または、 C_{2-12} アルキニルであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上のハロ、オキソ、アセチル、アミノ、または、ヒドロキシルで独立して任意に置換する；

または、 R^3 、及び、 R^4 は、それらが結合している原子と共に互いに結合して C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルを形成し、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

または、 R^4 、及び、 R^5 は、それらが結合している原子と共に互いに結合して C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルを形成し、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれは、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12}

10

20

30

40

50

R^1 アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{20}$ 、または、 $-S(O)_{1-2}NR^{20}$ であり、式中、 R^6 、 R^7 、及び、 R^8 のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、1つ以上の R^{12} で独立して任意に置換する；または

R^6 、 R^7 、及び、 R^8 の2つが、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロ、オキソ、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；

R^9 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、または、ヘテロシクリルであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上のハロ、オキソ、アセチル、アミノ、ヒドロキシル、または、 C_{1-12} アルキルで任意に置換する；

それぞれの R^{10} は、独立して、ハロ、 C_{1-12} アルキル、または、 C_{1-12} ハロアルキルである；

y は、1、2、3、4、5、6、7、または、8である；

それぞれの R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、または、 $-NR^6C(O)OR^7$ であり、式中、 R^{11} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、1つ以上の R^{12} で独立して任意に置換する；

それぞれの R^{12} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-S(O)_{1-2}R^{30}$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_{1-2}NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、または、 $-NR^{30}C(=O)OR^{31}$ であり、式中、 R^{12} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、1つ以上のハロ、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで独立して任意に置換する；

それぞれの R^{20} 、及び、 R^{21} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；または、

R^{20} 、及び、 R^{21} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロ、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する；及び

それぞれの R^{30} 、及び、 R^{31} は、独立して、水素、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルである；または、

R^{30} 、及び、 R^{31} は、それらが結合する原子と共に互いに結合して、1つ以上のハロ、または、1つ以上のオキソ、ハロ、ヒドロキシル、または、アミノで独立して任意に置換した C_{1-12} アルキルで独立して任意に置換したヘテロシクリルを形成する。

【0110】

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、 R^3 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上の R^{11} で任意に置換する；

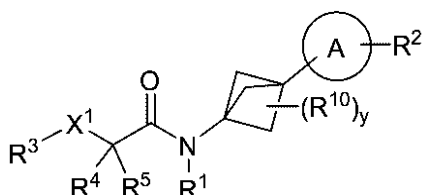
R^4 、及び、 R^5 のそれぞれは、独立して、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、または、 C_{2-12} アルキニルであり、それらの各々を、水素以外は、1つ以上のハロ、オキソ、アセチル、アミノ、または、ヒドロキシルで独立して任意に置換する；及び

y は、1、2、3、4、5、または、6である。

【0111】

特定の実施形態では、式 I I A

【化5】



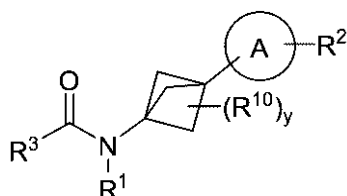
I I A

の化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグを提供する。

【0112】

特定の実施形態では、式 I I B：

【化6】



I I B

の化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグを提供する。

【0113】

式 I I、I I A、または、I I Bの特定の実施形態では、 R^2 は、1つ以上の R^{11} で任意に置換した C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態では、当該シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、または、シクロヘキシルであり、それぞれを、1つ以上の R^{11} で任意に置換する。式 I I、I I A、または、I I Bの特定の実施形態では、それぞれの R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、または、 $-NR^6C(O)OR^7$ であり、 R^{11} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールは、1つ以上の R^{12} で独立して任意に置換する。式 I I、I I A、または、I I Bの特定の実施形態では、 R^2 は、 $-OR^6$ で任意に置換した C_{3-10} シクロアルキルであり、かつ、 R^6 は、ハロで任意に置換した C_{1-12} アルキルである。

【0114】

10

20

30

40

50

式 I I、I I A、または、I I B の特定の実施形態では、 R^3 は、アリール、または、ヘテロアリールであり、それぞれを、1 つ以上の R^{11} で任意に置換する。式 I I、I I A、または、I I B の特定の実施形態では、 R^3 は、1 つ以上のハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、または、 $-NR^6C(O)OR^7$ で任意に置換したフェニルである。式 I I、I I A、または、I I B の特定の
 実施形態では、 R^3 は、ハロで任意に置換したフェニルである。式 I I、I I A、または、I I B の特定の
 実施形態では、 R^2 は、 $-OR^6$ で任意に置換した C_{3-10} シクロアルキルであり、 R^6 は、ハロで任意に置換した C_{1-12} アルキルであり、かつ、 R^3 は、1 つ以上の R^{11} で置換したフェニルである。

10

【0115】

特定の実施形態では、環 A は、任意に置換したヘテロアリール環である。

【0116】

特定の実施形態では、環 A は、任意に置換した 5 員の C_{2-4} ヘテロアリール環である。

20

【0117】

特定の実施形態では、環 A は、1 ～ 3 個の窒素環原子、及び、任意に 1 または 2 個の酸素、及び／または、硫黄原子を有する、任意に置換した 5 員の C_{2-4} ヘテロアリール環である。特定の実施形態では、環 A は、1 ～ 3 個の窒素環原子を有する任意に置換した 5 員の C_{2-4} ヘテロアリール環である。

【0118】

特定の実施形態では、環 A は、任意に置換したトリアゾール、オキサゾール、イミダゾール、オキサジアゾール、ベンゾオキサゾール、ピラゾール、トリアゾール、チアジアゾール、テトラゾール、または、イソオキサゾールである。特定の実施形態では、環 A は、任意に置換したトリアゾール、オキサゾール、イミダゾール、オキサジアゾール、または、イソオキサゾールである。

30

【0119】

特定の実施形態では、環 A は、任意に置換したヘテロシクリル環である。

【0120】

特定の実施形態では、環 A は、任意に置換した 5 員の C_{2-4} ヘテロシクリルである。

【0121】

特定の実施形態では、環 A は、1 ～ 3 個の窒素環原子、及び、任意に 1 または 2 個の酸素、及び／または、硫黄原子を有する、任意に置換した 5 員の C_{2-4} ヘテロシクリル環である。特定の実施形態では、環 A は、1 ～ 3 個の窒素環原子を有する任意に置換した 5 員の C_{2-4} ヘテロシクリル環である。

【0122】

特定の実施形態では、環 A は、任意に置換したピロリジン、イミダゾリジン、ジヒドロピロール、オキサチアゾリジン、ジヒドロイソオキサゾール、または、オキサゾリジンである。特定の実施形態では、環 A は、任意に置換したジヒドロイソオキサゾール、または、任意に置換したオキサゾリジンである。

40

【0123】

特定の実施形態では、環 A は、1 ～ 5 個の R^{13} でさらに置換することができ、それぞれの R^{13} を、ハロ、シアノ、オキソ、チオキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または、 C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択する。特定の実施形態では、環 A は、1 ～ 5 個の R^{13} でさらに置換することができ、それぞれの R^{13} を、ハロ、シアノ、オキソ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハ

50

ロアルキル、または C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択する。

【0124】

特定の実施形態では、環 A は、置換していない（すなわち、 R^2 以外で、さらに置換していない）。特定の実施形態では、環 A は、さらに置換されておらず、かつ、 R^2 は、1 つ以上の R^{11} で任意に置換した C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態では、環 A は、1～3 個の窒素環原子、及び、任意で 1 または 2 個の酸素、及び／または、硫黄原子を有する置換していない 5 員の C_{2-4} ヘテロアリール環である。特定の実施形態では、環 A は、1～3 個の窒素環原子を有する置換していない 5 員の C_{2-4} ヘテロアリール環である。特定の実施形態では、環 A は、1～3 個の窒素環原子、及び、任意で 1 または 2 個の酸素、及び／または、硫黄原子を有する置換していない 5 員の C_{2-4} ヘテロアリール環である。特定の実施形態では、環 A は、1～3 個の窒素環原子を有する置換していない 5 員の C_{2-4} ヘテロアリール環である。

10

【0125】

特定の実施形態では、 R^2 は、水素またはハロである。特定の実施形態では、 R^2 は、水素である。

【0126】

特定の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{1-12} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルコキシ、ヘテロシクリル、または、アリールであり、それらの各々を、1～6 個の R^{11} で任意に置換する。

【0127】

特定の実施形態では、 R^2 は、1～6 個の R^{11} で任意に置換した C_{3-10} シクロアルキルである。

20

【0128】

特定の実施形態では、 R^2 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、フェニル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、または、シクロブトキシであり、それぞれを、1～6 個の R^{11} で任意に置換する。特定の実施形態では、 R^2 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、フェニル、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、または、シクロブトキシであり、それぞれを、1～6 個の R^{10} で任意に置換する。

30

【0129】

特定の実施形態では、 R^2 を、1～6 個の R^{11} で置換する。特定の実施形態では、 R^2 を、少なくとも 1 つの R^{11} で置換する。

【0130】

特定の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-6} ハロアルコキシで置換した C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^2 は、トリフルオロメトキシで置換したシクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^2 は 3-（トリフルオロメトキシ）シクロブチルである。

【0131】

特定の実施形態では、 R^2 は、（ C_{1-6} ハロアルコキシ）メチルで置換した C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^2 は、（トリフルオロメトキシ）メチルで置換したシクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^2 は、2-（（トリフルオロメトキシ）メチル）シクロプロピルである。

40

【0132】

特定の実施形態では、 R^{11} は、ヒドロキシル、ハロ（ C_{1-6} アルコキシ）、ハロ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、フェニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、シアノ、ハロ（ C_{1-6} アルキル）、ハロ（ C_{1-6} アルコキシ）シクロアルコキシ、ハロ（ C_{1-6} アルコキシ）アルキル、ハロ（ヘテロシクリル）、または、ハロフェノキシである。

【0133】

50

特定の実施形態では、 R^{11} は、1, 1, 1-トリフルオロエチル、1, 1-ジフルオロエチル、トリアゾール-2-イル、トリフルオロメチルチオ、トリフルオロメトキシ、(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル、クロロ、ジフルオロメトキシ、ジフルオロメチル、フルオロ、メチル、tert-ブトキシカルボニル、トリフルオロメトキシメチル、または、シクロプロピルである。

【0134】

特定の実施形態では、 R^2 は、(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)メチル、1-フルオロシクロプロピル、1, 1, 1-トリフルオロエチル、2-メチルシクロプロピル、2, 2-ジフルオロシクロプロピル、3-(ジフルオロメトキシ)シクロブチル、3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシメチル、3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル、3-(トリフルオロメトキシ)プロピル、3-(トリフルオロメチル)シクロブチル、3-シアノシクロブチル、3, 3-ジフルオロ-1-メチル-プロピル、4-クロロ-3-フルオロ-フェニル、4-クロロフェニル、ベンジル、シアノシクロブチル、シクロブトキシメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルメチル、ヒドロキシシクロブチル、メチル、N-tert-ブトキシ(カルボニル)アゼチジン-3-イル、N-tert-ブトキシ(カルボニル)ピロリジン-3-イル、テトラヒドロフラニル、トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシ、(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ、トリフルオロメトキシエチル、または、トリフルオロメトキシメチルである。

【0135】

特定の実施形態では、 R^2 は、(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)メチル、1-フルオロシクロプロピル、1, 1, 1-トリフルオロエチル、2-メチルシクロプロピル、2, 2-ジフルオロシクロプロピル、3-(ジフルオロメトキシ)シクロブチル、3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシメチル、3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル、3-(トリフルオロメトキシ)プロピル、3-(トリフルオロメチル)シクロブチル、3-シアノシクロブチル、3, 3-ジフルオロ-1-メチル-プロピル、4-クロロ-3-フルオロ-フェニル、4-クロロフェニル、ベンジル、シアノシクロブチル、シクロブトキシメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルメチル、ヒドロキシシクロブチル、メチル、N-tert-ブトキシ(カルボニル)アゼチジン-3-イル、N-tert-ブトキシ(カルボニル)ピロリジン-3-イル、テトラヒドロフラニル、トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシ、(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ、トリフルオロメトキシエチル、トリフルオロメトキシメチル、3-(1, 1-ジフルオロエチル)シクロブチル、3-(1, 1, 1-トリフルオロエチル)アゼチジニル、3-(トリアゾール-2-イル)シクロブチル、3-(トリフルオロメチルチオ)シクロブチル、または、3-(シクロプロピル)シクロブチルである。

【0136】

実施形態では、 R^2 は、(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)メチル、1-フルオロシクロプロピル、1, 1, 1-トリフルオロエチル、2-メチルシクロプロピル、2, 2-ジフルオロシクロプロピル、3-(ジフルオロメトキシ)シクロブチル、3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシメチル、3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル、3-(トリフルオロメトキシ)プロピル、3-(トリフルオロメチル)シクロブチル、3-シアノシクロブチル、3, 3-ジフルオロ-1-メチル-プロピル、4-クロロ-3-フルオロ-フェニル、4-クロロフェニル、ベンジル、シアノシクロブチル、シクロブトキシメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルメチル、ヒドロキシシクロブチル、メチル、N-tert-ブトキシ(カルボニル)アゼチジン-3-イル、N-tert-ブトキシ(カルボニル)ピロリジン-3-イル、テトラヒドロフラニル、トリフルオロエチル、トリ

フルオロメトキシ、(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ、トリフルオロメトキシエチル、トリフルオロメトキシメチル、3-(1, 1-ジフルオロエチル)シクロブチル、3-(1, 1, 1-トリフルオロエチル)アゼチジン、3-(トリアゾール-2-イル)シクロブチル、3-(トリフルオロメチルチオ)シクロブチル、3-(シクロプロピル)シクロブチル、(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル、(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル、1-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エチル)アゼチジン-3-イル、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピラゾール-3-イル、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピラゾール-4-イル、1-(2, 2-ジフルオロエチル)アゼチジン-3-イル、1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルアゼチジン-3-イル、2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル、2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル、2-(トリフルオロメトキシメチル)シクロプロピル、2, 2-ジフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル、2-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル、3-(トリフルオロメトキシメチル)シクロブチル、3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル、3-フルオロ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル、4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)モルホリン-2-イル、4-tert-ブトキシカルボニル-モルホリン-2-イル、5-(トリフルオロメトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル、2-(トリフルオロメトキシ)メチル)シクロプロピル、または、5-フルオロ-3-ピリジルである。

10

20

【0137】

特定の実施形態では、R²は、(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)メチル、1-フルオロシクロプロピル、1, 1, 1-トリフルオロエチル、2-メチルシクロプロピル、2, 2-ジフルオロシクロプロピル、3-(ジフルオロメトキシ)シクロブチル、3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシメチル、3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル、3-(トリフルオロメトキシ)プロピル、3-(トリフルオロメチル)シクロブチル、3-シアノシクロブチル、3, 3-ジフルオロ-1-メチル-プロピル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、フェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、2-ヒドロキシメチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(トリフルオロメチル)フェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、4-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル、4-クロロ-2, 3-ジフルオロフェニル、4-クロロ-2, 5-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、3-フルオロ-2-メチルフェニル、4-フルオロ-3-メチルフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル、6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル、2-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-イル、5-フルオロピリジン-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)シクロブター-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)シクロブター-1-イル、2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル、3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブチル、5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル、2-メトキシカルボニル-4-(トリフルオロメチル)フェニル、2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ、4-クロロフェニル、ベンジル、2-シアノシクロブチル、2-ヒドロキシシクロブチル、シクロブトキシメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルメチル、ヒドロキシシクロブチル、メチル、N-tert-ブトキシ(カルボニル)アゼチジン-3-イル、N-tert-ブトキシ(カルボニル)ピロリジン-3-イル、テトラヒドロフラン、トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシ、(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ、トリフルオロメトキシエチル、トリフルオロメトキシメチル、3-(1, 1-ジフルオロエチル)シクロブチル、3-(1, 1, 1-トリフ

30

40

50

ルオロエチル) アゼチジニル、3-(トリアゾール-2-イル) シクロブチル、3-(トリフルオロメチルチオ) シクロブチル、3-(シクロプロピル) シクロブチル、(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) メチル、(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) メチル、1-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エチル) アゼチジン-3-イル、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アゼチジン-3-イル、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピラゾール-3-イル、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピラゾール-4-イル、1-(2, 2-ジフルオロエチル) アゼチジン-3-イル、1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルアゼチジン-3-イル、2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル、2-(ジフルオロメチル) シクロプロピル、2-(トリフルオロメトキシメチル) シクロプロピル、2, 2-ジフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル、2-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アゼチジン-3-イル、3-(トリフルオロメトキシメチル) シクロブチル、3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル、3-フルオロ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アゼチジン-3-イル、4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) モルホリン-2-イル、4-tert-ブトキシカルボニル-モルホリン-2-イル、5-(トリフルオロメトキシメチル) テトラヒドロフラン-2-イル、2-((トリフルオロメトキシ) メチル) シクロプロピル、または、5-フルオロ-3-ピリジルである。

10

【0138】

特定の実施形態では、R²は、3-(1, 1-ジフルオロエチル) シクロブチル、3-(1, 1, 1-トリフルオロエチル) アゼチジニル、3-(トリアゾール-2-イル) シクロブチル、3-(トリフルオロメチルチオ) シクロブチル、または、3-(シクロプロピル) シクロブチルである。

20

【0139】

特定の実施形態では、Lまたは環Aは、(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) メチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、1-(3-シアノシクロブチル) トリアゾール-4-イル、1-(3-ヒドロキシシクロブチル) トリアゾール-4-イル、1-(4-クロロフェニル) トリアゾール-4-イル、1-ベンジルトリアゾール-4-イル、1-シクロブチルトリアゾール-4-イル、1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、2-(3-シアノシクロブチル) トリアゾール-4-イル、2-(トリフルオロメトキシ) エチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、2-シクロブチルトリアゾール-4-イル、3-[(トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ]-イミダゾール-1-イル、3-シアノシクロブチル) トリアゾール-4-イル、3-シクロブチルイソオキサゾール-5-イル、4-(シクロブチルメチル) イミダゾール-1-イル、4-[3-(トリフルオロメトキシ) シクロブチル] イミダゾール-1-イル、4-シクロブチルイミダゾール-1-イル、4-シクロブチルオキサゾール-2-イル、5-((4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) メチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、5-(1-フルオロシクロプロピル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-(2-シクロプロピルエチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-(3-シアノシクロブチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-(3, 3-ジフルオロ-1-メチル-プロピル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、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、5-(シクロブトキシメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-(シクロブチルメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-(シクロプロピルメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、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、5-[(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) メチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-[[3-(トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] メチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-[2-メチルシクロプロピル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-

30

40

50

[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、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、5-[3-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-[N-(1, 1, 1-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、5-[N-(1, 1, 1-トリフルオロエチル)ピロリジン-3-イル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-[N-tert-ブトキシ(カルボニル)アゼチジン-3-イル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-[N-tert-ブトキシ(カルボニル)ピロリジン-3-イル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-シクロブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-シクロブチル-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル、5-シクロブチルイソオキサゾール-3-イル、5-シクロブチルオキサゾール-2-イル、5-シクロペンチル-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル、または、オキサゾリジン-2-オン-5-イルである。

10

【0140】

特定の実施形態では、 R^2 は、シクロブチルで置換すると、当該シクロブチルでの置換基はシスである。特定の実施形態では、当該シクロブチルでの置換基はトランスである。

【0141】

特定の実施形態では、 X^1 は、Oである。特定の実施形態では、 X^1 は、結合である。

【0142】

特定の実施形態では、 z は、0であり、かつ、 X^1 は、結合である。

20

【0143】

特定の実施形態では、 z は、0であり、 X^1 は、結合であり、かつ、 R^3 は、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する。

【0144】

特定の実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^{11} で任意に置換した C_{1-12} アルキルである。

【0145】

特定の実施形態では、 z は、0である。特定の実施形態では、 z は、1である。

【0146】

特定の実施形態では、 R^3 は、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する。

30

【0147】

特定の実施形態では、 R^3 は、 C_{3-10} シクロアルキル、アリール、または、ヘテロアリールであり、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する。

【0148】

特定の実施形態では、 R^3 は、シクロブチル、トリアゾリル、または、フェニルであり、それらの各々を、1つ以上の R^{11} で任意に置換する。

【0149】

特定の実施形態では、 R^3 は、シクロブチルである。特定の実施形態では、 R^3 は、シクロブチルであり、かつ、 R^{11} は、トリフルオロメトキシである。

40

【0150】

特定の実施形態では、 R^3 は、任意に置換したフェニルである。

【0151】

特定の実施形態では、 R^3 は、ハロ、シアノ、1つ以上のハロで任意に置換した C_{1-12} アルキル、及び、1つ以上のハロで任意に置換した C_{1-12} アルコキシから独立して選択した1つ以上の置換基で任意に置換したフェニルである。

【0152】

特定の実施形態では、 R^3 は、クロロ、フルオロ、または、それらの組み合わせで置換

50

したフェニルである。

【0153】

特定の実施形態では、 R^3 は、4-クロロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、または、トリフルオロメトキシシクロブタ-2-イルである。

【0154】

特定の実施形態では、 R^3 は、4-クロロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、トリフルオロメトキシシクロブタ-2-イル（5-クロロ-3-ピリジル）メチル、1-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）アゼチジン-3-イル、2-（トリフルオロメトキシ）エチル、2-スピロ〔2. 3〕ヘキサ-5-イル、3-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル、3-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル〕メチル、3-（トリフルオロメトキシ）シクロペンチル、3-（トリフルオロメトキシメチル）シクロブチル、3-フルオロフェニル、4-シクロプロピルフェノキシ、4-フルオロフェニル、または、6, 6-ジフルオロ-3-ビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサニルである。

【0155】

特定の実施形態では、 R^3 は、3, 4-ジフルオロフェニル、2-（トリフルオロメチル）ピリジン-5-イル、4-（トリフルオロメチル）フェニル、2-（4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル）エチル、2-（トリフルオロメトキシ）エチル、1-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）ピペリジン-4-イル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-プロモフェニル、6-クロロクロマン-2-イル、6-フルオロクロマン-2-イル、5-クロロベンゾ〔d〕オキサゾール-2-イル、6-（トリフルオロメチル）キノリン-2-イル、3-クロロキノリン-7-イル、7-クロロキノリン-3-イル、6-クロロキノリン-2-イル、7-フルオロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル、6-フルオロピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-2-イル、3-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル）シクロブチル、3-（トリフルオロメトキシ）フェニル、5-クロロベンゾ〔d〕チアゾール-2-イル、7-クロロ〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-2-イル、7-クロロイミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジン-2-イル、5-フルオロベンゾ〔d〕オキサゾール-2-イル、7-プロモイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル、6-フルオロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル、7-クロロピロロ〔1, 2-c〕ピリミジン-3-イル、7-クロロイソキノリン-3-イル、7-クロロシンノリン-3-イル、7-プロモイソキノリン-3-イル、7-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル、6-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル、キノリン-2-イル、キノキサリン-2-イル、6-フルオロキノリン-2-イル、6-プロモキノリン-2-イル、キナゾリン-2-イル、6-クロロベンゾ〔d〕チアゾール-2-イル、5-プロモベンゾ〔d〕オキサゾール-2-イル、7-クロロ-6-フルオロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-2-イル、6-クロロキナゾリン-2-イル、6-クロロ-7-フルオロキノリン-2-イル、5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル、1-（2-（トリフルオロメトキシ）エチル）-1H-ピラゾール-3-イル、3-（トリフルオロメトキシ）シクロブチルメチル、3-（2-（トリフルオロメトキシ）エトキシ）シクロブチル、4-（（トリフルオロメトキシ）メチル）シクロヘキサニル、1-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）アゼチジニル、3-エトキシシクロブタニル、3-シアノシクロブチル、2-（4-クロロフェニル）-1-ヒドロキシエチル、4-クロロ-3-（ヒドロキシメチル）フェニル、2-（4-クロロフェニル）-2-ヒドロキシエチル、3-（4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル）シクロブチル、1-（トリフルオロメトキシ）プロパン-2-イル、6-クロロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-イル、2-（トリフルオロメトキシ）プロピル、1-（2-（トリフルオロメトキシ）エチル）-1H-イミダゾール-4-イル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、または、トリフルオロメトキシシクロブタ-2-イルである。

【0156】

特定の実施形態では、 R^4 、及び、 R^5 は、Hである。特定の実施形態では、 R^4 、及

び、 R^5 は、それぞれ独立して、H、ヒドロキシで任意に置換したアルキルである。

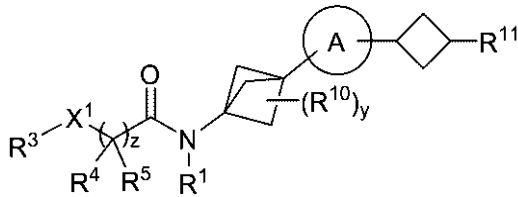
【0157】

特定の実施形態では、 R^1 は、Hである。

【0158】

特定の実施形態では、式 I I I :

【化7】



10

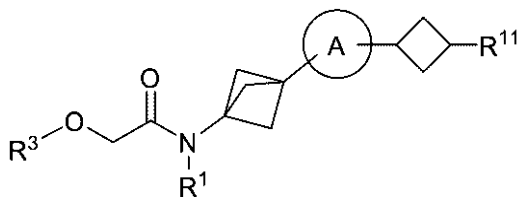
I I I

の化合物を提供しており、式中、 A 、 X^1 、 y 、 z 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、及び、 R^{11} は、本明細書で定義した通りである。

【0159】

特定の実施形態では、式 I V :

【化8】



20

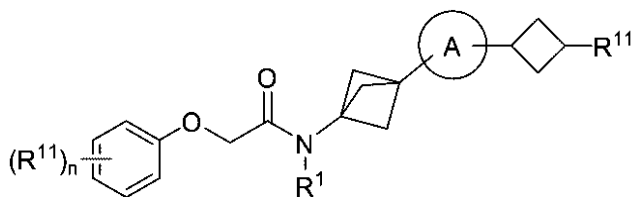
I V

の化合物を提供しており、式中、 A 、 R^1 、 R^3 、及び、 R^{11} は、本明細書で定義した通りである。

【0160】

特定の実施形態では、式 V :

【化9】



30

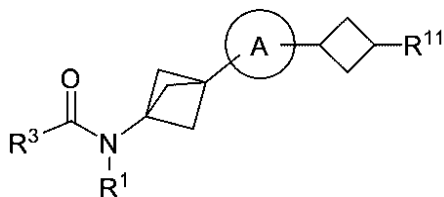
V

の化合物を提供しており、式中、 A 、 R^1 、及び、 R^{11} は、本明細書で定義した通りであり、かつ、 n は、0、1、2、または、3である。

【0161】

特定の実施形態では、式 V I :

【化10】



40

V I

の化合物を提供しており、式中、 A 、 R^1 、及び、 R^{11} は、本明細書で定義した通り

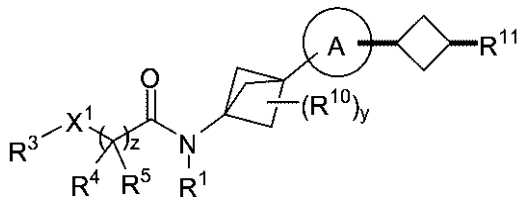
50

である。

【0162】

特定の実施形態では、式 I I I A :

【化11】



10

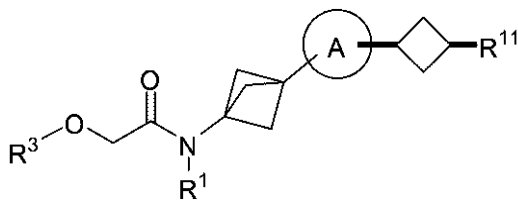
I I I A

の化合物を提供しており、式中、A、 X^1 、 y 、 z 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、及び、 R^{11} は、本明細書で定義した通りである。

【0163】

特定の実施形態では、式 I V A :

【化12】



20

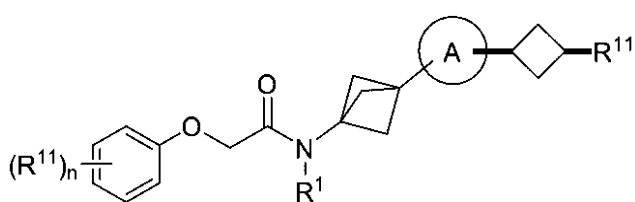
I V A

の化合物を提供しており、式中、A、 R^1 、 R^3 、及び、 R^{11} は、本明細書で定義した通りである。

【0164】

特定の実施形態では、式 V A :

【化13】



30

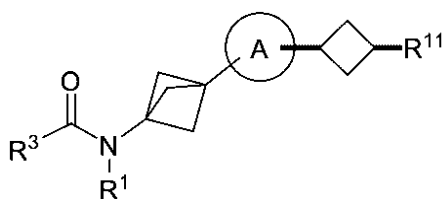
V A

の化合物を提供しており、式中、A、 R^1 、及び、 R^{11} は、本明細書で定義した通りであり、かつ、 n は、0、1、2、または、3である。

【0165】

特定の実施形態では、式 V I A :

【化14】



40

V I A

の化合物を提供しており、式中、A、 R^1 、 R^3 及び、 R^{11} は、本明細書で定義した通りである。

【0166】

50

式 I I I、I V、V、V I、I I I A、I V A、V A、または、V I A の特定の実施形態では、それぞれの R^{11} は、独立して、ハロ、シアノ、オキソ、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、または、 $-NR^6C(O)OR^7$ であり、 R^{11} のそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及び、ヘテロアリールを、1つ以上の R^{12} で独立して任意に置換する。式 I I I、I V、V、V I、I I I A、I V A、V A、または、V I A の特定の実施形態では、 R^2 は、 $-OR^6$ で任意に置換した C_{3-10} シクロアルキルであり、かつ、 R^6 は、ハロで任意に置換した C_{1-12} アルキルである。

10

【0167】

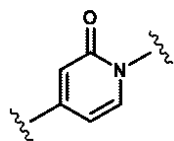
式 I I I、I V、V、V I、I I I A、I V A、V A、または、V I A の特定の実施形態では、 R^3 は、アリール、または、ヘテロアリールであり、それぞれを、1つ以上の R^{11} で任意に置換する。式 I I I、I V、V、V I、I I I A、I V A、V A、または、V I A の特定の実施形態では、 R^3 は、1つ以上のハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-SF_5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_{1-2}R^6$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^6$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}R^7$ 、 $-NR^6S(O)_{1-2}NR^7R^8$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、または、 $-NR^6C(O)OR^7$ で任意に置換したフェニルである。式 I I I、I V、V、V I、I I I A、I V A、V A、または、V I A の特定の実施形態では、 R^3 は、ハロで任意に置換したフェニルである。

20

【0168】

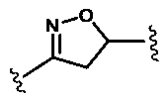
特定の実施形態では、L または環 A は、

【化15】

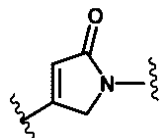


30

【化16】

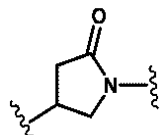


【化17】



40

、または、
【化18】



である。

50

【0169】

式 I、I A、または、I I の特定の実施形態では、環 A は、任意に置換したヘテロアリールであり、かつ、 R^2 は、任意に置換したシクロアルキルである。

【0170】

式 I、I A、または、I I の特定の実施形態では、環 A は、任意に置換したヘテロアリールであり、かつ、 R^2 は、ハロ、オキソ、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、または、アルコキシで任意に置換したシクロプロピル、シクロブチル、または、シクロペンチルであり、当該アルキル、アルケニル、アルキニル、及び、アルコキシを、オキソ、ハロ、アミノ、または、ヒドロキシルで、独立して、任意に置換する。

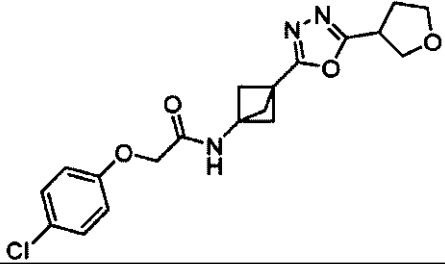
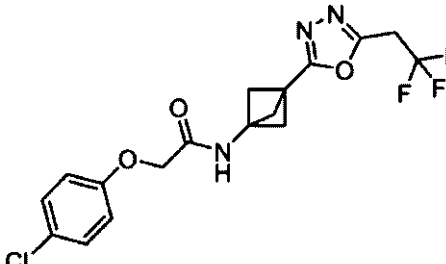
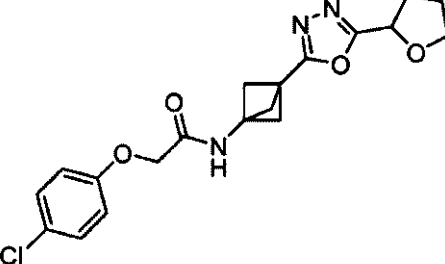
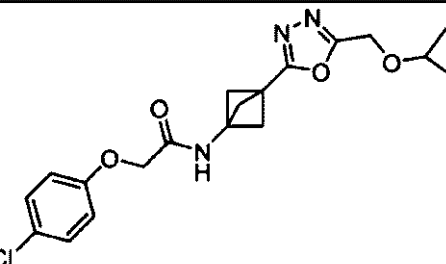
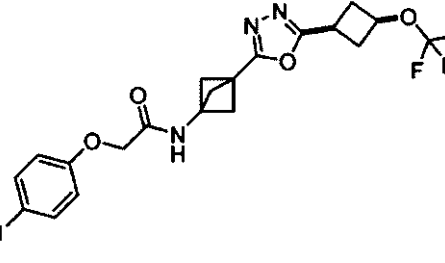
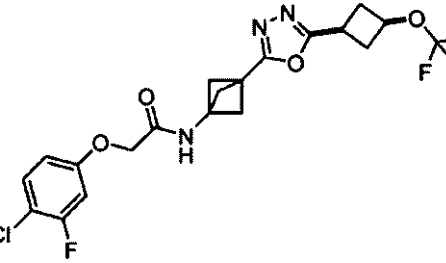
10

【0171】

特定の実施形態では、表 1 から選択した化合物、または、医薬として許容可能なそれらの塩、同位体濃縮類似体、プロドラッグ、立体異性体、または、立体異性体の混合物を提供する：

表 1

【表 1-1】

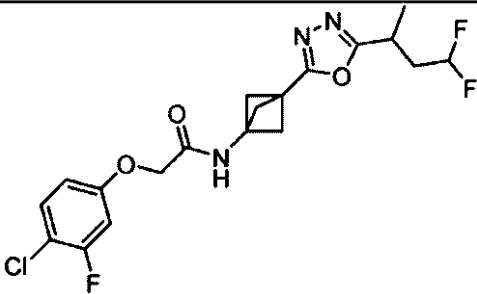
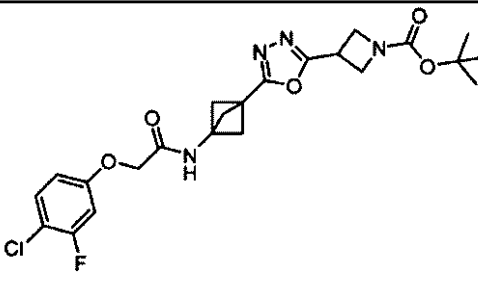
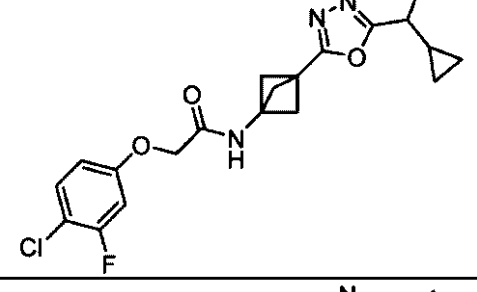
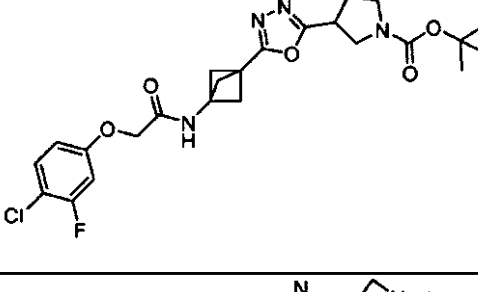
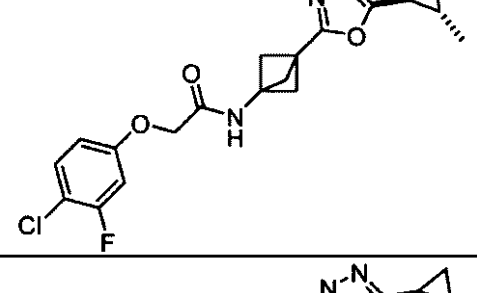
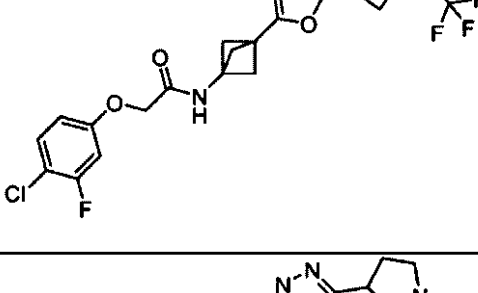
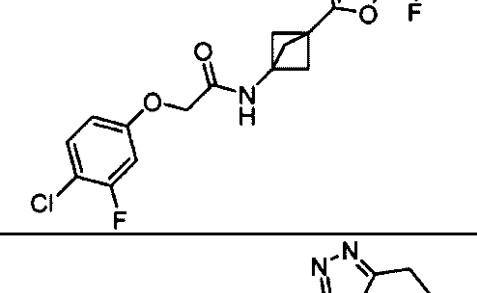
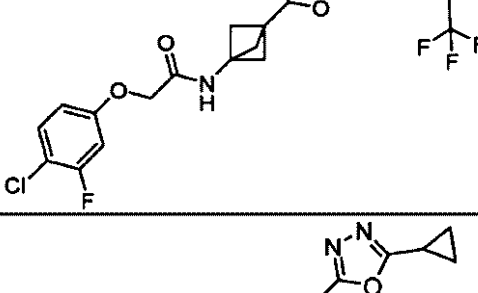
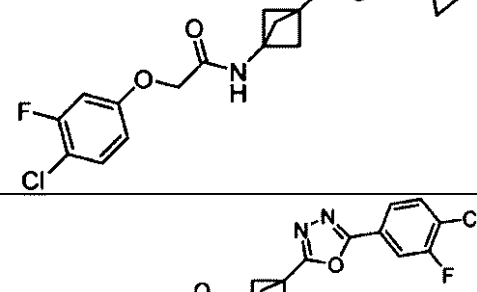
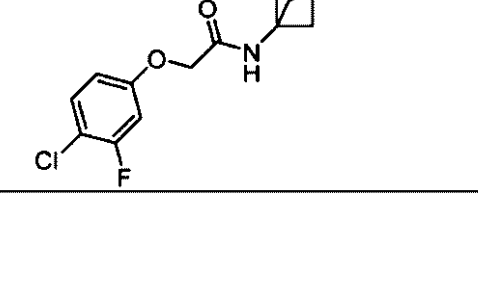
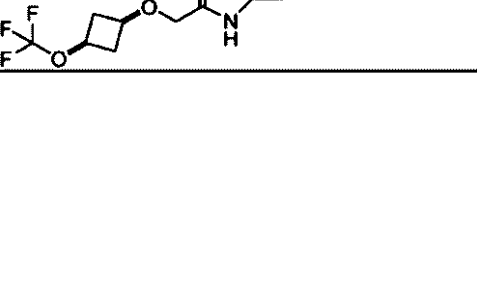
実施例	化合物	実施例	化合物
1		4	
2		5	
3		6	

20

30

40

【表 1 - 2】

実施例	化合物	実施例	化合物
7		13	
8		14	
9		15	
10		16	
11		17	
12			

10

20

30

40

【表 1 - 3】

実施例	化合物	実施例	化合物
18		25	
19		26	
20		27	
21		28	
22		29	
23		31	
24		32	

10

20

30

40

【表 1 - 5】

実施例	化合物	実施例	化合物
49		58	
50		59	
51		60	
52		61	
53		62	
55		63	
56		64	
57			

【表 1 - 6】

実施例	化合物	実施例	化合物
65		72	
66		73	
67		74	
68		75	
69		76	
70		77	
71		78	
		79	

10

20

30

40

【表 1 - 7】

実施例	化合物	実施例	化合物
80		89	
81		90	
82		91	
83		92	
84		93	
85		94	
86		95	
87		96	
88		97	

【表 1 - 8】

実施例	化合物	実施例	化合物
98		106	
99		107	
100		108	
101		109	
102		110	
103		111	
104		112	
105		113	
		114	

10

20

30

40

【表 1 - 9】

実施例	化合物	実施例	化合物
115		122	
116		123	
117		124	
118		125	
119		126	
120		127	
121			

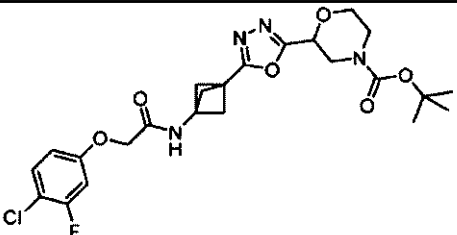
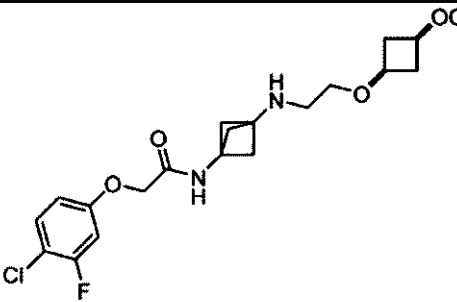
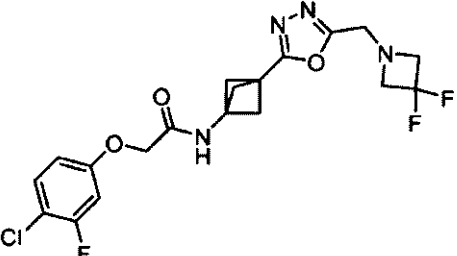
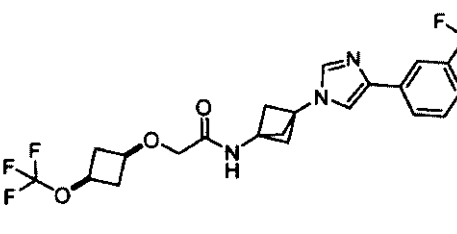
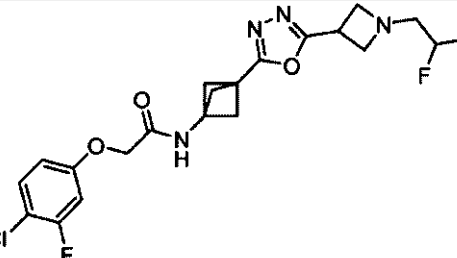
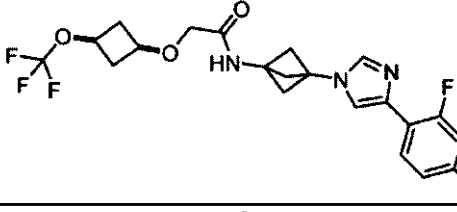
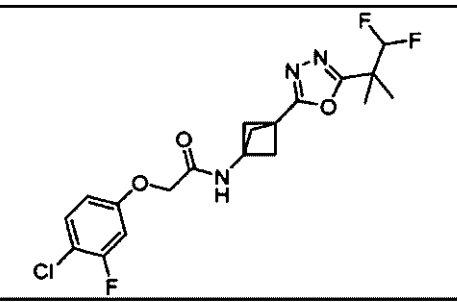
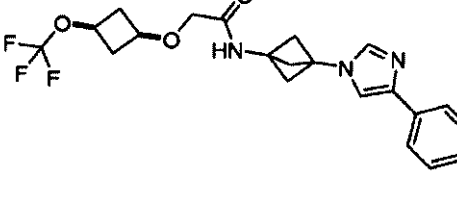
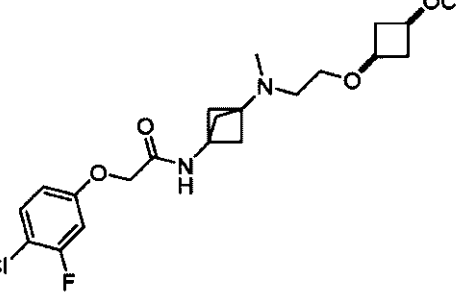
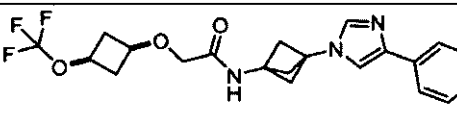
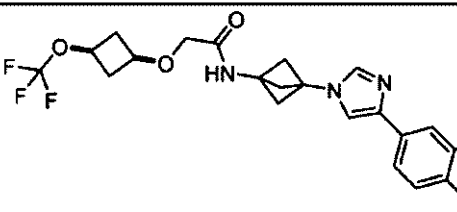
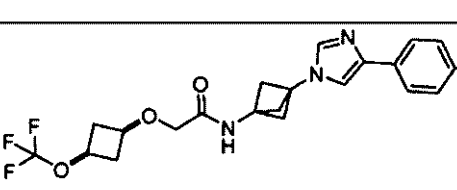
10

20

30

40

【表 1 - 1 0】

実施例	化合物	実施例	化合物
128		133	
129		134	
130		135	
131		136	
132		137	
		138	
		139	

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

実施例	化合物	実施例	化合物
140		148	
141		149	
142		150	
143		151	
144		152	
145		153	
146		154	
147		155	

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

実施例	化合物	実施例	化合物
156		165	
157		166	
158		167	
159		168	
160		169	
161		170	
162		171	
163		172	
164			

10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

実施例	化合物	実施例	化合物
173		181	
174		182	
175		183	
176		184	
177		185	
178		186	
179		187	
180		188	

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

実施例	化合物	実施例	化合物
189		197	
190		198	
191		199	
192		200	
193		201	
194		202	
195		203	
196		204	

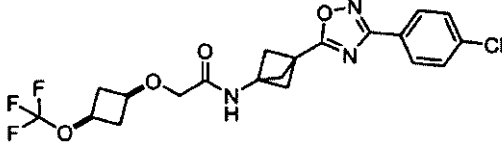
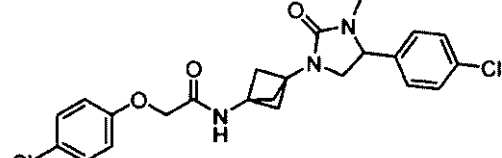
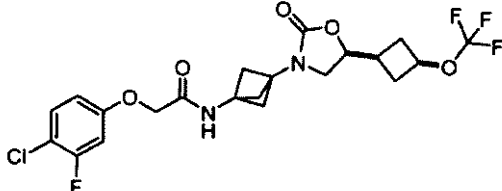
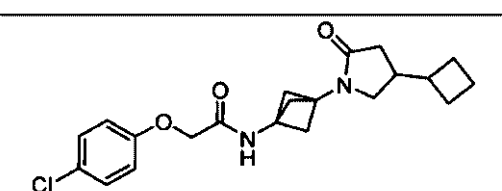
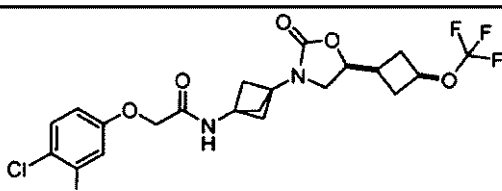
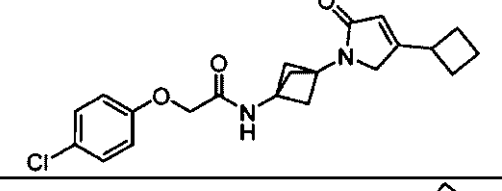
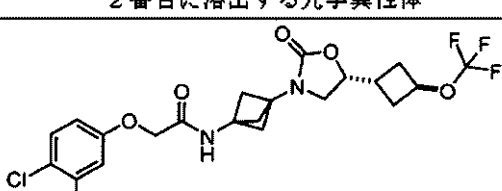
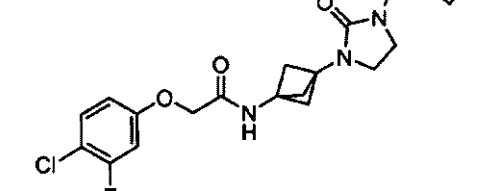
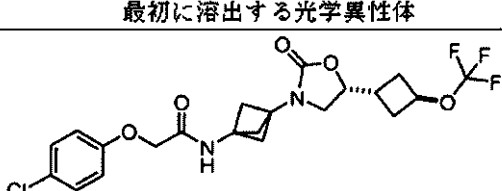
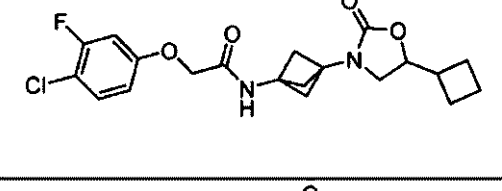
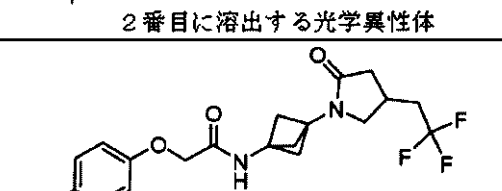
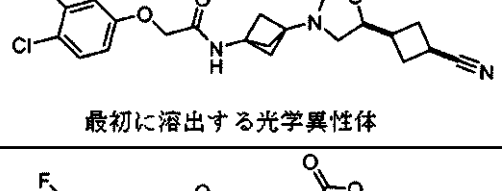
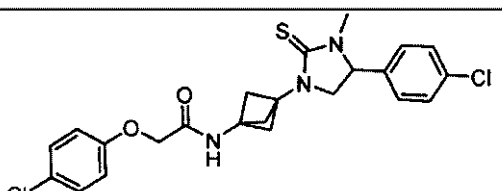
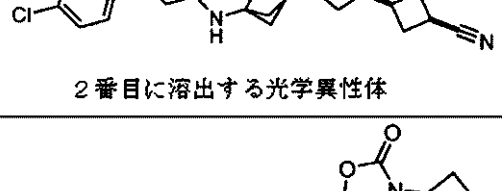
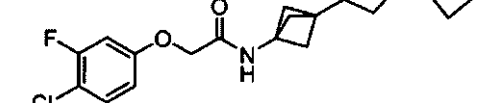
10

20

30

40

【表 1 - 15】

実施例	化合物	実施例	化合物
205		212	
206	 最初に溶出する光学異性体	213	
207	 2 番目に溶出する光学異性体	214	
208	 最初に溶出する光学異性体	215	
209	 2 番目に溶出する光学異性体	216	
210		217	 最初に溶出する光学異性体
211		218	 2 番目に溶出する光学異性体
		219	

10

20

30

40

10

20

30

40

【表 1 - 17】

実施例	化合物	実施例	化合物
236		244	
237		245	
238		246	
239		247	
240		248	
241		249	
242		250	
243		251	

【表 1 - 18】

実施例	化合物	実施例	化合物
252		260	
253		261	
254		262	
255		263	
256		264	
257		265	
258		266	
259		267	

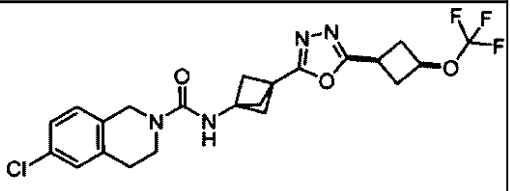
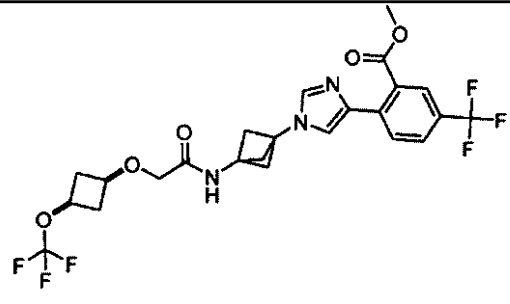
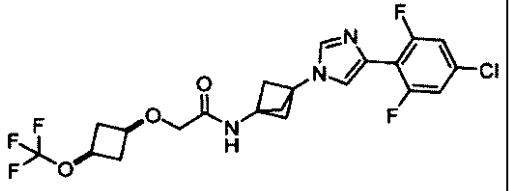
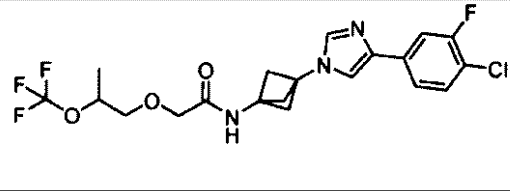
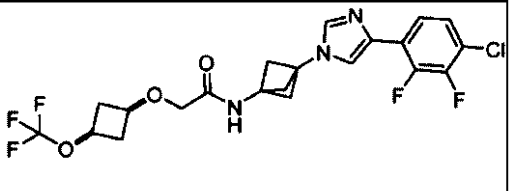
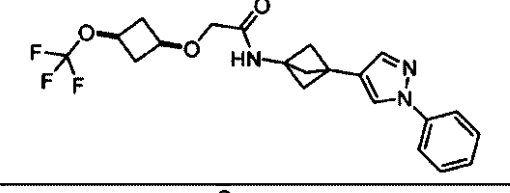
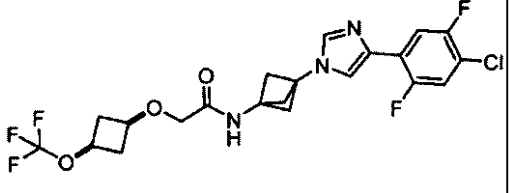
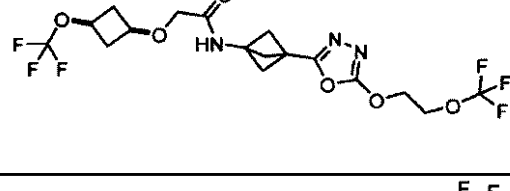
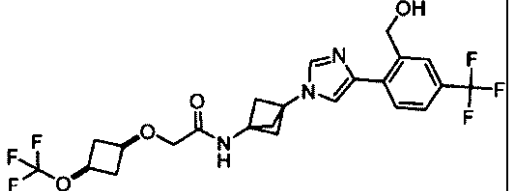
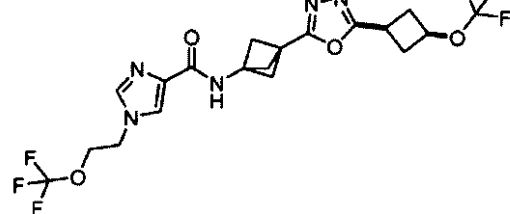
10

20

30

40

【表 1 - 1 9】

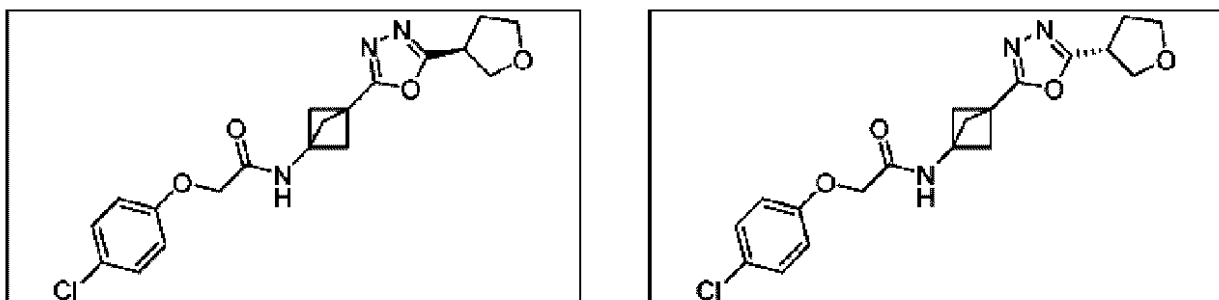
実施例	化合物	実施例	化合物
268		273	
269		274	
270		275	
271		276	
272		277	

【0172】

特定の実施形態では、表 2 から選択した化合物、または、医薬として許容可能なそれらの塩、同位体濃縮類似体、または、プロドラッグを提供する：

表 2

【表 2 - 1】



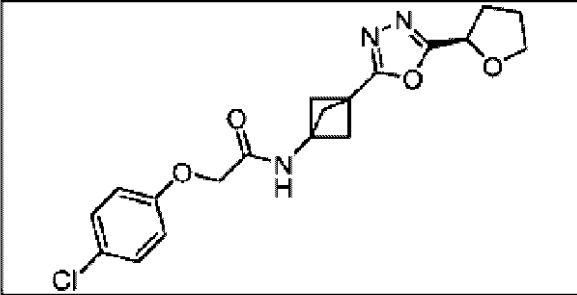
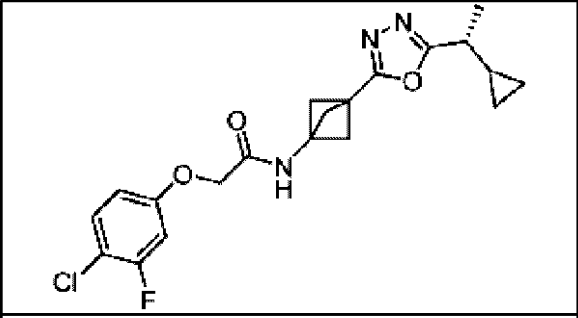
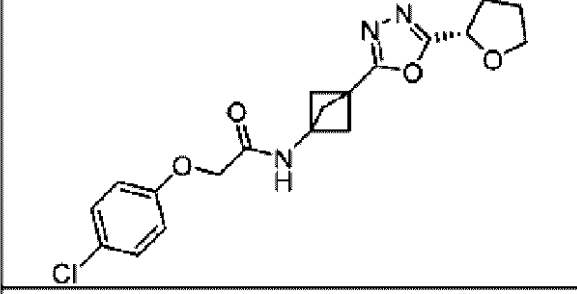
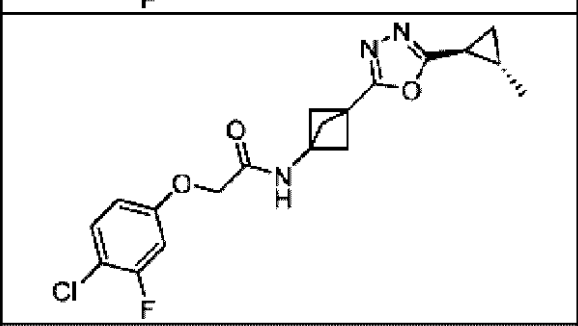
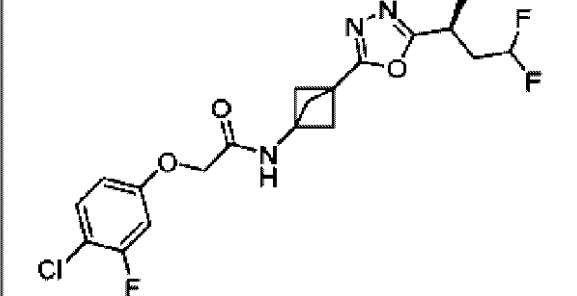
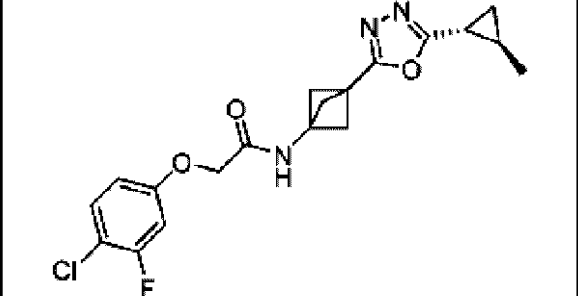
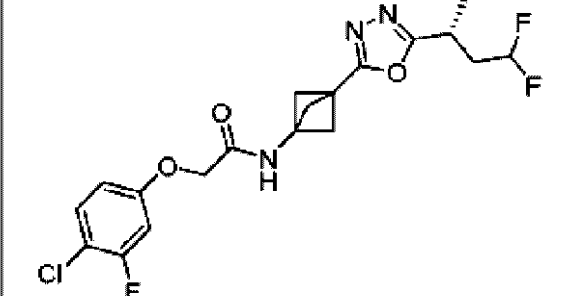
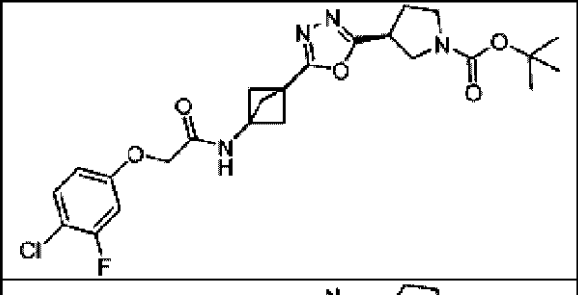
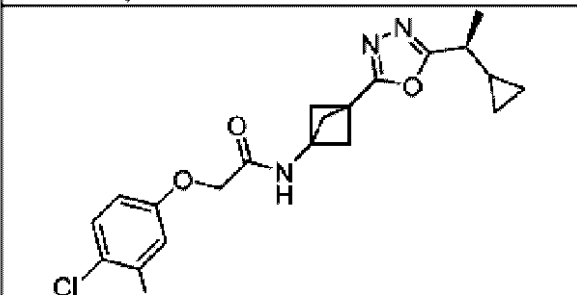
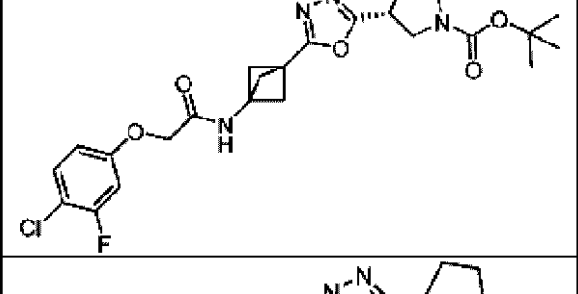
10

20

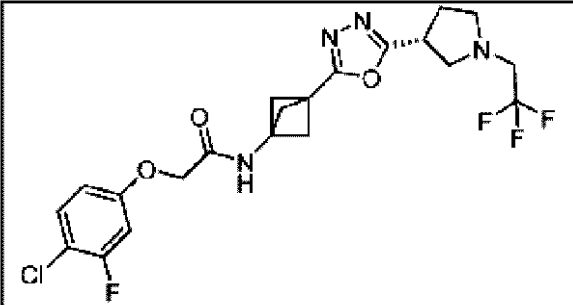
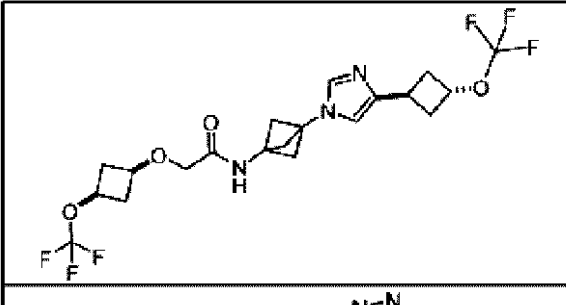
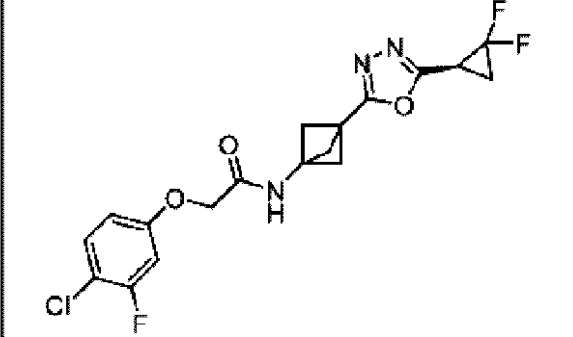
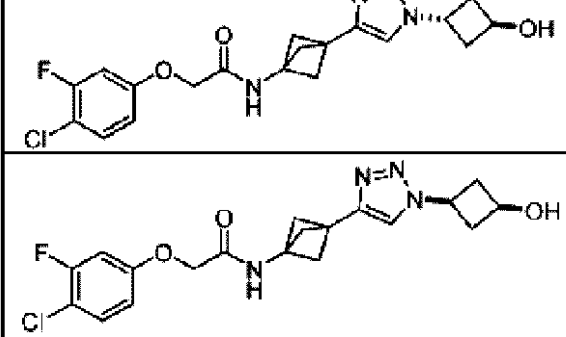
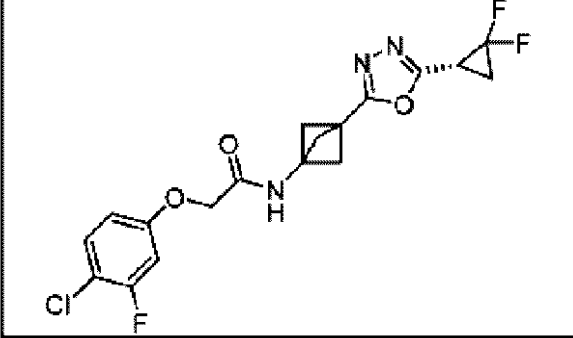
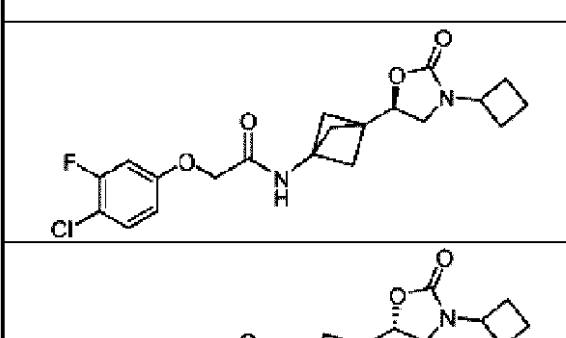
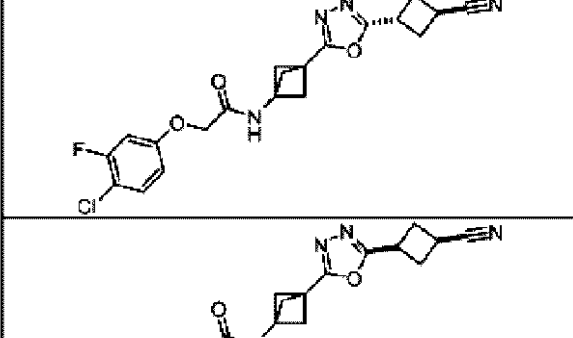
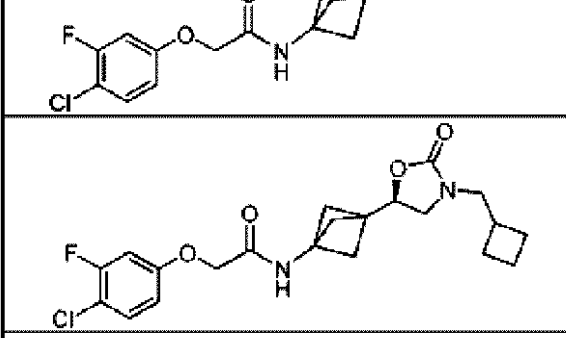
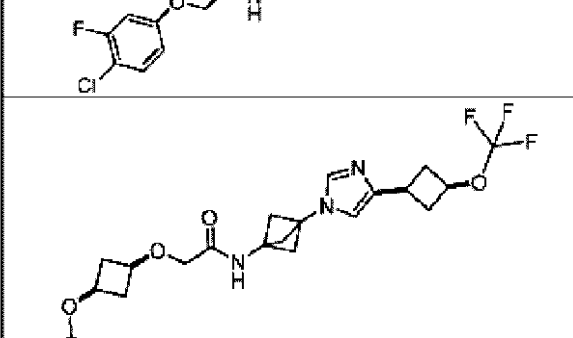
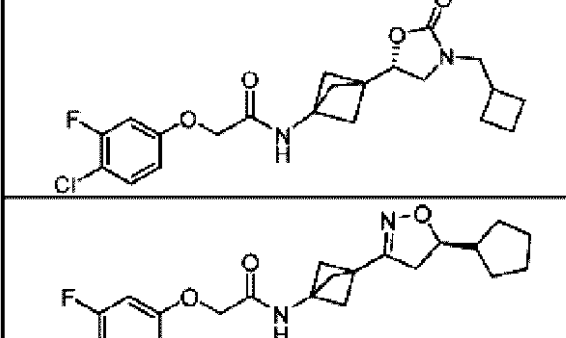
30

40

【表 2 - 2】

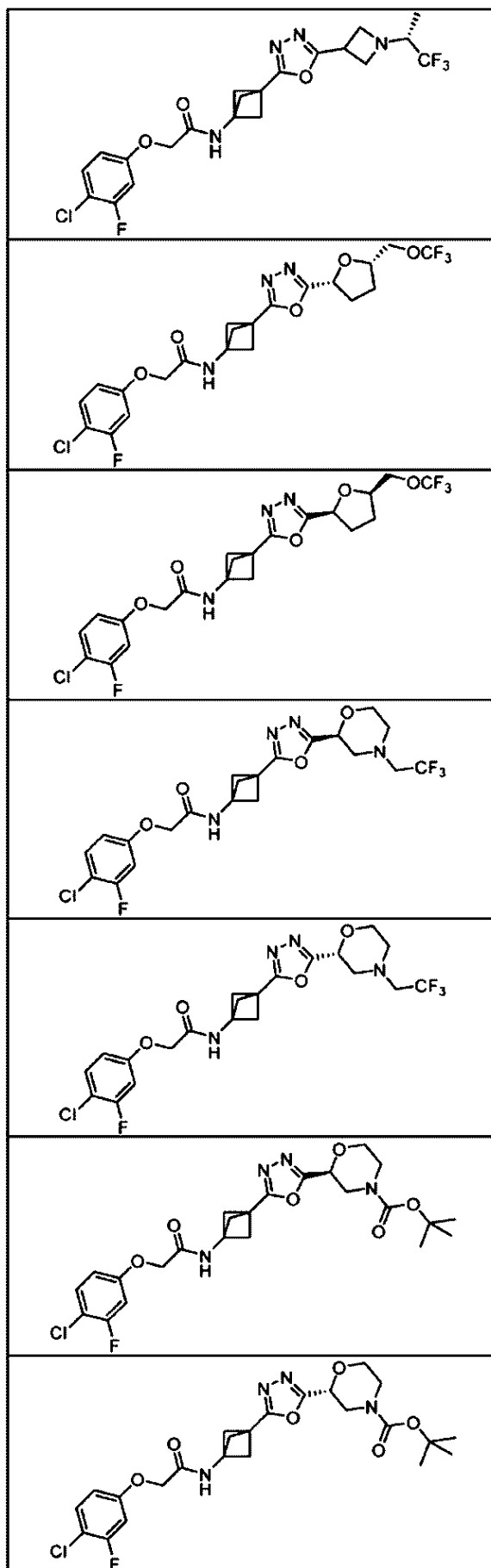
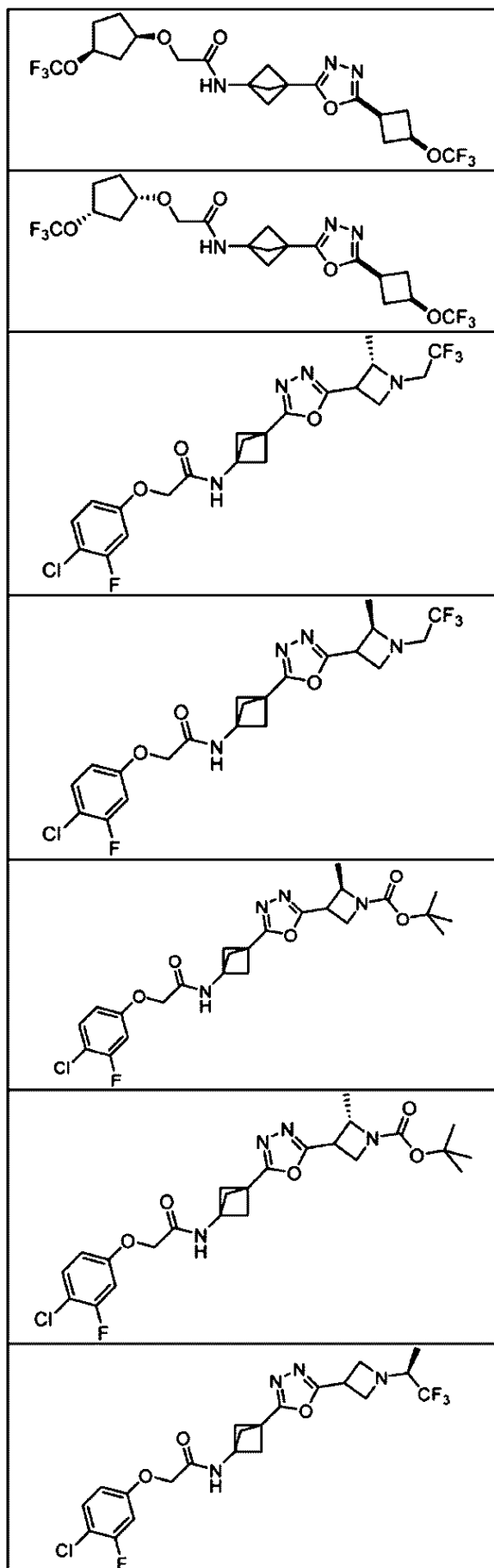
		10
		20
		30
		40
		50

【表 2 - 3】

		
		10
		20
		30
		40
		

【表 2 - 4】

【表 2 - 5】



10

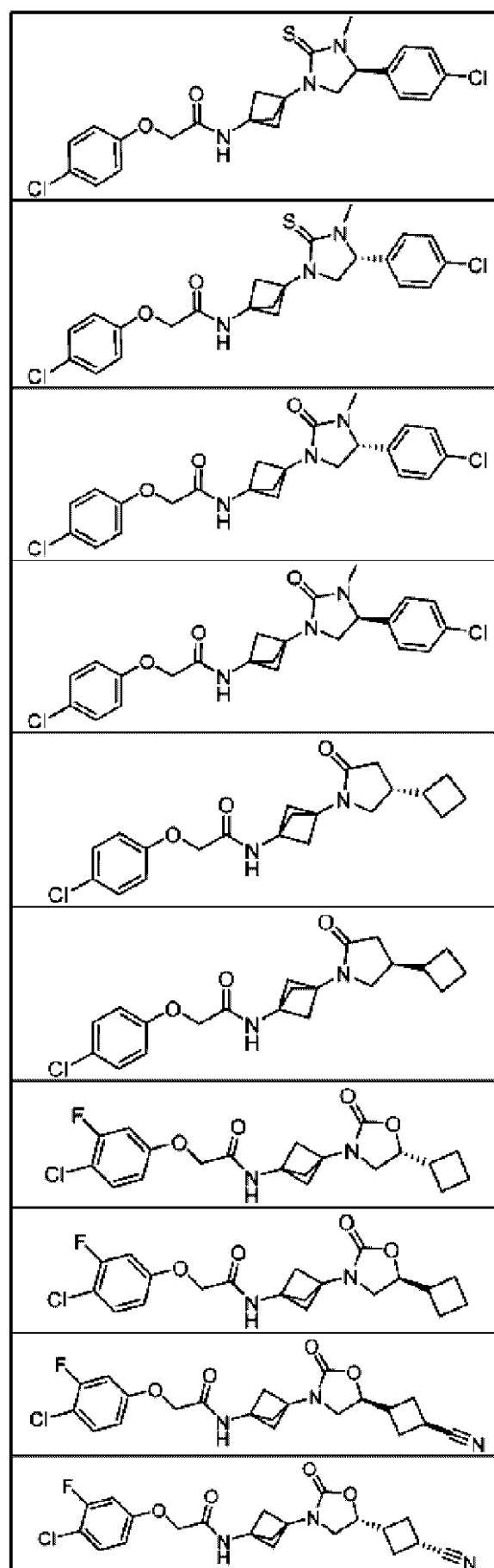
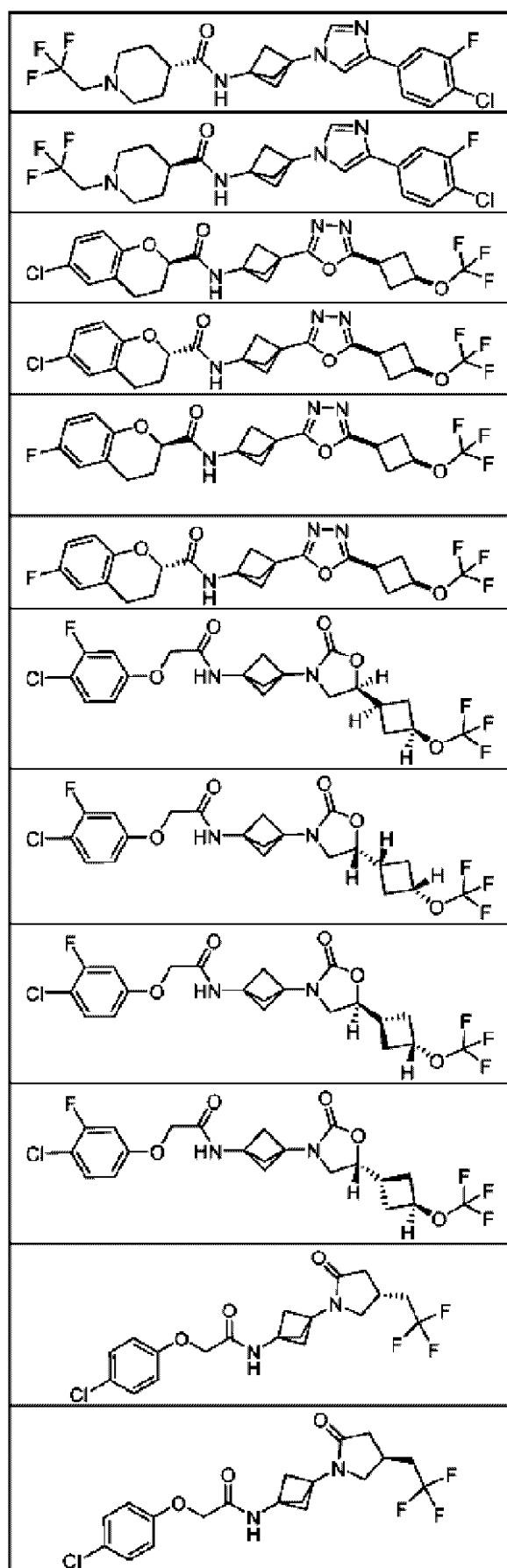
20

30

40

50

【表 2 - 6】



10

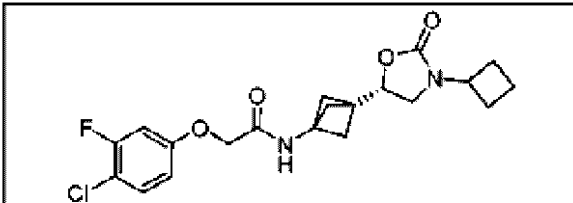
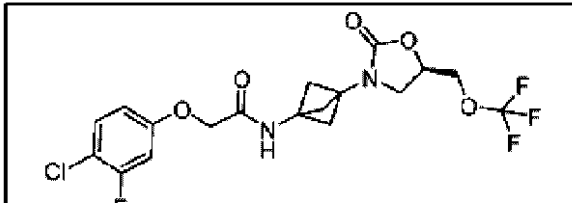
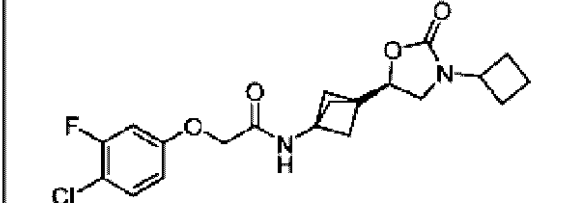
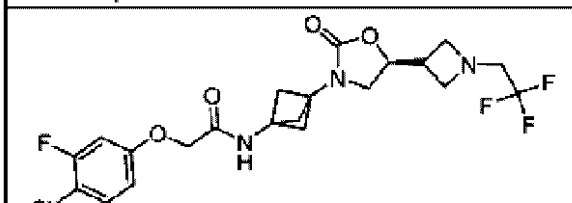
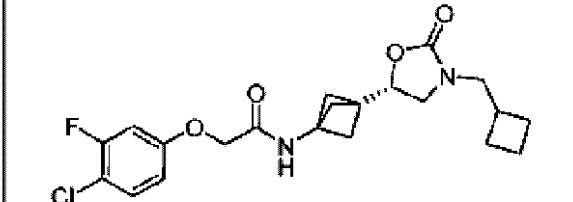
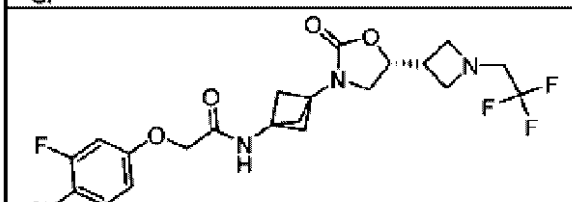
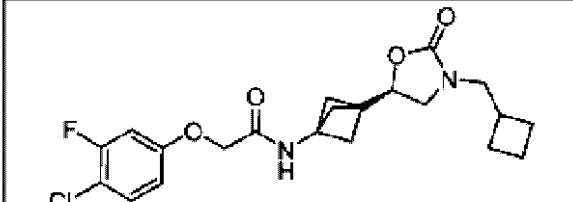
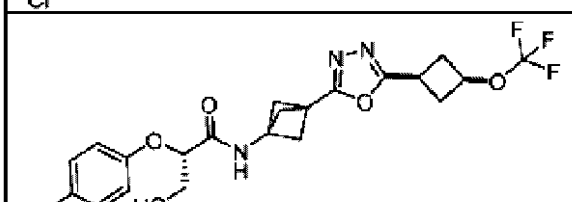
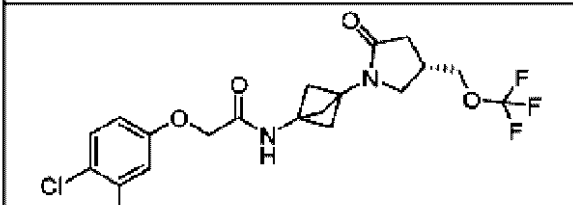
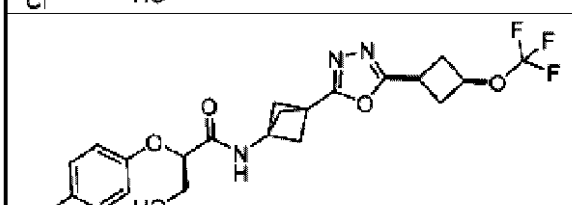
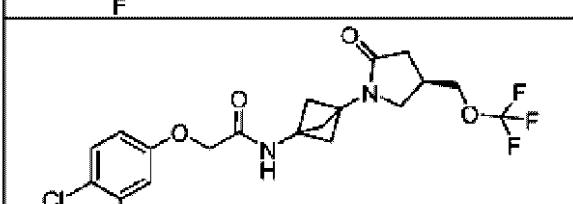
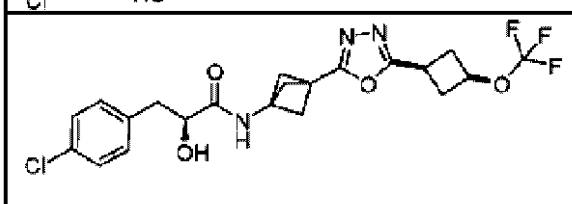
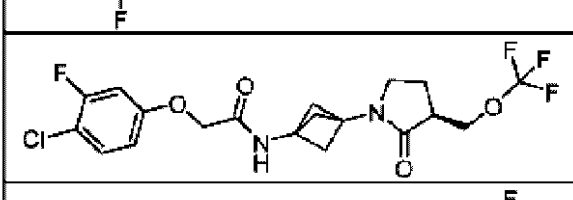
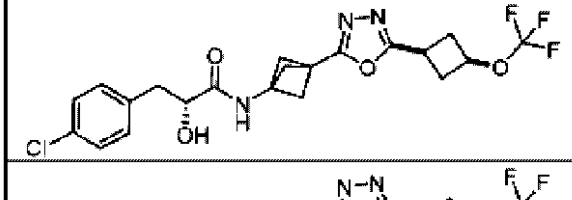
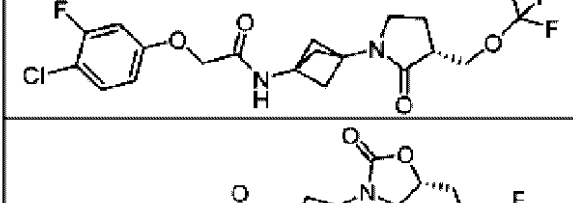
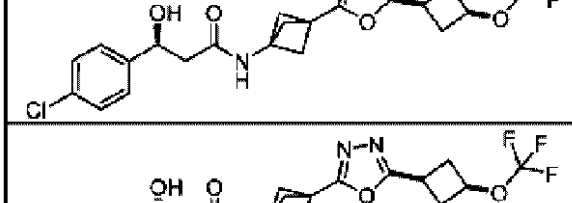
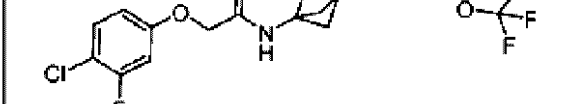
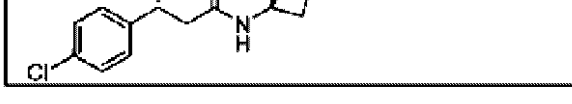
20

30

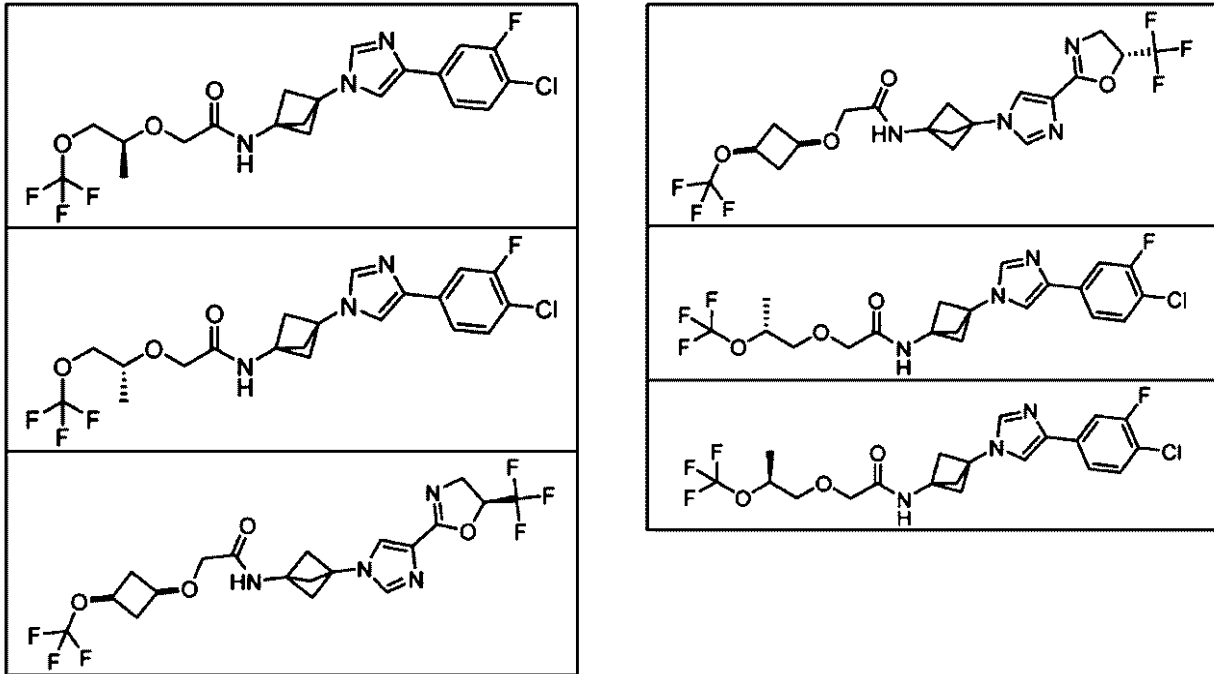
40

50

【表 2 - 7】

【表 2 - 8】



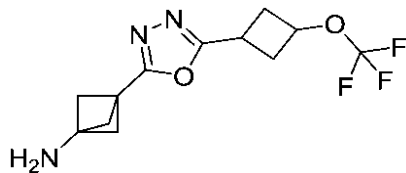
10

20

【0173】

特定の実施形態では、構造

【化19】



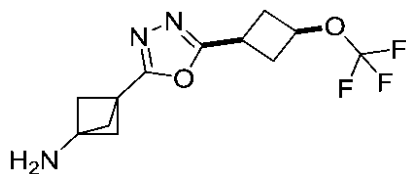
を有する化合物、または、その塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、または、立体異性体の混合物を提供する。特定の実施形態では、当該塩は、HCl 塩である。

30

【0174】

特定の実施形態では、構造

【化20】



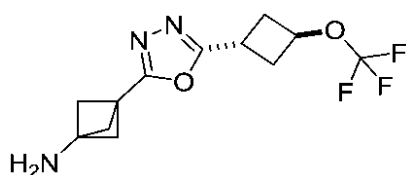
を有する化合物、または、その塩を提供する。特定の実施形態では、当該塩は、HCl 塩である。

40

【0175】

特定の実施形態では、構造

【化21】



50

を有する化合物、または、その塩を提供する。特定の実施形態では、当該塩は、HCl塩である。

【0176】

3. 方法

「処置」または「処置する」は、臨床結果を含めた有益な、または、所望の結果を得るための手法である。有益な、または、所望の臨床結果は、以下の1つ以上を含み得る：a) 疾患または病態を阻害すること（例えば、当該疾患または病態に起因する1つ以上の症状の減少、及び／または、当該疾患または病態の程度の緩和）、b) 当該疾患または病態に関連する1つ以上の臨床症状の進展を遅延または停止すること（例えば、当該疾患または病態の安定化、当該疾患または病態の悪化、または、進行の予防または遅延、及び／または、当該疾患または病態の拡散（例えば、転移）を予防または遅延させること）、及び／または、c) 当該疾患を緩和すること、すなわち、臨床症状の退行を引き起こすこと（例えば、病状を改善すること、当該疾患または病態の部分的または全体的な緩和をもたらすこと、別の薬剤の効果を高めること、当該疾患の進行を遅延させること、生活の質を上げること、及び／または、生存期間を延長させること。

10

【0177】

「予防」または「予防する」は、当該疾患または病態の臨床症状を発症させない疾患または病態のあらゆる処置を意味する。化合物は、一部の実施形態では、当該疾患もしくは病態を引き起こす危険性、または、当該疾患または病態の家族歴を有する対象（ヒトを含む）に対して投与し得る。

20

【0178】

「対象」は、哺乳類（ヒトを含む）などの動物のことを指し、これは、治療、観察、または、実験の目的のもの、または、それらになるものがある。本明細書に記載の方法は、ヒトの治療、及び／または、獣医学用途に有用であり得る。ある実施形態では、当該対象は、哺乳類である。特定の実施形態では、当該対象は、ヒトである。

【0179】

本明細書に記載の化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグの「治療有効量」または「有効量」という用語は、対象に投与した場合に、症状の改善または疾患の進行の遅延など、治療的有用性をもたらす処置を達成するのに十分な量を意味する。例えば、治療有効量は、本明細書に記載の疾患または病態の症状を減少させるのに十分な量とし得る。当該治療有効量は、対象、及び、処置する疾患または病態、対象の体重及び年齢、疾患または病態の重症度、ならびに、投与方法によって変化し得るものであり、当業者であれば容易に決定し得る。

30

【0180】

本明細書に記載の方法は、細胞集団に対して、インビボまたはエキソビボで適用し得る。「インビボ」は、動物内またはヒト内のような生体内を意味する。これに関連して、本明細書に記載の方法は、治療的に個体に用い得る。「エキソビボ」は、生体外を意味する。エキソビボ細胞集団の例として、インビトロ細胞培養、及び、個体から採取する液体または組織試料を含めた生体試料がある。かかる試料は、当該技術分野で周知の方法で採取し得る。例示的な生体液体試料として、血液、脳脊髄液、尿、及び、唾液がある。これに関連して、本明細書に記載した化合物及び組成物は、治療目的及び実験目的を含めた様々な目的に使用し得る。例えば、本明細書に記載の化合物及び組成物を、エキソビボで用い、所定の症状、細胞型、個体、及び、その他のパラメータに関する本開示の化合物の投与の最適スケジュール、及び／または、投与量を決定し得る。かかる使用から収集した情報を、実験目的または臨床で用いて、インビボ処置のプロトコルを設定し得る。本明細書に記載の化合物及び組成物が好適であるその他のエキソビボでの使用を、以下に記載しており、または、当業者には自明である。選択した化合物を、さらに特徴決定して、ヒトもしくは非ヒト対象での安全性または耐容用量を調べ得る。かかる特性は、当業者に公知の方法を用いて調べ得る。

40

50

【0181】

特定の実施形態では、本明細書に開示した化合物は、がん性、及び、非がん性細胞増殖性障害の双方を含む細胞増殖性障害を処置するために使用することができる。細胞増殖性障害の処置として、急速増殖などの細胞増殖の阻害を含み得るが、これらに限定されない。本明細書に記載した化合物は、がん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、及び、胚細胞腫瘍など、これらに限定されないあらゆるタイプのがんを処置するために使用できる、と考えられる。例示的ながんとして、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨肉腫、または、悪性線維性組織球腫、脳癌（例えば、脳幹神経膠腫、星状細胞腫（例えば、小脳、脳など）、非定型奇形腫様／ラプドイド腫瘍、中枢神経系胚性腫瘍、悪性神経膠腫、頭蓋咽頭腫、上衣芽腫、上衣腫、髄芽腫、髄上皮腫、中分化型の松果体実質腫瘍、テント上原始神経外胚葉腫瘍、及び／または松果体芽腫、視経路、及び／または、視床下部神経膠腫、脳腫瘍、及び、脊髄腫瘍など）、乳癌、気管支腫瘍、カルチノイド腫瘍（例えば、胃腸など）、原発不明のがん、子宮頸癌、脊索腫、慢性骨髄増殖性障害、結腸癌、大腸癌、胚性腫瘍、中枢神経系のがん、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、ユーイング腫瘍ファミリー、眼癌（例えば、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫など）、胆嚢癌、胃癌、胃腸腫瘍（例えば、カルチノイド腫瘍、間質腫瘍（消化管間質腫瘍）、間質細胞腫瘍など）、胚細胞腫瘍（例えば、頭蓋外、性腺外、卵巢など）、妊娠性絨毛腫瘍、頭頸部癌、肝細胞癌、下咽頭癌、視床下部、及び、視経路グリオーマ、眼内黒色腫、睪島細胞腫瘍、カボジ肉腫、腎臓癌、大細胞腫瘍、喉頭癌（例えば、急性リンパ芽球性、急性骨髄性など）、白血病（例えば、骨髄性、急性骨髄性、急性リンパ芽球性、慢性リンパ球性、慢性骨髄性、多発性骨髄性、有毛細胞など）、口唇癌、及び／または、口腔癌、肝臓癌、肺癌（例えば、非小細胞、小細胞など）、リンパ腫（例えば、エイズ関連、バーキット、皮膚T細胞、ホジキン、非ホジキン、原発性中枢神経系、皮膚T細胞、ワルデンストロームマクログロブリン血症など）、骨、及び／または、骨肉腫の悪性線維性組織球腫、髄芽腫、髄上皮腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性扁平上皮頸部癌、口腔癌、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／形質細胞腫瘍、菌状息肉腫、脊髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性疾患（例えば、骨髄増殖性疾患、慢性など）、鼻腔、及び／または、副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽腫、口腔癌；口腔内癌、中咽頭癌；骨肉腫、及び／または、骨の悪性線維性組織球腫：卵巢癌（例えば、卵巢上皮癌、卵巢胚細胞腫瘍、卵巢低悪性腫瘍など）、睪臓癌（例えば、睪島細胞腫瘍など）、乳頭腫、副鼻腔癌、及び／または、鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、中分化型の松果体実質腫瘍、松果体芽腫、及び、テント上原始神経外胚葉腫瘍、下垂体腫瘍、形質細胞腫瘍／多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、移行上皮癌、染色体15のナッツ遺伝子が関与する気道癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫（例えば、ユーイング腫瘍ファミリー、カボジ、軟部組織、子宮など）、セザリー症候群、皮膚癌（例えば、非黒色腫、黒色腫、メルケル細胞など）、小腸癌、扁平上皮癌、潜在性の原発性、転移性の胃癌を有する扁平頸部癌、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、精巣癌、咽頭癌、胸腺腫、及び／または、胸腺癌、甲状腺癌、腎臓の移行上皮細胞癌、骨盤、及び／または、尿管（例えば、栄養膜腫瘍、不明原発部位癌、尿道癌、子宮癌、子宮内膜、子宮肉腫など）、腔癌、視経路、及び／または、視床下部神経膠腫、外陰癌、ウィルムス腫瘍などがあるが、これらに限定されない。非がん性細胞増殖性障害の例として、線維腺腫、腺腫、乳管内乳頭腫、乳腺腺腫、腺症、線維嚢胞性疾患、または、乳房の変化、形質細胞増殖性障害（PCPD）、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、筋線維腫症、線維性過誤腫、顆粒リンパ球増殖性疾患、前立腺の良性過形成、重鎖疾患（HCD）、リンパ球増殖性疾患、乾癬、特発性肺線維症、強皮症、肝硬変、IgA腎症、メサングウム増殖性糸球体腎炎、膜増殖性糸球体腎炎、血管腫、血管性、及び、非血管性眼内増殖性障害などがあるが、これらに限定されない。

【0182】

特定の実施形態では、本明細書に開示した化合物は、肺損傷、及び／または、肺炎を処置するために使用することができる。

【0183】

特定の実施形態では、本明細書に開示した化合物は、アルツハイマー病、神経障害性疼痛、脊髄損傷、外傷性脳損傷、虚血性脳卒中、脳卒中、パーキンソン病、糖尿病、代謝症候群、代謝障害、ハンチントン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、致死性家族性不眠症、ゲルストマン・ストラウスラー・シャインカー症候群、及び、関連するプリオン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、心筋梗塞、心血管疾患、炎症、臓器線維症、肝臓の慢性及び急性疾患、脂肪肝疾患、肝臓脂肪症、肝線維症、肺の慢性及び急性疾患、肺線維症、腎臓の慢性及び急性疾患、腎線維症、慢性外傷性脳症（CTE）、神経変性、認知症、前頭側頭型認知症、タウオパチー、ピック病、ネイマン・ピック病、アミロイドーシス、認知障害、アテローム性動脈硬化症、眼疾患、不整脈、臓器移植、及び、移植用臓器の移植など、活性化変性タンパク質応答経路に関連するがん、前がん性症候群、及び、疾患／損傷を処置するために使用することができる。

10

【0184】

実施形態において、本明細書に開示した化合物は、がん、アルツハイマー病、脳卒中、1型糖尿病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、心筋梗塞、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、不整脈、または、老化が関連する黄斑変性を、処置または軽減するために使用することができる。

【0185】

特定の実施形態では、本明細書に開示した化合物は、神経障害性疼痛を処置するために使用することができる。

20

【0186】

特定の実施形態では、本明細書に開示した化合物は、眼疾患／血管新生の重症度を処置または軽減するために使用することができる。特定の実施形態では、当該眼疾患として、血管漏出（例えば、虹彩ルベオーシス、新生血管緑内障、翼状片、血管新生緑内障濾過胞、結膜乳頭腫など、閉塞性または炎症性網膜血管疾患の浮腫または血管新生）、脈絡膜血管新生（例えば、血管新生加齢性黄斑変性症（AMD）、近視、前部ブドウ膜炎、外傷、または、特発性浮腫）、黄斑浮腫（例えば、術後黄斑浮腫、網膜、及び／または、脈絡膜炎症を含むブドウ膜炎に続発する黄斑浮腫、糖尿病に続発する黄斑浮腫、及び、網膜血管閉塞性疾患（すなわち、分岐、及び、中心網膜静脈閉塞）に続発する黄斑浮腫）、糖尿病に起因する網膜血管新生（例えば、網膜静脈閉塞、ブドウ膜炎、頸動脈疾患由来の眼虚血症候群、眼または網膜動脈閉塞、鎌状赤血球網膜症、その他の虚血性、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）、及び、遺伝性障害（例えば、フォン・ヒッペル・リンドウ症候群）がある。特定の実施形態では、当該新生血管加齢黄斑変性は、湿性加齢黄斑変性である。特定の実施形態では、当該新生血管加齢黄斑変性は、乾性加齢黄斑変性であり、当該患者には、湿性加齢黄斑変性の発症リスクが高いという特徴がある。

30

【0187】

特定の実施形態では、本明細書に開示した化合物は、ウイルス感染を処置するために（例えば、ウイルスタンパク質合成の開始を妨げるために）使用することができる。本明細書に開示した化合物を使用して処置することができる例示的なウイルスとして、ピコルナウイルス科（例えば、ポリオウイルス）、レオウイルス科（例えば、ロタウイルス）、トガウイルス科（例えば、脳炎ウイルス、黄熱ウイルス、風疹ウイルスなど）、オルソミクソウイルス科（例えば、インフルエンザウイルス）、パラミクソウイルス科（例えば、呼吸器合胞体ウイルス、麻疹ウイルス、おたふく風邪ウイルス、パラインフルエンザウイルスなど）、ラブドウイルス科（例えば、狂犬病ウイルス）、コロナウイルス科、ブニヤウイルス科、フラビウイルス科、フィロウイルス科、アレナウイルス科、ブニヤウイルス科、及び、レトロウイルス科（例えば、ヒトT細胞リンパ向性ウイルス（HTLV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）など）、パポバウイルス科（例えば、パピローマウイルス）、アデノウイルス科（例えば、アデノウイルス）、ヘルペスウイルス科（例えば、単純ヘルペスウイルス）、及び、ポックスウイルス科（例えば、天然痘ウイルス）があるが、こ

40

50

れらに限定されない。特定の実施形態では、当該ウイルス感染は、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、及び／または、HIVが引き起こす。

【0188】

特定の実施形態では、本明細書に開示した化合物は、ウイルス感染に関連する障害を処置するために使用することができる。そのような障害として、神経学的症状（例えば、脳炎、髄膜脳炎、麻痺、脊髄障害、神経障害、無菌性髄膜炎、片麻痺、認知症、嚥下障害、筋肉協調の欠如、視覚障害、昏睡など）、消耗症状（例えば、炎症性細胞浸潤、血管の血管周囲細胞浸潤、脱髄、壊死、反応性神経膠症など）、胃腸炎の症状（下痢、嘔吐、痙攣など）、肝炎の症状（吐き気、嘔吐、右上腹部痛、肝酵素（例えば、AST、ALTなど）レベルの上昇、黄疸など）、出血熱症状（例えば、頭痛、発熱、悪寒、体の痛み、下痢、嘔吐、眩暈、錯乱、異常行動、咽頭炎、結膜炎、赤顔、赤首、出血、臓器不全など）、発がん症状（例えば、肉腫、白血病など、ならびに、「稀な」悪性腫瘍、例えば、カポジ肉腫、口腔毛状白板症、リンパ腫など）、免疫不全症状（例えば、日和見感染、消耗、稀な悪性腫瘍、神経疾患、発熱、下痢、皮膚発疹など）、病変（例えば、疣贅（例えば、一般的疣贅、扁平疣贅、深部過角化掌蹠疣贅、表面モザイク型掌蹠疣贅）など）、表皮形成異常、粘膜病変、潰瘍、及び、全身症状（例えば、発熱、悪寒、頭痛、筋肉痛、骨痛、関節痛、咽頭炎、扁桃炎、副鼻腔炎、中耳炎、気管支炎、肺炎、気管支肺炎、吐き気、嘔吐、唾液分泌の増加、発疹、斑点、リンパ節腫脹、関節炎、潰瘍、光線過敏症、体重減少、過敏症、情動不安、不安神経症、昏睡、死など）などがあるが、これらに限定されない。

10

20

【0189】

特定の実施形態では、本明細書に開示した化合物は、1つ以上の変異体、及び／または、野生型タンパク質の望ましくない合成、及び／または、異常な蓄積を特徴とする障害を処置するために使用することができる。本明細書に開示した化合物は、翻訳開始を阻害することができるが、したがって、タンパク質折りたたみ機構の負荷を軽減することができ、したがって、当該障害の重症度を軽減することができる。1つ以上の変異体、及び／または、野生型タンパク質の望ましくない合成、及び／または、異常な蓄積に関連する障害として、テイ・サックス病、嚢胞性線維症、フェニルケトン尿症、ファブリー病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、コンゴーレッド親和性血管障害、プリオン関連障害（すなわち、クロイツフェルト・ヤコブ病、クールー、致死性家族性不眠症、スクレイピー、ウシ海綿状脳症などの伝染性海綿状脳症）などがあるが、これらに限定されない。

30

【0190】

本明細書に開示した化合物、及び、組成物は、プリオン病などの神経細胞死を阻害することができる、と考えられる。一般に、この方法は、本明細書に記載の化合物、または、組成物の治療有効量を、それを必要とする患者に対して投与することを含む。

【0191】

一部の実施形態では、当該障害は、神経変性疾患である。用語「神経変性疾患」とは、対象の神経系の機能を損なう疾患または病態のことを指す。神経変性疾患の例として、例えば、アレキサンダー病、アルパー病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調、バッテン病（別名、スピルマイヤー・フォクト・シェーグレン・バッテン病）、ウシ海綿状脳症（BSE）、カナバン病、コケイン症候群、コルチコバサル変性、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・ストラウスラー・シャインカー症候群、ハンチントン病、HIV関連認知症、ケネディ病、クラッペ病、クールー、レビー小体型認知症、マチャド・ジョセフ病（3型脊髄小脳失調）、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、ペリゼウス・メルツバッハー病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、悪性貧血に続発する亜急性脊髄連合変性症、統合失調症、脊髄小脳失調（特性が異なる複数のタイプ）、脊髄性筋萎縮症、スティール・リチャードソン・オルシェフスキー病、インスリン抵抗性、または、脊髄癆がある。

40

50

【0192】

その他の実施形態では、現在開示した化合物の治療での使用を含む。一部の実施形態は、神経変性疾患の処置におけるそれらの使用を含む。

【0193】

その他の実施形態では、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知症、または、ALSの処置に使用するための本開示の化合物を提供する。

【0194】

その他の実施形態では、神経変性疾患を治療するための薬剤の製造のための本開示の化合物の使用を提供する。

【0195】

その他の実施形態では、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知症、または、ALSを処置するための医薬の製造のための本開示の化合物の使用を提供する。

【0196】

4. キット

本開示の化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ、及び、適切な包装材料を含むキットも、本明細書で提供する。特定の実施形態では、キットは、使用説明書をさらに含む。ある態様では、キットは、本開示の化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグ、及び、ラベル、及び／または、本明細書に記載した疾患または病態を含めた症状の処置における当該化合物の使用説明書を含む。

【0197】

本明細書に記載の化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグを適切な容器に含む製品も本明細書で提供する。当該容器は、バイアル、ジャー、アンプル、予め組み込まれているシリンジ、及び、点滴用バッグとし得る。

【0198】

5. 医薬組成物及び投与方法

本明細書に提供した化合物は、通常、医薬組成物の形態で投与する。したがって、本明細書に記載の化合物、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグの1つ以上と、担体、アジュバント、及び、賦形剤から選択する1つ以上の医薬として許容可能な媒体を含む医薬組成物も本明細書で提供する。医薬として許容可能な適切な媒体として、例えば、不活性固体希釈剤、及び、充填剤、滅菌水溶液、及び、各種有機溶剤を含めた希釈剤、透過促進剤、可溶化剤、ならびに、アジュバントがある。かかる組成物は、医薬分野で周知の方法で調製する。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Marcel Dekker Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985)、及びModern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds.)を参照されたい。

【0199】

当該医薬組成物は、単回投与または複数回投与のいずれかで投与し得る。当該医薬組成物は、例えば、直腸、口腔、鼻腔内、及び、経皮経路を含めた様々な方法で投与し得る。特定の実施形態では、当該医薬組成物は、動脈内注射によって、静脈内に、腹腔内に、非経口的に、筋肉内に、皮下に、経口で、局所に、または、吸入剤として投与し得る。

【0200】

1つの投与方法は非経口であり、例えば、注射による。本明細書に記載した医薬組成物を注射投与のために組み込み得る形態として、例えば、水性または油性懸濁液、または、エマルジョンで、ゴマ油、コーン油、綿実油、または、落花生油、ならびに、エリキシル剤、マンニトール、デキストロース、または、滅菌水溶液、及び、同様の医薬媒体がある

。

【0201】

経口投与を、本明細書に記載の化合物の別の投与経路とし得る。投与は、例えば、カプセルまたは腸溶性錠剤経路とし得る。本明細書に記載した少なくとも1つの化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグを含む医薬組成物の製造において、活性成分は、通常、賦形剤で希釈し、及び／または、例えば、カプセル、サシェ、紙、または、その他の容器の形態とし得る担体で包む。当該賦形剤が、希釈剤の役割を果たす場合、このものは、固体、半固体、または、液体材料の形態とすることができ、当該活性成分の媒体、担体、または、媒介物の機能を果たす。したがって、当該組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固体として、または、液体媒体で）、例えば、10重量%までの活性化合物を含む軟膏、軟質または硬質ゼラチンカプセル剤、滅菌注射剤、及び、滅菌包装散剤の形態とすることができる。

10

【0202】

適切な賦形剤の一部の例として、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、及び、メチルセルロースがある。当該製剤は、滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び、鉱油；湿潤剤；乳化剤及び懸濁剤；保存剤、例えば、ヒドロキシ安息香酸メチル、及び、ヒドロキシ安息香酸プロピル；甘味剤、及び、香味剤をさらに含むことができる。

20

【0203】

本明細書に記載した少なくとも1つの化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグを含む組成物は、当該技術分野で公知の手順を用いて、当該対象に対して投与した後に、当該活性成分を、即時放出、持続放出、または、遅延放出させるように処方し得る。経口投与用の放出制御薬物送達システムとして、浸透圧ポンプシステム、及び、溶解システムがあり、ポリマーコートリザーバーや、薬物-ポリマーマトリックス製剤を含む。本明細書に開示した方法で使用するための別の製剤は、経皮送達デバイス（「貼布」）を使用する。そのような経皮貼布を使用して、本明細書に記載した化合物を、制御した量で持続注入または不連続注入し得る。医薬品の送達のための経皮貼布の構築及び使用は、当該技術分野で周知である。そのような経皮貼布は、薬剤の連続的、脈動的、または、オン・デマンド送達用に構築し得る。

30

【0204】

錠剤等の固体組成物の調製のため、主な活性成分を医薬賦形剤と混合して、本明細書に記載した化合物、または、医薬として許容可能なその塩、同位体濃縮類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、または、プロドラッグの均質混合物を含む固体予備処方組成物を形成し得る。これらの予備処方組成物を均質とする場合、当該活性成分は、当該組成物が、錠剤、丸剤、及び、カプセル剤等の有効性が等しい単位剤形に容易に分割し得るように、当該組成物全体にわたって均等に分散し得る。

40

【0205】

本明細書に記載した化合物の錠剤または丸剤は、被覆されるか、さもなければ、配合され、持続性作用の利点をもたらす剤形を与える場合もあれば、胃の酸性条件から保護する場合もある。例えば、当該錠剤または丸剤は、内側投与成分と、外側投与成分とを含むことができ、後者が前者の外皮の形態である。これらの2つの成分は、腸溶層で分離することができ、胃内での崩壊に耐える働きをして、当該内側成分を十二指腸内に無傷で通過させるか、または、放出を遅らせる。様々な材料を、当該腸溶層またはコーティングに用いることができ、そのような材料として、幾つかのポリマー酸、及び、ポリマー酸と、シェラック、セチルアルコール、ならびに、酢酸セルロース等の材料との混合物がある。

50

【0206】

吸入または吹送用の組成物として、医薬として許容可能な水性もしくは有機溶媒、または、それらの混合物の溶液、あるいは、懸濁液、及び、粉体がある。当該液体または固体組成物は、本明細書に記載した医薬として許容可能な適切な賦形剤を含み得る。一部の実施形態では、当該組成物は、局所的または全身的効果のため、経口または経鼻呼吸経路に投与する。その他の実施形態では、医薬的として許容可能な溶媒での組成物は、不活性ガスを用いて霧状にし得る。霧状にした溶液は、噴霧装置から直接吸入する場合もあれば、当該噴霧装置をフェースマスク Tent や間欠的陽圧呼吸器に取り付ける場合もある。溶液、懸濁液、または、粉体組成物は、当該製剤を適切な方法で送達する装置から、好ましくは、経口的または経鼻的に投与し得る。

10

【0207】

6. 投薬

ある特定の対象に対する本出願の化合物の具体的な用量レベルは、使用する具体的な化合物の活性、治療を受ける対象における年齢、体重、全身状態、性別、食事、投与時間、投与経路、ならびに、排泄率、混合薬、及び、特定の疾患の重症度を含めた様々な要因に依存する。例えば、投薬量は、対象の体重1キログラム当たりの本明細書に記載した化合物のミリグラム数 (mg/kg) で表し得る。約0.1~150 mg/kg の投薬量が適切であり得る。一部の実施形態では、約0.1及び100 mg/kg が適切であり得る。その他の実施形態では、0.5~60 mg/kg の投薬量が適切であり得る。一部の実施形態では、体重1 kg 当たり1日に約0.0001~約100 mg、体重1 kg 当たり約0.001~約50 mg の化合物、または、体重1 kg 当たり約0.01~約10 mg の化合物の投薬量が適切であり得る。対象の体重に応じて標準化することは、広く異なるサイズの対象間での投薬量の調節の際に特に有用であり、このことは、例えば、ヒトの小児と成人の双方に当該薬物を使用する場合、または、イヌ等の非ヒト対象における有効投薬量をヒト対象に適切な投薬量に変換する場合に認められる。

20

【0208】

7. 化合物の合成

当該化合物は、本明細書で開示した方法、ならびに、本明細書の開示及び当該技術分野で周知の方法を前提として明らかになる、それらの通常の修正を用いて調製し得る。従来の周知の合成方法は、本明細書の開示に加え得る。本明細書に記載した典型的な化合物の合成は、以下の実施例に記載した通りに達成し得る。可能であれば、試薬、及び、出発物質は、例えば、Sigma Aldrich、または、その他の化学物質製造業者からの市販品を入手し得る。

30

【0209】

通常の、または、好ましい工程条件（すなわち、反応温度、時間、反応物質のモル比、溶媒、圧力等）が与えられている場合、特に断りのない限りは、その他の工程条件も用いることができる、ことが理解されよう。最適な反応条件は、特定の反応物質または使用する溶媒によって変化し得るが、かかる条件は、当業者であれば、通常の最適化手法によって決定することができる。

【0210】

加えて、ある特定の官能基が望ましくない反応を起こすことを防ぐため、従来の保護基を必要とし得る。様々な官能基に対して適切な保護基、ならびに、特定の官能基の保護及び脱保護に適した条件は、当該技術分野で周知である。例えば、Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N. J., Wiley-Interscience、及び、そこで引用されている参考文献に数多くの保護基が記載されている。

40

【0211】

さらに、本開示の化合物は、1つ以上のキラル中心を含み得る。したがって、必要に応じて、かかる化合物は、純粋な立体異性体、すなわち、個々のエナンチオマーまたはジア

50

ステレオマー、または、立体異性体を濃縮した混合物として調製または単離することができる。すべてのかかる立体異性体（及び、濃縮した混合物）は、特に断りのない限り、本開示の範囲内に含まれる。純粋な立体異性体（または、濃縮した混合物）は、例えば、光学的に活性な出発物質、または、当該技術分野で周知の立体選択的試薬を用いて調製し得る。別の方法として、かかる化合物のラセミ混合物を、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤等を用いて分離することができる。

【0212】

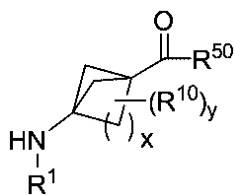
以下の反応のための出発物質は、一般に知られている化合物であるか、または、公知の手順、もしくは、その明らかな修正によって調製することができる。例えば、当該出発物質の多くは、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-Chemce、または、Sigma (St. Louis, Missouri, USA) などの商業的供給元から市販されている。その他は、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001)、及び Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) などの標準的な参照テキストに記載されている手順、または、その明らかな修正によって調製し得る。

【0213】

一般的な合成

特定の実施形態では、式 1-A の化合物：

【化 2 2】

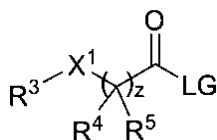


30

1-A

を、式 2-A の化合物：

【化 2 3】

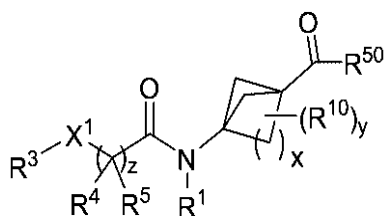


40

2-A

と、式 3-A の化合物：

【化 2 4】



50

3-A

を提供するのに適した条件下でカップリングすること、及び、式 3-A の化合物を、(L が、環であれば)環形成反応条件下で、または、(L が、ヘテロアルキレンであれば)カップリング反応条件下で、任意に還元と組み合わせて、式 $R^2-C(O)_2H$ の酸と組み合わせた適切な試薬とカップリングして、式 I の化合物を提供することを含み、式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 x 、 y 、 z 、及び、 X^1 は、本明細書で定義した通りであり、 R^{50} は、H、 $-NHNH_2$ 、または、脱離基であり、及び、LG は、脱離基(例えば、 C_{1-6} アルコキシ、または、ハロ)である、式 I の化合物を調製する方法を提供する。加えて、L が、ヘテロアルキレンである式 I の化合物は、任意に還元ステップと組み合わせて、式 3-A の化合物と、(例えば、L が、O を含んでおれば)式 R^2-OH の適切に官能化した化合物とをカップリングして提供することができる。

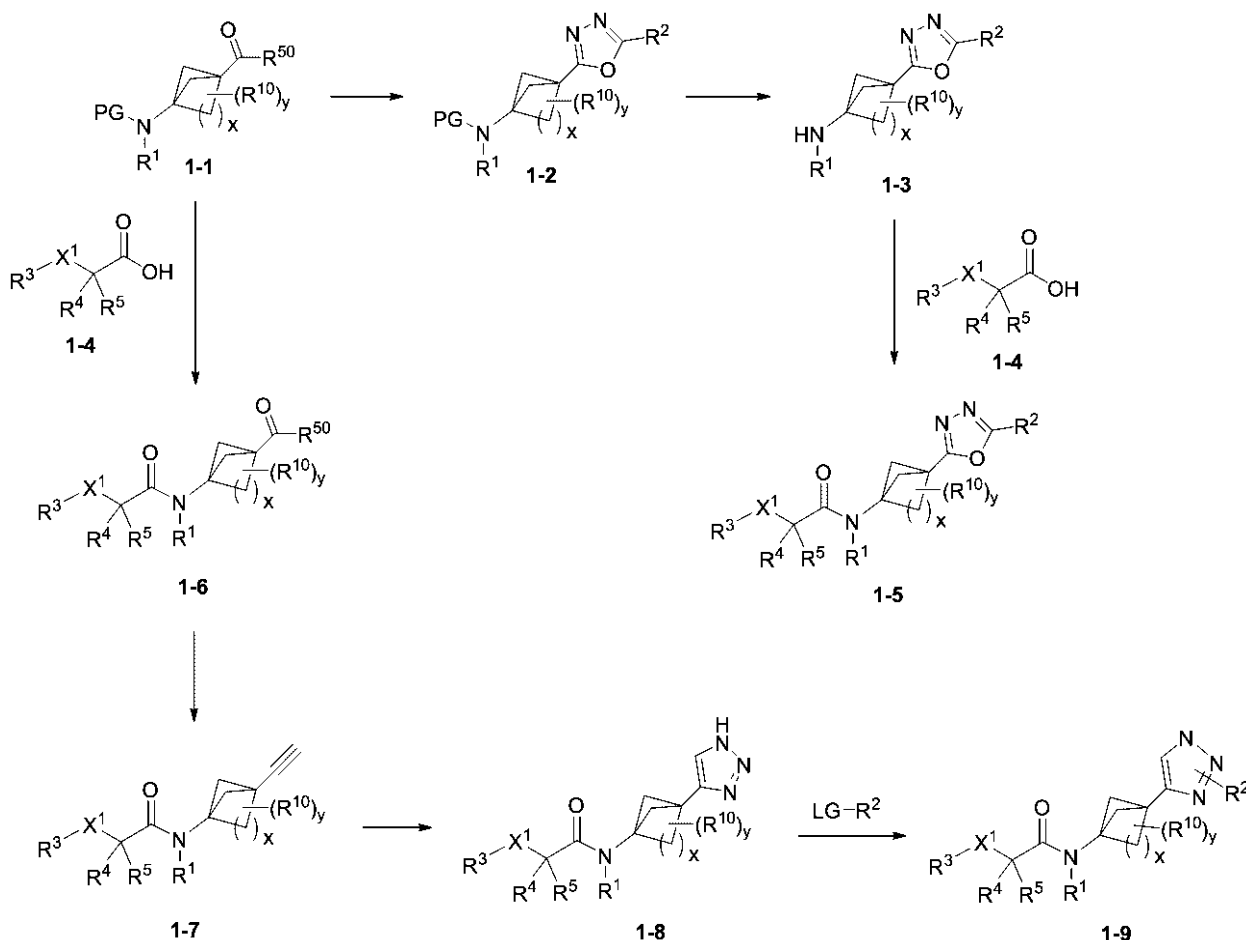
10

【0214】

スキーム I に示した以下の反応は、本明細書に開示した化合物の合成に使用することができる一般的な方法を示す。スキーム I では、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 x 、 y 、及び、 X^1 は、本明細書で定義した通りであり、 R^{50} は、H、または、脱離基であり、PG は、保護基であり、LG は、脱離基(C_{1-6} アルコキシ、または、ハロ)である。

スキーム I

【化 25】



20

30

40

【0215】

スキーム I を参照すると、化合物 1-2 は、 R^{50} が、 $-NHNH_2$ である化合物 1-1 を、環形成反応条件下で、適切な試薬を用いて、適切に置換したカルボン酸と反応させることで、オキサジアゾール 1-2 を得て調製することができる。化合物 1-2 を脱保護すると、化合物 1-3 が得られ、続いて、式 1-4 の適切に置換した化合物とカップリングして、化合物 1-5 を得る。特定の実施形態では、化合物 1-3 を、式 1-4 の適切に

50

置換した化合物とカップリングさせる前に塩（例えば、HCl 塩）に変換する。L がトリアゾールである式 I の化合物を、R⁵⁰ が水素である化合物 1-1 から調製することができる。化合物 1-1 の脱保護を行い、そして、標準的なアミド結合形成反応条件下で化合物 1-4 とカップリングさせると、化合物 1-6 が得られる。このカップリングは、通常であれば、カルボジイミド（例えば、N、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、N、N'-ジシクロペンチルカルボジイミド、N、N'-ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（EDC）、N-tert-ブチル-N-メチルカルボジイミド（BMC）、N-tert-ブチル-N-エチルカルボジイミド（BEC）、1, 3-ビス（2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イルメチル）カルボジイミド（BDDC）など）、無水物（例えば、対称の、混合した、または、環状の無水物）、活性化エステル（例えば、フェニル活性化エステル誘導体、p-ヒドロキシ酸活性化エステル、ヘキサフルオロアセトン（HFA）など）、アシルアゾール（CDI を使用するアシルイミダゾール、アシルベンゾトリアゾールなど）、アシルアジド、酸ハロゲン化物、ホスホニウム塩（HOBt、PyBOP、HOAt など）、アミニウム／ウロニウム塩（例えば、テトラメチルアミニウム塩、ビスピロリジノアミニウム塩、ビスピペリジノアミニウム塩、イミダゾリウムウロニウム塩、ピリミジニウムウロニウム塩、N、N、N'-トリメチル-N'-フェニル尿素から誘導したウロニウム塩、モルホリノをベースとしたアミニウム／ウロニウムカップリング試薬、アンチモン酸ウロニウム塩など）、有機リン試薬（例えば、ホスフィン酸誘導体、及び、リン酸誘導体、プロピルホスホン酸無水物など）、有機硫黄試薬（例えば、スルホン酸誘導体）、トリアジンカップリング試薬（例えば、2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン、4-（4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル）-4-メチルモルホリニウムクロリド、4-（4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル）-4-メチルモルホリニウムテトラフルオロボレートなど）、ピリジニウムカップリング試薬（例えば、Mukaiyama's reagent, テトラフルオロホウ酸ピリジニウムカップリング試薬など）など（例えば、El-Faham, et al., Chem. Rev., 2011, 111(11): 6557-6602; Han, et al., Tetrahedron, 2004, 60: 2447-2467 を参照されたい）の適切な試薬を使用する。化合物 1-6 を、アセチレン中間体 1-7 へ変換すると、標準のクリックケミストリー反応条件を使用したトリアゾール形成が可能になる。トリアゾール 1-8 を、標準的なカップリング反応条件下で、R² 部分で官能化すると、化合物 1-9 を得ることができる。

10

20

30

【0216】

適切な出発物質、及び、試薬（すなわち、ジアミン、エステル、及び、酸）は、当業者に公知の方法で購入または調製することができる。

【実施例】

【0217】

以下の実施例で、本開示の特定の実施形態を説明する。当業者であれば、以下の実施例に開示する技術が、本開示を実施する上で十分に機能するための技術を表し、それ故、その実施のための特定の方法を構成するものと見なすことができることを理解する。しかしながら、当業者には、本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく、本開示に照らして、開示した特定の実施形態において数多くの変更を加えることができ、なおも同様の、または、類似の結果を得ることができることを理解するであろう。

40

【0218】

一般的な実験方法

使用した溶媒は、すべて市販されており、さらに精製をせずに使用した。反応は、通常、窒素の不活性雰囲気下で、無水溶媒を使用して実施した。

【0219】

NMR 分光法：

¹H 核磁気共鳴（NMR）分光法を、300 MHz で作動する BBFO 300 MHz

50

プローブを装備したBruker Avance III、または、以下の機器：プローブDUAL 400 MHz S1を装備したBruker Avance 400機器、プローブ6 S1 400 MHz 5 mm $^1\text{H}-^13\text{C}$ IDを装備したBruker Avance 400機器、プローブBroadband BBFO 5 mmダイレクトを装備したnanobayを有するBruker Avance III 400機器、すべてが400 MHzで作動するBruker 400 BBOプローブを装備したBruker Mercury Plus 400 NMR分光計の1つを使用して実施した。すべての重水素化溶媒は、通常、0.03%~0.05% v/vのテトラメチルシランを含んでおり、このものを、参照シグナルとして使用した(^1H 、及び、 ^13C の双方で、 δ 0.00に設定した)。特に断りの無い限り、室温付近で規定の溶媒を使用して、400 MHzで作動するBruker Avance 400機器を使用して、 ^1H 核磁気共鳴(NMR)分光法を実施した。すべての事例において、NMRデータは、提案した構造と一致した。特徴的な化学シフト(δ)は、主要なピークの特定のための従来の略語を使用して、100万率で付与される；例えば、s、一重項；d、二重項；t、三重項；q、四重項；dd、二重項の二重項；dt、三重項の二重項；br、ブロード。

10

【0220】

薄層クロマトグラフィー：

薄層クロマトグラフィー(TLC)を使用する場合、それは、シリカゲルF254(Merck)プレートを使用したシリカゲルTLCのこのことを指し、Rfとは、TLCプレートでの溶媒が移動した距離でもって、化合物が移動した距離を割って得た値である。シリカゲルカートリッジでの自動フラッシュクロマトグラフィーシステムを使用して、または、C18カートリッジでの逆相クロマトグラフィーの場合には、カラムクロマトグラフィーを実行した。あるいは、薄層クロマトグラフィー(TLC)を、Manchester-NagelのAlugram(登録商標)(シリカゲル60 F254)で実行し、そして、通常、UVを使用して、スポットを視覚化した。一部の事例では、視覚化のためのさらなる方法も使用した。これらの事例では、当該TLCプレートを、ヨウ素(約1 gの I_2 を、10 gのシリカゲルに対して加え、次いで、十分に混合して生成させた)、ニンヒドリン(Alldrichから市販されている)、または、Magic Stain(25 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、5 gの $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{IV})(\text{NO}_3)_6$ を含む450 mLの水と、50 mLの濃 H_2SO_4 とを十分に混合して生成させた)で発色させて、当該化合物を可視化する。

20

30

【0221】

液体クロマトグラフィー質量分析、及び、HPLC分析：

HPLC分析は、Shimadzu 20AB HPLCシステム、フォトダイオードアレイ検出器、及び、Luna-C18(2) 2.0×50 mm、5 μm カラムにて、流量1.2 mL/分で勾配溶媒の移動相A(MPA、 $\text{H}_2\text{O}+0.037\%$ (v/v) TFA)：移動相B(MPB、ACN+0.018% (v/v) TFA)(0.01分、10% MPB、4分、80% MPB、4.9分、80% MPB、4.92分、10% MPB、5.5分、10% MPB)で行った。LCMSは、220及び254 nmで検出し、または、蒸発光散乱(ELSD)検出、及び、ポジティブエレクトロスプレーイオン化(MS)を用いた。セミ分取HPLCは、酸性または中性条件のいずれかでを行った。酸性：Luna C18 100×30 mm、5 μm 、MPA： $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}=0.04\%$ 、または、ギ酸/ $\text{H}_2\text{O}=0.2\%$ (v/v)、MPB：ACN。中性：Waters Xbridge 150×25、5 μm 、MPA：10 mM NH_4HCO_3 H_2O 溶液、MPB：ACN。双方の条件に対する勾配：10% MPB~80% MPB、12分間、流量20 mL/分、その後、100% MPB、2分間、10% MPB、2分間、UV検出器。SFC分析は、Thar分析SFCシステム、UV/可視検出器、ならびに、AD-3、AS-H、OJ-3、OD-3、AY-3、及び、IC-3を含む一連のキラルカラム、4.6×100 mm、3 μm カラムにて、流量4 mL/分で勾配溶媒の移動相A(MPA、 CO_2)：移動相B(MPB、MeOH+0.05% (v/v) IPAm)(0.01分

40

50

、10%MPB、3分、40%MPB、3.5分、40%MPB、3.56～5分、10%MPB)で行った。SFC分取は、Thar 80分取SFCシステム、UV/可視検出器、ならびに、AD-H、AS-H、OJ-H、OD-H、AY-H、及び、IC-Hを含む一連のキラル分取カラム、30×250mm、5μmカラムにて、流量65mL/分で勾配溶媒移動相A(MPA、CO₂):移動相B(MPB、MeOH+0.1%(v/v)NH₃H₂O)(0.01分、10%MPB、5分、40%MPB、6分、40%MPB、6.1～10分、10%MPB)で行った。また、LC-MSデータを、PDA検出器を装備し、かつ、ポジティブ及びネガティブの交互のエレクトロスプレーイオン化モードで作動するWatersの単一四重極質量分析計に接続したUPLC-MS Acquity(商標)システムを使用して収集した。使用したカラムは、Cortecs UPLC C18、1.6μm、2.1×50mmであった。95%A(A:0.1%ギ酸水溶液)で開始し、そして、95%B(B:0.1%ギ酸を含むMeCN)で終わる線形勾配を、2.0分以上、総実行時間2.5分で適用した。カラム温度は、40℃で、流速は、0.8mL/分であった。

10

【0222】

一般手順A、T3Pカップリング:

アミン(1当量)、及び、カルボン酸(1.5当量)を含有するDMFまたはEtOAc(0.1M～0.2M)が入ったフラスコに、N-メチルイミダゾール、ジイソプロピルエチルアミン、または、トリエチルアミン(3.0～5.0当量)のいずれかを加え、続いて、T3P溶液(1.5～3.0当量、EtOAcで50%)を加えた。得られた反応混合物を、室温で、4時間攪拌し、この時点で、1M NaOH溶液を加え、続いて、EtOAcを加えた。これらの層を分離し、そして、水層を、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層を、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、シリカフラッシュクロマトグラフィー、または、逆相HPLCを使用して精製して、所望の産物を得た。

20

【0223】

一般手順Aを使用して以下の化合物を調製し、そして、本明細書に開示した化合物を調製するために使用した:tert-ブチル(3-(2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)アセトアミド)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメート、及び、tert-ブチルN-[1-[[2-[3-cis-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]アセチル]アミノ]-3-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]カルバメート。

30

【0224】

一般手順B、ヒドラジド形成:

メチルエステル(1当量)を含むEtOH(0.25～0.1M)の懸濁液に対して、ヒドラジン水和物(3～5当量)を加え、そして、反応混合物を、90℃で、一晚、加熱した。当該反応混合物を室温にまで冷却すると、しばしば、溶液から産物が結晶化した。この固形物を、上清を除去して回収した。産物が結晶化しない場合、当該溶液を濃縮して得た当該粗産物は、次工程での使用に十分なほどの純粋であった。

40

【0225】

一般手順C、オキサジアゾール形成:

ヒドラジド(1当量)、及び、カルボン酸(1.5当量)を含むEtOAcまたはMeCN(0.1M)溶液に対して、NEt₃(5当量)を加え、続いて、T3P溶液(3当量)を加えた。得られた反応混合物を、密封バイアル内で、100℃で、一晚、加熱した。当該反応混合物を、飽和NaHCO₃溶液、及び、EtOAcで希釈した。これらの層を分離し、水層を、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層を、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して精製した。

【0226】

一般手順D、塩化アシル:

50

カルボン酸（１当量）、及び、DMF（０．０５当量）を含有するDCM（０．１Ｍ～０．２Ｍ）を含むフラスコに対して、０℃で、塩化オキサリル（１．２当量）を加えた。得られた反応混合物を、０℃で、２時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮した。当該粗産物を、直接使用した。

【０２２７】

または：酸（１当量）を含有するSOCl₂（０．５Ｍ）の溶液を、８５℃で、３時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮して、粗産物を得て、そのものを、直接使用した。

【０２２８】

一般手順 E、α-プロモケトン：

塩化アシル（１当量）を含むMeCN（０．１Ｍ）及びTHF（０．１Ｍ）の溶液に対して、０℃で、TMSCHN₂（１．５当量）を含むDCM（０．１Ｍ）を加え、そして、反応混合物を、０℃で、１時間攪拌した。当該混合物に対して、含水HBr（１．１当量、４８％溶液）を加え、その時点でH₂Oを加え、続いて、EtOAcを加えた。これらの層を分離し、水層を、EtOAc（３×）で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、直接使用するか、あるいは、シリカフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製して、所望の産物を得た。

【０２２９】

一般手順 F、プロモケトンのアルキル化：

第一級アミン（１当量）とα-プロモケトン（１当量）とを含有するMeCN（０．１Ｍ～０．２Ｍ）が入ったフラスコに対して、Na₂CO₃（４当量）を加えた。得られた反応混合物を、４０℃で、２時間加熱した。当該反応混合物を、室温にまで冷却し、そして、H₂Oを加え、続いて、EtOAcを加えた。これらの層を分離し、水層を、EtOAc（３×）で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。粗反応混合物を、直接使用するか、あるいは、シリカフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製して、所望の産物を得た。

【０２３０】

一般手順 F を使用して以下の化合物を調製し、そして、本明細書に開示した化合物を調製するために使用した：N-（3-（（2-オキソ-2-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）アミノ）ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-2-（3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）アセトアミド、N-（3-（（2-（2,4-ジフルオロフェニル）-2-オキソエチル）アミノ）ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-2-（3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）アセトアミド、N-（3-（（2-（4-フルオロフェニル）-2-オキソエチル）アミノ）ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-2-（3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）アセトアミド、N-（3-（（2-（3-フルオロフェニル）-2-オキソエチル）アミノ）ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-2-（3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）アセトアミド、N-（3-（（2-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）-2-オキソエチル）アミノ）ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-2-（3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）アセトアミド、N-（3-（（2-（4-クロロフェニル）-2-オキソエチル）アミノ）ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-2-（3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）アセトアミド、N-（3-（（2-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）-2-オキソエチル）アミノ）ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-2-（3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）アセトアミド、N-（3-（（2-（4-フルオロ-2-メチルフェニル）-2-オキソエチル）アミノ）ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-2-（3-シス-（トリ

10

20

30

40

50

フルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド、2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-((2-オキソ-2-(3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル)エチル)アミノ)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド、N-(3-((2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド、N-(3-((2-オキソ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド、N-(3-((2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド、N-(3-((2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド、及び、N-(3-((2-オキソ-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル)エチル)アミノ)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-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。

10

20

【0231】

一般手順G、ホルミル化：

Ac₂O(2当量)を含むギ酸(0.1M)の溶液に対して、第二級アミン(1当量)を含むDCM(0.1M)を、0℃で加え、そして、当該反応混合物を、0℃で、1時間攪拌し、その時点で、飽和NaHCO₃を、続いて、EtOAcを加えた。これらの層を分離し、水層を、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。粗反応混合物を、直接使用するか、あるいは、シリカフラッシュクロマトグラフィーを使用して精製して、所望の産物を得た。

【0232】

一般手順Gを使用して以下の化合物を調製し、そして、本明細書に開示した化合物を調製するために使用した：N-(3-(N-(2-オキソ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ホルムアミド)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド、N-(3-(N-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-オキソエチル)ホルムアミド)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド、N-(3-(N-(2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル)ホルムアミド)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド、N-(3-(N-(2-(3-フルオロフェニル)-2-オキソエチル)ホルムアミド)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド、N-(3-(N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-オキソエチル)ホルムアミド)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド、N-(3-(N-(2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル)ホルムアミド)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド、N-(3-(N-(2-(3-フルオロ-4-メシルフェニル)-2-オキソエチル)ホルムアミド)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド、N-(3-(N-(2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル)ホルムアミド)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-トランス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド、N-(3-(N-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-オキ

30

40

50

ソエチル)ホルムアミド)ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) - 2 - (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド、2 - (3, 4-ジフルオロフェノキシ) - N - (3 - (N - (2-オキソ-2 - (3 - (トリフルオロメトキシ) シクロブチル) エチル)ホルムアミド)ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) アセトアミド、tert-ブチル (3 - ((2 - (4-クロロフェニル) - 2-オキソエチル) アミノ)ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)カルバメート、N - (3 - (N - (2 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 2-オキソエチル)ホルムアミド)ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) - 2 - (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド、N - (3 - (N - (2 - (4-フルオロ-3-メチルフェニル) - 2-オキソエチル)ホルムアミド)ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) - 2 - (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド、N - (3 - (N - (2 - (2-フルオロ-4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2-オキソエチル)ホルムアミド)ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) - 2 - (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド、N - (3 - (N - (2 - (3-フルオロ-4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2-オキソエチル)ホルムアミド)ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) - 2 - (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド、N - (3 - (N - (2-オキソ-2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル)ホルムアミド)ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) - 2 - (3-シス (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド、及び、N - (3 - (N - (2-オキソ-2 - (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル) エチル)ホルムアミド)ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-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。

10

20

30

【0233】

一般手順H、ギ酸環化：

第3級アミン (1当量) を含む AcOH (0. 1 M) の溶液に対して、CH₃COONH₄ (5当量) を加え、そして、当該反応混合物を、110℃で、15時間加熱し、その時点で、飽和 NaHCO₃ を、続いて、EtOAc を加えた。これらの層を分離し、水層を、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、p-HPLC を使用して精製した。

【0234】

一般手順Hを使用して以下の化合物を調製し、そして、本明細書に開示した化合物を調製するために使用した：tert-ブチル (3 - (4 - (4-クロロフェニル) - 1H-イミダゾール-1-イル)ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)カルバメート。

【0235】

中間体1

メチル 3 - [[2 - (4-クロロフェノキシ) アセチル] アミノ] ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボキシレート

メチル 3-アミノビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (255 mg、1. 0 mmol)、2 - (4-クロロフェノキシ) 酢酸 (224 mg、1. 2 mmol)、N-メチルイミダゾール (246 mg、3. 0 mmol)、及び、T3P (382 mg、1. 2 mmol) を含む DMF (2 mL) を使用して、一般手順Aを用いて調製した。LC-MS m/z : = 310. 1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7. 24 - 7. 30 (m, 2 H), 6. 89 - 6. 96 (m, 1 H), 6. 81 - 6. 88 (m, 2 H), 4. 39 (s, 2 H), 3. 66 - 3. 74 (m, 3 H), 2. 36 - 2. 47 (m, 6 H).

40

【0236】

中間体2

50

メチル 3-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート

メチル 3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩(1.06g、4.14mmol)、2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)酢酸(1.02g、4.97mmol)、DIPEA(1.61g、12.4mmol)、及び、T3P(1.58g、4.97mmol)を含むDMF 8.3mL)を使用して、一般手順Aを用いて調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 7.33 (t, J = 8.60 Hz, 1 H), 6.84 (br s, 1 H), 6.76 (dd, J = 10.14, 2.87 Hz, 1 H), 6.64 - 6.71 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 2.44 (s, 6 H).

【0237】

中間体 3

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

メチル 3-[[2-(4-クロロフェノキシ)アセチル]アミノ]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート(270mg、0.87mmol)、ヒドラジン水和物(131mg、2.6mmol)を含むEtOH(3.5mL)を使用して、一般手順Bを用いて調製した。LC-MS m/z : = 310.1 [M+H]⁺.

【0238】

中間体 4

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

メチル 3-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート(1.46g、4.5mmol)、ヒドラジン水和物(669mg、13.3mmol)を含むEtOH(18mL)を使用して、一般手順Bを用いて調製した。LC-MS m/z : = 328.1 [M+H]⁺.

【0239】

中間体 5

tert-ブチル 3-シス-ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート

tert-ブチル 3-オキソシクロブタンカルボキシレート(70.0g、411mmol)を含むMeOH(700mL)の混合物に対して、N₂下で、-30℃で、NaBH₄(15.6g、411mmol)を、2時間かけて加えた。当該反応混合物を、-30℃で、0.5時間攪拌した。当該反応混合物に対して、飽和NH₄Cl(700mL)を含む水を、0℃で、30分間かけてゆっくりと加えて反応を停止した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮して水相を残し、そのものを、EtOAc(3×300mL)で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水(300mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、濃縮した。シス産物が優勢なジアステレオマーの混合物として単離した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.23-4.04 (m, 1H), 2.79 (br s, 1H), 2.60 - 2.43 (m, 3H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

【0240】

tert-ブチル 3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブタンカルボキシレート

攪拌棒を具備し、かつ、水浴にてアルミホイルで覆われた反応フラスコに対して、N₂下で、AgOTf(134.3g、523mmol)、Selectfluor(92.6g、261mmol)、KF(40.5g、697mmol)、及び、tert-ブチル 3-シス-ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート(30.0g、174mmol)を加えた。次に、水浴を使用して内部温度を30℃未満に保ちながら、EtOAc(1000mL)、2-フルオロピリジン(50.7g、523mmol)、及び、TMSC

F₃ (74.3 g、523 mmol) を連続的に滴下して加えた。当該反応混合物を、25℃で、12時間攪拌した。当該反応混合物を、シリカのプラグを通して濾過し、そして、濾過物を、減圧下で濃縮した。当該残渣を、MTBE (800 mL) で洗浄し、そして、濾過した。当該濾過物を、1N CuSO₄ (3×300 mL) で洗浄し、そして、有機物を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.60–4.48 (m, 1H), 2.69–2.53 (m, 3H), 2.52–2.37 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

【0241】

3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブタンカルボン酸

tert-ブチル 3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブタンカルボキシレート (24.0 g、100.0 mmol) を含むDCM (250 mL) の溶液に対して、TFA (77.0 g、675 mmol) を加えた。当該反応混合物を、40℃で、2時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮した。当該残渣を、DCM (50 mL) に溶解し、H₂O (3×30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.39 (s, 1H), 4.74 (五重項, J = 7.44 Hz, 1H), 2.76–2.64 (m, 1H), 2.63–2.53 (m, 2H), 2.33–2.21 (m, 2H).

【0242】

中間体6

3-シス- (ベンジルオキシ) シクロブタノール

3-ベンジルオキシシクロブタノン (100.0 g、567 mmol) を含むMeOH (1000 mL) の混合物に対して、N₂ 下で、−30℃で、NaBH₄ (21.5 g、567 mmol) を、2時間かけて加えた。当該反応混合物を、−30℃で、0.5時間攪拌した。当該反応混合物に対して、飽和NH₄Cl (600 mL) と水とを、0℃で、0.5時間かけてゆっくりと加えて反応を停止した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮して水相を残し、そのものを、EtOAc (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、シス産物が優勢なジアステレオマーの混合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32–7.18 (m, 5H), 4.35 (s, 2H), 3.83 (五重項, J = 7.17 Hz, 1H), 3.56 (五重項, J = 6.95 Hz, 1H), 2.69–2.60 (m, 2H), 1.91–1.82 (m, 2H).

【0243】

tert-ブチル 2- (3-シス- (ベンジルオキシ) シクロブトキシ) アセテート

3-シス- (ベンジルオキシ) シクロブタノール (19.7 g、110 mmol)、tert-ブチル 2-プロモアセテート (32.3 g、165 mmol)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (1.9 g、5.5 mmol)、及び、水 (10 mL) の混合物を含むトルエン (400 mL) に対して、NaOH (66.3 g、1.6 mol) を含む水 (120 mL) を加えた。当該反応混合物を、25℃で、4時間攪拌した。氷水 (120 mL) を加えて当該反応混合物の反応を停止し、そして、MTBE (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機物を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。当該粗産物を、直接使用した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39–7.27 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.75–3.62 (m, 2H), 2.65 (dtd, J = 9.26, 6.28, 6.28, 3.31 Hz, 2H), 2.09–2.00 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

【0244】

tert-ブチル 2-(3-シス-ヒドロキシシクロブトキシ) アセテート

tert-ブチル 2-(3-シス-(ベンジルオキシ)シクロブトキシ) アセテート (27.0 g、92.4 mmol) を含む MeOH (350 mL) の溶液に対して、N₂ 下で、Pd/C (3.0 g、炭素に対して 10 重量% Pd) を加えた。当該反応混合物を、真空下で脱気し、H₂ で 3 回バージし、そして、H₂ (50 psi) で、50 °C で、12 時間攪拌した。当該反応混合物を、セライトのパッドで濾過し、そして、減圧下で濃縮して粗産物を得て、そのものを、直接使用した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.94-3.89 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.67 (五重項, J = 6.89 Hz, 1H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.80 (br d, J = 6.39 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H). 10

【0245】

tert-ブチル 2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ) アセテート

攪拌棒を具備し、かつ、水浴にてアルミホイルで覆われた反応フラスコに対して、N₂ 下で、AgOTf (57.2 g、222 mmol)、Selectfluor (39.4 g、111 mmol)、KF (17.2 g、297 mmol)、及び、tert-ブチル 2-(3-シス-ヒドロキシシクロブトキシ) アセテート (15.0 g、74.2 mmol) を加えた。次に、水浴を使用して内部温度を 30 °C 未満に保ちながら、EtOAc (600 mL)、2-フルオロピリジン (21.6 g、222 mmol)、及び、TMS CF₃ (31.6 g、222 mmol) を連続的に滴下して加えた。当該反応混合物を、25 °C で、12 時間攪拌した。当該反応混合物を、シリカのプラグを通して濾過し、そして、濾過物を、減圧下で濃縮した。当該残渣を、MTBE (800 mL) で洗浄し、そして、濾過した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.35-4.22 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.81-3.69 (m, 1H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). 20

【0246】

2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ) 酢酸 30

tert-ブチル 2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ) アセテート (11.5 g、42.6 mmol) を含む DCM (100 mL) の溶液に対して、N₂ 下で、TFA (30.8 g、270 mmol) を加えた。当該反応混合物を、40 °C で、2 時間攪拌した後に、減圧下で濃縮した。当該残渣を、DCM (30 mL) に溶解し、H₂O (3×30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。当該粗産物を、直接使用した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.26-4.19 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.73-3.70 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 2H). 40

【0247】

中間体 7

N-メトキシ-N-メチル-2-[3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ] アセトアミド

2-[3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ] 酢酸 (1.6 g、7.7 mmol) を含む EtOAc (50 mL) の溶液に対して、N、N-ジイソプロピルエチルアミン (4.47 mL、25.7 mmol) を加え、続いて、T3P (2.4 g、7.7 mmol、EtOAc にて 50%) を加えた。得られた反応混合物を、10 分間攪拌し、そして、N、O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (500 mg、5.13 mmol) を加えた。当該反応混合物を、23 °C で、4 時間攪拌した。当該反応混合物に対して、飽和 NH₄Cl を加えて反応を停止し、そして、EtOAc (3×25 mL) で抽出した 50

。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮する。当該粗反応混合物は十分に純粋であり、直接使用した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 4.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.83 (td, $J = 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.83 (dtd, $J = 9.8, 6.6, 3.2$ Hz, 2H), 2.38–2.32 (m, 2H)。

【0248】

2- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] アセトアルデヒド

N-メトキシ-N-メチル-2- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] アセトアミド (100 mg、0.39 mmol) を含む THF (3.9 mL) の冷却溶液に対して、 -78°C で、水素化ジイソブチルアルミニウム (0.78 mL、0.78 mmol、ヘキサンにて 1 M) を加えた。当該反応混合物を、 -78°C で、2 時間攪拌した。無水 EtOAc (1.0 mL)、及び、飽和 NH_4Cl (3 mL) を加えて反応を停止し、次いで、冷却浴から取り出して、15 分間攪拌した。次に、当該反応混合物を、水 (20 mL) で希釈し、そして、 Et_2O (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機物を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。当該粗アルデヒドをさらに精製せず、直ちに使用した。

【0249】

中間体 8

1- [5- [3-シス- (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] ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-3-アミン tert-ブチル (3- (ヒドラジンカルボニル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) カルバメート

メチル 3- (tert-ブチルカルボニル) アミノ) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボキシレート (1.0 当量) を含む 2-プロパノール (1.0 M) の溶液に対して、 0°C で、 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.0 当量) を一度に加えた。当該混合物を、 85°C で、12 時間攪拌した。当該反応混合物を、 25°C にまで冷却し、そして、濾過した。濾過ケーキを、2-プロパノールで洗浄し、減圧下で乾燥させて、所望の産物を得た。LC-MS: m/z : 242.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0250】

tert-ブチル (3- (2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブタン-1-カルボニル) ヒドラジン-1-カルボニル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) カルバメート

3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブタン-1-カルボン酸 (1.1 当量; 8:1~10:1 のシス:トランスの比率) を含む無水 N、N-ジメチルホルムアミド (DMF) (1.1 M) の懸濁液に対して、TEA (4.0 当量)、及び、T3P (2.0 当量、EtOAc の 50%) を、 0°C で、滴下して加えた。当該反応混合物を、 20°C にまで温め、そして、1 時間攪拌した。次に、当該反応混合物を、 0°C にまで冷却し、そして、tert-ブチル (3- (ヒドラジンカルボニル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) カルバメート (275 g、1.14 mol、1 当量) を、 0°C で、少しずつ、当該反応混合物に加えた。当該反応混合物を、 25°C で、12 時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 を添加して、反応を停止させた。当該混合物を、 40°C で、10 分間さらに攪拌し、そして、直ちに濾過した。濾過ケーキを水で洗浄し、そして、 45°C で、減圧下で乾燥させた。当該粗産物を、直接使用した。LC-MS: m/z : 408.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0251】

tert-ブチル (3- (5- (3-シス- (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) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) カルバメート

10

20

30

40

50

tert-ブチル (3-(2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブタン-1-カルボニル)ヒドラジン-1-カルボニル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメート(1.0当量)を含むMeCN(0.25M)の懸濁液に対して、25℃で、K₂CO₃(粉末、325メッシュ、5.0当量)[注記：粉末K₂CO₃の代わりに、CS₂CO₃を使用し得る]、4Å分子篩(1:1 w/w)、及び、p-トルエンスルホニルクロリド(TsCl)(2.5当量)を加えた。得られた反応混合物を、80℃にまで加熱し、そして、3時間攪拌した。当該反応混合物を、25℃にまで冷却し、そして、当該混合物を濾過した。濾過物を、減圧下で濃縮した。当該残渣を、MeCN(0.6M)に、70℃で、溶解し、そして、水(0.4M)を一度に当該溶液に加えた。当該混合物を、20℃で、15分間攪拌し、そして、濾過した。濾過ケーキを、水で洗浄し、ジクロロメタンに溶解した。当該溶液を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗残渣を、20℃で、ジクロロメタン(1M)に溶解し、そして、ヘキサン(0.3M)を一度に溶液に加えた。当該混合物を、30分間攪拌し、そして、濾過した。濾過ケーキを、ヘキサンで洗浄し、減圧下で乾燥させて、所望の産物を得た。LC-MS: m/z: 390.1 [M+H]⁺.

10

【0252】

1-[5-[3-シス-(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]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミンHCl塩

tert-ブチル (3-(5-(3-シス-(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)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメート(1.0当量)に対して、HCl(20当量、4Mを含むEtOAc)を、0℃で、一度に加えた。当該反応混合物を、25℃で、12時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮して、1-[5-[3-シス-(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]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミンが8:1~10:1で優勢である1-[5-[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]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミンのジアステレオマー混合物を得た。当該粗残渣を、直接使用した。LC-MS: m/z: 290.0 [M+H]⁺.

20

【0253】

中間体9

N-(3-エチニルビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミドN-(3-ホルミルビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド

N-(3-(ヒドロキシメチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド(430mg、1.39mmol)を含むDCM(5.0mL)の溶液に対して、0℃で、DMP(649mg、1.53mmol)を、少しずつ加えた。当該混合物を、15℃にまで温め、そして、12時間攪拌した。当該混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、そして、濾過物を減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

40

¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 9.66(s, 1H), 6.88(br s, 1H), 4.37-4.25(m, 1H), 3.80(s, 2H), 3.73-3.70(m, 1H), 2.83-2.80(m, 2H), 2.40(s, 6H), 2.30-2.20(m, 2H).

【0254】

N-(3-エチニルビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド

N-(3-ホルミルビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド(240mg、0.78mmol)

50

1) を含む MeOH (5.0 mL) の溶液に対して、0℃で、 K_2CO_3 (324 mg、2.34 mmol)、及び、ジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホネート (210 mg、1.09 mmol) を加え、そして、当該混合物を、15℃にまで温めて、4時間攪拌した。当該反応混合物を、水 (10 mL) で希釈し、そして、減圧下で濃縮して MeOH を除去した。当該水相を、EtOAc (3×5 mL) で抽出し、合わせた有機物を、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を送達した。 ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.80 (br s, 1H), 4.36–4.31 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.76–3.65 (m, 1H), 2.83–2.80 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.31–2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 1H).

10

【0255】

実施例 1

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[3-(5-テトラヒドロフラン-3-イル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (20 mg、0.06 mmol)、テトラヒドロ-3-フロ酸 (11 mg、0.1 mmol)、 NEt_3 (33 mg、0.32 mmol)、及び、T3P (62 mg、0.19 mmol) を含む EtOAc (0.5 mL) を使用して、一般手順 C を用いて調製した。 ^1H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7.26–7.22 (m, 2H), 6.97–6.92 (m, 1H), 6.84–6.80 (m, 2H), 4.38–4.34 (m, 2H), 4.12–4.05 (m, 1H), 4.00–3.57 (m, 4H), 2.59–2.47 (m, 6H), 2.36–2.29 (m, 2H). LC-MS: m/z : 390.2 $[M+H]^+$.

20

【0256】

実施例 2

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[3-(5-テトラヒドロフラン-2-イル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (20 mg、0.06 mmol)、テトラヒドロ-2-フロ酸 (11 mg、0.1 mmol)、 NEt_3 (33 mg、0.32 mmol)、及び、T3P (62 mg、0.19 mmol) を含む EtOAc (0.5 mL) を使用して、一般手順 C を用いて調製した。 ^1H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7.27–7.23 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.85–6.81 (m, 2H), 5.10–5.07 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.00–3.89 (m, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.35–2.29 (m, 2H), 2.16–1.95 (m, 2H). LC-MS: m/z : 390.2 $[M+H]^+$.

30

40

【0257】

実施例 3

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[3-[5-[シス-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]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (200 mg、0.65 mmol)、3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブタンカルボン酸 (131 mg、0.71 mmol);

50

8 : 1 ~ 10 : 1 のシス- : トランス- の比率)、及び、トリエチルアミン (NEt₃) (0.45 mL、3.23 mmol) を、EtOAc (2.6 mL) に溶解し、そして、T3P 溶液 (0.58 mL、1.94 mmol、EtOAc の 50%) を加えた。得られた反応混合物を、100 °C にまで、一晚、加熱し、室温にまで冷却し、そして、飽和含水 NaHCO₃ 溶液 (10 mL)、及び、EtOAc (10 mL) で希釈した。これらの層を分離し、そして、水層を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗反応混合物を、逆相分取 HPLC を使用して精製して、所望の産物を澄明な油として送達した。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.33-7.29 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.67 (s, 6H). LC-MS m/z: = 458.20 [M+H]⁺.
【0258】

あるいは、2-(4-クロロフェノキシ)酢酸 (50 mg、0.27 mmol)、2-(4-クロロフェノキシ)酢酸 (50 mg、0.27 mmol)、NEt₃ (123 mg、1.21 mmol)、及び、T3P (185 mg、0.29 mmol、50% の純度) を含む DCM (1 mL) を、0 °C で、1 時間攪拌した。この混合物に対して、1-[5-[3-シス-(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]ピシクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミン HCl 塩 (8 : 1 ~ 10 : 1、シス-ジアステレオマーが優勢である) (70 mg、0.24 mmol) を、0 °C で加えた。当該混合物を、25 °C で、12 時間攪拌した。当該反応物に対して、飽和含水 NaHCO₃ (4 mL) を加えた。当該水相を、DCM (5 mL、3 mL) で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、標記化合物を得た。

【0259】

実施例 4

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[3-[5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (25 mg、0.08 mmol)、3,3,3-トリフルオロプロパン酸 (16 mg、0.12 mmol)、NEt₃ (41 mg、0.40 mmol)、及び、T3P (77 mg、0.24 mmol) を含む EtOAc (0.8 mL) を使用して、一般手順 C を用いて調製した。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.33-7.29 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.77 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 6H). LC-MS m/z: = 402.11 [M+H]⁺.

【0260】

実施例 5

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[1-[5-(シクロブトキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (25 mg、0.08 mmol)、2-(シクロブトキシ)酢酸 (16 mg、0.12 mmol)、NEt₃ (41 mg、0.40 mmol)、及び、T3P (77 mg、0.24 mmol) を含む EtOAc (0.8 mL) を使用して、一般手順 C を用いて調製した。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.34-7.30 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6

. 91-6. 87 (m, 2H), 4. 60 (s, 2H), 4. 44 (s, 2H), 4. 12-4. 05 (m, 1H), 2. 68 (s, 6H), 2. 28-2. 20 (m, 2H), 2. 04-1. 93 (m, 2H), 1. 79-1. 70 (m, 1H), 1. 57-1. 50 (m, 1H). LC-MS m/z: = 404. 21 [M+H]⁺.

【0261】

実施例 6

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-[5-[シス-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]-3-ビシクロ[1. 1. 1]ペンタニル]アセトアミド

3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブタンカルボン酸 (138 mg、0. 75 mmol; 8:1~10:1のシス:トランスの比率)、2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1. 1. 1]ペンタニル]アセトアミド (164 mg、0. 50 mmol)、及び、NEt₃ (0. 35 mL、2. 5 mmol)を、MeCN (4. 0 mL)に溶解し、そして、T3P溶液 (0. 45 mL、1. 5 mmol)を加えた。得られた反応混合物を、100℃にまで、72時間加熱した。当該反応混合物を、飽和NaHCO₃溶液 (10 mL)、及び、EtOAc (10 mL)で希釈した。これらの層を分離し、そして、水層をEtOAc (3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗反応混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで、次いで、逆相HPLCを使用して精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7. 36 (t, J = 8. 6 Hz, 1H), 6. 99 (s, 1H), 6. 79 (dd, J = 10. 2, 2. 9 Hz, 1H), 6. 71 (dddd, J = 8. 9, 2. 9, 1. 3 Hz, 1H), 4. 76-4. 69 (m, 1H), 4. 44 (s, 2H), 3. 39-3. 30 (m, 1H), 2. 88 (ddddt, J = 9. 8, 7. 3, 4. 8, 2. 5 Hz, 2H), 2. 71-2. 66 (m, 8H). LC-MS m/z: = 476. 27 [M+H]⁺.

【0262】

実施例 7

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-[5-(3, 3-ジフルオロ-1-メチルプロピル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3-ビシクロ[1. 1. 1]ペンタニル]アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1. 1. 1]ペンタニル]アセトアミド (40 mg、0. 12 mmol)、4, 4-ジフルオロ-2-メチルブタン酸 (26 mg、0. 18 mmol)、NEt₃ (62 mg、0. 61 mmol)、及び、T3P (117 mg、0. 37 mmol)を含むEtOAc (1. 0 mL)を使用して、一般手順Cを用いて調製した。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7. 36 (t, J = 8. 6 Hz, 1H), 6. 98 (s, 1H), 6. 79 (dd, J = 10. 2, 2. 9 Hz, 1H), 6. 71 (dddd, J = 8. 9, 2. 9, 1. 3 Hz, 1H), 6. 03 (tdd, J = 56. 3, 5. 3, 4. 0 Hz, 1H), 4. 46-4. 42 (m, 2H), 3. 39-3. 30 (m, 1H), 2. 67 (s, 6H), 2. 50 (dddddd, J = 21. 6, 14. 6, 13. 4, 8. 1, 4. 0 Hz, 1H), 2. 26-2. 12 (m, 1H), 1. 48 (d, J = 7. 1 Hz, 3H). LC-MS m/z: = 430. 18 [M+H]⁺.

【0263】

実施例 8

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-[5-(1-シクロプロピル

ルエチル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド (40 mg、0. 12 mmol)、2-シクロプロピルプロパン酸 (21 mg、0. 18 mmol)、) NEt₃ (62 mg、0. 61 mmol)、及び、T3P (117 mg、0. 37 mmol) を含む EtOAc (1. 0 mL) を使用して、一般手順 C を用いて調製した。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7. 36 (t, J = 8. 6 Hz, 1H), 6. 99 (s, 1H), 6. 79 (dd, J = 10. 2, 2. 8 Hz, 1H), 6. 71 (ddd, J = 8. 9, 2. 9, 1. 3 Hz, 1H), 4. 44 (s, 2H), 2. 66 (s, 6H), 2. 34 (dq, J = 9. 4, 7. 1 Hz, 1H), 1. 47 (d, J = 7. 1 Hz, 3H), 1. 11-1. 02 (m, 1H), 0. 67-0. 53 (m, 2H), 0. 40-0. 34 (m, 1H), 0. 29-0. 23 (m, 1H). LC-MS m/z: = 406. 27 [M+H]⁺.

10

【0264】

実施例 9

2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N-[1-[5-[(トランス)-2-メチルシクロプロピル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

20

2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド (40 mg、0. 12 mmol)、トランス-2-メチルシクロプロパンカルボン酸 (18 mg、0. 18 mmol)、NEt₃ (62 mg、0. 61 mmol)、及び、T3P (117 mg、0. 37 mmol) を含む EtOAc (1. 0 mL) を使用して、一般手順 C を用いて調製した。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7. 36 (t, J = 8. 6 Hz, 1H), 6. 95 (s, 1H), 6. 81-6. 78 (m, 1H), 6. 71 (ddd, J = 8. 9, 2. 8, 1. 3 Hz, 1H), 4. 44 (s, 2H), 2. 63 (s, 6H), 1. 85 (dd, J = 8. 8, 4. 4 Hz, 1H), 1. 54-1. 48 (m, 1H), 1. 34-1. 29 (m, 1H), 1. 23 (d, J = 6. 0 Hz, 3H), 0. 95 (ddd, J = 8. 6, 6. 1, 4. 9 Hz, 1H). LC-MS m/z: = 392. 15 [M+H]⁺.

30

【0265】

実施例 10

2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N-[1-[5-(1-フルオロシクロプロピル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] - 3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド (40 mg、0. 12 mmol)、1-フルオロシクロプロパンカルボン酸 (19 mg、0. 18 mmol)、NEt₃ (62 mg、0. 61 mmol)、及び、T3P (117 mg、0. 37 mmol) を含む EtOAc (1. 0 mL) を使用して、一般手順 C を用いて調製した。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7. 36 (t, J = 8. 6 Hz, 1H), 6. 98 (s, 1H), 6. 80 (dd, J = 10. 2, 2. 8 Hz, 1H), 6. 71 (ddd, J = 8. 9, 2. 9, 1. 3 Hz, 1H), 4. 45 (s, 2H), 2. 70 (s, 6H), 1. 68-1. 60 (m, 2H), 1. 49-1. 43 (m, 2H). LC-MS m/z: = 396. 2 [M+H]⁺.

40

【0266】

50

実施例 1 1

2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N- [1- [5- (シクロプロピルメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N- [1- (ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド (40 mg、0. 12 mmol)、2-シクロプロピル酢酸 (18 mg、0. 18 mmol)、NEt₃ (62 mg、0. 61 mmol)、及び、T3P (117 mg、0. 37 mmol) を含む EtOAc (1. 0 mL) を使用して、一般手順 C を用いて調製した。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7. 36 (t, J = 8. 6 Hz, 1H), 6. 96 (s, 1H), 6. 80 (dd, J = 10. 2, 2. 8 Hz, 1H), 6. 71 (ddd, J = 8. 9, 2. 9, 1. 3 Hz, 1H), 4. 44 (s, 2H), 2. 76 (d, J = 7. 1 Hz, 2H), 2. 67 (s, 6H), 1. 21-1. 11 (m, 1H), 0. 66-0. 61 (m, 2H), 0. 34-0. 30 (m, 2H). LC-MS m/z: = 392. 2 [M+H]⁺.

10

【0267】

実施例 1 2

N- [3- [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]-1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル]-2- [シス-3- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] アセトアミド

20

ステップ 1: tert-ブチル N- [1- (ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] カルバメート

メチル 3- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボキシレート (241 mg、1. 0 mmol)、ヒドラジン水和物 (150 mg、3. 0 mmol) を含む EtOH (5. 0 mL) を使用して、一般手順 B を用いて調製した。

【0268】

ステップ 2: tert-ブチル N- [1- [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]-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] カルバメート

30

tert-ブチル N- [1- (ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] カルバメート (30 mg、0. 12 mmol)、4-クロロ-3-フルオロ-安息香酸 (33 mg、0. 19 mmol)、NEt₃ (63 mg、0. 62 mmol)、及び、T3P (119 mg、0. 37 mmol) を含む EtOAc (1. 2 mL) を使用して、一般手順 C を用いて調製した。

【0269】

ステップ 3: 1- [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] ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-3-アミン; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

40

tert-ブチル N- [1- [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]-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] カルバメート (35. mg、0. 09 mmol) を、室温で、CH₂Cl₂ (0. 9 mL) に溶解し、そして、トリフルオロ酢酸 (105 mg、0. 92 mmol) を加えた。当該反応混合物を、室温で、2 時間攪拌し、そして、濃縮した。粗製物を、直接使用した。

【0270】

ステップ 4: N- [3- [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]-1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル]-2- [シス-3- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] アセトアミド

メチル 3-アミノビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボン酸トリフルオロ酢

50

酸塩 (35 mg、0.09 mmol)、2-[3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]酢酸 (23 mg、0.11 mmol)、NEt₃ (27 mg、0.27 mmol)、及び、T3P (34 mg、0.27 mmol)を含むEtOAc (0.9 mL)を使用して、一般手順Aを用いて調製した。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.86-7.80 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.36 (五重項, J = 7.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.75 (五重項, J = 6.8 Hz, 1H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.34-2.26 (m, 2H). LC-MS m/z: = 476.4 [M+H]⁺.

10

【0271】

実施例13

tert-ブチル 3-[5-[3-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]アゼチジン-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-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (40 mg、0.12 mmol)、1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-カルボン酸 (37 mg、0.18 mmol)、NEt₃ (62 mg、0.61 mmol)、及び、T3P (117 mg、0.37 mmol)を含むEtOAc (1.2 mL)を使用して、一般手順Cを用いて調製した。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.36 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.34 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.27-4.23 (m, 2H), 4.03-3.96 (m, 1H), 2.68 (s, 6H), 1.48 (s, 9H). LC-MS m/z: = 437.2 [M+H-t-Bu]

20

【0272】

実施例14

tert-ブチル 3-[5-[3-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (40 mg、0.12 mmol)、1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-カルボン酸 (39 mg、0.18 mmol)、NEt₃ (62 mg、0.61 mmol)、及び、T3P (117 mg、0.37 mmol)を含むEtOAc (1.2 mL)を使用して、一般手順Cを用いて調製した。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.36 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 3H), 3.51-3.46 (m, 1H), 2.66 (s, 6H), 2.40-2.25 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). LC-MS m/z: = 451.2 [M+H-t-Bu]

30

40

【0273】

実施例15

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-[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]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

50

tert-ブチル 3-[5-[3-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]-1-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート (34 mg、0.07 mmol) を、周囲温度で、CH₂Cl₂ (0.7 mL) に溶解した後に、当該反応混合物を、0℃にまで冷却した。続いて、トリフルオロ酢酸 (118 mg、1.03 mmol) を滴下して加えた。4時間後に、飽和 NaHCO₃ を添加して反応を停止し、そして、得られた二相反応混合物を、飽和 NaHCO₃ 及び CH₂Cl₂ でさらに希釈した。これらの層を分離し、そして、水層を CH₂Cl₂ (3×) で抽出した。合わせた有機層を、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗産物を、さらに精製せずに、次の変換に供した。

10

【0274】

当該粗残渣を、EtOAc (0.9 mL) に溶解した。次に、H₂O (0.5 mL)、及び、NaHCO₃ (29 mg、0.34 mmol) を連続して加え、そして、当該反応物を、0℃にまで冷却した。次に、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (19 mg、0.08 mmol) を滴下して加えた。6時間後に、当該反応混合物を、EtOAc 及び飽和 NaHCO₃ で希釈した。これらの層を分離し、そして、水層を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相 HPLC を使用して精製した。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.37 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.06-3.94 (m, 3H), 3.65 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.11 (q, J = 9.3 Hz, 2H), 2.67 (s, 6H). LC-MS m/z: = 475.30 [M+H]⁺.

20

【0275】

実施例 16

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-[5-[1-(2-2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-3-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

30

tert-ブチル 3-[5-[3-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]-1-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル]-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 (38 mg、0.07 mmol) を、周囲温度で、CH₂Cl₂ (0.7 mL) に溶解した後に、当該反応混合物を、0℃にまで冷却した。続いて、トリフルオロ酢酸 (128 mg、1.12 mmol) を滴下して加えた。4時間後に、飽和 NaHCO₃ を添加して反応を停止し、そして、得られた二相反応混合物を、飽和 NaHCO₃ 及び CH₂Cl₂ でさらに希釈した。これらの層を分離し、そして、水層を CH₂Cl₂ (3×) で抽出した。合わせた有機層を、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗産物を、さらに精製せずに、次の変換に供した。

40

【0276】

当該粗残渣を、EtOAc (0.9 mL) に溶解した。次に、H₂O (0.5 mL)、及び、NaHCO₃ (32 mg、0.38 mmol) を連続して加え、そして、当該反応物を、0℃にまで冷却した。次に、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (21 mg、0.08 mmol) を滴下して加えた。6時間後に、当該反応混合物を、EtOAc 及び飽和 NaHCO₃ で希釈した。これらの層を分離し、そして、水層を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相 HPLC を使用して精製した。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.36 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 1

50

0.2, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (dddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.65 (dq, $J = 9.7, 7.2$ Hz, 1H), 3.34 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.18 (dt, $J = 14.3, 9.5, 4.8$ Hz, 2H), 3.07 (td, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 9.3, 7.4$ Hz, 1H), 2.86 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.66 (s, 6H), 2.38 (dddd, $J = 13.0, 9.7, 7.7, 6.8$ Hz, 1H), 2.26 (dddd, $J = 13.1, 8.0, 6.4, 5.3$ Hz, 1H).
 LC-MS m/z : = 489.34 $[M+H]^+$.

10

【0277】

実施例17

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (40 mg, 0.12 mmol) を、周囲温度で、EtOAc (1.2 mL) に溶解し、続いて、NEt₃ (62 mg, 0.61 mmol)、及び、塩化シクロプロパンカルボニル (19 mg, 0.18 mmol) を加えた。30分後に、出発物質の消費を、HPLC分析で完了し、そして、T3P (233 mg, 0.37 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、密封バイアル内で、100℃で、一晩加熱した。当該反応混合物を、飽和NaHCO₃溶液、及び、EtOAcで希釈した。これらの層を分離し、そして、水層をEtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して精製した。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.36 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.79 (dd, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 1H), 6.71 (dddd, $J = 8.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.64 (s, 6H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.16 (s, 4H). LC-MS m/z : = 378.24 $[M+H]^+$.

20

30

【0278】

実施例18

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[5-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (40 mg, 0.12 mmol)、2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボン酸 (22 mg, 0.18 mmol)、NEt₃ (62 mg, 0.61 mmol)、及び、T3P (233 mg, 0.37 mmol) を含むEtOAc (1.2 mL) を使用して、一般手順Cを用いて調製した。¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.36 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 1H), 6.71 (dddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.95 (dddd, $J = 11.5, 10.0, 7.9$ Hz, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.25 (dt, $J = 12.3, 8.1, 5.4$ Hz, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H). LC-MS m/z : = 414.12 $[M+H]^+$.

40

【0279】

50

実施例 19 及び 20

2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N- [1- (2-シクロブチルトリアゾール-4-イル)-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド、及び、2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N- [1- (1-シクロブチルトリアゾール-4-イル)-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

ステップ 1: 2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N- (1-エチニル-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル) アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N- (1-ホルミル-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル) アセトアミド (900 mg、3. 02 mmol)、及び、1-ジアゾ-1-ジメトキシホスホリル-プロパン-2-オン (813 mg、4. 23 mmol) の混合物を含む MeOH (20 mL) に対して、 K_2CO_3 (1. 25 g、9. 07 mmol) を、 N_2 下で、20 °C で加えた。当該混合物を、20 °C で、16 時間攪拌した。当該混合物を、氷水 (20 mL) に注ぎ、そして、EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、そして、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:MTBE=1:0~3:1) で精製して、所望の産物を得た。 ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7. 33 (t, J = 8. 60 Hz, 1 H), 6. 82 (br s, 1 H), 6. 75 (dd, J = 10. 29, 2. 89 Hz, 1 H), 6. 67 (ddd, J = 8. 88, 2. 85, 1. 19 Hz, 1 H), 4. 38 (s, 2 H), 2. 43 - 2. 47 (m, 6 H), 2. 19 (s, 1 H).

【0280】

ステップ 2: 2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N- [1- (1H-トリアゾール-4-イル)-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N- (1-エチニル-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル) アセトアミド (80 mg、0. 27 mmol)、及び、 $CuSO_4$ (0. 4 mg、0. 003 mmol) を含む t-BuOH (3 mL) 及び H_2O (1 mL) の混合物に対して、 N_2 下で、20 °C で、 $TMSN_3$ (33 mg、0. 29 mmol)、安息香酸 (3 mg、0. 027 mmol)、及び、アスコルビン酸ナトリウム (1 mg、0. 005 mmol) を加えた。当該混合物を、80 °C で、32 時間攪拌した。当該混合物を、20 °C にまで冷却し、そして、氷水 (5 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 2 mL) で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水 (2 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗産物である 2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N- [1- (1H-トリアゾール-4-イル)-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミドを、さらに精製せずに、次のステップに供した。LC-MS m/z: = 337. 1 $[M+H]^+$.

【0281】

ステップ 3: 2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N- [1- (2-シクロブチルトリアゾール-4-イル)-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド、及び、2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N- [1- (1-シクロブチルトリアゾール-4-イル)-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N- [1- (1H-トリアゾール-4-イル)-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド (71 mg、211 μ mol)、及び、プロモシクロブタン (43 mg、316 μ mol、30 μ L) を含む DMF (1 mL) の混合物に対して、 N_2 下で、20 °C で、 CS_2CO_3 (206 mg、633 μ mol) を加えた。当該混合物を、80 °C で、6 時間攪拌した。当該混合物を、氷水 (3 mL) に注ぎ、そして、EtOAc (3 × 1 mL) で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水 (3 × 1 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取 HPLC で精製して、2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N- [1- (2-シクロブチルトリアゾール-4-イル)-3-

ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミドを、最初に溶出する異性体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (s, 1 H), 7.34 (t, J = 8.53 Hz, 1 H), 6.90 (br s, 1 H), 6.79 (dd, J = 10.29, 2.89 Hz, 1 H), 6.71 (br d, J = 9.16 Hz, 1 H), 5.06 (五重項, J = 8.28 Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 2.64 – 2.76 (m, 2 H), 2.45 – 2.55 (m, 8 H), 1.82 – 1.98 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 391.3 [M+H]⁺.

【0282】

2番目に溶出する異性体である、2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(1-シクロブチルトリアゾール-4-イル)-3-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (s, 1 H), 7.34 (t, J = 8.53 Hz, 1 H), 6.94 (br s, 1 H), 6.78 (dd, J = 10.29, 2.76 Hz, 1 H), 6.70 (br d, J = 8.91 Hz, 1 H), 5.03 (五重項, J = 8.47 Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 2.59 (br t, J = 8.66 Hz, 4 H), 2.53 (s, 6 H), 1.90 – 2.02 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 391.3 [M+H]⁺.

【0283】

実施例 21

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(5-シクロペンチル-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)アセトアミド

ステップ1: 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-(ヒドロキシメチル)-1-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

メチル 3-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボキシレート (795 mg, 2.43 mmol)を含むTHF (30 mL)の溶液に対して、N₂下で、0℃で、LiBH₄ (159 mg, 7.28 mmol)に加え、次いで、当該混合物を、20℃で、16時間攪拌した。飽和NH₄Cl (10 mL)を用いて当該反応混合物の反応を停止し、そして、EtOAc (3×15 mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.33 (t, J = 8.60 Hz, 1 H), 6.84 (br s, 1 H), 6.77 (dd, J = 10.29, 2.89 Hz, 1 H), 6.68 (ddd, J = 8.88, 2.79, 1.13 Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 3.74 (br d, J = 3.76 Hz, 2 H), 2.10 (s, 6 H).

【0284】

ステップ2: 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-ホルミルビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(ヒドロキシメチル)-3-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド (450 mg, 1.50 mmol)を含む無水CH₂Cl₂ (20 mL)の溶液に対して、0℃で、DMP (669 mg, 1.58 mmol)を加え、当該混合物を、10℃で、5時間攪拌した。当該反応溶液に対して、飽和NaHCO₃を加えて反応を停止させ、そして、CH₂Cl₂ (3×10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水 (10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、所望の産物を得た。¹H-NMR (40

10

20

30

40

50

0 MHz; CDCl₃): δ 9.68 (s, 1 H), 7.32 – 7.36 (m, 1 H), 6.87 (br s, 1 H), 6.75 – 6.78 (m, 1 H), 6.68 – 6.70 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 2.44 (s, 6 H).

【0285】

ステップ3: (E)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(ヒドロキシイミノ)メチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(1-ホルミル-3-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル)アセトアミド (500 mg、1.68 mmol) を含む EtOH (3 mL) の溶液に対して、NH₂OH・HCl (210 mg、3.02 mmol)、及び、NaOAc (234 mg、2.86 mmol) を加えた。添加した後に、当該混合物を、85℃で、3時間攪拌した。当該反応混合物に対して、0℃で、飽和 NaHCO₃ を加えて反応を停止させ、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、H₂O (10 mL) で希釈し、そして、EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、所望の産物を得た。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.50 (s, 1 H), 7.34 (t, J = 8.60 Hz, 1 H), 6.85 (br s, 1 H), 6.73 – 6.79 (m, 1 H), 6.64 – 6.71 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 2.50 (s, 1 H), 2.34 (s, 4 H). LC-MS m/z: = 313.3 [M+H]⁺.

10

20

【0286】

ステップ4: (Z)-3-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド)-N-ヒドロキシビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルビミドイルクロリド 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-[(E)-ヒドロキシイミノメチル]-3-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (50 mg、0.16 mmol) を含む DMF (1 mL) の溶液に対して、0℃で、NCS (23 mg、0.18 mmol) を加えた。当該反応混合物を、0℃で、1時間攪拌し、そして、20℃で、1時間攪拌した。当該混合物を、さらに精製せずに、次のステップに供した。

30

【0287】

ステップ5: 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(5-シクロペンチル-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド

(Z)-3-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]-N-ヒドロキシ-ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシイミドイルクロリド (56 mg、0.16 mmol) を含む DMF (1 mL) の溶液に対して、0℃で、ビニルシクロペンタン (19 mg、0.19 mmol)、及び、NEt₃ (23 mg、0.22 mmol) を滴下して加えた。添加をした後に、当該混合物を、0℃で、30分間攪拌し、次いで、20℃で、30分間攪拌した。当該反応混合物を、0℃で、H₂O (0.2 mL) を用いて反応を停止させ、そして、次いで、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取 HPLC で精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.33 (t, J = 8.60 Hz, 1 H), 6.88 (br s, 1 H), 6.77 (dd, J = 10.25, 2.76 Hz, 1 H), 6.69 (br d, J = 8.82 Hz, 1 H), 4.41 – 4.49 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 2.94 (dd, J = 16.87, 10.25 Hz, 1 H), 2.58 (dd, J = 16.76, 8.60 Hz, 1 H), 2.39 (s, 6 H), 2.01 – 2.12 (m, 1 H), 1.76 – 1.90 (m, 1 H), 1.54 – 1.74 (m, 5 H), 1.31 – 1.42 (m, 1 H), 1.14 – 1.29 (m, 1 H). LC-MS m

40

50

$m/z : = 407.3 \quad [M+H]^+.$

【0288】

実施例 22

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(5-シクロペンチルイソオキサゾール-3-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド

(Z)-3-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]-N-ヒドロキシ-ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシイミドイルクロリド (56 mg、0.16 mmol) を含む DMF (1 mL) の溶液に対して、エチニルシクロペンタン (18 mg、0.19 mmol)、及び、NEt₃ (23 mg、0.22 mmol) を、0℃で、滴下して加えた。添加をした後に、当該混合物を、0℃で、30分間攪拌し、次いで、20℃で、30分間攪拌した。当該混合物を、密封管に入れ、次いで、70℃で、11時間攪拌した。0℃で、H₂O (0.2 mL) を用いて当該反応混合物の反応を停止させ、そして、次いで、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取 HPLC で精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.34 (t, J = 8.60 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.78 (dd, J = 10.25, 2.76 Hz, 1 H), 6.66 - 6.73 (m, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 3.12 - 3.22 (m, 1 H), 2.50 (s, 6 H), 2.08 (br d, J = 8.60 Hz, 2 H), 1.64 - 1.83 (m, 6 H). LC-MS $m/z : = 405.3 \quad [M+H]^+.$

【0289】

実施例 23

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(5-シクロブチル-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド

(E)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(ヒドロキシイミノ)メチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド (50 mg、0.16 mmol) を含む乾燥 1,4-ジオキサン (5 mL) の溶液に対して、20℃で、ビニルシクロブタン (131 mg、1.60 mmol)、t-BuOCl (35 mg、0.32 mmol)、NaI (48 mg、0.32 mmol)、及び、2,6-ルチジン (0.037 mL、0.32 mmol) を加え、次いで、当該混合物を、20℃で、48時間攪拌した。飽和 NH₄Cl (5 mL) を用いて当該混合物の反応を停止させ、そして、EtOAc (3×5 mL) で抽出した。当該有機層を、飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、次いで、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして、減圧下で濃縮した。当該粗産物を、分取 TLC で精製して、所望の産物を得た。LC-MS $m/z : = 393.4 \quad [M+H]^+.$

【0290】

実施例 24

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(5-シクロブチルイソオキサゾール-3-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-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-(5-シクロブチル-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド (20 mg、0.05 mmol) を含む 1,4-ジオキサン (3 mL) の溶液に対して、DDQ (23.1 mg、0.1 mmol) を加え、当該反応物を、O₂ 下で還流させて、12時間加熱した。当該反応物を冷却し、セライトのプラグで濾過し、そして、EtOAc (2×5 mL) で洗浄した。溶媒を、減圧下で除去した。当該残渣を、分取 HPLC で精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.34 (t, J = 8.60 Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.78 (dd, J = 10.29, 2.76 Hz,

1 H), 6.67 – 6.73 (m, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 3.61 (五重項, J = 8.56 Hz, 1 H), 2.51 (s, 6 H), 2.33 – 2.43 (m, 2 H), 2.20 – 2.32 (m, 2 H), 1.91 – 2.11 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 391.3 [M+H]⁺.

【0291】

実施例 25

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(5-シクロブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (45 mg、0.14 mmol)、シクロブタンカルボン酸 (17 mg、0.16 mmol)、NEt₃ (56 mg、0.55)、及び、T3P (87.5 mg、0.27 mmol) を含む EtOAc (2 mL) を使用して、一般手順 C を用いて調製した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (t, J = 8.60 Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.78 (dd, J = 10.23, 2.82 Hz, 1 H), 6.69 (ddd, J = 8.88, 2.79, 1.13 Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 3.72 (五重項, J = 8.41 Hz, 1 H), 2.65 (s, 6 H), 2.38 – 2.53 (m, 4 H), 1.95 – 2.23 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 392.3 [M+H]⁺.

【0292】

実施例 26

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(3-シクロブチルイソオキサゾール-5-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド

ステップ 1: シクロブタンカルバルデヒドオキシム

シクロブタンカルバルデヒド (500 mg、5.94 mmol) を含む EtOH (20 mL) の溶液に対して、NaOAc (829 mg、10.1 mmol)、及び、NH₂OH·HCl (744 mg、10.7 mmol) を加えた。当該混合物を、80 °C で、5 時間攪拌した。当該反応混合物を、H₂O (40 mL) で希釈し、そして、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、シクロブタンカルバルデヒドオキシムを得て、このものを、次のステップで直接に使用した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.82 – 1.93 (m, 4 H), 1.95 – 2.03 (m, 5 H), 2.06 – 2.12 (m, 9 H), 2.13 – 2.23 (m, 5 H), 2.24 – 2.33 (m, 2 H), 2.97 – 3.20 (m, 2 H), 3.72 (q, J = 7.06 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 6.39 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 6.39 Hz, 3 H).

【0293】

ステップ 2: N-ヒドロキシシクロブタンカルビミドイルクロリド

シクロブタンカルバルデヒドオキシム (200 mg、2.02 mmol) を含む DMF (8 mL) の溶液に対して、0 °C で、NCS (323 mg、2.42 mmol) を加えた。当該混合物を、20 °C で、2 時間攪拌した。当該反応溶液を、次のステップで直接に使用した。

【0294】

ステップ 3: 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(3-シクロブチルイソオキサゾール-5-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド

10

20

30

40

50

N-ヒドロキシシクロブタンカルボキシイミドイルクロリド (73 mg、0.54 mmol) を含む DMF (3.5 mL) の溶液に対して、2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(1-エチニル-3-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル)アセトアミド (80 mg、0.27 mmol) と、NEt₃ (41 mg、0.41 mmol) とを加えた。当該混合物を、60℃で、5時間攪拌した。反応が完了した後に、当該反応混合物を、分取HPLCで精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.83 – 2.06 (m, 2 H) 2.09 – 2.21 (m, 2 H) 2.23 – 2.35 (m, 2 H) 2.46 (s, 6 H) 3.51 (五重項, J = 8.38 Hz, 1 H) 4.34 (s, 2 H) 5.89 (s, 1 H) 6.62 (dd, J = 8.93, 1.65 Hz, 1 H) 6.70 (dd, J = 10.14, 2.87 Hz, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.26 (t, J = 8.60 Hz, 1 H). LC-MS m/z: = 391.3 [M+H]⁺.

【0295】

実施例 27

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(4-シクロブチルオキサゾール-2-イル)-3-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

3-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキサミド (0.1 g、0.32 mmol) を含む DMF (5 mL) の混合物に対して、N₂ 下で、20℃で、2-ブロモ-1-シクロブチル-エタノン (113 mg、0.64 mmol) を加えた。当該混合物を、150℃で、5時間攪拌した。当該混合物を、氷水 (10 mL) に注いだ。当該水相を、EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水 (5×5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取HPLCで精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.30 – 7.40 (m, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 6.78 (dd, J = 10.29, 2.89 Hz, 1 H), 6.66 – 6.72 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.41 (五重項, J = 8.41 Hz, 1 H), 2.59 (s, 6 H) 2.25 – 2.36 (m, 2 H), 2.08 – 2.20 (m, 2 H), 1.83 – 2.06 (m, 2 H). LC-MS m/z: = 391.3 [M+H]⁺.

【0296】

実施例 28

N-[1-[1-(4-クロロフェニル)トリアゾール-4-イル]-3-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]-2-(シクロブトキシ)アセトアミド

ステップ1: メチル 3-[[2-(シクロブトキシ)アセチル]アミノ]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート

2-(シクロブトキシ)酢酸 (967 mg、7.43 mmol) を含む CH₂Cl₂ (20 mL) の混合物に対して、N₂ 下で、0℃で、T3P (6.45 g、10.13 mmol、EtOAc の 50%)、及び、NEt₃ (3.42 g、33.78 mmol) を加えた。1時間後に、メチル 3-アミノビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート HCl 塩 (1.2 g、6.76 mmol) を、0℃で、当該溶液に加え、次いで、当該混合物を、20℃で、15時間攪拌した。当該反応混合物を、飽和 NaHCO₃ で pH = 7~8 に調整し、そして、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得た。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.89 (s, 1 H), 3.91 – 4.02 (m, 1 H), 3.77 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 2.47 – 2.48 (m, 2 H).

1 H), 2.41 (s, 6 H), 2.17 – 2.27 (m, 2 H), 1.88 – 2.01 (m, 2 H), 1.68 – 1.79 (m, 1 H), 1.46 – 1.59 (m, 1 H).

【0297】

ステップ2: 2-(シクロブトキシ)-N-[1-(ヒドロキシメチル)-3-ビスクロ [1.1.1] ペンタニル] アセトアミド

メチル 3-[[2-(シクロブトキシ) アセチル] アミノ] ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキシレート (0.7 g、2.76 mmol) を含む THF (20 mL) の混合物に対して、N₂ 下で、0℃で、LiBH₄ (120 mg、5.53 mmol) を加え、次いで、当該混合物を、20℃で、16時間攪拌した。飽和NH₄Cl (50 mL) を用いて当該反応混合物の反応を停止させ、そして、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:MTBE=100:1~0:1) で精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.88 (s, 1 H), 3.90 – 4.04 (m, 1 H), 3.78 (s, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 3.22 (s, 1 H), 2.18 – 2.27 (m, 2 H), 2.05 – 2.09 (m, 6 H), 1.86 – 2.01 (m, 2 H), 1.67 – 1.80 (m, 1 H), 1.42 – 1.60 (m, 2 H).

10

20

【0298】

ステップ3: 2-(シクロブトキシ)-N-(1-ホルミル-3-ビスクロ [1.1.1] ペンタニル) アセトアミド

2-(シクロブトキシ)-N-[1-(ヒドロキシメチル)-3-ビスクロ [1.1.1] ペンタニル] アセトアミド (0.35 g、1.55 mmol) を含む CH₂Cl₂ (10 mL) の混合物に対して、N₂ 下で、0℃で、デスマーチン試薬 (692 mg、1.63 mmol) を加え、次いで、当該混合物を、20℃で、4時間攪拌した。当該混合物を、飽和NaHCO₃ で、pH=7~8に調整した。当該水相を、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、MTBEでスラリー化し、次いで濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、所望の産物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.68 (s, 1 H), 3.87 – 4.13 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 2.41 (s, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 1.97 (d, J = 7.78 Hz, 3 H), 1.66 – 1.82 (m, 2 H), 1.26 (s, 8 H), 1.20 (s, 5 H).

30

【0299】

ステップ4: 2-(シクロブトキシ)-N-(1-エチニル-3-ビスクロ [1.1.1] ペンタニル) アセトアミド

2-(シクロブトキシ)-N-(1-ホルミル-3-ビスクロ [1.1.1] ペンタニル) アセトアミド (300 mg、1.34 mmol) を含む MeOH (6 mL) の混合物に対して、N₂ 下で、20℃で、K₂CO₃ (557 mg、4.03 mmol)、及び、1-ジアゾ-1-ジメトキシホスホリルプロパン-2-オン (361 mg、1.88 mmol) を加え、次いで、当該混合物を、20℃で、16時間攪拌した。当該反応混合物を、H₂O (10 mL) で希釈し、そして、EtOAc (3×8 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取TLCで精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.86 (s, 1 H), 3.96 (五重項, J = 7.22 Hz, 1 H), 3.76 (s, 2 H), 2.41 (s, 6 H), 2.18 – 2.27 (m, 2 H)

40

50

, 2.16 (s, 1 H), 1.88 – 2.00 (m, 2 H), 1.73 (q, $J = 10.14$ Hz, 1 H), 1.44 – 1.61 (m, 1 H).

【0300】

ステップ5: N-[1-[1-(4-クロロフェニル)トリアゾール-4-イル]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-2-(シクロブトキシ)アセトアミド

2-(シクロブトキシ)-N-(1-エチニル-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル)アセトアミド(50 mg、0.23 mmol)、及び、1-アジド-4-クロロベンゼン(53 mg、0.34 mmol)を含むt-BuOH(1 mL)、及び、H₂O(2 mL)の混合物に対して、20℃で、アスコルビン酸ナトリウム(0.9 mg、0.0046 mmol)、安息香酸(3 mg、0.023 mmol)、及び、CuSO₄(364 mg、0.0023 mmol)を加え、その後、当該混合物を、80℃で、5時間攪拌した。当該反応混合物を、H₂O(5 mL)で希釈し、そして、EtOAc(3×5 mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水(5 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取HPLCで精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (s, 1 H), 7.62 – 7.70 (m, 2 H), 7.45 – 7.54 (m, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 3.99 (五重項, $J = 7.18$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 2 H), 2.54 (s, 6 H), 2.17 – 2.31 (m, 2 H), 1.89 – 2.06 (m, 2 H), 1.75 (q, $J = 10.04$ Hz, 1 H), 1.48 – 1.63 (m, 1 H). LC-MS m/z : = 373.3 [M+H]⁺.

【0301】

実施例29

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-[5-(3-シアノシクロブチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド(0.07 g、0.21 mmol)、及び、3-シアノシクロブタンカルボン酸(32 mg、0.26 mmol)を含むEtOAc(3 mL)の混合物に対して、N₂下で、20℃で、T3P(272 mg、0.43 mmol、EtOAcの50%)、及び、NEt₃(86 mg、0.85 mmol)を加えた。当該混合物を、80℃で、16時間攪拌した。その後、NEt₃(108 mg、1.07 mmol)、及び、p-TsCl(81 mg、0.43 mmol)を、20℃で、当該溶液に加え、次いで、当該混合物を、80℃で、16時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取HPLCで精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (t, $J = 8.60$ Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.79 (dd, $J = 10.25$, 2.76 Hz, 1 H), 6.66 – 6.73 (m, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 3.80 (五重項, $J = 9.10$ Hz, 1 H), 3.16 – 3.39 (m, 1 H), 2.82 – 2.91 (m, 4 H), 2.64 – 2.71 (m, 6 H). LC-MS m/z : = 417.3 [M+H]⁺.

【0302】

実施例31

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-エチニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド

ステップ1: 3-シアノシクロブチルメタンスルホネート

3-ヒドロキシシクロブタンカルボニトリル(0.2 g、2.06 mmol)を含むC

H_2Cl_2 (2 mL) の溶液に対して、 0°C で、 MsCl (283 mg、2.47 mmol)、及び、 NEt_3 (312 mg、3.09 mmol) を加えた。当該混合物を、 0°C で、3 時間攪拌した。当該反応混合物を、 CH_2Cl_2 (60 mL) で希釈した後に、飽和 NaHCO_3 (3×20 mL)、及び、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、所望の産物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.00 – 4.90 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.96 – 2.67 (m, 5H).

【0303】

ステップ2: 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(ヒドロキシメチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド

メチル 3-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート (500 mg、1.53 mmol) を含む THF (10 mL) の溶液に対して、 0°C で、 LiBH_4 (99 mg、4.58 mmol) を加えた。当該混合物を、 20°C で、20 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl (60 mL) を用いて、 0°C で、当該反応混合物の反応を停止させ、次いで、 EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得た。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の産物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 2.9, 10.4$ Hz, 1H), 6.72 – 6.65 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.10 (s, 6H). $\text{LC-MS } m/z$: = 300.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0304】

ステップ3: 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-ホルミルビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(ヒドロキシメチル)-3-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (370 mg、1.23 mmol) を含む CH_2Cl_2 (10 mL) の混合物に対して、 N_2 下で、 0°C で、 DMP (549 mg、1.30 mmol) を加えた。当該混合物を、 20°C で、4 時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 (60 mL) を用いて、 0°C で、当該反応混合物の反応を停止させ、そして、 CH_2Cl_2 (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、所望の産物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.68 (s, 1H), 7.34 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.77 (dd, $J = 2.8, 10.2$ Hz, 1H), 6.68 (ddd, $J = 1.2, 2.8, 8.9$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 6H).

【0305】

ステップ4: 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-エチニルビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(1-ホルミル-3-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル)アセトアミド (450 mg、1.51 mmol) を含む MeOH (10 mL) の溶液に対して、1-ジアゾ-1-ジメトキシホスホリルプロパン-2-オン (406 mg、2.12 mmol)、及び、 K_2CO_3 (626、4.53 mmol) を加えた。当該混合物を、 20°C で、15 時間攪拌した。当該混合物を、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得た。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の産物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.75 (dd, $J = 2.9, 10.3$ Hz, 1H), 6

. 67 (ddd, $J = 1.2, 2.8, 8.9$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.49 – 2.39 (m, 6H), 2.19 (s, 1H). LC-MS m/z : = 294.3 $[M+H]^+$.

【0306】

実施例 32

N-(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-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-(1-エチニル-3-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル)アセトアミド (120 mg、0.408 mmol)、TMS N_3 (70 mg、0.612 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム (0.2 mg、0.008 mmol)、CuSO₄ (1 mg、0.008 mmol)、及び、安息香酸 (5 mg、0.041 mmol) を含む t-BuOH (0.5 mL)、及び、H₂O (1 mL) の混合物に対して、圧力容器内の N₂ 下で、80 °C で、40 時間攪拌した。当該反応混合物に対して、H₂O (60 mL) を加え、次いで、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得た。当該残渣を、分取 HPLC で精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.69 (s, 1H), 7.39 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.6, 11.0$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 2.8, 8.9$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.47 (s, 6H). LC-MS m/z : = 337.3 $[M+H]^+$.

【0307】

実施例 33

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(2-(トランス)-3-シアノシクロブチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(1H-トリアゾール-4-イル)-3-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (40 mg、0.118 mmol)、シス-(3-シアノシクロブチル)メタンスルホネート (41 mg、0.13 mmol)、及び、K₂CO₃ (32 mg、0.23 mmol) を含む DMF (2 mL) の混合物を、圧力容器内で、100 °C で、13 時間攪拌した。当該混合物を、セライトのパッドで濾過し、そして、分取 HPLC (TFA) で精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (s, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.78 (dd, $J = 2.8, 10.2$ Hz, 1H), 6.74 – 6.67 (m, 1H), 5.43 – 5.29 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.44 – 3.32 (m, 1H), 3.14 – 3.03 (m, 2H), 2.99 – 2.90 (m, 2H), 2.50 (s, 6H). LC-MS m/z : = 416.6 $[M+H]^+$.

【0308】

実施例 34

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(1-(トランス)-3-シアノシクロブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド

ステップ 1: 3-アジドシクロブタンカルボニトリル

PPh₃ (405 mg、1.54 mmol)、及び、DIAD (312 mg、1.54 mmol) を含む THF (3 mL) の溶液を、0 °C で、0.5 時間攪拌した。3-ヒドロキシシクロブタンカルボニトリル (100 mg、1.03 mmol)、及び、DPPA (340 mg、1.24 mmol) を含む THF (1 mL) の溶液を、当該溶液に対して滴下して加えた。当該混合物を、25 °C にまで温め、次いで、25 °C で、15 時間攪拌した

。当該反応混合物に、 H_2O (2 mL) を加え、そして、 EtOAc (2 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (2 mL) で洗浄して、3-アジドシクロブタンカルボニトリルを含む THF (4 mL) 及び EtOAc (2 mL) の溶液を得た。

【0309】

ステップ2：2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(1-(トランス)-3-シアノシクロブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(1-エチニル-3-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル)アセトアミド (40 mg、0.13 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム (1 mg、0.005 mmol)、 CuSO_4 (1 mg、0.002 mmol)、安息香酸 (3 mg、0.03 mmol)、及び、3-アジドシクロブタンカルボニトリル (49 mg、0.408 mmol、 THF 及び EtOAc を用いた前出の溶液) を含む $t\text{-BuOH}$ (0.5 mL) 及び H_2O (1 mL) の混合物を、密封チューブ内で、 80°C で、40時間攪拌した。当該反応混合物に対して、 H_2O (30 mL) を加え、次いで、 EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得た。当該残渣を、分取 TLC ($\text{PE}:\text{EtOAc}=1:2$) で精製して、粗産物を得た。当該粗産物を、分取 HPLC で精製して、所望の産物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39 – 7.31 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (dd, $J = 2.9$, 10.3 Hz, 1H), 6.70 (td, $J = 1.4$, 8.9 Hz, 1H), 5.29 – 5.15 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.49 – 3.38 (m, 1H), 3.21 – 3.10 (m, 2H), 3.05 – 2.93 (m, 2H), 2.52 (s, 6H). LC-MS m/z : = 416.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0310】

実施例35

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(1-(シス)-3-シアノシクロブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド

ステップ1：3-ヨードシクロブタンカルボニトリル

(3-シアノシクロブチル)メタンスルホネート (300 mg、1.71 mmol)、及び、 NaI (769 mg、5.14 mmol) を含む DMF (2 mL) の混合物を、 110°C で、15時間攪拌した。当該反応混合物に対して、 H_2O (60 mL) を加え、そして、 EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、3-ヨードシクロブタンカルボニトリルを得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.72 – 4.63 (m, 1H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 3.53 – 3.42 (m, 1H), 3.21 – 3.03 (m, 4H), 3.00 – 2.91 (m, 3H), 2.88 – 2.80 (m, 1H).

【0311】

ステップ2：3-アジドシクロブタンカルボニトリル

3-ヨードシクロブタンカルボニトリル (300 mg、1.45 mmol)、及び、 NaN_3 (188 mg、2.90 mmol) を含む DMF (2 mL) の混合物を、 N_2 下で、 80°C で、15時間攪拌した。当該反応混合物に対して、 H_2O (8 mL) を加え、次いで、 EtOAc (2×4 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (2×4 mL) で洗浄したところ、3-アジドシクロブタンカルボニトリルを、 EtOAc における黄色の液体として得た。

【0312】

ステップ3：2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-（3-（1-（（シス）-3-シアノシクロブチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ビスクロ
[1. 1. 1] ペンタン-1-イル）アセトアミド

2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-（1-エチニル-3-ビスクロ
[1. 1. 1] ペンタニル）アセトアミド（60mg、0.204mmol）、アスコル
ビン酸ナトリウム（2mg、0.008mmol）、CuSO₄（1mg、0.004m
mol）、安息香酸（5mg、0.041mmol）、及び、3-アジドシクロブタンカ
ルボニトリル（74mg、0.612mmol）を含むt-BuOH（0.5mL）、及
び、H₂O（1mL）を、マイクロ波管内で、80℃で、40時間攪拌した。当該反応混
合物に対して、H₂O（30mL）を加え、次いで、EtOAc（3×10mL）で抽出
した。合わせた有機層を、飽和食塩水（10mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、
濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得た。当該残渣を、SFCで分離して、所望の
産物を得た。¹H-NMR（400MHz, CD₃OD）：δ 8.80（s,
1H）, 7.97（s, 1H）, 7.38（t, J = 8.7Hz,
1H）, 6.94（dd, J = 2.9, 11.0Hz, 1H）,
6.83（ddd, J = 1.2, 2.9, 8.9Hz, 1H）, 5.
15 - 5.08（m, 1H）, 4.49（s, 2H）, 3.28 -
3.19（m, 1H）, 3.06 - 2.93（m, 4H）, 2.44
（s, 6H）。LC-MS m/z：= 416.4 [M+H]⁺.

10

20

【0313】

実施例36

2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-（3-（2-（（シス）-3-シア
ノシクロブチル）-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ビスクロ [1. 1. 1]
] ペンタン-1-イル）アセトアミド

2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N- [1-（1H-トリアゾール-
4-イル）-3-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド（120mg、0.
35mmol）、3-ヨードシクロブタンカルボニトリル（110mg、0.53mmol）
、及び、Cs₂CO₃（348mg、1.07mmol）を含むDMF（2mL）の
混合物を、N₂下で、80℃で、15時間攪拌した。当該混合物に対して、H₂O（30
mL）を加え、次いで、EtOAc（3×10mL）で抽出した。合わせた有機層を、飽
和食塩水（10mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃
縮して残渣を得た。当該残渣を、分取HPLC（TFA）で精製して、所望の産物を得た
。¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）：δ 7.44（s, 1H）
, 7.35（t, J = 8.6Hz, 1H）, 6.92（s, 1H）
, 6.79（dd, J = 2.9, 10.3Hz, 1H）, 6.71
（dd, J = 2.3, 8.4Hz, 1H）, 5.12 - 4.97（
m, 1H）, 4.43（s, 2H）, 3.20 - 3.07（m, 2H
）, 3.05 - 2.91（m, 3H）, 2.51（s, 6H）。LC
-MS m/z：= 416.4 [M+H]⁺.

30

40

【0314】

実施例37

N-（3-（5-（（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）メチル）-4H-1, 2,
4-トリアゾール-3-イル）ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル）-2-シク
ロブトキシアセトアミド

ステップ1：tert-ブチル 2-シクロブトキシアセテート

シクロブタノール（20g、277mmol）を含むTHF（400mL）の溶液に対
して、N₂下で、0℃で、NaH（12.20g、305mmol、純度60%）を加え
た。当該混合物を、0℃で、1時間攪拌した。当該混合物に対して、N₂下で、0℃で、
tert-ブチル 2-ブモアセテート（59.5g、305mmol）を加えた。当
該混合物を、20℃で、4時間攪拌した。飽和NH₄Cl（600mL）を用いて、0℃

50

で、当該反応混合物の反応を停止させ、EtOAc (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、tert-ブチル 2- (シクロブトキシ) アセテートを得た。

【0315】

ステップ2：2-シクロブトキシ酢酸

tert-ブチル 2- (シクロブトキシ) アセテート (20 g、107 mmol) を含むCH₂Cl₂ (300 mL) の溶液に対して、TFA (48.98 g、429 mmol) を加えた。当該混合物を、40℃で、4時間攪拌した。当該反応混合物に対して、0℃で、飽和NaHCO₃を加えて、pH=9にした後に、MTBE (3×200 mL) で抽出した。当該水層を、2M HClで、pH=3に調整した後に、EtOAc (3×200 mL) で抽出を行い、次いで、飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧濃縮して、2- (シクロブトキシ) 酢酸を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.11 – 4.00 (m, 3H), 2.30 – 2.19 (m, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 1H), 1.59 – 1.46 (m, 1H).

10

【0316】

ステップ3：メチル 3- (2-シクロブトキシアセトアミド) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキシレート

20

2- (シクロブトキシ) 酢酸 (879 mg、6.76 mmol)、T3P (5.37 g、8.44 mmol、EtOAcの50%)、及び、NEt₃ (2.85 g、28.2 mmol) を含むCH₂Cl₂ (20 mL) の混合物を、0℃で、1時間攪拌した。当該混合物に対して、メチル 3-アミノビスシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキシレート、HCl塩 (1 g、5.63 mmol) を加えた。当該混合物を、20℃で、16時間攪拌した。飽和NaHCO₃ (120 mL) を用いて、当該反応混合物の反応を停止させ、次いで、CH₂Cl₂ (3×40 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得た。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:MTBE=1:0 ~ 0:1) で精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.89 (s, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.71 – 3.68 (m, 3H), 2.41 (s, 6H), 2.27 – 2.17 (m, 2H), 2.00 – 1.87 (m, 2H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.59 – 1.46 (m, 1H). LC-MS m/z: = 254.3 [M+H]⁺.

30

【0317】

ステップ4：2-シクロブトキシ-N- (3- (ヒドラジンカルボニル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) アセトアミド

40

メチル 3- [[2- (シクロブトキシ) アセチル] アミノ] ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルボキシレート (200 mg、0.79 mmol) を含むEtOH (5 mL) の混合物に対して、0℃で、NH₂NH₂·H₂O (403 mg、7.90 mmol) を加えた。当該混合物を、80℃で、12時間攪拌した。当該混合物を、減圧下で濃縮して、所望の産物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.99 (五重項, J = 7.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.25 – 2.17 (m, 2H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.71 (q, J = 10.3 Hz, 1H), 1.61 – 1.59 (m, 1H), 1.60 – 1.49 (m, 1H). LC-MS m/z: = 254.3 [M+H]⁺.

50

【0318】

ステップ5：2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）アセトイミドアミド

NH₄Cl（2.30g、43.0mmol）を含むトルエン（15mL）の混合物に対して、AlMe₃（2.5M、8.60mL）を加えた。当該混合物を、25℃で、1時間攪拌した。当該混合物に対して、エチル 2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）アセテート（1.0g、4.30mmol）を含むトルエン（5mL）を加えた。当該混合物を、90℃で、14時間攪拌した。0℃で、MeOH（60mL）を用いて、当該反応混合物の反応を停止させた。当該混合物を、20℃で、2時間攪拌した後に、濾過し、そして、当該濾過物を、減圧下で濃縮して残渣を得た。当該残渣を、CH₂Cl₂：MeOH（60mL、v：v=10：1）に溶解し、そして、25℃で、1時間攪拌した。当該混合物を濾過し、そして、当該濾過物を減圧下で濃縮して、所望の産物を得た。

¹H-NMR（400 MHz, CD₃OD）： δ 7.48 – 7.41（m, 1H）, 7.06 – 7.00（m, 1H）, 6.95 – 6.87（m, 1H）, 4.98（s, 2H）。LC-MS m/z： = 203.1 [M+H]⁺.

【0319】

ステップ6：N-（3-（5-（（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）メチル）-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-2-シクロブトキシアセトアミド

2-（シクロブトキシ）-N-〔1-（ヒドラジンカルボニル）-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル〕アセトアミド（50mg、0.197mmol）、2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）アセトアミジン（80mg、0.394mmol）、及び、K₂CO₃（54.56mg、0.394mmol）を含むMeOH（3mL）の混合物を、70℃で、15時間攪拌した。当該反応混合物を、濾過し、そして、当該濾過物を、減圧下で濃縮して残渣を得た。当該残渣を、分取HPLC（TFA）で精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）： δ 7.31 – 7.27（m, 1H）, 7.25（d, J = 3.7 Hz, 1H）, 6.84（dd, J = 2.9, 10.6 Hz, 1H）, 6.76（ddd, J = 1.1, 2.8, 8.9 Hz, 1H）, 5.17（s, 2H）, 4.05 – 3.98（m, 1H）, 3.92（s, 2H）, 2.70（s, 6H）, 2.29 – 2.22（m, 2H）, 2.03 – 1.94（m, 2H）, 1.77（br d, J = 9.9 Hz, 1H）, 1.62 – 1.53（m, 1H）。LC-MS m/z： = 421.4 [M+H]⁺.

【0320】

実施例38

2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-〔1-〔5-（シクロブチルメチル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル〕-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル〕アセトアミド

2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-〔1-（ヒドラジンカルボニル）-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル〕アセトアミド（100mg、0.31mmol）、及び、2-シクロブチル酢酸（42mg、0.37mmol）を含むEtOAc（5mL）の混合物に対して、20℃で、T3P（388mg、0.62mmol、EtOAcの50%）、及び、NEt₃（124mg、1.22mmol）を加え、次いで、当該混合物を、80℃で、16時間攪拌し、次いで、T3P（194mg、0.61mmol、EtOAcの50%）を当該混合物に加え、そして、当該混合物を、80℃で、16時間攪拌した。当該混合物を、飽和NaHCO₃で、pH=7~8に調整した。当該水相を、EtOAc（3×8mL）で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水（10mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取HPLC（TFA）で精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）： 7.34（t, J = 8.60 Hz, 1H）

, 6.98 (s, 1 H), 6.77 (dd, $J = 10.23$, 2.82 Hz, 1 H), 6.69 (ddd, $J = 8.85$, 2.82, 1.25 Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 2.87 – 2.96 (m, 2 H), 2.76 (七重項, $J = 7.76$ Hz, 1 H), 2.63 (s, 6 H), 2.09 – 2.22 (m, 2 H), 1.85 – 1.98 (m, 2 H), 1.74 – 1.84 (m, 2 H). LC-MS m/z : = 406.3 $[M+H]^+$.

【0321】

実施例39

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-(4-シクロブチルイミダゾール-1-イル)-1-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド 10

ステップ1: 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-[(2-シクロブチル-2-オキソエチル)アミノ]-3-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

N-(1-アミノ-3-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド・HCl (300 mg、934.07 μmol)、及び、2-ブロモ-1-シクロブチルエタノン (330 mg、1.87 mmol) を含む CH_2CN (10 mL) の混合物に対して、 N_2 下で、20℃で、 Na_2CO_3 (396 mg、3.74 mmol) を添加した。当該混合物を、40℃にまで加熱し、そして、7時間攪拌した。当該混合物に対して、水 (15 mL) を加えた。当該水相を、EtOAc (3×8 mL) で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 :MeOH=100:0~10:1) で精製して、所望の産物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30 – 7.35 (m, 1 H), 6.80 (br s, 1 H), 6.74 – 6.77 (m, 1 H), 6.67 (ddd, $J = 8.93$, 2.87, 1.21 Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 3.46 (s, 2 H), 3.23 – 3.32 (m, 1 H), 2.15 – 2.32 (m, 7 H), 2.13 (s, 6 H), 1.81 – 2.10 (m, 4 H). LC-MS m/z : = 381.2 $[M+H]^+$. 20 30

【0322】

ステップ2: 2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-(4-シクロブチルイミダゾール-1-イル)-1-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-[(2-シクロブチル-2-オキソエチル)アミノ]-3-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (40 mg、105.03 μmol)、及び、 NEt_3 (15 mg、157.55 μmol 、21.93 μL) を、 N_2 下で、ホルムアミド (6.78 g、150.53 mmol、6.00 mL) の入ったマイクロ波管に入れた。密封したチューブを、マイクロ波下で、100℃で、30分間加熱した。当該反応物を、分取HPLC (TFA) で精製して、所望の産物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.96 (d, $J = 1.54$ Hz, 1 H), 7.54 – 7.57 (m, 1 H), 7.39 (t, $J = 8.71$ Hz, 1 H), 6.95 (ddd, $J = 11.03$, 2.87 Hz, 1 H), 6.84 (ddd, $J = 8.99$, 2.92, 1.32 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 3.61 (五重項, $J = 8.54$ Hz, 1 H), 2.71 (s, 6 H), 2.38 – 2.47 (m, 2 H), 2.08 – 2.28 (m, 3 H), 1.92 – 2.02 (m, 1 H). LC-MS m/z : = 390.4 $[M+H]^+$. 40

【0323】

実施例 40

2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ) -N- [1- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

ステップ1: N- [1- (アセトアミドカルバモイル) -3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] -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- [1- (ヒドラジンカルボニル) -3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド (100 mg、0.31 mmol)、及び、酢酸 (22 mg、0.37 mmol) を含む EtOAc (3 mL) の混合物に対して、20℃で、T3P (388 mg、0.62 mmol、EtOAc の50%)、及び、NEt₃ (124 mg、1.22 mmol) を加え、次いで、当該混合物を、80℃で、16時間攪拌した。当該混合物を、飽和 NaHCO₃ で、pH=7~8 に調整した。当該水相を、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、所望の産物を得た。LC-MS m/z: = 370.1 [M+H]⁺.

【0324】

ステップ2: 2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ) -N- [1- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

N- [1- (アセトアミドカルバモイル) -3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] -2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ) アセトアミド (90 mg、0.24 mmol) を含む CH₂Cl₂ (3 mL) の混合物に対して、25℃で、NEt₃ (99 mg、0.97 mmol)、及び、p-TsCl (93 mg、0.49 mmol) を加え、次いで、当該混合物を、25℃で、16時間攪拌した。当該混合物を、飽和 NaHCO₃ で、pH=7~8 に調整し、濃縮した。当該水相を、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取 HPLC (TFA) で精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.34 (t, J = 8.60 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.77 (dd, J = 10.14, 2.87 Hz, 1 H), 6.69 (dt, J = 8.93, 1.27 Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 2.64 (s, 6 H), 2.54 (s, 3 H). LC-MS m/z: = 352.3 [M+H]⁺.

【0325】

実施例 41

N- [1- [5- [(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ) メチル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] -2-シス-[3- (トリフルオロオメトキシ) シクロブトキシ] アセトアミド

ステップ1: 3- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボン酸

メチル 3- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボキシレート (500 mg、2.07 mmol) を含む THF (10 mL) 及び水 (2 mL) の混合物に対して、N₂ 下で、25℃で、LiOH·H₂O (173 mg、4.14 mmol) を加えた。当該混合物を、25℃で、12時間攪拌した。当該混合物に対して、水 (10 mL) を加えた。当該水相を、MTBE (5 mL) で抽出した。合わせた有機相を、HCl (2 M) で、pH=2 に調整し、そして、CH₂Cl₂: MeOH (3×10 mL、v: v=3: 1) で抽出し、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、所望の産物を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.54 (s, 1 H), 2.05 (s, 6 H), 1.34 (s, 9 H).

【0326】

ステップ2: tert-ブチル N-[1-[[2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)アセチル]アミノ]カルバモイル]-3-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]カルバメート

3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸(50 mg、0.22 mmol)、及び、2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)アセトヒドラジド(48 mg、0.22 mmolを含むEtOAc(5 mL)の混合物に対して、N₂下で、20℃で、T3P(420 mg、0.66 mmol、EtOAcの50%)、及び、NEt₃(89 mg、0.88 mmol)を加えた。当該混合物を、80℃で、12時間攪拌した。当該混合物を、含水NaHCO₃(10 mL)に注いだ。当該水相を、EtOAc(3×5 mL)で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水(5 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、所望の産物を得た。

10

【0327】

ステップ3: tert-ブチル N-[1-[5-[(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]カルバメート

tert-ブチル N-[1-[[2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)アセチル]アミノ]カルバモイル]-3-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]カルバメート(94 mg、0.22 mmol)、及び、NEt₃(89 mg、0.88 mmol)を含むCH₂Cl₂(5 mL)の混合物に対して、N₂下で、0℃で、p-TsCl(83 mg、0.44 mmol)に加えた。当該混合物を、25℃で、12時間攪拌した。当該混合物を、含水NaHCO₃(10 mL)に注いだ。当該水相を、CH₂Cl₂(3×5 mL)で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水(10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:MTBE=100:1~0:1)で精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (t, J = 8.60 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 10.36, 2.87 Hz, 1 H), 6.75 - 6.81 (m, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 5.05 (s, 1 H), 2.53 (s, 6 H), 1.47 (s, 9 H).

20

30

【0328】

ステップ5: 1-[5-[(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミン

tert-ブチル N-[1-[5-[(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]カルバメート(64 mg、0.16 mmol)を含むHCl/EtOAc(5 mL)の混合物を、25℃で、3時間攪拌した。当該混合物を、減圧下で、40℃で、濃縮して、所望の産物をHCl塩として得た。

40

【0329】

ステップ6: N-[1-[5-[(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]-2-シス-[3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]アセトアミド

シス-2-[3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]酢酸(44 mg、0.2 mmol)、及び、1-[5-[(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミン(53 mg、0.15 mmol、HCl)を含むDMF(5 mL)の混合物に対して、N₂下で、25℃で、HATU(117 mg、0.31 mmol)、及び、DIEA(132 mg、1.03 mmol)を加えた。当該混合物を、25℃で、12時間攪拌した。当該混合物を、氷水(20 mL)に注いだ。当該水相を、EtOAc(3×5 mL)で抽

50

出した。合わせた有機相を、飽和食塩水（ $4 \times 5 \text{ mL}$ ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取HPLC（ NH_4HCO_3 ）で精製して、所望の産物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ （ 400 MHz , CDCl_3 ）：
 δ 7.32（t, $J = 8.66 \text{ Hz}$, 1 H）, 6.92（s, 1 H）, 6.86（dd, $J = 10.29$, 2.51 Hz , 1 H）, 6.79（d, $J = 8.66 \text{ Hz}$, 1 H）, 5.21（s, 2 H）, 4.34（t, $J = 7.03 \text{ Hz}$, 1 H）, 3.83（s, 2 H）, 3.65 – 3.77（m, 1 H）, 2.83（dd, $J = 6.84$, 3.20 Hz , 2 H）, 2.65（s, 6 H）, 2.28（d, $J = 6.53 \text{ Hz}$, 2 H）。LC-MS m/z : = 506.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 10

【0330】

実施例42

N-[1-[[(4-クロロ-3-フルオロ-ベンゾイル)アミノ]カルバモイル]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-2-(シクロブトキシ)アセトアミド

4-クロロ-3-フルオロ-安息香酸（83 mg、0.474 mmol）を含むEtOAc（3 mL）の溶液に対して、 Et_3N （160 mg、1.58 mmol）、T3P（502 mg、0.79 mmol、EtOAcの50%）、及び、2-(シクロブトキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド（100 mg、0.395 mmol）を加えた。添加をした後に、当該混合物を、 25°C で、12時間攪拌した。当該混合物を、減圧下で濃縮して、所望の産物を得た。LC-MS m/z : = 410.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 20

【0331】

N-[1-[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]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-2-(シクロブトキシ)アセトアミド

N-[1-[[(4-クロロ-3-フルオロ-ベンゾイル)アミノ]カルバモイル]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-2-(シクロブトキシ)アセトアミド（130 mg、0.317 mmol）を含む CH_2Cl_2 （2 mL）に対して、 Et_3N （128.39 mg、1.27 mmol）、及び、TsCl（121 mg、0.634 mmol）を加えた。当該混合物を、 20°C で、12時間攪拌した。当該混合物を、 H_2O 10 mLで希釈し、EtOAc（ $3 \times 5 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水10 mLで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取HPLC（TFA）で精製して、所望の産物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ （ 400 MHz , CDCl_3 ）：
 δ 7.77 – 7.86（m, 2 H）, 7.55（t, $J = 7.78 \text{ Hz}$, 1 H）, 7.05（s, 1 H）, 3.99（五重項, $J = 7.25 \text{ Hz}$, 1 H）, 3.82（s, 2 H）, 2.68（s, 6 H）, 2.19 – 2.30（m, 2 H）, 1.90 – 2.05（m, 4 H）, 1.75（q, $J = 10.29 \text{ Hz}$, 1 H）, 1.48 – 1.62（m, 1 H）。LC-MS m/z : = 392.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 30 40

【0332】

実施例43

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(5-(シス)-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド（100 mg、0.31 mmol）、及び、シス-3-(トリフルオロメチル)シクロブタンカルボン酸（62 mg、0.37 mmol）を含むEtOAc（3 mL）の溶液に対して、密封管内で、T3P（ 50

388 mg、0.61 mmol、EtOAcの50%)、及び、NEt₃ (123 mg、1.22 mmol)を加えた。当該混合物を、80℃で、16時間攪拌した。当該反応混合物を、0℃で、飽和NaHCO₃ (10 mL)で希釈し、その後、EtOAc (3×5 mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (3 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(2-((シス)-3-(トリフルオロメチル)シクロブタンカルボニル)ヒドラジンカルボニル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミドを得た。当該粗産物を、さらに精製せずに、次のステップに使用した。

【0333】

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(2-((シス)-3-(トリフルオロメチル)シクロブタンカルボニル)ヒドラジンカルボニル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド (150 mg、0.31 mmol)、4-メチルベンゼンスルホンクロリド (120 mg、0.63 mmol)、NEt₃ (127 mg、1.26 mmol)を含むCH₂Cl₂ (5 mL)の混合物を、N₂雰囲気下で、25℃で、16時間攪拌した。0℃で、H₂O (10 mL)を用いて、当該反応混合物の反応を停止した後に、EtOAc (3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (5 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取HPLC (TFA)で精製して、所望の産物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.38 (t, J = 8.71 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 11.03, 2.87 Hz, 1 H), 6.83 (ddd, J = 8.93, 2.87, 1.21 Hz, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 3.78 (五重項, J = 9.10 Hz, 1 H), 3.15 - 3.28 (m, 1 H), 2.46 - 2.70 (m, 10 H). LC-MS m/z: = 460.4 [M+H]⁺.

【0334】

実施例44

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-[5-トランス]-[3-(トリフルオロメチル)シクロブチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (100 mg、0.31 mmol)、及び、trans-3-(トリフルオロメチル)シクロブタンカルボン酸 (62 mg、0.37 mmol)を含むEtOAc (3 mL)の混合物に対して、25℃で、T3P (388 mg、0.61 mmol、EtOAcの50%)、及び、NEt₃ (124 mg、1.22 mmol)を加え、そして、当該混合物を、80℃で、16時間攪拌した。当該混合物を、飽和NaHCO₃で、pH=7~8に調整した。当該水相を、EtOAc (4×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-[3-(トリフルオロメチル)シクロブタンカルボニル]アミノ]カルバモイル]-3-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミドを得た。

【0335】

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-[3-トランス-3-(トリフルオロメチル)シクロブタンカルボニル]アミノ]カルバモイル]-3-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (130 mg、0.27 mmol)を含むCH₂Cl₂ (5 mL)の混合物に対して、25℃で、NEt₃ (110 mg、1.09 mmol)、及び、p-TsCl (104 mg、0.54 mmol)を加え、次いで、当該混合物を、25℃で、16時間攪拌した。当該混合物を、飽和NaHCO₃で、pH=7~8に調整した。当該水相を、EtOAc (3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を

、飽和食塩水（20 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取HPLC（TFA）で精製して、所望の産物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CD_3OD ）： δ 7.38（t, J = 8.78 Hz, 1 H）, 6.94（dd, J = 10.92, 2.76 Hz, 1 H）, 6.77 – 6.86（m, 1 H）, 4.50（s, 2 H）, 3.84（五重項, J = 8.03 Hz, 1 H）, 3.16 – 3.28（m, 1 H）, 2.67（t, J = 7.91 Hz, 4 H）, 2.59（s, 6 H）。LC-MS m/z ： = 460.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0336】

実施例45

2-（4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ）-N-〔1-〔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〕-3-ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕アセトアミド

ステップ1：2-（4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ）-N-〔1-〔〔2-（トリフルオロメトキシ）アセチル〕アミノ〕カルバモイル〕-3-ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕アセトアミド

2-（4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ）-N-〔1-（ヒドラジンカルボニル）-3-ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕アセトアミド（100 mg、305.12 μmol ）、及び、2-（トリフルオロメトキシ）酢酸（52 mg、366.15 μmol ）を含むEtOAc（3 mL）の混合物に対して、 N_2 下で、25℃で、T3P（388 mg、610.24 μmol 、362.93 μl 、EtOAcの50%）、及び、 Et_3N （123 mg、1.22 mmol、169.88 μl ）を加えた。当該混合物を、80℃にまで加熱し、そして、15時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 （5 mL）で、当該混合物の反応を停止した。当該水相を、EtOAc（3×5 mL）で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水（5 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、所望の産物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ）： δ 8.46（br s, 2 H）, 7.31 – 7.37（m, 1 H）, 6.91（s, 1 H）, 6.77（dd, J = 10.16, 2.76 Hz, 1 H）, 6.69（dd, J = 9.03, 1.76 Hz, 1 H）, 4.62（s, 2 H）, 4.58（s, 2 H）, 4.38 – 4.44（m, 2 H）, 2.45 – 2.53（m, 6 H）。LC-MS m/z ： = 454.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0337】

ステップ2：2-（4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ）-N-〔1-〔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〕-3-ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕アセトアミド

2-（4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ）-N-〔1-〔〔2-（トリフルオロメトキシ）アセチル〕アミノ〕カルバモイル〕-3-ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕アセトアミド（100 mg、220.37 μmol ）を含む CH_2Cl_2 （5 mL）の混合物に対して、 N_2 下で、25℃で、 NEt_3 （89 mg、882 μmol ）、及び、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド（84 mg、441 μmol ）を加え、次いで、当該反応物を、15時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 により、当該混合物の反応を停止した。当該水相を、EtOAc（3×5 mL）で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水（5 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取HPLC（TFA）で精製して、所望の産物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ）： δ 7.35（t, J = 8.53 Hz, 1 H）, 6.97（s, 1 H）, 6.78（dd, J = 10.23, 2.82 Hz, 1 H）, 6.70（dd, J = 8.85, 1.69 Hz, 1 H）, 5.16（s, 2 H）, 4.43（s, 2

10

20

30

40

50

H), 2.69 (s, 6 H). LC-MS m/z : = 436.3 [M+H]⁺.

【0338】

実施例46～48

表1に示した以下の実施例を、これまでに説明した手順と同様の手順で合成した。

【表4】

実施例	LC/MS (m/z , [M+H] ⁺)
46	422.00
47	391.30
48	404.20

10

【0339】

実施例49

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(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)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド

ベンジル 4-(トリフルオロメトキシ)ブタノエート

AgOTf (2.65 g、10.30 mmol)を含むEtOAc (25 mL)の溶液に対して、N₂下で、1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビスクロ[2.2.2]オクタンジテトラフルオロボレート (2.74 g、7.72 mmol)、KF (897 mg、15.5 mmol)、ベンジル 4-ヒドロキシブタノエート (1.0 g、5.15 mmol)を、ホイルで包んだフラスコに入れた。当該混合物に対して、2-フルオロピリジン (1.00 g、10.3 mmol)、及び、トリメチル(トリフルオロメチル)シラン (1.46 g、10.3 mmol)を加え、そして、当該反応混合物を、25℃で、12時間攪拌した。当該混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.47-7.29 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.03 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.05 (五重項, J = 6.7 Hz, 2H).

20

30

【0340】

4-(トリフルオロメトキシ)ブタンヒドラジド

ベンジル 4-(トリフルオロメトキシ)ブタノエート (200 mg、0.76 mmol)を含む1,4-ジオキサン (8 mL)の溶液に対して、ヒドラジン水和物 (0.38 mL、7.63 mmol)を加え、そして、当該溶液を、12時間、80℃にまで加熱した。当該反応混合物を、室温にまで冷却し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、そのものを直接使用した。LC-MS: m/z : 187.1 [M+H]⁺.

【0341】

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)ブタノイル)ヒドラジンカルボニル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド

4-(トリフルオロメトキシ)ブタンヒドラジド (120 mg、0.64 mmol)を含むTHF (5 mL)の溶液に対して、0℃で、3-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸 (182 mg、0.58 mmol)、HATU (270 mg、0.71 mmol)、及び、DIEA (0.34 mL、1.93 mmol)を加えた。当該混合物を、20℃で、2時間攪拌した。当該反応混合物を、氷水 (10 mL)に注ぎ、そして、EtOAc (3×10 mL)で抽出した。当該有機層を、飽和食塩水 (10 mL)で洗浄し、無水Na₂S

40

50

O₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、分取-TLCで精製した。LC-MS: m/z: 482.3 [M+H]⁺.

【0342】

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(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)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-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-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)ブタノイル)ヒドラジンカルボニル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド(120mg、0.25mmol)を含むDCM(6mL)の混合物に対して、NEt₃(0.14mL、0.10mmol)、及び、TsCl(95mg、0.50mmol)を加え、そして、当該混合物を、25℃で、16時間攪拌した。当該反応混合物を、氷水(6mL)に注ぎ、そして、DCM(3×6mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、分取HPLCで精製して、標記化合物を得た。LC-MS: m/z: 464.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (t, J = 8.60 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 10.25, 2.76 Hz, 1H), 6.70 (dt, J = 8.88, 1.41 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.11 (t, J = 5.95 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.39 Hz, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.23 (五重項, J = 6.73 Hz, 2H).

【0343】

実施例50～60

表1に示した以下の実施例を、これまでに説明した手順と同様の手順で合成した。

【表5】

実施例	LC/MS (m/z, [M+H] ⁺)
50	486.10
51	458.30
52	484.40
53	506.10
55	450.30
56	458.90
57	407.30
58	427.30
59	409.3
60	423.3

【0344】

実施例61及び62

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[4-[3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]イミダゾール-1-イル]-1-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド、及び、2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[4-[3-トランス-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]イミダゾール-1-イル]-1-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド
シス-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブタンカルボニルクロリド

3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブタンカルボン酸(2.0g、10.9mmol、8:1～10:1のシス:トランスの比率)、及び、DMF(79mg、1

． 1 mmol) を含む DCM (30 mL) の溶液に対して、0℃で、(COCl)₂ (4． 14 g、32． 6 mmol) を加え、そして、当該混合物を、0℃で、2 時間攪拌した。当該溶液を、減圧下で濃縮して、シス-立体配置が優勢なジアステレオマーの混合物として、3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブタンカルボニルクロリドを得て、このものを、さらに精製せずに、次のステップに供した。

【0345】

2-ブロモ-1- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル) エタノン

3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブタンカルボニルクロリド (2． 5 g、12． 3 mmol) を含む CH₃ CN (20 mL)、及び、THF (20 mL) の溶液に対して、0℃で、TMSCHN₂ (2 M、6． 17 mL) を、10 分間かけて滴下して加えた。得られた反応混合物を、0℃で、20 分間攪拌し、次いで、25℃で、1 時間攪拌した。HBr (7． 5 g、37． 0 mmol、5． 0 mL、水中 40%) を、0℃で、滴加して加え、そして、当該混合物を、25℃で、2 時間攪拌した。当該反応混合物を、0℃で、H₂O (50 mL) で希釈し、次いで、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂ SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、2-ブロモ-1- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル) エタノンを、シス配置が優勢なジアステレオマーの混合物として得て、このものをさらに精製せずに、直接使用した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4． 78 – 4． 86 (m, 0． 2 H), 4． 57 – 4． 70 (m, 1 H), 4． 07 – 4． 11 (m, 1 H), 3． 86 – 3． 94 (m, 1 H), 3． 10 – 3． 26 (m, 1 H), 2． 59 – 2． 71 (m, 2 H), 2． 43 – 2． 58 (m, 2 H)。

【0346】

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- (3- ((2-オキソ-2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル) エチル) アミノ) ビシクロ [1． 1． 1] ペンタン-1-イル) アセトアミド

N- (1-アミノ-3-ビシクロ [1． 1． 1] ペンタニル) -2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド HCl 塩 (1． 2 g、3． 74 mmol)、及び、2-ブロモ-1- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル) エタノン (1． 95 g、7． 47 mmol) を含む CH₃ CN (20 mL) の溶液に対して、Na₂ CO₃ (1． 58 g、14． 95 mmol) を加えた。当該混合物を、40℃で、7 時間攪拌した。当該反応混合物を、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、H₂O (20 mL) で希釈し、そして、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂ SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- (3- ((2-オキソ-2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル) エチル) アミノ) ビシクロ [1． 1． 1] ペンタン-1-イル) アセトアミドを (シス-立体配置が優勢である、約 5 : 1 のジアステレオマーの混合物として) 得た。当該産物を、次のステップで、直接使用した。LC-MS m/z = 465． 3 [M+H]⁺。

【0347】

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- (3- (N- (2-オキソ-2- (シス-3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル) エチル) ホルムアミド) ビシクロ [1． 1． 1] ペンタン-1-イル) アセトアミド

ギ酸 (4． 88 g、106 mmol、4 mL) の溶液に対して、0℃で、Ac₂O (703 mg、6． 88 mmol) を加え、次いで、0℃で、2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- (3- ((2-オキソ-2- (シス-3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル) エチル) アミノ) ビシクロ [1． 1． 1] ペンタン-1-イル) アセトアミド (0． 8 g、1． 72 mmol) を含む DCM (4 mL) の溶液を加えた。当該混

合物を、0℃で、2時間攪拌した。当該反応混合物を、H₂O（10mL）で希釈し、そして、0℃で、飽和NaHCO₃（20mL）を用いて、pHを8～9に調整し、次いで、EtOAc（3×20mL）で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水（10mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-（3-（N-（2-オキソ-2-（シス-3-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル）エチル）ホルムアミド）ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）アセトアミドを、シス立体配置が優勢であるジアステレオマーの混合物として得た。この材料を、さらに精製せずに、次のステップに使用した。LC-MS m/z = 493.3 [M+H]⁺.

【0348】

2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-〔3-〔4-〔3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル〕イミダゾール-1-イル〕-1-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル〕アセトアミド、及び、2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-〔3-〔4-〔3-トランス-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル〕イミダゾール-1-イル〕-1-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル〕アセトアミド

2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-（3-（N-（2-オキソ-2-（3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル）エチル）ホルムアミド）ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）アセトアミド（0.78g、1.58mmol）を含むCH₃COOH（8mL）の溶液に対して、CH₃COONH₄（476mg、6.17mmol）を加えた。当該混合物を、110℃で、12時間攪拌した。当該反応混合物を、0℃で、含水NaHCO₃（50mL）で希釈し、EtOAc（3×30mL）で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水（10mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取HPLC（Nano-micro Kromasil C18 100mm×30mm、5μm；移動相：A：0.1%TFAを含む水、B：MeCN、勾配：AでのB%：10分間で30%～55%）で精製して、3：1のジアステレオマーの混合物を提供した。この材料を、SFCでさらに精製した。SFC条件：Chiralcel OJ 250mm×30mm、10μm；移動相：A：CO₂、B：0.1%NH₄OHを含むMeOH、勾配：AでのB%：4分間で17%～17%。

【0349】

2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-〔3-〔4-〔3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル〕イミダゾール-1-イル〕-1-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル〕アセトアミド：¹H-NMR（400MHz，MeOD）：δ 7.99（d，J = 0.88Hz，1H），7.39（t，J = 8.71Hz，1H），7.18（d，J = 0.66Hz，1H），6.95（dd，J = 11.03，2.87Hz，1H），6.84（ddd，J = 8.99，2.81，1.21Hz，1H），4.73（五重項，J = 7.50Hz，1H），4.52（s，2H），3.10（tt，J = 10.12，7.63Hz，1H），2.71 - 2.81（m，2H），2.62（s，6H），2.30 - 2.46（m，2H）。LC-MS m/z：= 474.1 [M+H]⁺

【0350】

2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-〔3-〔4-〔3-トランス-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル〕イミダゾール-1-イル〕-1-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル〕アセトアミド：¹H-NMR（400MHz，MeOD）：δ 7.92（d，J = 0.88Hz，1H），7.39（t，J = 8.71Hz，1H），7.19（s，1H），6.95（dd，J = 10.80，2.87Hz，1H），6.84（ddd，J = 8.93，2.87，1.21Hz，1H），4.98（五重項

, $J = 6.78 \text{ Hz}$, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 3.48 – 3.58 (m, 1 H), 2.63 – 2.70 (m, 2 H), 2.62 (s, 6 H), 2.50 – 2.58 (m, 2 H). LC-MS m/z : $= 474.1$ $[M+H]^+$

【0351】

実施例 63

2-〔3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ〕-N-〔3-〔4-〔3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル〕イミダゾール-1-イル〕-1-ビシクロ〔1.1.1〕ペンタニル〕アセトアミド

tert-ブチル (3- (2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド) ビシクロ〔1.1.1〕ペンタン-1-イル) カルバメート

2-〔3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ〕酢酸 (1.00 g、4.67 mmol) を含む DMF (10 mL) の溶液に対して、20℃で、tert-ブチル N- (1-アミノ-3-ビシクロ〔1.1.1〕ペンタニル) カルバメート (926 mg、4.67 mmol)、HATU (1.95 g、5.14 mmol)、及び、DIEA (2.44 mL、14.0 mmol) を加えた。次に、当該混合物を、20℃で、2時間攪拌した。当該反応混合物を、氷水 (50 mL) に注ぎ、そして、EtOAc (3×50 mL) で抽出し、当該有機相を、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.81 (br s, 1 H), 4.31 (五重項, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H), 3.79 (s, 2 H), 3.70 (五重項, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1 H), 2.90 – 2.86 (m, 1 H), 2.84 – 2.80 (m, 2 H), 2.35 (br s, 6 H), 2.30 – 2.19 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H).

【0352】

N- (3-アミノビシクロ〔1.1.1〕ペンタン-1-イル) -2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド HCl 塩

tert-ブチル (3- (2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド) ビシクロ〔1.1.1〕ペンタン-1-イル) カルバメート (500 mg、1.27 mmol) を含む EtOAc (10 mL) の溶液に対して、EtOAc/HCl (10 mL、4 M) を加え、そして、当該反応混合物を、25℃で、1時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、直接使用した。LC-MS: $m/z = 295.1$ $[M+H]^+$.

【0353】

N- (3- ((2-オキソ-2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル) エチル) アミノ) ビシクロ〔1.1.1〕ペンタン-1-イル) -2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド

2-ブロモ-1- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル) エタノン (1.04 g、3.99 mmol; 8:1~10:1 のシス:トランスの比率)、N- (3-アミノビシクロ〔1.1.1〕ペンタン-1-イル) -2- (シス-3- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド HCl 塩 (1.2 g、3.63 mmol) を含む CH_3CN (10 mL) の混合物に対して、 Na_2CO_3 (1.54 g、14.51 mmol) を加え、そして、当該混合物を、40℃で、15時間攪拌した。当該反応混合物を、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の化合物を送達した。LC-MS: $m/z = 475.2$ $[M+H]^+$.

【0354】

N- (3- (N- (2-オキソ-2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル) エチル) ホルムアミド) ビシクロ〔1.1.1〕ペンタン-1-イル) -2- (シス

－ 3 －（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）アセトアミド

ギ酸（3.2 mL、84 mmol）を、0℃で、AC₂O（630 μL、6.75 mmol）に滴下して加えた。添加した後に、N－（3－（（2－オキソ－2－（3－シス－（トリフルオロメトキシ）シクロブチル）エチル）アミノ）ビスクロ[1.1.1]ペンタン－1－イル）－2－（3－シス－（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）アセトアミド（800 mg、1.69 mmol）を含むDCM（2 mL）を、0℃で、当該反応混合物に滴下して加えた。得られた混合物を、0℃で、1時間攪拌した。当該反応混合物を、0℃で、含水NaHCO₃（10 mL）で希釈し、pH＝8～9に調整し、そして、EtOAc（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水（10 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、所望の化合物を得た。LC-MS： m/z = 503.2 [M+H]⁺.

10

【0355】

2－[3－シス－（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ]－N－[3－[4－[3－シス－（トリフルオロメトキシ）シクロブチル]イミダゾール－1－イル]－1－ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

N－（3－（N－（2－オキソ－2－（3－シス－（トリフルオロメトキシ）シクロブチル）エチル）ホルムアミド）ビスクロ[1.1.1]ペンタン－1－イル）－2－3－シス－（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）アセトアミド（800 mg、1.59 mmol）を含むAcOH（8 mL）の溶液に対して、酢酸アンモニウム（491 mg、6.37 mmol）を加え、そして、当該反応混合物を、120℃で、12時間攪拌した。当該反応混合物を、0℃で、含水NaHCO₃（20 mL）で希釈し、pH＝8～9に調整し、そして、EtOAc（3×12 mL）で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水（20 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、分取HPLCで精製した。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）： δ 7.40（s, 1H）, 6.93（s, 1H）, 6.70（s, 1H）, 4.62（五重項, J = 7.6 Hz, 1H）, 4.34（五重項, J = 7.2 Hz, 1H）, 3.84（s, 2H）, 3.73（五重項, J = 6.9 Hz, 1H）, 3.07－2.95（m, 1H）, 2.89－2.81（m, 2H）, 2.77－2.69（m, 2H）, 2.59（s, 6H）, 2.47－2.38（m, 2H）, 2.31－2.24（m, 2H）。LC-MS： m/z = 484.4 [M+H]⁺.

20

30

【0356】

実施例64及び65

2－（4－クロロ－3－フルオロ－フェノキシ）－N－[3－[1－[3－トランス－（トリフルオロメトキシ）シクロブチル]トリアゾール－4－イル]－1－ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド、及び、2－（4－クロロ－3－フルオロ－フェノキシ）－N－[3－[1－[3－シス－（トリフルオロメトキシ）シクロブチル]トリアゾール－4－イル]－1－ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

（（3－ヨードシクロブトキシ）メチル）ベンゼン

40

（3－シス－ベンジルオキシシクロブチル）メタンスルホネート（1.0 g、3.90 mmol）、及び、NaI（1.75 g、11.7 mmol）を含むMeCN（10 mL）の混合物を、80℃で、40時間攪拌した。当該反応混合物を、H₂O（150 mL）で希釈し、そして、EtOAc（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を、H₂O（50 mL）、及び、飽和食塩水（50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、（3－ヨードシクロブトキシ）メチル）ベンゼンを得て、このものを、次のステップに直接使用した。

【0357】

（（3－アジドシクロブトキシ）メチル）ベンゼン

（（3－ヨードシクロブトキシ）メチル）ベンゼン（1.0 g、3.47 mmol）、

50

及び、 NaN_3 (451 mg、6.94 mmol) を含む DMF (10 mL) の混合物を、80℃で、15時間攪拌した。当該反応混合物に対して、 H_2O (60 mL) を加えた。当該混合物を、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、 H_2O (2×20 mL) で洗浄して、((3-アジドシクロブトキシ)メチル)ベンゼンを得た。この EtOAc、及び、当該溶液を、直接使用した。

【0358】

N-(3-(1-(3-(ベンジルオキシ)シクロブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-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-(1-エチニル-3-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル)アセトアミド (0.4 g、1.36 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム (5.0 mg、0.027 mmol)、 CuSO_4 (2 mg、0.013 mmol)、安息香酸 (16 mg、0.136 mmol)、及び、((3-アジドシクロブトキシ)メチル)ベンゼン (414 mg、EtOAc の 2.04 mmol) を含む t-BuOH (2 mL) 及び H_2O (4 mL) を、80℃で、15時間、密封チューブ内で攪拌した。当該反応混合物を、 H_2O (30 mL) で希釈し、そして、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得た。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:MTBE=1:0~0:1) で精製して、N-(3-(1-(3-(ベンジルオキシ)シクロブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミドを得た。LC-MS: m/z : = 497.7 [M+H]⁺.

【0359】

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(1-(3-ヒドロキシシクロブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド

N-(3-(1-(3-(ベンジルオキシ)シクロブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド (0.6 g、1.21 mmol) を含む DCM (10 mL) の溶液に対して、0℃で、 BCl_3 (4.8 mL、4.83 mmol、DCM にて 1 M) を加えた。当該混合物を、25℃で、1時間攪拌した。当該反応混合物を、 H_2O (60 mL) で希釈し、そして、DCM:i-PrOH (3×60 mL、v:v=3:1) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得た。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MTBE:MeOH=1:0~3:1) で精製して、2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(1-(3-ヒドロキシシクロブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミドを得た。LC-MS: m/z : = 407.2 [M+H]⁺.

【0360】

O-(3-(4-(3-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)シクロブチル)S-メチルカルボノジチオエート

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(1-(3-ヒドロキシシクロブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド (180 mg、0.44 mmol) を含む DMF (4.0 mL) の溶液に対して、0℃で、DBU (80 mg、0.53 mmol) を加えた。0.5時間後に、 CS_2 (134 mg、1.77 mmol) を、0℃で、当該混合物に加えた。当該混合物を、0℃で、0.5時間攪拌した。当該混合物に対して、0℃で、MeI

(314 mg、2.21 mmol)を加えた。当該混合物を、25℃で、15時間攪拌した。当該反応混合物を、H₂O (60 mL)で希釈し、そして、EtOAc (3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (2×30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、分取TLC (PE:EtOAc=1:1)で精製して、標記化合物を得た。LC-MS: m/z: = 497.2 [M+H]⁺.

【0361】

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[1-[3-トランス-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]トリアゾール-4-イル]-1-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド、及び、2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[1-[3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]トリアゾール-4-イル]-1-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

10

1,3-ジブプロモ-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン (103 mg、0.362 mmol)を含むDCM (6 mL)の溶液に対して、-78℃で、ピリジン;フッ化水素酸塩 (683 mg、4.83 mmol、70%)を加えた。当該混合物を、-78℃で、0.5時間攪拌した。当該混合物に対して、-78℃で、O-(3-(4-(3-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド)ビスクロ[1.1.1]ペンタニル)-1-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)シクロブチル)S-メチルカルボノジチオエート (60 mg、0.172 mmol)を含むDCM (2 mL)を加えた。当該混合物を、0℃で、1時間攪拌した。H₂O (30 mL)で、当該反応混合物の反応を停止させ、DCM (3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和NaHCO₃ (3×10 mL)、及び、飽和食塩水 (10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、分取HPLC (中性)で精製して、所望の産物をジアステレオマーの混合物として得た。これらのジアステレオマーを、SFCで分離して、以下を得た。

20

【0362】

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[1-[3-トランス-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]トリアゾール-4-イル]-1-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 - 7.29 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.82 - 6.64 (m, 2H), 5.20 - 5.03 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.52 (s, 6H). LCMS: m/z: = 475.3 [M+H]⁺.

30

【0363】

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[1-[3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]トリアゾール-4-イル]-1-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (s, 1H), 7.34 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 2.8, 10.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 1.8, 8.9 Hz, 1H), 4.73 (五重項, J = 8.3 Hz, 1H), 4.62 (五重項, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 3.01 - 2.81 (m, 2H), 2.53 (s, 6H). LC-MS: m/z: = 475.3 [M+H]⁺.

40

【0364】

実施例 66

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

50

メチル 3-シス- (ジフルオロメトキシ) シクロブタンカルボキシレート

メチル 3-シス-ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート (400 mg、3.07 mmol) を含む CH_3CN (5 mL) の溶液に対して、 CuI (117 mg、0.61 mmol) を加え、当該混合物を、50℃にまで加熱し、そして、2, 2-ジフルオロ-2-フルオロスルホニル-酢酸 (657 mg、3.69 mmol) を含む CH_3CN (5 mL) の溶液を、5分間かけて滴下して加えた。当該反応混合物を、50℃で、2時間攪拌し、 H_2O (10 mL) で希釈し、次いで、 EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、メチル 3- (ジフルオロメトキシ) シクロブタンカルボキシレートを得て、このものを、次のステップで、直接使用した。

10

【0365】

3-シス- (ジフルオロメトキシ) シクロブタンカルボン酸

メチル 3-シス- (ジフルオロメトキシ) シクロブタンカルボキシレート (480 mg、2.66 mmol) を含む THF (10 mL) の溶液に対して、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (447 mg、10.66 mmol)、及び、 H_2O (2 mL) を加え、そして、当該混合物を、25℃で、16時間攪拌した。当該反応混合物を、 MTBE で希釈し、そして、層を分離した。当該水相を、 MTBE (3×5 mL) で抽出し、そして、水層の pH を HCl (2 N) で3に調整した。酸性化した混合物を、 EtOAc (3×5 mL) で抽出し、有機相を飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、3-シス- (ジフルオロメトキシ) シクロブタンカルボン酸を得て、このものを、次のステップで、直接使用した。

20

【0366】

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- (3- (2- (3-シス- (ジフルオロメトキシ) シクロブタンカルボニル) ヒドラジンカルボニル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [1- (ヒドラジンカルボニル) -3-シス-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド (100 mg、0.31 mmol) を含む THF (10 mL) の溶液に対して、0℃で、3- (ジフルオロメトキシ) シクロブタンカルボン酸 (61 mg、0.37 mmol)、 HATU (139 mg、0.37 mmol)、及び、 DIEA (0.16 mL、0.92) を加え、当該混合物を、20℃で、2時間攪拌した。当該反応混合物を、氷水 (10 mL) に注ぎ、そして、 EtOAc (3×10 mL) で抽出し、そして、有機相を、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して標記産物を得て、このものを、直接使用した。 $\text{LC-MS } m/z: = 476.3 \text{ } [M+H]^+$ 。

30

【0367】

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [3- [5- [3-シス- (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] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- (3- (2- (3-シス- (ジフルオロメトキシ) シクロブタンカルボニル) ヒドラジンカルボニル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) アセトアミド (100 mg、0.21 mmol) を含む DCM (6 mL) に対して、25℃で、 TEA (0.12 mL、0.84 mmol)、及び、 $p\text{-TsCl}$ (80 mg、0.42 mmol) を加え、そして、当該混合物を、25℃で、16時間攪拌した。当該反応混合物を、氷水 (10 mL) に注ぎ、そして、 DCM (3×10 mL) で抽出し、有機相を、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、分取 HPLC (TFA) で精製して所望の化合物を得て、このものを、さらに分取 TLC ($\text{DCM}:\text{MeOH}=10:1$) で分離して所望の産物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35 (t, $J = 8.60 \text{ Hz}$, 1 H), 6.97 (br s, 1 H), 6.78 (dd, $J = 10.23$, 2.82

40

50

H z, 1 H), 6.70 (b r d, J = 8.78 H z, 1 H),
 , 5.99 – 6.41 (m, 1 H), 4.70 (五重項, J = 7
 .53 H z, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 3.25 – 3.39
 (m, 1 H), 2.78 – 2.88 (m, 2 H), 2.66 (s
 , 6 H), 2.57 – 2.63 (m, 2 H). LC-MS m/z :
 = 458.3 [M+H]⁺.

【0368】

実施例 67

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[4-[1-(2,2,2-
 トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル]イミダゾール-1-イル]-1-ビシク
 ロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

O1-ベンジル O3-エチル アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート

エチル アゼチジン-3-カルボキシレート塩酸塩 (2.0 g、12.1 mmol) を
 含む THF (20 mL)、及び、H₂O (20 mL) の混合物に対して、0℃で、含水 N
 aOH (4 M、3.0 mL) を加え、続いて、CbzCl (2.06 g、12.1 mmol)
 を滴下し、次いで、当該混合物を、25℃で、16 時間攪拌した。当該反応混合物を
 、減圧下で濃縮し、EtOAc (30 mL)、及び、水 (30 mL) で希釈し、EtO
 Ac (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し
 、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このも
 のを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:MTBE=100:1~1:1) で
 、O1-ベンジル O3-エチル アゼチジン-1,3-ジカルボキシレートを送達した
 。LC-MS m/z : = 264.1 [M + H]⁺.

【0369】

1-ベンジルオキシカルボニルアゼチジン-3-カルボン酸

O1-ベンジル O3-エチル アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート (0.5 g
 、1.90 mmol) を含む THF (2.5 mL) 及び H₂O (2.5 mL) の混合物に
 対して、0℃で、LiOH・H₂O (159 mg、3.80 mmol) を加え、次いで、
 当該混合物を、25℃で、1 時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮して、残渣
 を得た。当該残渣を、H₂O (10 mL) で希釈し、MTBE (2×10 mL) で抽出し
 た。当該水相を、0℃で、2 N HCl を用いて、pH = 2~3 に調整し、そして、Et
 OAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、
 濾過し、そして、減圧下で濃縮して、1-ベンジルオキシカルボニルアゼチジン-3-カ
 ルボン酸を得た。

【0370】

ベンジル 3-クロロカルボニルアゼチジン-1-カルボキシレート

1-ベンジルオキシカルボニルアゼチジン-3-カルボン酸 (0.5 g、2.13 mm
 ol)、及び、DMF (16 mg、0.21 mmol) を含む DCM (10 mL) の混合
 物に対して、0℃で、(COCl)₂ (809 mg、6.38 mmol) を加え、次いで
 、当該混合物を、25℃で、2 時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮して、ベ
 ンジル 3-クロロカルボニルアゼチジン-1-カルボキシレートを得た。

【0371】

ベンジル 3-(2-ジアゾアセチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

ベンジル 3-クロロカルボニルアゼチジン-1-カルボキシレート (640 mg、2
 .52 mmol) を含む THF (5 mL) 及び MeCN (5 mL) の混合物に対して、0
 ℃で、TMSCHN₂ (2 M、3.15 mL) を加え、次いで、当該混合物を、25℃で
 、1 時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮した後に、H₂O (10 mL) で希
 釈し、そして、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水
 (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮し
 て残渣を得た。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EtOAc =
 100:1~0:1) で精製して、ベンジル 3-(2-ジアゾアセチル)アゼチジン-

10

20

30

40

50

1-カルボキシレートを得た。LC-MS m/z : = 260.0 [M + H]⁺.

【0372】

ベンジル 3-(2-ブロモアセチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

ベンジル 3-(2-ジアゾアセチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (450 mg、1.74 mmol) を含む THF (10 mL) の混合物に対して、0℃で、HBr (421 mg、2.08 mmol、H₂O 40%) を加え、混合物を、25℃で、0.5 時間攪拌した。当該反応混合物を、H₂O (20 mL) で希釈し、そして、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、ベンジル 3-(2-ブロモアセチル)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た。LC-MS m/z : = 312.0, 314.0 [M + H]⁺.

10

【0373】

ベンジル 3-[2-[[3-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル] アミノ] -1-ビシクロ [1.1.1] ペンタニル] アミノ] アセチル] アゼチジン-1-カルボキシレート

N-(1-アミノ-3-ビシクロ [1.1.1] ペンタニル)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド HCl 塩 (0.9 g、2.80 mmol)、及び、ベンジル 3-(2-ブロモアセチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.05 g、3.36 mmol) を含む MeCN (50 mL) に対して、Na₂CO₃ (1.19 g、11.21 mmol) を加え、そして、当該混合物を、40℃で、2 時間攪拌した。当該混合物を、濾過し、そして、減圧下で濃縮し、当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EtOAc = 100:1~0:1) で精製して、ベンジル 3-[2-[[3-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル] アミノ] -1-ビシクロ [1.1.1] ペンタニル] アミノ] アセチル] アゼチジン-1-カルボキシレートを得た。LC-MS m/z : = 516.2, 518.2 [M + H]⁺.

20

【0374】

ベンジル 3-[2-[[1-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル] アミノ] -3-ビシクロ [1.1.1] ペンタニル] -ホルミル-アミノ] アセチル] アゼチジン-1-カルボキシレート

ギ酸 (102 mg、2.13 mmol) の溶液に対して、0℃で、AC₂O (871 mg、8.53 mmol) を加えた。このものに対して、ベンジル 3-[2-[[3-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル] アミノ] -1-ビシクロ [1.1.1] ペンタニル] アミノ] アセチル] アゼチジン-1-カルボキシレート (1.1 g、2.13 mmol) を含む DCM (3 mL) の溶液を滴下して加え、そして、当該混合物を、0℃で、2 時間攪拌した。当該反応混合物を、飽和 NaHCO₃ を用いて、pH = 7~8 に調整し、当該水相を、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機層を、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、ベンジル 3-[2-[[1-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル] アミノ] -3-ビシクロ [1.1.1] ペンタニル] -ホルミル-アミノ] アセチル] アゼチジン-1-カルボキシレートを得た。

30

40

【0375】

ベンジル 3-[1-[1-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル] アミノ] -3-ビシクロ [1.1.1] ペンタニル] イミダゾール-4-イル] アゼチジン-1-カルボキシレート

ベンジル 3-[2-[[1-[[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル] アミノ] -3-ビシクロ [1.1.1] ペンタニル] -ホルミル-アミノ] アセチル] アゼチジン-1-カルボキシレート (950 mg、1.75 mmol) を含む AcOH (10 mL) の溶液に対して、酢酸アンモニウム (673 mg、8.73 mmol)

50

を加え、そして、当該混合物を、 110°C で、16時間攪拌した。当該反応混合物を、飽和 NaHCO_3 を用いて、 $\text{pH}=7\sim 8$ に調整し、当該水相を、 EtOAc ($3\times 50\text{ mL}$)で抽出し、合わせた有機層を、飽和食塩水 (50 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{DCM}:\text{MeOH}=100:1\sim 10:1$)で精製して、ベンジル 3-[1-[1-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]イミダゾール-4-イル]アゼチジン-1-カルボキシレートを得た。LC-MS m/z : $= 525.2, 527.2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^{+}$.

【0376】

N-[3-[4-(アゼチジン-3-イル)イミダゾール-1-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド

ベンジル 3-[1-[1-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]イミダゾール-4-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート (100 mg 、 0.19 mmol)を含む EtOH (5 mL)の溶液に対して、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10%)を加えた。当該懸濁液を、真空下で脱気し、そして、 H_2 で3回バージした。当該反応混合物を、 H_2 下 (30 psi)で、 25°C で、2.5時間攪拌した。当該反応混合物を、セライトのパッドで濾過し、そして、当該濾過物を、減圧下で濃縮して、N-[3-[4-(アゼチジン-3-イル)イミダゾール-1-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミドを得た。LCMS m/z : $= 391.1, 393.2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^{+}$.

【0377】

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[4-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル]イミダゾール-1-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

N-[3-[4-(アゼチジン-3-イル)イミダゾール-1-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド (80 mg 、 0.20 mmol)を含む THF (2 mL)の溶液に対して、 DIEA (106 mg 、 0.82 mmol)を加え、続いて、 0°C で、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (71 mg 、 0.31 mmol)を加えた。当該反応混合物を、 50°C で、4時間攪拌した後に、 H_2O (10 mL)で希釈した。これらの層を分離し、そして、当該水層を、 EtOAc ($3\times 5\text{ mL}$)で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和食塩水 (10 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、分取 HPLC (中性)で精製して、2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[4-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル]イミダゾール-1-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミドを得た。LCMS m/z : $= 473.2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^{+}$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3): δ 7.42 (d, $J = 1.13\text{ Hz}$, 1 H), 7.35 (t, $J = 8.60\text{ Hz}$, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.75 - 6.80 (m, 2 H), 6.69 (ddd, $J = 8.88, 2.79, 1.25\text{ Hz}$, 1 H), 4.41 - 4.49 (m, 2 H), 3.81 - 3.89 (m, 2 H), 3.69 - 3.81 (m, 1 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.08 (q, $J = 9.49\text{ Hz}$, 2 H), 2.59 - 2.65 (m, 6 H).

【0378】

実施例68及び69

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[3-[4-[3-シス-(トリフルオロメトキシ

）シクロブチル] イミダゾール-1-イル] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド、及び、2-（4-クロロフェノキシ）-N- [3- [4- [3-トランス-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル] イミダゾール-1-イル] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

2-（4-クロロフェノキシ）-N-（3-（（2-オキソ-2-（3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル）エチル）アミノ）ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル）アセトアミド

N-（1-アミノ-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル）-2-（4-クロロフェノキシ）アセトアミド HCl 塩（0. 6 g、1. 98 mmol）、及び、2-ブromo-1- [3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル] エタノン（1. 03 g、3. 96 mmol；8：1～10：1のシス：トランスの比率）を含む CH_3CN （20 mL）の溶液に対して、 Na_2CO_3 （839 mg、7. 92 mmol）を加えた。当該反応混合物を、40℃で、6時間攪拌し、次いで、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、EtOAc（20 mL）、及び、 H_2O （20 mL）で希釈し、そして、それらの層を分離した。当該水層を、EtOAc（3×10 mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を飽和食塩水（10 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-（4-クロロフェノキシ）-N- [1- [2-オキソ-2- [3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル] エチル] アミノ] -3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド（3：1のシス：トランスの比率）を得た。LC-MS m/z ： = 446. 9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

20

【0379】

2-（4-クロロフェノキシ）-N-（3-（N-（2-オキソ-2-（3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル）エチル）ホルムアミド）ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル）アセトアミド

ギ酸（3. 17 g、68. 9 mmol）の溶液に対して、0℃で、 AC_2O （457 mg、4. 48 mmol）を加え、そして、0℃で、2-（4-クロロフェノキシ）-N- [1- [2-オキソ-2- [3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル] エチル] アミノ] -3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド（500 mg、1. 12 mmol）を含む DCM（2. 5 mL）の溶液を加えた。当該混合物を、0℃で、2時間攪拌し、そして、当該反応混合物を、 H_2O （10 mL）で希釈した。0℃で、飽和 NaHCO_3 （20 mL）を添加して、pHを8～9に調整し、そして、それらの層を分離した。当該水層を、EtOAc（3×20 mL）で抽出し、合わせた有機層を、飽和食塩水（10 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、2-（4-クロロフェノキシ）-N- [3- [ホルミル- [2-オキソ-2- [3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル] エチル] アミノ] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド（3：1のシス：トランスの比率）を得て、このものをさらに精製せずに使用した。LC-MS m/z ： = 475. 3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

【0380】

2-（4-クロロフェノキシ）-N- [3- [4- [3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル] イミダゾール-1-イル] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド、及び、2-（4-クロロフェノキシ）-N- [3- [4- [3-トランス-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル] イミダゾール-1-イル] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

2-（4-クロロフェノキシ）-N- [3- [ホルミル- [2-オキソ-2- [3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル] エチル] アミノ] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド（360 mg、0. 76 mmol）を含む AcOH （4 mL）の溶液に対して、ギ酸アンモニウム（228 mg、2. 96 mmol）を加え、そして、当該反応混合物を、110℃で、12時間攪拌した。当該反応物を、0℃で、含水

40

50

NaHCO₃ (30 mL) で希釈し、そして、pH = 8 ~ 9 に調整した。これらの層を分離し、そして、当該水層を、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、分取HPLCで精製して、所望の産物を得た (3 : 1 のシス- : トランス-の比率)。これらの個々のジアステレオマーを、SFCで分離して、以下を得た。

【0381】

2- (4-クロロフェノキシ) -N- [3- [4- [3-トランス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] イミダゾール-1-イル] -1-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド : ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) : δ 8.48 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 2 H), 6.95 - 7.02 (m, 2 H), 4.93 - 5.01 (m, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 3.54 - 3.67 (m, 1 H), 2.69 - 2.77 (m, 2 H), 2.67 (s, 6 H), 2.55 - 2.63 (m, 2 H). LC-MS m/z : = 456.3 [M+H]⁺.

10

【0382】

2- (4-クロロフェノキシ) -N- [3- [4- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] イミダゾール-1-イル] -1-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド : ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) : δ 7.96 (d, J = 1.13 Hz, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 6.93 - 7.02 (m, 2 H), 4.66 - 4.78 (m, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 2.99 - 3.15 (m, 1 H), 2.68 - 2.81 (m, 2 H), 2.62 (s, 6 H), 2.29 - 2.44 (m, 2 H). LC-MS m/z : = 456.3 [M+H]⁺.

20

【0383】

実施例 70

N- [3- [4- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) イミダゾール-1-イル] -1-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル] -2- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] アセトアミド

30

N- (3- ((2- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -2-オキシエチル) アミノ) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) -2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド

2-プロモ-1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) エタノン (152 mg、0.60 mmol)、及び、N- (1-アミノ-3-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル) -2- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] アセトアミドHCl塩 (200 mg、0.60 mmol) を含むGH₃CN (20 mL) の混合物に対して、Na₂CO₃ (256 mg、2.42 mmol) を加え、そして、当該混合物を、40 °Cで、1時間攪拌した。当該反応混合物を、0 °Cで、水 (5 mL) で希釈し、そして、EtOAc (5 mL) で希釈した。これらの層を分離し、そして、当該水層を、EtOAc (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の産物を得て、このものを直接使用した。LC-MS m/z : = 465.1 [M+H]⁺.

40

【0384】

N- (3- (N- (2- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -2-オキシエチル) ホルムアミド) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) -2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド

ギ酸 (0.53 mL、13.98 mmol) を、0 °Cで、AC₂O (0.10 mL、1

50

． 12 mmol) に対して滴下して加え、その後に、0℃で、N- (3- ((2- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -2-オキソエチル) アミノ) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) -2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド (130 mg、0. 28 mmol) 溶液を含むDCM (5 mL) を滴下して加え、そして、当該混合物を、0℃で、2時間攪拌した。当該反応混合物を、0℃で、飽和NaHCO₃ (10 mL)、及び、EtOAc (10 mL) で希釈し、そして、それらの層を分離した。当該水層を、EtOAc (3×5 mL) で抽出し、合わせた有機層を、飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、所望の化合物を得て、このものを、直接使用した。LC-MS m/z: = 492. 9 [M+H]⁺.

10

【0385】

N- [3- [4- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) イミダゾール-1-イル] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] -2- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] アセトアミド

N- (3- (N- (2- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -2-オキソエチル) ホルムアミド) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) -2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド (130 mg、0. 26 mmol) を含むAcOH (1. 0 mL) の溶液に対して、ギ酸アンモニウム (81 mg、1. 06 mmol) を加え、そして、当該混合物を、120℃で、8時間攪拌した。当該反応混合物を、0℃で、飽和NaHCO₃ (10 mL) で希釈し、そして、EtOAc (10 mL) で希釈した。それらの層を分離し、そして、当該水層を、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、分取TLC (EtOAc、3回) で精製して、N- [3- [4- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) イミダゾール-1-イル] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] -2- [シス-3- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] アセトアミドを送達した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7. 62 - 7. 43 (m, 3H), 7. 41 - 7. 33 (m, 1H), 7. 21 (d, J = 1. 3 Hz, 1H), 6. 98 (s, 1H), 4. 37 - 4. 30 (m, 1H), 3. 85 (s, 2H), 3. 74 (五重項, J = 6. 9 Hz, 1H), 2. 87 - 2. 81 (m, 2H), 2. 69 - 2. 58 (m, 6H), 2. 28 (dtd, J = 3. 5, 6. 9, 10. 1 Hz, 2H). LC-MS m/z: = 474. 3.

20

30

【0386】

実施例71及び72

2- (4-フルオロフェノキシ) -N- [3- [5- [3-シス- (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] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド、及び、2- (4-フルオロフェノキシ) -N- [3- [5- [3-トランス- (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] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

40

2- (4-フルオロフェノキシ) 酢酸 (60 mg、0. 35 mmol) を含むドライDMF (1 mL) の溶液に対して、25℃で、HATU (161 mg、0. 42 mmol) を加えた。15分後に、3- (5- (3-シス- (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) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-アミンHCl塩 (115 mg、0. 35 mmol; 8: 1~10: 1のシス: トランスの比率)、及び、DIEA (0. 25 mL、1. 41 mmol) を加え、そして、当該反応混合物を、25℃で、2時間攪拌した。当該反応物を、氷水 (5 mL)、及び、EtOAc (10 mL) を加えて希釈した。これらの層を分離し、そして、当該水層を、EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このもの

50

を、分取HPLCで精製して、2-(4-フルオロフェノキシ)-N-[3-[5-[シス-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]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミドを送達した：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.08 - 6.99 (m, 3H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 4.71 (五重項, J = 7.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.33 (tt, J = 7.7, 10.2 Hz, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 2H), 2.66 (s, 6H). LC-MS: m/z = 442.2 [M+H]⁺

【0387】

2-(4-フルオロフェノキシ)-N-[3-[5-[3-トランス-(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]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.06 - 7.01 (m, 3H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 5.00 (五重項, J = 6.8 Hz, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 2.91 - 2.74 (m, 4H), 2.65 (s, 5H), 2.67 - 2.64 (m, 1H). LC-MS: m/z = 442.2 [M+H]⁺.

【0388】

実施例73

N-[1-[5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-2-[3-シス-(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 N-[1-[5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]カルバメート

tert-ブチル N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]カルバメート (80.0 mg、0.33 mmol)、5-フルオロピリジン-3-カルボン酸 (70.2 mg、0.50 mmol)、及び、NEt₃ (0.23 mL、1.66 mmol)を、EtOAc (2.5 mL)に溶解し、そして、T3P溶液 (300 µL、0.99 mmol)を加えた。得られた反応混合物を、100℃にまで、一晚、加熱した。当該反応混合物を、飽和NaHCO₃溶液 (10 mL)、及び、EtOAc (10 mL)で希釈した。これらの層を分離し、当該水層を、EtOAc (3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して精製した。

【0389】

1-[5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミンTFA塩

tert-ブチル N-[1-[5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]カルバメート (60.0 mg、0.17 mmol)を、DCM (2.0 mL)に溶解し、0℃にまで冷却し、そして、TFA (20 mg、0.17 mmol)を加えた。当該反応混合物を、室温にまで温め、4時間攪拌し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、直接使用した。

【0390】

N-[1-[5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-2-[3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]アセトアミド

1-[5-(5-フルオロ-3-ピリジル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミントリフルオロ酢酸塩 (60.0 mg、

10

20

30

40

50

0.17 mmol)、2-[3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]酢酸(42.8 mg、0.20 mmol)、及び、NEt₃(70 µL、0.50 mmol)を、EtOAc(1.0 mL)に溶解し、そして、T3P溶液(63.6 mg、0.20 mmol)を加えた。得られた反応混合物を、100℃にまで、一晚、加熱した。当該反応混合物を、飽和NaHCO₃溶液(10 mL)、及び、EtOAc(10 mL)で希釈した。これらの層を分離し、そして、当該水層を、EtOAc(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して、精製した。LC-MS, m/z = 443.6 [M+H]⁺.

【0391】

10

実施例74

2-(4-クロロフェノキシ)-N-プロパー2-イニル-N-[1-[5-[3-シス-(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]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[1-[5-[3-シス-(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]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド(4.2 mg、0.01 mmol)を含むTHF(0.5 mL)の溶液に対して、室温で、NaH(0.2 mg、0.01 mmol)を加えた。当該反応物を、10分間攪拌し、そして、臭化プロパルギル(1.1 mg、0.01 mmol)を加え、次いで、当該反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。当該反応混合物を、NH₄Cl溶液(5 mL)、及び、EtOAc(5 mL)で処理した。これらの層を分離し、そして、当該水層を、EtOAc(3×5 mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、所望の産物を得た。LC-MS, m/z = 496.3 [M+H]⁺.

20

【0392】

実施例75

3-[3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]-N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]プロパンアミド

30

3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブタンカルバルデヒド

N-メトキシ-N-メチル-3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブタンカルボキサミド(2.46 g、10.83 mmol)を、THF(100 mL)に溶解し、そして、-78℃に冷却した。DIBAL-H(3.08 g、21.6 mmol)を加え、そして、当該反応混合物を、1時間攪拌した。当該反応混合物を、飽和酒石酸ナトリウムカリウム溶液(100 mL)、及び、EtOAc(100 mL)で処理し、得られたエマルジョンを、室温で、8時間攪拌した。これらの層を分離し、当該水層を、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、直接使用した。

【0393】

40

エチル(E)-3-[3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]プロパー2-エノエート

NaH(534 mg、13.4 mmol)を、0℃で、THF(45.0 mL)に懸濁した。このものに対して、トリエチルホスホノアセテート(2.65 mL、13.4 mmol)を含む20 mLのTHFを加えた。当該反応混合物を、澄明溶液が形成されるまで攪拌し、そして、3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブタンカルバルデヒド(1.87 g、11.1 mmol)を、20 mLのTHFに加えた。当該反応混合物を、室温にまで温めたところ、TLC(20% EtOAc/hex, KMnO₄)は、出発物質を示さず、新規で、極性がさらに小さなスポットを示した。当該反応混合物を、NH₄Cl溶液(25 mL)、及び、EtOAc(25 mL)で処理した。これらの層を分離し、そ

50

して、当該水層を、EtOAc (3×25 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 → 15% EtOAc/hex) を使用して精製して、所望の産物を得た。

【0394】

エチル 3- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] プロパノエート

エチル (E)-3- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] プロパー 2-エノエート (63.0 mg、0.26 mmol) を、EtOH (2.6 mL) に溶解し、そして、パラジウム炭素 (6.3 mg、10 重量%) を加えた。H₂ ガスを、反応混合物に対して、1 時間吹き込んだ。TLC (20% EtOAc/hex、KMnO₄) は、
10
出発物質を示さず、かつ、新規の産物スポットを示した。当該反応混合物を、セライトのパッドで濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、直接使用した。

【0395】

3- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] プロパン酸

エチル 3- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] プロパノエート (57.0 mg、0.24 mmol) を、MeOH (1.0 mL) に溶解し、1 M NaOH (1.0 mL、0.24 mmol) を加え、そして、当該反応混合物を、65 °C で、一晚攪拌した。当該混合物を、HCl 溶液 (1 M、10 mL)、及び、EtOAc (10 mL) で処理した。これらの層を分離し、そして、当該水層を、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下
20
で濃縮した。当該粗反応混合物を、直接使用した。

【0396】

3- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] -N- [3- [5- [3-シス- (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] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] プロパンアミド

1- [5- [3-シス- (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] ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-3-アミン (45.0 mg、0.16 mmol; 8:1~10:1 のシス:トランスの比率) を含む EtOAc (1.0 mL) の溶液に対して、N、N-ジイソプロピルエチルアミン (80 µL、0.47 mmol) を加え、続いて、T3P 溶液 (74.2 mg、0.23 mmol) を加えた。
30
得られた反応混合物を、10 分間攪拌し、そして、シス-3- [3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] プロパン酸 (49.5 mg、0.23 mmol) を加えた。当該反応混合物を、室温で、4 時間攪拌した。当該反応混合物を、NH₄Cl 溶液 (10 mL)、及び、EtOAc (10 mL) で希釈した。これらの層を分離し、そして、当該水層を、EtOAc (3×25 mL) で抽出した。合わせた有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して精製した。LC-MS, m/z = 443.58 [M+H]⁺。

【0397】

実施例 76

5-クロロ-N- [3- [5- [3-シス- (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] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボキサミド
40

5-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸:

2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸 (1.0 g、6.09 mmol) を含む DMF (10 mL) の混合物に対して、25 °C で、NCS (976 mg、7.31 mmol) を加え、そして、当該混合物を、3 時間、60 °C にまで加熱した。当該反応混合物に対して、1 N HCl を加えて pH = 5~6 に調整し、そして、EtOAc (10 mL) を加えた。これらの層を分離し、そして、当該水相を、EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、5-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-
50

2-カルボン酸を得た。

【0398】

5-クロロ-N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ビシクロ[1. 1. 1]ペンタニル]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボキサミド

1-[5-[3-シス-(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]ビシクロ[1. 1. 1]ペンタン-3-アミンHCl塩(120mg、0.368mmol; 8:1~10:1のシス:トランスの比率)、及び、5-クロロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸(80mg、0.405mmol)を含むDMF(5.0mL)の混合物に対して、25℃で、HATU(154mg、0.405mmol)、及び、DIEA(95mg、0.736mmol)を加え、そして、当該混合物を、25℃で、2時間攪拌した。当該反応混合物を、水(20mL)、及び、EtOAc(20mL)で希釈し、そして、それらの層を分離した。当該水相を、EtOAc(3×5mL)で抽出し、合わせた有機相を、飽和食塩水(2×5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取HPLC(TFA)で精製して、標記化合物を得た。LC-MS m/z: = 470.1 [M + H]⁺.

10

【0399】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (s, 1 H), 7.13 (br d, J = 8.41 Hz, 1 H), 7.06 (br s, 1 H), 6.79 (br d, J = 8.41 Hz, 1 H), 5.12 (br dd, J = 10.67, 6.78 Hz, 1 H), 4.70 (五重項, J = 7.50 Hz, 1 H), 3.52 - 3.63 (m, 1 H), 3.26 - 3.47 (m, 2 H), 2.81 - 2.90 (m, 2 H), 2.65 - 2.74 (m, 2 H), 2.61 (s, 6 H).

20

【0400】

実施例77

N-[3-[1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)トリアゾール-4-イル]-1-ビシクロ[1. 1. 1]ペンタニル]-2-[3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]アセトアミド

30

Tert-ブチル(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ビシクロ[1. 1. 1]ペンタン-1-イル)カルバメート

tert-ブチル(3-エチニルビシクロ[1. 1. 1]ペンタン-1-イル)カルバメート(1.0g、4.82mmol)、CuI(45mg、0.241mmol)、及び、TMSN₃(833mg、7.24mmol)を含むDMF(10mL)、及び、MeOH(2mL)の混合物を、100℃で、15時間攪拌した。当該反応混合物を、H₂O(100mL)、及び、EtOAc(100mL)で希釈した。これらの層を分離し、そして、当該水層を、EtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水(60mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:MTBE=1:0~0:1)を使用して精製して、tert-ブチル(3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ビシクロ[1. 1. 1]ペンタン-1-イル)カルバメートを送達した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.47 (s, 9H).

40

【0401】

tert-ブチル(3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ビシクロ[1. 1. 1]ペンタン-1-イル)カルバメート

50

tert-ブチル (3- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) カルバメート (0. 5 g、2. 0 mmol)、(4-クロロ-3-フルオロフェニル) ボロン酸 (696 mg、4. 0 mmol)、Cu (OAc)₂ (72 mg、0. 39 mmol)、及び、ピリジン (316 mg、4. 0 mmol) を含む THF (10 mL) の混合物を、O₂ 下で、60 °C で、15 時間攪拌した。当該反応混合物を、H₂O (60 mL) 及び EtOAc (60 mL) で希釈した。これらの層を分離し、当該水層を、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:MTBE=1:0~0:1) を使用して精製をして、tert-ブチル (3- (2- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) カルバメート、及び、tert-ブチル (3- (1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) カルバメートを得た。LCMS m/z: = 379. 1, 381. 1 [M+H]⁺.

10

【0402】

3- (1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-アミン

tert-ブチル (3- (1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) カルバメート (200 mg、0. 527 mmol) を含む HCl/EtOAc (20 mL) の混合物を、20 °C で、1 時間攪拌した。当該混合物を、減圧下で濃縮して、3- (1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-アミン、HCl 塩を得て、このものを、直接使用した。LCMS m/z: = 279. 1, 281. 1 [M+H]⁺.

20

【0403】

N- [3- [1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) トリアゾール-4-イル] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] -2- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] アセトアミド

2- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] 酢酸 (119 mg、0. 558 mmol) を含む DMF (3 mL) の溶液に対して、HATU (212 mg、0. 558 mmol)、及び、DIEA (196 mg、1. 52 mmol) を加えた。当該混合物を、20 °C で、30 分間攪拌した。この混合物に対して、3- (1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-アミン、HCl 塩 (160 mg、0. 507 mmol) を加え、そして、当該混合物を、20 °C で、15 時間攪拌した。当該反応混合物を、H₂O (30 mL)、及び、EtOAc (30 mL) で希釈した。これらの層を分離し、当該水層を、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、分取 HPLC (NH₄HCO₃) で精製して、N- [3- [1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル) トリアゾール-4-イル] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] -2- [シス-3- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] アセトアミドを得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7. 75 (s, 1H), 7. 63 (dd, J = 2. 3, 9. 3 Hz, 1H), 7. 60 - 7. 53 (m, 1H), 7. 53 - 7. 44 (m, 1H), 6. 92 (s, 1H), 4. 34 (五重項, J = 7. 2 Hz, 1H), 3. 84 (s, 2H), 3. 73 (五重項, J = 6. 9 Hz, 1H), 2. 91 - 2. 76 (m, 2H), 2. 56 (s, 6H), 2. 35 - 2. 21 (m, 2H). LC-MS m/z: = 475. 3 [M+H]⁺.

30

40

50

【0404】

実施例 78

N-〔3-〔2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル) トリアゾール-4-イル〕-1-ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕-2-〔3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ〕アセトアミド

3-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタン-1-アミンHCl塩

tert-ブチル(3-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタン-1-イル) カルバメート(350mg、0. 923mmol)を含むHCl/EtOAc(4M、20mL)の混合物を、20℃で、1時間攪拌した。当該混合物を、減圧下で濃縮して得た残渣を、直接使用した。

10

【0405】

N-〔3-〔2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル) トリアゾール-4-イル〕-1-ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕-2-〔3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ〕アセトアミド

2-〔3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ〕酢酸(74mg、0. 35mmol)を含むDMF(5mL)の溶液に対して、HATU(132mg、0. 35mmol)、及び、DIEA(123mg、0. 95mmol)を加えた。当該混合物を、20℃で、0. 5時間攪拌した。この混合物に対して、3-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタン-1-アミン、HCl塩(100mg、0. 317mmol)を加え、そして、当該混合物を、20℃で、15時間攪拌した。当該反応混合物を、H₂O(30mL)、及び、EtOAc(30mL)で希釈した。これらの層を分離し、当該水層を、EtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、分取HPLC(中性)で精製して、N-〔3-〔2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル) トリアゾール-4-イル〕-1-ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕-2-〔シス-3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ〕アセトアミドを得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7. 88 (dd, J = 2. 4, 9. 9 Hz, 1H), 7. 85 - 7. 78 (m, 1H), 7. 62 (s, 1H), 7. 48 (t, J = 8. 2 Hz, 1H), 6. 91 (s, 1H), 4. 34 (五重項, J = 7. 2 Hz, 1H), 3. 84 (s, 2H), 3. 74 (五重項, J = 6. 9 Hz, 1H), 2. 89 - 2. 79 (m, 2H), 2. 53 (s, 6H), 2. 36 - 2. 25 (m, 2H). LC-MS m/z: = 475. 3 [M+H]⁺.

20

30

【0406】

実施例 79

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-〔3-〔2-〔3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル〕 トリアゾール-4-イル〕-1-ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-〔1-(ヒドロキシメチル)-3-ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕アセトアミド

メチル 3-〔〔2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル〕アミノ〕ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタン-1-カルボキシレート(4. 0g、12. 2mmol)を含むTHF(20mL)の溶液に対して、0℃で、LiBH₄(2. 66g、122mmol)を、3回に分けて加え、当該反応混合物を、20℃にまで温め、そして、16時間攪拌した。当該反応物を、氷に注ぎ、そして、DCMを加えた。これらの層を分離し、そして、当該水層を、DCM(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和

40

50

食塩水（ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、そして、このものを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ $\text{PE}:\text{EtOAc}=10:1\sim 1:1$ ）で精製をして、2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-〔1-（ヒドロキシメチル）-3-ビスクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕アセトアミドを送達した。LC-MS m/z : = 300. 1, 302. 1 [M+H]⁺.

【0407】

2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-（1-ホルミル-3-ビスクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル）アセトアミド

2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-〔1-（ヒドロキシメチル）-3-ビスクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕アセトアミド（2. 0 g、6. 67 mmol）、及び、デスマーチン（2. 27 mL、7. 34 mmol）を含むDCM（50 mL）の混合物を、20℃で、16時間攪拌した。当該反応混合物を、飽和含水 NaHCO_3 （50 mL）、及び、DCMで希釈した。これらの層を分離し、そして、当該水層を、DCM（ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和食塩水（100 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-（1-ホルミル-3-ビスクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル）アセトアミドを得た。

10

【0408】

2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-（1-エチニル-3-ビスクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル）アセトアミド

2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-（1-ホルミル-3-ビスクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル）アセトアミド（1. 70 g、5. 71 mmol）を含むMeOH（20 mL）の溶液に対して、1-ジアゾ-1-ジメトキシホスホリルプロパン-2-オン（1. 54 g、7. 99 mmol）、及び、 K_2CO_3 （2. 37 g、17. 13 mmol）を加え、そして、当該混合物を、20℃で、16時間攪拌した。当該反応混合物を、飽和含水 NaHCO_3 （50 mL）、及び、EtOAc（30 mL）で希釈した。これらの層を分離し、そして、当該水層を、EtOAc（ $3 \times 30 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水（30 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-（1-エチニル-3-ビスクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル）アセトアミドを得た。

20

30

【0409】

N-（3-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ビスクロ〔1. 1. 1〕ペンタン-1-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-（3-エチニルビスクロ〔1. 1. 1〕ペンタン-1-イル）アセトアミド（700 mg、2. 38 mmol）、 TMSN_3 （824 mg、7. 15 mmol）、アスコルビン酸ナトリウム（9. 44 mg、0. 05 mmol）、 CuSO_4 （7. 61 mg、0. 05 mmol）、及び、 PhCOOH （58 mg、0. 48 mmol）を含むt-BuOH（3 mL）、及び、 H_2O （6 mL）の混合物を、80℃で、密閉チューブ内で、6時間攪拌した。当該反応混合物を、 H_2O （10 mL）、及び、EtOAc（10 mL）で希釈した。これらの層を分離し、そして、当該水層を、EtOAc（ $3 \times 10 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を、飽和 NaHCO_3 （5 mL）、飽和食塩水（10 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、N-（3-（2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ビスクロ〔1. 1. 1〕ペンタン-1-イル）-2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）アセトアミドを得た。LC-MS m/z : = 337. 3, 339. 3 [M+H]⁺.

40

【0410】

2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-（3-（2-（3-オキソシクロブチル）-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）ビスクロ〔1. 1. 1〕ペンタン

50

－１－イル) アセトアミド

N－(3－(2H－1, 2, 3－トリアゾール－４－イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン－１－イル)－２－(４－クロロ－３－フルオロフェノキシ) アセトアミド (600 g、1. 78 mmol) を含む DMF (5 mL) の溶液に対して、0℃で、CS₂CO₃ (581 mg、1. 78 mmol)、及び、3－プロモシクロブタン (400 mg、2. 67 mmol) を加え、そして、当該混合物を、0℃で、2 時間攪拌した。当該反応物を、氷水 (20 mL) に注ぎ、そして、EtOAc (3×20 mL) で抽出し、合わせた有機相を、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、2－(４－クロロ－３－フルオロフェノキシ)－N－(3－(2－(3－オキソシクロブチル)－2H－1, 2, 3－トリアゾール－４－イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン－１－イル) アセトアミドを得た。LC-MS m/z: = 405. 1, 407. 1 [M+H]⁺.

10

【0411】

2－(４－クロロ－３－フルオロフェノキシ)－N－(3－(2－(3－シス－ヒドロキシシクロブチル)－2H－1, 2, 3－トリアゾール－４－イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン－１－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－(2－(3－オキソシクロブチル)－2H－1, 2, 3－トリアゾール－４－イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン－１－イル) アセトアミド (500 mg、1. 24 mmol) を含む MeOH (5 mL) の溶液に対して、－20℃で、NaBH₄ (42 mg、1. 11 mmol) を加え、そして、当該混合物を、－20℃で、1 時間攪拌した。当該反応混合物を、NH₄Cl (5 mL)、及び、EtOAc (10 mL) で希釈した。これらの層を分離し、そして、当該水層を、EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、分取 TLC (100% EtOAc) で精製して、2－(４－クロロ－３－フルオロフェノキシ)－N－(3－(2－(3－シス－ヒドロキシシクロブチル)－2H－1, 2, 3－トリアゾール－４－イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン－１－イル) アセトアミドを得た。

20

【0412】

O－(3－シス－(4－(3－(2－(4－クロロ－３－フルオロフェノキシ) アセトアミド) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン－１－イル)－2H－1, 2, 3－トリアゾール－2－イル) シクロブチル) S－メチルカルボノジチオエート

2－(４－クロロ－３－フルオロフェノキシ)－N－(3－(2－(シス－3－ヒドロキシシクロブチル)－2H－1, 2, 3－トリアゾール－４－イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン－１－イル) アセトアミド (180 mg、0. 44 mmol) を含むドライ DMF (2 mL) の溶液に対して、0℃で、DBU (81 mg、0. 53 mmol) を加えた。30 分後に、0℃で、CS₂ (135 mg、1. 77 mmol) を加え、そして、当該反応混合物を、0℃で、さらに30 分間攪拌した。この時点で、MeI (314 mg、2. 21 mmol) を、0℃で加え、そして、当該反応物を、20℃で、15 時間攪拌した。当該反応混合物を、飽和NH₄Cl (5 mL) に対して注ぎ、そして、当該水相を、EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、分取 TLC (PE: EtOAc = 2: 1) で精製して、目的の産物を得た。LC/MS m/z: = 497. 1, 499. 1 [M+H]⁺.

30

40

【0413】

2－(４－クロロ－３－フルオロフェノキシ)－N－[3－[2－[3－シス－(トリフルオロメトキシ) シクロブチル] トリアゾール－４－イル]－1－ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

1, 3－ジブromo－5, 5－ジメチル－イミダゾリジン－2, 4－ジオン (86 mg、0. 30 mmol) を含む DCM (1 mL) の溶液に対して、－78℃で、ピリジン・H

50

F (0.52 mL、4.02 mmol、70%)を加えた。30分後に、O- (3-ス- (4- (3- (2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル) シクロブチル) S-メチルカルボノジチオエート (50 mg、0.1 mmol) を、DCM (1 mL) の溶液として加え、そして、得られた反応混合物を、0℃で、1時間攪拌した。当該反応混合物を、氷水 (4 mL) に注ぎ、そして、DCM (3×4 mL) で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水 (4 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、分取HPLC (TFA) で精製して、標記化合物を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (s, 1H), 7.35 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 2.9, 10.3 Hz, 1H), 6.71 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.74 (五重項, J = 8.2 Hz, 1H), 4.58 (五重項, J = 7.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 4H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 2.50 (s, 5H). LC-MS m/z: = 475.2 [M+H]⁺.

10

【0414】

実施例80、81、及び、82

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [3- [5- [2- [トランス- (トリフルオロメトキシメチル) シクロプロピル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -1-ビシクロ [1.1.1] ペンタニル] アセトアミド
エチル 2-トランス- ((トリフルオロメトキシ) メチル) シクロプロパンカルボキシレート

20

AgOTf (11.23 g、43.70 mmol) を含むEtOAc (80 mL) の溶液に対して、25℃で、1- (クロロメチル) -4-フルオロ-1, 4-ジアズニアビシクロ [2.2.2] オクタン; ジテトラフルオロボレート (7.74 g、21.85 mmol)、KF (3.39 g、58.27 mmol)、及び、エチル 2- (ヒドロキシメチル) シクロプロパンカルボキシレート (2.1 g、14.57 mmol) を加えた。混合した後に、25℃で、2-フルオロピリジン (4.24 g、43.70 mmol)、及び、トリメチル (トリフルオロメチル) シラン (6.21 g、43.70 mmol) を加え、そして、得られた混合物を、25℃で、12時間攪拌した。当該反応混合物を、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 100:1~5:1) で精製して、エチル 2- (トリフルオロメトキシメチル) シクロプロパンカルボキシレート (1:3のシス-:トランス-の比率) を得た。

30

【0415】

2-トランス- ((トリフルオロメトキシ) メチル) シクロプロパンカルボン酸

エチル 2-トランス- (トリフルオロメトキシメチル) シクロプロパンカルボキシレート (0.86 g、4.05 mmol) を含むTHF (10 mL)、及び、H₂O (10 mL) の溶液に対して、0℃で、LiOH・H₂O (510 mg、12.16 mmol) を加えた。当該混合物を、室温にまで温め、そして、2時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮し、当該残渣を、H₂O (20 mL) で希釈し、MTBE (3×10 mL) で抽出した。当該水相を、0℃で、2N HClを加えて、pH=1~2に調整し、そして、DCM: MeOH (6×10 mL、v: v=10:1) で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、トランス-2- (トリフルオロメトキシメチル) シクロプロパンカルボン酸 (1:5のシス-:トランス-の比率) を得た。当該粗産物を、さらに精製せずに、次のステップに使用した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.99 (dd, J = 10.80, 6.17 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 10.80, 7.28 Hz, 1H), 1.83 - 1.96 (m, 1H), 1

40

50

. 68 (dt, $J = 8.54$, 4.44 Hz, 1 H), 1.34 – 1.42 (m, 1 H), 0.98 – 1.08 (m, 1 H).

【0416】

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(2-(2-トランス)-(トリフルオロメトキシ)メチル)シクロプロパンカルボニル)ヒドラジンカルボニル)ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)アセトアミド

2-トランス-(トリフルオロメトキシメチル)シクロプロパンカルボン酸 (0.2 g、1.09 mmol)、2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル]アセトアミド (324 mg、0.99 mmol)、及び、TEA (400 mg、3.95 mmol)を含むDMF (2 mL)の溶液に対して、密閉チューブ内で、T3P (2.51 g、3.95 mmol、EtOAc中50%)を加えた。当該混合物を、80℃で、12時間攪拌した。当該反応混合物を、0℃で、飽和NaHCO₃ (5 mL)、さらなるH₂O (5 mL)、及び、EtOAc (10 mL)で希釈した。これらの層を分離し、そして、当該水層を、EtOAc (3×5 mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水で洗浄し (3×3 mL)、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の化合物を得た。LC-MS m/z : = 494.2 [M+H]⁺.

10

【0417】

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[5-[2-トランス-(トリフルオロメトキシメチル)シクロプロピル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル]アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-[[[2-トランス-(トリフルオロメトキシメチル)シクロプロパンカルボニル]アミノ]カルバモイル]-3-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル]アセトアミド (300 mg、0.61 mmol)を含む1, 4-ジオキサン (5 mL)の溶液に対して、POCl₃ (466 mg、3.04 mmol)を加え、そして、当該混合物を、100℃で、1時間攪拌した。当該反応混合物を、0℃で、氷水 (10 mL)に注ぎ、飽和NaHCO₃ (10 mL)を添加して、pH=8~9に調整した。EtOAc (10 mL)を加え、これらの層を分離し、当該水層を、EtOAcで抽出した (3×10 mL)。合わせた有機層を、飽和食塩水 (5 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取HPLC (Nano-micro Kromasil C18 100 mm×30 mm、5 μm; 移動相: A: 0.1% TFAを含む水、B: MeCN、勾配: AでのB%: 45%~65%で、10分以上)で精製して、2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[5-[2-トランス-(トリフルオロメトキシメチル)シクロプロピル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル]アセトアミド (ラセミ体) (80)を得た。¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.38 (t, $J = 8.72$ Hz, 1 H), 6.94 (dd, $J = 10.98$, 2.82 Hz, 1 H), 6.83 (ddd, $J = 8.91$, 2.82 , 1.19 Hz, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 4.14 (dd, $J = 10.92$, 6.53 Hz, 1 H), 4.00 (dd, $J = 10.92$, 7.53 Hz, 1 H), 2.57 (s, 6 H), 2.24 – 2.32 (m, 1 H), 1.92 (dq, $J = 13.46$, 6.68 Hz, 1 H), 1.42 (dt, $J = 8.94$, 5.25 Hz, 1 H), 1.28 (dt, $J = 8.91$, 5.71 Hz, 1 H). LC-MS m/z : = 476.1 [M+H]⁺, 478.1 [M+H]⁺.

20

30

40

【0418】

産物を、キラルSFC (Chiralcel OD-H 250 mm×30 mm、5 μm、40℃; 移動相: A: CO₂、B: 0.1% NH₄OHを含むEtOH、勾配: A

50

でのB%：30%～30%、流量：65g/分、圧力 100bar)で分離して、以下を得た。

【0419】

最初に溶出する異性体(81)としてのエナンチオマー1(SFCでのピーク1)。¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.91 (s, 1 H), 7.38 (t, J = 8.72 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 10.92, 2.76 Hz, 1 H), 6.83 (ddd, J = 8.91, 2.82, 1.19 Hz, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 4.14 (dd, J = 10.92, 6.53 Hz, 1 H), 4.00 (dd, J = 10.92, 7.53 Hz, 1 H), 2.57 (s, 6 H), 2.24 – 2.34 (m, 1 H), 1.92 (dq, J = 13.19, 6.69 Hz, 1 H), 1.42 (dt, J = 8.91, 5.27 Hz, 1 H), 1.28 (dt, J = 8.94, 5.69 Hz, 1 H). LC-MS m/z: = 476.1 [M+H]⁺. SFC: ee = 100%.

【0420】

2番目に溶出する異性体(82)としてのエナンチオマー2(SFCでのピーク2)。¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.38 (t, J = 8.72 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 10.92, 2.89 Hz, 1 H), 6.83 (ddd, J = 8.97, 2.82, 1.25 Hz, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 4.14 (dd, J = 10.92, 6.53 Hz, 1 H), 4.00 (dd, J = 10.92, 7.53 Hz, 1 H), 2.57 (s, 6 H), 2.24 – 2.33 (m, 1 H), 1.86 – 2.01 (m, 1 H), 1.42 (dt, J = 8.91, 5.27 Hz, 1 H), 1.28 (dt, J = 8.94, 5.69 Hz, 1 H). LC-MS m/z: = 476.1 [M+H]⁺. SFC: ee = 100%.

【0421】

実施例83

2-[(6,6-ジフルオロ-3-ビシクロ[3.1.0]ヘキサニル)オキシ]-N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド tert-ブチル 2-[(6,6-ジフルオロ-3-ビシクロ[3.1.0]ヘキサニル)オキシ]アセテート

6,6-ジフルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサニル-3-オール(100mg、0.745mmol)、tert-ブチル 2-ブロモアセテート(218.14mg、1.12mmol)、硫酸水素塩：テトラブチルアンモニウム(12mg、0.037)を含むトルエン(2mL)、及び、H₂O(0.1mL)の混合物に対して、0℃で、NaOH(447mg、11.18mmol)の溶液を含むH₂O(0.5mL)を、滴下して加え、次いで、当該混合物を、20℃で、4時間攪拌した。当該反応混合物を、H₂O(10mL)で希釈し、そして、EtOAc(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得た。当該残渣を、分取TLC(SiO₂、PE:EtOAc=5:1)で精製して、tert-ブチル 2-[(6,6-ジフルオロ-3-ビシクロ[3.1.0]ヘキサニル)オキシ]アセテートを得た。

【0422】

2-[(6,6-ジフルオロ-3-ビシクロ[3.1.0]ヘキサニル)オキシ]酢酸 tert-ブチル 2-[(6,6-ジフルオロ-3-ビシクロ[3.1.0]ヘキサニル)オキシ]アセテート(80mg、0.322mmol)を含むDCM(1mL)の混合物に対して、0℃で、TFA(0.2mL)を加え、次いで、当該混合物を、40℃

で、2時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮して、2-[(6,6-ジフルオロ-3-ビシクロ[3.1.0]ヘキサニル)オキシ]酢酸を得た。

【0423】

2-[(6,6-ジフルオロ-3-ビシクロ[3.1.0]ヘキサニル)オキシ]-N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

2-[(6,6-ジフルオロ-3-ビシクロ[3.1.0]ヘキサニル)オキシ]酢酸(49.56mg、0.257mmol)を含むDMF(1mL)の混合物に対して、HATU(98mg、0.257mmol)を加え、20分後に、DIEA(103mg、0.795mmol)、及び、1-[5-[3-シス-(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]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミンHCl塩(70mg、0.214mmol; 8:1~10:1のシス:トランスの比率)を当該混合物に対して加え、次に、当該混合物を、25℃で、12時間攪拌した。当該反応混合物を、H₂O(10mL)で希釈し、そして、EtOAc(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得た。当該残渣を、分取HPLC(中性)で精製して、2-[(6,6-ジフルオロ-3-ビシクロ[3.1.0]ヘキサニル)オキシ]-N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミドを得た。LC-MS m/z: = 464.4 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.98 (br s, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 4.70 (五重項, J = 7.53 Hz, 1 H), 4.23 (五重項, J = 6.90 Hz, 1 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 3.85 (d, J = 4.02 Hz, 2 H), 3.24 - 3.40 (m, 1 H), 2.80 - 2.94 (m, 2 H), 2.65 - 2.75 (m, 2 H), 2.61 (d, J = 2.51 Hz, 6 H), 2.26 - 2.47 (m, 2 H), 1.95 - 2.06 (m, 2 H), 1.85 (br dd, J = 14.12, 5.84 Hz, 1 H).

【0424】

実施例84及び85

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[5-[2-トランス-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド、及び、2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[5-[2-シス-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

エチル 2-(ジフルオロメチル)シクロプロパンカルボキシレート

エチル 2-ホルミルシクロプロパンカルボキシレート(2.0g、14.1mmol)を含むDCM(6mL)の溶液に対して、0℃で、BAST(5.29g、23.92mmol)を含むDCM(4mL)の溶液を加え、そして、当該混合物を、25℃で、12時間攪拌した。当該反応混合物を、0℃で、飽和NaHCO₃(30mL)で希釈し、次いで、EtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、エチル 2-(ジフルオロメチル)シクロプロパンカルボキシレート(1:2のシス:トランス)を得た。

【0425】

2-(ジフルオロメチル)シクロプロパンカルボン酸

エチル 2-(ジフルオロメチル)シクロプロパンカルボキシレート(1.8g、10

． 97 mmol) を含む THF (20 mL)、及び、H₂O (20 mL) の溶液に対して、0℃で、LiOH・H₂O (1.38 g、32.90 mmol) を加え、そして、当該混合物を、25℃で、2時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮し、当該残渣を、H₂O (20 mL) で希釈し、そして、MTBE (3×10 mL) で抽出した。当該水相に、0℃で、2N HCl を添加して、pH=1~2 に調整し、そして、DCM: MeOH (7×10 mL、v: v=10: 1) で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、2- (ジフルオロメチル) シクロプロパンカルボン酸 (粗製、シス: トランス=1: 2) を得た。

【0426】

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- (3- (2- (2- (ジフルオロメチル) シクロプロパンカルボニル) ヒドラジンカルボニル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) アセトアミド

2- (ジフルオロメチル) シクロプロパンカルボン酸 (399 mg、2.93 mmol)、及び、2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [1- (ヒドラジンカルボニル) -3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド (800 mg、2.44 mmol) を含む DMF (10 mL) の溶液に対して、T3P (6.21 g、9.76 mmol、EtOAc 中 50%)、及び、TEA (988 mg、9.76 mmol) を加え、そして、得られた混合物を、密封したチューブ内で、80℃で、12時間攪拌した。当該反応混合物を、0℃で、飽和NaHCO₃ (20 mL)、さらなるH₂O (20 mL)、及び、EtOAc (20 mL) で希釈した。これらの層を分離し、当該水層を、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、H₂O (3×10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=20: 1~0: 1) で精製して、2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [1- [[[2- (ジフルオロメチル) シクロプロパンカルボニル] アミノ] カルバモイル] -3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド (シス: トランス=1: 2) を得た。LC-MS m/z: = 446.0 [M+H]⁺.

【0427】

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [3- [5- [2-トランス- (ジフルオロメチル) シクロプロピル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド、及び、2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [3- [5- [2-シス- (ジフルオロメチル) シクロプロピル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [1- [[[2- (ジフルオロメチル) シクロプロパンカルボニル] アミノ] カルバモイル] -3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド (300 mg、0.67 mmol) を含む DCM (5 mL) に対して、TEA (136 mg、1.35 mmol) を加え、続いて、TsCl (128 mg、0.67 mmol) を加え、そして、得られた混合物を、25℃で、3時間攪拌した。当該反応混合物を、0℃で、飽和NaHCO₃ (10 mL) で希釈し、そして、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取HPLCで精製して、所望の産物 (NMRでのシス: トランス=1: 2) を得て、このものを、SFC (移動相: A: CO₂、B: 0.1% NH₄OHを含むMeOH) で、以下のものに分離した:

【0428】

最初に溶出する異性体として、2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [3- [5- [トランス-2- (ジフルオロメチル) シクロプロピル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド。

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.38 (t, J = 8

10

20

30

40

50

. 82 Hz, 1 H), 6.94 (dd, $J = 11.03$, 2.87 Hz, 1 H), 6.83 (dddd, $J = 8.99$, 2.81, 1.21 Hz, 1 H), 5.71 – 6.05 (m, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 2.57 (s, 6 H), 2.49 (dt, $J = 8.71$, 5.35 Hz, 1 H), 2.01 – 2.17 (m, 1 H), 1.38 – 1.50 (m, 2 H). LC-MS m/z : = 428.1 $[M+H]^+$.

【0429】

2番目に溶出する異性体として、2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[5-[シス-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド。¹ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ 7.39 (t, $J = 8.71$ Hz, 1 H), 6.95 (dd, $J = 10.91$, 2.76 Hz, 1 H), 6.83 (dddd, $J = 8.93$, 2.87, 1.21 Hz, 1 H), 5.52 – 5.87 (m, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 2.58 (s, 6 H), 2.49 – 2.56 (m, 1 H), 1.95 – 2.09 (m, 1 H), 1.48 – 1.60 (m, 2 H). LC-MS m/z : = 428.1 $[M+H]^+$

【0430】

実施例86及び87

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[3-[5-[3-シス-(トリフルオロメトキシメチル)シクロブチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド、及び、2-(4-クロロフェノキシ)-N-[3-[5-[3-トランス-(トリフルオロメトキシメチル)シクロブチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

メチル 3-(ヒドロキシメチル)シクロブタンカルボキシレート

3-(ヒドロキシメチル)シクロブタンカルボニトリル (1.0 g、9.00 mmol)、濃 HCl (12 M、6 mL)、及び、MeOH (6 mL) の混合物を、85℃で、15時間攪拌した。当該反応混合物に対して、飽和 NaHCO₃ を添加して、pH = 7 に調整し、次いで、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、メチル 3-(ヒドロキシメチル)シクロブタンカルボキシレートを得た。

【0431】

メチル 3-(トリフルオロメトキシ)メチルシクロブタンカルボキシレート

AgOTf (4.28 g、16.65 mmol)、1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン;ジテトラフルオロボレート (2.95 g、8.32 mmol)、及び、KF (1.29 g、22.20 mmol) を含む EtOAc (20 mL) の混合物に対して、メチル 3-(ヒドロキシメチル)シクロブタンカルボキシレート (0.8 g、5.55 mmol)、2-フルオロピリジン (1.62 g、16.65 mmol)、及び、TMSCF₃ (2.37 g、16.65 mmol) を加えた。当該混合物を、25℃で、15時間攪拌し、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得た。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:MTBE = 1:0~10:1) で精製して、メチル 3-(トリフルオロメトキシメチル)シクロブタンカルボキシレートを得た。

【0432】

3-(トリフルオロメトキシ)メチルシクロブタンカルボン酸

シス-メチル 3-(トリフルオロメトキシメチル)シクロブタンカルボキシレート (330 mg、1.56 mmol) を含む THF (5 mL)、及び、H₂O (5 mL) の溶液に対して、0℃で、LiOH·H₂O (195.79 mg、4.67 mmol) を加え

10

20

30

40

50

た。当該混合物を、25℃で、2時間攪拌した。当該混合物を、減圧下で濃縮して、残渣を得た。当該残渣に、H₂O (60 mL)を加え、次いで、MTBE (3×20 mL)で抽出した。当該水層を、HCl (2 M)で、pH=1に調整し、次いで、DCM:MeOH (3×20 mL、v:v=10:1)で抽出し、飽和食塩水 (20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、3-(トリフルオロメトキシメチル)シクロブタンカルボン酸を得た。

【0433】

2-(4-クロロフェノキシ)-N-(3-(ヒドラジンカルボニル)ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)アセトアミド

メチル 3-[[2-(4-クロロフェノキシ)アセチル]アミノ]ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボキシレート (1.0 g、3.23 mmol)を含むEtOH (30 mL)の混合物に対して、0℃で、ヒドラジン水和物 (1.65 g、32.3 mmol)を加え、そして、当該混合物を、80℃で、5時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮して、2-(4-クロロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル]アセトアミドを得た。LC-MS m/z: = 310.1, 312.1 [M+H]⁺.

10

【0434】

2-(4-クロロフェノキシ)-N-(3-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)メチル)シクロブタンカルボニル)ヒドラジンカルボニル)ビスクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)アセトアミド

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル]アセトアミド (200 mg、0.645 mmol)、3-(トリフルオロメトキシメチル)シクロブタンカルボン酸 (128 mg、0.645 mmol)、T3P (1.64 g、2.58 mmol、EtOAc中50%)及び、TEA (261.35 mg、2.58 mmol)を含むEtOAc (3 mL)の混合物を、25℃で、15時間攪拌した。当該反応混合物を、0℃で、飽和NaHCO₃ (30 mL)、及び、EtOAc (10 mL)で希釈した。これらの層を分離し、そして、当該水層を、EtOAc (3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (2×20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EtOAc=1:0~0:1)で精製して、2-(4-クロロフェノキシ)-N-[1-[[[3-(トリフルオロメトキシメチル)シクロブタンカルボニル]アミノ]カルバモイル]-3-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル]アセトアミドを得た。LC/MS m/z = 490.1, 492.0 [M+H]⁺.

20

30

【0435】

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[3-[5-[3-シス-(トリフルオロメトキシメチル)シクロブチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル]アセトアミド、及び、2-(4-クロロフェノキシ)-N-[3-[5-[3-トランス-(トリフルオロメトキシメチル)シクロブチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル]アセトアミド

40

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[1-[[[3-(トリフルオロメトキシメチル)シクロブタンカルボニル]アミノ]カルバモイル]-3-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル]アセトアミド (0.2 g、0.408 mmol)、及び、POCl₃ (313.00 mg、2.04 mmol)を含む1, 4ジオキサン (6 mL)を、100℃で、1時間攪拌した。当該反応混合物を、飽和NH₄CO₃ (10 mL)、及び、EtOAc (10 mL)で希釈し、これらの層を分離し、そして、当該水層を、EtOAc (3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、シリカゲルクロマトグラフィーカラム (PE:MTBE=1:0~0:1)と、それに続くSFCで

50

精製して、以下のものを得た：

【0436】

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[3-[5-[3-シス-(トリフルオロメトキシメチル)シクロブチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.98 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.64 (五重項, J = 8.9 Hz, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.64 (s, 6H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 2.33 - 2.22 (m, 2H). LC-MS m/z: = 472.3 [M+H]⁺. 10

【0437】

2-(4-クロロフェノキシ)-N-[3-[5-[3-トランス-(トリフルオロメトキシメチル)シクロブチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 - 7.27 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.05 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.71 (dtt, J = 1.1, 6.5, 9.3 Hz, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.66 - 2.63 (m, 6H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 2H). LC-MS m/z: = 472.3 [M+H]⁺. 20

【0438】

実施例 88

[3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]メチル N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]カルバメート (シス-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル)メタノール

LiAlH₄ (96 mg、2.52 mmol)を含むTHF (5 mL)の溶液に対して、0℃で、メチル 3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブタンカルボキシレート (0.5 g、2.52 mmol)を加え、そして、当該混合物を、0℃で、1時間攪拌した。当該混合物を、飽和NH₄Cl (5 mL)で希釈し、そして、30分間、攪拌した。EtOAcを加え、これらの層を分離した。当該水層を、EtOAc (3×5 mL)で抽出し、合わせた有機層を、飽和食塩水 (5 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、(シス-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル)メタノールを得た。 30

【0439】

4-ニトロフェニル ((3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル)メチル)カルボネート

(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル)メタノール (300 mg、1.76 mmol)を含むDCM (10 mL)の混合物に対して、20℃で、4-ニトロフェニルカルボノクロリデート (462 mg、2.29 mmol)、及び、DMAP (2.15 mg、0.02 mmol)を加えた。30分後に、DIPEA (0.31 mL、1.76 mmol)を加え、当該混合物を、20℃で、12時間攪拌した。水 (10 mL)を用いて、当該反応混合物の反応を停止し、そして、30分間攪拌した後に、DCM (3×10 mL)で抽出し、合わせた有機層を、飽和食塩水 (10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、分取TLC (PE:EtOAc = 5:1)で精製し、4-ニトロフェニル ((3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル)メチル)カルボネートを得た。 40

【0440】

[3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] メチル N- [3- [5- [3-シス- (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] -1-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル] カルバメート

3- (5- (3-シス- (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) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-アミン (60 mg、0.21 mmol; 8:1~10:1のシス:トランスの比率) を含むDCM (3 mL) の溶液に対して、4-ニトロフェニル ((シス-3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル) メチル) カルボネート (70 mg、0.21 mmol)、Et₃N (58 μL、0.41 mmol)、及び、DMAP (0.25 mg、0.002 mmol) を加え、そして、当該混合物を、25℃で、12時間攪拌した。当該反応混合物を、氷水 (5 mL) に注ぎ、そして、EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、分取HPLC (中性) で精製して、[3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] メチル N- [3- [5- [3-シス- (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] -1-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル] カルバメートを得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.01 (br s, 1H), 4.70 (五重項, J = 7.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.32 (tt, J = 7.7, 10.2 Hz, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 2H), 2.73 - 2.64 (m, 2H), 2.62 (s, 6H). LC-MS m/z: = 486.2 [M+H]⁺.

10

20

【0441】

実施例 89

N- [3- [5- [3-シス- (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] -1-ビスクロ [1. 1. 1] ペンタニル] -2- [3-シス- (トリフルオロメトキシメチル) シクロブトキシ] アセトアミド
シス-メチル 3- (2- (tert-ブトキシ) -2-オキソエトキシ) シクロブタンカルボキシレート

シス-メチル 3-ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート (10.0 g、76.84 mmol) を含むTHF (120 mL) の混合物に対して、0℃で、NaH (3.07 g、76.84 mmol、鉱油中60%) を加えた。30分後に、0℃で、tert-ブチル 2-プロモアセテート (14.99 g、76.84 mmol) 溶液を含むTHF (50 mL) を、滴下して加えた。当該反応混合物を、室温にまで温め、25℃で、1.5時間攪拌し、その時点で、飽和NH₄Cl (150 mL) を加えた。EtOAc (50 mL) を加え、それらの層を分離し、そして、当該水層を、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (40 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:MTBE=100:1~0:1) で精製して、シス-メチル 3- (2- (tert-ブトキシ) -2-オキソエトキシ) シクロブタンカルボキシレートを得た。

30

40

【0442】

tert-ブチル 2- (シス-3- (ヒドロキシメチル) シクロブトキシ) アセテート
メチル 3- (2-tert-ブトキシ-2-オキソエトキシ) シクロブタンカルボキシレート (2.0 g、8.19 mmol) を含むTHF (50 mL) の溶液に対して、室温で、リチウム トリ-tert-ブトキシアルミニウム水素化物 (1 M、20.5 mL) を加え、そして、当該混合物を、84℃にまで、6時間温めた。当該反応混合物を、0℃で、飽和NH₄Cl (40 mL) で希釈し、そして、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:MTBE=100:1~0:1) で精製して、tert-ブチル 2- (シス-3

50

ー（ヒドロキシメチル）シクロブトキシ）アセテートを得た。

【0443】

tert-ブチル 2-（シス-3-（（トリフルオロメトキシ）メチル）シクロブトキシ）アセテート

AgOTf（2.99 g、11.65 mmol）、1-（クロロメチル）-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン；ジテトラフルオロボレート（2.06 g、5.83 mmol）、KF（903 mg、15.54 mmol）、及び、tert-ブチル 2-〔3-（ヒドロキシメチル）シクロブトキシ〕アセテート（0.84 g、3.88 mmol）の混合物を、暗所で、EtOAc（40 mL）に懸濁し、そして、2-フルオロピリジン（1.13 g、11.65 mmol）、及び、TMSCF₃（1.66 g、11.65 mmol）を加えた。水浴を使用して、当該反応混合物を、25℃で、12時間攪拌して、内部温度を30℃未満に維持した。当該反応混合物を、シリカのプラグを通して濾過し、EtOAcで洗浄した。当該濾過物を、減圧下で、20℃で、濃縮し、そして、当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE：MTBE＝1：0～0：1）で精製して、tert-ブチル 2-（シス-3-（（トリフルオロメトキシ）メチル）シクロブトキシ）アセテートを得た。

10

【0444】

2-（シス-3-（（トリフルオロメトキシ）メチル）シクロブトキシ）酢酸

tert-ブチル 2-〔3-（トリフルオロメトキシメチル）シクロブトキシ〕アセテート（210 mg、0.74 mmol）を含むDCM（5 mL）の溶液に対して、25℃で、TFA（640 mg、5.61 mmol）を加えた。当該混合物を、40℃で、2時間攪拌した。当該反応混合物を、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、2-（シス-3-（（トリフルオロメトキシ）メチル）シクロブトキシ）酢酸を得た。

20

【0445】

N-〔3-〔5-〔3-シス-（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〕-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル〕-2-〔3-シス-（トリフルオロメトキシメチル）シクロブトキシ〕アセトアミド

2-（シス-3-（（トリフルオロメトキシ）メチル）シクロブトキシ）酢酸（90 mg、0.39 mmol）を含むDMF（3 mL）の溶液に対して、0℃で、HATU（150 mg、0.39 mmol）を加えた。当該混合物を、30分間攪拌し、そして、3-（5-（3-シス-（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）ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミンHCl塩（107 mg、0.33 mmol；8：1～10：1のシス：トランスの比率）、及び、DIEA（157 mg、1.22 mmol）を加えた。当該反応混合物を、室温にまで温め、6時間攪拌し、その時点で、H₂O（10 mL）を加え、続いて、EtOAc（5 mL）を加えた。これらの層を分離し、当該水層を、EtOAc（3×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を、H₂O（3×3 mL）、及び、飽和食塩水（3×3 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取HPLC（TFA）で精製して、N-〔3-〔5-〔3-シス-（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〕-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル〕-2-〔3-シス-（トリフルオロメトキシメチル）シクロブトキシ〕アセトアミドを得た。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 6.95（s, 1 H），4.71（五重項, J = 7.61 Hz, 1 H），4.13（t, J = 6.50 Hz, 1 H），3.90 - 4.00（m, 3 H），3.82（s, 2 H），3.81（s, 1 H），3.32（tt, J = 10.14, 7.72 Hz, 1 H），2.80 - 2.92（m, 2 H），2.64 - 2.74（m, 2 H），2.63（s, 6 H），2.39 - 2.48（m, 2 H），2.17 - 2.29（m, 1 H），1.78 - 1.88（m, 2 H）。LC-MS m/z：= 500.4 [M+H]⁺。

30

40

50

【0446】

実施例90及び91

2-〔シス-3-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ〕-N-〔3-〔5-〔シス-2-（トリフルオロメトキシメチル）シクロプロピル〕-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル〕-1-ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕アセトアミド、及び、2-〔3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ〕-N-〔3-〔5-〔2-トランス-（トリフルオロメトキシメチル）シクロプロピル〕-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル〕-1-ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕アセトアミド

メチル 3-（2-（シス-3-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）アセトアミド）ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタン-1-カルボキシレート： 10

2-（3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）酢酸（1. 59 g、7. 43 mmol）、及び、HATU（2. 83 g、7. 43 mmol）を含むDMF（10 mL）の混合物を、0℃で、30分間攪拌し、その時点で、メチル 3-アミノビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタン-1-カルボキシレートHCl塩（1. 1 g、6. 19 mmol）、及び、DIPEA（2. 96 g、22. 91 mmol）を加えた。当該反応混合物を、25℃で、12時間攪拌し、そして、H₂O（50 mL）、及び、EtOAc（20 mL）で希釈した。これらの層を分離し、当該水層を、EtOAc（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を、H₂O（3×5 mL）、飽和食塩水（3×5 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE：EtAc=100：1～0：1）で精製して、3-（2-（シス-3-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）アセトアミド）ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタン-1-カルボキシレートを得た。 20

【0447】

N-（3-（ヒドラジンカルボニル）ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタン-1-イル）-2-（シス-3-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）アセトアミド

3-（2-（シス-3-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）アセトアミド）ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタン-1-カルボキシレート（500 mg、1. 48 mmol）を含む1, 4-ジオキサン（10 mL）の溶液に対して、ヒドラジン水和物（742. 10 mg、14. 82 mmol）を加え、そして、当該混合物を、80℃で、12時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮し、H₂O（5 mL）で希釈し、そして、EtOAc（3×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水（3 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、N-（3-（ヒドラジンカルボニル）ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタン-1-イル）-2-（シス-3-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）アセトアミドを得た。 30

【0448】

2-（シス-3-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）-N-（3-（2-（トランス-2-（トリフルオロメトキシ）メチル）シクロプロパンカルボニル）ヒドラジンカルボニル）ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタン-1-イル）アセトアミド

N-（3-（ヒドラジンカルボニル）ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタン-1-イル）-2-（シス-3-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）アセトアミド（100 mg、0. 30 mmol）、及び、トランス-2-（トリフルオロメトキシ）メチル）シクロプロパンカルボン酸（55 mg、0. 30 mmol；1：5のシス-：トランス-の比率）を含むEtOAc（3 mL）の溶液に対して、T3P（755 mg、1. 19 mmol、EtOAc中50%）、及び、TEA（120 mg、1. 19 mmol）を加え、そして、当該混合物を、25℃で、12時間攪拌した。当該反応混合物を、飽和NaHCO₃（10 mL）、及び、EtOAc（10 mL）で希釈した。これらの層を分離し、そして、当該水層を、EtOAc（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水（5 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して、2-（シス-3-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）-N-（3-（2-（トランス-2-（トリフルオロメトキシ）メチル）シクロプロパンカルボニル）ヒドラ 40 50

ジンカルボニル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) アセトアミドを、ジアステレオマーの混合物として得た。当該粗反応混合物を、さらに精製せずに、次のステップに使用した。LC-MS m/z : = 504. 2 $[M+H]^+$.

【0449】

2-[3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]-N-[3-[5-[2-トランス-(トリフルオロメトキシメチル)シクロプロピル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビシクロ[1. 1. 1]ペンタニル]アセトアミド

2-(シス-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)-N-(3-(2-(トランス-2-(トリフルオロメトキシ)メチル)シクロプロパンカルボニル)ヒドラジンカルボニル)ビシクロ[1. 1. 1]ペンタン-1-イル)アセトアミド (0. 14 g、0. 28 mmol)、及び、DIPEA (180 mg、1. 39 mmol)を含む CH_3CN (5 mL)の溶液に対して、TsCl (106 mg、0. 56 mmol)を加え、そして、当該混合物を、50℃で、12時間攪拌した。当該反応混合物を、0℃で、飽和 $NaHCO_3$ (10 mL)で希釈し、次いで、EtOAc (3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (5 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取HPLC (Nano-micro Kromasil C18 100 mm×30 mm、5 μm ; 移動相: A: 0. 1% TFAを含む水、B: MeCN、勾配: AでのB%: 10分で45%~65%で精製し、さらに、SFC (Chiralpak IC 250 mm×30 mm、5 μm 、40℃; 移動相: A: CO_2 、B: 0. 1% NH_4OH を含むi-PrOH、勾配: AでのB%: 5分で20%~20%、流量: 65 g/分、圧力100 bar)で以下のものを分離した:

【0450】

SFCで最初に溶出する異性体として、2-[シス-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]-N-[3-[5-[シス-2-(トリフルオロメトキシメチル)シクロプロピル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビシクロ[1. 1. 1]ペンタニル]アセトアミド。 ^1H -NMR (400 MHz, MeOD): δ 4. 34 - 4. 45 (m, 2 H), 3. 84 (s, 2 H), 3. 72 - 3. 82 (m, 2 H), 2. 81 (dtd, J = 9. 62, 6. 49, 6. 49, 3. 20 Hz, 2 H), 2. 55 (s, 6 H), 2. 49 (td, J = 8. 32, 6. 06 Hz, 1 H), 2. 19 - 2. 30 (m, 2 H), 1. 88 - 1. 99 (m, 1 H), 1. 49 (td, J = 8. 49, 5. 51 Hz, 1 H), 1. 27 - 1. 35 (m, 2 H). LC-MS m/z : = 486. 2 $[M+H]^+$.

【0451】

SFCで2番目に溶出する異性体として、2-[シス-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]-N-[3-[5-[トランス-2-(トリフルオロメトキシメチル)シクロプロピル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビシクロ[1. 1. 1]ペンタニル]アセトアミド。 ^1H -NMR (400 MHz, MeOD): δ 4. 42 (五重項, J = 7. 17 Hz, 1 H), 4. 14 (dd, J = 10. 91, 6. 50 Hz, 1 H), 4. 00 (dd, J = 11. 03, 7. 50 Hz, 1 H), 3. 84 (s, 2 H), 3. 76 (五重項, J = 6. 89 Hz, 1 H), 2. 80 (dtd, J = 9. 73, 6. 55, 6. 55, 3. 20 Hz, 2 H), 2. 55 (s, 6 H), 2. 19 - 2. 34 (m, 3 H), 1. 92 (dq, J = 13. 37, 6. 64 Hz, 1 H), 1. 42 (dt, J = 8. 88, 5. 26 Hz, 1 H), 1. 24 - 1. 33 (m, 2 H). LC-MS m/z : = 486. 2 $[M+H]^+$.

【0452】

実施例 9 2

10

20

30

40

50

2- (3-クロロフェノキシ) -N- [3- [5- [3-シス- (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] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

2- (3-クロロフェノキシ) 酢酸 (69 mg、0.37 mmol) を含む DMF (2 mL) の溶液に対して、N₂ 下、0℃で、HATU (140 mg、0.37 mmol) を加えた。当該混合物を、0℃で、30分間攪拌し、次いで、当該溶液に対して、0℃で、シス-1- [5- [3-シス- (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] ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-3-アミン HCl 塩 (100 mg、0.31 mmol; 8:1~10:1のシス:トランスの比率)、及び、DIEA (147 mg、1.14 mmol) を加えた。添加をした後に、当該混合物を、16℃で、14時間攪拌した。当該反応混合物を、0℃で、H₂O (8 mL) を用いて反応を停止し、次いで、EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を、H₂O (3×3 mL)、及び、飽和食塩水 (3×3 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相 HPLC を使用して、精製した。LC-MS, m/z = 458.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25 (s, 1H), 7.05 (dt, J = 7.99, 0.96 Hz, 1H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 8.27, 2.54 Hz, 1H), 4.71 (五重項, J = 7.61 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.33 (tt, J = 10.17, 7.80 Hz, 1H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.66 (s, 6H).

【0453】

実施例 93

2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) -N- [3- [5- [3-フルオロ-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] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド
tert-ブチル 3- (2- (3- (2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボニル) ヒドラジンカルボニル) -3-フルオロアゼチジン-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- [1- (ヒドラジンカルボニル) -3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド (300 mg、0.92 mmol)、1-tert-ブトキシカルボニル-3-フルオロアゼチジン-3-カルボン酸 (200 mg、0.92 mmol)、及び、NEt₃ (370 mg、3.66 mmol) を、EtOAc (10 mL) に懸濁し、そして、T3P (2.33 g、3.66 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、16℃で、24時間攪拌した。当該反応混合物を、飽和 NaHCO₃ (30 mL) を用いて反応を停止させ、次いで、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得た。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。LC-MS: m/z = 529.1 [M+H]⁺.

【0454】

tert-ブチル 3- (5- (3- (2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -3-フルオロアゼチジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 3- (2- (3- (2- (4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセトアミド) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボニル) ヒドラジンカルボニル) -3-フルオロアゼチジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.19 mmol) を含む MeCN (6 mL) の溶液に対して、DIEA (122 mg、0.95 mmol)、及び、塩化トシル (90 mg、0.472 mmol) を加えた。当該混合物を、15

℃で、15時間攪拌した。当該反応混合物を、飽和NaHCO₃ (30 mL)を加えて、反応を停止した。当該混合物を、EtOAc (3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得た。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。LC-MS: m/z = 511.2 [M+H]⁺.

【0455】

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(5-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド

tert-ブチル 3-(5-(3-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボキシレート (90 mg, 0.18 mmol)を含むDCM (2 mL)の溶液に対して、0℃で、TFA (616 mg, 5.40 mmol)を加えた。当該混合物を、15℃で、2時間攪拌した。当該混合物を、減圧下で濃縮した。LC-MS: m/z = 411.1 [M+H]⁺.

【0456】

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[5-[3-フルオロ-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]-1-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-(3-(5-(3-フルオロアゼチジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド、TFA塩 (140 mg, 0.27 mmol)を含むTHF (6 mL)の混合物に対して、0℃で、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (92 mg, 0.40 mmol)、及び、DIEA (137 mg, 1.07 mmol)を加えた。当該混合物を、50℃で、15時間攪拌した。当該反応混合物を、H₂O (30 mL)を加えて反応を停止した。当該混合物を、EtOAc (3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して精製した。LC-MS, m/z = 493.3 [M+H]⁺.
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 2.8, 10.2 Hz, 1H), 6.69 (td, J = 1.4, 8.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.19 (dd, J = 10.1, 15.6 Hz, 2H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.17 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 2.76-2.64 (m, 6H).

【0457】

実施例94

N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル]-2-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]アセトアミド

tert-ブチル 2-(2-ベンジルオキシエトキシ)アセテート

2-ベンジルオキシエタノール (10.0 g, 65.7 mmol)、tert-ブチル 2-プロモアセテート (19.2 g, 98.6 mmol)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム (1.1 g, 3.3 mmol)、及び、水 (5 mL)を含むトルエン (200 mL)の混合物に対して、NaOH (39.4 g, 985.6 mmol)を含む水 (60 mL)を加えた。当該混合物を、20℃で、2時間攪拌した。当該反応混合物を、氷水 (90 mL)で反応を停止し、次いで、MTBE (3×90 mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。

10

20

30

40

50

【0458】

tert-ブチル 2- (2-ヒドロキシエトキシ) アセテート

tert-ブチル 2- (2-ベンジルオキシエトキシ) アセテート (16.3 g、61.2 mmol) を含む MeOH (320 mL) の溶液に対して、N₂ 下で、Pd/C (2 g、炭素担持 10%) を加えた。当該懸濁液を、真空下で脱気し、そして、H₂ で、3 回パージした。当該混合物を、H₂ 下 (50 psi)、50 °C で、12 時間攪拌した。当該反応混合物を、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。

【0459】

tert-ブチル 2- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] アセテート

攪拌棒を具備し、かつ、水浴にてスズ箔紙で覆われた反応フラスコに対して、AgOTf (21.9 g、85.1 mmol)、Selectfluor (15.1 g、42.6 mmol)、KF (6.6 g、113.5 mmol)、tert-ブチル 2- (2-ヒドロキシエトキシ) アセテート (5.0 g、28.4 mmol)、及び、EtOAc (150 mL) を、25 °C で、N₂ 下に加えた。次いで、2-フルオロピリジン (8.3 g、85.1 mmol)、及び、TMSCF₃ (12.1 g、85.1 mmol) を、内部温度を 30 °C 未満に保ちながら、連続的に滴下して加えた。当該反応混合物を、25 °C で、14 時間攪拌した。当該反応混合物を、シリカのプラグを通して濾過し、そして、20 °C で、減圧下で濃縮した。当該残渣を、MTBE (100 mL) で洗浄し、そして、濾過し、濾過物を 1N CuSO₄ (3×30 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、次いで無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

【0460】

2- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] 酢酸

tert-ブチル 2- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] アセテート (4.4 g、17.9 mmol) を含む DCM (5 mL) の溶液に対して、TFA (10.1 mL、136.0 mmol) を加えた。当該混合物を、40 °C で、2 時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮した。

【0461】

N- [3- [5- [3-シス- (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] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] -2- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] アセトアミド、

2- [2- (トリフルオロメトキシ) エトキシ] 酢酸 (69.3 mg、0.37 mmol) を含む DMF (2 mL) の溶液に対して、N₂ 下で、0 °C で、HATU (140 mg、0.37 mmol) を加えた。当該混合物を、0 °C で、30 分間攪拌し、次いで、DIEA (147 mg、1.14 mmol)、及び、シス-1- [5- [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] ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-3-アミン塩酸塩 (8:1~10:1、シス-ジアステレオマーが優勢である) (100 mg、0.31 mmol) を、0 °C で、当該溶液に加えた。当該反応混合物を、16 °C で、14 時間攪拌した。当該反応混合物を、H₂O (10 mL) で反応を停止し、次いで、EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を、H₂O (3×3 mL)、及び、飽和食塩水 (3×3 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相 HPLC を使用して精製した。LC-MS, m/z = 460.4 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (br s, 1H), 4.70 (五重項, J = 7.56 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.32 (tt, J = 10.15, 7.80 Hz, 1H), 2.86 (dtd, J = 9.76, 7.29, 7.29, 2.89 Hz, 2H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.61 (s, 6H).

【0462】

10

20

30

40

50

実施例 9 5

2-〔3-トランス-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ〕-N-〔3-〔5-〔3-シス-（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〕-1-ビスクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕アセトアミド
トランス-〔3-（2-tert-ブトキシ-2-オキソ-エトキシ）シクロブチル〕
4-ニトロベンゾエート

シス-tert-ブチル 2-（3-ヒドロキシシクロブトキシ）アセテート（2. 0 g、9. 9 mmol）、及び、4-ニトロ安息香酸（1. 8 g、10. 9 mmol）を含むTHF（40 mL）の混合物に対して、N₂下で、15℃で、PPh₃（3. 9 g、14. 8 mmol）を加えた。次に、N₂下で、0℃で、DIAD（10. 0 g、49. 4 mmol）を加えた。当該反応混合物を、15℃で、15時間攪拌した。当該反応混合物を、水（30 mL）で反応を停止させ、そして、EtOAc（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水（5 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

10

【0463】

トランス-tert-ブチル 2-（3-ヒドロキシシクロブトキシ）アセテート：

トランス-〔3-（2-tert-ブトキシ-2-オキソ-エトキシ）シクロブチル〕
4-ニトロベンゾエート（1. 4 g、4. 0 mmol）を含むTHF（10 mL）、H₂O（2 mL）、及びMeOH（20 mL）の溶液に対して、N₂下で、15℃で、K₂CO₃（559 mg、4. 0 mmol）を加えた。当該反応混合物を、15℃で、3時間攪拌した。当該反応混合物を、水（20 mL）で反応を停止し、そして、EtOAc（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水（5 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

20

【0464】

トランス-tert-ブチル 2-〔3-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ〕アセテート：

AgOTf（1. 6 g、6. 2 mmol）、Selectfluor（1. 1 g、3. 1 mmol）、及び、KF（483 mg、8. 3 mmol）を含むEtOAc（30 mL）の混合物に対して、スズ箔で覆ったN₂下で、15℃で、トランス-tert-ブチル 2-（3-ヒドロキシシクロブトキシ）アセテート（420 mg、2. 1 mmol）を加えた。次に、当該混合物に対して、2-フルオロピリジン（605 mg、6. 2 mmol）を加え、続いて、15℃で、TMSCF₃（886 mg、6. 2 mmol）を加えた。当該反応混合物を、15℃で、15時間攪拌した。当該反応混合物を、シリカゲルで濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

30

【0465】

トランス-2-〔3-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ〕酢酸：

トランス-tert-ブチル 2-〔3-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ〕アセテート（90 mg、0. 33 mmol）を含むDCM（5 mL）の溶液に対して、15℃で、TFA（1. 5 g、13. 5 mmol）を加えた。当該混合物を、40℃にまで加熱し、そして、1時間攪拌した。当該混合物を、減圧下で濃縮した。

40

【0466】

2-〔3-トランス-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ〕-N-〔3-〔5-〔3-シス-（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〕-1-ビスクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕アセトアミド

トランス-2-〔3-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ〕酢酸（72 mg、0. 34 mmol）を含むDMF（5 mL）の混合物に対して、N₂下で、15℃で、HATU（128 mg、0. 338 mmol）を加えた。当該混合物を、30分間攪拌し、次

50

いで、シス-1-[5-[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]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミン塩酸塩(8:1~10:1、シス-ジアステレオマーが優勢である)(100mg、0.31mmol)、及び、DIEA(159mg、1.2mmol)を加えた。当該反応混合物を、2時間攪拌した。当該反応混合物を、水(30mL)で反応を停止し、そして、EtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水(2×5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して精製した。LC-MS: m/z = 486.4 [M+H]⁺. ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.00-6.88(m, 1H), 4.96-4.84(m, 1H), 4.71(五重項, J = 7.55 Hz, 1H), 4.28-4.20(m, 1H), 3.89-3.79(m, 2H), 3.32(tt, J = 10.14, 7.72 Hz, 1H), 2.91-2.81(m, 2H), 2.75-2.64(m, 2H), 2.63(s, 6H), 2.57-2.45(m, 4H).

10

【0467】

実施例96

N-[3-[2-メチル-4-[3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]イミダゾール-1-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-2-[3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]アセトアミド

20

シス-tert-ブチル(3-(2-3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバメート

シス-2-[3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]酢酸(1.0g、4.7mmol)を含むDMF(10mL)の溶液に対して、20℃で、tert-ブチル N-(1-アミノ-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル)カルバメート(926mg、4.7mmol)、HATU(2.0g、5.1mmol)、及び、DIEA(2.4mL、14.0mmol)を加えた。当該反応混合物を、20℃で、2時間攪拌した。当該反応混合物を、氷水(50mL)に注ぎ、そして、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

30

【0468】

シス-N-(3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド

シス-tert-ブチル N-[1-[[2-[3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]アセチル]アミノ]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]カルバメート(500mg、1.3mmol)を含むEtOAc(10mL)の溶液に対して、EtOAc/HCl(10mL)を加えた。当該反応混合物を、25℃で、1時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮した。LC-MS: m/z = 295.1 [M+H]⁺.

40

【0469】

シス-N-(3-(2-オキソ-2-(3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル)エチル)アミノ)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド

2-ブロモ-1-(3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル)エタノン(1.0g、4.0mmol)、シス-N-(3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド塩酸塩(1.2g、3.6mmol)を含むCH₃CN(10mL)の混合物に対して、Na₂CO₃(1.5g、14.5mmol)を加えた。当該反応混合物を、40℃で、15時間攪拌した。当該反応混合物を、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲル

50

カラムクロマトグラフィーで精製した。LC-MS: $m/z = 475.2$ $[M+H]^+$.

【0470】

シス-N-(2-オキソ-2-(3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル)エチル)-N-(3-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド

塩化アセチル(66mg、0.83mmol)を、シス-N-(3-(2-オキソ-2-(3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル)エチル)アミノ)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド(360mg、0.76mmol)、及び、TEA(0.64mL、1.9mmol)を含むDCM(2mL)に対して、0℃で、滴下して加えた。得られた混合物を、0℃で、0.5時間攪拌した。0℃で、NaHCO₃(5mL)を加えて、当該反応混合物の反応を停止し、pH=8~9に調整し、そして、EtOAc(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。LC-MS: $m/z = 517.2$ $[M+H]^+$.

10

【0471】

N-[3-[2-メチル-4-[3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]イミダゾール-1-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-2-[3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]アセトアミド

20

シス-N-(2-オキソ-2-(3-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル)エチル)-N-(3-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アセトアミド(390mg、0.76mmol)を含むDMF(0.5mL)、及び、CH₃COOH(4mL)の溶液に対して、CH₃COONH₄(233mg、3.0mmol)を加えた。当該混合物を、100℃で、24時間攪拌した。0℃で、NaHCO₃を加えて、当該反応混合物の反応を停止し、pH=8~9とし、そして、EtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して精製した。LC-MS, $m/z = 498.4$ $[M+H]^+$. ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 6.91 (s, 1H), 6.58-6.53 (m, 1H), 4.60 (五重項, J = 7.6 Hz, 1H), 4.34 (五重項, J = 7.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 6H), 2.45-2.39 (m, 3H), 2.38-2.19 (m, 4H).

30

【0472】

実施例97

2-[5-クロロ-3-ピリジル)メトキシ]-N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

40

(5-クロロ-3-ピリジル)メタノール(35mg、0.24mmol)を含むTHF(5.0mL)の混合物に対して、N₂下で、0℃で、NaH(13.0mg、0.33mmol、鉱油中60%)を添加した。当該混合物を、0℃で、30分間攪拌した後に、N₂下で、0℃で、2-ブロモ-N-[1-[5-[3-シス-(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]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド(90mg、0.22mmol)を加えた。当該反応混合物を、15℃で、14.5時間攪拌した。飽和NH₄Cl(10mL)で、当該反応混合物の反応を停止し、そして、EtOAc(3×5mL)で抽出した。合わせた有機物

50

を、飽和食塩水（ $2 \times 3 \text{ mL}$ ）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して精製した。LC-MS, $m/z = 473.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3): δ 8.57 (d, $J = 2.26 \text{ Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J = 1.38 \text{ Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.78-4.64 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.31 (tt, $J = 10.12$, 7.83 Hz , 1H), 2.86 (dtd, $J = 9.79$, 7.31 , 2.95 Hz , 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.61 (s, 6H).

10

【0473】

実施例98

5-シクロプロピル-N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]イソオキサゾール-3-カルボキサミド

5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボン酸（ 50 mg 、 0.32 mmol ）を含むDMF（ 1 mL ）の混合物に対して、 N_2 下で、HATU（ 120 mg 、 0.32 mmol ）を加え、当該混合物を、30分間攪拌し、次いで、シス-1-[5-[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]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミン塩酸塩（8:1~10:1、シス-ジアステレオマーが優勢である）（ 89 mg 、 0.27 mmol ）、及び、DIEA（ 140 mg 、 1.1 mmol ）を、 0°C で、当該溶液に加えた。当該反応混合物を、 20°C で、12時間攪拌した。 0°C で、 H_2O （ 10 mL ）を加えて、当該反応混合物の反応を停止し、そして、EtOAc（ $3 \times 10 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水（ 10 mL ）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して、精製した。LC-MS, $m/z = 425.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , CDCl_3): δ 7.25 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.71 (五重項, $J = 7.56 \text{ Hz}$, 1H), 3.40-3.26 (m, 1H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.74-2.69 (m, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.19-1.08 (m, 2H), 1.03-0.94 (m, 2H).

20

30

【0474】

実施例99及び100

(5S)-5-フェニル-N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-カルボキサミド、及び、(5R)-5-フェニル-N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-カルボキサミド

40

5-フェニル-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-カルボン酸（ 71 mg 、 0.37 mmol ）を含むDMF（ 5 mL ）の混合物に対して、 N_2 下で、 15°C で、HATU（ 141 mg 、 0.37 mmol ）を加えた。当該混合物を、 15°C で、30分間攪拌した後に、シス-1-[5-[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]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミン塩酸塩（8:1~10:1、シス-ジアステレオマーが優勢である）（ 110 mg 、 0.34 mmol ）、及び、DIEA（ 87 mg 、 0.68 mmol ）を加えた。当該反応混合物を、2.5時間攪拌した。水（ 30 mL ）で、当該反応混合物の反応を停止し、そして、EtOAc（ $3 \times 10 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水（ $3 \times 5 \text{ mL}$ ）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を

50

、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、そして、SFCでさらに分離して、以下のものを得た：

【0475】

シス- (R) - 5-フェニル-N- (3- (5- (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) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) - 4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-カルボキサミド (99) (SFCのピーク1)。LC-MS: $m/z = 463.2$ $[M + H]^+$.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48-7.29 (m, 5H), 7.18 (br s, 1H), 5.77 (br t, $J = 9.98$ Hz, 1H), 4.81-4.63 (m, 1H), 3.79-3.53 (m, 1H), 3.42-3.19 (m, 2H), 2.86 (br s, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.65 (br s, 6H) . 10

【0476】

シス- (S) - 5-フェニル-N- (3- (5- (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) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) - 4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-カルボキサミド (100) (SFCのピーク2)。LC-MS: $m/z = 463.2$ $[M + H]^+$.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47-7.29 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 5.77 (dd, $J = 11.29$, 8.91 Hz, 1H), 4.71 (五重項, $J = 7.50$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 18.01$, 11.48 Hz, 1H), 3.42-3.18 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.66 (s, 6H) . 20

【0477】

実施例101

N- [3- [5- [3-シス- (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] - 1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] ピロロ [1, 2-c] ピリミジン-3-カルボキサミド

ピロロ [1, 2-c] ピリミジン-3-カルボン酸 (50 mg、0.31 mmol) を含むDMF (2 mL) の混合物に対して、 N_2 下で、HATU (120 mg、0.31 mmol) を加え、当該混合物を、30分間攪拌し、次いで、シス-1- [5- [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] ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-3-アミン塩酸塩 (8:1~10:1、シス-ジアステレオマーが優勢である) (170 mg、0.59 mmol)、及び、DIEA (130 mg、1.0 mmol) を、0℃で、当該溶液に加えた。当該反応混合物を、20℃で、12時間攪拌した。0℃で、 H_2O 10 mLを加えて、当該反応混合物の反応を停止し、そして、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して、精製した。LC-MS: $m/z = 434.3$ $[M + H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.72 (s, 1H), 8.26-8.16 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 3.89$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J = 7.40$ Hz, 1H), 3.42-3.29 (m, 1H), 2.86 (br s, 2H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.72 (s, 6H), 2.70-2.64 (m, 1H) . 30 40

【0478】

実施例102

(2R、3aR、6aR) - 5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - N- [3- [5 50

ー [3-シスー (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] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] -2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [2, 3-c] ピロール-2-カルボキサミド
シスー (2R, 3aR, 6aR) -tert-ブチル 2-((3-(5-(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) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) カルバモイル) テトラヒドロ-2H-フロ [2, 3-c] ピロール-5 (3H) -カルボキシレート

(2R, 3aR, 6aR) -5-tert-ブトキシカルボニル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [2, 3-c] ピロール-2-カルボン酸 (50mg, 0.19mmol) を含む DMF (2mL) の溶液に対して、0℃で、HATU (74mg, 0.19mmol) を加えた。添加した後に、当該混合物を、0℃で、30分間攪拌し、次いで、シスー1-[5-[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] ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-3-アミン塩酸塩 (8:1~10:1、シスージアステレオマーが優勢である) (63mg, 0.19mmol)、及び、DIEA (93mg, 0.72mmol) を、0℃で、加えた。得られた混合物を、15℃で、12時間攪拌した。0℃で、H₂O (10mL) を加えて当該反応混合物の反応を停止し、そして、EtOAc (3×10mL) で抽出した。合わせた有機物を、H₂O (3×5mL)、及び、飽和食塩水 (5mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。LC-MS: m/z = 473.2 [M+H-56]⁺.

10

20

【0479】

(2R, 3aR, 6aR) -N-(3-(5-(3-シスー (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) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) ヘキサヒドロ-2H-フロ [2, 3-c] ピロール-2-カルボキサミド TFA 塩

(2R, 3aR, 6aR) -tert-ブチル 2-((3-(5-(3-シスー (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) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) カルバモイル) テトラヒドロ-2H-フロ [2, 3-c] ピロール-5 (3H) -カルボキシレート (140mg, 0.26mmol) を含む DCM (2mL) の溶液に対して、TFA (616mg, 5.4mmol) を加えた。当該混合物を、15℃で、1時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮した。LC-MS: m/z = 429.2 [M+H]⁺.

30

【0480】

(2R, 3aR, 6aR) -5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -N-[3-[5-[3-シスー (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] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] -2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [2, 3-c] ピロール-2-カルボキサミド

(2R, 3aR, 6aR) -N-(3-(5-(3-シスー (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) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) ヘキサヒドロ-2H-フロ [2, 3-c] ピロール-2-カルボキサミド TFA 塩 (150mg, 0.28mmol) を含む THF (3mL) の溶液に対して、0℃で、DIEA (179mg, 1.4mmol)、及び、2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (96mg, 0.41mmol) を加えた。当該反応混合物を、50℃で、4時間攪拌した。0℃で、H₂O (10mL) を加えて、当該反応混合物の反応を停止し、次いで、EtOAc (3×10mL) で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水 (5mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相 HPLC を使用して、精製した。LC-MS: m/z = 511.4 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.98 (s, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 4.55 (dd, J = 8.82, 6.62 Hz, 1H)

40

50

, 3.32 (tt, $J = 10.17$, 7.80 Hz, 1H), 3.09–2.96 (m, 3H), 2.92–2.82 (m, 4H), 2.74–2.67 (m, 2H), 2.59 (s, 8H), 2.25–2.17 (m, 1H), 2.17–2.06 (m, 1H).

【0481】

実施例103

6-クロロ-N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (100 mg、0.51 mmol) を含む DMF (2 mL) の溶液に対して、 N_2 下で、0℃で、HATU (193 mg、0.51 mmol) を加えた。当該混合物を、0℃で、30分間攪拌し、次いで、シス-1-[5-[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]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミン塩酸塩 (8:1~10:1、シス-ジアステレオマーが優勢である) (138 mg、0.42 mmol)、及び、DIEA (203 mg、1.6 mmol) を当該溶液に加えた。当該反応混合物を、16℃で、14時間攪拌した。0℃で、 H_2O (8 mL) を加えて、当該反応混合物の反応を停止し、次に、EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機物を、 H_2O (3×3 mL)、及び、飽和食塩水 (3×3 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相 HPLC を使用して、精製した。LC-MS: $m/z = 468.3$ [$M + H$]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.23 (dd, $J = 1.87$, 0.77 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 9.70$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 9.48$, 1.98 Hz, 1H), 4.71 (五重項, $J = 7.55$ Hz, 1H), 3.33 (tt, $J = 10.14$, 7.72 Hz, 1H), 2.93–2.82 (m, 2H), 2.74–2.68 (m, 8H).

【0482】

実施例104

7-クロロ-N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

7-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボン酸 (50 mg、0.25 mmol) を含む DMF (2 mL) の溶液に対して、HATU (97 mg、0.25 mmol) を加えた。当該混合物を、 N_2 下で、0℃で、30分間攪拌し、次いで、シス-1-[5-[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]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミン塩酸塩 (8:1~10:1、シス-ジアステレオマーが優勢である) (69 mg、0.21 mmol)、及び、DIEA (101 mg、0.78 mmol) を、0℃で、当該溶液に加えた。当該反応混合物を、16℃で、14時間攪拌した。0℃で、 H_2O (8 mL) で、当該反応混合物の反応を停止し、次いで、EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機物を、 H_2O (3×3 mL)、及び、飽和食塩水 (3×3 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相 HPLC を使用して、精製した。LC-MS: $m/z = 468.3$ [$M + H$]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (br s, 1H), 8.17–8.16 (m, 1H), 8.24–8.11 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.03 (br d, $J = 6.65$ Hz, 1H), 4.72 (br t, $J = 7.47$ Hz, 1H), 3.40–3.28 (m, 1H), 2.88 (br d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 2

. 74-2.68 (m, 8H).

【0483】

実施例105

2-(3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

2-(3-フルオロフェノキシ)酢酸(100mg、0.59mmol)を含むDMF(2mL)の混合物に対して、N₂下で、HATU(270mg、0.71mmol)を加えた。20分後に、シス-1-[5-[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]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミン塩酸塩(8:1~10:1、シス-ジアステレオマーが優勢である)(170g、0.59mmol)、及び、DIEA(300mg、2.4mmol)を、0℃で、当該溶液に加えた。当該反応混合物を、20℃で、12時間攪拌した。0℃で、H₂O(10mL)を添加して、当該反応混合物の反応を停止し、そして、EtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して、精製した。LC-MS: m/z = 442.3 [M + H]⁺. ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.28(m, 1H), 7.02(s, 1H), 6.81-6.65(m, 3H), 4.71(五重項, J = 7.6 Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 3.39-3.26(m, 1H), 2.93-2.81(m, 2H), 2.76-2.68(m, 2H), 2.66(s, 6H).

【0484】

実施例106及び107

2-[3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]-N-[3-[5-[3-シス-(トリフルオロメトキシメチル)シクロブチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド、及び、2-[3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]-N-[3-[5-[3-トランス-(トリフルオロメトキシメチル)シクロブチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

メチル 3-アミノビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート塩酸塩

メチル 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート(500mg、2.1mmol)を含むEtOAc(15mL)の混合物に対して、HCl/EtOAc(15mL、4MのEtOAc)を加えた。当該反応混合物を、20℃で、2時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮した。

【0485】

シス-メチル 3-[2-[3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]アセチル]アミノ]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート

シス-2-[3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]酢酸(530mg、2.5mmol)を含むDCM(4mL)の混合物に対して、N₂下で、HATU(1.1g、3.0mmol)を加えた。30分後に、メチル 3-アミノビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボキシレート塩酸塩(440mg、2.5mmol)、及び、DIEA(1.3g、9.9mmol)を、0℃で、当該溶液に加えた。当該反応混合物を、20℃で、12時間攪拌した。H₂O 15mLを、0℃に加えて、当該反応混合物の反応を停止し、そして、EtOAc(3×15mL)で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水(15mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

【0486】

シス-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビスクロ[1.1.1]ペンタニル]-2-[3-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ]アセトアミド

シス-メチル 3- [[2- [3- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] アセチル] アミノ] ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボキシレート (450 mg、1. 3 mmol) を含む EtOH (10 mL) の混合物に対して、N₂ 下で、ヒドラジン水和物 (680 mg、13. 3 mmol) を加えた。当該反応混合物を、80 °C で、2 時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮した。

【0487】

シス-2- [3- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] -N- [1- [[[3- (トリフルオロメトキシメチル) シクロブタンカルボニル] アミノ] カルバモイル] -3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

シス-N- [1- (ヒドラジンカルボニル) -3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] -2- [3- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] アセトアミド (200 mg、0. 59 mmol) を含む EtOAc (2 mL) の混合物に対して、20 °C で、3- (トリフルオロメトキシメチル) シクロブタンカルボン酸 (140 mg、0. 71 mmol)、T3P (1. 5 g、2. 4 mmol、EtOAc 中 50%)、及び、Et₃N (0. 24 g、2. 36 mmol) を加えた。当該反応混合物を、20 °C で、12 時間攪拌した。0 °C で、飽和 NaHCO₃ (5 mL) を加えて、当該反応混合物の反応を停止し、そして、EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

【0488】

2- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] -N- [3- [5- [3-シス- (トリフルオロメトキシメチル) シクロブチル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド (106)、及び、2- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] -N- [3- [5- [3-トランス- (トリフルオロメトキシメチル) シクロブチル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド (トランス：シスのジアステレオマーが 5：1 である混合物、107)

シス-2- [3- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] -N- [1- [[[3- (トリフルオロメトキシメチル) シクロブタンカルボニル] アミノ] カルバモイル] -3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド (20 mg、0. 39 mmol) を含む CH₃CN (2 mL) の混合物に対して、N₂ 下で、p-TsCl (180 mg、0. 97 mmol)、及び、DIEA (25 mg、0. 19 mmol) を加えた。当該反応混合物を、50 °C で、12 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ (7 mL) を加えて、当該反応混合物の反応を停止し、そして、EtOAc (3 × 7 mL) で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水 (7 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相 HPLC を使用して、精製した。主要なジアステレオマーを分離した。LC-MS: m/z = 500. 4 [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6. 92 (s, 1H), 4. 34 (五重項, J = 7. 15 Hz, 1H), 3. 98 (d, J = 6. 15 Hz, 2H), 3. 83 (s, 2H), 3. 73 (五重項, J = 6. 90 Hz, 1H), 3. 67-3. 58 (m, 1H), 2. 83 (dtd, J = 9. 94, 6. 67, 6. 67, 3. 20 Hz, 2H), 2. 80-2. 70 (m, 1H), 2. 66-2. 59 (m, 6H), 2. 59-2. 52 (m, 2H), 2. 34-2. 22 (m, 4H).

【0489】

実施例 108 及び 109

1- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] -N- [3- [5- [3-シス- (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] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] ピラゾール-3-カルボキサミド、及び

、2-〔3-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル〕-N-〔3-〔5-〔3-シス-（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〕-1-ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕ピラゾール-3-カルボキサミド

エチル 1-（3-オキソシクロブチル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

エチル 1H-ピラゾール-5-カルボキシレート（940 mg、6. 7 mmol）を含むDMF（50 mL）の溶液に対して、-10℃で、CS₂CO₃（2. 2 g、6. 7 mmol）、及び、3-ブロモシクロブタノン（1. 0 g、6. 7 mmol）を加えた。当該反応混合物を、-10℃で、1時間攪拌した。H₂O（90 mL）で、当該反応混合物の反応を停止させ、そして、EtOAc（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水（30 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。位置異性体の混合物。LC-MS： m/z = 209. 1 [M+H]⁺.

【0490】

エチル 1-（3-ヒドロキシシクロブチル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

エチル 1-（3-オキソシクロブチル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（770 mg、3. 7 mmol）を含むMeOH（10 mL）の混合物に対して、-30℃で、N₂下で、NaBH₄（139 mg、3. 7 mmol）を加えた。当該反応混合物を、-30℃で、0. 5時間攪拌した。当該混合物に対して、0℃で、飽和NH₄Cl（30 mL）を加えて、30分以上かけて反応を停止した。当該混合物を、減圧下で濃縮してMeOHを除去し、次いで、EtOAc（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水（20 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。位置異性体の混合物。LC-MS： m/z = 211. 1 [M+H]⁺.

【0491】

エチル 1-（3-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

AgOTf（2. 4 g、9. 4 mmol）、Selectfluor（1. 7 g、4. 7 mmol）、及び、KF（729 mg、12. 6 mmol）を含むEtOAc（20 mL）の混合物に対して、N₂下で、エチル 1-（3-ヒドロキシシクロブチル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（660 mg、3. 1 mmol）を加え、続いて、2-フルオロピリジン（914 mg、9. 4 mmol）、及び、TMSCF₃（1. 34 g、9. 42 mmol）を加えた。当該反応混合物を、20℃で、15時間攪拌した。当該反応混合物を濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。位置異性体の混合物。LC-MS： m/z = 279. 1 [M+H]⁺.

【0492】

1-（3-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

エチル 1-〔3-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル〕-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（460 mg、1. 7 mmol）を含むTHF（5 mL）、及び、H₂O（5 mL）の溶液に対して、0℃で、LiOH・H₂O（208 mg、5. 0 mmol）を加えた。当該反応混合物を、15℃で、6時間、次いで、35℃で、2時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮した。当該残渣を、H₂O（60 mL）に溶解し、そして、MTBE（3×20 mL）で抽出した。次いで、水層をpH=1に調整し、そして、DCM：MeOH（3×20 mL、v：v=10：1）で抽出した。これらの有機物を、飽和食塩水（20 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。位置異性体の混合物。LC-MS： m/z = 251. 1 [M+H]⁺.

【0493】

1-〔3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブチル〕-N-〔3-〔5-〔3-シ

10

20

30

40

50

スー（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〕－1－ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕ピラゾール－3－カルボキサミド、及び、2－〔3－（トリフルオロメトキシ）シクロブチル〕－N－〔3－〔5－〔3－スー（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〕－1－ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕ピラゾール－3－カルボキサミド

1－〔3－（トリフルオロメトキシ）シクロブチル〕ピラゾール－3－カルボン酸（60 mg、0. 24 mmol）を含むDMF（3 mL）の溶液に対して、0℃で、HATU（91 mg、0. 24 mmol）、DIEA（84 mg、0. 65 mmol）、及び、スー1－〔5－〔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〕ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタン－3－アミン塩酸塩（8：1～10：1、スージアステレオマーが優勢である）（71 mg、0. 22 mmol）を加えた。当該反応混合物を、15℃で、15時間攪拌した。H₂O（30 mL）で、当該反応混合物の反応を停止し、そして、EtOAc（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水（10 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して精製し、以下のものを得た：

10

【0494】

1－〔スー3－（トリフルオロメトキシ）シクロブチル〕－N－〔3－〔5－〔スー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〕－1－ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕ピラゾール－3－カルボキサミド（HPLCピーク1、主要な構成異性体の主要ジアステレオマー）LC-MS： m/z = 522. 4 [M + H]⁺. ¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 7. 43（d, J = 2. 3 Hz, 1H）, 7. 40（s, 1H）, 6. 80（d, J = 2. 1 Hz, 1H）, 4. 71（五重項, J = 7. 5 Hz, 1H）, 4. 57（五重項, J = 7. 3 Hz, 1H）, 4. 48－4. 37（m, 1H）, 3. 39－3. 27（m, 1H）, 3. 05－2. 83（m, 6H）, 2. 70（s, 8H）.

20

【0495】

2－〔3－（トリフルオロメトキシ）シクロブチル〕－N－〔3－〔5－〔スー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〕－1－ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕ピラゾール－3－カルボキサミド（HPLCピーク2、非主要な構成異性体のジアステレオマーの混合物）LC-MS： m/z = 522. 4 [M + H]⁺

30

【0496】

実施例110及び111

（4－クロロフェニル）メチル－N－〔3－〔5－〔3－スー（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〕－1－ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕カルバメート、及び、（4－クロロフェニル）メチル－N－〔3－〔5－〔3－トランス－（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〕－1－ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕カルバメート

40

（4－クロロフェニル）メチル（4－ニトロフェニル）カーボネート

（4－クロロフェニル）メタノール（3. 7 g、25. 6 mmol）を含むDCM（35 mL）の溶液に対して、（4－ニトロフェニル）カルボノクロリド（6. 7 g、33. 2 mmol）、及び、DMAP（31 mg、0. 26 mmol）を加えた。30分後に、DIEA（4. 3 g、33. 2 mmol）を加えた。当該反応混合物を、25℃で、12時間攪拌した。0℃で、H₂O（35 mL）を加えて、当該反応混合物の反応を停止し、そして、DCM（35 mL）、続いて、EtOAc（3×35 mL）で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水（40 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。

【0497】

50

(4-クロロフェニル)メチル-N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ビシクロ[1. 1. 1]ペンタニル]カルバメート、及び、(4-クロロフェニル)メチル-N-[3-[5-[3-トランス-(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]-1-ビシクロ[1. 1. 1]ペンタニル]カルバメート

(4-クロロフェニル)メチル(4-ニトロフェニル)カルボネート(213mg、0.69mmol)を含むDCM(1mL)の混合物に対して、N₂下で、1-[5-[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]ビシクロ[1. 1. 1]ペンタン-3-アミン(8:1~10:1、シスジアステレオマーが優勢である)(100mg、0.35mmol)、Et₃N(0.10mL、0.69mmol)、及び、DMAP(4mg、0.003mmol)を加えた。当該反応混合物を、25℃で、12時間攪拌した。0℃で、H₂O(5mL)を加えて、当該反応混合物の反応を停止し、そして、EtOAc(3×5mL)で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して精製し、以下のものを得た：

10

【0498】

シス-(3-(5-(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)ビシクロ[1. 1. 1]ペンタン-1-イル)カルバメート。
LC-MS: m/z = 458.3 [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.32 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 5.33 (br s, 1H), 5.07 (br s, 2H), 4.70 (五重項, J = 7.5 Hz, 1H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.68 (q, J = 10.0 Hz, 2H), 2.61-2.45 (m, 6H).

20

【0499】

4-クロロベンジル トランス-(3-(5-(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)ビシクロ[1. 1. 1]ペンタン-1-イル)カルバメート。
LC-MS: m/z = 458.1 [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.25 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 5.22 (br s, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.91 (五重項, J = 7.0 Hz, 1H), 3.69-3.56 (m, 1H), 2.85-2.64 (m, 4H), 2.46 (br s, 6H).

30

【0500】

実施例112及び113

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[5-[2-トランス-メチルシクロプロピル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビシクロ[1. 1. 1]ペンタニル]アセトアミド

40

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-[5-(2-メチルシクロプロピル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3-ビシクロ[1. 1. 1]ペンタニル]アセトアミドのラセミ混合物を、キラルSFCで分離して、以下のものを得た：

【0501】

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-[5-[2-メチルシクロプロピル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3-ビシクロ[1. 1. 1]ペンタニル]アセトアミド(SFCのピーク1、エナンチオマー1)。LC-MS: m/z = 392.3 [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95

50

(b r s, 1 H), 6.77 (dd, J = 2.9, 10.3 Hz, 1 H), 6.72-6.63 (m, 1 H), 4.45-4.39 (m, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 2.61 (s, 6 H), 1.85-1.79 (m, 1 H), 1.53-1.43 (m, 1 H), 1.34-1.24 (m, 1 H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 0.93 (ddd, J = 4.8, 6.1, 8.5 Hz, 1 H).

【0502】

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-[5-[2-メチルシクロプロピル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (SFCのピーク2、エナンチオマー2)。LC-MS: m/z = 392.3 [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.77 (dd, J = 2.8, 10.2 Hz, 1 H), 6.69 (ddd, J = 1.3, 2.9, 8.9 Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 2.61 (s, 6 H), 1.82 (td, J = 4.5, 8.7 Hz, 1 H), 1.53-1.43 (m, 1 H), 1.33-1.25 (m, 1 H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 3 H), 0.96-0.88 (m, 1 H).

【0503】

実施例 114

N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-2-[3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロペンタキシ]アセトアミド

tert-ブチル 2-シクロペンタ-3-エン-1-イルオキシアセテート

シクロペンタ-3-エン-1-オール (3.0 g、35.7 mmol)、tert-ブチル 2-ブモアセテート (10.4 g、53.5 mmol)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 (600 mg、1.8 mmol)、及び、H₂O (1.5 mL)を含むトルエン (60 mL)の混合物に対して、NaOH (21.4 g、535.0 mmol)を含むH₂O (20 mL)を加えた。当該反応混合物を、25℃で、4時間攪拌した。0℃で、水 (30 mL)を添加して、当該反応混合物の反応を停止し、そして、MTBE (3 × 30 mL)で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水 (30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

【0504】

tert-ブチル 2-(3-ヒドロキシシクロペンタキシ)アセテート

tert-ブチル 2-シクロペンタ-3-エン-1-イルオキシアセテート (1.0 g、5.0 mmol)を含むTHF (40 mL)の溶液に対して、0℃で、N₂下で、50分かけて、9-BBN (THF中0.5 M、12.1 mL)を滴下して加えた。当該反応混合物を、0℃で、10分間攪拌し、次いで、20℃にまで温めて、4時間攪拌した。次に、過ホウ酸ナトリウム一水和物 (1.5 g、15.1 mmol)を含む水 (56 mL)の懸濁液を加えた。当該反応混合物を、20℃で、12時間攪拌し、次いで、濾過し、そして、EtOAc (3 × 30 mL)で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水 (30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

【0505】

シス-[3-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエトキシ)シクロペンチル]4-ニトロベンゾエート

tert-ブチル 2-[3-ヒドロキシシクロペンタキシ]アセテート (2.8 g、13.0 mmol)、及び、4-ニトロ安息香酸 (2.4 g、14.2 mmol)を含むTHF (40 mL)の混合物に対して、20℃で、N₂下で、PPh₃ (5.1 g、19

． 4 mmol) を加えた。次に、0℃で、N₂ 下で、DIAD (13.1 g、64.7 mmol) を加えた。当該反応混合物を、20℃で、15時間攪拌した。当該反応混合物を、H₂O (30 mL) で希釈し、そして、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

【0506】

シス-tert-ブチル 2- (3-ヒドロキシシクロペントキシ) アセテート

シス- [3- (2-tert-ブトキシ-2-オキソエトキシ) シクロペンチル] 4-ニトロベンゾエート (3.8 g、10.4 mmol) を含むTHF (15 mL)、H₂O (3 mL)、及び、MeOH (30 mL) の混合物に対して、20℃で、N₂ 下で、K₂CO₃ (1.4 g、10.4 mmol) を加えた。当該反応混合物を、25℃で、16時間攪拌した。当該反応混合物を、H₂O (50 mL) で希釈し、そして、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

10

【0507】

シス-tert-ブチル 2- [3- (トリフルオロメトキシ) シクロペントキシ] アセテート

AgOTf (2.1 g、8.3 mmol) を含むEtOAc (20 mL) の混合物に対して、N₂ 下で、Selectfluor (1.5 g、4.2 mmol)、KF (0.6 g、11.1 mmol)、及び、シス-tert-ブチル 2- (3-ヒドロキシシクロペントキシ) アセテート (0.6 g、2.8 mmol) を加え、続いて、2-フルオロピリジン (0.8 g、8.3 mmol)、及び、TMSCF₃ (1.2 g、8.3 mmol) を加えた。当該反応混合物を、25℃で、16時間攪拌した。当該反応混合物を、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムで精製した。

20

【0508】

シス-2- [3- (トリフルオロメトキシ) シクロペントキシ] 酢酸

シス-tert-ブチル 2- [3- (トリフルオロメトキシ) シクロペントキシ] アセテート (100 mg、0.35 mmol) を含むDCM (3 mL) の混合物に対して、N₂ 下で、TFA (1.6 g、14.1 mmol) を一度に加えた。当該反応混合物を、40℃で、2時間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮した。

30

【0509】

N- [3- [5- [3-シス- (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] -1-ビシクロ [1.1.1] ペンタニル] -2- [3-シス (トリフルオロメトキシ) シクロペントキシ] アセトアミド

シス-2- [3- (トリフルオロメトキシ) シクロペントキシ] 酢酸 (60 mg、0.26 mmol) を含むDMF (1 mL) の混合物に対して、N₂ 下で、HATU (120 mg、0.32 mmol) を加えた。当該混合物を、20分間攪拌し、次いで、1- [5- [3-シス- (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] ビシクロ [1.1.1] ペンタン-3-アミンHCl塩 (86 mg、0.26 mmol; 8:1~10:1のシス:トランスの比率)、及び、DIEA (136 mg、1.05 mmol) を、0℃で、当該溶液に加えた。当該反応混合物を、20℃で、12時間攪拌した。H₂O (5 mL) を加えて、当該反応混合物の反応を停止し、そして、EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機物を、飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して、精製した。LC-MS: m/z = 500.4 [M + H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.06 (br s, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.95-3

40

50

. 83 (m, 2H), 3.31 (tt, $J = 10.12$, 7.76 Hz, 1H), 2.86 (dtd, $J = 9.76$, 7.26, 7.26, 2.82 Hz, 2H), 2.73–2.63 (m, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.14–2.05 (m, 3H), 2.05–1.91 (m, 2H), 1.89–1.79 (m, 1H).

【0510】

実施例115

2-スピロ[2.3]ヘキサン-5-イルオキシ-N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

1-[5-[3-シス-(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]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミンHCl塩(50 mg、0.15 mmol; 8:1~10:1のシス:トランスの比率)、2-スピロ[2.3]ヘキサン-5-イルオキシ酢酸(36 mg、0.23 mmol)、NEt₃(0.07 mL、0.49 mmol)、及び、T3P(0.27 mL、0.46 mmol、EtOAc中50%)を含むEtOAc(1.5 mL)を使用して、一般手順Aを用いて調製した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して、精製した。LC-MS, $m/z = 428.2$ [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.05 (s, 1H), 4.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 3.33 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.88 (dtd, $J = 7.4$, 2.5 Hz, 2H), 2.71–2.69 (m, 2H), 2.64 (s, 6H), 2.32–2.28 (m, 2H), 2.21 (td, $J = 7.5$, 3.8 Hz, 2H), 0.50–0.43 (m, 4H).

【0511】

実施例116

2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル]オキシ-N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

1-[5-[3-シス-(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]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミンHCl塩(75 mg、0.23 mmol; 8:1~10:1のシス:トランスの比率)、2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン-3-イル]オキシ酢酸(74 mg、0.35 mmol)、NEt₃(0.16 mL、1.15 mmol)、及び、T3P(0.41 mL、0.69 mmol、EtOAc中50%)を含むEtOAc(2.3 mL)を使用して、一般手順Aを用いて調製した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して、精製した。LC-MS, $m/z = 485.4$ [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.01 (s, 1H), 4.71 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.26 (五重項, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.77–3.72 (m, 2H), 3.38–3.28 (m, 3H), 3.07 (q, $J = 9.3$ Hz, 2H), 2.87 (dtd, $J = 11.2$, 6.0, 2.9 Hz, 2H), 2.74–2.66 (m, 2H), 2.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 6H).

【0512】

実施例117

2-[3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブチル]メトキシ-N-[3-[5-[3-シス-(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]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

1- [5- [3-シス- (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] ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-3-アミンHCl塩 (50 mg、0. 15 mmol; 8: 1~10: 1のシス: トランスの比率)、シス-2- [[3- (トリフルオロメトキシ) シクロブチル] メトキシ] 酢酸 (53 mg、0. 23 mmol)、NEt₃ (0. 11 mL、0. 77 mmol)、及び、T3P (0. 27 mL、0. 46 mmol、EtOAc中50%)を含むEtOAc (1. 5 mL)を使用して、一般手順Aを用いて調製した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して、精製した。LC-MS, m/z = 500. 3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 6. 94 (s, 1H), 4. 71 (t, J = 7. 5 Hz, 1H), 4. 60 (t, J = 7. 4 Hz, 1H), 3. 93 (d, J = 6. 8 Hz, 2H), 3. 54 (d, J = 5. 8 Hz, 2H), 3. 36-3. 31 (m, 1H), 2. 87 (qq, J = 6. 4, 2. 6 Hz, 2H), 2. 73-2. 65 (m, 2H), 2. 65 (d, J = 0. 5 Hz, 6H), 2. 54 (dtd, J = 12. 9, 7. 3, 3. 0 Hz, 2H), 2. 23 (dd, J = 8. 6, 6. 6 Hz, 1H), 2. 07 (td, J = 8. 8, 2. 2 Hz, 2H).

【0513】

実施例118

N- [3- [5- [1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピラゾール-4-イル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] -2- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] アセトアミド

シス-N- [1- [5- (1H-ピラゾール-4-イル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] -2- [3- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] アセトアミド (16 mg、0. 04 mmol)を、DMF (0. 8 mL)に溶解した。次に、Cs₂CO₃ (25 mg、0. 08 mmol)、及び、2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (0. 01 mL、0. 05 mmol)を加えた。得られた反応混合物を、周囲温度で、一晚攪拌した。当該反応混合物を、飽和NaHCO₃溶液 (5 mL)、及び、EtOAc (10 mL)で希釈した。これらの層を分離し、当該水層を、EtOAc (3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、水 (2×20 mL)、及び、飽和食塩水 (1×20 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して、精製した。LC-MS, m/z = 496. 3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 8. 16 (s, 1H), 8. 12 (s, 1H), 6. 96 (s, 1H), 4. 81 (q, J = 8. 2 Hz, 2H), 4. 36 (t, J = 7. 1 Hz, 1H), 3. 86 (s, 2H), 3. 75 (t, J = 6. 9 Hz, 1H), 2. 85 (qd, J = 6. 6, 3. 3 Hz, 2H), 2. 68 (s, 6H), 2. 32-2. 29 (m, 2H).

【0514】

実施例119

N- [3- [5- [1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピラゾール-3-イル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] -2- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] アセトアミド

シス-N- [1- [5- (1H-ピラゾール-3-イル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] -2- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] アセトアミド (48 mg、0. 12 mmol)を、DMF (1. 2 mL)に溶解した。次に、Cs₂CO₃ (76 mg、0. 23 mmol)、及び、2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (0. 02 mL、0. 14 mmol)を加えた。得られた反応混合物を、周囲温度で、一晚攪拌した。

当該反応混合物を、飽和NaHCO₃溶液（5 mL）、及び、EtOAc（10 mL）で希釈した。これらの層を分離し、当該水層を、EtOAc（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を、水（2×20 mL）、及び、飽和食塩水（1×20 mL）で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して、精製した。LC-MS, m/z = 496.4 [M+H]⁺. ¹H-NMR（400 MHz; CDCl₃）: δ 7.67（d, J = 2.5 Hz, 1H）, 7.07（d, J = 2.5 Hz, 1H）, 6.95（s, 1H）, 4.86（q, J = 8.2 Hz, 2H）, 4.35（t, J = 7.2 Hz, 1H）, 3.85（s, 2H）, 3.75（t, J = 6.9 Hz, 1H）, 2.85（dtd, J = 9.9, 6.7, 3.2 Hz, 2H）, 2.71（d, J = 40.0 Hz, 6H）, 2.34-2.27（m, 2H）.

10

【0515】

実施例120

2-（4-シクロプロピルフェノキシ）-N-〔3-〔5-〔3-シス-（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〕-1-ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕アセトアミド

1-〔5-〔3-シス-（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〕ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタン-3-アミン（50 mg、0.17 mmol; 8:1~10:1のシス:トランスの比率）、2-（4-シクロプロピルフェノキシ）酢酸（50 mg、0.26 mmol）、NEt₃（0.12 mL、0.86 mmol）、及び、T3P（0.3 mL、0.52 mmol、EtOAc中50%）を含むEtOAc（1.7 mL）を使用して、一般手順Aを用いて調製した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して、精製した。LC-MS, m/z = 464.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR（400 MHz; CDCl₃）: δ 7.10-7.05（m, 3H）, 6.87-6.83（m, 2H）, 4.72（t, J = 7.5 Hz, 1H）, 4.44（s, 2H）, 3.34（td, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H）, 2.92-2.85（m, 2H）, 2.75-2.67（m, 2H）, 2.67（s, 6H）, 1.89（dt, J = 9.3, 4.2 Hz, 1H）, 0.98-0.93（m, 2H）, 0.67-0.63（m, 2H）.

20

30

【0516】

実施例121

2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-〔3-〔5-〔2-メチル-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〕-1-ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕アセトアミド

2-（4-クロロ-3-フルオロフェノキシ）-N-〔1-〔5-（2-メチルアゼチジン-3-イル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル〕-3-ビシクロ〔1. 1. 1〕ペンタニル〕アセトアミド; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸（13 mg、0.03 mmol）を、EtOAc（0.5 mL）に溶解した。次いで、水（0.5 mL）、NaHCO₃（11 mg、0.13 mmol）、及び、2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（0.01 mL、0.05 mmol）を加えた。得られた反応混合物を、50℃で、一晚攪拌した。当該反応混合物を、周囲温度まで冷却し、そして、飽和NaHCO₃溶液（5 mL）、及び、EtOAc（10 mL）で希釈した。これらの層を分離し、当該水層を、EtOAc（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して、精製した。LC-MS, m/z = 489.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR（400 MHz; CDCl₃）: δ 7.36（t, J = 8.6 Hz, 1H）, 6.97（s, 1H）, 6.79（dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H）, 6.71（ddd, J =

40

50

8. 9, 2. 7, 1. 1 Hz, 1H), 4. 44 (s, 2H), 3. 95 (t, J = 7. 3 Hz, 1H), 3. 68-3. 66 (m, 1H), 3. 55 (d, J = 8. 5 Hz, 1H), 3. 38 (dd, J = 8. 8, 7. 0 Hz, 1H), 3. 14 (d, J = 9. 7 Hz, 1H), 3. 06 (d, J = 9. 3 Hz, 1H), 2. 67 (d, J = 5. 5 Hz, 6H), 1. 37 (d, J = 6. 0 Hz, 3H).

【0517】

実施例122

tert-ブチル 3-[5-[3-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセチル]アミノ]-1-ピシクロ[1. 1. 1]ペンタニル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-2-メチルアゼチジン-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-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ピシクロ[1. 1. 1]ペンタニル]アセトアミド (60mg、0. 18mmol)、1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルアゼチジン-3-カルボン酸 (59mg、0. 27mmol)、NEt₃ (0. 13mL、0. 92mmol)、及び、T3P (0. 65mL、0. 55mmol、EtOAc中50%)を含むEtOAc (1. 8mL)を使用して、一般手順Cを用いて調製した。LC-MS, m/z = 451. 3 [M-C₄H₇]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃):

δ 7. 37 (t, J = 8. 6 Hz, 1H), 6. 96 (s, 1H), 6. 80 (dd, J = 10. 2, 2. 8 Hz, 1H), 6. 72 (ddd, J = 8. 9, 2. 8, 1. 2 Hz, 1H), 4. 54 (t, J = 6. 3 Hz, 1H), 4. 45 (s, 2H), 4. 19 (d, J = 8. 7 Hz, 1H), 4. 15 (d, J = 7. 2 Hz, 1H), 3. 53 (dd, J = 6. 6, 1. 9 Hz, 1H), 2. 68 (s, 6H), 1. 55 (d, J = 6. 3 Hz, 3H), 1. 49 (s, 9H).

【0518】

実施例123

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[5-[1-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチルエチル]アゼチジン-3-イル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ピシクロ[1. 1. 1]ペンタニル]アセトアミド

N-[1-[5-(アゼチジン-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]-3-ピシクロ[1. 1. 1]ペンタニル]-2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (45mg、0. 09mmol)を、CHCl₃ (0. 9mL)に溶解し、続いて、1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オン (1. 6mL、17. 76mmol)を加えた。次に、NaCNBH₃ (17mg、0. 27mmol)を、固体で、一度に加え、続いて、周囲温度で、MeOH (0. 9mL)を加えた。1時間後に、さらなる1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オン (1. 6mL、17. 76mmol)を加えた。さらに11時間後に、NaCNBH₃の残余の部分 (17mg、0. 27mmol)を加えた。合わせて20時間後に、当該反応混合物を、飽和NaHCO₃溶液 (15mL)、及び、EtOAc (40mL)で希釈した。これらの層を分離し、当該水層を、EtOAc (3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相HPLCを使用して、精製した。LC-MS, m/z = 489. 4 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃):

δ 7. 36 (t, J = 8. 6 Hz, 1H), 6. 99 (s, 1H), 6. 79 (dd, J = 10. 2, 2. 8 Hz, 1H), 6. 72-6. 69 (m, 1H), 4. 44 (s, 2H), 3. 95 (dd, J = 13. 1, 6. 2 Hz, 2H), 3. 81 (ddd, J = 8. 2, 5. 9

, 2.3 Hz, 1H), 3.62–3.58 (m, 2H), 2.97 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.67 (s, 6H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

【0519】

実施例124

2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N-[3-[5-[5-シス-(トリフルオロメトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (40 mg、0.12 mmol)、シス-5-(トリフルオロメトキシメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (39 mg、0.18 mmol)、NEt₃ (0.09 mL、0.61 mmol)、及び、T3P (0.44 mL、0.37 mmol、EtOAc中50%)を含むEtOAc (1.2 mL)を使用して、一般手順Cを用いて調製した。LC-MS, m/z = 506.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.36 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 7.5, 5.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 10.3, 4.2 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 10.3, 5.4 Hz, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.52–2.39 (m, 2H), 2.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.09 (t, J = 6.4 Hz, 1H).

【0520】

実施例125

2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N-[3-[5-[(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (40 mg、0.12 mmol)、2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)酢酸TFA塩 (51 mg、0.18 mmol)、NEt₃ (0.09 mL、0.61 mmol)、及び、T3P (0.44 mL、0.37 mmol、EtOAc中50%)を含むEtOAc (1.2 mL)を使用して、一般手順Cを用いて調製した。LC-MS, m/z = 457.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.36 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.10 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.35 (dt, J = 14.4, 7.3 Hz, 2H).

【0521】

実施例126

2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N-[3-[5-[[3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (40 mg、0.12 mmol)、2,2,2-トリフルオロ酢酸; 2-[3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-

1-イル] 酢酸 (54 mg、0.18 mmol)、NEt₃ (0.09 mL、0.61 mmol)、及び、T3P (0.22 mL、0.37 mmol、EtOAc 中 50%) を含む EtOAc (1.2 mL) を使用して、一般手順 C を用いて調製した。LC-MS, m/z = 475.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.39-7.34 (m, 1H), 6.95 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.69 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.67 (s, 6H). 10

【0522】

実施例 127

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[5-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル) モルホリン-2-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル] アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(5-モルホリン-2-イル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル] アセトアミド; 2,2,2-トリフルオロ酢酸 (12 mg、0.02 mmol) を、EtOAc (0.5 mL) に溶解した。次いで、水 (0.5 mL)、NaHCO₃ (10 mg、0.11 mmol)、及び、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (0.01 mL、0.03 mmol) を、連続して加えた。得られた反応混合物を、50℃に、6時間加熱し、続いて、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (0.01 mL、0.03 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、50℃の温度で、一晚攪拌した。当該反応混合物を、周囲温度にまで冷却し、そして、飽和 NaHCO₃ 溶液 (5 mL)、及び、EtOAc (10 mL) で希釈した。これらの層を分離し、当該水層を、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相 HPLC を使用して、精製した。LC-MS, m/z = 505.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.39-7.35 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.83-6.75 (m, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 4.92-4.82 (m, 1H), 4.53-4.33 (m, 2H), 4.14-3.99 (m, 1H), 3.96-3.80 (m, 1H), 3.31-3.18 (m, 1H), 3.17-3.03 (m, 2H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.70 (d, J = 1.7 Hz, 6H). 20

【0523】

実施例 128

tert-ブチル 2-[5-[3-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ) アセチル] アミノ]-1-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル] モルホリン-4-カルボキシレート 40

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル] アセトアミド (48 mg、0.15 mmol)、4-(tert-ブトキシカルボニル) モルホリン-2-カルボン酸 (51 mg、0.22 mmol)、NEt₃ (0.10 mL、0.73 mmol)、及び、T3P (0.52 mL、0.44 mmol、EtOAc 中 50%) を含む EtOAc (1.5 mL) を使用して、一般手順 C を用いて調製した。LC-MS, m/z = 467.2 [M-C₄H₇]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.36 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.7 50

9 (dd, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 1H), 6.71 (ddd, $J = 8.9, 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 10.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.28–4.25 (m, 1H), 4.07–4.03 (m, 1H), 3.97–3.92 (m, 1H), 3.75–3.69 (m, 1H), 3.41–3.33 (m, 1H), 3.19–3.12 (m, 1H), 2.64 (s, 6H), 1.47 (s, 9H).

【0524】

実施例129

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[5-[(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[1-(ヒドラジンカルボニル)-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド (40 mg、0.12 mmol)、2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)酢酸; 2,2,2-トリフルオロ酢酸 (49 mg、0.18 mmol)、) NEt_3 (0.09 mL、0.61 mmol)、及び、T3P (0.44 mL、0.37 mmol、EtOAc 中 50%) を含む EtOAc (1.2 mL) を使用して、一般手順 C を用いて調製した。LC-MS, $m/z = 443.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7.39–7.33 (m, 1H), 6.97–6.95 (m, 1H), 6.81–6.78 (m, 1H), 6.73–6.70 (m, 1H), 4.44–4.43 (m, 2H), 3.98 (dt, $J = 2.1, 1.0$ Hz, 2H), 3.86–3.79 (m, 4H), 2.68 (s, 6H).

【0525】

実施例130

2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-N-[3-[5-[1-(2,2-ジフルオロエチル)アゼチジン-3-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]アセトアミド

N-[1-[5-(アゼチジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド (45 mg、0.11 mmol) を、EtOAc (1.8 mL) に溶解した。次に、水 (1.0 mL)、 NaHCO_3 (49 mg、0.57 mmol)、及び、2,2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (0.02 mL、0.14 mmol) を、0℃で、順次加えた。得られた反応混合物を、50℃の温度で、一晩攪拌した。当該反応混合物を、周囲温度にまで冷却し、そして、飽和 NaHCO_3 溶液 (5 mL)、及び、EtOAc (10 mL) で希釈した。これらの層を分離し、当該水層を、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗反応混合物を、逆相 HPLC を使用して、精製した。LC-MS, $m/z = 457.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7.36 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 10.2, 2.9$ Hz, 1H), 6.71 (ddd, $J = 8.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.80 (tt, $J = 55.8, 4.3$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.98–3.93 (m, 1H), 3.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.62–3.59 (m, 2H), 2.95–2.86 (m, 2H), 2.65 (d, $J = 5.3$ Hz, 6H).

【0526】

実施例131

10

20

30

40

50

2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ) -N- [3- [5- (2, 2-ジフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ) -N- [1- (ヒドラジンカルボニル) -3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド (40 mg、0. 12 mmol)、3, 3-ジフルオロ-2, 2-ジメチル-プロパン酸 (25 mg、0. 18 mmol)、NEt₃ (0. 09 mL、0. 61 mmol)、及び、T3P (0. 22 mL、0. 37 mmol、EtOAc 中 50%) を含む EtOAc (1. 2 mL) を使用して、一般手順 A を用いて調製した。当該粗反応混合物を、逆相 HPLC を使用して、精製した。LC-MS, m/z = 430. 2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7. 36 (t, J = 8. 6 Hz, 1H), 6. 96 (s, 1H), 6. 80 (dd, J = 10. 2, 2. 8 Hz, 1H), 6. 71 (ddd, J = 8. 9, 2. 9, 1. 2 Hz, 1H), 5. 95 (t, J = 56. 0 Hz, 1H), 4. 45 (s, 2H), 2. 68 (s, 6H), 1. 54 (s, 6H).

10

【0527】

実施例 132

2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ) -N- [3- [メチル- [2- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] エチル] アミノ] -1-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

20

これまでに説明した手順と同様の手順を介して、標記化合物を得た。LC-MS, m/z = 481. 4, 483. 4 [M+H]⁺.

【0528】

実施例 133

2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ) -N- [1- [2- [シス-3- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] エチルアミノ] -3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル] アセトアミド

30

N- (1-アミノ-3-ビシクロ [1. 1. 1] ペンタニル) -2- (4-クロロ-3-フルオロ-フェノキシ) アセトアミド (258. 64 mg、0. 91 mmol)、2- [3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ] アセトアルデヒド (120. mg、0. 61 mmol)、及び、酢酸 (200 mg、3. 33 mmol) を、DCE (5 mL) に溶解した。当該反応混合物を、室温で、一晚攪拌した。当該反応混合物を、含水 1N NaOH (50 mL)、及び、DCM (50 mL) で希釈した。これらの層を分離し、そして、水層を、DCM (3×150 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該粗材料混合物を、分取 HPLC で精製した。¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7. 38-7. 33 (m, 1H), 6. 89-6. 87 (m, 1H), 6. 80-6. 77 (m, 1H), 6. 70 (dtd, J = 8. 9, 2. 6, 1. 3 Hz, 1H), 4. 35-4. 28 (m, 1H), 3. 72-3. 61 (m, 2H), 3. 57-3. 46 (m, 2H), 2. 91-2. 88 (m, 1H), 2. 83-2. 76 (m, 2H), 2. 63-2. 44 (m, 5H), 2. 33-2. 19 (m, 7H). LC-MS m/z = 467. 36 [M+H]⁺.

40

【0529】

表 1 に示した以下の実施例を、これまでに説明した手順と同様の手順で合成した。

実施例 134~138

【表 6】

実施例	LC-MS (m/z , $[M+H]^+$)	一般手順
134	490.3	手順H
135	458.3	手順H
136	440.4	手順H
137	440.3	手順H
138	458.3	手順H

10

【0530】

実施例 139

N-(3-(4-(4-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド

N-(3-(2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド

2-プロモ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン(403mg、1.51mmol)、及び、N-(3-アミノピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミドHCl塩(500mg、1.36mmol)を含むMeCN(5mL)を使用して、一般手順Fを用いて調製した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。LC-MS: m/z : 447.2 $[M+H]^+$.

20

【0531】

N-(3-(N-(2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル)ホルムアミド)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド

N-(3-(2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル)アミノ)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド(235mg、0.53mmol)を含むDCM(0.9mL)を使用して、一般手順Gを用いて調製した。LC-MS: m/z : 475.2 $[M+H]^+$.

30

【0532】

N-(3-(4-(4-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド

N-(3-(N-(2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル)ホルムアミド)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド(100mg、0.21mmol)を含むAcOH(3mL)を使用して、一般手順Hを用いて調製した。LC-MS: m/z : 456.2 $[M+H]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.71-7.68 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.35 (五重項, $J = 7.09$ Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.75 (五重項, $J = 6.88$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 9.86$, 6.56, 6.56, 3.30 Hz, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.24-2.37 (m, 2H).

40

【0533】

(実施例 140~145)

50

表 1 に示した以下の実施例を、これまでに説明した手順と同様の手順で合成した。
 実施例 1 4 0 ~ 1 4 5

【表 7】

実施例	LC-MS (m/z , $[M+H]^+$)	一般手順
1 4 0	4 5 4. 4	手順 H
1 4 1	4 5 6. 2	手順 H
1 4 2	4 5 4. 4	手順 H
1 4 3	4 5 8. 0	手順 H
1 4 4	4 5 8. 0	手順 H
1 4 5	4 3 0. 1	手順 A

10

【0 5 3 4】

実施例 1 4 6

N- (3- (4- (4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)-2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド

N- (3- ((2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル) アミノ) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)-2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド

20

N- (3- ((2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル) アミノ) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)-2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミドを、N- (3-アミノビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)-2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド HCl 塩 (1. 0 g、3. 02 mmol)、及び、2-ブロモ-1- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) エタノン (760 mg、3. 02 mmol) を含む MeCN (40 mL) を使用して、一般手順 F を用いて調製した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の産物を得た。LC-MS: m/z : 465. 2 $[M+H]^+$.

30

【0 5 3 5】

N- (3- (N- (2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル) アミノ) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)-2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド

N- (3- (N- (2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル) ホルムアミド) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)-2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミドを、N- (3- ((2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル) アミノ) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)-2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド (750 mg、1. 61 mmol) を含む DCM (8. 0 mL) を使用して、一般手順 G を用いて調製した。LC-MS: m/z : 493. 2 $[M+H]^+$.

40

【0 5 3 6】

N- (3- (4- (4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)-2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド

N- (3- (4- (4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)-2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミドを、N- (3- (N- (2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-オキソエチル) ホルムアミド) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)-2- (3-シス- (トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセト

50

アミド（700 mg、1.42 mmol）を含むAcOH（10 mL）を使用して、一般手順Hを用いて調製した。LC-MS: m/z: 474.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）: δ 8.08（t, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.53（s, 1H）, 7.38-7.35（m, 1H）, 7.20（dd, J = 1.8, 8.6 Hz, 1H）, 7.14（dd, J = 1.9, 11.1 Hz, 1H）, 6.95（s, 1H）, 4.35（五重項, J = 7.2 Hz, 1H）, 3.86（s, 2H）, 3.75（五重項, J = 6.9 Hz, 1H）, 2.85（dtd, J = 3.3, 6.6, 9.9 Hz, 2H）, 2.66（s, 6H）, 2.39-2.23（m, 2H）.

10

【0537】

表1に示した以下の実施例を、これまでに説明した手順と同様の手順で合成した。

実施例147～156

【表8】

実施例	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	一般手順
147	454.4	手順H
148	508.1	手順H
149	508.1	手順H
150	490.1	手順H
151	491.4	手順H
152	448.2	手順A
153	444.3	手順A
154	486.2	手順A
155	471.0	手順A
156	458.3	手順A

20

【0538】

30

実施例157及び158

6-クロロ-N-（3-（5-（3-シス-（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）ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）クロマン-2-カルボキサミド

3-（5-（3-シス-（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）ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミンHCl塩（77 mg、0.23 mmol；8:1～10:1のシス:トランスの比率）、及び、6-クロロクロマン-2-カルボン酸（50 mg、0.23 mmol）を含むEtOAc（2 mL）を使用して、一般手順Aを用いて調製した。精製は、分取HPLC（Waters Xbridge 150 mm×25 mm、5 μm；移動相：[A:水（10 mM NH₄HCO₃）、及び、B:MeCN]、B%:10分間で40%～65%）を使用して行い、続いて、キラルSFC（Chiralpak AD-3、150 mm×4.6 mm、3 μm）；移動相：[A:CO₂、及び、B:MeOH（0.05% IPA）、B%:6分間で10%～40%、流量:2.5 mL/分、波長:220 nm、システム背圧:1500 psi）を行って、以下のものを得た：

40

【0539】

実施例157、SFCにて最初に溶出するピーク：¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）: δ 7.12 - 7.07（m, 2H）, 7.06（s, 1H）, 6.84（d, J = 8.6 Hz, 1H）, 4.71（五重項, J = 7.5 Hz, 1H）, 4.45（dd, J = 2.8, 1

50

0.0 Hz, 1H), 3.33 (tt, J = 7.7, 10.2 Hz, 1H), 2.90 – 2.78 (m, 4H), 2.69 (br d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 1.98 (ddd, J = 5.4, 10.4, 13.8 Hz, 1H). LC-MS: m/z: 484.2 [M + H]⁺.

【0540】

実施例158、SFCにて2番目に溶出するピーク：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.12 – 7.07 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.71 (五重項, J = 7.6 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 2.8, 10.1 Hz, 1H), 3.38 – 3.28 (m, 1H), 2.92 – 2.76 (m, 4H), 2.73 – 2.66 (m, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 1.98 (ddd, J = 5.3, 10.3, 19.0 Hz, 1H). LC-MS: m/z: 484.2 [M + H]⁺.

10

【0541】

表1に示した以下の実施例を、これまでに説明した手順と同様の手順で合成した。

実施例159～161

【表9】

実施例	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	一般手順
159	468.2	手順A
160	468.2	手順A
161	465.2	手順A

20

【0542】

実施例162

N-[1-[5-[3-シス-(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]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アセトアミド

1-[5-[3-シス-(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]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミンHCl塩(8:1～10:1、シス-ジアステレオマーが優勢である)(100mg、0.31mmol)、NEt₃(155mg、1.53mmol)、T3P溶液(117mg、0.37mmol、EtOAc中50%)、及び、2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]酢酸(81mg、0.37mmol)を含むEtOAc(1.5mL)を、20℃で使用して、一般手順Aを用いて調製した。当該残渣を、逆相分取HPLCで精製して、所望の産物を得た。LC-MS: m/z: = 492.7 [M+H]⁺.

40

【0543】

表1に示した以下の実施例を、これまでに説明した手順と同様の手順で合成した。

実施例163～165

【表 10】

実施例	LC-MS (m/z , $[M+H]^+$)	一般手順
163	502.24	手順A
164	479.58	手順A
165	469.2	手順A

【0544】

実施例 166

N-[1-[5-[3-シス-(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]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]-6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボキサミド

1-[5-[3-シス-(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]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミンHCl塩(8:1~10:1、シス-ジアステレオマーが優勢である)(50mg、0.15mmol)、6-(トリフルオロメチル)キノリン-2-カルボン酸(44mg、0.18mmol)、NEt₃(0.11mL、0.77mmol)、及び、T3P(58mg、0.18mmol、EtOAc中50%)を含むEtOAc(0.77mL)を使用して、一般手順Aを用いて調製した。逆相分取HPLCで精製した。LC-MS: m/z : 513.8 $[M+H]^+$. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.29-8.25 (m, 2H), 7.98 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 3.37 (tt, J = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.78-2.69 (m, 2H).

【0545】

実施例 167

3-クロロ-N-[1-[5-[3-シス-(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]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]キノリン-7-カルボキサミド

1-[5-[3-シス-(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]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミンHCl塩(8:1~10:1、シス-ジアステレオマーが優勢である)(50mg、0.15mmol)、及び、3-クロロキノリン-7-カルボン酸(38mg、0.18mmol)、NEt₃(0.11mL、0.77mmol)、及び、T3P溶液(58mg、0.18mmol、EtOAc中50%)を含むEtOAc(0.77mL)を使用して、一般手順Aを用いて調製した。逆相分取HPLCで精製した。LC-MS: m/z : 479.3 $[M+H]^+$. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 8.20-8.19 (m, 1H), 8.06 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 3.34 (qt, J = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.79-2.65 (m, 8H).

【0546】

表1に示した以下の実施例を、これまでに説明した手順と同様の手順で合成した。

実施例 168~188

10

20

30

40

【表 1 1】

実施例	LC-MS (m/z , $[M+H]^+$)	一般手順
168	479.4	手順A
169	479.3	手順A
170	452.4	手順A
171	468.3	手順A
172	469.7	手順A
173	508.7	手順A
174	493.7	手順A
175	485.2	手順A
176	469.2	手順A
177	469.1	手順A
178	453.3	手順A
179	512.3	手順A
180	452.4	手順A
181	468.3	手順A
182	479.3	手順A
183	480.2, 482.0	手順A
184	523.2, 525.1	手順A
185	502.3	手順A
186	502.4	手順A
187	445.6	手順A
188	446.6	手順A

10

20

30

【0547】

実施例 189

6-フルオロ-N-[1-[5-[3-シス-(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]-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]キノリン-2-カルボキサミド

1-[5-[3-シス-(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]ビシクロ[1.1.1]ペンタン-3-アミンHCl塩(8:1~10:1、シス-ジアステレオマーが優勢である)(45mg、0.14mmol)、及び、6-フルオロキノリン-2-カルボン酸(40mg、0.21mmol)を含むEtOAc(1.4mL)を使用して、一般手順Aに従って調製した。逆相分取HPLCで精製した。LC-MS: m/z : 463.5 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.68 (s, 1H), 8.34-8.29 (m, 2H), 8.15 (dd, J = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 9.2, 8.2, 2.8 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 4.77-4.70 (m, 1H), 3.36 (tt, J = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.77-2.69 (m, 2H).

40

【0548】

表1に示した以下の実施例を、これまでに説明した手順と同様の手順で合成した。

実施例 190~235

50

【表 1 2 - 1】

実施例	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	一般手順
1 9 0	5 2 3 . 2	手順 A
1 9 1	4 4 6 . 8	手順 A
1 9 2	4 8 5 . 3	手順 A
1 9 3	5 1 3 . 2	手順 A
1 9 4	4 8 6 . 2	手順 A
1 9 5	4 8 0 . 3	手順 A
1 9 6	4 9 7 . 3	手順 A
1 9 7	4 5 0 . 2	
1 9 8	4 7 3 . 2	
1 9 9	4 9 3 . 3	
2 0 0	3 3 8 . 1	
2 0 1	4 7 6 . 2	
2 0 2	4 6 0 . 2	手順 A
2 0 3	4 5 8 . 3	
2 0 4	4 9 3 . 3	
2 0 5	4 5 8 . 2	
2 0 6	4 9 3 . 3	
2 0 7	4 9 3 . 3	
2 0 8	4 9 3 . 3, 4 9 5 . 3	
2 0 9	4 9 3 . 3, 4 9 5 . 3	

10

20

30

【表 1 2 - 2】

実施例	LC-MS (m/z , $[M+H]^+$)	一般手順
2 1 0	4 1 7. 3	
2 1 1	4 7 6. 2	
2 1 2	4 6 0. 3	
2 1 3	3 8 9. 1	
2 1 4	3 8 7. 4	
2 1 5	4 2 2. 4	
2 1 6	4 0 9. 3	
2 1 7	4 3 4. 3	
2 1 8	4 3 4. 3	
2 1 9	4 0 9. 3, 4 1 1. 4	
2 2 0	4 2 3. 4	
2 2 1	4 5 1. 3	
2 2 2	4 5 1. 3	
2 2 3	4 5 3. 3	
2 2 4	4 9 2. 1	
2 2 5	4 9 6. 3	
2 2 6	5 0 0. 4	
2 2 7	4 7 5. 3	
2 2 8	4 7 4. 2	
2 2 9	4 7 2. 2	
2 3 0	4 5 7. 2	
2 3 1	4 9 2. 0	
2 3 2	4 8 8. 2	
2 3 3	4 3 1. 1	手順A
2 3 4	4 3 1. 2	
2 3 5	4 8 8. 4	

10

20

30

40

50

【0 5 4 9】

実施例 2 3 6

N- (3- (1- (4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル)-2- (3-シス- (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 2- ((4-クロロ-3-フルオロフェニル) アミノ) アセテート
4-クロロ-3-フルオロアニリン (5. 0 g、34. 4 mmol)、及び、tert-ブチル 2-プロモアセテート (7. 4 g、37. 8 mmol) を含む DMF (50 mL) の溶液に対して、DIEA (5. 33 g、41. 2 mmol)、及び、NaI (1. 0 g、6. 87 mmol) を一度に加えた。当該混合物を、80℃にまで加熱し、そして、16時間攪拌した。当該混合物を、水 (200 mL) に注ぎ、そして、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。LC-MS: m/z : 204. 1 $[M-t-Bu+H]^+$, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7. 50

1.4 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.38–6.28 (m, 2H), 4.41 (br s, 1H), 3.75 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.50 (s, 9H).

【0550】

2-((4-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)酢酸

tert-ブチル 2-((4-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)アセテート (4.0 g、15.4 mmol) を含む 1, 4-ジオキサン (20 mL) の溶液に対して、TFA (5 mL) を加え、そして、当該混合物を、16 時間、80 °C にまで加熱した。当該混合物を、減圧下で濃縮した。当該残渣を、含水 HCl (20 mL、6 N) に分散させ、そして、当該混合物を、減圧下で濃縮した。当該残渣を、トルエン (50 mL) で、2 回共蒸発させ、PE:EtOAc (50 mL、v:v 1:1) で粉碎し、濾過した。濾過ケーキを減圧下で乾燥させて、標記化合物を得た。LC-MS: m/z : 204.1 $[M+H]^+$.

10

【0551】

2-(4-クロロ-3-フルオロ-N-ニトロソアニリノ)酢酸

2-(4-クロロ-3-フルオロアニリノ)酢酸 (2.4 g、10.0 mmol) を含む H_2O (20 mL)、及び、MeCN (10 mL) の溶液に対して、 $NaNO_2$ (690 mg、10.0 mmol) を加え、そして、当該混合物を、15 °C で、16 時間攪拌した。当該混合物を、減圧下で濃縮して MeCN を除去し、そして、残存する水性混合物を濾過した。濾過ケーキを、 H_2O (2 × 10 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥させて所望の産物を得た。 ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13.23 (br s, 1H), 7.84–7.71 (m, 2H), 7.55 (dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H).

20

【0552】

3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1, 2, 3-オキサジアゾール-3-イウム-5-オレート

2-(4-クロロ-3-フルオロ-N-ニトロソアニリノ)酢酸 (1.5 g、6.45 mmol) を含む AC_2O (15 mL) の溶液を、100 °C にまで、2 時間加熱した。当該混合物を、減圧下で濃縮し、当該残渣を、水 (20 mL) に分散させ、次いで、濾過した。当該濾過ケーキを、水 (2 × 10 mL) で洗浄し、次いで、減圧下で乾燥させて、所望の化合物を得た。LC-MS: m/z : 215.0 $[M+H]^+$.

30

【0553】

N-(3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド

3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1, 2, 3-オキサジアゾール-3-イウム-5-オレート (50 mg、0.23 mmol)、N-(3-エチルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド (71 mg、0.23 mmol)、及び、 NEt_3 (70 mg、0.70 mmol) を含む $t-BuOH$ (1 mL) の溶液に対して、4-[7-(4-スルホナトフェニル)-1, 10-フェナントロリン-4-イル]ベンゼンスルホン酸二ナトリウム (25 mg、0.046 mmol)、続いて、 $CuSO_4$ (7.0 mg、0.046 mmol) を含む H_2O (0.5 mL) の溶液、そして、アスコルビン酸ナトリウム (92 mg、0.46 mmol) を含む H_2O (0.5 mL) の溶液を加えた。当該混合物を、60 °C にまで、3 時間加熱した。当該混合物を、15 °C にまで冷却し、そして、水 (5 mL) で希釈した。当該水相を、EtOAc (2 × 5 mL) で抽出し、合わせた有機層を、飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取 TLC で精製し、そして、分取 HPLC でさらに精製して、所望の化合物を得た。LC-MS: m/z : 474.3 $[M+H]^+$. ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (s, 1H),

40

50

7.56 (s, 1H), 7.55–7.51 (m, 1H), 7.47–7.36 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.37–4.30 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.76–3.69 (m, 1H), 2.86–2.80 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.32–2.25 (m, 2H).

【0554】

表1に示した以下の実施例を、これまでに説明した手順と同様の手順で合成した。

実施例237～247

【表13】

実施例	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)	一般手順
237	458.4	
238	481.3	
239	475.1	手順A
240	434.0	手順A
241	475.1	
242	458.1	
243	458.2	
244	459.4	
245	459.3	
246	467.2	
247	475.3	

10

20

【0555】

実施例248

N-(3-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)イソオキサゾール-5-イル)ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド

30

(E)-4-クロロ-3-フルオロベンズアルデヒドオキシム

4-クロロ-3-フルオロベンズアルデヒド(2.0g、12.6mmol)、及び、NH₂OH・HCl(1.05g、15.1mmol)を含むEtOH(20mL)の溶液に対して、0℃で、NaOH(757mg、18.9mmol)を含むH₂O(5mL)を滴下して加え、そして、当該混合物を、15℃にまで温めて、3時間攪拌した。当該混合物を、水(20mL)で希釈し、そして、減圧下で濃縮してEtOHを除去した。当該水相を、EtOAc(2×10mL)で抽出し、合わせた有機層を、飽和食塩水(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、そのものを、直接使用した。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.07 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.41 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31–7.22 (m, 1H).

40

【0556】

(Z)-4-クロロ-3-フルオロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド

(E)-4-クロロ-3-フルオロベンズアルデヒドオキシム(500mg、2.88mmol)を含むDMF(5.0mL)の溶液に対して、0℃で、NCS(423mg、3.17mmol)を含むDMF(3.0mL)の溶液を滴下して加え、そして、当該混合物を、15℃にまで温めて、4時間攪拌した。当該混合物を、飽和含水NH₄Cl(20mL)で希釈し、そして、EtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水(3×20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして

50

、減圧下で濃縮して残渣を得て、そのものを、直接使用した。LC-MS: m/z : 208.0 [M+H]⁺.

【0557】

N-(3-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)イソキサゾール-5-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド

N-(3-エチニルビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス(トリフルオロメトキシ)シクロブトキシ)アセトアミド(50mg、0.16mmol)、及び、(Z)-4-クロロ-3-フルオロ-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド(69mg、0.33mmol)を含むDMF(2mL)の溶液に対して、NEt₃(25mg、0.25mmol)を加え、そして、当該混合物を、60℃にまで、2時間加熱した。当該反応混合物を、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取HPLCで精製した。LC-MS: m/z : 475.3 [M+H]⁺. ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.54-7.43 (m, 2H), 6.93 (br s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.79-3.71 (m, 1H), 2.83 (br dd, J = 3.2, 6.4 Hz, 2H), 2.57 (s, 6H), 2.28 (br d, J = 7.2 Hz, 2H).

【0558】

表1に示した以下の実施例を、これまでに説明した手順と同様の手順で合成した。
実施例249~253

【表14】

実施例	LC-MS (m/z , [M+H] ⁺)
249	472.1
250	415.0
251	457.0
252	475.1
253	472.2

【0559】

実施例254

N-(3-(4-(2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-シス(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 N-(3-イミダゾール-1-イル-1-ビシクロ[1.1.1]ペントニル)カルバメート

ホルムアルデヒド(4.09g、50.4mmol、37%)を含むMeOH(20mL)の混合物に対して、tert-ブチル N-(1-アミノ-3-ビシクロ[1.1.1]ペントニル)カルバメート(2.0g、10.1mmol)、及び、酢酸アンモニウム(3.89g、50.4mmol)を加えた。オキシアルデヒド(2.93g、50.4mmol)を滴下して加え、そして、当該混合物を、20℃で、12時間攪拌した。当該反応混合物を、飽和含水NaHCO₃溶液で、pH=7~8に調整し、そして、当該水相を、DCM:MeOH(v:v=3:1、3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物を得た。LC-MS: m/z : 250.2 [M+H]⁺.

【0560】

tert-ブチル N-[3-(4,5-ジヨードイミダゾール-1-イル)-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]カルバメート

tert-ブチル N-(3-イミダゾール-1-イル-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル)カルバメート (1.0 g、4.01 mmol) を含む DMF (10 mL) の混合物に対して、NIS (2.71 g、12.03 mmol) を加え、そして、当該混合物を、50℃にまで、7時間加熱した。当該反応混合物を、水 (30 mL)、及び、飽和含水 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL) の混合物に注ぎ込み、次いで、EtOAc (3×40 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得て、このものを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.54 (s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 2.68 (s, 6H), 1.54–1.42 (m, 9H).

10

【0561】

tert-ブチル N-[3-(4-ヨードイミダゾール-1-イル)-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]カルバメート

tert-ブチル N-[3-(4,5-ジヨードイミダゾール-1-イル)-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]カルバメート (300 mg、0.60 mmol) を含む THF (5.0 mL) の混合物に対して、−78℃で、i-PrMgCl (2 M、0.45 mL) を加え、そして、当該反応混合物を、−78℃で、1時間攪拌した。当該反応混合物を、飽和含水 NH_4Cl (10 mL) で希釈し、そして、EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。当該残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の産物を得た。LC-MS: m/z: 376.0 [M+H]⁺.

20

【0562】

tert-ブチル N-[3-[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾール-1-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]カルバメート

tert-ブチル N-[3-(4-ヨードイミダゾール-1-イル)-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]カルバメート (100 mg、0.27 mmol)、[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸 (110 mg、0.53 mmol)、CsF (121 mg、0.80 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (20 mg、0.027 mmol)、及び、ベンジル(トリエチル)アンモニウムクロリド (6 mg、0.027 mmol) の混合物を、トルエン (1 mL)、及び、H₂O (1 mL) の入ったマイクロ波管に入れて密封し、そして、マイクロ波照射下で、110℃で、2時間加熱した。当該反応混合物を、濾過し、濾過物を、減圧下で濃縮した。当該残渣を、分取 TLC で精製して、所望の産物を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.07 (br s, 1H), 2.57 (s, 6H), 1.49 (s, 9H).

30

40

【0563】

2-[1-(1-アミノ-3-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル)イミダゾール-4-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェノール HCl 塩

tert-ブチル N-[3-[4-[2-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]イミダゾール-1-イル]-1-ビシクロ[1.1.1]ペンタニル]カルバメート (60 mg、0.15 mmol) を含む HCl/EtOAc (4 M、2 mL) を、25℃で、10分間攪拌した。当該反応混合物を、減圧下で濃縮して残渣を得て、そのものを、直接使用した。

【0564】

50

N-（3-（4-（2-ヒドロキシ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）-1H-イミダゾール-1-イル）ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-2-（3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）アセトアミド

2-（3-シス-（トリフルオロメトキシ）シクロブトキシ）酢酸（19 mg、0.086 mmol）を含むDMF（1.0 mL）の混合物に対して、0℃で、HATU（36 mg、0.10 mmol）、2-[1-（1-アミノ-3-ピシクロ[1.1.1]ペンタニル）イミダゾール-4-イル]-5-（トリフルオロメチル）フェノールHCl塩（30 mg、0.087 mmol）、及び、N-メチルモルホリン（26 mg、0.26 mmol）を加えた。当該反応混合物を、室温にまで温め、そして、40分間攪拌した。当該混合物を、H₂O（10 mL）で希釈し、そして、EtOAc（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水（10 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして、減圧下で濃縮して残渣を得た。当該残渣を、分取HPLCで精製した。LC-MS： m/z： 506.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）： δ 12.32（br s, 1H），7.57（d, J = 1.2 Hz, 1H），7.50（d, J = 8.2 Hz, 1H），7.30（d, J = 1.1 Hz, 1H），7.22（d, J = 1.0 Hz, 1H），7.07（d, J = 8.1 Hz, 1H），6.97（s, 1H），4.36（五重項, J = 7.1 Hz, 1H），3.87（s, 2H），3.75（五重項, J = 6.8 Hz, 1H），2.92-2.80（m, 2H），2.69（s, 6H），2.38-2.23（m, 2H）.

【0565】

表1に示した以下の実施例を、これまでに説明した手順と同様の手順で合成した。

実施例255～269

【表15】

実施例	LC-MS (m/z, [M+H] ⁺)
255	515.1
256	488.2
257	472.2
258	503.0
259	474.1
260	504.2
261	390.2
262	462.1
263	456.1
264	474.1
265	491.1
266	511.1
267	483.1
268	483.1
269	492.1

【0566】

実施例270

N-（3-（4-（4-クロロ-2,3-ジフルオロフェニル）-1H-イミダゾール-1-イル）ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-2-（3-シス-（トリフ

ルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド

4-クロロ-2, 3-ジフルオロベンゾイルクロリド

4-クロロ-2, 3-ジフルオロ安息香酸 (1.0 g、5.19 mmol) (COCl)₂ (725 mg、5.71 mmol)、及び、DMF (2 mL) を含む THF (20 mL) を使用して、0℃で、N₂ 下で、一般手順 D を用いて調製した。当該混合物を、1 時間攪拌した。当該反応混合物を、直接使用した。

【0567】

2-ブロモ-1-(4-クロロ-2, 3-ジフルオロフェニル) エタノン

4-クロロ-2, 3-ジフルオロベンゾイルクロリド TMSCHN₂ (2 M、5.19 mL)、及び、HBr (2.10 g、10.4 mmol、40%) を使用して、一般手順 E を用いて調製した。当該混合物を、1 時間攪拌した。当該粗産物 (0.8 g、57%) を、淡黄色の油として直接使用した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.73-7.68 (m, 1H), 8.34-7.32 (m, 1H), 4.47 (s, 2H).

【0568】

N-(3-((2-(4-クロロ-2, 3-ジフルオロフェニル)-2-オキシエチル) アミノ) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド

2-ブロモ-1-(4-クロロ-2, 3-ジフルオロフェニル) エタノン (200 mg、0.74 mmol)、N-(3-アミノビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド HCl 塩 (245 mg、0.74 mmol)、及び、Na₂CO₃ (315 mg、2.97 mmol) を含む MeCN (5 mL) を使用して、40℃で、1 時間、一般手順 F を用いて調製した。当該残渣を、減圧下で濃縮して、標記化合物を得た。LC-M: m/z = 483.2 [M+H]⁺.

【0569】

N-(3-(N-(2-(4-クロロ-2, 3-ジフルオロフェニル)-2-オキシエチル) ホルムアミド) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド

N-(3-((2-(4-クロロ-2, 3-ジフルオロフェニル)-2-オキシエチル) アミノ) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド (400 mg、0.83 mmol)、Ac₂O (483 mg、3.31 mmol)、及び、HCOOH (1.5 mL) を含む DCM (2 mL) を使用して、1 時間、0℃で、一般手順 G を用いて調製した。当該残渣を、分取 TLC (PE: EtOAc = 1:1) で精製し、所望の産物を得た。LC-MS: m/z = 511.2 [M+H]⁺.

【0570】

N-(3-(4-(4-クロロ-2, 3-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド

N-(3-(N-(2-(4-クロロ-2, 3-ジフルオロフェニル)-2-オキシエチル) ホルムアミド) ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)-2-(3-シス-(トリフルオロメトキシ) シクロブトキシ) アセトアミド (150 mg、0.29 mmol)、及び、NH₄OAc (113 mg、1.47 mmol) を含む AcOH (10 mL) を使用して、110℃で、N₂ 下で、16 時間、一般手順 H を用いて調製した。当該残渣を、以下の条件下で、分取 HPLC (中性) で精製した: カラム: Waters Xbridge 150×25 mm、5 μM; 移動相: [水 (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 10 分間で 45%~75% で、目的の産物を得た。LC-MS: m/z = 492.1 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.85 (ddd, J = 2.0, 7.2, 8.8 Hz, 1H

10

20

30

40

50

), 7.54 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 1.2, 4.0$ Hz, 1H), 7.21 (ddd, $J = 2.0, 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.35 (五重項, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.75 (五重項, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.85 (dtd, $J = 3.2, 6.8, 10.0$ Hz, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.35 - 2.24 (m, 2H).

【0571】

表1に示した以下の実施例を、これまでに説明した手順と同様の手順で合成した。

実施例271～277

10

【表16】

実施例	LC-MS (m/z , $[M+H]^+$)
271	492.1
272	520.1
273	548.2
274	462.1
275	422.4
276	476.3
277	496.4

20

【0572】

選択した化合物のプロトンNMRデータを、表3に示す。

表3

【表 3 - 1】

実施例	プロトンNMRデータ
159	^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.09 (s, 1 H), 6.84 (dd, J = 6.30, 1.53 Hz, 2 H), 6.80 (br d, J = 8.56 Hz, 1 H), 4.71 (五重項, J = 7.55 Hz, 1 H), 4.43 (dd, J = 10.21, 2.75 Hz, 1 H), 3.33 (tt, J = 10.18, 7.73 Hz, 1 H), 2.76 - 2.93 (m, 4 H), 2.66 - 2.73 (m, 2 H), 2.65 (s, 6 H), 2.40 - 2.48 (m, 1 H), 1.92 - 2.04 (m, 1 H). LC-MS: m/z : 468.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
160	^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.09 (s, 1 H), 6.84 (dd, J = 6.30, 1.53 Hz, 2 H), 6.80 (br d, J = 8.44 Hz, 1 H), 4.71 (五重項, J = 7.55 Hz, 1 H), 4.43 (dd, J = 10.21, 2.75 Hz, 1 H), 3.33 (tt, J = 10.18, 7.73 Hz, 1 H), 2.78 - 2.96 (m, 4 H), 2.68 - 2.77 (m, 2 H), 2.64 (s, 6 H), 2.39 - 2.48 (m, 1 H), 1.92 - 2.03 (m, 1 H)

10

20

【表 3 - 2】

実施例	プロトンNMRデータ
207	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (t, $J = 8.60$ Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.77 (dd, $J = 10.14$, 2.87 Hz, 1 H), 6.69 (ddd, $J = 8.99$, 2.81, 1.21 Hz, 1 H), 4.53 - 4.63 (m, 1 H), 4.45 - 4.52 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.60 (t, $J = 8.49$ Hz, 1 H), 3.11 (dd, $J = 8.49$, 6.95 Hz, 1 H), 2.41 - 2.58 (m, 8 H), 2.10 - 2.25 (m, 3 H)
208	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (t, $J = 8.60$ Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.77 (dd, $J = 10.14$, 2.87 Hz, 1 H), 6.69 (dt, $J = 8.93$, 1.38 Hz, 1 H), 4.54 - 4.63 (m, 1 H), 4.44 - 4.52 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.60 (t, $J = 8.49$ Hz, 1 H), 3.11 (dd, $J = 8.49$, 6.95 Hz, 1 H), 2.42 - 2.57 (m, 8 H), 2.10 - 2.24 (m, 3 H)
209	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (t, $J = 8.60$ Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.77 (dd, $J = 10.14$, 2.87 Hz, 1 H), 6.69 (dt, $J = 8.93$, 1.38 Hz, 1 H), 4.82 (五重項, $J = 6.67$ Hz, 1 H), 4.51 - 4.62 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.62 (t, $J = 8.49$ Hz, 1 H), 3.08 (t, $J = 7.94$ Hz, 1 H), 2.54 - 2.63 (m, 1 H), 2.46 - 2.53 (m, 7 H), 2.33 - 2.46 (m, 3 H)
210	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (t, $J = 8.60$ Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.77 (dd, $J = 10.14$, 2.87 Hz, 1 H), 6.69 (dd, $J = 9.26$, 2.21 Hz, 1 H), 4.82 (五重項, $J = 6.78$ Hz, 1 H), 4.51 - 4.60 (m, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.62 (t, $J = 8.60$ Hz, 1 H), 3.04 - 3.14 (m, 1 H), 2.54 - 2.64 (m, 1 H), 2.46 - 2.53 (m, 7 H), 2.33 - 2.45 (m, 3 H)

10

20

30

40

【表 3-3】

実施例	プロトンNMRデータ
218	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 6.77 (dd, $J = 2.8, 10.3$ Hz, 1H), 6.68 (ddd, $J = 1.2, 2.8, 8.9$ Hz, 1H), 4.54 – 4.45 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.12 – 2.97 (m, 2H), 2.70 – 2.30 (m, 11H)
219	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 2.9, 10.3$ Hz, 1H), 6.69 (td, $J = 1.4, 8.9$ Hz, 1H), 4.54 – 4.45 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.12 – 2.99 (m, 2H), 2.72 – 2.26 (m, 11H)

10

20

【0573】

分離条件

選択した化合物の分離条件は、以下の通りである。

【0574】

化合物157及び158を、以下の条件下で、SFCで分離した：カラム：Chiralpak AD-3 150mm×4.6mm、3 μ m；移動相：移動相：SFC用のAは、 CO_2 、Bは、MeOH (0.05% IPA)、勾配：6分間でAでのBが10%～40%。流量：2.5mL/分、波長：220nm、システム背圧：1500psi。

【0575】

化合物159及び160を、以下の条件下で、SFCで分離した：カラム：DAICEL Chiralpak AD-H (250mm×30mm、5 μ m)；移動相：A： CO_2 。B：0.1% NH_4OH を含むMeOH；勾配：AでのB%：5分間で25%～25%)。

30

【0576】

化合物208及び209を、以下の条件下で、SFCで分離した：当該残渣を、逆相分取HPLC (Nano-micro Kromasil C18 100mm×30mm、5 μ m；移動相：A：0.1% TFAを含む水、B：MeCN、勾配：AでのB%：10分間で45%～65%)、次いで、キラルSFC (Chiralpak IC-H 250mm×30mm、5 μ m；移動相：A： CO_2 、B：0.1% NH_4OH を含むIPA、勾配：AでのB%：6分間で45%～45%)で精製した。

40

【0577】

化合物217及び218を、以下の条件下で、SFCで分離した：当該残渣を、SFC (Chiralpak AD-H 250mm×30mm、5 μ m、40℃；移動相：A： CO_2 、B：0.1% NH_4OH を含むMeOH、勾配：AでのB%：6分間で35%～35%、流量：70g/分、圧力100bar)で精製した。

【0578】

生化学的实施例1

化合物の生化学的アッセイ

細胞ストレスは、4つの真核生物開始因子2 α キナーゼの1つを介して統合的ストレス

50

応答経路の活性化を招き、かつ、包括的な翻訳を停止する一方で、細胞ストレスへの応答に重要な（転写因子4を活性化する）ATF4などの選択転写産物の翻訳を許容する。通常の条件では、ATF4の5'UTRでの小さなオープンリーディングフレーム（ORF）がリボソームを占有し、そして、ATF4のコード配列の翻訳を妨げる。しかしながら、ストレス条件では、リボソームは、これらの上流のORFを通過してスキャンし、そして、ATF4のコーディング配列で優先的に翻訳を開始する。このように、当該翻訳、つまりは、ATF4のタンパク質レベルとは、ISR経路活性化の読み出しのことである。したがって、uORFと、ATFのコード配列の開始点とを、ナノルシフェラーゼなどの一般的な細胞レポーターに融合させると、ISR経路活性の高感度で高スループットの読み出しが可能になる。

10

【0579】

本明細書で提供する化合物を、以下のアッセイで試験した。ヒト完全長5'非翻訳領域（5'-UTR）と、その開始コドンに欠いたナノルシフェラーゼ（NLuc）コード配列の上流のATF4遺伝子のコード配列の小さな部分とを融合して、ATF4ナノルシフェラーゼレポーターを構築した。具体的には、EcoRI制限酵素部位で5'を、そして、BamHI制限酵素部位で3'に隣接したATF4転写変異体2（NCBINM_182810.2）のヌクレオチド+1～+364（転写開始部位に対して）を合成し、そして、pLVX-EFla-IRE5-Puroレンチウイルスベクター（Clontech）のEcoRI/BamHIクロニング部位にクロニングした。レンチウイルス粒子を、製造業者の指示に従って、Lenti-Xシングルショット（VSV-G、Clontech）で生成し、そして、ヒトH4神経膠腫細胞株（ATCC HTB-148）の形質導入に使用した。H4細胞を、 $1.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ ピューロマイシンで選択し、そして、限界希釈でクローン細胞株を生成した。この細胞株を利用して、統合ストレス応答（ISR）アッセイを生成し、そして、発光読み出しを介して、ISR経路阻害剤の活性を評価した。これらのH4 ATF4-NLuc（クローン17）細胞株を、DMEM+10%ウシ胎児血清の96ウェルまたは384ウェルのそれぞれに、15,000または2,500細胞の密度で播種する。24時間後に、ジメチルスルホキシド（DMSO）で希釈した試験化合物を、37℃で、30分間加え、続いて、50 μm 垂ヒ酸ナトリウム水溶液で、さらに6時間、ISR経路を活性化する。NanoGloルシフェラーゼ試薬（N1150、Promega）を、製造業者の指示に従って加え、そして、（ATF4翻訳のレベル、つまり、ISR経路活性化に対応する）発光シグナルを、発光検出機能を備えた標準プレートリーダーで読み取る。

20

30

【0580】

以下の表では、試験した化合物の活性を、以下の表4に示す。+++ = $\text{IC}_{50} < 1 \mu\text{M}$ ；++ = $\text{IC}_{50} = 1 \sim 10 \mu\text{M}$ ；+ = $\text{IC}_{50} > 10 \mu\text{M}$ 。

表4

【表 4－1】

実施例	活性
1	++
2	++
3	+++
4	++
5	+++
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+++
11	+++
12	+++
13	+++
14	+++

実施例	活性
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	+++
24	+++
25	+++
26	+++
27	+++
28	+++

実施例	活性
29	+++
31	++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	++
38	+++
39	+++
40	+++
41	+++
42	++
43	+++

実施例	活性
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	+++
49	+++
50	+++
51	+++
52	+++
53	+++
55	+++
56	++
57	++
58	+++

【表 4 - 2】

実施例	活性	実施例	活性	実施例	活性	実施例	活性
59	++	110	+++	161	+++	212	+++
60	+++	111	+++	162	+++	213	++
61	+++	112	+++	163	+++	214	+++
62	+++	113	+++	164	+++	215	++
63	+++	114	++	165	+++	216	+++
64	+++	115	++	166	+++	217	++
65	+++	116	++	167	+++	218	+++
66	+++	117	++	168	+++	219	+
67	+++	118	++	169	+++	220	+++
68	+++	119	++	170	+++	221	+++
69	+++	120	+++	171	+++	222	+++
70	+++	121	+++	172	++	223	++
71	+++	122	+++	173	+++	224	+++
72	+++	123	+++	174	+++	225	+++
73	++	124	+++	175	+++	226	+++
74	+++	125	+++	176	+++	227	+++
75	++	126	+++	177	+++	228	+++
76	+++	127	+++	178	+++	229	+++
77	+++	128	++	179	+++	230	+++
78	+++	129	++	180	++	231	+++
79	+++	130	+++	181	+++	232	+++
80	+++	131	+	182	+++	233	+++
81	+++	132	+++	183	+++	234	++
82	+++	133	+++	184	+++	235	+++
83	++	134	+++	185	+++	236	+++
84	+++	135	+++	186	+++	237	+++
85	++	136	+++	187	+++	238	+++
86	+++	137	+++	188	+++	239	+++
87	+++	138	+++	189	+++	240	+++
88	+++	139	+++	190	+++	241	+++
89	+++	140	+++	191	+++	242	+++
90	+	141	+++	192	+++	243	+++
91	+++	142	+++	193	+++	244	+++
92	+++	143	+++	194	+++	245	+++
93	+++	144	+++	195	+++	246	+++
94	++	145	+++	196	+++	247	+++
95	+++	146	+++	197	+++	248	+++
96	+++	147	+++	198	+++	249	+++
97	++	148	+++	199	+++	250	+++
98	++	149	+++	200	+++	251	+++
99	+	150	+++	201	+++	252	+++
100	+++	151	+++	202	+++	253	+++
101	++	152	+++	203	+++	254	+++
102	++	153	+++	204	+++	255	+++
103	+++	154	+++	205	+++	256	+++
104	+++	155	+++	206	+++	257	+++
105	+++	156	+++	207	+++	258	+++
106	+++	157	+++	208	+++	259	+++
107	+++	158	+++	209	+++	260	+++
108	+++	159	+++	210	+++	261	++
109	+++	160	+++	211	+++	262	+++

10

20

30

40

【表 4－3】

実施例	活性
263	+++
264	+++
265	+++
266	+++

実施例	活性
267	+++
268	+++
269	+++
270	+++

実施例	活性
271	+++
272	+++
273	+++
274	+++

実施例	活性
275	+++
276	+++
277	+++

【0581】

特定の化合物の具体的なデータを、表 5 に示す。

表 5

10

【表 5】

実施例	IC ₅₀
3	0.0092
6	0.0025
15	0.0171
49	0.0182
51	0.0137
61	0.0019
70	0.0028
81	0.0118

実施例	IC ₅₀
133	0.0181
136	0.0220
139	0.0043
146	0.0037
148	0.0026
151	0.0355
152	0.0382
157	0.0092

実施例	IC ₅₀
161	0.0134
162	0.0149
163	0.0085
166	0.0081
167	0.0439
169	0.0038
179	0.1025
189	0.0285

実施例	IC ₅₀
236	0.0215
248	0.0282
254	0.0053
269	0.0075
270	0.0011

20

【0582】

生物学の実施例 2

MDCK I I－MDR 1 透過性

血液脳関門（BBB）は、循環血液を、中枢神経系（CNS）の細胞外液から分離する。受動膜透過性（Papp）、及び、P-gp（P-糖タンパク質）基質流出ポテンシャルを、BBBを通過する化合物の有効透過性のインビトロモデルとして、MDCK I I－MDR 1 細胞株を使用して決定した。GF120918（P-gp 阻害剤）の非存在下、及び、存在下で、SOLVO Biotechnologyから入手した予め播種したMDCK I I－MDR 1 細胞（Corning HTS Transwell-96）を使用して、双方向アッセイ（頂端側から側底側（A→B）、及び、側底側から頂端側（B→A））を実施した。HBSS+12.5mM HEPES pH7.4 輸送緩衝剤を使用して、3 μMで、90分（分間）、アッセイを3回行った。提供する側、及び、受け取る側に由来する試料をインキュベートした後に、ウェルを取り外し、そして、LC-MS/MSで測定した。質量と分子量が公知である適切な内部標準（IS）を含むアセトニトリルを用いたタンパク質沈殿で、試料を抽出した。当該沈殿物を、3000rpm（回転数/分）で、10分間遠心分離した。次いで、上清を回収し、必要に応じて希釈をして、LC-MS/MSシステムに注入した。試験品とISに関する特定の親/娘イオンペアを使用して、試験品を選択的に測定した。Papp（見かけの透過性、nm/秒 [ナノメートル/秒] で表す）値を、次の式に従って計算した：

30

40

【数 1】

$$Papp(nm/sec) = \left(\frac{dQ}{dt} \right) \times \left(\frac{1}{C_0} \right) \times \left(\frac{1}{A} \right)$$

【0583】

式中、dQ/dt は、透過速度であり、C₀ は、ドナー溶液の初期濃度（IS 比として表す）であり、A 及び B は、フィルターの表面積（細胞単層の表面積）である。

【0584】

単層流出比（ER）は、次の式を使用して導き出した：

50

【数 2】

$$\text{排出比} = \left(\frac{B - AP_{app}(nm/sec)}{A - BP_{app}(nm/sec)} \right)$$

【0585】

MDCK I I-MDR1 排出比が 2.5 以下の化合物は、血液脳関門を通過する能力を備えている、と考えられる。

【0586】

以下の化合物は、MDCK I I-MDR1 排出比が、2.5 以下であると認められた：
実施例 3、実施例 6、実施例 49、実施例 61、実施例 70、実施例 81、実施例 133、
実施例 139、実施例 146、実施例 166、実施例 169、実施例 189、実施例 236、
実施例 248、実施例 254、及び、実施例 270。

10

【0587】

特に断りのない限り、本明細書で使用するすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する当業者が一般に理解するものと同じ意味を有する。

【0588】

本明細書に例示的に記載した本発明は、本明細書に具体的に開示していないあらゆる要素（複数可）、制限（複数可）の非存在下でもやはり実施し得る。したがって、例えば、用語「含む（comprising）」、「含む（including）」、「含む（containing）」などは、広範かつ無制限に解釈する。さらに、本明細書で使用する用語及び表現は、限定を意図するものではなく、説明のための用語として使用をしており、かかる用語及び表現の使用には、提示し、かつ、説明した特徴、または、その一部のあらゆる等価物を除外する意図はなく、特許請求した本発明の範囲内において様々な変更が可能である、ことを認識すべきである。

20

【0589】

本明細書において引用した全ての刊行物、特許出願、特許、及び、その他の参考文献を、各文献が、援用されることが個別かつ具体的に明示しており、しかも、その全内容が本明細書において記載されているものと同然に、本明細書の一部を構成するものとして援用する。矛盾が生じた場合は、定義を含め、本明細書が優先する。本開示は、上記した実施形態と併せて記載しているが、前出の説明及び実施例は、例示を目的とするものであり、本開示の範囲を限定するものではない、ことを理解すべきである。本開示の範囲内に含まれるその他の態様、利点、及び、変更は、本開示に関連する当業者には自明である。

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US18/45868

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - C07C 211/38, 217/52, 233/05 (2018.01)
CPC - C07C 211/38, 217/52, 233/05

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2017/0183355 A1 (SYROS PHARMACEUTICALS, INC.) 29 June 2017; paragraphs [0040], [0074], [0083]-[0090], [0092], [0095]-[0096]	1, 4
Y	WO 2012/145569 A1 (SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC) 26 October 2012; paragraphs [0064], [0067]	1, 4
A	US 2016/0075654 A1 (KALYRA PHARMACEUTICALS, INC.) 17 March 2016; entire document	1, 4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 September 2018 (19.09.2018)

Date of mailing of the international search report

26 NOV 2018

Name and mailing address of the ISA/

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Shane Thomas

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-1774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US18/45868

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 5-21, 24-34, 37-49
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

-***-Please See Within the Next Supplemental Box-***-

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 4

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US18/45868

-Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking -

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Groups I+, Claims 1-4 (in-part), 22-23 (in-part), 35-36 (in-part); compound of Formula (I), wherein L is a heteroalkylene; x is 1; z is 0; X1 is O; R1 is hydrogen; R2 is hydrogen; R3 is hydrogen; R10 is halo; and y is 1 (first exemplary compound structure), and methods associated therewith.

The compound, compositions and methods will be searched to the extent the compound encompasses a compound of Formula (I), wherein L is a heteroalkylene; x is 1; z is 0; X1 is O; R1 is hydrogen; R2 is hydrogen; R3 is hydrogen; R10 is halo; and y is 1 (first exemplary compound structure). Applicant is invited to elect additional compound(s), with fully specified structure (e.g. no optional or variable atoms or substituents) for each, to be searched. Additional compound(s) will be searched upon the payment of additional fees. It is believed that claims 1 (in-part) and 4 (in-part) encompass this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass a compound of Formula (I), wherein L is a heteroalkylene; x is 1; z is 0; X1 is O; R1 is hydrogen; R2 is hydrogen; R3 is hydrogen; R10 is halo; and y is 1 (first exemplary compound structure). Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound structure(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be a compound of Formula (I), wherein L is a heterocyclyl; x is 1; z is 0; X1 is O; R1 is hydrogen; R2 is hydrogen; R3 is hydrogen; R10 is halo; and y is 1 (first exemplary elected compound structure).

Groups I+ share the technical features including: a compound of Formula (I), wherein L is a heteroalkylene; x is 1; z is 0; X1 is O; R1 is hydrogen; R2 is hydrogen; R3 is hydrogen; R10 is halo; and y is 1.

However, these shared technical features are previously disclosed by US 2017/0183355 A1 (SYROS PHARMACEUTICALS, INC.) (hereinafter 'Syros') in view of WO 2012/145569 A1 (SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC) (hereinafter 'Signal').

Syros discloses a compound of Formula I: as shown, wherein: L is a heteroalkylene; z is 0; X1 is O; R1 is hydrogen; R3 is hydrogen; each of R4 and R5 is independently hydrogen; R10 is halo; and y is 1 (compound of formula I wherein Z is cycloalkyl substituted by halogen (R10 is halo and y is 1), R4 is ii-11 (X1 is O) wherein L3 is C1 alkylene wherein the methylene unit is replaced with -NR6- wherein R6 (R1) is hydrogen, Y is O, z is 0, and RE1 (R3) is hydrogen, R2 and R3 are C1-C4 alkenes and Q is a bond, wherein one or more methylene units of the C1-C4 alkenes is replaced with a heteroatom group (L is a heteroalkylene); paragraphs [0040], [0074], [0083]-[0090], [0092], [0095]-[0098]), but Syros does not disclose wherein x is 1; and R2 is hydrogen. However, Signal discloses wherein x is 1; and R2 is hydrogen (compound of formula IB wherein R3 is the third shown moiety (x is 1), n is 2, one R3' is halo and one R3' is - (C0-3 alkyl)OR wherein R is C1-4 alkyl (R2 is hydrogen); paragraphs [0064], [0067]). It would have been obvious to a person of ordinary skill in the art, at the time of the invention, to have modified the compound, as previously disclosed by Syros, in order to have provided wherein x is 1; and R2 is hydrogen, as previously disclosed by Signal, for providing kinase inhibitors useful in the treatment of inflammatory conditions (Signal; paragraphs [0002], [0014], [0045]; Syros; abstract).

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Syros and Signal references, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 K 31/165 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
 C 0 7 D 413/04 (2006.01)
 C 0 7 D 271/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4192 (2006.01)
 C 0 7 D 249/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/42 (2006.01)
 A 6 1 K 31/421 (2006.01)
 C 0 7 D 261/08 (2006.01)
 C 0 7 D 263/32 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4196 (2006.01)
 C 0 7 D 249/08 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4164 (2006.01)
 C 0 7 D 233/61 (2006.01)
 C 0 7 D 263/20 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 C 0 7 D 491/048 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 413/06 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 C 0 7 D 233/64 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
 A 6 1 K 31/428 (2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5025 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
 A 6 1 K 31/502 (2006.01)
 A 6 1 K 31/498 (2006.01)
 A 6 1 K 31/517 (2006.01)
 C 0 7 D 263/38 (2006.01)
 A 6 1 K 31/41 (2006.01)
 C 0 7 D 257/04 (2006.01)
 C 0 7 D 271/06 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4015 (2006.01)
 C 0 7 D 207/26 (2006.01)
 C 0 7 D 233/42 (2006.01)

A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 K 31/165
 A 6 1 K 31/4245
 C 0 7 D 413/04 C S P
 C 0 7 D 271/10
 A 6 1 K 31/4192
 C 0 7 D 249/04 5 0 3
 A 6 1 K 31/42
 A 6 1 K 31/421
 C 0 7 D 261/08
 C 0 7 D 263/32
 A 6 1 K 31/4196
 C 0 7 D 249/08 5 0 4
 A 6 1 K 31/4164
 C 0 7 D 233/61 1 0 1
 C 0 7 D 263/20
 A 6 1 K 31/4439
 C 0 7 D 413/12
 A 6 1 K 31/519
 C 0 7 D 487/04 1 4 0
 C 0 7 D 491/048
 A 6 1 K 31/437
 C 0 7 D 471/04 1 0 8 E
 C 0 7 D 413/06
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 233/64 1 0 1
 C 0 7 D 401/12
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/4709
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 A
 A 6 1 K 31/428
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 D 471/04 1 0 1
 A 6 1 K 31/5025
 C 0 7 D 487/04 1 4 4
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/502
 C 0 7 D 471/04 1 0 8 A
 A 6 1 K 31/498
 A 6 1 K 31/517
 C 0 7 D 249/04 5 0 2
 C 0 7 D 263/38
 A 6 1 K 31/41

4 C 0 8 6
 4 C 2 0 6
 4 H 0 0 6

C O 7 D 233/36	(2006.01)	C O 7 D 257/04	A
C O 7 D 207/27	(2006.01)	C O 7 D 271/06	
C O 7 D 207/38	(2006.01)	A 6 1 K 31/4015	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	C O 7 D 207/26	
C O 7 D 403/04	(2006.01)	C O 7 D 233/42	
C O 7 D 403/12	(2006.01)	C O 7 D 233/36	
A 6 1 K 31/423	(2006.01)	C O 7 D 207/27	Z
C O 7 D 263/56	(2006.01)	C O 7 D 207/38	
A 6 1 K 31/415	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C O 7 D 231/12	(2006.01)	C O 7 D 403/04	
C O 7 D 417/04	(2006.01)	C O 7 D 403/12	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	C O 7 D 263/56	
C O 7 D 291/04	(2006.01)	A 6 1 K 31/415	
C O 7 D 271/113	(2006.01)	C O 7 D 231/12	C
A 6 1 K 31/27	(2006.01)	C O 7 D 249/08	5 3 5
		C O 7 D 417/04	
		C O 7 D 257/04	E
		A 6 1 K 31/422	
		A 6 1 K 31/4178	
		C O 7 D 291/04	
		C O 7 D 271/113	
		A 6 1 K 31/27	

(31)優先権主張番号 62/608,504

(32)優先日 平成29年12月20日(2017.12.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 クレイグ, ロバート エー. ザ セカンド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポイント ブールバード 161, デナリ セラピューティクス インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 エストラダ, アンソニー エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポイント ブールバード 161, デナリ セラピューティクス インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 フェン, ジアンウェン エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポイント ブールバード 161, デナリ セラピューティクス インコーポレイテッド 気付

- (72)発明者 フォックス, ブライアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポ
イント ブールバード 161, デナリ セラピューティクス インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ヘイル, クリストファー アール. エイチ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポ
イント ブールバード 161, デナリ セラピューティクス インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 レクサ, カトリーナ ダブリュー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポ
イント ブールバード 161, デナリ セラピューティクス インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 オシポフ, マクシム
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポ
イント ブールバード 161, デナリ セラピューティクス インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 リマーチャック, トラビス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポ
イント ブールバード 161, デナリ セラピューティクス インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 スウィーニー, ザッカリー ケー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポ
イント ブールバード 161, デナリ セラピューティクス インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 デ ビセンテ フィダルゴ, ハビエル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポ
イント ブールバード 161, デナリ セラピューティクス インコーポレイテッド 気付

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB05 CC08 CC16 EE01 EE02 EE03 FF03 GG01
GG02 HH04

4C056 AA01 AB01 AB02 AC01 AC02 AC05 AD01 AD03 AE02 AE03
AF06 BA07 BA11 BB01 BB08 BC01 BC02 BC06 CA09 CC01
CD05 FA13 FA16 FB01 FB04 FC01

4C063 AA01 BB01 BB03 BB07 BB09 CC25 CC29 CC42 CC52 CC58
CC62 CC67 CC73 CC76 CC79 CC81 DD02 DD03 DD04 DD10
DD12 DD14 DD15 DD22 DD25 DD28 DD31 DD34 DD42 DD51
DD52 DD54 DD58 EE01

4C065 AA03 BB03 BB05 BB06 CC01 DD02 EE02 HH01 HH03 JJ02
KK08 LL01 PP02 PP04 PP16

4C069 AB15 AC17 BB02 BB05 BB12 BC12

4C086 AA01 AA02 AA03 BC08 BC36 BC38 BC42 BC60 BC67 BC69
BC70 BC71 BC73 BC84 BC85 BC94 CB05 CB22 GA02 GA07
GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA18
ZA22 ZA94 ZC35 ZC41 ZC61

4C206 AA01 AA02 AA03 GA06 GA07 GA30 HA22 KA01 KA08 MA01
MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA94 ZC35 ZC41
ZC61

4H006 AA01 AB21 BJ20 BJ50 BM71 BM72 BP20 BP30 BV24