

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和5年9月1日(2023.9.1)

【国際公開番号】WO2020/100959

【出願番号】特願2020-556150(P2020-556150)

【国際特許分類】

C 0 7 D 2 7 1 / 1 1 3 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 9 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 1 / 0 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 7 / 0 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 3 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 7 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 7 / 0 8 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 7 / 0 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 1 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 9 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 1 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 7 / 0 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 5 / 0 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 7 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 1 / 1 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 1 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 1 / 2 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 5 / 0 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 7 / 0 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 9 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 5 / 2 8 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 3 / 0 8 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 1 / 1 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 9 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 4 1 3 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 4 1 3 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 4 1 3 / 1 2 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 4 1 3 / 1 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 4 2 4 5 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 4 9 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 5 3 8 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 5 5 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 5 5 3 (2 0 0 6 . 0 1)

C 0 7 D 4 8 7 / 1 0 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

C 0 7 D 2 7 1 / 1 1 3 C S P

A 6 1 P 2 5 / 0 0

10

20

30

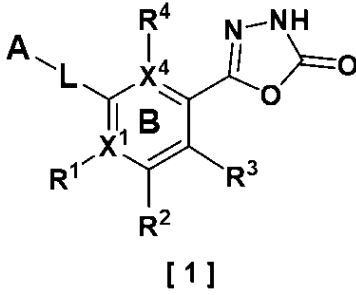
40

50

A 6 1 P 29/00	1 0 1	
A 6 1 P 11/06		
A 6 1 P 37/02		
A 6 1 P 13/12		
A 6 1 P 1/04		
A 6 1 P 17/00		
A 6 1 P 37/08		
A 6 1 P 37/06		
A 6 1 P 11/00		
A 6 1 P 35/00		10
A 6 1 P 19/00		
A 6 1 P 21/04		
A 6 1 P 17/06		
A 6 1 P 35/02		
A 6 1 P 7/00		
A 6 1 P 31/16		
A 6 1 P 31/04		
A 6 1 P 31/22		
A 6 1 P 15/02		
A 6 1 P 7/06		20
A 6 1 P 9/12		
A 6 1 P 3/10		
A 6 1 P 25/28		
A 6 1 P 13/08		
A 6 1 P 31/14		
A 6 1 P 9/10	1 0 1	
A 6 1 P 43/00	1 1 1	
C 0 7 D 413/04		
C 0 7 D 413/10		
C 0 7 D 413/12		30
C 0 7 D 413/14		
A 6 1 K 31/4245		
A 6 1 K 31/454		
A 6 1 K 31/496		
A 6 1 K 31/538		
A 6 1 K 31/55		
A 6 1 K 31/553		
C 0 7 D 487/10		

【手続補正書】	40
【提出日】令和5年8月23日(2023.8.23)	
【手続補正1】	
【補正対象書類名】特許請求の範囲	
【補正対象項目名】全文	
【補正方法】変更	
【補正の内容】	
【特許請求の範囲】	
【請求項1】	
次の式[1]:	

【化1】



10

[式中、

X^1 は、炭素原子、または窒素原子であり、

R^1 は、 X^1 が炭素原子の場合、水素原子、ハロゲン原子、アルキル、アルケニル、非芳香族炭素環式基、ジハロアルキル、トリハロアルキル、アルコキシ、ジハロアルコキシ、トリハロアルコキシ、アルキルスルホニル、シアノ、芳香族炭素環式基、または芳香族複素環式基であり、

X^1 が窒素原子の場合、 R^1 は存在せず、

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル、非芳香族炭素環式基、トリハロアルキル、ペンタフルオロスルファニル (SF_5)、シアノ、アミノ、またはニトロであり、

R^1 、および R^2 は隣接する原子と一緒にあって、インダゾール環を形成してもよく、

20

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキルであり、

X^4 は、炭素原子、または窒素原子であり、

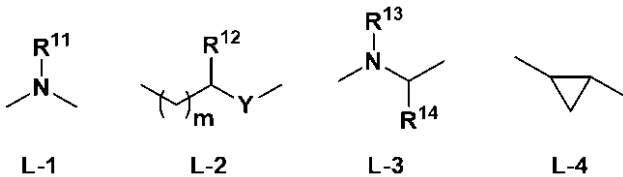
R^4 は、 X^4 が炭素原子の場合、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキルであり、

X^4 が窒素原子の場合、 R^4 は存在せず、

ここで X^1 および X^4 は、両方とも窒素原子であることはなく、

L は、結合手、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、または以下の L-1、L-2、L-3、L-4 :

【化2】

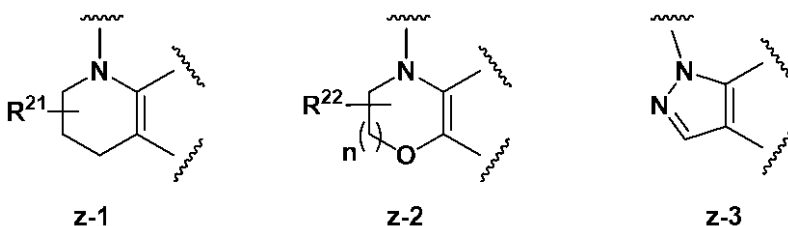


30

(各基の左側の結合手は式 [1] の A に結合し、右側の結合手は式 [1] の環 B に結合する。 R^{11} 、 R^{13} 、および R^{14} はそれぞれ水素原子、またはアルキルであり、 R^{12} は水素原子、アルキル、モノハロアルキル、ジハロアルキル、またはトリハロアルキルであり、 R^{13} は水素原子、アルキルであり、Y は O、S、または $-NR^{15}-$ であり (ここで R^{15} は水素原子、またはアルキルである。)、m は 0、1、または 2 である。) で表される基であり、 R^1 および R^{15} (L が L-2 であり、Y が $-NR^{15}-$ の場合) は、隣接する原子と一緒にあって、以下の z-1、z-2、z-3 :

40

【化3】



(R^{21} は水素原子、オキソ ($=O$)、またはアルコキシイミノ ($=N-O-R^{23}$) で

50

あり、 n は1または2であり、 $R^{2,2}$ は水素原子またはアルキルである。))

で表される基であり、

Aは、アミノアルキルアミノ、非芳香族複素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、または1,3-ジオキサ-2-イルを表し、

Aにかかる非芳香族複素環式基は以下の(1)~(7)からなる群から選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよく：

- (1) アミノ(-NH₂)、
- (2) アルキル、
- (3) アミノアルキル、
- (4) アミノ、およびヒドロキシが置換したアルキル、
- (5) ハロゲン、
- (6) アルキルカルボニル、
- (7) アルコキシカルボニル、

10

Aにかかる非芳香族炭素環式基は以下の(1)~(15)からなる群から選択される1~3つの基で置換されていてもよく：

- (1) アミノ、
- (2) アルキル、
- (3) 非芳香族炭素環式基が置換したアルキルアミノ、
- (4) トリハロアルキルアミノ、
- (5) ヒドロキシアルキル、
- (6) アミノアルキル、
- (7) ヒドロキシ、
- (8) モノアルキルアミノ、
- (9) ヒドロキシアルキルアミノ、
- (10) アルコキシカルボニル、
- (11) カルボキシル、
- (12) カルバモイル、
- (13) アセトアミド(Me-C(=O)-NH-)、
- (14) ピペラジニル、
- (15) アルキルアミノ

20

30

Aにかかる芳香族炭素環式基は以下の(1)~(4)からなる群から選択される1つの基で置換されていてもよく：

- (1) アミノアルキル、
- (2) アミノアルコキシ、
- (3) ピペリジニルが置換したアルコキシ、
- (4) アルコキシカルボニルアミノアルキル、

Aにかかる芳香族複素環式基はピペラジニル基で置換されていてもよく、

AおよびLは、以下の(a)~(h)のいずれかの場合から選択される。

(a) Lが結合手である場合

Aはアミノアルキルアミノ、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環式基、または芳香族複素環式基であり、

40

(b) Lがアルキレンである場合

Aは非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基であり、

(c) Lがアルケニレンである場合

Aは非芳香族複素環式基であり、

(d) Lがアルキニレンである場合

Aは非芳香族複素環式基であり、

(e) LがL-1である場合

Aは非芳香族複素環式基、非芳香族炭素環式基、または芳香族炭素環式基であり、

(f) LがL-2である場合

50

A は非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基であり、

(g) L が L - 3 である場合

A は非芳香族複素環式基であり、

(h) L が L - 4 である場合

A は非芳香族複素環式基である、1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【請求項 2】

X¹ が炭素原子、X⁴ が炭素原子である、請求項 1 に記載の 1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【請求項 3】

L が結合手、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、L - 1、または L - 2 である、請求項 1 または 2 に記載の 1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

10

【請求項 4】

A が、アミノアルキルアミノ、非芳香族複素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族炭素環式基、または芳香族複素環式基である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の 1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

【請求項 5】

L が結合手、L - 1、または L - 2 である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の 1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

20

【請求項 6】

A および L が、以下の (aa)、(ee)、(ff) のいずれかの基：

(aa) L が結合手である場合、A はアミノアルキルアミノ、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環式基、または芳香族複素環式基、

(ee) L が L - 1 である場合、A は非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基、または

(ff) L が L - 2 である場合、A は非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基である、

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の 1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

30

【請求項 7】

L が L - 2 であり、A が非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基である、

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の 1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

【請求項 8】

L が L - 2 であり、m が 0 であり、Y が Y が - NR¹⁵ - であり、A が非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基である、請求項 7 に記載の 1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

【請求項 9】

A にかかる非芳香族複素環式基がピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、アゼパニル、アゾカニル、1, 3 - ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、6 - アザスピロ [2 . 5] オクタニル、3, 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカニル、2, 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル、7 - アザスピロ [3 . 5] ノナニル 3 - アザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、または 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イルであり、

40

A にかかる非芳香族炭素環式基がシクロヘキサニル、シクロペンチル、シクロブテニル、ピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、ピシクロ [1 . 1 . 1] ペンタニル、キュバン - 1 - イル、または 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニルであり、

A にかかる芳香族炭素環式基がフェニルであり、

A にかかる芳香族複素環式基がピリジルである、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の 1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

50

【請求項 10】

X¹ が炭素原子であり、
 R¹ がハロゲン原子、ジハロアルキル、トリハロアルキル、ジハロアルコキシ、またはトリハロアルコキシであり、
 R² がハロゲン原子、またはトリハロアルキルであり、
 R³ が水素原子であり、
 X⁴ が炭素原子であり、
 R⁴ が水素原子であり、
 L が L - 2 であり、
 m が 0 であり、
 Y が NR¹⁵ であり、
 R¹⁵ が水素原子であり、
 R¹² が水素原子、またはアルキルであり、
 A がピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、アゼパニル、アゾカニル、1,3 - ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、6 - アザスピロ [2 . 5] オクタニル、3,9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカニル、2,7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル、7 - アザスピロ [3 . 5] ノナニル 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、または 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イルである、
 請求項 9 に記載の 1,3,4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

10

20

【請求項 11】

1,3,4 - オキサジアゾロン化合物が次の (1) ~ (254) のいずれかに記載の化合物である、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の 1,3,4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

(1) 5 - { 3 - [(4 - アミノブチル) アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル } - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(2) 5 - { 3 - [(3 - アミノプロピル) アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル } - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(3) 5 - { 3 - [(5 - アミノペンチル) アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル } - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

30

(4) 5 - { 3 - [(6 - アミノヘキシル) アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル } - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(5) 5 - { 3 - [(6 - アミノヘキサン - 2 - イル) アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル } - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(6) 5 - { 3 - [4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル] - 4 - クロロフェニル } - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(7) tert - ブチル 4 - [2 - クロロ - 5 - (5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート、

(8) 5 - [4 - クロロ - 3 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル] - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

40

(9) 5 - [3 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(10) 5 - { 3 - [4 - (2 - アミノエチル) ピペリジン - 1 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル } - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(11) 5 - { 3 - [3 - (2 - アミノエチル) ピペリジン - 1 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル } - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(12) 5 - { 4 - [4 - (2 - アミノエチル) ピペリジン - 1 - イル] - 1 H - インダゾール - 6 - イル } - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(13) 5 - { 3 - [4 - (1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) ピペリジン -

50

- 1 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル} - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (14) 5 - {3 - [4 - (2 - アミノ - 1 - ヒドロキシエチル)ピペリジン - 1 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル} - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (15) 5 - [3 - (3, 9 - ジアザスピロ [5.5]ウンデカン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (16) 5 - [3 - (2, 7 - ジアザスピロ [3.5]ノナン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (17) tert - ブチル { [2' - クロロ - 5' - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 10
1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル]メチル}カーバメート、
- (18) 5 - [3' - (アミノメチル) - 6 - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (19) tert - ブチル { [5' - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2' - (トリフルオロメチル) [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル]メチル}カーバメート、
- (20) 5 - [4' - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (21) 5 - [3' - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 20
- (22) 5 - [4' - (2 - アミノエチル) - 6 - (トリフルオロメチル) [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (23) 5 - {4' - [(ピペリジン - 4 - イル)メトキシ] - 6 - (トリフルオロメチル) [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル} - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (24) 5 - [4' - { [(2S) - 1 - アミノプロパン - 2 - イル]オキシ} - 6 - (トリフルオロメチル) [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (25) 5 - {3 - [5 - (ピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル} - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 30
- (26) 5 - {3 - [2 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル} - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (27) 5 - [3 - {2 - [(1r, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル]エチル} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (28) 5 - [3 - {2 - [(2r, 5r) - 5 - アミノ - 1, 3 - ジオキサン - 2 - イル]エチル} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (29) 5 - {3 - [(ピペリジン - 4 - イル)エチニル] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル} - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 40
- (30) 5 - {3 - [(E) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル)エテニル] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (31) 5 - {4 - クロロ - 3 - [(ピペリジン - 4 - イル)アミノ]フェニル} - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (32) 5 - (3 - { [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - クロロフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (33) 5 - (3 - { [(1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - クロロフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (34) 5 - [3 - { [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - (50

- トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (35) 5 - (3 - { [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - プロモフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (36) 5 - [3 - { [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (37) 5 - [3 - { [(1r, 4r) - 4 - (アミノメチル)シクロヘキシル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (38) 5 - [3 - { [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (39) 5 - [3 - { [(1r, 4r) - 4 - (1 - アミノエチル)シクロヘキシル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (40) 5 - (3 - { [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル]アミノ} - 4 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (41) 5 - {3 - [4 - (アミノメチル)アニリノ] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル} - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (42) 5 - {3 - [(6 - アザスピロ[2.5]オクタン - 1 - イル)アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル} - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (43) 5 - {3 - [(6 - アミノスピロ[3.3]ヘプタン - 2 - イル)アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル} - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (44) 5 - [3 - { [(1r, 4r) - 4 - (2 - アミノエチル)シクロヘキシル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (45) 5 - [3 - { [(1S) - 7 - アザスピロ[3.5]ノナン - 1 - イル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (46) 5 - [3 - { [(1R) - 7 - アザスピロ[3.5]ノナン - 1 - イル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (47) 5 - (4 - クロロ - 3 - { [(ピペリジン - 4 - イル)メチル]アミノ}フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (48) 5 - [3 - { [(ピペリジン - 4 - イル)メチル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (49) 5 - [4 - クロロ - 3 - ({ [(3R) - ピロリジン - 3 - イル]メチル}アミノ)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (50) 5 - (4 - プロモ - 3 - { [(ピペリジン - 4 - イル)メチル]アミノ}フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (51) 5 - [3 - {メチル[(ピペリジン - 4 - イル)メチル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (52) 5 - [3 - { [1 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (53) 5 - [3 - ({ [(3S) - ピペリジン - 3 - イル]メチル}アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (54) 5 - [3 - ({ [(3R) - ピペリジン - 3 - イル]メチル}アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、

- (55) 5 - [3 - ({ [(1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル] メチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (56) 5 - [3 - { [1 - (ピペリジン - 4 - イル) プロピル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (57) 5 - [3 - { [(4 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (58) 5 - [3 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (59) 5 - [3 - { [(1 R) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (60) 5 - [3 - { [2 - (ピペリジン - 3 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (61) 5 - [3 - ({ [(1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル] メチル } アミノ) - 4 - クロロフェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (62) 5 - [3 - ({ [(1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル] メチル } アミノ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (63) 5 - [3 - ({ 1 - [(1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (64) 5 - [3 - { [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (65) 5 - [3 - { [2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (66) 5 - [3 - ({ [(1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル] メチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (67) 5 - [3 - ({ [(1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル] メチル } アミノ) - 4 - メチルフェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (68) 5 - [3 - ({ [(1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル] メチル } アミノ) - 4 - プロモフェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (69) 5 - [3 - ({ [(1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル] メチル } アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (70) 5 - [3 - { [2 - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (71) 5 - [2 - ({ [(1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル] メチル } アミノ) [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (72) 5 - [3 - ({ 2 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (73) 5 - [3 - ({ 2 - [(3 S) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (74) 5 - [3 - ({ [(1 s , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル] メチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H

-) - オン、
 (75) 5 - [3 - フルオロ - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (76) 5 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (77) 5 - (4 - クロロ - 3 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (78) 5 - (4 - ブロモ - 3 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (79) 5 - (3, 4 - ジクロロ - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (80) 5 - (4 - フルオロ - 3 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (81) 5 - [3 - { [1 - (ピペリジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (82) 5 - (4 - メトキシ - 3 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (83) 5 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (84) 5 - (4 - クロロ - 3 - メチル - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (85) 4 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } ベンゾニトリル、
 (86) 5 - [3 - ({ [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル] メチル } アミノ) - 4 - クロロ - 5 - フルオロフェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (87) 5 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 3 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (88) 5 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジフルオロ - 3 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (89) 5 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (90) 5 - [4 - (ジフルオロメチル) - 3 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (91) 5 - (4 - クロロ - 3 - ニトロ - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (92) 5 - (3 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (93) 5 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - メチル - 3 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (94) 5 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、

- ル)エチル]アミノ}フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (95) 5 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル]アミノ}フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 、
 (96) 5 - (2, 4 - ジクロロ - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル]アミノ}フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (97) 5 - (3 - ブロモ - 4 - クロロ - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル]アミノ}フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (98) 5 - (3 - クロロ - 4 - メチル - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル]アミノ}フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (99) 5 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル]アミノ}フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 、
 (100) 5 - (4 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル]アミノ} - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (101) 5 - [4 - クロロ - 3 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル]アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (102) 5 - (4 - クロロ - 3 - シクロプロピル - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル]アミノ}フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (103) 5 - (3 - クロロ - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル]アミノ} - 4 - [(プロパン - 2 - イル)オキシ]フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (104) 5 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル]アミノ}フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (105) 5 - (3 - クロロ - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル]アミノ}フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (106) 5 - [3 - ({(1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシル]エチル}アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (107) 5 - [3 - (ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル) - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル]アミノ}フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (108) 5 - [3 - { [(4 - フルオロピペリジン - 4 - イル)メチル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (109) 5 - [3 - { [(3 - フルオロピペリジン - 3 - イル)メチル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (110) 2 - クロロ - 5 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル]アミノ}ベンゾニトリル、
 (111) 5 - [3 - ({(1R) - 1 - [(1r, 4R) - 4 - アミノシクロヘキシル]エチル}アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (112) 5 - (2 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル]アミノ}ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (113) 5 - [3 - { [(1R) - 2, 2 - ジフルオロ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル

-) エチル] アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (114) 5 - [6 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (115) 5 - [3 - { [1 - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (116) 5 - (4 - { [(4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メチル] アミノ} - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 10
- (117) 5 - [3 - ({2 - [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル} アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (118) tert - ブチル (1r, 4r) - 4 - { [5 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) アニリノ] メチル} シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート、
- (119) (1r, 4r) - 4 - { [5 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) アニリノ] メチル} シクロヘキサン - 1 - カルボン酸、
- (120) 5 - [3 - ({ [(1r, 4r) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル] メチル} アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 20
- (121) (1r, 4r) - 4 - { [5 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) アニリノ] メチル} シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド、
- (122) 5 - [3 - { [(4 - エチルピペリジン - 4 - イル) メチル] アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (123) 5 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - { [(4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メチル] アミノ} フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン 30
- (124) 5 - { 4 - プロモ - 1 - [(ピペリジン - 4 - イル) メチル] - 1 H - インダゾール - 6 - イル} - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (125) 5 - [3 - { [(1S) - 1 - (4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (126) 5 - [3 - ({ [(3S, 4R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル] メチル} アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (127) 5 - [3 - ({ [(3S, 4S) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル] メチル} アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 40
- (128) 5 - [4 - (メタンシルホニル) - 3 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ} フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (129) 5 - [3 - フルオロ - 5 - { [(4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メチル] アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (130) 5 - { 3 - [{ [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル] メチル} (メチル) アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 50

- ル - 2 (3 H) - オン、
 (1 3 1) 5 - [3 - ({ [(1 r , 4 r) - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] メチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 3 2) 5 - [3 - (メチル { [(1 r , 4 r) - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] メチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 3 3) 5 - [3 - { [(3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) メチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 3 4) 5 - [3 - ({ 1 - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] プロパン - 2 - イル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 3 5) 5 - [3 - ({ [(1 R , 3 s , 5 S) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] メチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 3 6) 5 - [3 - ({ 1 - [(3 R) - ピロリジン - 3 - イル] プロパン - 2 - イル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 3 7) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 R , 3 S) - 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチルシクロブチル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 3 8) 5 - [3 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) プロピル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン
 (1 3 9) 5 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) プロピル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 4 0) 5 - [3 - { [(1 R) - 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - (4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 4 1) 5 - [3 - ({ [(3 R , 4 R) 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] メチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 4 2) 5 - [3 - { [(1 S) - 1 - (7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 4 3) 5 - [3 - { [(2 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン
 、
 (1 4 4) 5 - [3 - { [(1 S) - 1 - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 4 5) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 s , 3 R) - 3 - アミノシクロブチル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 4 6) 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 4 7) 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { [(1 S) - 2 , 2 , 2 - トリフ

- ルオロ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ} フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (148) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル} アミノ) - 4 - クロロフェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (149) 5 - [3 - { [(1S) - 1 - (2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル1) エチル] アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (150) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1R, 3S) - 3 - アミノ - 2, 2 - ジメチルシクロブチル] エチル} アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 10
- (151) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル} アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (152) 5 - [3 - { [(1R) - 2 - フルオロ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (153) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1S, 3R) - 3 - アミノ - 2, 2 - ジメチルシクロブチル] エチル} アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 20
- (154) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル} アミノ) - 4 - ブロモフェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (155) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1R, 5S, 8r) - 3 - アザピシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] エチル} アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (156) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1R, 5S, 8s) - 3 - アザピシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] エチル} アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (157) 5 - [3 - { [(1S) - 1 - (アゼパン - 4 - イル) エチル] アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 30
- (158) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1R, 3S) - 3 - アミノ - 2, 2 - ジメチルシクロブチル] エチル} アミノ) - 4 - クロロフェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (159) 5 - [3 - フルオロ - 5 - { [(1S) - 1 - (4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (160) 5 - [3 - フルオロ - 5 - { [(1R) - 2 - フルオロ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 40
- (161) 5 - [3 - { 2 - [(2r, 5r) - 5 - アミノ - 1, 3 - ジオキサン - 2 - イル] シクロプロピル} - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (162) 5 - [3 - { [(1S) - 1 - (アゾカン - 5 - イル) エチル] アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (163) 5 - [3 - { [(1R) - 2, 2 - ジフルオロ - 1 - (4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ} - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 50

- (164) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 S , 3 R) - 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチルシクロブチル] エチル } アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (165) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 s , 3 R) - 3 - アミノシクロブチル] エチル } アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (166) 5 - [3 - ({ [(1 R , 3 S) - 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチルシクロブチル] メチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (167) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 r , 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (168) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 S , 3 R) - 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチルシクロブチル] エチル } アミノ) - 4 - クロロフェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (169) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 r , 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - クロロ - 2 , 5 - ジフルオロフェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (170) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 r , 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (171) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 r , 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 5 - ブロモ - 4 - クロロフェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (172) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 r , 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (173) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 r , 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - エトキシ - 5 - フルオロフェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (174) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 r , 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 , 5 - ジクロロフェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (175) 5 - { 3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 r , 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - [(プロパン - 2 - イル) オキシ] フェニル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (176) 5 - [3 - ({ [(1 S , 3 R) - 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチルシクロブチル] メチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (177) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 r , 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - クロロ - 5 - フルオロフェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (178) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 s , 3 R) - 3 - アミノシクロブチル] エチル } アミノ) - 4 - クロロ - 5 - フルオロフェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (179) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 s , 3 R) - 3 - アミノシクロブチル] エチル } アミノ) - 4 , 5 - ジクロロフェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (180) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 s , 3 R) - 3 - アミノシクロブチル] エチル } アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 ,

- 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (181) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシル] プロピル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (182) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1s, 3R) - 3 - アミノシクロブチル] エチル } アミノ) - 5 - ブロモ - 4 - クロロフェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (183) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1s, 3R) - 3 - アミノシクロブチル] エチル } アミノ) - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (184) N - [(1S, 3R) - 2, 2 - ジメチル - 3 - { [5 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル)アニリノ] メチル } シクロブチル] アセトアミド、
 (185) 5 - [3 - { [(1S) - 1 - (3 - アミノピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (186) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(2S, 3R) - 4 - アミノキュバン - 1 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (187) 5 - [3 - { [(1S) - 1 - (4 - アミノピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 1 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (188) 5 - [3 - ({ (S) - 1 - [(2S, 5R) - 5 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (189) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - (メチルアミノ)シクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (190) 5 - [3 - フルオロ - 5 - ({ (1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - (メチルアミノ)シクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (191) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1R, 3S) - 3 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (192) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1s, 3R) - 3 - (メチルアミノ)シクロブチル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (193) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - (エチルアミノ)シクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (194) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1S, 3R) - 3 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (195) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1s, 3R) - 3 - (エチルアミノ)シクロブチル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (196) 5 - [3 - { [(1S) - 1 - { (1s, 3R) - 3 - [(シクロプロピルメチル)アミノ] シクロブチル } エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (197) 5 - [3 - { [(1S) - 1 - { (1r, 4S) - 4 - [(2, 2, 2 - トリ

10

20

30

40

50

- フルオロエチル)アミノ]シクロヘキシル}エチル]アミノ}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (198)5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-アミノシクロヘキシル]プロピル}アミノ)-5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (199)5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-アミノシクロペンチル]エチル}アミノ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (200)5-[3-({(1S)-1-[(1R,3S)-3-アミノシクロペンチル]エチル}アミノ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (201)5-[3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]シクロヘキシル}エチル]アミノ}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (202)5-[3-フルオロ-5-{[(1S)-1-(ピペリジン-4-イル)エチル]アミノ}-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (203)5-[3-フルオロ-5-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-(メチルアミノ)シクロブチル]エチル}アミノ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (204)5-[3-フルオロ-5-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]エチル}アミノ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (205)5-(4-クロロ-3-{[メチル(ピペリジン-4-イル)アミノ]メチル}フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (206)5-[3-フルオロ-5-{[(1S)-1-(4-メチルピペリジン-4-イル)エチル]アミノ}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (207)5-[3-フルオロ-5-({[(1S)-1-(4-メチルピペリジン-4-イル)エチル]アミノ}-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (208)5-[3-フルオロ-5-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-(メチルアミノ)シクロブチル]エチル}アミノ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (209)5-[3-{[(1S)-2-フルオロ-1-(4-フルオロピペリジン-4-イル)エチル]アミノ}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (210)5-[3-フルオロ-5-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-メチルピペリジン-4-イル]エチル}アミノ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (211)5-[3-フルオロ-5-({(1S)-1-[(3R,4R)-3-メチルピペリジン-4-イル]エチル}アミノ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (212)5-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-5-{{[(1S)-1-(ピペリジン-4-イル)エチル]アミノ}フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (213)5-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-5-{{[(1S)-1-(4-メチルピペリジン-4-イル)エチル]アミノ}フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (214)5-[4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-5-({(1S)-1-

- [(3 S , 4 S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (2 1 5) 5 - (3 - { [(1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ] メチル } - 4 - クロロフェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (2 1 6) 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - 5 - ({ (1 S) - 1 - [(2 R , 4 R) - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (2 1 7) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(3 S , 4 S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (2 1 8) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(3 S , 4 S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (2 1 9) 5 - [3 - フルオロ - 5 - ({ (1 S) - 1 - [(3 S , 4 S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (2 2 0) 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ({ (1 S) - 1 - [(3 S , 4 S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) フェニル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (2 2 1) 5 - [4 - クロロ - 3 - ({ (1 S) - 1 - [(3 S , 4 S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (2 2 2) 5 - [4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - ({ (1 S) - 1 - [(3 S , 4 S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (2 2 3) 5 - [3 - フルオロ - 5 - ({ (1 S) - 1 - [(3 S , 4 R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (2 2 4) 5 - [3 - フルオロ - 5 - ({ (1 S) - 1 - [(3 S , 4 R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (2 2 5) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(3 S , 4 S) - 3 - エチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (2 2 6) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(3 R , 4 R) - 3 - エチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (2 2 7) 5 - [3 - フルオロ - 5 - ({ (1 S) - 1 - [(3 S , 4 R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) - 4 - メチルフェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (2 2 8) 5 - [3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - ({ (1 S) - 1 - [(3 S , 4 S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (2 2 9) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(3 S , 4 S) - 3 - エチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (2 3 0) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 r , 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - シクロプロピル - 5 - フルオロフェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (2 3 1) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 r , 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル

-]エチル}アミノ)-4-エチル-5-フルオロフェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (232)5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-アミノシクロヘキシル]エチル}アミノ)-5-フルオロ-4-(プロパ-1-エン-2-イル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (233)5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-アミノシクロヘキシル]エチル}アミノ)-5-フルオロ-4-(プロパン-2-イル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (234)5-[3-({[(1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル]メチル}スルファニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (235)5-{4-プロモ-3-[(ピペリジン-4-イル)メトキシ]フェニル}-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (236)5-{4-プロモ-3-[1-(ピペリジン-4-イル)エトキシ]フェニル}-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (237)5-(3-{1-[(1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル]エトキシ}-4-プロモフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (238)5-(3-{[(1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル]メトキシ}-4-プロモフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (239)5-{3-[1-(ピペリジン-4-イル)エトキシ]-4-(トリフルオロメチル)フェニル}-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (240)5-[3-({[(1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル]メトキシ}-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (241)5-(3-{[(1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル]メトキシ}-4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (242)5-(4-クロロ-3-{{(1s,3s)-3-(ピペラジン-1-イル)シクロブチル}メトキシ}フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (243)5-(3-{[(1s,4s)-4-アミノシクロヘキシル]メトキシ}-4-クロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (244)5-(1-{{[(1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル]メチル}-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (245)5-フルオロ-1-{{(1S)-1-[(3S,4S)-3-メチルピペリジン-4-イル]エチル}-7-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロキノリン-4(1H)-オン、
 (246)5-[(4E)-5-フルオロ-4-(メトキシイミノ)-1-{{(1S)-1-[(3S,4S)-3-メチルピペリジン-4-イル]エチル}-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (247)5-(4-{{(1S)-1-[(1r,4S)-4-アミノシクロヘキシル]エチル}-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (248)5-{{8-フルオロ-4-[(1S)-1-(ピペリジン-4-イル)エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル}-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、
 (249)5-(4-{{(1S)-1-[(1r,4S)-4-アミノシクロヘキシル]エチル}-8-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、

10

20

30

40

50

(250) 5 - { (2R) - 8 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (251) 5 - { (2S) - 8 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (252) 5 - [(2S) - 4 - { (1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } - 8 - フルオロ - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (253) 5 - [(2R) - 4 - { (1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } - 8 - フルオロ - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (254) 5 - { 9 - フルオロ - 5 - [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンズオキサゼピン - 7 - イル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン。

10

【請求項12】

5 - [3 - フルオロ - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

20

【請求項13】

5 - [3 - フルオロ - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

【請求項14】

5 - [3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - ({ (1S) - 1 - [(3S, 4S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

【請求項15】

5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - シクロプロピル - 5 - フルオロフェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

30

【請求項16】

5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - エチル - 5 - フルオロフェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

【請求項17】

請求項1 ~ 16のいずれかに記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項18】

請求項1 ~ 16のいずれかに記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有するPIMキナーゼ阻害剤。

40

【請求項19】

請求項1 ~ 16のいずれかに記載の化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有する、PIMキナーゼが関与する多発性硬化症、関節リウマチ、食物アレルギー、喘息、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、アトピー性皮膚炎、自己免疫性リンパ増殖症候群、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性気道疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増加症候群、絨毛羊膜炎、強直性脊椎炎、重症筋無力症、乾癬、前立腺癌、大腸癌、食道癌、卵巣癌、子宮癌、腎癌、肝癌、膵癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、神経膠腫、骨肉腫、膀胱癌、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、B細胞性リンパ腫

50

、多発性骨髄腫、T細胞性リンパ腫、皮膚癌、カポジ肉腫、ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性腫瘍、腺様嚢胞癌、ユーイング肉腫、成人T細胞白血病、中皮腫、急性前骨髄球性白血病、絨毛癌、脂肪肉腫、神経芽細胞腫、精上皮腫、リンパ芽球性リンパ腫、Epstein-Barrウイルス感染症やEpstein-Barrウイルスの関与が知られる血球貪食症候群、インフルエンザ、C型肝炎、サルモネラ症、ヘルペスウイルス感染症、膾トリコモナス感染症、ヒト顆粒球エーリキア症、再生不良性貧血、アテローム性動脈硬化、肺高血圧症、糖尿病、前立腺肥大、またはアルツハイマー病の治療剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

10

【補正方法】変更

【補正の内容】

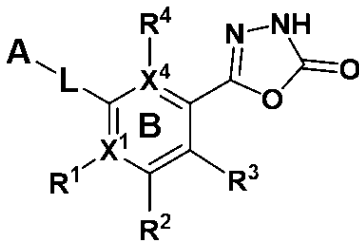
【0012】

すなわち、本発明は、以下の(項1)~(項14)の発明を挙げることができる。

(項1)

次の式[1]

【化1】



20

[1]

[式中、

X¹は、炭素原子、または窒素原子であり、

R¹は、X¹が炭素原子の場合、水素原子、ハロゲン原子、アルキル、アルケニル、非芳香族炭素環式基、ジハロアルキル、トリハロアルキル、アルコキシ、ジハロアルコキシ、トリハロアルコキシ、アルキルスルホニル、シアノ、芳香族炭素環式基、または芳香族複素環式基であり、

30

X¹が窒素原子の場合、R¹は存在せず、

R²は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル、非芳香族炭素環式基、トリハロアルキル、ペンタフルオロスルファニル(SF₅)、シアノ、アミノ、またはニトロであり、

R¹、およびR²は隣接する原子と一緒にあって、インダゾール環を形成してもよく、

R³は、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキルであり、

X⁴は、炭素原子、または窒素原子であり、

R⁴は、X⁴が炭素原子の場合、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキルであり、

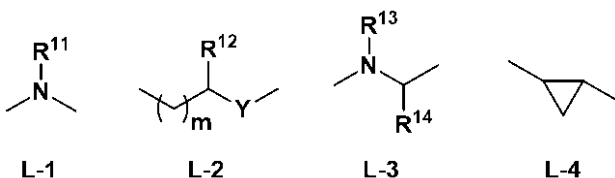
X⁴が窒素原子の場合、R⁴は存在せず、

40

ここでX¹およびX⁴は、両方とも窒素原子であることはなく、

Lは、結合手、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、または以下のL-1、L-2、L-3、L-4:

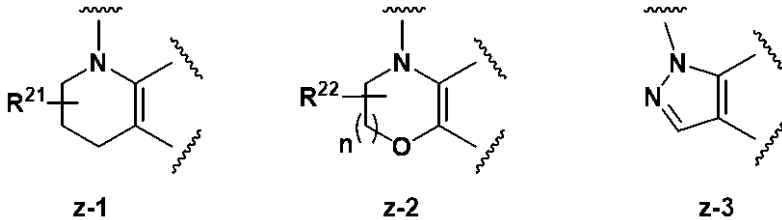
【化2】



50

(各基の左側の結合手は式 [1] の A に結合し、右側の結合手は式 [1] の環 B に結合する。R^{1 1}、R^{1 3}、および R^{1 4} はそれぞれ水素原子、またはアルキルであり、R^{1 2} は水素原子、アルキル、モノハロアルキル、ジハロアルキル、またはトリハロアルキルであり、R^{1 3} は水素原子、アルキルであり、Y は O、S、または -NR^{1 5} - であり (ここで R^{1 5} は水素原子、またはアルキルである。)、m は 0、1、または 2 である。) で表される基であり、R¹ および R^{1 5} (L が L - 2 であり、Y が -NR^{1 5} - の場合) は、隣接する原子と一緒にあって、以下の z - 1、z - 2、z - 3 :

【化 3】



10

(R^{2 1} は水素原子、オキシ (=O)、またはアルコキシイミノ (=N-O-R^{2 3}) であり、n は 1 または 2 であり、R^{2 2} は水素原子またはアルキルである。)

で表される基であり、

A は、アミノアルキルアミノ、非芳香族複素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、または 1, 3 - ジオキサ - 2 - イルを表し、

20

A にかかる非芳香族複素環式基は以下の (1) ~ (7) からなる群から選択される 1 つまたは 2 つの基で置換されているもよく :

- (1) アミノ (-NH₂)、
- (2) アルキル、
- (3) アミノアルキル、
- (4) アミノ、およびヒドロキシが置換したアルキル、
- (5) ハロゲン、
- (6) アルキルカルボニル、
- (7) アルコキシカルボニル、

A にかかる非芳香族炭素環式基は以下の (1) ~ (15) からなる群から選択される 1 ~ 3 つの基で置換されているもよく :

30

- (1) アミノ、
- (2) アルキル、
- (3) 非芳香族炭素環式基が置換したアルキルアミノ
- (4) トリハロアルキルアミノ
- (5) ヒドロキシアルキル、
- (6) アミノアルキル、
- (7) ヒドロキシ
- (8) モノアルキルアミノ
- (9) ヒドロキシアルキルアミノ
- (10) アルコキシカルボニル
- (11) カルボキシル
- (12) カルバモイル
- (13) アセトアミド (Me-C(=O)-NH-)
- (14) ピペラジニル
- (15) アルキルアミノ

40

A にかかる芳香族炭素環式基は以下の (1) ~ (4) からなる群から選択される 1 つの基で置換されているもよく :

- (1) アミノアルキル、
- (2) アミノアルコキシ、

50

(3) ピペリジニルが置換したアルコキシ

(4) アルコシカルボニルアミノアルキル

Aにかかる芳香族複素環式基はピペラジニル基で置換されていてもよく、
AおよびLは、以下の(a)~(h)のいずれかの場合から選択される。

(a) Lが結合手である場合

Aはアミノアルキルアミノ、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環式基、または芳香族複素環式基であり、

(b) Lがアルキレンである場合

Aは非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基であり、

(c) Lがアルケニレンである場合

Aは非芳香族複素環式基であり、

(d) Lがアルキニレンである場合

Aは非芳香族複素環式基であり、

(e) LがL - 1である場合

Aは非芳香族複素環式基、非芳香族炭素環式基、または芳香族炭素環式基であり、

(f) LがL - 2である場合

Aは非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基であり、

(g) LがL - 3である場合

Aは非芳香族複素環式基であり、

(h) LがL - 4である場合

Aは非芳香族複素環式基である、

1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

(項 2)

X¹が炭素原子、X⁴が炭素原子である、(項 1)に記載の1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

(項 3)

Lが結合手、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、L - 1、またはL - 2である、(項 1)または(項 2)に記載の1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

(項 4)

Aが、アミノアルキルアミノ、非芳香族複素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族炭素環式基、または芳香族複素環式基である、(項 1) ~ (項 3)のいずれかに記載の1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

(項 5)

Lが結合手、L - 1、またはL - 2である、(項 1) ~ (項 4)に記載の1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

(項 6)

AおよびLが、以下の(a a)、(e e)、(f f)のいずれかの基：

(a a) Lが結合手である場合、Aはアミノアルキルアミノ、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環式基、または芳香族複素環式基、

(e e) LがL - 1である場合、Aは非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基、または

(f f) LがL - 2である場合、Aは非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基である、

(項 1) ~ (項 5)のいずれかに記載の1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

(項 7)

LがL - 2であり、Aが非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基である、

(項 1) ~ (項 5)のいずれかに記載の1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはそ

10

20

30

40

50

の医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

(項 8)

L が L - 2 であり、m が 0 であり、Y が Y が - NR¹⁵ - であり、A が非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基である、(項 7) に記載の 1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

(項 9)

A にかかる非芳香族複素環式基がピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、アゼパニル、アゾカニル、1, 3 - ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、6 - アザスピロ [2 . 5] オクタニル、3, 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカニル、2, 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル、7 - アザスピロ [3 . 5] ノナニル 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、または 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イルであり、

A にかかる非芳香族炭素環式基がシクロヘキサニル、シクロペンチル、シクロブテニル、ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタニル、キュバン - 1 - イル、または 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニルであり、

A にかかる芳香族炭素環式基がフェニルであり、

A にかかる芳香族複素環式基がピリジルである、(項 1) ~ (項 8) のいずれかに記載の 1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

(項 10)

X¹ が炭素原子であり、

R¹ がハロゲン原子、ジハロアルキル、トリハロアルキル、ジハロアルコキシ、またはトリハロアルコキシであり、

R² がハロゲン原子、またはトリハロアルキルであり、

R³ が水素原子であり、

X⁴ が炭素原子であり、

R⁴ が水素原子であり、

L が L - 2 であり、

m が 0 であり、

Y が NR¹⁵ であり、

R¹² が水素原子、またはアルキルであり、

A がピペリジニルピペラジニル、ピロリジニル、アゼパニル、アゾカニル、1, 3 - ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、6 - アザスピロ [2 . 5] オクタニル、3, 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカニル、2, 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル、7 - アザスピロ [3 . 5] ノナニル 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタニル、または 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イルである、

(項 1) に記載の 1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

(項 11)

1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物が次の (1) ~ (254) のいずれかに記載の化合物である、(項 1) ~ (項 9) のいずれかに記載の 1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物。

(1) 5 - { 3 - [(4 - アミノブチル) アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(2) 5 - { 3 - [(3 - アミノプロピル) アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(3) 5 - { 3 - [(5 - アミノペンチル) アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(4) 5 - { 3 - [(6 - アミノヘキシル) アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(5) 5 - { 3 - [(6 - アミノヘキサン - 2 - イル) アミノ] - 4 - (トリフルオロメ

- チル)フェニル} - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (6) 5 - { 3 - [4 - (アミノメチル)ピペリジン - 1 - イル] - 4 - クロロフェニル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (7) tert - ブチル 4 - [2 - クロロ - 5 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)フェニル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート、
 (8) 5 - [4 - クロロ - 3 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (9) 5 - [3 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (10) 5 - { 3 - [4 - (2 - アミノエチル)ピペリジン - 1 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (11) 5 - { 3 - [3 - (2 - アミノエチル)ピペリジン - 1 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (12) 5 - { 4 - [4 - (2 - アミノエチル)ピペリジン - 1 - イル] - 1H - インダゾール - 6 - イル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (13) 5 - { 3 - [4 - (1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)ピペリジン - 1 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (14) 5 - { 3 - [4 - (2 - アミノ - 1 - ヒドロキシエチル)ピペリジン - 1 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (15) 5 - [3 - (3, 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (16) 5 - [3 - (2, 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (17) tert - ブチル { [2' - クロロ - 5' - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル] メチル } カーバメート、
 (18) 5 - [3' - (アミノメチル) - 6 - クロロ [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (19) tert - ブチル { [5' - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2' - (トリフルオロメチル) [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル] メチル } カーバメート、
 (20) 5 - [4' - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (21) 5 - [3' - (アミノメチル) - 6 - (トリフルオロメチル) [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (22) 5 - [4' - (2 - アミノエチル) - 6 - (トリフルオロメチル) [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (23) 5 - { 4' - [(ピペリジン - 4 - イル)メトキシ] - 6 - (トリフルオロメチル) [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (24) 5 - [4' - { [(2S) - 1 - アミノプロパン - 2 - イル] オキシ } - 6 - (トリフルオロメチル) [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (25) 5 - { 3 - [5 - (ピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (26) 5 - { 3 - [2 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、

10

20

30

40

50

(27) 5 - [3 - { 2 - [(1 r , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(28) 5 - [3 - { 2 - [(2 r , 5 r) - 5 - アミノ - 1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル] エチル } - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(29) 5 - { 3 - [(ピペリジン - 4 - イル) エチニル] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(30) 5 - { 3 - [(E) - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) エテニル] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(31) 5 - { 4 - クロロ - 3 - [(ピペリジン - 4 - イル) アミノ] フェニル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(32) 5 - (3 - { [(1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル] アミノ } - 4 - クロロフェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(33) 5 - (3 - { [(1 s , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル] アミノ } - 4 - クロロフェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(34) 5 - [3 - { [(1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(35) 5 - (3 - { [(1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル] アミノ } - 4 - ブロモフェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(36) 5 - [3 - { [(1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル] アミノ } - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(37) 5 - [3 - { [(1 r , 4 r) - 4 - (アミノメチル)シクロヘキシル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(38) 5 - [3 - { [(1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(39) 5 - [3 - { [(1 r , 4 r) - 4 - (1 - アミノエチル) シクロヘキシル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(40) 5 - (3 - { [(1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル] アミノ } - 4 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(41) 5 - { 3 - [4 - (アミノメチル)アニリノ] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(42) 5 - { 3 - [(6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 1 - イル) アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(43) 5 - { 3 - [(6 - アミノスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - イル) アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル } - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(44) 5 - [3 - { [(1 r , 4 r) - 4 - (2 - アミノエチル) シクロヘキシル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(45) 5 - [3 - { [(1 S) - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 1 - イル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(46) 5 - [3 - { [(1 R) - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 1 - イル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H)

10

20

30

40

50

-) - オン、
- (47) 5 - (4 - クロロ - 3 - { [(ピペリジン - 4 - イル)メチル]アミノ}フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (48) 5 - [3 - { [(ピペリジン - 4 - イル)メチル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (49) 5 - [4 - クロロ - 3 - ({ [(3R) - ピロリジン - 3 - イル]メチル}アミノ)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (50) 5 - (4 - プロモ - 3 - { [(ピペリジン - 4 - イル)メチル]アミノ}フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (51) 5 - [3 - {メチル [(ピペリジン - 4 - イル)メチル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 10
- (52) 5 - [3 - { [1 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (53) 5 - [3 - ({ [(3S) - ピペリジン - 3 - イル]メチル}アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (54) 5 - [3 - ({ [(3R) - ピペリジン - 3 - イル]メチル}アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (55) 5 - [3 - ({ [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル]メチル}アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 20
- (56) 5 - [3 - { [1 - (ピペリジン - 4 - イル)プロピル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (57) 5 - [3 - { [(4 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (58) 5 - [3 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (59) 5 - [3 - { [(1R) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 30
- (60) 5 - [3 - { [2 - (ピペリジン - 3 - イル)エチル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (61) 5 - [3 - ({ [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル]メチル}アミノ) - 4 - クロロフェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (62) 5 - [3 - ({ [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル]メチル}アミノ)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (63) 5 - [3 - ({ 1 - [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル]エチル}アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (64) 5 - [3 - { [2 - (ピペリジン - 4 - イル)エチル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 40
- (65) 5 - [3 - { [2 - (ピペラジン - 1 - イル)エチル]アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (66) 5 - [3 - ({ [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル]メチル}アミノ) - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (67) 5 - [3 - ({ [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル]メチル}アミノ) - 4 - メチルフェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (68) 5 - [3 - ({ [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル]メチル}アミノ) - 4 - プロモフェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 50

- (69) 5 - [3 - ({ [(1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル] メチル } アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (70) 5 - [3 - { [2 - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (71) 5 - [2 - ({ [(1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル] メチル } アミノ) [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (72) 5 - [3 - ({ 2 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、 10
- (73) 5 - [3 - ({ 2 - [(3 S) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (74) 5 - [3 - ({ [(1 s , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル] メチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (75) 5 - [3 - フルオロ - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、 20
- (76) 5 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (77) 5 - (4 - クロロ - 3 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (78) 5 - (4 - プロモ - 3 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (79) 5 - (3 , 4 - ジクロロ - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、 30
- (80) 5 - (4 - フルオロ - 3 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (81) 5 - [3 - { [1 - (ピペリジン - 4 - イル) プロパン - 2 - イル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (82) 5 - (4 - メトキシ - 3 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (83) 5 - (4 - プロモ - 3 - フルオロ - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、 40
- (84) 5 - (4 - クロロ - 3 - メチル - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (85) 4 - (5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } ベンゾニトリル、
- (86) 5 - [3 - ({ [(1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル] メチル } アミノ) - 4 - クロロ - 5 - フルオロフェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
- (87) 5 - (4 , 5 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 3 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) 50

- オン、
 (8 8) 5 - (4 - クロロ - 2 , 5 - ジフルオロ - 3 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H)
 - オン、
 (8 9) 5 - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (9 0) 5 - [4 - (ジフルオロメチル) - 3 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン
 、
 (9 1) 5 - (4 - クロロ - 3 - ニトロ - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、 10
 (9 2) 5 - (3 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (9 3) 5 - (4 , 5 - ジクロロ - 2 - メチル - 3 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (9 4) 5 - (4 - クロロ - 2 - メチル - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (9 5) 5 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン 20
 、
 (9 6) 5 - (2 , 4 - ジクロロ - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (9 7) 5 - (3 - プロモ - 4 - クロロ - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (9 8) 5 - (3 - クロロ - 4 - メチル - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (9 9) 5 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン
 、 30
 (1 0 0) 5 - (4 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 0 1) 5 - [4 - クロロ - 3 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 0 2) 5 - (4 - クロロ - 3 - シクロプロピル - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 0 3) 5 - (3 - クロロ - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - [(プロパン - 2 - イル) オキシ] フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、 40
 (1 0 4) 5 - (3 - クロロ - 4 - メトキシ - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 0 5) 5 - (3 - クロロ - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 0 6) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 r , 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 0 7) 5 - [3 - (ペンタフルオロ - ⁶ - スルファニル) - 5 - { [(1 S) - 1 50

- (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ} フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (108) 5 - [3 - { [(4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メチル] アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (109) 5 - [3 - { [(3 - フルオロピペリジン - 3 - イル) メチル] アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (110) 2 - クロロ - 5 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ} ベンゾニトリル、 10
 (111) 5 - [3 - ({(1R) - 1 - [(1r, 4R) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル} アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (112) 5 - (2 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ} ピペリジン - 4 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (113) 5 - [3 - { [(1R) - 2, 2 - ジフルオロ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (114) 5 - [6 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 20
 (115) 5 - [3 - { [1 - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (116) 5 - (4 - { [(4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メチル] アミノ} - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (117) 5 - [3 - ({2 - [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル} アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 30
 (118) tert - ブチル (1r, 4r) - 4 - { [5 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) アニリノ] メチル} シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート、
 (119) (1r, 4r) - 4 - { [5 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) アニリノ] メチル} シクロヘキサン - 1 - カルボン酸、
 (120) 5 - [3 - ({ [(1r, 4r) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル] メチル} アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (121) (1r, 4r) - 4 - { [5 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) アニリノ] メチル} シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド、 40
 (122) 5 - [3 - { [(4 - エチルピペリジン - 4 - イル) メチル] アミノ} - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (123) 5 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - { [(4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メチル] アミノ} フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (124) 5 - { 4 - プロモ - 1 - [(ピペリジン - 4 - イル) メチル] - 1 H - インダゾール - 6 - イル} - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 50

- (125) 5 - [3 - { [(1S) - 1 - (4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (126) 5 - [3 - ({ [(3S, 4R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル] メチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (127) 5 - [3 - ({ [(3S, 4S) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル] メチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (128) 5 - [4 - (メタンスルホニル) - 3 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (129) 5 - [3 - フルオロ - 5 - { [(4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (130) 5 - { 3 - [{ [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル] メチル } (メチル) アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (131) 5 - [3 - ({ [(1r, 4r) - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] メチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (132) 5 - [3 - (メチル { [(1r, 4r) - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] メチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (133) 5 - [3 - { [(3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) メチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (134) 5 - [3 - ({ 1 - [(3S) - ピロリジン - 3 - イル] プロパン - 2 - イル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (135) 5 - [3 - ({ [(1R, 3s, 5S) - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] メチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (136) 5 - [3 - ({ 1 - [(3R) - ピロリジン - 3 - イル] プロパン - 2 - イル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (137) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1R, 3S) - 3 - アミノ - 2, 2 - ジメチルシクロブチル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (138) 5 - [3 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) プロピル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン
- (139) 5 - (4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) プロピル] アミノ } フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (140) 5 - [3 - { [(1R) - 2, 2 - ジフルオロ - 1 - (4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (141) 5 - [3 - ({ [(3R, 4R) 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] メチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2

- (3 H) - オン、
 (1 4 2) 5 - [3 - { [(1 S) - 1 - (7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - イル) エチル } アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 4 3) 5 - [3 - { [(2 - メチルピペリジン - 4 - イル) メチル } アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 4 4) 5 - [3 - { [(1 S) - 1 - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) エチル } アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 4 5) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 s , 3 R) - 3 - アミノシクロブチル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 4 6) 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { [(1 R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 4 7) 5 - [4 - (トリフルオロメチル) - 3 - { [(1 S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 4 8) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 r , 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - クロロフェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 4 9) 5 - [3 - { [(1 S) - 1 - (2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) エチル } アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 5 0) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 R , 3 S) - 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチルシクロブチル] エチル } アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 5 1) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 r , 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 5 2) 5 - [3 - { [(1 R) - 2 - フルオロ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 5 3) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 S , 3 R) - 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメチルシクロブチル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 5 4) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 r , 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - プロモフェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 5 5) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 R , 5 S , 8 r) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 5 6) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 R , 5 S , 8 s) - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 5 7) 5 - [3 - { [(1 S) - 1 - (アゼパン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 5 8) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 R , 3 S) - 3 - アミノ - 2 , 2 - ジメ

チルシクロブチル]エチル}アミノ)-4-クロロフェニル]-1,3,4-オキサジア
 ゴール-2(3H)-オン、
 (159)5-[3-フルオロ-5-{[(1S)-1-(4-フルオロピペリジン-4
 -イル)エチル]アミノ}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキ
 サジアザール-2(3H)-オン、
 (160)5-[3-フルオロ-5-{[(1R)-2-フルオロ-1-(ピペリジン-
 4-イル)エチル]アミノ}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オ
 キサジアザール-2(3H)-オン、
 (161)5-[3-{2-[(2r,5r)-5-アミノ-1,3-ジオキサン-2-
 イル]シクロプロピル}-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサ
 ジアザール-2(3H)-オン、
 (162)5-[3-{[(1S)-1-(アゾカン-5-イル)エチル]アミノ}-4
 -(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジアザール-2(3H)-オ
 ン、
 (163)5-[3-{[(1R)-2,2-ジフルオロ-1-(4-フルオロピペリジ
 ン-4-イル)エチル]アミノ}-5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル
]-1,3,4-オキサジアザール-2(3H)-オン、
 (164)5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-アミノ-2,2-ジメ
 チルシクロブチル]エチル}アミノ)-5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェ
 ニル]-1,3,4-オキサジアザール-2(3H)-オン、
 (165)5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-アミノシクロブチル]
 エチル}アミノ)-5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4
 -オキサジアザール-2(3H)-オン、
 (166)5-[3-({[(1R,3S)-3-アミノ-2,2-ジメチルシクロブチ
 ル]メチル}アミノ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4-オキサジ
 アザール-2(3H)-オン、
 (167)5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-アミノシクロヘキシル
]エチル}アミノ)-5-フルオロ-4-メトキシフェニル]-1,3,4-オキサジア
 ゴール-2(3H)-オン、
 (168)5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-アミノ-2,2-ジメ
 チルシクロブチル]エチル}アミノ)-4-クロロフェニル]-1,3,4-オキサジア
 ゴール-2(3H)-オン、
 (169)5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-アミノシクロヘキシル
]エチル}アミノ)-4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル]-1,3,4-オキサ
 ジアザール-2(3H)-オン、
 (170)5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-アミノシクロヘキシル
]エチル}アミノ)-5-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,
 4-オキサジアザール-2(3H)-オン、
 (171)5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-アミノシクロヘキシル
]エチル}アミノ)-5-プロモ-4-クロロフェニル]-1,3,4-オキサジアゾー
 ル-2(3H)-オン、
 (172)5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-アミノシクロヘキシル
]エチル}アミノ)-5-フルオロ-4-メチルフェニル]-1,3,4-オキサジアゾ
 ール-2(3H)-オン、
 (173)5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-アミノシクロヘキシル
]エチル}アミノ)-4-エトキシ-5-フルオロフェニル]-1,3,4-オキサジア
 ゴール-2(3H)-オン、
 (174)5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-アミノシクロヘキシル
]エチル}アミノ)-4,5-ジクロロフェニル]-1,3,4-オキサジアザール-2
 (3H)-オン、

10

20

30

40

50

- (175) 5 - { 3 - ({ (1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - [(プロパン - 2 - イル) オキシ] フェニル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (176) 5 - [3 - ({ [(1S, 3R) - 3 - アミノ - 2, 2 - ジメチルシクロブチル] メチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (177) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - クロロ - 5 - フルオロフェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (178) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1s, 3R) - 3 - アミノシクロブチル] エチル } アミノ) - 4 - クロロ - 5 - フルオロフェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 10
- (179) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1s, 3R) - 3 - アミノシクロブチル] エチル } アミノ) - 4, 5 - ジクロロフェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (180) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1s, 3R) - 3 - アミノシクロブチル] エチル } アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (181) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシル] プロピル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 20
- (182) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1s, 3R) - 3 - アミノシクロブチル] エチル } アミノ) - 5 - プロモ - 4 - クロロフェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (183) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1s, 3R) - 3 - アミノシクロブチル] エチル } アミノ) - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (184) N - [(1S, 3R) - 2, 2 - ジメチル - 3 - { [5 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) アニリノ] メチル } シクロブチル] アセトアミド、 30
- (185) 5 - [3 - { [(1S) - 1 - (3 - アミノピシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (186) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(2S, 3R) - 4 - アミノキュバン - 1 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (187) 5 - [3 - { [(1S) - 1 - (4 - アミノピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 1 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (188) 5 - [3 - ({ (S) - 1 - [(2S, 5R) - 5 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、 40
- (189) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (190) 5 - [3 - フルオロ - 5 - ({ (1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
- (191) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(1R, 3S) - 3 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジア 50

- ゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 9 2) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 s , 3 R) - 3 - (メチルアミノ) シクロブチル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 9 3) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 r , 4 S) - 4 - (エチルアミノ) シクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 9 4) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 S , 3 R) - 3 - アミノシクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 9 5) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 s , 3 R) - 3 - (エチルアミノ) シクロブチル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 9 6) 5 - [3 - { [(1 S) - 1 - { (1 s , 3 R) - 3 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] シクロブチル } エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 9 7) 5 - [3 - { [(1 S) - 1 - { (1 r , 4 S) - 4 - [(2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ] シクロヘキシル } エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 9 8) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 r , 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル] プロピル } アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (1 9 9) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 S , 3 R) - 3 - アミノシクロペンチル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (2 0 0) 5 - [3 - ({ (1 S) - 1 - [(1 R , 3 S) - 3 - アミノシクロペンチル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (2 0 1) 5 - [3 - { [(1 S) - 1 - { (1 r , 4 S) - 4 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] シクロヘキシル } エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (2 0 2) 5 - [3 - フルオロ - 5 - { [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (2 0 3) 5 - [3 - フルオロ - 5 - ({ (1 S) - 1 - [(1 s , 3 R) - 3 - (メチルアミノ) シクロブチル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (2 0 4) 5 - [3 - フルオロ - 5 - ({ (1 S) - 1 - [(1 r , 4 S) - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (2 0 5) 5 - (4 - クロロ - 3 - { [メチル (ピペリジン - 4 - イル) アミノ] メチル } フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (2 0 6) 5 - [3 - フルオロ - 5 - { [(1 S) - 1 - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (2 0 7) 5 - [3 - フルオロ - 5 - { [(1 S) - 1 - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、
 (2 0 8) 5 - [3 - フルオロ - 5 - ({ (1 S) - 1 - [(1 s , 3 R) - 3 - (メチルアミノ) シクロブチル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル]

- 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (209) 5 - [3 - { [(1S) - 2 - フルオロ - 1 - (4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (210) 5 - [3 - フルオロ - 5 - ({ (1S) - 1 - [(3S, 4S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (211) 5 - [3 - フルオロ - 5 - ({ (1S) - 1 - [(3R, 4R) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (212) 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - 5 - { [(1S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (213) 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - 5 - { [(1S) - 1 - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) エチル] アミノ } フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (214) 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - 5 - ({ (1S) - 1 - [(3S, 4S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (215) 5 - (3 - { [(1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ] メチル } - 4 - クロロフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (216) 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - 5 - ({ (1S) - 1 - [(2R, 4R) - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (217) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(3S, 4S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (218) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(3S, 4S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (219) 5 - [3 - フルオロ - 5 - ({ (1S) - 1 - [(3S, 4S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (220) 5 - [4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - ({ (1S) - 1 - [(3S, 4S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (221) 5 - [4 - クロロ - 3 - ({ (1S) - 1 - [(3S, 4S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (222) 5 - [4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - ({ (1S) - 1 - [(3S, 4S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (223) 5 - [3 - フルオロ - 5 - ({ (1S) - 1 - [(3S, 4R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (224) 5 - [3 - フルオロ - 5 - ({ (1S) - 1 - [(3S, 4R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (225) 5 - [3 - ({ (1S) - 1 - [(3S, 4S) - 3 - エチルピペリジン - 4 - イル] エチル } アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1

- , 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (226) 5 - [3 - ({(1S) - 1 - [(3R, 4R) - 3 - エチルピペリジン - 4 - イル] エチル} アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (227) 5 - [3 - フルオロ - 5 - ({(1S) - 1 - [(3S, 4R) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル] エチル} アミノ) - 4 - メチルフェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (228) 5 - [3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - ({(1S) - 1 - [(3S, 4S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル} アミノ) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (229) 5 - [3 - ({(1S) - 1 - [(3S, 4S) - 3 - エチルピペリジン - 4 - イル] エチル} アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (230) 5 - [3 - ({(1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル} アミノ) - 4 - シクロプロピル - 5 - フルオロフェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (231) 5 - [3 - ({(1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル} アミノ) - 4 - エチル - 5 - フルオロフェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (232) 5 - [3 - ({(1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル} アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (233) 5 - [3 - ({(1S) - 1 - [(1r, 4S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル} アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (プロパン - 2 - イル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (234) 5 - [3 - ({ [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル] メチル} スルファニル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (235) 5 - { 4 - プロモ - 3 - [(ピペリジン - 4 - イル) メトキシ] フェニル} - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (236) 5 - { 4 - プロモ - 3 - [1 - (ピペリジン - 4 - イル) エトキシ] フェニル} - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (237) 5 - (3 - { 1 - [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル] エトキシ} - 4 - プロモフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (238) 5 - (3 - { [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル] メトキシ} - 4 - プロモフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (239) 5 - { 3 - [1 - (ピペリジン - 4 - イル) エトキシ] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (240) 5 - [3 - { [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル] メトキシ} - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (241) 5 - (3 - { [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル] メトキシ} - 4 - クロロフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (242) 5 - (4 - クロロ - 3 - { [(1s, 3s) - 3 - (ピペラジン - 1 - イル) シクロブチル] メトキシ} フェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (243) 5 - (3 - { [(1s, 4s) - 4 - アミノシクロヘキシル] メトキシ} - 4 - クロロフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン、
 (244) 5 - (1 - { [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル] メチル} - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (

3 H) - オン、

(245) 5 - フルオロ - 1 - { (1 S) - 1 - [(3 S, 4 S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } - 7 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロキノリン - 4 (1 H) - オン、

(246) 5 - [(4 E) - 5 - フルオロ - 4 - (メトキシイミノ) - 1 - { (1 S) - 1 - [(3 S, 4 S) - 3 - メチルピペリジン - 4 - イル] エチル } - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(247) 5 - (4 - { (1 S) - 1 - [(1 r, 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(248) 5 - { 8 - フルオロ - 4 - [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(249) 5 - (4 - { (1 S) - 1 - [(1 r, 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } - 8 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(250) 5 - { (2 R) - 8 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(251) 5 - { (2 S) - 8 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(252) 5 - [(2 S) - 4 - { (1 S) - 1 - [(1 r, 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } - 8 - フルオロ - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(253) 5 - [(2 R) - 4 - { (1 S) - 1 - [(1 r, 4 S) - 4 - アミノシクロヘキシル] エチル } - 8 - フルオロ - 2 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンズオキサジン - 6 - イル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン、

(254) 5 - { 9 - フルオロ - 5 - [(1 S) - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 5 - ベンズオキサゼピン - 7 - イル } - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン。

(項 1 2)

(項 1) ~ (項 9) のいずれかに記載の 1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

(項 1 3)

(項 1) ~ (項 9) のいずれかに記載の 1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有する P I M キナーゼ阻害剤。

(項 1 4)

(項 1) ~ (項 1.1) のいずれかに記載の 1, 3, 4 - オキサジアゾロン化合物若しくはその医薬上許容される塩、又はその溶媒和物を有効成分として含有する、P I M キナーゼが関与する多発性硬化症、関節リウマチ、食物アレルギー、喘息、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、アトピー性皮膚炎、自己免疫性リンパ増殖症候群、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性気道疾患、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球増加症候群、絨毛羊膜炎、強直性脊椎炎、重症筋無力症、乾癬、前立腺癌、大腸癌、食道癌、卵巣癌、子宮癌、腎癌、肝癌、膵癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、神経膠腫、骨肉腫、膀胱癌、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、B細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、T細胞性リンパ腫、皮膚癌、カボジ肉腫、ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性腫瘍、腺様嚢胞癌、ユーイング肉腫、成人T細胞

10

20

30

40

50

白血病、中皮腫、急性前骨髄球性白血病、絨毛癌、脂肪肉腫、神経芽細胞腫、精上皮腫、リンパ芽球性リンパ腫、Epstein-Barrウイルス感染症やEpstein-Barrウイルスの関与が知られる血球貪食症候群、インフルエンザ、C型肝炎、サルモネラ症、ヘルペスウイルス感染症、膾トリコモナス感染症、ヒト顆粒球エーリキア症、再生不良性貧血、アテローム性動脈硬化、肺高血圧症、糖尿病、前立腺肥大またはアルツハイマー病の治療剤。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

10

【補正の内容】

【0035】

「アルケニレン」とは、炭素数2～6の直鎖又は分枝状の2価の炭化水素基を有するアルケニレンを挙げることができる。具体的には、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン等を挙げることができる。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0059

【補正方法】変更

20

【補正の内容】

【0059】

R¹にかかる「ジハロアルコキシ」としては、炭素数が1～6個のジハロアルコキシが好ましい。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0096

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0096】

Aにかかる非芳香族複素環式基は以下の(1)～(7)からなる群から選択される1つまたは2つの基で置換されていてもよい。

30

(1)アミノ、

(2)アルキル、

(3)アミノアルキル、

(4)アミノ、およびヒドロキシが置換したアルキル、

(5)ハロゲン、

(6)アルキルカルボニル、

(7)アルコキシカルボニル。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

40

【補正対象項目名】0103

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0103】

Aにかかる、非芳香族複素環式基に置換していてもよい「アルコキシカルボニル」のアルコキシ部分としては、炭素数が1～6個のアルコキシが好ましい。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0113

【補正方法】変更

50

【補正の内容】

【0113】

Aにかかる、非芳香族炭素環式基に置換していてもよい「アルコキシカルボニル」のアルコキシとしては、炭素数が1～6個のアルコキシが好ましい。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0120

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0120】

10

AおよびLは、以下の(a)～(h)のいずれかの場合から選択される。

(a) Lが結合手である場合

Aはアミノアルキルアミノ、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環式基、または芳香族複素環式基である。

(b) Lがアルキレンである場合

Aは非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基である。

(c) Lがアルケニレンである場合

Aは非芳香族複素環式基である。

(d) Lがアルキニレンである場合

Aは非芳香族複素環式基である。

20

(e) LがL-1である場合

Aは非芳香族複素環式基、非芳香族炭素環式基、または芳香族炭素環式基である。

(f) LがL-2である場合

Aは非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基である。

(g) LがL-3である場合

Aは非芳香族複素環式基である。

(h) LがL-4である場合

Aはアミノ基が置換した非芳香族複素環式基である。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

30

【補正対象項目名】0122

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0122】

40

50

【表 1】

製法 a-1	製法 a-2	製法 a-3
<p>1a-1</p>	<p>1a-2</p>	<p>1a-3</p>
製法 b	製法 c	製法 d
<p>1b</p>	<p>1c</p>	<p>1d</p>
製法 e	製法 f-1	製法 f-2
<p>1e</p>	<p>1f-1 (Y = S) 1f-2 (Y = NR¹⁵)</p>	<p>1f-3 (Y = O)</p>
製法 g	製法 h	製法 i-1
<p>1g</p>	<p>1h</p>	<p>1i-1 (R²¹ = oxo) 1i-2 (R²¹ = alkyloxime)</p>
製法 i-2	製法 1j	製法 1k
<p>1i-3 (R²¹ = H)</p>	<p>1j</p>	<p>1k</p>

10

20

30

40

(表中、X¹、X⁴、R¹、R²、R³、R⁴、R¹¹、R¹²、R²²、Y、m、n、は前記と同義である。A¹はアルキルであり、A¹としては前記、「アミノアルキルアミノ」のアルキルと同義である。A²は非芳香族複素環式基であり、A³は非芳香族炭素環式基であり、A⁴は芳香族複素環式基であり、A⁵は芳香族炭素環式基である。「A² or A³」は非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基を表し、「A⁴ or A⁵」は芳香族複素環式基、または芳香族炭素環式基を表し、「A² or A³ or A⁵」は非芳香族複素環式基、非芳香族炭素環式基、または芳香族炭素環式基を表す。)

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

50

【補正対象項目名】 0 1 2 4

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 2 4 】

化合物 1 a - 2 において、A 2 としては非芳香族複素環式基が好ましく、なかでもピペリジニル、ピペラジニル、3, 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル、2, 7 - ジアザスピロ [3 . 5] ノナン 7 - イルが好ましい。A 2 にかかる、非芳香族複素環式基に置換していてもよい基としては、アミノ、炭素数が 1 個 ~ 6 個のアミノアルキル、炭素数が 1 個 ~ 6 個のヒドロキシアルキルアミノ、炭素数が 1 個 ~ 6 個のアルコキシカルボニルが好ましい。X¹ としては炭素原子が好ましく、R¹ としては炭素数が 1 個 ~ 6 個のアルキル、ハロゲン、炭素数が 1 個 ~ 6 個のトリハロアルキルが好ましい。R² としては水素原子が好ましい。さらに R¹、および R² は隣接する原子と一緒にインダゾール環を形成してもよく、これらも好ましい態様である。R³ としては水素原子が好ましい。X⁴ としては炭素原子が好ましく、R⁴ としては水素原子が好ましい。

10

【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 2 5

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 2 5 】

化合物 1 a - 3 において、A 5 の芳香族炭素環式基としてはフェニルが好ましく、A 4 の芳香族複素環式基としてはピリジルが好ましい。A 5 にかかる、芳香族炭素環式基に置換していてもよい基としては、炭素数が 1 個 ~ 6 個のアミノアルキル、炭素数が 1 個 ~ 6 個のアミノアルコキシ、ピペリジニルが置換した炭素数が 1 個 ~ 6 個のアルコキシ、炭素数が 1 個 ~ 6 個のアルキル、および炭素数が 1 個 ~ 6 個のアルコキシであるアルコキシカルボニルアミノアルキルが好ましく、A 4 にかかる、芳香族複素環式基に置換していてもよい基としては、ピペラジニルが好ましい。X¹ としては炭素原子が好ましく、R¹ としてはハロゲン、炭素数が 1 個 ~ 6 個のトリハロアルキルが好ましい。R² としては水素原子が好ましい。R³ としては水素原子が好ましい。X⁴ としては炭素原子が好ましく、R⁴ としては水素原子が好ましい。

20

30

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 4 0

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 4 0 】

化合物 1 f - 3 において、A 3 にかかる、非芳香族炭素環式基に置換していてもよい基としては、アミノ、ピペラジニルが好ましい。

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 4 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 4 2 】

化合物 1 i - 1、1 i - 2 において、A 2 の非芳香族複素環式基としてはピペリジニルが好ましく、A 2 にかかる、非芳香族複素環式基に置換していてもよい基としては、炭素数が 1 個 ~ 6 個のアルキルが好ましい。R² としては水素原子が好ましい。R³ としては水素原子が好ましい。X⁴ としては炭素原子が好ましく、R⁴ としては水素原子が好ましい。

40

【手続補正 1 4】

50

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0143

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0143】

化合物1i-3のAにおいては、3員～8員の単環の非芳香族炭素環式基が好ましい。3員～8員の単環の非芳香族炭素環式基に置換していてもよい基としては、アミノが好ましい。R²としては水素原子が好ましい。R³としては水素原子が好ましい。X⁴としては炭素原子が好ましく、R⁴としては水素原子が好ましい。

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0157

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0157】

(a) Lが結合手である場合

Aはアミノアルキルアミノ、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環式基、または芳香族複素環式基である。

(b) Lがアルキレンである場合

Aは非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基である。

(c) Lがアルケニレンである場合

Aは非芳香族複素環式基である。

(d) Lがアルキニレンである場合

Aは非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基である。

(e) LがL-1である場合

Aは非芳香族複素環式基、非芳香族炭素環式基、または芳香族炭素環式基である。

(f) LがL-2である場合

Aは非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基である。

(g) LがL-3である場合

Aは非芳香族複素環式基である。

(h) LがL-4である場合

Aはアミノ基が置換した非芳香族複素環式基である。

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0160

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0160】

下記の製法

・製法a-1：Lが結合手であり、Aがアミノアルキルアミノである場合（化合物1a-1）の製法 40

・製法a-2：Lが結合手であり、Aが非芳香族複素環式基である場合（化合物1a-2）の製法

・製法a-3：Lが結合手であり、Aが芳香族炭素環式基、または芳香族複素環式基である場合（化合物1a-3）の製法

・製法b：Lがアルキレンであり、Aが非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基である場合（化合物1b）の製法

・製法c：Lがアルケニレンであり、Aが非芳香族複素環式基である場合（化合物1c）の製法

・製法d：Lがアルキニレンであり、Aが非芳香族複素環式基である場合（化合物1d） 50

10

20

30

の製法

・製法 e : L が L - 1 であり、A が非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基である場合 (化合物 1 e) の製法

・製法 f - 1 : L が L - 2 であり、A が非芳香族複素環式基、または非芳香族炭素環式基であり、Y が S、または - NR¹⁵- の場合 (化合物 1 f - 1、または 1 f - 2) の製法は、以下の方法により製造することができる。

【手続補正 17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0186

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0186】

水素源としてギ酸アンモニウムを使用する場合、使用するギ酸アンモニウムの量は、化合物 6_d に対して通常 2 ないし 100 当量の範囲内が適当である。

【手続補正 18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0195

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0195】

Step 4

本工程は塩基、カルボニル試薬存在下、ヒドラジド化合物 7 a - 1、7 a - 2、7 a - 3、7 b、7 c、7 d、7 e、7 f - 1、7 f - 2、または 7 f - 3 をそれぞれ 1、3、4 - オキサジアゾロン化合物 1 a - 1、1 a - 2、1 a - 3、1 b、1 c、1 d、1 e、1 f - 1、1 f - 2、または 1 f - 3 に変換する工程である。

【手続補正 19】

【補正対象書類名】明細書

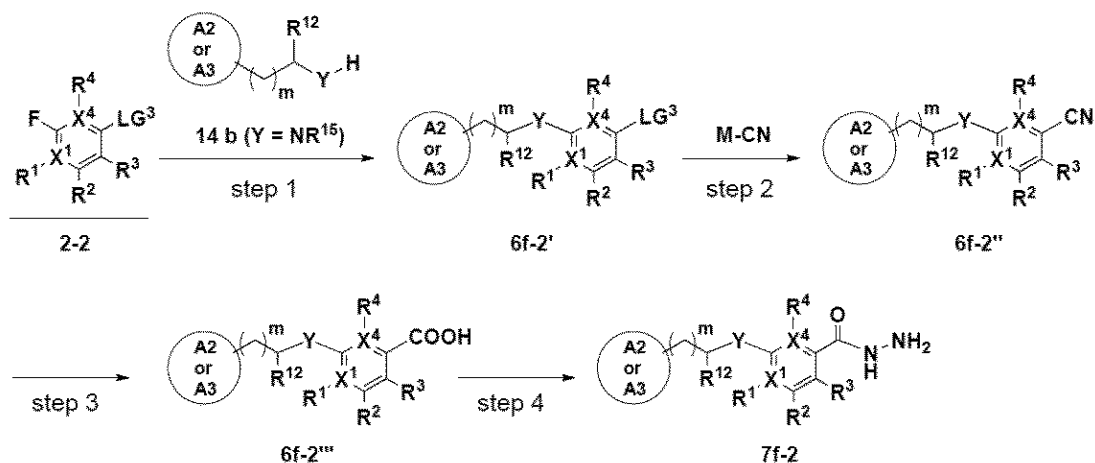
【補正対象項目名】0207

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0207】

【化 10】



(式中、X¹、X⁴、R¹、R²、R³、R⁴、R¹²、R¹⁴、A₂、A₃、「A₂ or A₃」、m は前記と同義である。Y は - NR¹⁵- であり、R¹⁵ は前記と同義である。LG³ は脱離基であり、例えば、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンシルホナーを挙げることができる。)

【手続補正 20】

10

20

30

40

50

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0245

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0245】

使用する塩基の量は、化合物4-1に対して1モル当量～10モル当量の範囲内が適当である

【手続補正21】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0255

10

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0255】

本反応は、必要に応じて塩酸などの無機酸、塩化リチウム、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル複合体などのルイス酸を用いてもよい。

【手続補正22】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0256

【補正方法】変更

【補正の内容】

20

【0256】

無機酸、ルイス酸を使用する場合、それらの使用量は、化合物16に対し1モル当量～5モル当量の範囲内が適当であり、通常、使用する還元剤と同モル量使用する。

【手続補正23】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0288

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0288】

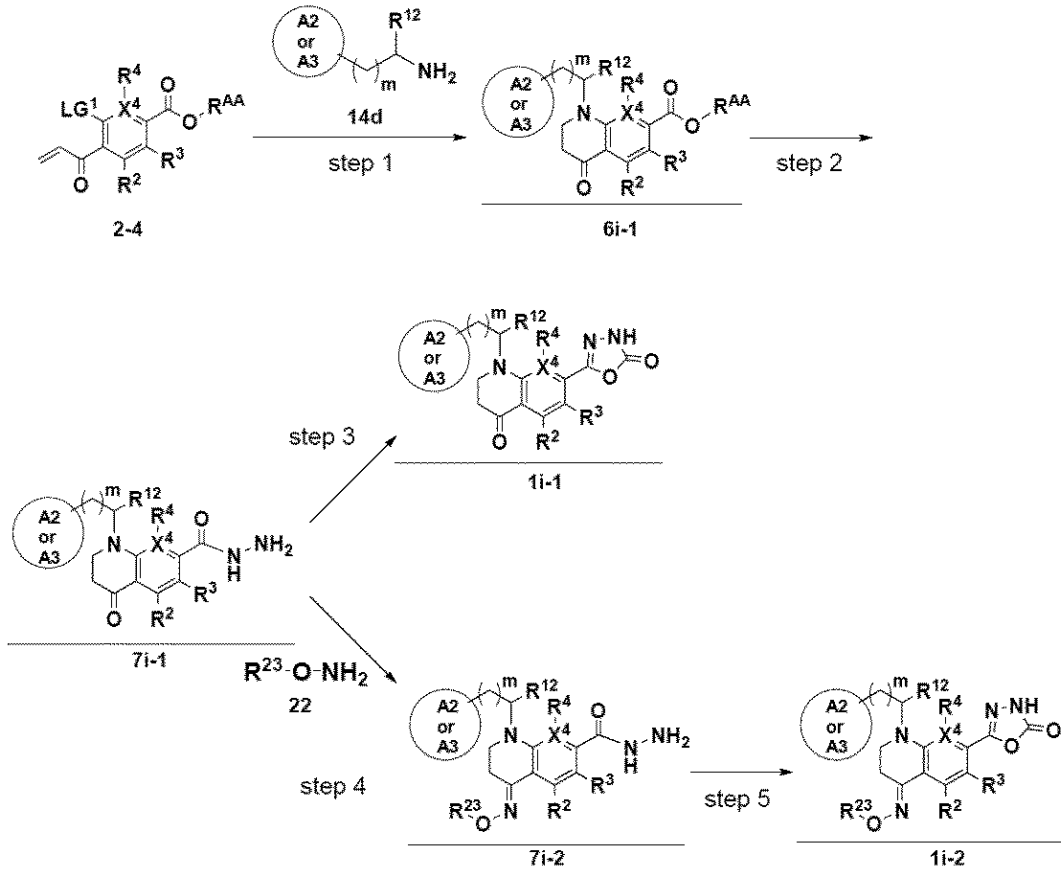
製法i-1：LがL-2であり、Yが-NR¹⁵-であり、R¹およびR¹⁵が隣接する原子と一緒にした場合（z-1のうち、R²¹がオキソ、アルキルオキシムの場合）の製造方法

30

40

50

【化 1 4】



10

20

(式中、 X^4 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{12} 、 R^{23} 、 R^{AA} 、A2 or A3、 m 、 LG^1 、 PG^1 は前記と同義である。)

【手続補正 2 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 9 1

30

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 9 1】

本工程は化合物 6 i - 1 のエステル部分を、ヒドラジド化合物 7 i - 1 を経由して 1 , 3 , 4 - オキサジアゾロン化合物 1 i - 1 に変換する工程であり、上記製法 1 a の S t e p 2 および S t e p 3 と同様の方法により製造することができる。

【手続補正 2 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 0 7

40

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 0 7】

S t e p 1

本工程は、パラジウムなどの遷移金属存在下、化合物 2 - 6 と化合物 1 4 d とのカップリング反応により、化合物 2 3 を得る工程であり、製法 f の S t e p 1 と同様の方法により製造することができる。

【手続補正 2 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 1 1

50

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0311】

本工程は、化合物 2.4 を塩基存在下、アルキル化剤である 2.5 を用いて化合物 6 j を得る工程であり、それ自体公知の方法に準じて行うことができる。

【手続補正27】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0313

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0313】

使用するアルキル化剤の量は、化合物 2.4 に対して2モル当量～3モル当量の範囲内が適当である。

10

【手続補正28】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0315

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0315】

使用する塩基の量は、化合物 2.4 に対して2モル当量～5モル当量の範囲内が適当である。

20

【手続補正29】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0324

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0324】

Step 2

本工程は保護基 PG¹ を脱保護する工程であり、例えば、ウツツ(Wuts)及びグリーン(Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」、第4版、John Wiley & Sons Inc.、2006年、又はコシエンスキー(P. J. Kocienski)著、「Protecting Groups」、第3版、Thieme、2005年を参照して行うことができる。

30

【手続補正30】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0327

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0327】

Step 1

本工程は、化合物 2 - 8 と化合物 2 9 との光延反応により、化合物 6 k を得る工程であり、製法 f - 2 の Step 1 と同様の方法により製造することができる。

40

【手続補正31】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0352

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0352】

参考例 4 6 tert - ブチル 4 - [(1 S) - 1 - アミノ - 2 - フルオロエチル] - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート

50

[工程1] tert-ブチル 4 - [(1 R) - 2 - (ベンゼンスルホニル) - 2 - フルオロ - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } エチル] - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

参考例 27 の工程 2 に準じた方法により、tert-ブチル 4 - [(E) - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] イミノ } メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに、参考例 12 の工程 2 で得られた tert-ブチル 4 - フルオロ - 4 - [(1 S) - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (900 mg) を用いて、表題化合物 (1.33 g) を得た。

[工程2] tert-ブチル 4 - フルオロ - 4 - [(1 S) - 2 - フルオロ - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

参考例 27 の工程 3 に準じた方法により、tert-ブチル 4 - [(1 R) - 2 - (ベンゼンスルホニル) - 2 - フルオロ - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得られた tert-ブチル 4 - [(1 R) - 2 - (ベンゼンスルホニル) - 2 - フルオロ - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } エチル] - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.33 g) を用いて、表題化合物を得た (300 mg) 。

[工程3] tert-ブチル 4 - [(1 S) - 1 - アミノ - 2 - フルオロエチル] - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

参考例 5 の工程 3 に準じた方法により、tert-ブチル (1 S) - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレートの代わりに、工程 2 で得られた tert-ブチル 4 - フルオロ - 4 - [(1 S) - 2 - フルオロ - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (300 mg) を用いて、表題化合物 (165 mg) を得た。

参考例 47 tert-ブチル (3 S , 4 S) - 4 - [(1 S) - 1 - アミノエチル] - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートまたは tert-ブチル (3 R , 4 R) - 4 - [(1 S) - 1 - アミノエチル] - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレ
上

[工程1] tert-ブチル 4 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

参考例 14 の工程 1 に準じた方法により、[(3 S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル] 酢酸の代わりに、1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (シス / トランス = 4 / 1 , 4.1 g) (例えば、WO2010/013037 に記載の方法に準じて合成した) を用いて、表題化合物 (4.62 g) を得た。

[工程2] tert-ブチル 4 - アセチル - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

参考例 3 の工程 1 に準じた方法により、tert-ブチル { (1 r , 4 r) - 4 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] シクロヘキシル } カーバメートの代わりに、工程 1 で得られた tert-ブチル 4 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (4.62 g) を用いて、表題化合物 (3.98 g) を得た。

[工程3] tert-ブチル (3 S , 4 S) - 3 - メチル - 4 - { (1 E) - N - [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] エタンイミドイル } ピペリジン - 1 - カルボキシレートまたは tert-ブチル (3 R , 4 R) - 3 - メチル - 4 - { (1 E) - N - [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] エタンイミドイル } ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

10

20

30

40

50

工程 2 で得られた tert - ブチル 4 - アセチル - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 4 5 g) に (S) - (-) - 2 - メチル - 2 プロパンスルフィンアミド (1 . 0 4 g)、オルトチタン酸テトラエチル (3 . 2 7 g) の混合物を 6 0 で終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水を加えた。反応液をセライト (登録商標) を過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (6 8 3 m g)、および tert - ブチル (3 R , 4 R) - 3 - メチル - 4 - { (1 E) - N - [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] エタンイミドイル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート (6 0 9 m g) を得た。立体化学は、生理活性および確定した構造の類似性によって (任意に) 割り当てた。

[工程 4] tert - ブチル (3 S , 4 S) - 3 - メチル - 4 - [(1 S) - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

10

参考例 7 の工程 2 に準じた方法により、tert - ブチル [(1 r , 4 r) - 4 - { (1 E) - N - [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] エタンイミドイル } シクロヘキシル] カルバメートの代わりに、工程 3 で得られた tert - ブチル (3 S , 4 S) - 3 - メチル - 4 - { (1 E) - N - [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] エタンイミドイル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート (6 8 3 m g) を用いて、表題化合物 (4 2 6 m g) を得た。

[工程 5] tert - ブチル (3 S , 4 S) - 4 - [(1 S) - 1 - アミノエチル] - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

20

参考例 5 の工程 3 に準じた方法により、tert - ブチル (1 S) - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレートの代わりに、工程 4 で得られた tert - ブチル (3 S , 4 S) - 3 - メチル - 4 - [(1 S) - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (4 2 6 m g) を用いて、表題化合物 (2 9 1 m g) を得た。

参考例 4 8 tert - ブチル (3 R , 4 R) - 4 - [(1 S) - 1 - アミノエチル] - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートまたは tert - ブチル (3 S , 4 S) - 4 - [(1 S) - 1 - アミノエチル] - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

30

[工程 1] tert - ブチル (3 R , 4 R) - 3 - メチル - 4 - [(1 S) - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

参考例 7 の工程 2 に準じた方法により、tert - ブチル [(1 r , 4 r) - 4 - { (1 E) - N - [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] エタンイミドイル } シクロヘキシル] カルバメートの代わりに、参考例 4 7 の工程 3 で得られた tert - ブチル (3 R , 4 R) - 3 - メチル - 4 - { (1 E) - N - [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] エタンイミドイル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート (6 0 9 m g) を用いて、表題化合物 (3 5 0 m g) を得た。

[工程 2] tert - ブチル (3 R , 4 R) - 4 - [(1 S) - 1 - アミノエチル] - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

40

参考例 5 の工程 3 に準じた方法により、tert - ブチル (1 S) - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得られた tert - ブチル (3 R , 4 R) - 3 - メチル - 4 - [(1 S) - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (3 5 0 m g) を用いて、表題化合物 (2 3 7 m g) を得た。

参考例 4 9 tert - ブチル 4 - [(1 S) - 1 - アミノエチル] - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

[工程 1] tert - ブチル 4 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] - 2 - メチル

50

ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

参考例 14 の工程 1 に準じた方法により、[(3 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル] 酢酸の代わりに、1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (57 . 8 g) を用いて、表題化合物 (73 . 5 g) を得た。

[工程 2] tert - ブチル 4 - アセチル - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

参考例 3 の工程 1 に準じた方法により、tert - ブチル { (1 r , 4 r) - 4 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] シクロヘキシル } カーバメートの代わりに、工程 1 で得られた tert - ブチル 4 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (73 . 5 g) を用いて、表題化合物 (54 . 7 g) を得た。

10

[工程 3] tert - ブチル 2 - メチル - 4 - [(1 S) - 1 - { [(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

工程 2 で得られた、tert - ブチル 4 - アセチル - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (54 . 7 g) に (R) - (+) - 2 - メチル - 2 プロパンスルフィンアミド (35 . 7 g)、オルトチタン酸テトライソプロピル (193 g) を順次加え、70 で 12 時間攪拌した。続いて THF (453 mL) を加え、-78 でリチウムトリ - sec - ブチルボロヒドリド (1 M THF 溶液、453 mL) を加え、-78 から室温へ昇温しながら 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水を加えた。反応液をセライト (登録商標) をろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (85 g) を得た。

20

[工程 4] tert - ブチル 4 - [(1 S) - 1 - アミノエチル] - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

参考例 5 の工程 3 に準じた方法により、tert - ブチル (1 S) - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレートの代わりに、工程 3 で得られた tert - ブチル 2 - メチル - 4 - [(1 S) - 1 - { [(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (85 g) を用いて、表題化合物 (39 . 5 g) を得た。

30

参考例 50 2 - アミノ - 3 , 7 - アンヒドロ - 6 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 - ペンタデオキシ - L - アラビノ - ヘプチトール

[工程 1] tert - ブチル { (3 R , 6 S) - 6 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] オキサ - 3 - イル } カーバメートの製造

参考例 14 の工程 1 に準じた方法により、[(3 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル] 酢酸の代わりに、2 , 6 - アンヒドロ - 5 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 , 4 , 5 - トリデオキシ - L - erythro - ヘキソン酸を用いて、表題化合物を得た。

[工程 2] tert - ブチル [(3 R , 6 S) - 6 - アセチルオキサ - 3 - イル] カーバメートの製造

40

参考例 3 の工程 1 に準じた方法により、tert - ブチル { (1 r , 4 r) - 4 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] シクロヘキシル } カーバメートの代わりに、工程 1 で得られた tert - ブチル { (3 R , 6 S) - 6 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] オキサ - 3 - イル } カーバメートを用いて、表題化合物 (450 mg) を得た。

[工程 3] 3 , 7 - アンヒドロ - 6 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 - ペンタデオキシ - 2 - { [(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } - L - アラビノ - ヘプチトールの製造

参考例 49 の工程 3 に準じた方法により、tert - ブチル 4 - アセチル - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに、工程 2 で得られた tert - ブチル

50

〔(3R, 6S) - 6 - アセチルオキサソ - 3 - イル〕カーバメート (450 mg) を用いて、表題化合物 (240 mg) を得た。

〔工程4〕 2 - アミノ - 3, 7 - アンヒドロ - 6 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 1, 2, 4, 5, 6 - ペンタデオキシ - L - アラビノ - ヘプチトールの製造
参考例5の工程3に準じた方法により、tert - ブチル (1S) - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレートの代わりに、工程3で得られた3, 7 - アンヒドロ - 6 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 1, 2, 4, 5, 6 - ペンタデオキシ - 2 - { [(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } - L - アラビノ - ヘプチトール (240 mg) を用いて、表題化合物 (90 mg) を得た。

10

【手続補正32】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0353

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0353】

参考例51 tert - ブチル (3S, 4R) - 4 - [(1S) - 1 - アミノエチル] - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート

〔工程1〕 tert - ブチル (3S, 4R) - 3 - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

20

[(3S, 4R) - 1 - ベンジル - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル]メタノール (1.2 g) (例えば、WO2006/069287 に記載の方法に準じて合成した) のメタノール (20 mL) 溶液に、塩化水素 (2M メタノール溶液、4 mL) を加え、脱気後、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら10% Pd - C (500 mg) を加え、中圧水素雰囲気下 (0.4 MPa) 室温で終夜攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、Boc₂O (1.9 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。不溶物を濾別後、酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (900 mg) を得た。

〔工程2〕 tert - ブチル (3S, 4R) - 3 - フルオロ - 4 - [(E) - { [(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] イミノ } メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート製造

30

工程1で得られた tert - ブチル (3S, 4R) - 3 - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (890 mg) のジクロロメタン (7.6 mL) 溶液に、2 - ヒドロキシ - 2 - アザアダマンタン (29 mg)、ヨードベンゼンジアセテート (2.46 g) を加え、室温で攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で10分間攪拌した。反応液をジクロロメタンで抽出後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣に(R) - (+) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド (694 mg) のジクロロメタン (7.6 mL) 溶液に、氷冷下、オルトチタン酸テトライソプロピル (3.3 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水を加えた。反応液をセライト (登録商標) ろ過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (575 mg) を得た。

40

〔工程3〕 tert - ブチル (3S, 4R) - 3 - フルオロ - 4 - [(1S) - 1 - { [(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

参考例20の工程2に準じた方法により、tert - ブチル 2 - [(E) - { [(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] イミノ } メチル] - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - カルボキシレートの代わりに、工程2で得られた tert - ブチル (3S, 4R) - 3 - フルオロ - 4 - [(E) - { [(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] イミノ } メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (575 mg) を用い

50

て、表題化合物 (3 5 3 m g) を得た。

[工程 4] tert - ブチル (3 S , 4 R) - 4 - [(1 S) - 1 - アミノエチル] - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

参考例 5 の工程 3 に準じた方法により、tert - ブチル (1 S) - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } - 7 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - カルボキシレートの代わりに、工程 3 で得られた tert - ブチル (3 S , 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - [(1 S) - 1 - { [(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (3 5 3 m g) を用いて、表題化合物 (2 5 0 m g) を得た。

参考例 5 2 tert - ブチル (3 S , 4 S) - 4 - [(1 S) - 1 - アミノエチル] - 3 - エチルピペリジン - 1 - カルボキシレートまたは tert - ブチル (3 R , 4 R) - 4 - [(1 S) - 1 - アミノエチル] - 3 - エチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

10

[工程 1] 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - エチルピペリジン - 4 - カルボン酸の製造

メチル 3 - エチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (8 7 6 m g) をメタノール (1 0 . 9 m L) に溶解し、脱気後、アルゴン雰囲気下、室温で攪拌しながら 2 M 塩酸 (4 . 1 m L) 、酸化白金 (I V) (8 7 . 6 m g) を加え、中圧水素雰囲気下 (0 . 4 M P a) 室温で終夜攪拌した。反応液をセライト (登録商標) をろ過した後、溶媒を減圧留去した。残渣に B o c ₂ O (1 . 8 7 m L) 、 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 6 . 3 m L) を順次加え、8 0 °C で 1 時間攪拌した。反応液に塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣にヘキサンを加え懸濁させ沈殿を濾取し、表題化合物 (8 7 0 m g) を得た。

20

[工程 2] tert - ブチル 3 - エチル - 4 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

参考例 1 4 の工程 1 に準じた方法により、 [(3 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル] 酢酸の代わりに、工程 1 で得られた 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - エチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (8 7 0 m g) を用いて、表題化合物 (9 6 0 m g) を得た。

[工程 3] tert - ブチル 4 - アセチル - 3 - エチルピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

30

参考例 3 の工程 1 に準じた方法により、tert - ブチル { (1 r , 4 r) - 4 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] シクロヘキシル } カーバメートの代わりに、工程 2 で得られた tert - ブチル 3 - エチル - 4 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、表題化合物を得た。

[工程 4] tert - ブチル (3 S , 4 S) - 3 - エチル - 4 - { (1 E) - N - [(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] エタンイミドイル } ピペリジン - 1 - カルボキシレートまたは tert - ブチル (3 R , 4 R) - 3 - エチル - 4 - { (1 E) - N - [(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] エタンイミドイル } ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

40

参考例 4 7 の工程 3 に準じた方法により、tert - ブチル 4 - アセチル - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに、工程 3 で得られた tert - ブチル 4 - アセチル - 3 - エチルピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、表題化合物 (4 9 0 m g) 、および tert - ブチル (3 R , 4 R) - 3 - エチル - 4 - { (1 E) - N - [(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] エタンイミドイル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート (4 3 0 m g) を得た。立体化学は、生理活性および確定した構造の類似性によって (任意に) 割り当てた。

[工程 5] tert - ブチル (3 S , 4 S) - 3 - エチル - 4 - [(1 S) - 1 - { [(R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

50

工程 4 で得られた、*tert*-ブチル (3*S*, 4*S*)-3-エチル-4-{(1*E*)-*N*-[(*R*)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]エタンイミドイル}ピペリジン-1-カルボキシレート (490 mg) を THF (6.8 mL) に溶解し、-78 から室温へ昇温しながら攪拌した。TLC で原料の消失を確認後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (472 mg) を得た。

[工程 6] *tert*-ブチル (3*S*, 4*S*)-4-[(1*S*)-1-アミノエチル]-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレートの製造

10

参考例 5 の工程 3 に準じた方法により、*tert*-ブチル (1*S*)-1-{[(*S*)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]アミノ}-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレートの代わりに、工程 5 で得られた *tert*-ブチル (3*S*, 4*S*)-3-エチル-4-[(1*S*)-1-{[(*R*)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]アミノ}エチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (472 mg) を用いて、表題化合物 (240 mg) を得た。

参考例 53 *tert*-ブチル (3*R*, 4*R*)-4-[(1*S*)-1-アミノエチル]-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレートまたは *tert*-ブチル (3*S*, 4*S*)-4-[(1*S*)-1-アミノエチル]-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレート

20

[工程 1] *tert*-ブチル (3*R*, 4*R*)-3-エチル-4-{(1*E*)-*N*-[(*R*)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]エタンイミドイル}ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

参考例 5 2 の工程 5 に準じた方法により、*tert*-ブチル (3*S*, 4*S*)-3-エチル-4-{(1*E*)-*N*-[(*R*)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]エタンイミドイル}ピペリジン-1-カルボキシレートの代わりに、参考例 5 2 の工程 4 で得られた *tert*-ブチル (3*R*, 4*R*)-3-エチル-4-{(1*E*)-*N*-[(*R*)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]エタンイミドイル}ピペリジン-1-カルボキシレート (430 mg) を用いて、表題化合物 (352 mg) を得た。

[工程 2] *tert*-ブチル (3*R*, 4*R*)-4-[(1*S*)-1-アミノエチル]-3-エチルピペリジン-1-カルボキシレートの製造

30

参考例 5 の工程 3 に準じた方法により、*tert*-ブチル (1*S*)-1-{[(*S*)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]アミノ}-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得られた *tert*-ブチル (3*R*, 4*R*)-3-エチル-4-{(1*E*)-*N*-[(*R*)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]エタンイミドイル}ピペリジン-1-カルボキシレート (352 mg) を用いて、表題化合物 (190 mg) を得た。

参考例 54 *tert*-ブチル 4-[(1*s*, 3*s*)-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

[工程 1] *tert*-ブチル 4-[(1*s*, 3*s*)-3-(メトキシカルボニル)シクロブチル]ピペラジン-1-カルボキシレートの製造

40

メチル 3-オキソシクロブタン-1-カルボキシレート (1.0 g) をジクロロメタン (31 mL) に溶解し、1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン (1.7 g) を加え、氷冷下、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (3.3 g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (2.0 g) を得た。MS (m/z): 299.2 [M+H]⁺

[工程 2] *tert*-ブチル 4-[(1*s*, 3*s*)-3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]ピペラジン-1-カルボキシレートの製造

工程 1 で得られた *tert*-ブチル 4-[(1*s*, 3*s*)-3-(メトキシカルボニ

50

ル)シクロブチル]ピペラジン-1-カルボキシレート(200mg)をメタノール(1.3mL)溶液に、水素化ほう素ナトリウム(101mg)を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(125mg)を得た。MS(m/z):271.2[M+H]⁺

参考例55 tert-ブチル 4-{(1S)-1-[(2-ヒドロキシエチル)(2-ニトロベンゼン-1-スルホニル)アミノ]エチル}ピペリジン-1-カルボキシレート

[工程1] tert-ブチル 4-{(1S)-1-[(2-ニトロベンゼン-1-スルホニル)アミノ]エチル}ピペリジン-1-カルボキシレートの製造 10

tert-ブチル 4-[(1S)-1-アミノエチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(1.0g)、炭酸水素ナトリウム(736mg)、水(9mL)及びTHF(9mL)の混合物に、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(1.07g)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(860mg)を得た。

[工程2] tert-ブチル 4-{(1S)-1-[(2-ヒドロキシエチル)(2-ニトロベンゼン-1-スルホニル)アミノ]エチル}ピペリジン-1-カルボキシレートの製造 20

工程1で得られたtert-ブチル 4-{(1S)-1-[(2-ニトロベンゼン-1-スルホニル)アミノ]エチル}ピペリジン-1-カルボキシレート(330mg)のNMP(1.6mL)溶液に、2-プロモエタノール(598mg)、炭酸カリウム(662mg)を加え、80℃で撹拌した。TLCで原料の消失を確認後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(100mg)を得た。

参考例56 tert-ブチル [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[(2-ヒドロキシエチル)(2-ニトロベンゼン-1-スルホニル)アミノ]エチル}シクロヘキシル]カーバメート

[工程1] tert-ブチル [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[(2-ニトロベンゼン-1-スルホニル)アミノ]エチル}シクロヘキシル]カーバメートの製造 30

参考例55の工程1に準じた方法により、tert-ブチル 4-[(1S)-1-アミノエチル]ピペリジン-1-カルボキシレートの代わりに、参考例7の工程3で得られたtert-ブチル {(1S,4r)-4-[(1S)-1-アミノエチル]シクロヘキシル}カーバメート(1.0g)を用いて、表題化合物(1.41g)を得た。

[工程2] tert-ブチル [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[(2-ヒドロキシエチル)(2-ニトロベンゼン-1-スルホニル)アミノ]エチル}シクロヘキシル]カーバメートの製造

参考例55の工程2に準じた方法により、tert-ブチル 4-{(1S)-1-[(2-ニトロベンゼン-1-スルホニル)アミノ]エチル}ピペリジン-1-カルボキシレートの代わりに、工程1で得られたtert-ブチル [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[(2-ニトロベンゼン-1-スルホニル)アミノ]エチル}シクロヘキシル]カーバメート(200mg)を用いて、表題化合物(140mg)を得た。 40

参考例57 tert-ブチル 4-[(1S)-1-{(2-ヒドロキシプロピル)[(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]アミノ}エチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

[工程1] tert-ブチル 4-{(1E)-N-[(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]エタンイミドイル}ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

参考例5の工程1に準じた方法により、tert-ブチル 1-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレートの代わりに、tert-ブチル 4-アセチ 50

ルピペリジン - 1 - カルボキシレート (73.2 g) を用いて、表題化合物 (106 g) を得た。

[工程2] tert - ブチル 4 - [(1S) - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

参考例7の工程2に準じた方法により、tert - ブチル [(1r, 4r) - 4 - { (1E) - N - [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] エタンイミドイル} シクロヘキシル] カーバメートの代わりに、工程1で得られた tert - ブチル 4 - { (1E) - N - [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] エタンイミドイル} ピペリジン - 1 - カルボキシレート (90 g) を用いて、表題化合物 (91 g) を得た。

[工程3] tert - ブチル 4 - [(1S) - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] (プロパ - 2 - エン - 1 - イル) アミノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

参考例13の工程2に準じた方法により、参考例57の工程2で得られた tert - ブチル 4 - [(1S) - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2.0 g)、およびアリルブロミドを用いて、表題化合物 (1.54 g) を得た。

[工程4] tert - ブチル 4 - [(1S) - 1 - { (2 - ヒドロキシプロピル) [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

工程3で得られた tert - ブチル 4 - [(1S) - 1 - { [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] (プロパ - 2 - エン - 1 - イル) アミノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (500 mg) の THF (2.7 mL) 溶液に、氷冷下、BH₃ - THF (0.9 M THF 溶液、3 mL) を加え、同温度で1時間攪拌した。続いて、過ほう酸ナトリウム四水和物 (1.03 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (77 mg) とその異性体 tert - ブチル 4 - [(1S) - 1 - { (3 - ヒドロキシプロピル) [(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィニル] アミノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (271 mg) を得た。

参考例58 tert - ブチル [(1S, 4r) - 4 - { (1S) - 1 - [(2 - ヒドロキシプロピル) (2 - ニトロベンゼン - 1 - スルホニル) アミノ] エチル } シクロヘキシル] カーバメート

参考例56の工程2で得られた tert - ブチル [(1S, 4r) - 4 - { (1S) - 1 - [(2 - ヒドロキシエチル) (2 - ニトロベンゼン - 1 - スルホニル) アミノ] エチル } シクロヘキシル] カーバメート (240 mg)、プロピレンオキシド (98 mg)、炭酸カリウム (155 mg) 及び DMF (1.1 mL) を、80 で24時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (71 mg) を得た。

参考例59 エチル 3 - ({ 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ブチル } アミノ) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート

エチル 3 - ヨード - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (145 mg)、tert - ブチル (4 - アミノブチル) カーバメート (91 mg)、BINAP (55 mg)、炭酸セシウム (286 mg)、及び Pd(OAc)₂ (10 mg) にトルエン (2 mL) を加え、脱気後、アルゴン雰囲気下、110 で12時間攪拌した。反応液を放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (135 mg) を得た。

参考例69 メチル 4 - (4 - { 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル } ピペリジン - 1 - イル) - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1H - インダゾール - 6 - カルボキシレート

[工程1] メチル 4 - ブロモ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1H - インダゾール - 6 - カルボキシレートの製造

10

20

30

40

50

メチル 4 - プロモ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (1 . 5 8 g)、炭酸カリウム (9 4 2 m g) および DMF (1 2 m L) の混合物に、氷冷下、2 - (クロロメトキシ) エチルトリメチルシラン (1 . 1 m L) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (1 . 0 1 g) を得た。

[工程 2] メチル 4 - (4 - { 2 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] エチル } ピペリジン - 1 - イル) - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレートの製造

参考例 5 9 に準じた方法により、エチル 3 - ヨード - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエートの代わりに、工程 1 で得られたメチル 4 - プロモ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (8 0 m g) を、tert - ブチル (4 - アミノブチル) カーバメートの代わりに tert - ブチル [2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル] カーバメートを用いて、表題化合物 (5 2 m g) を得た。

10

参考例 7 4 エチル 3 ' - { [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } - 6 - クロロ [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート

エチル 4 - クロロ - 3 - ヨードベンゾエート (1 5 0 m g)、(3 - { [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } フェニル) ボロン酸 (1 2 7 m g)、Pd (PPh₃)₄ (5 6 m g) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 m L) に 1, 4 - ジオキサン (3 m L) を加え脱気後、アルゴン雰囲気下、1 0 0 で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (1 0 1 m g) を得た。

20

参考例 7 8 tert - ブチル 4 - ({ [5 ' - (メトキシカルボニル) - 2 ' - (トリフルオロメチル) [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

[工程 1] 4 ' - ヒドロキシ - 6 - (トリフルオロメチル) [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボン酸の製造

参考例 7 4 に準じた方法により、エチル 4 - クロロ - 3 - ヨードベンゾエートの代わりに、メチル 3 - プロモ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (5 0 0 m g) を、(3 - { [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } フェニル) ボロン酸の代わりに (4 - ヒドロキシフェニル) ボロン酸を用いて、表題化合物 (4 1 4 m g) を得た。

30

[工程 2] メチル 4 ' - ヒドロキシ - 6 - (トリフルオロメチル) [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレートの製造

工程 1 で得られた 4 ' - ヒドロキシ - 6 - (トリフルオロメチル) [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボン酸 (3 5 0 m g) のメタノール (4 m L) 溶解に、濃硫酸 (0 . 1 m L) 加え、6 5 で 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、沈殿を濾取し、乾燥して標記化合物 (3 2 0 m g) を得た。

40

[工程 3] tert - ブチル 4 - ({ [5 ' - (メトキシカルボニル) - 2 ' - (トリフルオロメチル) [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル] オキシ } メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

工程 2 で得られたメチル 4 ' - ヒドロキシ - 6 - (トリフルオロメチル) [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート (2 0 m g)、tert - ブチル 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 2 m g)、PPh₃ (2 7 m g) の THF (0 . 7 m L) 溶液に、アゾジカルボン酸ビス (2 - メトキシエチル) (2 4 m g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (2 0 m g) を得た。

参考例 7 9 メチル 4 ' - ({ (2 S) - 1 - [(tert - ブトキシカルボニル) ア

50

ミノ]プロパン - 2 - イル}オキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) [1 , 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート

参考例 78 の工程 3 に準じた方法により、tert - ブチル 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに、tert - ブチル [(2R) - 2 - ヒドロキシプロピル] カーバメートを用いて、表題化合物 (20 mg) を得た。

参考例 81 tert - ブチル 4 - { 2 - [5 - (メトキシカルボニル - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} ピペリジン - 1 - カルボキシレート

[工程 1] tert - ブチル 4 - { [5 - (メトキシカルボニル - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

メチル 3 - プロモ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (406 mg)、tert - ブチル 4 - エチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (300 mg)、ヨウ化銅 (20 mg)、Pd (PPh₃)₄ (83 mg) 及び TEA (2 mL) に DMF (2 mL) を加え脱気後、アルゴン雰囲気下、50 で 4 時間攪拌した。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (180 mg) を得た。MS (m/z) : 412 . 7 [M + H]⁺

[工程 2] tert - ブチル 4 - { 2 - [5 - (メトキシカルボニル - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

参考例 2 の工程 5 に準じた方法により、ベンジル 4 - (2, 2, 3, 3, 10, 10 - ヘキサメチル - 8 - オキソ - 4, 9 - ジオキサ - 7 - アザ - 3 - シラウンデカン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに、工程 1 で得られた tert - ブチル 4 - { [5 - (メトキシカルボニル - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、表題化合物を得た。

参考例 82 tert - ブチル 4 - { [5 - (メトキシカルボニル - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} ピペリジン - 1 - カルボキシレート

参考例 81 の工程 1 に準じた方法により、tert - ブチル 4 - エチルピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに、tert - ブチル [(1r, 4r) - 4 - エチルシクロヘキシル] カーバメート (300 mg) を用いて、表題化合物 (121 mg) を得た。

参考例 83 メチル 3 - (2 - { (1r , 4s) - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} エチル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート

参考例 1 の工程 2 に準じた方法により、tert - ブチル [2 - メチル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル] カーバメートの代わりに、参考例 82 で得られたメチル 3 - ({ (1r , 4r) - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} エチル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (126 mg) を用いて、表題化合物 (100 mg) を得た。

参考例 84 メチル 3 - [(E) - 2 - { 5 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル} エテニル] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート

[工程 1] メチル 3 - [(1E) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエートの製造

メチル 3 - プロモ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (500 mg)、アクロレインジエチルアセタール (690 mg)、炭酸カリウム (366 mg)、塩化カリウム (132 mg)、テトラブチルアンモニウムアセタート (1.07 g) 及び Pd (OAc)₂ (20 mg) に DMF (7.1 mL) を加え脱気後、アルゴン雰囲気下、90 で 3 時間攪拌した。反応液をセライト (登録商標) をろ過した後、酢酸エチルで希釈し、有機層を 2 M 塩酸、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (250 mg) を得た。

[工程 2] メチル 3 - { (E) - 2 - [5 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - 1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル] エテニル} - 4

10

20

30

40

50

- (トリフルオロメチル)ベンゾエートの製造

工程1で得られたメチル 3 - [(1 E) - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル] - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゾエート (2 5 0 m g) のトルエン (4 . 8 m L) 溶液に、2 - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン (3 2 1 m g) 、 p - トルエンスルホン酸一水和物 (9 2 m g) を加え、1 4 0 で6時間攪拌した。反応液を放冷後、炭酸水素ナトリウムを加え、反応液をセライト (登録商標)ろ過した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (2 9 1 m g) を得た。

[工程3] メチル 3 - [(E) - 2 - { 5 - [(t e r t - ブトキシカルボニル)アミノ] - 1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル}エテニル] - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゾエートの製造

工程2で得られたメチル 3 - { (E) - 2 - [5 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) - 1 , 3 - ジオキサン - 2 - イル] エテニル } - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゾエート (1 2 4 m g) の T H F (1 . 3 m L) 溶液に、ヒドラジン一水和物 (1 3 m g) を加え、6 0 で攪拌した後、ヒドラジン酢酸塩 (2 5 m g) を加え、同温度で攪拌した。T L Cで原料の消失を確認後、B o c ₂ O (6 5 m g) を加え、同温度で攪拌した。T L Cで原料の消失を確認後、反応液を酢酸エチルで希釈後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (7 1 m g) を得た。

参考例 8 5 t e r t - ブチル 4 - { (E) - 2 - [5 - (メトキシカルボニル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]エテニル}ピペリジン - 1 - カルボキシレート

[工程1] t e r t - ブチル 4 - [(E) - 2 - (トリブチルスタンニル)エテニル]ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

t e r t - ブチル 4 - エチニルピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 0 0 m g) 、 P d C l ₂ (P P h ₃) ₂ (3 4 m g) 及び T H F (4 . 8 m L) に水素化トリブチルすず (3 3 4 m g) を加え脱気後、アルゴン雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (4 4 0 m g) を得た。

[工程2] t e r t - ブチル 4 - { (E) - 2 - [5 - (メトキシカルボニル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]エテニル}ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

工程1で得られた t e r t - ブチル 4 - [(E) - 2 - (トリブチルスタンニル)エテニル]ピペリジン - 1 - カルボキシレート (3 8 3 m g) 、 メチル 3 - プロモ - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゾエート (3 2 5 m g) 、 塩化リチウム (8 1 m g) 及び P d (P P h ₃) ₄ (5 5 m g) にトルエン (4 . 8 m L) を加え脱気後、アルゴン雰囲気下、1 1 0 で終夜攪拌した。反応液を放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (1 5 0 m g) を得た。

参考例 9 0 4 - プロモ - 3 - ({ (1 r , 4 r) - 4 - [(t e r t - ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}アミノ)安息香酸

[工程1] エチル 4 - プロモ - 3 - ({ (1 r , 4 r) - 4 - [(t e r t - ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}アミノ)ベンゾエートの製造

参考例 5 9 に準じた方法により、エチル 3 - ヨード - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゾエートの代わりに、エチル 4 - プロモ - 3 - ヨードベンゾエート (2 0 0 m g) を、t e r t - ブチル (4 - アミノブチル)カーバメートの代わりに t e r t - ブチル [(1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル]カーバメートを用いて、表題化合物 (1 2 7 m g) を得た。M S (m / z) : 4 4 1 . 2 [M + H] ⁺

[工程2] 4 - プロモ - 3 - ({ (1 r , 4 r) - 4 - [(t e r t - ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}アミノ)安息香酸の製造

工程1で得られたエチル 4 - プロモ - 3 - ({ (1 r , 4 r) - 4 - [(t e r t -

10

20

30

40

50

ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}アミノ)ベンゾエート(127mg)のエタノール(2mL)溶液に、2M水酸化ナトリウム水溶液(0.43mL)を加え、70で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、水で希釈後、1M塩酸を加えて中和した。析出した沈殿を濾取し、表題化合物(52mg)を得た。MS(m/z): 413.2 [M+H]⁺

参考例 9 1 メチル 3 - ({ (1 r , 4 r) - 4 - [(t e r t -
ブトキシカルボニル)
アミノ]シクロヘキシル}アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)ベン
ゾエート

メチル 3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゾエート(160mg)、tert - ブチル [(1r, 4r) - 4 - アミノシクロヘキシル]カーバメート(286mg)及び炭酸カリウム(276mg)にDMSO(3mL)を加え、110で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(100mg)を得た。MS(m/z): 435.3 [M+H]⁺

10

参考例 1 2 6 エチル 2 - [({ (1 r , 4 r) - 4 - [(t e r t -
ブトキシカルボ
ニル)アミノ]シクロヘキシル}メチル)アミノ][1, 1' - ビフェニル] - 4 - カル
ボキシレート

参考例 7 4 に準じた方法により、エチル 4 - クロロ - 3 - ヨードベンゾエートの代わりに、参考例 1 2 3 で得られたエチル 4 - ブロモ - 3 - [(1r, 4r) - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}メチル)アミノ]ベンゾエート(52mg)を、(3 - { [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)ボロン酸の代わりにフェニルボロン酸を用いて、表題化合物(47mg)を得た。MS(m/z): 453.4 [M+H]⁺

20

参考例 1 3 0 3 - ({ (1 S) - 1 - [1 - (t e r t -
ブトキシカルボニル)ピペリ
ジン - 4 - イル]エチル}アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)安息香
酸

[工程1] tert - ブチル 4 - { (1 S) - 1 - [5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)アニリノ]エチル}ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造
5 - ブロモ - 1, 3 - ジフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンゼン(4.8g)、tert - ブチル 4 - [(1S) - 1 - アミノエチル]ピペリジン - 1 - カルボキシレート(3.0g)、及び炭酸水素ナトリウム(3.3g)にNMP(13mL)を加え、120で5時間攪拌した。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(3.3g)を得た。

30

[工程2] tert - ブチル 4 - { (1 S) - 1 - [5 - シアノ - 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)アニリノ]エチル}ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造
工程1で得られたtert - ブチル 4 - { (1 S) - 1 - [5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)アニリノ]エチル}ピペリジン - 1 - カルボキシレート(2.4g)、シアン化亜鉛(601mg)及びPd(PPh₃)₄(591mg)のDMF(15mL)混合物を脱気後、アルゴン雰囲気下、120で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(2.0g)を得た。

40

[工程3] 3 - ({ (1 S) - 1 - [1 - (t e r t -
ブトキシカルボニル)ピペリ
ジン - 4 - イル]エチル}アミノ) - 5 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル)安息香酸
の製造

工程2で得られたtert - ブチル 4 - { (1 S) - 1 - [5 - シアノ - 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)アニリノ]エチル}ピペリジン - 1 - カルボキシレート(2.0g)をエタノール(25mL)溶液に、5.8M水酸化ナトリウム水溶液(25mL)を加え、70で2時間攪拌した。氷冷下、反応液を塩酸で中和後、酢酸エチルで

50

抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 (2 . 0 g) を得た。

参考例 1 3 7 tert - ブチル 4 - { (1 S) - 1 - [2 - メトキシ - 5 - (メトキシカルボニル) アニリノ] エチル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

[工程 1] メチル 4 - メトキシ - 3 - [(トリフルオロメタンスルホニル) オキシ] ベンゾエートの製造

参考例 3 2 に準じた方法により、tert - ブチル [(1 r , 4 r) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキシル] カーバメートの代わりに、メチル 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾエート (5 1 5 m g) を用いて、表題化合物 (8 5 0 m g) を得た。

[工程 2] tert - ブチル 4 - { (1 S) - 1 - [2 - メトキシ - 5 - (メトキシカルボニル) アニリノ] エチル } ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

参考例 5 9 に準じた方法により、エチル 3 - ヨード - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエートの代わりに、参考例 1 3 7 の工程 1 で得られたメチル 4 - メトキシ - 3 - [(トリフルオロメタンスルホニル) オキシ] ベンゾエート (1 0 0 m g) を、tert - ブチル (4 - アミノブチル) カーバメートの代わりに tert - ブチル 4 - [(1 S) - 1 - アミノエチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、表題化合物 (4 1 m g) を得た。MS (m / z) : 4 4 9 . 7 [M + H] ⁺

参考例 1 4 2 tert - ブチル 4 - { (1 S) - 1 - [2 , 3 - ジクロロ - 6 - フルオロ - 5 - (メトキシカルボニル) アニリノ] エチル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

[工程 1] 4 , 5 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 3 - ヨード安息香酸の製造

4 , 5 - ジクロロ - 2 - フルオロ安息香酸 (5 0 0 m g) を濃硫酸 (4 m L) に溶解し、氷冷下、N - ヨードスクシンイミド (6 0 0 m g) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を氷水に加え、析出した沈殿を濾取し、表題化合物 (7 5 0 m g) を得た。

[工程 2] メチル 4 , 5 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 3 - ヨードベンゾエートの製造

参考例 7 8 の工程 2 に準じた方法により、4 ' - ヒドロキシ - 6 - (トリフルオロメチル) [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボン酸の代わりに、工程 1 で得られた 4 , 5 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 3 - ヨード安息香酸 (7 5 0 m g) を用いて、表題化合物 (7 3 4 m g) を得た。

[工程 3] tert - ブチル 4 - { (1 S) - 1 - [2 , 3 - ジクロロ - 6 - フルオロ - 5 - (メトキシカルボニル) アニリノ] エチル } ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

参考例 5 9 に準じた方法により、参考例 1 4 2 の工程 2 で得られたメチル 4 , 5 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 3 - ヨードベンゾエート (5 0 m g) 、および tert - ブチル 4 - [(1 S) - 1 - アミノエチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、表題化合物 (2 3 m g) を得た。MS (m / z) : 4 4 9 . 7 [M + H] ⁺

参考例 1 4 7 tert - ブチル 4 - { (1 S) - 1 - [3 - アミノ - 2 - クロロ - 5 - (メトキシカルボニル) アニリノ] エチル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

参考例 2 の工程 5 に準じた方法により、ベンジル 4 - (2 , 2 , 3 , 3 , 1 0 , 1 0 - ヘキサメチル - 8 - オキソ - 4 , 9 - ジオキサ - 7 - アザ - 3 - シラウンデカン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに、参考例 1 4 6 で得られた tert - ブチル 4 - { (1 S) - 1 - [2 - クロロ - 5 - (メトキシカルボニル) - 3 - ニトロアニリノ] エチル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート (3 0 m g) を用いて、表題化合物 (1 6 m g) を得た。

参考例 1 5 8 tert - ブチル 4 - [(1 S) - 1 - { 3 - クロロ - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - [(プロパン - 2 - イル) オキシ] アニリノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

[工程 1] メチル 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ヨードベンゾエートの製造

メチル 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンゾエート (2 . 0 g) をジクロロメタン (5 0 m L) に溶解し、N - ヨードスクシンイミド (2 . 5 g) 、チタニウム (I V) クロリ

10

20

30

40

50

ド (1 . 8 5 g) を加え、室温で 2 4 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (1 . 6 5 g) を得た。

[工程 2] メチル 3 - クロロ - 5 - ヨード - 4 - [(プロパン - 2 - イル) オキシ] ベンゾエートの製造

工程 1 で得られたメチル 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ヨードベンゾエート (3 5 0 m g) 、炭酸カリウム (3 1 0 m g) 及び DMF (3 m L) 溶液に、2 - ブロモプロパン (2 7 6 m g) 加え、1 0 0 で 9 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (1 5 7 m g) を得た。

10

[工程 3] tert - ブチル 4 - [(1 S) - 1 - { 3 - クロロ - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - [(プロパン - 2 - イル) オキシ] アニリノ } エチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

参考例 5 9 に準じた方法により、エチル 3 - ヨード - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエートの代わりに、工程 2 で得られたメチル 3 - クロロ - 5 - ヨード - 4 - [(プロパン - 2 - イル) オキシ] ベンゾエート (1 5 6 m g) を、tert - ブチル (4 - アミノブチル) カーバメートの代わりに tert - ブチル 4 - [(1 S) - 1 - アミノエチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、表題化合物 (9 5 m g) を得た。

参考例 1 6 5 tert - ブチル 4 - { (1 S) - 1 - [2 - クロロ - 3 - シアノ - 5 - (メトキシカルボニル) アニリノ] エチル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート

20

参考例 1 3 0 の工程 2 に準じた方法により、tert - ブチル 4 - { (1 S) - 1 - [5 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) アニリノ] エチル } ピペリジン - 1 - カルボキシレートの代わりに、参考例 1 5 2 で得られた tert - ブチル 4 - { (1 S) - 1 - [3 - ブロモ - 2 - クロロ - 5 - (メトキシカルボニル) アニリノ] エチル } ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 6 0 m g) を用いて、表題化合物 (2 0 m g) を得た。

参考例 1 7 6 メチル 4 - ブロモ - 1 - { [1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル] メチル } - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート

参考例 7 8 の工程 3 に準じた方法により、メチル 4 ' - ヒドロキシ - 6 - (トリフルオロメチル) [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレートの代わりに、メチル 4 - ブロモ - 1 H - インダゾール - 6 - カルボキシレート (1 5 0 m g) を用いて、表題化合物 (1 2 2 m g) を得た。

30

参考例 1 8 1 tert - ブチル 4 - { [5 - (エトキシカルボニル) - 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) アニリノ] メチル } - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート

[工程 1] エチル 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエートの製造

3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (2 . 0 g) のジクロロメタン (4 0 m L) 溶液に、DMF (0 . 1 m L) を加え、氷冷下、塩化オキサリル (1 . 1 2 m L) を滴下して加えて、1 時間攪拌した。ついで、エタノール (2 0 m L) を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (1 . 9 5 g) を得た。

40

[工程 2] tert - ブチル 4 - { [5 - (エトキシカルボニル) - 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) アニリノ] メチル } - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートの製造

参考例 9 1 に準じた方法により、参考例 1 8 1 の工程 1 で得られたエチル 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (1 5 0 m g) 、および tert - ブチル 4 - (アミノメチル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレートを用いて、表題化合物 (7 3 m g) を得た。

50

参考例 182 メチル 3 - [({ (1 r , 4 r) - 4 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } メチル) (メチル) アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート

【工程 1】メチル 3 - [({ (1 r , 4 r) - 4 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } メチル) アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエートの製造

参考例 59 に準じた方法により、メチル 3 - プロモ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (65 mg)、および t e r t - ブチル [(1 r , 4 r) - 4 - (アミノメチル) シクロヘキシル] カーバメートを用いて、表題化合物 (56 mg) を得た。MS (m / z) : 431 . 7 [M + H] ⁺

10

【工程 2】メチル 3 - [({ (1 r , 4 r) - 4 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } メチル) (メチル) アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエートの製造

メチル 3 - [({ (1 r , 4 r) - 4 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキシル } メチル) アミノ] - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート (56 mg)、ホルムアルデヒド (37 % 水溶液、0 . 63 mL)、酢酸 (0 . 5 mL) 及びアセトニトリル (3 mL) の混合物を、室温で 15 分攪拌した。ついで、シアノ水素化ほう素ナトリウム (522 mg) 加え、同温度で終夜攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (22 mg) を得た。MS (m / z) : 445 . 7 [M + H] ⁺

20

【手続補正 33】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0364

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0364】

30

40

50

【表 10】

参考例	参照参考例	化学名
176	176	メチル 4-プロモ-1-[[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]メチル]-1H-インダゾール-6-カルボキシレート
177	59	tert-ブチル 4-フルオロ-4-[(1S)-1-[5-(メトキシカルボニル)-2-(トリフルオロメチル)アニリノ]エチル]ピペリジン-1-カルボキシレート
178	59	tert-ブチル cis-3-フルオロ-4-[[5-(メトキシカルボニル)-2-(トリフルオロメチル)アニリノ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート
179	59	tert-ブチル trans-3-フルオロ-4-[[5-(メトキシカルボニル)-2-(トリフルオロメチル)アニリノ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート
180	59	tert-ブチル 4-[(1S)-1-[2-(メタンシルボニル)-5-(メトキシカルボニル)アニリノ]エチル]ピペリジン-1-カルボキシレート
181	181	tert-ブチル 4-[[5-(エトキシカルボニル)-3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)アニリノ]メチル]-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート
182	182	メチル 3-[[[(1r, 4r)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシル]メチル]メチル]アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾエート
183	59	メチル 3-[[[(1r, 4r)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)メチル]アミノ]シクロヘキシル]メチル]アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾエート
184	184	メチル 3-[[[(1r, 4r)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)メチル]アミノ]シクロヘキシル]メチル]アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾエート
185	59	tert-ブチル 8-[[5-(メトキシカルボニル)-2-(トリフルオロメチル)アニリノ]メチル]-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート
186	59	tert-ブチル (3S)-3-[2-[5-(メトキシカルボニル)-2-(トリフルオロメチル)アニリノ]プロピル]ピロリジン-1-カルボキシレート
187	59	tert-ブチル (1R, 3s, 5S)-3-[[5-(メトキシカルボニル)-2-(トリフルオロメチル)アニリノ]メチル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート
188	59	tert-ブチル (3R)-3-[2-[5-(メトキシカルボニル)-2-(トリフルオロメチル)アニリノ]プロピル]ピロリジン-1-カルボキシレート
189	59	メチル 3-[[[(1S)-1-[(1R, 3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2,2-ジメチルシクロブチル]エチル]アミノ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾエート

10

20

30

【手続補正34】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0425

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0425】

表 6 4 に示す通り、いずれの実施例化合物でも G V H D モデルにおける脾腫形成を阻害することが分かった。G V H D モデルの脾腫は免疫が活性化した結果、リンパ球の増殖により引き起こされることが知られている。実施例化合物が動物モデルで免疫抑制作用、リンパ球増殖阻害作用を有することが示された。

< 試験例 4 全身性エリテマトーデス、ループス腎炎モデル動物に対する抑制作用 >

1. 実験動物の準備

40

50

被検物質の評価には全身性エリテマトーデスおよびループス腎炎のモデルマウスである N Z B / W F 1 (2 9 、 3 0 週齢メス) を用いた。本マウスは自然発症の動物モデルであり、全身性エリテマトーデスの病因と考えられている抗二本鎖 D N A 抗体などの自己抗体の増加、ループス腎炎の特徴であるタンパク尿がみとめられ、腎炎により死亡することが知られている。

試験開始前に採尿を行い、尿中アルブミン濃度 ÷ 尿中クレアチニン濃度 (U A C R) の値が 5 以上の個体を除外した。さらに試験開始前に血中抗二本鎖 D N A 抗体価の測定および体重測定を行い、血中抗二本鎖 D N A 抗体価、週齢、体重を元に 5 3 匹のマウスを 5 群 1 0 匹または 1 3 匹へ群分けした。媒体投与群は早期の死亡が予想されたため、1 3 匹での試験実施とした。

10

2. 被検物質の調製

被検物質には実施例 7 5、実施例 2 0 2、対照として媒体である 0 . 5 % メチルセルロース溶液を用いた。実施例 7 5 および実施例 2 0 2 は 0 . 5 % メチルセルロース溶液に溶解することで 1 . 5、3 . 0 m g / m L の溶液に調製した。

3. 被検物質の投与および死亡・安楽殺個体数の測定

群分け後の 7 群のマウスへ 0 . 5 % メチルセルロース溶液、実施例 7 5 または実施例 2 0 2 1 . 5、3 . 0 m g / m L 溶液をそれぞれ投与した。1 回の投与量は体重 1 k g あたり 1 0 m L とし、1 日 2 回投与を実施した。この条件で 1 回あたりの投与量は体重 1 k g あたり 1 5、3 0

m g となる。2 9 または 3 0 週齢のマウスに対して投与を開始し、4 4 または 4 5 週齢まで 1 5 週間毎日連投した。投与最終日までの死亡・安楽殺例の数を表 6 5 に記した。

20

4. 抗二本鎖 D N A 抗体価の測定および解析

投与最終日に生存していた全個体から尾静脈より採血を実施した。その後、血液を遠心分離し、血漿を分取した。血漿は 3 0 0 0 倍希釈をして、E L I S A 法 (レピス 抗 d s D N A - マウス E L I S A K i t、シバヤギ社) にて抗二本鎖 D N A 抗体価を測定した。測定および解析はキットのプロトコールに従い実施した。各群の抗二本鎖 D N A 抗体価の中央値を表 6 5 に記した。

5. 尿中アルブミン濃度、尿中クレアチニン濃度の測定および解析

投与最終日に生存していた全個体をマウス代謝ケージ (日本クレア社) 内で 1 6 時間飼育し、個体毎の尿を採取した。尿を遠心分離して上清を回収することで固形物を除去した。遠心後の尿中のアルブミン濃度およびクレアチニン濃度の測定には自動分析装置 (J C A - B M 6 0 5 0 B i o M a j e s t y、日本電子社) を用いた。アルブミン濃度をクレアチニン濃度で割ることで尿中アルブミン / クレアチニン比 (U A C R) を算出し、U A C R > 2 0 の個体をタンパク尿陽性個体とした。また、投与最終日までに死亡した個体はいずれも死亡直前の尿検査でほぼ U A C R > 2 0 が認められていたため、タンパク尿陽性個体として扱った。タンパク尿陽性個体の数を表 6 5 に記した。

30

40

50