

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7637049号
(P7637049)

(45)発行日 令和7年2月27日(2025.2.27)

(24)登録日 令和7年2月18日(2025.2.18)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 498/04 (2006.01)

C 0 7 D 498/04 1 1 1

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 C S P

A 6 1 K 31/5383(2006.01)

A 6 1 K 31/5383

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

請求項の数 56 (全250頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-507457(P2021-507457)

(86)(22)出願日 令和1年8月12日(2019.8.12)

(65)公表番号 特表2021-534139(P2021-534139
A)

(43)公表日 令和3年12月9日(2021.12.9)

(86)国際出願番号 PCT/EP2019/071520

(87)国際公開番号 WO2020/035424

(87)国際公開日 令和2年2月20日(2020.2.20)

審査請求日 令和4年8月5日(2022.8.5)

(31)優先権主張番号 18188681.3

(32)優先日 平成30年8月13日(2018.8.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

前置審査

(73)特許権者 591003013

エフ．ホフマンーラ ロシュ アーゲー
F．HOFFMANN-LA ROCH
E AKTIENGESELLSCHA
FTスイス・シーエイチー 4 0 7 0 パーゼル
・グレンツアーヘルストラツセ 1 2 4

(74)代理人 110001508

弁理士法人 津国

(72)発明者 ベル，チャールズ

イギリス国、チェシャー エスケー 7 2
イーエー、ストックポート、ブラムホー
ル、ブラムホール・レーン・サウス 8 6

(72)発明者 ベンツ，イェルク

スイス国、4 0 7 0 パーゼル、グレン
最終頁に続く

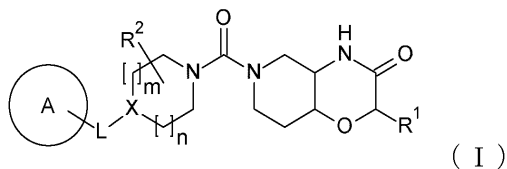
(54)【発明の名称】 モノアシルグリセロールリパーゼ阻害剤としての新規の複素環化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物であって：

【化1】



式中：

(i) Xは、 $C-R^3$ である；mは、0又は1である；nは、0、1、及び2から選択される；並びに、Lは、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-(CR^{16}R^{17})_q-CH_2O-$ 、及び $-CH_2CF_2-$ から選択される；又は、

(ii) Xは、Nである；mは、1である；nは、1又は2である；及びLは、 $-(CH_2)_p-$ 又は $-CF_2CH_2-$ である；

pは、1、2、及び3から選択される；

qは、0又は1である；

Aは、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換された C_6-C_{14} -アリール；
 (ii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換された5～14員ヘテロアリール；及び、
 (iii) R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} で置換された3～14員ヘテロシクロアルキル；から選択され、

R^1 は、水素又は C_1-6 -アルキルである；

R^2 は、水素、 C_1-6 アルキル、及びヒドロキシ- C_1-6 -アルキルから選択される；

R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-6 -アルコキシ、 C_1-6 -アルキル、及びハロ- C_1-6 -アルキルから選択される；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} の各々は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 C_1-6 -アルキル、ハロ- C_1-6 -アルキル、ヒドロキシ- C_1-6 -アルキル、 C_1-6 -アルカノイル、ハロ- C_1-5 -アルキル-CH(OH)-、 C_1-6 -アルコキシ、ハロ- C_1-6 -アルコキシ、 SF_5 、 CH_3SO_2 、 C_3-10 -シクロアルキル、 R^{13} で置換された C_3-10 -シクロアルキル、3～14員ヘテロシクロアルキル、 R^{14} 及び R^{15} で置換された3～14員ヘテロシクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、 C_6-C_{14} -アリール、 C_6-C_{14} -アリールオキシ、ハロ- C_6-C_{14} -アリール、並びにハロ- C_6-C_{14} -アリールオキシから独立して選択される；

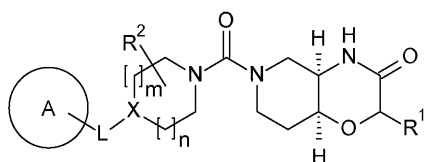
R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} の各々が、 C_1-6 -アルキル、 C_1-6 -アルコキシ、ハロ- C_1-6 -アルキル、ハロ- C_1-6 -アルコキシ、ハロゲン、及びヒドロキシから独立して選択される；並びに、

R^{16} 及び R^{17} は、それらが結合している前記炭素原子と一緒にあって、 C_3-10 -シクロアルキルを形成する、化合物(但し、(4a S, 8a S)-ヘキサヒドロ-6-[4-(フェニルメチル)-1-ピペリジニル]カルボニル]-2H-ピリド[4, 3-b]-1, 4-オキサジン-3(4H)-オンは除く)又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

前記式(I)の化合物が、式(I a)の化合物であって：

【化2】



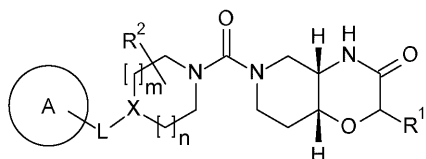
(I a)

式中、A、L、X、m、n、 R^1 、及び R^2 が、請求項1に定義される通りである、請求項1に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

前記式(I)の化合物が、式(I b)の化合物であって：

【化3】



(I b)

式中、A、L、X、m、n、 R^1 、及び R^2 が、請求項1に定義される通りである、請求項1に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

式中：

(i) Xが、 $C-R^3$ である；mが、0又は1である；nが、0、1、及び2から選択さ

れる；並びに、Lが、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-(CR^{16}R^{17})_q-CH_2O-$ 、及び $-CH_2OCH_2-$ から選択される；又は、

(ii) Xが、Nである；m及びnが、どちらも1である；並びに、Lが、 $-(CH_2)_p-$ である、請求項1～3のいずれか一項に記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

式中：

Xが、 $C-R^3$ である；

m及びnが、どちらも0である；又は、

m及びnが、どちらも1である；並びに、

Lが、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、及び $-CH_2O-$ から選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

pが、1又は2である、請求項1～5のいずれか一項に記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

pが、2である、請求項1～5のいずれか一項に記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

qが、0又は1である、請求項1～7のいずれか一項に記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

qが、0である、請求項1～7のいずれか一項に記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

Aが、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換された C_6-C_{14} -アリール；並びに、

(ii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換された5～14員ヘテロアリールから選択される、請求項1～9のいずれか一項に記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

Aが、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換されたフェニル；

(ii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換されたオキサゾリル；並びに、

(iii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換されたピリジルから選択される、請求項1～9のいずれか一項に記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

R^1 が、水素である、請求項1～11のいずれか一項に記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

R^2 が、水素又は C_1-6 -アルキルである、請求項1～12のいずれか一項に記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

R^2 が、水素又はメチルである、請求項1～12のいずれか一項に記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

R^3 が、水素、ハロゲン、 C_1-6 -アルキル、及びハロ- C_1-6 -アルキルから選択される、請求項1～14のいずれか一項に記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項16】

R^3 が、水素、ハロゲン、及び C_{1-6} -アルキルから選択される、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

R^3 が、水素、フルオロ、及びメチルから選択される、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

R^4 が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルカノイル、 SF_5 、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、3～14 員ヘテロシクリル、 R^{14} 及び R^{15} で置換された 3～14 員ヘテロシクロアルキル、5～14 員ヘテロアリール、 C_6-C_{14} -アリールオキシ、及びハロ- C_6-C_{14} -アリールから選択される、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 19】

R^4 が、ハロゲン、 SF_5 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、及び 3～14 員ヘテロシクロアルキルから選択される、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

R^4 が、クロロ、 SF_5 、メチル、メトキシ、 OCF_3 、 CF_3 、シクロプロピル、及び 2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルから選択される、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 21】

R^5 が、水素、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、3～14 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、5～14 員ヘテロアリール、及びハロ- C_6-C_{14} -アリールから選択される、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

R^5 が、水素、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、3～14 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、及びハロ- C_6-C_{14} -アリールから選択される、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 23】

R^5 が、水素、シアノ、フルオロ、クロロ、メチル、 CF_3 、ピロリジニル、シクロペンチル、シクロプロピル、及びクロロフェニルから選択される、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

R^6 が、水素又はハロゲンである、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

R^6 が、水素である、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 26】

R^7 が、水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_6-C_{14} -アリール、ハロ- C_6-C_{14} -アリール、ハロ- C_6-C_{14} -アリールオキシ、及びハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される、請求項 1～25 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

R^7 が、 C_{1-6} -アルキル又はハロ- C_{1-6} -アルキルである、請求項 1～25 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

50

R^7 が、tert-ブチル又は CF_3 である、請求項 1～25 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

R^8 が、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、及びハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される、請求項 1～28 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

R^8 が、水素又はハロ- C_{1-6} -アルキルである、請求項 1～28 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

R^8 が、水素又は CF_3 である、請求項 1～28 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

R^9 が、水素である、請求項 1～31 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 33】

R^{10} が、ハロゲンである、請求項 1～32 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 34】

R^{11} が、ハロゲンである、請求項 1～33 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 35】

R^{12} が、水素である、請求項 1～34 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 36】

R^{14} が、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、及びハロゲンから選択される、請求項 1～35 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 37】

R^{15} が、水素又はハロゲンである、請求項 1～36 のいずれか一項に記載の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 38】

式中：

(i) X が、 $C-R^3$ である； m が、0 又は 1 である； n が、0、1、及び 2 から選択される；並びに、 L が、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-(CR^{16}R^{17})_q-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、及び $-CH=CH-$ から選択される；又は、

(ii) X が、 N である； m 及び n が、どちらも 1 である；並びに、 L が、 $-(CH_2)_p-$ である；

p が、1 又は 2 である；

q が、0 又は 1 である；

A が、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換された C_6-C_{14} -アリール；

(ii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換された 5～14 員ヘテロアリール；及び、

(iii) R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} で置換された 3～14 員ヘテロシクロアルキル；から選択され、

R^1 が、水素又は C_{1-6} -アルキルである；

R^2 が、水素又は C_{1-6} -アルキルである；

R^3 が、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、及びハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される；

R^4 が、水素、ハロゲン、シアノ、 SF_5 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルカノイ

10

20

30

40

50

ル、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、3～14員ヘテロシクロアルキル、 R^{14} 及び R^{15} で置換された3～14員ヘテロシクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、ハロ- C_6-C_{14} -アリール、及び C_6-C_{14} -アリールオキシから選択される；

R^5 が、水素、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、3～14員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、及びハロ- C_6-C_{14} -アリールから選択される；

R^6 が、水素又はハロゲンである；

R^7 が、水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_6-C_{14} -アリール、ハロ- C_6-C_{14} -アリール、ハロ- C_6-C_{14} -アリールオキシ、及びハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される；

10

R^8 が、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、及びハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される；

R^9 が、水素である；

R^{10} が、ハロゲンである；

R^{11} が、ハロゲンである；

R^{12} が、水素である；

R^{14} が、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、及び C_{1-6} -アルコキシから選択される；

R^{15} が、水素又はハロゲンである；並びに、

R^{16} 及び R^{17} は、それらが結合している前記炭素原子と一緒にあって、 C_{3-10} -シクロアルキルを形成する、請求項1～3のいずれか一項に記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項39】

式中：

Xが、 $C-R^3$ である；

m及びnが、どちらも0である；又は、

m及びnが、どちらも1である；

Lが、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、及び $-CH_2O-$ から選択される；

pが、1又は2である；

Aが、以下：

30

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換された C_6-C_{14} -アリール；並びに、

(ii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換された5～14員ヘテロアリールから選択される；

R^1 が、水素である；

R^2 が、水素又は C_{1-6} -アルキルである；

R^3 が、水素、ハロゲン、及び C_{1-6} -アルキルから選択される；

R^4 が、ハロゲン、 SF_5 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、及び3～14員ヘテロシクロアルキルから選択される；

R^5 が、水素、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、3～14員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、及びハロ- C_6-C_{14} -アリールから選択される；

40

R^6 が、水素である；

R^7 が、 C_{1-6} -アルキル又はハロ- C_{1-6} -アルキルである；

R^8 が、水素又はハロ- C_{1-6} -アルキルである；並びに、

R^9 が、水素である、請求項1～3のいずれか一項に記載の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項40】

式中：

Xが、 $C-R^3$ である；

m及びnが、どちらも0である；又は、

50

m及びnが、どちらも1である；

Lが、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、及び $-CH_2O-$ から選択される；

pが、1又は2である；

Aが、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換されたフェニル；

(ii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換されたオキサゾリル；並びに、

(iii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換されたピリジルから選択される；

R^1 が、水素である；

R^2 が、水素又はメチルである；

R^3 が、水素、フルオロ、及びメチルから選択される；

R^4 が、クロロ、 SF_5 、メチル、メトキシ、 OCF_3 、 CF_3 、シクロプロピル、及び2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルから選択される；

R^5 が、水素、シアノ、フルオロ、クロロ、メチル、 CF_3 、ピロリジニル、シクロペンチル、シクロプロピル、及びクロロフェニルから選択される；

R^6 が、水素である；

R^7 が、tert-ブチル、メチル、及び CF_3 から選択される；

R^8 が、水素又は CF_3 である；並びに、

R^9 が、水素である、請求項1～3のいずれか一項に記載の式Iの化合物。

【請求項41】

以下：

(+) - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - ((4 - (tert-ブチル)チアゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン；

(+) - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - ((4 - (tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン；

rac - (4aR, 8aS) - 6 - [4 - [(4 - tert-ブチルチアゾール-2-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン；

rac - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - ((4 - (tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン；

(-) - (4aS, 8aR) - 6 - (4 - ((4 - (tert-ブチル)チアゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン；

(-) - (4aS, 8aR) - 6 - (4 - ((4 - (tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン；

rac - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - ((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン；

(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [4 - [[4 - (トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン；

rac - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - ((4-クロロフェノキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン；

rac - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - (4-クロロベンジル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン；

10

20

30

40

50

$rac - (4aR, 8aS) - 6 - [4 - [4 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{フェニル}] \text{メチル}] \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボニル}] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - \text{ヘキサヒドロピリド} [4, 3-b] [1, 4] \text{オキサジン} - 3 - \text{オン};$

$(+) - \text{又は} (-) - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - (4 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{フェノキシ}) \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボニル}) \text{ヘキサヒドロ} - 2H - \text{ピリド} [4, 3-b] [1, 4] \text{オキサジン} - 3 (4H) - \text{オン};$

$rac - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - (4 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{フェノキシ}) \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボニル}) \text{ヘキサヒドロ} - 2H - \text{ピリド} [4, 3-b] [1, 4] \text{オキサジン} - 3 (4H) - \text{オン};$

$(+) - (4aS, 8aS) - 6 - (4 - (4 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ベンジル}) \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボニル}) \text{ヘキサヒドロ} - 2H - \text{ピリド} [4, 3-b] [1, 4] \text{オキサジン} - 3 (4H) - \text{オン};$

10

$rac - (4aR, 8aS) - 6 - [4 - (\text{フェノキシメチル}) \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボニル}] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - \text{ヘキサヒドロピリド} [4, 3-b] [1, 4] \text{オキサジン} - 3 - \text{オン};$

$rac - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - ((5, 6 - \text{ジヒドロ} - 4H - \text{シクロペンタ} [d] \text{チアゾール} - 2 - \text{イル}) \text{メチル}) \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボニル}) \text{ヘキサヒドロ} - 2H - \text{ピリド} [4, 3-b] [1, 4] \text{オキサジン} - 3 (4H) - \text{オン};$

$rac - (4aS, 8aS) - 6 - (4 - (4 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ベンジル}) \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボニル}) \text{ヘキサヒドロ} - 2H - \text{ピリド} [4, 3-b] [1, 4] \text{オキサジン} - 3 (4H) - \text{オン};$

20

$rac - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - ((3 - \text{フェニル} - 1, 2, 4 - \text{オキサジアゾール} - 5 - \text{イル}) \text{メチル}) \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボニル}) \text{ヘキサヒドロ} - 2H - \text{ピリド} [4, 3-b] [1, 4] \text{オキサジン} - 3 (4H) - \text{オン};$

$(-) - (4aR, 8aR) - 6 - (4 - (4 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ベンジル}) \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボニル}) \text{ヘキサヒドロ} - 2H - \text{ピリド} [4, 3-b] [1, 4] \text{オキサジン} - 3 (4H) - \text{オン};$

$(-) - (4aS, 8aR) - 6 - [4 - [4 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{フェニル}] \text{メチル}] \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボニル}] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - \text{ヘキサヒドロピリド} [4, 3-b] [1, 4] \text{オキサジン} - 3 - \text{オン};$

30

$rac - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - (4 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ベンジル}) \text{ピペラジン} - 1 - \text{カルボニル}) \text{ヘキサヒドロ} - 2H - \text{ピリド} [4, 3-b] [1, 4] \text{オキサジン} - 3 (4H) - \text{オン};$

$rac - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - (4 - \text{クロロベンジル}) \text{ピペラジン} - 1 - \text{カルボニル}) \text{ヘキサヒドロ} - 2H - \text{ピリド} [4, 3-b] [1, 4] \text{オキサジン} - 3 (4H) - \text{オン};$

$(-) - (4aS, 8aR) - 6 - (4 - ((2 - \text{クロロ} - 4 - \text{フルオロフェノキシ}) \text{メチル}) \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボニル}) \text{ヘキサヒドロ} - 2H - \text{ピリド} [4, 3-b] [1, 4] \text{オキサジン} - 3 (4H) - \text{オン};$

$(+) - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - ((2 - \text{クロロ} - 4 - \text{フルオロフェノキシ}) \text{メチル}) \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボニル}) \text{ヘキサヒドロ} - 2H - \text{ピリド} [4, 3-b] [1, 4] \text{オキサジン} - 3 (4H) - \text{オン};$

40

$rac - (4aR, 8aS) - 6 - [4 - [5 - (\text{トリフルオロメチル}) - 2 - \text{ピリジル}] \text{メチル}] \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボニル}] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - \text{ヘキサヒドロピリド} [4, 3-b] [1, 4] \text{オキサジン} - 3 - \text{オン};$

$(4aS, 8aR) - 6 - (4 - ((4 - (\text{トリフルオロメチル}) - 1H - \text{ピラゾール} - 1 - \text{イル}) \text{メチル}) \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボニル}) \text{ヘキサヒドロ} - 2H - \text{ピリド} [4, 3-b] [1, 4] \text{オキサジン} - 3 (4H) - \text{オン};$

$rac - (4aR, 8aS) - 6 - (3 - ((2 - \text{フルオロ} - 4 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ベンジル}) \text{オキシ}) \text{アゼチジン} - 1 - \text{カルボニル}) \text{ヘキサヒドロ} - 2H - \text{ピリド} [4$

50

， 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン；

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) オキシ) アゼチジン-1 - カルボニル) ヘキサヒドロ-2H -ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン；

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - ((2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン-1 - カルボニル) ヘキサヒドロ-2H -ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン；

(+) -又は(-) - (4 a S, 8 a R) - 6 - (3 - ((2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン-1 - カルボニル) ヘキサヒドロ-2H -ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン；

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) ピペリジン-1 - カルボニル) ヘキサヒドロ-2H -ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン；

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((2, 4 - ジフルオロフェノキシ) メチル) ピペリジン-1 - カルボニル) ヘキサヒドロ-2H -ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン；

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) ピペリジン-1 - カルボニル) ヘキサヒドロ-2H -ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン；

(+) -又は(-) - 4 - [[1 - ((4 a R, 8 a S) - 3 - オキソ - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-6 - カルボニル] - 4 - ピペリジル] メチル] ベンゾニトリル；

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (4 - クロロベンジル) ピペリジン-1 - カルボニル) ヘキサヒドロ-2H -ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン；

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アゼチジン-1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 -オン；

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((4, 4 - ジフルオロピペリジン-1 - イル) メチル) ピペリジン-1 - カルボニル) ヘキサヒドロ-2H -ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン；

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((5 - (tert - ブチル) オキサゾール-2 - イル) メチル) ピペリジン-1 - カルボニル) ヘキサヒドロ-2H -ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン；

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - ((2 - フルオロ - 4 - メトキシフェノキシ) メチル) ピペリジン-1 - カルボニル] ヘキサヒドロ-2H -ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン；

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピペリジン-1 - カルボニル) ヘキサヒドロ-2H -ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン；

(+) -又は(-) - (4 a S, 8 a R) - 6 - (4 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン-1 - カルボニル) ヘキサヒドロ-2H -ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン；

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン-1 - カルボニル) ヘキサヒドロ-2H -ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン；

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピペリジン-1 - カルボニル) ヘキサヒドロ-2H -ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン；

(+) -又は(-) - (4 a S, 8 a R) - 6 - [4 - [[2 - クロロ - 4 - (トリフ

10

20

30

40

50

ルオロメトキシ) フェノキシ] メチル] ピペリジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) -又は(-) - (4aR, 8aS) -6- [4- [[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ) フェノキシ] メチル] ピペリジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) -又は(-) - (4aR, 8aS) -6- (3- (2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

(+) -又は(-) - (4aS, 8aR) -6- [4- [(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) メチル] -4-メチルピペリジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) -又は(-) - (4aS, 8aR) -6- (4- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

(+) -又は(-) - (4aR, 8aS) -6- (4- (4-クロロ-2-フルオロフェノキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

(+) -又は(-) - (4aR, 8aS) -6- (4- (4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

(+) -又は(-) - (4aR, 8aS) -6- (4- (2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

(+) -又は(-) - (4aR, 8aS) -6- (4- (2-(ピロリジン-1-イル) -4-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

(+) -又は(-) - (4aR, 8aS) -6- (4- (2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

(+) -又は(-) - 2- [[1- [(4aR, 8aS) -3-オキソ-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-カルボニル] -4-ピペリジル] メトキシ] -5-フルオロ-ベンゾニトリル;

(+) -又は(-) - (4aR, 8aS) -6- (4- (2-(ピロリジン-1-イル) -4-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

(+) -又は(-) - (4aR, 8aS) -6- (3- (2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

(+) -又は(-) - (4aR, 8aS) -6- [4- [[2-シクロペンチル-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) -又は(-) - 3-クロロ-4- (1- (3-オキソオクタヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-カルボニル) ピペリジン-4-イル) メトキシ) ベンゾニトリル;

(+) -又は(-) - (4aR, 8aS) -6- (4- (4-(トリフルオロメチル) -1H-イミダゾール-1-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

(+) -又は(-) - (4aR, 8aS) -6- (4- (4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

10

20

30

40

50

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - ((2 -クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((2 -クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) メチル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((4 - (tert -ブチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(2 R, 4 a R, 8 a S) - 2 - メチル - 6 - [4 - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

10

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((4', 6 -ジクロロ - [1, 1' -ビフェニル] - 3 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - cis - 4 - ((2 -クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) メチル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

20

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - ((2 -クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - ((2 -フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

30

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((2 -クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) メチル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [(2, 4 -ジクロロフェニル) メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[3 -メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

40

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [[5 -メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] オキシメチル] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [(3 -クロロフェノキシ) メチル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [(2 -クロロフェノキシ) メチル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1

50

， 4] オキサジン-3-オン；

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [(2-クロロフェニル) メトキシ] ピロリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [(3-クロロフェニル) メトキシ] ピロリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [[2-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [(4-クロロフェノキシ) メチル] ピロリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [(4-クロロフェニル) メトキシ] ピロリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [[2-メチル-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピロリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル) フェニル] メトキシメチル] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

(4 a R, 8 a S) - 6 - [2-メチル-3 - [[4-(トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) メチル] -3-フルオロアゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] -3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] -3-メチルアゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

10

20

30

40

50

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[2, 4-ジフルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[2-メトキシ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [2-メチル-3- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4- (4-クロロ-3-シクロプロピルフェノキシ) ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4- (4-クロロ-3-モルホリン-4-イルフェノキシ) ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4- [2-メチル-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

2- [1- [(4 a R, 8 a S) - 3-オキソ-4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-カルボニル] ピペリジン-4-イル] オキシ-5- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4- (オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イルメチル) ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [2- [2-フルオロ-6- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4- [(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) メチル] アゼパン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4- [[4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アゼパン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4- [3-ピラゾール-1-イル-5- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサ

10

20

30

40

50

サヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [3 - (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - (4 - クロロ - 3 - ピラゾール-1-イル - フェノキシ) ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (3 - モルホリノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H) - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [4 - クロロ - 3 - (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [3 - シクロプロピル - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [3 - ピラゾール-1-イル - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [2, 6-ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [4 - クロロ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フルオロ - フェノキシ] ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [2 - (2 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) エチル] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [2 - [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

10

20

30

40

50

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [2 - [2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [2 - [4 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [2 - [2 - アセチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [2 - [2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

10

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[6 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] オキシメチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[6 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] オキシメチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [(3, 4 - ジクロロフェニル) メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

20

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [(2, 5 - ジクロロフェニル) メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [2 - メチル - 3 - [[4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

30

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] オキシメチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [rel - (3 R, 4 R) - 3 - メチル - 4 - [[5 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] オキシメチル] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [rel - (3 S, 4 S) - 3 - メチル - 4 - [[5 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] オキシメチル] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

40

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] - 2 - メチル - アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[4, 5 - ビス (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] オキシメチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシメチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

50

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [(4 - クロロ - 2 - フェノキシ - フェニル) メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[2 - フルオロ - 4 - (ペンタフルオロ - ラムダ 6 - スルファニル) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) シクロプロピル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[6 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[6 - (4 - フルオロフェノキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) チアゾール - 2 - イル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [rac - (2 R, 3 S) - 3 - [2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [rel - (2 R, 3 S) - 3 - [2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [rel - (2 S, 3 R) - 3 - [2 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(+) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[2, 4 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(+) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - ((2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - ((4 - メチル - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [2 - メチル - 3 - [[2 - メチル - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [2 - メチル - 3 - [[2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(+) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル

10

20

30

40

50

) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) - (4aR, 8aS) -6- [4- [3-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) - (4aR, 8aS) -6- [3- (4-クロロ-3-シクロプロピルフェノキシ) アゼチジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) - (4aR, 8aS) -6- [4- [2-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

10

(+) - (4aR, 8aS) -6- [3- (3-ブロモ-2-クロロフェノキシ) アゼチジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) - (4aR, 8aS) -6- [3- (2-クロロ-3-シクロプロピルフェノキシ) アゼチジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) - (4aR, 8aS) -6- [3- [3-シクロプロピル-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

20

(+) - (4aR, 8aS) -6- [3- [3-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) -5- [[1- [(4aR, 8aS) -3-オキソ-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-カルボニル] -4-ピペリジル] オキシ] -2- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

(+) -5- [1- [(4aR, 8aS) -3-オキソ-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-カルボニル] アゼチジン-3-イル] オキシ-2- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル;

(+) - (4aR, 8aS) -6- [3- (3-ブロモ-4-クロロフェノキシ) アゼチジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

30

(+) - (4aR, 8aS) -6- [3- [3- (2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) -4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) - (4aR, 8aS) -6- [3- [3- (3-メチルアゼチジン-1-イル) -4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) - (4aR, 8aS) -6- [3- [3- (3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) -4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

40

(+) - (4aR, 8aS) -6- [3- [3- (3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル) -4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) - (4aR, 8aS) -6- [3- [3- (6,6-ジフルオロ-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) -4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b]

50

] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [3 - (5-オキサ-2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [3 - (2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) - 2-クロロ-フェノキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [2-クロロ-3 - (3-メチルアゼチジン-1-イル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [2-クロロ-3 - (3-フルオロ-3-メチル-アゼチジン-1-イル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (3 - (3 - (tert-ブトキシ) アゼチジン-1-イル) - 2-クロロフェノキシ) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン;

(+) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [2-クロロ-3 - (5-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [2-クロロ-3 - (5-オキサ-2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [3 - (2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) - 5-クロロ-フェノキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - (3-クロロ-5-ピロリジン-1-イル-フェノキシ) アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [2 - [2-フルオロ-4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[4-フルオロ-2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [2, 2-ジフルオロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] メチル] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [2-フルオロ-5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピロリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [2-クロロ-5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピロリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [(3 R又は3 S) - 3 - [2-フルオロ-5 - (トリフル

10

20

30

40

50

オロメチル) フェノキシ] ピロリジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4aR, 8aS) -6- [(3S又は3R) -3- [2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェノキシ] ピロリジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4aR, 8aS) -6- [3- [(E) -2-(2-フルオロ-4-メチル-フェニル) ビニル] アゼチジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4aR, 8aS) -6- (3- ((3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル) オキシ) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

(4aR, 8aS) -6- (3- ((E) -2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル) スチリル) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

(4aR, 8aS) -6- (3- ((2, 3-ジメチルベンジル) オキシ) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

(4aR, 8aS) -6- (3- ((2, 4-ジメチルベンジル) オキシ) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

(4aR, 8aS) -6- (3- ((2-メチル-4-(トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

(4aR, 8aS) -6- (3- (4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル) フェネチル) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン; 及び、

(4aR, 8aS) -6- [3- [[4-メチル-3-(トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

から選択される、請求項1に記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項42】

以下:

(+) - (4aR, 8aS) -6- (4- ((4-(tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

(+) - (4aR, 8aS) -6- [4- [[4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(+) - (4aR, 8aS) -6- (4- ((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

rac - (4aR, 8aS) -6- (3- ((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

(+) - 又は (-) - (4aR, 8aS) -6- (3- ((2-クロロ-4-フルオロベンジル) オキシ) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

(+) - 又は (-) - (4aR, 8aS) -6- (3- ((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン;

10

20

30

40

50

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H) -オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (4 - クロロ-3-フルオロベンジル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H) -オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (2 - クロロ-4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H) -オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H) -オン;

10

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [[2 - クロロ-4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] メチル] ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 -オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - ((2 - フルオロ-4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H) -オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((4 - クロロ-2 - フルオロフェノキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H) -オン;

20

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((4 - フルオロ-2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H) -オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((2 - フルオロ-4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H) -オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (2 - (ピロリジン-1-イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H) -オン;

30

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((2 - クロロ-4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H) -オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [[2 - シクロペンチル-4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 -オン;

(+) -又は(-) - 3 - クロロ-4 - ((1 - ((4 a R, 8 a S) - 3 - オキソオクタヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-6 - カルボニル) ピペリジン-4 - イル) メトキシ) ベンゾニトリル;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - ((2 - クロロ-4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H) -オン;

40

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((2 - クロロ-4 - フルオロフェノキシ) メチル) - 4 - フルオロピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H) -オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((4', 6 - ジクロロ- [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4 H) -オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (c i s - 4 - ((2 - クロロ-4 - フルオロフェノキシ) メチル) - 3 - メチルピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ

50

－2 H－ピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3 (4 H)－オン；

(+)－又は(－)－(4 a R, 8 a S)－6－(3－((2－クロロ－4－(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン－1－カルボニル)ヘキサヒドロ－2 H－ピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3 (4 H)－オン；

(+)－又は(－)－(4 a R, 8 a S)－6－(3－((2－フルオロ－4－(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン－1－カルボニル)ヘキサヒドロ－2 H－ピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3 (4 H)－オン；

(+)－又は(－)－(4 a R, 8 a S)－6－(4－((2－クロロ－4－フルオロフェノキシ)メチル)－4－メチルピペリジン－1－カルボニル)ヘキサヒドロ－2 H－ピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3 (4 H)－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－[3－[(2, 4－ジクロロフェニル)メトキシ]アゼチジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－[4－[[2－フルオロ－4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－[4－[[2－シクロプロピル－4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－[3－[[3－クロロ－4－(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－[3－[[2－フルオロ－5－(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－[3－[2－[2－フルオロ－6－(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－(3－(2－フルオロ－4－(トリフルオロメチル)フェネチル)アゼチジン－1－カルボニル)ヘキサヒドロ－2 H－ピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3 (4 H)－オン；

6－(3－((2, 4－ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン－1－カルボニル)ヘキサヒドロ－2 H－ピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3 (4 H)－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－[4－[3－クロロ－4－(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－(3－メチル－4－((5－メチル－6－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)オキシ)メチル)ピペリジン－1－カルボニル)ヘキサヒドロ－2 H－ピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3 (4 H)－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－(3－((3, 4－ジクロロベンジル)オキシ)アゼチジン－1－カルボニル)ヘキサヒドロ－2 H－ピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3 (4 H)－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－(3－((2, 5－ジクロロベンジル)オキシ)アゼチジン－1－カルボニル)ヘキサヒドロ－2 H－ピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3 (4 H)－オン；

r a c－(4 a R, 8 a S)－6－(2－メチル－3－((4－メチル－3－(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン－1－カルボニル)ヘキサヒドロ－2 H－ピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3 (4 H)－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－(3－((4, 5－ビス(トリフルオロメチル)ピリジン

10

20

30

40

50

－２－イル) オキシ) メチル) アゼチジン－１－カルボニル) ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピリ
ド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－３ (4 H) －オン；

rac－(4 a R, 8 a S)－６－(３－((２－フルオロ－４－(トリフルオロメチ
ル) ベンジル) オキシ)－２－メチルアゼチジン－１－カルボニル) ヘキサヒドロ－２Ｈ
－ピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－３ (4 H) －オン；

(4 a R, 8 a S)－６－(３－((２－フルオロ－４－(ペンタフルオロ－ラムダ 6
－スルファニル) ベンジル) オキシ) アゼチジン－１－カルボニル) ヘキサヒドロ－２Ｈ
－ピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－３ (4 H) －オン；

(4 a R, 8 a S)－６－(３－((４－メチル－２－(トリフルオロメトキシ) ベン
ジル) オキシ) アゼチジン－１－カルボニル) ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピリド [4, 3－b]
[1, 4] オキサジン－３ (4 H) －オン；

(4 a R, 8 a S)－６－[４－[３－シクロプロピル－４－(トリフルオロメチル)
フェノキシ] ピペリジン－１－カルボニル]－４, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒド
ロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－３－オン；

(4 a R, 8 a S)－６－[３－[２－(２－フルオロ－４－メチル－フェニル) エチ
ル] アゼチジン－１－カルボニル]－４, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド
[4, 3－b] [1, 4] オキサジン－３－オン；

(4 a R, 8 a S)－６－[３－[２－[４－メトキシ－２－(トリフルオロメチル)
フェニル] エチル] アゼチジン－１－カルボニル]－４, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキ
サヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－３－オン；

(4 a R, 8 a S)－６－[３－[３－(２－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－２－イ
ル)－４－(トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン－１－カルボニル]－４, 4
a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－３－
オン；

(4 a R, 8 a S)－６－[３－[２－[４－メチル－２－(トリフルオロメチル) フ
ェニル] エチル] アゼチジン－１－カルボニル]－４, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサ
ヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－３－オン；

(4 a R, 8 a S)－６－(３－((４－メチル－３－(トリフルオロメチル) ベンジ
ル) オキシ) アゼチジン－１－カルボニル) ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピリド [4, 3－b]
[1, 4] オキサジン－３ (4 H) －オン；

(4 a R, 8 a S)－６－(３－((２－メチル－３－(トリフルオロメチル) ベンジ
ル) オキシ) アゼチジン－１－カルボニル) ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピリド [4, 3－b]
[1, 4] オキサジン－３ (4 H) －オン；

rac－(4 a R, 8 a S)－６－[２－メチル－３－[[２－メチル－４－(トリフ
ルオロメトキシ) フェニル] メトキシ] アゼチジン－１－カルボニル]－４, 4 a, 5,
7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－３－オン；

rac－(4 a R, 8 a S)－６－[２－メチル－３－[[２－メチル－３－(トリフ
ルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン－１－カルボニル]－４, 4 a, 5, 7,
8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－３－オン；

(4 a R, 8 a S)－６－[３－(４－クロロ－３－シクロプロピルフェノキシ) アゼ
チジン－１－カルボニル]－４, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3
－b] [1, 4] オキサジン－３－オン；

(4 a R, 8 a S)－６－[４－[２－クロロ－３－(トリフルオロメチル) フェノキ
シ] ピペリジン－１－カルボニル]－４, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド
[4, 3－b] [1, 4] オキサジン－３－オン；

(4 a R, 8 a S)－６－[３－(２－クロロ－３－シクロプロピル－フェノキシ) ア
ゼチジン－１－カルボニル]－４, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4,
3－b] [1, 4] オキサジン－３－オン；

(4 a R, 8 a S)－６－[３－[３－(２－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－２－イ
ル)－２－クロロ－フェノキシ] アゼチジン－１－カルボニル]－４, 4 a, 5, 7, 8

10

20

30

40

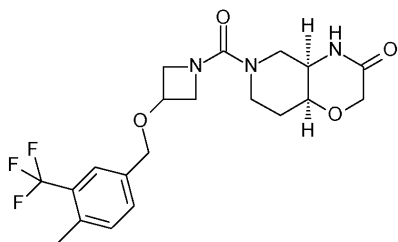
50

、8a-ヘキサヒドロピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3-オン；
 (4aR, 8aS)-6-[3-[2-クロロ-3-(5-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェノキシ]アゼチジン-1-カルボニル]-4,4a,5,7,8,8a-ヘキサヒドロピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3-オン；
 (4aR, 8aS)-6-[3-[(E)-2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)ビニル]アゼチジン-1-カルボニル]-4,4a,5,7,8,8a-ヘキサヒドロピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3-オン；
 (4aR, 8aS)-6-(3-((E)-2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)スチリル)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン；及び、
 (4aR, 8aS)-6-(3-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

から選択される、請求項1に記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項43】

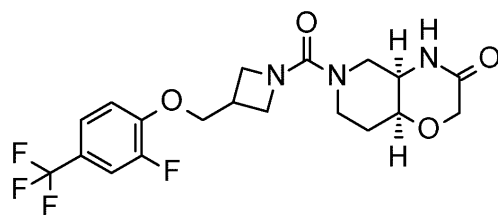
【化4】



である、請求項1に記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項44】

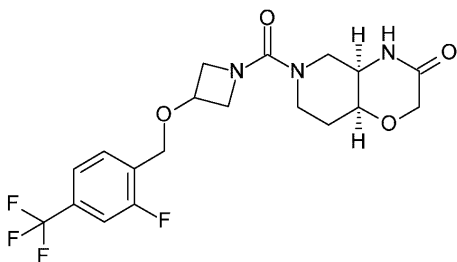
【化5】



である、請求項1に記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項45】

【化6】



である、請求項1に記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項46】

10

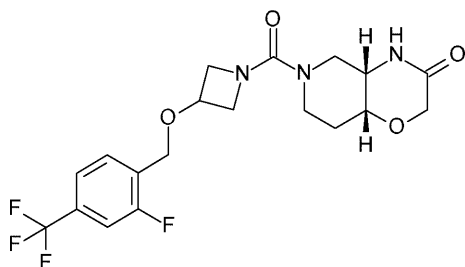
20

30

40

50

【化 7】

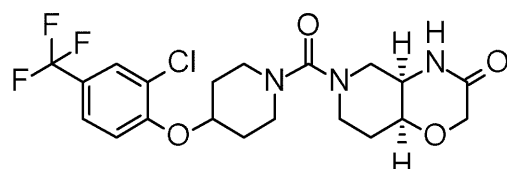


である、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 4 7】

【化 8】

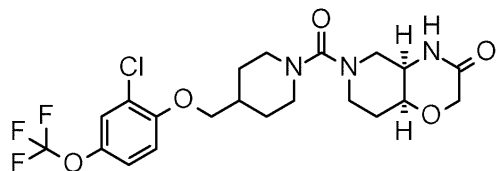


である、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 4 8】

【化 9】



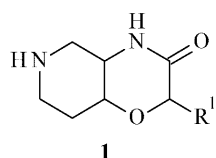
である、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 9】

R^1 が請求項 1 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の通りである、式 1 の第 1 のアミンを、

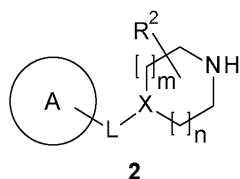
30

【化 1 0】



塩基及び尿素形成試薬の存在下において、A、L、m、n、X、及び R^2 が請求項 1 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の通りである、式 2 の第 2 のアミンと反応させて、

【化 1 1】



40

式 (I) の化合物を形成すること

を含む、請求項 1 ～ 4 8 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を製造する方法。

【請求項 5 0】

前記式 (I) の化合物が、 $10 \mu M$ 未満のモノアシルグリセロールリパーゼに対する I

50

C 5 0を有する、請求項 1 ～ 4 8 のいずれか一項に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 1】

治療的活性物質として使用するための、請求項 1 ～ 4 8 及び 5 0 のいずれか一項に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 2】

請求項 1 ～ 4 8 及び 5 0 のいずれか一項に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 5 3】

哺乳動物における、神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、及び／又は精神障害の治療又は予防で使用するための、請求項 5 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 4】

哺乳動物における、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、偏頭痛、鬱病、肝細胞がん、結腸がん発生、卵巣がん、神経障害性疼痛、化学療法誘発性神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、及び／又は疼痛に伴う痙縮の治療又は予防で使用するための、請求項 5 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 5】

哺乳動物における、神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、及び／又は精神障害の治療又は予防用の医薬の調製のための、請求項 1 ～ 4 8 及び 5 0 のいずれか一項に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 5 6】

哺乳動物における、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、偏頭痛、鬱病、肝細胞がん、結腸がん発生、卵巣がん、神経障害性疼痛、化学療法誘発性神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、及び／又は疼痛に伴う痙縮の治療又は予防用の医薬の調製のための、請求項 1 ～ 4 8 及び 5 0 のいずれか一項に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、哺乳動物における治療法又は予防に有用な有機化合物に関し、特に、哺乳動物における、神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、精神障害、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、偏頭痛、及び／又は鬱病の治療又は予防のための、モノアシルグリセロールリパーゼ（MAGL）阻害剤に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

エンドカンナビノイド（EC）は、カンナビノイド受容体（CBR）であるCB1及びCB2と相互作用することによって生物学的作用を発揮する、シグナル伝達脂質である。これらは、神経炎症、神経変性、及び組織再生を含む複数の生理的過程を調節する（Iannotti, F. A. ら、「Progress in lipid research」（2016年）、第62巻、第107～28頁）。脳では、主なエンドカンナビノイドである2-アラキドノイルグリセロール（2-AG）はジアシルグリセロールリパーゼ（DAGL）により産生され、モノアシルグリセロールリパーゼ、MAGLにより加水分解される。MAGLは2-AGの85%を加水分解する。残りの15%は、ABHD6及びABDH12によって加水分解される（Nomura, D. K. ら、「Science」（2011年）第334巻、第809頁）。MAGLは脳全体、並びにニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、及びミクログリア細胞を含むほとんどの脳細胞型で発現する（Chanda, P. K. ら、「Molecular pharmacology」

10

20

30

40

50

(2010年)第78巻、第996頁; Viader, A. ら、「Cell reports」(2015年)第12巻、第798頁)。2-AGの加水分解はプロスタグランジン(PG)及びロイコトリエン(LT)の前駆体であるアラキドン酸(AA)の形成をもたらす。AAの酸化的代謝は、炎症組織で増加する。炎症過程に参与するアラキドン酸の酸素負荷の2つの主要な酵素経路である、PGを産生するシクロオキシゲナーゼ、及びLTを産生する5-リポキシゲナーゼが存在する。炎症時に形成される種々のシクロオキシゲナーゼ産物の中で、PGE₂は最も重要なものの1つである。これらの産物は、炎症部位、例えば神経変性障害に罹患している患者の脳脊髄液中で検出されており、炎症応答及び疾患進行に寄与すると考えられている。MAGL(MgLL-/-)を欠くマウスは、神経系で2-AGヒドロラーゼ活性を劇的に低下させ、2-AGレベルを上昇させたが、一方でアナンダミド(AEA)及び他の遊離脂肪酸を含む他のアラキドノイル含有リン脂質及び中性脂質種は変化しなかった。逆に、AA及びAA由来プロスタグランジン、並びにプロスタグランジンE₂(PGE₂)、D₂(PGD₂)、F₂(PGF₂)、及びトロンボキサンB₂(TXB₂)を含む他のエイコサノイドのレベルは強く低下する。ホスホリパーゼA₂(PLA₂)酵素はAAの主要な供給源と考えられてきたが、cPLA₂欠損マウスはそれらの脳においてAAレベルが変化しておらず、AA産生及び脳炎症過程の調節に対する脳におけるMAGLの重要な役割を強化している。

【0003】

神経炎症は、限定されるものではないが、神経変性疾患(例えば、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、並びに不安症及び偏頭痛などの精神障害)を含む、脳の疾患の一般的な病理学的変化の特徴である。脳では、エイコサノイド及びプロスタグランジンの産生が神経炎症過程を制御する。炎症誘発物質リポ多糖類(LPS)は、MgLL-/-マウスにおいて顕著に鈍化した脳エイコサノイドの頑強で時間依存性な増加を生じる。LPS治療はまた、MgLL-/-マウスで予防されるインターロイキン-1-a(IL-1-a)、IL-1-b、IL-6、及び腫瘍壊死因子-a(TNF-a)を含む炎症性サイトカインの広範な上昇も誘導する。

【0004】

神経炎症は、中枢神経系、ミクログリア、及びアストロサイトの自然免疫細胞の活性化により特徴付けられる。抗炎症剤は、前臨床モデルにおいて、グリア細胞の活性化並びにアルツハイマー病及び多発性硬化症を含む疾患の進行を抑制し得ることが報告されている(Lleo A.「Cell Mol Life Sci.」(2007年)第64巻、第1403頁)。重要なことに、MAGL活性の遺伝的及び/又は薬理的破壊はまた、脳のミクログリア細胞のLPS誘導活性化も阻害する(Nomura, D. K. ら、「Science」(2011年)第334巻、第809頁)。

【0005】

その上、MAGL活性の遺伝的及び/又は薬理的破壊は、限定されるものではないが、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び多発性硬化症を含む神経変性のいくつかの動物モデルにおいて保護的であることが示された。例えば、不可逆的MAGL阻害剤は、神経炎症及び神経変性の前臨床モデルにおいて広く使用されている(Long, J. Z. ら、「Nature chemical biology」(2009年)第5巻、第37頁)。このような阻害剤の全身投与は、脳におけるMgLL-/-マウス表現型を再現し、2-AGレベルの増加、AAレベル及び関連するエイコサノイド産生の減少、並びにLPS誘導神経炎症後のサイトカイン産生及びミクログリア活性化の予防を含み、MAGLが新薬の開発につながるような標的であることを確認した(Nomura, D. K. ら、「Science」(2011年)第334巻、第809頁)。

【0006】

MAGL活性の遺伝的及び/又は薬理的破壊に続いて、脳におけるMAGL天然基質、2-AGの内因性レベルが増加する。2-AGは、例えばマウスにおける抗侵害受容効果(Ignatowska-Jankowska B. ら、「J. Pharmacol.

10

20

30

40

50

Exp. Ther.」(2015年)第353巻、第424頁)及び慢性ストレスモデルにおける鬱病のような精神障害(Zhong P.ら「Neuropsychopharmacology」(2014年)第39巻、第1763頁)による疼痛に対して有益な効果を示すことが報告されている。

【0007】

更に、中枢神経系のミエリン化細胞であるオリゴデンドロサイト(OL)及びその前駆細胞(OPC)は、その膜上にカンナビノイド受容体2(CB2)を発現する。2-AGは、CB1及びCB2受容体の内因性リガンドである。カンナビノイドとMAGLの薬理的阻害との両方が、興奮毒性傷害に対するOL及びOPCの脆弱性を減弱し、したがって、神経保護的であり得ることが報告されている(Bernal-Chico, A.ら、「Glia」(2015年)第63巻、第163頁)。加えて、MAGLの薬理的阻害はマウスの脳におけるミエリン化OLの数を増加させ、MAGL阻害がインビボでミエリン化OLにおけるOPCの分化を促進する可能性を示唆する(Alpar, A.ら、「Nature communications」(2014年)第5巻、第4421頁)。MAGLの阻害はまた、進行性多発性硬化症のマウスモデルにおいて再ミエリン化及び機能回復を促進することも示された(Feliu A.ら、「Journal of Neuroscience」(2017年)第37巻、第35号、第8385頁)。

【0008】

最後に、近年では、代謝、特に脂質代謝ががん研究において重要視されている。研究者らは、新規の脂肪酸合成が腫瘍の発生に重要な役割を果たすと考えている。多くの研究は、エンドカンナビノイドが、抗増殖、アポトーシス誘導、及び抗転移効果を含む、抗腫瘍形成作用を有することを示した。脂質代謝及びエンドカンナビノイド系の両方に対する重要な分解酵素としてのMAGLは、更に、遺伝子発現サインの一部として、腫瘍形成の異なる態様に寄与する(Qin, H.ら「Cell Biochem. Biophys.」(2014年)第70巻、第33頁; Nomura DKら、「Cell」(2009年)第140巻、第1号、第49~61頁; Nomura DKら、「Chem. Biol.」(2011年)第18巻、第7号、第846~856頁)。

【0009】

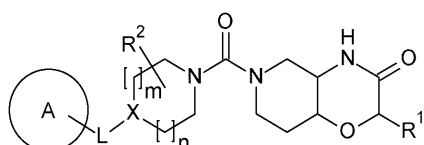
結論として、MAGLの作用及び／又は活性化の抑制は、神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、及び精神障害の治療又は予防のための有望な新しい治療戦略である。更に、MAGLの作用及び／又は活性化の抑制は、神経保護及びミエリン再生を提供するための有望な新しい治療戦略である。したがって、新しいMAGL阻害剤に対するアンメット・メディカル・ニーズが高い。

【発明の概要】

【0010】

第1の態様では、本発明は、式(I)の化合物

【化1】



(I)

又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、A、L、X、m、n、R¹、及びR²は、本明細書に記載される通りである。

【0011】

一態様では、本発明は、以下を含む、本明細書に記載される式(I)の尿素化合物を製造する方法を提供し、以下：

10

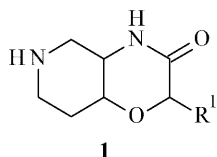
20

30

40

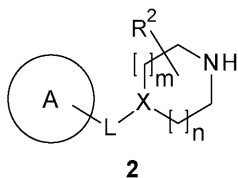
50

【化 2】



R¹が本明細書に記載の通りである、好ましくは、R¹が水素である、式（I）の第1のアミンを、塩基及び尿素形成試薬の存在下で、

【化 3】



A、L、m、n、X、及びR²が本明細書に記載の通りである、第2のアミン2と反応させて、該式（I）の化合物を形成することを含む。

【0012】

更なる態様では、本発明は、本明細書に記載の方法に従って製造される場合、本明細書に記載される式（I）の化合物を提供する。

【0013】

更なる態様では、本発明は、治療的活性物質としての使用のための、本明細書に記載される式（I）の化合物を提供する。

【0014】

更なる態様では、本発明は、本明細書に記載される式（I）の化合物と治療上の不活性担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0015】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物におけるモノアシルグリセロールリパーゼ（MAGL）を阻害するための、本明細書に記載される式（I）の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物の使用を提供する。

【0016】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、及び／又は精神障害の治療又は予防のための、本明細書に記載の式（I）の化合物又は本明細書に記載の医薬組成物の使用を提供する。

【0017】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、偏頭痛、鬱病、肝細胞がん、結腸がん発生、卵巣がん、神経障害性疼痛、化学療法誘発性神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、及び／又は疼痛に伴う痙縮の治療又は予防のための、本明細書に記載の式（I）の化合物又は本明細書に記載の医薬組成物の使用を提供する。

【0018】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物におけるモノアシルグリセロールリパーゼを阻害する方法で使用するための、本明細書に記載される式（I）の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

【0019】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、及び／又は精神障害の治療又は予防で使用するための、本明細書に記載される式（I）の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物を提供する。

【0020】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、パー

キンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、偏頭痛、鬱病、肝細胞がん、結腸がん発生、卵巣がん、神経障害性疼痛、化学療法誘発性神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、及び／又は疼痛に伴う痙縮の治療又は予防で使用するための、本明細書に記載される式（Ⅰ）の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物の使用を提供する。

【0021】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物におけるモノアシルグリセロールリパーゼを阻害する薬品を調製するための、本明細書に記載される式（Ⅰ）の化合物の使用を提供する。

【0022】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、及び／又は精神障害を治療又は予防する薬品を調製するための、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物の使用を提供する。

10

【0023】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、偏頭痛、鬱病、肝細胞がん、結腸がん発生、卵巣がん、神経障害性疼痛、化学療法誘発性神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、及び／又は疼痛に伴う痙縮を治療又は予防する薬品を調製するための、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物の使用を提供する。

【0024】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物におけるモノアシルグリセロールリパーゼを阻害するための方法を提供し、この方法は、本明細書に記載される式（Ⅰ）の化合物又は本明細書に記載される医薬組成物の有効量を、哺乳動物に投与することを含む。

20

【0025】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、及び／又は精神障害の治療又は予防のため方法を提供し、この方法は、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物又は本明細書に記載の医薬組成物の有効量を、哺乳動物に投与することを含む。

【0026】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、偏頭痛、鬱病、肝細胞がん、結腸がん発生、卵巣がん、神経障害性疼痛、化学療法誘発性神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、及び／又は疼痛に伴う痙縮の治療又は予防のための方法を提供し、この方法は、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物又は本明細書に記載の医薬組成物の有効量を、哺乳動物に投与することを含む。

30

【発明を実施するための形態】

【0027】

定義

【0028】

本発明の特定の態様、実施形態、又は実施例に関連して記載される特徴、整数、特徴、化合物、化学的部分、又は基は、それらと両立しない場合を除き、本明細書に記載される任意の他の態様、実施形態、又は実施例に適用可能であると理解されるべきである。本明細書に開示された特徴（任意の添付の特許請求の範囲、要約、及び図面を含む）の全て、及び／又はそのように開示された任意の方法若しくはプロセスの工程の全ては、そのような特徴及び／又は工程の少なくとも一部が相互に排他的である組合せを除き、任意の組合せで組み合わせることができる。本発明は、いずれの前述の実施形態の詳細にも限定されない。本発明は、本明細書に開示された特徴（任意の添付の特許請求の範囲、要約、及び図面を含む）の任意の新規なもの若しくは任意の新規な組合せ、又はそのように開示された任意の方法若しくはプロセスの工程の任意の新規なもの若しくは任意の新規な組合せに及ぶ。

40

【0029】

50

用語「アルキル」とは、一価又は多価、例えば、1～12個の炭素原子を有する一価又は二価の直鎖又は分岐飽和炭化水素基を指す。いくつかの好ましい実施形態では、アルキル基は、1～6個の炭素原子（「C₁₋₆-アルキル」）、例えば、1、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキル基は、1～3個の炭素原子、例えば、1、2、又は3個の炭素原子を含む。アルキルのいくつかの非限定的な例としては、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル（イソプロピル）、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、及び2,2-ジメチルプロピルが挙げられる。アルキルの特に好ましいが非限定的な例は、メチル及びtert-ブチルである。

【0030】

用語「アルコキシ」とは、酸素原子を介して親分子部分に結合した、上で定義されたアルキル基を指す。アルコキシ基は、特に指示されない限り、1～12個の炭素原子を含む。いくつかの好ましい実施形態では、アルコキシ基は、1～6個の炭素原子（「C₁₋₆-アルコキシ」）を含む。他の実施形態では、アルコキシ基は、1～4個の炭素原子を含む。更に他の実施形態では、アルコキシ基は、1～3個の炭素原子を含む。アルコキシ基のいくつかの非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、及びtert-ブトキシが挙げられる。アルコキシの特に好ましいが非限定的な例は、メトキシである。

【0031】

用語「ハロゲン」又は「ハロ」とは、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）、又はヨード（I）を指す。好ましくは、用語「ハロゲン」又は「ハロ」とは、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、又はブロモ（Br）を指す。「ハロゲン」又は「ハロ」の特に好ましいが非限定的な例は、フルオロ（F）及びクロロ（Cl）である。

【0032】

用語「シクロアルキル」とは、本明細書で使用される場合、3～10個の環炭素原子の飽和又は部分的に不飽和である単環式又は二環式炭化水素基を指す。いくつかの好ましい実施形態では、シクロアルキル基は、3～8個の環炭素原子の飽和単環式炭化水素基である。「二環式シクロアルキル」とは、共通して2つの炭素原子を有する2つの飽和炭素環からなるシクロアルキル部分、すなわち、2つの環を分離する架橋が、単結合であるか、又は1つ若しくは2つの環原子の鎖であるかのいずれかであり、スピロ環部分、すなわち2つの環が1つの共通の環原子を介して結合されているシクロアルキル部分を指す。好ましくは、シクロアルキル基は、例えば3、4、5、又は6個の炭素原子の3～6個の環炭素原子の飽和単環式炭化水素基である。シクロアルキルのいくつかの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルが挙げられる。

【0033】

用語「ヘテロシクリル」及び「ヘテロシクロアルキル」とは、本明細書において交換可能に使用され、3～10個の環原子、好ましくは3～8個の環原子からなる飽和又は部分的に不飽和な単環式又は二環式、好ましくは単環式の環系を指す。ここで、1、2、又は3個の該環原子は、N、O、及びSから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は炭素である。好ましくは、1～2個の該環原子は、N及びOから選択され、残りの環原子は炭素である。「二環式ヘテロシクリル」とは、共通して2つの環原子を有する2つの環からなる複素環部分、すなわち、2つの環を分離する架橋が、単結合であるか、又は1つ若しくは2つの環原子の鎖であるかのいずれかであり、スピロ環部分、すなわち2つの環が1つの共通の環原子を介して結合されている複素環部分を指す。単環式ヘテロシクリル基のいくつかの非限定的な例としては、アゼチジン-3-イル、アゼチジン-2-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-2-イル、1-ピペリジル、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、2-オキソピロリジン-1-イル、2-オキソピロリジン-3-イル、5-オキソピロリジン-2-イル、5-オキソピロリジン-3-イル、2-オキソ-1-ピペリジル、2-オキソ-3-ピペリジル、2-オキソ-4-ピペリジル、6-オキソ-2-ピペリジル、6-オキソ-3-ピペリジル、モルホリノ、モルホリン-2

10

20

30

40

50

ーイル、及びモルホリンー３ーイルが挙げられる。

【００３４】

用語「アリール」とは、合計６～１４個の環員、好ましくは６～１２個の環員、より好ましくは６～１０個の環員を有する単環式、二環式、又は三環式の炭素環系を指し、ここで、系の少なくとも１つの環は、芳香族である。アリールのいくつかの非限定的な例としては、フェニル及び９Ｈ－フルオレニル（例えば、９Ｈ－フルオレンー９ーイル）が挙げられる。アリールの特に好ましいが非限定的な例は、フェニルである。

【００３５】

用語「ヘテロアリール」とは、合計５～１４個の環員、好ましくは５～１２個の環員、より好ましくは５～１０個の環員を有する多価の単環式又は二環式の環系を指し、ここで、系の少なくとも１つの環は芳香族であり、系の少なくとも１つの環は１つ以上のヘテロ原子を含む。好ましくは、「ヘテロアリール」とは、Ｏ、Ｓ、及びＮから独立して選択される、１、２、３、又は４個のヘテロ原子を含む５～１０員のヘテロアリールを指す。最も好ましくは、「ヘテロアリール」とは、Ｏ、Ｓ、及びＮから独立して選択される、１～２個のヘテロ原子を含む５～１０員のヘテロアリールを指す。ヘテロアリールのいくつかの好ましいが非限定的な例としては、チアゾリル（例えば、チアゾールー２ーイル）；オキサゾリル（例えば、オキサゾールー２ーイル）；５，６－ジヒドロ－４Ｈ－シクロペンタ[d]チアゾールー２ーイル；１，２，４－オキサジアゾールー５ーイル；ピリジル（例えば、２－ピリジル）；ピラゾリル（例えば、ピラゾールー１ーイル）；イミダゾリル（例えば、イミダゾールー１ーイル）；ベンゾオキサゾリル（例えば、ベンゾオキサゾールー２ーイル）、及びオキサゾロ[５，４－c]ピリジンー２ーイルが挙げられる。

【００３６】

用語「ヒドロキシ」とは、－OH基を指す。

【００３７】

用語「シアノ」とは、－CN（ニトリル）基を指す。

【００３８】

用語「ハロアルキル」とは、アルキル基を指す。ここで、アルキル基の水素原子の少なくとも１つは、ハロゲン原子、好ましくはフルオロによって置換されている。好ましくは、「ハロアルキル」とは、アルキル基を指す。ここで、アルキル基の１、２、又は３個の水素原子は、ハロゲン原子、最も好ましくはフルオロによって置換されている。ハロアルキルの特に好ましいが非限定的な例は、トリフルオロメチル（CF₃）及びトリフルオロエチル（例えば、２，２，２－トリフルオロエチル）である。

【００３９】

用語「ハロアルコキシ」とは、アルコキシ基を指す。ここで、アルコキシ基の水素原子の少なくとも１つは、ハロゲン原子、好ましくはフルオロによって置換されている。好ましくは、「ハロアルコキシ」とは、アルコキシ基を指す。ここで、アルコキシ基の１、２、又は３個の水素原子は、ハロゲン原子、最も好ましくはフルオロによって置換されている。ハロアルコキシの特に好ましいが非限定的な例は、トリフルオロメトキシ（－OCF₃）である。

【００４０】

用語「ヒドロキシアルキル」とは、アルキル基を指す。ここで、アルキル基の水素原子の少なくとも１つは、ヒドロキシ基によって置換されている。好ましくは、「ヒドロキシアルキル」とは、アルキル基を指す。ここで、アルキル基の１、２、又は３個の水素原子、最も好ましくは１つの水素原子は、ヒドロキシ基によって置換されている。ヒドロキシアルキルの好ましいが非限定的な例は、ヒドロキシメチル及びヒドロキシエチル（例えば、２－ヒドロキシエチル）である。ヒドロキシアルキルの特に好ましいが非限定的な例は、ヒドロキシメチルである。

【００４１】

用語「ハロアリール」とは、アリール基を指す。ここで、アリール基の水素原子の少なくとも１つは、ハロゲン原子によって置換されている。好ましくは、「ハロアリール」と

は、アリール基を指す。ここで、アリール基の1、2、又は3個の水素原子、より好ましくは1又は2個の水素原子、最も好ましくは1つの水素原子は、ハロゲン原子によって置換されている。ハロアリールの特に好ましいが非限定的な例は、クロロフェニル、特に4-クロロフェニルである。

【0042】

用語「アリールオキシ」とは、酸素原子を介して親分子部分に結合した、上で定義されたアリール基を指す。アリールオキシの好ましいが非限定的な例は、フェノキシである。

【0043】

用語「ハロアリールオキシ」とは、酸素原子を介して親分子部分に結合した、上で定義されたハロアリール基を指す。ハロアリールオキシの好ましいが非限定的な例は、4-フルオロフェノキシである。

【0044】

用語「薬学的に許容される塩」とは、生物学的に又は別様に望ましくないものではない、遊離塩基又は遊離酸の生物学的有効性及び特性を保持する塩を指す。塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、及びリン酸などの無機酸、特に塩酸、並びに酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、及びN-アセチルシステインなどの有機酸と共に形成される。加えて、これらの塩は、無機塩基又は有機塩基を遊離酸に加えることにより調製され得る。無機塩基から誘導される塩には、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、及びマグネシウム塩などが含まれるがこれらに限定されない。有機塩基から誘導される塩には、第1級、第2級、及び第3級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環式アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リシン、アルギニン、N-エチルピペリジン、ピペリジン、並びにポリイミン樹脂などの塩が含まれるがこれらに限定されない。式(I)の化合物の特定の薬学的に許容される塩は、塩酸塩である。

【0045】

用語「薬学的に許容されるエステル」とは、インビボで加水分解するエステルを指し、人体において容易に分解して親化合物又はその塩を残すエステルを含む。好適なエステル基としては、例えば、薬学的に許容される脂肪族カルボン酸、特に、各アルキル又はアルケニル部分が有利には6個以下の炭素原子を有するアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸、及びアルカン二酸から誘導されるエステル基が挙げられる。特定のエステルの代表的な例としては、限定されるものではないが、ホルメート、アセテート、プロピオナート、ブチレート、アクリレート、及びエチルスクシネートが挙げられる。薬学的に許容されるプロドラッグのタイプの例は、Higuchi及びStella、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、「the A. C. S. Symposium Series」の第14巻、及びRoche編、「Bio-reversible Carriers in Drug Design」、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987年)に記載されている。

【0046】

用語「保護基」(PG)とは、化学反応が、合成化学において慣用的に関連する意味において、別の保護されていない反応部位で選択的に行われ得るように、多官能性化合物中の反応部位を選択的にブロックする基を意味する。保護基は適切な位置で除去できる。例示的な保護基は、アミノ保護基、カルボキシ保護基、又はヒドロキシ保護基である。特定の保護基は、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)、及びベンジル(Bn)である。更なる特定の保護基は、tert-ブトキシカルボニル(Boc)及びフルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)である。より特定の保護基は、tert-ブトキシカルボニ

ル (Boc) である。例示的な保護基及び有機合成におけるそれらの用途は、例えば、「Protective Groups in Organic Chemistry」、T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts 著、第 5 版 (2014 年)、John Wiley & Sons (ニューヨーク州) に記載されている。

【0047】

用語「尿素形成試薬」とは、第 1 のアミンを第 2 のアミンと反応させ、それによって尿素誘導体を形成する種にすることができる化合物を指す。尿素形成試薬の非限定的な例としては、ビス(トリクロロメチル)カーボネート、ホスゲン、クロロ蟻酸トリクロロメチル、(4-ニトロフェニル)カーボネート、及び 1, 1'-カルボニルジイミダゾールが挙げられる。G. Sartori ら、「Green Chemistry」(2000 年) 第 2 巻、第 140 頁に記載されている尿素形成試薬は、参照により本明細書に組み入れられる。

10

【0048】

式 (I) の化合物は、数個の不斉中心を含むことができ、光学的に純粋なエナンチオマー、例えばラセミ体などのエナンチオマーの混合物、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体ラセミ体又はジアステレオ異性体ラセミ体の混合物として存在することができる。好ましい実施形態では、本発明にかかる式 (I) の化合物は、本明細書に記載されるように、それぞれ、式 (Ia) 又は (Ib) の cis-エナンチオマーである。

【0049】

Cahn-Ingold-Prelog 則によれば、該不斉炭素原子は、「R」又は「S」立体配置のものであり得る。

20

【0050】

略語「MAGL」とは、酵素モノアシルグリセロールリパーゼを指す。用語「MAGL」及び「モノアシルグリセロールリパーゼ」とは、本明細書において交換可能に使用される。

【0051】

用語「治療」とは、本明細書で使用される場合、以下を含む：(1) 状況、障害、又は状態を抑制すること（例えば、維持療法の場合、その少なくとも 1 つの臨床症状又は無症状の疾患の発症又は再発の停止、減少、又は遅延）；及び／又は (2) 状態を緩和すること（すなわち、状況、障害、若しくは状態、又はその臨床的若しくは無症状のうちの少なくとも 1 つの退行を引き起こすこと）。治療されるべき患者に対する利益は、統計的に有意であるか、又は少なくとも患者若しくは医師にとって認識可能であるかのいずれかである。しかしながら、疾患を治療するために患者へ薬品が投与される場合、結果は必ずしも有効な治療でなくともよいことが理解されるであろう。

30

【0052】

用語「予防」とは、本明細書で使用される場合、哺乳動物において、特に、状況、障害、若しくは状態に罹患し得るか又は罹患しやすいが、その状況、障害、若しくは状態の臨床的又は無症状の症状をまだ経験していないか又は示していないヒトにおいて発症する状態、障害、又は状態の臨床的症状の出現を予防又は遅延させることを含む。

40

【0053】

用語「神経炎症」とは、本明細書で使用される場合、神経系の 2 つの部分の主要な組織成分である神経組織の急性及び慢性炎症に関する。中枢神経系 (central nervous system: CNS) の脳及び脊髄、並びに末梢神経系 (peripheral nervous system: PNS) の分岐末梢神経。慢性神経炎症は、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び多発性硬化症などの神経変性疾患と関連している。急性神経炎症は、通常、例えば外傷性脳損傷 (traumatic brain injury: TBI) の結果として、中枢神経系の損傷直後に起こる。

【0054】

用語「外傷性脳損傷」(「TBI」、「頭蓋内損傷」としても知られる) は、急速な加

50

速若しくは減速、衝撃、爆風波、又は発射体による貫通などの外部の機械的力に起因する、脳の損傷に関する。

【0055】

用語「神経変性疾患」は、ニューロンの死を含む、ニューロンの構造又は機能の進行性喪失に関連する疾患に関連する。神経変性疾患の例としては、限定されるものではないが、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び筋萎縮性側索硬化症が挙げられる。

【0056】

用語「精神障害」（精神疾患又は精神系障害とも呼ばれる）は、生活において苦痛又は機能不良を引き起こす可能性のある行動又は精神パターンに関する。このような特徴は、持続性、再発性、及び寛解性又は単回エピソードとして生じることがある。精神障害の例としては、不安症及び鬱病が挙げられるが、これらに限定されない。

【0057】

用語「疼痛」は、実際の又は潜在的な組織損傷に関連する不快な感覚的及び感情的経験に関連する。疼痛の例としては、侵害受容性疼痛、慢性疼痛（特発性疼痛を含む）、化学療法誘発性神経障害を含む神経障害性疼痛、幻肢痛、及び梅毒性疼痛が挙げられるが、これらに限定されない。疼痛の特定の例は、神経障害性疼痛であり、これは、身体的感情（すなわち、体性感覚系）に關与する神経系のいずれかの部分に影響を及ぼす損傷又は疾患によって引き起こされる。一実施形態では、「疼痛」は、切断術又は開胸術から生じる神経障害性疼痛である。一実施形態では、「疼痛」は、化学療法誘発性神経障害である。

【0058】

用語「神経毒性」は、神経系における毒性に関連する。これは、天然又は人工の毒性物質（神経毒）に曝されると、神経系の正常な活動が変化して、神経組織に損傷が生じることで発生する。神経毒性の例としては、化学療法、放射線治療、薬物療法、薬物乱用、及び臓器移植に使用される物質への曝露、並びに重金属、特定の食品及び食品添加物、農薬、工業用及び／又は洗浄用溶媒、化粧品、及びいくつかの天然に存在する物質への曝露から生じる神経毒性が挙げられるが、これらに限定されない。

【0059】

用語「がん」とは、新生物又は腫瘍の存在によって特徴付けられる疾患であって、細胞の異常で制御不能な増殖に起因する疾患を指す（そのような細胞は「がん細胞」である）。本明細書で使用される場合、がんという用語は、明示的に、肝細胞がん、結腸がん発生、及び卵巣がんを含むが、これらに限定されない。

【0060】

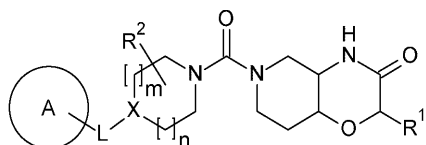
用語「哺乳動物」には、本明細書で使用される場合、ヒト及び非ヒトの両方が含まれ、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、ネズミ、ウシ、ウマ、及びブタが含まれるが、これらに限定されない。特に好ましい実施形態では、用語「哺乳動物」とは、ヒトを指す。

【0061】

本発明の化合物

第1の態様では、本発明は、式（I）の化合物

【化4】



(I)

又はその薬学的に許容される塩を提供し、

式中：

(i) Xは、C-R³である；mは、0若しくは1である；nは、0、1、及び2から選

択される；並びに、Lは、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、及び $-CH_2CF_2-$ から選択される；又は、

(i i) Xは、Nである；mは、1である；nは、1若しくは2である；及びLは、 $-(CH_2)_p-$ 若しくは $-CF_2CH_2-$ である；

pは、1、2、及び3から選択される；

Aは、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換されたアリール；

(i i) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換されたヘテロアリール；並びに、

(i i i) R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} で置換されたヘテロシクロアルキルから選択される；

R^1 は、水素又は C_{1-6} -アルキルである；

R^2 は、水素、 C_{1-6} -アルキル、及びヒドロキシ- C_{1-6} -アルキルから選択される；

R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル、及びハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される；

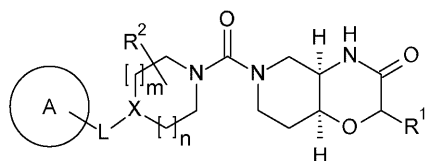
R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} の各々は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-5} -アルキル-CH(OH)-、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 SF_5 、 CH_3SO_2 、 C_{3-10} -シクロアルキル、 R^{13} で置換された C_{3-10} -シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 R^{14} で置換されたヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、及びハロアリールから独立して選択される；並びに、

R^{13} 及び R^{14} の各々は、独立して、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、又はヒドロキシである。

【0062】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、該式(I)の化合物は、次の式(Ia)の化合物であり：

【化5】



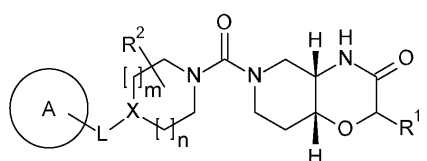
(I a)

式中、A、L、X、m、n、 R^1 、及び R^2 は、本明細書で定義される通りである。好ましくは、該式(Ia)の化合物は、80%超、より好ましくは90%超、特に99%超の鏡像体過剰率(ee)を有する。

【0063】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、該式(I)の化合物は、次の式(Ib)の化合物であり：

【化6】



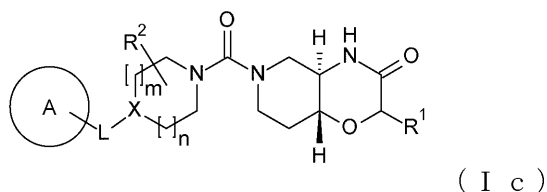
(I b)

式中、A、L、X、m、n、 R^1 、及び R^2 は、本明細書で定義される通りである。好ましくは、該式(Ib)の化合物は、80%超、より好ましくは90%超、特に99%超の鏡像体過剰率(ee)を有する。

【0064】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、該式（I）の化合物は、次の式（Ic）の化合物であり：

【化7】



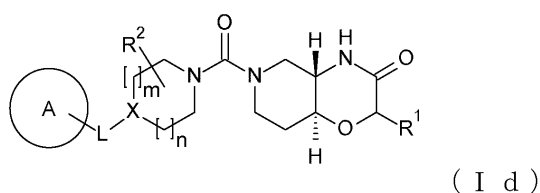
10

式中、A、L、X、m、n、R¹、及びR²は、本明細書で定義される通りである。好ましくは、該式（Ic）の化合物は、80%超、より好ましくは90%超、特に99%超の鏡像体過剰率（ee）を有する。

【0065】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、該式（I）の化合物は、次の式（Id）の化合物であり：

【化8】



20

式中、A、L、X、m、n、R¹、及びR²は、本明細書で定義される通りである。好ましくは、該式（Id）の化合物は、80%超、より好ましくは90%超、特に99%超の鏡像体過剰率（ee）を有する。

【0066】

一実施形態では、本明細書に記載のような式（I）の化合物が提供され、ここで、XがC-R³であり、R³がヒドロキシ又はハロゲンである場合、Lは-O-又は-CH₂O-ではない。

30

【0067】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

（i）Xは、C-R³である；mは、0若しくは1である；nは、0、1、及び2から選択される；並びに、Lは、-(CH₂)_p-, -O-, -OCH₂-, -CH₂O-, 及び-CH₂OCH₂-から選択される；又は、

（ii）Xは、Nである；m及びnは、どちらも1である；並びに、Lは、-(CH₂)_p-である。

【0068】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Xは、C-R³である；

m及びnは、どちらも0である；又は、

m及びnは、どちらも1である；並びに、

Lは、-(CH₂)_p-, -O-, -OCH₂-, 及び-CH₂O-から選択される。

【0069】

別の好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Xは、C-R³である；

m及びnは、どちらも0である；又は、

50

m及びnは、どちらも1である；

Lは、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、及び $-CH_2O-$ から選択される；

R^3 は、水素、 C_{1-6} -アルキル、及びハロゲンから選択される；並びに、

pは、1又は2である。

【0070】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Xは、 $C-R^3$ である；

m及びnは、どちらも0である；又は、

m及びnは、どちらも1である；

Lは、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、及び $-CH_2O-$ から選択される；

R^3 は、水素である；並びに、

pは、1又は2である。

【0071】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、pは、1又は2である。

【0072】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、Aは、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換されたアリール；並びに、

(ii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換されたヘテロアリールから選択される。

【0073】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、Aは、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換されたフェニル；並びに、

(ii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換されたオキサゾリルから選択される。

【0074】

別の好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、Aは、 R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換されたアリールである。

【0075】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、Aは、 R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換されたフェニルである。

【0076】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Aは、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換されたアリール；並びに、

(ii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換されたヘテロアリールから選択される；

R^4 は、水素、ハロゲン、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、及びハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される；

R^5 は、水素、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、ヘテロシクロアルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、ヘテロアリール、及びハロアリールから選択される；

R^6 は、水素又はハロゲンである；

R^7 は、水素、 C_{1-6} -アルキル、アリール、及びハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される；

R^8 は、水素又は C_{1-6} -アルキルである；並びに、

R^9 は、水素である。

【0077】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Aは、以下：

（i）R⁴、R⁵、及びR⁶で置換されたアリール；並びに、

（ii）R⁷、R⁸、及びR⁹で置換されたヘテロアリールから選択される；

R⁴は、ハロゲン、ハロ-C₁₋₆-アルコキシ、及びハロ-C₁₋₆-アルキルから選択される；

R⁵は、水素、シアノ、ハロゲン、ヘテロシクロアルキル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、及びハロアリールから選択される；

R⁶は、水素である；

R⁷は、C₁₋₆-アルキルである；

R⁸は、水素である；並びに、

R⁹は、水素である。

【0078】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Aは、以下：

（i）R⁴、R⁵、及びR⁶で置換されたフェニル；並びに、

（ii）R⁷、R⁸、及びR⁹で置換されたオキサゾリルから選択される；

R⁴は、クロロ、OCF₃、及びCF₃から選択される；

R⁵は、水素、シアノ、フルオロ、クロロ、ピロリジニル、シクロペンチル、シクロプロピル、及びクロロフェニルから選択される；

R⁶は、水素である；

R⁷は、tert-ブチルである；

R⁸は、水素である；並びに、

R⁹は、水素である。

【0079】

更なる具体的な好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、Aは、フェニル、4-tert-ブチルチアゾール-2-イル、4-tert-ブチルオキサゾール-2-イル、2-クロロ-4-フルオロ-フェニル、4-（トリフルオロメチル）フェニル、4-（トリフルオロメトキシ）フェニル、4-クロロフェニル、5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-2-イル、3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、5-（トリフルオロメチル）-2-ピリジル、4-（トリフルオロメチル）ピラゾール-1-イル、2-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロ-フェニル、4-シアノフェニル、4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル、5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル、4-メトキシ-2-フルオロ-フェニル、2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル、6-（トリフルオロメチル）-3-ピリジル、3-（トリフルオロメチル）フェニル、2-クロロ-4-（トリフルオロメトキシ）フェニル、4-クロロ-2-フルオロ-フェニル、4-フルオロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル、2-ピロリジン-1-イル-4-（トリフルオロメチル）フェニル、4-フルオロ-2-シアノ-フェニル、2-シクロペンチル-4-（トリフルオロメチル）フェニル、2-クロロ-4-シアノフェニル、4-（トリフルオロメチル）イミダゾール-1-イル、4-フルオロ-2-メチル-フェニル、4-tert-ブチルピラゾール-1-イル、1,3-ベンゾキサゾール-2-イル、4-クロロ-3-（4-クロロフェニル）フェニル、2-（1H-ピラゾール-4-イル）-4-（トリフルオロメチル）フェニル、2,4-ジクロロフェニル、3-メトキシ-4-（トリフルオロメチル）フェニル、5-メチル-6-（トリフルオロメチル）-3-ピリジル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、2-シクロプロピル-4-（トリフルオロメチル

10

20

30

40

50

）フェニル、２－メチル－４－（トリフルオロメチル）フェニル、３－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル、２－フルオロ－６－（トリフルオロメチル）フェニル、３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、２，４－ジフルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル、２－フルオロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル、２－メトキシ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル、４－クロロ－３－シクロプロピル－フェニル、４－クロロ－３－モルホリノ－フェニル、２－シアノ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、オキサゾロ〔５，４－*c*〕ピリジン－２－イル、４－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル、３－シクロプロピル－４－（トリフルオロメチル）フェニル、２－フルオロ－４－メチル－フェニル、４－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル、４－メチル－２－（トリフルオロメチル）フェニル、３，４－ジクロロフェニル、２，５－ジクロロフェニル、５－メチル－６－（トリフルオロメチル）－３－ピリジル、４，５－ビス（トリフルオロメチル）－２－ピリジル、２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）－フェニル、２－フルオロ－４－（ペンタフルオロ－ラムダ６－スルファニル）フェニル、２，４－ビス（トリフルオロメチル）フェニル、２－メチル－３－（トリフルオロメチル）フェニル、２－メチル－４－（トリフルオロメトキシ）フェニル、３－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、３－シクロプロピル－４－クロロ－フェニル、２－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル、２－クロロ－３－シクロプロピル－フェニル、３－（２－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）フェニル、２－クロロ－３－（２－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－２－イル）－フェニル、２－クロロ－３－（５－オキサ－２－アザスピロ〔３．５〕ノナン－２－イル）フェニル、２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル、２－フルオロ－４－メチル－フェニル、２－フルオロ－６－（トリフルオロメチル）フェニル、及び２－（トリフルオロメチル）－４－メチル－フェニルから選択される。

【００８０】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^1 は、水素又はメチルである。

【００８１】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^1 は、水素である。

【００８２】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^2 は、水素又は C_{1-6} －アルキルである。

【００８３】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^2 は、水素又はメチルである。

【００８４】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^3 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} －アルキル、及びハロ－ C_{1-6} －アルキルから選択される。

【００８５】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^3 は、水素、ハロゲン、及び C_{1-6} －アルキルから選択される。

【００８６】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^3 は、水素、フルオロ、及びメチルから選択される。

【００８７】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容

される塩を提供し、式中、 R^3 は、水素、メチル、フルオロ、及びトリフルオロメチルから選択される。

【0088】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、ハロ-C₁₋₆-アルコキシ、及びハロ-C₁₋₆-アルキルから選択される。

【0089】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^4 は、ハロゲン、ハロ-C₁₋₆-アルコキシ、及びハロ-C₁₋₆-アルキルから選択される。

【0090】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^4 は、クロロ、OCF₃、及びCF₃から選択される。

【0091】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^4 は、水素、クロロ、フルオロ、OCF₃、及びCF₃から選択される。

【0092】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^5 は、水素、シアノ、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、ヘテロシクロアルキル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、ヘテロアリール、及びハロアリールから選択される。

【0093】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^5 は、水素、シアノ、ハロゲン、ヘテロシクロアルキル、C₃₋₁₀-シクロアルキル、及びハロアリールから選択される。

【0094】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^5 は、水素、シアノ、フルオロ、クロロ、ピロリジニル、シクロペンチル、シクロプロピル、及びクロロフェニルから選択される。

【0095】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^5 は、水素、メチル、メトキシ、シアノ、フルオロ、クロロ、ピロリジニル、ホルホルニル、ピラゾリル、シクロペンチル、シクロプロピル、及び4-クロロフェニルから選択される。

【0096】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^6 は、水素又はハロゲンである。

【0097】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^6 は、水素又はフルオロである。

【0098】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^6 は、水素である。

【0099】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^7 は、水素、C₁₋₆-アルキル、アリール、及びハロ-C₁₋₆-アルキルから選択される。

【0100】

10

20

30

40

50

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^7 は、 C_{1-6} -アルキルである。

【0101】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^7 は、tert-ブチルである。

【0102】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^7 は、水素、tert-ブチル、フェニル、及び CF_3 から選択される。

【0103】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^8 は、水素又は C_{1-6} -アルキルである。

【0104】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^8 は、水素又はメチルである。

【0105】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^8 は、水素である。

【0106】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^9 は、水素である。

【0107】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^{10} は、ハロゲンである。

【0108】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^{10} は、フルオロである。

【0109】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^{11} は、ハロゲンである。

【0110】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^{11} は、フルオロである。

【0111】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^{10} 及び R^{11} は、どちらもフルオロである。

【0112】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^{12} は、水素である。

【0113】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

(i) X は、 $C-R^3$ である； m は、0 若しくは 1 である； n は、0、1、及び 2 から選択される；並びに、 L は、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、及び $-CH_2OCH_2-$ から選択される；又は、

(ii) X は、 N である； m 及び n は、どちらも 1 である；並びに、 L は、 $-(CH_2)_p-$ である；

p は、1 又は 2 である；

A は、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換されたアリール；

10

20

30

40

50

(i i) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換されたヘテロアリール；並びに、
 (i i i) R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} で置換されたヘテロシクロアルキルから選択される；

R^1 は、水素又は C_{1-6} -アルキルである；

R^2 は、水素又は C_{1-6} -アルキルから選択される；

R^3 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、及びハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される；

R^4 は、水素、ハロゲン、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、及びハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される；

R^5 は、水素、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、ヘテロシクロアルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、ヘテロアリール、及びハロアリールから選択される；

R^6 は、水素又はハロゲンである；

R^7 は、水素、 C_{1-6} -アルキル、アリール、及びハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される；

R^8 は、水素又は C_{1-6} -アルキルである；

R^9 は、水素である；

R^{10} は、ハロゲンである；

R^{11} は、ハロゲンである；並びに、

R^{12} は、水素である。

【0114】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Xは、 $C-R^3$ である；

m及びnは、どちらも0である；又は、

m及びnは、どちらも1である；

Lは、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、及び $-CH_2O-$ から選択される；

pは、1又は2である；

Aは、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換されたアリール；並びに、

(i i) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換されたヘテロアリールから選択される；

R^1 は、水素である；

R^2 は、水素又は C_{1-6} -アルキルから選択される；

R^3 は、水素、ハロゲン、及び C_{1-6} -アルキルから選択される；

R^4 は、ハロゲン、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、及びハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される；

R^5 は、水素、シアノ、ハロゲン、ヘテロシクロアルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、及びハロアリールから選択される；

R^6 は、水素である；

R^7 は、 C_{1-6} -アルキルである；

R^8 は、水素である；並びに、

R^9 は、水素である。

【0115】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Xは、 $C-R^3$ である；

m及びnは、どちらも0である；又は、

m及びnは、どちらも1である；

Lは、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、及び $-CH_2O-$ から選択される；

pは、1又は2である；

Aは、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換されたフェニル；並びに、

(ii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換されたオキサゾリルから選択される；

R^1 は、水素である；

R^2 は、水素又はメチルから選択される；

R^3 は、水素、フルオロ、及びメチルから選択される；

R^4 は、クロロ、 OCF_3 、及び CF_3 から選択される；

R^5 は、水素、シアノ、フルオロ、クロロ、ピロリジニル、シクロペンチル、シクロプロピル、及びクロロフェニルから選択される；

R^6 は、水素である；

R^7 は、tert-ブチルである；

R^8 は、水素である；並びに、

R^9 は、水素である。

【0116】

一態様では、本発明は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

(i) Xは、 $C-R^3$ である；mは、0若しくは1である；nは、0、1、及び2から選択される；並びに、Lは、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CH_2=CH_2-$ 、 $-(CR^{16}R^{17})_q-CH_2O-$ 、及び $-CH_2CF_2-$ から選択される；又は、

(ii) Xは、Nである；mは、1である；nは、1若しくは2である；及びLは、 $-(CH_2)_p-$ 若しくは $-CF_2CH_2-$ である；

pは、1、2、及び3から選択される；

qは、0又は1である；

Aは、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換された C_6-C_{14} -アリール；

(ii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換された5～14員ヘテロアリール；並びに、

(iii) R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} で置換された3～14員ヘテロシクロアルキルから選択される；

R^1 は、水素又は C_{1-6} -アルキルである；

R^2 は、水素、 C_{1-6} -アルキル、及びヒドロキシ- C_{1-6} -アルキルから選択される；

R^3 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル、及びハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} の各々は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルカノイル、ハロ- C_{1-5} -アルキル-CH(OH)-、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 SF_5 、 CH_3SO_2 、 C_{3-10} -シクロアルキル、 R^{13} で置換された C_{3-10} -シクロアルキル、3～14員ヘテロシクロアルキル、 R^{14} 及び R^{15} で置換された3～14員ヘテロシクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、 C_6-C_{14} -アリール、 C_6-C_{14} -アリールオキシ、ハロ- C_6-C_{14} -アリール、並びにハロ- C_6-C_{14} -アリールオキシから独立して選択される；

R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} の各々は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、ハロゲン、及びヒドロキシから独立して選択される；並びに、

R^{16} 及び R^{17} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{3-10} -シクロアルキルを形成する。

【0117】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容

10

20

30

40

50

される塩を提供し、式中：

(i) Xは、 $C-R^3$ である；mは、0若しくは1である；nは、0、1、及び2から選択される；並びに、Lは、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、 $-CH_2=CH_2-$ 、 $-(CR^{16}R^{17})_q-CH_2O-$ 、及び $-CH_2OCH_2-$ から選択される；又は、

(ii) Xは、Nである；m及びnは、どちらも1である；並びに、Lは、 $-(CH_2)_p-$ である。

【0118】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、pは、2である。

【0119】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、qは、0又は1である。

【0120】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、qは、0である。

【0121】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、Aは、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換された C_6-C_{14} -アリール；並びに、

(ii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換された5～14員ヘテロアリールから選択される。

【0122】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、Aは、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換されたフェニル；

(ii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換されたオキサゾリル；並びに、

(iii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換されたピリジルから選択される。

【0123】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルカノイル、 SF_5 、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、3～14員ヘテロシクリル、 R^{14} 及び R^{15} で置換された3～14員ヘテロシクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、 C_6-C_{14} -アリールオキシ、及びハロ- C_6-C_{14} -アリールから選択される。

【0124】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^4 は、ハロゲン、 SF_5 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、及び3～14員ヘテロシクロアルキルから選択される。

【0125】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^4 は、クロロ、 SF_5 、メチル、メトキシ、 OCF_3 、 CF_3 、シクロプロピル、及び2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルから選択される。

【0126】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^5 は、水素、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、3～14員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、5～14員ヘテロアリール、及びハロ- C_6-C_{14} -アリールから選

10

20

30

40

50

択される。

【0127】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^5 は、水素、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、3~14員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、及びハロ- C_6-C_{14} -アリールから選択される。

【0128】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^5 は、水素、シアノ、フルオロ、クロロ、メチル、 CF_3 、ピロリジニル、シクロペンチル、シクロプロピル、及びクロロフェニルから選

10

【0129】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^7 は、水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_6-C_{14} -アリール、ハロ- C_6-C_{14} -アリール、ハロ- C_6-C_{14} -アリールオキシ、及びハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される。

【0130】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^7 は、 C_{1-6} -アルキル又はハロ- C_{1-6} -アルキルである。

20

【0131】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^7 は、tert-ブチル又は CF_3 である。

【0132】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^8 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、及びハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される。

【0133】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^8 は、水素又はハロ- C_{1-6} -アルキルである。

30

【0134】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^8 は、水素又は CF_3 である。

【0135】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^{14} は、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、及びハロゲンから選択される。

【0136】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 R^{15} は、水素又はハロゲンである。

40

【0137】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

(i) Xは、 $C-R^3$ である；mは、0若しくは1である；nは、0、1、及び2から選択される；並びに、Lは、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-(CR^{16}R^{17})_q-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、及び $-CH_2=CH_2-$ から選択される；又は、

(ii) Xは、Nである；m及びnは、どちらも1である；並びに、Lは、 $-(CH_2)_p-$ である；

pは、1又は2である；

50

q は、0 又は 1 である；

A は、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換された C_6-C_{14} -アリール；

(ii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換された 5～14 員ヘテロアリール；並びに、

(iii) R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} で置換された 3～14 員ヘテロシクロアルキルから選択される；

R^1 は、水素又は C_1-6 -アルキルである；

R^2 は、水素又は C_1-6 -アルキルである；

R^3 は、水素、ハロゲン、 C_1-6 -アルキル、及びハロ- C_1-6 -アルキルから選択される；

R^4 は、水素、ハロゲン、シアノ、 SF_5 、 C_1-6 -アルキル、 C_1-6 -アルカノイル、 C_1-6 -アルコキシ、ハロ- C_1-6 -アルコキシ、ハロ- C_1-6 -アルキル、 C_3-10 -シクロアルキル、3～14 員ヘテロシクロアルキル、 R^{14} 及び R^{15} で置換された 3～14 員ヘテロシクロアルキル、5～14 員ヘテロアリール、ハロ- C_6-C_{14} -アリール、及び C_6-C_{14} -アリールオキシから選択される；

R^5 は、水素、シアノ、ハロゲン、 C_1-6 -アルキル、ハロ- C_1-6 -アルキル、 C_1-6 -アルコキシ、3～14 員ヘテロシクロアルキル、 C_3-10 -シクロアルキル、5～14 員ヘテロアリール、及びハロ- C_6-C_{14} -アリールから選択される；

R^6 は、水素又はハロゲンである；

R^7 は、水素、 C_1-6 -アルキル、 C_6-C_{14} -アリール、ハロ- C_6-C_{14} -アリール、ハロ- C_6-C_{14} -アリールオキシ、及びハロ- C_1-6 -アルキルから選択される；

R^8 は、水素、ハロゲン、 C_1-6 -アルキル、及びハロ- C_1-6 -アルキルから選択される；

R^9 は、水素である；

R^{10} は、ハロゲンである；

R^{11} は、ハロゲンである；

R^{12} は、水素である；

R^{14} は、ハロゲン、 C_1-6 -アルキル、及び C_1-6 -アルコキシから選択される；

R^{15} は、水素又はハロゲンである；並びに、

R^{16} 及び R^{17} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_3-10 -シクロアルキルを形成する。

【0138】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

X は、 $C-R^3$ である；

m 及び n は、どちらも 0 である；又は、

m 及び n は、どちらも 1 である；

L は、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、及び $-CH_2O-$ から選択される；

p は、1 又は 2 である；

A は、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換された C_6-C_{14} -アリール；並びに、

(ii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換された 5～14 員ヘテロアリールから選択される；

R^1 は、水素である；

R^2 は、水素又は C_1-6 -アルキルである；

R^3 は、水素、ハロゲン、及び C_1-6 -アルキルから選択される；

R^4 は、ハロゲン、 SF_5 、 C_1-6 -アルキル、 C_1-6 -アルコキシ、ハロ- C_1-6 -アルコキシ、ハロ- C_1-6 -アルキル、 C_3-10 -シクロアルキル、及び 3～14 員ヘテロシクロアルキルから選択される；

R^5 は、水素、シアノ、ハロゲン、 C_1-6 -アルキル、ハロ- C_1-6 -アルキル、3

10

20

30

40

50

～14員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、及びハロ- C_{6-14} -アリールから選択される；

R^6 は、水素である；

R^7 は、 C_{1-6} -アルキル又はハロ- C_{1-6} -アルキルである；

R^8 は、水素又はハロ- C_{1-6} -アルキルである；並びに、

R^9 は、水素である。

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Xは、 $C-R^3$ である；

m及びnは、どちらも0である；又は、

m及びnは、どちらも1である；

Lは、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、及び $-CH_2O-$ から選択される；

pは、1又は2である；

Aは、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換されたフェニル；

(ii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換されたオキサゾリル；並びに、

(iii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換されたピリジルから選択される；

R^1 は、水素である；

R^2 は、水素又はメチルである；

R^3 は、水素、フルオロ、及びメチルから選択される；

R^4 は、クロロ、 SF_5 、メチル、メトキシ、 OCF_3 、 CF_3 、シクロプロピル、及び2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルから選択される；

R^5 は、水素、シアノ、フルオロ、クロロ、メチル、 CF_3 、ピロリジニル、シクロペンチル、シクロプロピル、及びクロロフェニルから選択される；

R^6 は、水素である；

R^7 は、tert-ブチル、メチル、及び CF_3 から選択される；

R^8 は、水素又は CF_3 である；並びに、

R^9 は、水素である。

【0139】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Xは、 $C-R^3$ である；並びに、

R^3 は、水素、ハロゲン、及び C_{1-6} -アルキルから選択される。

【0140】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Xは、 $C-R^3$ である；並びに、

R^3 は、水素、フルオロ、及びメチルから選択される。

【0141】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

(i) Xは、 $C-R^3$ である；mは、0若しくは1である；nは、0、1、及び2から選択される；並びに、Lは、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-(CR^{16}R^{17})_q-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CF_2CH_2-$ 、及び $-CH_2=CH_2-$ から選択される；又は、

(ii) Xは、Nである；m及びnは、どちらも1である；並びに、Lは、 $-(CH_2)_p-$ である；

pは、1又は2である；

qは、0又は1である；

R^3 は、水素、ハロゲン、及び C_{1-6} -アルキルから選択される；並びに

R^{16} 及び R^{17} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{3-10} -シクロアルキルを形成する。

【0142】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

X は、 $C-R^3$ である；

m 及び n は、どちらも 0 である；又は、

m 及び n は、どちらも 1 である；

L は、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、及び $-CH_2O-$ から選択される；

p は、1 又は 2 である；並びに、

R^3 は、水素、ハロゲン、及び C_{1-6} -アルキルから選択される。

【0143】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

X は、 $C-R^3$ である；

m 及び n は、どちらも 0 である；又は、

m 及び n は、どちらも 1 である；

L は、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 、及び $-CH_2O-$ から選択される；

p は、1 又は 2 である；並びに、

R^3 は、水素、フルオロ、及びメチルから選択される。

【0144】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

A は、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換された C_6-C_{14} -アリール；

(ii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換された 5~14 員ヘテロアリール；並びに、

(iii) R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} で置換された 3~14 員ヘテロシクロアルキルから選択される；

R^4 は、水素、ハロゲン、シアノ、 SF_5 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルカノイル、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、3~14 員ヘテロシクロアルキル、 R^{14} 及び R^{15} で置換された 3~14 員ヘテロシクロアルキル、5~14 員ヘテロアリール、ハロ- C_6-C_{14} -アリール、及び C_6-C_{14} -アリールオキシから選択される；

R^5 は、水素、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、3~14 員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、5~14 員ヘテロアリール、及びハロ- C_6-C_{14} -アリールから選択される；

R^6 は、水素又はハロゲンである；

R^7 は、水素、 C_{1-6} -アルキル、 C_6-C_{14} -アリール、ハロ- C_6-C_{14} -アリール、ハロ- C_6-C_{14} -アリールオキシ、及びハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される；

R^8 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、及びハロ- C_{1-6} -アルキルから選択される；

R^9 は、水素である；

R^{10} は、ハロゲンである；

R^{11} は、ハロゲンである；

R^{12} は、水素である；

R^{14} は、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、及び C_{1-6} -アルコキシから選択される；並びに、

R^{15} は、水素又はハロゲンである。

【0145】

10

20

30

40

50

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Aは、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換された C_6-C_{14} -アリール；並びに、

(ii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換された5～14員ヘテロアリールから選択される；

R^4 は、ハロゲン、 SF_5 、 C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、及び3～14員ヘテロシクロアルキルから選択される；

R^5 は、水素、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、3～14員ヘテロシクロアルキル、 C_{3-10} -シクロアルキル、及びハロ- C_6-C_{14} -アリールから選択される；

R^6 は、水素である；

R^7 は、 C_{1-6} -アルキル又はハロ- C_{1-6} -アルキルである；

R^8 は、水素又はハロ- C_{1-6} -アルキルである；並びに、

R^9 は、水素である。

【0146】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Aは、以下：

(i) R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換されたフェニル；

(ii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換されたオキサゾリル；並びに、

(iii) R^7 、 R^8 、及び R^9 で置換されたピリジルから選択される；

R^4 は、クロロ、 SF_5 、メチル、メトキシ、 OCF_3 、 CF_3 、シクロプロピル、及び2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イルから選択される；

R^5 は、水素、シアノ、フルオロ、クロロ、メチル、 CF_3 、ピロリジニル、シクロペンチル、シクロプロピル、及びクロロフェニルから選択される；

R^6 は、水素である；

R^7 は、tert-ブチル、メチル、及び CF_3 である；

R^8 は、水素又は CF_3 である；並びに、

R^9 は、水素である。

【0147】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Xは、 $C-H$ である；

m及びnは、どちらも0である；

Lは、 $-CH_2O-$ である；

Aは、 R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換された C_6-C_{14} -アリールである；

R^1 、 R^2 、及び R^6 は、全て水素である；

R^4 は、ハロ- C_{1-6} -アルキルである；並びに、

R^5 は、ハロゲン又は C_{1-6} -アルキルである。

【0148】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Xは、 $C-H$ である；

m及びnは、どちらも0である；

Lは、 $-CH_2O-$ である；

Aは、 R^4 、 R^5 、及び R^6 で置換された C_6-C_{14} -アリールである；

R^1 、 R^2 、及び R^6 は、全て水素である；

R^4 は、ハロ- C_{1-6} -アルキルである；並びに、

R^5 は、ハロゲンである。

【0149】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Xは、C-Hである；

m及びnは、どちらも0である；

Lは、-CH₂O-である；

Aは、R⁴、R⁵、及びR⁶で置換されたフェニルである；

R¹、R²、及びR⁶は、全て水素である；

R⁴は、CF₃である；並びに、

R⁵は、フルオロ又はメチルである。

10

【0150】

特に好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

Xは、C-Hである；

m及びnは、どちらも0である；

Lは、-CH₂O-である；

Aは、R⁴、R⁵、及びR⁶で置換されたフェニルである；

R¹、R²、及びR⁶は、全て水素である；

R⁴は、CF₃である；並びに、

R⁵は、フルオロである。

20

【0151】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、以下の表1に開示される化合物から選択される。

【0152】

好ましい実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、以下：

(+) - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - ((4 - (tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン；

(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [4 - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン；

30

(+) - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - ((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン；

rac - (4aR, 8aS) - 6 - (3 - ((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン；

(+) - 又は (-) - (4aR, 8aS) - 6 - (3 - ((2-クロロ-4-フルオロベンジル) オキシ) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン；

40

(+) - 又は (-) - (4aR, 8aS) - 6 - (3 - ((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン；

(+) - 又は (-) - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - (4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン；

(+) - 又は (-) - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - (4-クロロ-3-フルオロベンジル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン；

50

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [[2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [[2 - シクロペンチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン;

(+) -又は(-) - 3 - クロロ - 4 - (1 - (4 a R, 8 a S) - 3 - オキソオクタヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) メトキシ) ベンゾニトリル;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) メチル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (4', 6 - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (c i s - 4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) メチル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン;

(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2

10

20

30

40

50

H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン;

(+) -又は(-) - (4aR, 8aS) -6 - (4 - ((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) メチル) -4-メチルピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン;

(4aR, 8aS) -6 - [3 - [(2, 4-ジクロロフェニル) メトキシ] アゼチジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4aR, 8aS) -6 - [4 - [[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4aR, 8aS) -6 - [4 - [[2-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4aR, 8aS) -6 - [3 - [[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4aR, 8aS) -6 - [3 - [[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4aR, 8aS) -6 - [3 - [2 - [2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4aR, 8aS) -6 - (3 - (2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェネチル) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン;

6 - (3 - ((2, 4-ビス(トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン;

(4aR, 8aS) -6 - [4 - [3-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4aR, 8aS) -6 - (3-メチル-4 - ((5-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) オキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン;

(4aR, 8aS) -6 - (3 - ((3, 4-ジクロロベンジル) オキシ) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン;

(4aR, 8aS) -6 - (3 - ((2, 5-ジクロロベンジル) オキシ) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン;

rac - (4aR, 8aS) -6 - (2-メチル-3 - ((4-メチル-3-(トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン;

(4aR, 8aS) -6 - (3 - ((4, 5-ビス(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ) メチル) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン;

rac - (4aR, 8aS) -6 - (3 - ((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) -2-メチルアゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン;

(4aR, 8aS) -6 - (3 - ((2-フルオロ-4-(ペンタフルオロ-ラムダ6

10

20

30

40

50

－スルファニル) ベンジル) オキシ) アゼチジン－1－カルボニル) ヘキサヒドロ－2 H－ピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3 (4 H)－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－(3－((4－メチル－2－(トリフルオロメトキシ) ベンジル) オキシ) アゼチジン－1－カルボニル) ヘキサヒドロ－2 H－ピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3 (4 H)－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－[4－[3－シクロプロピル－4－(トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－[3－[2－(2－フルオロ－4－メチル－フェニル) エチル] アゼチジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－[3－[2－[4－メトキシ－2－(トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－[3－[3－(2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－2－イル)－4－(トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－[3－[2－[4－メチル－2－(トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－(3－((4－メチル－3－(トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン－1－カルボニル) ヘキサヒドロ－2 H－ピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3 (4 H)－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－(3－((2－メチル－3－(トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン－1－カルボニル) ヘキサヒドロ－2 H－ピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3 (4 H)－オン；

r a c－(4 a R, 8 a S)－6－[2－メチル－3－[[2－メチル－4－(トリフルオロメトキシ) フェニル] メトキシ] アゼチジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3－オン；

r a c－(4 a R, 8 a S)－6－[2－メチル－3－[[2－メチル－3－(トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－[3－(4－クロロ－3－シクロプロピルフェノキシ) アゼチジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－[4－[2－クロロ－3－(トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－[3－(2－クロロ－3－シクロプロピル－フェノキシ) アゼチジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－[3－[3－(2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－2－イル)－2－クロロ－フェノキシ] アゼチジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－[3－[2－クロロ－3－(5－オキサ－2－アザスピロ [3. 5] ノナン－2－イル) フェノキシ] アゼチジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド [4, 3－b] [1, 4] オキサジン－3－オン；

(4 a R, 8 a S)－6－[3－[(E)－2－(2－フルオロ－4－メチル－フェニル) ビニル] アゼチジン－1－カルボニル]－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒド

10

20

30

40

50

ロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン;

(4aR, 8aS) - 6 - (3 - ((E) - 2-フルオロ-6 - (トリフルオロメチル) スチリル) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン; 及び、

(4aR, 8aS) - 6 - (3 - ((4-メチル-3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オンから選択される。

【0153】

一実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩又はエステルを提供する。特定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) にかかる化合物の薬学的に許容される塩、特に塩酸塩を提供する。更に特定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) にかかる化合物の薬学的に許容されるエステルを提供する。より更に具体的な実施形態では、本発明は、本明細書に記載の式 (I) にかかる化合物を提供する。

【0154】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置換される1つ以上の原子をその中に有することにより同位体標識される。かかる同位体標識された(すなわち、放射標識された)式 (I) の化合物は、本開示の範囲内であると考えられる。式 (I) 化合物に組み込むことができる例示的な同位体としては、それぞれ、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えば²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I、及び¹²⁵Iが挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の同位体標識された式 (I) の化合物、例えば、放射性同位体を組み込むものは、薬物及び/又は基質組織分布研究に有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち、³H及び炭素-14、すなわち、¹⁴Cは、それらの組込みの容易さ及び即時検出手段を考慮して、この目的に関して特に有用である。例えば、式 (I) の化合物は、所与の同位体の1、2、5、10、25、50、75、90、95、又は99%で濃縮することができる。

【0155】

より重い同位体、例えば重水素、すなわち²Hなどによる置換を行うと代謝安定性がより高くなり、例えば、インビボ半減期が長くなるか又は必要な投薬量は少なくなり、結果として特定の治療的利点が得られ得る。

【0156】

¹¹C、¹⁸F、¹⁵O、及び¹³Nなどのポジトロン放出同位体での置換は、基質受容体占有を検査するためのポジトロン放出断層撮影 (Positron Emission Tomography: PET) 研究において有用であり得る。同位体標識された式 (I) の化合物は、一般的に、当業者に既知の従来の技法により、又は前に用いられた同位体標識されていない試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬を使用することによって、以下に記述される実施例に記載されるものに類似するプロセスにより調製され得る。

【0157】

製造プロセス

本発明の式 (I) の化合物の調製は、逐次的又は収束的な合成経路で行うことができる。本発明の合成を以下の一般的なスキームに示す。得られた生成物の反応及び精製を行うために必要な技術は、当業者に知られている。以下のプロセスの説明において使用される置換基及び指標は、反対に示されない限り、本明細書で与えられる意義を有する。

【0158】

式 (I) の出発物質、中間体、又は化合物の1つが、1つ以上の反応工程の反応条件下で安定でないか又は反応性である1つ以上の官能基を含む場合、適切な保護基(例えば、「Protective Groups in Organic Chemistry」、T. W. Greene及びP. G. M. Wuts、第5版(2014年)、John

10

20

30

40

50

Wiley & Sons (ニューヨーク州) に記載されているような) を、重要な工程の前に、当該技術分野で周知の方法を適用して導入することができる。そのような保護基は、文献に記載の標準的な方法を用いて、合成の後の段階で除去することができる。

【0159】

出発物質又は中間体が立体中心を含む場合、式 (I) の化合物はジアステレオマー又はエナンチオマーの混合物として得ることができ、これは、当該技術分野で周知の方法、例えばキラル HPLC、キラル SFC、又はキラル結晶化によって分離することができる。ラセミ化合物は、例えば、光学的に純粋な酸との結晶化によって、又はキラル吸着剤若しくはキラル溶出剤のいずれかを使用する特異的なクロマトグラフ方法により対掌体を分離することによって、ジアステレオマー塩を介してそれらの対掌体に分離することができる。立体中心を含む出発物質及び中間体を分離して、ジアステレオマー的／エナンチオマー的に濃縮された出発物質及び中間体を得ることも、同様に可能である。式 (I) の化合物の合成においてこのようなジアステレオマー的／エナンチオマー的に濃縮された出発物質及び中間体を使用すると、典型的には、式 (I) のそれぞれのジアステレオマー的／エナンチオマー的に濃縮された化合物が得られる。

【0160】

当業者は、式 (I) の化合物の合成において (そうでなければ望まれない限り)、「直交保護基戦略 (orthogonal protection group strategy)」を適用することで、分子中の他の保護基に影響を与えることなく、いくつかの保護基を一度に1つずつ切断することができることを認識するであろう。直交保護の原理は当該技術分野で周知であり、また、文献にも記載されている (例えば、Barany 及び R. B. Merrifield、「J. Am. Chem. Soc.」(1977年)第99巻、第7363頁; H. Waldmannら、「Angew. Chem. Int. Ed. Engl.」(1996年)第35巻、第2056頁)。

【0161】

当業者は、反応の順序が中間体の反応性及び性質に応じて変化し得ることを認識するであろう。

【0162】

より詳細には、式 (I) の化合物は、以下に示す方法、実施例に示す方法、又は類似の方法によって製造することができる。個々の反応工程のための適切な反応条件は、当業者に知られている。また、記載された反応に影響を及ぼす文献に記載された反応条件については、例えば、以下を参照されたい:「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」、第2版、Richard C. Larock.、John Wiley & Sons、ニューヨーク州ニューヨーク (1999年)。溶媒の有無にかかわらず反応は容易に行うことができた。使用される溶媒の性質に関しては、それが反応又は関与する試薬に悪影響を及ぼさず、かつそれが試薬を少なくともある程度溶解することができるならば、特に制限はない。記載された反応は広範囲の温度にわたって起こる可能性があり、正確な反応温度は本発明にとって重要ではない。-78℃～還流までの温度範囲で記載された反応を行うのが便利である。反応に要する時間もまた、多くの因子、特に反応温度及び試薬の性質に依存して、大きく変動し得る。しかしながら、記載された中間体及び化合物を産生するには、通常、0.5時間～数日の期間で充分である。反応順序はスキームに示された順序に限定されないが、出発物質及びそれらのそれぞれの反応性に応じて、反応工程の順序を自由に変更することができる。

【0163】

出発物質若しくは中間体が市販されていない場合、又はそれらの合成が文献に記載されていない場合には、類似物質についての既存の手順に類推して、又は実験の項目で概説されているように、調製することができる。

以下の略語を、本文中では使用する：

【0164】

AcOH=酢酸、ACN=アセトニトリル、Bn=ベンジル、Boc=tert-ブチルオキシカルボニル、CAS RN=Chemical Abstracts登録番号、Cbz=ベンジルオキシカルボニル、Cs₂CO₃=炭酸セシウム、CO=一酸化炭素、CuCl=塩化銅(I)、CuCN=シアン化銅(I)、CuI=ヨウ化銅(I)、DAST=三フッ化(ジエチルアミノ)硫黄、DBU=1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデク-7-エン、DCM=ジクロロメタン、DEAD=アゾジカルボン酸ジエチル、DIAD=アゾジカルボン酸ジイソプロピル、DMAP=4-ジメチルアミノピリジン、DME=ジメトキシエタン、DMEDA=N, N'-ジメチルエチレンジアミン、DMF=N, N-ジメチルホルムアミド、DIPEA=N, N-ジイソプロピルエチルアミン、dppf=1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、EDC·HCl=N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、EI=電子衝撃、ESI=エレクトロスプレーイオン化、EtOAc=酢酸エチル、EtOH=エタノール、h=時間、FA=蟻酸、H₂O=水、H₂SO₄=硫酸、HATU=1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム-3-オキシシドヘキサフルオロホスファート、HBTU=O-ベンゾトリアゾール-N, N, N', N'-テトラメチル-ウロニウム-ヘキサフルオロホスファート、HCl=塩化水素、HOBt=1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール; HPLC=高速液体クロマトグラフィ、iPrMgCl=イソプロピルマグネシウムクロリド、I₂=ヨウ素、IPA=2-プロパノール、ISP=正イオンスプレー(モード)、ISN=負イオンスプレー(モード)、K₂CO₃=炭酸カリウム、KHCO₃=炭酸水素カリウム、KI=ヨウ化カリウム、KOH=水酸化カリウム、K₃PO₄=リン酸三カリウム、LiAlH₄又はLAH=水素化アルミニウムリチウム、LiHMDS=リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、LiOH=水酸化リチウム、MgSO₄=硫酸マグネシウム、min=分、mL=ミリリットル、MPLC=中圧液体クロマトグラフィ、MS=質量スペクトル、nBuLi=n-ブチルリチウム、NaBH₃CN=シアノ水素化ホウ素ナトリウム、NaH=水素化ナトリウム、NaHCO₃=炭酸水素ナトリウム、NaNO₂=亜硝酸ナトリウム、NaBH(OAc)₃=トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、NaOH=水酸化ナトリウム、Na₂CO₃=炭酸ナトリウム、Na₂SO₄=硫酸ナトリウム、Na₂S₂O₃=チオ硫酸ナトリウム、NBS=N-ブロモスクシンイミド、nBuLi=n-ブチルリチウム、NEt₃=トリエチルアミン(TEA)、NH₄Cl=塩化アンモニウム、NMP=N-メチル-2-ピロリドン、OAc=アセトキシ、T₃P=プロピルホスホン酸無水物、PE=石油エーテル、PG=保護基、Pd-C=パラジウム-活性炭素、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂=1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体、Pd₂(dba)₃=トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、Pd(OAc)₂=酢酸パラジウム(II)、Pd(OH)₂=水酸化パラジウム、Pd(PPh₃)₄=テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、PTSA=p-トルエンスルホン酸、R=任意の基、RT=室温、SFC=超臨界流体クロマトグラフィ、S-PHOS=2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、TBAI=テトラブチルアンモニウムヨード、TEA=トリエチルアミン、TFA=トリフルオロ酢酸、THF=テトラヒドロフラン、TMEDA=N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン、ZnCl₂=塩化亜鉛、Hal=ハロゲン。

【0165】

A、L、X、m、n、R¹、及びR²が本明細書に記載されている式Iの化合物は、文献の手順に類似して、及び／又は例えばスキーム1に示されているように、合成することができる。

10

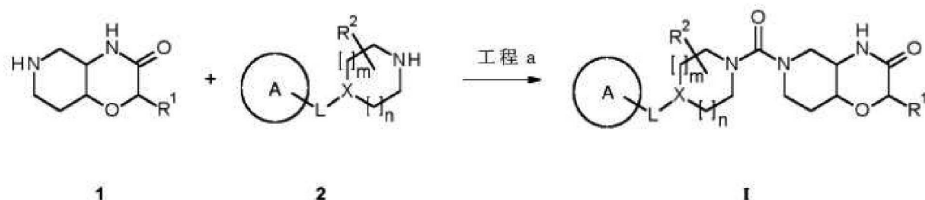
20

30

40

50

【化 9】



スキーム 1

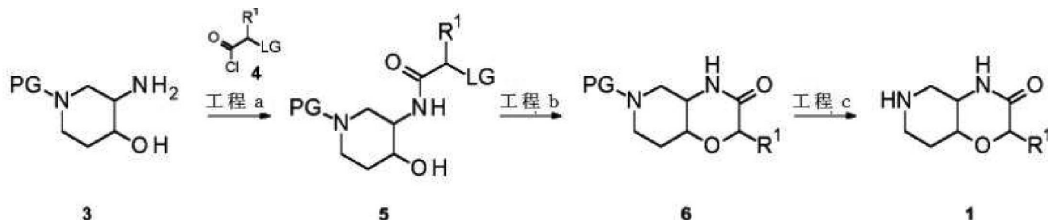
【0166】

したがって、4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-4H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3-オン1を、ビス(トリクロロメチル)カーボネートのような尿素形成試薬の存在下において、好適な塩基、及び、例えばDCM中の炭酸水素ナトリウムなどの溶媒を用いて中間体2と反応させて、式Iの化合物を得る(工程a)。更なる尿素形成試薬としては、ホスゲン、クロロ蟻酸トリクロロメチル、(4-ニトロフェニル)カーボネート、又は1,1'-カルボニルジイミダゾールが挙げられるが、これらに限定されない。この種の反応及びこれらの試薬の使用は、文献に広く記載されている(例えば、G. Sartoriら、「Green Chemistry」(2000年)第2巻、第140頁)。当業者は、中間体として形成された塩化カルバモイルの反応性及び安定性のために、並びに望ましくない対称的な尿素副産物の形成を回避するために、試薬の添加順序がこの種の反応において重要であり得ることを認識するであろう。

【0167】

中間体1は、例えばスキーム2に示す通りに、及び／又は文献に記載される方法に類似して、合成することができる。

【化10】



スキーム 2

【0168】

したがって、「PG」がCbz又はBoc保護基などの好適な保護基を示す3-アミノピペリジン-4-オール誘導体3は、例えば塩化アシル4でアシル化することができ、ここで、R¹は本明細書で定義される通りであり、「LG」は好適な脱離基(例えば、Cl又はBr)を示し、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム、水酸化ナトリウム又は酢酸ナトリウムなどの好適な塩基を、THF、水、アセトン、又はそれらの混合物などの適切な溶媒中で使用して、中間体5を提供する(工程a)。中間体4は、市販されているか、又は文献の方法に従ってアキラル(R¹=H)ラセミ体(R¹はHではない)又はエナンチオマー的に純粋な形態(R¹はHではない)で調製することができるかのいずれかである。

【0169】

中間体5は、当該技術分野で周知の方法を用いて、例えば、5をTHF中の水素化ナトリウム又はIPA及び水中のカリウムtert-ブトキシドで処理することによって、中間体6に環化することができる(工程b)。この種の反応は文献に記載されている(例えば、Z. Rafinskiら、「J. Org. Chem.」(2015年)第80巻、第7468頁; S. Dugarら、「Synthesis」(2015年)第47巻、第5号、第712頁; 国際公開第WO2005/066187号)。

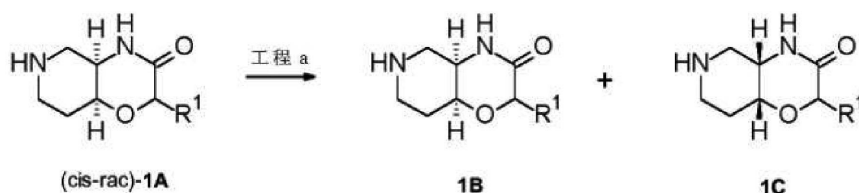
【0170】

中間体6中の保護基を除去し、当該技術分野で公知の方法（例えば、0℃～室温の温度でDCM中のTFAを用いるBoc基、MeOH、EtOH、EtOAc、又はそれらの混合物などの好適な溶媒中の木炭上のPd又はPd(OH)₂といった好適な触媒の存在下で水素を用いるCbz基、及び、例えば、「Protective Groups in Organic Chemistry」、T. W. Greene及びP. G. M. Wuts、第4版（2006年）、Wiley、ニューヨークに記載のような基）を適用すると、中間体1が得られる（工程c）。

【0171】

中間体1は、それぞれ、ジアステレオマー及びエナンチオマーの混合物として、又はラセミ混合物か、若しくは*cis*-若しくは*trans*-3-アミノピペリジン-4-オール誘導体3又は中間体4のエナンチオマー的に純粋な形態かのいずれがそれらの合成に使用されるかに応じて、単一の立体異性体として、得ることができる。中間体3は市販されており、その合成は文献（例えば、国際公開第2005/066187号、国際公開第2011/0059118号、国際公開第2016/185279号）にも記載されている。光学的に純粋な*cis*-構成中間体1B及び1Cは、例えばスキーム3に従って、当該技術分野で公知の方法、例えばジアステレオマー塩結晶化又はキラルクロマトグラフィーを用いて、市販の*rac*-(4*aR*, 8*aS*)-4*a*, 5, 6, 7, 8, 8*a*-ヘキサヒドロ-4*H*-ピリド[4, 3-*b*][1, 4]オキサジン-3-オン(1*A*)（随意に、例えば塩酸塩のような塩の形態）をキラル分離することによって、得ることができる（工程a）。

【化11】

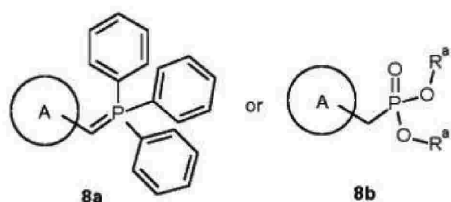
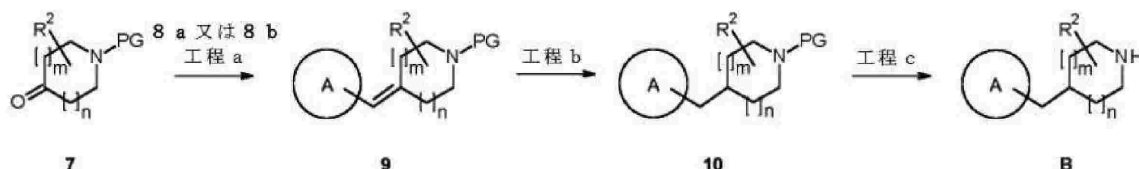


スキーム3

【0172】

いくつかの実施形態では、中間体2は、タイプBの中間体である。タイプBの中間体（ここで、A、m、n、及びR²が本明細書に記載の通りである）は、当業者により周知の方法により、及びスキーム4に概説した一般的な合成手順により例示されるように、調製することができる。

【化12】



スキーム4

【0173】

市販されているか、又は当該技術分野で公知の方法によって調製されるかのいずれかであるケトン7を、例えば、THF、メチル-THF、又はDMSOなどの好適な溶媒中でタイプ8aのアルキリデントリフェニルホスホランとウィティッヒ反応させて、中間体9を得ることができる(工程a)。ホスホラン8aは、対応するホスホニウム塩を、THF、ジオキサン、又はメチルTHFなどの好適な溶媒中にてBuLi、NaH、又はKOtBuなどの好適な塩基で処理することによって形成することができ、これを単離してもよく、又はインサイチュで使用してもよい。同様に、ホスホニウム塩は、トルエンなどの好適な溶媒中のアリール／ヘテロアリール／複素環置換ハロゲン化アルキル(ハロゲン化物は、Cl、Br、及びヨードである)、及びトリフェニルホスフィンから容易に入手可能である。反応を加速するため、又は反応を完了まで駆動するために、加熱を行ってもよい(例えば、H. J. Cristau、F. Plenat、「PATAI'S Chemistry of Functional Groups」中、編集者：Frank R. Hartley(2006年8月7日)、シリーズ編集者：Prof. Saul Patai)。

10

【0174】

あるいは、中間体9は、ケトン7及びホスホネート8bを用いるホーナー・ワズワース・エモンズ(Horner-Wadsworth-Emmons：HWE)反応を使用し得ることができ、ここで、R^aは、アルキル、例えばメチル又はエチルである。ホスホネート8bは、THF中のNaH、nBuLi、又はKOtBuなどの好適な塩基及び溶媒を用いてインサイチュでα金属化される(工程a)。ホスホネート8bは、例えば、アリール／ヘテロアリール／複素環式ハロゲン化物(ハロゲン化物は、Cl、Br、及びヨードである)を市販の亜リン酸トリアルキル(例えば、「Chem. Rev.」(1984年)第84巻、第577頁)でアルキル化することによるアルブゾフ反応を使用して、容易に調製される。

20

【0175】

どちらのタイプのオレフィン化反応も文献に広く記載されている(例えば、「Current Org. Chem.」(2015年)第19巻、第9号、第744頁；「Chem. Rev.」(1989年)第89巻、第4号、第863頁；「Org. React.」(1977年)第25巻、第73頁；「Liebigs Ann./Recueil」(1997年)第1283頁；「Acc. Chem. Res.」(1983年)第16巻、第411頁)。

30

【0176】

EtOAc、MeOH、又はAcOHなどの適切な溶媒又は溶媒混合物中での木炭上のパラジウムといった好適な触媒の存在下において、例えば水素を用いて中間体9中の二重結合を還元すると、化合物10が得られる(工程b)。

【0177】

中間体10由来の保護基を除去し、当該技術分野で公知の方法(例えば、0℃～室温の温度でDCM中TFA又はジオキサン中4MのHClを用いるBoc基、MeOH、EtOH、EtOAc、又はそれらの混合物などの好適な溶媒中の木炭上のPd又はPd(OH)₂といった好適な触媒の存在下で水素を用いるCbz基、及び、例えば、「Protective Groups in Organic Chemistry」、T. W. Greene及びP. G. M. Wuts、第4版(2006年)、Wiley、ニューヨークに記載のような基)を適用すると、中間体Bが得られる(工程c)。

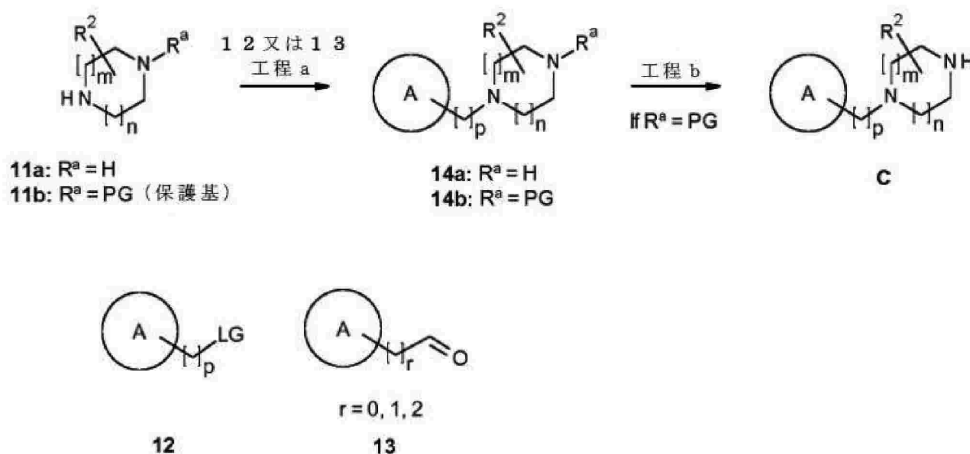
40

【0178】

いくつかの実施形態では、中間体2は、タイプCの中間体である。タイプCの中間体(ここで、A、R²、及びpが本明細書に記載の通りであり、r=0、1、又は2及び(m+n)=2又は3である)は、当該技術分野で周知の方法によって、及びスキーム5に概説した一般的な合成手順により例示されるように、調製することができる。

50

【化 1 3】



スキーム 5

【0179】

場合によりモノ保護された (mono-protected) ピペラジン又は 1, 4-ジアゼパン誘導体 11a、b (商業的に利用可能であるか、又は文献の方法と類似して合成される) の、市販されているか又は文献の手順に従って合成されたかのいずれかである、アリール／ヘテロアリール／ヘテロシクリル置換アルキル誘導体 12 によるアルキル化 (ここで、LG が、塩素、臭素、ヨウ素、 OSO_2 アルキル (例えば、メシラート (メタンスルホネート))、 OSO_2 フルオロアルキル (例えば、トリフラート (トリフルオロメタンスルホネート))、又は OSO_2 アリール (例えば、トシラート (p-トルエンシルホネート)) などの好適な脱離基を示す) により、 $0^\circ C$ と溶媒の沸点との間の温度である適切な溶媒 (例えば、DMF 中の水素化ナトリウム) 中の好適な塩基を用いて、中間体 14a、b を得る (工程 a)。

【0180】

あるいは、化合物 11a、b は、MeOH、AcOH、又はそれらの混合物中の NaBH₃CN などの好適な還元剤及び溶媒を用いて、タイプ 13 のアルデヒドとの還元性アミノ化反応に供して、中間体 14a、b を得ることができる (工程 a)。

【0181】

中間体 14b 由来の保護基を除去し、当該技術分野で公知の方法 (例えば、 $0^\circ C$ ~ 室温の温度で DCM 中 TFA 又はジオキサン中 4M の HCl を用いる Boc 基、MeOH、EtOH、EtOAc、又はそれらの混合物などの好適な溶媒中の木炭上の Pd 又は Pd(OH)₂ といった好適な触媒の存在下で水素を用いる Cbz 基、及び、例えば、「Protective Groups in Organic Chemistry」、T. W. Greene 及び P. G. M. Wuts、第 4 版 (2006 年)、Wiley、ニューヨークに記載のような基) を適用すると、中間体 C が得られる (工程 c)。

【0182】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、タイプ Ie の化合物である。A、p、 R^1 、及び R^2 が本明細書のように定義され、 $(m+n) = 2$ 又は 3 である化合物 Ie は、文献の手順又は以下のスキーム 6 に記載の手順と同様に調製することができる。

10

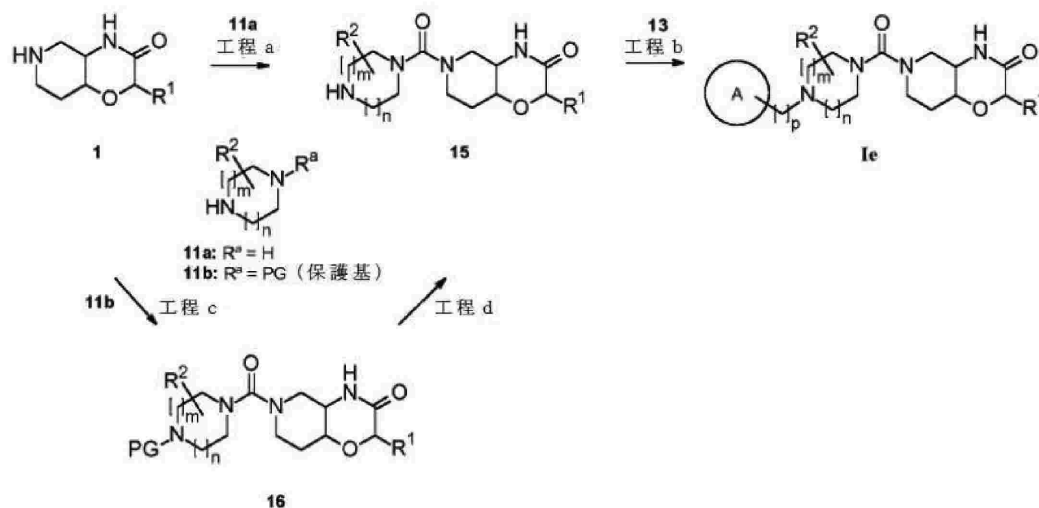
20

30

40

50

【化 1 4】



スキーム 6

【0183】

化合物 1 を、例えばスキーム 1 工程 a で概説された条件を適用し、ピペラジン又は 1，4-ジアゼパン誘導体 11a とカップリングして、中間体 15 を得ることができる（工程 a）。

【0184】

中間体 15 は、スキーム 5 工程 a で記載された手順と同様に、化合物 IC に変換することができる（工程 b）。

【0185】

あるいは、化合物 1 を、モノ保護ピペラジン又は 1，4-ジアゼパン誘導体 11b とカップリングして（ここで、PG は、例えばスキーム 1 工程 a に概説される条件を適用する Cbz 又は Boc 保護基などの好適な保護基を意味する）、中間体 16 を得ることができる（工程 c）。

【0186】

公知の方法によって、又はスキーム 5 工程 c に記載されている通りに保護基を除去すると、中間体 15 が得られる（工程 d）。

【0187】

いくつかの実施形態では、中間体 2 は、タイプ D の中間体である。タイプ D の中間体（ここで、A、m、n、及び R^2 が本明細書に記載の通りであり、 R^3 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル、及びハロー- C_{1-6} -アルキルから選択される）は、当該技術分野で周知の方法により、及びスキーム 7 に概説した一般的な合成手順により例示されるように、調製することができる。

10

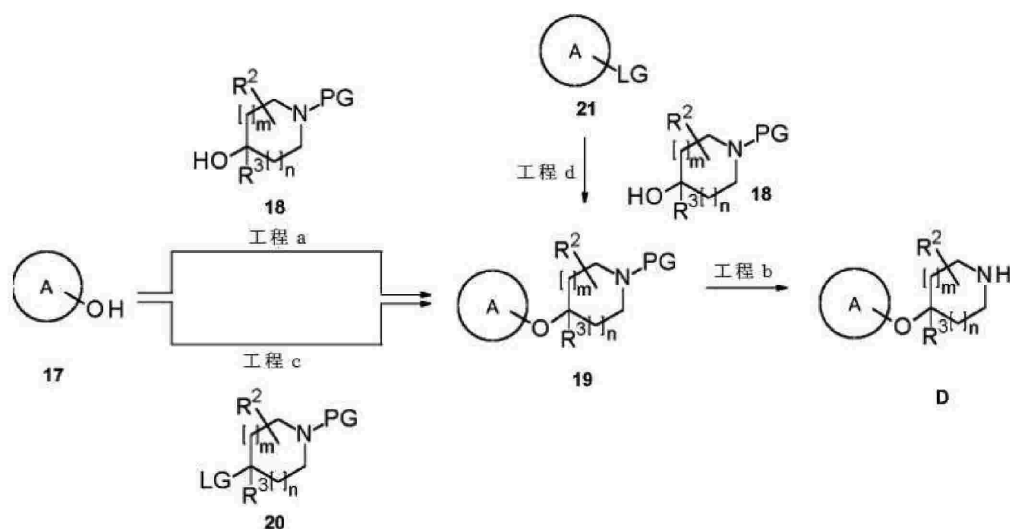
20

30

40

50

【化 15】



スキーム 7

【0188】

タイプ17のアルコールは、PGがCbz、Boc、又はBnなどの好適な保護基である中間体18と、トリフェニルホスフィンなどの適当なホスフィン及びDEAD又はDIADなどのアゾジカルボン酸ジアルキルを、THFなどの好適な溶媒中で用いて光延反応させることにより、中間体19を得ることができる（工程a）。この種の光延反応は文献に広く記載されている（例えば、「Org. Chem. Front.」（2015年）第2巻、第739頁；「Chem. Rev.」（2009年）第109巻、第6号、第2551頁）。

【0189】

文献の方法、及び、例えば下記スキーム3工程cに記載した方法を適用することによって中間体19から保護基を除去すると、中間体Dが得られる（工程b）。

【0190】

あるいは、中間体19は、化合物20でアルキル化することができるアルコール17から調製してもよく、ここで、LGは、0℃と溶媒の沸点との間の温度で適切な溶媒（例えば、DMF中水素化ナトリウム）中において好適な塩基を用いる、好適な脱離基、例えば塩素、臭素、ヨウ素、OSO₂アルキル（例えば、メタンスルホネート）、OSO₂フルオロアルキル（例えば、トリフルオロメタンスルホネート）、又はOSO₂アリール（例えば、p-トルエンシルホネート）である（工程c）。

【0191】

更に、中間体19は、工程cで記載された条件下において、化合物21によるタイプ18のアルコールのアルキル化を介して合成することができる（工程d）。

【0192】

別の実施形態では、中間体2は、タイプEの中間体である。タイプEの中間体（ここで、A、m、n、R²、及びR³は本明細書に記載の通りである）は、当該技術分野で周知の方法により、及びスキーム8に概説した一般的な合成手順により例示されるように、調製することができる。R³がヒドロキシ基である場合、当業者に公知である好適な保護基戦略を適用することができる。

10

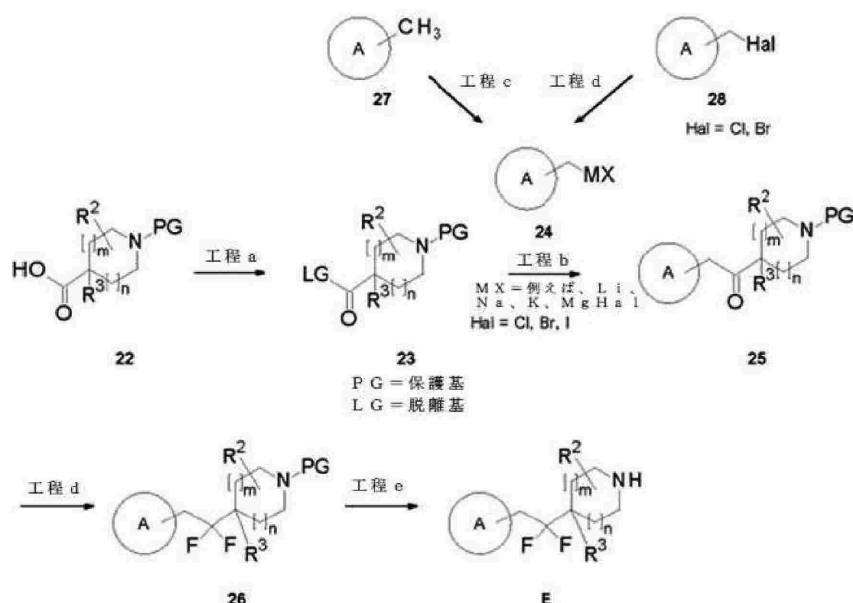
20

30

40

50

【化 16】



スキーム 8

【0193】

PGが例えばBoc、Cbz、又はBn保護基などの好適な保護基を意味する誘導体22中のカルボン官能性は、市販されているか、又は当該技術分野で公知の方法によって調製されるかのいずれかであり、文献に広く記載されている方法を適用することで酸塩化物(LG=Cl)又はワインレブアミド(LG=NMeOMe)へと変換することで、中間体23を得ることができる(工程a)。

【0194】

中間体23は、市販されているか、又は当該技術分野で公知の方法によって合成されるかのいずれかであり、以下に記載されるようなタイプ24の化合物と反応させることで、中間体25を産生することができる(工程b)。

【0195】

化合物24が市販されていない場合、これらは文献の方法と同様に調製することができる。例えば、適当な溶媒、例えばTHF、ヘキサン、又はそれらの混合物中のnBuLi又はLiHMDSといった好適な塩基を用いて、-78℃～室温の範囲の温度で任意に置換された複素環27中の反応性メチル基を脱プロトン化することで、中間体24が得られる。ここで、MX=Liである(工程d)。

【0196】

MX=MgHalであり、HalがCl、Br、又はIである化合物24(グリニャール試薬)は、THFなどの好適な溶媒中、場合によっては触媒量のヨウ素の存在下において、0℃と溶媒の沸点との間の範囲の温度で、対応する置換ベンジルハロゲン化物28とマグネシウムとの反応によって調製することができる(工程d)。

【0197】

化合物25は、DAST、Deoxo-Fluor(ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド)又はアミノジフルオロスルフィニウムテトラフルオロボラート(例えば、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩及びTEA又はDBUの存在下における、XtalFluor-E(登録商標)、XtalFluor-M(登録商標))などの適切なフッ素化剤を、DCM又はACNなどの好適な溶媒中で用いるデオキシフッ素化反応によって、化合物26へと更に変換することができる(工程d)。

【0198】

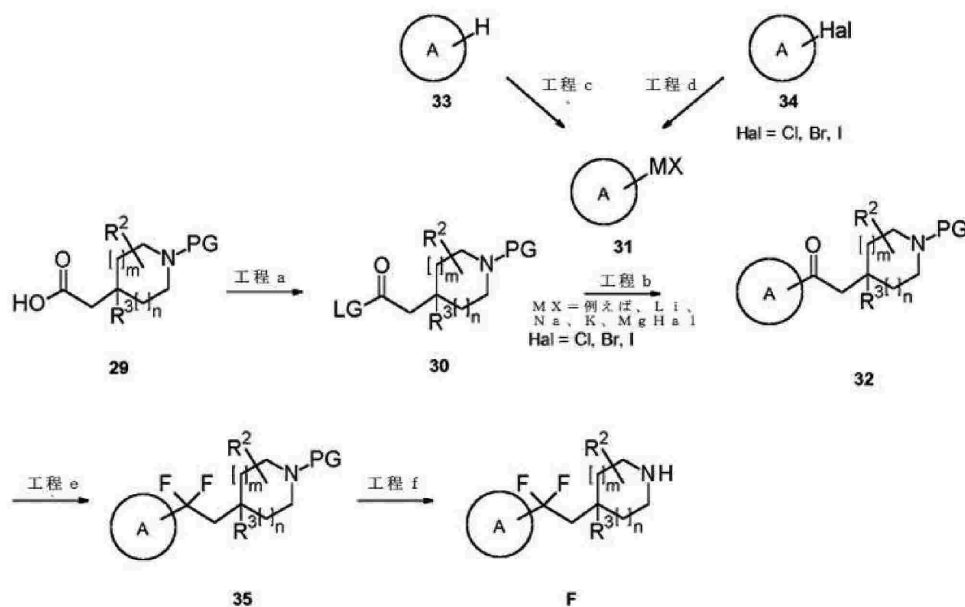
文献の方法、及び、例えば下記スキーム3工程cに記載した方法を適用することによっ

て中間体 26 から保護基を除去すると、中間体 E が得られる（工程 e）。

【0199】

更なる実施形態では、中間体 2 は、タイプ F の中間体である。中間体 F（ここで、A、m、n、R²、及び R³ は本明細書に記載の通りである）は、当該技術分野で周知の方法により、及びスキーム 9 に概説した一般的な合成手順により例示されるように、調製することができる。R³ がヒドロキシ基である場合、当業者に公知である好適な保護基戦略を適用することができる。

【化 17】



【0200】

PG が例えば Boc、Cbz、又は Bn 保護基などの好適な保護基を意味する中間体 29 中のカルボン酸官能性は、市販されているか、又は当該技術分野で公知の方法によって調製されるかのいずれかであり、例えば、文献に広く記載されている方法を適用することで酸塩化物 (LG = Cl) 又はワインレブアミド (LG = NMeOMe) へと変換することで、中間体 30 を得ることができる（工程 a）。

【0201】

中間体 30 は、市販されているか、又は当該技術分野で公知の方法によって合成されるかのいずれかであり、以下に記載されるようなタイプ 31 の化合物と反応させることで、中間体 32 を産生することができる（工程 b）。

【0202】

化合物 31 が市販されていない場合、これらは文献の方法と同様に調製することができる。例えば、THF、n-ヘキサン、又はそれらの混合物などの好適な溶媒中において -78°C ~ 室温の範囲の温度で、n-BuLi、sec-BuLi、tert-BuLi、LiHMDS、NaH、KH などの適切な塩基を用いて、任意に置換されたアリール又はヘテロアリール環 33 を脱プロトン化すると、中間体 31 が得られる。ここで、使用される塩基に応じて、MX = Li、Na、又は K である（工程 c）。

【0203】

MX = MgHal であり該 Hal が Cl、Br、又は I である化合物 31（グリニャール試薬）は、マグネシウムの直接挿入（例えば、触媒量のヨウ素、LiCl 又は Rieke マグネシウムの存在下の粉末、有機ハロゲン化合物の任意の存在下における、削状マグネシウム）による、又は Hal が好ましくは臭素若しくはヨウ素である 34 を、0°C と溶媒の沸点との間範囲の温度で、ジエチルエーテル若しくは THF などの好適な溶媒中にお

る、 $i\text{PrMgCl}$ （任意に、 LiCl の存在下で）などのアルキルマグネシウムハロゲン化物で処理することによるハロゲン－マグネシウム交換による、対応する任意に置換されたアリール又はヘテロアリールハロゲン化物34の反応によって調製することができる（工程d）。

【0204】

化合物32は、 DAST 、 Deoxo-Fluor （ビス（2－メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド）又はアミノジフルオロスルフィニウムテトラフルオロボラート（例えば、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩及び TEA 又は DBU の存在下における、 XtalFluor-E （登録商標）、 XtalFluor-M （登録商標））などの適切なフッ素化剤を、 DCM 又は ACN などの好適な溶媒中で用いるデオキシフッ素化反応によって、化合物35へと更に変換することができる（工程e）。

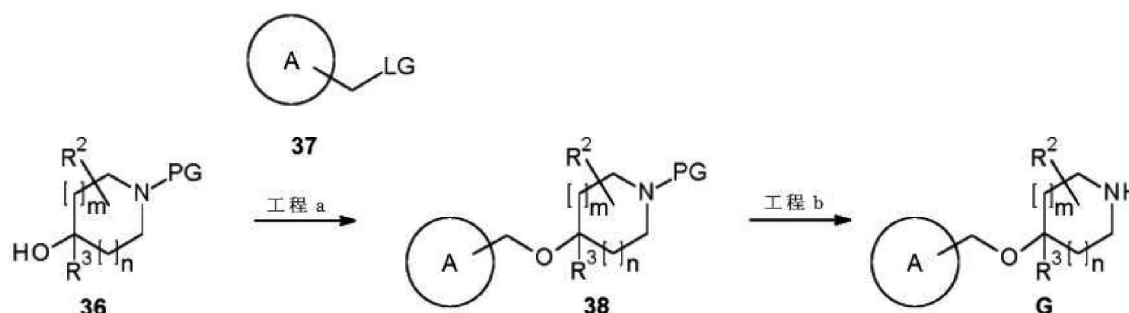
【0205】

文献の方法、及び、例えば下記スキーム3工程cに記載した方法を適用することによって中間体35から保護基を除去すると、中間体Fが得られる（工程f）。

【0206】

いくつかの実施形態では、中間体2は、タイプGの中間体である。タイプGの中間体（ここで、 A 、 m 、 n 、 R^2 が本明細書に記載の通りであり、 R^3 は水素、 C_{1-6} －アルコキシ、 C_{1-6} －アルキル、及びハロー－ C_{1-6} －アルキルである）は、当該技術分野で周知の方法により、及びスキーム10に概説した一般的な合成手順により例示されるように、調製することができる。

【化18】



スキーム10

【0207】

中間体38は、 PG が、好適な保護基、例えば Cbz 、 Boc 、又はなど Bn であるアルコール36から調製することができる、好適な塩基、例えば水素化ナトリウム、カリウム tert －ブトキシドなどを使用して、適切な溶媒（例えば、 DMF 又は THF ）中で、 0°C と溶媒の沸点との間の温度において、 LG が好適な脱離基、例えば塩素、臭素、ヨウ素、 OSO_2 アルキル（例えば、メタンスルホネート）、 OSO_2 フルオロアルキル（例えば、トリフルオロメタンスルホネート）、又は OSO_2 アリール（例えば、 p －トルエンスルホネート）である化合物37でアルキル化することができる（工程a）。

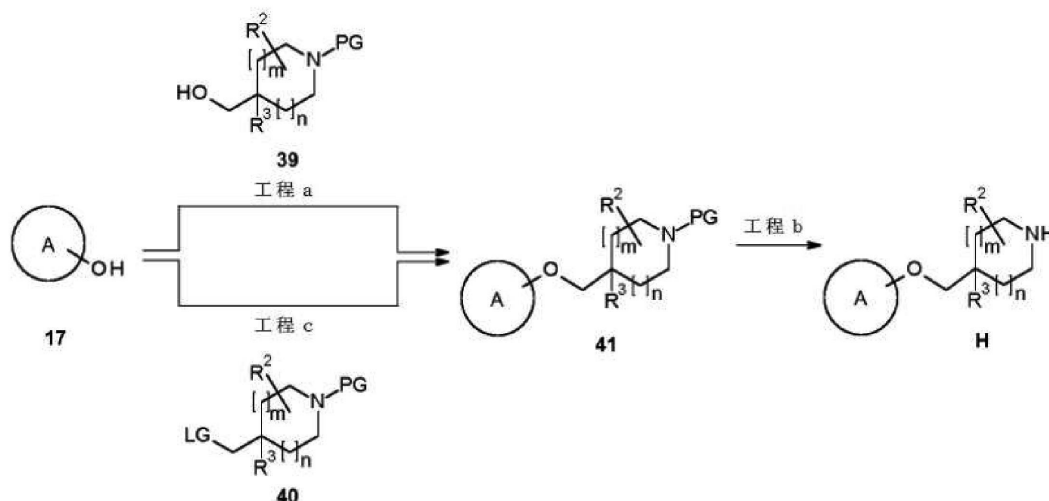
【0208】

文献の方法、及び、例えば下記スキーム4工程cに記載した方法を適用することによって中間体38から保護基を除去すると、中間体Gが得られる（工程b）。

【0209】

いくつかの実施形態では、中間体2は、タイプHの中間体である。タイプHの中間体（ここで、 A 、 m 、 n 、 R^2 、及び R^3 は本明細書に記載の通りである）は、当該技術分野で周知の方法により、及びスキーム11に概説した一般的な合成手順により例示されるように、調製することができる。

【化 19】



スキーム 1 1

【0210】

タイプ17のアルコールは、PGがCbz、Boc、又はBnなどの好適な保護基である中間体39と、トリフェニルホスフィンなどの適当なホスフィン及びDEAD又はDIADなどのアゾジカルボン酸ジアルキルを、THFなどの好適な溶媒中で用いて光延反応させることにより、中間体41を得ることができる（工程a）。この種の光延反応は文献に広く記載されている（例えば、「Org. Chem. Front.」（2015年）第2巻、第739頁；「Chem. Rev.」（2009年）第109巻、第6号、第2551頁）。

【0211】

文献の方法又は例えば下記スキーム4の工程cに記載した方法を適用することによって中間体41から保護基を除去すると、中間体Hが得られる（工程b）。

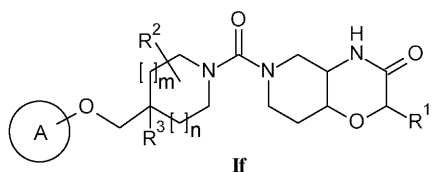
【0212】

あるいは、中間体41は、化合物40でアルキル化することができるアルコール17から調製してもよく、ここで、LGは、0℃と溶媒の沸点との間の温度のDMFといった適切な溶媒中において、Cs₂CO₃、NaHなどの好適な塩基を用いる好適な脱離基、例えば塩素、臭素、ヨウ素、OSO₂アルキル（例えば、メタンスルホネート）、OSO₂フルオロアルキル（例えば、トリフルオロメタンスルホネート）、又はOSO₂アリール（例えば、p-トルエンスルホネート）である（工程c）。

【0213】

例えばスキーム1工程aに記載される条件を用いて、中間体Hを中間体1と反応させることにより、タイプIfの化合物が得られる。ここで、A、R¹、R²、R³、m、及びnは、本明細書で定義される通りである。

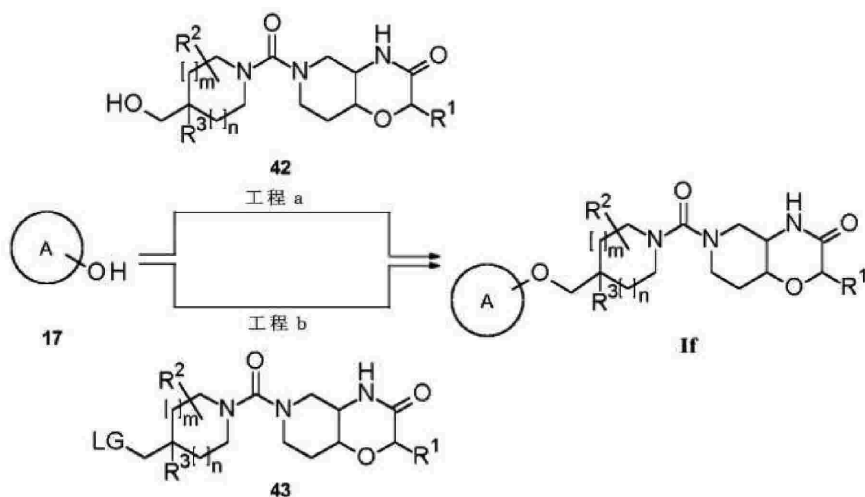
【化 20】



【0214】

あるいは、タイプIfの化合物は、スキーム12に従って調製され得る。

【化 2 1】



スキーム 1 2

【 0 2 1 5】

タイプ 17 のアルコールは、中間体 42 と、トリフェニルホスフィンなどの適当なホスフィン及び DEAD 又は DIAD などのアゾジカルボン酸ジアルキルを、THF などの好適な溶媒中で用いて光延反応させることにより、化合物 ID を得ることができる（工程 a）。この種の光延反応は文献に広く記載されている（例えば、「Org. Chem. Front.」（2015 年）第 2 巻、第 739 頁；「Chem. Rev.」（2009 年）第 109 巻、第 6 号、第 2551 頁）。

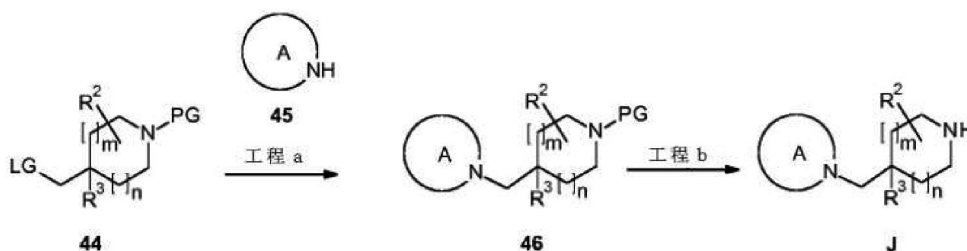
【 0 2 1 6】

あるいは、化合物 ID は、化合物 43 でアルキル化することができるアルコール 17 から直接調製してもよく、ここで、LG は、0℃と溶媒の沸点との間の温度の DMF といった適切な溶媒中において、Cs₂CO₃、NaH などの好適な塩基を用いる好適な脱離基、例えば塩素、臭素、ヨウ素、OSO₂アルキル（例えば、メタンスルホネート）、OSO₂フルオロアルキル（例えば、トリフルオロメタンスルホネート）、又はOSO₂アリール（例えば、p-トルエンスルホネート）である（工程 b）。

【 0 2 1 7】

いくつかの実施形態では、中間体 2 は、タイプ J の中間体である。タイプ J の中間体（ここで、A、m、n、R²、及び R³ は本明細書に記載の通りである）は、当該技術分野で周知の方法により、及びスキーム 13 に概説した一般的な合成手順により例示されるように、調製することができる。

【化 2 2】



スキーム 1 3

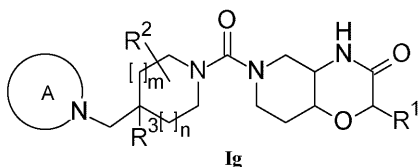
【 0 2 1 8】

中間体 46 は、化合物 44 でアルキル化することができるヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール 45 から調製してもよく、ここで、LG は、0℃と溶媒の沸点との間の温度

のDMFといった適切な溶媒中において、 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 、 NaH などの好適な塩基を用いる好適な脱離基、例えば塩素、臭素、ヨウ素、 OSO_2 アルキル（例えば、メタンスルホネート）、 OSO_2 フルオロアルキル（例えば、トリフルオロメタンスルホネート）、又は OSO_2 アリール（例えば、p-トルエンスルホネート）である（工程a）。
【0219】

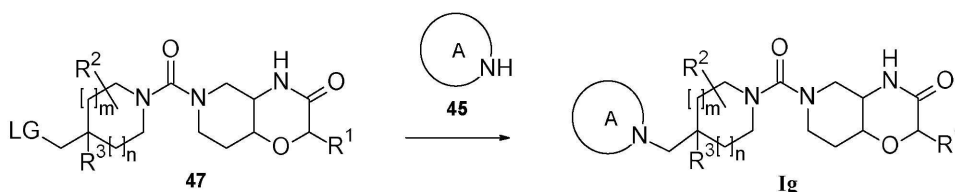
文献の方法又は例えば下記スキーム4の工程cに記載した方法を適用することによって中間体46から保護基を除去すると、中間体Jが得られる（工程b）。
【0220】

中間体Jを中間体1と反応させることにより、タイプIgの化合物が得られる。ここで、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、m、及びnは、本明細書で定義される通りである。
【化23】



【0221】

あるいは、タイプIgの化合物は、化合物47でアルキル化することができるヘテロシクロアルキル又はヘテロアリール45から直接調製してもよく、ここで、LGは、 0°C と溶媒の沸点との間の温度のDMFといった適切な溶媒中において、 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 、 NaH などの好適な塩基を用いる好適な脱離基、例えば塩素、臭素、ヨウ素、 OSO_2 アルキル（例えば、メタンスルホネート）、 OSO_2 フルオロアルキル（例えば、トリフルオロメタンスルホネート）、又は OSO_2 アリール（例えば、p-トルエンスルホネート）である（スキーム14）。
【化24】



スキーム14

【0222】

いくつかの実施形態では、中間体2は、タイプKの中間体である。タイプKの中間体（ここで、A、m、n、 R^2 、及び R^3 が本明細書に記載の通りである）は、当該技術分野で周知の方法により、及びスキーム15に概説した一般的な合成手順により例示されるように、調製することができる。

39

48

工程 a

工程 c

49

工程 b

K

40

スキーム 15

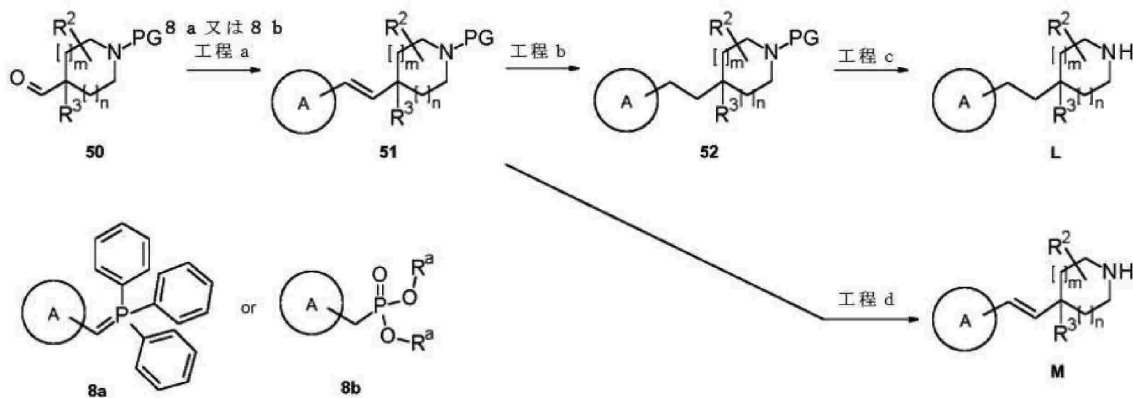
タイプ４８のアルコールは、PGがCbz、Boc、又はBnなどの好適な保護基である中間体３９と、トリフェニルホスフィンなどの適当なホスフィン及びDEAD又はDIADなどのアゾジカルボン酸ジアルキルを、THFなどの好適な溶媒中で用いて光延反応させることにより、中間体４９を得ることができる（工程a）。この種の光延反応は文献に広く記載されている（例えば、「Org. Chem. Front.」（２０１５年）第２巻、第７３９頁；「Chem. Rev.」（２００９年）第１０９巻、第６号、第２５５１頁）。

文献の方法、及び、例えば下記スキーム 4 の工程 c に記載した方法を適用することによって中間体 49 から保護基を除去すると、中間体 K が得られる（工程 b）。

あるいは、中間体 49 は、化合物 40 でアルキル化することができるアルコール 48 から調製してもよく、ここで、LG は、0℃と溶媒の沸点との間の温度の DMF といった適切な溶媒中において、 Cs_2CO_3 、 NaH などの好適な塩基を用いる好適な脱離基、例えば塩素、臭素、ヨウ素、 OSO_2 アルキル（例えば、メタンスルホネート）、 OSO_2 フルオロアルキル（例えば、トリフルオロメタンスルホネート）、又は OSO_2 アリール（例えば、p-トルエンシルホネート）である（工程 c）。

いくつかの実施形態では、中間体 2 は、タイプ L の中間体である。タイプ L の中間体（ここで、A、m、n、 R^2 、及び R^3 が本明細書に記載の通りである）は、当業者により周知の方法により、及びスキーム 16 に概説した一般的な合成手順により例示されるように、調製することができる。

【化 2 6】



【0 2 2 7】

中間体 5 1 は、例えば、市販されているか、又は当該技術分野で公知の方法により調製されるかのいずれかであって、スキーム 4 工程 a に記載されているように、タイプ 8 a のアルキリデントリフェニルホスホラン及びホスホネート 8 b をそれぞれ用いたウィティッヒ反応又はホーナー・ワズワース・エモンズ (HWE) 反応を用いて、アルデヒド 5 0 から調製することができる (工程 a)。

【0 2 2 8】

中間体 5 1 中の二重結合を、スキーム 4 の工程 b に記載の条件を適用して還元すると、化合物 5 2 が得られる (工程 b)。

【0 2 2 9】

当該技術分野で公知の方法を適用し、スキーム 4 の工程 c に概略を示したように中間体 5 2 から保護基を除去すると、中間体 L が得られる (工程 c)。

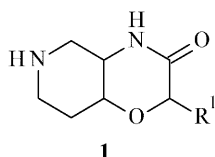
【0 2 3 0】

当該技術分野で公知の方法を適用し、スキーム 4 の工程 c に概略を示したように中間体 5 1 から保護基を除去すると、中間体 M が得られる (工程 d)。

一態様では、本発明は、以下を含む、本明細書に記載される式 (I) の尿素化合物を製造する方法を提供し、以下：

R^1 が本明細書に記載の通りである、好ましくは、 R^1 が水素である、式 (I) の第 1 のアミンを、

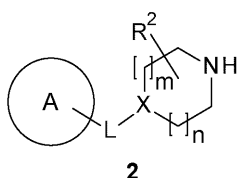
【化 2 7】



【0 2 3 1】

塩基及び尿素形成試薬の存在下で、A、L、m、n、X、及び R^2 が本明細書に記載の通りである、第 2 のアミン 2 と反応させて、

【化 2 8】



10

20

30

40

50

該式 (I) の化合物を形成することを含む。

【0232】

一実施形態では、該塩基が炭酸水素ナトリウムである、本発明にかかる方法が提供される。

【0233】

一実施形態では、該尿素形成試薬が、ビス(トリクロロメチル)カーボネート、ホスゲン、クロロ蟻酸トリクロロメチル、(4-ニトロフェニル)カーボネート、及び1, 1'-カルボニルジイミダゾールから選択され、好ましくは該尿素形成試薬がビス(トリクロロメチル)カーボネートである、本発明にかかる方法が提供される。

【0234】

一態様では、本発明は、本明細書に記載の方法のいずれか1つに従って製造される場合、本明細書に記載される式 (I) の化合物を提供する。

【0235】

MAGL阻害活性

本発明の化合物は、MAGL阻害剤である。したがって、一態様では、本発明は、哺乳動物におけるMAGLを阻害するための、本明細書に記載される式 (I) の化合物の使用を提供する。

【0236】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物におけるMAGLを阻害する方法で使用するための、本明細書に記載される式 (I) の化合物を提供する。

【0237】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物におけるMAGLを阻害する薬品の調製のための、本明細書に記載される式 (I) の化合物の使用を提供する。

【0238】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物におけるMAGLを阻害するための方法を提供し、この方法は、本明細書に記載される式 (I) の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを含む。

【0239】

化合物は、405~412 nmで吸収する4-ニトロフェノールを生じる4-ニトロフェニルアセテートの加水分解に続く、MAGLの酵素活性を測定することにより、MAGL阻害活性についてプロファイリングした(G. G. Mucciolli, G. Labar, D. M. Lambert, 「Chem. Bio. Chem.」(2008年)第9巻、第2704~2710頁)。このアッセイは、以下「4-NPAアッセイ」と略記する。

【0240】

4-NPAアッセイを、384ウェルのアッセイプレート(黒色、透明底、非結合表面処理、Corning参照番号3655)中で、総体積40 µLにて実施した。化合物希釈物を、100%DMSO(VWR Chemicals 23500.297)中でポリプロピレンプレート中にて3倍希釈工程で作成して、アッセイにおける最終濃度範囲を25 µM~1.7 nMとした。1 µLの化合物希釈物(100%DMSO)を、アッセイ緩衝液(50 mM TRIS(GIBCO, 15567-027)、1 mM EDTA(Fluka, 03690-100ml))中の19 µLのMAGL(組換え野生型)に加えた。プレートを1分間2000 rpmで振盪し(Variomag Telshake)、次いで室温で15分間インキュベートした。反応を開始するために、20 µLの4-ニトロフェニルアセテート(Sigma, N-8130)を、6% EtOHを含むアッセイ緩衝液中に加えた。アッセイにおける最終濃度は、1 nM MAGL及び300 µM 4-ニトロフェニルアセテートであった。振盪(1分、2000 rpm)及び室温で5分間のインキュベーション後、405 nmでの吸光度を初回に測定した(Molecular Devices, SpectraMax Paradigm)。次いで、室温で80分間インキュベーションした後に第2の測定を行った。2つの測定値より、第1の測定値を第2の測定値から差し引くことによって傾斜を算出した。

10

20

30

40

50

【0241】

あるいは、アラキドン酸を生じる天然基質である2-アラキドノイルグリセロールの加水分解に続いて酵素活性を検出することで、MAGL阻害活性について化合物をプロファイリングした。続いて、質量分析を行ってもよい。このアッセイは、以下「2-AGアッセイ」と略記する。

【0242】

2-AGアッセイを、384ウェルのアッセイプレート(PP、Greiner、カタログ番号784201)中で、総体積20 μ Lで実施した。化合物希釈物を、100%DMSO(VWR Chemicals 23500.297)中でポリプロピレンプレート中にて3倍希釈工程で作成して、アッセイにおける最終濃度範囲を12.5 μ M~0.8 pMとした。0.25 μ Lの化合物希釈物(100%DMSO)を、アッセイ緩衝液(50mM TRIS(GIBCO、15567-027)、1mM EDTA(Fluka、03690-100ml)、0.01%(体積/体積)Tween)中の9 μ LのMAGLに加えた。振盪後、プレートを室温で15分間インキュベートした。反応を開始するために、アッセイ緩衝液中の10 μ Lの2-アラキドノイルグリセロールを加えた。アッセイにおける最終濃度は、50pM MAGL及び8 μ M 2-アラキドノイルグリセロールであった。振盪後、室温で30分間インキュベーションした後、4 μ Mのd8-アラキドン酸を含有する40 μ Lのアセトニトリルを添加して、反応をクエンチした。アラキドン酸の量を、オンラインSPEシステム(Agilent Rapidfire)を三重四重極質量分析計(Agilent 6460)と組み合わせて追跡した。C18 SPEカートリッジ(G9205A)を、アセトニトリル/水液体セットアップで使用した。質量分析計は、アラキドン酸について303.1 $\rightarrow$ 259.1、d8-アラキドン酸について311.1 $\rightarrow$ 267.0の質量遷移に従って、負エレクトロスプレーモードで操作した。化合物の活性は強度比(アラキドン酸/d8-アラキドン酸)に基づいて算出した。

10

20

30

40

50

【表 1】

実施例	IC ₅₀ MAGL [μM] ^[a]
1	0.040
2	0.046
3	0.066
4	0.092
5	1.3
6	5.7
7	0.011
8	0.013
9	0.035
10	0.039
11	0.042
12	0.077
13	0.087
14	0.191
15	0.190
16	0.208
17	0.268
18	0.892
19	1.5

実施例	IC ₅₀ MAGL [μM] ^[a]
20	1.8
21	0.909
22	2.1
23	0.856
24	0.004
25	0.452
26	0.684
27	0.007
28	0.018
29	0.005
30	0.273
31	0.049
32	0.020
33	0.004
34	0.438
35	0.019
36	0.119
37	1.3
38	0.160

10

20

30

40

50

実施例	IC ₅₀ MAGL [μM] ^[a]
39	0.116
40	0.012
42	1.2
43	0.529
44	0.038
45	0.850
46	0.005
47	0.005
48	0.288
49	0.363
50	0.008
51	0.010
52	0.058
53	0.006
54	0.001
55	0.079
56	0.042
57	0.049
58	0.003
59	0.012

実施例	IC ₅₀ MAGL [μM] ^[a]
60	0.680
61	0.011
62	0.009
64	0.040
66	0.351
67	0.120
72	0.108
73	0.008
74	0.003
75	0.002
76	0.008
77	0.016
79	0.001
81	0.006
87	0.006 ^[b]
88	0.005 ^[b]
89	0.034 ^[b]
90	0.168 ^[b]
91	0.099 ^[b]
92	0.014 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	IC ₅₀ MAGL [μM] ^[a]
93	0.124
94	0.150
95	0.008
96	0.293
97	0.146
98	0.010
99	0.012
100	0.082
101	0.011
102	0.022
103	0.005
104	0.451
105	0.285
108	0.001
109	0.223
110	2.179
111	0.020
112	0.012
113	0.005
114	0.005

実施例	IC ₅₀ MAGL [μM] ^[a]
115	0.003
116	0.004
117	0.010
118	0.132 ^[b]
119	0.014 ^[b]
120	0.007 ^[b]
121	0.151 ^[b]
122	0.008 ^[b]
123	0.082 ^[b]
124	1.035 ^[b]
139	0.002 ^[b]
140	0.059 ^[b]
141	0.040 ^[b]
142	0.075 ^[b]
201	0.239 ^[b]
202	0.054 ^[b]
203	0.871 ^[b]
204	0.100 ^[b]
205	0.086 ^[b]
206	0.023 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	IC ₅₀ MAGL [μM] ^[a]
207	0.050 ^[b]
208	0.003 ^[b]
209	0.074 ^[b]
210	0.080 ^[b]
211	0.017 ^[b]
212	0.003 ^[b]
213	0.098 ^[b]
214	0.036 ^[b]
215	0.005 ^[b]
216	0.006 ^[b]
217	0.010 ^[b]
218	0.003 ^[b]
219	0.002 ^[b]
220	0.003 ^[b]
221	0.0007 ^[b]
222	0.143 ^[b]
223	0.075 ^[b]
224	0.003 ^[b]
225	0.007 ^[b]
226	0.045 ^[b]

実施例	IC ₅₀ MAGL [μM] ^[a]
227	0.067 ^[b]
228	0.126 ^[b]
229	0.0009 ^[b]
230	0.073 ^[b]
231	0.005 ^[b]
232	0.061 ^[b]
233	0.022 ^[b]
234	0.002 ^[b]
235	0.033 ^[b]
236	0.175 ^[b]
237	0.254 ^[b]
238	0.002 ^[b]
239	0.0004 ^[b]
240	0.016 ^[b]
241	0.015 ^[b]
242	0.012 ^[b]
243	0.010 ^[b]
244	0.030 ^[b]
245	1.7 ^[b]
246	1.0 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	IC ₅₀ MAGL [μM] ^[a]
247	1.1 ^[b]
248	0.607 ^[b]
249	0.005 ^[b]
250	0.008 ^[b]
251	0.005 ^[b]
252	0.005 ^[b]
253	0.010 ^[b]
254	0.064 ^[b]
255	0.010 ^[b]
256	0.011 ^[b]
257	0.014 ^[b]
258	0.048 ^[b]
259	0.015 ^[b]
260	0.018 ^[b]
261	0.048 ^[b]
262	0.181 ^[b]
263	1.1 ^[b]
264	0.084 ^[b]
265	0.006 ^[b]
266	0.018 ^[b]

実施例	IC ₅₀ MAGL [μM] ^[a]
267	0.042 ^[b]
268	0.028 ^[b]
269	0.024 ^[b]
270	0.061 ^[b]
271	0.020 ^[b]
272	0.094 ^[b]
273	0.089 ^[b]
274	0.126 ^[b]
275	0.032 ^[b]
276	0.019 ^[b]
277	0.455 ^[b]
278	0.211 ^[b]
279	0.001 ^[b]
280	0.041 ^[b]
281	0.035 ^[b]
282	0.136 ^[b]
283	0.179 ^[b]
284	0.072 ^[b]
285	2.6 ^[b]
286	0.128 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	IC ₅₀ MAGL [μM] ^[a]
287	0.006 ^[b]
288	0.053 ^[b]
289	0.003 ^[b]
290	0.044 ^[b]

実施例	IC ₅₀ MAGL [μM] ^[a]
291	0.028 ^[b]
292	0.005 ^[b]
293	0.030 ^[b]
294	3.0 ^[b]

(a) : 特に記載のない限り ((b) 参照)、4-NPAアッセイで活性を測定した ;
 (b) : 2-AGアッセイで測定。

【0243】

一態様では、本発明は、式(I)の化合物、及び本明細書に記載のそれらの薬学的に許容される塩又はエステルを提供し、ここで、該式(I)の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩又はエステルは、本明細書に記載のMAGLアッセイで測定した場合、MAGL阻害に対するIC₅₀が25 μM未満、好ましくは10 μM未満、より好ましくは5 μM未満である。

【0244】

一実施形態では、式(I)の化合物及び本明細書に記載のそれらの薬学的に許容される塩又はエステルは、本明細書に記載のMAGLアッセイで測定した場合、IC₅₀ (MAGL阻害) 値が0.000001 μM~25 μMであり、特定の化合物はIC₅₀値が0.000005 μM~10 μMであり、更に特定の化合物はIC₅₀値が0.00005 μM~5 μMである。

【0245】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、及び本明細書に記載のそれらの薬学的に許容される塩又はエステルを提供し、ここで、該式(I)の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩又はエステルは、以下の工程に含まれるアッセイで測定した場合、MAGLに対するIC₅₀が25 μM未満、好ましくは10 μM未満、より好ましくは5 μM未満である：

(a) DMSO中における、化合物式(I)又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの溶液の提供；

(b) アッセイ緩衝液(50 mM トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン；1 mM エチレンジアミン四酢酸)中のMAGL(組換え野生型)の溶液の提供；

(c) 1 μLの工程(a)由来の化合物溶液の、19 μLの工程(b)由来のMAGL溶液への添加；

(d) 混合物の1分間2000 rpmでの振盪；

(e) 室温で15分間のインキュベーション；

(f) アッセイ緩衝液(50 mM トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン；1 mM エチレンジアミン四酢酸、6% EtOH)中の4-ニトロフェニルアセテート溶液20 μLの添加；

(g) 混合物の1分間2000 rpmでの振盪；

(h) 室温で5分間のインキュベーション；

(i) 初回の405 nmでの混合物の吸光度の測定；

(j) 室温で更に80分間インキュベーション；

(k) 2回目での405 nmでの混合物の吸光度の測定；

10

20

30

40

50

(l) (k) で測定した吸光度から (i) で測定した吸光度を差し引く、吸光度勾配の計算；

ここで：

i) 工程 (f) の後のアッセイにおける式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの濃度は、 $25\ \mu\text{M} \sim 1.7\ \text{nM}$ の範囲である；

i i) 工程 (f) の後のアッセイでの MAGL の濃度は、 $1\ \text{nM}$ である；

i i i) 工程 (f) の後のアッセイでの 4-ニトロフェニルアセテートの濃度は、 $300\ \mu\text{M}$ である；及び、

i v) 式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルの異なる濃度で、各時点で少なくとも 3 回、工程 (a) ~ (l) を繰り返す。

10

【0246】

本発明の化合物の使用

一態様では、本発明は、治療的活性物質としての使用のための、本明細書に記載される式 (I) の化合物を提供する。

【0247】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、及び／又は精神障害を治療又は予防するための、本明細書に記載の式 (I) の化合物の使用を提供する。

【0248】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物における神経炎症及び／又は神経変性疾患を治療又は予防するための、本明細書に記載の式 (I) の化合物の使用を提供する。

20

【0249】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物における神経変性疾患を治療又は予防するための、本明細書に記載の式 (I) の化合物の使用を提供する。

【0250】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物におけるがんを治療又は予防するための、本明細書に記載の式 (I) の化合物の使用を提供する。

【0251】

一態様では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、偏頭痛、鬱病、肝細胞がん、結腸がん発生、卵巣がん、神経障害性疼痛、化学療法誘発性神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、及び／又は疼痛に伴う痙攣を治療又は予防するための、本明細書に記載の式 (I) の化合物の使用を提供する。

30

【0252】

好ましい実施形態では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、及び／又はパーキンソン病を治療又は予防するための、本明細書に記載の式 (I) の化合物の使用を提供する。

【0253】

特に好ましい実施形態では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症を治療又は予防するための、本明細書に記載の式 (I) の化合物の使用を提供する。

40

【0254】

一態様では、本発明は、哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、及び／又は精神障害の治療又は予防で使用するための、本明細書に記載の式 (I) の化合物を提供する。

【0255】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物における神経炎症及び／又は神経変性疾患の治療又は予防で使用するための、本明細書に記載の式 (I) の化合物を提供する。

【0256】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物におけるがんの治療又は予防で使用するための、本明細書に記載の式 (I) の化合物を提供する。

50

【0257】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物における神経変性疾患の治療又は予防で使用するための、本明細書に記載の式（I）の化合物を提供する。

【0258】

一態様では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、偏頭痛、鬱病、肝細胞がん、結腸がん発生、卵巣がん、神経障害性疼痛、化学療法誘発性神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、及び／又は疼痛に伴う痙縮の治療又は予防で使用するのための、本明細書に記載の式（I）の化合物を提供する。

【0259】

好ましい実施形態では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、及び／又はパーキンソン病の治療又は予防で使用するのための、本明細書に記載の式（I）の化合物を提供する。

【0260】

特に好ましい実施形態では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症の治療又は予防で使用するのための、本明細書に記載の式（I）の化合物を提供する。

【0261】

一態様では、本発明は、哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、及び／又は精神障害を治療又は予防する薬品を調製するための、本明細書に記載の式（I）の化合物の使用を提供する。

【0262】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物における神経炎症及び／又は神経変性疾患を治療又は予防する薬品を調製するための、本明細書に記載の式（I）の化合物の使用を提供する。

【0263】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物における神経変性疾患を治療又は予防する薬品を調製するための、本明細書に記載の式（I）の化合物の使用を提供する。

【0264】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物におけるがんを治療又は予防する薬品を調製するための、本明細書に記載の式（I）の化合物の使用を提供する。

【0265】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、偏頭痛、鬱病、肝細胞がん、結腸がん発生、卵巣がん、神経障害性疼痛、化学療法誘発性神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、及び／又は疼痛に伴う痙縮を治療又は予防する薬品を調製するための、本明細書に記載の式（I）の化合物の使用を提供する。

【0266】

好ましい実施形態では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、及び／又はパーキンソン病を治療又は予防する薬品を調製するための、本明細書に記載の式（I）の化合物の使用を提供する。

【0267】

特に好ましい実施形態では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症を治療又は予防する薬品を調製するための、本明細書に記載の式（I）の化合物の使用を提供する。

【0268】

一態様では、本発明は、哺乳動物における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、がん、及び／又は精神障害の治療又は予防のため方法を提供し、この方法は、本明細書に記載の式（I）の化合物の有効量を、哺乳動物に投与することを含む。

【0269】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物における神経炎症及び／又は神経変性疾患の治療又は予防のため方法を提供し、この方法は、本明細書に記載の式（I）の化合物の有効量

10

20

30

40

50

を、哺乳動物に投与することを含む。

【0270】

一実施形態では、本発明は、哺乳動物における神経変性疾患の治療又は予防のため方法を提供し、この方法は、本明細書に記載の式（I）の化合物の有効量を、哺乳動物に投与することを含む。

【0271】

一態様では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷、神経毒性、脳卒中、てんかん、不安症、偏頭痛、鬱病、及び／又は疼痛に伴う痙縮の治療又は予防のための方法を提供し、この方法は、本明細書に記載の式（I）の化合物の有効量を、哺乳動物に投与することを含む。

10

【0272】

好ましい実施形態では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症、アルツハイマー病、及び／又はパーキンソン病の治療又は予防のため方法を提供し、この方法は、本明細書に記載の式（I）の化合物の有効量を、哺乳動物に投与することを含む。

【0273】

特に好ましい実施形態では、本発明は、哺乳動物における多発性硬化症の治療又は予防のため方法を提供し、この方法は、本明細書に記載の式（I）の化合物の有効量を、哺乳動物に投与することを含む。

【0274】

医薬組成物及び投与

20

一態様では、本発明は、本明細書に記載される式（I）の化合物と治療上の不活性担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0275】

式（I）の化合物並びにその薬学的に許容される塩及びエステルは、薬品として（例えば、医薬製剤の形態で）使用することができる。医薬製剤は、経口（例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬質ゼラチンカプセル及び軟質ゼラチンカプセル、溶液、エマルション、又は懸濁液の形態）、経鼻（例えば、点鼻薬の形態）、又は直腸（例えば、座薬の形態）などで、体内に投与することができる。しかしながら、投与は、筋肉内又は静脈内（例えば、注射液の形態）などで親的（parentally）に行うこともできる。

【0276】

30

式（I）の化合物並びにその薬学的に許容される塩及びエステルは、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、及び硬質ゼラチンカプセルの製造のための薬学的に不活性な無機又は有機アジュバントで処理することができる。ラクトース、コーンスターチ若しくはその誘導体、タルク、ステアリン酸、又はその塩等は、例えば、錠剤、糖衣錠、及び硬質ゼラチンカプセルのアジュバントとして使用することができる。

【0277】

軟質ゼラチンカプセルに適したアジュバントは、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体物質、及び液体ポリオール等である。

【0278】

溶液及びシロップの製造に適したアジュバントは、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖、グルコース等である。

40

【0279】

注射液に適したアジュバントは、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油等である。

【0280】

座薬に適したアジュバントは、例えば、天然又は硬化油、ワックス、脂肪、半固体又は液体ポリオール等である。

【0281】

更に、医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、粘度増加物質、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、着香剤、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、マスキング剤、又は酸化防

50

止剤を含むことができる。また、他の治療上有用な物質を含有することもできる。

【0282】

投薬量は広範に変化させることができ、当然、各特定の場合における個々の要件に適合させる。一般に、経口投与の場合、約 $0.1 \text{ mg} \sim 20 \text{ mg} / \text{kg}$ 体重、好ましくは約 $0.5 \text{ mg} \sim 4 \text{ mg} / \text{kg}$ 体重（例えば、約 $300 \text{ mg} / \text{人}$ ）の毎日の投薬量を、好ましくは1～3の個々の投与量に分けて、例えば同じ量で構成し得るのが適切であろう。しかしながら、これが示されている場合、本明細書で与えられた上限を超えることができることは明らかである。

【0283】

本発明によれば、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩及びエステルは、2型糖尿病関連微小血管合併症（糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害、及び糖尿病性腎症など、ただしこれらに限定されない）、冠動脈疾患、肥満、及び基礎炎症性疾患、慢性炎症性及び自己免疫性／炎症性疾患の治療又は予防のために使用することができる。

【実施例】

【0284】

本発明は、以下の実施例を参照することによってより十分に理解される。しかしながら、特許請求の範囲は、本実施例の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【0285】

調製例がエナンチオマーの混合物として得られる場合、純粋なエナンチオマーは、本明細書に記載の方法によって、又は当業者に公知の方法、例えばキラルクロマトグラフィ（例えば、キラルSFC）若しくは結晶化などによって、分離することができる。

【0286】

特に記載のない限り、全ての反応例及び中間体は、アルゴン雰囲気下で調製した。

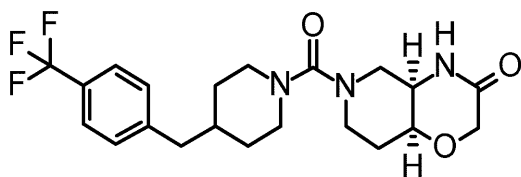
【0287】

方法A1

実施例11

$\text{rac}-(4aR, 8aS)-6-[4-[[4-(\text{トリフルオロメチル})\text{フェニル}]\text{メチル}]\text{ピペリジン}-1\text{-カルボニル}]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a\text{-ヘキサヒドロピリド}[4, 3-b][1, 4]\text{オキサジン}-3\text{-オン}$

【化29】



【0288】

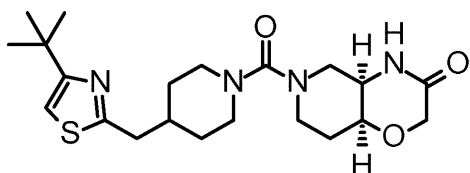
DMF（1.5 mL）中の4-ニトロフェニル4-（4-（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペリジン-1-カルボキシレート（100 mg、245 μmol 、BB2）の溶液に、 $\text{rac}-(4aR, 8aS)\text{-ヘキサヒドロ-2H-ピリド}[4, 3-b][1, 4]\text{オキサジン}-3(4H)\text{-オン二塩酸塩}$ （45.9 mg、294 μmol 、Chem Bridge Corporation、BB1）及びTEA（49.6 mg、68.3 μL 、490 μmol ）を加えた。得られた反応混合物を80℃で18時間加熱した。反応混合物を、EtOAcで希釈し、H₂O及びNaHCO₃で3回洗浄した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗材料を、フラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、MeOH/EtOAc 0～10%の勾配で溶出）によって精製して、標題化合物をオフホワイトの油として得た（0.045 g；43.2%）。MS（ESI）： $m/z = 426.4 [M+H]^+$ 。

【0289】

方法A2

実施例 3

rac-(4*a*R, 8*a*S)-6-[4-[(4-*tert*-ブチルチアゾール-2-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボニル]-4, 4*a*, 5, 7, 8, 8*a*-ヘキサヒドロピリド[4, 3-*b*][1, 4]オキサジン-3-オン
【化30】



10

【0290】

DCM (2 mL) 中のビス(トリクロロメチル)カーボネート (45.3 mg、153 μ mol、CAS RN: 32315-10-9) 及び NaHCO₃ (73.3 mg、873 μ mol) の氷冷懸濁液に、4-*tert*-ブチル-2-(4-ピペリジルメチル)チアゾール塩酸塩 (60 mg、218 μ mol、Enamine Ltd) の一部を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。懸濁液をフィルタにかけ、濾液を蒸発させた。残渣を DCM (1 mL) 中で希釈し、DCM (1 mL) 中の *rac*-(4*a*R, 8*a*S)-ヘキサヒドロ-2*H*-ピリド[4, 3-*b*][1, 4]オキサジン-3(4*H*)-オン二塩酸塩 (50 mg、218 μ mol、ChemBridge Corporation、BB1) 及び DIPEA (152 μ L、870 μ mol) の氷冷溶液に滴加した。懸濁液を室温で19時間攪拌して、溶液を得た。反応混合物を H₂O 及び DCM 上に注ぎ、層を分離した。水層を DCM で3回抽出した。有機層を水で2回洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけ、シリカゲルで処理し、蒸発させた。化合物を、シリカゲルクロマトグラフィによって4 gのカラム上にて DCM:MeOH (100:0~90:10) の勾配で溶出する MPLC システムを用いて精製して、所望の化合物を無色の泡として得た (0.039 g; 42.5%)。MS (ESI): m/z = 421.2 [M+H]⁺.

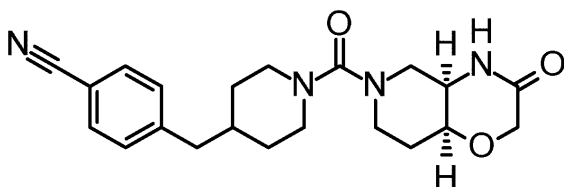
20

【0291】

方法 A 3

実施例 3 4

(+)-又は(-)-4-[1-[(4*a*R, 8*a*S)-3-オキソ-4, 4*a*, 5, 7, 8, 8*a*-ヘキサヒドロピリド[4, 3-*b*][1, 4]オキサジン-6-カルボニル]-4-ピペリジル]メチル]ベンゾニトリル
【化31】



40

【0292】

DCM 中のビス(トリクロロメチル)カーボネート (39.9 mg、134 μ mol、CAS RN: 32315-10-9) の氷冷溶液に、NaHCO₃ (64.5 mg、768 μ mol) 及び (+)-*cis*-ヘキサヒドロ-2*H*-ピリド[4, 3-*b*][1, 4]オキサジン-3(4*H*)-オン (30 mg、192 μ mol、BB1a) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。懸濁液に、4-(ピペリジン-4-イルメチル)ベンゾニトリル (38.5 mg、192 μ mol、CAS RN: 333987-57-8) 及び DIPEA (99.3 mg、134 μ L、768 μ mol) を加えた。懸濁液を室温で4.5時間攪拌した。反応混合物を H₂O 及び DCM 上に注ぎ、層を分離した。水層を DCM で3回抽出した。有機層を H₂O で2回洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけ

50

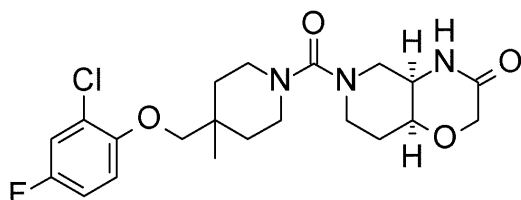
、シリカゲルで処理し、蒸発させた。化合物を、シリカゲルクロマトグラフィによって 4 g のカラム上にて DCM : MeOH (100 : 0 ~ 90 : 10) の勾配で溶出する MPLC システムを用いて精製して、所望の化合物を無色のゴムとして得た (0.023 g ; 31.3%)。MS (ESI) : $m/z = 383.2$ [M+H]⁺。

【0293】

方法 A 4

実施例 7 9

(4aR, 8aS) - 6 - (4 - ((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル) - 4-メチルピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン
【化32】



【0294】

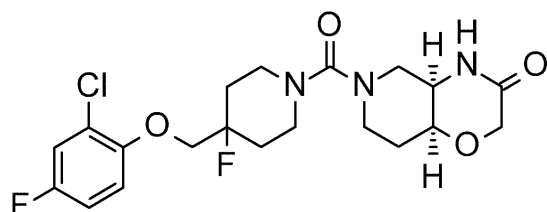
NMP (1 mL) 中の 4-ニトロフェニル (4aR, 8aS) - 3-オキソヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-6 (5H) -カルボキシレート (25 mg、77.8 μmol、BB7a) の溶液に、DIPEA (25.1 mg、34 μL、195 μmol) 及び 4 - ((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル) - 4-メチルピペリジン；塩酸塩 (19.5 mg、66.1 μmol、BB12) を加えた。反応バイアルを 140 °C で 45 分間攪拌した。粗材料を逆相 HPLC によって精製して、23.2 mg の所望の生成物を産生した。MS (ESI) : $m/z = 440.2$ [M+H]⁺。

【0295】

方法 A 5

実施例 6 4

(4aR, 8aS) - 6 - (4 - ((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル) - 4-フルオロピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン
【化33】



【0296】

マイクロウェーブバイアルをヒートガンで乾燥し、ビス(トリクロロメチル)カーボネート (26.6 mg、89.6 μmol) 及び炭酸水素ナトリウム (32.3 mg、384 μmol) を充填した。フラスコをアルゴン下に配置し、DCM (1 mL) を加えて、懸濁液を得た。懸濁液を氷浴によって冷却し、4 - ((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル) - 4-フルオロピペリジン；塩酸塩 (36.1 mg、121 μmol、BB15) を加えた。混合物を 0 °C で 15 分間攪拌し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷浴中で冷却し、DCM (500 μL) 及び DIPEA (49.7 mg、67.1 μL、384 μmol) を加え、続いて (4aR, 8aS) - 6 - (4 - ((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル) - 4-フルオロピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒド

10

20

30

40

50

ロー２Ｈ－ピリド〔４，３－ｂ〕〔１，４〕オキサジン－３（４Ｈ）－オン（２１．１ｍｇ、４７．５μｍｏｌ、ＢＢ１ａ）を加えた。得られたオフホワイトの懸濁液を室温で７時間攪拌した。反応混合物を水上に注ぎ、ＤＣＭを加え、層を分離した。水層をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ_４上で乾燥し、フィルタにかけ、蒸発させて、黄色の油を得た（５８ｍｇ）。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製し、凍結乾燥して、標題化合物を白色の固体として得た（２１．１ｍｇ、収率３７．１％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４４４．２〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

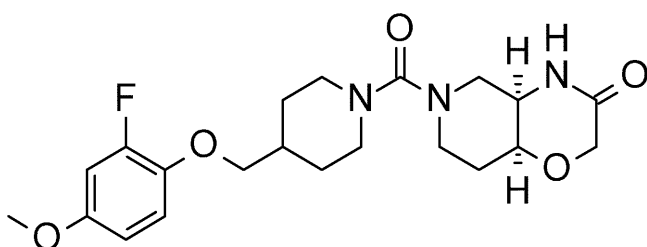
【０２９７】

方法Ａ６

実施例３９

（４ａＲ，８ａＳ）－６－〔４－〔（２－フルオロ－４－メトキシフェノキシ）メチル〕ピペリジン－１－カルボニル〕－４，４ａ，５，７，８，８ａ－ヘキサヒドロピリド〔４，３－ｂ〕〔１，４〕オキサジン－３－オン

【化３４】



【０２９８】

ＤＣＭ（５８０μＬ）中の２－フルオロ－４－メトキシフェノール（１６．５ｍｇ、１３μＬ、１１６μｍｏｌ）、（４ａＲ，８ａＳ）－６－〔４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボニル〕－４，４ａ，５，７，８，８ａ－ヘキサヒドロピリド〔４，３－ｂ〕〔１，４〕オキサジン－３－オン（３４．５ｍｇ、１１６μｍｏｌ、ＢＢ１６）及びトリフェニルホスフィン（３３．５ｍｇ、１２８μｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＡＤ（２５．８ｍｇ、２４．８μＬ、１２８μｍｏｌ）を滴加し、反応物を室温で２２時間攪拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、１ＭＮａＯＨ水溶液で洗浄した。相を分離し、水相をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、フィルタにかけ、濃縮乾固して、赤色の油を得た（９９ｍｇ）。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製し、凍結乾燥して、所望の化合物（２０ｍｇ、収率４０．９％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４２２．３〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

【０２９９】

方法Ａ７

実施例４２及び実施例４３

（４ａＳ，８ａＲ）－６－（４－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボニル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピリド〔４，３－ｂ〕〔１，４〕オキサジン－３（４Ｈ）－オン（実施例４２）

及び

（４ａＲ，８ａＳ）－６－（４－（（（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）オキシ）メチル）ピペリジン－１－カルボニル）ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピリド〔４，３－ｂ〕〔１，４〕オキサジン－３（４Ｈ）－オン（実施例４３）

10

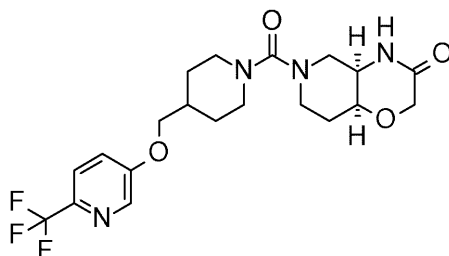
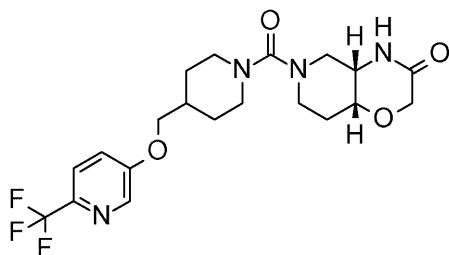
20

30

40

50

【化 3 5】



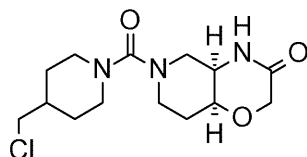
10

【0300】

工程 (a) *rac*-(4*aR*, 8*aS*)-6-(4-(クロロメチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2*H*-ピリド [4, 3-*b*] [1, 4] オキサジン-3 (4*H*)-オン

20

【化 3 6】



【0301】

乾燥 DMF (2 mL) 中の *rac*-(4*aR*, 8*aS*)-6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2*H*-ピリド [4, 3-*b*] [1, 4] オキサジン-3 (4*H*)-オン (80 mg、269 μmol 、BB16) の溶液に、DIPEA (52.2 mg、70.5 μL 、404 μmol)、DMAP (1.64 mg、13.5 μmol)、及びメタンスルホニルクロリド (46.2 mg、404 μmol) を加え、反応混合物を室温で2時間撹拌した。4, 4-ジフルオロピペリジン；塩酸塩 (84.8 mg、538 μmol) を加え、DIPEA (139 mg、188 μL 、1.08 mmol) 及び反応混合物を、室温で2時間撹拌した。次いで、反応物を70℃で14時間撹拌した。粗反応物を逆相 HPLC 精製に供して、標題化合物を副生成物として産生した (35 mg)。MS (ESI) : m/z = 315.1 [M+H]⁺.

30

【0302】

工程 (b) (4*aS*, 8*aR*)-6-(4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル) オキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2*H*-ピリド [4, 3-*b*] [1, 4] オキサジン-3 (4*H*)-オン (実施例 42) 及び (4*aR*, 8*aS*)-6-(4-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル) オキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2*H*-ピリド [4, 3-*b*] [1, 4] オキサジン-3 (4*H*)-オン (実施例 43)

40

50

【化 3 7】



10



20

【0303】

乾燥DMF (1 mL) 中の *rac*-(4aR, 8aS)-6-(4-(クロロメチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン (70 mg、222 μmol) の溶液に、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-オール (54.2 mg、332 μmol) 及び Cs_2CO_3 (108 mg、332 μmol) を加えた。反応混合物を95℃で18時間攪拌した。不溶物をセライトによりフィルタにかけて除去し、濾液を濃縮乾固し、粗残渣を精製し、エナンチオマーをキラルSFCによって分離して、実施例42 (33.8 mg) 及び実施例43 (32.5 mg) を産生した。どちらの実施例についても、MS (ESI) : $m/z = 443.2$ [M+H]⁺。

30

【0304】

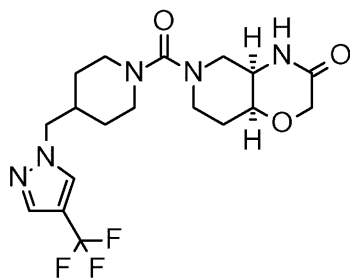
方法 A 8

実施例 2 6

(4aS, 8aR)-6-(4-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 3 8】

40



【0305】

乾燥DMF (2 mL) 中の *rac*-(4aR, 8aS)-6-(4-(ヒドロキシメチ

50

ル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン (75 mg、252 μmol 、BB16) の溶液に、DIPEA (39.1 mg、52.9 μL 、303 μmol)、DMAP (3.08 mg、25.2 μmol)、及びメタンスルホニルクロリド (30.3 mg、265 μmol) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (68.6 mg、504 μmol) 及び K_2CO_3 (87.1 mg、631 μmol) を加え、反応混合物を90℃で18時間攪拌した。不溶物をセライトでフィルタにかけることによって除去し、濾液を真空中で濃縮乾固し、粗残渣をフラッシュクロマトグラフィによりDCMとMeOHとの溶出液混合物で直接精製して(0%~10%)、90 mgの所望の生成物をラセミ体として産生した。これをSFCキラル分離に供して、実施例26 (25 mg) を無色の油として、エナンチオマー (31 mg) を無色の油として産生した。MS (ESI): $m/z = 416.2$ [M+H]⁺.

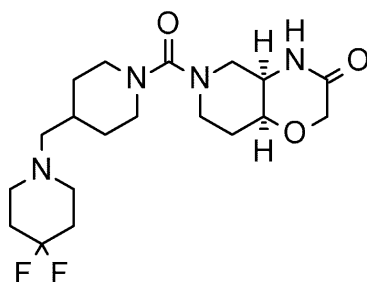
【0306】

方法A9

実施例37

(4aR, 8aS) -6-(4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン

【化39】



【0307】

0℃まで冷却した乾燥DMF (2 mL) 中の(4aR, 8aS)-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン (40 mg、256 μmol 、BB1a) の溶液に、DIPEA (39.7 mg、53.7 μL 、307 μmol) 及びクロロ蟻酸4-ニトロフェニル (61.9 mg、307 μmol) を加えた。反応混合物を0℃で20分間攪拌した。LCMS対照は中間体カルバミン酸塩の形成を示した。DIPEA (116 mg、157 μL 、896 μmol) 及び4,4-ジフルオロ-1-(ピペリジン-4-イルメチル) ピペリジン; 二塩酸塩 (89.5 mg、307 μmol 、BB17) を加え、次いで反応混合物を室温で30分間攪拌し、その後100℃で14時間攪拌した。揮発物を真空中で除去し、粗残渣をSFC精製に直接供して、所望の化合物 (9.5 mg) を明るいオレンジ色の油として産生した。MS (ESI): $m/z = 401.3$ [M+H]⁺.

【0308】

方法A10

実施例125

(+)-(4aR, 8aS)-6-[4-[2-(2-クロロフェニル)エチニル]ピペリジン-1-カルボニル]-4,4a,5,7,8,8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

10

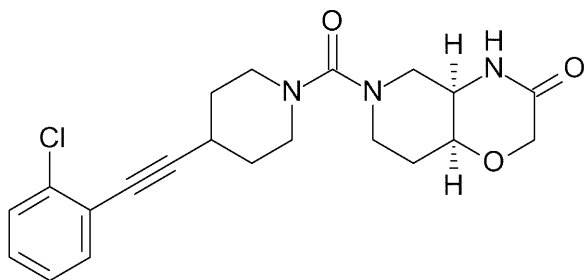
20

30

40

50

【化 4 0】



10

【0309】

密封したチューブ中において、4-[2-(2-クロロフェニル)エチニル]ピペリジン (BB18、0.02 g、0.078 mmol) 及び4-ニトロフェニル (4aR, 8aS)-3-オキソヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-6 (5H)-カルボキシレート (BB7a、0.025 g、0.078 mmol) を、ACN (0.6 mL) 中で混合した。次いでHuenig塩基 (0.041 mL、0.234 mmol) を加え、続いてDMAP (0.005 g、0.039 mmol) を加え、反応混合物を90℃で一晩加熱した。混合物を蒸発乾固させ、粗残渣を逆相HPLCによって精製して、標題化合物 (0.013 g、41%) を無色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 402.2$ [M+H]⁺.

20

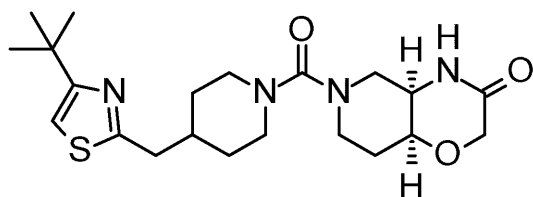
【0310】

方法B1

実施例1

(+)-(4aR, 8aS)-6-(4-((4-(tert-ブチル)チアゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン

【化 4 1】



30

【0311】

実施例3のエナンチオマーを、分取キラルHPLC (Chiralcel ODカラム) によってEtOH (0.05%のNH₄OAc含有) : n-ヘプタン (20:80) の均一濃度混合物を用いて分離した。フラクションを蒸発させて、所望の化合物を無色の固体として得た (0.012 g; 34.3%)。MS (ESI) : $m/z = 421.2$ [M+H]⁺.

【0312】

方法B2

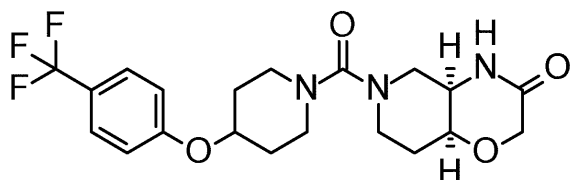
実施例12

(+)-又は(-)-(4aR, 8aS)-6-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン

40

50

【化 4 2】



【0 3 1 3】

実施例 1 3 のエナンチオマーを、分取キラル HPLC (Chiralpak AD カラム) によって EtOH (0.05% の NH₄OAc 含有) : n-ヘプタン (40 : 60) の均一濃度混合物を用いて分離した。フラクションを蒸発させて、所望の化合物を明るい茶色の油として産生した (0.013 g ; 28.4%)。MS (ESI) : m/z = 428.2 [M+H]⁺.

10

【0 3 1 4】

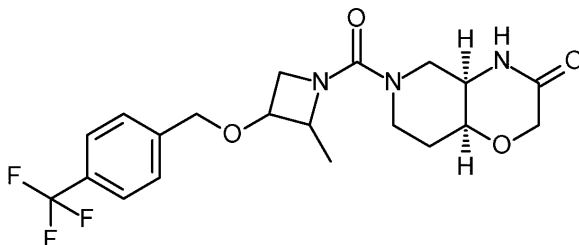
方法 B 3

実施例 1 0 3、1 0 4、及び 1 0 5

(4aR, 8aS) - 6 - [2-メチル-3-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (異性体 A+B、異性体 C、異性体 D)

20

【化 4 3】



【0 3 1 5】

実施例 1 1 7 の立体異性体を、分取キラル HPLC (レプロシル・キラル NR カラム) によって EtOH (0.05% の NH₄OAc 含有) : n-ヘプタン (40 : 60) の均一濃度混合物を用いて分離して、実施例 1 0 3 及び 1 0 4 を単一の異性体として、実施例 1 0 5 を 2 つの立体異性体の混合物として得た。フラクションを蒸発させて、所望の化合物を無色の固体として得た。

30

【0 3 1 6】

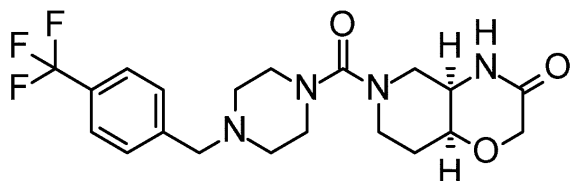
方法 C

実施例 2 1

rac - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピペラジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) - オン

40

【化 4 4】



【0 3 1 7】

DCM (1 mL) 中の rac - cis - 6 - (ピペラジン-1-カルボニル) ヘキサヒ

50

ドロー２Ｈ－ピリド〔４，３－ｂ〕〔１，４〕オキサジン－３（４Ｈ）－オン（３５ｍｇ、１３０μｍｏｌ、ＢＢ３）、４－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（２２．７ｍｇ、１７．４μＬ、１３０μｍｏｌ）、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２７．６ｍｇ、１３０μｍｏｌ）の混合物を、室温で１５時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、所望の化合物を白色の固体として得た（８ｍｇ、１４．４％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４２７．４〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

【０３１８】

他に指示がなければ、以下の実施例を、ｒａｃ－（４ａＲ，８ａＳ）－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピリド〔４，３－ｂ〕〔１，４〕オキサジン－３（４Ｈ）－オン二塩酸塩（ＣｈｅｍＢｒｉｄｇｅＣｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、及び本明細書に記載の反応方法に類似した好適なビルディングブロックから合成した。

【０３１９】

10

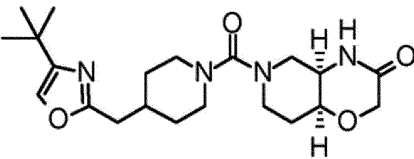
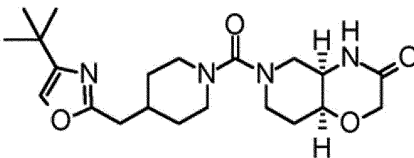
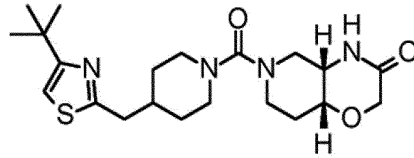
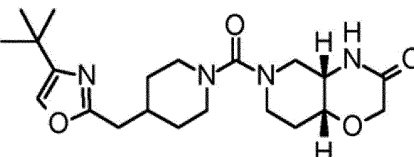
20

30

40

50

【表 2】

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
2	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - ((4 - (tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) - オン 	実施例 4	405.3 [M+H] +	B 1
4	rac - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - ((4 - (tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) - オン 	ビルディングブロック 製造業者： BCH Research (UK) 及び BB1	405.4 [M+H] +	A 2
5	(-) - (4aS, 8aR) - 6 - (4 - ((4 - (tert-ブチル) チアゾール-2-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) - オン 	実施例 3	421.2 [M+H] +	B 1
6	(-) - (4aS, 8aR) - 6 - (4 - ((4 - (tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) - オン 	実施例 4	405.3 [M+H] +	B 1

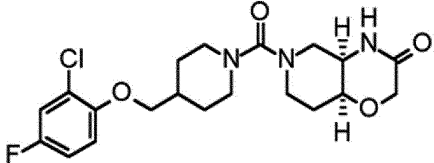
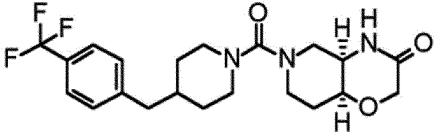
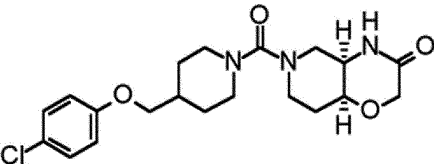
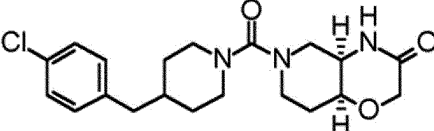
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
7	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	ビルディングブロック 製造業者： UkrOrgSyn tez Ltd. 及び BB1	426.2 [M+H] +	A2
8	(+)-(4aR, 8aS)-6-[4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	実施例11	426.4 [M+H] +	B1
9	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-((4-クロロフェノキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	4-[(4-クロロフェノキシ)メチル]ピペリジン (CAS RN: 63608-33-3) 及び BB1	408.3 [M+H] +	A2
10	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	4-(4-クロロベンジル)-ピペリジン 塩酸塩 (CAS RN: 36938-76-8) 及び BB1	392.2 [M+H] +	A2

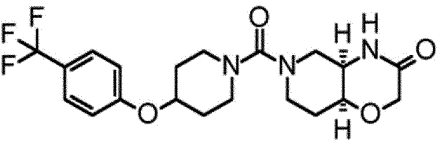
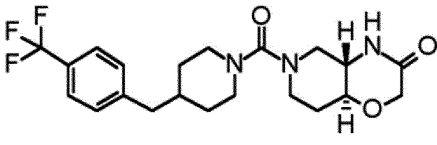
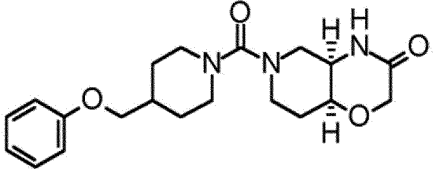
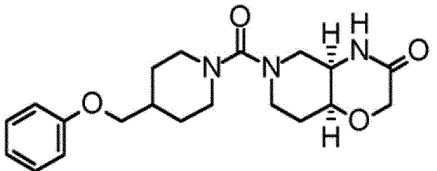
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
13	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジン塩酸塩 (CAS RN: 28033-37-6) 及び BB1	428.2 [M+H] +	A2
14	(+)-(4aS, 8aS)-6-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	実施例17	426.3 [M+H] +	B1
15	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-(フェノキシメチル)ピペリジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB4 及び BB1	374.4 [M+H] +	A1
16	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-((5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	FCH基 及び BB1	405.2 [M+H] +	A2

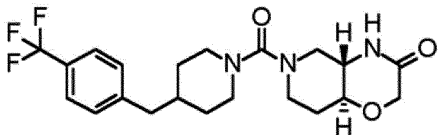
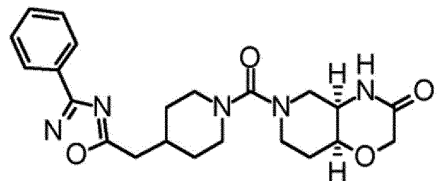
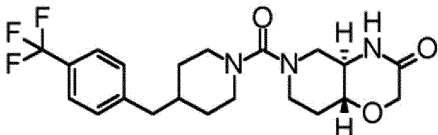
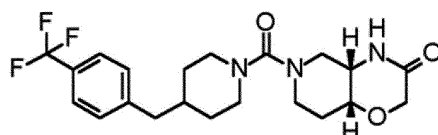
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
17	rac-(4aS, 8aS)-6-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジンHC1 (CAS RN: 192990-03-7) 及び BB6	426.3 [M+H]⁺	A2
18	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-((3-フェニル-5-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	3-フェニル-5-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール (CAS RN: 1239730-22-3) 及び BB1	426.3 [M+H]⁺	A2
19	(-)-(4aR, 8aR)-6-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	実施例17	426.4 [M+H]⁺	B1
20	(-)-(4aS, 8aR)-6-[4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	実施例11	426.4 [M+H]⁺	B1

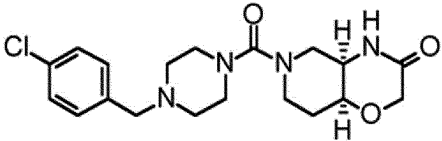
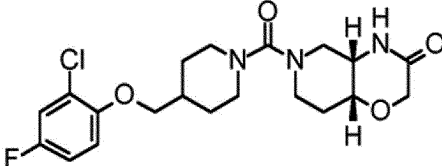
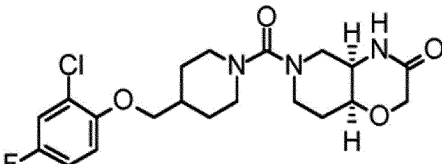
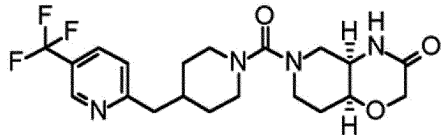
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
22	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	1-(4-クロロベンジル)-ピペラジン (CAS RN: 23145-88-2) 及び BB1	393.2 [M+H] +	A2
23	(-)-(4aS, 8aR)-6-(4-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	実施例7	426.2 [M+H] +	B1
24	(+)-(4aR, 8aS)-6-(4-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	実施例7	426.2 [M+H] +	B1
25	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]ピペリジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB5 及び BB1	427.2 [M+H] +	A2

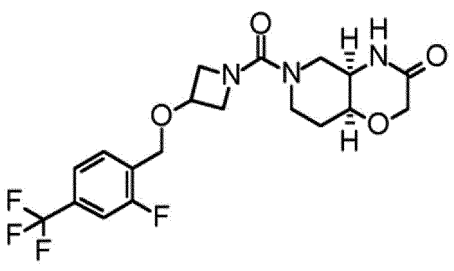
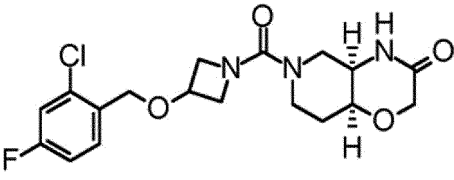
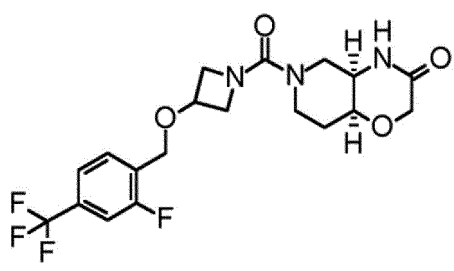
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
27	rac-(4aR, 8aS)-6-(3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン 	ビルディングブロック 製造業者： HDH Pharm a, Inc. 及び BB1	432.2 [M+H] +	A2
28	(+)-又は(-)-(4aR, 8aS)-6-(3-((2-クロロ-4-フルオロベンジル)オキシ)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン 	ビルディングブロック 製造業者： ZereneX Mo lecular Li mited 及び BB1a	398.1 [M+H] +	A2
29	(+)-又は(-)-(4aR, 8aS)-6-(3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン 	実施例27	432.2 [M+H] +	B1

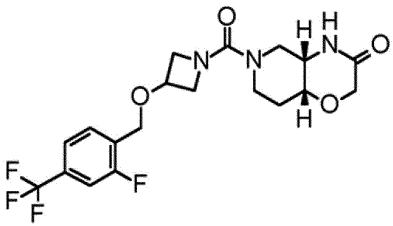
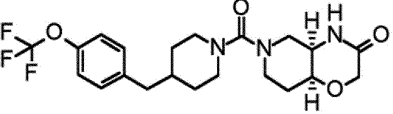
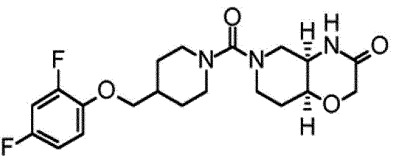
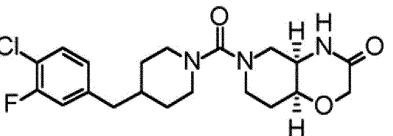
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
30	(+) -又は(-) - (4 a S, 8 a R) - 6 - (3 - ((2 -フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン 	実施例 27	432.2 [M+H] ⁺	B1
31	(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン 	4 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] ピペリジン (CAS RN: 681482-50-8) 及び BB1a	442.2 [M+H] ⁺	A2
32	(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((2, 4 -ジフルオロフェノキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン 	4 - ((2, 4 -ジフルオロフェノキシ) メチル) ピペリジン HCl CAS RN: 614731-39-4 及び BB1a	410.2 [M+H] ⁺	A5
33	(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (4 -クロロ - 3 -フルオロベンジル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン 	国際公開第2013/179024号に記載の通り調製したビルディングブロック 及び BB1a	410.2 [M+H] ⁺	A2

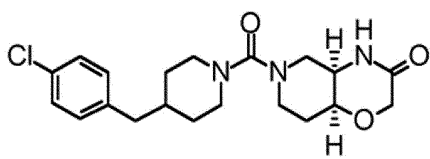
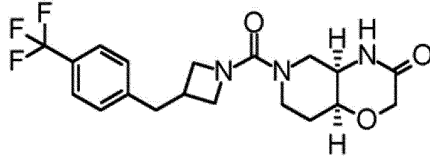
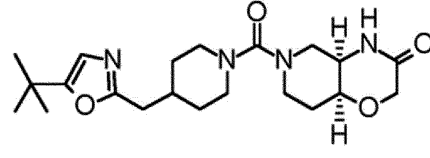
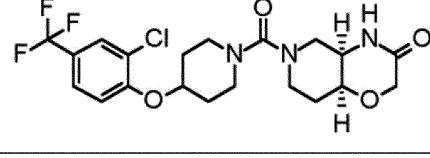
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
35	(+)－又は(－)－(4aR, 8aS)－6－(4－(4－クロロベンジル)ピペリジン－1－カルボニル)ヘキサヒドロ－2H－ピリド[4, 3－b][1, 4]オキサジン－3(4H)－オン 	4－(4－クロロベンジル)－ピペリジン 塩酸塩 (CAS RN: 36938-76-8) 及び BB1a	392.2 [M+H] +	A2
36	(+)－又は(－)－(4aR, 8aS)－6－[[3－[[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]アゼチジン－1－カルボニル]－4, 4a, 5, 7, 8, 8a－ヘキサヒドロピリド[4, 3－b][1, 4]オキサジン－3－オン 	3－[[4－(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]アゼチジン (CAS RN: 937614-88-5) 及び BB1a	398.3 [M+H] +	A1
38	(+)－又は(－)－(4aR, 8aS)－6－(4－((5－(tert-ブチル)オキサゾール－2－イル)メチル)ピペリジン－1－カルボニル)ヘキサヒドロ－2H－ピリド[4, 3－b][1, 4]オキサジン－3(4H)－オン 	BB8 及び BB1a	405.3 [M+H] +	A2
40	(+)－又は(－)－(4aR, 8aS)－6－(4－(2－クロロ－4－(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン－1－カルボニル)ヘキサヒドロ－2H－ピリド[4, 3－b][1, 4]オキサジン－3(4H)－オン 	BB9 及び BB1a	462.1 [M+H] +	A2

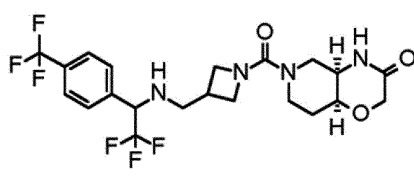
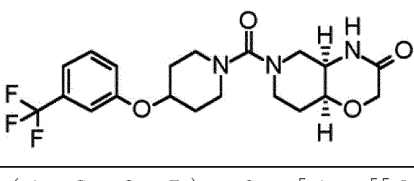
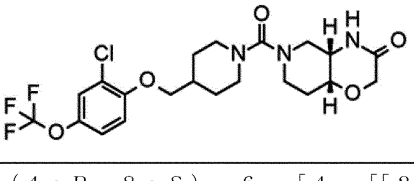
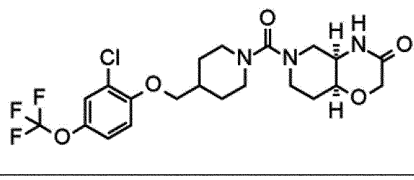
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
4 1	(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[[2, 2, 2 -トリフルオロ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニ ル] エチル] アミノ] メチル] アゼチジ ン - 1 - カルボニル] ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オ キサジン - 3 (4 H) - オン 	BB 1 9 及び BB 1 a	4 9 5 . 1 8 [M + H] ⁺	A 3
4 4	(+) - 又は (-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (3 - (トリフルオロ メチル) フェノキシ) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリ ド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン 	4 - (3 - (トリフル オロメチル) フェノキ シ) ピペリジン (CAS RN : 3 3 7 9 1 2 - 6 6 - 0) 及び BB 1 a	4 2 8 . 2 [M + H] ⁺	A 3
4 5	(4 a S, 8 a R) - 6 - [4 - [[2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン { 1 } 	2 - クロロ - 4 - (ト リフルオロメトキシ) フェノール (CAS : 3 5 8 5 2 - 5 8 - 5) 及び BB 1 b	4 9 2 . 2 [M + H] ⁺	A 6
4 6	(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [[2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン { 1 } 	2 - クロロ - 4 - (ト リフルオロメトキシ) フェノール (CAS RN : 3 5 8 5 2 - 5 8 - 5) 及び BB 1 b	4 9 2 . 2 [M + H] ⁺	A 6

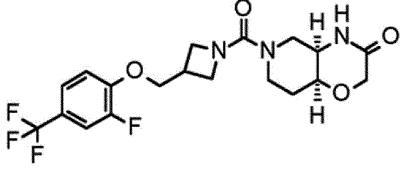
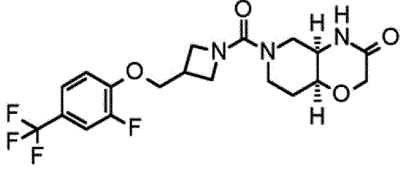
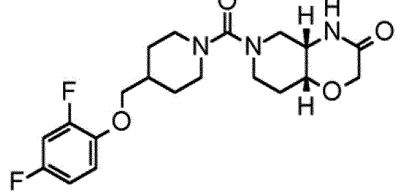
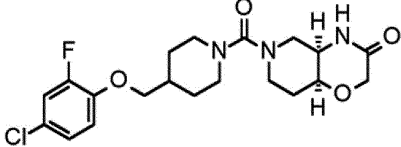
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
47	(4aR, 8aS) - 6 - (3 - ((2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4H) - オン 	BB20 及び BB1a	432.2 [M+H] ⁺	A5
48	(4aS, 8aR) - 6 - [4 - [(2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) メチル] - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン {1} 	BB12 及び BB7b	440.2 [M+H] ⁺	A4 (1:1 ACN: iPrOH)
49	(4aS, 8aR) - 6 - (4 - ((2, 4 - ジフルオロフェノキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4H) - オン {1} 	4 - [(2, 4 - ジフルオロフェノキシ) メチル] ピペリジン塩酸塩 及び BB7b	410.2 [M+H] ⁺	A4
50	(4aR, 8aS) - 6 - (4 - ((4 - クロロ - 2 - フルオロフェノキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4H) - オン {1} 	4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル 4 - ピペリジニルメチルエーテル; 塩酸塩 (CAS: 94668 0-87-1) 及び BB7A	426.2 [M+H] ⁺	A4 (マイクロウェーブ加熱)

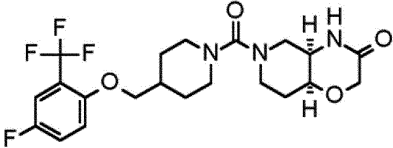
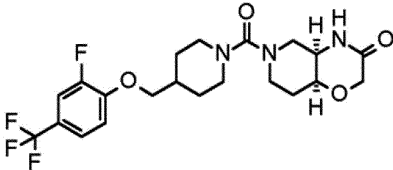
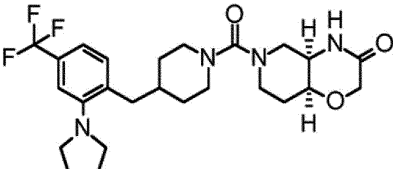
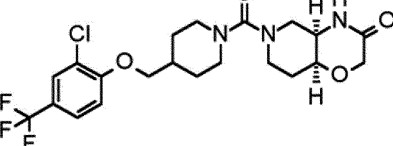
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
5 1	(4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン 	BB 2 1 及び BB 7 a	4 6 0 . 2 [M + H] +	A 4
5 2	(4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン { 1 } 	BB 2 2 及び BB 7 a	4 6 0 . 2 [M + H] +	A 4
5 3	(+) - 又は (-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン 	BB 9 1 及び BB 1 a	4 9 5 . 3 [M + H] +	A 3
5 4	(4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン { 1 } 	BB 2 3 及び BB 1 a	4 7 6 . 3 [M + H] +	A 5

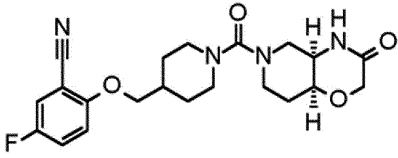
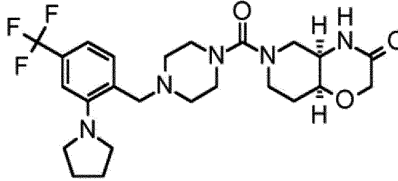
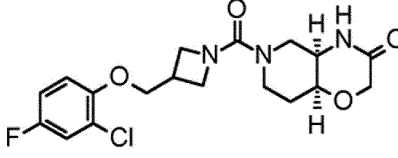
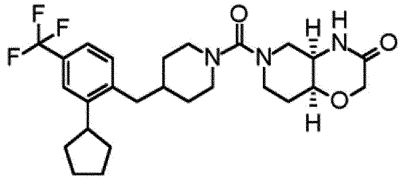
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
55	5-フルオロ-2-((1-((4aR, 8aS)-3-オキソオクタヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-6-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)ベンズニトリル {1} 	BB24 及び BB1a	417.2 [M+H] ⁺	A5
56	(4aR, 8aS)-6-(4-(2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	1-[[2-(ピロリジン-1-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン (国際公開第2015/179559号に従って合成) 及び BB1a	496.26 [M+H] ⁺	A3
57	(4aR, 8aS)-6-(3-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB25 及び BB1a	398.2 [M+H] ⁺	A5
58	(+)-又は(-)-(4aR, 8aS)-6-[4-[[2-シクロペンチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボニル]-4,4a,5,7,8,8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB10 及び BB1a	494.3 [M+H] ⁺	A5

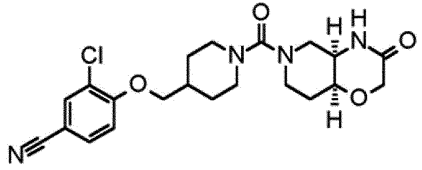
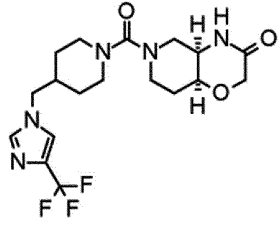
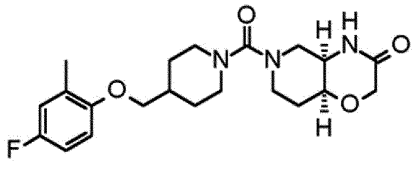
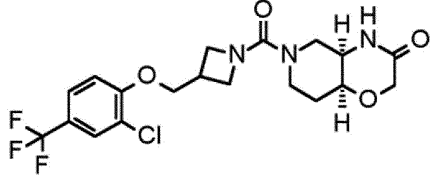
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
59	(4aR, 8aS) - 3-クロロ-4-((1-(3-オキソオクタヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-6-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メトキシ)ベンゾニトリル 	BB 26 及び BB 1 a	433.2 [M+H]⁺	A 5
60	(4aR, 8aS) - 6-(4-((4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB 27 及び BB 1 a	416.3 [M+H]⁺	A 9
61	(4aR, 8aS) - 6-(4-((4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB 28 及び BB 1 a	406.3 [M+H]⁺	A 5
62	(4aR, 8aS) - 6-(3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB 29 及び BB 1 a	448.2 [M+H]⁺	A 5

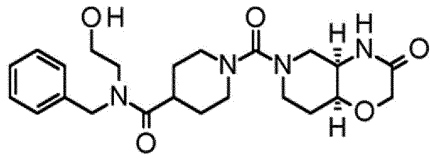
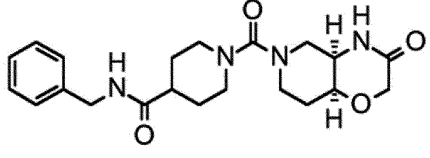
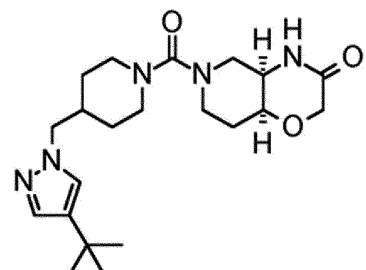
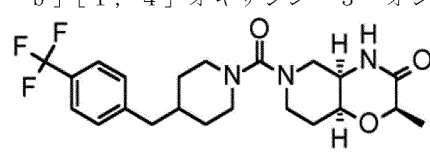
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
6 3	N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)-1-((4aR, 8aS)-3-オキソオクタヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-6-カルボニル)ピペリジン-4-カルボキサミド 	BB 3 0 及び BB 1 a	4 4 5 . 2 4 [M+H] ⁺	A 3
6 5	N-ベンジル-1-((4aR, 8aS)-3-オキソオクタヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-6-カルボニル)ピペリジン-4-カルボキサミド 	BB 3 1 及び BB 1 a	4 0 1 . 2 2 [M+H] ⁺	A 3
6 6	((4aR, 8aS)-6-(4-((4-(tert-butyl)-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB 3 2 及び BB 1 a	4 0 4 . 3 [M+H] ⁺	A 9 (逆相HPLCによって精製)
6 7	((2R, 4aR, 8aS)-2-メチル-6-[4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	4-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペリジンHC1 (CAS RN 192990-03-7) 及び BB 3 3	4 4 0 . 3 [M+H] ⁺	A 3

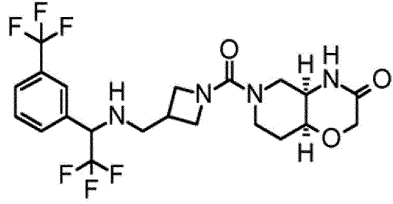
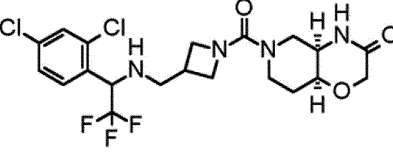
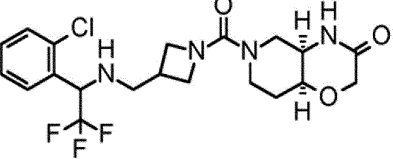
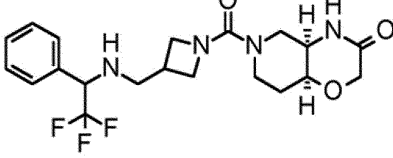
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
68	(4aR, 8aS) - 6 - (3 - (((2, 2, 2-トリフルオロ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB34 及び BB1a	495.18 [M+H] ⁺	A3
69	(4aR, 8aS) - 6 - (3 - (((1-(2, 4-ジクロロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB35 及び BB1a	495.11 [M+H] ⁺	A3、続いて逆相HPLC
70	(4aR, 8aS) - 6 - (3 - (((1-(2-クロロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB35 及び BB1a	461.16 [M+H] ⁺	A3、続いて逆相HPLC
71	(4aR, 8aS) - 6 - (3 - (((2, 2, 2-トリフルオロ-1-フェニルエチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB35 及び BB1a	427.2 [M+H] ⁺	A3、続いて逆相HPLC

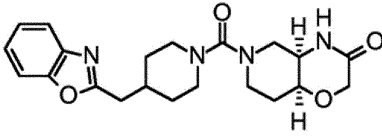
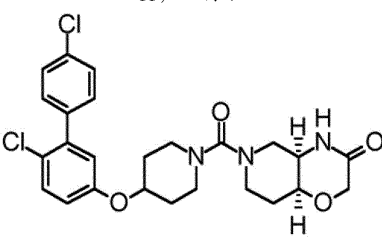
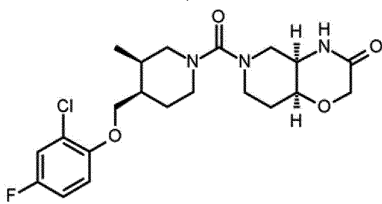
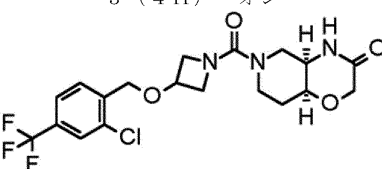
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
7 2	(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (ベンゾ [d] オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン 	B B 1 1 及び B B 7 a	3 9 9 . 2 [M+H] ⁺	A 1
7 3	(+) -又は(-) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((4', 6-ジクロロ- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) オキシ) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン 	B B 1 3 及び B B 7 a	5 0 4 . 1 [M+H] ⁺	A 1
7 4	(4 a R, 8 a S) - 6 - {1 > c i s < 1} - 4 - ((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) メチル) - 3-メチルピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン 	B B 3 6 及び B B 1 a	4 4 0 . 1 [M+H] ⁺	A 3
7 5	(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - ((2-クロロ-4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン 	B B 7 a 及び B B 3 7	4 4 8 . 2 [M+H] ⁺	A 4 (NMP の代わりに溶媒 A C N)

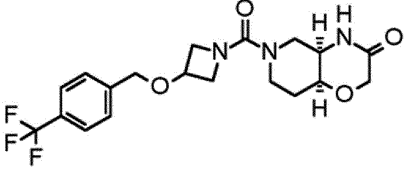
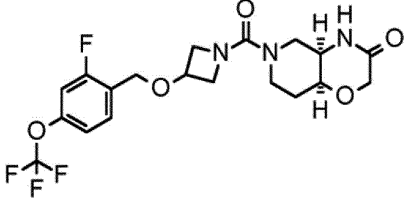
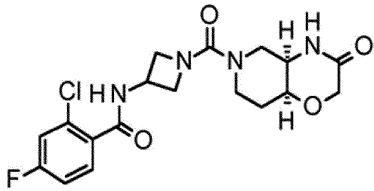
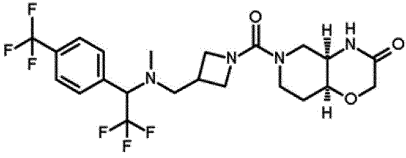
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
76	(4aR, 8aS)-6-(3-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB 7 a 及び BB 3 8	414.2 [M+H] ⁺	A 4 (NMP の代わりに溶媒 ACN)
77	(4aR, 8aS)-6-(3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキシ)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB 7 a 及び BB 3 9	448.2 [M+H] ⁺	A 4 (NMP の代わりに溶媒 ACN)
78	2-クロロ-4-フルオロ-N-(1-((4aR, 8aS)-3-オキソオクタヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-6-カルボニル)アゼチジン-3-イル)ベンズアミド 	BB 7 a 及び BB 4 0	411.2 [M+H] ⁺	A 4 (NMP の代わりに溶媒 ACN)
80	(4aR, 8aS)-6-(3-((メチル(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB 4 1 及び BB 1 a	509.2 [M+H] ⁺	A 3

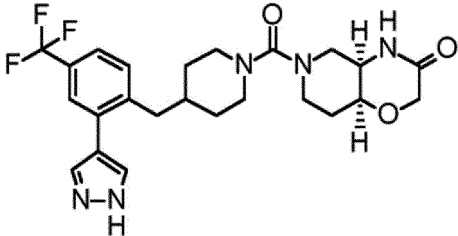
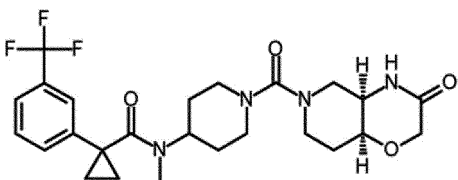
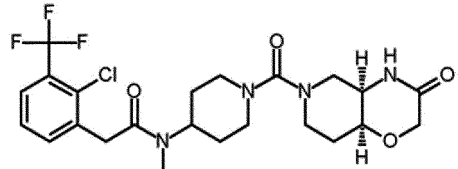
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
8 1	(+)－又は(－)－(4 a R, 8 a S)－6－(4－(2－(1 H－ピラゾール－4－イル)－4－(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン－1－カルボニル)ヘキサヒドロ－2 H－ピリド[4, 3－b][1, 4]オキサジン－3 (4 H)－オン 	BB 1 4 及び BB 7 a	4 9 2 . 2 [M+H]⁺	A 1
8 2	N－[1－[(4 a R, 8 a S)－3－オキソ－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド[4, 3－b][1, 4]オキサジン－6－カルボニル]ピペリジン－4－イル]－N－メチル－1－[3－(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロパン－1－カルボキサミド 	BB 4 2 及び BB 1 a	5 0 9 . 2 [M+H]⁺	A 3
8 3	N－[1－[(4 a R, 8 a S)－3－オキソ－4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a－ヘキサヒドロピリド[4, 3－b][1, 4]オキサジン－6－カルボニル]ピペリジン－4－イル]－2－[2－クロロ－3－(トリフルオロメチル)フェニル]－N－メチルアセトアミド 	BB 4 3 及び BB 1 a	5 1 7 . 1 8 [M+H]⁺	A 3

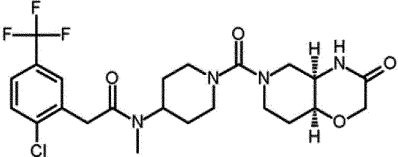
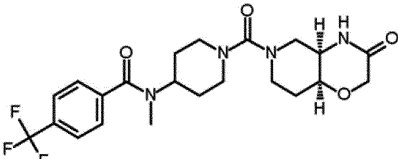
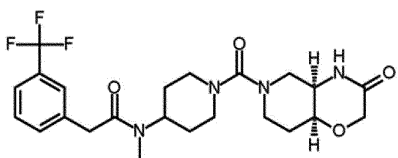
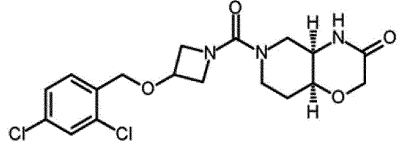
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
8 4	N-〔1-〔(4aR, 8aS)-3-オキソ-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド〔4, 3-b〕〔1, 4〕オキサジン-6-カルボニル〕ピペリジン-4-イル〕-2-〔2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル〕-N-メチルアセトアミド 	BB 4 4 及び BB 1 a	517.18 [M+H]⁺	A 3
8 5	N-〔1-〔(4aR, 8aS)-3-オキソ-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド〔4, 3-b〕〔1, 4〕オキサジン-6-カルボニル〕ピペリジン-4-イル〕-N-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 	N-メチル-N-(ピペリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 塩酸塩 (CAS RN: 1580795-67-0) 及び BB 1 a	469.20 [M+H]⁺	A 3
8 6	N-〔1-〔(4aR, 8aS)-3-オキソ-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド〔4, 3-b〕〔1, 4〕オキサジン-6-カルボニル〕ピペリジン-4-イル〕-N-メチル-2-〔3-(トリフルオロメチル)フェニル〕アセトアミド 	BB 9 4 及び BB 1 a	483.22 [M+H]⁺	A 3
8 7	(4aR, 8aS)-6-〔3-〔(2, 4-ジクロロフェニル)メトキシ〕アゼチジン-1-カルボニル〕-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド〔4, 3-b〕〔1, 4〕オキサジン-3-オン 	BB 8 8 及び BB 1 a	414.3 [M+H]⁺	A 5

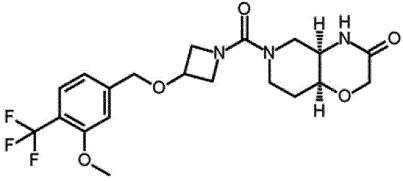
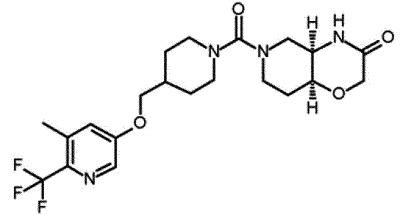
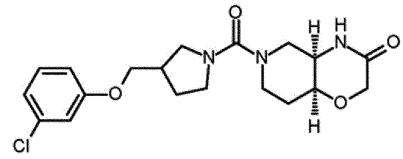
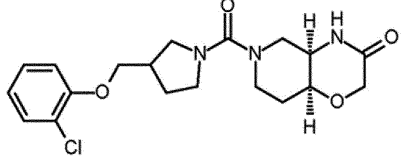
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
88	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[3 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 45 及び BB 1a	444.3 [M+H]⁺	A4 (溶媒としてACN)
89	(4aR, 8aS) - 6 - [4 - [[5 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] オキシメチル] ペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 46 及び BB 1a	457.2 [M+H]⁺	A3
90	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [(3 - クロロフェノキシ) メチル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	3 - [(3 - クロロフェノキシ) メチル] ピロリジン (CAS RN: 914299-54-0) 及び BB 1a	394.15 [M+H]⁺	A4 (溶媒としてACN)
91	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [(2 - クロロフェノキシ) メチル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 47 及び BB 1a	394.15 [M+H]⁺	A4 (溶媒としてACN)

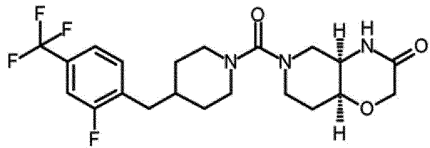
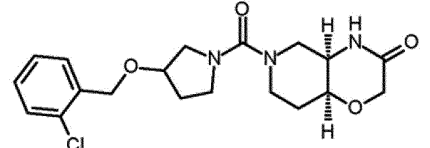
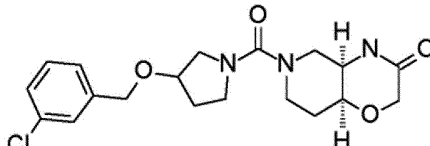
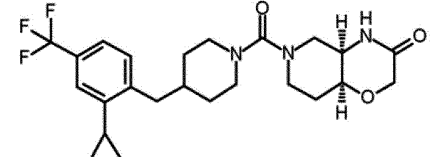
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
9 2	(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [[2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	B B 4 8 及び B B 1 a	4 4 4 . 2 [M + H] ⁺	A 4 (溶媒として A C N)
9 3	(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [(2 - クロロフェニル) メトキシ] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	B B 4 9 及び B B 1 a	3 9 4 . 1 5 [M + H] ⁺	A 4 (溶媒として A C N)
9 4	(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [(3 - クロロフェニル) メトキシ] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	B B 5 0 及び B B 1 a	3 9 4 . 1 5 [M + H] ⁺	A 4 (溶媒として A C N)
9 5	(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [[2 - シクロプロピル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	B B 5 1 及び B B 1 a	4 6 6 . 2 3 [M + H] ⁺	A 4 (溶媒として A C N)

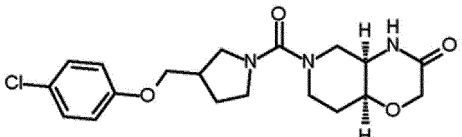
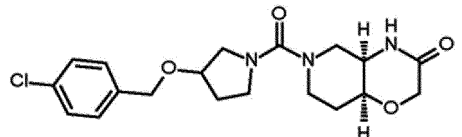
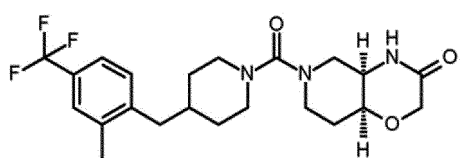
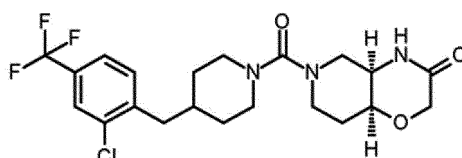
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
96	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [(4-クロロフェノキシ)メチル]ピロリジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB52 及び BB1a	394.15 [M+H] ⁺	A4 (溶媒としてACN)
97	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [(4-クロロフェニル)メトキシ]ピロリジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB53 及び BB1a	394.15 [M+H] ⁺	A4 (溶媒としてACN)
98	(4aR, 8aS) - 6 - [4 - [[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB54 及び BB1a	440.4 [M+H] ⁺	A3
99	(4aR, 8aS) - 6 - [4 - [[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB55 及び BB1a	460.16 [M+H] ⁺	A3

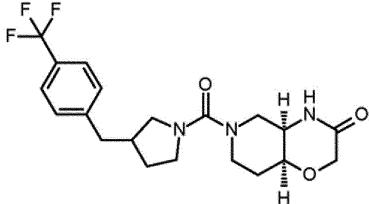
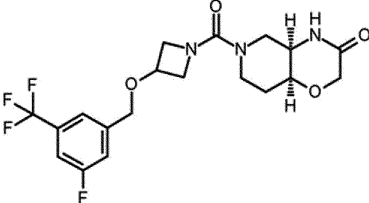
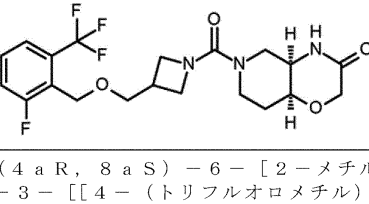
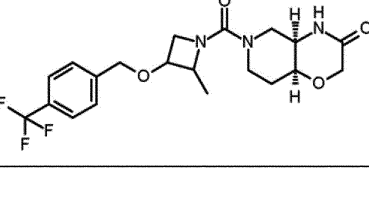
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
100	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	3 - (4 - トリフルオロメチルベンジル) ピロリジン塩酸塩 (CAS RN: 957988-84-4) 及び BB1a	412.19 [M+H]⁺	A3
101	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB56 及び BB1a	432.2 [M+H]⁺	A4 (溶媒としてACN)
102	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシメチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB1a 及び BB57	446.3 [M+H]⁺	A4 (溶媒としてACN)
103	(4aR, 8aS) - 6 - [2 - メチル - 3 - [[4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン (異性体D) 	実施例117	428.19 [M+H]⁺	B3

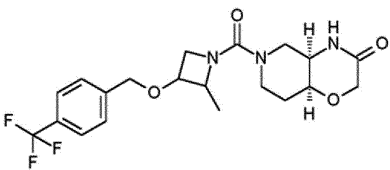
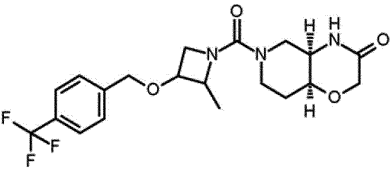
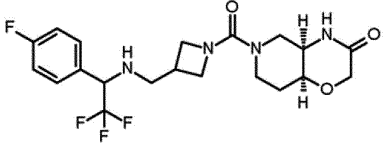
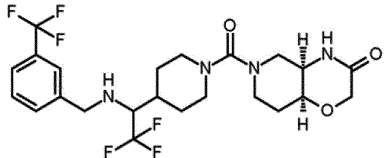
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
104	(4aR, 8aS) - 6 - [2-メチル-3-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (異性体C) 	実施例 117	428.19 [M+H] ⁺	B3
105	(4aR, 8aS) - 6 - [2-メチル-3-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (異性体A及びD) 	実施例 117	428.19 [M+H] ⁺	B3
106	(4aR, 8aS) - 6 - [3-[[[2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB58 及び BB1a	445.19 [M+H] ⁺	A3
107	(4aR, 8aS) - 6 - [4-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチルアミノ]エチル]ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB59 及び BB1a	523.22 [M+H] ⁺	A3

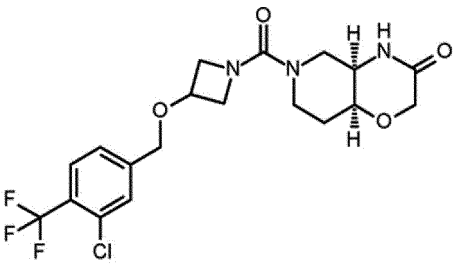
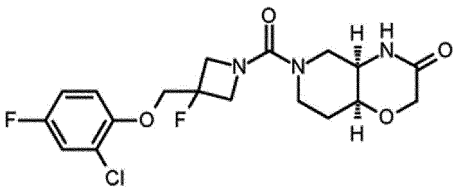
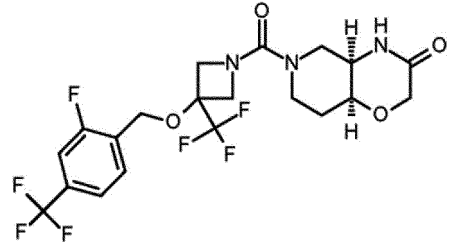
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
108	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB60 及び BB1a	448.2 [M+H] ⁺	A4 (溶媒として1 : 1 i P r OH : A C N)
109	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [(2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) メチル] - 3 - フルオロアゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB61 及び BB1a	416.2 [M+H] ⁺	A4 (溶媒としてA C N)
110	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB62 及び BB1a	500.2 [M+H] ⁺	A4 (溶媒としてA C N)

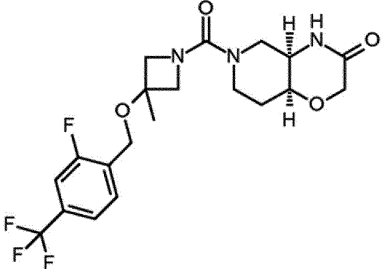
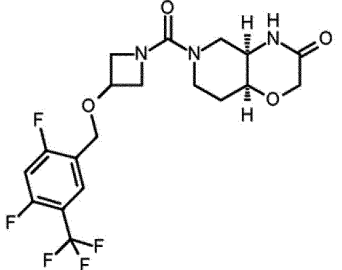
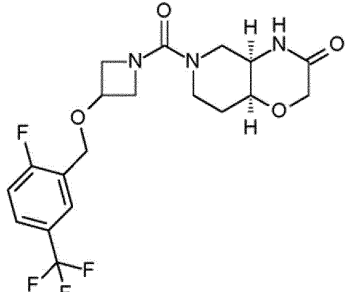
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
111	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB63 及び BB1a	446.2 [M+H] ⁺	A4 (溶媒としてACN)
112	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[2, 4 - ジフルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB64 及び BB1a	450.2 [M+H] ⁺	A4 (溶媒としてACN)
113	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB65 及び BB1a	432.2 [M+H] ⁺	A4 (溶媒としてACN)

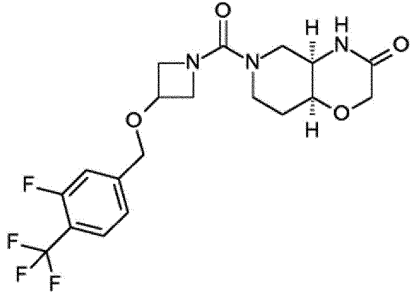
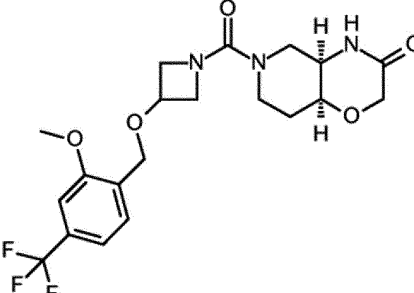
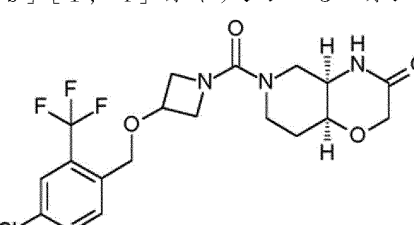
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	M S、m/z	方法
1 1 4	(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	B B 6 6 及び B B 1 a	4 3 2 . 2 [M + H] ⁺	A 4 (溶媒として A C N)
1 1 5	(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	B B 6 7 及び B B 1 a	4 4 4 . 3 [M + H] ⁺	A 4 (溶媒として A C N)
1 1 6	(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	B B 6 8 及び B B 1 a	4 4 8 . 2 [M + H] ⁺	A 4 (溶媒として 1 : 1 i P r O H : A C N)

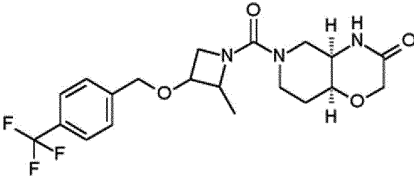
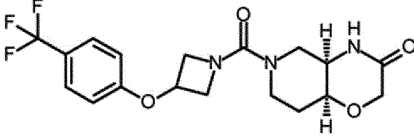
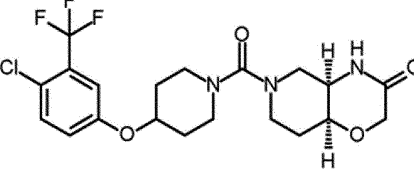
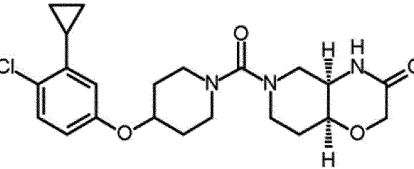
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
117	(4aR, 8aS)-6-[2-メチル-3-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB 69 及び BB 1a	428.18 [M+H]⁺	A 3
118	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB 70 及び BB 1a	400.2 [M+H]⁺	A 4 (溶媒としてACN)
119	(4aR, 8aS)-6-[4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB 71 及び BB 1a	462.2 [M+H]⁺	A 4 (溶媒としてACN)
120	(4aR, 8aS)-6-[4-(4-クロロ-3-シクロプロピルフェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB 72 及び BB 1a	434.1 [M+H]⁺	A 4 (溶媒としてACN)

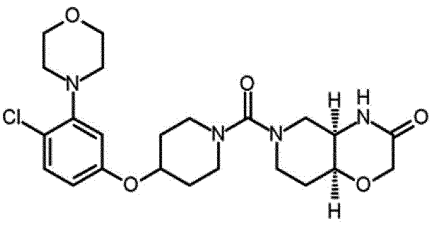
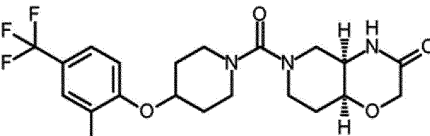
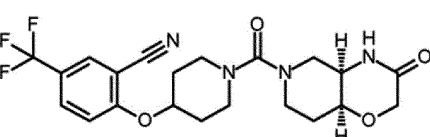
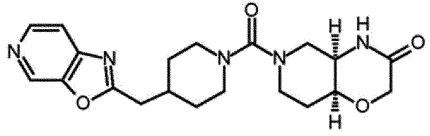
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	M S、m/z	方法
1 2 1	(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - (4 - クロロ - 3 - モルホリン - 4 - イルフェノキシ) ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	B B 7 3 及び B B 1 a	4 7 9 . 2 [M + H] ⁺	A 4 (溶媒として A C N)
1 2 2	(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	B B 7 4 及び B B 1 a	4 4 2 . 1 [M + H] ⁺ H a n s	A 4 (溶媒として A C N)
1 2 3	2 - [1 - [(4 a R, 8 a S) - 3 - オキシ - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - カルボニル] ピペリジン - 4 - イル] オキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル 	B B 7 5 及び B B 1 a	4 5 3 . 0 [M + H] ⁺ H a n s	A 4 (溶媒として A C N)
1 2 4	(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - (オキサゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イルメチル) ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	B B 7 6 及び B B 1 a	4 0 0 . 2 [M + H] ⁺	A 4 (溶媒として A C N)

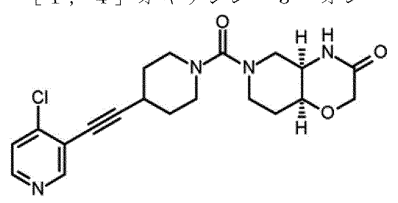
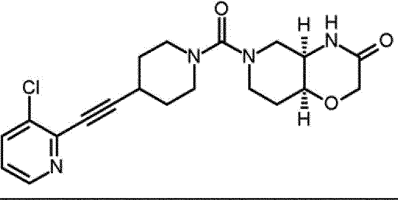
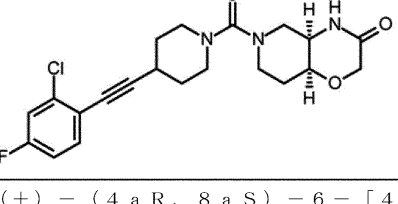
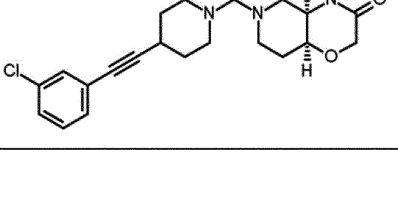
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
126	(+) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [2 - (4 - クロロピリジン - 3 - イル) エチニル] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB77	403.3 [M+H] ⁺	A10
127	(+) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [2 - (3 - クロロピリジン - 2 - イル) エチニル] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB78	403.2 [M+H] ⁺	A10
128	(+) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) エチニル] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB79	420.3 [M+H] ⁺	A10
129	(+) - (4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [2 - (3 - クロロフェニル) エチニル] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB80	402.3 [M+H] ⁺	A10

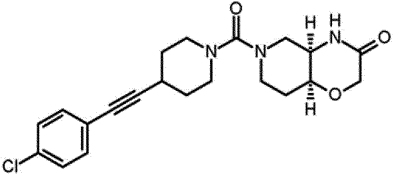
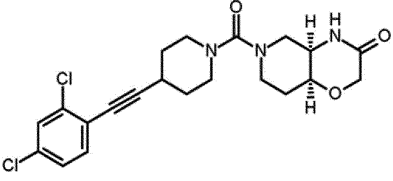
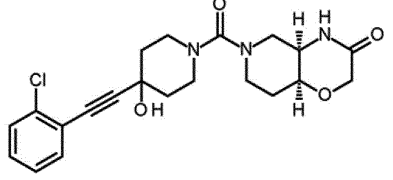
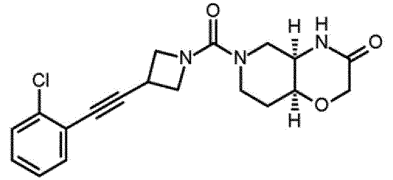
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
130	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [4 - [2 - (4-クロロフェニル) エチニル] ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB81	402.3 [M+H] ⁺	A10
131	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [4 - [2 - (2, 4-ジクロロフェニル) エチニル] ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB82	436.3 [M+H] ⁺	A10
132	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [4 - [2 - (2-クロロフェニル) エチニル] - 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB83	418.4 [M+H] ⁺	A10
133	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - (2-クロロフェニル) エチニル] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB84	374.2 [M+H] ⁺	A10

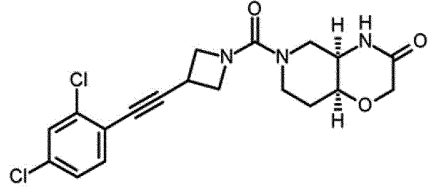
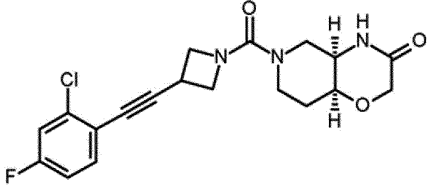
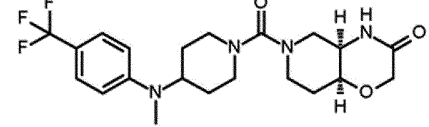
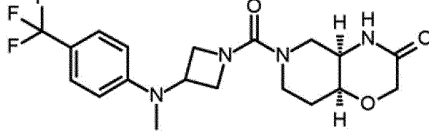
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
134	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - (3 - ((2, 4 - ジクロロフェニル) エチニル) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4H) - オン 	BB85	408.3 [M+H] ⁺	A10
135	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) エチニル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB86	392.2 [M+H] ⁺	A10
136	rac - (4aR, 8aS) - 6 - [4 - [N - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) アニリノ] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン {1} 	BB92	413.2 [M+H] ⁺	A1 (塩基の溶媒DIEAとしてACN)
137	rac - (4aR, 8aS) - 6 - [3 - [N - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) アニリノ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB93	441.2 [M+H] ⁺	A1 (塩基の溶媒DIEAとしてACN)

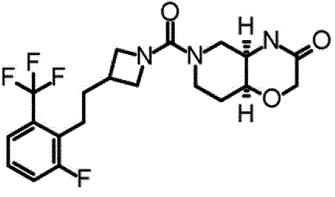
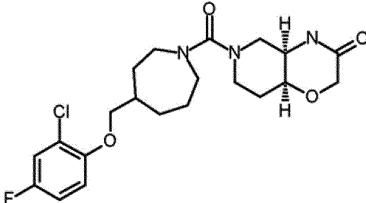
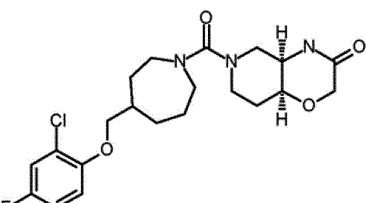
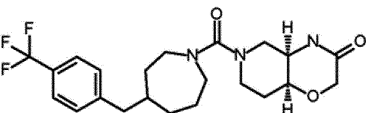
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
139	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - [2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB95	430.4 [M+H] ⁺	A1 (塩基の 溶媒DIEAと してACN)
140	(4aR, 8aS) - 6 - [4 - [(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル]アゼパン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン [エピマーA] 	BB96	440.18 [M+H] ⁺	A3、続 いてキラ ルSFC
141	(4aR, 8aS) - 6 - [4 - [(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル]アゼパン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン [エピマーB] 	BB96	440.18 [M+H] ⁺	A3、続 いてキラ ルSFC
142	(4aR, 8aS) - 6 - [4 - [(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル]アゼパン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB97	440.2 [M+H] ⁺	A3

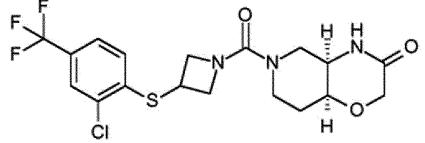
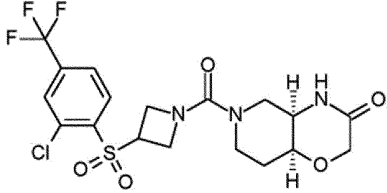
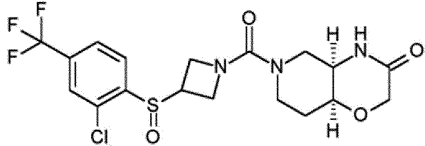
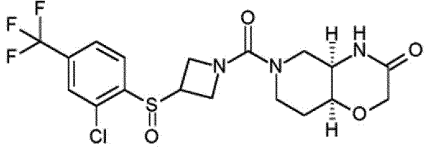
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
143	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルファニルアゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB98 及び BB1a	450.1 [M+H] ⁺	A3
144	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルホニルアゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB90 及び BB1a	482.2 [M+H] ⁺	A3
145	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルフィニルアゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン (スルホキンド異性体の混合物) 	BB100 及び BB1a	466.2 [M+H] ⁺	A3
146	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルフィニルアゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン (スルホキンド異性体A) 	実施例145	466.2 [M+H] ⁺	SFC、 Chiral-pak AD、 40% MeOH

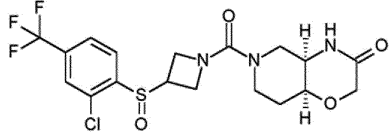
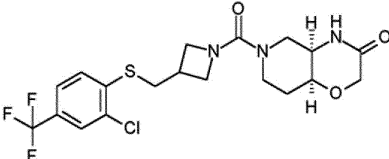
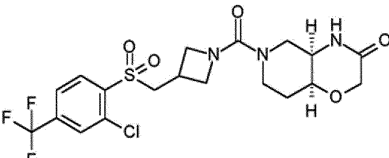
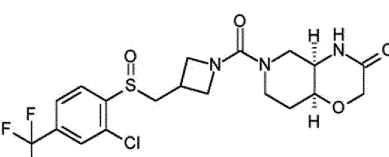
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
147	(4aR, 8aS)-6-[3-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルフィニルアゼチジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン (スルホキンド異性体B) 	実施例145	466.2 [M+H] ⁺	SFC、 Chiralpak AD、40%MeOH
148	(4aR, 8aS)-6-[3-[[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルファニルメチル]アゼチジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB101 及び BB1a	464.1 [M+H] ⁺	A3
152	(4aR, 8aS)-6-[3-[[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニルメチル]アゼチジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB104 及び BB1a	496.1 [M+H] ⁺	A3
153	(4aR, 8aS)-6-[3-[[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルフィニルメチル]アゼチジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン (スルホキンド異性体の混合物) 	BB105 及び BB1a	480.1 [M+H] ⁺	A3

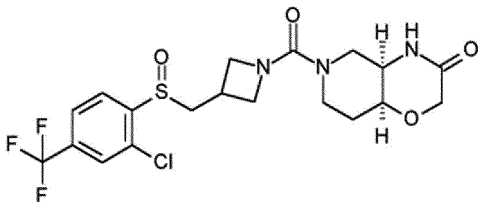
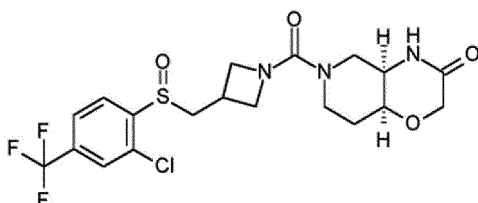
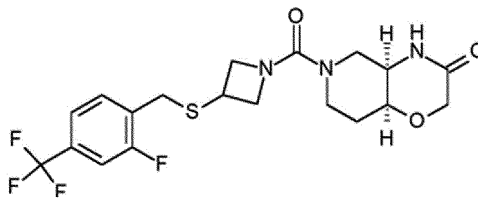
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
154	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルフィニルメチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン (スルホキシド異性体A) 	実施例 153	480.1 [M+H] ⁺	A3、その後HPLCレプロシル・キラルNR、60%ヘプタン、40%EtOH+N ₄ Ac
155	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルフィニルメチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン (スルホキシド異性体B) 	実施例 153	480.1 [M+H] ⁺	A3、その後HPLCレプロシル・キラルNR、60%ヘプタン、40%EtOH+N ₄ Ac
156	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチルスルファニル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB106 及び BB1a	448.1 [M+H] ⁺	A3

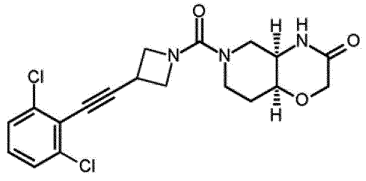
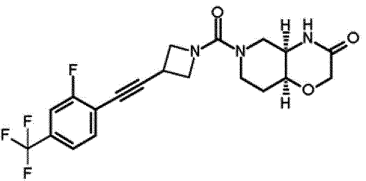
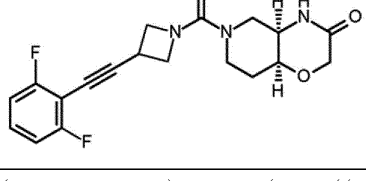
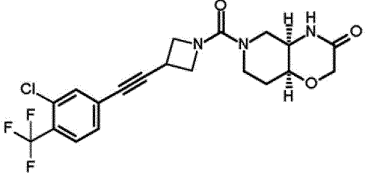
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
157	(+) - (4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - ((2, 6 - ジクロロフェニル) エチニル) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン 	BB107	408.2 [M+H] ⁺	A10
158	(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [2 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチニル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB108	426.3 [M+H] ⁺	A10
159	(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - ((2, 6 - ジフルオロフェニル) エチニル) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン 	BB109	376.3 [M+H] ⁺	A10
160	(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - ((3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチニル) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン 	BB110	442.3 [M+H] ⁺	A10

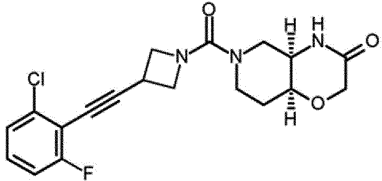
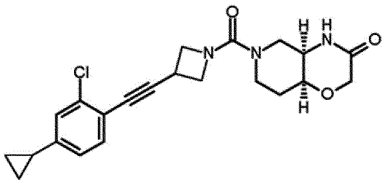
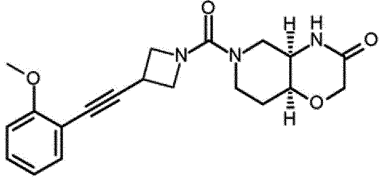
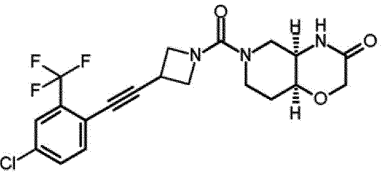
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
161	(4aR, 8aS)-6-(3-((2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチニル)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB111	392.3 [M+H] ⁺	A10
162	(4aR, 8aS)-6-(3-((2-クロロ-4-シクロプロピルフェニル)エチニル)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB112	414.4 [M+H] ⁺	A10
163	(4aR, 8aS)-6-(3-((2-メトキシフェニル)エチニル)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB113	370.4 [M+H] ⁺	A10
164	(4aR, 8aS)-6-[3-[2-(4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル]アゼチジン-1-カルボニル]-4,4a,5,7,8,8a-ヘキサヒドロピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3-オン 	BB114	442.3 [M+H] ⁺	A10

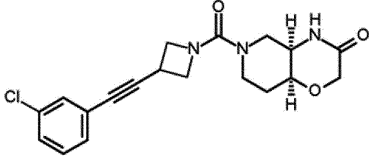
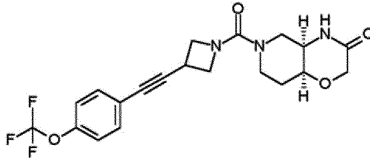
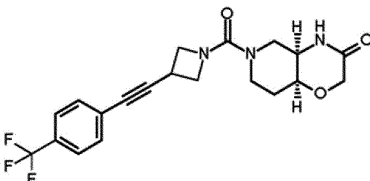
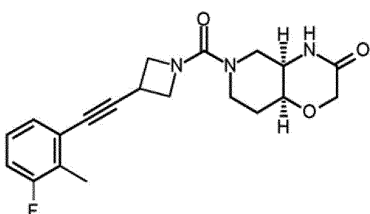
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
165	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - (3-クロロフェニル) エチニル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB115	374.3 [M+H] ⁺	A10
166	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチニル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB116	424.3 [M+H] ⁺	A10
167	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチニル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB117	408.4 [M+H] ⁺	A10
168	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - (3-フルオロ-2-メチルフェニル) エチニル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB118	372.2 [M+H] ⁺	A10

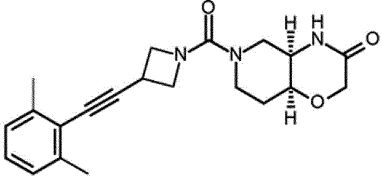
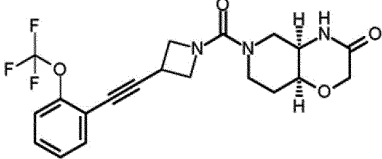
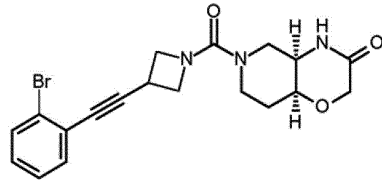
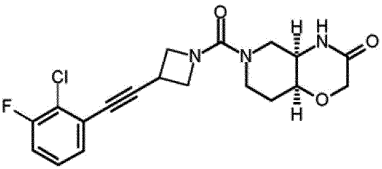
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
169	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - (2, 6 - ジメチルフェニル) エチニル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB119	368.4 [M+H] ⁺	A10
170	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - [2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチニル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB120	424.3 [M+H] ⁺	A10
171	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - (2 - ブロモフェニル) エチニル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB121	420.3 [M+H] ⁺	A10
172	(4aR, 8aS) - 6 - (3 - ((2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) エチニル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4H) - オン 	BB122	392.3 [M+H] ⁺	A10

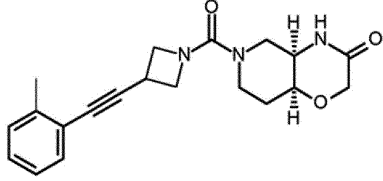
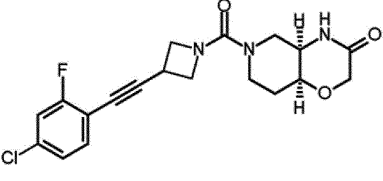
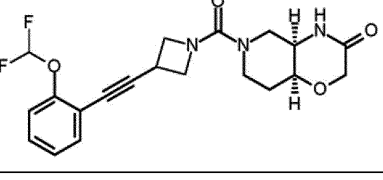
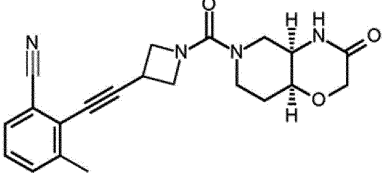
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
173	(4aR, 8aS) - 6 - (3 - (o-トリルエチニル) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン 	BB123	354.3 [M+H] ⁺	A10
174	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) エチニル] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB124	392.3 [M+H] ⁺	A10
175	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB125	406.3 [M+H] ⁺	A10
176	2 - [2 - [1 - [(4aR, 8aS) - 3-オキソ-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-カルボニル] アゼチジン-3-イル] エチニル] - 3-クロロベンズニトリル 	BB126	399.3 [M+H] ⁺	A10

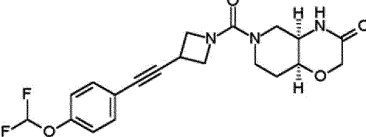
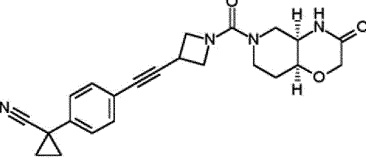
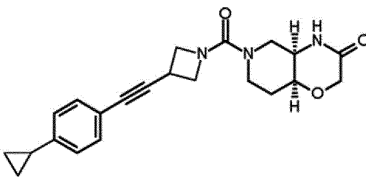
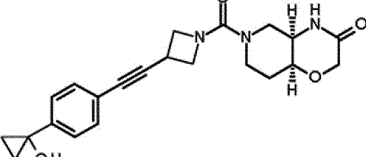
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
177	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB127	406.3 [M+H] ⁺	A10
178	1 - [4 - [2 - [1 - [(4aR, 8aS) - 3 - オキソ - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン - 6 - カルボニル] アゼチジン - 3 - イル] エチニル] フェニル] シクロプロパン - 1 - カルボニトリル 	BB128	405.4 [M+H] ⁺	A10
179	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - (4 - シクロプロピルフェニル) エチニル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB129	380.4 [M+H] ⁺	A10
180	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - [4 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) フェニル] エチニル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB130	396.4 [M+H] ⁺	A10

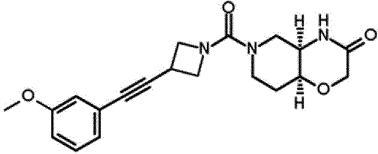
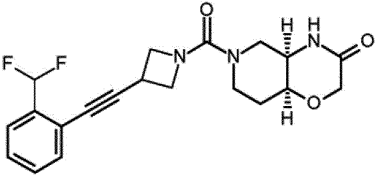
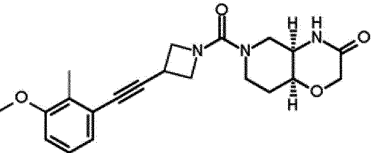
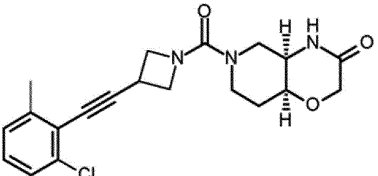
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
181	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - (3 - メトキシフェニル) エチニル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB131	370.3 [M+H] ⁺	A10
182	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - [2 - (ジフルオロメチル) フェニル] エチニル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB132	390.3 [M+H] ⁺	A10
183	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - (3 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) エチニル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB133	384.3 [M+H] ⁺	A10
184	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) エチニル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB134	388.3 [M+H] ⁺	A10

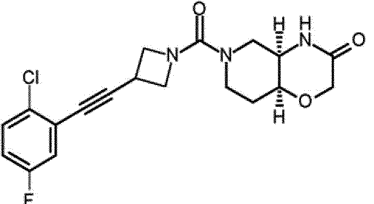
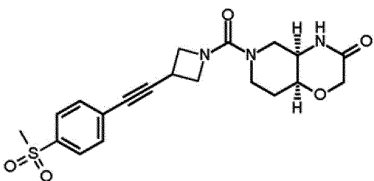
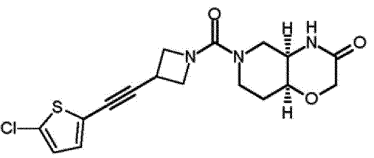
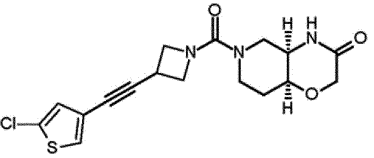
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
185	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - (2-クロロ-5-フルオロフェニル) エチニル] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB135	392.2 [M+H] ⁺	A10
186	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - (4-メチルスルホニルフェニル) エチニル] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB136	418.3 [M+H] ⁺	A10
187	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - (5-クロロチオフェン-2-イル) エチニル] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB137	380.2 [M+H] ⁺	A10
188	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - (5-クロロチオフェン-3-イル) エチニル] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB138	380.2 [M+H] ⁺	A10

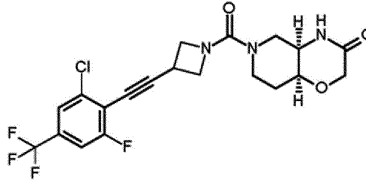
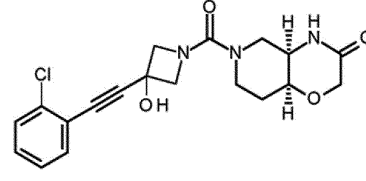
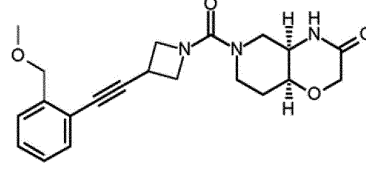
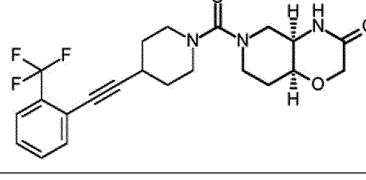
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
189	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - [2-クロロ-6-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル]アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB139	460.3 [M+H] ⁺	A10
190	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - (2-クロロフェニル)エチニル] - 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB140	390.3 [M+H] ⁺	A10
191	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - [2-(メトキシメチル)フェニル]エチニル]アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB141	384.3 [M+H] ⁺	A10
192	(4aR, 8aS) - 6 - (4 - ((2 - (トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB143	436.4 [M+H] ⁺	A10

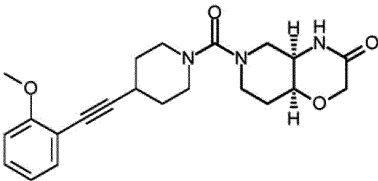
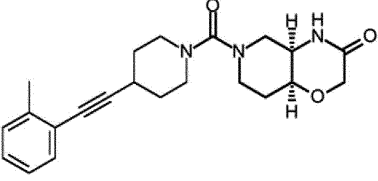
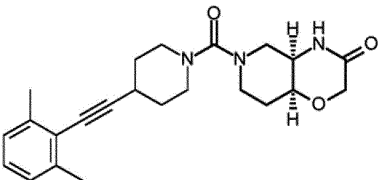
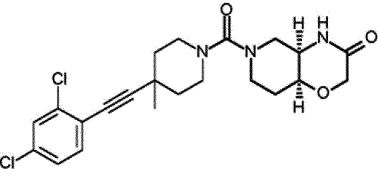
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
193	(4aR, 8aS)-6-(4-((2-メトキシフェニル)エチニル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB144	398.4 [M+H] ⁺	A10
194	(4aR, 8aS)-6-(4-(o-トリルエチニル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB145	382.4 [M+H] ⁺	A10
195	(4aR, 8aS)-6-(4-((2,6-ジメチルフェニル)エチニル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB146	396.4 [M+H] ⁺	A10
196	(4aR, 8aS)-6-(4-((2,4-ジクロロフェニル)エチニル)-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB147	450.3 [M+H] ⁺	A10

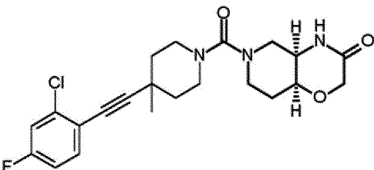
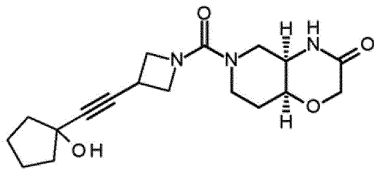
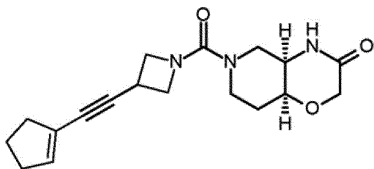
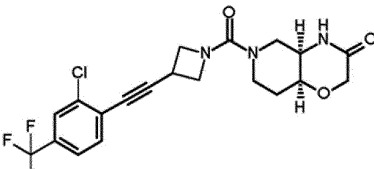
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
197	(4aR, 8aS)-6-(4-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチニル)-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB148	434.4 [M+H] ⁺	A10
198	(4aR, 8aS)-6-[3-[2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル]アゼチジン-1-カルボニル]-4,4a,5,7,8,8a-ヘキサヒドロピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3-オン 	BB149	330.3 [M-H ₂ O+H] ⁺	A10
199	(4aR, 8aS)-6-[3-[2-(シクロペンテン-1-イル)エチニル]アゼチジン-1-カルボニル]-4,4a,5,7,8,8a-ヘキサヒドロピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3-オン 	BB149 (実施例198の合成中に単離された脱離生成物)	330.3 [M+H] ⁺	A10
200	(4aR, 8aS)-6-(3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB142	442.3 [M+H] ⁺	A10

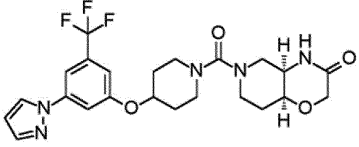
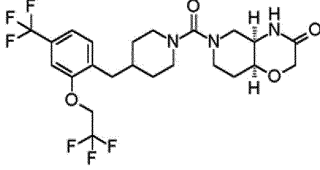
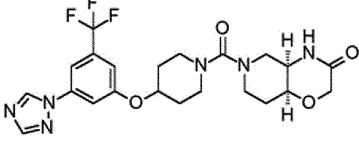
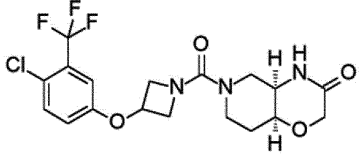
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
201	(4aR, 8aS) - 6 - [4 - [3 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - (トリフル オロメチル) フェノキシ] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB7a 及び BB98	494.2 [M+H] ⁺	A4
202	(4aR, 8aS) - 6 - [4 - [[2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) フェ ニル] メチル] ピペリジン - 1 - カルボ ニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB7a 及び BB99	524.2 [M+H] ⁺	A4
203	(4aR, 8aS) - 6 - [4 - [3 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イ ル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェ ノキシ] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサ ヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB7a 及び BB100	495.2 [M+H] ⁺	A4
204	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フ ェノキシ] アゼチジン - 1 - カルボニ ル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘ キサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB7a 及び BB101	434.1 [M+H] ⁺	A4

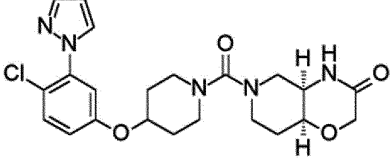
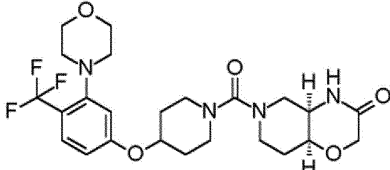
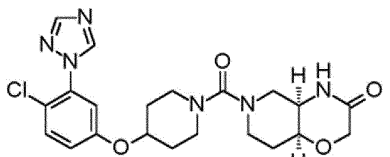
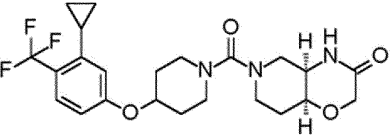
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
205	(4aR, 8aS) - 6 - [4 - (4 - クロロ - 3 - ピラゾール - 1 - イル - フェノキシ) ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び BB 102	460.2 [M+H] ⁺	A4
206	(4aR, 8aS) - 6 - (4 - (3 - モルホリノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) ピペリジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4H) - オン 	BB 7 a 及び BB 103	513.3 [M+H] ⁺	A4
207	(4aR, 8aS) - 6 - [4 - [4 - クロロ - 3 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェノキシ] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び BB 104	461.2 [M+H] ⁺	A4
208	(4aR, 8aS) - 6 - [4 - [3 - シクロプロピル - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び BB 105	468.2 [M+H] ⁺	A4

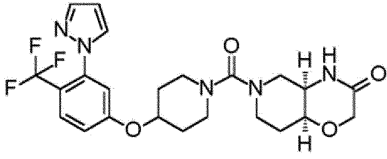
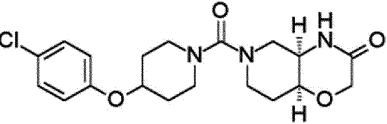
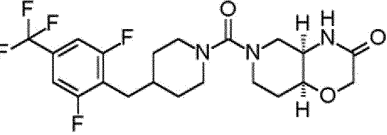
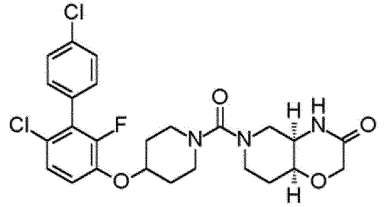
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
209	(4aR, 8aS) - 6 - [4 - [3 - ピラゾール - 1 - イル - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び BB 106	494.3 [M+H] ⁺	A4
210	(4aR, 8aS) - 6 - [4 - (4 - クロロフェノキシ) ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び 4 - (4 - クロロフェノキシ) ピペリジン塩 酸塩 (CAS RN: 63843-53-8)	394.1 [M+H] ⁺	A4
211	(4aR, 8aS) - 6 - [4 - [[2, 6 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び BB 107	462.2 [M+H] ⁺	A4
212	(4aR, 8aS) - 6 - [4 - [4 - クロロ - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フルオロフェノキシ] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び BB 108	522.2 [M+H] ⁺	A4

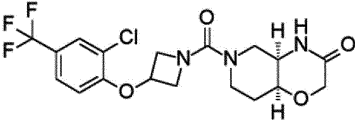
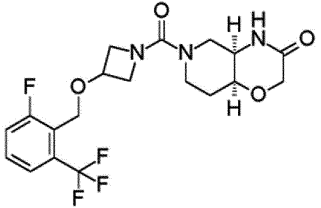
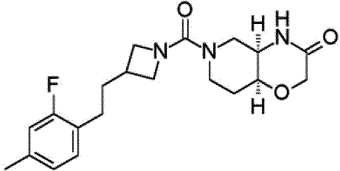
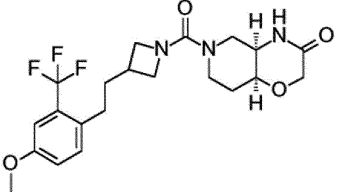
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
213	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び BB 109	434.1 [M+H] ⁺	A 4
214	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び BB 110	432.1 [M+H] ⁺	A 4
215	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) エチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び BB 111	376.0 [M+H] ⁺	A 4
216	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - [4 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び BB 112	442.3 [M+H] ⁺	A 4

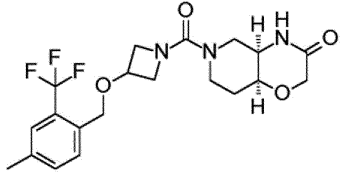
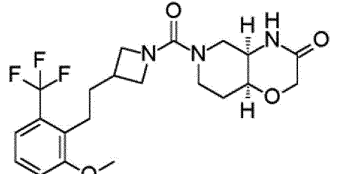
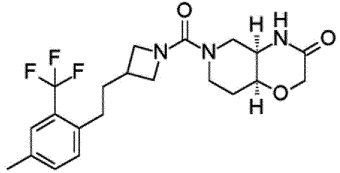
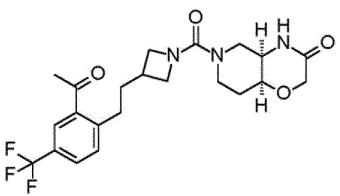
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
217	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[4 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び BB 113	428.3 [M+H]⁺	A 4
218	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - [2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び BB 114	442.1 [M+H]⁺	A 4
219	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - [4 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び BB 115	426.1 [M+H]⁺	A 4
220	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - [2 - アセチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び BB 116	454.3 [M+H]⁺	A 4

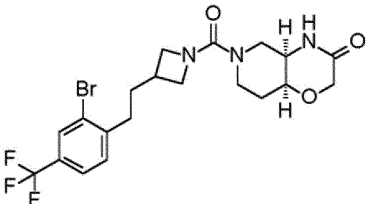
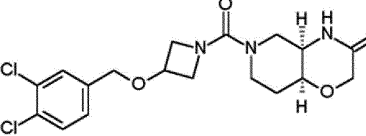
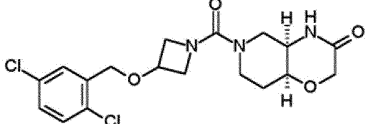
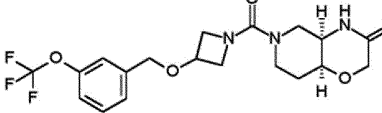
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
2 2 1	(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [2 - [2 - プロモ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び BB 1 1 7	4 9 1 . 0 [M+H]⁺	A 4
2 2 4	(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [(3, 4 - ジクロロフェニル) メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 1 7 0 及び BB 1 a	4 1 4 . 1 [M+H]⁺	A 3
2 2 5	(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [(2, 5 - ジクロロフェニル) メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 1 7 1 及び BB 1 a	4 1 4 . 1 [M+H]⁺	A 3
2 2 6	(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 1 7 3 及び BB 1 a	4 2 9 . 4 [M+H]⁺	A 3

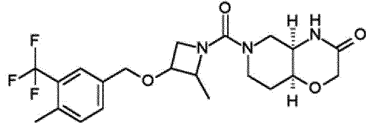
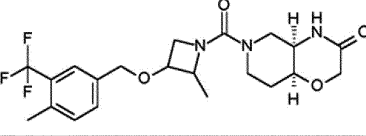
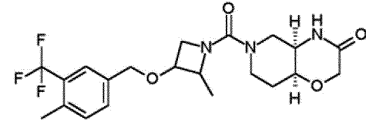
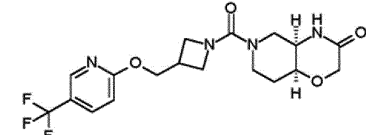
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
227	(4aR, 8aS) - 6 - [2-メチル-3-[[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン (フラクションA、2つの異性体の混合物) 	BB173 及び BB1a	442.2 [M+H] ⁺	A3 キラルH PLC (レプロ シル・キ ラルN R、6 0%n- ヘプタ ン、4 0%Et OH+N H ₄ Ac
228	(4aR, 8aS) - 6 - [2-メチル-3-[[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン (フラクションB、1つの異性体) 	BB173 及び BB1a	442.2 [M+H] ⁺	A3 キラルH PLC (レプロ シル・キ ラルN R、6 0%n- ヘプタ ン、4 0%Et OH+N H ₄ Ac
229	(4aR, 8aS) - 6 - [2-メチル-3-[[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン (フラクションC、1つの異性体) 	BB173 及び BB1a	442.2 [M+H] ⁺	A3 キラルH PLC (レプロ シル・キ ラルN R、6 0%n- ヘプタ ン、4 0%Et OH+N H ₄ Ac
230	(4aR, 8aS) - 6 - [3-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]オキシメチル]アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB174 及び BB1a	415.2 [M+H] ⁺	A3

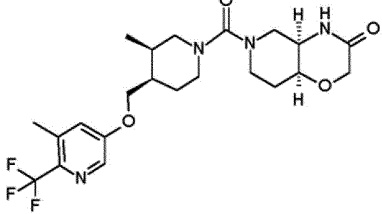
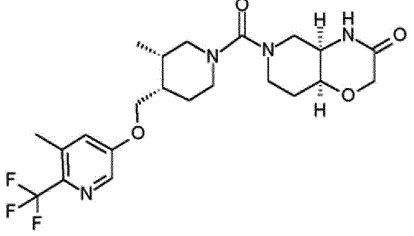
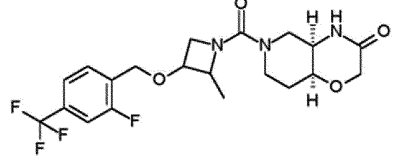
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
231	(4aR, 8aS) - 6 - [rel - (3R, 4R) - 3 - メチル - 4 - [[5 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] オキシメチル] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン (ピペリジン置換 cis、異性体 A) 	BB175 及び BB1a	471.2 [M+H] ⁺	A3 SFC : OD-H カラム、 20% EtOH
232	(4aR, 8aS) - 6 - [rel - (3S, 4S) - 3 - メチル - 4 - [[5 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] オキシメチル] ピペリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン (ピペリジン置換 cis、異性体 B) 	BB175 及び BB1a	471.2 [M+H] ⁺	A3 SFC : OD-H カラム、 20% EtOH
233	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] - 2 - メチル - アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン (4つの立体異性体の混合物) 	BB176 及び BB1a	464.2 [M+H] ⁺	A3

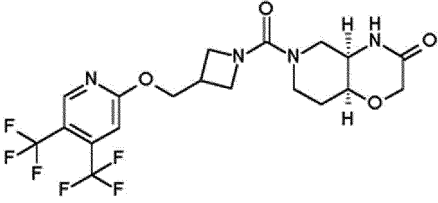
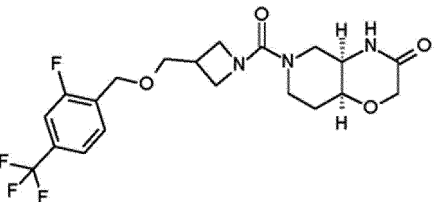
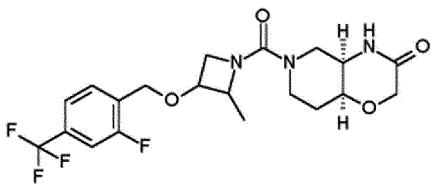
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
234	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[4, 5 - ビス (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] オキシメチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB177 及び BB1a	483.2 [M+H] ⁺	A3
235	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシメチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB178 及び BB1a	464.1 [M+H] ⁺	A3 HPL C: YM C- Tr iart C18、 水中25 ~45~ 60~1 00% A CN
236	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] - 2 - メチル - アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン (フラクションA、2つの立体異性体の混合物) 	実施例233	464.4 [M+H] ⁺	レプロシ ル・キラ ルNR、 70%ヘ プタン、 30%E tOH+ NH ₄ A c

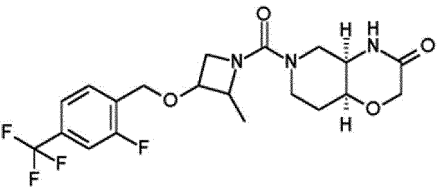
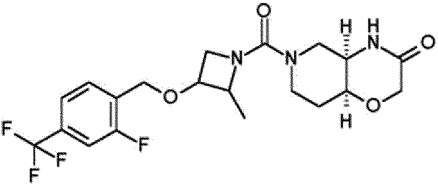
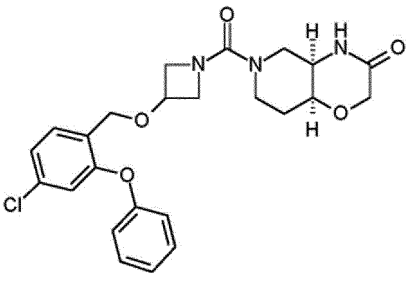
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
237	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] - 2 - メチル - アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン (フラクションB、1つの立体異性体) 	実施例 233	464.3 [M+H] ⁺	レプロシル・キラ ルNR、 70%ヘ プタン、 30%Et OH+N H ₄ A c
238	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] - 2 - メチル - アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン (フラクションC、1つの立体異性体) 	実施例 233	464.4 [M+H] ⁺	レプロシル・キラ ルNR、 70%n -ヘプタ ン、3 0%Et OH+N H ₄ A c
239	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [(4 - クロロ - 2 - フェノキシフェニル) メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB179 及び BB1a	472.2 [M+H] ⁺	A3

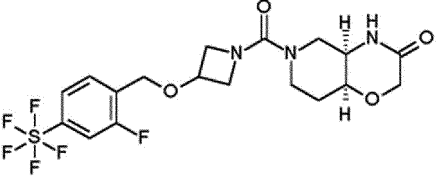
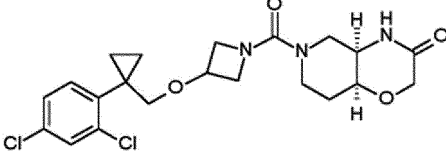
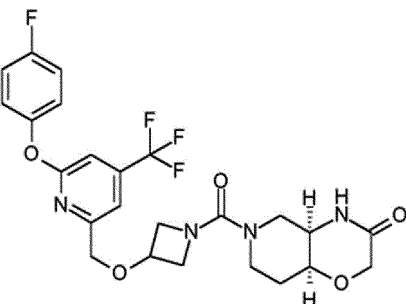
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
240	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[2 - フルオロ - 4 - (ペンタフルオロラムダ6 - スルファニル) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB180 及び BB1a	490.1 [M+H]⁺	A3
241	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) シクロプロピル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB181 及び BB1a	454.3 [M+H]⁺	A3
242	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[6 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB182 及び BB1a	525.3 [M+H]⁺	A3

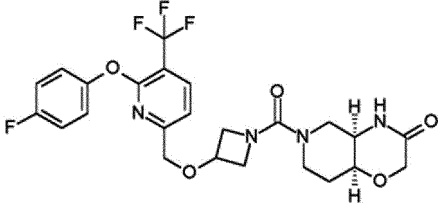
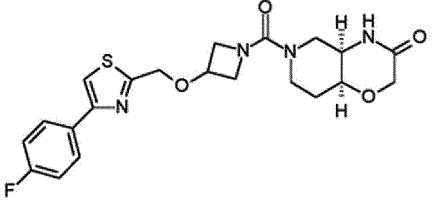
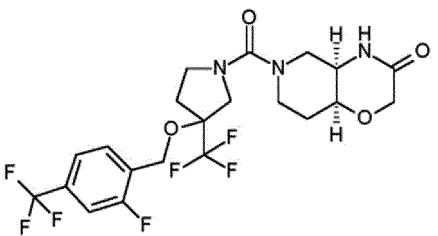
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	M S、m/z	方法
2 4 3	(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[6 - (4 -フルオロフェノキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 -ピリジル] メトキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a -ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	B B 1 8 3 及び B B 1 a	5 2 5 . 3 [M + H] ⁺	A 3
2 4 4	(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[4 - (4 -フルオロフェニル) チアゾール-2-イル] メトキシ] アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a -ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	B B 1 8 4 及び B B 1 a	4 4 7 . 2 [M + H] ⁺	A 3
2 4 5	(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [[2 -フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-カルボニル] - 4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a -ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	B B 1 8 5 及び B B 1 a	5 1 4 . 2 [M + H] ⁺	A 3

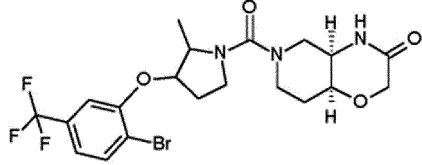
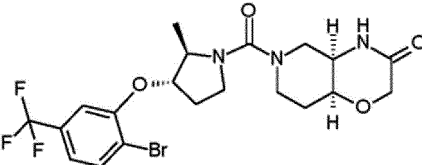
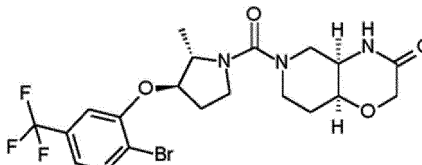
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
246	(4aR, 8aS) - 6 - [rac - (2R, 3S) - 3 - [2-ブromo-5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 2-メチル-ピロリジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (2つの立体異性体の混合物) 	BB186 及び BB1a	508.1 [M+H] ⁺	A3
247	(4aR, 8aS) - 6 - [rel - (2R, 3S) - 3 - [2-ブromo-5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 2-メチル-ピロリジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (フラクションA、1つの立体異性体) 	実施例246	508.0 [M+H] ⁺	HPLC: レプロシル・キラルNR、60% n-ヘプタン、40% EtOH + NH ₄ Ac
248	(4aR, 8aS) - 6 - [rel - (2S, 3R) - 3 - [2-ブromo-5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 2-メチル-ピロリジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (フラクションB、1つの立体異性体) 	実施例246	508.0 [M+H] ⁺	HPLC: レプロシル・キラルNR、60% n-ヘプタン、40% EtOH + NH ₄ Ac

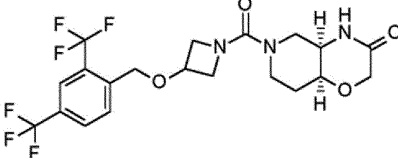
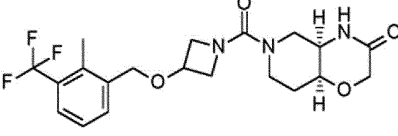
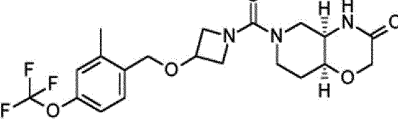
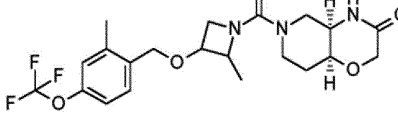
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
249	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB 7 a 及び BB 187	482.1 [M+H] ⁺	A10
250	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - (3 - ((2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB 7 a 及び BB 188	428.3 [M+H] ⁺	A10
251	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - (3 - ((4-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキシ)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン 	BB 7 a 及び BB 189	444.2 [M+H] ⁺	A10
252	(4aR, 8aS) - 6 - [2-メチル-3 - [[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メトキシ]アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB 7 a 及び BB 190	458.2 [M+H] ⁺	A10

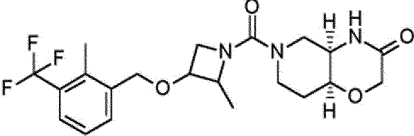
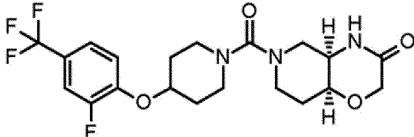
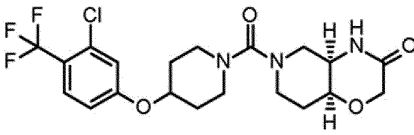
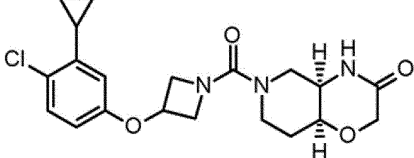
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
253	(4aR, 8aS) - 6 - [2-メチル-3-[[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB7a 及び BB191	442.3 [M+H] ⁺	A10
254	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [4-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB7a 及び BB192	446.3 [M+H] ⁺	A10
255	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [4-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB7a 及び BB193	462.3 [M+H] ⁺	A10
256	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [3-(4-クロロ-3-シクロプロピルフェノキシ)アゼチジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン 	BB194	406.4 [M+H] ⁺	A10

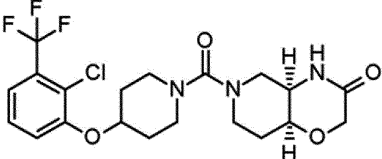
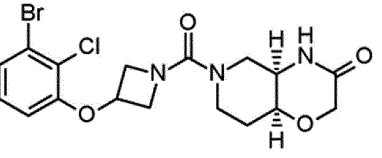
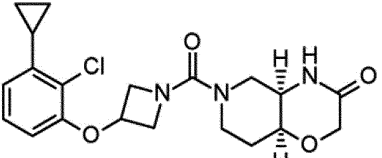
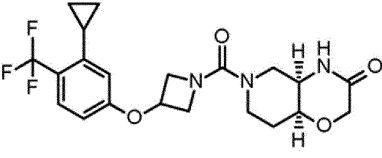
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
257	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [4 - [2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB 7 a 及び BB 19 5	462.3 [M+H]⁺	A10
258	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [3 - (3-ブロモ-2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB 7 a 及び BB 19 6	446.0 [M+H]⁺	A10
259	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [3 - (2-クロロ-3-シクロプロピルフェノキシ)アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB 7 a 及び BB 19 7	406.4 [M+H]⁺	A10
260	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [3 - [3-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン 	BB 7 a 及び BB 19 9	440.1 [M+H]⁺	A10

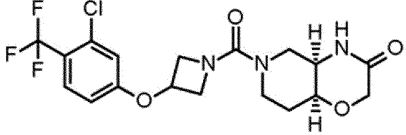
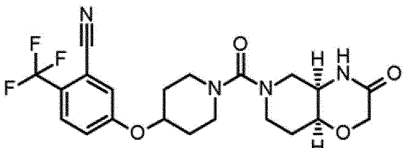
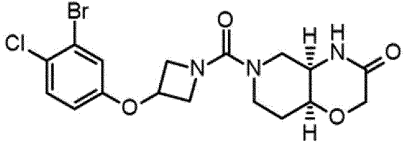
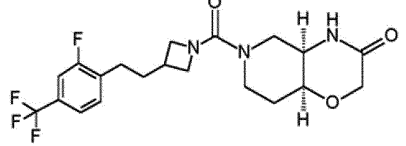
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
261	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [3 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7a 及び BB 200	434.1 [M+H] ⁺	A10
262	(+) - 5 - [[1 - [(4aR, 8aS) - 3 - オキシノ - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - カルボニル] - 4 - ピペリジル] オキシ] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル 	BB 7a 及び BB 202	453.4 [M+H] ⁺	A10
264	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [3 - (3 - ブロモ - 4 - クロロフェノキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7a 及び BB 205	444.2 [M+H] ⁺	A10
279	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - [2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7a 及び BB 206	430.2 [M+H] ⁺	A4 溶媒としてACN、続いて分取HPLC

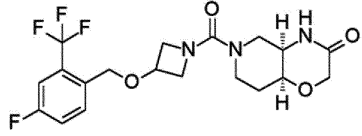
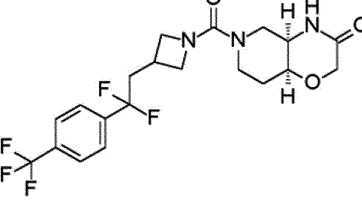
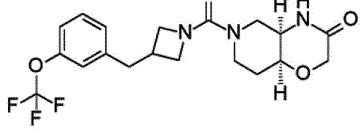
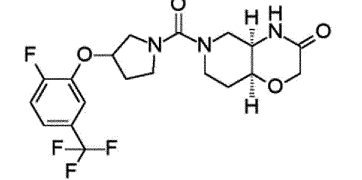
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
280	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び BB 207	432.2 [M+H] ⁺	A4 溶媒としてACN、続いて分取HPLC
281	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2, 2 - ジフルオロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び BB 208	448.3 [M+H] ⁺	A4 溶媒としてACN、続いて分取HPLC
282	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] メチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び 3 - (3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) アゼチジン塩酸塩 (CAS RN: 1354963-49-7)	414.3 [M+H] ⁺	A4 溶媒としてACN、続いて分取HPLC
283	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び BB 209	432.2 [M+H] ⁺	A4 溶媒としてACN、続いてMPLC (n-ヘプタン: EtOAc / EtOH 3/1 (70:30 ~ 10:90))

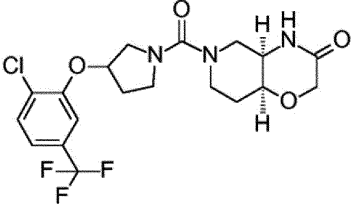
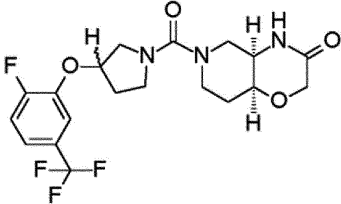
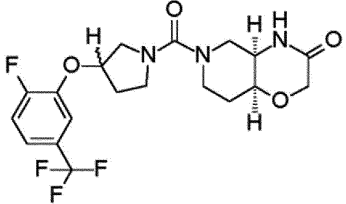
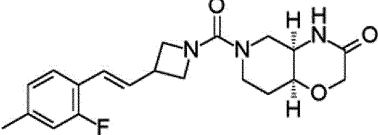
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
284	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 7 a 及び BB 2 1 0	448.2 [M+H]⁺	A 4 溶媒として ACN、続いて MPLC (n-ヘプタン : EtOAc / EtOH 3/1 (70 : 30 ~ 10 : 90))
285	(4aR, 8aS) - 6 - [(3R又は3S) - 3 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	実施例 283	432.2 [M+H]⁺	B 3
286	(4aR, 8aS) - 6 - [(3S又は3R) - 3 - [2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	実施例 283	432.2 [M+H]⁺	B 3
287		BB 1 a 及び BB 2 1 1	374.2 [M+H]⁺	A 3

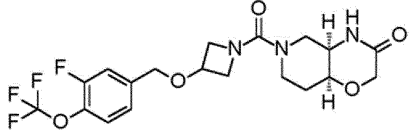
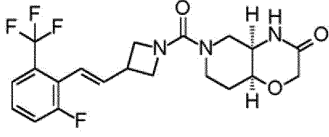
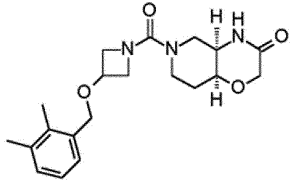
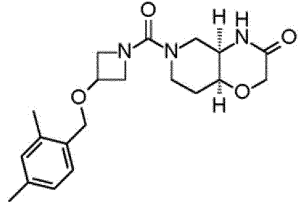
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
288	(4aR, 8aS) - 6 - (3 - ((3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4H) - オン 	BB 7 a 及び BB 2 1 2	448.3 [M+H]⁺	A 4
289	(4aR, 8aS) - 6 - (3 - ((E) - 2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) スチリル) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4H) - オン 	BB 1 a 及び BB 2 1 3	428.2 [M+H]⁺	A 3
290	(4aR, 8aS) - 6 - (3 - ((2, 3 - ジメチルベンジル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4H) - オン 	BB 7 a 及び BB 2 1 4	374.2 [M+H]⁺	A 4 (溶媒としてACN)
291	(4aR, 8aS) - 6 - (3 - ((2, 4 - ジメチルベンジル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4H) - オン 	BB 7 a 及び BB 2 1 5	374.2 [M+H]⁺	A 4 (溶媒としてACN)

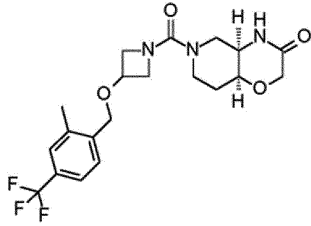
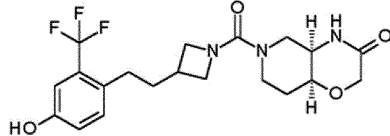
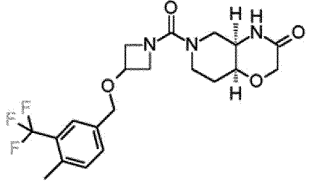
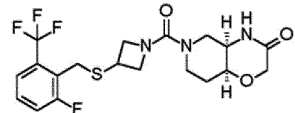
10

20

30

40

50

実施例	組織名／構造	ビルディングブロック	MS、m/z	方法
292	(4aR, 8aS) - 6 - (3 - ((2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4H) - オン 	BB 7 a 及び BB 216	428.2 [M+H] ⁺	A 4 (溶媒と してAC N)
293	(4aR, 8aS) - 6 - (3 - (4 - ヒドロキシ - 2 - (トリフルオロメチル) フェネチル) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4H) - オン 	実施例 216	427.2 [M+H] ⁺	G
294	(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB 217	428.2 [M+H] ⁺	A 3
295	(4aR, 8aS) - 6 - (3 - ((2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) チオ) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4H) - オン 	BB 1 a 及び BB 218	448.1 [M+H] ⁺	A 3

【0320】

実施例 222

(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[6 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] オキシメチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン

10

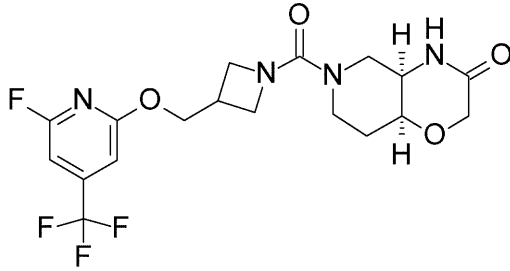
20

30

40

50

【化 4 5】



【0321】

工程 (a) tert-ブチル 3-[[6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]オキシメチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0322】

THF (60 mL) 中の tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (CAS 登録番号 142253-56-3) (2.60 g、13.9 mmol) 及び 2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (CAS 登録番号 39890-98-7) (3.00 g、13.9 mmol) の溶液に、NaH (60%, 1.11 g、27.8 mmol) を加え、混合物を 3 時間 25℃で攪拌した。溶液を飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) 中へ注ぎ、EtOAc で抽出した (2×50 mL)。合わせた有機層を真空下で濃縮して、粗 tert-ブチル 3-[[6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]オキシメチル]アゼチジン-1-カルボキシレート (3.00 g、59%) を無色の油として得た。これは次の工程で直接使用した。LC-MS (ESI): m/z = 367.1 [M+H]⁺.

【0323】

工程 (b) 2-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン

【0324】

DCM (30 mL) 中のトリフルオロ酢酸 (6.3 mL、81.8 mmol、10 等量) 及び tert-ブチル 3-[[6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]オキシメチル]アゼチジン-1-カルボキシレート (3.00 g、8.18 mmol) の溶液を、25℃で 4 時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮して残渣を得た。これを分取 HPLC (HCl 条件) によって精製して、2-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (1.00 g、46%) を白色の固体として得た。LC-MS (ESI): m/z = 267.0 [M+H]⁺.

【0325】

工程 (c) (4aR, 8aS)-6-[3-[[6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]オキシメチル]アゼチジン-1-カルボニル]-4,4a,5,7,8,8a-ヘキサヒドロピリド [4,3-b] [1,4] オキサジン-3-オン

【0326】

ACN (5 mL) 中の 2-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (150 mg、0.560 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.29 mL、1.69 mmol)、及び 4-ニトロフェニル (4aR, 8aS)-3-オキソヘキサヒドロ-2H-ピリド [4,3-b] [1,4] オキサジン-6(5H)-カルボキシレート (BB7a) (199 mg、0.620 mmol) の溶液を、25℃で 16 時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮して残渣を得た。これを分取 HPLC (TFA 条件) によって精製して、(4aR, 8aS)-6-[3-[[6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]オキシメチル]アゼチジン-1-カルボニル]-4,4a,5,7,8,8a-ヘキサヒドロピリド [4,3-b] [1,4] オキサジン-3-オン (100 mg、40%) を無色の油として得た。LC-MS (ESI): m/z = 449.2 [M+H]⁺.

【0327】

工程 (d) (4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[6 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] オキシメチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン

【0328】

DMSO (3 mL) 中の (4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] オキシメチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン (75 mg, 0.17 mmol) 及びフッ化セシウム (101 mg, 0.670 mmol) の溶液を、80℃で16時間攪拌した。溶液をフィルタにかけ、分取HPLC (TFA条件) によって精製して、(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[6 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] オキシメチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン (22 mg, 28%) を白色の固体として得た。LC-MS (ESI): $m/z = 433.0$ [M+H]⁺.

10

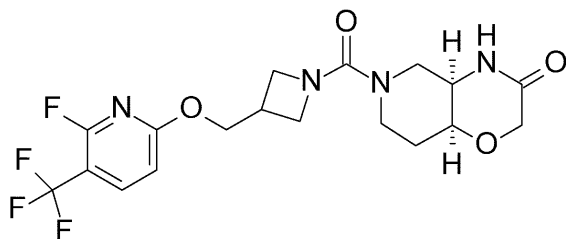
【0329】

実施例223

(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [[6 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] オキシメチル] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン

20

【化46】



【0330】

工程 (a) tert-ブチル 3 - [[6 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] オキシメチル] アゼチジン - 1 - カルボキシレート

30

【0331】

THF (50 mL) 中の tert-ブチル 3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (CAS登録番号142253-56-3) (1.56 g, 8.33 mmol) の溶液に、NaH (60%, 741 mg, 18.5 mmol) を加え、続いて2, 6 - ジクロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン (CAS登録番号55304-75-1) (2.00 g, 9.26 mmol) を加えた。得られた混合物を25℃で3時間攪拌した。溶液を飽和NH₄Cl水溶液 (50 mL) へ注ぎ、EtOAcで抽出した (2 × 30 mL)。合わせた有機層を真空下で濃縮して残渣を得た。これをフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ (石油エーテル: EtOAc = 5:1) により精製して、tert-ブチル 3 - [[6 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] オキシメチル] アゼチジン - 1 - カルボキシレート (1.10 g, 32%) を無色の油として得た。LC-MS (ESI): $m/z = 311.0$ [M-56+H]⁺.

40

【0332】

工程 (b) 6 - (アゼチジン - 3 - イルメトキシ) - 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン

【0333】

DCM (30 mL) 中のトリフルオロ酢酸 (0.37 mL, 4.8 mmol) 及び tert-ブチル 3 - [[6 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジル] オキシメチル] アゼチジン - 1 - カルボキシレート (1.1 g, 3.0 mmol) の溶液を、2

50

5℃で4時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮して残渣を得た。これを分取HPLC（HCl条件）によって精製して、6-（アゼチジン-3-イルメトキシ）-2-クロロ-3-（トリフルオロメチル）ピリジン（600mg、75%）を白色の固体として得た。LC-MS（ESI）： $m/z = 267.0$ [M+H]⁺。

【0334】

工程（c）（4aR, 8aS）-6-〔3-〔〔6-クロロ-5-（トリフルオロメチル）-2-ピリジル〕オキシメチル〕アゼチジン-1-カルボニル〕-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド〔4, 3-b〕〔1, 4〕オキサジン-3-オン

【0335】

ACN（5mL）中の6-（アゼチジン-3-イルメトキシ）-2-クロロ-3-（トリフルオロメチル）ピリジン（100mg、0.380mmol）及び4-ニトロフェニル（4aR, 8aS）-3-オキソヘキサヒドロ-2H-ピリド〔4, 3-b〕〔1, 4〕オキサジン-6（5H）-カルボキシレート（BB7a）（120mg、0.380mmol）の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.13mL、0.75mmol）を25℃で攪拌しながら加えた。溶液を25℃で16時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮して残渣を得た。これを分取HPLC（TFA条件）によって精製して、（4aR, 8aS）-6-〔3-〔〔6-クロロ-5-（トリフルオロメチル）-2-ピリジル〕オキシメチル〕アゼチジン-1-カルボニル〕-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド〔4, 3-b〕〔1, 4〕オキサジン-3-オン（76mg、45%）を白色の固体として得た。LC-MS（ESI）： $m/z = 449.1$ [M+H]⁺。

【0336】

工程（d）（4aR, 8aS）-6-〔3-〔〔6-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）-2-ピリジル〕オキシメチル〕アゼチジン-1-カルボニル〕-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド〔4, 3-b〕〔1, 4〕オキサジン-3-オン

【0337】

DMSO（3mL）中の（4aR, 8aS）-6-〔3-〔〔6-クロロ-5-（トリフルオロメチル）-2-ピリジル〕オキシメチル〕アゼチジン-1-カルボニル〕-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド〔4, 3-b〕〔1, 4〕オキサジン-3-オン（70mg、0.16mmol）及びフッ化セシウム（95mg、0.62mmol）の溶液を、60℃で24時間攪拌した。溶液をフィルタにかけ、次いで分取HPLC（TFA条件）によって精製して、（4aR, 8aS）-6-〔3-〔〔6-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）-2-ピリジル〕オキシメチル〕アゼチジン-1-カルボニル〕-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド〔4, 3-b〕〔1, 4〕オキサジン-3-オン（38mg、49%）を白色の固体として得た。LC-MS（ESI）： $m/z = 433.3$ [M+H]⁺。

【0338】

ビルディングブロックの合成

BB1a及びBB1b

（+）-cis-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-4H-ピリド〔4, 3-b〕〔1, 4〕オキサジン-3-オン

及び

（-）-cis-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-4H-ピリド〔4, 3-b〕〔1, 4〕オキサジン-3-オン

【0339】

rac-（4aR, 8aS）-ヘキサヒドロ-2H-ピリド〔4, 3-b〕〔1, 4〕オキサジン-3（4H）-オン二塩酸塩（BB1、500mg、2.18mmol、ChemBridge Corporation）のエナンチオマーを、分取キラルHPLC（Reprosil Chiral NRカラム）によってEtOH（0.05%のNH₄OAc含有）：n-ヘプタン（30：70）の均一濃度混合物を用いて分離した。

【0340】

第1の溶出エナンチオマー：(+) - cis-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-4H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン (BB1a)。黄色の固体 (0.150 g; 44.0%)。MS (ESI) : m/z = 157.1 [M+H]⁺。

【0341】

第2の溶出エナンチオマー：(-) - cis-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-4H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン。 (BB1b)。黄色の固体 (0.152 g; 44.6%)。MS (ESI) : m/z = 157.1 [M+H]⁺。

【0342】

BB2

(4-ニトロフェニル) 4- [[4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート

【0343】

DCM (1 mL) 中の4-(4-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン (100 mg、411 μmol、CAS RN: 192990-03-7) の溶液に、TEA (83.2 mg、115 μL、822 μmol) を加えた。0℃に冷却する際、クロロ蟻酸4-ニトロフェニル (91.1 mg、452 μmol、CAS RN: 7693-46-1) を加え、反応混合物を室温まで温めさせ、18時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、続いてH₂O及び飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィ (シリカ10 g、EtOAc/ヘプタン0~50%で溶出) により精製して、標題化合物を明るい黄色の固体として得た。(0.165 g; 98.3%)。MS (ESI) : m/z = 409.3 [M+H]⁺。

【0344】

BB3

rac-(4aR, 8aS)-6-(ピペラジン-1-カルボニル)-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3-オン

【0345】

DCM (3 mL) 中のrac-tert-ブチル4-((4aR, 8aS)-3-オキソオクタヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-カルボニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (100 mg、271 μmol) の混合物へ、TFA (155 mg、105 μL、1.36 mmol) を加え、混合物を室温で15時間アルゴン雰囲気下において攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。H₂O層を真空中で濃縮して、白色の固体を得た。これをDCMで30分間粉碎し、その後フィルタにかけた。濾液を濃縮して、明るい黄色のゴムを得た (70 mg、96.1%)。MS (ESI) : m/z = 269.3 [M+H]⁺。

【0346】

工程(a) rac-tert-ブチル4-((4aR, 8aS)-3-オキソオクタヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-6-カルボニル) ピペラジン-1-カルボキシレート

【0347】

0℃であるTHF (3 mL) 中のトリホスゲン (1.29 g、4.36 mmol) 及びNa₂CO₃ (1.98 g、18.7 mmol) の混合物へ、THF (90 mL) 中tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (1.16 g、6.23 mmol、CAS RN: 57260-71-6) の溶液を滴加した。反応混合物を10分間0℃で攪拌し、次いで室温まで温め、室温で5時間攪拌し続けた。懸濁液をフィルタにかけて取り除き、濾液を真空中で濃縮した。残渣をTHF (40 mL) 中に溶解し、0℃であるTHF (40 mL) 中のrac-(4aR, 8aS)-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3(4H)-オン塩酸塩 (1200 mg、6.23 mmol)

10

20

30

40

50

、Chembridge Corporation) 及びDIPEA (4.83 g、6.53 mL、37.4 mmol) の攪拌した懸濁液に滴加した。0℃で30分間後、反応混合物を室温まで温め、室温で15時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮した。残渣をDCMで希釈し、水、NaHCO₃水溶液、及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、フィルタにかけ、濃縮して、白色の固体を得た (1.13 g、58.6%)。MS (ESI) : m/z = 313.3 [M+H]⁺。

【0348】

BB4

(4-ニトロフェニル) 4-(フェノキシメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート
【0349】

この化合物を、BB2に類似して、4-(フェノキシメチル) ピペリジン (CAS N 63614-86-8) を用いて調製して、標題化合物を白色固体として得た。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。

【0350】

BB5

2-(4-ピペリジルメチル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン; 塩酸塩

【0351】

tert-ブチル 4-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (320 mg、0.930 mmol) を、EtOAc (10.0 mL、40 mmol) 中の4 M HCl に溶解し、溶液を20℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、所望の化合物を明るい黄色の固体として産生した (0.259、94.8%)。MS (ESI) : m/z = 245.0 [M-HCl+H]⁺。

【0352】

工程 (a) tert-ブチル 4-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0353】

2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン (500.0 mg、2.21 mmol、CAS RN: 1000773-62-5) を脱気した後、THF (4.87 mL、2.43 mmol、CAS RN: 280-64-8) 中9-BBN溶液0.5 Mを加えた。得られた溶液を1時間還流させた。室温まで冷却した後、溶液を、DMF (5 mL) 及び水 (0.5 mL) 中のtert-ブチル 4-メチレンピペリジン-1-カルボキシレート (480.1 mg、2.43 mmol、CAS RN: 159635-49-1)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]塩化パラジウム(II) (161.89 mg、0.220 mmol、CAS RN: 72287-26-4)、及びK₂CO₃ (611.56 mg、4.42 mmol) の溶液に加えた。得られた混合物を80℃で4時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水に注ぎ、pHを10% NaOH水溶液で11に調節し、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、フィルタにかけ、蒸発させて、粗油を得た。これをカラムクロマトグラフィ(シリカ吸着性; PE: EtOAc 10:1、次いで5:1の勾配)によって精製して、所望の化合物を明るい黄色の油として産生した (320 mg、0.930 mmol、42%)。MS (ESI) : m/z = 289.0 [M-C₄H₈+H]⁺。

【0354】

BB6

rac-(4aS,8aS)-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【0355】

rac-ベンジル(4aS,8aS)-3-オキソヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-6(5H)-カルボキシレート (125 mg、431 μmol) を、MeOH (5 mL) 中で溶解した。反応溶液を真空中で脱気し、アルゴンで再充填した。Pd-C (20 mg、188 μmol) を、アルゴン雰囲気下において加え

10

20

30

40

50

た。アルゴン反応混合物から排気し、水素で再充填した。反応混合物を室温で15時間水素雰囲気下において攪拌した。反応混合物をシリンジフィルタにかけ、真空中で濃縮して、所望の生成物を白色の固体として得た(62 mg、92.2%)。MS (ESI): $m/z = 157.098$ [M+H]⁺.

【0356】

工程(a) rac-ベンジル(3S, 4S)-3-(2-クロロアセトアミド)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

【0357】

アセトン(4 mL)/H₂O(0.5 mL)の混合物中のrac-ベンジル(3S, 4S)-3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(317 mg、1.27 mmol、米国特許出願公開第2011/59118 A1号に従って合成)及び酢酸ナトリウム(208 mg、2.53 mmol、CAS RN: 127-09-3)の攪拌した懸濁液へ、0~5℃であるアセトン(3 mL)中クロロアセチルクロリド(150 mg、107 μL、1.33 mmol、CAS RN: 79-04-9)の溶液を滴加した。添加後、反応混合物を室温で1時間攪拌し、続いて蒸発乾固させて、黄色のゴムを得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物を黄色の固体として得た(385 mg、93%)。MS (ESI): $m/z = 325.2$ [M-H]⁻.

【0358】

工程(b) rac-ベンジル(4aS, 8aS)-3-オキソヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-6(5H)-カルボキシレート

【0359】

乾燥THF(4 mL)中rac-ベンジル(3S, 4S)-3-(2-クロロアセトアミド)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(385 mg、1.18 mmol)の攪拌した溶液へ、NaH(67.9 mg、1.7 mmol)を0℃で加えた。混合物を室温に到達させ、次いでアルゴン雰囲気下で90分間攪拌した。H₂O(5 mL)を加え、攪拌を室温で10分間続けた。THFを反応混合物から真空中で除去した。残渣をDCMで処理し、有機相をH₂O及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、フィルタにかけ、次いで真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィ(12 g 逆相カラム、水(0.1% FA)中で勾配0~100% ACN(0.1% FA))により精製して、所望の生成物を白色の固体として得た(133 mg、38.9%)。MS (ESI): $m/z = 291.3$ [M+H]⁺.

【0360】

BB7a及びBB7b

4-ニトロフェニル(4aR, 8aS)-3-オキソヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-6(5H)-カルボキシレート(BB7a)

及び

4-ニトロフェニル(4aS, 8aR)-3-オキソヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-6(5H)-カルボキシレート(BB7b)

【0361】

0℃である乾燥DCM(125 mL)中rac-(4aR, 8aS)-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン;二塩酸塩(4.5 g、19.6 mmol、BB1)の懸濁液へ、DIPEA(6.35 g、8.58 mL、49.1 mmol)を加え、続いてクロロ蟻酸4-ニトロフェニル(4.35 g、21.6 mmol)を加えた。反応混合物を0℃で10分間攪拌し、室温で2時間攪拌した。粗反応物をDCMで希釈し、飽和Na₂CO₃水溶液による抽出のために分液漏斗中へ移動させた。有機相を回収し、水相をDCMで逆抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、蒸発乾固させて、6.62 gの粗ラセミ生成物(BB7)を黄色の固体として産生した。粗材料をキラルSFC分離に直接供して、エナンチオマーBB7b(2.72 g、第2の溶出エナンチオマー)を黄色の固体として、エナンチオマーBB7a(3.

10

20

30

40

50

25 g、第1の溶出エナンチオマー)を明るいページュの固体だがBB7bで汚染された固体として産生した。更なるSFCキラル分離を行って、2.71 gのBB7aを産生した。どちらのエナンチオマーについても、MS (ESI) : $m/z = 322.2$ [M+H]⁺.

【0362】

BB8

5-tert-ブチル-2-(4-ピペリジルメチル)オキサゾール; 塩酸塩

【0363】

ジエチルエーテル (2.59 mL、5.18 mmol) 中 2 M の HCl 中の tert-ブチル 4-[(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (167 mg、518 μmol) の溶液を、室温で 5 時間攪拌した後、別のジエチルエーテル中 2 M の HCl の 1.29 mL (2.59 mmol) を加えた。白色の懸濁液を室温で一晩攪拌した。混合物を氷浴中で冷却し、次いでフィルタにかけ、ジエチルエーテルで洗浄して、所望の化合物を無色の固体として得た (0.126 g、94.0%)。MS (ESI) : $m/z = 223.2$ [M+H]⁺.

【0364】

工程 (a) (5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルトリフェニルホスホニウムブロミド

【0365】

ジエチルエーテル (5 mL) 中 2-(ブロモメチル)-5-(tert-ブチル)オキサゾール (600 mg、2.75 mmol、CAS RN: 1334492-54-4) の溶液に、トリフェニルホスフィン (722 mg、2.75 mmol、CAS RN: 603-35-0) を加え、混合物を室温で 64 時間攪拌した。懸濁液を氷浴中で冷却し、次いでフィルタにかけた。フィルタケーキを少量の冷たいジエチルエーテルで洗浄して、所望の化合物を明るい黄色の固体として得た (0.864 g、65.4%)。MS (ESI) : $m/z = 400.2$ [M-Br+H]⁺.

【0366】

工程 (b) tert-ブチル 4-[(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチレン]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0367】

THF (7 mL) 中 (5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (355 mg、739 μmol) の氷冷懸濁液へ、THF (738 μL、738 μmol) 中 1 M のカリウム tert-ブチレート溶液を加え、反応物をこの温度で 15 分間攪拌した。次いで、tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (162 mg、813 μmol、CAS RN: 79099-07-3) を混濁物に加え、オレンジ色の溶液を加え、攪拌を 0 °C で別に 15 分間続け、その後室温で 42 時間攪拌した。反応混合物を半飽和 NH₄Cl 水溶液及び EtOAc に注ぎ、層を分離した。水層を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけ、シリカゲルで処理し、蒸発させた。化合物を、シリカゲルクロマトグラフィによって 12 g のカラム上にて n-ヘプタン: EtOAc (100:0~50:50) の勾配で溶出する MPLC システムを用いて精製して、所望の化合物を無色の固体として得た (0.180 mg; 76.0%)。MS (ESI) : $m/z = 321.3$ [M+H]⁺.

【0368】

工程 (c) tert-ブチル 4-[(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0369】

MeOH (1 mL) 及び EtOAc (1 mL) 中の tert-ブチル 4-[(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチレン]ピペリジン-1-カルボキシレート (180 mg、562 μmol) の溶液に、Pd/C 10% (17.9 mg、16.9 μ

10

20

30

40

50

mol)を加え、懸濁液を水素雰囲気下において1.3バールで2時間攪拌した。懸濁液をマイクロフィルタにかけ、濾液を蒸発させて、所望の化合物を無色の油として得た(0.167g; 92.2%)。MS(ESI): $m/z = 323.3$ [M+H]⁺。

【0370】

BB12

4-[(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル]-4-メチルピペリジン;
塩酸塩

【0371】

EtOAc(1.5mL)中tert-ブチル4-[(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル]-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(186mg、0.520mmol)の溶液に、EtOAc(4M、1.5mL)中HClを0℃で加えた。溶液を15℃で3時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮し、次いで凍結乾燥により乾燥して、所望の生成物を白色の固体として得た(64.0mg、0.220mmol、収率40.3%)。MS(ESI): $m/z = 258$ [M+H]⁺。

【0372】

工程(a) tert-ブチル4-メチル-4-(メチルスルホニルオキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0373】

DCM(5mL)中のtert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(500mg、2.14mmol、CAS RN: 614730-97-1)の溶液に、NEt₃(0.45mL、3.22mmol)及びメタン
スルホニルクロリド(0.23mL、3.0mmol)を0℃で加えた。混合物を、0℃
で2時間攪拌した。混合物を水(各3mL)により0℃で2回洗浄し、Na₂SO₄上で
乾燥した。有機層を真空中で濃縮して、所望の化合物を無色の油として産生した(766
mg、2.46mmol、98.5%)。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。
MS(ESI): $m/z = 256$ [M-56+H]⁺。

【0374】

工程(b) tert-ブチル4-[(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル]-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

【0375】

DMF(5mL)中tert-ブチル4-メチル-4-(メチルスルホニルオキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(450mg、1.46mmol)の溶液に、Cs₂CO₃(620mg、1.9mmol)及び2-クロロ-4-フルオロフェノール(0.14mL、1.46mmol)を15℃で加えた。混合物を90℃まで加熱し、16時間攪拌した。反応溶液をEtOAc(10mL)で希釈し、ブライン(各10mL)で2回洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。有機層を真空下で濃縮して、粗生成物(0.7g)を明るい黄色の油として得た。粗生成物を分取HPLCにより精製し、凍結乾燥して、所望の化合物を無色の固体として得た(186mg、0.520mmol、収率35.5%)。MS(ESI): $m/z = 302$ [M-56+H]⁺。

【0376】

BB15

4-[(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル]-4-フルオロピペリジン;
塩酸塩

【0377】

EtOAc(2mL)中tert-ブチル4-[(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル]-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(220mg、0.610mmol)の溶液に、HCl/EtOAc(0.4mL、3.6mmol)を0℃で加えた。溶液を15℃で2.5時間攪拌した。溶液を真空中で濃縮し、次いで凍結乾燥により乾燥して、所望の生成物を白色の固体として得た(136.7mg、75.4%)。

【0378】

工程 (a) *tert*-ブチル 4-フルオロ-4-(メチルスルホニルオキシメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【0379】

DCM (5 mL) 中 *tert*-ブチル 4-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 (500 mg、2.14 mmol) の溶液に、NEt₃ (0.45 mL、3.22 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (0.23 mL、3 mmol) を 0℃ で加えた。混合物を、0℃ で 2 時間攪拌した。混合物を H₂O (各 3 mL) により 0℃ で 2 回洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。有機層を濃縮して、化合物を無色の油として得た (766 mg、98.5%)。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。MS (ESI): *m/z* = 256 [M-56+H]⁺.

10

【0380】

工程 (b) *tert*-ブチル 4-[(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル]-4-フルオロ-4-ピペリジン-1-カルボキシレート

【0381】

DMF (4 mL) 中 *tert*-ブチル 4-フルオロ-4-(メチルスルホニルオキシメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (383 mg、1.23 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (601 mg、1.85 mmol)、2-クロロ-4-フルオロフェノール (0.13 mL、1.35 mmol)、及び 2-クロロ-4-フルオロフェノール (0.13 mL、1.35 mmol) を 15℃ で加えた。混合物を 85℃ まで加熱し、16 時間攪拌した。混合物を EtOAc (各 5 mL) により 15℃ で 3 回抽出し、合わせた有機層をブライン (各 5 mL) で 3 回洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけ、蒸発させた。粗生成物を分取 HPLC によって精製し、凍結乾燥により乾燥して、所望の化合物を明るい黄色の油として得た (275 mg、0.760 mmol、61.5%)。MS (ESI): *m/z* = 306 [M-56+H]⁺.

20

【0382】

BB16

rac-(4*aR*, 8*aS*)-6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2*H*-ピリド [4, 3-*b*] [1, 4] オキサジン-3(4*H*)-オン

【0383】

30

不活性雰囲気下において 0℃ まで冷却した乾燥 DMF (9 mL) 中 *rac*-(4*aR*, 8*aS*)-ヘキサヒドロ-2*H*-ピリド [4, 3-*b*] [1, 4] オキサジン-3(4*H*)-オン; 二塩酸塩 (450 mg、1.96 mmol、BB1) の懸濁液へ、DIPEA (787 mg、1.06 mL、6.09 mmol) 及びクロロ蟻酸 4-ニトロフェニル (475 mg、2.36 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。ピペリジン-4-イルメタノール (271 mg、2.36 mmol、CAS RN: 6457-49-4) 及び DIPEA (381 mg、515 µL、2.95 mmol) を加え、反応混合物を 100℃ で 14 時間攪拌した。揮発物を真空中で除去し、粗残渣を、DCM 及び MeOH (5%~25%) の溶出液混合物を用いる 24 g の SiO₂ カラムでフラッシュクロマトグラフィにより精製した。粗生成物を SFC 精製に供して、所望の化合物を明るい黄色の油として産生した (338 mg)。MS (ESI): *m/z* = 298.3 [M+H]⁺.

40

【0384】

BB17

4, 4-ジフルオロ-1-(ピペリジン-4-イルメチル)ピペリジン; 二塩酸塩

【0385】

ジオキサン (2.5 mL) 中 *tert*-ブチル 4-((4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (453 mg、1.07 mmol) の溶液に、HCl (ジオキサン中 4.0 M 溶液) (2.67 mL、10.7 mmol) を加え、反応混合物を室温で 14 時間攪拌した。揮発物を真空中で除去して、所望の化

50

化合物を白色の固体として産生した (286 mg)。これは更なる精製をせずに次の工程で
使用した。MS (ESI) : $m/z = 219.3$ [M+H]⁺.

【0386】

工程 (a) tert-ブチル 4-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0387】

乾燥 DMF (4 mL) 中 tert-ブチル 4-(ブromoメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.5 g、1.8 mmol、CAS RN: 158407-04-6) の溶液に、4,4-ジフルオロピペリジン; 二塩酸塩 (425 mg、2.7 mmol) 及び Cs₂CO₃ (1.17 g、3.59 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を、80 °C でマイクロウェーブ照射下において 60 分間攪拌した。不溶物を濾過により除去し、次いで濾液を真空中で濃縮し、得られた粗残渣を DCM 中に懸濁し、セライトのパッドを通してフィルタにかけて、粗い黄色の油を得た。これを、フラッシュクロマトグラフィにより SiO₂ カラム上で、n-ヘプタン及び EtOAc (10%~60%) の溶出液混合物を用いて精製して、所望の生成物を無色の油として産生した (453 mg)。化合物は更に精製することなく次の工程に進めた。MS (ESI) : $m/z = 319.3$ [M+H]⁺.

【0388】

BB19

N-(アゼチジン-3-イルメチル)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン; ビス(トリフルオロアセテート)塩

【0389】

DCM (10 mL) 中 tert-ブチル 3-(((2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1 g、2.42 mmol) の溶液に、TFA (5.53 g、3.74 mL、48.5 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、所望の化合物を無色の油として産生した (1.29 g)。MS (ESI) : $m/z = 313.5$ [M+H]⁺.

【0390】

工程 (a) tert-ブチル 3-(((2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0391】

隔壁を有する乾燥フラスコへ、窒素下において、tert-ブチル 3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (0.852 g、4.57 mmol)、トリエチルアミン (1.39 g、1.91 mL、13.7 mmol)、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン (1.11 g、780 µL、4.57 mmol)、及び乾燥 DCM (28 mL) を加えた。DCM 中の四塩化チタン 1M (2.29 mL、2.29 mmol) を、シリンジを介して氷冷フラスコに加えた (発熱性)。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで MeOH (8.79 g、11.1 mL、274 mmol) 中 NaCNBH₃ (862 mg、13.7 mmol) の溶液で注意深くクエンチし、一晩攪拌した。反応を飽和 NaHCO₃ 溶液で塩基性化した。得られた不溶性材料をセライト上でフィルタにかけた。濾液を DCM で抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。粗材料を、フラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、50 g、n-ヘプタン中 0%~50% EtOAc) によって精製して、tert-ブチル 3-(((2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレートを産生した。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。

【0392】

BB26

3-クロロ-4-(4-ピペリジルメトキシ)ベンゾニトリル; 塩酸塩

【0393】

EtOAc (3 mL) 中 *tert*-ブチル 4-[(2-クロロ-4-シアノフェノキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg、0.860 mmol) の溶液に、EtOAc 中 HCl (4 M、2.0 mL) を 0℃ で加えた。溶液を 15℃ で 3 時間撹拌した。溶液を真空中で濃縮し、次いで凍結乾燥により乾燥して、所望の生成物を白色の固体として得た (238 mg、0.830 mmol、収率 96%)。MS (ESI) : $m/z = 251$ [M+H]⁺。

【0394】

工程 (a) *tert*-ブチル 4-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

10

【0395】

DCM (200 mL) 中 *N*-Boc-4-ピペリジンメタノール (10.0 g、46.5 mmol、1 等量) の溶液に、NEt₃ (7.04 g、69.7 mmol) を加え、次いでメタンスルホニルクロリド (3.95 mL、51.1 mmol) を 0℃ で加え、混合物を 0℃ で 1 時間撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、水相を DCM (各 50 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、真空下で濃縮した。残渣はいかなる精製もすることなく直接使用した。MS (ESI) : $m/z = 238.1$ [M+H]⁺。

【0396】

工程 (b) *tert*-ブチル 4-[(2-クロロ-4-シアノフェノキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【0397】

DMF (7 mL) 中 *tert*-ブチル 4-(メチルスルホニルオキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (700 mg、2.39 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (855 mg、2.62 mmol) 及び 3-クロロ-4-ヒドロキシベンズニトリル (0.25 mL、2.39 mmol) を 15℃ で加えた。混合物を 85℃ まで加熱し、16 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc (8 mL) により 15℃ で希釈し、ブライン (各 8 mL) で 3 回洗浄し、合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、蒸発させた。無色の残渣 (0.75 g) を、分取 HPLC によって精製し、凍結乾燥によって乾燥して、所望の生成物を白色の固体として得た (531 mg、1.51 mmol、53.4%)。MS (ESI) : $m/z = 295$ [M-56+H]⁺。

30

【0398】

BB27

4-((4-(トリフルオロメチル)-1*H*-イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン; 塩酸塩

【0399】

ジオキサン (3 mL) 中 *tert*-ブチル 4-((4-(トリフルオロメチル)-1*H*-イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (430 mg、1.29 mmol) の溶液に、HCl (ジオキサン中 4 M 溶液; 3.22 mL、12.9 mmol) を加え、反応混合物を室温で 14 時間撹拌した。揮発物を真空中で除去して、粗生成物を得た (362 mg)。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。MS (ESI) : $m/z = 234.2$ [M+H]⁺。

40

【0400】

工程 (a) *tert*-ブチル 4-((4-(トリフルオロメチル)-1*H*-イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0401】

乾燥 DMF (4 mL) 中 *tert*-ブチル 4-(ブromoメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.5 g、1.8 mmol、CAS RN: 158407-04-6) の溶液に、4-(トリフルオロメチル)-1*H*-イミダゾール (293 mg、2.16 mmol) 及び Cs₂CO₃ (1.17 g、3.59 mmol) を加えた。次いで、反応混合

50

物を80℃で14時間攪拌した。不溶物をフィルタにかけることで除去し、濾液を真空中で濃縮した。粗残渣をDCM中に懸濁し、セライトのパッドを通じてフィルタにかけて、黄色の油を得た。これを、フラッシュクロマトグラフィによってSiO₂カラムで、n-ヘプタン及びEtOAc(10%~90%)の溶出液混合物を用いて精製した。これにより、所望の生成物の第1のフラクション(301mg)が無色の油として得られ、所望の生成物と不純物との混合物の第2のフラクション(261mg)が得られた。第2のフラクションをSFC精製に供し、精製された生成物を第1のフラクションと合わせて、430mgの所望の生成物を無色の油として産生した。MS(ESI): m/z = 334.2 [M+H]⁺.

[0402]

BB29

3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)アゼチジン

[0403]

トリフルオロ酢酸(2g、1.35mL、17.5mmol)を、DCM(4.37mL)中tert-ブチル3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(320mg、875μmol)の溶液に加え、溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた青白い油(470mg)をEtOAcで希釈し、Na₂CO₃水溶液で洗浄した。水相をEtOAcで3回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、減圧下で濃縮して、化合物を黄色の油として得た(259mg、877μmol)。MS(ESI): m/z = 266.1 [M+H]⁺.

[0404]

工程(a) tert-ブチル3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

[0405]

DCM(13.4mL)中の2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール(525mg、357μL、2.67mmol)、tert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(500mg、2.67mmol、CAS RN: 142253-56-3)、及びトリフェニルホスフィン(770mg、2.94mmol)の溶液に、DIAD(594mg、571μL、2.94mmol)を滴加し、反応物を室温で17時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液(20mL)の添加によってクエンチした。相を分離し、水相をDCMで2回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮乾固した。残渣をEtOH(7mL)に溶解し、EtOH(2mL、0.5M)中の塩化亜鉛(218mg、1.6mmol)の均一溶液を加えた。混合物を30分間攪拌し、その間に白色の固体を沈殿させた。白色固体をフィルタにかけて除去し、EtOHで洗浄した。濾液を濃縮して、白色沈殿を有する黄色の油を得た。粗物質をIsolute上に固定化し、カラムクロマトグラフィ(40g、ヘプタン中0~30% EtOAc)によって精製して、標題化合物を白色の固体として得た(764.6mg、1.99mmol、74.4%)。MS(ESI): m/z = 310.1 [M-56+H]⁺.

[0406]

BB30

N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩

[0407]

DCM(1mL)中tert-ブチル4-(ベンジル(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.080g、221μmol)の溶液に、ジエチルエーテル中2MのHCl(1.1mL、2.21mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで真空下において22℃で濃縮して、所望の化合物を無色の油として産生した(63mg)(BB30)。MS(ESI): m/z = 263.18 [M+H]⁺.

【0408】

工程 (a) *tert*-ブチル 4- (ベンジル (2-ヒドロキシエチル) カルバモイル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【0409】

10 mL のガラスチューブにおいて、DMF (2 mL) 中 1- (*tert*-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボン酸 (0.1 g、436 μ mol) へ、2- (ベンジルアミノ) エタン-1-オール (72.5 mg、480 μ mol)、DIPEA (169 mg、229 μ L、1.31 mmol)、及び HATU (182 mg、480 μ mol) を加え、室温で 1 時間攪拌し、H₂O/DCM で抽出した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、20 g、*n*-ヘプタン中 50%~100% EtOAc) により精製して、化合物を明るい黄色の油として産生した (156 mg)。

10

【0410】

BB31

N-ベンジルピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩

【0411】

tert-ブチル 4- (ベンジルカルバモイル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.138 g、433 μ mol) を DCM (1 mL) 中に溶解し、ジエチルエーテル中 2 M の HCl (2.17 mL、4.33 mmol) を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌した。残渣を真空中で濃縮して、化合物 (108 mg) を無色の油として産生した。MS (ESI): $m/z = 219.15$ [M+H]⁺。

20

【0412】

工程 (a) *tert*-ブチル 4- (ベンジルカルバモイル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【0413】

10 mL のガラスチューブにおいて、DMF (2 mL) 中 1- (*tert*-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボン酸 (0.1 g、436 μ mol) へ、フェニルメタンアミン (51.4 mg、52.4 μ L、480 μ mol)、DIPEA (169 mg、229 μ L、1.31 mmol)、及び HATU (182 mg、480 μ mol) を加え、室温で 2 時間攪拌し、H₂O/DCM で抽出した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、20 g、*n*-ヘプタン中 50%~100% EtOAc) により精製して、化合物を無色の油として産生した (0.138 g)。

30

【0414】

BB32

4- ((4- (*tert*-ブチル) -1H-ピラゾール-1-イル) メチル) ピペリジン; 塩酸塩

【0415】

ジオキサン (1 mL) 中 *tert*-ブチル 4- ((4- (*tert*-ブチル) -1H-ピラゾール-1-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg、311 μ mol) の溶液に、HCl (ジオキサン中 4.0 M 溶液; 1.17 mL、4.67 mmol) を加え、反応混合物を室温で 14 時間攪拌した。揮発物を真空中で除去して、84 mg の粗生成物を得た。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。MS (ESI): $m/z = 222.3$ [M+H]⁺。

40

【0416】

工程 (a) *tert*-ブチル 4- ((4- (*tert*-ブチル) -1H-ピラゾール-1-イル) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【0417】

乾燥 DMF (4 mL) 中 *tert*-ブチル 4- (ブロモメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.5 g、1.8 mmol、CAS RN: 158407-04-6) の溶液に、4- (*tert*-ブチル) -1H-ピラゾール (268 mg、2.16 mmol) 及び NaH (86.3 mg、2.16 mmol) を加えた。反応混合物を 80°C で 14

50

時間攪拌した。反応を、飽和 NH_4Cl 水溶液を数滴加えてクエンチし、 DCM と飽和 NaHCO_3 水溶液とを分離するため分液漏斗中に移した。有機相を回収し、水相を DCM で逆抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸発乾固した。粗材料を n -ヘプタンと EtOAc との混合物（5%～60%）で溶出する SiO_2 カラムを用いたフラッシュクロマトグラフィにより精製して、所望の化合物を無色の油として産生した（102mg）。 $\text{MS}(\text{ESI}) : m/z = 322.3 [\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0418】

BB33

（2R, 4aR, 8aS）-2-メチル-4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-4H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン

10

【0419】

EtOAc （16mL）及び MeOH （16mL）中の6-ベンジル-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3（4H）-オン（異性体A、1.10g、4.26mmol）の溶液へ、アルゴン下において、 Pd-C （227mg、213 μmol ）を加え、懸濁液を水素雰囲気（バルーン）下において1バルで24時間攪拌した。懸濁液をマイクロガラスフィルタにかけ、不活性ガス下において20mLの EtOAc で洗浄した。濾液を蒸発させて、BB33を無色の固体として得た（715mg）。 $\text{MS}(\text{ESI}) : m/z = 170.8 [\text{M} + \text{H}]^+$ 。
注：還元中に形成された単一のエナンチオマーのみ。

【0420】

20

工程（a）2-メチル-4H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン

【0421】

DMF （100mL）中3-アミノピリジン-4-オール（2.5g、22.7mmol）の溶液に、2-クロロプロパノイルクロリド（3.03g、2.31mL、23.8mmol）を滴加し、混合物を室温で30分間攪拌した。 K_2CO_3 （7.84g、56.8mmol）を添加した後、懸濁液を100℃（油浴）まで20時間加熱した。 DMF を真空中で除去し、次いで100mLの EtOAc を加え、室温で10分間攪拌し、50mLの H_2O で洗浄し、 EtOAc で3回抽出した。有機相を合わせ、 MgSO_4 で乾燥し、真空下で濃縮して、3.72gの2-メチル-4H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オンを産生した。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。

30

【0422】

工程（b）6-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-6-イウムブロミド

【0423】

DCM （32mL）及び MeOH （8mL）中2-メチル-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3（4H）-オン（3.72g、22.7mmol）の懸濁液を、（ブロモメチル）ベンゼン（4.65g、3.23mL、27.2mmol）で処理し、混合物を室温で60時間攪拌した。懸濁液を形成し、これを0℃まで冷却し、20mLの n -ヘキサンを加え、次いで沈殿物をフィルタにかけた。残渣を15mLの冷たい DCM/n -ヘキサンの混合物で洗浄して、化合物をオフホワイトの固体として産生した（5.2g）。 $\text{MS}(\text{ESI}) : m/z = 255 [\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

【0424】

工程（c）6-ベンジル-2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3（4H）-オン

【0425】

EtOH （38mL）中6-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-6-イウムブロミド（5.2g、15.5mmol）の懸濁液へ、 NaBH_4 （763mg、20.2mmol）（発熱性、22℃～30℃、黄色懸濁液）の少しずつを加えた。発熱反応が消えた後、混合物を室温で3時間、次いで60℃で1時間、そして22℃で1時間攪拌した。反応混合物を蒸発さ

50

せ、 H_2O と EtOAc とに分割し、層を分離した。水層を EtOAc で1回抽出した。有機層を H_2O で2回洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、フィルタにかけ、シリカゲルで処理し、蒸発させた。化合物を、シリカゲルクロマトグラフィによって120gのカラム上で n -ヘプタン： EtOAc （30分で50～100）の勾配で溶出するMPLCシステムを用いて精製して、化合物を明るい黄色の固体を得た（2.48g）。これは更に精製することなく次の工程で使用することができた。

【0426】

工程（d）6-ベンジル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2H-ピリド
[4,3-b] [1,4] オキサジン-3（4H）-オン

【0427】

エナンチオマーを、分取キラルHPLC（Chiralcel ODカラム）によって EtOH （0.05%の NH_4OAc 含有）： n -ヘプタン（10：90）の均一濃度混合物を用いて分離した。フラクションを蒸発させて、所望の化合物を明るい黄色の固体として得た（異性体A 1.17g、異性体B 1.10g）。

【0428】

BB34

N-（アゼチジン-3-イルメチル）-2,2,2-トリフルオロ-1-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）エタン-1-アミン

【0429】

100mLのニツ口フラスコにおいて、ベンジル3-（（（2,2,2-トリフルオロ-1-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）アミノ）メチル）アゼチジン-1-カルボキシレート（0.913g、2.05mmol）を、THF（5mL）及び MeOH （5mL）の混合物中に溶解した。 Pd/C 10%（109mg、102 μmol ）をアルゴン下に加えた。フラスコをパージし、 H_2 ガスで再充填した（3回）。次いで、反応混合物を25℃で4時間攪拌した。懸濁液をデカライトでフィルタにかけ、濃縮し、得られた標題化合物（611mg、無色油）を、次の工程に直接使用した。MS（ESI）： m/z = 313.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0430】

工程（a）ベンジル3-（（（2,2,2-トリフルオロ-1-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）アミノ）メチル）アゼチジン-1-カルボキシレート

【0431】

隔壁を有する乾燥フラスコへ、ベンジル3-（アミノメチル）アゼチジン-1-カルボキシレート（0.5g、2.27mmol）、 NEt_3 （689mg、949 μL 、6.81mmol）、2,2,2-トリフルオロ-1-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）エタン-1-オン（554mg、391 μL 、2.27mmol）、及び乾燥DCM（15mL）を加えた。DCM中の四塩化チタン1M（1.13mL、1.13mmol）をシリンジで加え、フラスコを氷浴（発熱性）で冷却した。反応物を室温で一晩攪拌し、 MeOH （4.36g、5.51mL、136mmol）及び酢酸（0.1mL）中の NaCNBH_3 （428mg、6.81mmol）の溶液で注意深くクエンチし、室温で一晩攪拌した。反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液で塩基性化し、得られた不溶性材料をセライト上でフィルタにかけ除去した。濾液をDCMで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、50g、 n -ヘプタン中0%～50% EtOAc ）により精製して、所望の化合物を無色の油として産生した（913mg）。MS（ESI）： m/z = 447.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0432】

BB35

N-（アゼチジン-3-イルメチル）-1-（2,4-ジクロロフェニル）-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン

【0433】

100 mL のニツロフラスコにおいて、ベンジル 3-((1-(2,4-ジクロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (0.660 g、1.48 mmol) を EtOAc (20 mL) 中に溶解して、無色の溶液を得た。Pd/C 10% (78.5 mg、73.8 μ mol) をアルゴン下で加えた。フラスコをパージし、H₂ ガスで再充填した (3 回)。反応混合物を 25 °C で 4 時間攪拌した。LC-MS は、標題生成物 N-(アゼチジン-3-イルメチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンと、脱ハロゲン化副生成物 N-(アゼチジン-3-イルメチル)-1-(2-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン及び N-(アゼチジン-3-イルメチル)-1-フェニル-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンとの混合物を示した。反応混合物をデカライト上でフィルタにかけ、真空中で濃縮し、次の工程に直接使用した。

【0434】

工程 (a) ベンジル 3-[[[1-(2,4-ジクロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチリデン]アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0435】

隔壁を有する乾燥フラスコへ、窒素下において、ベンジル 3-(アミノメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (0.500 g、2.27 mmol、CAS RN: 1016731-24-0)、NEt₃ (689 mg、949 μ L、6.81 mmol)、1-(2,4-ジクロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オン (556 mg、2.27 mmol、及び乾燥 DCM (16.4 mL) を加えた。四塩化チタン (DCM 中 1 M 溶液; 1.13 mL、1.13 mmol) を、シリンジによって氷冷フラスコへ加えた (発熱性)。反応物を室温で一晩攪拌し、MeOH (4.36 g、5.51 mL、136 mmol) 中 NaCNBH₃ (428 mg、6.81 mmol) の溶液で注意深くクエンチし、6 時間攪拌した。LCMS は反応がイミンで停止することを示した。

【0436】

反応を飽和 NaHCO₃ で塩基性化した。得られた不溶性材料をセライト上でフィルタにかけ、濾液を DCM で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、50 g、n-ヘプタン中 0%~50% EtOAc) により精製して、所望の化合物を無色の油として得た (1 g)。

【0437】

工程 (b) ベンジル 3-((1-(2,4-ジクロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0438】

25 mL のニツロフラスコにおいて、ベンジル 3-[[[1-(2,4-ジクロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチリデン]アミノ]メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート (1 g、2.25 mmol) を THF (10 mL) 及び MeOH (1 mL) 中に溶解して、無色の溶液を得た。酢酸 (135 mg、129 μ L、2.25 mmol) 及び NaCNBH₃ (423 mg、6.74 mmol) を加えた。反応混合物を 25 °C で 6 時間攪拌した。反応を飽和 NaHCO₃ で塩基性化した。得られた不溶性材料をセライト上でフィルタにかけ、濾液を DCM で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、50 g、ヘプタン中 0%~50% EtOAc) により精製して、標題化合物を無色の油として得た (660 mg)。これは更に精製することなく次の工程で使用した。

【0439】

BB36

cis-4-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)-3-メチルピペリジン; 塩酸塩

【0440】

tert-ブチル cis-4-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)-

10

20

30

40

50

3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (115 mg、321 μmol) を DCM (2 mL) 中に溶解し、エーテル中 2 M の HCl (161 μL 、321 μmol) を加えた。反応物を室温で 6 時間攪拌し、次いで溶媒を真空中で除去した。粗生成物 (94 mg、無色の泡) を、精製することなく次の工程で使用した。MS (ESI): $m/z = 258.2$ [M+H]⁺.

【0441】

工程 (a) tert-ブチル cis-4-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

【0442】

光延反応: 50 mL の四ツ口スルホン化フラスコ中で、アルゴン下において、tert-ブチル cis-4-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (840 mg、3.66 mmol) を THF (15 mL) 中に溶解し、2-クロロ-4-フルオロフェノール (590 mg、439 μL 、4.03 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (1.06 g、4.03 mmol) を加えた。透明な溶液を室温で 5 分間攪拌し、次いで 0~2 °C まで冷却し、DEAD (702 mg、638 μL 、4.03 mmol) を 10 分間かけて加えた。反応混合物を 2~4 °C で 1 時間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。50 mL のジエチルエーテルを加え、混合物を 2 x 25 mL の水、3 x 20 mL の 1 N NaOH、1 x 20 mL のブラインで洗浄し、有機相を Mg₂SO₄ で乾燥し、溶媒を真空中で除去した後、2.7 g の黄色の油を得た。トリフェニルホスフィノキンドを除去するために、残渣を n-ヘプタン/ジエチルエーテル中で 30 分間攪拌し、固体をフィルタにかけて除去し、濾液を真空中で濃縮して、1.8 g の粗生成物を得た。これを、フラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、50 g、ヘプタン中 0%~30% EtOAc、40 分): tert-ブチル cis-4-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート、1.21 g の白色固体によって精製した。

【0443】

BB39

3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキシ)アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩

【0444】

DCM (5 mL) 中 tert-ブチル 3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (415 mg、1.14 mmol) の溶液に、TFA (1.3 g、875 μL 、11.4 mmol) を加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。揮発物を真空中で除去して、455 mg の明るい黄色の油を産生した。これは更に精製することなく次の工程で使用した。MS (ESI): $m/z = 266.1$ [M+H]⁺.

【0445】

工程 (a) tert-ブチル 3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0446】

乾燥 THF (5 mL) 中 tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート (200 mg、1.15 mmol) の溶液に、カリウム tert-ブトキシド (THF 中 1.65 M 溶液、735 μL 、1.21 mmol) を加え、反応混合物を室温で 15 分間攪拌した後、1-(ブロモメチル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (315 mg、1.15 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を室温で 14 時間攪拌した。粗反応物を EtOAc で希釈し、1 M NaHCO₃ 水溶液で抽出し、有機相を回収し、水相を EtOAc で逆抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、蒸発乾固して、粗生成物 418 mg を産生した。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。MS (ESI): $m/z = 310.1$ [M-56+H]⁺.

【0447】

BB40

N-(アゼチジン-3-イル)-2-クロロ-4-フルオロ-ベンズアミド;トリフル
オロ酢酸塩

【0448】

DCM (3.5 mL) 中 *tert*-ブチル 3-[(2-クロロ-4-フルオロ-ベンゾ
イル) アミノ] アゼチジン-1-カルボキシレート (346 mg、1.05 mmol) の
溶液に、TFA (0.7 mL) を 0℃ で加えた。溶液を 0℃ で 2 時間攪拌した。反応物を
真空中で濃縮して、粗生成物 (600 mg) を明るい黄色の油として得た。粗生成物を分
取 HPLC (H₂O 及び MeCN 中 0.1% TFA) によって精製し、凍結乾燥によって
乾燥して、所望の化合物を無色の固体として得た (223 mg、0.650 mmol、収
率 59.2%)。MS (ESI): $m/z = 229$ [M+H]⁺.

10

【0449】

工程 (a) *tert*-ブチル 3-[(2-クロロ-4-フルオロ-ベンゾイル) アミノ
] アゼチジン-1-カルボキシレート

【0450】

THF (10 mL) 中 2-クロロ-4-フルオロ安息香酸 (500 mg、2.86 mm
ol)、1-Boc-3-(アミノ) アゼチジン (493 mg、2.86 mmol)、及
び DMAP (35.0 mg、0.290 mmol) の溶液に、1-(3-ジメチルアミノ
プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (714 mg、3.72 mmol) を 0℃
で加えた。混合物を 30℃ まで加熱し、16 時間攪拌した。反応溶液を EtOAc (5 mL) 20
で希釈し、ブライン (各 10 mL) で 3 回洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。有機
層を真空中で濃縮して、粗生成物 (0.72 g) を明るい黄色の油として得た。粗生成物
を分取 HPLC により精製し、凍結乾燥して、所望の化合物を無色の固体として得た (5
46 mg、1.66 mmol、収率 57.9%)。MS (ESI): $m/z = 273$ [M
-56+H]⁺.

20

【0451】

BB41

N-(アゼチジン-3-イルメチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチル-1-
[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エタンアミン;トリフルオロ酢酸塩

【0452】

DCM (5 mL) 中 *tert*-ブチル 3-((メチル (2,2,2-トリフルオロ-1-
-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-
カルボキシレート (0.256 g、600 μmol) の溶液に、TFA (1.37 g、9
25 μL、12 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応
混合物を真空中で濃縮して、所望の化合物を無色の油として得た (268 mg)。MS (2
ESI): $m/z = 327.4$ [M+H]⁺.

30

【0453】

工程 (a) *tert*-ブチル 3-((メチル (2,2,2-トリフルオロ-1-(4-
(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキ
シレート

40

【0454】

隔壁及び 3 Å 分子ふるいを有する乾燥フラスコに、窒素下において、*tert*-ブチル
3-((メチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (0.300 g、2
93 μL、1.5 mmol)、TEA (455 mg、626 μL、4.49 mmol)、
2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-
オン (363 mg、255 μL、1.5 mmol)、及び乾燥 DCM (9.86 mL) を
加えた。DCM 中の四塩化チタン 1 M (749 μL、749 μmol) を、シリンジを介
して氷冷フラスコに加えた (発熱性)。反応物を室温で一晩攪拌し、MeOH (282 mg、
4.49 mmol) 中 NaCNBH₃ (3.64 mL、89.9 mmol) の溶液で
注意深くクエンチし、室温で 2 時間攪拌した。反応を飽和 NaHCO₃ 溶液で塩基性化し

50

た。得られた不溶性材料をセライト上でフィルタにかけ、濾液をDCMで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、50 g、*n*-ヘプタン中0%~50% EtOAc）により精製し、次の工程で直接使用した。

【0455】

BB42

N-メチル-N-（ピペリジン-4-イル）-1-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロパン-1-カルボキサミド塩酸塩

【0456】

DCM（2 mL）中tert-ブチル4-（N-メチル-1-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロパン-1-carboxamido）ピペリジン-1-カルボキシレート（0.301 g、706 μmol ）の溶液に、ジエチルエーテル中2 MのHCl（3.53 mL、7.06 mmol）を加えた。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで真空下において22℃で濃縮して、256 mgのBB42をオフホワイトの固体として得た。MS（ESI）： m/z = 327.2 [M+H]⁺

10

【0457】

工程（a）tert-ブチル4-（N-メチル-1-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロパン-1-カルボキサミド）ピペリジン-1-カルボキシレート

【0458】

20 mLのガラスチューブ中において、DMF（5 mL）中1-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）シクロプロパン-1-カルボン酸（177 mg、770 μmol ）に、HATU（293 mg、770 μmol ）及びDIPEA（271 mg、367 μL 、2.1 mmol）を加えた。反応混合物を15分間攪拌し、次いで、tert-ブチル4-（メチルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（0.15 g、700 μmol ）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水/DCMで抽出した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、20 g、ヘプタン中0%~100% EtOAc）により精製して、所望の化合物を明るい黄色の油として産生した（301 mg）。MS（ESI）： m/z = 371.2 [M-56+H]⁺

20

【0459】

BB43

2-（2-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-N-メチル-N-（ピペリジン-4-イル）アセトアミド；塩酸塩

30

【0460】

DCM（2 mL）中tert-ブチル4-（2-（2-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-N-メチルアセトアミド）ピペリジン-1-カルボキシレート（0.301 g、692 μmol ）の溶液に、HCl（3.46 mL、6.92 mmol）を加えた。得られた反応混合物を室温で2日間攪拌し、次いで真空下において22℃で濃縮して、252 mgのBB43をオフホワイトの固体として産生した。MS（ESI）： m/z = 335.1 [M+H]⁺。

【0461】

工程（a）tert-ブチル4-（2-（2-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-N-メチルアセトアミド）ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【0462】

20 mLのガラスチューブにおいて、DMF（5 mL）中2-（2-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸（184 mg、770 μmol ）に、HATU（293 mg、770 μmol ）、DIPEA（271 mg、367 μL 、2.1 mmol）を加えた。反応混合物を15分間攪拌し、次いで、tert-ブチル4-（メチルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（0.150 g、700 μmol ）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで水/DCMで抽出した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィ（シリカゲル、20 g、ヘプタン中0%~100% EtOAc）により精製して

50

、*tert*-ブチル 4-(2-(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-*N*-メチルアセトアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート を明るい黄色の油 301 mg として産生した。MS (ESI) : $m/z = 379.1$ [$M-56+H$]⁺

【0463】

BB44

2-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-*N*-メチル-*N*-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド；塩酸塩

【0464】

2-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)酢及び *tert*-ブチル 4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートからの合成。詳細は BB43 の合成を参照のこと。MS (ESI) : $m/z = 335.1$ [$M+H$]⁺.

【0465】

BB46

3-メチル-5-(ピペリジン-4-イルメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン；二塩酸塩

【0466】

25 mL チューブ中において、*tert*-ブチル 4-((5-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (87 mg、232 μ mol) を DCM (2 mL) 中に溶解し、次いでエーテル中 2 M の HCl (697 μ L、1.39 mmol) を加え、反応混合物を室温で 12 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、80 mg の BB46 を白色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 275.2$ [$M+H$]⁺.

【0467】

工程 (a) *tert*-ブチル 4-((5-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0468】

5 mL チューブにおいて、*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 (80.7 mg、375 μ mol) を DMF (1.5 mL) 中に溶解し、次いで油 60% 中 NaH (18 mg、450 μ mol) を室温で加え、混合物を 20 分間撹拌し、その後 5-ブromo-3-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (90 mg、60 μ L、375 μ mol) を加え、これを室温で 2 時間撹拌し、茶色の溶液を得た。10 mL の飽和 NH₄Cl を加え、これを水／酢酸エチルで抽出し、MgSO₄ 上で乾燥し、溶媒を 40°C / 150 mbar で除去した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、20 g、*n*-ヘプタン中 0~40% EtOAc、35 分) により精製して、87 mg の *tert*-ブチル 4-((5-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを産生した。MS (ESI) : $m/z = 319.2$ [$M-56+H$]⁺

【0469】

BB58

N-(アゼチジン-3-イルメチル)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミン

【0470】

100 mL の二ツ口フラスコにおいて、ベンジル 3-((1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (707 mg、1.64 mmol) を THF (5 mL) 及び MeOH (5 mL) 中に合わせて、無色の溶液を得た。Pd/C 10% (87.3 mg、82.1 μ mol) をアルゴン下で加えた。フラスコをパージし、H₂ で再充填した (3 回)。反応混合物を 25°C で 1 時間撹拌した。反応混合物をデカライト上でフィルタにかけ、濃縮し、次の工程に直接使用した。無色の油 (472 mg)。MS (ESI) : $m/z = 263.2$ [$M+H$]⁺ (オルト塩素は水素化の間に失われた)。

【0471】

工程 (a) : ベンジル 3 - ((1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート

【0472】

乾燥フラスコへ、窒素気流下において、ベンジル 3 - (アミノメチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (0 . 5 g 、 2 . 2 7 mmol) 、 トリエチルアミン (6 8 9 mg 、 9 4 9 μ L 、 6 . 8 1 mmol) 、 1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノン (5 1 9 mg 、 2 . 2 7 mmol) 、 及び乾燥 DCM (1 5 mL) を加えた。DCM 中の四塩化チタン 1 M (1 . 1 3 mL 、 1 . 1 3 mmol) を、シリンジを介して氷冷フラスコに加えた (発熱性) 。反応物を室温で一晩攪拌し、メタノール (4 . 3 6 g 、 5 . 5 1 mL 、 1 3 6 mmol) + 酢酸 (0 . 1 mL) 中のシアノ水素化ホウ素ナトリウム (4 2 8 mg 、 6 . 8 1 mmol) のメタノール溶液で注意深くクエンチし、室温で一晩攪拌した。反応を飽和 NaHCO_3 で塩基性化した。得られた不溶性材料をセライト上でフィルタにかけて除去し、濾液を DCM で抽出し、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濃縮した。精製 : 粗材料をフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、50 g 、ヘプタン中 0 % ~ 5 0 % EtOAc) により精製して、707 mg のベンジル 3 - ((1 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アミノ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレートを無色の油として産生した。MS (ESI) : $m/z = 431.2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【0473】

BB59

2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (ピペリジン - 4 - イル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) エタン - 1 - アミン ; 塩酸塩

【0474】

DCM (2 mL) 中 tert - ブチル 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ((3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 4 0 g 、 3 1 8 μ mol) の溶液に、ジエチルエーテル中 2 M の HCl (1 . 5 9 mL 、 3 . 1 8 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで真空下において 2 2 $^{\circ}\text{C}$ で濃縮して、119 mg の標題化合物をオフホワイトの固体として産生した。MS (ESI) : $m/z = 340.8$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【0475】

工程 (a) tert - ブチル 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ((3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【0476】

1 , 2 - DCE (1 mL) 中 tert - ブチル 4 - (1 - アミノ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 5 0 g 、 5 3 1 μ mol) 及び 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (9 2 . 5 mg 、 7 1 . 1 μ L 、 5 3 1 μ mol) の溶液を、室温で 1 時間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2 2 5 mg 、 1 . 0 6 mmol) を 0 $^{\circ}\text{C}$ で加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 上に注ぎ、DCM で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、20 g 、ヘプタン中 0 % ~ 1 0 0 % EtOAc) により精製して、145 mg の所望の化合物を無色の油として産生した。MS (ESI) : $m/z = 383.1$ [$\text{M} - 56 + \text{H}$] $^+$

【0477】

BB69

2 - メチル - 3 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン ; トリフルオロ酢酸塩

【0478】

DCM (4 mL) 中 tert - ブチル 2 - メチル - 3 - ((4 - (トリフルオロメチル

) ベンジル) オキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート (0.36 g、1.04 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.19 g、10.4 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を高真空中で濃縮して、BB69を明るい黄色の油399 mg、全4つの立体異性体の混合物を産生した。MS (ESI): $m/z = 246.1 [M+H]^+$.

【0479】

工程 (a) tert-ブチル 2-メチル-3-((4-(トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート

【0480】

25 mL のニツロフラスコ中において、tert-ブチル-3-ヒドロキシ-2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート (215 mg、1.15 mmol) を DMF (5 mL) 中に溶解し、無色の溶液を得た。0℃で水素化ナトリウム (鉱油中60%分散) (41.8 mg、1.05 mmol) を加えた。反応混合物を0℃で15分間攪拌した。次いで、1-(プロモメチル)-4-(トリフルオロメチル) ベンゼン (0.250 g、1.05 mmol) を0℃に加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を20 mL の飽和 NH₄Cl 上に注ぎ、EtOAc で抽出した (2×50 mL)。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、20 g、ヘプタン中0%~70% EtOAc) により精製して、360 mg の tert-ブチル 2-メチル-3-((4-(トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン-1-カルボキシレートを無色の油として産生した。MS (ESI): $m/z = 290.1 [M-56+H]^+$

【0481】

BB87

3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) 4-メチルベンゼンスルホネートベンジル

【0482】

DCM (2.58 mL) 中 (3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) メタノール (100 mg、72.5 μL、515 μmol、等量:1) の溶液に、p-トルエンスルホン酸無水物 (185 mg、567 μmol)、DIPEA (79.9 mg、108 μL、618 μmol)、及び DMAP (6.29 mg、51.5 μmol) を加えた。反応混合物を0℃で4時間、そして室温で2日間攪拌した。反応混合物をEtOAc 中で取り除き、水及びブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄ 上で乾燥し、真空中で濃縮して、黄色の油を得た (178 mg)。これは更に精製することなく使用した。

【0483】

BB39に類似して、他に指定されない場合、以下の表に示される中間体は、市販のベンジルブロミド、又は調製されたトシラート中間体及び対応する tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート ビルディングブロックから調製された。

【0484】

10

20

30

40

50

【表 3】

BB番号	組織名	出発物質	MS、m/z
BB 37	3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩	1-(ブロモメチル)-2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン	266.1 [M+H] ⁺
BB 38	3-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩	1-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン	232.1 [M+H] ⁺
BB 45	3-((3-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩	4-(ブロモメチル)-2-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン	262.2 [M+H] ⁺
BB 56	3-((3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩	3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-4-メチルベンゼンスルホネートベンジル (BB 87)	250.1 [M+H] ⁺
BB 60	3-((3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩	4-(ブロモメチル)-2-クロロ-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン	266.1 [M+H] ⁺
BB 62	3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩	1-(ブロモメチル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン及びTert-ブチル3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (CAS: 398489-42-4)	318.3 [M+H] ⁺
BB 63	3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)-3-メチルアゼチジン; トリフルオロ酢酸塩	1-(ブロモメチル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン及びTert-ブチル3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート (CAS: 1104083-23-9)	264.1 [M+H] ⁺
BB 64	3-((2,4-ジフルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩	1-(ブロモメチル)-2,4-ジフルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン	268.1 [M+H] ⁺
BB 65	3-((2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩	2-(ブロモメチル)-1-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン	250.1 [M+H] ⁺
BB 66	3-((2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩	4-(ブロモメチル)-2-フルオロ-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン	250.1 [M+H] ⁺
BB 67	3-((2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩	1-(ブロモメチル)-2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン	262.2 [M+H] ⁺
BB 68	3-((4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩	1-(ブロモメチル)-4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン	
BB 88	3-[(2,4-ジクロロフェニル)メトキシ]アゼチジン	1-(ブロモメチル)-2,4-ジクロロベンゼン	232.1 [M+H] ⁺
BB 170	3-((3,4-ジクロロベンジル)オキシ)アゼチジン; 2,2,2-トリフルオロアセテート	4-(ブロモメチル)-1,2-ジクロロベンゼン	232.1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

50

BB171	3-((2,5-ジクロロベンジル)オキシ)アゼチジン; 2, 2, 2-トリフルオロアセテート	2-(ブロモメチル)-1, 4-ジクロロベンゼン	232.1 [M+H] ⁺
BB172	3-((3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)オキシ)アゼチジン; 2, 2, 2-トリフルオロアセテート	3-(ブロモメチル)-トリフルオロメトキシベンゼン	248.1 [M+H] ⁺
BB173	2-メチル-3-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン; 2, 2, 2-トリフルオロアセテート	tert-ブチル-3-ヒドロキシ-2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート及び 4-(ブロモメチル)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン	266.2 [M+H] ⁺
BB178	3-(((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)メチル)アゼチジン; 2, 2, 2-トリフルオロアセテート	tert-ブチル-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート及び 1-(ブロモメチル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン	264.2 [M+H] ⁺
BB180	[4-(アゼチジン-3-イルオキシメチル)-3-フルオロフェニル]-ペンタフルオロラムダ6-スルファン; 2, 2, 2-トリフルオロアセテート	(4-(ブロモメチル)-3-フルオロフェニル)ペンタフルオロラムダ6-スルファン	308.2 [M+H] ⁺
BB185	3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン; 2, 2, 2-トリフルオロアセテート	tert-ブチル-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート及び 1-(ブロモメチル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン	332.2 [M+H] ⁺
BB187	3-[[2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジン	1-(ブロモメチル)-2,4-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン	336.2 [M+H] ⁺
BB188	3-[[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジン	1-(ブロモメチル)-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン	246.1 [M+H] ⁺
BB189	3-[[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メトキシ]アゼチジン	1-(ブロモメチル)-2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン	262.1 [M+H] ⁺
BB190	2-メチル-3-[[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メトキシ]アゼチジン	1-(ブロモメチル)-2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン	276.2 [M+H] ⁺
BB191	2-メチル-3-[[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジン	1-(ブロモメチル)-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン	260.2 [M+H] ⁺
BB207	3-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジン; 4-メチルベンゼンスルホネート	1-(クロロメチル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (CAS RN: 248262-29-5)	250.2 [M+H] ⁺
BB212	3-[[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メトキシ]アゼチジン; 2, 2, 2-トリフルオロアセテート	4-(ブロモメチル)-2-フルオロ-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン	精製せずに使用
BB217	3-((4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)アゼチジン; 2, 2, 2-トリフルオロアセテート	4-(ブロモメチル)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン。 塩基として tBuOK	246.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

【0485】

BB29と同様に、以下の表の中間体BB20、BB25、及びBB61を市販のフェノール類から調製した。トリフルオロ酢酸塩が示されている場合には、反応混合物の濃縮から生じる粗生成物を、更なる中和又は精製をせず直接使用した。

【0486】

【表 4】

BB 番号	組織名	出発物質	MS、m/z
BB 20	3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)アゼチジン；トリフルオロ酢酸塩	2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール (CAS RN: 77227-78-2)	250.1 [M+H] ⁺
BB 25	3-[(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル]アゼチジン	2-クロロ-4-フルオロフェノール (CAS RN: 1996-41-4)	216.1 [M+H] ⁺ (逆相 HPLC により精製)
BB 61	3-((2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)メチル)-3-フルオロアゼチジン；トリフルオロ酢酸塩	2-クロロ-4-フルオロフェノール (CAS RN: 1996-41-4) 及び tert-ブチル 3-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (CAS: 1126650-66-5)	234.1 [M+H] ⁺

10

【0487】

BB 26と同様に、以下の表の中間体 BB 21～BB 24、及び BB 28を市販のフェノール類から調製した。

20

【0488】

30

40

50

【表 5】

BB 番号	組織名	出発物質	MS、m/z
BB 2 1	4- ((4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) ピペリジン; 塩酸塩	4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) フェノール (CAS : 130047-19-7)	278.1 [M+H] ⁺
BB 2 2	4- [[2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] メチル] ピペリジン; 塩酸塩	2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェノール (CAS : 77227-78-2)	278.0 [M+H] ⁺
BB 2 3	4- ((2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ) メチル) ピペリジン; 塩酸塩	2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェノール (CAS : 35852-58-5)	294.1 [M+H] ⁺
BB 2 4	5-フルオロ-2- (ピペリジン-4-イルメトキシ) ベンゾニトリル; 塩酸塩	5-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾニトリル (CAS : 91407-41-9)	235.1 [M+H] ⁺
BB 2 8	4- [(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) メチル] ピペリジン; 塩酸塩	4-フルオロ-2-メチルフェノール (CAS : 452-72-2)	224.0 [M+H] ⁺
BB 1 7 0	3- ((3, 4-ジクロロベンジル) オキシ) アゼチジン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート	4- (ブロモメチル) -1, 2-ジクロロベンゼン	232.1 [M+H] ⁺
BB 1 7 1	3- ((2, 5-ジクロロベンジル) オキシ) アゼチジン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート	2- (ブロモメチル) -1, 4-ジクロロベンゼン	232.1 [M+H] ⁺
BB 1 7 2	3- ((3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル) オキシ) アゼチジン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート	3- (ブロモメチル) -トリフルオロメトキシベンゼン	248.1 [M+H] ⁺
BB 1 7 3	2-メチル-3- ((4-メチル-3- (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート	tert-ブチル-3-ヒドロキシ-2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート 及び 4- (ブロモメチル) -1-メチル-2- (トリフルオロメチル) ベンゼン	266.2 [M+H] ⁺
BB 1 7 8	3- ((2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) メチル) アゼチジン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート	tert-ブチル 3- (ヒドロキシメチル) アゼチジン-1-カルボキシレート 及び 1- (ブロモメチル) -2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンゼン	264.2 [M+H] ⁺
BB 1 8 0	[4- (アゼチジン-3-イルオキシメチル) -3-フルオロフェニル] -ペンタフルオロ-ラムダ 6-スルファン 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸	(4-ブロモメチル) -3-フルオロフェニル) ペンタフルオロ-ラムダ 6-スルファン	308.2 [M+H] ⁺
BB 1 8 5	3- ((2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) -3- (トリフルオロメチル) ピロリジン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート	tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-カルボキシレート 及び 1- (ブロモメチル) -2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンゼン	332.2 [M+H] ⁺
BB 1 8 7	3- [[2, 4-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン	1- (ブロモメチル) -2, 4-ビス (トリフルオロメチル) ベンゼン	336.2 [M+H] ⁺
BB 1 8 8	3- [[2-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン	1- (ブロモメチル) -2-メチル-3- (トリフルオロメチル) ベンゼン	246.1 [M+H] ⁺

10

20

30

40

50

BB189	3- [[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] メトキシ] アゼチジン	1-(プロモメチル)-2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ) ベンゼン	262.1 [M+H] ⁺
BB190	2-メチル-3- [[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] メトキシ] アゼチジン	1-(プロモメチル)-2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ) ベンゼン 及び tert-ブチル3-ヒドロキシ-2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート	276.2 [M+H] ⁺
BB191	2-メチル-3- [[2-メチル-3-(トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン	1-(プロモメチル)-2-メチル-3-(トリフルオロメチル) ベンゼン 及び tert-ブチル3-ヒドロキシ-2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート	260.2 [M+H] ⁺
BB207	3- [[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ] アゼチジン; 4-メチルベンゼンスルホネート	1-(クロロメチル)-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) ベンゼン (CAS RN: 248262-29-5)	250.2 [M+H] ⁺
BB212	3- [[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] メトキシ] アゼチジン; 2, 2, 2-トリフルオロアセテート	4-(プロモメチル)-2-フルオロ-1-(トリフルオロメトキシ) ベンゼン	精製せずに使用
BB217	3- ((4-メチル-3-(トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジン; 2, 2, 2-トリフルオロアセテート	4-(プロモメチル)-1-メチル-2-(トリフルオロメチル) ベンゼン。 塩基として tBuOK	246.2 [M+H] ⁺
BB218	3- ((2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル) ベンジル) チオ) アゼチジン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート	tert-ブチル3-メルカプトアゼチジン-1-カルボキシレート及び 2-(プロモメチル)-1-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) ベンゼン	266.2 [M+H] ⁺

10

20

30

【0489】

方法D1

BB9

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン; トリフルオロ酢酸塩

【0490】

DCM (20 mL) 及び TFA (0.76 mL) 中 tert-ブチル 4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート (750.0 mg、1.97 mmol) の混合物を、20°C で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を H₂O (20 mL) 中に溶解し、PE:EA=10:1 (各 20 mL) で 2 回洗浄した。水層を凍結乾燥して、所望の生成物を明るい黄色の固体として得た (716 mg、1.82 mmol、87.8%)。MS (ESI): m/z = 280.1 [M+H]⁺。

40

【0491】

工程 (a) tert-ブチル 4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【0492】

THF (10 mL) 中 2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェノール (500 mg、2.54 mmol)、1-Boc-4-ヒドロキシピペリジン (768 mg、3.8

50

2 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (1334 mg、5.09 mmol) の混合物を、完全に溶解するまで 0℃で撹拌した。DIAD (1542 mg、7.63 mmol) を 0℃でゆっくり滴加した。混合物を 20℃で 3 時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、所望の化合物を明るい黄色の固体として得た (760 mg、2 mmol、収率 78.7%)。MS (ESI): $m/z = 324.0$ [$M - 56 + H$]⁺.

【0493】

BB57

3-((2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)メチル)アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩

【0494】

DCM (1.74 mL) 中 tert-ブチル 3-((2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (158 mg、435 μ mol) の溶液に、TFA (793 mg、536 μ L、6.96 mmol) を加え、反応物を室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、3-((2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)メチル)アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩 (202 mg、434 μ mol、99.7% 収率) を無色の油として得た。粗物質を更に精製することなく使用した。MS (ESI): $m/z = 264.1$ [$M + H$]⁺.

【0495】

工程 (a) Tert-ブチル 3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0496】

乾燥 THF (2.67 mL) 中 tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (100 mg、534 μ mol) の溶液に、THF 中カリウム tert-ブトキシドの 1.65 M 溶液 (340 μ L、561 μ mol) を加え、混濁反応混合物を室温で 15 分間撹拌し、その後 1-(ブロモメチル)-2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンゼン (137 mg、534 μ mol) を加えた。次いで、反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。粗反応物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で抽出し、有機相を回収し、水相を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発乾固して、透明な油を産生した。粗生成物を Isolute 上に固定化し、ヘプタン中 0~30% EtOAc で溶出するカラムクロマトグラフィにより精製して、tert-ブチル 3-((2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (158 mg、413 μ mol、収率 77.3%) を無色の油として得た。MS (ESI): $m/z = 308.1$ [$M - 56 + H$]⁺.

【0497】

方法 D2

BB10

4-[[2-シクロペンチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン; 蟻酸塩

【0498】

EtOAc 中 (10 mL) の tert-ブチル 4-[[2-シクロペンチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (440 mg、0.610 mmol) と EtOAc 中 5.0 mL の 4M HCl との混合物を、20℃で 12 時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を H₂O (5 mL) 中に再溶解し、PE:EA (3:1; 各 10 mL) で 2 回洗浄し、層を分離した。水層を分取 HPLC により精製して、所望の化合物を明るい黄色の固体として得た (124 mg、0.350 mmol、収率 65.3%)。MS (ESI): $m/z = 312.2$ [$M + H$]⁺.

【0499】

工程 (a) tert-ブチル 4-[[2-シクロペンチル-4-(トリフルオロメチル

10

20

30

40

50

) フェニル] メチレン] ピペリジン-1-カルボキシレート

【0500】

DMF (20 mL) 中 *tert*-ブチル 4-[[2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチレン]ピペリジン-1-カルボキシレート (500 mg、1.19 mmol)、シクロペンチルプロミド (266 mg、1.78 mmol)、Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)PF₆ (13.4 mg、0.010 mmol、CAS RN: 870987-63-6)、NiCl₂グライム (0.77 mg、0.060 mmol)、dtbbpy (19.2 mg、0.070 mmol、CAS RN: 72914-19-3)、TTMSS (296 mg、1.19 mmol、CAS RN: 1873-77-4)、及び Na₂CO₃ (252 mg、2.38 mmol) の溶液を、バブリングアルゴン気流によって 20 分間脱気した。反応混合物に青色 LED (4×1) を 25 °C で 16 時間照射した。反応混合物を、H₂O で希釈し、次いで EtOAc で 3 回抽出した (各 100 mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、化合物を無色の油として得た (460 mg、1.12 mmol、53.8%)。MS (ESI): m/z = 354.1 [M-56+H]⁺.

10

【0501】

工程 (b) *tert*-ブチル 4-[[2-シクロペンチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0502】

EtOAc 中 (10 mL) の *tert*-ブチル 4-[[2-シクロペンチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチレン]ピペリジン-1-カルボキシレート (460 mg、0.640 mmol) の混合物へ、湿潤 Pd/C (40 mg) を加え、次いで混合物を 20 °C で 12 時間 H₂ (1520 mmHg) 下において攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮して、化合物を無色の油として得た (460 mg、1.12 mmol、99.5%)。MS (ESI): m/z = 356.1 [M+H-56]⁺.

20

【0503】

BB11

2-(4-ピペリジルメチル)-1,3-ベンゾキサゾール; 蟻酸塩

【0504】

ポリリン酸 (2.2 g) 中 2-アミノフェノール (1.0 g、9.16 mmol) 及び 1-Boc-4-ピペリジル酢酸 (2.68 g、11 mmol) の溶液を、180 °C で 2 時間攪拌した。混合物を 12 M の NH₄OH 水溶液と氷の混合物で希釈して pH > 7 にし、次いで EtOAc で 3 回抽出した (各 10 mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけ、濃縮し、残渣を分取 HPLC により精製して、所望の化合物を茶色の油として得た (251 mg、0.960 mmol、9.7%)。MS (ESI): m/z = 217.2 [M+H]⁺.

30

【0505】

方法 D3

BB13

4-[4-クロロ-3-(4-クロロフェニル)フェノキシ]ピペリジン; 塩酸塩

【0506】

ジオキサン (50 mL) 中 HCl の 4 M 溶液中の *tert*-ブチル 4-[4-クロロ-3-(4-クロロフェニル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (1000 mg、2.37 mmol) の溶液、20 °C で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮して、標題化合物を白色の固体として得た (845 mg、2.35 mmol、96.2%)。MS (ESI): m/z = 322.0 [M+H]⁺.

40

【0507】

工程 (a) *tert*-ブチル 4-(3-ブromo-4-クロロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

50

【0508】

3-ブロモ-4-クロロフェノール (1000mg、4.82mmol)、1-Boc-4-ヒドロキシピペリジン (1164mg、5.78mmol) 及びトリフェニルホスフィン (2529mg、9.64mmol) の混合物を、THF (10mL) 中で完全に溶解するまで攪拌した。次いで、DIAD (1948mg、9.64mmol) を0℃でゆっくり滴加した。混合物を20℃で12時間攪拌し、濃縮し、残渣を逆フラッシュクロマトグラフィにより精製して、化合物を黄色の油として得た (1300mg、3.33mmol、69.0%)。MS (ESI) : $m/z = 336.0$ [M-56+H]⁺。

【0509】

工程 (b) tert-ブチル 4- [4-クロロ-3- (4-クロロフェニル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート

10

【0510】

1, 4-ジオキサン (20mL) 及びH₂O (5mL) 中のtert-ブチル 4- (3-ブロモ-4-クロロフェノキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (1150mg、2.94mmol) 及び4-クロロフェニルボロン酸 (506mg、3.24mmol)、Na₂CO₃ (1248mg、11.8mmol) の溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (340mg、0.290mmol、CAS RN: 14221-01-3) を加え、混合物を110℃でN₂雰囲気下において12時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮し、残渣を、5~20% EtOAc-PE 勾配で溶出するシリカゲル・カラム・クロマトグラフィにより精製して、所望の化合物を明るい黄色の油として得た (1100mg、2.6mmol、88.5%)。MS (ESI) : $m/z = 366.1$ [M-56+H]⁺。

20

【0511】

BB14

4- [[2- (1H-ピラゾール-4-イル) -4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン; トリフルオロ酢酸塩

【0512】

DCM (5mL) 中 tert-ブチル 4- [[2- (1-tert-ブトキシカルボニルピラゾール-4-イル) -4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート (150.0mg、0.290mmol) の混合物へ、TFA (1.0mL) を加えた。混合物を20℃で15時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、次いで凍結乾燥して、標題化合物を明るい黄色のゴムとして得た (149mg、0.280mmol、収率85.1%)。MS (ESI) : $m/z = 310.0$ [M+H]⁺。

30

【0513】

工程 (a) tert-ブチル 4- [[2- (1-tert-ブトキシカルボニルピラゾール-4-イル) -4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチレン] ピペリジン-1-カルボキシレート

【0514】

DMF (10mL) 及びH₂O (0.5mL) 中 tert-ブチル 4- [[2-ブロモ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチレン] ピペリジン-1-カルボキシレート (600mg、1.43mmol)、tert-ブチル 4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル) ピラゾール-1-カルボキシレート (846mg、2.86mmol)、及びK₂CO₃ (592mg、4.28mmol) の混合物を、80℃で12時間攪拌した。混合物をH₂O (30mL) に注ぎ、EtOAc で2回抽出した (各50mL)。合わせた有機層をブライン (30mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけた。濾液を真空中で濃縮して、化合物を明るい黄色の油として得た (520mg、1.02mmol、収率71.8%)。MS (ESI) : $m/z = 308.1$ [M+H]⁺。

40

【0515】

工程 (b) tert-ブチル 4- [[2- (1-tert-ブトキシカルボニルピラゾ

50

ール-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0516】

EtOAc (10 mL) 中 *tert*-ブチル 4-[[2-(1-*tert*-ブトキシカルボニルピラゾール-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチレン]ピペリジン-1-カルボキシレート (180 mg、0.350 mmol) 及び湿潤 Pd/C (18 mg) の混合物を、30℃で24時間、H₂雰囲気(約1520 mmHg)下において攪拌した。混合物をフィルタにかけ、真空下で濃縮して、化合物を茶色の油として得た (150 mg、0.290 mmol、83%)。MS (ESI): *m/z* = 354.1 [M-56-100+H]⁺.

10

【0517】

BB18

4-[2-(2-クロロフェニル)エチニル]ピペリジン

【0518】

MeOH (3 mL) 中 *tert*-ブチル 4-((2-クロロフェニル)エチニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.05 g、0.156 mmol) の懸濁液に、ジオキサン中 4 M の HCl (0.391 mL、1.56 mmol) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を蒸発乾固し、残渣をジイソプロピルエーテル中で粉碎し、フィルタにかけて除去し、更に高真空下で乾燥して、標題化合物を白色の固体として塩酸塩で得た (0.02 g、50%)。MS (ESI): *m/z* = 220.1 [M+H]⁺.

20

【0519】

工程 (a) *tert*-ブチル 4-[2-(2-クロロフェニル)エチニル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0520】

密封したチューブ中において、THF (2.8 mL) 中の *tert*-ブチル 4-エチニルピペリジン-1-カルボキシレート (0.1 g、0.478 mmol、CAS RN: 287192-97-6,)、1-ブロモ-2-クロロベンゼン (0.084 mL、0.717 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.002 g、0.009 mmol)、TEA (0.666 mL、4.78 mmol)、及びビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム (II) (0.027 g、0.038) の混合物を、アルゴン下において5分間脱気した。次いで、反応混合物を70℃まで加熱し、4時間攪拌した。混合物をDicaliteパッド上でフィルタにかけ、EtOAcで洗浄し、母液を蒸発乾固した。残渣を、0~50% EtOAc/n-ヘプタンの勾配で溶出するシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィにより精製して、標題化合物を白色の固体として得た (0.05 g、33%)。MS (ESI): *m/z* = 264.1 [M-56+H]⁺.

30

【0521】

BB48a

tert-ブチル 4-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0522】

40

9-BBN (45.3 mL、22.6 mmol) 中 *tert*-ブチル 4-メチレンピペリジン-1-カルボキシレート (4465 mg、22.6 mmol、CAS RN: 159635-49-1) の脱気溶液を、1時間還流した。室温まで冷却した後、溶液を、DMF (50 mL) 及び水 (5 mL) 中 4-ブロモ-3-フルオロベンゾトリフルオリド (5.0 g、20.6 mmol、CAS RN: 40161-54-4)、Pd(dppf)Cl₂ (1514 mg、2.06 mmol)、及び K₂CO₃ (5687 mg、41.1 mmol) の溶液に加えた。得られた混合物を80℃で5時間加熱した。混合物を室温まで冷却した後、水中へ注ぎ、pHを10% NaOH水溶液で11に調節し、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブライン及びNa₂SO₄で乾燥し、フィルタにかけ、蒸発させて残渣を得た。これを更にカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、PE

50

: EtOAc = 10 : 1 ~ 5 : 1) により精製して、化合物を明るい黄色の固体として得た (240 mg、3.2%)。MS (ESI) : $m/z = 306$ [M+H-56]⁺。

【0523】

BB51a

EtOAc (20 mL) 中 tert-ブチル 4-[[2-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチレン]ピペリジン-1-カルボキシレート (1000 mg、2.62 mmol) 及び PtO₂ (100 mg、0.440 mmol) の混合物を、20℃で12時間、H₂ 雰囲気 (1520 mmHg) 下において攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮して、化合物を明るい黄色の固体として得た (940 mg、93.5%)。MS (ESI) : $m/z = 328.2$ [M+H]⁺。

10

【0524】

工程 (a) 2-ブロモ-1-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン

【0525】

CCl₄ (50.0 mL、23.0 mmol) 中 2-ブロモ-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (5.5 g、23.0 mmol、CAS RN: 128-08-5)、ベンゾイルパーオキシド (835 mg、3.45 mmol)、及び NBS (4.07 g、23.01 mmol) の混合物を、70℃で5時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) に注ぎ、DCMで2回抽出した (各20 mL)。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけ、真空中で濃縮して、所望の化合物を明るい黄色の油として得た。これは更に精製することなく次の工程で使

20

【0526】

工程 (b) 2-ブロモ-1-(ジエトキシホスホリルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン

【0527】

2-ブロモ-1-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (7.1 g、22.3 mmol) 及び 亜リン酸トリエチル (30 mL) の混合物を、155℃で5時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して亜リン酸トリエチルを除去し、残渣を水 (100 mL) で希釈し、EtOAcで3回抽出した (各100 mL)。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけ、真空下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィ (PE:EtOAc = 100:1 ~ 10:1) によって精製して、化合物を明るい黄色の油として得た。これは更に精製することなく次の工程で使

30

【0528】

工程 (c) tert-ブチル 4-(2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)ベンジリデン)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0529】

THF (100 mL) 中の 2-ブロモ-1-(ジエトキシホスホリルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (6.9 g、18.4 mmol) の混合物に、水素化ナトリウム (2.21 g、55.2 mmol) を0℃で加えた。混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで 1-Boc-4-ピペリドン (7.33 g、36.79 mmol、CAS RN: 79099-07-3) を加え、混合物を20℃で12時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAcで3回抽出した (各100 mL)。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE:EA = 100:1 ~ 50:1) により精製して、所望の化合物をオフホワイトの固体として産生した (4 g、51.7%)。MS (ESI) : $m/z = 365.9$ [M-56+H]⁺。

40

【0530】

工程 (d) tert-ブチル 4-[[2-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチレン]ピペリジン-1-カルボキシレート

50

【0531】

DMF (10 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の *tert*-ブチル 4-[[2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチレン]ピペリジン-1-カルボキシレート (2.0 g、4.76 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (818 mg、9.52 mmol、CAS RN: 411235-57-9)、及び炭酸カリウム (1973 mg、14.3 mmol) の混合物を、80℃で窒素雰囲気下において12時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAcで3回抽出した (各50 mL)。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、化合物を明るい黄色の油として得た (1020 mg、収率56.2%)。MS (ESI): $m/z = 326.0$ [M-56+H]⁺.

10

【0532】

BB53a

tert-ブチル 3-[(4-クロロフェニル)メトキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート

【0533】

ACN (10 mL) 中 N-Boc-3-ヒドロキシピロリジン (1.0 g、5.34 mmol) 及び 4-クロロベンジルブロミド (1.32 g、6.41 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (1.48 g、10.68 mmol) を加えた。混合物を80℃で15時間攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、水で希釈し、次いでEtOAcで3回抽出した (各10 mL)。合わせた有機層を濃縮して、所望の化合物を無色の油として得た (326 mg、収率19.6%)。MS (ESI): $m/z = 256.0$ [M-56+H]⁺.

20

【0534】

方法D4

BB70

3-[[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アゼチジン

【0535】

DCM (3 mL) 中 *tert*-ブチル 3-[[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート (500 mg、1.58 mmol、BB70a) の溶液に、TFA (1.0 mL、0.950 mmol) を25℃で加え、反応物をこの温度で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取HPLCで精製して、化合物を無色の固体として得た (150 mg、0.690 mmol、43.8%)。MS (ESI): $m/z = 218.1$ [M+H]⁺.

30

【0536】

BB72a

tert-ブチル 4-(4-クロロ-3-シクロプロピルフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0537】

1,4-ジオキサン (5 mL) 及び水 (1 mL) 中 *tert*-ブチル 4-(3-bromo-4-クロロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (500 mg、1.28 mmol、BB90)、炭酸カリウム (354 mg、2.56 mmol)、及びシクロプロピルボロン酸 (121 mg、1.41 mmol) の溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (187.28 mg、0.260 mmol) を加えた。混合物を100℃で窒素雰囲気下において12時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液をEtOAc (30 mL) で希釈し、水で洗浄し、次いでブラインで洗浄し、有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (5%~10% EtOAc-PEの勾配で溶出) により精製して、化合物を明るい黄色の油として得た (220 mg、48.9%)。MS (ESI): $m/z = 296.1$ [M-56+H]⁺.

40

【0538】

BB73a

50

tert-ブチル 4-(4-クロロ-3-モルホリノーフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0539】

DMF (10 mL) 中 tert-ブチル 4-(3-ブromo-4-クロロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (500 mg、1.28 mmol、BB90)、炭酸セシウム (834 mg、2.56 mmol)、(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン (159 mg、0.260 mmol)、及びモルホリン (112 mg、1.28 mmol) の溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (187 mg、0.260 mmol) を加え、混合物を 110 °C で窒素雰囲気下において 12 時間撹拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を EtOAc (30 mL) で希釈し、水で洗浄し、次いでブラインで洗浄し、有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (5%~10% EtOAc-PE の勾配で溶出) により精製して、所望の化合物 (360 mg、収率 70.9%) を明るい黄色の油として得た。MS (ESI): m/z = 397.1 [M+H]⁺.

10

【0540】

BB74a

tert-ブチル 4-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0541】

THF (40 mL) 中 tert-ブチル 4-[2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (2.0 g、4.71 mmol、BB74b) の溶液に、リチウムメチド (11.8 mL、18.9 mmol) を -70 °C で滴加した。混合物を -70 °C で 1 時間撹拌し、次いで 20 °C で 12 時間撹拌した。混合物を氷水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc で 3 回抽出した (各 50 mL)。合わせた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、フィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮して、化合物を明るい黄色の固体として産生した (780 mg、46%)。MS (ESI): m/z = 260.1 [M-100+H]⁺.

20

【0542】

BB75a

tert-ブチル 4-[2-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【0543】

DMA (30 mL) 中シアン化亜鉛 (2214 mg、18.9 mmol) 及び tert-ブチル 4-[2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (1600 mg、3.77 mmol、BB74b) の溶液に、dppf (627 mg、1.13 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.97 mL、11.3 mmol)、亜鉛末 (245 mg、3.77 mmol)、及び Pd₂(dba)₃ (1036 mg、1.13 mmol) を 20 °C で加え、次いで混合物を 140 °C で窒素雰囲気下において 4 時間撹拌した。混合物をフィルタにかけた。濾液を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc で 3 回抽出した (各 50 mL)。合わせた有機層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけた。濾液を真空上で濃縮して、標題化合物を明るい茶色の固体として得た (2.3 g、粗物質)。MS (ESI): m/z = 315.0 [M-56+H]⁺.

40

【0544】

BB76a

tert-ブチル 4-(オキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0545】

トルエン (20 mL) 中ヘキサクロロエタン (2.47 g、10.4 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (3.28 g、12.5 mmol) 及び NEt₃ (4.65

50

mL、33.4 mmol)を加えた。混合物を80℃で5分間攪拌し、次いでtert-ブチル4-[2-[(3-ヒドロキシ-4-ピリジル)アミノ]-2-オキソ-エチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(1.4 g、4.17 mmol)を加え、80℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮してトルエンを除去し、次いで水(100 mL)で希釈し、EtOAcで3回抽出した(各50 mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、フィルタにかけ、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィ(PE:EtOAc=10:1~1:0)により精製して、化合物を黄色の油として得た(814 mg、収率21%)。MS(ESI):m/z=318.1 [M+H]⁺。

【0546】

工程(a) tert-ブチル4-[2-[(3-ヒドロキシ-4-ピリジル)アミノ]-2-オキソ-エチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

10

【0547】

DMF(30 mL)中4-アミノピリジン-3-オール(3.0 g、27.3 mmol)及び1-Boc-4-ピペリジル酢酸(7.95 g、32.7 mmol)の溶液に、HOBt(6.26 g、40.9 mmol)、EDCI(6.34 g、40.87 mmol)、及びNEt₃(11.39 mL、81.74 mmol)を加えた。混合物を20℃で15時間攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、残渣を水(100 mL)で取り除き、その後EtOAcで3回抽出した(各20 mL)。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィにより精製し、凍結乾燥して、2バッチの所望の化合物を得た。バッチ1は無色の固体(1.2 g、純度85%、11.1%)であり、バッチ2は無色の固体(520 mg、純度76.7%、収率4.4%)である。どちらのバッチについても、MS(ESI):m/z=336.1 [M+H]⁺。

20

【0548】

BB77

4-クロロ-3-(2-ピペリジン-4-イルエチニル)ピリジン

【0549】

中間体BB77をBB18に類似して調製したが、工程(a)において3-ブロモ-4-クロロ-ピリジンを使用して、標題化合物をオレンジ色の固体として得た。MS(ESI):m/z=221.1 [M+H]⁺。

【0550】

30

BB78

3-クロロ-2-(2-ピペリジン-4-イルエチニル)ピリジン

【0551】

中間体BB78をBB18に類似して調製したが、工程(a)において2-ブロモ-3-クロロ-ピリジンを使用して、標題化合物を黄色の固体として得た。MS(ESI):m/z=221.1 [M+H]⁺。

【0552】

BB79

4-[2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチニル]ピペリジン

【0553】

40

中間体BB79をBB18に類似して調製したが、工程(a)において1-ブロモ-2-クロロ-4-フルオロベンゼンを使用して、標題化合物を白色の固体として得た。MS(ESI):m/z=238.1 [M+H]⁺。

【0554】

BB80

4-[2-(3-クロロフェニル)エチニル]ピペリジン

【0555】

中間体BB80をBB18に類似して調製したが、工程(a)において1-ブロモ-3-クロロベンゼンを使用して、標題化合物を無色の無定形な固体として得た。MS(ESI):m/z=220.2 [M+H]⁺。

50

【0556】

BB81

4-[2-(4-クロロフェニル)エチニル]ピペリジン

【0557】

中間体BB81をBB18に類似して調製したが、工程(a)において1-ブロモ-4-クロロベンゼンを使用して、標題化合物を黄色の無定形な固体として得た。MS(ESI): $m/z = 220.2$ [M+H]⁺.

【0558】

BB82

4-[2-(2-クロロ-4-クロロフェニル)エチニル]ピペリジン

10

【0559】

中間体BB82をBB18に類似して調製したが、工程(a)において1-ブロモ-2,4-ジクロロベンゼンを使用して、標題化合物を明るい黄色の無定形な固体として得た。MS(ESI): $m/z = 254.1$ [M+H]⁺.

【0560】

BB83

4-[2-(2-クロロフェニル)エチニル]ピペリジン-4-オール

【0561】

中間体BB83をBB18に類似して調製したが、工程(a)においてtert-ブチル4-エチニル-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(CAS RN: 275387-83-2)を使用して、標題化合物を黄色の無定形な固体として得た。MS(ESI): $m/z = 218.1$ [M-H₂O+H]⁺.

20

【0562】

BB84

3-[2-(2-クロロフェニル)エチニル]アゼチジン

【0563】

DCM(0.6mL)中tert-ブチル3-[2-(2-クロロフェニル)エチニル]アゼチジン-1-カルボキシレート(0.035g, 0.120mmol)の溶液に、TFA(0.92.4mL, 1.2mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、DCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、フィルタにかけ、蒸発させ、更に高真空で乾燥して、粗標題化合物(0.02g, 87%)を明るい黄色の油として得た。MS(ESI): $m/z = 192.0$ [M+H]⁺.

30

【0564】

工程(a) tert-ブチル3-[2-(2-クロロフェニル)エチニル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0565】

化合物を中間体BB18に類似して調製したが、工程(a)においてtert-ブチル3-エチニルアゼチジン-1-カルボキシレート(CAS RN: 287193-01-5)を使用して、標題化合物を白色の固体として得た。MS(ESI): $m/z = 236.1$ [M-56+H]⁺.

40

【0566】

BB85

3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチニル]アゼチジン

【0567】

中間体BB85をBB84に類似して調製したが、工程(a)において1-ブロモ-2,4-ジクロロベンゼンを使用して、標題化合物を明るい黄色の油として得た。MS(ESI): $m/z = 226.1$ [M+H]⁺.

【0568】

BB86

50

3 - [2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) エチニル] アゼチジン
【0569】

中間体BB86をBB84に類似して調製したが、工程(a)において1-ブロモ-2-クロロ-4-フルオロ-ベンゼンを使用して、標題化合物を黄色の油として得た。MS (ESI): $m/z = 210.1$ [M+H]⁺.

【0570】

BB9aと同様に、以下のビルディングブロックをそれぞれのビルディングブロックから調製した。

【0571】

【表6】

BB番号	組織名	出発物質	MS、 m/z
BB54a	tert-ブチル4-[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート	tert-ブチル4-メチレンピペリジン-1-カルボキシレート 4-ブロモ-3-メチルベンゾトリフルオリド	302.1 [M+H-56] ⁺
BB55a	tert-ブチル4-[[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート	tert-ブチル4-メチレンピペリジン-1-カルボキシレート 4-ブロモ-3-クロロベンゾトリフルオリド	322.0 [M+H-56] ⁺

【0572】

BB15aと同様に、以下のビルディングブロックをそれぞれのビルディングブロックから調製した。

【0573】

【表7】

BB番号	組織名	出発物質	MS、 m/z
BB49a	tert-ブチル3-[(2-クロロフェニル)メトキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート	2-クロロベンジルブロミド N-Boc-3-ヒドロキシピロリジン	256.0 [M-56+H] ⁺
BB50a	tert-ブチル3-[(3-クロロフェニル)メトキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート	3-クロロベンジルブロミド N-Boc-3-ヒドロキシピロリジン	256.0 [M-56+H] ⁺

【0574】

BB9の工程(a)と同様に、以下のビルディングブロックをそれぞれの出発物質から調製した。

【0575】

10

20

30

40

50

【表 8】

BB 番号	組織名	出発物質	MS、m/z
BB 47 a	tert-ブチル 3-[(2-クロロフェノキシ)メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート	2-クロロフェノール tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート	256.0 [M-56+H] ⁺
BB 52 a	tert-ブチル 3-[(4-クロロフェノキシ)メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート	4-クロロフェノール tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート	256.0 [M-56+H] ⁺
BB 70 a	tert-ブチル 3-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート	4-(トリフルオロメチル)フェノール tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート	更に精製することなく使用
BB 71 a	tert-ブチル 4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート	1-Boc-4-ヒドロキシピペリジン 4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノール	324.0 [M-56+H] ⁺
BB 74 b	tert-ブチル 4-[2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート	2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェノール 1-Boc-4-ヒドロキシピペリジン	369.9 [M-56+H] ⁺
BB 89 a	tert-ブチル 3-[(3-クロロフェノキシ)メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート	3-クロロフェノール tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート	256.0 [M-56+H] ⁺
BB 90	tert-ブチル 4-(3-ブロモ-4-クロロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート	3-ブロモ-4-クロロフェノール 1-Boc-4-ヒドロキシピペリジン	336.0 [M-56+H] ⁺

【0576】

方法 D 5

BB 51

4-[[2-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン蟻酸塩

【0577】

DCM (10 mL) 中 tert-ブチル 4-[[2-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (940 mg、2.45 mmol、BB 51 a) の混合物へ、TFA (2.0 mL、2.45 mmol) を加えた。混合物を 20 °C で 12 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を分取 HPLC により 2 回精製して、所望の化合物を明るい黄色のゴムとして得た (111 mg、12.4%)。MS (ESI) : m/z = 284.2 [M+H]⁺。

【0578】

工程 (a) 2-ブロモ-1-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン

【0579】

CCl₄ (50.0 mL、23.0 mmol) 中 2-ブロモ-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (5.5 g、23.0 mmol、CAS RN: 128-08-5)、ベンゾイルパーオキシド (835 mg、3.45 mmol)、及び NBS (4.07 g、23.0 mmol) の混合物を、70 °C で 5 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) に注ぎ、DCM で 2 回抽出した (各 20 mL)。合わせた有機層をブライン (20 mL)

10

20

30

40

50

L) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、フィルタにかけ、真空中で濃縮して、化合物を明るい黄色の油として得た (7.1 g、97%)。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。

【0580】

工程 (b) 2-ブロモ-1-(ジエトキシホスホリルメチル)-4-(トリフルオロメチル) ベンゼン

【0581】

2-ブロモ-1-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメチル) ベンゼン (7.1 g、22.3 mmol) 及び亜リン酸トリエチル (30.0 mL) の混合物を、155℃で5時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、亜リン酸トリエチルを除去した。残渣を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc で3回抽出した (各100 mL)。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィ (PE : EA = 100 : 1 ~ 10 : 1) によって精製して、標題化合物を明るい黄色の油として得た (8 g、21.3 mmol、95.5%)。これは更に精製することなく次の工程で使用した。

【0582】

工程 (c) tert-ブチル 4-(2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル) ベンジリデン) ピペリジン-1-カルボキシレート

【0583】

THF (100 mL) 中 2-ブロモ-1-(ジエトキシホスホリルメチル)-4-(トリフルオロメチル) ベンゼン (6.9 g、18.4 mmol) の混合物に、NaH (2.21 g、55.2 mmol) を0℃で加えた。混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで1-Boc-4-ピペリドン (7.33 g、36.8 mmol、CAS RN : 79099-07-3) を加え、混合物を20℃で12時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc で3回抽出した (各100 mL)。合わせた有機層を、ブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE : EA = 100 : 1 ~ 50 : 1) により精製して、所望の化合物をオフホワイトの固体として産生した (4 g、9.52 mmol、51.7%)。MS (ESI) : m/z = 365.9 [M-56+H]⁺。

【0584】

工程 (d) tert-ブチル 4-[[2-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチレン] ピペリジン-1-カルボキシレート

【0585】

DMF (10 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の tert-ブチル 4-[[2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチレン] ピペリジン-1-カルボキシレート (2.0 g、4.76 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (818 mg、9.52 mmol、CAS RN : 411235-57-9)、及び炭酸カリウム (1973 mg、14.3 mmol) の混合物を、80℃で窒素雰囲気下において12時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) に注ぎ入れ、EtOAc で3回抽出した (各50 mL)。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、化合物を明るい黄色の油として得た (1020 mg、収率 56.2%)。MS (ESI) : m/z = 326.0 [M-56+H]⁺。

【0586】

工程 (e) tert-ブチル 4-[[2-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート

【0587】

EtOAc (20 mL) 中 tert-ブチル 4-[[2-シクロプロピル-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メチレン] ピペリジン-1-カルボキシレート (1000 mg、2.62 mmol) 及び PtO_2 (100 mg、0.440 mmol) の混合物を、20℃で12時間、水素雰囲気 (1520 mmHg) 下において攪拌した。次いで混合物

10

20

30

40

50

をフィルタにかけ、濾液を濃縮して、化合物を明るい黄色の固体として産生した (940 mg、収率93.5%)。MS (ESI) : $m/z = 328.2$ [M+H]⁺。

【0588】

方法D6

BB92

N-メチル-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-アミン；
トリフルオロ酢酸塩

【0589】

DCM (1 mL) 中 *tert*-ブチル 4-[N-メチル-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (150 mg、0.420 mmol) の溶液に、TFA (0.1 mL) を 0℃ で加えた。混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC (TFA 存在下) により精製して、所望の生成物を黄色の固体として得た (120 mg、77.0%)。MS (ESI) : $m/z = 259.2$ [M+H]⁺。

10

【0590】

工程 (a) *tert*-ブチル 4-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0591】

DCM (30 mL) 中 *p*-トリフルオロメチルアニリン (1.17 mL、9.31 mmol、CAS RN: 455-14-1) の溶液に、AcOH (0.560 g、9.31 mmol) 及び 1-BOC-4-ピペリドン (2.78 g、14.0 mmol、CAS RN: 79099-07-3) を加えた。次いで、1 M の BH₃/THF 溶液 (27.9 mL、27.9 mmol) を、窒素雰囲気下において 0℃ で注意深く加えた。反応混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (30 mL) に注ぎ入れ、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を水 H₂O で 2 回洗浄し、次いでブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空中で濃縮して、黄色の残渣を得た。これを、PE : EtOAc (20 : 1 ~ 5 : 1) の勾配で溶出するシリカゲルカラムによって精製して、所望の生成物を白色の固体として得た (2.0 g、62.4% 個)。MS (ESI) : $m/z = 289.1$ [M-56+H]⁺。

20

【0592】

工程 (b) *tert*-ブチル 4-[N-メチル-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0593】

DMF (5 mL) 中 NaH (52.3 mg、60.0% 重量%、1.31 mmol) の溶液に、*tert*-ブチル 4-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg、0.870 mmol) を 0℃ で窒素雰囲気下において加えた。混合物を、0℃ で 15 分間攪拌し、次いでヨードメタン (371 mg、2.61 mmol) を加えた。反応混合物を 80℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を水で (20 mL) に注ぎ、EtOAc で 3 回抽出し、合わせた有機層を水及びブラインで 2 回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮して、明るい黄色の残渣を得た。これを、PE : EtOAc (20 : 1 ~ 5 : 1) の勾配で溶出するシリカゲルカラムによって精製して、所望の生成物を白色の固体として得た (160 mg、51.3%)。MS (ESI) : $m/z = 303.1$ [M-56+H]⁺。

40

【0594】

BB93

N-メチル-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-3-アミン (トリフルオロ酢酸塩)

【0595】

標題化合物を、方法 D6 に類似して *tert*-ブチル 3-[N-メチル-4-(トリフルオロメチル)アニリノ]アゼチジン-1-カルボキシレート (48%) から調製した。

50

MS (ESI) : $m/z = 231.1$ [M+H]⁺.

【0596】

工程 (a) tert-ブチル 3-[4-(トリフルオロメチル)アニリノ]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0597】

EtOH (10 mL) 中 p-トリフルオロメチルアニリン (0.780 mL、6.21 mmol、CAS RN: 455-14-1)、AcOH (1.86 g、31.0 mmol)、及び 1-BOC-3-アゼチジノン (2.13 g、12.4 mmol、CAS RN: 398489-26-4) の溶液に、NaBH₃CN (1.95 g、31.0 mmol) を 25℃ で加えた。混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL) に注ぎ入れ、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を H₂O 及びブラインで 2 回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮して、黄色の残渣を得た。これを、PE:EtOAc (10:1~5:1) の勾配で溶出するシリカゲルカラムによって精製して、所望の生成物を白色の固体として得た (340 mg、17.3%)。MS (ESI) : $m/z = 261.1$ [M-56+H]⁺.

【0598】

工程 (b) tert-ブチル 3-[N-メチル-4-(トリフルオロメチル)アニロ]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0599】

DMF (5 mL) 中 tert-ブチル 3-[4-(トリフルオロメチル)アニロ]アゼチジン-1-カルボキシレート (300 mg、0.950 mmol) の溶液に、NaH (45.5 mg、60% 重量%、1.14 mmol) を 0℃ で加えた。混合物を 15 分間攪拌し、次いでヨードメタン (404 mg、2.85 mmol) を加えた。反応混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (20 mL) に注ぎ、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を H₂O 及びブラインで 3 回洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空中で濃縮して、黄色の残渣を得た。残渣を、PE:EtOAc (10:1~5:1) の勾配で溶出するシリカゲルカラムにより精製して、所望の生成物を白色の固体として得た (310 mg、98.9%)。MS (ESI) : $m/z = 275.2$ [M-56+H]⁺.

【0600】

方法 D7

BB94

N-メチル-N-(ピペリジン-4-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド塩酸塩

【0601】

DCM (1 mL) 中 tert-ブチル 4-[メチル-[2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (0.080 g、200 µmol) の溶液に、ジエチルエーテル中 2 M の HCl 溶液 (999 µL、2 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで真空中において濃縮して、標題化合物 (67 mg、199 µmol) をオフホワイトの固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 301.2$ [M+H]⁺.

【0602】

工程 (a) tert-ブチル 4-[メチル-[2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0603】

DMF (5 mL) 中 2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸 (105 mg、513 µmol、CAS RN: 351-35-9) の攪拌した混合物に、HATU (195 mg、513 µmol) 及び DIPEA (181 mg、244 µL、1.4 mmol) を加えた。攪拌から 15 分間後、tert-ブチル 4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.100 g、467 µmol、CAS RN: 147539-

10

20

30

40

50

41-1)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機相を濃縮して粗生成物を得た。これを、n-ヘプタン及びEtOAc(0%~100%)の溶出液混合物を用いて20gのSiO₂カラム上でフラッシュクロマトグラフィにより精製して、所望の化合物を明るい黄色の油として得た(85mg、213μmol)。MS(ESI):m/z=459.259[M+CH₃CN+NH₄]⁺。

【0604】

方法D8

BB194

3-(4-クロロ-3-シクロプロピルフェノキシ)アゼチジン

10

【0605】

DCM(1mL)中tert-ブチル3-(4-クロロ-3-シクロプロピルフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.023g、0.057mmol)の溶液に、TFA(0.088mL、1.14mmol)を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、DCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、フィルタにかけ、蒸発乾燥して、粗標題化合物(0.007g、35%)を無色の油として産生した。MS(ESI):m/z=224.1[M+H]⁺。

【0606】

工程(a)tert-ブチル3-(3-ブロモ-4-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

20

【0607】

密封したチューブ中において、3-ブロモ-4-クロロフェノール(0.1mg、0.482mmol)及びtert-ブチル3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート(0.083g、0.482mmol)を、トルエン(1.5mL)中に溶解した。バイアルをアルゴンで脱気し、次いで(トリブチルホスホリデン)アセトニトリル(CAS RN:157141-27-0、0.195mL、0.723mmol)を加え、反応混合物を100℃まで30分間加熱した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣を、0~20%EtOAc/ヘプタンの勾配で溶出するシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィにより精製して、標題化合物(0.116g、53%)を黄色の油として得た。MS(ESI):m/z=308.1[M-56+H]⁺。

30

【0608】

工程(b)tert-ブチル3-(4-クロロ-3-シクロプロピルフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0609】

マイクロウェーブバイアルにおいて、tert-ブチル3-(3-ブロモ-4-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.075g、0.165mmol)、シクロプロピルボロン酸(0.021g、0.248mmol)、及びK₂CO₃(0.046g、0.331mmol)を、ジオキサン(1.6mL)中に混合した。次いで、水(0.4mL)を加え、続いてビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム(II)(0.012g、0.016mmol)を加え、反応混合物を130℃でマイクロウェーブ照射下において1時間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水中に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣を、0~10%EtOAc/ヘプタンの勾配で溶出するシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィにより精製して、標題化合物(0.023g、43%)を無色の油として得た。MS(ESI):m/z=268.2[M-56+H]⁺。

40

【0610】

50

方法D9

BB197

3-(2-クロロ-3-シクロプロピルフェノキシ)アゼチジン, トリフルオロ酢酸塩
【0611】

DCM (2.5 mL) 中 *tert*-ブチル 3-(2-クロロ-3-シクロプロピルフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (0.1 g、0.310 mmol) の溶液に、TFA (0.25 mL) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、粗標題化合物 (0.083 g、収率80%) を暗い茶色の油として得た。MS (ESI): $m/z = 224.6$ [M+H]⁺.

【0612】

工程(a) *tert*-ブチル 3-(3-ブロモ-2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0613】

THF (10 mL) 中 *tert*-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート (0.5 g、2.89 mmol) 及び 3-ブロモ-2-クロロフェノール (0.5 g、2.41 mmol) の溶液に、PPh₃ (0.948 g、3.62 mmol)、続いてアゾジカルボン酸ジエチル (0.47 mL、3.62 mmol) を加え、反応混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を逆相HPLCにより精製して、標題生成物 (0.4 g、46%) を明るい黄色の油として得た。MS (ESI): $m/z = 308.3$ [M-56+H]⁺.

【0614】

工程(b) *tert*-ブチル 3-(2-クロロ-3-シクロプロピルフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0615】

密封したチューブ中において、シクロプロピルボロン酸 (0.071 g、0.830 mmol)、*tert*-ブチル 3-(3-ブロモ-2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (0.2 g、0.550 mmol)、及び Na₂CO₃ (0.117 g、1.1 mmol) を、1,4-ジオキサン (5 mL) 及び水 (1 mL) 中に混合した。その後、Pd(dppf)Cl₂ (0.040 g、0.060 mmol) を加え、混合物を110℃で12時間攪拌した。混合物を逆相HPLCにより精製して、標題化合物 (0.12 g、67%) を明るい黄色の油として得た。MS (ESI): $m/z = 268.1$ [M-56+H]⁺.

【0616】

方法D10

BB202

5-(4-ペリジルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル, トリフルオロアセテート

【0617】

DCM (1.5 mL) 中 *tert*-ブチル 4-[3-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (0.05 g、0.140 mmol) の溶液に、TFA (0.2 mL) を加え、反応混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、粗標題化合物 (0.051 g、98%) を明るい茶色の油として得た。MS (ESI): $m/z = 271.6$ [M+H]⁺.

【0618】

工程(a) *tert*-ブチル 4-[3-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0619】

THF (8.5 mL) 中 3-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェノール (0.5 g、2.54 mmol) 及び 1-Boc-4-ヒドロキシピペリジン (0.512 g、2.54 mmol) の溶液に、PPh₃ (1 g、3.82 mmol)、続いてアゾジカルボ

10

20

30

40

50

ン酸ジエチル (0.665 g、3.82 mmol) を加え、反応混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を、PE:EtOAc 5:1で溶出するシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィにより精製して、標題化合物 (0.5 g、47%) を明るい黄色の油として得た。MS (ESI): $m/z = 370.2$ [M-56+H]⁺.

【0620】

工程 (b) tert-ブチル 4-[3-シアノ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0621】

密封したチューブ中において、tert-ブチル 4-[3-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (0.2 g、0.470 mmol)、Zn(CN)₂ (0.111 g、0.940 mmol)、CuI (0.09 g、0.470 mmol) を、DMF (10 mL) 中に混合した。その後、Pd(PPh₃)₄ (0.109 g、0.090 mmol) を加え、反応混合物を130℃で16時間攪拌した。混合物を逆相HPLCにより精製して、標題生成物 (0.05 g、29%) を無色の油として得た。MS (ESI): $m/z = 315.5$ [M-56+H]⁺.

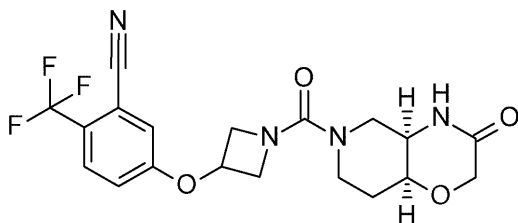
【0622】

方法 E

実施例 263

(+)-5-[1-[(4aR, 8aS)-3-オキソ-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-6-カルボニル]アゼチジン-3-イル]オキシ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル

【化47】



【0623】

密封したチューブ中において、(+)-(4aR, 8aS)-6-[3-[3-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン (BB205, 0.2 g、0.420 mmol)、Zn(CN)₂ (0.098 g、0.840 mmol)、Zn (0.027 g、0.420 mmol)、dppf (0.232 g、0.420 mmol)、ヒューニツヒ塩基 (0.108 g、0.840 mmol) を、DMA (10 mL) 中で混合し、混合物を脱気した。その後、Pd₂(dba)₃ (76.59 mg、0.080 mmol) を加え、反応混合物を130℃で16時間攪拌した。混合物を逆相HPLCにより精製して、標題化合物 (0.055 g、30%) を明るい黄色の固体として得た。MS (ESI): $m/z = 425.3$ [M+H]⁺.

【0624】

方法 F

実施例 265

(+)-(4aR, 8aS)-6-[3-[3-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3-オン

10

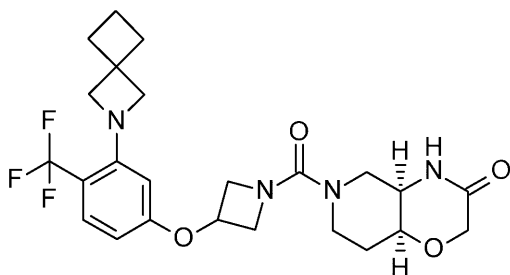
20

30

40

50

【化 4 8】



【0625】

密封したチューブ中において、(+)-(4aR, 8aS)-6-[3-[3-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-カルボニル]-4,4a,5,7,8,8a-ヘキサヒドロピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3-オン(BB203、0.2g、0.420mmol)、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン(CAS RN: 665-04-03、0.117g、0.630mmol)、BINAP(0.052g、0.080mmol)、及びK₂CO₃(0.173g、1.25mmol)を、DMF(10mL)中で混合し、混合物を脱気した。その後、Pd₂(dba)₃(76.59mg、0.080mmol)を加え、反応混合物を110℃で16時間撹拌した。反応混合物をフィルタにかけて取り除き、濾液を水(50mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(3×20mL)。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣を逆相HPLCによって精製して、標題化合物(0.06g、29%)を白色の固体として得た。MS(ESI): m/z = 495.1 [M+H]⁺.

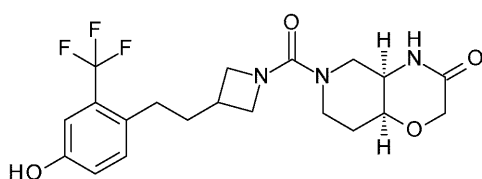
【0626】

方法G

実施例293

(4aR, 8aS)-6-(3-(4-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)フェネチル)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン

【化 4 9】



【0627】

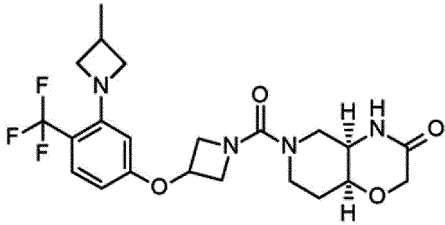
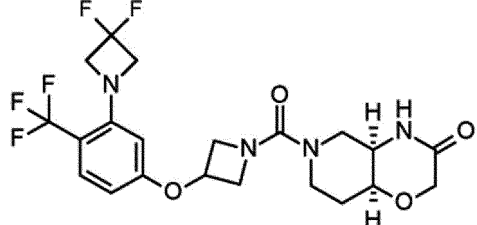
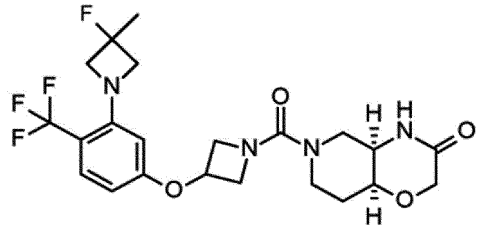
三臭化ホウ素(11.3mg、4.29μL、45.3μmol)を、DCM(0.5mL)中の(4aR, 8aS)-6-(3-(4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェネチル)アゼチジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン(実施例216、20mg、45.3μmol)の氷冷溶液に加えた。反応混合物を環境温度で3時間撹拌した。飽和NaHCO₃水溶液を加え、混合物をAcOEtで抽出した。層を分離し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、フィルタにかけ、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を分取HPLCにより精製して、標題化合物(19%)を無色の固体として得た。MS(ESI): m/z = 427.2 [M+H]⁺.

【0628】

以下の表に列挙された次の実施例は、示された中間体及び／又は市販の化合物を用いて、並びに逆相HPLC又はシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィなどの前述の精製方法を用いて、実施例265の調製について記載された手順に類似して調製された。

【 0 6 2 9 】

【表 9】

実施例	組織名／構造	中間体	MS、m/z
266	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [3 - [3 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB203、BH66 及び 3 - メチルアゼチジン塩 酸塩 (CAS RN : 935 669 - 28 - 6)	469.2 [M+H]⁺
267	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [3 - [3 - (3,3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB203 及び ジフルオロアゼチジン塩 酸塩 (CAS RN : 288 315 - 03 - 7)	491.2 [M+H]⁺
268	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [3 - [3 - (3 - フルオロ - 3 - メチル - アゼチジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB203 及び 3 - フルオロ - 3 - メチル - アゼチジン塩酸塩 (CAS RN : 142 7379 - 42 - 7)	487.3 [M+H]⁺

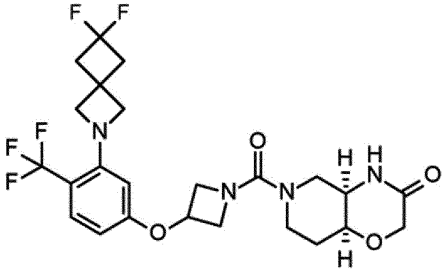
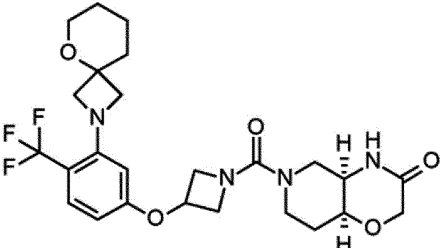
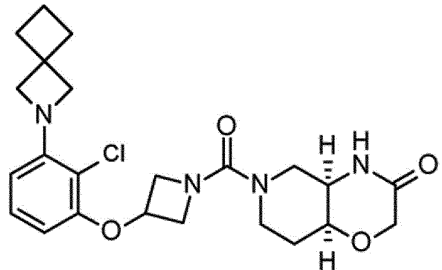
10

20

30

40

50

269	(+) - (4a R, 8a S) - 6 - [3 - [3 - (6, 6 - ジフルオロ - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB203 及び 6, 6 - ジフルオロ - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン (CAS RN: 1354952-05-8)	531.1 [M+H]⁺
270	(+) - (4a R, 8a S) - 6 - [3 - [3 - (5 - オキサ - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB203 及び 5 - オキサ - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン (CAS RN: 138387-19-6)	525.3 [M+H]⁺
271	(+) - (4a R, 8a S) - 6 - [3 - [3 - (2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル) - 2 - クロロフェノキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	実施例258 及び 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン (CAS RN: 665-04-03)	461.1 [M+H]⁺

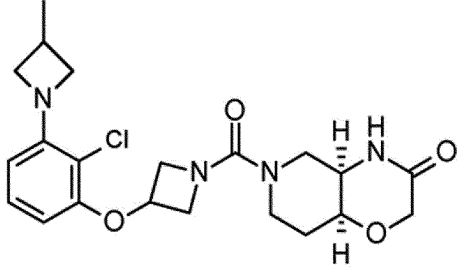
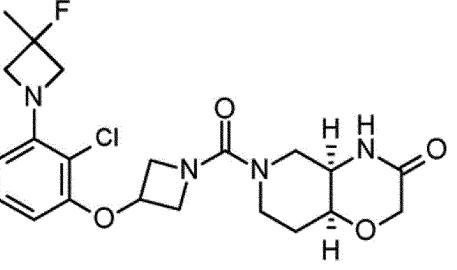
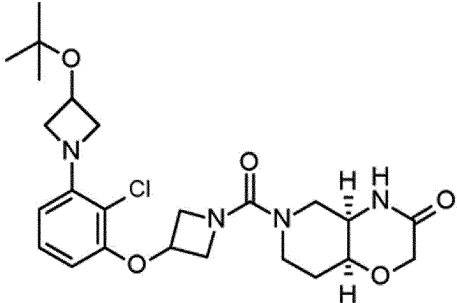
10

20

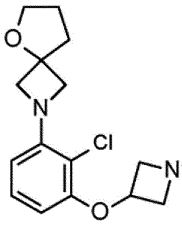
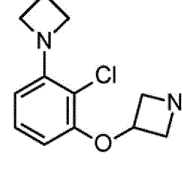
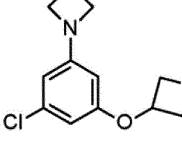
30

40

50

272	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - クロロ - 3 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) フェノキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	実施例 258 及び 3 - メチルアゼチジン塩 酸塩 (CAS RN : 935 669 - 28 - 6)	435.1 [M + H]⁺	10
273	(+) - ((1 > 4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - クロロ - 3 - (3 - フルオロ - 3 - メチル - アゼチジン - 1 - イル) フェノキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン < 1 } 	実施例 258 及び 3 - フルオロ - 3 - メチル - アゼチジン塩酸塩 (CAS RN : 142 7379 - 42 - 7)	453.2 [M + H]⁺	20
274	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - (3 - (3 - (tert - ブトキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - クロロフェノキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4H) - オン 	実施例 258 及び 3 - tert - ブトキシ アゼチジン (CAS RN : 114 7530 - 63 - 9)	493.2 [M + H]⁺	30

40

275	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - クロロ - 3 - (5 - オキサ - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - イル) フェノキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	実施例 258 及び 5 - オキサ - 2 - アザスピロ [3. 4] オクタン (CAS RN : 145 309 - 24 - 6)	477. 2 [M+H]⁺
276	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [3 - [2 - クロロ - 3 - (5 - オキサ - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル) フェノキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	実施例 258 及び 5 - オキサ - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン (CAS RN : 138 387 - 19 - 6)	491. 2 [M+H]⁺
277	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [3 - [3 - (2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - クロロフェノキシ] アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB204 及び 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン (CAS RN : 665 - 04 - 03)	461. 3 [M+H]⁺

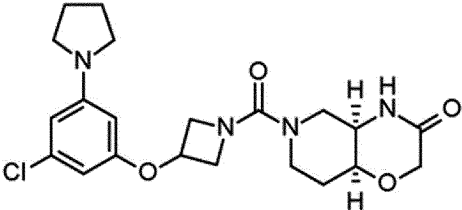
10

20

30

40

50

278	(+) - (4aR, 8aS) - 6 - [3 - (3 - クロロ - 5 - ピロリジン - 1 - イル - フェノキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル] - 4, 4a, 5, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3 - オン 	BB204 及び ピロリジン	435.3 [M+H] ⁺
-----	--	----------------------	-----------------------------

10

【0630】

上記の本明細書に方法に類似して、以下のビルディングブロックは、以下の表に示されるそれぞれの出発物質から調製した。

【0631】

20

30

40

50

【表 10】

B B 番号	組織名	出発物質	方法	MS、 m/z
B B 4 7	3-[(2-クロロフェノキシ)メチル]ピロリジン；塩酸塩	tert-ブチル 3-[(2-クロロフェノキシ)メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート	D 3	212.1 [M+H] ⁺
B B 4 8	4-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン；蟻酸塩	tert-ブチル 4-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート B B 4 8 a	D 2	262.1 [M+H] ⁺
B B 4 9	3-[(2-クロロフェニル)メトキシ]ピロリジン；塩酸塩	tert-ブチル 3-[(2-クロロフェニル)メトキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート	D 3	212.1 [M+H] ⁺
B B 5 0	3-[(3-クロロフェニル)メトキシ]ピロリジン；塩酸塩	tert-ブチル 3-[(3-クロロフェニル)メトキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート	D 3	212.1 [M+H] ⁺
B B 5 2	3-[(4-クロロフェノキシ)メチル]ピロリジン；塩酸塩	tert-ブチル 3-[(4-クロロフェノキシ)メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート B B 5 2 a	D 3	212.1 [M+H] ⁺
B B 5 3	3-[(4-クロロフェニル)メトキシ]ピロリジン蟻酸塩	tert-ブチル 3-[(4-クロロフェニル)メトキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート	D 2	更に精製することなく使用
B B 5 4	4-[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン；蟻酸塩	tert-ブチル 4-[[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート	D 2	258.2 [M+H] ⁺
B B 5 5	4-[[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン；トリフルオロ酢酸塩	tert-ブチル 4-[[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート	D 1	278.0 [M+H] ⁺
B B 7 1	4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン；塩酸塩	tert-ブチル 4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート B B 7 1 a	D 3	280.0 [M+H] ⁺
B B 7 2	4-(4-クロロ-3-シクロプロビル-フェノキシ)ピペリジン；トリフルオロ酢酸塩	tert-ブチル 4-(4-クロロ-3-シクロプロビル-フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート B B 7 2 a	D 1	更に精製することなく使用
B B 7 3	4-[2-クロロ-5-(4-ピペリジルオキシ)フェニル]モルホリン塩酸塩	tert-ブチル 4-(4-クロロ-3-モルホリノ-フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート	D 3	更に精製することなく使用
B B 7 4	4-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン；トリフルオロ酢酸塩	tert-ブチル 4-[2-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート B B 7 4 a	D 1	260.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

50

BB 75	2- (4-ピペリジルオキシ) -5- (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル	tert-ブチル4- [2-シアノ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート BB 75a	D 4	271.1 [M+H] ⁺
BB 76	2- (4-ピペリジルメチル) オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン; トリフルオロ酢酸塩	tert-ブチル4- (オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート	D 1	218.1 [M+H] ⁺
BB 89	3- [(3-クロロフェノキシ) メチル] ピロリジン; 塩酸塩	tert-ブチル3- [(3-クロロフェノキシ) メチル] ピロリジン-1-カルボキシレート	D 3	212.1 [M+H] ⁺
BB 192	4- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン; 塩酸塩	tert-ブチル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート	D 3	264.2 [M+H] ⁺
BB 193	4- [3-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン; 塩酸塩	tert-ブチル4- [3-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート	D 3	280.1 [M+H] ⁺
BB 195	4- [2-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン; 塩酸塩	tert-ブチル4- [2-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート	D 8	280.1 [M+H] ⁺
BB 196	3- (3-ブロモ-2-クロロフェノキシ) アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩	tert-ブチル3- (3-ブロモ-2-クロロフェノキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート	D 1	263.0 [M+H] ⁺
BB 198	3- [3-ブロモ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩	tert-ブチル3- [3-ブロモ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボキシレート	D 9	296.4 [M+H] ⁺
BB 199	3- [3-シクロプロピル-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩	tert-ブチル3- [3-シクロプロピル-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボキシレート	D 9	258.1 [M+H] ⁺
BB 200	3- [3-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩 {1>1}	tert-ブチル3- [3-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボキシレート	D 1	252.5 [M+H] ⁺
BB 201	3- (3-ブロモ-5-クロロフェノキシ) アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩	tert-ブチル3- (3-ブロモ-5-クロロフェノキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート	D 1	263.9 [M+H] ⁺
BB 205	3- (3-ブロモ-4-クロロフェノキシ) アゼチジン; トリフルオロ酢酸塩	tert-ブチル3- (3-ブロモ-4-クロロフェノキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート	D 1	263.9 [M+H] ⁺

【0632】

BB 91

4- [[2-ピロリジン-1-イル-4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン; 蟻酸塩

【0633】

MeOH溶液 (10.0 mL) 中の6 M HCl中tert-ブチル4- [[2-ピロリジン-1-イル-4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート (500 mg、1.21 mmol) の溶液を、20℃で1時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、逆相カラムによって精製して、標題化合物をオレンジ色の油として得た (84.4 mg、収率21.8%)。MS (ESI): m/z = 313.2 [M

10

20

30

40

50

+H]⁺.

【0634】

工程(a) *Tert*-ブチル 4-[[2-ピロリジン-1-イル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチレン]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0635】

トルエン(15 mL)中 *tert*-ブチル 4-[[2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチレン]ピペリジン-1-カルボキシレート(800 mg、1.90 mmol; BB51、工程(c))、ピロリジン(163 mg、2.28 mmol)、Ruphos(4.25 mg、0.010 mmol)、及びカリウム *tert*-ブトキシド(320 mg、2.86 mmol)の溶液に、酢酸パラジウム(II)(1.28 mg、0.010 mmol)を加えた。混合物をN₂雰囲気下において80℃で15時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、真空下で濃縮して、トルエンを除去した。混合物を、H₂O(40 mL)で希釈し、EtOAcで3回抽出した(各40 mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、フィルタにかけ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(PE/EtOAc=1:0~8:1)により精製して、化合物を明るい黄色の油として得た(552 mg、1.34 mmol、36.7%)。MS(ESI): *m/z* = 411.1 [M+H]⁺.

10

【0636】

工程(b) *Tert*-ブチル 4-[[2-ピロリジン-1-イル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチレン]ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【0637】

MeOH(20 mL)中 *tert*-ブチル 4-[[2-ピロリジン-1-イル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチレン]ピペリジン-1-カルボキシレート(525 mg、0.660 mmol)の溶液へ、湿潤Pd/C(約52 mg)を加え、混合物を20℃でH₂雰囲気(バルーン)下において1時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、真空下で濃縮して、所望の化合物を無色の油として得た(500 mg)。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。

【0638】

BB95

3-[[2-[[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン-4-メチルベンゼンスルホネート

30

【0639】

EtOAc(0.8 mL)中 3-[[2-[[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン-1-カルボキシレート(50 mg、144 μmol、等量:1)の溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸一水和物(29.7 mg、173 μmol、等量:1.2)を加え、混合物を還流下で1.5時間加熱した。澄んだ無色透明の溶液を室温まで冷却した。沈殿は起こらなかった。溶液を蒸発させて、所望の生成物を無色の泡として得た。MS(ESI): *m/z* = 248.1 [M-TsOH+H]⁺.

【0640】

工程(a) *tert*-ブチル 3-[(E)-2-[[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

40

【0641】

THF(2 mL)中 ジエチル(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ホスホネート(300 mg、955 μmol)の氷冷溶液に、鉍油中水素化ナトリウム55%(41.7 mg、955 μmol)を加え、混合物をこの温度で30分間撹拌した。明るい茶色の混合物に、THF(1 mL)中 *tert*-ブチル 3-ホルミルアゼチジン-1-カルボキシレート(177 mg、955 μmol)の溶液を滴加した。これは反応混合物の即時変色をもたらした。撹拌を氷浴温度で1時間続け、次いで室温で1.5時間撹拌した。反応混合物を水上に注ぎ、酢酸エチルを注ぎ、層を分離した。水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層をブラインで1回洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、フィルタにか

50

け、シリカゲルで処理し、蒸発させた。化合物を、シリカゲルクロマトグラフィによって 12 g のカラム上にて *n*-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～25：75）の勾配で溶出する MPLC システムを用いて精製して、所望の化合物を無色の固体として得た（0.108 g；32.8%）。MS（ESI）： m/z = 290.2 [M-56+H]⁺.
【0642】

工程（b）*tert*-ブチル 3-〔2-〔2-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）フェニル〕エチル〕アゼチジン-1-カルボキシレート
【0643】

MeOH（1 mL）及び酢酸エチル（1 mL）中の *tert*-ブチル（E）-3-（2-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）スチリル）アゼチジン-1-カルボキシレート（105 mg、304 μ mol）の溶液に、Pd/C 10%（11 mg、304 μ mol）を加え、混合物を水素雰囲気下において 1.7 バール及び室温で 30 分間撹拌した。懸濁液をフィルタにかけた。濾液を蒸発させて、所望の化合物を無色の油として得た（0.104 g；98.5%）。MS（ESI）： m/z = 292.2 [M-56+H]⁺.
【0644】

BB96

4-（（2-クロロ-4-フルオロフェノキシ）メチル）アゼパン塩酸塩

【0645】

DCM（7.5 mL）中 *tert*-ブチル 4-（（2-クロロ-4-フルオロフェノキシ）メチル）アゼパン-1-カルボキシレート（620 mg、1.73 mmol）の溶液に、2 M のエーテル中 HCl（10 mL、20 mmol）を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、粗材料を白色固体（490 mg、1.67 mmol、96.1%）として回収し、次の工程で直接使用した。LC-MS（ESI）： m/z : 258.2 [M+H]⁺
【0646】

工程（a）*tert*-ブチル 4-（（2-クロロ-4-フルオロフェノキシ）メチル）アゼパン-1-カルボキシレート

【0647】

アルゴン下の 25 mL の四ツ口スルホン化フラスコ中において、*tert*-ブチル 4-（ヒドロキシメチル）アゼパン-1-カルボキシレート（480 mg、2.09 mmol）を、THF（10 mL）中に溶解した。続いて、2-クロロ-4-フルオロフェノール（337 mg、251 μ l、2.3 mmol）及びトリフェニルホスフィン（604 mg、2.3 mmol）を加え、透明溶液を室温で 5 分間撹拌した。混合物を 0℃ に冷却し、DEAD（401 mg、365 μ l、2.3 mmol）を 10 分以上かけて少しずつ加えた。混合物を 0℃ で 1 時間撹拌し、次いで室温で一晩撹拌した。混合物を EtOAc（50 mL）から取り除き、水で洗浄し（2 x 25 mL）、有機相を 1 M の NaOH で洗浄し（3 x 25 mL）、ブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、フィルタにかけ、真空中で濃縮した。残渣を *n*-ヘプタン／ジエチルエーテル中に溶解し、混合物を 30 分間撹拌し、TPPO 沈殿物をフィルタにかけ、粗物質を真空中で濃縮した。粗材料を Isolute（登録商標）に吸着させ、シリカゲル（50 g）上のフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ（0～30% EtOAc／ヘプタン）によって精製して、所望の生成物（630 mg、1.76 mmol、84.1%）を黄色の油として得た。LC-MS（ESI）： m/z : 302.1 [M-56+H]⁺
【0648】

BB97

4-〔〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕アゼパン塩酸塩

【0649】

DCM（1.5 mL）中 *tert*-ブチル 4-（4-（トリフルオロメチル）ベンジル）アゼパン-1-カルボキシレート（88 mg、246 μ mol、等量：1）の溶液に、2 M のエーテル中 HCl（3.08 mL、6.16 mmol）を加え、反応混合物を室温

10

20

30

40

50

で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、粗材料を白色固体 (71 mg、0.24 mmol、98.2%) として回収し、次の工程で直接使用した。LC-MS (ESI): m/z : 258.2 [M+H]⁺

【0650】

工程a: トリフェニル (4- (トリフルオロメチル) ベンジル) ホスホニウムブロミド
【0651】

トリフェニルホスフィン (1.84 g、7 mmol) 及び 1- (ブロモメチル) -4- (トリフルオロメチル) ベンゼン (1.61 g、6.74 mmol) を、キシレン (35 ml) に溶解した。反応混合物を 155℃ で 3.5 時間還流して加熱し、次いで室温まで冷却した。沈殿した白色結晶性固体をフィルタにかけることで回収し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空中で乾燥した。最終化合物 (3.30 g、6.58 mmol、収率 97.7%) を白色の粉末として得た。これは次の工程で直接使用した。LC-MS (ESI): m/z : 421.2 [M+H]⁺

【0652】

工程b: tert-ブチル (E) -4- (4- (トリフルオロメチル) ベンジリデン) アゼパン-1-カルボキシレート

【0653】

DMF (7.5 ml) 中の水素化ナトリウム (88.6 mg、2.22 mmol) の懸濁液を、氷浴中で冷却し、次いでトリフェニル (4- (トリフルオロメチル) ベンジル) ホスホニウムブロミド (1.11 g、2.22 mmol) を加えた。懸濁液を 0℃ で 5 分間、次いで室温で 25 分間攪拌した。tert-ブチル 4-オキソアゼパン-1-カルボキシレート (315 mg、1.48 mmol) を加え、得られた混合物を 80℃ で 28 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、水 (50 ml) 及び EtOAc (40 ml) で希釈し、EtOAc を抽出した (3×30 ml)。合わせた有機フラクションを、水、10% LiCl 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。残留油を Et₂O で処理してトリフェニルホスホキンドを沈殿させ、これをフィルタにかけて除去した。溶液を真空中で濃縮し、残渣を、シリカゲル (50 g) 上のフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ (0~35% EtOAc/ヘプタン) によって精製して、所望の生成物 (92 mg、259 µmol、収率 17.5%) を黄色の油として得た。LC-MS (ESI): m/z : 300.2 [M-56+H]⁺

【0654】

工程c: tert-ブチル 4- (4- (トリフルオロメチル) ベンジル) アゼパン-1-カルボキシレート

【0655】

tert-ブチル (E) -4- (4- (トリフルオロメチル) ベンジリデン) アゼパン-1-カルボキシレート (90 mg、253 µmol) の溶液を、MeOH (2.5 ml) 中に溶解した。反応容器を排気し、アルゴンで 5 回再充填した。アルゴン下において、Pd-C (13.5 mg、12.7 µmol) を加え、雰囲気水を水素で 3 回置換した。反応物を水素雰囲気下において 1 バールで 24 時間攪拌した。雰囲気をアルゴンで置換し、反応混合物を Dicalite のパッド上でフィルタにかけた。フィルタケーキをメタノールで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、所望の生成物 (89 mg、249 µmol、収率 98.3%) を無色の油として得た。これは更に精製することなく使用した。LC-MS (ESI): m/z : 302.2 [M-56+H]⁺

【0656】

BB98

3- ((2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル) チオ) アゼチジン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート

【0657】

tert-ブチル 3- ((2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル) チオ) アゼチジン-1-カルボキシレート (110 mg、299 µmol) を、DCM (2 mL

10

20

30

40

50

）中に溶解し、TFA（273mg、184 μ L、2.39mmol）を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。揮発物を真空中で除去して、110mgの明るい黄色の固体を生成した（96%）。MS（ESI）： m/z = 268.1 [M+H]⁺。

【0658】

工程（a）tert-ブチル3-（（2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）チオ）アゼチジン-1-カルボキシレート

【0659】

20mLのガラスチューブにおいて、乾燥THF（6mL）中2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）ベンゼンチオール（440mg、2.07mmol）の溶液に、THF中カリウムtert-ブトキシドの1M溶液（2.17mL、2.17mmol）を加え、黄色の反応混合物を室温で15分間攪拌し、その後tert-ブチル3-ブromoアゼチジン-1-カルボキシレート（489mg、2.07mmol）を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌し、次いで70℃で一晩攪拌した。粗反応物をEtOAcで希釈し、H₂Oで抽出し、有機相を回収し、水相をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、蒸発乾固した。残渣をクロマトグラフィ（SiO₂、n-エプタン/EtOAc（0～40%、40分以上））によって精製して、生成物を粘性の油として生成した（467mg、61%）。MS（ESI）： m/z = 312.1 [M-56]⁺。

10

【0660】

BB99

3-（（2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）スルホニル）アゼチジン2,2,2-トリフルオロアセテート

20

【0661】

tert-ブチル3-（（2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）スルホニル）アゼチジン-1-カルボキシレート（100mg、250 μ mol）を、DCM中に溶解し、TFA（228mg、154 μ L、2mmol）を加えた。反応混合物を室温で8時間攪拌した。揮発物を真空中で除去して、所望の化合物を明るい黄色の固体として生成した（102mg、98%）。MS（ESI）： m/z = 300.0 [M+H]⁺。

【0662】

工程（a）tert-ブチル3-（（2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）チオ）アゼチジン-1-カルボキシレート

30

【0663】

20mLのガラスチューブにおいて、乾燥THF（6mL）中2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）ベンゼンチオール（440mg、2.07mmol）の溶液に、THF中カリウムtert-ブトキシドの1M溶液（2.17mL、2.17mmol）を加え、黄色の反応混合物を室温で15分間攪拌し、その後tert-ブチル3-ブromoアゼチジン-1-カルボキシレート（489mg、2.07mmol）を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌し、次いで70℃で一晩攪拌した。粗反応物をEtOAcで希釈し、H₂Oで抽出し、有機相を回収し、水相をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、蒸発乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィ（SiO₂、n-エプタン/EtOAc（0～40%、40分以上））によって精製して、所望の生成物を粘性の油として生成した（467mg、61%）。MS（ESI）： m/z = 312.1 [M-56+H]⁺。

40

【0664】

工程（b）tert-ブチル3-（（2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）スルホニル）アゼチジン-1-カルボキシレート

【0665】

mCPBA（347mg、1.41mmol）を、氷浴中のDCM（6mL）中tert-ブチル3-（（2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）チオ）アゼチジン-1-カルボキシレート（345mg、938 μ mol）中の攪拌した溶液に一部加えた。反応物を室温で20分間攪拌した。反応混合物を5mLの飽和Na₂CO₃溶液に注

50

ぎ入れ、DCMで2回抽出した（各20mL）。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗材料を分取HPLC（YMC-Triart C18、ACN/H₂O+0.1% HCOOH）により精製して、生成物を白色の粉末として得た（253mg、67.5%）。MS（ESI）： $m/z=344.0$ [M-56+H]⁺。

【0666】

BB100

3-（（2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）スルフィニル）アゼチジン2,2,2-トリフルオロアセテート

【0667】

tert-ブチル3-（（2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）スルフィニル）アゼチジン-1-カルボキシレート（50mg、130μmol）を、DCM（1.5mL）中に溶解しTFA（149mg、100μL、1.3mmol）を加え、反応混合物を室温で8時間攪拌した。揮発物を真空中で除去して、化合物を白色の固体として産生した（51mg、98%）。MS（ESI）： $m/z=284.1$ [M+H]⁺。

【0668】

工程（a）tert-ブチル3-（（2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）チオ）アゼチジン-1-カルボキシレート

【0669】

化合物をBB99の工程aに類似して調製し、更なる精製はせずに次の工程で使用した。

工程（b）tert-ブチル3-（（2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）スルフィニル）アゼチジン-1-カルボキシレート

【0670】

スルホキシド中間体を、上記のスルホンのビルディングブロックBB99の合成工程bから単離した。生成物を白色の凍結乾燥粉末として得た（50mg、13.9%）。MS（ESI）： $m/z=328.1$ [M-56+H]⁺。

【0671】

BB101

3-（（（2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）チオ）メチル）アゼチジン2,2,2-トリフルオロアセテート

【0672】

DCM（3mL）中tert-ブチル3-（（（2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル）チオ）メチル）アゼチジン-1-カルボキシレート（0.200g、524μmol）の溶液に、TFA（478mg、323μL、4.19mmol）を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。揮発物を真空中で除去して、化合物を明るい黄色の油として産生した。これは更に精製することなく次の工程で使用した（267mg）。MS（ESI）： $m/z=282.2$ [M+H]⁺。

【0673】

工程（a）tert-ブチル3-[[2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェニル]スルファニルメチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0674】

乾燥THF（6mL）中2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）ベンゼンチオール（0.400g、1.88mmol）の溶液に、THF中カリウムtert-ブトキシドの1M溶液（1.98mL、1.98mmol）を加え、混濁反応混合物を室温で15分間攪拌し、その後tert-ブチル3-（ブロモメチル）アゼチジン-1-カルボキシレート（471mg、1.88mmol）を加えた。次いで、反応混合物を室温で19時間攪拌した。粗反応物をEtOAcで希釈し、1M NaHCO₃水溶液で抽出し、有機相を回収し、水相をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、蒸発乾固して、粗生成物を産生した。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した（762mg）。MS（ESI）： $m/z=326.1$ [M-56+H]⁺。

10

20

30

40

50

【0675】

BB102

3-((2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)スルホニル)アゼチジン2,2,2-トリフルオロアセテート

【0676】

tert-ブチル3-((2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)メチルスルホニル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.047g、118 μ mol)をDCM(0.5mL)中に溶解し、TFA(108mg、72.9 μ L、946 μ mol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。揮発物を真空中で除去して、化合物を黄色の油として産生した(56mg)。これは更に精製することなく次の工程で使用した。MS(ESI):m/z=298.2[M+H]⁺.

10

【0677】

工程(a) tert-ブチル3-((2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)チオ)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0678】

乾燥THF(5mL)中tert-ブチル3-メルカプトアゼチジン-1-カルボキシレート(0.400g、2.11mmol)の溶液に、THF中カリウムtert-ブトキシドの1M溶液(2.22mL、2.22mmol)を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した後、2-(プロモメチル)-1-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(CAS RN:239087-08-2)を加えた。次いで、反応混合物を室温で14時間攪拌した。粗反応物をEtOAcで希釈し、1M NaHCO₃水溶液で抽出し、有機相を回収し、水相をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機相をNaSO₄上で乾燥し、蒸発乾固して、粗生成物(805mg)を産生した。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。MS(ESI):m/z=310.2[M-56+H]⁺.

20

【0679】

工程(b) tert-ブチル3-[[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチルスルホニル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0680】

3-クロロ過安息香酸(283mg、1.64mmol)を、氷浴中のDCM(5mL)中tert-ブチル3-((2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)チオ)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.300g、821 μ mol)中の攪拌した溶液に少しずつ加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌し、5mLの飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ入れ、DCMで2回抽出した(各10mL)。有機層を合わせ、ラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗材料をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(シリカゲル、20g、n-ヘプタン中0%~100%EtOAc)により精製して、所望の生成物を無色の油として得た(47mg、15%)。MS(ESI):m/z=415.1[M+NH₄]⁺.

30

【0681】

BB103

3-((2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンジル)スルフィニル)アゼチジン2,2,2-トリフルオロアセテート

40

【0682】

tert-ブチル3-[[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチルスルフィニル]アゼチジン-1-カルボキシレート(0.086g、225 μ mol)をDCM(1mL)中に溶解し、TFA(206mg、139 μ L、1.8mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。揮発物を真空中で除去して、化合物を黄色の油として産生した(93mg)。これは更に精製することなく次の工程で使用した。MS(ESI):m/z=282.2[M+H]⁺.

【0683】

工程(a) tert-ブチル3-[[2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェ

50

ニル] メチルスルフィニル] アゼチジン-1-カルボキシレート

【0684】

スルホキンド中間体は、BB102の工程bの合成から、無色の油として単離した(86mg、28%)。MS(ESI): $m/z = 404.1 [M+Na]^+$.

【0685】

BB104

3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル)アゼチジン2,2,2-トリフルオロアセテート

【0686】

tert-ブチル3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.145g、350μmol)を、DCM(2mL)中に溶解し、TFA(320mg、216μL、2.8mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。揮発物を真空中で除去して、化合物を黄色の油として産生した(181mg)。これは更に精製することなく次の工程で使用した。MS(ESI): $m/z = 314.1 [M+H]^+$.

【0687】

工程(a) tert-ブチル3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0688】

3-クロロ過安息香酸(352mg、1.57mmol)を、氷浴中のDCM(5mL)中tert-ブチル3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)チオ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(BB101、工程a)(0.300g、786μmol)の攪拌した溶液に少しずつ加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌し、5mLの飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ入れ、DCMで2回抽出した(各10mL)。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィ(シリカゲル、20g、n-ヘプタン中0%~100% EtOAc)により精製して、所望の生成物を無色の油として得た(145mg、45%)。MS(ESI): $m/z = 314.0 [M-56+H]^+$.

【0689】

BB105

3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルフィニル)メチル)アゼチジン2,2,2-トリフルオロアセテート

【0690】

tert-ブチル3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルフィニル)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.086g、216μmol)を、DCM(1mL)中に溶解し、TFA(197mg、133μL、1.73mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。揮発物を真空中で除去して、化合物を黄色の油として産生した(99mg)。これは更に精製することなく次の工程で使用した。MS(ESI): $m/z = 298.1 [M+H]^+$.

【0691】

工程(a) tert-ブチル3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルフィニル)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0692】

スルホキンド中間体はBB104の工程aの合成から単離した。所望の生成物を黄色の油として得た(80mg、25.6%)。MS(ESI): $m/z = 398.1 [M+H]^+$.

【0693】

BB106

3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)チオ)アゼチジン2,2,2-トリフルオロアセテート

【0694】

DCM (3 mL) 中 *tert*-ブチル 3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)チオ)アゼチジン-1-カルボキシレート (0.282 g、772 μ mol) の溶液に、TFA (880 mg、595 μ L、7.72 mmol) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。揮発物を真空中で除去して、所望の化合物を無色の油として産生した (302 mg)。これは更に精製することなく次の工程で使用した。MS (ESI): $m/z = 266.2$ [M+H]⁺.

【0695】

工程 (a) *tert*-ブチル 3-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチルスルファニル]アゼチジン-1-カルボキシレート

10

【0696】

乾燥 THF (2 mL) 中 *tert*-ブチル 3-メルカプトアゼチジン-1-カルボキシレート (0.200 g、1.06 mmol) の溶液に、THF 中カリウム *tert*-ブトキシドの 1 M 溶液 (1.11 mL、1.11 mmol) を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した後、1-(ブロモメチル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (272 mg、1.06 mmol、CAS RN: 239087-07-1) を加えた。次いで、反応混合物を室温で14時間攪拌した。粗反応物を EtOAc で希釈し、1 M NaHCO₃ 水溶液で抽出し、有機相を回収し、水相を EtOAc で逆抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル、20 g、*n*-ヘプタン中 0%~80% EtOAc) により精製して、所望の生成物を無色の油として得た (288 mg、75%)。MS (ESI): $m/z = 310.2$ [M-56+H]⁺.

20

【0697】

BB84と同様に、以下の中間体をそれぞれ市販の出発物質から調製した。

【0698】

30

40

50

【表 1 1】

BB 番号	組織名	出発物質	MS、 m/z
BB 1 0 7	3- [2- (2, 6-ジクロロフェニル) エチニル] アゼチジン	1, 3-ジクロロ-2-ヨードベンゼン	226. 1 [M+H] ⁺
BB 1 0 8	3- [2- [2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] エチニル] アゼチジン	1-ブロモ-2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンゼン	244. 2 [M+H] ⁺
BB 1 0 9	3- [2- (2, 6-ジフルオロフェニル) エチニル] アゼチジン	1, 3-ジフルオロ-2-ヨードベンゼン	194. 2 [M+H] ⁺
BB 1 1 0	3- [2- [3-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] エチニル] アゼチジン	4-ブロモ-2-クロロ-1- (トリフルオロメチル) ベンゼン	260. 2 [M+H] ⁺
BB 1 1 1	3- [2- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) エチニル] アゼチジン	2-ブロモ-1-クロロ-3-フルオロベンゼン	210. 1 [M+H] ⁺
BB 1 1 2	3- [2- (2-クロロ-4-シクロプロピルフェニル) エチニル] アゼチジン	1-ブロモ-2-クロロ-4-シクロプロピルベンゼン	232. 2 [M+H] ⁺
BB 1 1 3	3- [2- (2-メトキシフェニル) エチニル] アゼチジン	1-ブロモ-2-メトキシベンゼン	188. 2 [M+H] ⁺
BB 1 1 4	3- [2- [4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル] エチニル] アゼチジン	4-クロロ-1-ヨード-2- (トリフルオロメチル) ベンゼン	260. 1 [M+H] ⁺
BB 1 1 5	3- [2- (3-クロロフェニル) エチニル] アゼチジン	1-ブロモ-3-クロロベンゼン	192. 1 [M+H] ⁺
BB 1 1 6	3- [2- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチニル] アゼチジン	1-ブロモ-4- (トリフルオロメトキシ) ベンゼン	242. 2 [M+H] ⁺
BB 1 1 7	3- [2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エチニル] アゼチジン	1-ブロモ-4- (トリフルオロメチル) ベンゼン	226. 2 [M+H] ⁺
BB 1 1 8	3- [2- (3-フルオロ-2-メチルフェニル) エチニル] アゼチジン	1-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルベンゼン	190. 2 [M+H] ⁺
BB 1 1 9	3- [2- (2, 6-ジメチルフェニル) エチニル] アゼチジン	2-ヨード-1, 3-ジメチルベンゼン	186. 2 [M+H] ⁺
BB 1 2 0	3- [2- [2- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチニル] アゼチジン	1-ブロモ-2- (トリフルオロメトキシ) ベンゼン	242. 2 [M+H] ⁺
BB 1 2 1	3- [2- (2-ブロモフェニル) エチニル] アゼチジン	1-ブロモ-2-ヨードベンゼン	236. 1 [M+H] ⁺
BB 1 2 2	3- [2- (2-クロロ-3-フルオロフェニル) エチニル] アゼチジン	1-ブロモ-2-クロロ-3-フルオロベンゼン	210. 1 [M+H] ⁺
BB 1 2 3	3- [2- (o-トリル) エチニル] アゼチジン	1-ブロモ-2-メチルベンゼン	172. 2 [M+H] ⁺
BB 1 2 4	3- [2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) エチニル] アゼチジン	4-クロロ-2-フルオロ-1-ヨードベンゼン	210. 1 [M+H] ⁺
BB 1 2 5	3- [2- [2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル] アゼチジン	1- (ジフルオロメトキシ) -2-ヨードベンゼン	224. 2 [M+H] ⁺
BB 1 2 6	2- [2- (アゼチジン-3-イル) エチニル] -3-クロロベンゾニトリル	2-ブロモ-3-クロロベンゾニトリル	217. 2 [M+H] ⁺
BB 1 2 7	3- [2- [4- (ジフルオロメトキシ) フェニル] エチニル] アゼチジン	1- (ジフルオロメトキシ) -4-ヨードベンゼン	224. 2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

50

BB128	1-[4-[2-(アゼチジン-3-イル)エチニル]フェニル]シクロプロパンカルボニトリル	1-(4-プロモフェニル)シクロプロパン-1-カルボニトリル	223.2 [M+H] ⁺
BB129	3-[2-(4-シクロプロピルフェニル)プロパン-1-インイル]アゼチジン	1-プロモ-4-シクロプロピルベンゼン	198.2 [M+H] ⁺
BB130	1-[4-[2-(アゼチジン-3-イル)エチニル]フェニル]シクロプロパノール	1-(4-プロモフェニル)シクロプロパノール	214.2 [M+H] ⁺
BB131	3-[2-(3-メトキシフェニル)エチニル]アゼチジン	1-ヨード-3-メトキシベンゼン	188.2 [M+H] ⁺
BB132	3-[2-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]エチニル]アゼチジン	1-プロモ-2-(ジフルオロメチル)ベンゼン	208.2 [M+H] ⁺
BB133	3-[2-(3-メトキシ-2-メチルフェニル)エチニル]アゼチジン	1-ヨード-3-メトキシ-2-メチルベンゼン	210.1 [M+H] ⁺
BB134	3-[2-(2-クロロ-6-メチルフェニル)エチニル]アゼチジン	1-クロロ-2-ヨード-3-メチルベンゼン	206.1 [M+H] ⁺
BB135	3-[2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)エチニル]アゼチジン	2-プロモ-1-クロロ-4-フルオロベンゼン	210.1 [M+H] ⁺
BB136	3-[2-(4-メチルスルホニルフェニル)エチニル]アゼチジン	1-プロモ-4-メチルスルホニルベンゼン	236.2 [M+H] ⁺
BB137	3-[2-(5-クロロ-2-チエニル)エチニル]アゼチジン	2-プロモ-5-クロロチオフェン	198.1 [M+H] ⁺
BB138	3-[2-(5-クロロ-3-チエニル)エチニル]アゼチジン	4-プロモ-2-クロロチオフェン	198.1 [M+H] ⁺
BB139	3-[2-[2-クロロ-6-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル]アゼチジン	2-プロモ-1-クロロ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン	278.1 [M+H] ⁺
BB140	3-[2-(2-クロロフェニル)エチニル]アゼチジン-3-オール	クロロ-2-ヨードベンゼン及び tert-ブチル3-エチニル-3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート (CAS RN: 1259034-35-9)	208.1 [M+H] ⁺
BB141	3-[2-[2-(メトキシメチル)フェニル]エチニル]アゼチジン	1-ヨード-2-(メトキシメチル)ベンゼン	202.2 [M+H] ⁺
BB142	3-[2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル]アゼチジン	2-クロロ-1-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン	260.2 [M+H] ⁺

10

20

30

【0699】

BB18と同様に、以下の中間体をそれぞれ市販の出発物質から調製した。

【0700】

40

50

【表 1 2】

BB 番号	組織名	出発物質	MS、 m/z
BB 1 4 3	4-[2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル]ピペリジン	1-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン	254.3 [M+H] ⁺
BB 1 4 4	4-[2-(2-メトキシフェニル)エチニル]ピペリジン	1-ブロモ-2-メトキシベンゼン	216.3 [M+H] ⁺
BB 1 4 5	4-[2-(o-トリル)エチニル]ピペリジン	1-ブロモ-2-メチルベンゼン	200.3 [M+H] ⁺
BB 1 4 6	4-[2-(2, 6-ジメチルフェニル)エチニル]ピペリジン	2-ヨード-1, 3-ジメチルベンゼン	214.3 [M+H] ⁺
BB 1 4 7	4-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)エチニル]-4-メチルピペリジン	ブロモ-2, 4-ジクロロベンゼン 及び tert-ブチル 4-エチニル-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (CAS RN: 1363383-17-8)	268.2 [M+H] ⁺
BB 1 4 8	4-[2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチニル]-4-メチルピペリジン	2-クロロ-4-フルオロ-1-ヨードベンゼン 及び tert-ブチル 4-エチニル-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (CAS RN: 1363383-17-8)	252.2 [M+H] ⁺

10

20

【0701】

BB 1 4 9

1-[2-(アゼチジン-3-イル)エチニル]シクロペンタノール塩酸塩

【0702】

ジオキサン (0.5 mL) 中 tert-ブチル 3-[2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル]アゼチジン-1-カルボキシレート (0.02 g、0.075 mmol) の溶液に、ジオキサン中 4 M の HCl (0.094 mL、0.377 mmol) を加え、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を蒸発乾固し、残渣をジイソプロピルエーテル中で粉砕し、フィルタにかけて除去し、更に高真空下で乾燥して、標題化合物を白色の固体として塩酸塩で得た (0.013 g、87%)。MS (ESI): m/z = 166.1 [M+H]⁺.

30

【0703】

工程 (a) tert-ブチル 3-[2-(1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0704】

-78℃である THF (6.5 mL) 中 tert-ブチル 3-エチニルアゼチジン-1-カルボキシレート (0.2 g、1.1 mmol) の溶液に、nBuLi (0.759 mL、1.21 mmol) を滴加し、反応混合物をこの温度で 1 時間攪拌した。次いで、THF (3 mL) 中シクロペンタノン (0.107 mL、1.21 mmol) を混合物に滴加し、これを -78℃で 2 時間攪拌した。混合物を 0℃まで温め、飽和 NH₄OH 水溶液に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけ、蒸発させた。残渣を、EtOAc: n-ヘプタン (0~100%) の勾配で溶出するシリカゲル・フラッシュ・クロマトグラフィにより精製して、標題化合物を明るい黄色の油として産生した (0.020 g、7%)。MS (ESI): m/z = 192.2 [M-56-18+H]⁺.

40

【0705】

BB 1 5 0

50

4- [3-ピラゾール-1-イル-5- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン
ンホルメート

【0706】

DCM (10 mL) 中 *tert*-ブチル 4- [3-ピラゾール-1-イル-5- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート (400.0 mg、0.970 mmol) 及び TFA (1.0 mL、0.970 mmol) の混合物を、20℃で12時間攪拌した。混合物を分取 HPLC (ACN、及び 0.225 体積/体積% FA を含有する水) によって精製して、所望の生成物 (300 mg、94.4%) を無色のゴムとして得た。MS (ESI) : $m/z = 312.1$ [M+H]⁺.

【0707】

工程 a : *tert*-ブチル 4- [3-ブロモ-5- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【0708】

THF (32.6 mL) 中 3-ブロモ-5- (トリフルオロメチル) フェノール (2.0 g、8.3 mmol)、1-BOC-4-ヒドロキシピペリジン (1.84 g、9.13 mmol、CAS RN: 106-52-5)、及び PPh₃ (2.61 g、9.96 mmol) の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.96 mL、9.96 mmol) を加え、反応混合物を 20℃で15時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を分取 HPLC (ACN、及び 0.225 体積/体積% FA を含有する水) により精製し、真空下で濃縮して、所望の生成物を明るい黄色の油として得た (2.6 g、収率 73.9%)。MS (ESI) : $m/z = 367.9$ [M-56+H]⁺.

【0709】

工程 (b) *tert*-ブチル 4- [3-ピラゾール-1-イル-5- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【0710】

DMF (5 mL) 中 *tert*-ブチル 4- [3-ブロモ-5- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート (500.0 mg、1.18 mmol)、ピラゾール (160.47 mg、2.36 mmol)、CuI (22.37 mg、0.120 mmol)、炭酸セシウム (1152 mg、3.54 mmol)、及び N,N'-ジメチルエチレンジアミン (519.15 mg、5.89 mmol) の混合物を、110℃で12時間攪拌した。混合物を H₂O 水 (30 mL) に注ぎ入れ、EtOAc で3回抽出した (50 mL)。合わせた有機層を、アンモニア (10 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮して、所望の生成物 (400 mg、収率 82.5%) を明るい黄色の油として得た。MS (ESI) : $m/z = 356.2$ [M-56+H]⁺.

【0711】

BB151

4- [[2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン

【0712】

THF (10 mL) 中 4- [[2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチレン] ピペリジン (250.0 mg、0.740 mmol) 及び Pd/C (50.0 mg、10 重量%) の混合物を、20℃で12時間 H₂ (1520 mmHg) 下において攪拌した。混合物をフィルタにかけ、真空下で濃縮して、所望の化合物 (240 mg、95.4%) を明るい茶色のゴムとして得た。MS (ESI) : $m/z = 342.1$ [M+H]⁺.

【0713】

工程 (a) *tert*-ブチル 4- (p-トリルスルホニルヒドラゾノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【0714】

MeOH (100 mL) 中 4-メチルベンゼンスルホンヒドラジド (9.35 g、50.19 mmol、CAS RN: 1576-35-8) の溶液に、1-BOC-4-ピペリドン (10.0 g、50.19 mmol、CAS RN: 17502-28-8) を加え、混合物を 25 °C で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮して、所望の生成物 (18.4 g、99.8%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ESI): $m/z = 368.2$ [M+H]⁺.

【0715】

工程 (b) 2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -4- (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド

【0716】

2, 2, 2-トリフルオロエタノール (16.67 mL、228.74 mmol、CAS RN: 75-89-8) 中 NaH (187.39 mg、鋳油中 60% 分散、4.68 mmol) の混合物を、0 °C で攪拌した。冷却浴を除去し、混合物を 20 °C で 2 時間攪拌し、次いで 2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (1.0 g、5.21 mmol、CAS RN: 763-93-9) を加え、混合物を 20 °C で 12 時間攪拌した。混合物を H₂O (30 mL) に注ぎ、EtOAc で 2 回抽出した (各 30 mL)。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮して、所望の生成物 (1.2 g、84.7%) を明るい黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44-10.34 (m, 1H), 7.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.11 (q, J=8.7 Hz, 2H).

【0717】

工程 (c) tert-ブチル 4- [2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -4- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] ピペリジン-1-カルボキシレート

【0718】

1, 4-ジオキサン (30 mL) 中 2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -4- (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (1000.0 mg、3.67 mmol)、tert-ブチル 4- (p-トリルスルホニルヒドラゾノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (1350.3 mg、3.67 mmol)、及び炭酸セシウム (1795.9 mg、5.51 mmol) の混合物を、110 °C で 12 時間 N₂ 雰囲気下において攪拌した。混合物を H₂O (50 mL) に注ぎ入れ、EtOAc で 3 回抽出した (各 50 mL)。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮し、残渣を分取 HPLC (MeCN、及び 0.225 体積/体積 % FA を含有する水) により精製して、所望の生成物 (980 mg、58.6%) を明るい黄色のゴムとして得た。MS (ESI): $m/z = 400.1$ [M-56+H]⁺.

【0719】

工程 (d) tert-ブチル 4- [ヒドロキシー [2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-1-カルボキシレート

【0720】

MeOH (45 mL) 中 tert-ブチル 4- [2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -4- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] ピペリジン-1-カルボキシレート (900.0 mg、1.98 mmol) の溶液へ、NaBH₄ (149.54 mg、3.95 mmol) を 0 °C で加え、混合物を 20 °C で 12 時間攪拌した。混合物を分取 HPLC (MeCN 及び 0.225 体積/体積 % FA を含有する水) (650 mg、71.9%) によって明るい黄色の油として精製した。MS (ESI): $m/z = 384.0$ [M-56-OH+H]⁺.

【0721】

工程 (e) 4- [[2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -4- (トリフルオロメチル) フェニル] メチレン] ピペリジン

10

20

30

40

50

【0722】

DCM (4 mL) 中の *tert*-ブチル 4-[ヒドロキシ-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (400.0 mg、0.870 mmol) 及び MsOH (840.43 mg、8.74 mmol) の混合物を、40℃で24時間攪拌した。混合物を飽和 Na_2CO_3 水溶液 (5 mL) に注ぎ入れ、 EtOAc で3回抽出した (各10 mL)。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、フィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮して、所望の化合物を明るい黄色の油として得た (260 mg、76.2%)。MS (ESI): $m/z = 340.1$ [M+H]⁺.

【0723】

BB152

4-[3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジントリフルオロアセテート

【0724】

DCM (10 mL) 中 *tert*-ブチル 4-[3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (240.0 mg、0.580 mmol) の混合物へ、TFA (1.0 mL) を加えた。混合物を20℃で12時間攪拌し、次いで真空下で濃縮して、4-[3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩 (240 mg、96.7%) を明るい黄色のゴムとして得た。MS (ESI): $m/z = 313.1$ [M+H]⁺.

【0725】

工程 (a) *tert*-ブチル 4-[3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0726】

DMF (5 mL) 中 *tert*-ブチル 4-[3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (500.0 mg、1.18 mmol、BB98、中間体 a)、1, 2, 4-トリアゾール (162.8 mg、2.36 mmol)、及び CuI (22.37 mg、0.120 mmol) の混合物を、110℃で12時間攪拌した。混合物を H_2O (20 mL) に注ぎ入れ、 EtOAc で3回抽出した (各30 mL)。合わせた有機層を、アンモニア (20 mL)、ブライン (20 mL、3回) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、フィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (PE:EA=50:1~3:1) により精製して、所望の生成物 (240 mg、49.4%) を明るい黄色の固体として得た。MS (ESI): $m/z = 357.1$ [M-56+H]⁺.

【0727】

BB153

3-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アゼチジントリフルオロアセテート

【0728】

DCM (7.5 mL) 中 *tert*-ブチル 3-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート (300.0 mg、0.530 mmol) の溶液に、TFA (1.04 mL) を0℃で加え、混合物を20℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮して、標題化合物を黄色の油として得た (280 mg、97%)。MS (ESI): $m/z = 252.0$ [M+H]⁺.

【0729】

工程 (a) *tert*-ブチル 3-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0730】

THF (20 mL) 中 2-クロロ-5-ヒドロキシベンゾトリフルオリド (1 g、5.

10

20

30

40

50

1 mmol CAS RN: 6294-93-5)、tert-ブチル3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート (0.97 g、5.6 mmol、CAS RN: 141699-55-0)、及びトリフェニルホスフィン (1.6 g、6.11 mmol) の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.2 mL、6.11 mmol) を加え、混合物を20℃で15時間攪拌した。混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィ (MeCN、及び0.225体積/体積% FAを含有する水) により精製して、標題化合物 (820 mg、28.7%) を茶色の固体として得た。MS (ESI): $m/z = 295.9$ [M-56+H]⁺.

【0731】

BB154

4-(4-クロロ-3-ピラゾール-1-イル-フェノキシ) ピペリジントリフルオロアセテート

【0732】

DCM (5.38 mL) 中 tert-ブチル4-(4-クロロ-3-ピラゾール-1-イル-フェノキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (260.0 mg、0.690 mmol) の溶液に、TFA (1.34 mL、17.46 mmol) を0℃で加え、混合物を20℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮して、標題化合物をオレンジ色の油として得た (250 mg、収率92.7%)。MS (ESI): $m/z = 278.1$ [M+H]⁺.

【0733】

工程 (a) tert-ブチル4-(3-ブロモ-4-クロロ-フェノキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【0734】

THF (50 mL) 中 1-BOC-4-ヒドロキシピペリジン (2.04 g、10.12 mmol、CAS RN: 106-52-5)、3-ブロモ-4-クロロフェノール (2.0 g、9.64 mmol、CAS RN: 2402-82-6)、及びトリフェニルホスフィン (3.03 g、11.57 mmol) の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (2.28 mL、11.57 mmol) を加え、混合物を20℃で15時間攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、残渣を逆フラッシュクロマトグラフィ (MeCN、及び0.1体積/体積% FAを含有する水) により精製して、所望の生成物 (2.8 g、74.3%) を明るい黄色の油として得た。MS (ESI): $m/z = 335.9$ [M-56+H]⁺.

【0735】

工程 (b) tert-ブチル4-(4-クロロ-3-ピラゾール-1-イル-フェノキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【0736】

DMF (20 mL) 中 tert-ブチル4-(3-ブロモ-4-クロロ-フェノキシ) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.0 g、2.56 mmol)、ピラゾール (139.4 mg、2.05 mmol)、炭酸セシウム (2501.8 mg、7.68 mmol)、及び1,10-フェナントリン (225.49 mg、2.56 mmol) の混合物へ、CuI (48.59 mg、0.260 mmol) を加え、混合物を110℃で12時間N₂雰囲気下において攪拌した。混合物を濃縮し、H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAcで3回抽出した (10 mL)。合わせた有機層を濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィ (ACN、及び0.1体積/体積% FAを含有する水) により精製して、所望の生成物 (265 mg、22.5%、純度82%) を黄色の油として得た。MS (ESI): $m/z = 378.1$ [M+H]⁺.

【0737】

BB155

4-[5-(4-ピペリジルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル] モルホリントリフルオロアセテート

【0738】

10

20

30

40

50

DCM (3 mL) 中 *tert*-ブチル 4-[3-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (400.0 mg、0.93 mmol) の溶液に、TFA (1.0 mL) を加え、反応混合物を 25℃で 12 時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮して、粗生成物 (300 mg) を黄色の油として得た。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。MS (ESI): $m/z = 331.2$ [M+H]⁺.
【0739】

工程 (a) *tert*-ブチル 4-(3-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート
【0740】

THF (8.5 mL) 中 3-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェノール (500.0 mg、2.54 mmol、CAS RN: 1214385-56-4)、及び 1-BOC-4-ヒドロキシピペリジン (512 mg、2.54 mmol、CAS RN: 106-52-5) の溶液に、PPh₃ (1000.9 mg、3.82 mmol) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (664.53 mg、3.82 mmol) を加え、混合物を 25℃で 12 時間撹拌した。混合物を、溶出液として PE:EA = 5:1 を用いるシリカゲルクロマトグラフィにより精製して、所望の生成物 (503 mg、46.6% 収率) を明るい黄色の油として得た。MS (ESI): $m/z = 369.2$ [M-56+H]⁺.
【0741】

工程 (b) *tert*-ブチル 4-(3-モルホリノ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート
【0742】

DMF (10 mL) 中 *tert*-ブチル 4-[3-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (500.0 mg、1.18 mmol)、モルホリン (154 mg、1.77 mmol、CAS RN: 110-91-8)、(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン (146.77 mg、0.24 mmol、CAS RN: 76189-55-4)、炭酸セシウム (1.15 g、3.54 mmol)、及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (172.47 mg、0.240 mmol、CAS RN: 76971-72-7) の混合物を、110℃で 12 時間撹拌した。混合物を H₂O に注ぎ入れ、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、フィルタにかけた。濾液を真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (PE 中 EtOAc の勾配 5%~33%) により精製して、所望の生成物 (480 mg、94.6%) を明るい黄色の固体として得た。MS (ESI): $m/z = 431.1$ [M+H]⁺.
【0743】

BB156

4-(4-クロロ-3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェノキシ)ピペリジントリフルオロアセテート
【0744】

DCM (5 mL) 中 *tert*-ブチル 4-[4-クロロ-3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (196.0 mg、0.520 mmol) の溶液に、TFA (1.01 mL、13.13 mmol) を 0℃で加え、混合物を 20℃で 1 時間撹拌した。混合物を濃縮して、標題化合物 (178 mg、87.6%) を茶色の油として得た。MS (ESI): $m/z = 279.1$ [M+H]⁺.
【0745】

工程 (a) *tert*-ブチル 4-[4-クロロ-3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート
【0746】

DMF (10 mL) 中 *tert*-ブチル 4-(3-ブロモ-4-クロロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (500.0 mg、1.28 mmol、BB102、中間体 a)、1,2,4-トリアゾール (176.8 mg、2.56 mmol)、CuI

10

20

30

40

50

(24.3 mg、0.130 mmol) 及び炭酸セシウム (1250.9 mg、3.84 mmol) 及びジメチルグリシン (1.0 mL、1.28 mmol) の混合物を、120 °Cで12時間撹拌した。混合物を濃縮してDMFを除去し、H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAcで3回抽出した (各20 mL)。合わせた有機層を蒸発させ、残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィ (ACN、及び0.1体積/体積% FAを含有する水) により精製して、標題化合物 (196 mg、37.1%) を無色の油として得た。MS (ESI) : m/z = 323.0 [M-56+H]⁺.

【0747】

BB157

4- [3-シクロプロピル-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジントリフルオロアセテート

10

【0748】

DCM (18 mL) 中tert-ブチル4- [3-シクロプロピル-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート (360.0 mg、0.930 mmol) の混合物へ、TFA (1.8 mL) を加えた。混合物を25 °Cで12時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、所望の化合物を明るい黄色のゴムとして得た (370 mg、99.2%)。MS (ESI) : m/z = 286.2 [M+H]⁺.

【0749】

工程 (a) tert-ブチル4- [3-シクロプロピル-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート

20

【0750】

1, 4-ジオキサン (10 mL) 及びH₂O (1 mL) 中のtert-ブチル4- [3-ブromo-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート (500.0 mg、1.18 mmol、BB103、中間体b)、シクロプロピルボロン酸 (151.86 mg、1.77 mmol)、Na₂CO₃ (374.74 mg、3.54 mmol)、及びPd (PPh₃)₄ (13.6 mg、0.010 mmol) の混合物を、95 °Cで12時間撹拌した。混合物をH₂O (50 mL) に注ぎ入れ、EtOAcで3回抽出した (各50 mL)。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、フィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィ (PE: EtOAc = 20:1~5:1) により精製して、所望の生成物 (380 mg、83.7%) を無色のゴムとして得た。MS (ESI) : m/z = 330.1 [M-56+H]⁺.

30

【0751】

BB158

4- [3-ピラゾール-1-イル-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジントリフルオロアセテート

【0752】

DCM (5 mL) 中tert-ブチル4- [3-ピラゾール-1-イル-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート (180.0 mg、0.440 mmol) の溶液へ、TFA (0.5 mL) を加えた。混合物を25 °Cで12時間撹拌し、次いで真空下で濃縮して、所望の生成物 (180 mg、96.7%) を明るい黄色のゴムとして得た。MS (ESI) : m/z = 312.1 [M+H]⁺.

40

【0753】

工程 (a) tert-ブチル4- [3-ピラゾール-1-イル-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【0754】

DMF (10 mL) 中tert-ブチル4- [3-ブromo-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート (500.0 mg、1.18 mmol、BB103、中間体b)、ピラゾール (120.35 mg、1.77 mmol)、CuI (22.37 mg、0.120 mmol)、N, N'-ジメチルエチレンジアミン (51

50

9.45 mg、5.89 mmol)、及びCs₂CO₃ (767.99 mg、2.36 mmol)の混合物を、110℃で12時間撹拌した。混合物をH₂O (30 mL)に注ぎ入れ、EtOAcで3回抽出した (各50 mL)。合わせた有機層を、アンモニア (20 mL)、ブライン (50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、フィルタにかけた。濾液を濃縮し、粗生成物を分取TLC (PE:EA=5:1)により精製して、所望の生成物 (190 mg、39.2%)を無色の油として得た。MS (ESI): m/z = 356.1 [M-56+H]⁺.

【0755】

BB159

4-[[2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジントリフルオロアセテート

10

【0756】

DCM (1 mL)中tert-ブチル4-[[2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (70.0 mg、0.180 mmol)の溶液に、TFA (0.2 mL)を加え、混合物を20℃で1時間撹拌した。混合物を濃縮して、標題化合物 (50 mg、68.9%)を茶色の油として得た。MS (ESI): m/z = 280.1 [M+H]⁺.

【0757】

工程(a)2-(ジエトキシホスホリルメチル)-1,3-ジフルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン

20

【0758】

亜リン酸トリエチル (5.44 g、32.73 mmol)中2-(ブromoメチル)-1,3-ジフルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.29 mL、3.27 mmol、CAS RN: 493038-91-8)の溶液を、160℃で5時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、標題化合物 (600 mg、55.2%; 無色の油)を得た。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。

【0759】

工程(b)tert-ブチル4-[[2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチレン]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0760】

30

THF (4 mL)中2-(ジエトキシホスホリルメチル)-1,3-ジフルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン (400.0 mg、1.2 mmol)の混合物を、THF (4 mL)中水素化ナトリウム (144.49 mg、3.61 mmol)に0℃で加えた。混合物を0℃で1時間撹拌し、次いで1-BOC-4-ピペリドン (479.83 mg、2.41 mmol、CAS RN: 79099-07-3)を上記の混合物に加えた。混合物を20℃で12時間撹拌した。混合物をH₂O (50 mL)に注ぎ入れ、EtOAcで3回抽出した (各20 mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、フィルタにかけ、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (PE:EA=1:0~2:1)により精製して、標題化合物 (100 mg、22.0%)を無色の油として得た。MS (ESI): m/z = 322.0 [M-56+H]⁺.

40

【0761】

工程(c)tert-ブチル4-[[2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0762】

MeOH (8 mL)中tert-ブチル4-[[2,6-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチレン]ピペリジン-1-カルボキシレート (100.0 mg、0.270 mmol)の溶液へ、Pd/C (10.0 mg、10重量%)を加えた。混合物を20℃で1時間H₂雰囲気下において撹拌し、次いでフィルタにかけ、濃縮して、標題化合物を無色の油として得た (70 mg、69.6%)。MS (ESI): m/z = 324.1 [M-56+H]⁺.

50

【0763】

BB160

4-[4-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-フルオロフェノキシ]ピペリジントリフルオロアセテート

【0764】

DCM (10 mL) 中 *tert*-ブチル 4-[4-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-フルオロフェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (145.0 mg、0.330 mmol) の混合物へ、TFA (1.0 mL) を加えた。混合物を 20℃で 5 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、所望の生成物 (149 mg、99.6%) を明るい茶色のゴムとして得た。MS (ESI): $m/z = 340.1 [M+H]^+$.

10

【0765】

工程 (a) 1-クロロ-2-(4-クロロフェニル)-3-フルオロ-4-メトキシベンゼン

【0766】

1, 4-ジオキサン (15 mL) 及び H₂O (1.5 mL) 中の 4-ブロモクロロベンゼン (1.41 g、7.34 mmol、CAS RN: 106-39-8)、(6-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル) ボロン酸 (1.0 g、4.89 mmol、CAS RN: 867333-04-8)、及び K₂CO₃ (2.03 g、14.68 mmol) の混合物を、N₂ 雰囲気下において 110℃で 1 時間、電子レンジ中にて攪拌した。混合物を H₂O (20 mL) に注ぎ入れ、EtOAc で 3 回抽出した (各 20 mL)。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、フィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮し、残渣を、溶出液として PE を用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、所望の生成物 (110 mg、8.3%) を無色の油として得た。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。

20

【0767】

工程 (b) 4-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-フルオロフェノール

【0768】

DCM (7 mL) 中 1-クロロ-2-(4-クロロフェニル)-3-フルオロ-4-メトキシベンゼン (215.0 mg、0.790 mmol) の混合物に、DCM (7 mL) 中 BBr₃ (993.36 mg、3.97 mmol) の溶液を -78℃で滴加した。混合物を 20℃で 12 時間攪拌した。反応を、MeOH (1 mL)、次いで水 (10 mL) を添加することによってクエンチし、混合物を DCM で 3 回抽出した (各 10 mL)。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、フィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮して、所望の生成物 (120 mg、57.5%) を明るい茶色の固体として得た。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。

30

【0769】

工程 (c) *tert*-ブチル 4-[4-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-フルオロフェノキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【0770】

THF (12 mL) 中 4-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-フルオロフェノール (120.0 mg、0.470 mmol)、1-BOC-4-ヒドロキシピペリジン (187.88 mg、0.930 mmol、CAS RN: 106-52-5)、PPH₃ (244.85 mg、0.930 mmol)、及び DIAD (0.18 mL、0.930 mmol) の混合物を、20℃で 12 時間攪拌した。混合物を H₂O に注ぎ入れ、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけた。濾液を真空下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (PE:EA = 1:0 ~ 20:1) により精製して、所望の生成物を明るい黄色のゴムとして得た (150 mg、73%)。MS (ESI): $m/z = 384.0 [M-56+H]^+$.

40

【0771】

BB161

50

3- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジントリフルオロアセテート

【0772】

DCM (10 mL) 中 *tert*-ブチル 3- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボキシレート (400.0 mg、1.14 mmol) の溶液に、TFA (2.0 mL) を 20℃ で加えた。2 時間の攪拌後、混合物を濃縮して、粗生成物 (410 mg、98.6%) を明るい黄色の油として得た。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。

【0773】

工程 (a) *tert*-ブチル 3- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] アゼチジン-1-カルボキシレート

【0774】

THF (20 mL) 中 2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェノール (1000.0 mg、5.09 mmol、CAS RN: 35852-58-5)、及び *tert*-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート (1057.5 mg、6.11 mmol、CAS RN: 141699-55-0) の溶液に、PPh₃ (1999.49 mg、7.63 mmol) 及びアゾジカルボン酸ジエチル (1329.05 mg、7.63 mmol) を加え、混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。反応混合物溶液を真空中で蒸発させ、残渣を逆相フラッシュフラッシュ (flash flash) (0.1 体積/体積% FA) により精製して、所望の生成物 (800 mg、2.27 mmol、収率 44.7%) を明るい黄色の油として得た。MS (ESI): $m/z = 296.0$ [M-56+H]⁺.

【0775】

BB162

3- ((2-フルオロ-6- (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) アゼチジントリフルオロアセテート

【0776】

乾燥 DCM (10 mL) 中 *tert*-ブチル 3- [(2-フルオロ-6- (トリフルオロメチル) フェニル) メトキシ] アゼチジン-1-カルボキシレート (400.0 mg、1.15 mmol) の溶液に、TFA (2.0 mL) を 25℃ で加え、混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を真空下で乾燥して、所望の化合物を黄色の油として得た (300 mg、22%)。MS (ESI): $m/z = 250.0$ [M+H]⁺.

【0777】

工程 (a) *tert*-ブチル 3- [(2-フルオロ-6- (トリフルオロメチル) フェニル) メトキシ] アゼチジン-1-カルボキシレート

【0778】

25℃ である乾燥 THF (10 mL) 中 2-フルオロ-6- (トリフルオロメチル) ベンジルブロミド (1000.0 mg、3.89 mmol、CAS RN: 239087-08-2) 及び *tert*-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート (673.92 mg、3.89 mmol、CAS RN: 141699-55-0) の溶液に、*t*-BuOK (5.84 mL、5.84 mmol; 乾燥 THF 中 1.0 M) を加え、混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。混合物を H₂O (10 mL) に注ぎ入れ、EA で 3 回抽出した (各 20 mL)。合わせた有機層を合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、フィルタにかけた。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲル (勾配 PE: EA = 10:1~2:8) 上のフラッシュクロマトグラフィで精製して、標題化合物を無色の油として得た (1100 mg、80.9%)。MS (ESI): $m/z = 294.0$ [M-56+H]⁺.

【0779】

BB163

3- [2- (2-フルオロ-4-メチル-フェニル) エチル] アゼチジントリフルオロアセテート

10

20

30

40

50

【0780】

25℃である乾燥DCM(10mL)中tert-ブチル3-[2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]アゼチジン-1-カルボキシレート(350.0mg、1.19mmol)の溶液に、TFA(1.0mL、1.19mmol)を加え、混合物を25℃で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を真空中で乾燥して、所望の化合物を無色の油として得た(260mg、70.9%)。MS(ESI):m/z=194.0[M+H]⁺。

【0781】

工程(a)tert-ブチル3-(2-トリメチルシリルエチニル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0782】

25℃である乾燥THF(200mL)中トリメチルシリルアセチレン(9.97g、101.55mmol、CAS RN:1066-54-2)の溶液に、i-PrMgCl(48.57mL、97.14mmol;乾燥THF中1.0M)を加え、混合物を25℃で15分間撹拌した。次いで、1-BOC-3-ヨードアゼチジン(25.0g、88.3mmol、CAS RN:254454-54-1)の溶液を加え、その後乾燥DMF(606mL)中FeCl₂(0.34g、2.65mmol)の溶液を加え、混合物を25℃で12時間撹拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液(200mL)に注ぎ入れ、EtOAcで3回抽出した(各150mL)。有機層を合わせ、無水Na₂SO₄で乾燥し、フィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル(PE:EA=20:1~10:1)上のフラッシュクロマトグラフィにより精製して、所望の生成物を黒色の油として得た(18g、80.4%)。

【0783】

¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d)δ=4.11(t,J=8.4Hz,2H),3.92(dd,J=6.5,8.1Hz,2H),3.51-3.17(m,1H),1.44(s,10H),0.16(s,9H)。

【0784】

工程(b)tert-ブチル3-エチニルアゼチジン-1-カルボキシレート

【0785】

乾燥MeOH(40mL)中tert-ブチル3-(2-トリメチルシリルエチニル)アゼチジン-1-カルボキシレート(6243mg、24.64mmol)の溶液へ、炭酸カリウム(1700mg、12.32mmol)を25℃で加え、反応混合物を25℃で2時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を飽和NH₄Cl水溶液(100mL)に注ぎ入れ、EAで抽出した(100mL、3回)。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥し、フィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル(PE:EA=50:1~15:1)上のフラッシュクロマトグラフィにより精製して、標題化合物を明るい黄色の油として得た(4100mg、91.8%)。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d)δ=4.16-4.11(m,2H),3.93(dd,J=6.5,8.2Hz,2H),3.37-3.20(m,1H),2.28(d,J=2.4Hz,1H),1.43(s,9H)。

【0786】

工程(c)tert-ブチル3-[2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)エチニル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0787】

乾燥THF(20mL)中tert-ブチル3-エチニルアゼチジン-1-カルボキシレート(1000.0mg、5.52mmol)及び4-ブロモ-3-フルオロトルエン(1251.58mg、6.62mmol、CAS RN:452-74-4)の溶液に、Pd(PPh₃)₄(530.63mg、0.460mmol)、CuI(87.83mg、0.460mmol)及びTEA(4644.2mg、46.0mmol)を25℃で加えた。混合物をN₂で1分間パージし、次いで60℃でN₂雰囲気下において12

10

20

30

40

50

時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液（50 mL）に注ぎ入れ、EtOAcで3回抽出した（各30 mL）。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥し、フィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル（PE：EA＝20：1～10：1）上のフラッシュクロマトグラフィにより精製して、所望の化合物を無色の油として得た（650 mg、40.7%）。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ ＝7.33－7.28（m，1H），6.94－6.85（m，2H），4.26－4.19（m，2H），4.05（dd，J＝6.4，8.1 Hz，2H），3.66－3.49（m，1H），2.36（s，3H），1.46（s，9H）。

【0788】

工程（d）tert-ブチル3-〔2-（2-フルオロ-4-メチル-フェニル）エチル〕アゼチジン-1-カルボキシレート

10

【0789】

バッチa：EtOAc（5 mL）中tert-ブチル3-〔2-（2-フルオロ-4-メチル-フェニル）エチル〕アゼチジン-1-カルボキシレート（50.0 mg、0.170 mmol、1等量）の溶液へ、Pd/C（50.0 mg、10重量%）を25℃で加えた。混合物を40℃で水素ガスのバルーン下において12時間攪拌した。LCMS分析の結果、79.8%の所望の生成物が検出された。

【0790】

バッチb：EtOAc（10 mL）中tert-ブチル3-〔2-（2-フルオロ-4-メチル-フェニル）エチル〕アゼチジン-1-カルボキシレート（500.0 mg、1.73 mmol）の溶液に、Pd/C（250.0 mg、10重量%）を25℃で加え、混合物を水素ガスのバルーン下において40℃で6時間攪拌した。LCMSの結果、80.4%の所望の生成物が検出された。バッチaとbとを合わせ、反応混合物をセライトのパッドを通してフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を真空中で乾燥して、化合物を無色の油として得た（350 mg、69.0%）。MS（ESI）：m/z＝238.1 [M-56+H]⁺。

20

【0791】

BB164

3-〔2-〔4-メトキシ-2-（トリフルオロメチル）フェニル〕エチル〕アゼチジントリフルオロアセテート

30

【0792】

乾燥DCM（10 mL）中tert-ブチル3-〔2-（2-フルオロ-4-メチル-フェニル）エチル〕アゼチジン-1-カルボキシレート（180.0 mg、0.5 mmol）の溶液に、TFA（1.0 mL、1.19 mmol）25℃で加え、混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を真空中で乾燥して、標題化合物（150 mg、80.2%）を無色の油として得た。MS（ESI）：m/z＝260.1 [M+H]⁺。

【0793】

工程（a）tert-ブチル3-〔2-〔4-メトキシ-2-（トリフルオロメチル）フェニル〕エチル〕アゼチジン-1-カルボキシレート

40

【0794】

25℃である乾燥THF（30 mL）中tert-ブチル3-エチルアゼチジン-1-カルボキシレート（800.0 mg、4.41 mmol、BB111、中間体b）及び3-トリフルオロメチル-4-ブromoアニソール（1350.9 mg、5.3 mmol、CAS RN：400-72-6）の溶液に、Pd（PPh₃）₄（509.41 mg、0.440 mmol）、CuI（84.31 mg、0.440 mmol）及びTEA（4458.42 mg、44.14 mmol）を加えた。混合物をN₂で1分間パージし、次いで60℃でN₂雰囲気下において12時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液（100 mL）に注ぎ入れ、EtOAcで3回抽出した（各50 mL）。有機層を合わせ、無水Na₂SO₄で乾燥し、フィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル

50

(PE:EA=20:1~10:1)上のフラッシュクロマトグラフィにより精製して、生成物を無色の油として得た(160mg、8.2%)。MS(ESI): $m/z=300.1$ [M-56+H]⁺。

【0795】

工程(b) tert-ブチル3-[2-[4-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0796】

EtOAc(10mL)中tert-ブチル3-[2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)エチル]アゼチジン-1-カルボキシレート(230.0mg、0.65mmol)の溶液に、Pd/C(150.0mg、10重量%)を25℃で加え、混合物を40℃でH₂のバルーン(約15psi)下において12時間攪拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通じてフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を真空下で乾燥して、所望の化合物を無色の油として得た(180mg、77.4%)。MS(ESI): $m/z=304.1$ [M-56+H]⁺。

【0797】

BB165

3-[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジントリフルオロアセテート

【0798】

DCM(6.5mL)中tert-ブチル3-[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート(130.0mg、0.380mmol)の溶液に、TFA(1.3mL、16.87mmol)を加え、反応物を20℃で攪拌した。12時間後、混合物を蒸発させて、所望の粗生成物を明るい茶色の油として得た(130mg、96.1%)。MS(ESI): $m/z=246.5$ [M+H]⁺。

【0799】

工程(a) 4-ブロモ-1-(ブロモメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン

【0800】

四塩化炭素(30mL)中5-ブロモ-2-メチルベンゾトリフルオリド(2000mg、8.37mmol、CAS RN:86845-27-4)、N-ブロモスクシンイミド(1489mg、8.37mmol、CAS RN:128-08-5)及び過酸化ベンゾイル(101.34mg、0.420mmol、CAS RN:2685-64-5)の溶液を、90℃で12時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣をシリカゲル・カラム・クロマトグラフィ(100%PE)により精製して、所望の生成物を明るい茶色の油として得た(690mg、25.9%)。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。

【0801】

工程(b) tert-ブチル3-[4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0802】

THF(9mL)中tert-ブチル3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート(337.5mg、1.95mmol、CAS RN:22214-30-8)の溶液に、t-BuOK(1.95mL、1.95mmol)を加え、次いで4-ブロモ-1-(ブロモメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(590.0mg、1.86mmol)を加え、混合物を20℃で12時間攪拌した。混合物をNH₄Cl水溶液(200mL)に注ぎ入れ、EtOAcで3回抽出した(50mL)。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残渣を分取HPLC(ACN、及び0.225体積/体積%FAを含有する水)によって精製して、所望の生成物を明るい茶色の油として得た(300mg、39.4%)。MS(ESI): $m/z=356.3$ [M-56+H]⁺。

【0803】

工程 (c) *tert*-ブチル 3-[[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0804】

1, 4-ジオキサン (10 mL) 及び H₂O (2.5 mL) 中 *tert*-ブチル 3-[[4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート (250.0 mg、0.610 mmol)、トリメチルボロキシン (114.8 mg、0.910 mmol)、K₂CO₃ (168.5 mg、1.22 mmol) の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (89.18 mg、0.120 mmol) を加えた。反応物を 100℃ で 12 時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濃縮し、残渣を逆フラッシュクロマトグラフィ (ACN、及び 0.1 体積/体積% FA を含有する水) により精製して、所望の生成物を明るい茶色の油として得た (146 mg、69.4%)。MS (ESI): *m/z* = 290.4 [M-56+H]⁺.

10

【0805】

BB166

3-[[2-[[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジントリフルオロアセテート

【0806】

DCM (5 mL) 中 *tert*-ブチル 3-[[2-[[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン-1-カルボキシレート (300.0 mg、0.830 mmol) の溶液に、TFA (1.0 mL) を加え、25℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させて、所望の生成物 (300 mg、96.3%) を無色の油として得た。MS (ESI): *m/z* = 260.1 [M+H]⁺.

20

【0807】

工程 (a) *tert*-ブチル 3-[[2-[[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0808】

25℃ である乾燥 DMSO (17.5 mL) 中 *tert*-ブチル 3-エチルアゼチジン-1-カルボキシレート (710.6 mg、3.92 mmol、B111、中間体 b) 及び 2-ブromo-1-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (500.0 mg、1.96 mmol) の溶液に、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (137.6 mg、0.200 mmol) 及び Cs₂CO₃ (1278 mg、3.92 mmol) を加えた。混合物を N₂ で 1 分間パージし、次いで 110℃ で N₂ 雰囲気下において 12 時間攪拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲル (PE: EtOAc = 20:1) により精製して、所望の生成物を明るい黄色の油として得た (600 mg、86.1%)。これは更に精製することなく次の工程で使用した。

30

【0809】

工程 (b) *tert*-ブチル 3-[[2-[[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0810】

EtOAc (20 mL) 中 *tert*-ブチル 3-[[2-[[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン-1-カルボキシレート (400.0 mg、1.13 mmol) の溶液へ、湿潤 Pd/C (50 mg、10 重量%) を加えた。混合物を H₂ で 3 回パージし、次いで 40℃ で H₂ 雰囲気 (バルーン) 下において 12 時間攪拌した。混合物フィルタにかけ、濾液を濃縮して、所望の生成物を明るい黄色の油として得た (300 mg、収率 74.2%)。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。

40

【0811】

BB167

3-[[2-[[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジントリフルオロアセテート

【0812】

50

DCM (4 mL) 中 *tert*-ブチル 3-[2-[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン-1-カルボキシレート (100.0 mg、0.290 mmol) の溶液に、TFA (0.5 mL) を加え、混合物を 20℃ で 12 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させて、所望の生成物を黄色の油として得た (98 mg、94.2%)。MS (ESI): $m/z = 244.1$ [M+H]⁺。

【0813】

工程 (a) *tert*-ブチル 3-[2-[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0814】

25℃ である乾燥 DMSO (14.9 mL) 中 *tert*-ブチル 3-エチルアゼチジン-1-カルボキシレート (606.6 mg、3.35 mmol) 及び 2-ブロモ-5-メチルベンゾトリフルオリド (400.0 mg、1.67 mmol) の溶液に、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (117.46 mg、0.170 mmol) 及び Cs₂CO₃ (1091 mg、3.35 mmol) を加えた。混合物を N₂ で 1 分間パージし、次いで 110℃ で N₂ 雰囲気下において 12 時間撹拌した。反応混合物を H₂O に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した。有機層を蒸発させ、残渣をシリカゲル・カラム・クロマトグラフィ (PE: EtOAc = 20:1) により精製して、所望の化合物を黄色の油として得た (390 mg、収率 68.7%)。MS (ESI): $m/z = 284.1$ [M-56+H]⁺。

【0815】

工程 (b) *tert*-ブチル 3-[2-[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0816】

EtOAc (19.5 mL) 中 *tert*-ブチル 3-[2-[4-メチル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン-1-カルボキシレート (390.0 mg、1.15 mmol) の溶液へ、湿潤 Pd/C (150 mg、10 重量%) を加え、混合物を H₂ で 3 回パージし、40℃ で H₂ 雰囲気 (バルーン) 下において 12 時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮して、所望の生成物を明るい黄色の油として得た (295 mg、収率 72.9%)。MS (ESI): $m/z = 288.1$ [M-56+H]⁺。

【0817】

BB168

1-[2-[2-(アゼチジン-3-イル)エチル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノートリフルオロアセテート

【0818】

DCM (1 mL) 中 *tert*-ブチル 3-[2-[2-アセチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン-1-カルボキシレート (50.0 mg、0.130 mmol) の溶液に、TFA (0.2 mL) を加え、溶液を 20℃ で 12 時間撹拌した。混合物を濃縮して、所望の生成物を明るい茶色の油として得た (50 mg、収率 96.4%)。MS (ESI): $m/z = 272.1$ [M+H]⁺。

【0819】

工程 (a) 2-ブロモ-1-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン

【0820】

THF (10 mL) 中 [2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール (500.0 mg、1.96 mmol、CAS RN: 497959-33-8) 及び PPh₃ (770.5 mg、2.94 mmol) の溶液に、四臭化炭素 (975.3 mg、2.94 mmol) を加え、混合物を 25℃ で 12 時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲル・カラム・クロマトグラフィ (PE: EA = 0:1~20:1) により精製して、所望の生成物を無色の油として産生した (600 mg、収率 96.3%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.78 (s, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 4.53 (s, 2H)。

10

20

30

40

50

【0821】

工程 (b) 2-ブロモ-1-(ジエトキシホスホリルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン

【0822】

亜リン酸トリエチル (3136 mg、18.87 mmol) 中 2-ブロモ-1-(ブロモメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (600.0 mg、1.89 mmol) の溶液を、160℃で5時間撹拌した。混合物を100℃で減圧下において濃縮し、亜リン酸トリエチルの大部分を除去して、粗生成物 (700 mg) を明るい黄色の油として得た。MS (ESI): $m/z = 375.2$ [M+H]⁺.

【0823】

工程 (c) tert-ブチル 3-[(E)-2-[2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0824】

THF (10 mL) 中 2-ブロモ-1-(ジエトキシホスホリルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (600.0 mg、1.6 mmol) の混合物を、THF (10 mL) 中 NaH (191.9 mg、4.8 mmol、鉱油中60%分散) の別の懸濁液に0℃で加えた。混合物を0℃で1時間撹拌した。次いで、tert-ブチル 3-ホルミルアゼチジン-1-カルボキシレート (296.3 mg、1.6 mmol) を加え、混合物を20℃で11時間撹拌した。反応混合物をNH₄Cl水溶液 (100 mL) に注ぎ入れ、EtOAcで3回抽出した (各50 mL)。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、フィルタにかけ、濃縮した。残渣をシリカゲル・カラム・クロマトグラフィ (PE: EtOAc = 20:1) により精製して、所望の生成物を明るい黄色の油として得た (450 mg、69.3%)。MS (ESI): $m/z = 352.0$ [M56+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 7.74$ (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.58–7.51 (m, 1H), 7.49–7.41 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 8.4, 15.8$ Hz, 1H), 4.13 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.78 (dd, $J = 5.8, 8.6$ Hz, 2H), 3.44–3.31 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

【0825】

工程 (d) tert-ブチル 3-[(E)-2-[2-アセチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0826】

THF (16 mL) 中トリブチル (1-エトキシビニル) スズ (426.7 mg、1.18 mmol)、tert-ブチル 3-[(E)-2-[2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル]アゼチジン-1-カルボキシレート (400.0 mg、0.980 mmol) 及び Pd (Ph₃P)₂Cl₂ (138.2 mg、0.200 mmol) の溶液を、80℃でN₂雰囲気下において4時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、KF水溶液 (10 mL) を加えた。混合物を10分間撹拌し、EtOAcで3回抽出し (各20 mL)、合わせた有機層を濃縮した。残渣をTHF (20 mL) 中に溶解し、HCl水溶液 (0.6 N、20 mL) を加えた。混合物を20℃で0.5時間撹拌し、EtOAcで3回抽出し (各20 mL)、合わせた有機層を濃縮した。残渣をシリカゲル・カラム・クロマトグラフィ (PE: EtOAc = 20:1) により精製して、所望の生成物を明るい黄色の油として得た (280 mg、収率77%)。MS (ESI): $m/z = 314.1$ [M-56+H]⁺.

【0827】

工程 (e) tert-ブチル 3-[2-[2-アセチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0828】

EtOAc (5 mL) 中 tert-ブチル 3-[(E)-2-[2-アセチル-4-(

10

20

30

40

50

トリフルオロメチル) フェニル] ビニル] アゼチジン-1-カルボキシレート (50.0 mg、0.140 mmol) の溶液へ、湿潤 Pd/C (20.0 mg、10 重量%) を加え、混合物を 20℃ で H₂ (バルーン) 雰囲気下において 12 時間撹拌した。次いで、反応物を 50℃ まで温め、更に 12 時間撹拌した。混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮して、所望の生成物を明るい黄色の油として得た (50 mg、99.5%)。MS (ESI) : m/z = 316.2 [M-56+H]⁺.

【0829】

BB169

3-[2-[2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン
トリフルオロアセテート

【0830】

DCM (10 mL) 中 tert-ブチル 3-[2-[2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン-1-カルボキシレート (400.0 mg、0.980 mmol) の溶液に、TFA (1.0 mL) を加え、混合物を 20℃ で 12 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させて、所望の生成物を黄色の油として得た (413 mg、収率 99.8%)。MS (ESI) : m/z = 308.1 [M+H]⁺.

【0831】

工程 (a) tert-ブチル 3-[2-[2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] エチル] アゼチジン-1-カルボキシレート

【0832】

EtOAc (20 mL) 中 tert-ブチル 3-[(E)-2-[2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] ビニル] アゼチジン-1-カルボキシレート (600.0 mg、1.48 mmol、BB116、中間体 c) 及び MgO (118.1 mg、2.95 mmol) の懸濁液へ、Pd/C (300.0 mg、10 重量%) を加え、混合物を 25℃ で H₂ 雰囲気 (バルーン) 下において 1 時間撹拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を減圧下で蒸発させて、所望の生成物 (500 mg、82.9%) を明るい黄色の油として得た。MS (ESI) : m/z = 352.0 [M-56+H]⁺.

【0833】

BB174

2-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン 2, 2,
2-トリフルオロアセテート

【0834】

BB174 の合成は BB57 に類似し、tert-ブチル 3-(ヒドロキシメチル) アゼチジン-1-カルボキシレート及び 2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル) ピリジンから出発して行った。MS (ESI) : m/z = 233.1 [M+H]⁺.

【0835】

BB175

3-メチル-5-[[rac-(3R, 4R)-3-メチル-4-ピペリジル] メトキシ]-2-(トリフルオロメチル) ピリジン二塩酸塩

【0836】

tert-ブチル (rac-3R, 4R)-3-メチル-4-((5-メチル-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) オキシ) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (198 mg、510 μmol) を、DCM (2 mL) 中に溶解し、エーテル中 2 M の HCl (1.53 mL、3.06 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 8 時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、180 mg の所望の生成物を白色固体として産生した (98%)。MS (ESI) : m/z = 289.3 [M+H]⁺.

【0837】

(a) tert-ブチル (rac-3R, 4R)-4-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

【0838】

10

20

30

40

50

THF (10 mL) 中 *cis*-N-BOC-3-メチルピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル (2 g, 7.77 mmol) の攪拌した溶液に、水素化ホウ素リチウム (5.83 mL, 11.7 mmol) を 2~5 °C で加えた。次いで、反応混合物を還流下で 3 時間加熱し、その後 2~5 °C に冷却した。水を加え、水層を EtOAc で 2 回抽出した (各 30 mL)。有機層を、水、NaHCO₃、及びブラインで洗浄し、層を分離し、有機物を Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (n-ヘプタン中の EtOAc の勾配、0~65%) により精製し、生成物を無色の油として得た (930 mg, 50%)。MS (ESI): $m/z = 174.1$ [M-56+H]⁺。

【0839】

(b) *tert*-ブチル (*rac*-3R, 4R)-3-メチル-4-((5-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

10

【0840】

tert-ブチル (3R, 4R)-4-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (239 mg, 1.04 mmol) を、DMF (4.17 mL) 中に溶解し、鉱油 (60%, 45.8 mg, 1.15 mmol) 中 NaH を室温で加えた。反応物を 20 分間攪拌し、次いで 5-ブロモ-3-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (250 mg, 167 µL, 1.04 mmol) を加え、攪拌を室温で 12 時間続けた。反応を 10 mL の飽和 NH₄Cl 溶液でクエンチし、水/EtOAc で 3 回抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄ 上で乾燥し、溶媒を真空中で除去した。フラッシュクロマトグラフィ (n-ヘプタン中の EtOAc の勾配、0~50%) は、生成物を白色の固体として産出した (148 mg, 49%)。MS (ESI): $m/z = 333.2$ [M-56+H]⁺。

20

【0841】

BB176

3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)-2-メチルアゼチジン2,2,2-トリフルオロアセテート

【0842】

DCM (4 mL) 中 *tert*-ブチル 3-((2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)-2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート (0.265 g, 729 µmol) の溶液に、TFA (832 mg, 562 µL, 7.29 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、標題化合物を無色の油として得た。粗生成物を更に精製することなく使用した。MS (ESI): $m/z = 264.2$ [M+H]⁺。

30

【0843】

工程 (a) [2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチルメタンスルホネート

【0844】

DCM (8 mL) 中 (2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール (840 mg, 4.33 mmol) 及びトリエチルアミン (1.31 g, 1.81 mL, 1.3 mmol) の氷冷溶液に、メタンスルホニルクロリド (496 mg, 337 µL, 4.33 mmol) を滴加し、混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 及び DCM (20 mL) に注ぎ、層を分離した。水層を DCM で 1 回抽出した (20 mL)。有機層をブラインで 1 回洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけ、蒸発させて、所望の化合物を黄色の油として産出した (1.13 g, 96%)。

40

【0845】

工程 (b) *tert*-ブチル 3-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]-2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート

【0846】

50

DMF (3 mL) 中 *tert*-ブチル 3-ヒドロキシ-2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート (250 mg、1.34 mmol) の氷冷溶液に、NaH (鉱油中 60%、58.7 mg、1.47 mmol) を少しずつ加え、混合物を氷浴温度で 5 分間攪拌し、次いで室温で 40 分間攪拌した。DMF (1 mL) 中 2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジルメタンスルホネート (436 mg、1.6 mmol) の溶液を、室温で混合物に滴加した。スラリの攪拌を室温で 16 時間続けた。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) 及び EtOAc (20 mL) に注ぎ、層を分離した。水層を EtOAc で 1 回抽出した (50 mL)。有機層を水で 2 回洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけ、濃縮した。粗化合物をシリカゲルクロマトグラフィ (n-ヘプタン: EtOAc の勾配 100:0~0:100) により精製して、*tert*-ブチル 3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] メトキシ-2-メチルアゼチジン-1-カルボキシレートを無色の油としてを得た (0.265 g、収率 54.6%)。MS (ESI): $m/z = 308.2 [M-56+H]^+$ 。

【0847】

BB177

2-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-4,5-ビス(トリフルオロメチル)ピリジン 2,2,2-トリフルオロアセテート

【0848】

BB177 の合成は BB57 に類似し、*tert*-ブチル 3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート及び 2-クロロ-4,5-ビス(トリフルオロメチル)ピリジンから出発して行った。MS (ESI): $m/z = 301.2 [M+H]^+$ 。

【0849】

BB179

3-(4-クロロ-2-フェノキシベンジル)オキシアゼチジン 2,2,2-トリフルオロアセテート

【0850】

BB179 の合成は BB39 に類似し、*tert*-ブチル 3-ヒドロシアゼチジン-1-カルボキシレート及び 1-(ブロモメチル)-4-クロロ-2-フェノキシベンゼン (下記の合成) から出発して行った。MS (ESI): $m/z = 290.2 [M+H]^+$ 。

【0851】

1-(ブロモメチル)-4-クロロ-2-フェノキシベンゼン

(i) 10 mL の丸底フラスコ中において、メチル 4-クロロ-2-フェノキシベンゾエート (547 mg、2.08 mmol) をトルエン (3.82 mL) 中に希釈し、反応混合物を氷浴中で冷却した。トルエン中水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム 70% (649 mg、637 μ L、2.25 mmol) を、最高 15°C でゆっくり滴加して、明るい黄色の溶液を得た。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。生成物 (4-クロロ-2-フェノキシフェニル) メタノールを含む粗反応混合物を、次の工程で直接使用した。

【0852】

(ii) 25 mL の丸底フラスコにおいて、H₂O 中の臭化水素酸 48% (6.49 g、4.35 mL、38.5 mmol) を氷浴中で冷却した。次いで、4-クロロ-2-フェノキシフェニル) メタノール (粗物質、488 mg、2.08 mmol) をゆっくり滴加し、混合物を 50°C で 2 時間攪拌した。H₂O 中の臭化水素酸 48% (6.25 g、2.18 mL、19.25 mmol) を加え、混合物を 60°C で 1 時間攪拌し、次いで室温に冷却した。水相 (aqueous phase) を分離し、有機相を H₂O で 4 回洗浄し、蒸発させた。粗材料をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ (ヘキサン中 0%~25% EtOAc の勾配) により精製し、更に精製することなく次の工程で使用した。収率: 85%。

【0853】

BB181

10

20

30

40

50

3-((1-(2,4-ジクロロフェニル)シクロプロピル)メトキシ)アゼチジン2,2-トリフルオロアセテート

【0854】

DCM (2 mL) 中 *tert*-ブチル 3-((1-(2,4-ジクロロフェニル)シクロプロピル)メトキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (165 mg、443 μ mol) の溶液に、TFA (202 mg、137 μ L、1.77 mmol) を加え、反応物を室温で8時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して(トルエン、EtOAc、及び *n*-ヘプタンで共沸)、化合物を無色の油として得た(170 mg、99%)。MS (ESI) : $m/z = 272.2$ [M+H]⁺.

【0855】

工程(a) 1-(2,4-ジクロロフェニル)シクロプロピル)メタノール

【0856】

50 mL の三ツ口フラスコにおいて、1-(2,4-ジクロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (1 g、4.33 mmol) を THF (20 mL) と合わせて、無色の溶液を得た。0°C で、THF 中 1.0 M のボランテトラヒドロフラン錯体溶液 (6.49 mL、6.49 mmol) を15分間かけて滴加した。反応物を室温で2時間攪拌した。MeOH (2 mL) を滴加し、続いて1 M の HCl 水溶液を加え、30分間攪拌した。反応混合物を EtOAc で2回抽出し(各40 mL)、有機層を10% Na₂CO₃ 水溶液 (40 mL)、次いでブライン (40 mL) で洗浄した。有機フラクションを合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空中で濃縮した。粗材料をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ (*n*-ヘプタン中 EtOAc 勾配、0%~30%) により精製して、化合物を無色の油として産生した(90%)。MS (ESI) : $m/z = 201.0$ [M-16+H]⁺.

【0857】

工程(b) 1-(2,4-ジクロロフェニル)シクロプロピル)メチルメタンスルホネート

【0858】

DCM (6 mL) 中 (1-(2,4-ジクロロフェニル)シクロプロピル)メタノール (350 mg、1.61 mmol) 及び TEA (326 mg、449 μ L、3.22 mmol) の氷冷溶液に、メタンスルホニルクロリド (185 mg、126 μ L、1.61 mmol) を滴加し、混合物を0°Cで1時間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) 及び DCM (10 mL) に注ぎ、層を分離した。水層を DCM で1回抽出した (10 mL)。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけ、蒸発させて、所望の中間体メシラート化合物を黄色の油として得た (435 mg、91%)。MS (ESI) : $m/z = 201.0$ [M-メシル+H]⁺.

【0859】

工程(c) *tert*-ブチル 3-((1-(2,4-ジクロロフェニル)シクロプロピル)メトキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0860】

DMF (4 mL) 中 *tert*-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート (220 mg、1.27 mmol) の氷冷溶液に、鉍油中水素化ナトリウム (60%、61 mg、1.52 mmol) を少しずつ加え、混合物を氷浴温度で5分間攪拌し、次いで室温で40分間攪拌した。1-(2,4-ジクロロフェニル)シクロプロピル)メチルメタンスルホネート (431 mg、1.46 mmol) の溶液を DMF (1 mL) 中に溶解し、室温で混合物に滴加した。スラリの攪拌を室温で16時間、次いで55°Cで2.5時間続けた。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) 及び EtOAc (20 mL) に注ぎ、層を分離した。水層を EtOAc で1回抽出した (50 mL)。有機層を水で2回洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけ、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ (*n*-ヘプタン中の EtOAc の勾配、0~40%) は、生成物を無色の油とし

10

20

30

40

50

て産生した (165 mg、35%)。MS (ESI) : $m/z = 316.2$ [M-56+H]⁺.

【0861】

BB182

2-((アゼチジン-3-イルオキシ)メチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン4-メチルベンゼンスルホネート

【0862】

tert-ブチル3-((6-(4-フルオロフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メトキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (150 mg、339 μ mol) を、アルゴン下において、EtOAc (2 mL) 中に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (77.4 mg、407 μ mol) を加え、混合物を室温で5分間攪拌し、次いで80℃で3時間、室温で一晩攪拌した。反応混合物を蒸発させて、化合物を180 mgの黄色の油として得た。これは更なる精製をせずに次の工程で使用了。MS (ESI) : $m/z = 343.2$ [M+H]⁺.

【0863】

工程(a) tert-ブチル3-((6-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メトキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0864】

乾燥THF (8 mL) 中 tert-ブチル3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート (272 mg、1.57 mmol) の溶液に、THF 中1 Mのカリウムtert-ブトキシド (1.57 mL、1.57 mmol) を加え、混濁反応混合物を室温で30分間攪拌した。2-ブromo-6-(bromoメチル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (500 mg、1.57 mmol) を0~2℃で加え、反応物を0~2℃で20分間攪拌した。次いで、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で抽出し、有機相を回収し、水相をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発乾固した。粗材料をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ (n-ヘプタン中EtOAcの勾配、0%~40%) により精製して、生成物を明るい黄色の油として得た (41%)。MS (ESI) : $m/z = 355.1$ [M-56+H]⁺.

【0865】

工程(b) tert-ブチル3-[[6-(4-フルオロフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]メトキシ]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0866】

tert-ブチル3-((6-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メトキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (260 mg、632 μ mol) 及び4-フルオロフェノール (70.9 mg、632 μ mol) をDMF (2 mL) 中に溶解し、次いでK₂CO₃ (131 mg、948 μ mol) を加え、混合物を80℃で30時間攪拌した。反応混合物を真空下で蒸発させ、残渣をEtOAcに溶解し、水及びブラインで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥し、フィルタにかけ、溶媒を真空下で除去した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィ (n-ヘプタン中EtOAcの勾配、0~30%) により精製して、生成物を明るい黄色の油として産生した (93%)。MS (ESI) : $m/z = 443.4$ [M+H]⁺.

【0867】

BB183

6-((アゼチジン-3-イルオキシ)メチル)-2-(4-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン4-メチルベンゼンスルホネート

【0868】

tert-ブチル3-((6-(4-フルオロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メトキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (170 mg、384 μ mol) を、アルゴン雰囲気下において、EtOAc (2.27 mL) 中に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (87.7 mg、461 μ mol) を加えた。反応

物を室温で5分間攪拌し、次いで80℃で3時間攪拌し、室温で一晩攪拌した。反応混合物 (mixture) を減圧下で蒸発させて乾燥させ、所望の生成物を明るい黄色の油として得た (89%)。MS (ESI) : $m/z = 343.2 [M+H]^+$ 。

【0869】

工程 (a) メチル 6- (4-フルオロフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) ピコリナート

【0870】

メチル 6-クロロ-5- (トリフルオロメチル) ピコリナート (800 mg、3.34 mmol)、4-フルオロフェノール (412 mg、3.67 mmol) 及び K_2CO_3 (692 mg、5.01 mmol) を DMF (6 mL) に溶解し、80℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で3回 (各20 mL)、EtOAcで2回 (各30 mL)、ブライン (20 mL) で抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥し、フィルタにかけ、真空中で蒸発させた。粗残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ (n-ヘプタン中 EtOAc の勾配、0~50%) により精製して、生成物を白色の固体として得た (67%)。MS (ESI) : $m/z = 316.1 [M+H]^+$ 。

【0871】

工程 (b) (6- (4-フルオロフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メタノール

【0872】

THF (8 mL) 中のメチル 6- (4-フルオロフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) ピコリナート (705 mg、2.24 mmol) の攪拌した溶液に、THF 中 2 M の水素化ホウ素リチウム (1.34 mL、2.68 mmol) を 2~5℃で加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで2~4℃に冷却し、10 mL の水 (ゆっくり加えた) でクエンチした。水層を EtOAc で2回抽出し (各30 mL)、合わせた有機層を水、10 mL の $NaHCO_3$ 溶液、及び 10 mL のブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、真空中で濃縮した。フラッシュ・カラム・クロマトグラフィ (n-ヘプタン中の EtOAc の勾配、0~50%) による精製で、生成物を無色の固体として産生した (95%)。MS (ESI) : $m/z = 288.2 [M+H]^+$ 。

【0873】

工程 (c) 6- (ブロモメチル) -2- (4-フルオロフェノキシ) -3- (トリフルオロメチル) ピリジン

【0874】

乾燥 DCM (5 mL) 中 (6- (4-フルオロフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メタノール (330 mg、1.15 mmol) の溶液に、テトラブロモメタン (457 mg、1.38 mmol) を加えた。混合物を 0~3℃に冷却し、10分かけて 1 mL の乾燥 DCM 中トリフェニルホスフィン (392 mg、1.49 mmol) を加えた。混合物を 2~4℃で1時間攪拌し、次いで 20 mL の DCM 及びシリカゲルを加えた。溶媒を真空中で除去し、残渣をカラム・フラッシュ・クロマトグラフィ (n-ヘプタン中 EtOAc の勾配、0~40%) に供して、所望の生成物を無色の油として産生した (94%)。MS (ESI) : $m/z = 350.0 [M+H]^+$ 。

【0875】

工程 (d) tert-ブチル 3- ((6- (4-フルオロフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メトキシ) アゼチジン-1-カルボキシレート

【0876】

乾燥 THF (5 mL) 中 tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート (183 mg、1.06 mmol) の溶液に、THF 中 1 M のカリウム tert-ブトキシド (1.11 mL、1.11 mmol) を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。次いで、6- (ブロモメチル) -2- (4-フルオロフェノキシ) -3- (トリフルオロメチル) ピリジン (370 mg、1.06 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで EtOAc で希釈し、1 M の $NaHCO_3$ 水溶液で抽出した。

有機相を回収し、水相を E t O A c で逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発乾固した。残渣を、カラム・フラッシュ・クロマトグラフィ (n-ヘプタン中 E t O A c の勾配、0~30%) により精製して、生成物を無色の油として得た (34%)。MS (ESI) : $m/z = 387.2 [M-56+H]^+$ 。

【0877】

BB184

2-((アゼチジン-3-イルオキシ)メチル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール2,2,2-トリフルオロアセテート

【0878】

乾燥 DCM (1.5 mL) 中 tert-ブチル3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート (150 mg、412 μ mol) の溶液に、アルゴン雰囲気下において、TFA (282 mg、190 μ L、2.47 mmol) を加え、溶液を室温で8時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して (トルエン、E t O A c、及びヘプタンで共沸)、所望の生成物を黄色の固体として産生した (98%)。MS (ESI) : $m/z = 265.2 [M+H]^+$ 。

【0879】

工程 (a) 4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)メタノール

【0880】

乾燥 THF (10 mL) 中エチル4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-カルボキシレート (835 mg、3.32 mmol) の攪拌した溶液に、THF 中 2 M の水素化ホウ素リチウム (1.99 mL、3.99 mmol) を 2~5℃ で加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで 2~4℃ に冷却し、水でクエンチした (10 mL をゆっくり添加)。水層を E t O A c で2回抽出し (各 30 mL)、有機層、を水、10 mL の NaHCO₃ 溶液、及び 10 mL のブラインで洗浄した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣を、カラム・フラッシュ・クロマトグラフィ (n-ヘプタン中 E t O A c の勾配、0~60%) により精製して、所望の生成物を白色の固体として産生した (94%)。MS (ESI) : $m/z = 210.1 [M+H]^+$ 。

【0881】

工程 (b) 2-(ブロモメチル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール

【0882】

乾燥 DCM (7 mL) 中 (4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)メタノール (400 mg、1.91 mmol) の溶液に、テトラブロモメタン (761 mg、2.29 mmol) を加え、溶液を 0~3℃ に冷却し、1 mL の乾燥 DCM 中トリフェニルホスフィン (652 mg、2.49 mmol) を 10 分間かけて加えた。混合物を 2~4℃ で1時間攪拌し、次いで 20 mL の DCM を加えた。反応混合物を、水、飽和 NH₄Cl 溶液、及びブラインで抽出した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけ、蒸発させた。残渣を、フラッシュクロマトグラフィ (n-ヘプタン中 E t O A c の勾配、0~40%) により精製して、480 mg の標題化合物を明るい黄色の油として得た (83%)。MS (ESI) : $m/z = 273.9 [M+H]^+$ 。

【0883】

工程 (c) tert-ブチル3-((4-(4-フルオロフェニル)チアゾール-2-イル)メトキシ)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0884】

乾燥 THF (6 mL) 中 tert-ブチル3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート (293 mg、1.69 mmol) の溶液に、THF 中 1 M のカリウム tert-ブトキシド (1.77 mL、1.77 mmol) を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。2~4℃ に冷却した後、1 mL の THF 中 2-(ブロモメチル)-4-(4-フルオロフェニル)チアゾール (460 mg、1.69 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、E t O A c で希釈し、1 M の NaHCO₃ 水溶液で抽出した。有機相を回収し、水相を E t O A c で逆抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し

10

20

30

40

50

、蒸発乾固した。残渣を、カラム・フラッシュ・クロマトグラフィ（*n*-ヘプタン中 EtOAc の勾配、0～40%）により精製して、所望の生成物を明るい黄色の固体として得た（89%）。MS（ESI）： $m/z = 365.2 [M+H]^+$ 。

【0885】

BB186

rac-(2*R*, 3*S*)-3-(2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2-メチルピロリジン2,2,2-トリフルオロアセテート

【0886】

乾燥 DCM（2 mL）中 *rac*-tert-ブチル（2*R*, 3*S*）-3-（2-ブロモ-5-（トリフルオロメチル）フェノキシ）-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート（225 mg、530 μmol ）の溶液に、アルゴン雰囲気下において、TFA（242 mg、163 μL 、2.12 mmol）を加え、溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮乾固して（*n*-ヘプタンで共沸）、233 mg の標題化合物を無色の油として得た（97%）。MS（ESI）： $m/z = 324.1 [M+H]^+$ 。

【0887】

工程（a）*rac*-tert-ブチル（2*R*, 3*S*）-3-（2-ブロモ-5-（トリフルオロメチル）フェノキシ）-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート

【0888】

乾燥 THF（4 mL）中 *rac*-tert-ブチル（2*R*, 3*S*）-3-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート（CAS：1807941-04-3、150 mg、745 μmol ）の溶液に、アルゴン雰囲気下において、THF 中 1 M のカリウム tert-ブトキシド（783 μL 、783 μmol ）を加えた。混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで 2～4℃に冷却し、0.5 mL の乾燥 THF 中 1-ブロモ-2-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）ベンゼン（181 mg、745 μmol ）の溶液をゆっくり加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで EtOAc 及び 5% の NaHCO₃ 水溶液で抽出し、続いて水及びブラインで抽出した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけて除去し、蒸発乾固した。残渣を、カラム・フラッシュ・クロマトグラフィ（*n*-ヘプタン中 EtOAc の勾配、0～40%）により精製して、生成物を明るい黄色の油として産生した（71%）。MS（ESI）： $m/z = 368 [M-56+H]^+$ 。

【0889】

以下の中間体を、4-ニトロフェニル（4*aR*, 8*aS*）-3-オキソヘキサヒドロ-2*H*-ピリド[4,3-*b*][1,4]オキサジン-6（5*H*）-カルボキシレート（BB7a）、及び本明細書に記載の反応方法に類似した好適なビルディングブロックから合成した。

【0890】

【表13】

BB 番号	ビルディングブロック	MS、 m/z	方法
BB203	BB198	480.1 $[M+H]^+$	DMA P を使わない A10
BB204	BB201	445.1 $[M+H]^+$	DMA P を使わない A10

【0891】

BB206

3-[2-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン；4-メチルベンゼンスルホン酸

【0892】

化合物を、tert-ブチル 3-（2-フルオロ-4-（トリフルオロメチル）フェネチル）アゼチジン-1-カルボキシレート及び 4-メチルベンゼンスルホン酸一水和物から BB95 に類似して調製した。冷却の際に懸濁液が形成され、これはフィルタにかけた

。フィルタケーキを少量の EtOAc で洗浄して、所望の生成物を無色の固体として得た (71.6%)。MS (ESI) : $m/z = 248.2 [M+H]^+$ 。

【0893】

工程 (a) ジエチル (2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル) ホスホネート

【0894】

化合物を、1-(ブロモメチル)-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン及び垂リン酸トリエチルから、BB159の工程aに類似して調製した。無色油 (83.4%)。MS (ESI) : $m/z = 315.2 [M+H]^+$ 。

【0895】

工程 (b) tert-ブチル 3-[(E)-2-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0896】

化合物を、ジエチル (2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル) ホスホネート及び tert-ブチル 3-ホルミルアゼチジン-1-カルボキシレートから BB95 の工程aに類似して調製して、化合物を無色の油として産生した (69.9%)。MS (ESI) : $m/z = 290.1 [M-56+H]^+$ 。

【0897】

工程 (c) tert-ブチル 3-[2-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0898】

化合物を、tert-ブチル 3-[(E)-2-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル]アゼチジン-1-カルボキシレートから BB95 の工程bに類似して調製した。無色油 (92.0%)。MS (ESI) : $m/z = 292.2 [M-56+H]^+$ 。

【0899】

BB208

3-[2,2-ジフルオロ-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン; 4-メチルベンゼンスルホン酸

【0900】

化合物を、tert-ブチル 3-(2,2-ジフルオロ-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル)アゼチジン-1-カルボキシレート及び4-メチルベンゼンスルホン酸一水和物から、蒸発後の濾液から単離した材料を用いて、BB95に類似して調製した。これは更に精製することなく使用した (30%)。MS (ESI) : $m/z = 266.2 [M+H]^+$ 。

【0901】

工程 (a) tert-ブチル 3-[2-[メトキシ(メチル)アミノ]-2-オキソエチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0902】

DCM (65 mL) 中 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)酢酸 (2 g、9.29 mmol) 及び HATU (3.89 g、10.2 mmol) の懸濁液に、DIPEA (2.64 g、3.57 mL、20.4 mmol) を加え、混合物を室温で30分間攪拌した後、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (906 mg、9.29 mmol) を加えた。攪拌を室温で一晩続けた。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液及び EtOAc に注ぎ、層を分離した。水層を EtOAc で2回抽出した。有機層を水で2回洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけ、シリカゲルで処理し、蒸発させた。化合物を、シリカゲルクロマトグラフィによって25 gのカラム上で n-ヘプタン:EtOAc (100:0~0:100) の勾配で溶出する MPLC システムを用いて精製して、所望の化合物を無色の油として得た (100%)。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。MS (ESI) : $m/z = 203.2 [M-56+H]^+$ 。

10

20

30

40

50

【0903】

工程 (b) *tert*-ブチル 3-[2-オキソ-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0904】

アルゴンフラッシュし加熱乾燥した2ツ口フラスコ中におけるTHF (5 mL) 中 *tert*-ブチル 3-(2-(メトキシ(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (0.8 g, 3.1 mmol) の氷冷した溶液に、THF 中 2.22 M の (4-(トリフルオロメチル)フェニル) マグネシウムブロミド (1.95 mL, 4.34 mmol) 中の混濁溶液を滴加した。茶色溶液を氷浴中で2.5時間攪拌し、温度を室温まで上昇させた。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液及び EtOAc に注ぎ、層を分離した。水層を EtOAc で2回抽出した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけ、シリカゲルで処理し、蒸発させた。化合物を、シリカゲルクロマトグラフィによって25 g のカラム上にて *n*-ヘプタン: EtOAc (100:0~0:100) の勾配で溶出する MPLC システムを用いて精製して、所望の化合物を無色の固体として得た (25.9%)。MS (ESI): *m/z* = 342.3 [M-H]⁻.

10

【0905】

工程 (c) *tert*-ブチル 3-[2,2-ジフルオロ-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0906】

トルエン (0.3 mL) 中 *tert*-ブチル 3-(2-オキソ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (50 mg, 146 μmol) の溶液に、アルゴン下において、ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド (THF 中 50% 溶液、387 mg, 379 μL, 874 μmol) を加え、混合物を 80°C で19時間攪拌した。暗色の混合物を冷却させ、別のバッチのビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド (THF 中 50% 溶液、387 mg, 379 μL, 874 μmol) を加えた。加熱を 80°C で更に4時間続けた。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液及び EtOAc に注ぎ、層を分離した。水層を EtOAc で2回抽出した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、フィルタにかけ、シリカゲルで処理し、蒸発させた。化合物を、シリカゲルクロマトグラフィによって4 g のカラム上にて *n*-ヘプタン: EtOAc (100:0~50:50) の勾配で溶出する MPLC システムを用いて精製して、所望の化合物を明るい茶色の油として産生した (45.1%)。MS (ESI): *m/z* = 266.1 [M+H]⁺.

20

30

【0907】

BB209

3-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピロリジン; 4-メチルベンゼンスルホン酸

【0908】

化合物を、*tert*-ブチル 3-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピロリジン-1-カルボキシレートから BB95 に類似して調製した。無色油、これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。MS (ESI): *m/z* = 250.1 [M+H]⁺.

40

【0909】

工程 (a) *tert*-ブチル 3-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート

【0910】

THF (5 mL) 中 2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェノール (321 mg, 1.78 mmol)、*tert*-ブチル 3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート (334 mg, 1.78 mmol; CAS RN: 103057-44-9)、及びトリフェニルホスフィン (467 mg, 1.78 mmol) の溶液に、(E)-ジアゼン-1,2-ジイルビス(ピペリジン-1-イルメタノン) (450 mg, 1.78 mmol)

50

ol、CAS RN: 10465-81-3)の少しずつを加え、混合物を室温で40時間攪拌した。シリカゲルを懸濁液に加え、これを蒸発させた。化合物を、シリカゲルクロマトグラフィによって24gのカラム上でn-ヘプタン:EtOAc(100:0~75:25)の勾配で溶出するMPLCシステムを用いて精製して、所望の化合物を無色の油として得た(8.3%)。これは更なる精製をせずに次の工程で使用した。MS(ESI):m/z=294.1[M-56+H]⁺。

【0911】

BB210

3-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピロリジン; 4-メチルベンゼンスルホン酸

【0912】

化合物を、tert-ブチル3-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピロリジン-1-カルボキシレートからBB95に類似して調製した。無色油。MS(ESI):m/z=266.1[M+H]⁺。

【0913】

工程(a) tert-ブチル3-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート

【0914】

化合物を、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェノール及びtert-ブチル3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレートからBB209の工程aに類似して調製した。無色固体、これはクロマトグラフィの後に更なる精製をせずに使用した。MS(ESI):m/z=310.1[M-56+H]⁺。

【0915】

BB211

3-[(E)-2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)ビニル]アゼチジン; 4-メチルベンゼンスルホン酸

【0916】

化合物を、tert-ブチル3-[(E)-2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)ビニル]アゼチジン-1-カルボキシレート及び4-メチルベンゼンスルホン酸一水和物からBB95に類似して調製した。無色固体(87%)。MS(ESI):m/z=192.2[M+H]⁺。

【0917】

工程(a) 1-(ジエトキシホスホリルメチル)-2-フルオロ-4-メチルベンゼン

【0918】

化合物を、1-(ブロモメチル)-2-フルオロ-4-メチルベンゼン及び垂リン酸トリエチルから調製し、次いでn-ヘプタン:EtOAc(100:0~0:100)の勾配で溶出するMPLC(ISCO)システムを用いて40gのカラムでシリカゲルクロマトグラフィを行い、BB206の工程aに類似して調製した。無色液(85%)。MS(ESI):m/z=261.1[M+H]⁺。

【0919】

工程(b) tert-ブチル3-[(E)-2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)ビニル]アゼチジン-1-カルボキシレート

【0920】

化合物を、tert-ブチル3-ホルミルアゼチジン-1-カルボキシレート及び1-(ジエトキシホスホリルメチル)-2-フルオロ-4-メチルベンゼンから、実施例BB206の工程bに類似して調製した。無色油(7%)。MS(ESI):m/z=236.2[M-56+H]⁺。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

ツァッハーシュトラーセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ、ホフマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ゴッビ、ルカ

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ、ホフマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 グレター、ウーヴェ

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ、ホフマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 グレーブケ・ツピンデン、カトリン

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ、ホフマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ホルンスペルガー、ブノワ

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ、ホフマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 コチェル、ビューレント

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ、ホフマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 クロール、カールステン

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ、ホフマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 クーン、ベルント

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ、ホフマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 クラトリ、マルティン

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ、ホフマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ルッツ、マリウス・ダニエル・リナルド

スイス国、8 0 5 7 チューリッヒ、フリートハイムシュトラーセ 1 5

(72)発明者 オハラ、フィオン

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ、ホフマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 リヒター、ハンス

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ、ホフマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 リッター、マルティン

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ、ホフマンーラ・ロシュ・アーゲー

(72)発明者 ロンバッハ、ディディエ

スイス国、4 0 7 0 バーゼル、グレンツァッハーシュトラーセ 1 2 4、ツェー／オー・エフ、ホフマンーラ・ロシュ・アーゲー

審査官 神谷 昌克

-
- (56)参考文献 国際公開第2016／158956 (WO, A1)
特表2010-524907 (JP, A)
Database REGISTRY, 2016年, RN 1941372-36-6, Retrieved from STN international [online]; retrieved on 4 July 2023
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
Caplus／REGISTRY (STN)