

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7308220号
(P7308220)

(45)発行日 令和5年7月13日(2023.7.13)

(24)登録日 令和5年7月5日(2023.7.5)

(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
 A 6 1 K 31/5383(2006.01) A 6 1 K 31/5383
 A 6 1 P 25/00 (2006.01) A 6 1 P 25/00
 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

請求項の数 60 (全287頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-548747(P2020-548747)
 (86)(22)出願日 平成31年3月22日(2019.3.22)
 (65)公表番号 特表2021-517575(P2021-517575
 A)
 (43)公表日 令和3年7月26日(2021.7.26)
 (86)国際出願番号 PCT/EP2019/057174
 (87)国際公開番号 WO2019/180185
 (87)国際公開日 令和1年9月26日(2019.9.26)
 審査請求日 令和4年3月15日(2022.3.15)
 (31)優先権主張番号 18163273.8
 (32)優先日 平成30年3月22日(2018.3.22)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁(EP)
 (31)優先権主張番号 PCT/CN2019/075372
 (32)優先日 平成31年2月18日(2019.2.18)

最終頁に続く

(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4070バーゼル
 ・グレンツアーヘルストラツセ124
 (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
 イーイー、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 86
 (72)発明者 ベンツ，イェルク
 スイス国、4070 バーゼル、グレン
 最終頁に続く

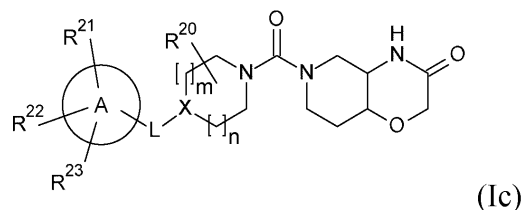
(54)【発明の名称】 オキサジンモノアシルグリセロールリパーゼ(MAGL)阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(Ic)の化合物

【化1】



10

又はその薬学的に許容し得る塩(式中、

Lは、 $-CR^1R^2-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-CR^1R^2-$ 、 $-OCR^3R^4-$ 、 $-CR^3R^4O-$ 、及び共有結合から選択され；

mは0であり、nは0若しくは1であり、そして、Xは CR^{24} であるか；又は

mは1であり、nは1若しくは2であり、そして、Xは CR^{24} 若しくはNであり；

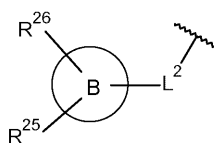
pは、0、1、又は2であり；

R^1 は、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、 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} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル、シア

20

ノ、及び基

【化 2】



から選択され；そして、 R^2 は、水素、ハロゲン、及びヒドロキシから選択されるか；又は

R^1 及び R^2 は、これらが結合している炭素原子と共に、 C_{3-12} -シクロアルキル若しくは C_{2-9} -ヘテロシクリルを形成し；

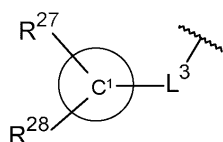
R^3 は、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-12} -シクロアルキル、及び C_{6-14} -アリールから選択され；そして、 R^4 は水素であるか；又は

R^3 及び R^4 は、これらが結合している炭素原子と共に、 C_{3-12} -シクロアルキル若しくは C_{2-9} -ヘテロシクリルを形成し；

R^{20} は、水素又は C_{1-6} -アルキルであり；

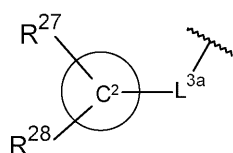
R^{21} 、 R^{22} 、及び R^{23} は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、アミノ- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、(ハロ- C_{1-6} -アルキル)-ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル-NH- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル-NH-(C_{1-6} -アルコキシ) $_2$ - C_{1-6} -アルキル-C(O)-NH- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル-NH- C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル-C(O)-NH- C_{1-6} -アルコキシ、 SF_5 、(C_{1-6} -アルキル) $_3Si$ -O- C_{1-6} -アルキル、基

【化 3】



及び基

【化 4】



から選択され；

R^{24} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロ- C_{1-6} -アルキル、及び C_{1-6} -アルキルから選択され；

R^{25} 及び R^{26} は、独立して、水素、ハロゲン、 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、 C_{1-6} -アルキル-SO $_2$ -、及び C_{3-12} -シクロアルキルから選択され；

R^{27} 及び R^{28} は、独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 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、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキルスルホニル、カルバモイル、シアノ、シクロアルキル- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル-NH-C(O)-、及びシクロアルキルから選択され；

A及びBは、独立して、 C_{6-14} -アリール、 C_{1-13} -ヘテロアリール、 C_{3-12} -シクロアルキル、及び C_{2-9} -ヘテロシクリルから選択され；

C^1 は、 C_{3-12} -シクロアルキル又は C_{2-9} -ヘテロシクリルであり；

C^2 は、 C_{6-14} -アリールであり；

L^2 は、共有結合、 $-O-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、及び $-CH_2-$ から選択され；

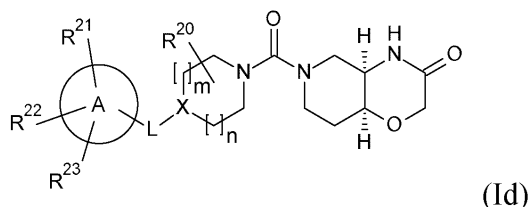
L^3 は、共有結合、 $-O-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、及び $-CH_2-$ から選択され；そして、

L^{3a} は、共有結合、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、及び $-CH_2-$ から選択される）。

【請求項 2】

式 (Id) の化合物：

【化 5】



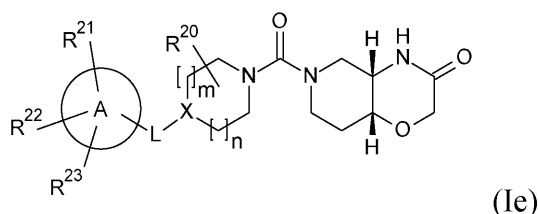
(式中、A、L、X、m、n、及び $R^{20} \sim R^{23}$ は、請求項 1 に定義されるとおりである)

である、請求項 1 記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 3】

式 (Ie) の化合物：

【化 6】



(式中、A、L、X、m、n、及び $R^{20} \sim R^{23}$ は、請求項 1 に定義されるとおりである)

である、請求項 1 記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4】

m が 0 であり、n が 0 若しくは 1 であり、そして、X が CR^{24} であるか；又は
m が 1 であり、n が 1 であり、そして、X が CR^{24} 若しくは N である、請求項 1 ～ 3
のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 5】

p が、0 又は 1 である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその
薬学的に許容し得る塩。

【請求項 6】

p が、0 である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的
に許容し得る塩。

【請求項 7】

R^1 が、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、 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} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル-、
ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル-、シア
ノ、及び基

10

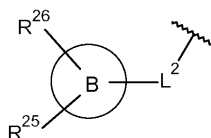
20

30

40

50

【化 7】



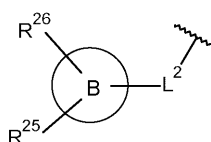
から選択され；そして、 R^2 が、水素、ハロゲン、及びヒドロキシから選択されるか；又は R^1 及び R^2 が、これらが結合している炭素原子と共に、 C_{3-12} -シクロアルキルを形成する、請求項 1～6 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

10

【請求項 8】

R^1 が、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、及び基

【化 8】



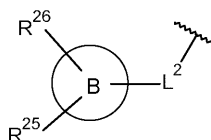
から選択され；そして、 R^2 が、水素又はハロゲンである、請求項 1～6 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

20

【請求項 9】

R^1 が、2-メトキシエチル、メチル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、フルオロ、2-ヒドロキシエチル、及び基

【化 9】



から選択され；そして、

R^2 が、水素又はフルオロである、請求項 1～6 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

30

【請求項 10】

R^3 が、 C_{1-6} -アルキル又はハロ- C_{1-6} -アルキルであり；そして、 R^4 が、水素である、請求項 1～9 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 11】

R^3 が、 C_{1-6} -アルキルであり；そして、 R^4 が、水素である、請求項 1～9 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

40

【請求項 12】

R^3 が、メチルであり；そして、 R^4 が、水素である、請求項 1～9 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 13】

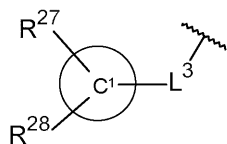
R^{20} が、水素である、請求項 1～12 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 14】

R^{21} が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 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_{1-6} -アルキル)-ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコ

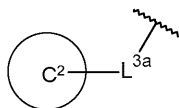
50

キシカルボニル- C_{1-6} -アルキル-、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル-NH- C_{1-6} -アルコキシ-、 SF_5 、(C_{1-6} -アルキル) $_3Si-O-C_{1-6}$ -アルキル-、基
【化10】



及び基

【化11】

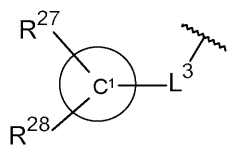


から選択され、 R^{27} 、 R^{28} 、 C^1 、 C^2 、 L^3 、及び L^{3a} が、特許請求の範囲に定義されるとおりである、請求項1～13のいずれか一項記載の式(Ic)の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項15】

R^{21} が、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 SF_5 、 C_{6-14} -アリール、及び基

【化12】

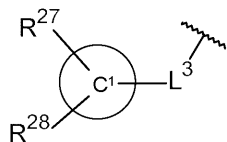


から選択され、 R^{27} 、 R^{28} 、 C^1 、及び L^3 が、特許請求の範囲に定義されるとおりである、請求項1～13のいずれか一項記載の式(Ic)の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項16】

R^{21} が、フルオロ、クロロ、ブromo、メチル、メトキシ、tert-ブチル、プロピル、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1-ジフルオロエチル、 SF_5 、フェニル、及び基

【化13】



から選択され、 R^{27} 、 R^{28} 、 C^1 、及び L^3 が、特許請求の範囲に定義されるとおりである、請求項1～13のいずれか一項記載の式(Ic)の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項17】

R^{22} が、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル、及びシアノから選択される、請求項1～16のいずれか一項記載の式(Ic)の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項18】

R^{22} が、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、及びハロ- C_{1-6} -アルコキシから選択される、請求項1～16のいずれか一項記載の式(Ic)の化合物又はその薬学的に

10

20

30

40

50

許容し得る塩。

【請求項 19】

R^{22} が、水素、フルオロ、クロロ、メトキシ、メチル、及びトリフルオロメチルから選択される、請求項 1～16 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 20】

R^{23} が、水素又はハロゲンである、請求項 1～19 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 21】

R^{23} が、水素又はフルオロである、請求項 1～19 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 22】

R^{24} が、水素である、請求項 1～21 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 23】

R^{25} が、水素、ハロゲン、 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、 C_{1-6} -アルキル- SO_2 -、及び C_{3-12} -シクロアルキルから選択される、請求項 1～22 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 24】

R^{25} が、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、及び C_{3-12} -シクロアルキルから選択される、請求項 1～22 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 25】

R^{25} が、水素、メトキシ、フルオロ、及びシクロプロピルから選択される、請求項 1～22 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 26】

R^{26} が、水素、 C_{1-6} -アルキル、及び C_{1-6} -アルコキシから選択される、請求項 1～25 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 27】

R^{26} が、水素又は C_{1-6} -アルコキシである、請求項 1～25 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 28】

R^{26} が、水素又はメトキシである、請求項 1～25 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 29】

R^{27} が、水素、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルキル-NH-C(O)-、及びハロゲンから選択される、請求項 1～28 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 30】

R^{27} が、メチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、フルオロ、及びクロロから選択される、請求項 1～28 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 31】

R^{28} が、水素、 C_{1-6} -アルキル、及びハロゲンから選択される、請求項 1～30 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 32】

R^{28} が、水素、メチル、フルオロ、及びクロロから選択される、請求項 1～30 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 33】

A が、 C_{6-14} -アリール又は C_{1-13} -ヘテロアリールである、請求項 1～32 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 34】

A が、フェニル、インドール-3-イル、2-ピリジル、及び 3-ピリジルから選択される、請求項 1～32 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 35】

B が、 C_{6-14} -アリール又は C_{1-13} -ヘテロアリールである、請求項 1～34 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 36】

B が、フェニル又は 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルである、請求項 1～34 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 37】

C^1 が、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、シクロプロピル、及びオキセタン-3-イルから選択される、請求項 1～36 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 38】

C^2 が、フェニルである、請求項 1～37 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 39】

L が、 $-CR^1R^2-(CH_2)_p-$ 、 $-OCR^3R^4-$ 、 $-CR^3R^4O-$ 、及び共有結合から選択され； $R^1 \sim R^4$ 及び p が、特許請求の範囲に定義されるとおりである、請求項 1～38 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 40】

L^2 が、共有結合、 $-O-$ 、及び $-CH_2-$ から選択される、請求項 1～39 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 41】

L^2 が、共有結合である、請求項 1～39 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 42】

L^3 が、共有結合、 $-CH_2O-$ 、及び $-CH_2-$ から選択される、請求項 1～41 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 43】

L^3 が、共有結合又は $-CH_2-$ である、請求項 1～41 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 44】

L^{3a} が、共有結合又は $-CH_2-$ である、請求項 1～43 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 45】

L^{3a} が、共有結合である、請求項 1～43 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 46】

m が 0 であり、n が 0 若しくは 1 であり、そして、X が CR^{24} であるか；又は

m が 1 であり、n が 1 であり、そして、X が CR^{24} 若しくは N であり；

L が、 $-CR^1R^2-(CH_2)_p-$ 、 $-OCHR^3-$ 、 $-CHR^3O-$ 、及び共有結合から選択され；

p が、0 又は 1 であり；

R^1 が、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、 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} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル、

10

20

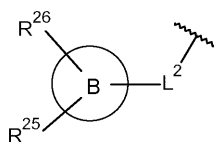
30

40

50

ハロ-C₁₋₆-アルコキシ、ハロ-C₁₋₆-アルコキシ-C₁₋₆-アルキル、シアノ、及び基

【化14】



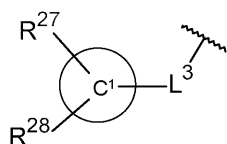
から選択され；そして、R²が、水素、ハロゲン、及びヒドロキシから選択されるか；又は R¹及びR²が、これらが結合している炭素原子と共に、C₃₋₁₂-シクロアルキルを形成し；

R³が、C₁₋₆-アルキル又はハロ-C₁₋₆-アルキルであり；

R²⁰が、水素又はC₁₋₆-アルキルであり；

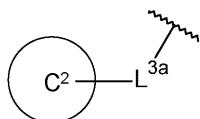
R²¹が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆-アルコキシ、ハロ-C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-アルキル、ハロ-C₁₋₆-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルキル、(ハロ-C₁₋₆-アルキル)-ヒドロキシ-C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシカルボニル-C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシカルボニル-NH-C₁₋₆-アルコキシ、SF₅、(C₁₋₆-アルキル)₃Si-O-C₁₋₆-アルキル、基

【化15】



及び基

【化16】



から選択され；

R²²が、水素、ハロゲン、C₁₋₆-アルコキシ、ハロ-C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-アルキル、及びシアノから選択され；

R²³が、水素又はハロゲンであり；

R²⁴が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、及びC₁₋₆-アルキルから選択され；

R²⁵が、水素、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシ、ハロ-C₁₋₆-アルキル、ハロ-C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-アルキル-SO₂-、及びC₃₋₁₂-シクロアルキルから選択され；

R²⁶が、水素、C₁₋₆-アルキル、及びC₁₋₆-アルコキシから選択され；

R²⁷が、水素、ハロゲン、C₁₋₆-アルコキシ、ハロ-C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-アルキル、ハロ-C₁₋₆-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆-アルキルスルホニル、カルバモイル、シアノ、シクロアルキル-C₁₋₆-アルコキシ、及びシクロアルキルから選択され；

R²⁸が、水素、C₁₋₆-アルキル、及びハロゲンから選択され；

Aが、C₆₋₁₄-アリール又はC₁₋₁₃-ヘテロアリールであり；

Bが、C₆₋₁₄-アリール又はC₁₋₁₃-ヘテロアリールであり；

C¹が、C₃₋₁₂-シクロアルキル又はC₂₋₉-ヘテロシクリルであり；

C²が、C₆₋₁₄-アリールであり；

L²が、共有結合、-O-、及び-CH₂-から選択され；

L³が、共有結合、-CH₂O-、及び-CH₂-から選択され；そして、

L^{3a} が、共有結合又は $-CH_2-$ である、

請求項1～3のいずれか一項記載の式(Ic)の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項47】

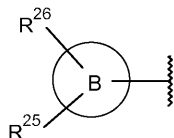
m が0であり、 n が0若しくは1であり、そして、 X が CH であるか；又は

m が1であり、 n が1であり、そして、 X が CH 若しくは N であり；

L が、 $-CR^1R^2-$ 、 $-OCHR^3-$ 、 $-CHR^3O-$ 、及び共有結合から選択され；

R^1 が、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、及び基

【化17】



10

から選択され；

R^2 が、水素又はハロゲンであり；

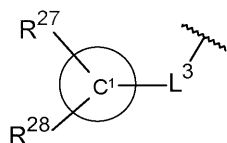
R^3 が、 C_{1-6} -アルキルであり；

R^{20} が、水素であり；

R^{21} が、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 SF_5 、 C_{6-14} -アリール、及び基

20

【化18】



から選択され；

R^{22} が、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、及びハロ- C_{1-6} -アルコキシから選択され；

R^{23} が、水素又はハロゲンであり；

30

R^{25} が、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、及び C_{3-12} -シクロアルキルから選択され；

R^{26} が、水素又は C_{1-6} -アルコキシであり；

R^{27} が、水素、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、及びハロゲンから選択され；

R^{28} が、水素、 C_{1-6} -アルキル、及びハロゲンから選択され；

A が、 C_{6-14} -アリール又は C_{1-13} -ヘテロアリールであり；

B が、 C_{6-14} -アリール又は C_{1-13} -ヘテロアリールであり；

C^1 が、 C_{3-12} -シクロアルキル又は C_{2-9} -ヘテロシクリルであり；そして、

L^3 が、共有結合又は $-CH_2-$ である、

40

請求項1～3のいずれか一項記載の式(Ic)の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項48】

m が0であり、 n が0若しくは1であり、そして、 X が CH であるか；又は

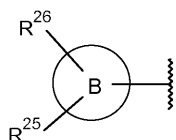
m が1であり、 n が1であり、そして、 X が CH 若しくは N であり；

L が、 $-CR^1R^2-$ 、 $-OCHR^3-$ 、 $-CHR^3O-$ 、及び共有結合から選択され；

R^1 が、2-メトキシエチル、メチル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、フルオロ、2-ヒドロキシエチル、及び基

50

【化 19】



から選択され；

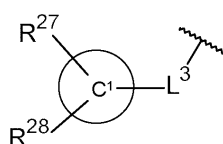
R^{26} が、水素又はフルオロであり；

R^{25} が、メチルであり；

R^{20} が、水素であり；

R^{21} が、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、メトキシ、tert-ブチル、プロピル、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1-ジフルオロエチル、 SF_5 、フェニル、及び基

【化 20】



から選択され；

R^{22} が、水素、フルオロ、クロロ、メトキシ、メチル、及びトリフルオロメチルから選択され；

R^{23} が、水素又はフルオロであり；

R^{25} が、水素、メトキシ、フルオロ、及びシクロプロピルから選択され；

R^{26} が、水素又はメトキシであり；

R^{27} が、メチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、フルオロ、及びクロロから選択され；

R^{28} が、水素、メチル、フルオロ、及びクロロから選択され；

A が、フェニル、インドール-3-イル、2-ピリジル、及び3-ピリジルから選択され；

B が、フェニル又は1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルであり；

C^1 が、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、シクロプロピル、及びオキセタン-3-イルから選択され；そして、

L^3 が、共有結合又は $-CH_2-$ である、

請求項 1～3 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 49】

下記の化合物：

rac-(4aR, 8aS)-6-(4-ベンズヒドリルピペリジン-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-(5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-3-イル)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-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)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-(9H-フルオレン-9-イル)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(

4 H) - オン

(+) - cis-6 - [4 - (6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) 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 - (1 - (4-フルオロフェニル) - 3-メトキシプロピル) 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 - (6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) 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 - ((4-フルオロフェニル) (メトキシ) 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 - (5-フルオロベンゾ [d] イソオキサゾール-3-イル) 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

cis-6 - (4 - ((4-クロロフェニル) (フェニル) メチル) 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

(+) - cis-6 - (4 - (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) 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

rac - (4aR, 8aS) - 6 - [4 - [ビス (4-フルオロフェニル) 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

(-) - cis-6 - (4 - (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) 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

rac - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - (5-クロロ-1H-インドール-3-イル) 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

rac - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - (1-フェニルエチル) 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

rac - (4aR, 8aS) - 6 - (4 - (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) 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-フルオロフェニル) - 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

(E/Z) - 3 - [4 - [rac - (4aS, 8aR) - 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] ピペラジン-1-イル] - 2-フェニルプロパ-2-エンニトリル

(+) - 又は (-) - cis-6 - (4 - (5-クロロ-1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル) 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 - (5-クロロ-1 - (1-クロロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 1H-インドール-3-イル) 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 (-) - cis-6 - (4 - (ビス (4-フルオロフェニル) メチル) ピペリ

10

20

30

40

50

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 (-) -cis-6- (4- (5-クロロ-1- (オキセタン-3-イル) -1H-インドール-3-イル) 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 (-) -cis-6- (4- (5-クロロ-1- (オキセタン-3-イルメチル) -1H-インドール-3-イル) 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 (-) -cis-6- (4- (1- (2- (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) -5-クロロ-1H-インドール-3-イル) 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

(+) -又は (-) -cis-6- (4- (5-クロロ-1- (2-ヒドロキシエチル) -1H-インドール-3-イル) 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-cis-6- (4- (1- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピル) 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- (1- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン

20

rac- (4aR, 8aS) -6- (4- (1- (2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) エチル) 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- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) 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- (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) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン

30

(+) - (4aR, 8aS) -6- (4- ((R又はS) -1- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピル) 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- ((S又はR) -1- (4-フルオロフェニル) -3-ヒドロキシプロピル) 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 (-) -cis-6- (4- ((S又はR) -1- (2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) エチル) 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 (-) -cis-6- (4- ((R又はS) -1- (2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) エチル) 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

40

(+) 又は (-) -cis-6- (4- (5-メトキシピリジン-3-イル) 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 (-) -cis-6- (4- (ビス (4-フルオロフェニル) 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 (-) -cis-6- (4- ((4-クロロフェニル) ジフルオロメチル) 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

50

ジン-3 (4H) -オン

(+)又は(-)-cis-6-(4-(5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)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(-)-cis-6-(4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ジフルオロメチル)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

(+)又は(-)-cis-6-(4-(5-エチルピリジン-3-イル)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(-)-cis-6-(4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)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(-)-cis-6-(4-(6-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)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-(3R又は3S)-4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-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

(4aR,8aS)-6-(3S又は3R)-4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-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

(4aR,8aS)-6-(4R又は4S)-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-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

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

2-(4-フルオロフェニル)-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)アセトニトリル

(4aR,8aS)-6-(4-(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル)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

(4aR,8aS)-6-(4-(4-フルオロフェニル)(2,2,2-トリフルオロエトキシ)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-(1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)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-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)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-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)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

(4aR,8aS)-6-(3-(ビス(4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチ

10

20

30

40

50

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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (フルオロビス (4-フルオロフェニル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (1 - (4-フルオロフェニル) - 2 - (2, 2, 2
-トリフルオロエトキシ) エチル) 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 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (R又はS) - (4-フルオロフェニル) (2, 2
, 2-トリフルオロエトキシ) 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 (4H) -オン

(4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (S又はR) - (4-フルオロフェニル) (2, 2
, 2-トリフルオロエトキシ) 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 (4H) -オン

(4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (R又はS) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 2
- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチル) 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 (4
H) -オン

(4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (S又はR) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 2
- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチル) 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 (4
H) -オン

(4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (2-シクロプロピルピリジン-4-イル) 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 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [(S又はR) - (4-フルオロフェニル) - (3-
メトキシフェニル) 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 - (R又はS) - (4-フルオロフェニル) (3-メ
トキシフェニル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (S又はR) - (3-メトキシフェニル) (フェニ
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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (R又はS) - (3-メトキシフェニル) (フェニ
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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (S又はR) - (3 - (2-フルオロエトキシ) フ
ェニル) (フェニル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (S) - (4-フルオロフェニル) (フェニル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - (S又はR) - (4-フルオロフェニル) (フェニ
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

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [(S又はR) - (4-フルオロフェニル) - (4-
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 - [(R又はS) - [4 - (2-フルオロエトキシ) フ

10

20

30

40

50

エニル] -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- (S又はR) - (4-フルオロフェニル) (4-メトキシフェニル) 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- (R又はS) - (4-フルオロフェニル) (p-トリル) 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- (S又はR) - (3, 4-ジメトキシフェニル) (4-フルオロフェニル) 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- (R又はS) - (3, 4-ジメトキシフェニル) (フェニル) 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- (3- (1- (2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ) エチル) 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- (1- (2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ) エチル) 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- (4- (R又はS) - (4-フルオロフェニル) (フェニル) 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- (S又はR) -フェニル (m-トリル) 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- [(S又はR) - [4- (2-フルオロエトキシ) フェニル] -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- (S又はR) - (S) -3-メチルシクロヘキサ-2, 4-ジエン-1-イル) (フェニル) 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- (1- (2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) -2, 2, 2-トリフルオロエチル) 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- (ビス (4-フルオロフェニル) 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- [1- [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
 (4aR, 8aS) -6- [4- [(S又はR) -フェニル (p-トリル) 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- (R又はS) -フェニル (p-トリル) 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- (3-ベンズヒドリルアゼチジン-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- (4- (S又はR) - (3, 4-ジメトキシフェニル) (

10

20

30

40

50

フェニル) 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- ((R又はS) - (3, 4-ジメトキシフェニル) (4-フルオロフェニル) 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- ((R又はS) - (4-フルオロフェニル) (4-メトキシフェニル) 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- [3- [1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] 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- (1- (2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ) エチル) 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- (1- (4- (トリフルオロメチル) フェノキシ) エチル) 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- [4- [1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] 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- ((R又はS) - (3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) (4-フルオロフェニル) 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- ((S又はR) - (3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) (4-フルオロフェニル) 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- (3- ((R又はS) -1- (2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ) エチル) 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- ((S又はR) -1- (2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ) エチル) 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- ((R又はS) -1- (4- (トリフルオロメチル) フェノキシ) エチル) 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- ((S又はR) -1- (4- (トリフルオロメチル) フェノキシ) エチル) 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- (4- ((R又はS) - (4- (2-フルオロエトキシ) フェニル) (4-フルオロフェニル) 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- (5-メチル-6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) 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-フルオロフェニル) (3- (トリフルオロメチル) -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

(4aR, 8aS) -6- (3- ((S又はR) -1- (4- (トリフルオロメチル)

10

20

30

40

50

フェニル) エチル) 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- (R又はS) -1- (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) 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- (S又はR) - [(4-フルオロフェニル) - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) 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
 (4aR, 8aS) -6- [3- (R又はS) - [(4-フルオロフェニル) - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) 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
 (4aR, 8aS) -6- (4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル) 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- (R又はS) - (3- (2-フルオロエトキシ) フェニル) (フェニル) 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- (S又はR) - (4- (2-フルオロエトキシ) フェニル) (4-フルオロフェニル) 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- (3- (4-ブromoフェニル) 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
 (4aR, 8aS) -6- (3- (4'-クロロ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) 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'-クロロ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) 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', 4'-ジクロロ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) 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- (1- (R又はS) - (4- (トリフルオロメチル) フェニル) エトキシ) 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- (1- (S又はR) - (4- (トリフルオロメチル) フェニル) エトキシ) 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- (S又はR) - [1- (2-クロロ-4-フルオロフェニル) エトキシ] 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- (R又はS) - [1- (2-クロロ-4-フルオロフェニル) エトキシ] 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- [(R又はS) - (3, 4-ジメトキシフェニル) - (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
 (4aR, 8aS) -6- [4- [(S又はR) - (3, 4-ジメトキシフェニル) - (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
 (4aR, 8aS) -6- [3- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アゼチジ

10

20

30

40

50

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' - (トリフルオロメトキシ) - [1, 1' - ビフェ
ニル] - 4-イル) 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 - (4-ブROMOフェニル) - 3-フルオロアゼチジン-
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-ブROMOフェニル) - 3-ヒドロキシアゼチジン
- 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-ブROMOフェニル) - 3-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' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェ
ニル] - 4-イル) 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', 4' - ジフルオロ - [1, 1' - ビフェニル] -
4-イル) 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

4' - (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) - [1, 1' - ビフ
エニル] - 2-カルボニトリル

(4aR, 8aS) - 6 - (3 - (4 - (3-メトキシアゼチジン-1-イル) フェ
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]
[1] オキサジン-3 (4H) - オン

(4aR, 8aS) - 6 - (3 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン-1
-イル) フェニル) 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

2 - [4 - [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] フェニル] ベンズアミド

(4aR, 8aS) - 6 - (3 - (2-クロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4-イル)
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 - (4-ブROMO-3-クロロフェニル) 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

(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [4 - (4-クロロ-2-フルオロ-フェニル) フェ
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 - [4 - (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル) フェ
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 - [4 - [(R又はS) - (3, 4-ジメトキシフェニル) -
(3-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

(4aR, 8aS) - 6 - [4 - [(S又はR) - (3, 4-ジメトキシフェニル) -
(3-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

10

20

30

40

50

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (2' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3 - ((1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) フェニル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (3 - ブロモフェニル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (tert - ブチル) フェニル) 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

10

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - (4 - フェニルフェニル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - [2 - (ジフルオロメチル) フェニル] フェニル] 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (3' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) 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

20

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) フェニル) 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

30

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (1, 1 - ジフルオロエチル) フェニル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [(R又はS) - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - (4 - ピリジル) 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 - [(S又はR) - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - (4 - ピリジル) 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

40

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) フェニル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3, 3 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) フェニル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3 - (トリフルオロメトキシ) アゼチジン - 1 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - カルボニル) ヘキサヒドロ - 2 H - ピリド [4,

50

3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン

(4aR, 8aS) -6- (3- (6- (2, 4-ジクロロフェニル) ピリジン-3-イル) 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'-クロロ-4'- (メチルスルホニル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) 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- (4- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) フェニル) 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

(4aR, 8aS) -6- (4- (4-ブロモフェニル) 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

(4aR, 8aS) -6- [3- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] 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

2- [4- [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] フェニル] -5-クロロ-ベンゾニトリル

(4aR, 8aS) -6- [3- [4- [3- [(1S又は1R) -2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ] アゼチジン-1-イル] フェニル] 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- [4- [3- [(1R又は1S) -2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ] アゼチジン-1-イル] フェニル] 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- (4- (2- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) フェニル) 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

(4aR, 8aS) -6- (3- (4- (3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) フェニル) 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

(4aR, 8aS) -6- (3- (3-ブロモフェニル) ピロリジン-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- [4- (2-エチルピロリジン-1-イル) フェニル] 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

2- [4- [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] フェニル] -3-クロロ-ベンゾニトリル

(4aR, 8aS) -6- (3- (4- (2-シクロプロピルピロリジン-1-イル) フェニル) 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

(4aR, 8aS) -6- (4- (4-ブロモフェニル) 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

(4aR, 8aS) -6- (4- (2', 4'-ジクロロ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) 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- (4- (3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル) フェニル) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4,

10

20

30

40

50

3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン

(4aR, 8aS) -6 - (3 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) 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

(4aR, 8aS) -6 - (3 - (4 - (3 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) アゼチジン-1-イル) フェニル) 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

(4aR, 8aS) -6 - (3 - (4' -クロロ-2' - (メチルスルホニル) - [1, 1' -ビフェニル] -4-イル) 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 - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) 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 - [4 - [(R又はS) - (3-メチルスルホニルフェニル) - (3-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

(4aR, 8aS) -6 - [4 - [(S又はR) - (3-メチルスルホニルフェニル) - (3-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

(4aR, 8aS) -6 - [4 - [(R又はS) - (3-メチルスルホニルフェニル) - (4-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

(4aR, 8aS) -6 - [4 - [(S又はR) - (3-メチルスルホニルフェニル) - (4-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

(4aR, 8aS) -6 - (3 - (4 - (5-アザスピロ [2. 4] ヘプタン-5-イル) フェニル) 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

(4aR, 8aS) -6 - (3 - (4 - (ペンタフルオロ-1, 6-スルファニル) フェニル) 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

(4aR, 8aS) -6 - (3 - (5-クロロピリジン-2-イル) 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 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) 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

(4aR, 8aS) -6 - [3 - (6-メトキシピリジン-3-イル) 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 - (4-ブロモフェニル) ピロリジン-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-フェニルアゼチジン-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

(4aR, 8aS) -6 - (4-フェニルピペリジン-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

(4aR, 8aS) -6 - [3 - [4 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル] 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 - [4 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル

10

20

30

40

50

] フェニル] 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- [4- [(R又はS) - (3-メチルスルホニルフェニル)
 - (2-ピリジル) メチル] ピペリジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8
 a-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- [(S又はR) - (3-メチルスルホニルフェニル)
 - (2-ピリジル) メチル] ピペリジン-1-カルボニル] -4, 4a, 5, 7, 8, 8
 a-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- (6, 6-ジフルオロ-2-アザスピロ [3.
 3] ヘプタン-2-イル) フェニル] 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- (4- (8-オキサ-3-アザビシクロ [3. 2. 1
] オクタン-3-イル) フェニル) 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
 (4aR, 8aS) -6- (3- (5- (2, 4-ジクロロフェニル) ピリジン-2-
 イル) 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- (4- ((R又はS) -2- (トリフルオロメチル)
 ピロリジン-1-イル) フェニル) 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
 (4aR, 8aS) -6- (3- (4- ((S又はR) -2- (トリフルオロメチル)
 ピロリジン-1-イル) フェニル) 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
 (4aR, 8aS) -6- [3- [4- (1-ピペリジル) フェニル] 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- (4- ((R又はS) -3- (トリフルオロメチル)
 ピロリジン-1-イル) フェニル) 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
 (4aR, 8aS) -6- (3- (4- ((S又はR) -3- (トリフルオロメチル)
 ピロリジン-1-イル) フェニル) 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
 (4aR, 8aS) -6- [3- [4- (3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1
 -イル) フェニル] 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- [4- (3-フルオロ-3-メチル-アゼチジン-1
 -イル) フェニル] 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- (4- (3-フルオロアゼチジン-1-イル) フェニ
 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
 (4aR, 8aS) -6- (3- (3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェ
 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
 (4aR, 8aS) -6- (3- (3-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニ
 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
 (4aR, 8aS) -6- (3- (3, 5-ジフルオロ-4- (トリフルオロメトキシ
) フェニル) 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

10

20

30

40

50

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) フェニル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (5 - (2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピロリジン - 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (1 - ベンジル - 5 - クロロ - 1 H - インドール - 3 - イル) ピロリジン - 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 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) 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

20

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - [3 - (シクロプロピルメトキシ) アゼチジン - 1 - イル] フェニル] 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

5 - (1 - ((4 a R, 8 a S) - 3 - オキサオクタヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 6 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゾニトリル

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (1 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) フェニル) 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

30

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) フェニル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (2 - メチルアゼチジン - 1 - イル) フェニル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [フェニル (ピリダジン - 3 - 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

40

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] 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 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) 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

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - (S 又は R) - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] 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

50

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S) - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェ
ニル] 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-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) 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 (4 H) - オン
(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (3-クロロ-4 - (3-メチルアゼチジン-1-イル
ル) フェニル) 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 (4 H) - オン
(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - (オキセタン-3-イル) フェニル] 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
(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (3-クロロ-4 - (3, 3-ジフルオロアゼチジン
-1-イル) フェニル) 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 (4 H) - オン
(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (3 - (3-メチルアゼチジン-1-イル) - 4 - (
トリフルオロメトキシ) フェニル) 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 (4 H) - オン
(4 a R, 8 a S) - 6 - [(3 S又はR) - 3 - (3-ブロモフェニル) 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 R又はS) - 3 - (3-ブロモフェニル) 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 - (3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-
3-イル) フェニル] 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
(4 a R, 8 a S) - 6 - (2-メチル-3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニ
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 (4 H) - オン
(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン
-6-イル) 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 - (3-クロロ-5 - (2, 2, 2-トリフルオロエト
キシ) フェニル) ピロリジン-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 (4 H) - オン
メチル 2-メチル-2 - (4 - (1 - ((4 a R, 8 a S) - 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) フェニル) プロパノアート
(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (3, 5-ジクロロフェニル) ピロリジン-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 (4 H)
- オン
(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-
イル) フェニル) 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 (4 H) - オン
tert-ブチル (2 - (3 - ((1 - ((4 a R, 8 a S) - 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) (フェニル) メチル) フェノキシ) エチル) カルバマート
(4 a R, 8 a S) - 6 - ((R又はS) - 3 - (3-クロロ-5 - (2, 2, 2-ト

10

20

30

40

50

リフルオロエトキシ) フェニル) ピロリジン-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 a R, 8 a S) -6- ((S又はR) -3- (3-クロロ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル) ピロリジン-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 a R, 8 a S) -6- (3- (4- (tert-ブチル) -3-メトキシフェニル) 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

(4 a R, 8 a S) -6- (3- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) 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

(4 a R, 8 a S) -6- (3- (4-プロピルフェニル) 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

(4 a R, 8 a S) -6- (3- (4- (トリフルオロメトキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル) 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

(4 a R, 8 a S) -6- [3- [4- [[1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] フェニル] 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

(4 a R, 8 a S) -6- [3- [4- (2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル) フェニル] 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

(4 a R, 8 a S) -6- [3- (R又はS) - [4- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ) フェニル] 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

(4 a R, 8 a S) -6- [3- [4- (3-フルオロプロピル) フェニル] 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

(4 a R, 8 a S) -6- [3- (S又はR) - [4- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ) フェニル] 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

(4 a R, 8 a S) -6- [3- (4-シクロブチルフェニル) 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

(4 a R, 8 a S) -6- [3- (3-メトキシ-4-メチル-フェニル) 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

(4 a R, 8 a S) -6- (4- ((4-フルオロフェニル) ((1-メチル-5- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-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

(4 a R, 8 a S) -6- [4- [[3- (2-アミノエトキシ) フェニル] -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- [5- (2, 4-ジクロロフェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] アゼチジン-1-カルボニル] -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] 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

tert-ブチル N- [2- [3- [2- [3- [[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] -フェニル-メチル] フェノキシ] エチルアミノ] -3-オキソ-プロポキシ] エチル] カルバマート

tert-ブチル N- [2- [2- [3- [2- [3- [[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] -フェニル-メチル] フェノキシ] エチルアミノ] -3-オキソ-プロポキシ] エトキシ] エチル] カルバマート

(4 a R, 8 a S) -6- [3- [1- (2, 4-ジクロロフェニル) ピラゾール-3-イル] 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-プロポキシフェニル) 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

(4 a R, 8 a S) -6- [3- (3, 4-ジメチルフェニル) 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

2- [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] アゼチジン-3-イル] フェニル] -N-エチル-5-メチル-ベンズアミド

(4 a R, 8 a S) -6- [3- [4- (2, 2-ジメチルプロピル) フェニル] 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

(4 a R, 8 a S) -6- [3- (4-tert-ブトキシフェニル) 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

(4 a R, 8 a S) -6- [4- (5-クロロインドリン-1-イル) 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-クロロイソインドリン-2-イル) 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- (5'-クロロスピロ [シクロプロパン-1, 3'-インドリン] -1'-イル) 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-クロロイソインドリン-2-イル) 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- (5-クロロイソインドリン-2-イル) 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 S, 8 a S) -6- [4- [1- [2- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル] -5-クロロ-インドール-3-イル] 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 S, 8 a S) -6- [4- [5-クロロ-1- (2-ヒドロキシエチル) インドール-3-イル] 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- (5- (3- (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) アゼチジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリ

10

20

30

40

50

ド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン
(4 a R, 8 a S) -6 - (3 - (5 - (R又はS) -3 - (トリフルオロメチル)
ピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) 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
(4 a R, 8 a S) -6 - (3 - (5 - (S又はR) -3 - (トリフルオロメチル)
ピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) 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
(4 a R, 8 a S) -6 - [3 - [6 - [3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1
-イル] -3 -ピリジル] 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 - [3 - (R又はS) - (トリフルオロメチル)
ピロリジン-1-イル] -3 -ピリジル] 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 - [3 S -又は3 R - (トリフルオロメチル) ピ
ロリジン-1-イル] -3 -ピリジル] 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-テトラヒドロピラン-3-イルフェニル) 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
(4 a R, 8 a S) -6 - [3 - [2-メトキシ-4 - (2, 2, 2-トリフルオロエ
チル) フェニル] 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
(4 a R, 8 a S) -6 - (3 - (4 - (ネオペンチルオキシ) フェニル) 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
rac - (4 a R, 8 a S) -6 - [4 - (3-メトキシ-1-フェニル-プロピル) 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
rac - (4 a R, 8 a S) -6 - [4 - [フェニル (3-ピリジル) 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
rac - (4 a R, 8 a S) -6 - [4 - [(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール
-3-イル) -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
rac - (4 a R, 8 a S) -6 - [4 - (5-フルオロ-1-メチル-インドール-3-
イル) 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
tert-ブチル 3 - [5-クロロ-3 - [1 - [rac - (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] インドール-1-イル] アゼチジン-1-カル
ボキシラート
tert-ブチル 3 - [5-クロロ-3 - [1 - [rac - (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] インドール-1-イル] アゼチジン-1-カル
ボキシラート
rac - (4 a R, 8 a S) -6 - [4 - [1 - (2-クロロ-4-フルオロ-フェノキシ
) プロピル] 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
rac - (4 a R, 8 a S) -6 - [4 - [(2-クロロ-4-フルオロ-フェノキシ) -
シクロプロピル-メチル] ピペリジン-1-カルボニル] -4, 4 a, 5, 7, 8, 8 a

10

20

30

40

50

-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- [4- [(4-フルオロフェノキシ)-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
 rac- (4 a R, 8 a S) -6- [4- [5- (トリフルオロメチル) -2-ピリジル] 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
 rac- (4 a R, 8 a S) -6- [4- [シクロプロピルメトキシ- [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
 rac- (4 a R, 8 a S) -6- [4- [1- (4-フルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-エチル] ピペラジン-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- [4- [1- (4-フルオロフェニル) -2-メトキシ-エチル] ピペラジン-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- [4- [1- (3, 4-ジフルオロフェニル) -2-ヒドロキシ-エチル] ピペラジン-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- [4- [1- (3, 4-ジフルオロフェニル) -2-メトキシ-エチル] ピペラジン-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- [4- [1- (4, 4-ジフルオロ-1-ピペリジル) シクロプロピル] 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
 rac- (4 a R, 8 a S) -6- [4- [1- [4- (トリフルオロメチル) イミダゾール-1-イル] エチル] 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
 rac- (4 a R, 8 a S) -6- [4- [1- [4- (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] シクロプロピル] 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
 rac- (4 a R, 8 a S) -6- [4- [(4-tert-ブチルピラゾール-1-イル) - (4-フルオロフェニル) 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
 rac- (4 a R, 8 a S) -6- [4- [3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] オキシタン-3-イル] 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
 rac- (4 a R, 8 a S) -6- [4- [4- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] 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
 rac- (4 a R, 8 a S) -6- [4- [1- [4- (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] エチル] 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
 rac- (4 a R, 8 a S) -6- [4- [(4-フルオロフェニル) -モルホリノーメチル] 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
 rac- (4 a R, 8 a S) -6- [4- [(4-tert-ブチルオキサゾール-2-イル) -ジフルオロ-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
 rac- (4 a R, 8 a S) -6- [4- [1- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ

10

20

30

40

50

－エチル] ピペラジン－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－[4－[1－(4－クロロフェニル)－2－メトキシ－
エチル] ピペラジン－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－[4－[2－ヒドロキシ－1－[4－(トリフルオロメ
チル) フェニル] エチル] ピペラジン－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－[4－[2－メトキシ－1－[4－(トリフルオロメチ
ル) フェニル] エチル] ピペラジン－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－[4－(1－シクロヘキシル－2－メトキシ－エチル)
ピペラジン－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－[4－(1－シクロヘキシル－2－ヒドロキシ－エチル
) ピペラジン－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－[4－[1－(4－フルオロフェニル) シクロプロピル
] ピペラジン－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－[4－[2－(4－フルオロフェニル) シクロプロピル
] ピペラジン－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－[4－[1－(4－フルオロフェニル) シクロブチル]
ピペラジン－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－[4－[シクロプロピル－(4－フルオロフェニル) メ
チル] ピペラジン－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－[4－[シクロヘキシル－(4－フルオロフェニル) メ
チル] ピペラジン－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－[4－[(4－フルオロフェニル)－(4－ピリジル)
メチル] ピペラジン－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－[4－[2, 2, 2－トリフルオロ－1－(4－フルオ
ロフェニル) エチル] ピペラジン－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－[4－[(4－フルオロフェニル)－オキサゾール－5
－イル－メチル] ピペラジン－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－[4－[ビス(4－クロロフェニル) メチル] ピペラジ
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 S, 8 a S)－6－[4－[5－クロロ－1－(シクロプロピルメチル) イ
ンドール－3－イル] ピペラジン－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 S, 8 a S)－6－[4－[5－クロロ－1－(シクロプロピルメチル) イ
ンドール－3－イル] ピペラジン－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

rac-(4aR, 8aR)-6-[4-[5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)インドール-3-イル]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-(4-クロロフェニル)-(4-フルオロフェニル)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

rac-(4aR, 8aS)-6-(4-ベンズヒドリルピペラジン-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

rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]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

rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]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

rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]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

rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]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

rac-(4aR, 8aS)-6-[3-[1-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)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

rac-(4aR, 8aS)-6-[3-[5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)インドール-3-イル]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

から選択される、請求項1～48のいずれか一項記載の式(Ic)の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項50】

rac-cis-6-(4-(5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-3-イル)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-cis-6-(4-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)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-cis-6-(4-(1-(4-フルオロフェニル)-3-メトキシプロピル)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-cis-6-(4-(4-クロロフェニル)(フェニル)メチル)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；

(+)-cis-6-(4-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)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(-)-cis-6-(4-(5-クロロ-1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル)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(-)-cis-6-(4-(5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリ

10

20

30

40

50

ド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン;

rac-cis-6-(4-(1-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル)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-(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)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(-)-cis-6-(4-((R又はS)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)エチル)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

(+)又は(-)-cis-6-(4-((4-クロロフェニル)ジフルオロメチル)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;

(+)又は(-)-cis-6-(4-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)ジフルオロメチル)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;

(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボニル)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-((S又はR)-(4-フルオロフェニル)(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)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;

20

(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-(4-フルオロフェニル)-(3-メトキシフェニル)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-((R又はS)-(4-フルオロフェニル)(3-メトキシフェニル)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-((S又はR)-(3-(2-フルオロエトキシ)フェニル)(フェニル)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;

30

(4aR, 8aS)-6-(4-((3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)(4-フルオロフェニル)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-((S又はR)-(4-フルオロフェニル)(4-メトキシフェニル)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-((S又はR)-(3, 4-ジメトキシフェニル)(4-フルオロフェニル)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;

40

(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-(4-フルオロフェニル)(4-メトキシフェニル)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-((S又はR)-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)(4-フルオロフェニル)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-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]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-(2'-トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェ

50

ニル] - 4 - イル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (2' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (2', 4' - ジフルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) フェニル) 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;

10

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) フェニル] 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) フェニル] 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;

20

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3 - ((1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (tert - ブチル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシ) アゼチジン - 1 - イル) フェニル) 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;

30

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (1, 1 - ジフルオロエチル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3, 3 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3 - (トリフルオロメトキシ) アゼチジン - 1 - イル) フェニル) 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;

40

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (6 - (2, 4 - ジクロロフェニル) ピリジン - 3 - イル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - [3 - [(1 S 又は 1 R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ] アゼチジン - 1 - イル] フェニル] アゼチジン - 1 -

50

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 - [3 - [(1 R又は1 S) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ] アゼチジン-1-イル] フェニル] 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) アゼチジン-1-イル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (ペンタフルオロ-1, 6-スルファニル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (2 - フルオロ-4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル] 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] フェニル] 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - (6, 6-ジフルオロ-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) フェニル] 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (5 - (2, 4-ジクロロフェニル) ピリジン-2-イル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - ((R又はS) - 2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - ((S又はR) - 2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - ((R又はS) - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - ((S又はR) - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (3 - フルオロ-4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) 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,

10

20

30

40

50

4] オキサジン-3 (4H) -オン;

(4aR, 8aS) -6 - (3 - (3 - メチル-4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) 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;

(4aR, 8aS) -6 - (3 - (3, 5 -ジフルオロ-4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) 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;

(4aR, 8aS) -6 - (3 - (3 -クロロ-4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) 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;

(4aR, 8aS) -6 - ((R又はS) -3 - (3 -クロロ-5 - (2, 2, 2 -トリフルオロエトキシ) フェニル) ピロリジン-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 - ((S又はR) -3 - (3 -クロロ-5 - (2, 2, 2 -トリフルオロエトキシ) フェニル) ピロリジン-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 - (4 - (tert -ブチル) -3 -メトキシフェニル) 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;

(4aR, 8aS) -6 - (3 - (4 -プロピルフェニル) 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;

(4aR, 8aS) -6 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) -3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 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;

(4aR, 8aS) -6 - (3 - (5 - ((R又はS) -3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1 -イル) ピリジン-2 -イル) 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 - (5 - ((S又はR) -3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1 -イル) ピリジン-2 -イル) 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 - [6 - [3 - (R又はS) - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1 -イル] -3 -ピリジル] 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 - [6 - [3 - (S又はR) - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1 -イル] -3 -ピリジル] 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 - (4 -テトラヒドロピラン-3 -イルフェニル) 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 - [2 -メトキシ-4 - (2, 2, 2 -トリフルオロエチル) フェニル] 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; 及び

(4aR, 8aS) -6 - (3 - (4 - (ネオペンチルオキシ) フェニル) 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

から選択される、請求項1～48のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項51】

請求項1～50のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物を製造するプロセスであって、

10

20

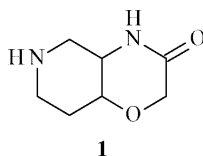
30

40

50

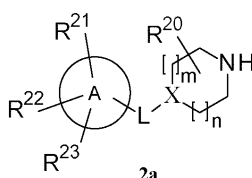
4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-4H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3-オン(1)

【化21】



を複素環式アミン2a(式中、A、L、X、m、n、及びR²⁰~R²³は、請求項1~50のいずれか一項記載のとおりである)

【化22】



と、塩基及び尿素形成試薬の存在下で反応させて、
前記式(Ic)の化合物を形成すること
を含む、プロセス。

【請求項52】

式(Ic)の化合物のモノアシルグリセロールリパーゼについてのIC₅₀が、10μM未満である、請求項1~50のいずれか一項記載の式(Ic)の化合物。

【請求項53】

治療的活性物質として使用するための、請求項1~50及び52のいずれか一項記載の式(Ic)の化合物。

【請求項54】

請求項1~50及び52のいずれか一項記載の式(Ic)の化合物と治療的に不活性な担体とを含む医薬組成物。

【請求項55】

哺乳類における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、ガン、及び／又は精神障害を処置又は予防するための、請求項54記載の医薬組成物。

【請求項56】

哺乳類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、偏頭痛、うつ病、肝細胞ガン、結腸ガン発生、卵巣ガン、神経因性疼痛、化学療法誘導神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、及び／又は疼痛に関連する痙攣を処置又は予防するための、請求項54記載の医薬組成物。

【請求項57】

哺乳類における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、ガン、及び／又は精神障害の処置又は予防において使用するための、請求項1~50及び52のいずれか一項記載の式(Ic)の化合物。

【請求項58】

哺乳類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、偏頭痛、うつ病、肝細胞ガン、結腸ガン発生、卵巣ガン、神経因性疼痛、化学療法誘導神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、及び／又は疼痛に関連する痙攣の処置又は予防において使用するための、請求項1~50及び52のいずれか一項記載の式(Ic)の化合物。

【請求項59】

哺乳類における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、ガン、及び／又は精神障害を処置又は

予防するための医薬を調製するための、請求項 1 ～ 5 0 及び 5 2 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物の使用。

【請求項 6 0】

哺乳類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、偏頭痛、うつ病、肝細胞ガン、結腸ガン発生、卵巣ガン、神経因性疼痛、化学療法誘導神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、及び／又は疼痛に関連する痙攣を処置又は予防するための医薬を調製するための、請求項 1 ～ 5 0 及び 5 2 のいずれか一項記載の式 (Ic) の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、哺乳類における処置又は予防に有用な有機化合物、特に、哺乳類における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、ガン、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、偏頭痛、及び／又はうつ病を処置又は予防する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】

【0002】

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、その生物学的作用を発揮するシグナル伝達脂質である。エンドカンナビノイドは、神経炎症、神経変性、及び組織再生を含む複数の生理学的プロセスを調節する (非特許文献 1)。脳では、ジアシルグリセロールリパーゼ (DAGL) によって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) が生成され、そして、モノアシルグリセロールリパーゼ MAGL によって加水分解される。MAGL は、2-AG の 85 % を加水分解し；残りの 15 % は、ABHD6 及び ABHD12 によって加水分解される (非特許文献 2)。MAGL は、脳全体にわたって、そして、ニューロン、星状細胞、乏突起膠細胞、及び小グリア細胞を含むほとんどの脳細胞型で発現する (非特許文献 3、4)。2-AG の加水分解の結果、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) が形成される。炎症組織では AA の酸化的代謝が増加する。炎症プロセスに関与しているアラキドン酸の酸化には 2 つの主な酵素経路 (PG を生成するシクロオキシゲナーゼ及び LT を生成する 5-リポキシゲナーゼ) が存在する。炎症中に形成される様々なシクロオキシゲナーゼ生成物のうち、PGE₂ が最も重要なものの 1 つである。これら生成物は、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で検出されており、そして、炎症応答及び疾患進行の一因となると考えられる。MAGL 欠損マウス (Mgll^{-/-}) は、神経系において劇的に低い 2-AG ヒドロラーゼ活性及び高い 2-AG レベルを示すが、アナンダミド (AEA) を含む他のアラキドノイルを含有するリン脂質及び中性脂質の種、並びに他の遊離脂肪酸は変化しない。逆に、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、AA 及び AA 由来のプロスタグランジン並びに他のエイコサノイドのレベルは大きく減少する。ホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) 酵素が AA の主な供給源であるとみられているが、cPLA₂ 欠損マウスは、その脳における AA レベルが変化しておらず、このことは、AA 生成及び脳炎症プロセスの制御についての脳内における MAGL の重要な役割を補強する。

20

30

40

【0003】

神経炎症は、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、及び不安等の精神障害、及び偏頭痛) を含むがこれらに限定されない脳の疾患に特徴的な共通の病理学的変化である。脳では、エイコサノイド及びプロスタグランジンの生成が、神経炎症プロセスを制御する。炎症促進剤であるリポ多糖類 (LPS) は、脳内エイコサノイドをロバストに時間依存的に増加させるが、これは Mgll^{-/-} マウスでは顕著に鈍くなる。また

50

、LPS処理は、インターロイキン-1-a (IL-1-a)、IL-1b、IL-6、及び腫瘍壊死因子-a (TNF-a)を含む炎症促進性サイトカインの広範な増加も誘導するが、これはMgLL-マウスでは妨げられる。

【0004】

神経炎症は、中枢神経系の先天性免疫細胞、ミクログリア、及び星状細胞の活性化を特徴とする。抗炎症薬は、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することができると報告されている（非特許文献5）。重要なことに、MAGL活性を遺伝的及び／又は薬理的に破壊することによっても、脳内のミクログリア細胞のLPSによって誘導される活性化がブロックされる（非特許文献2）。

【0005】

更に、MAGL活性の遺伝的及び／又は薬理的破壊は、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がこれらに限定されない神経変性の幾つかの動物モデルにおいて保護的であることが示されている。例えば、不可逆的MAGL阻害剤が、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（非特許文献6）。このような阻害剤を全身注射すると、2-AGレベルの増大、AAレベルの低下、及び関連するエイコサノイドの生成、並びにLPSによって誘導される神経炎症後のサイトカイン生成及びミクログリア活性化の阻止を含むMgLL-マウスの表現型が脳内で再現され（非特許文献2）、まとめると、MAGLが新薬の開発につながる標的であることが確認される。

【0006】

MAGL活性の遺伝的及び／又は薬理的破壊に続いて、脳内におけるMAGLの天然基質である2-AGの内因性レベルが増大する。2-AGは、例えばマウスにおいて抗侵害受容作用を伴う疼痛に対して（非特許文献7）及び慢性ストレスモデルにおいてうつ病等の精神障害に対して（非特許文献8）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形成細胞である乏突起膠細胞（OL）及びその前駆体（OPC）は、その膜上でカンナビノイド受容体2（CB2）を発現する。2-AGは、CB1及びCB2の受容体の内因性リガンドである。カンナビノイド及びMAGLの薬理的阻害はいずれも、興奮毒性侵襲に対するOL及びOPCの脆弱性を減弱することが報告されているので、神経保護的である可能性がある（非特許文献9）。更に、MAGLの薬理的阻害は、マウスの脳内のミエリン形成OLの数を増加させ、このことは、MAGL阻害がインビボでミエリン形成OLにおけるOPCの分化を促進し得ることを示唆する（非特許文献10）。また、MAGLの阻害は、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ている（非特許文献11）。

【0008】

最後に、近年、ガン研究において代謝、特に脂質代謝が非常に重要であると言われている。研究者らは、デノボ脂質合成が腫瘍の発達において重要な役割を果たすと考えている。エンドカンナビノイドが、抗増殖、アポトーシス誘導、及び抗転移の効果を含む抗腫瘍作用を有することを、多くの研究が示している。MAGLは、脂質代謝及びエンドカンナビノイド系の両方の重要な分解酵素として、更には、遺伝子発現シグネチャーの一部として、腫瘍化の様々な局面に寄与している（非特許文献12～14）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【文献】Iannotti, F.A., et al., Progress in lipid research 2016, 62, 107-28
Nomura, D.K., et al., Science 2011, 334, 809
Chanda, P.K., et al., Molecular pharmacology 2010, 78, 996
Viader, A., et al., Cell reports 2015, 12, 798
Lleo A., Cell Mol Life Sci. 2007, 64, 1403

Long, J.Z., et al., Nature chemical biology 2009, 5, 37
 Ignatowska-Jankowska B. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2015, 353, 424
 Zhong P. et al., Neuropsychopharmacology 2014, 39, 1763
 Bernal-Chico, A., et al., Glia 2015, 63, 163
 Alpar, A., et al., Nature communications 2014, 5, 4421
 Feliu A. et al., Journal of Neuroscience 2017, 37 (35), 8385
 Qin, H., et al., Cell Biochem. Biophys. 2014, 70, 33
 Nomura DK et al., Cell 2009, 140(1), 49-61
 Nomura DK et al., Chem. Biol. 2011, 18(7), 846-856

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

MAGLの作用及び活性化の抑制は、神経炎症、神経変性疾患、疼痛、ガン、及び精神障害を処置又は予防するための有望な新規治療ストラテジである。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規治療ストラテジである。したがって、新規MAGL阻害剤に対する高いアンメットメディカルニーズが存在する。

【課題を解決するための手段】

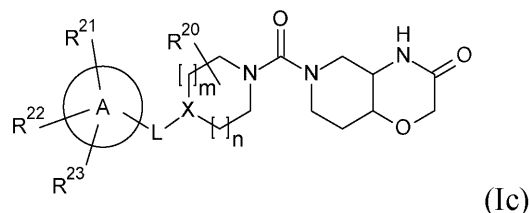
【0011】

発明の概要

【0012】

第1の態様では、本発明は、式(Ic)の化合物

【化1】



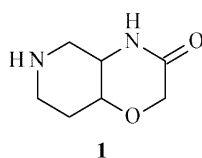
(式中、A、L、X、m、n、及び $R^{20} \sim R^{23}$ は、本明細書中に定義されるとおりである)を提供する。

【0013】

更なる態様では、本発明は、本明細書中に記載の式(Ic)の化合物を製造するプロセスであって、

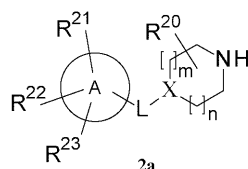
4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-4H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3-オン(1)

【化2】



を複素環式アミン2a(式中、A、L、X、m、n、及び $R^{20} \sim R^{23}$ は、本明細書中に定義されるとおりである)

【化 3】



と、塩基及び尿素形成試薬の存在下で反応させて、該式 (Ic) の化合物を形成することを含む、プロセスを提供する。

【0014】

更なる態様では、本発明は、本明細書中に記載のプロセスに従って製造したときの、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物を提供する。

【0015】

更なる態様では、本発明は、治療的活性物質として使用するための、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物を提供する。

【0016】

更なる態様では、本発明は、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物と治療的に不活性な担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0017】

更なる態様では、本発明は、哺乳類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、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物の使用を提供する。

【0018】

更なる態様では、本発明は、哺乳類における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、ガン、及び／又は精神障害を処置又は予防するための、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物の使用を提供する。

【0019】

更なる態様では、本発明は、哺乳類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、偏頭痛、うつ病、肝細胞ガン、結腸ガン発生、卵巣ガン、神経因性疼痛、化学療法誘導神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、及び／又は疼痛に関連する痙攣を処置又は予防するための、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物の使用を提供する。

【0020】

更なる態様では、本発明は、哺乳類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において使用するための、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物を提供する。

【0021】

更なる態様では、本発明は、哺乳類における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、ガン、及び／又は精神障害の処置又は予防において使用するための、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物を提供する。

【0022】

更なる態様では、本発明は、哺乳類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、偏頭痛、うつ病、肝細胞ガン、結腸ガン発生、卵巣ガン、神経因性疼痛、化学療法誘導神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、及び／又は疼痛に関連する痙攣の処置又は予防において使用するための、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物を提供する。

【0023】

更なる態様では、本発明は、哺乳類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医薬を調製するための、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物の使用を提供する。

【0024】

更なる態様では、本発明は、哺乳類における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、ガン、及び／又は精神障害を処置又は予防するための医薬を調製するための、本明細書中に記載の

式 (Ic) の化合物の使用を提供する。

【0025】

更なる態様では、本発明は、哺乳類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、偏頭痛、うつ病、肝細胞ガン、結腸ガン発生、卵巣ガン、神経因性疼痛、化学療法誘導神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、及び／又は疼痛に関連する痙攣を処置又は予防するための医薬を調製するための、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物の使用を提供する。

【0026】

更なる態様では、本発明は、哺乳類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あって、有効量の本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物を該哺乳類に投与することを含む、方法を提供する。

10

【0027】

更なる態様では、本発明は、哺乳類における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、ガン、及び／又は精神障害を処置又は予防する方法であって、有効量の本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物を該哺乳類に投与することを含む、方法を提供する。

【0028】

更なる態様では、本発明は、哺乳類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、偏頭痛、うつ病、肝細胞ガン、結腸ガン発生、卵巣ガン、神経因性疼痛、化学療法誘導神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、及び／又は疼痛に関連する痙攣を処置又は予防する方法であって、有効量の本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物を該哺乳類に投与することを含む、方法を提供する。

20

【発明を実施するための形態】

【0029】

発明の詳細な説明

【0030】

定義

【0031】

本発明の特定の態様、実施態様、又は実施例に関連して記載される特色、整数、特徴、化合物、化学部分、又は基は、不適合でない限り、本明細書中に記載の任意の他の態様、実施態様、又は実施例にも適用可能であると理解されるべきである。この明細書（任意の添付の特許請求の範囲、要約書、及び図面を含む）に開示される特色の全て、及び／又はこのように開示される任意の方法若しくはプロセスの工程の全てを、このような特色及び／又は工程のうちの少なくとも幾つかが相互排他的である場合の組み合わせを除いて、任意の組み合わせで組み合わせよう。本発明は、任意の前述の実施態様の詳細に限定される訳ではない。本発明は、この明細書（任意の添付の特許請求の範囲、要約書、及び図面を含む）に開示される特色のうちの任意の新規のもの若しくは任意の新規の組み合わせ、又はこのように開示される任意の方法若しくはプロセスの工程の任意の新規のもの若しくは任意の新規の組み合わせにも及ぶ。

30

【0032】

用語「アルキル」とは、1～12個の炭素原子の一価又は多価、例えば一価又は二価の直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素基を指す。幾つかの好ましい実施態様では、アルキル基は、1～6個の炭素原子、例えば、1、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を含有する。他の実施態様では、アルキル基は、1～3個の炭素原子、例えば、1、2、又は3個の炭素原子を含有する。アルキルの幾つかの非限定的な例は、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-ジメチルプロピルを含む。アルキルの特に好ましいが非限定的な例は、メチルである。アルキル基は、置換されていてもよい。したがって、用語「置換アルキル」とは、アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1個が、本明細書中に記載の置換基によって、好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルアルコキシ、トリアルキ

40

50

ルシリルオキシ、置換又は非置換のシクロアルキル、及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択される置換基によって置換されているアルキル基を指す。最も好ましくは、「置換アルキル」とは、アルキル基の水素原子のうちの1、2、又は3個が、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールアルコキシ、トリアルキルシリルオキシ、置換又は非置換のシクロアルキル、及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択される置換基によって置換されているアルキル基を指す。置換アルキルの具体的であるが非限定的な例は、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、トリフルオロメチル、オキセタン-3-イル-メチル、(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル)メチル、シクロプロピルメチル、1-(クロロメチル)-2-ヒドロキシエチル、2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル、及びベンジルオキシメチルである。

10

【0033】

用語「アルコキシ」とは、酸素原子を介して親分子の部分に結合している、既に定義したとおりのアルキル基を指す。特に指定しない限り、アルコキシ基は、1~12個の炭素原子を含有する。幾つかの好ましい実施態様では、アルコキシ基は、1~6個の炭素原子を含有する。他の実施態様では、アルコキシ基は、1~4個の炭素原子を含有する。更に他の実施態様では、アルコキシ基は、1~3個の炭素原子を含有する。アルコキシ基の幾つかの非限定的な例は、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-ブトキシを含む。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。

20

【0034】

用語「ハロゲン」又は「ハロ」とは、フルオロ(F)、クロロ(Cl)、ブromo(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romo(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。

【0035】

用語「シクロアルキル」とは、本明細書中で使用するとき、3~10個の環炭素原子の飽和又は部分不飽和の単環式又は二環式の炭化水素基を指す。幾つかの好ましい実施態様では、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、共通の2個の炭素原子を有する2個の飽和炭素環からなるシクロアルキル部分(すなわち、2個の環を分離している架橋が、単結合又は1若しくは2個の環原子の鎖のいずれかである)及びスピロ環式部分(すなわち、2個の環が1個の共通の環原子を介して接続されている)を指す。好ましくは、シクロアルキル基は、3~6個の環炭素原子、例えば、3、4、5、又は6個の炭素原子の飽和単環式炭化水素基である。シクロアルキルの幾つかの非限定的な例は、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を含む。

30

【0036】

用語「シクロアルキルオキシ」とは、オキシ基で置換されており、そして、該オキシ基を介して親分子の部分に結合している基シクロアルキル-O-、すなわち、シクロアルキル基を指す。

40

【0037】

用語「ヘテロシクリル」とは、本明細書中で使用するとき、3~10個の環原子、好ましくは3~8個の環原子の飽和又は部分不飽和の単環式又は二環式、好ましくは単環式の環系であって、該環原子のうちの1、2、又は3個が、N、O、及びSから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である環系を指す。好ましくは、該環原子のうちの1~2個がN及びOから選択され、残りの環原子が炭素である。「二環式ヘテロシクリル」とは、共通の2個の環原子を有する2個の環からなる複素環式部分(すなわち、2個の環を分離している架橋が、単結合又は1若しくは2個の環原子の鎖のいずれかである)及びスピロ環式部分(すなわち、2個の環が1個の共通の環原子を介して接続されている)を指す。単環式ヘテロシクリル基の幾つかの非限定的な例は、アゼチジン-3-イル、ア

50

ゼチジン-2-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-2-イル、2-オキソピロロリジン-1-イル、2-オキソピロロリジン-3-イル、5-オキソピロロリジン-2-イル、5-オキソピロロリジン-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、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、モルホリノ、モルホリン-2-イル、及びモルホリン-3-イルを含む。ヘテロシクリル基は、置換されていてもよい。したがって、用語「置換ヘテロシクリル」とは、ヘテロシクリル基の水素原子のうちの少なくとも1個が、本明細書中に記載の置換基によって、好ましくは、置換又は非置換のアルキル、ハロゲン、及びアルコキシから選択される置換基によって置換されているヘテロシクリル基であって、該置換アルキルが、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アリールアルコキシ、及びシクロアルキルから選択される1～3個の置換基で置換されているヘテロシクリル基を指す。最も好ましくは、「置換ヘテロシクリル」とは、ヘテロシクリル基の水素原子のうちの1～2個が、置換又は非置換のアルキル、ハロゲン、及びアルコキシから選択される置換基によって置換されているヘテロシクリル基であって、該置換アルキルが、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アリールアルコキシ、及びシクロアルキルから選択される1～3個の置換基で置換されているヘテロシクリル基を指す。置換ヘテロシクリルの具体的であるが非限定的な例は、2-メチル-5-オキソ-ピロリジン-1-イル、4, 4-ジフルオロ-1-ピペリジル、1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル、及び1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-2-イルである。

【0038】

用語「ヘテロシクリルオキシ」とは、基ヘテロシクリル-O-、すなわち、オキシ基で置換されており、そして、該オキシ基を介して親分子の部分に結合しているヘテロシクリル基を指す。ヘテロシクリルオキシ基の非限定的な例は、オキセタニルオキシ、例えば、オキセタン-3-イルオキシである。

【0039】

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、そして、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式環系であって、該系における少なくとも1個の環が芳香族である環系を指す。アリールの幾つかの非限定的な例は、フェニル及び9H-フルオレニル（例えば、9H-フルオレン-9-イル）を含む。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。アリール基は、置換されていてもよい。したがって、用語「置換アリール」とは、アリール基の水素原子のうちの少なくとも1個が、本明細書中に記載の置換基によって、例えば、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキルアルキル、置換又は非置換のシクロアルキルオキシ、置換又は非置換のシクロアルキルオキシアルキル、置換又は非置換のシクロアルキルアルコキシ、置換又は非置換のヘテロシクリル、置換又は非置換のヘテロシクリルオキシ、置換又は非置換のアリール、及び置換又は非置換のアリールオキシから選択される置換基によって置換されているアリール基を指す。好ましくは、用語「置換アリール」とは、アリール基の水素原子のうちの少なくとも1個がハロゲン及びハロアルキルから選択される置換基によって置換されているアリール基を指す。最も好ましくは、「置換アリール」とは、アリール基の水素原子のうちの1～3個が、ハロゲン及びハロアルキルから選択される置換基によって置換されているアリール基を指す。置換アリールの具体的であるが非限定的な例は、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、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、及び3, 4-ジフルオロフェニルである。

【0040】

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、そして、より好ましくは5～10個の環員を有する一価又は多価の単環式、二環式、又は三環式、好ましくは二環式の環系であって、該系における少なくとも1個の環が芳香族で

あり、そして、該系における少なくとも1個の環が、1個以上のヘテロ原子を含有する環系を指す。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。ヘテロアリールの幾つかの非限定的な例は、スピロ〔シクロプロパン-1,3'-インドリン〕（例えば、スピロ〔シクロプロパン-1,3'-インドリン〕-1'-イル）、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、インドール-1-イル、1H-インドール-2-イル、1H-インドール-3-イル、1H-インドール-4-イル、1H-インドール-5-イル、1H-インドール-6-イル、1H-インドール-7-イル、1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル、1,2-ベンゾオキサゾール-4-イル、1,2-ベンゾオキサゾール-5-イル、1,2-ベンゾオキサゾール-6-イル、1,2-ベンゾオキサゾール-7-イル、1H-インダゾール-3-イル、1H-インダゾール-4-イル、1H-インダゾール-5-イル、1H-インダゾール-6-イル、1H-インダゾール-7-イル、ピラゾール-1-イル、1H-ピラゾール-3-イル、1H-ピラゾール-4-イル、1H-ピラゾール-5-イル、イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-2-イル、1H-イミダゾール-4-イル、1H-イミダゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、及びオキサゾール-5-イルを含む。ヘテロアリールの特に好ましいが非限定的な例は、インドリル、特に1H-インドール-3-イルである。ヘテロアリール基は、置換されていてもよい。したがって、用語「置換ヘテロアリール」とは、ヘテロアリール基の水素原子のうちの少なくとも1個が、本明細書中に記載の置換基によって、好ましくは、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びアルコキシカルボニルで置換されているヘテロシクリルから選択される置換基によって置換されているヘテロアリール基であって、置換アルキルが、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、トリアルキルシリルオキシ、シクロアルキル、及びアルコキシカルボニルで置換されているヘテロシクリルから選択される1～3個の置換基で置換されているヘテロアリール基を指す。最も好ましくは、「置換ヘテロアリール」とは、ヘテロアリール基の水素原子のうちの1～2個が、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びアルコキシカルボニルで置換されているヘテロシクリルから選択される置換基によって置換されているヘテロアリール基であって、置換アルキルが、ハロゲン、ヒドロキシ、ヘテロシクリル、トリアルキルシリルオキシ、シクロアルキル、及びアルコキシカルボニルで置換されているヘテロシクリルから選択される1～3個の置換基で置換されているヘテロアリール基を指す。置換ヘテロアリールの具体的であるが非限定的な例は、5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、5-フルオロ-1-メチル-インドール-3-イル、5-クロロ-1-メチル-インドール-3-イル、5-クロロ-1-シクロプロピル-インドール-3-イル、5-クロロ-1-オキセタン-インドール-3-イル、5-クロロ-1-(オキセタン-3-イルメチル)-インドール-3-イル、5-クロロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-インドール-3-イル、1-(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル)-5-クロロ-インドール-3-イル、1-[(1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル)メチル]-5-クロロ-インドール-3-イル、5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル、5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル、4-(トリフルオロメチル)-イミダゾール-1-イル、4-(トリフルオロメチル)-ピラゾール-1-イル、4-tert-ブチルピラゾール-1-イル、4-tert-ブチルオキサゾール-2-イル、5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-インドール-3-イル、6-フルオロ-1H-インドール-3-イル、5-フルオロ-1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル、5-クロロ-1H-インドール-3-イル、1-メチルインダゾール-5-イル、5-クロロ-1-[1-(クロロメチル)-2-ヒドロキシ-エチル]-インドール-3-イル、及び1-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-5-クロロ-インドール-3-イルである。

[0041]

10

20

30

40

50

用語「ヒドロキシ」とは、 $-OH$ 基を指す。

【0042】

用語「シアノ」とは、 $-CN$ （ニトリル）基を指す。

【0043】

用語「シクロアルキルアルキル」とは、アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1個がシクロアルキル基によって置換されているアルキル基を指す。好ましくは、「シクロアルキルアルキル」とは、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個の水素原子がシクロアルキル基によって置換されているアルキル基を指す。シクロアルキルアルキルの特に好ましいが非限定的な例は、シクロプロピルメチルである。

【0044】

用語「ハロアルキル」とは、アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1個がハロゲン原子、好ましくはフルオロによって置換されているアルキル基を指す。好ましくは、「ハロアルキル」とは、アルキル基の1、2、又は3個の水素原子がハロゲン原子、最も好ましくはフルオロによって置換されているアルキル基を指す。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及びトリフルオロエチルである。

【0045】

用語「ハロアルコキシ」とは、アルコキシ基の水素原子のうちの少なくとも1個がハロゲン原子、好ましくはフルオロによって置換されているアルコキシ基を指す。好ましくは、「ハロアルコキシ」とは、アルコキシ基の1、2、又は3個の水素原子がハロゲン原子、最も好ましくはフルオロによって置換されているアルコキシ基を指す。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（ $-OCF_3$ ）である。

【0046】

用語「シクロアルキルアルコキシ」とは、アルコキシ基の水素原子のうちの少なくとも1個がシクロアルキル基によって置換されているアルコキシ基を指す。好ましくは、「シクロアルキルアルコキシ」とは、アルコキシ基の1、2、又は3個の水素原子、最も好ましくは1個の水素原子がシクロアルキル基によって置換されているアルコキシ基を指す。シクロアルキルアルコキシの特に好ましいが非限定的な例は、シクロプロピルメトキシである。

【0047】

用語「シクロアルキルオキシアルキル」とは、アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1個が、本明細書中に定義されるシクロアルキルオキシ基によって置換されているアルキル基を指す。好ましくは、「シクロアルキルオキシアルキル」とは、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個の水素原子がシクロアルキルオキシ基によって置換されているアルキル基を指す。シクロアルキルオキシアルキルの特に好ましいが非限定的な例は、シクロプロポキシメチルである。

【0048】

用語「ヒドロキシアルキル」とは、アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1個がヒドロキシ基によって置換されているアルキル基を指す。好ましくは、「シクロアルキル」とは、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個の水素原子がヒドロキシ基によって置換されているアルキル基を指す。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。

【0049】

用語「アリールアルコキシ」とは、アルコキシ基の水素原子のうちの少なくとも1個がアリール基によって置換されているアルコキシ基を指す。好ましくは、「アリールアルコキシ」とは、アルコキシ基の1、2、又は3個の水素原子、最も好ましくは1個の水素原子がアリール基によって置換されているアルコキシ基を指す。アリールアルコキシの特に好ましいが非限定的な例は、ベンジルオキシである。

【0050】

用語「アリールアルコシアルキル」とは、アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1個が、本明細書中に定義されるアリールアルコキシ基によって置換されているアルキル基を指す。好ましくは、「アリールアルコシアルキル」とは、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個の水素原子がアリールアルコキシ基によって置換されているアルキル基を指す。アリールアルコシアルキルの特に好ましいが非限定的な例は、ベンジルオキシメチルである。

【0051】

用語「アルコシアルキル」とは、アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1個がアルコキシ基によって置換されているアルキル基を指す。好ましくは、「アルコシアルキル」とは、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個の水素原子がアルコキシ基によって置換されているアルキル基を指す。アルコシアルキルの特に好ましいが非限定的な例は、2-メトキシエチルである。

10

【0052】

用語「アルコシカルボニル」とは、基アルキル-O-C(O)-（すなわち、アルキルエステル）を指す。

【0053】

用語「トリアルキルシリルオキシ」とは、基(アルキル)₃Si-O-を指す。トリアルキルシリルオキシの特に好ましいが非限定的な例は、[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシである。

【0054】

用語「ハロアリール」とは、アリール基の水素原子のうちの少なくとも1個がハロゲン原子によって置換されているアリール基を指す。好ましくは、「ハロアリール」とは、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個の水素原子がハロゲン原子によって置換されているアリール基を指す。ハロアリールの特に好ましいが非限定的な例は、フルオロフェニル、特に4-フルオロフェニルである。

20

【0055】

用語「薬学的に許容し得る塩」は、生物学的効果を保持し、そして、生物学的に若しくは他の点で望ましくないものではない遊離塩基又は遊離酸の特性を保持している塩を指す。該塩は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等、特に、塩酸）及び有機酸（例えば、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、N-アセチルシステイン等）と共に形成される。更に、これら塩は、遊離酸に無機塩基又は有機塩基を付加することによって調製してもよい。無機塩基から誘導される塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウムの塩等を含むが、これらに限定されない。有機塩基から誘導される塩は、一級、二級、及び三級のアミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、並びに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、ポリイミンの樹脂等の塩を含むが、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し得る塩は、塩酸塩である。

30

【0056】

用語「薬学的に許容し得るエステル」とは、インビボで加水分解するエステルを指し、そして、ヒトの体内で容易に崩壊して親化合物又はその塩が残るものを含む。好適なエステル基は、例えば、薬学的に許容し得る脂肪族カルボン酸、特に、各アルキル又はアルケニルの部分が有利には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、及びアルカン二酸に由来するものを含む。具体的なエステルの代表例は、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、アクリル酸エステル、及びエチルコハク酸エステルを含むが、これらに限定されない。薬学的に許容し得るプロ

40

50

ドラッグの種類の例は、Higuchi and Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series及びRoche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に記載されている。

【0057】

用語「保護基」(PG)とは、合成化学において従来それに関係する意味では、別の保護されていない反応性部位で選択的に化学反応を実行することができるように、多官能性化合物におけるある反応性部位を選択的にブロックする基を意味する。保護基は、適切な時点で除去することができる。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。更に特定の保護基は、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。より具体的な保護基は、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" by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.に記載されている。

10

【0058】

用語「尿素形成試薬」とは、第1のアミンを、第2のアミンと反応する種にして、尿素誘導体を形成することができる化学化合物を指す。尿素形成試薬の非限定的な例は、ビス(トリクロロメチル)カーボナート、ホスゲン、トリクロロメチルクロロホルム、(4-ニトロフェニル)カーボナート、及び1, 1'-カルボニルジイミダゾールを含む。G. Sartori et al., Green Chemistry 2000, 2, 140に記載されている尿素形成試薬は、参照により本明細書中に援用される。

20

【0059】

式(I)の化合物は、幾つかの不斉中心を含有していてもよく、そして、光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体の混合物(例えば、ラセミ体)、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のラセミ体、又はジアステレオ異性体のラセミ体の混合物の形態で存在することができる。

【0060】

Cahn-Ingold-Prelog規則に従って、不斉炭素原子は、「R」又は「S」の立体配置をとることができる。

30

【0061】

略記「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」は、本明細書中では互換的に使用される。

【0062】

用語「処置」は、本明細書中で使用するとき、以下を含む：(1)状態、障害、若しくは病態を阻害する(例えば、疾患、その少なくとも1つの臨床症状若しくは潜在性症状の発現、又は維持療法の場合はその再発を抑止、低減、又は遅延する)；及び／又は(2)病態を軽減する(即ち、状態、障害、若しくは病態、又はその臨床症状若しくは潜在性症状のうちの少なくとも1つの後退を引き起こす)。処置される患者にとっての利益は、統計的に有意であるか、又は患者若しくは医師に少なくとも認知可能である。しかし、疾患を処置するために患者に医薬を投与するとき、転帰が常に有効な処置になる訳ではないことが理解される。

40

【0063】

用語「予防」とは、本明細書中で使用するとき、状態、障害、又は病態に罹患している可能性があるか又は罹患しやすい可能性があるが、該状態、障害、又は病態の臨床症状又は潜在性症状を未だ経験していないか又は示していない哺乳類、特にヒトにおいて発現する該状態、障害、又は病態の臨床症状の出現を防止又は遅延することを含む。

【0064】

用語「神経炎症」は、本明細書中で使用するとき、神経系の2つの部分(中枢神経系(

50

CNS)の脳及び脊髄、並びに末梢神経系(PNS)の分枝末梢神経)の主な組織成分である神経組織の急性及び慢性の炎症に関する。慢性神経炎症は、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び多発性硬化症等の神経変性疾患に関連している。急性神経炎症は、通常、中枢神経系の損傷直後に、例えば、外傷性脳損傷(TBI)の結果として生じる。

【0065】

用語「外傷性脳損傷」(「TBI」、「頭蓋内損傷」としても知られている)は、外部からの機械的力、例えば、急速な加速若しくは減速、衝撃、爆風、又は発射体による穿通の結果生じる脳の損傷に関する。

【0066】

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する。神経変性疾患の例は、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を含むが、これらに限定されない。

【0067】

用語「精神障害」(精神病又は精神疾患とも呼ばれる)は、苦悩を生じさせ得る行動若しくは精神のパターン、又は生きていく上で機能する能力が低いことに関する。このような特徴は、持続性、再発性、及び寛解性である場合もあり、単回エピソードとして生じる場合もある。精神障害の例は、不安及びうつ病を含むが、これらに限定されない。

【0068】

用語「疼痛」は、急性又は潜在性の組織損傷に関連する不快な感覚及び感情の体験に関する。疼痛の例は、侵害受容性疼痛、慢性疼痛(特発性疼痛を含む)、化学療法誘導神経障害を含む神経因性疼痛、幻痛、及び心因性疼痛を含むが、これらに限定されない。疼痛の具体例は、身体感情に関与する神経系(すなわち、体性感覚系)の任意の部分を冒す損傷又は疾患によって引き起こされる神経因性疼痛である。一実施態様では、「疼痛」は、切断又は開胸の結果生じる神経因性疼痛である。一実施態様では、「疼痛」は、化学療法誘導神経障害である。

【0069】

用語「神経毒性」は、神経系における毒性に関する。神経毒性は、天然又は人工の毒性物質(神経毒)に曝露し、神経組織に対する損傷を引き起こすように神経系の正常活性が変化したときに生じる。神経毒性の例は、化学療法、放射線療法、薬物療法、薬物乱用、及び臓器移植で使用される物質への曝露に加えて、重金属、特定の食品及び食品添加物、農薬、工業用及び／又は洗浄用の溶剤、化粧品、並びに幾つかの天然に存在する物質への曝露の結果生じる神経毒性を含むが、これらに限定されない。

【0070】

用語「ガン」とは、細胞の異常な制御されていない成長から生じる新生物又は腫瘍の存在を特徴とする疾患を指す(このような細胞は「ガン細胞」である)。本明細書中使用するとき、ガンという用語は、肝細胞ガン、結腸ガン発生、及び卵巣ガンを明示的に含むが、これらに限定されない。

【0071】

用語「哺乳類」は、本明細書中使用するとき、ヒト及び非ヒトの両方を含み、そして、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、マウス、ウシ、ウマ、及びブタを含むが、これらに限定されない。特に好ましい実施態様では、用語「哺乳類」とは、ヒトを指す。

【0072】

本発明の化合物

【0073】

第1の態様では、本発明は、式(I)の化合物

10

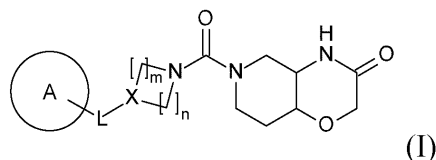
20

30

40

50

【化 4】



(式中、

L は、 $-CR^1R^2-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-CR^1R^2-$ 、 $-OCR^3R^4-$ 、 $-CR^3R^4O-$ 、及び共有結合から選択され；

m は 1 であり、n は 1 若しくは 2 であり、そして、X は CH であるか；又は

m は 2 であり、n は 2 若しくは 3 であり、そして、X は CH 若しくは N であり；

p は、0、1、又は 2 であり；

A は、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のシクロアルキル、及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され；

R^1 は、アルコキシ、置換又は非置換のアルキル、シアノ、ハロゲン、置換又は非置換のシクロアルキル、(置換又は非置換のシクロアルキル) アルコキシ、置換又は非置換のアリール、及び置換又は非置換のヘテロアリールから選択され；

R^2 は、水素又はハロゲンであるか；

或いは、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している炭素原子と共に、置換若しくは非置換のシクロアルキル基又は置換若しくは非置換のヘテロシクリル基を形成し；

R^3 は、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、及び置換又は非置換のアリールから選択され；

R^4 は、水素であるか；

或いは、 R^3 及び R^4 は、これらが結合している炭素原子と共に、置換若しくは非置換のシクロアルキル基又は置換若しくは非置換のヘテロシクリル基を形成し；

ここで、

各置換アルキルは、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールアルコキシ、トリアルキルシリルオキシ、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキルオキシ、及び置換又は非置換のヘテロシクリルから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されており、

各置換アリール、置換ヘテロアリール、置換シクロアルキル、置換シクロアルキルオキシ、及び置換ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、置換又は非置換のアルキル、 R^5 、 R^6 、及び R^7 で置換されているシクロアルキル、 R^{5a} 、 R^{6a} 、及び R^{7a} で置換されているシクロアルキルオキシ、 R^{5b} 、 R^{6b} 、及び R^{7b} で置換されているシクロアルキルアルコキシ、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} で置換されているヘテロシクリル、 R^{8a} 、 R^{9a} 、及び R^{10a} で置換されているヘテロシクリルオキシ、並びに R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} で置換されているアリールから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換されており；

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシカルボニル、及び置換又は非置換のアルキルから選択される)

又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルを提供する。

【0074】

一実施態様では、式 (Ia) の化合物：

10

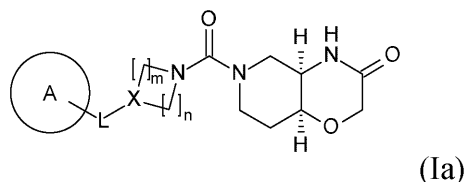
20

30

40

50

【化 5】

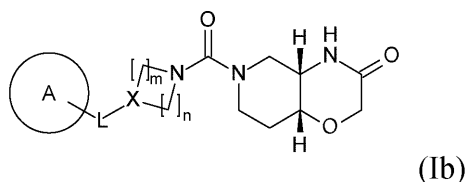


(式中、A、L、X、m、及びnは、本明細書中に記載のとおりである)である、本明細書中に記載の式(I)の化合物が提供される。

【0075】

一実施態様では、式(Ib)の化合物：

【化 6】



(式中、A、L、X、m、及びnは、本明細書中に記載のとおりである)である、本明細書中に記載の式(I)の化合物が提供される。

【0076】

一実施態様では、本明細書中に記載の式(I)の化合物(式中、

Lは、 $-CR^1R^2-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-CR^1R^2-$ 、 $-OCR^3R^4-$ 、 $-CR^3R^4O-$ 、及び共有結合から選択され；

mは1であり、nは1若しくは2であり、そして、XはCHであるか；又は

mは2であり、nは2若しくは3であり、そして、XはCH若しくはNであり；

pは、0、1、又は2であり；

Aは、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のシクロアルキル、及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され；ここで、

置換アリールは、ハロゲン(特にフルオロ)及びハロアルキル(特にトリフルオロメチル)から選択される1個以上、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個の置換基、特に1個の置換基で置換されており；

置換ヘテロアリールは、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びアルコキシカルボニルで置換されているヘテロシクリルから選択される1個以上、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個の置換基、特に2個の置換基で置換されており；ここで、

置換アルキルは、ヒドロキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、トリアルキルシリルオキシ、ハロゲン、及びアルコキシカルボニルで置換されているヘテロシクリルから選択される1個以上の置換基で置換されており；

置換シクロアルキルは、ハロアリール及びハロアルキルアリールから選択される1個以上、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個の置換基、特に1個の置換基で置換されており；そして、

置換ヘテロシクリルは、置換又は非置換のアルキル、ハロゲン、及びアルコキシから選択される1個以上、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個の置換基で置換されており；ここで、

置換アルキルは、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、アリールアルコキシ、及びシクロアルキルから選択される1個以上、好ましくは1～3個の置換基で置換されており；

R^1 は、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル、シアノ、ハロゲン、シクロアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、置換若しくは非置換のアリール、及び置換若しくは非置換のヘテロアリールから選

択され；ここで、

該置換アリールは、ハロゲンから選択される1個以上、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個の置換基、特に1個の置換基で置換されており；そして、

該置換ヘテロアリールは、アルキルから選択される1個以上、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個の置換基、特に1個の置換基で置換されており；

R^2 は、水素若しくはハロゲンであるか；

又は R^1 及び R^2 は、これらが結合している炭素原子と共に、シクロアルキル基若しくはヘテロシクリル基を形成し；

R^3 は、アルキル、シクロアルキル、及びアリールから選択され；そして、

R^4 は、水素であるか；

又は、 R^3 及び R^4 は、これらが結合している炭素原子と共に、シクロアルキル基若しくはヘテロシクリル基を形成する）

が提供される。

【0077】

一実施態様では、本発明は、本明細書中に記載の式（I）の化合物（式中、

L は、 $-CR^1R^2-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-CR^1R^2-$ 、 $-OCR^3R^4-$ 、 $-CR^3R^4O-$ 、及び共有結合から選択され；

m は1であり、 n は1若しくは2であり、そして、 X はCHであるか；又は

m は2であり、 n は2若しくは3であり、そして、 X はCH若しくはNであり；

p は、0、1、又は2であり；

A は、置換又は非置換の C_{6-10} -アリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換の C_{3-8} -シクロアルキル、及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され；

R^1 は、 C_{1-6} -アルコキシ、置換又は非置換の C_{1-6} -アルキル、シアノ、ハロゲン、置換又は非置換の C_{3-8} -シクロアルキル、（置換又は非置換の C_{3-8} -シクロアルキル） C_{1-6} -アルコキシ、置換又は非置換の C_{6-10} -アリール、及び置換又は非置換のヘテロアリールから選択され；

R^2 は、水素又はハロゲンであるか；

或いは、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している炭素原子と共に、置換若しくは非置換の C_{3-8} -シクロアルキル基又は置換若しくは非置換のヘテロシクリル基を形成し；

R^3 は、置換又は非置換の C_{1-6} -アルキル、置換又は非置換の C_{3-8} -シクロアルキル、及び置換又は非置換の C_{6-10} -アリールから選択され；そして、

R^4 は、水素であるか；

或いは、 R^3 及び R^4 は、これらが結合している炭素原子と共に、置換若しくは非置換の C_{3-8} -シクロアルキル基又は置換若しくは非置換のヘテロシクリル基を形成し；

ここで、

各置換 C_{1-6} -アルキルは、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{6-10} -アリール- C_{1-6} -アルコキシ、トリ（ C_{1-6} -アルキル）シリルオキシ、置換又は非置換の C_{3-8} -シクロアルキル、及び置換又は非置換のヘテロシクリルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；そして、

各置換 C_{6-10} -アリール、置換ヘテロアリール、置換 C_{3-8} -シクロアルキル、及び置換ヘテロシクリルは、独立して、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、置換又は非置換の C_{1-6} -アルキル、 R^5 、 R^6 、及び R^7 で置換されている C_{3-8} -シクロアルキル、 R^{5a} 、 R^{6a} 、及び R^{7a} で置換されているシクロアルキルオキシ、 R^{5b} 、 R^{6b} 、及び R^{7b} で置換されているシクロアルキルアルコキシ、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} で置換されているヘテロシクリル、 R^{8a} 、 R^{9a} 、及び R^{10a} で置換されているヘテロシクリルオキシ、並びに R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} で置換されているアリールから独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；そして、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} のそれぞれは、独立して、水素、

ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -ハロアルコキシ、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル、及び置換又は非置換の C_{1-6} -アルキルから選択され；

各「ヘテロアリール」は、合計5～10個の環員を有する単環式又は二環式の環系であって、該系における少なくとも1個の環が芳香族であり、そして、該系における少なくとも1個の環が、O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有する環系を意味し；そして、

各「ヘテロシクリル」は、3～8個の環原子の飽和又は部分不飽和の単環式又は二環式の環系であって、該環原子のうちの1～2個が、O及びNから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である環系を意味する）

又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステルを提供する。

10

【0078】

一実施態様では、本明細書中に記載の式（I）の化合物（式中、

Lは、共有結合であり；そして、

Aは、アリール、置換ヘテロアリール、置換又は非置換のヘテロシクリル、及び置換シクロアルキルから選択され；ここで、

置換ヘテロアリールは、置換又は非置換のアルキル、ハロゲン、及びシクロアルキルから独立して選択される1～2個の置換基で置換されており、該置換ヘテロシクリルは、置換アルキルから選択される1個の置換基で置換されており；そして、各置換アルキルは、独立して、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、及びトリアルキルシリルオキシから独立して選択される1～3個の置換基で置換されている）

20

が提供される。

【0079】

一実施態様では、本明細書中に記載の式（I）の化合物（式中、

Lは、共有結合であり；そして、

Aは、アリール及び置換ヘテロアリールから選択され；ここで、

該置換ヘテロアリールは、置換又は非置換のアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロゲン、及びシクロアルキルから独立して選択される1～2個の置換基で置換されており；そして、各置換アルキルは、独立して、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ハロゲン、及びトリアルキルシリルオキシから独立して選択される1～3個の置換基で置換されている）

30

が提供される。

【0080】

好ましい実施態様では、本明細書中に記載の式（I）の化合物（式中、

Lは、共有結合であり；そして、

Aは、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクリルから独立して選択される2個の置換基で置換されているヘテロアリールである）が提供される。

【0081】

更に好ましい実施態様では、本明細書中に記載の式（I）の化合物（式中、

Lは、共有結合であり；そして、

Aは、クロロ、メチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、及びオキセタニルから独立して選択される2個の置換基で置換されているヘテロアリールである）が提供される。

40

【0082】

更に好ましい実施態様では、本明細書中に記載の式（I）の化合物（式中、

Lは、共有結合であり；そして、

Aは、クロロ、メチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、及びオキセタニルから独立して選択される2個の置換基で置換されているインドリルである）

が提供される。

【0083】

50

特に好ましい実施態様では、本明細書中に記載の式 (I) の化合物 (式中、
 L は、共有結合であり；そして、
 A は、5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル) インドール-3-イル、5-クロロ-1-メチル-インドール-3-イル、5-クロロ-1-シクロプロピル-インドール-3-イル、及び5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル) インドール-3-イルから選択される)
 が提供される。

【0084】

一実施態様では、本明細書中に記載の式 (I) の化合物 (式中、
 L は、 $-CHR^1-$ であり；
 R^1 は、本明細書中に定義されるとおりであり；そして、
 A は、置換又は非置換のアリール、1個のハロアルキル、ヘテロシクリル、及びシクロアルキルで置換されているヘテロアリールから選択され、置換アリールは、ハロゲン及びハロアルキルから選択される1～2個の置換基で置換されている)
 が提供される。

10

【0085】

好ましい実施態様では、本明細書中に記載の式 (I) の化合物 (式中、
 L は、 $-CHR^1-$ であり；
 R^1 は、本明細書中に定義されるとおりであり；そして、
 A は、アリール、並びにハロゲン及びハロアルキルから選択される1～2個の置換基で置換されているアリールから選択される)
 が提供される。

20

【0086】

更に好ましい実施態様では、本明細書中に記載の式 (I) の化合物 (式中、
 L は、 $-CHR^1-$ であり；
 R^1 は、本明細書中に定義されるとおりであり；そして、
 A は、アリール、並びにフルオロ、クロロ、及びトリフルオロメチル (CF_3) から選択される1～2個の置換基で置換されているアリールから選択される)
 が提供される。

30

【0087】

更に好ましい実施態様では、本明細書中に記載の式 (I) の化合物 (式中、
 L は、 $-CHR^1-$ であり；
 R^1 は、本明細書中に定義されるとおりであり；そして、
 A は、フェニル、並びにフルオロ、クロロ、及びトリフルオロメチル (CF_3) から選択される1～2個の置換基で置換されているフェニルから選択される)
 が提供される。

30

【0088】

特に好ましい実施態様では、本明細書中に記載の式 (I) の化合物 (式中、
 L は、 $-CHR^1-$ であり；
 R^1 は、本明細書中に定義されるとおりであり；そして、
 A は、フェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、及び4-(トリフルオロメチル) フェニルから選択される)
 が提供される。

40

【0089】

一実施態様では、本明細書中に記載の式 (I) の化合物 (式中、
 L は、 $-CR^1R^2-(CH_2)_p-$ 、 $-OCHR^3-$ 、又は共有結合であり；
 p は、0又は1であり；
 R^1 は、アルコキシ、アルコシアルキル、ヒドロシアルキル、アルキル、シアノ、ハロゲン、アリール、及びハロアリールから選択され；
 R^2 は、水素及びハロゲンから選択され；そして、

50

R^3 は、アルキルである)

が提供される。

【0090】

好ましい実施態様では、本明細書中に記載の式 (I) の化合物 (式中、

L は、 $-CR^1R^2-$ 、 $-OCHR^3-$ 、又は共有結合であり；

R^1 は、アルコシアルキル、ヒドロシアルキル、アリール、ハロアリール、及びハロゲンから選択され；

R^2 は、水素及びハロゲンから選択され；そして、

R^3 は、アルキルである)

が提供される。

10

【0091】

特に好ましい実施態様では、本明細書中に記載の式 (I) の化合物 (式中、

L は、 $-CR^1R^2-$ 、 $-OCHR^3-$ 、又は共有結合であり；

R^1 は、メトキシエチル、ヒドロキシエチル、フェニル、フルオロフェニル、及びフルオロから選択され；

R^2 は、水素及びフルオロから選択され；そして、

R^3 は、メチルである)

が提供される。

【0092】

更に特に好ましい実施態様では、本明細書中に記載の式 (I) の化合物 (式中、

L は、 $-CR^1R^2-$ 、 $-OCHR^3-$ 、又は共有結合であり；

R^1 は、2-メトキシエチル、2-ヒドロキシエチル、フェニル、フルオロフェニル、及びフルオロから選択され；

R^2 は、水素及びフルオロから選択され；そして、

R^3 は、メチルである)

が提供される。

20

【0093】

なお更に特に好ましい実施態様では、 L は、 $-CF_2-$ である。

【0094】

一実施態様では、 L は、 $-CHR^1-$ 又は共有結合であり、式中、 R^1 は、本明細書中に定義されるとおりである。

30

【0095】

一実施態様では、 R^1 は、アリール、ハロゲン、アルコシアルキル、アルコシ、ハロアリール、アルキル、及びヒドロシアルキルから選択される。

【0096】

一実施態様では、 R^1 は、フェニル、フルオロ、2-メトキシエチル、メトキシ、メチル、4-フルオロフェニル、及び2-ヒドロキシエチルから選択される。

【0097】

一実施態様では、 R^2 は、水素又はハロゲンである。

【0098】

一実施態様では、 R^2 は、水素又はフルオロである。

40

【0099】

一実施態様では、 R^3 は、アルキルである。

【0100】

一実施態様では、 R^3 は、メチルである。

【0101】

一実施態様では、 R^4 は、水素である。

【0102】

一実施態様では、 p は、0又は1である。

【0103】

50

一実施態様では、p は、0 である。

【0104】

一実施態様では、本明細書中に記載の式 (I) の化合物 (式中、

A は、置換又は非置換のアリール及び置換ヘテロアリールから選択され；該置換アリールは、ハロゲン及びハロアルキルから選択される 1 個以上の置換基で置換されており；そして、該置換ヘテロアリールは、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、及びヘテロシクリルから選択される 1 個以上の置換基で置換されており；そして、該置換アルキルは、ヒドロキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、トリアルキルシリルオキシ、及びハロゲンから選択される 1 個以上の置換基で置換されている)

が提供される。

【0105】

好ましい実施態様では、本明細書中に記載の式 (I) の化合物 (式中、

A は、置換アリール及び置換ヘテロアリールから選択され；該置換ヘテロアリールは、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクリルから選択される 1 個以上の置換基、好ましくは 2 個の置換基で置換されており；そして、該置換アリールは、ハロゲン及びハロアルキルから選択される 1 個以上の置換基、好ましくは 1 ～ 2 個の置換基で置換されている)

が提供される。

【0106】

特に好ましい実施態様では、本明細書中に記載の式 (I) の化合物 (式中、

A は、置換アリール及び置換インドリルから選択され；該置換インドリルは、シクロプロピル、クロロ、メチル、シクロプロピルメチル、及びオキセタニルから選択される 1 個以上の置換基、好ましくは 2 個の置換基で置換されており；そして、該置換フェニルは、クロロ、フルオロ、及びトリフルオロメチル (CF₃) から選択される 1 個以上の置換基、好ましくは 1 ～ 2 個の置換基で置換されている)

が提供される。

【0107】

更に特に好ましい実施態様では、本明細書中に記載の式 (I) の化合物 (式中、

A は、5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル) インドール-3-イル、5-クロロ-1-メチル-インドール-3-イル、5-クロロ-1-シクロプロピル-インドール-3-イル、5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル) インドール-3-イル、4-フルオロフェニル、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、及び 4-クロロフェニルから選択される)

が提供される。

【0108】

なお更に特に好ましい実施態様では、本明細書中に記載の式 (I) の化合物 (式中、

A は、5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル) インドール-3-イル；5-クロロ-1-メチル-インドール-3-イル；9H-フルオレン-9-イル；6-フルオロ-1H-インドール-3-イル；5-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル；5-クロロ-1H-インドール-3-イル；1-メチルインダゾール-5-イル；5-クロロ-1-シクロプロピル-インドール-3-イル；5-クロロ-1-[1-(クロロメチル)-2-ヒドロキシエチル] インドール-3-イル；5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル) インドール-3-イル；5-クロロ-1-(オキセタン-3-イルメチル) インドール-3-イル；1-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-5-クロロ-インドール-3-イル；5-クロロ-1-(2-ヒドロキシエチル) インドール-3-イル；5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル；5-メトキシ-3-ピリジル；5-(トリフルオロメトキシ)-2-ピリジル；5-エチル-3-ピリジル；5-(1, 1-ジフルオロエチル)-2-ピリジル；6-クロロ-1-メチル-インダゾール-3-イル；フェニル；4-フルオロフェニル；4-クロロフェニル；シアノ(フェニル)

10

20

30

40

50

メチル；4-(トリフルオロメチル)フェニル；及び2-クロロ-4-フルオロフェニルから選択される)
が提供される。

【0109】

好ましい実施態様では、本明細書中に記載の式(I)の化合物(式中、
m及びnは、いずれも2であり；そして、
Xは、CH又はNである)
が提供される。

【0110】

一実施態様では、本明細書中に記載の式(I)の化合物(式中、
Lは、 $-CR^1R^2-(CH_2)_p-$ 、 $-OCHR^3-$ 、又は共有結合であり；
m及びnは、いずれも2あり；
pは、0又は1であり；
Xは、CH又はNであり；
Aは、置換又は非置換のアリール及び置換ヘテロアリールから選択され；該置換アリールは、ハロゲン及びハロアルキルから選択される1個以上の置換基、好ましくは1～2個の置換基で置換されており；そして、該置換ヘテロアリールは、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、及びヘテロシクリルから選択される1個以上の置換基、好ましくは2個の置換基で置換されており；該置換アルキルは、ヒドロキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、トリアルキルシリルオキシ、及びハロゲンから選択される1個以上の置換基、好ましくは1～3個の置換基で置換されており；

R^1 は、アルコキシ、アルコシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル、シアノ、ハロゲン、アリール、及びハロアリールから選択され；

R^2 は、水素及びハロゲンから選択され；そして、

R^3 は、アルキルである)

が提供される。

【0111】

好ましい実施態様では、本明細書中に記載の式(I)の化合物(式中、
Lは、 $-CR^1R^2-$ 、 $-OCHR^3-$ 、又は共有結合であり；
m及びnは、いずれも2あり；
Xは、CH又はNであり；
Aは、置換アリール及び置換ヘテロアリールから選択され；該置換ヘテロアリールは、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクリルから選択される1個以上の置換基、好ましくは2個の置換基で置換されており；そして、該置換アリールは、ハロゲン及びハロアルキルから選択される1個以上の置換基、好ましくは1～2個の置換基で置換されており；

R^1 は、アルコシアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、ハロアリール、及びハロゲンから選択され；

R^2 は、水素及びハロゲンから選択され；そして、

R^3 は、アルキルである)

が提供される。

【0112】

特に好ましい実施態様では、本明細書中に記載の式(I)の化合物(式中、
Lは、 $-CR^1R^2-$ 、 $-OCHR^3-$ 、又は共有結合であり；
m及びnは、いずれも2あり；
Xは、CH又はNであり；
Aは、置換フェニル及び置換インドリルから選択され；該置換インドリルは、シクロプロピル、クロロ、メチル、シクロプロピルメチル、及びオキセタニルから選択される1個以上の置換基、好ましくは2個の置換基で置換されており；そして、該置換フェニルは、

フルオロ、クロロ、及びトリフルオロメチル（ CF_3 ）から選択される1個以上の置換基、好ましくは1～2個の置換基で置換されており；

R^1 は、メトキシエチル、ヒドロキシエチル、フェニル、フルオロフェニル、及びフルオロから選択され；

R^2 は、水素及びフルオロから選択され；そして、

R^3 は、メチルである）

が提供される。

【0113】

更に特に好ましい実施態様では、本明細書中に記載の式（I）の化合物（式中、

L は、 $-\text{CR}^1\text{R}^2-$ 、 $-\text{OCHR}^3-$ 、又は共有結合であり；

m 及び n は、いずれも2あり；

X は、 CH 又は N であり；

A は、5-クロロ-1-（シクロプロピルメチル）インドール-3-イル、5-クロロ-1-メチル-インドール-3-イル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-（トリフルオロメチル）フェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、5-クロロ-1-シクロプロピル-インドール-3-イル、5-クロロ-1-オキセタニル-インドール-3-イルから選択され；

R^1 は、2-メトキシエチル、2-ヒドロキシエチル、フェニル、4-フルオロフェニル、及びフルオロから選択され；

R^2 は、水素及びフルオロから選択され；そして、

R^3 は、メチルである）

が提供される。

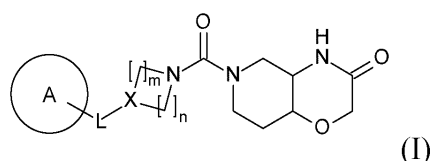
【0114】

本発明は、また、以下に列挙される実施態様（E）を提供する：

【0115】

E1：式（I）の化合物

【化7】



（式中、

L は、 $-\text{CR}^1\text{R}^2-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{CR}^1\text{R}^2-$ 、 $-\text{OCR}^3\text{R}^4-$ 、 $-\text{CR}^3\text{R}^4\text{O}-$ 、及び共有結合から選択され；

m は1であり、 n は1若しくは2であり、そして、 X は CH であるか；又は

m は2であり、 n は2若しくは3であり、そして、 X は CH 若しくは N であり；

p は、0、1、又は2であり；

A は、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のシクロアルキル、及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択され；

R^1 は、アルコキシ、置換又は非置換のアルキル、シアノ、ハロゲン、置換又は非置換のシクロアルキル、（置換又は非置換のシクロアルキル）アルコキシ、置換又は非置換のアリール、及び置換又は非置換のヘテロアリールから選択され；

R^2 は、水素又はハロゲンであるか；

或いは、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している炭素原子と共に、置換若しくは非置換のシクロアルキル基又は置換若しくは非置換のヘテロシクリル基を形成し；

R^3 は、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、及び置換又は非置換のアリールから選択され；そして、

R^4 は、水素であるか；

或いは、 R^3 及び R^4 は、これらが結合している炭素原子と共に、置換若しくは非置換

各置換アルキルは、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールアルコキシ、トリアルキルシリルオキシ、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキルオキシ、及び置換又は非置換のヘテロシクリルから独立して選択される1個以上の置換基で置換されており、

10

又はその薬学的に許容し得る塩若しくはエステル。

20

【化 8】



30

E 3 : 式 (1b) の化合物 :

【化 9】



40

E 4 :

p が、0 又は 1 であり；

R^2 が、水素及びハロゲンから選択され；そして、

R^3 が、アルキルである、

50

【0119】

E 5 :

L が、 $-CR^1R^2-$ 、 $-OCHR^3-$ 、又は共有結合であり；R¹ が、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、ハロアリール、及びハロゲンから選択され；R² が、水素及びハロゲンから選択され；そして、R³ が、アルキルである、

E 1～E 3 のいずれか 1 つ記載の式 (I) の化合物。

【0120】

E 6 :

L が、 $-CR^1R^2-$ 、 $-OCHR^3-$ 、又は共有結合であり；R¹ が、メトキシエチル、ヒドロキシエチル、フェニル、フルオロフェニル、及びフルオロから選択され；R² が、水素及びフルオロから選択され；そして、R³ が、メチルである、

E 1～E 3 のいずれか 1 つ記載の式 (I) の化合物。

【0121】

E 7 :

A が、置換又は非置換のアリール及び置換ヘテロアリールから選択され；

該置換アリールが、ハロゲン及びハロアルキルから選択される 1 個以上の置換基で置換されており；そして、

該置換ヘテロアリールが、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、及びヘテロシクリルから選択される 1 個以上の置換基で置換されており；

該置換アルキルが、ヒドロキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、トリアルキルシリルオキシ、及びハロゲンから選択される 1 個以上の置換基で置換されている、

E 1～E 6 のいずれか 1 つ記載の式 (I) の化合物。

【0122】

E 8 :

A が、ハロアリール及び置換ヘテロアリールから選択され；

該置換ヘテロアリールが、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクリルから選択される 1 個以上の置換基で置換されている、

E 1～E 6 のいずれか 1 つ記載の式 (I) の化合物。

【0123】

E 9 :

A が、フルオロフェニル、クロロフェニル、及び置換インドリルから選択され；

該置換インドリルが、シクロプロピル、クロロ、メチル、シクロプロピルメチル、及びオキセタニルから選択される 1 個以上の置換基で置換されている、

E 1～E 6 のいずれか 1 つ記載の式 (I) の化合物。

【0124】

E 10 : m 及び n がいずれも 2 であり、そして、X が CH 又は N である、E 1～E 9 のいずれか 1 つ記載の式 (I) の化合物。

【0125】

E 11 :

L が、 $-CR^1R^2-(CH_2)_p-$ 、 $-OCHR^3-$ 、又は共有結合であり；

m 及び n が、いずれも 2 あり；

p が、0 又は 1 であり；

X が、CH 又は N であり；

A が、置換又は非置換のアリール及び置換ヘテロアリールから選択され；

該置換アリールが、ハロゲン及びハロアルキルから選択される 1 個以上の置換基で置

10

20

30

40

50

換されており；そして、

該置換ヘテロアリールが、ハロゲン、置換又は非置換のアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキル、及びヘテロシクリルから選択される1個以上の置換基で置換されており；該置換アルキルが、ヒドロキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、トリアルキルシリルオキシ、及びハロゲンから選択される1個以上の置換基で置換されており；

R^1 が、アルコキシ、アルコシアルキル、アルキル、ヒドロシアルキル、シアノ、ハロゲン、アリール、及びハロアリールから選択され；

R^2 が、水素及びハロゲンから選択され；そして、

R^3 が、アルキルである、

E 1～E 3のいずれか1つ記載の式（I）の化合物。

【0126】

E 12：

Lが、 $-CR^1R^2-$ 、 $-OCHR^3-$ 、又は共有結合であり；

m及びnが、いずれも2あり；

Xが、CH又はNであり；

Aが、ハロアリール及び置換ヘテロアリールから選択され；

該置換ヘテロアリールが、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクリルから選択される1個以上の置換基で置換されており；

R^1 が、アルコシアルキル、ヒドロシアルキル、アリール、ハロゲン、及びハロアリールから選択され；

R^2 が、水素及びハロゲンから選択され；そして、

R^3 が、アルキルである、

E 1～E 3のいずれか1つ記載の式（I）の化合物。

【0127】

E 13：

Lが、 $-CR^1R^2-$ 、 $-OCHR^3-$ 、又は共有結合であり；

m及びnが、いずれも2あり；

Xが、CH又はNであり；

Aが、フルオロフェニル、クロロフェニル、及び置換インドリルから選択され；

該置換インドリルが、シクロプロピル、クロロ、メチル、シクロプロピルメチル、及びオキセタニルから選択される1個以上の置換基で置換されており；そして、

R^1 が、メトキシエチル、ヒドロキシエチル、フェニル、フルオロ、及びフルオロフェニルから選択され；

R^2 が、水素及びフルオロから選択され；そして、

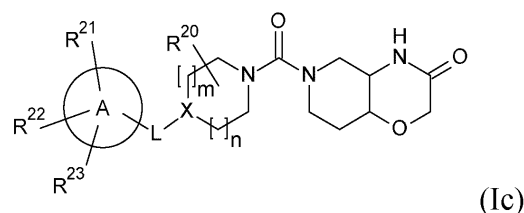
R^3 が、メチルである、

E 1～E 3のいずれか1つ記載の式（I）の化合物。

【0128】

一態様では、本発明は、式（Ic）の化合物

【化10】



又はその薬学的に許容し得る塩（式中、

Lは、 $-CR^1R^2-(CH_2)_p-$ 、 $-(CH_2)_p-CR^1R^2-$ 、 $-OCR^3R^4-$ 、 $-CR^3R^4O-$ 、及び共有結合から選択され；

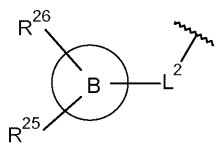
mは0であり、nは0若しくは1であり、そして、Xは CR^{24} であるか；又は

m は1であり、 n は1若しくは2であり、そして、 X は CR^{24} 若しくは N であり；

p は、0、1、又は2であり；

R^1 は、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、 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} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル、シアノ、及び基

【化11】



10

から選択され；そして、 R^2 は、水素、ハロゲン、及びヒドロキシから選択されるか；又は

R^1 及び R^2 は、これらが結合している炭素原子と共に、 C_{3-12} -シクロアルキル若しくは C_{2-9} -ヘテロシクリルを形成し；

R^3 は、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 C_{3-12} -シクロアルキル、及び C_{6-14} -アリールから選択され；そして、 R^4 は水素であるか；又は

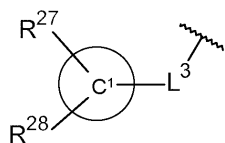
R^3 及び R^4 は、これらが結合している炭素原子と共に、 C_{3-12} -シクロアルキル若しくは C_{2-9} -ヘテロシクリルを形成し；

R^{20} は、水素又は C_{1-6} -アルキルであり；

20

R^{21} 、 R^{22} 、及び R^{23} は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 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_{1-6} -アルキル)-ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル-NH- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル-NH-(C_{1-6} -アルコキシ) $_2$ - C_{1-6} -アルキル-C(O)-NH- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル-NH- C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル-C(O)-NH- C_{1-6} -アルコキシ、 SF_5 、(C_{1-6} -アルキル) $_3Si$ -O- C_{1-6} -アルキル、基

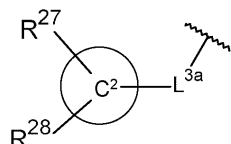
【化12】



30

及び基

【化13】



40

から選択され；

R^{24} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロ- C_{1-6} -アルキル、及び C_{1-6} -アルキルから選択され；

R^{25} 及び R^{26} は、独立して、水素、ハロゲン、 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、 C_{1-6} -アルキル-SO $_2$ -、及び C_{3-12} -シクロアルキルから選択され；

R^{27} 及び R^{28} は、独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} -

50

アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキルスルホニル、カルバモイル、シアノ、シクロアルキル- C_{1-6} -アルコキシ-、 C_{1-6} -アルキル-NH-C(O)-、及びシクロアルキルから選択され；

A及びBは、独立して、 C_{6-14} -アリール、 C_{1-13} -ヘテロアリール、 C_{3-12} -シクロアルキル、及び C_{2-9} -ヘテロシクリルから選択され；

C^1 は、 C_{3-12} -シクロアルキル又は C_{2-9} -ヘテロシクリルであり；

C^2 は、 C_{6-14} -アリールであり；

L^2 は、共有結合、-O-、-CH₂O-、-CH₂OCH₂-、及び-CH₂-から選択され；

L^3 は、共有結合、-O-、-CH₂O-、-OCH₂-、-CH₂OCH₂-、及び-CH₂-から選択され；そして、

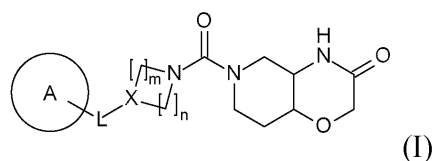
L^{3a} は、共有結合、-CH₂O-、-OCH₂-、-CH₂OCH₂-、及び-CH₂-から選択される）

を提供する。

【0129】

好ましい実施態様では、式(Ic)の化合物は、本明細書中において上に定義した式(I)の化合物である。

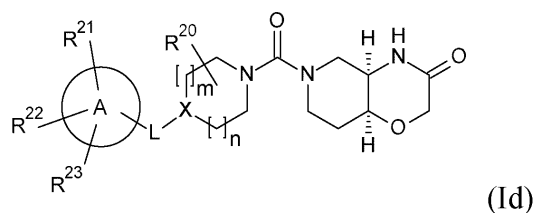
【化14】



【0130】

一実施態様では、本発明は、式(Id)の化合物：

【化15】

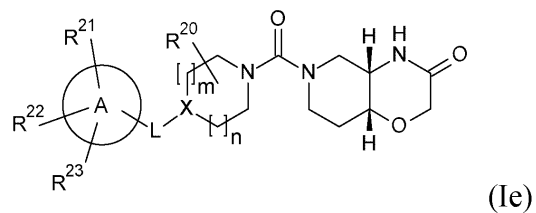


(式中、A、L、X、m、n、及び $R^{20} \sim R^{23}$ は、請求項1記載のとおりである)である、本明細書中に記載の式(Ic)の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0131】

一実施態様では、本発明は、式(Ie)の化合物：

【化16】

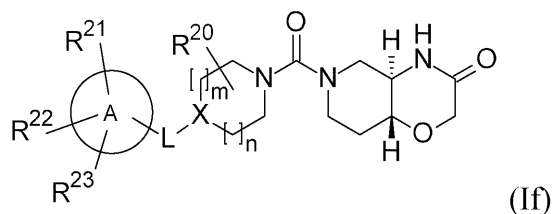


(式中、A、L、X、m、n、及び $R^{20} \sim R^{23}$ は、請求項1に定義されたとおりである)である、本明細書中に記載の式(Ic)の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0132】

一実施態様では、本発明は、式 (If) の化合物：

【化 1 7】



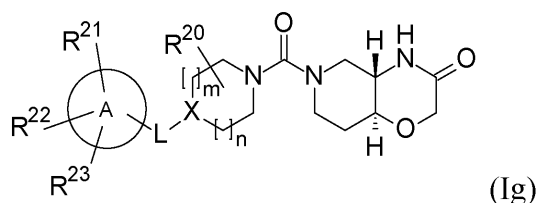
(式中、A、L、X、m、n、及び $R^{20} \sim R^{23}$ は、請求項 1 に定義されるとおりである) である、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

10

【0 1 3 3】

一実施態様では、本発明は、式 (Ig) の化合物：

【化 1 8】



20

(式中、A、L、X、m、n、及び $R^{20} \sim R^{23}$ は、請求項 1 に定義されるとおりである) である、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0 1 3 4】

一実施態様では、本発明は、

m が 0 であり、n が 0 若しくは 1 であり、そして、X が CR^{24} であるか；又は

m が 1 であり、n が 1 であり、そして、X が CR^{24} 若しくは N である、

本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

30

【0 1 3 5】

一実施態様では、本発明は、p が、0 又は 1 である、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0 1 3 6】

好ましい実施態様では、本発明は、p が、0 である、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

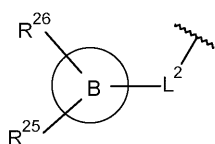
【0 1 3 7】

一実施態様では、本発明は、

R^1 が、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、 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} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル、シアノ、及び基

40

【化 1 9】



から選択され；そして、 R^2 が、水素、ハロゲン、及びヒドロキシから選択されるか；又は R^1 及び R^2 が、これらが結合している炭素原子と共に、 C_{3-12} -シクロアルキルを

50

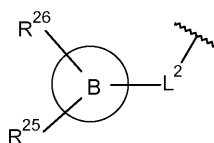
形成する、

本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0138】

好ましい実施態様では、本発明は、 R^1 が、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、及び基

【化20】



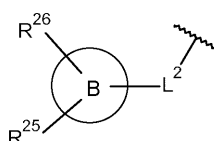
10

から選択され；そして、 R^2 が、水素又はハロゲンである、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0139】

特に好ましい実施態様では、本発明は、 R^1 が、2-メトキシエチル、メチル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、フルオロ、2-ヒドロキシエチル、及び基

【化21】



20

から選択され；そして、 R^2 が、水素又はフルオロである、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0140】

一実施態様では、本発明は、 R^3 が、 C_{1-6} -アルキル又はハロ- C_{1-6} -アルキルであり；そして、 R^4 が、水素である、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0141】

好ましい実施態様では、本発明は、 R^3 が、 C_{1-6} -アルキルであり；そして、 R^4 が、水素である、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

30

【0142】

特に好ましい実施態様では、本発明は、 R^3 が、メチルであり；そして、 R^4 が、水素である、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0143】

好ましい実施態様では、本発明は、 R^{20} が、水素である、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

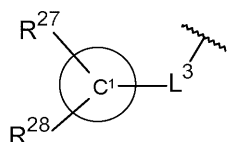
【0144】

一実施態様では、本発明は、 R^{21} が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 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_{1-6} -アルキル)-ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル-NH- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル-NH-(C_{1-6} -アルコキシ) $_2$ - C_{1-6} -アルキル-C(O)-NH- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル-NH- C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル-C(O)-NH- C_{1-6} -アルコキシ、 SF_5 、(C_{1-6} -アルキル) $_3Si$ -O- C_{1-6} -アルキル、基

40

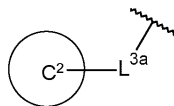
50

【化 2 2】



及び基

【化 2 3】



10

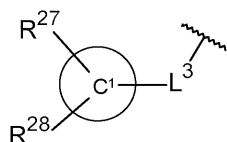
から選択され； R^{27} 、 R^{28} 、 C^1 、 C^2 、 L^3 、及び L^{3a} が、本明細書中に定義され
るとおりである、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を
提供する。

【0145】

好ましい実施態様では、本発明は、 R^{21} が、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ-
 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 SF_5 、 C_{6-14} -アリール、及び基

【化 2 4】

20



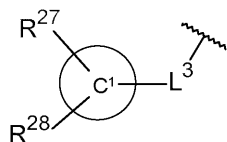
から選択され、 R^{27} 、 R^{28} 、 C^1 、及び L^3 が、本明細書中に定義されるとおりである
、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0146】

特に好ましい実施態様では、本発明は、 R^{21} が、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル
、メトキシ、tert-ブチル、プロピル、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、
2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエ
チル、1, 1-ジフルオロエチル、 SF_5 、フェニル、及び基

30

【化 2 5】



から選択され、 R^{27} 、 R^{28} 、 C^1 、及び L^3 が、本明細書中に定義されるとおりである
、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

40

【0147】

一実施態様では、本発明は、 R^{22} が、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ-
 C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル、及びシアノから選択される、本明細書中に記
載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0148】

好ましい実施態様では、本発明は、 R^{22} が、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、
及びハロ- C_{1-6} -アルコキシから選択される、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又
はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0149】

特に好ましい実施態様では、本発明は、 R^{22} が、水素、フルオロ、クロロ、メトキシ

50

、メチル、及びトリフルオロメチルから選択される、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0150】

好ましい実施態様では、本発明は、 R^{23} が、水素又はハロゲンである、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0151】

特に好ましい実施態様では、本発明は、 R^{23} が、水素又はフルオロである、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0152】

一実施態様では、本発明は、 R^{24} が、水素である、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

10

【0153】

一実施態様では、本発明は、 R^{25} が、水素、ハロゲン、 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、 C_{1-6} -アルキル-SO₂-、及び C_{3-12} -シクロアルキルから選択される、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0154】

好ましい実施態様では、本発明は、 R^{25} が、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、及び C_{3-12} -シクロアルキルから選択される、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

20

【0155】

特に好ましい実施態様では、本発明は、 R^{25} が、水素、メトキシ、フルオロ、及びシクロプロピルから選択される、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0156】

一実施態様では、本発明は、 R^{26} が、水素、 C_{1-6} -アルキル、及び C_{1-6} -アルコキシから選択される、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0157】

好ましい実施態様では、本発明は、 R^{26} が、水素又は C_{1-6} -アルコキシである、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

30

【0158】

特に好ましい実施態様では、本発明は、 R^{26} が、水素又はメトキシである、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0159】

好ましい実施態様では、本発明は、 R^{27} が、水素、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、及びハロゲンから選択される、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0160】

特に好ましい実施態様では、本発明は、 R^{27} が、メチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、フルオロ、及びクロロから選択される、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

40

【0161】

好ましい実施態様では、本発明は、 R^{28} が、水素、 C_{1-6} -アルキル、及びハロゲンから選択される、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0162】

特に好ましい実施態様では、本発明は、 R^{28} が、水素、メチル、フルオロ、及びクロ

50

口から選択される、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0163】

好ましい実施態様では、本発明は、A が、C₆₋₁₄-アリール又はC₁₋₁₃-ヘテロアリールである、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0164】

特に好ましい実施態様では、本発明は、A が、フェニル、インドール-3-イル、2-ピリジル、及び3-ピリジルから選択される、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0165】

好ましい実施態様では、本発明は、B が、C₆₋₁₄-アリール又はC₁₋₁₃-ヘテロアリールである、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0166】

特に好ましい実施態様では、本発明は、B が、フェニル又は1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルである、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0167】

一実施態様では、本発明は、C¹ が、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、シクロプロピル、及びオキセタン-3-イルから選択される、本明細書中に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0168】

一実施態様では、本発明は、C² が、フェニルである、本明細書中に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0169】

好ましい実施態様では、本発明は、L が、-CR¹R²-(CH₂)_p-, -OCR³R⁴-, -CR³R⁴O-, 及び共有結合から選択され; 式中、R¹~R⁴及びpが、本明細書中に定義されるとおりである、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0170】

一実施態様では、本発明は、L² が、共有結合、-O-, 及び-CH₂-から選択される、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0171】

好ましい実施態様では、本発明は、L² が共有結合である、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0172】

一実施態様では、本発明は、L³ が、共有結合、-CH₂O-, 及び-CH₂-から選択される、本明細書中に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0173】

好ましい実施態様では、本発明は、L³ が、共有結合又は-CH₂-である、本明細書中に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0174】

一実施態様では、本発明は、L^{3a} が、共有結合又は-CH₂-である、本明細書中に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0175】

好ましい実施態様では、本発明は、L^{3a} が、共有結合である、本明細書中に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0176】

一実施態様では、本発明は、

10

20

30

40

50

m が0であり、 n が0若しくは1であり、そして、 X が CR^{24} であるか；又は

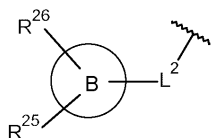
m が1であり、 n が1であり、そして、 X が CR^{24} 若しくは N であり；

L が、 $-CR^1R^2-(CH_2)_p-$ 、 $-OCHR^3-$ 、 $-CHR^3O-$ 、及び共有結合から選択され；

p が、0又は1であり；

R^1 が、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、 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} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル、シアノ、及び基

【化26】



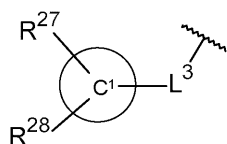
から選択され；そして、 R^2 が、水素、ハロゲン、及びヒドロキシから選択されるか；又は
 R^1 及び R^2 が、これらが結合している炭素原子と共に、 C_{3-12} -シクロアルキルを形成し；

R^3 が、 C_{1-6} -アルキル又はハロ- C_{1-6} -アルキルであり；

R^{20} が、水素又は C_{1-6} -アルキルであり；

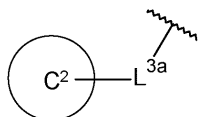
R^{21} が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、(ハロ- C_{1-6} -アルキル)-ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシカルボニル-NH- C_{1-6} -アルコキシ、 SF_5 、 $(C_{1-6}-アルキル)_3Si-O-C_{1-6}-アルキル$ 、基

【化27】



及び基

【化28】



から選択され；

R^{22} が、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル、及びシアノから選択され；

R^{23} が、水素又はハロゲンであり；

R^{24} が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、及び C_{1-6} -アルキルから選択され；

R^{25} が、水素、ハロゲン、 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、 C_{1-6} -アルキル- SO_2- 、及び C_{3-12} -シクロアルキルから選択され；

R^{26} が、水素、 C_{1-6} -アルキル、及び C_{1-6} -アルコキシから選択され；

R^{27} が、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 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、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} -アルキルスルホニル、カルバモイル、シアノ、シクロアルキル- C_{1-6} -アルコキシ、及びシクロアルキルから選択され；

R^{28} が、水素、 C_{1-6} -アルキル、及びハロゲンから選択され；
 A が、 C_{6-14} -アリール又は C_{1-13} -ヘテロアリールであり；
 B が、 C_{6-14} -アリール又は C_{1-13} -ヘテロアリールであり；
 C^1 が、 C_{3-12} -シクロアルキル又は C_{2-9} -ヘテロシクリルであり；
 C^2 が、 C_{6-14} -アリールであり；
 L^2 が、共有結合、 $-O-$ 、及び $-CH_2-$ から選択され；
 L^3 が、共有結合、 $-CH_2O-$ 、及び $-CH_2-$ から選択され；そして、
 L^{3a} が、共有結合又は $-CH_2-$ である、

本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0177】

10

好ましい実施態様では、本発明は、

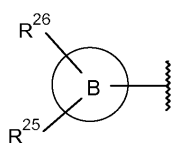
m が 0 であり、 n が 0 若しくは 1 であり、そして、 X が CH であるか；又は

m が 1 であり、 n が 1 であり、そして、 X が CH 若しくは N であり；

L が、 $-CR^1R^2-$ 、 $-OCHR^3-$ 、 $-CHR^3O-$ 、及び共有結合から選択され；

R^1 が、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、及び基

【化29】



20

から選択され；

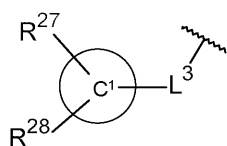
R^2 が、水素又はハロゲンであり；

R^3 が、 C_{1-6} -アルキルであり；

R^{20} が、水素であり；

R^{21} が、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 SF_5 、 C_{6-14} -アリール、及び基

【化30】



30

から選択され；

R^{22} が、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、及びハロ- C_{1-6} -アルコキシから選択され；

R^{23} が、水素又はハロゲンであり；

R^{25} が、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、及び C_{3-12} -シクロアルキルから選択され；

40

R^{26} が、水素又は C_{1-6} -アルコキシであり；

R^{27} が、水素、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、及びハロゲンから選択され；

R^{28} が、水素、 C_{1-6} -アルキル、及びハロゲンから選択され；

A が、 C_{6-14} -アリール又は C_{1-13} -ヘテロアリールであり；

B が、 C_{6-14} -アリール又は C_{1-13} -ヘテロアリールであり；

C^1 が、 C_{3-12} -シクロアルキル又は C_{2-9} -ヘテロシクリルであり；

L^3 が、共有結合又は $-CH_2-$ である、

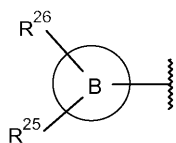
本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0178】

50

特に好ましい実施態様では、本発明は、
 m が0であり、 n が0若しくは1であり、そして、 X がCHであるか；又は
 m が1であり、 n が1であり、そして、 X がCH若しくはNであり；
 L が、 $-CR^1R^2-$ 、 $-OCHR^3-$ 、 $-CHR^3O-$ 、及び共有結合から選択され；
 R^1 が、2-メトキシエチル、メチル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、フルオロ
、2-ヒドロキシエチル、及び基

【化31】



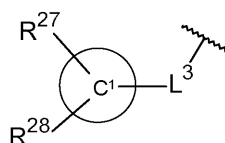
10

から選択され；

R^2 が、水素又はフルオロであり；
 R^3 が、メチルであり；
 R^0 が、水素であり；
 R^{21} が、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、メトキシ、tert-ブチル、プロピル、
トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ト
リフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1-ジフルオロエチル、SF
5、フェニル、及び基

20

【化32】



から選択され；

R^{22} が、水素、フルオロ、クロロ、メトキシ、メチル、及びトリフルオロメチルから
選択され；

R^{23} が、水素又はフルオロであり；
 R^{25} が、水素、メトキシ、フルオロ、及びシクロプロピルから選択され；
 R^{26} が、水素又はメトキシであり；
 R^{27} が、メチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフ
ルオロ-1-メチル-エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エトキ
シ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、フルオロ、及びクロロから選択され；
 R^{28} が、水素、メチル、フルオロ、及びクロロから選択され；
 A が、フェニル、インドール-3-イル、2-ピリジル、及び3-ピリジルから選択さ
れ；

30

B が、フェニル又は1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルであり；
 C^1 が、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、シクロプロピル、及びオキセ
タン-3-イルから選択され；そして、

40

L^3 が、共有結合又は $-CH_2-$ である、
本明細書中に記載の式(Ic)の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0179】

一実施態様では、本発明は、
 m が0であり、 n が0若しくは1であり、そして、 X が CR^{24} であるか；又は
 m が1であり、 n が1であり、そして、 X が CR^{24} 若しくはNであり；そして、
 R^{24} が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、及び C_{1-6} -アルキルから選択される、
本明細書中に記載の式(Ic)の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0180】

50

好ましい実施態様では、本発明は、

m が0であり、 n が0若しくは1であり、そして、 X がCHであるか；又は

m が1であり、 n が1であり、そして、 X がCH若しくはNである、

本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0181】

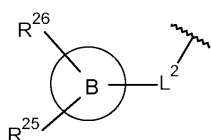
一実施態様では、本発明は、

L が、 $-CR^1R^2-(CH_2)_p-$ 、 $-OCHR^3-$ 、 $-CHR^3O-$ 、及び共有結合から選択され；

p が、0又は1であり；

R^1 が、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、 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} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル、シアノ、及び基

【化33】



から選択され；そして、 R^2 が、水素、ハロゲン、及びヒドロキシから選択されるか；又は
 R^1 及び R^2 が、これらが結合している炭素原子と共に、 C_{3-12} -シクロアルキを形成し；

R^3 が、 C_{1-6} -アルキル又はハロ- C_{1-6} -アルキルであり；

R^{25} が、水素、ハロゲン、 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、 C_{1-6} -アルキル- SO_2- 、及び C_{3-12} -シクロアルキルから選択され；

R^{26} が、水素、 C_{1-6} -アルキル、及び C_{1-6} -アルコキシから選択され；

B が、 C_{6-14} -アリール又は C_{1-13} -ヘテロアリールであり；そして、

L^2 が、共有結合、 $-O-$ 、及び $-CH_2-$ から選択される、

本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

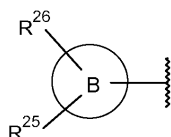
【0182】

好ましい実施態様では、本発明は、

L が、 $-CR^1R^2-$ 、 $-OCHR^3-$ 、 $-CHR^3O-$ 、及び共有結合から選択され；

R^1 が、ハロゲン、 C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、 C_{1-6} -アルコキシ- C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、及び基

【化34】



から選択され；

R^2 が、水素又はハロゲンであり；

R^3 が、 C_{1-6} -アルキルであり；

R^{25} が、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、及び C_{3-12} -シクロアルキルから選択され；

R^{26} が、水素又は C_{1-6} -アルコキシであり；そして、

B が、 C_{6-14} -アリール又は C_{1-13} -ヘテロアリールである、

本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

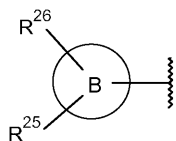
【0183】

特に好ましい実施態様では、本発明は、

L が、 $-CR^1R^2-$ 、 $-OCHR^3-$ 、 $-CHR^3O-$ 、及び共有結合から選択され；

R¹ が、2-メトキシエチル、メチル、2,2,2-トリフルオロエトキシ、フルオロ、2-ヒドロキシエチル、及び基

【化35】



10

から選択され；

R² が、水素又はフルオロであり；

R³ が、メチルであり；

R²⁵ が、水素、メトキシ、フルオロ、及びシクロプロピルから選択され；

R²⁶ が、水素又はメトキシであり；そして、

B が、フェニル又は1,2,4-オキサジアゾール-5-イルである、

本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

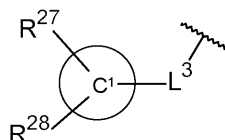
【0184】

一実施態様では、本発明は、

R²¹ が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆-アルコキシ、ハロ-C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-アルキル、ハロ-C₁₋₆-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルキル、(ハロ-C₁₋₆-アルキル)-ヒドロキシ-C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシカルボニル-C₁₋₆-アルキル、C₁₋₆-アルコキシカルボニル-NH-C₁₋₆-アルコキシ、SF₅、(C₁₋₆-アルキル)₃Si-O-C₁₋₆-アルキル、基

20

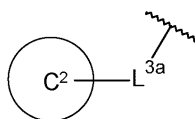
【化36】



30

及び基

【化37】



から選択され；

R²² が、水素、ハロゲン、C₁₋₆-アルコキシ、ハロ-C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-アルキル、及びシアノから選択され；

R²³ が、水素又はハロゲンであり；

40

R²⁷ が、水素、ハロゲン、C₁₋₆-アルコキシ、ハロ-C₁₋₆-アルコキシ、C₁₋₆-アルキル、ハロ-C₁₋₆-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₆-アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆-アルキルスルホニル、カルバモイル、シアノ、シクロアルキル-C₁₋₆-アルコキシ、及びシクロアルキルから選択され；

R²⁸ が、水素、C₁₋₆-アルキル、及びハロゲンから選択され；

A が、C₆₋₁₄-アリール又はC₁₋₁₃-ヘテロアリールであり；

C¹ が、C₃₋₁₂-シクロアルキル又はC₂₋₉-ヘテロシクリルであり；

C² が、C₆₋₁₄-アリールであり；

L³ が、共有結合、-CH₂O-、及び-CH₂-から選択され；そして、

L^{3a} が、共有結合又は-CH₂-である、

50

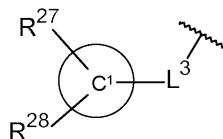
本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0185】

好ましい実施態様では、本発明は、

R^{21} が、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、 SF_5 、 C_{6-14} -アリール、及び基

【化38】



10

から選択され；

R^{22} が、水素、ハロゲン、 C_{1-6} -アルコキシ、及びハロ- C_{1-6} -アルコキシから選択され；

R^{23} が、水素又はハロゲンであり；

R^{27} が、水素、ハロ- C_{1-6} -アルコキシ、 C_{1-6} -アルキル、ハロ- C_{1-6} -アルキル、及びハロゲンから選択され；

R^{28} が、水素、 C_{1-6} -アルキル、及びハロゲンから選択され；

A が、 C_{6-14} -アリール又は C_{1-13} -ヘテロアリールであり；

C^1 が、 C_{3-12} -シクロアルキル又は C_{2-9} -ヘテロシクリルであり；そして、

L^3 が、共有結合又は-CH₂-である、

20

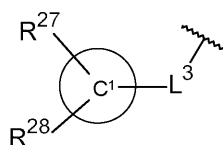
本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0186】

特に好ましい実施態様では、本発明は、

R^{21} が、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、メトキシ、tert-ブチル、プロピル、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1-ジフルオロエチル、 SF_5 、フェニル、及び基

【化39】



30

から選択され；

R^{22} が、水素、フルオロ、クロロ、メトキシ、メチル、及びトリフルオロメチルから選択され；

R^{23} が、水素又はフルオロであり；

R^{27} が、メチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、フルオロ、及びクロロから選択され；

40

R^{28} が、水素、メチル、フルオロ、及びクロロから選択され；

A が、フェニル、インドール-3-イル、2-ピリジル、及び3-ピリジルから選択され；

C^1 が、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、シクロプロピル、及びオキサタン-3-イルから選択され；そして、

L^3 が、共有結合又は-CH₂-である、

本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0187】

一実施態様では、本発明は、表1及び表3に提示される化合物から選択される、本明細

50

書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0188】

好ましい実施態様では、本発明は、表 1 に提示される化合物から選択される、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0189】

特に好ましい実施態様では、本発明は、

rac-cis-6-(4-(5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-3-イル)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-cis-6-(4-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)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-cis-6-(4-(1-(4-フルオロフェニル)-3-メトキシプロピル)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-cis-6-(4-(4-クロロフェニル)(フェニル)メチル)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;

(+)-cis-6-(4-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)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(-)-cis-6-(4-(5-クロロ-1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル)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(-)-cis-6-(4-(5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-インドール-3-イル)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-cis-6-(4-(1-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル)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-(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)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(-)-cis-6-(4-(R又はS)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)エチル)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(-)-cis-6-(4-(4-クロロフェニル)ジフルオロメチル)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;

(+)-又は(-)-cis-6-(4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ジフルオロメチル)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;

(4aR, 8aS)-6-(4-(R又はS)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボニル)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-(S又はR)-(4-フルオロフェニル)(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)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-[(S又はR)-(4-フルオロフェニル)-(3-メトキシフェニル)メチル]ピペリジン-1-カルボニル]-4, 4a, 5, 7, 8, 8

10

20

30

40

50

a-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 - ((R又はS) - (4-フルオロフェニル) (3-メトキシフェニル) 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 - ((S又はR) - (3 - (2-フルオロエトキシ) フェニル) (フェニル) 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 - ((3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) (4-フルオロフェニル) 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;

10

(4aR, 8aS) - 6 - (4 - ((S又はR) - (4-フルオロフェニル) (4-メトキシフェニル) 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 - ((S又はR) - (3, 4-ジメトキシフェニル) (4-フルオロフェニル) 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 - ((R又はS) - (4-フルオロフェニル) (4-メトキシフェニル) 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 - ((S又はR) - (4 - (2-フルオロエトキシ) フェニル) (4-フルオロフェニル) 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;

20

(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] 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 - (2'-トリフルオロメトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) 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' - (トリフルオロメチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) 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;

30

(4aR, 8aS) - 6 - (3 - (2', 4'-ジフルオロ - [1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) 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 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル) フェニル) 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;

(4aR, 8aS) - 6 - (3 - (4-ブromo-3-クロロフェニル) 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;

40

(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [4 - (4-クロロ-2-フルオロフェニル) フェニル] 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 - [4 - (2-クロロ-4-フルオロフェニル) フェニル] 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 - (4 - (3 - ((1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) オキシ) アゼチジン-1-イル) フェニル) 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;

(4aR, 8aS) - 6 - (3 - (4 - (tert-ブチル) フェニル) アゼチジン-1-

50

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 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3 - ((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) オキシ) アゼチジン-1-イル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (1, 1-ジフルオロエチル) フェニル) 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;

10

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3, 3-ジメチルピロリジン-1-イル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3 - (トリフルオロメトキシ) アゼチジン-1-イル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (6 - (2, 4-ジクロロフェニル) ピリジン-3-イル) 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;

20

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル] 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - [3 - [(1 S 又は 1 R) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ] アゼチジン-1-イル] フェニル] 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - [3 - [(1 R 又は 1 S) - 2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ] アゼチジン-1-イル] フェニル] 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;

30

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) アゼチジン-1-イル) フェニル) 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;

40

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (ペンタフルオロ-1, 6-スルファニル(sulfaneyl)) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (2-フルオロ-4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) 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;

50

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル] 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] フェニル] 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - (6, 6-ジフルオロ-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) フェニル] 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (5 - (2, 4-ジクロロフェニル) ピリジン-2-イル) 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;

10

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - ((R又はS) - 2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - ((S又はR) - 2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - ((R又はS) - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) フェニル) 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;

20

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - ((S又はR) - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (3-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) 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;

30

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (3, 5-ジフルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (3-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - ((R又はS) - 3 - (3-クロロ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル) ピロリジン-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 - ((S又はR) - 3 - (3-クロロ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル) ピロリジン-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;

40

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (tert-ブチル) - 3-メトキシフェニル) 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;

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4-プロピルフェニル) 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;

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

50

3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H) -オン;

(4aR, 8aS) -6 - (3 - (5 - ((R又はS) -3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) 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 - (5 - ((S又はR) -3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) 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 - [6 - [3 - (R又はS) - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] -3 -ピリジル] 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

(4aR, 8aS) -6 - [3 - [6 - [3 - (S又はR) - (トリフルオロメチル) ピロリジン-1-イル] -3 -ピリジル] 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 - (4-テトラヒドロピラン-3-イルフェニル) 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 - [2-メトキシ-4 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル] 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; 及び

(4aR, 8aS) -6 - (3 - (4 - (ネオペンチルオキシ) フェニル) 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 20

から選択される、本明細書中に記載の式 (Ic) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0190】

一実施態様では、本発明は、本明細書中に記載の式 (I) の化合物の薬学的に許容し得る塩又はエステルを提供する。特定の実施態様では、本発明は、本明細書中に記載の式 (I) に係る化合物の薬学的に許容し得る塩、特に塩酸塩を提供する。更に特定の実施態様では、本発明は、本明細書中に記載の式 (I) に係る化合物の薬学的に許容し得るエステルを提供する。なお更に特定の実施態様では、本発明は、本明細書中に記載の式 (I) に係る化合物を提供する。 30

【0191】

製造プロセス

【0192】

本発明の式 (I) の化合物の調製は、逐次又は収束合成経路で実施することができる。本発明の合成を、以下の一般スキームに示す。反応及び生じた生成物の精製を実施するのに必要な技能は、当業者に公知である。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数は、特に逆の指定のない限り、本明細書中において与えられた意味を有する。

【0193】

出発物質、中間体、又は式 (I) の化合物のうちの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有する場合、当技術分野において周知の方法を適用して、重要な工程の前に (例えば、"Protective Groups in Organic Chemistry" by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.に記載のとおり) 適切な保護基を導入することができる。このような保護基は、文献に記載されている標準的な方法を使用して、合成の後続段階で除去することができる。 40

【0194】

出発物質又は中間体が立体中心を含有する場合、式 (I) の化合物がジアステレオマー又は鏡像異性体の混合物として得られることもあるが、これは、例えば、キラルHPLC、キラルSFC、又はキラル結晶化等の当技術分野において周知の方法によって分離する 50

ことができる。例えば、光学的に純粋な酸を用いて結晶化させることによってジアステレオマー塩を介して、又はキラル吸着剤若しくはキラル溶離剤のいずれかを用いる特異的クロマトグラフィー法により対掌体を分離することによって、ラセミ化合物をその対掌体に分離することができる。ジアステレオ異性的に／鏡像異性的に濃縮された出発材料及び中間体を与えるために、立体中心を含有する出発材料及び中間体を分離す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異性的に／鏡像異性的に濃縮された出発材料及び中間体を使用すると、典型的には、それぞれジアステレオ異性的に／鏡像異性的に濃縮された式（I）の化合物が得られる。

【0195】

当業者は、式（I）の化合物の合成において、特に望まない限り、「直交保護基ストラテジ（orthogonal protection group strategy）」が適用されて、それぞれが分子内の他の保護基に影響を与えることなく、幾つかの保護基を1つずつ切断できることを理解する。直交保護の原理は、当技術分野において周知であり、そして、文献にも記載されている（例えば、Barany and R. B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 7363 ; H. Waldmann et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 2056）。

【0196】

当業者は、中間体の反応性及び性質に応じて反応の順序を変更してもよいことを理解する。

【0197】

より詳細には、式（I）の化合物は、以下に示す方法により、実施例に記載する方法により、又は類似の方法により製造することができる。個別の反応工程についての適切な反応条件は、当業者に公知である。また、記載される反応に影響を及ぼす文献に記載の反応条件については、例えば、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999）を参照されたい。溶媒の存在下又は非存在下で反応を実施することが便利であることが見出された。使用する溶媒の性質については、反応にも関与する試薬にも悪影響を及ぼさず、そして、試薬を少なくともある程度溶解させることができるものであれば特に限定されない。記載される反応は広範な温度にわたって生じ得、そして、正確な反応温度は本発明にとって重要ではない。記載される反応は、 -78°C ～還流の温度範囲で実行することが便利である。また、反応に必要な時間は、多くの要因、とりわけ、反応温度及び試薬の性質に応じて広く変化し得る。しかし、記載される中間体及び化合物を生成するには、通常、0.5時間～数日の期間で十分であろう。反応シーケンスは、スキームに提示されるものには限定されないが、出発物質及びそのそれぞれの反応性に応じて、反応工程のシーケンスを自由に変更することができる。

【0198】

出発物質又は中間体が市販されていないか又はその合成について文献に記載されていない場合、似ているアナログについての既存の手順と同様に、又は実験の章に概説するとおり調製することができる。

【0199】

本明細書中では以下の略記を使用する：

A c O H = 酢酸、A C N = アセトニトリル、B o c = tert-ブチルオキシカルボニル、C A S R N = ケミカルアブストラクト登録番号、C b z = ベンジルオキシカルボニル、C s ₂ C O ₃ = 炭酸セシウム、C O = 一酸化炭素、C u C l = 塩化銅（I）、C u C N = シアン化銅（I）、C u I = ヨウ化銅（I）、D M A P = 4-ジメチルアミノピリジン、D M E = ジメトキシエタン、D M E D A = N, N'-ジメチルエチレンジアミン、D M F = N, N'-ジメチルホルムアミド、D I P E A = N, N'-ジイソプロピルエチルアミン、d p p f = 1, 1ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、E D C . H C l = N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミドヒドロクロリド、E I = 電子衝撃、E S I = エレクトロスプレーイオン化、E t O A c = 酢酸エチル、E t O H = エタノール、h = 時間、F A = ギ酸、H ₂ O = 水、H ₂ S O ₄ = 硫酸、H a l = ハロゲン、H A T U = 1-

10

20

30

40

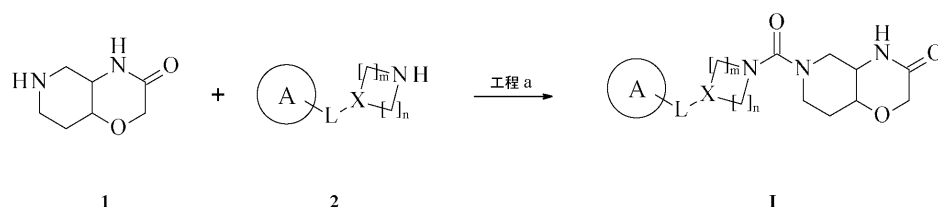
50

〔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=高性能液体クロマトグラフィー、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、(Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy))PF₆=〔4,4'-ビス(1,1-ジメチルエチル)-2,2'-ビピリジン-N1,N1'〕ビス〔3,5-ジフルオロ-2-〔5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル-N〕フェニル-C〕イリジウム(III)ヘキサフルオロホスファート、ISP=イオンスプレー陽性(モード)、ISN=イオンスプレー陰性(モード)、K₂CO₃=炭酸カリウム、KHCO₃=重炭酸カリウム、KI=ヨウ化カリウム、KOH=水酸化カリウム、K₃PO₄=三塩基性リン酸カリウム、LiAlH₄又はLAH=水素化リチウムアンモニウム、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ー、MS=質量スペクトル、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、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、NiCl₂グリム=塩化ニッケル(II)エチレングリコールジメチルエーテル錯体、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、P₂O₅=五酸化リン、PE=石油エーテル、PG=保護基、Pd-C=パラジウム活性炭、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ー、S-PHOS=2-ジクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル、T₃P=プロピルホスホン酸無水物、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、Xantphos=4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン。

〔0200〕

式Iの化合物(式中、A、L、X、n、及びmは、本明細書中に記載のとおりである)は、文献の手順と同様に及び／又は例えばスキーム1に示すとおり合成することができる。

〔化40〕



スキーム1

〔0201〕

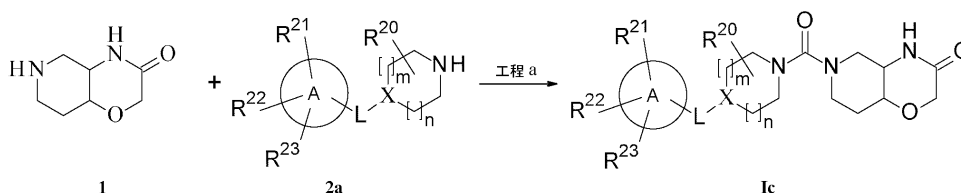
したがって、ビス(トリクロロメチル)カーボナート等の尿素形成試薬の存在下で、DCM中重炭酸ナトリウム等の好適な塩基及び溶媒を使用して、4a, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-4H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3-オン1を中間体環2と反応させて、式Iの化合物を与える(工程a)。更に、尿素形成試薬は、ホス

ゲン、トリクロロメチルクロロホルマート、(4-ニトロフェニル)カーボナート、又は1, 1'-カルボニルジイミダゾールを含むが、これらに限定されない。このタイプの反応及びこれら試薬の使用は、文献に広く記載されている(例えば、G. Sartori et al., Green Chemistry 2000, 2, 140)。当業者は、中間で形成される塩化カルバモイルの反応性及び安定性に起因して、更に、不所望の対称型尿素副生成物の形成を避けるために、このタイプの反応では試薬の添加の順序が重要であり得ることを理解する。

【0202】

本明細書中に記載の式(Ic)の化合物は、スキーム1～18において本明細書中に記載のとおり、式(I)の化合物と同様に調製してもよい。例えば、上のスキーム1に記載の手順と同様に、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を中間体2aと反応させて、式(Ic)の化合物を生成する(スキーム1A、工程a)。

【化41】

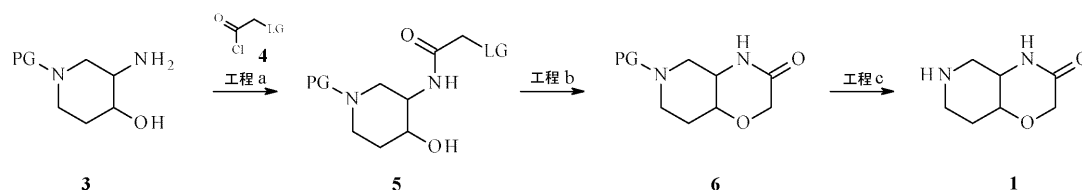


スキーム1A

【0203】

中間体1は、例えばスキーム2に示すとおり／又は文献に記載の方法と同様に合成してもよい。

【化42】



スキーム2

【0204】

したがって、THF、水、アセトン、又はこれらの混合物等の適切な溶媒中、炭酸ナトリウム若しくはカリウム、水酸化ナトリウム、又は酢酸ナトリウム等の好適な塩基を使用して、3-アミノピペリジン-4-オール誘導体3(式中、「PG」は、Cbz又はBocの保護基等の好適な保護基を示す)を、例えばクロロ-又はプロモアセチルクロリド4(式中、「LG」は、好適な脱離基(例えば、Cl又はBr)を示す)でアシル化して、中間体5を与えることができる(工程a)。

【0205】

当技術分野において周知の方法を使用して、例えば、THF中水素化ナトリウム又はIPA及び水中カリウムtert-ブトキシドで5を処理することによって、5を中間体6に環化させることができる。このタイプの反応は、文献(例えば、Z. Rafinski et al., J. Org. Chem. 2015, 80, 7468; S. Dugar et al., Synthesis 2015, 47(5), 712; 国際公開第2005/066187号)に記載されている。

【0206】

当技術分野において公知の方法を適用して、中間体6における保護基を除去して(例えば、Boc基は、0℃～室温の温度でDCM中TFAを使用して、Cbz基は、MeOH、EtOH、EtOAc、又はこれらの混合物等の好適な溶媒中、炭に担持させたPd又はPd(OH)₂等の好適

10

20

30

40

50

な触媒の存在下で水素を使用して、そして、例えば、"Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 4th Ed., 2006, Wiley N.Y.に記載のとおり)、中間体 1 を提供する (工程 c)。

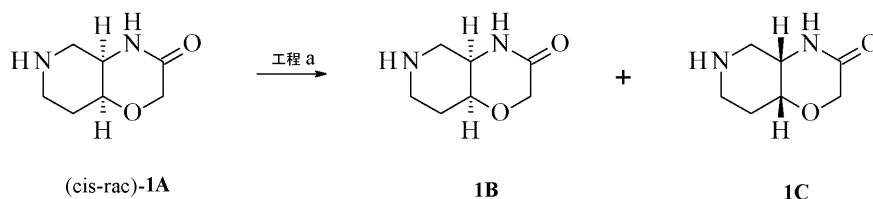
【0207】

中間体 1 は、その合成において cis-又は trans-3-アミノピペリジン-4-オール誘導体 3 のラセミ混合物を使用するか又は鏡像異性的に純粋な形態を使用するかに応じて、それぞれジアステレオマー及び鏡像異性体の混合物として、又は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、そして、その合成は、文献にも記載されている (例えば、国際公開第 2005/066187 号、同第 2011/005911 号、同第 2016/185279 号)。

【0208】

例えば、当技術分野において公知の方法を使用して、例えば、ジアステレオ異性体塩の結晶化又はキラルクロマトグラフィーによって、市販されている (cis-rac)-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 (1A) (任意で、例えば塩酸塩等の塩の形態) をキラル分離することによって、スキーム 3 に従って、光学的に純粋な cis 配置の中間体 1B 及び 1C を得ることができる (工程 a)。

【化 43】



スキーム 3

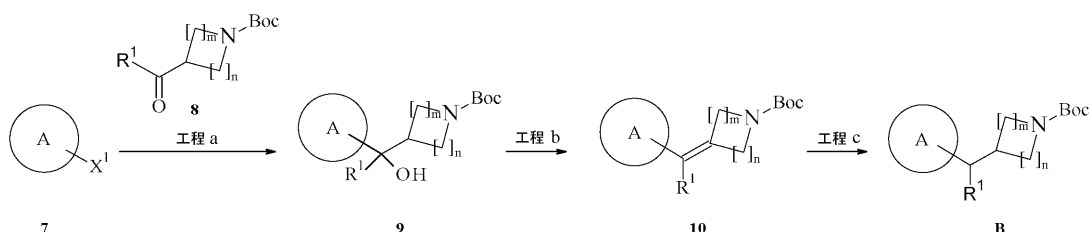
【0209】

幾つかの実施態様では、中間体 2 は、タイプ B、C、D、又は E の中間体である。タイプ B、C、D、又は E の中間体は、例えば、スキーム 4、5、6、及び 7 に概説する合成手順によって調製することができる。

【0210】

タイプ B の中間体 (式中、R¹ は、本明細書中に定義したとおりである) は、スキーム 4 に概説する一般的な合成手順によって例示され得る様々な条件によって調製することができる。

【化 44】



スキーム 4

【0211】

アリール又はヘテロアリールハロゲン化物 7 (式中、X¹ は、Cl、Br、又は I から選択され、そして、A は、本明細書中に定義したとおりである) から出発して、THF、ジエチルエーテル、n-ペンタン、n-ヘキサン、又はこれらの混合物等の溶媒、好まし

くはTHF中、LiHMDS又はn-BuLi、好ましくはn-BuLiの溶液を使用し、そして、 -20°C ～ -78°C の温度範囲、好ましくは -78°C で、リチウムハロゲン交換反応を実施して、対応するリチウム化されたアリール又はヘテロアリールの中間体を生成することができる。THF等の溶媒中、そして、好ましくは -78°C の温度で、その場で調製されたリチウム化されたアリール又はヘテロアリールの中間体をタイプ8のケトン（式中、 R^1 、m、及びnは、本明細書中に定義されるとおりである）に求核付加することによって、対応する三級アルコール9を与える（工程a）。

【0212】

その後、MeOH等の溶媒中、ジオキサン中4M HCl、又は好ましくはDCM中TFA等の酸性条件を使用して、Boc保護基の除去と同時に三級ヒドロキシ基を排除して、対応するオレフィン10を生成する（工程b）。

【0213】

THF、MeOH、EtOH、EtOAc、又はこれらの混合物等の溶媒中Pd(OH)₂又はPd/C等の触媒、好ましくはTHF中Pd/Cを使用して、例えば大気圧の水素下で、オレフィン10を不均一触媒水素化して、タイプBの中間体を与える（工程c）。

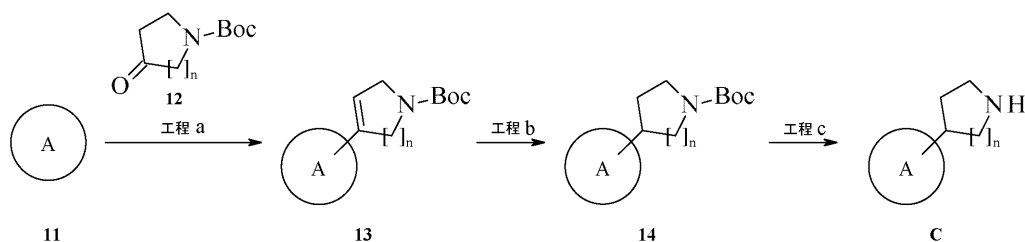
【0214】

中間体8は、市販されている及び／又は文献、例えば、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21(18), 5191、国際公開第2012/155199号、同第2016/180536号、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18(18), 5087、国際公開第2007/117557号、J. Am. Chem. Soc. 2017, 139(33), 11353、J. Med. Chem. 2017, 60(13), 5507に記載の方法と同様に調製することができる。

【0215】

タイプCの中間体（式中、Aは、本明細書中に定義されるとおりであり、そして、n = 1、2、又は3である）は、スキーム5に概説する一般的な合成手順によって例示され得る様々な条件によって調製することができる。

【化45】



スキーム5

【0216】

アリール又はヘテロアリールの化合物の混合物11（式中、Aは、本明細書中に定義されるとおりであり、好ましくは、Aは、本明細書中に定義されるとおりの置換ヘテロアリールであり、最も好ましくは、本明細書中に定義されるとおりの置換インドリルである）及びケトン12（式中、nは、本明細書中に定義されるとおりである）を、EtOH又はMeOH等の溶媒中、そして、室温～ 80°C の温度範囲、好ましくは、該混合物の還流温度付近で、NaOH又はKOH等の塩基で処理して、オレフィン13を与える（工程a）。

【0217】

その後、MeOH、EtOH、AcOEt、AcOH、又はこれらの混合物等の極性溶媒、好ましくはEtOH/AcOHの混合物中、およそ室温、低～高圧、好ましくは約5 barの圧力の水素ガスで、PtO₂等の遷移金属触媒を使用して不均一触媒水素化を行って、中間体14を生成する（工程b）。

【0218】

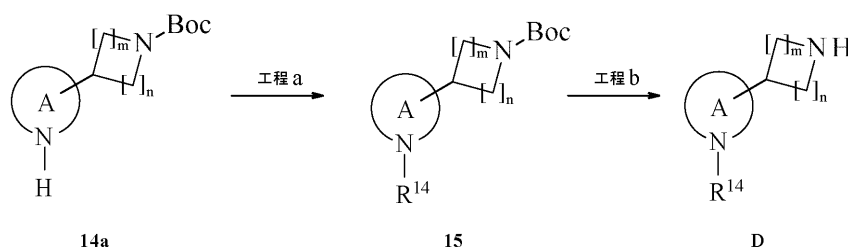
MeOH等の溶媒中、DCM中TFAによる又は好ましくはジオキサン中4M HClに

よる処理等の酸性条件を使用してBoc保護基を除去して、対応するタイプCの中間体を与える（工程c）。

【0219】

幾つかの実施態様では、中間体14は、式14aの中間体（式中、環Aは、二級アミノ基（すなわち、例えばインドリルにおける「-NH-」）を含むヘテロアリールであり、そして、m及びnは、本明細書中に定義されるとおりである）である。中間体14aは、例えばスキーム6に概説するとおり、タイプDの中間体（式中、Aは、少なくとも1個の窒素原子を含むヘテロアリールであり、m及びnは、本明細書中に定義されるとおりであり、そして、 R^{14} は、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルから、好ましくはメチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、ヒドロキシエチル、オキセタン-3-イル、及びオキセタン-3-イルメチルから選択される）に転換することができる。

【化46】



スキーム6

【0220】

したがって、DMF、THF、ジオキサン、又はこれらの混合物等の好適な溶媒、好ましくはDMF中、そして、 -78°C ～室温の温度範囲、好ましくは 0°C で、NaH、KH、NaHMDS、LiHMDS、LDA等の適切な塩基、好ましくはNaHで処理し、続いて、化合物 R^{14} -LG（式中、LGは、適切な脱離基、例えば、塩素、臭素、ヨウ素、 OSO_2 アルキル（例えば、メシラート（メタンスルホナート）、 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ナート）、又は OSO_2 アリー

【0221】

化合物14について上記したのと同じ条件（スキーム5、工程cを参照）を使用して化合物15を脱保護して、タイプDの中間体を与える（工程b）。

【0222】

一実施態様では、中間体Dは、タイプEのインダゾール誘導体（式中、m、n、及び R^{14} は、本明細書中に定義されるとおりである）である。スキーム6に概説した手順に加えて、タイプEの中間体は、様々な条件、具体的には、スキーム7に概説する一般的な合成手順によって調製することができる。

10

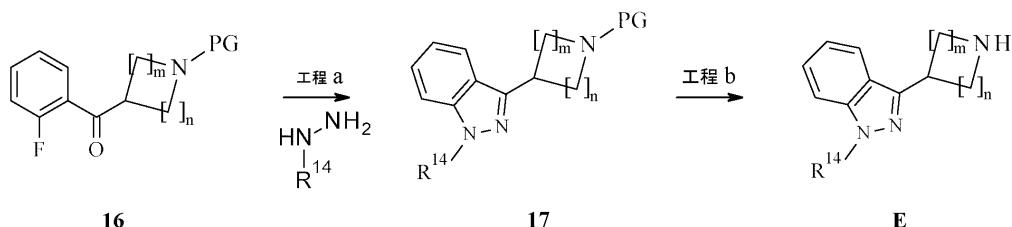
20

30

40

50

【化 4 7】



スキーム 7

【0223】

したがって、密閉反応容器内において、高温、例えば120℃で、*n*-BuOH、DMA、DMF、DMSO、又はこれらの混合物等の溶媒、好ましくは*n*-BuOH中で、中間体16（式中、PGは、Boc、Cbz、又はBn等の保護基であり、そして、*m*及び*n*は、本明細書中に記載のとおりである）をタイプR¹⁴NHNH₂（式中、R¹⁴は、本明細書中に記載のとおりである）のヒドラジン誘導体と縮合させて、インダゾール化合物17を生成する（工程a）。

【0224】

その後、Boc基の場合、例えば、好ましくはおよそ室温で、MeOH等の溶媒中、ジオキサン中HCl又はDCM中TFA、好ましくはジオキサン中4M HClで処理する等の酸性条件を使用して、保護基を除去して、タイプEの中間体を与える（工程b）。

【0225】

幾つかの実施態様では、中間体2は、タイプF、G、H、J、K、L、及びMの中間体である。タイプF、G、H、J、K、L、及びMの中間体（式中、A、*m*、及び*n*は、本明細書中に記載のとおりであり、R¹⁵及びR¹⁶は、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリルアルキルから、好ましくはメチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、ヒドロキシエチル、オキセタン-3-イル、及びオキセタン-3-イルメチルから選択され；そして、R¹⁷は、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、及び置換又は非置換のアルキルから選択される）は、当業者に周知の方法によって、そして、スキーム8に概説する一般的な合成手順によって例示するとおり調製することができる。

10

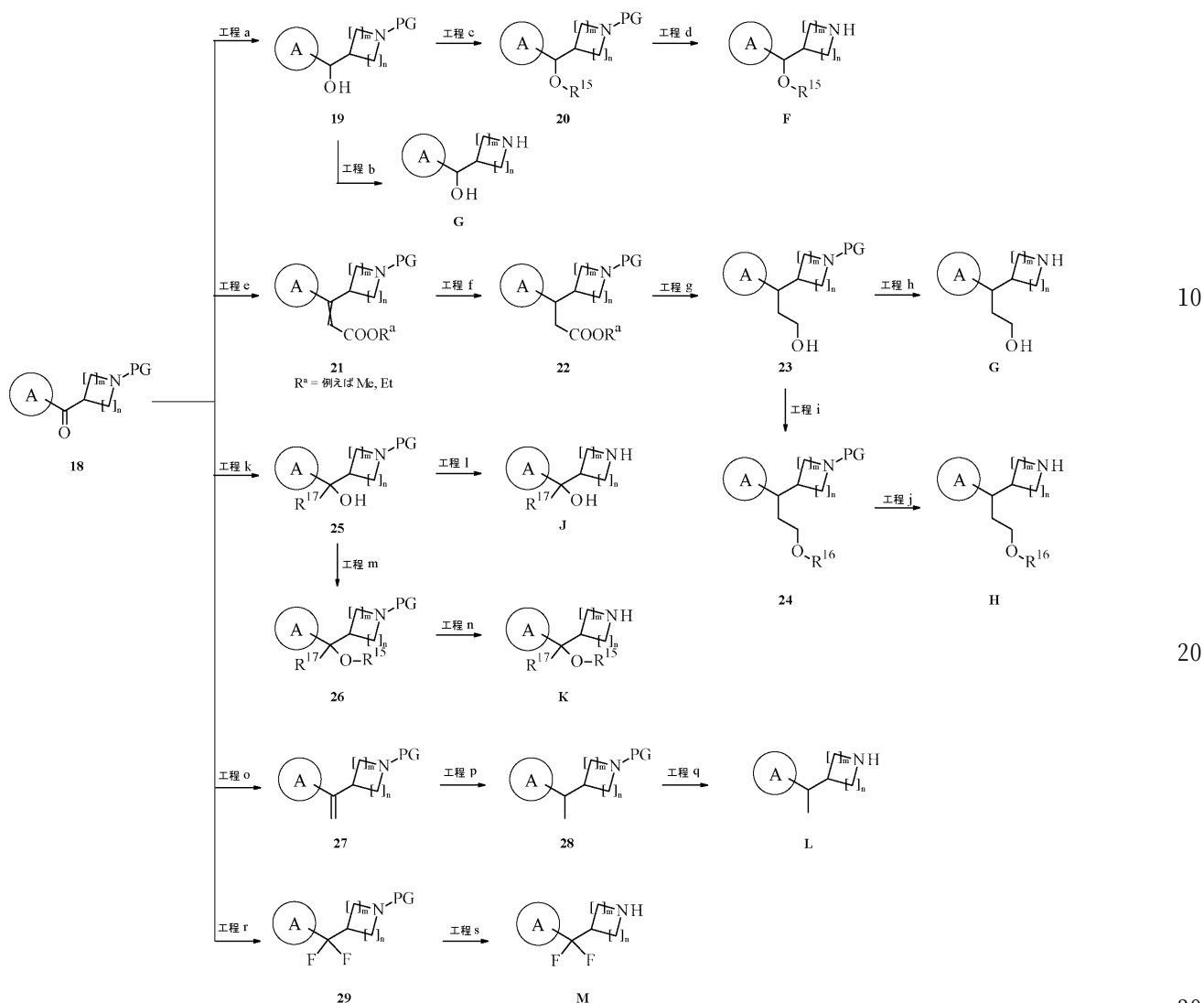
20

30

40

50

【化 4 8】



スキーム 8

【0226】

市販されているか又は文献（例えば、J. Am. Chem. Soc. 2017, 139(33), 11353、J. Med. Chem. 2017, 60(13), 5507、RSC Advances 2015, 5(61), 40964）に記載の方法に従って調製される中間体 18（式中、A、m、及び n は、本明細書中に記載のとおりであり、そして、PG は、Boc、Cbz、又は Bn の基等の好適な保護基である）におけるカルボニル基を、当技術分野において周知の方法によって、例えば、MeOH 中 NaBH₄ を使用して還元して、中間体 19 を与えることができる（工程 a）。

【0227】

当技術分野において公知の方法を適用して、中間体 19 から保護基を除去して（例えば、Boc 基は、0℃～室温の温度で DCM 中 TFA 又はジオキサン中 4M HCl を使用して、Cbz 基は、MeOH、EtOH、EtOAc、又はこれらの混合物等の好適な溶媒中、炭に担持させた Pd 又は Pd(OH)₂ 等の好適な触媒の存在下で水素を使用して、そして、例えば、"Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 4th Ed., 2006, Wiley N.Y. に記載のとおり）、中間体 G を提供する（工程 b）。

【0228】

適切な溶媒中、好適な塩基（例えば、DMF 中水素化ナトリウム）を使用して、0℃と溶媒の沸点との間の温度で、中間体 19 のヒドロキシ基をタイプ R¹⁵ LG（式中、LG

30

40

50

は、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、メシラート（メタンスルホナート）、 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ナート）、又は OSO_2 アリール（例えば、トシラート（p-トルエンスルホナート））であり、そして、 R^{15} は、本明細書中に記載のとおりである）のアルキル化剤でアルキル化して、中間体20を与える（工程c）。

【0229】

当技術分野において周知の方法を適用し、そして、上記のとおり（工程b）、中間体20から保護基を除去して、中間体Fを生成する（工程d）。

【0230】

広く記載されているウィッティヒ又はホーナー・エモンズ反応等のオレフィン化反応を使用することによって、例えば、 0°C ～溶媒の沸点の温度範囲で、ジオキサン中エチル2-（ジエトキシホスホリル）アセタート及びLiHMDsを使用して、中間体18を中間体21（式中、 R^a は、アルキル、好ましくはメチル又はエチルである）に変換することができる（工程e）。

10

【0231】

例えば、MeOH、EtOH、若しくはEtOAc、又はこれらの混合物等の好適な溶媒中、Pd-C等の好適な触媒の存在下で水素化することによって、中間体21における二重結合を還元して、中間体22を生成することができる（工程f）。

【0232】

0°C ～溶媒の沸点の温度範囲で、例えばTHF中LiBH₄を使用して、中間体22におけるエステル官能基を還元して、中間体23を与える（工程g）。

20

【0233】

当技術分野において周知の方法を適用し、そして、上記のとおり（工程b）、中間体23から保護基を除去して、中間体Gを生成する（工程h）。

【0234】

上記条件を使用して（工程c）、中間体23のヒドロキシ基をタイプ R^{16}LG （式中、LGは、好適な脱離基であり、そして、 R^{16} は、本明細書中に記載のとおりである）のアルキル化剤でアルキル化して、中間体24を与える（工程i）。

【0235】

当技術分野において周知の方法を適用し、そして、上記のとおり（工程b）、中間体24から保護基を除去して、中間体Hを生成する（工程j）。

30

【0236】

タイプ R^{17}M （式中、Mは、例えば、MgCl、MgCl₂、又はLiであり、そして、 R^{17} は、本明細書中に記載のとおりである）の有機金属化合物を中間体18に付加して、中間体25を与える（工程k）。このタイプの反応は、当技術分野において周知であり、そして、文献（J. Med. Chem. 1989, 32(1), 105; J. Med. Chem. 2014, 57(4), 1543; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2015, 25(13), 2720）に記載されている。

【0237】

当技術分野において周知の方法を適用し、そして、上記のとおり（工程b）、中間体25から保護基を除去して、中間体Jを提供する（工程l）。

40

【0238】

上記条件を使用して（工程c）、中間体25のヒドロキシ基をタイプ R^{15}LG （式中、LGは、好適な脱離基であり、そして、 R^{15} は、本明細書中に記載のとおりである）のアルキル化剤でアルキル化して、中間体26を与える（工程m）。

【0239】

当技術分野において周知の方法を適用し、そして、上記のとおり（工程b）、中間体26から保護基を除去して、中間体Kを提供する（工程n）。

【0240】

当技術分野において公知の、そして、文献（例えば、J. Med. Chem. 2003, 46(25), 5445; 国際公開第2016/205590号）に記載されている方法を適用して、例え

50

ば、ウィッティヒオレフィン化によって、例えば、トルエン中メチルトリフェニルホスホニウムブロミド及びカリウムtert-ブトキシド又はTHF中LiHMDSを使用して、中間体18を中間体27に変換することができる（工程o）。

【0241】

例えば水素化条件（例えば、Pd-C又はPtO₂等の好適な溶媒の存在下における水素）を適用して、又はTHF中9-ボラビシクロ（3.3.1）ノナンを使用して（文献の方法、例えば、国際公開第2007/002057号と同様に）、中間体27の二重結合を還元して、中間体28を与える（工程p）。

【0242】

当技術分野において周知の方法を適用し、そして、上記のとおり（工程b）、中間体28から保護基を除去して、中間体Lを提供する（工程q）。

10

【0243】

例えばフッ素化条件を適用し、DAST等のアミノスルフランを使用して、中間体18のケトンを変換して、中間体29を与える（工程r）。

【0244】

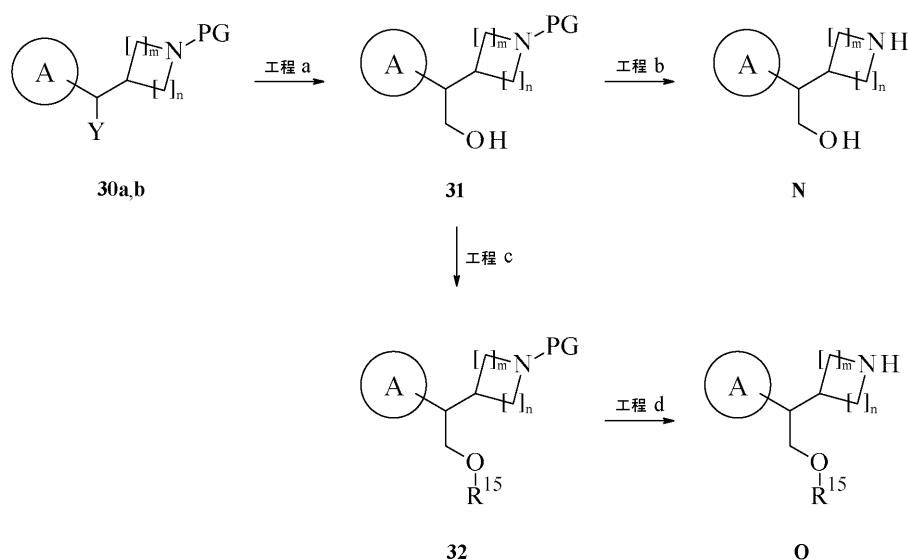
当技術分野において周知の方法を適用し、そして、上記のとおり（工程b）、中間体29から保護基を除去して、中間体Mを提供する（工程s）。

【0245】

幾つかの実施態様では、中間体2は、タイプN及びOの中間体（式中、A、m、n、及びR¹⁵は、本明細書中に記載のとおりである）は、当業者に周知の方法によって、そして、スキーム9に概説する一般的な合成手順によって例示するとおり調製することができる。

20

【化49】



30

スキーム9

40

【0246】

したがって、中間体30a（式中、A、m、及びは、本明細書中に定義されるとおりであり、PGは、Boc、Cbz、又はBn等の好適な保護基を示し、そして、Yは、ホルミル基である）（市販されているか、又は文献の方法、例えば、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16(14), 3668；国際公開第2013/179024号によって調製される）をMeOH中NaBH₄等の還元剤で処理して、中間体31を生成する。このタイプの反応は文献にも記載されている（例えば、国際公開第2013/179024号）（工程a）。

【0247】

或いは、THF等の溶媒中ボラン・テトラヒドロフラン錯体等の適切な還元剤を使用することによって、中間体30b（式中、Yは、カルボキシル基である）（市販されている

50

か、又は文献、例えば、Bioorg. Med. Chem. 2013, 21(15), 4600 ; 国際公開第 2016 / 109501 号に記載の方法と同様に調製される) から中間体 31 を調製することもできる。このタイプの反応は、文献、例えば、Bioorg. Med. Chem. 2013, 21(15), 4600) にも広く記載されている (工程 a)。

【0248】

当技術分野において周知の方法を適用し、そして、上記のとおり、中間体 31 から保護基を除去して、中間体 N を提供する (工程 b)。

【0249】

上記条件を使用して、中間体 31 のヒドロキシ基をタイプ $R^{15}LG$ (式中、 LG は、好適な脱離基であり、そして、 R^{15} は、本明細書中に記載のとおりである) のアルキル化剤でアルキル化して、中間体 32 を与える (工程 c)。

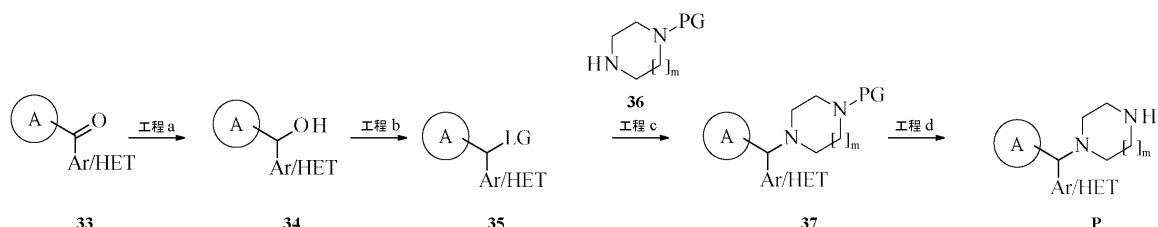
【0250】

当技術分野において周知の方法を適用し、そして、スキーム 8、工程 b に記載のとおり、中間体 32 から保護基を除去して、中間体 O を提供する (工程 d)。

【0251】

別の実施態様では、中間体 2 は、タイプ P の中間体 (式中、A は、本明細書中に定義されるとおりであり、m は、1 又は 2 であり、Ar は、アリール基を示し、そして、HET は、ヘテロシクリル又はヘテロアリールの基を示す) である。そのタイプの中間体は、文献の方法 (例えば、Bioorg. Med. Chem. 2013, 21(7), 1756) と同様に、又はスキーム 10 に概説する合成手順によって例示するとおり調製することができる。

【化 50】



スキーム 10

【0252】

当技術分野において周知の方法によって、例えば、MeOH 中 $NaBH_4$ を使用して、中間体 33 (式中、Ar は、アリールであり、そして、HET は、ヘテロアリール又はヘテロシクリルである) におけるカルボニル基を還元して、中間体 34 を与えることができる (工程 a)。

【0253】

中間体 34 のヒドロキシ基を、好適な脱離基、例えば、塩素、臭素、 OSO_2 アルキル (例えば、メシラート (メタンスルホナート)、 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ナート)、又は OSO_2 アリール (例えば、トシラート (p-トルエンスルホナート)) に、例えば、トルエン中塩化チオニルとの反応によって塩素基に変換して、中間体 34 を与えることができる (工程 b)。

【0254】

任意で KI の存在下において、AcCN 中 TEA 又はヒューニッヒ塩基等の好適な塩基及び溶媒を使用して、市販されている一保護ピペラジン ($m=1$) 又はホモピペラジン ($m=2$) 36 (式中、PG は、Boc、Cbz、又は Bn 等の保護基である) と中間体 35 を反応させて、中間体 37 を生成することができる (工程 c)。

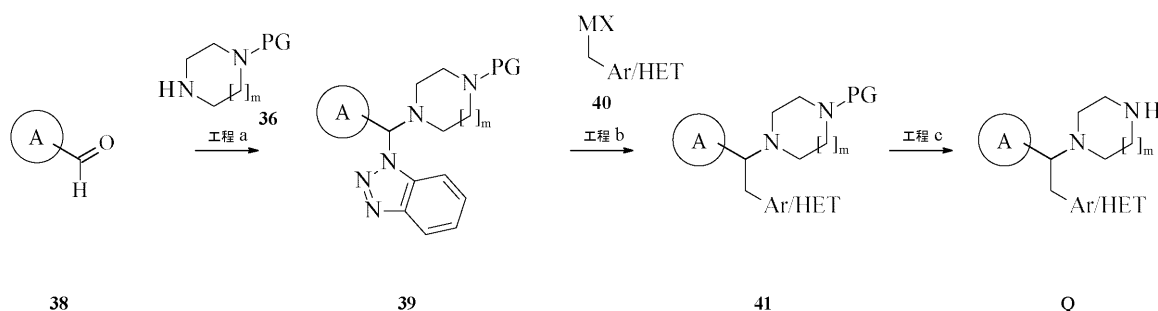
【0255】

当技術分野において周知の方法を適用し、そして、上記のとおり、中間体 37 から保護基を除去して、中間体 P を提供する (工程 d)。

【0256】

別の実施態様では、中間体 2 は、タイプ Q の中間体（式中、A は、本明細書中に定義されたとおりであり、m は、1 又は 2 であり、Ar は、アリール基を示し、そして、HET は、ヘテロアリール基を示す）である。そのタイプの中間体は、文献の方法（例えば、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16(16), 4349; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20(12), 3788）と同様に、そしてスキーム 1 1 に概説する合成手順によって例示するとおり調製することができる。

【化 5 1】



10

スキーム 1 1

【0 2 5 7】

例えば、H₂O の共沸除去下で、還流しているトルエン中、アリール又はヘテロアリールアルデヒド 38 を一保護ピペラジン（m = 1）又はホモピペラジン（m = 2）36（式中、PG は、Boc 基等の好適な保護基である）及びベンゾトリアゾールと縮合させて、中間体 39 を与える（工程 a）。

【0 2 5 8】

中間体 39 をタイプ Ar/HETCH₂MX（MX は、MgCl、MgBr、ZnCl、又は ZnBr 等の基である）のベンジルグリニャール又は亜鉛試薬 40 とその場で反応させて、中間体 41 を与える（工程 b）。

【0 2 5 9】

当技術分野において周知の方法を適用し、そして、上記のとおり、中間体 41 から保護基を除去して、中間体 Q を提供する（工程 c）。

30

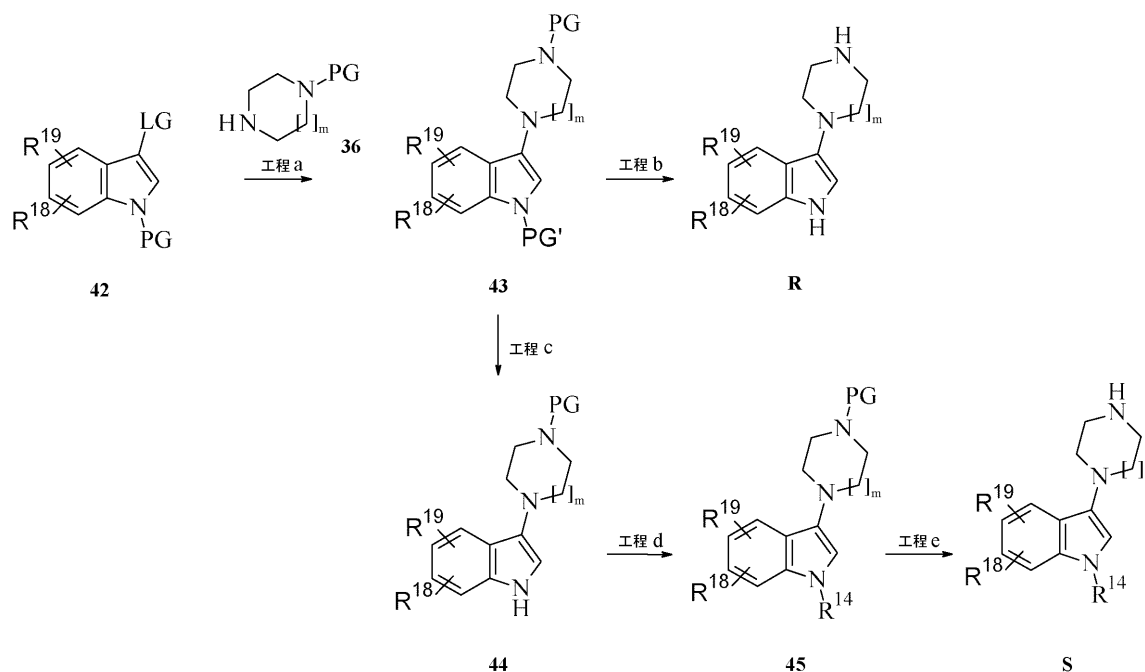
【0 2 6 0】

別の実施態様では、中間体 2（式中、X = N）は、タイプ R 及び S の中間体（式中、m 及び R¹⁴ は、本明細書中に定義されたとおりであり、そして、R¹⁸ 及び R¹⁹ は、それぞれ独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、シアノ、アルコキシ、及びハロゲンから選択され、置換アルキルは、本明細書中に定義されたとおりである）である。そのタイプの中間体は、文献の方法（例えば、国際公開第 2007/098418 号）と同様に、そして、スキーム 1 2 に概説する合成手順によって例示するとおり調製することができる。

40

50

【化 5 2】



スキーム 1 2

【0 2 6 1】

インドール中間体 4 2 を、一保護ピペラジン ($m = 1$) 又はホモピペラジン ($m = 2$) 3 6 (式中、PG は、Boc、Cbz、又は Bn の基等の好適な保護基であり、そして、LG は、-OAc 又はヨウ素等の適切な脱離基である) と反応させて、中間体 4 3 を生成することができる (工程 a)。このタイプの反応は、文献 (例えば、国際公開第 2 0 0 7 / 0 9 8 4 1 8 号) に記載されている。

【0 2 6 2】

当技術分野において周知の方法を適用し、そして、上記のとおり、中間体 4 3 から保護基を同時に又は逐次除去して、中間体 R を提供する (工程 b)。

【0 2 6 3】

当技術分野において周知の方法によって、中間体 4 3 からインドール保護基を選択的に除去して、中間体 4 4 を与える (工程 c)。当技術分野において公知の方法によって、そして、スキーム 6、工程 a に記載のとおり、タイプ R^{14} LG の化合物を使用して、中間体 4 4 を中間体 4 5 に変換することができる (工程 d)。当技術分野において周知の方法を適用し、そして、上記のとおり、中間体 4 5 から保護基を除去して、中間体 S を提供する (工程 e)。

【0 2 6 4】

別の実施態様では、中間体 2 は、タイプ T の中間体 (式中、A は、本明細書中に定義されたとおりであり、 m は、1 又は 2 であり、そして、 R^1 は、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、及び置換又は非置換のヘテロアリールから選択される) である。そのタイプの中間体は、文献の方法 (例えば、Tetrahedron Letters 1990, 31(39), 5547) と同様に、又はスキーム 1 3 に概説する合成手順によって例示するとおり調製することができる。

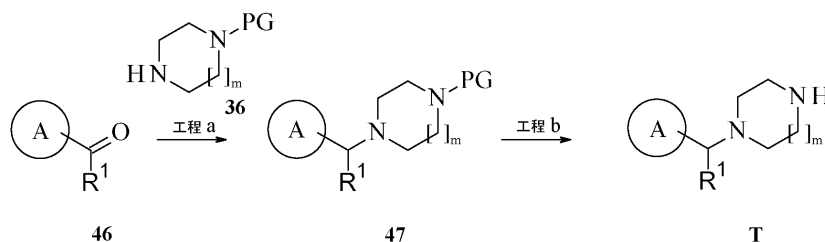
【0 2 6 5】

例えば、 $TiCl_4$ 等の酸によって触媒される、当技術分野において周知の方法によって、中間体 4 6 におけるカルボニル基を還元的アミノ化によってアミン 3 6 と反応させてイミンを得、次いで、これをシアノ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤でその場で直接還元して、対応するアミン中間体 4 7 にする (工程 a)。

【0 2 6 6】

当技術分野において周知の方法を適用し、そして、前述のとおり、中間体 47 から保護基を除去して、中間体 T を提供する（工程 b）。

【化 5 3】



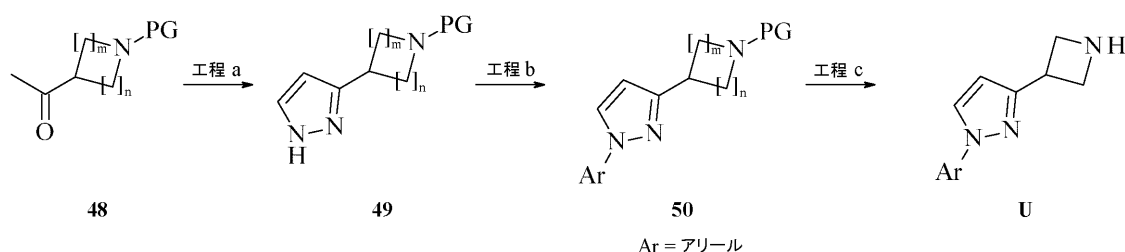
10

スキーム 1 3

【0267】

別の実施態様では、中間体 2 は、タイプ U の中間体（式中、A は、アリール置換ピラゾールであり、そして、m は、本明細書中に記載のとおりである）である。そのタイプの中間体は、文献の方法（例えば、J. Med. Chem. 2018, 61(7), 3008）と同様に、又はスキーム 14 に概説する合成手順によって例示するとおり調製することができる。

【化 5 4】



20

スキーム 1 4

【0268】

中間体 48 におけるケトン基を N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール及びヒドラジンジヒドロクロリドと反応させて、ピラゾール中間体 49 を生成する（工程 a）。

【0269】

次いで、反応を促進するために酢酸銅 (II) 及びピリジンの試薬を使用してアリールボロン酸を反応させて、中間体 50 を形成する（工程 b）。当技術分野において周知の方法を適用し、そして、上記のとおり、中間体 50 から保護基を除去して、中間体 U を提供する（工程 c）。

【0270】

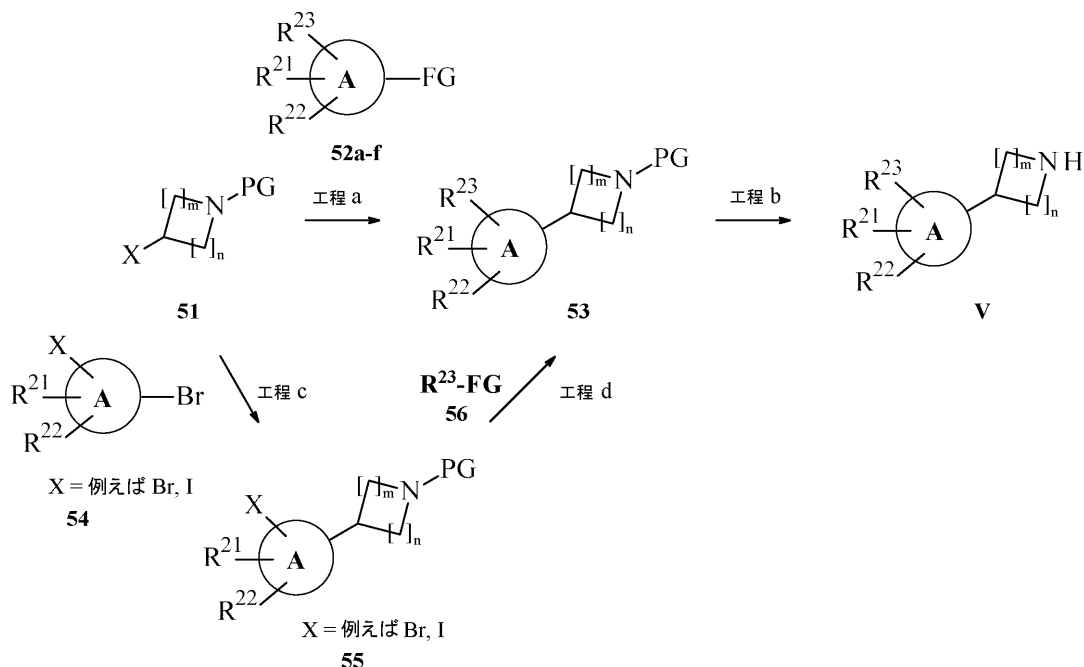
幾つかの実施態様では、中間体 2 は、タイプ V の中間体（式中、m、n は、本明細書中に記載のとおりであり、A は、場合により更に置換されているアリール又はヘテロアリールの環であり、そして、R²¹～R²³ は、それぞれ独立して、水素、置換又は非置換の（シクロ）アルキル、（シクロ）アルコキシ、置換又は非置換のアリール、R^bR^cN、シアノ、複素環、メチルスルホニル、及びハロゲンから選択され、置換アルキル、アリール、及びヘテロアリールは、本明細書中に定義されるとおりである）である。そのタイプの中間体は、当技術分野において周知の方法によって、そして、スキーム 15 に概説する一般的な合成手順によって例示するとおり調製することができる。

30

40

50

【化 5 5】



スキーム 15

【0271】

市販されている中間体 51（式中、PG は、好適な保護基を示し、そして、X は、臭素又はヨウ素である）を、化合物 52（市販されているか又は当技術分野において公知の方法によって調製され、式中、FG は、好適な官能基、例えば、クロロ、ブromo、ヨード、 $-\text{OSO}_2$ アルキル（例えば、メシラート（メタンスルホナート）、 $-\text{OSO}_2$ 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ナート）、又は $-\text{OSO}_2$ アリール（例えば、トシラート（p-トルエンスルホナート）を示す）とのクロスカップリング反応、例えば、根岸、ヘック、スティル、鈴木、菌頭、又はバックワルド・ハートウィッグのカップリング反応に供してよい（工程 a）。このタイプの反応は、文献に広く記載されており、そして、当業者に周知である。

【0272】

例えば、好適な触媒（例えば、ジクロロ [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) ジクロロメタン付加物、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム (0)、又はトリフェニルホスフィンとのパラジウム (II) 酢酸塩）を使用して、適切な溶媒（例えば、ジオキサン、ジメトキシエタン、水、トルエン、DMF、又はこれらの混合物）及び好適な塩基（例えば、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、KF、 K_2CO_3 、又は TEA）中、室温～溶媒又は溶媒混合物の沸点の温度で、中間体 51 をアリール又はヘテロアリのルのボロン酸 52a（FG = $\text{B}(\text{OH})_2$ ）又はボロン酸エステル 52b（FG = 例えば、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-フェニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン（ピナコール）エステル）（市販されているか、又は例えば、"Boronic Acids - Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine" by Dennis G. Hall (ed.) 1st Ed., 2005, John Wiley & Sons, New York に記載の文献の手順を使用して調製される）と反応させて、中間体 53 を生成する（工程 a）。このタイプの鈴木反応は、文献に広く記載されており（例えば、A. Suzuki, Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422; A. Suzuki, N. Miyaura, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147-168; V. Polshettiwar et al., Chem. Sus. Chem. 2010, 3, 502-522）、そして、当業者に周知である。或いは、室温～溶媒又は溶媒の混合物の沸点の温度で、トルエン、THF、ジオキサン、水、又はこれらの混合物等の溶媒中、炭酸セシウム又はリン酸カリウム等の好適な塩基の存在下で、テト

ラキス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（0）、酢酸パラジウム（II）、又はジクロロ〔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）ジクロロメタン付加物等のパラジウム触媒を適用するクロスカップリング反応において、アリール又はヘテロアリールトリフルオロボラート52c（FG＝BF₃）を使用してもよい。

【0273】

或いは、DMF中テトラキス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（0）等の好適な触媒及び溶媒を使用して、室温～溶媒又は溶媒混合物の沸点の温度で、中間体51をアリール又はヘテロアリールスタンナン52d（式中、FGは、Sn（アルキル）₃であり、そして、アルキルは、好ましくはn－ブチル又はメチルである）と反応させて、中間体53を与える（工程a）。そのタイプのスティル反応は、当技術分野において周知であり、そして、文献、例えば、Org. React. 1997, 50, 1-652, ACS Catal. 2015, 5, 3040-3053に記載されている。

10

【0274】

更に、例えば、DMA中〔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）及びヨウ化銅（I）、又はTHF若しくはDMF中テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）等の適切な触媒及び溶媒系を使用して、室温～溶媒の沸点の温度で、中間体51をアリール又はヘテロアリール亜鉛ハロゲン化物52e（式中、FGは、ZnHalであり、Halは、好ましくは臭素又はヨウ素であり、市販されているか又は文献の方法によって調製される）と反応させて、中間体53を与えることができる。（工程a）。そのタイプの根岸反応は、当技術分野において周知であり、そして、文献、例えば、Org. Lett., 2005, 7, 4871, ACS Catal. 2016, 6 (3), 1540-1552, Acc. Chem. Res. 1982, 15 (11), pp 340-348にも記載されている。或いは、文献の方法（例えば、DMA等の好適な溶媒中、クロロトリメチルシラン及び1, 2－ジブromoエタンの存在下で、51をZn粉末と反応させる）を適用し、そして、前述の条件下で亜鉛種をアリール又はヘテロアリールの臭化物又はヨウ化物とカップリングさせることによって、中間体51（式中、Xは、例えば、ヨウ素である）を対応する亜鉛種に変換することにより、中間体53を調製することもできる。

20

【0275】

或いは、420nmの青色光ランプの照射下で、[Ir{dF(CF₃)ppy}₂(dtbpy)]PF₆〔4, 4'－ビス（1, 1－ジメチルエチル）－2, 2'－ビピリジン－N1, N1'〕ビス〔3, 5－ジフルオロ－2－〔5－（トリフルオロメチル）－2－ビリジニル－N〕フェニル－C〕イリジウム（III）ヘキサフルオロホスファート）、NiCl₂グリム（ジクロロ（ジメトキシエタン）ニッケル）等のニッケル触媒、4, 4'－ジtert－ブチル－2, 2'－ジピリジル、及びトリス（トリメチルシリル）シラン等の適切な光触媒を使用し、DME等の溶媒中、無水炭酸ナトリウム等の好適な塩基の存在下で、中間体51（式中、Xは、好ましくは、臭化物である）をアリール又はヘテロアリールの臭化物52f（式中、FGは、臭化物を示す）との求電子剤間カップリングに供してもよい。このタイプの反応は、文献、例えば、J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 8084に記載されている（工程a）。

30

40

【0276】

当技術分野において周知の方法を適用し、そして、例えばスキーム2、工程cに記載のとおり、中間体53から保護基を除去して、中間体Vを提供する（工程b）。

【0277】

或いは、工程aにおいて前述した転換を適用して、中間体51及びアリール又はヘテロアリールの臭化物54（市販されているか又は当技術分野において公知の方法によって調製される）から中間体53を調製して、中間体55を提供してもよい（工程c）。

【0278】

工程aにおいて前述したのと同じ合成ストラテジを適用して、中間体55を化合物56と更に反応させて、中間体53を与えることができる（工程d）。

50

【0279】

例えば、好適な触媒（例えば、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ）、リガンド（例えば、BINAP、Xphos、BrettPhos、RuPhos）、塩基（例えば、 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 、 KOt-Bu 、 LiHMDS 、 K_3PO_4 ）、及び溶媒（例えば、トルエン、THF、ジオキサン）を使用して、55を一級又は二級のアミン $\text{R}^b\text{R}^c\text{NH}$ と反応させることから、中間体53（式中、 R^{23} は、タイプ $\text{R}^b\text{R}^c\text{N}$ （式中、 R^b は、水素、アルキル、若しくはアリールであり、そして、 R^c は、アルキル若しくはアリールであるか、又は R^b 及び R^c は、これらが結合している窒素原子と共に、場合により更に置換されている4～11員の単環式若しくは二環式の複素環を形成する）のアミン基を示す）を合成することができる。そのタイプのバックワルド・ハートウィッグ反応は、

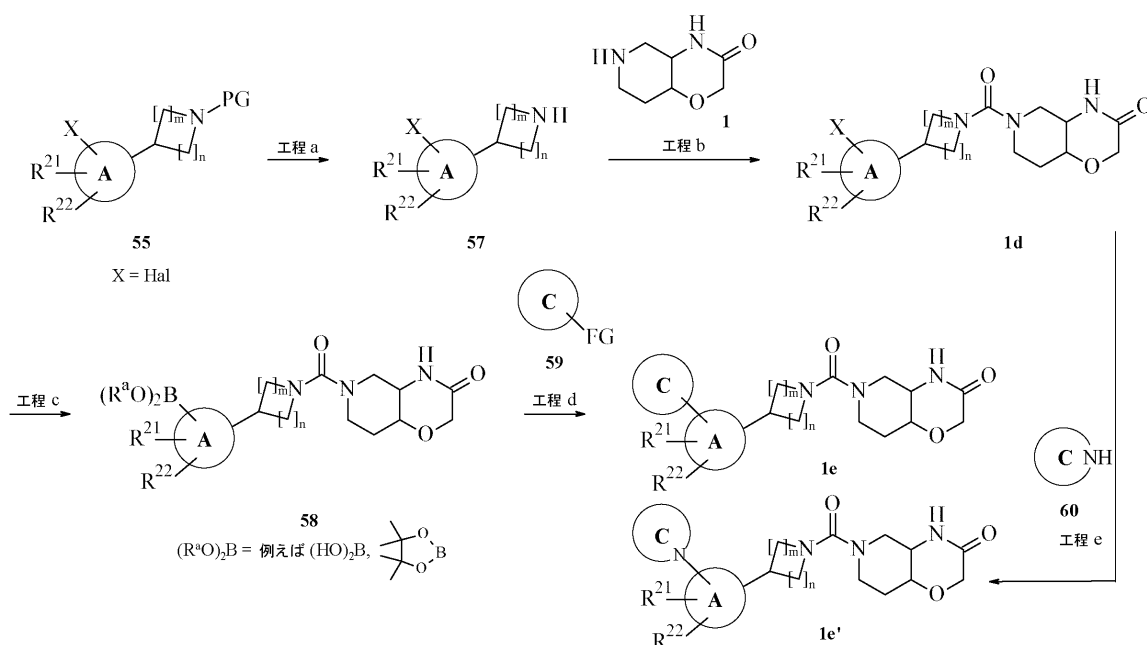
10

【0280】

幾つかの実施態様では、式（I）の化合物は、化合物1d及び1e（式中、m及びnは、本明細書中に記載のとおりであり、 R^{21} 及び R^{22} は、それぞれ独立して、水素、置換又は非置換の（シクロ）アルキル、ハロアルキル、（シクロ）アルコキシ、置換又は非置換のアリール、 $\text{R}^b\text{R}^c\text{N}$ 、シアノ、複素環、メチルスルホニル、及びハロゲンから選択され、Xは、Halであり、Aは、場合により置換されているアリール又は場合により置換されているヘテロアリールであり、Cは、場合により置換されているアリール、又は環Aに連結している少なくとも1個の窒素原子を含有する4～7員の複素環である）である。そのタイプの中間体は、当技術分野において周知の方法によって、そして、スキーム16に概説する一般的な合成手順によって例示するとおり調製することができる。

20

【化56】



30

40

スキーム 16

【0281】

当技術分野において周知の方法を適用し、そして、例えば、スキーム2、工程cに記載のとおり、中間体55の保護基を除去して、中間体57を与えることができる（工程a）。

【0282】

スキーム1、工程aに記載の条件下で、中間体50を中間体1とカップリングさせて、化合物1dを与えることができる（工程b）。

50

【0283】

文献に記載の方法に従って又はスキーム15、工程aに概説するとおり、化合物1dにおけるブromo又はヨードの置換基をボロン酸又はボロン酸エステル（例えば、ピナコールエステル）に変換して、中間体58を生成することができる（工程c）。

【0284】

例えば、スキーム15、工程aに記載の反応条件を使用する鈴木カップリングにおいて、中間体58を中間体59（市販されているか又は文献の方法によって調製され、そして、式中、FGは、適切な官能基、例えば、塩化物、臭化物、OSO₂アルキル（例えば、メシラート（メタンスルホナート）、-OSO₂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ナート）、又は-OSO₂アリール（例えば、トシラート（p-トルエンスルホナート）である）と反応させて、化合物1eを与えることができる（工程d）。

10

【0285】

例えば、スキーム15、工程dに記載の条件を適用して、化合物1dを化合物60とバックワルド・ハートウィッグカップリング反応させることによって、化合物1e（式中、環Cは、その窒素を介して環Aに連結している4～7員の複素環である）を調製することができる（工程e）。

【0286】

幾つかの実施態様では、中間体2は、タイプW、X、及びYの中間体（式中、m、nは、本明細書中に記載のとおりであり、Lは、共有結合であり、そして、Aは、場合により更に置換されているアリール環によって更に置換されている5員ヘテロアリール環である）である。そのタイプの化合物は、当技術分野において周知の方法によって又は以下のスキーム17、18、及び19に例示される方法によって調製することができる。

20

【0287】

タイプWの中間体（式中、各Yは、独立して、CH又はヘテロ原子、例えば、N、O、及びSから選択されるヘテロ原子である）は、スキーム17に概説する一般的な合成手順によって例示することができる様々な条件によって調製することができる。例えば、化合物62における5員ヘテロアリール環がブromo置換されている1H-ピロール、1H-イミダゾール、1H-ピラゾール、又は1H-トリアゾールである場合、当技術分野において公知の方法を適用して、そして、スキーム15、工程aに記載のとおり、それを、場合により置換されているフェニルボロン酸61a（B(OR^a)₂=B(OH)₂）又はボロン酸エステル61b（例えば、B(OR^a)₂=4,4,5,5-テトラメチル-2-フェニル-1,3,2-ジオキサボロラン（ピナコール）エステル）（式中、R²⁷及びR²⁸は、それぞれ独立して、水素、置換又は非置換の（シクロ）アルキル、ハロアルキル、（シクロ）アルコキシ、置換又は非置換のアリール、R^bR^cN、シアノ、置換又は非置換のヘテロアリール、複素環、メチルスルホニル、及びハロゲンから選択される）との鈴木カップリング反応に供して、中間体63を与えることができる（工程a）。

30

【0288】

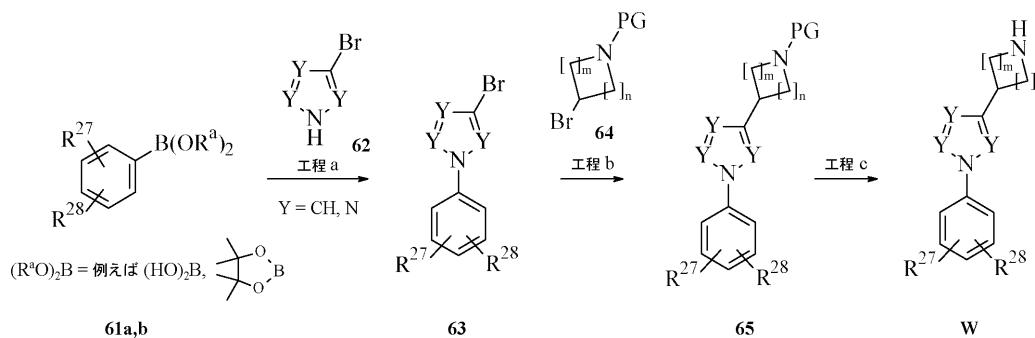
例えば、スキーム15、工程aに記載のとおり、光酸化還元条件を適用して、中間体63を、市販されているか又は文献の方法と同様に調製される化合物64と反応させて、中間体65を与えることができる（工程b）。

40

【0289】

当技術分野において周知の方法を適用し、そして、例えばスキーム2、工程cに記載のとおり、中間体65から保護基を除去して、中間体Wを提供する（工程c）。

【化 5 7】



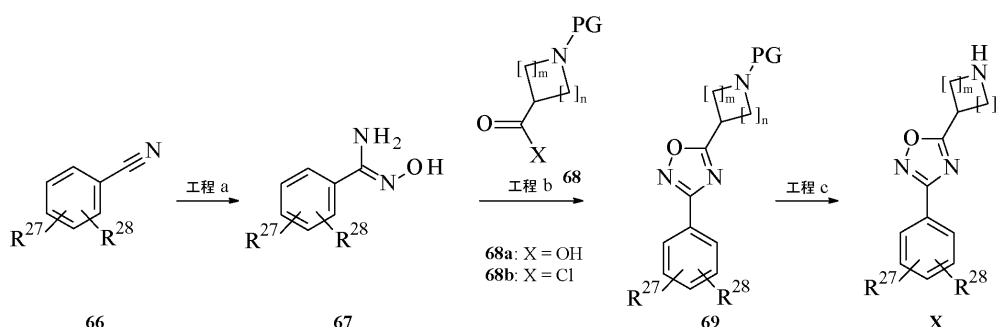
10

スキーム 1 7

【 0 2 9 0 】

タイプ X の中間体（式中、5 員ヘテロアリアル環は、3 位において場合により更に置換されているフェニル環で更に置換されている 1, 2, 4-オキサジアゾールである）は、例えば、スキーム 1 8 に概説する一般的な合成手順によって調製することができる。

【化 5 8】



20

スキーム 1 8

【 0 2 9 1 】

市販されているか又は当技術分野において公知の方法によって合成されるベンズニトリル 6 6 をヒドロキシルアミンと反応させて（例えば、RT～溶媒の沸点の範囲の温度で、ヒドロキシルアミン塩酸塩及び EtOH 中 K_2CO_3 を使用して）、アミドキシム 6 7 を与えることができる（工程 a）。

【 0 2 9 2 】

中間体 6 7 を活性化カルボン酸 6 8 a ($X = H$) 又はカルボン酸塩化物 6 8 b ($X = Cl$)（式中、PG は、好適な保護基を示す）とカップリングさせ、その後、脱水環化させて、中間体 6 9 を与える（工程 b）。このタイプのアミドカップリングは、文献に広く記載されており、そして、場合により塩基（例えば、NEt₃、DIPEA（ヒューニツヒ塩基）、又は DMAP）の存在下、DMF、DMA、DCM、又はジオキサン等の好適な溶媒中、例えば、CDI、DCC、HATU、HBTU、HOBT、TBTU、T3P、又は向山試薬（Mukaiyama T. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1979, 18, 707）等のカップリング試薬を用いることによって達成することができる。或いは、未希釈又は場合により DCM 等の溶媒中において、例えば塩化チオニル又は塩化オキサリルで処理することによって、カルボン酸 6 8 a をその酸塩化物 6 8 b に変換することもできる。DCM 又は DMF 等の適切な溶媒及び NEt₃、ヒューニツヒ塩基、ピリジン、DMAP、又はリチウムビス（トリメチルシリル）アミド等の塩基中、0℃～該溶媒又は溶媒混合物の還流温度の範囲の温度で、該酸塩化物を中間体 6 8 と反応させて、中間体 6 7 のアシル化形態を生成し、これを、例えば高温下で脱水して中間体 6 9 を与えることができる（工程 b）。

40

【 0 2 9 3 】

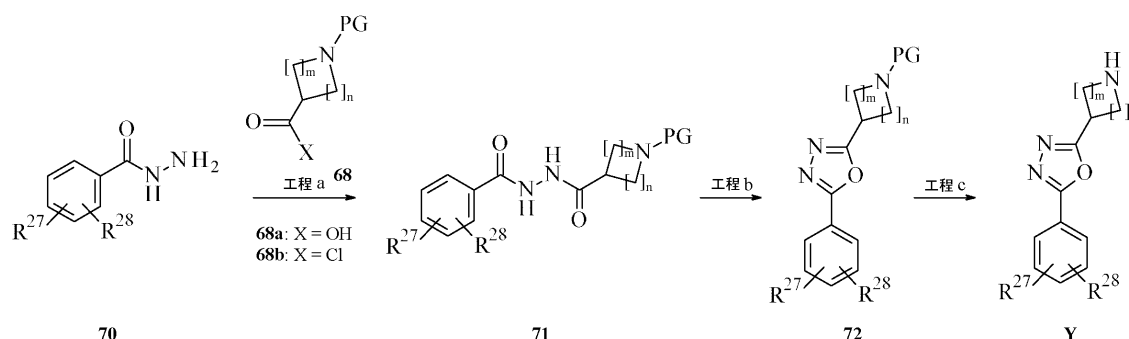
50

当技術分野において周知の方法を適用し、そして、例えばスキーム 2、工程 c に記載のとおり、中間体 69 から保護基を除去して、中間体 X を提供する（工程 c）。

【0294】

タイプ Y の中間体（式中、5 員ヘテロアリール環は、5 位において場合により更に置換されているフェニル環で更に置換されている 1, 3, 4-オキサジアゾールである）は、文献に記載の方法によって、又は例えば、スキーム 19 に概説する一般的な合成手順によって調製することができる。

【化 59】



10

スキーム 19

20

【0295】

スキーム 18、工程 b に記載の条件を適用して、市販されているか又は当技術分野において周知の方法によって調製されるアシルヒドラジド 70 を活性化カルボン酸 68a (X = H) 又はカルボン酸塩化物 68b (X = Cl) でアシル化して、中間体 71 を与える（工程 a）。

【0296】

その後、例えば加熱することによって中間体 71 を脱水環化させて、中間体 72 を生成する（工程 b）。

【0297】

当技術分野において周知の方法を適用し、そして、例えばスキーム 2、工程 c に記載のとおり、中間体 72 から保護基を除去して、中間体 Y を提供する（工程 c）。

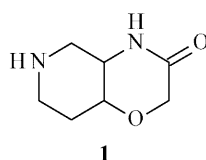
30

【0298】

一態様では、本発明は、本明細書中に記載の式 (I) の化合物を製造するプロセスであって、

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)

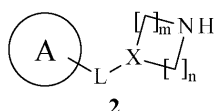
【化 60】



40

を複素環式アミン 2（式中、A、L、X、m、及び n は、本明細書中に定義されるとおりである）

【化 61】



と、塩基及び尿素形成試薬の存在下で反応させて、

50

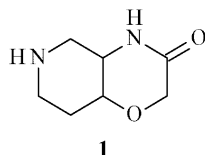
式（I）の化合物を形成すること
を含む、プロセスを提供する。

【0299】

更なる態様では、本発明は、本明細書中に記載の式（Ic）の化合物を製造するプロセスであって、

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）

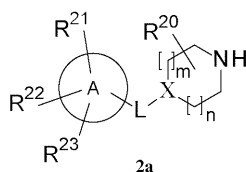
【化62】



10

を複素環式アミン2a（式中、A、L、X、m、n、及びR²⁰～R²³は、本明細書中に定義されるとおりである）

【化63】



20

と、塩基及び尿素形成試薬の存在下で反応させて、

式（Ic）の化合物を形成すること

を含む、プロセスを提供する。

【0300】

一実施態様では、塩基が、重炭酸ナトリウムである、本発明に係るプロセスが提供される。

【0301】

一実施態様では、尿素形成試薬が、ビス（トリクロロメチル）カーボナート、ホスゲン、トリクロロメチルクロロホルマート、（4-ニトロフェニル）カーボナート、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、尿素形成試薬が、ビス（トリクロロメチル）カーボナートである、本発明に係るプロセスが提供される。

30

【0302】

一態様では、本発明は、本明細書中に記載のプロセスのうちのいずれか1つに従って製造したときの、本明細書中に記載の式（I）の化合物を提供する。

【0303】

MAGL阻害活性

【0304】

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、哺乳類におけるMAGLを阻害するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合物の使用を提供する。

40

【0305】

更なる態様では、本発明は、哺乳類におけるMAGLを阻害する方法において使用するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合物を提供する。

【0306】

更なる態様では、本発明は、哺乳類におけるMAGLを阻害するための医薬を調製するための、本明細書中に記載の式（I）の化合物の使用を提供する。

【0307】

更なる態様では、本発明は、哺乳類におけるMAGLを阻害する方法であって、有効量

50

の本明細書中に記載の式 (I) の化合物を該哺乳類に投与することを含む、方法を提供する。

【0308】

4-ニトロフェニル酢酸の加水分解によって生じる4-ニトロフェノール(405~412nmで吸光する)を追うことによりMAGLの酵素活性を測定することによって、化合物をMAGL阻害活性についてプロファイリングした(G.G. Muccioli, G. Labar, D.M. Lambert, Chem. Bio. Chem. 2008, 9, 2704-2710)。このアッセイは、以後、「4-NPAアッセイ」と略される。

【0309】

アッセイは、384ウェルアッセイプレート(黒色、透明底、非結合表面処理、Corning Ref.3655)において合計体積40μLで実施した。ポリプロピレンプレートにおいて、3倍希釈段階で、化合物を100% DMSO(VWR Chemicals 23500.297)で希釈して、アッセイにおける最終濃度範囲25μM~1.7nMを与えた。化合物希釈物(100% DMSO) 1μLを、アッセイバッファ(50mM TRIS(GIBCO、15567-027)、1mM EDTA(Fluka、03690-100mL))中のMAGL(組み換え野生型)19μLに加えた。プレートを2000rpmで1分間振盪し(Variomag Teleshake)、次いで、RTで15分間インキュベートした。反応を開始させるために、6% EtOHを含むアッセイバッファ中の4-ニトロフェニル酢酸(Sigma N-8130) 20μLを加えた。アッセイにおける最終濃度は、1nM MAGL及び300μM 4-ニトロフェニル酢酸であった。振盪(1分間、2000rpm)及びRTで5分間インキュベートした後、1回目の405nmにおける吸光度測定を行った(Molecular Devices, SpectraMax Paradigm)。次いで、RTで80分間インキュベートした後、2回目の測定を実施した。2つの測定値から、1回目の測定値を2回目の測定値から減じることによって勾配を計算した。

【0310】

或いは、天然基質である2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)に加水分解により生じるアラキドン酸(質量分析により追うことができる)を追うことにより酵素活性を決定することによって、化合物をMAGL阻害活性についてプロファイリングしてもよい。このアッセイは、以後、「2-AGアッセイ」と略される。

【0311】

2-AGアッセイは、384ウェルアッセイプレート(PP、Greinerカタログ番号784201)において合計体積20μLで実施した。ポリプロピレンプレートにおいて、3倍希釈段階で、化合物を100% DMSO(VWR Chemicals 23500.297)で希釈して、アッセイにおける最終濃度範囲12.5μM~0.8pMを与えた。化合物希釈物(100% DMSO) 0.25μLを、アッセイバッファ(50mM TRIS(GIBCO、15567-027)、1mM EDTA(Fluka、03690-100mL)、0.01%(v/v) Tween中のMAGL 9μLに加えた。振盪後、プレートをRTで15分間インキュベートした。反応を開始させるために、アッセイバッファ中の2-アラキドノイルグリセロール 10μLを加えた。アッセイにおける最終濃度は、50pM MAGL及び8μM 2-アラキドノイルグリセロールであった。振盪及びRTで30分間インキュベートした後、4μM d8-アラキドン酸を含有するACN 40μLを加えることによって反応をクエンチした。三連四重極質量分析計(Agilent 6460)に接続されたオンラインSPEシステム(Agilent Rapidfire)によって、アラキドン酸の量を追跡した。C18 SPEカートリッジ(G9205A)を、ACN/水液体設定で使用した。アラキドン酸については303.1→259.1、そして、d8-アラキドン酸については311.1→267.0の質量遷移を追う、ネガティブエレクトロスプレーモードで質量分析計を動作させた。強度比[アラキドン酸/d8-アラキドン酸]に基づいて、化合物の活性を計算した。

【0312】

10

20

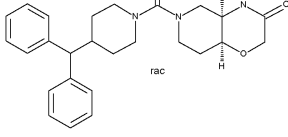
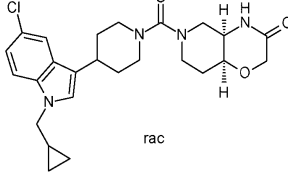
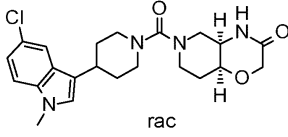
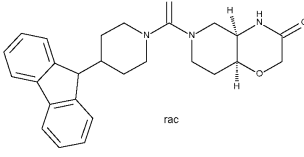
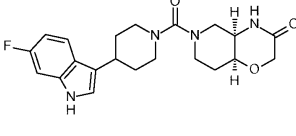
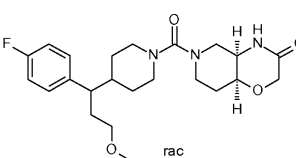
30

40

50

【表 1】

表 1

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
1	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(ベンズヒドリル 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		0.003
2	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-3-イル)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		0.002
3	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(5-クロロ-1-メ チル-1H-インドール-3-イル)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		0.003
4	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(9H-フルオレン -9-イル)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		0.005
5	(+)-cis-6-[4-(6-フルオロ-1H- インドール-3-イル)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		0.014
6	(4aR, 8aS)-6-(4-(1-(4-フルオロフェ ニル)-3-メトキシプロピル)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		0.015

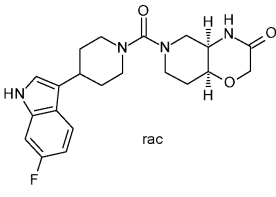
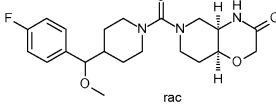
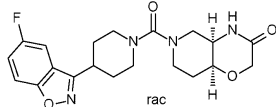
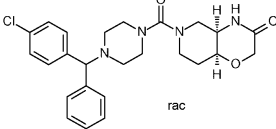
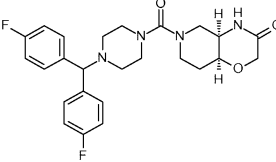
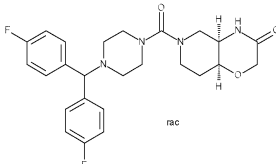
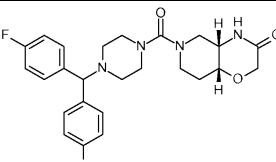
10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] [a]
7	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)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		0.043
8	(4aR, 8aS)-6-(4-((4-フルオロフェニル)(メトキシ)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		0.091
9	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(5-フルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)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		0.644
10	cis-6-(4-((4-クロロフェニル)(フェニル)メチル)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		0.005
11	(+)-cis-6-(4-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)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		0.008
12	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[ビス(4-フルオロフェニル)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		0.012
13	(-)-cis-6-(4-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)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		0.088

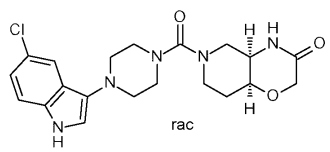
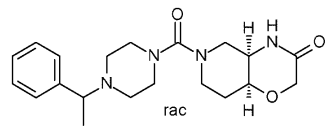
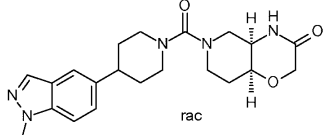
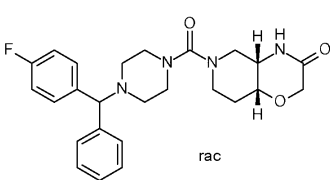
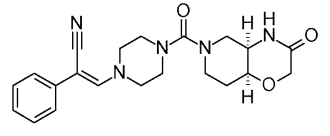
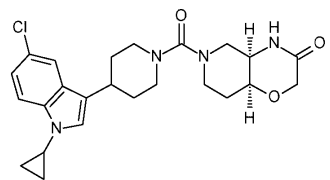
10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
14	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル) 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		0.133
15	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(1-フェニルエチル) 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		3.0
16	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) 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		1.5
17	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[(4-フルオロフェニル)-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		0.006
18	(E/Z)-3-[4-[rac-(4aS, 8aR)-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] ピペラジン-1-イル]-2-フェニルプロパ-2-エンニトリル		2.1
19	(+)-又は(-)-cis-6-(4-(5-クロロ-1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル) 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		0.001

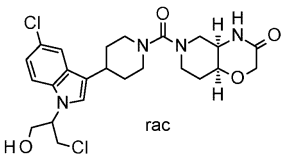
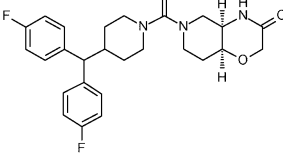
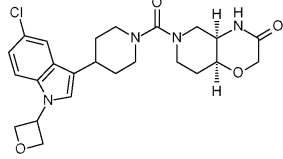
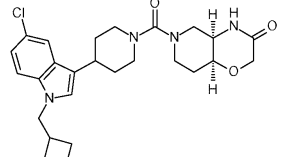
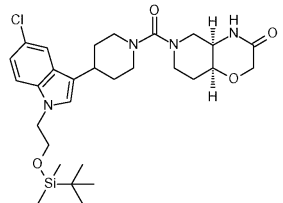
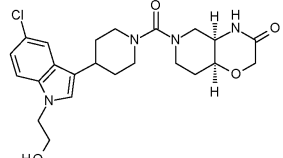
10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] [a]
20	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(5-クロロ-1-(1-クロロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-インドール-3-イル)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		0.002
21	(+)-又は(-)-cis-6-(4-(ビス(4-フルオロフェニル)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		0.001
22	(+)-又は(-)-cis-6-(4-(5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-インドール-3-イル)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		0.002
23	(+)-又は(-)-cis-6-(4-(5-クロロ-1-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル)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		0.003
24	(+)-又は(-)-cis-6-(4-(1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-5-クロロ-1H-インドール-3-イル)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		0.0007
25	(+)-又は(-)-cis-6-(4-(5-クロロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-3-イル)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		0.002

10

20

30

40

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
26	rac-cis-6-(4-(1-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル)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		0.033
27/A4	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン		0.005
28	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(1-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)エチル)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		0.002
29	(4aR, 8aS)-6-(4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)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		0.703
30	(4aR, 8aS)-6-(4-(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)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン		0.025
31	(+)-(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-1-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル)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		0.017

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
32	(-)-(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-1-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル)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		0.203
33	(+)又は(-)-cis-6-(4-((S又はR)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)エチル)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		0.051
34	(+)又は(-)-cis-6-(4-((R又はS)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)エチル)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		0.001
35	(+)又は(-)-cis-6-(4-(5-メトキシピリジン-3-イル)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		2.4
36	(+)又は(-)-cis-6-(4-(ビス(4-フルオロフェニル)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		0.085
37	(+)又は(-)-cis-6-(4-(4-クロロフェニル)ジフルオロメチル)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		0.034

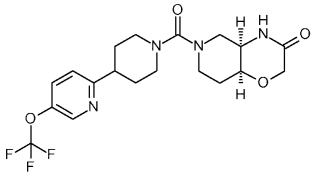
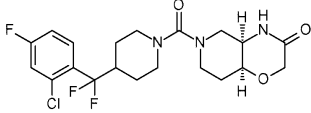
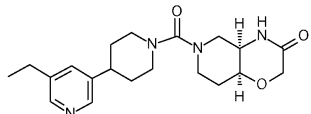
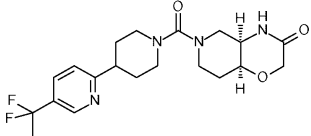
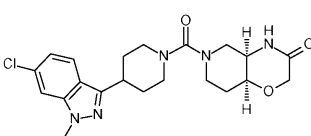
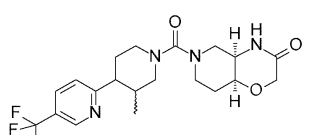
10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
38	(+)又は(-)-cis-6-(4-(5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)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		0.644
39	(+)又は(-)-cis-6-(4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ジフルオロメチル)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		0.021
40	(+)又は(-)-cis-6-(4-(5-エチルピリジン-3-イル)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		0.683
41	(+)又は(-)-cis-6-(4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)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		0.485
42	(+)又は(-)-cis-6-(4-(6-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)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		0.103
43	(4aR, 8aS)-6-((3R又は3S)-4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-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		0.156 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
44	(4aR, 8aS)-6-((3S又は3R)-4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-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		0.381 ^[b]
45	(4aR, 8aS)-6-((4R又は4S)-5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-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		3.3 ^[b]
46	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン		0.003 ^[b]
47	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボニル)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン		0.514 ^[b]
48	2-(4-フルオロフェニル)-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)アセトニトリル		0.361 ^[b]
49	(4aR, 8aS)-6-(4-(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル)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		1.1 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
50	(4aR, 8aS)-6-(4-(4-フルオロフェニル)(2,2,2-トリフルオロエトキシ)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		0.009 ^[b]
51	(4aR, 8aS)-6-(4-(1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)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		0.063 ^[b]
52	(4aR, 8aS)-6-(4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)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		0.021 ^[b]
53	(4aR, 8aS)-6-(4-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)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		0.416 ^[b]
54	(4aR, 8aS)-6-(3-(ビス(4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)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		0.804 ^[b]
55	(4aR, 8aS)-6-(3-(フルオロビス(4-フルオロフェニル)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		0.419 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
56	(4aR, 8aS)-6-(4-(1-(4-フルオロフェニル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エチル)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		0.021 ^[b]
57	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-(4-フルオロフェニル)(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)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		0.029 ^[b]
58	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-(4-フルオロフェニル)(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)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		0.007 ^[b]
59	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)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		0.060 ^[b]
60	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)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		0.067 ^[b]
61	(4aR, 8aS)-6-(4-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)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		0.569 ^[b]

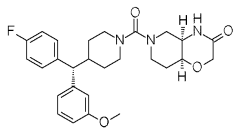
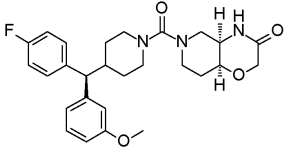
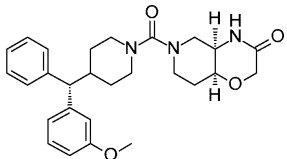
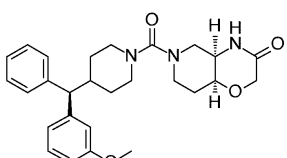
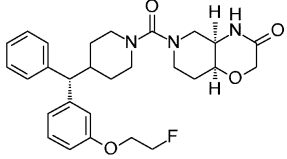
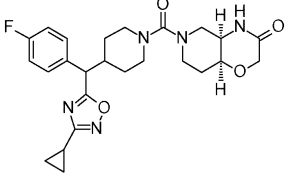
10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] [a]
62	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-(4-フル オロフェニル)-(3-メトキシフェニル)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		0.0004 ^[b]
63	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-(4-フル オロフェニル)(3-メトキシフェニル) 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		0.0003 ^[b]
64	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-(3-メト キシフェニル)(フェニル)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		0.0002 ^[b]
65	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-(3-メト キシフェニル)(フェニル)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		0.0002 ^[b]
66	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-(3-(2-フ ルオロエトキシ)フェニル)(フェニル)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		0.0004 ^[b]
67	(4aR, 8aS)-6-(4-((S)-(4-フルオロフ ェニル)(フェニル)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		0.0039 ^[b]

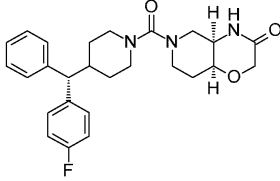
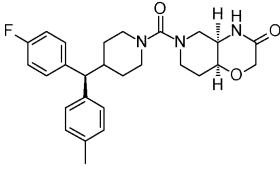
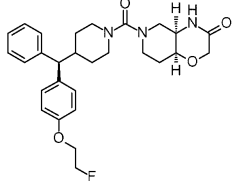
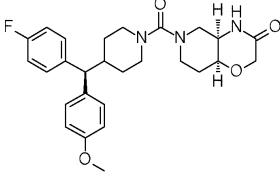
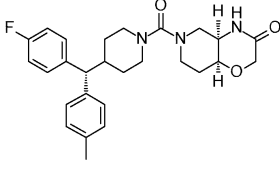
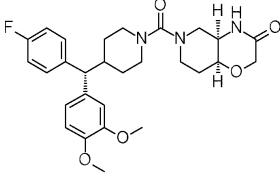
10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
68	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-(4-フル オロフェニル)(フェニル)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		0.0002 ^[b]
69	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-(4-フル オロフェニル)-(4-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		0.0001 ^[b]
70	(4aR, 8aS)-6-[4-[(R又はS)-[4-(2-フル オロエトキシ)フェニル]-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		0.004 ^[b]
71	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-(4-フル オロフェニル)(4-メトキシフェニル) 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		0.0002 ^[b]
72	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-(4-フル オロフェニル)(p-トリル)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		0.0001 ^[b]
73	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-(3, 4-ジ メトキシフェニル)(4-フルオロフェ ニル)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		0.0004 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
74	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-(3, 4-ジメトキシフェニル)(フェニル)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		0.002 ^[b]
75	(4aR, 8aS)-6-(3-(1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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		0.028 ^[b]
76	(4aR, 8aS)-6-(3-(1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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		0.001 ^[b]
77	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-(4-フルオロフェニル)(フェニル)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		0.5 ^[a]
78	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-フェニル(m-トリル)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		0.3 ^[a]
79	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-[4-(2-フルオロエトキシ)フェニル]-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		0.0002 ^[b]

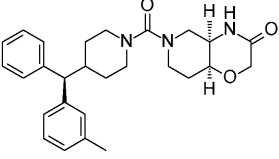
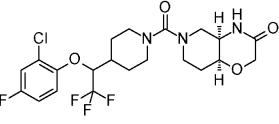
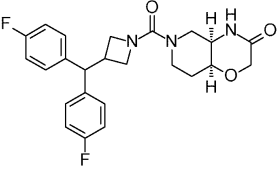
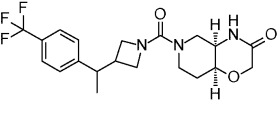
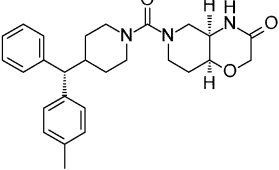
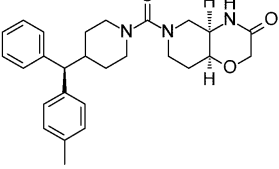
10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
80	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-(S)-3-メチルシクロヘキサ-2,4-ジエン-1-イル)(フェニル)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		0.0004 ^[a]
81	(4aR, 8aS)-6-(4-(1-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-2,2,2-トリフルオロエチル)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		0.003 ^[b]
82	(4aR, 8aS)-6-(3-(ビス(4-フルオロフェニル)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		1.2 ^[a]
83	(4aR, 8aS)-6-[3-[1-[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		0.114 ^[b]
84	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-フェニル(p-トリル)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		0.0001 ^[b]
85	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-フェニル(p-トリル)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		0.0001 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
86	(4aR, 8aS)-6-(3-(ベンズヒドリルアゼチジン-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		0.155 ^[b]
87	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-(3, 4-ジメトキシフェニル)(フェニル)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		0.0004 ^[b]
88	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-(3, 4-ジメトキシフェニル)(4-フルオロフェニル)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		0.0022 ^[b]
89	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-(4-フルオロフェニル)(4-メトキシフェニル)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		0.0006 ^[b]
90	(4aR, 8aS)-6-[3-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]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		0.049 ^[b]
91	(4aR, 8aS)-6-(3-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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		0.015 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
92	(4aR, 8aS)-6-(3-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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		0.020 ^[b]
93	(4aR, 8aS)-6-[4-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]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		0.073 ^[b]
94	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-(3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)(4-フルオロフェニル)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		0.002 ^[b]
95	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-(3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)(4-フルオロフェニル)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		0.016 ^[b]
96	(4aR, 8aS)-6-(3-((R又はS)-1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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		0.044 ^[b]
97	(4aR, 8aS)-6-(3-((S又はR)-1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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		0.016 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] [a]
98	(4aR, 8aS)-6-(3-((R又はS)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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		0.062 ^[b]
99	(4aR, 8aS)-6-(3-((S又はR)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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		0.027 ^[b]
100	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)(4-フルオロフェニル)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		0.004 ^[b]
101	(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)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		0.219 ^[b]
102	(4aR, 8aS)-6-(4-((4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)-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		0.005 ^[b]
103	(4aR, 8aS)-6-(3-((S又はR)-1-(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)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン		0.099 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
104	(4aR, 8aS)-6-(3-((R又はS)-1-(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)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン		0.111 ^[b]
105	(4aR, 8aS)-6-[3-(S又はR)-[(4-フルオロフェニル)-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)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		0.434 ^[b]
106	(4aR, 8aS)-6-[3-(R又はS)-[(4-フルオロフェニル)-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)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		0.318 ^[b]
107	(4aR, 8aS)-6-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル)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		0.576 ^[b]
108	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-3-(2-フルオロエトキシ)フェニル)(フェニル)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		0.0004 ^[b]
109	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)(4-フルオロフェニル)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		0.0004 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] [a]
110	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-ブロモフェニル)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		0.029 ^[b]
111	(4aR, 8aS)-6-(3-(4'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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		0.0004 ^[b]
112	(4aR, 8aS)-6-(3-(2'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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		0.0001 ^[b]
113	(4aR, 8aS)-6-(3-(2', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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		0.00004 ^[b]
114	(4aR, 8aS)-6-(3-(1-(R又はS)-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)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		0.049 ^[b]
115	(4aR, 8aS)-6-(3-(1-(S又はR)-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)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		0.079 ^[b]
116	(4aR, 8aS)-6-[3-(S又はR)-[1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エトキシ]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		0.092 ^[b]

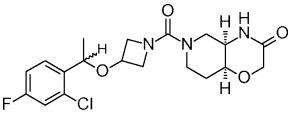
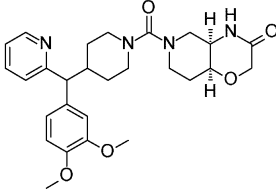
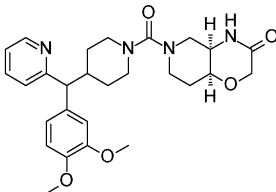
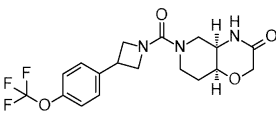
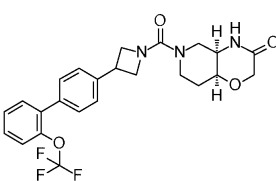
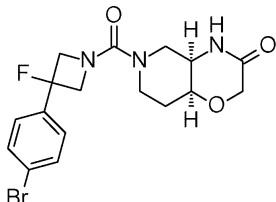
10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
117	(4aR, 8aS)-6-[3-(R又はS)-[1-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)エトキシ]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		0.030 ^[b]
118	(4aR, 8aS)-6-[4-[(R又はS)-(3, 4-ジメトキシフェニル)-(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		0.025 ^[b]
119	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-(3, 4-ジメトキシフェニル)-(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		0.017 ^[b]
120	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]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		0.007 ^[b]
121	(4aR, 8aS)-6-(3-(2'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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		0.00003 ^[b]
122	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-ブロモフェニル)-3-フルオロアゼチジン-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		0.090 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
123	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシアゼチジン-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		0.226 ^[b]
124	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-ブロモフェニル)-3-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		0.113 ^[b]
125	(4aR, 8aS)-6-(3-(2'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)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		0.00004 ^[b]
126	(4aR, 8aS)-6-(3-(2',4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)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		0.0003 ^[b]
127	4'-(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)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボニトリル		0.0005 ^[b]
128	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)フェニル)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		0.045 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
129	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)フェニル)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		0.002 ^[b]
130	2-[4-[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]フェニル]ベンズアミド		0.004 ^[b]
131	(4aR, 8aS)-6-(3-(2-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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		0.0004 ^[b]
132	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-ブromo-3-クロロフェニル)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		0.010 ^[b]
133	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)フェニル]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		0.0002 ^[b]
134	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)フェニル]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		0.0001 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
135	(4aR, 8aS)-6-[4-[(R又はS)-(3, 4-ジメトキシフェニル)-(3-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		0. 007 ^[b]
136	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-(3, 4-ジメトキシフェニル)-(3-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		0. 014 ^[b]
137	(4aR, 8aS)-6-(3-(2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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		0. 0001 ^[b]
138	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-((1, 1, 1-トリフルオロエチル)オキシ)アゼチジン-1-イル)フェニル)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		0. 001 ^[b]
139	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-ブromoフェニル)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		0. 027 ^[b]
140	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(tert-ブチル)フェニル)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		0. 0006 ^[b]
141	(4aR, 8aS)-6-[3-(4-フェニルフェニル)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		0. 002 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
142	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]フェニル]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		0.0001 ^[b]
143	(4aR, 8aS)-6-(3-(3'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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		0.001 ^[b]
144	(4aR, 8aS)-6-(3-(4'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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		0.001 ^[b]
145	(4aR, 8aS)-6-(3-(6-クロロピリジン-3-イル)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		4.3 ^[b]
146	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)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		0.034 ^[b]
147	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル)フェニル)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		0.001 ^[b]
148	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル)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		0.014 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
149	(4aR, 8aS)-6-[4-[(R又はS)-(3, 4-ジメトキシフェニル)-(4-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		0.051 ^[b]
150	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-(3, 4-ジメトキシフェニル)-(4-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		0.008 ^[b]
151	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-メチルアゼチジン-1-イル)フェニル)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		0.005 ^[b]
152	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3, 3-ジメチルピロリジン-1-イル)フェニル)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		0.0004 ^[b]
153	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル)フェニル)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		0.002 ^[b]
154	(4aR, 8aS)-6-(3-(6-(2, 4-ジクロロフェニル)ピリジン-3-イル)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		0.001 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] [a]
155	(4aR, 8aS)-6-(3-(2'-クロロ-4'-(メチルスルホニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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		0.0008 ^[b]
156	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)フェニル)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		0.024 ^[b]
157	(4aR, 8aS)-6-(4-(4-ブロモフェニル)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		0.289 ^[b]
158	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]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		0.007 ^[b]
159	2-[4-[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]フェニル]-5-クロロ-ベンゾニトリル		0.0001 ^[b]
160	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-[3-[(1S又は1R)-2,2,2-トリフルオロエトキシ]アゼチジン-1-イル]フェニル]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		0.001 ^[b]

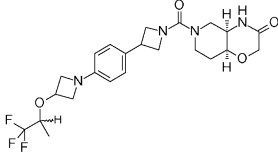
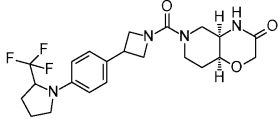
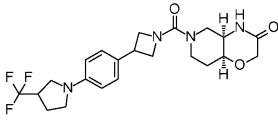
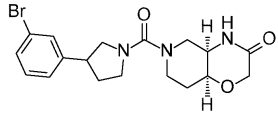
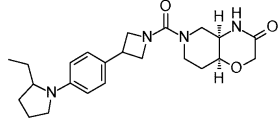
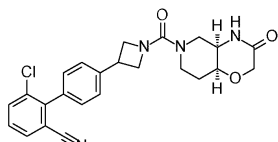
10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
161	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-[3-[(1R又は1S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]アゼチジン-1-イル]フェニル]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		0.004 ^[b]
162	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)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		0.0003 ^[b]
163	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)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		0.0007 ^[b]
164	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-ブromoフェニル)ピロリジン-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		0.082 ^[b]
165	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(2-エチルピロリジン-1-イル)フェニル]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		0.0004 ^[b]
166	2-[4-[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]フェニル]-3-クロロ-ベンゾニトリル		0.0001 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
167	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(2-シクロプロピルピロリジン-1-イル)フェニル)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		0.0002 ^[b]
168	(4aR, 8aS)-6-(4-(4-ブロモフェニル)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		3.7 ^[b]
169	(4aR, 8aS)-6-(4-(2', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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		0.004 ^[b]
170	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)フェニル)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		0.002 ^[b]
171	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)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		0.044 ^[b]
172	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)フェニル)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		0.004 ^[b]

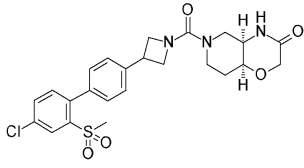
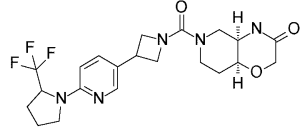
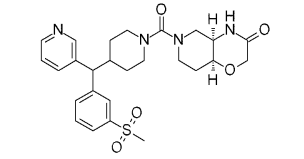
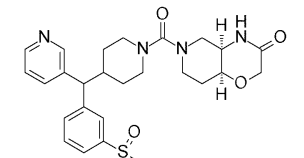
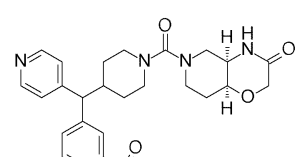
10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
173	(4aR, 8aS)-6-(3-(4'-クロロ-2'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)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		0.0004 ^[b]
174	(4aR, 8aS)-6-(3-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)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		0.007 ^[b]
175	(4aR, 8aS)-6-[4-[(R又はS)-(3-メチルスルホニルフェニル)-(3-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		0.115 ^[b]
176	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-(3-メチルスルホニルフェニル)-(3-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		0.170 ^[b]
177	(4aR, 8aS)-6-[4-[(R又はS)-(3-メチルスルホニルフェニル)-(4-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		0.428 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
178	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-(3-メチルスルホニルフェニル)-(4-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		0.131 ^[b]
179	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)フェニル)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		0.001 ^[b]
180	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(ペンタフルオロ-16-スルファニル(sulfaneyl))フェニル)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		0.009 ^[b]
181	(4aR, 8aS)-6-(3-(5-クロロピリジン-2-イル)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		0.593 ^[b]
182	(4aR, 8aS)-6-(3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)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		0.008 ^[b]
183	(4aR, 8aS)-6-[3-(6-メトキシピリジン-3-イル)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		1.6 ^[b]
184	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-ブロモフェニル)ピロリジン-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		0.146 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
185	(4aR, 8aS)-6-(3-フェニルアゼチジン-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		0.139 ^[b]
186	(4aR, 8aS)-6-(4-フェニルピペリジン-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		1.0 ^[b]
187	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]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		0.001 ^[b]
188	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]フェニル]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		0.004 ^[b]
189	(4aR, 8aS)-6-[4-[(R又はS)-(3-メチルスルホニルフェニル)-(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		0.068 ^[b]
190	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-(3-メチルスルホニルフェニル)-(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		0.261 ^[b]

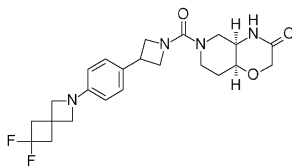
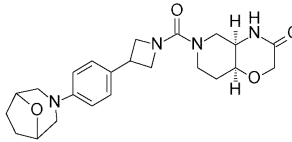
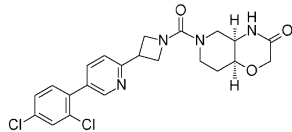
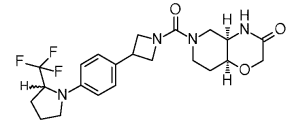
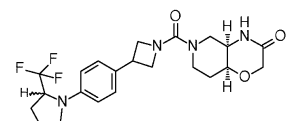
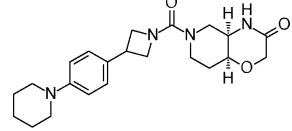
10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
191	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(6, 6-ジフルオロ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)フェニル]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		0.0005 ^[b]
192	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)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		0.008 ^[b]
193	(4aR, 8aS)-6-(3-(5-(2, 4-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イル)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		0.001 ^[b]
194	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-((R又はS)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)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		0.0001 ^[b]
195	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-((S又はR)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)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		0.0004 ^[b]
196	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(1-ピペリジル)フェニル]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		0.002 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
197	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-((R又はS)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)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		0.0005 ^[b]
198	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-((S又はR)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)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		0.001 ^[b]
199	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)フェニル]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		0.278 ^[b]
200	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)フェニル]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		0.014 ^[b]
201	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)フェニル)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		0.101 ^[b]
202	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)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		0.012 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] [a]
203	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)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		0.0008 ^[b]
204	(4aR, 8aS)-6-(3-(3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)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		0.01 ^[b]
205	(4aR, 8aS)-6-(3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)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		0.018 ^[b]
206	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)フェニル)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		0.005 ^[b]
207	(4aR, 8aS)-6-(3-(5-(2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)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		0.006 ^[b]
208	(4aR, 8aS)-6-(3-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピロリジン-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		0.048 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
209	(4aR, 8aS)-6-(3-(1-ベンジル-5-クロロ-1H-インドール-3-イル)ピロリジン-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		0.0008 ^[b]
210	(4aR, 8aS)-6-(3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)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		0.112 ^[b]
211	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)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		0.011 ^[b]
212	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-[3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン-1-イル]フェニル]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		0.003 ^[b]
213	5-(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)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル		0.114 ^[b]
214	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)フェニル)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		0.062 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
215	(4aR, 8aS)-6-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)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		0.550 ^[b]
216	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)フェニル)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		0.023 ^[b]
217	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(2-メチルアゼチジン-1-イル)フェニル)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		0.006 ^[b]
218	(4aR, 8aS)-6-[4-[フェニル(ピリダジン-3-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		0.054 ^[b]
219	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]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		0.276 ^[b]
220	(4aR, 8aS)-6-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)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		0.413 ^[b]

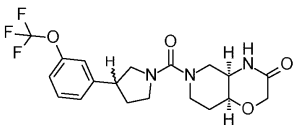
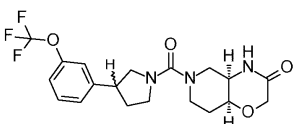
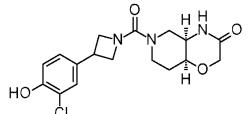
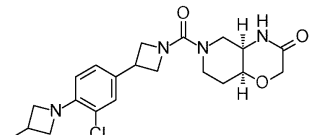
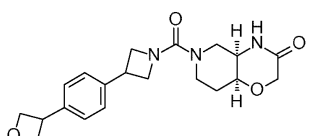
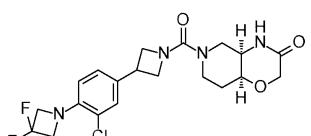
10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
221	(4aR, 8aS)-6-[3-(S又はR)-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]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		0.178 ^[b]
222	(4aR, 8aS)-6-[3-(R又はS)-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]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		0.114 ^[b]
223	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)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		0.188 ^[b]
224	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-クロロ-4-(3-メチルアゼチジン-1-イル)フェニル)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		0.006 ^[b]
225	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(オキセタン-3-イル)フェニル]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		0.100 ^[b]
226	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-クロロ-4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)フェニル)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		0.019 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
227	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-(3-メチルアゼチジン-1-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)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		0.014 ^[b]
228	(4aR, 8aS)-6-[(3S又はR)-3-(3-ブロモフェニル)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		0.162 ^[b]
229	(4aR, 8aS)-6-[(3R又はS)-3-(3-ブロモフェニル)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		0.229 ^[b]
230	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)フェニル]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		0.0002 ^[b]
231	(4aR, 8aS)-6-(2-メチル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)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		0.114 ^[b]
232	(4aR, 8aS)-6-(3-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)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		0.007 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] [a]
233	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-クロロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-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		0.061 ^[b]
234	メチル 2-メチル-2-(4-(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)フェニル)プロパノアート		0.002 ^[b]
235	(4aR, 8aS)-6-(3-(3,5-ジクロロフェニル)ピロリジン-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		0.243 ^[b]
236	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)フェニル)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		0.015 ^[b]
237	tert-ブチル (2-(3-((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)(フェニル)メチル)フェノキシ)エチル)カルバマート		0.001 ^[b]
238	(4aR, 8aS)-6-((R又はS)-3-(3-クロロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-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		0.156 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
239	(4aR, 8aS)-6-((S又はR)-3-(3-クロロ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-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		0.039 ^[b]
240	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(tert-ブチル)-3-メトキシフェニル)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		0.002 ^[b]
241	(4aR, 8aS)-6-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)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		0.245 ^[b]
242	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-プロピルフェニル)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		0.002 ^[b]
243	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)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		0.010 ^[b]
244	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]フェニル]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		0.0003 ^[b]

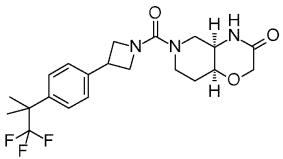
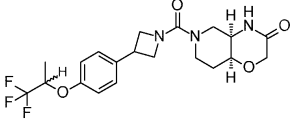
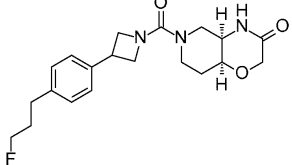
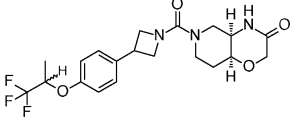
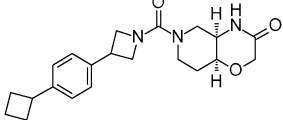
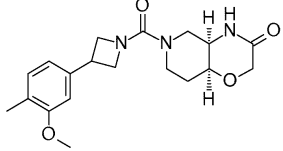
10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
245	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(2, 2, 2-トリフル オロ-1, 1-ジメチル-エチル) フェニル]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		0.0004 ^[b]
246	(4aR, 8aS)-6-[3-(R又はS)-[4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル- エトキシ) フェニル]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		0.001 ^[b]
247	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(3-フルオロプロ ピル) フェニル]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		0.006 ^[b]
248	(4aR, 8aS)-6-[3-(S又はR)-[4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル- エトキシ) フェニル]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		0.001 ^[b]
249	(4aR, 8aS)-6-[3-(4-シクロブチルフ ェニル)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		0.001 ^[b]
250	(4aR, 8aS)-6-[3-(3-メトキシ-4- メチル-フェニル)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		0.106 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
251	(4aR, 8aS)-6-(4-((4-フルオロフェニル)((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-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-オン		0.001 ^[b]
252	(4aR, 8aS)-6-[4-[[3-(2-アミノエトキシ)フェニル]-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		0.002 ^[b]
253	(4aR, 8aS)-6-[3-[5-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]アゼチジン-1-カルボニル]-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		0.004 ^[b]
254	(4aR, 8aS)-6-[3-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]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		0.082 ^[b]
255	tert-ブチル N-[2-[3-[2-[3-[[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]-フェニル-メチル]フェノキシ]エチルアミノ]-3-オキソ-プロポキシ]エチル]カルバマート		0.002 ^[b]

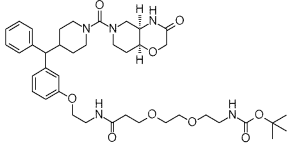
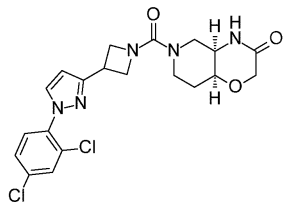
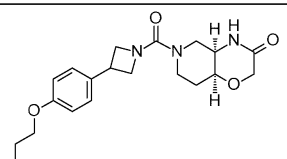
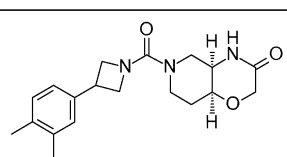
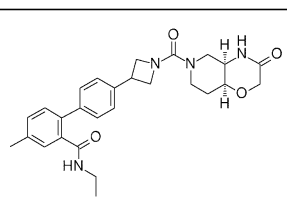
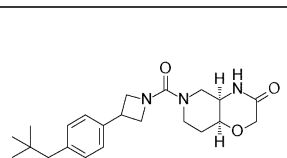
10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
256	tert-ブチル N-[2-[2-[3-[2-[3-[[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]- フェニル-メチル]フェノキシ]エチル アミノ]-3-オキソ-プロポキシ] エトキシ]エチル]カルバマート		0.002 ^[b]
257	(4aR, 8aS)-6-[3-[1-(2, 4-ジクロロ フェニル)ピラゾール-3-イル]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		0.233 ^[b]
258	(4aR, 8aS)-6-[3-(4-プロポキシフェ 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		0.005 ^[b]
259	(4aR, 8aS)-6-[3-(3, 4-ジメチルフェ 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		0.030 ^[b]
260	2-[4-[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]フェニル]-N- エチル-5-メチル-ベンズアミド		0.003 ^[b]
261	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(2, 2-ジメチルプ ロピル)フェニル]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		0.00007 ^[b]

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
262	(4aR, 8aS)-6-[3-(4-tert-ブトキシフェニル)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		0.001 ^[b]
263	(4aR, 8aS)-6-[4-(5-クロロインドリン-1-イル)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		0.016 ^[b]
264	(4aR, 8aS)-6-[4-(4-クロロイソインドリン-2-イル)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		0.146 ^[b]
265	(4aR, 8aS)-6-[4-(5'-クロロスピロ[シクロプロパン-1, 3'-インドリン]-1'-イル)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		0.058 ^[b]
266	(4aR, 8aS)-6-[3-(4-クロロイソインドリン-2-イル)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		0.457 ^[b]
267	(4aR, 8aS)-6-[4-(5-クロロイソインドリン-2-イル)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		Nd

10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
268	(4aS, 8aS)-6-[4-[1-[2-[tert-ブチル (ジメチル)シリル]オキシエチル]-5- クロロインドール-3-イル] 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		0.670 ^[b]
269	(4aS, 8aS)-6-[4-[5-クロロ-1-(2- ヒドロキシエチル)インドール-3- イル]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		0.530 ^[b]
270	(4aR, 8aS)-6-(3-(5-(3-(トリフルオ ロメチル)ピロリジン-1-イル)ピリジ ン-2-イル)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		0.026 ^[b]
271	(4aR, 8aS)-6-(3-(5-(R又はS)-3-(ト リフルオロメチル)ピロリジン-1-イ ル)ピリジン-2-イル)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		0.022 ^[b]
272	(4aR, 8aS)-6-(3-(5-(S又はR)-3-(ト リフルオロメチル)ピロリジン-1-イ ル)ピリジン-2-イル)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		0.017 ^[b]
273	(4aR, 8aS)-6-[3-[6-[3-(トリフルオ ロメチル)ピロリジン-1-イル]-3-ピ リジル]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		0.002 ^[b]

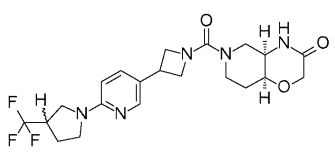
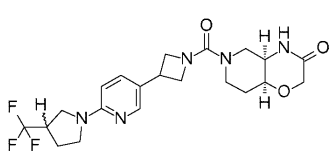
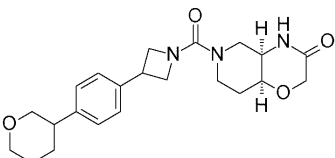
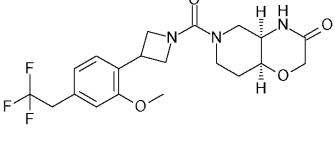
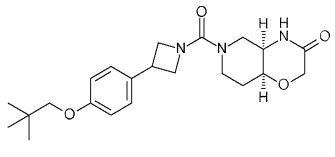
10

20

30

40

50

実施例	名称	構造	IC ₅₀ MAGL [μm] ^[a]
274	(4aR, 8aS)-6-[3-[6-[3-(R又はS)-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]-3-ピリジル]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		0.002 ^[b]
275	(4aR, 8aS)-6-[3-[6-[3S-又は3R-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]-3-ピリジル]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		0.004 ^[b]
276	(4aR, 8aS)-6-[3-(4-テトラヒドロピラン-3-イルフェニル)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		0.004 ^[b]
277	(4aR, 8aS)-6-[3-[2-メトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]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		0.002 ^[b]
278	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(ネオペンチルオキシ)フェニル)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		0.0001 ^[b]

[a] : 特に指定されない場合 ([b] を参照)、4-NPAアッセイで活性を測定した；
[b] : 2-AGアッセイで測定した。

【0313】

一態様では、本発明は、本明細書中に記載の式 (I) 及び (Ic) の化合物及びそれらの薬学的に許容し得る塩又はエステルであって、本明細書中に記載のMAGLアッセイにおいて測定したとき、MAGL阻害についてのIC₅₀が25 μM未満、好ましくは10 μM未満、より好ましくは5 μMである、式 (I) 及び (Ic) の化合物及びその薬学的に許容し得る塩又はエステルを提供する。

【0314】

10

20

30

40

50

一実施態様では、本明細書中に記載の式 (I) 及び (Ic) の化合物及びそれらの薬学的に許容し得る塩又はエステルは、本明細書中に記載の MAGL アッセイで測定したとき、 $0.000001 \mu\text{M} \sim 25 \mu\text{M}$ の IC_{50} (MAGL 阻害) 値を有し、特定の化合物は、 $0.000005 \mu\text{M} \sim 10 \mu\text{M}$ の IC_{50} 値を有し、更に特定の化合物は、 $0.00005 \mu\text{M} \sim 5 \mu\text{M}$ の IC_{50} 値を有する。

【0315】

一実施態様では、本発明は、本明細書中に記載の式 (I) 及び (Ic) の化合物並びにその薬学的に許容し得る塩又はエステルであって、

a) DMSO 中の式 (I) 又は (Ic) の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩又はエステルの溶液を提供する工程と、

b) アッセイバッファ (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 (組み換え野生型) の溶液を提供する工程と、

c) 工程 a) の化合物溶液 $1 \mu\text{L}$ を工程 b) の MAGL 溶液 $19 \mu\text{L}$ に加える工程と、

d) 2000 rpm で 1 分間、混合物を振盪する工程と、

e) RT で 15 分間インキュベートする工程と、

f) アッセイバッファ (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 4-ニトロフェニル酢酸の溶液 $20 \mu\text{L}$ を加える工程と；

g) 2000 rpm で 1 分間、混合物を振盪する工程と、

h) RT で 5 分間インキュベートする工程と、

i) 405 nm における該混合物の吸光度を測定する工程 (1 回目) と、

j) RT で更に 80 分間インキュベートする工程と、

k) 405 nm における該混合物の吸光度を測定する工程 (2 回目) と、

l) k) において測定された吸光度から i) において測定された吸光度を減じ、そして、吸光度の勾配を計算する工程とを含むアッセイにおいて測定したとき、MAGL についての IC_{50} が $25 \mu\text{M}$ 未満、好ましくは $10 \mu\text{M}$ 未満、より好ましくは $5 \mu\text{M}$ であり、

i) 工程 f) 後のアッセイにおける式 (I) 又は (Ic) の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩又はエステルの濃度が、 $25 \mu\text{M} \sim 1.7 \text{nM}$ の範囲であり、

ii) 工程 f) 後のアッセイにおける MAGL の濃度が、 1nM であり、

iii) 工程 f) 後のアッセイにおける 4-ニトロフェニル酢酸の濃度が、 $300 \mu\text{M}$ であり、そして、

iv) 工程 a) ~ l) が少なくとも 3 回繰り返され、各回の式 (I) 又は (Ic) の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩又はエステルの濃度が異なる、

式 (I) 及び (Ic) の化合物並びにその薬学的に許容し得る塩又はエステルを提供する。

【0316】

本発明の化合物の使用

【0317】

一態様では、本発明は、治療的活性物質として使用するための、本明細書中に記載の式 (I) 及び (Ic) の化合物を提供する。

【0318】

更なる態様では、本発明は、哺乳類における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、ガン、及び／又は精神障害を処置又は予防するための、本明細書中に記載の式 (I) 及び (Ic) の化合物の使用を提供する。

【0319】

一実施態様では、本発明は、哺乳類における神経炎症及び／又は神経変性疾患を処置又は予防するための、本明細書中に記載の式 (I) 及び (Ic) の化合物の使用を提供する。

【0320】

一実施態様では、本発明は、哺乳類における神経変性疾患を処置又は予防するための、本明細書中に記載の式 (I) 及び (Ic) の化合物の使用を提供する。

【0321】

一実施態様では、本発明は、哺乳類におけるガンを処置又は予防するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合物の使用を提供する。

【0322】

一態様では、本発明は、哺乳類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、偏頭痛、うつ病、肝細胞ガン、結腸ガン発生、卵巣ガン、神経因性疼痛、化学療法誘導神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、及び／又は疼痛に関連する痙攣を処置又は予防するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合物の使用を提供する。

【0323】

好ましい実施態様では、本発明は、哺乳類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処置又は予防するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合物の使用を提供する。

【0324】

特に好ましい実施態様では、本発明は、哺乳類における多発性硬化症を処置又は予防するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合物の使用を提供する。

【0325】

一態様では、本発明は、哺乳類における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、ガン、及び／又は精神障害の処置又は予防において使用するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合物を提供する。

【0326】

一実施態様では、本発明は、哺乳類における神経炎症及び／又は神経変性疾患の処置又は予防において使用するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合物を提供する。

【0327】

一実施態様では、本発明は、哺乳類におけるガンの処置又は予防において使用するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合物を提供する。

【0328】

一実施態様では、本発明は、哺乳類における神経変性疾患の処置又は予防において使用するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合物を提供する。

【0329】

一態様では、本発明は、哺乳類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、偏頭痛、うつ病、肝細胞ガン、結腸ガン発生、卵巣ガン、神経因性疼痛、化学療法誘導神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、及び／又は疼痛に関連する痙攣の処置又は予防において使用するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合物を提供する。

【0330】

好ましい実施態様では、本発明は、哺乳類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処置又は予防において使用するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合物を提供する。

【0331】

特に好ましい実施態様では、本発明は、哺乳類における多発性硬化症の処置又は予防において使用するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合物を提供する。

【0332】

一態様では、本発明は、哺乳類における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、ガン、及び／又は精神障害を処置又は予防するための医薬を調製するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合物の使用を提供する。

【0333】

一実施態様では、本発明は、哺乳類における神経炎症及び／又は神経変性疾患を処置又は予防するための医薬を調製するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合

10

20

30

40

50

物の使用を提供する。

【0334】

一実施態様では、本発明は、哺乳類における神経変性疾患を処置又は予防するための医薬を調製するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合物の使用を提供する。

【0335】

一実施態様では、本発明は、哺乳類におけるガンを処置又は予防するための医薬を調製するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合物の使用を提供する。

【0336】

更なる態様では、本発明は、哺乳類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、偏頭痛、うつ病、肝細胞ガン、結腸ガン発生、卵巣ガン、神経因性疼痛、化学療法誘導神経障害、急性疼痛、慢性疼痛、及び／又は疼痛に関連する痙攣を処置又は予防するための医薬を調製するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合物の使用を提供する。

【0337】

好ましい実施態様では、本発明は、哺乳類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処置又は予防するための医薬を調製するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合物の使用を提供する。

【0338】

特に好ましい実施態様では、本発明は、哺乳類における多発性硬化症を処置又は予防するための医薬を調製するための、本明細書中に記載の式（I）及び（Ic）の化合物の使用を提供する。

【0339】

一態様では、本発明は、哺乳類における神経炎症、神経変性疾患、疼痛、ガン、及び／又は精神障害を処置又は予防する方法であって、有効量の本明細書中に記載の式（I）又は（Ic）の化合物を該哺乳類に投与することを含む、方法を提供する。

【0340】

一実施態様では、本発明は、哺乳類における神経炎症及び／又は神経変性疾患を処置又は予防する方法であって、有効量の本明細書中に記載の式（I）又は（Ic）の化合物を該哺乳類に投与することを含む、方法を提供する。

【0341】

一実施態様では、本発明は、哺乳類における神経変性疾患を処置又は予防する方法であって、有効量の本明細書中に記載の式（I）又は（Ic）の化合物を該哺乳類に投与することを含む、方法を提供する。

【0342】

一態様では、本発明は、哺乳類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、偏頭痛、うつ病、及び／又は疼痛を処置又は予防する方法であって、有効量の本明細書中に記載の式（I）又は（Ic）の化合物を該哺乳類に投与することを含む、方法を提供する。

【0343】

好ましい実施態様では、本発明は、哺乳類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処置又は予防する方法であって、有効量の本明細書中に記載の式（I）又は（Ic）の化合物を該哺乳類に投与することを含む、方法を提供する。

【0344】

特に好ましい実施態様では、本発明は、哺乳類における多発性硬化症を処置又は予防する方法であって、有効量の本明細書中に記載の式（I）又は（Ic）の化合物を該哺乳類に投与することを含む、方法を提供する。

【0345】

医薬組成物及び投与

【0346】

一態様では、本発明は、本明細書中に記載の式（I）の化合物と治療的に不活性な担体

10

20

30

40

50

とを含む医薬組成物を提供する。

【0347】

式（I）の化合物及びそれらの薬学的に許容し得る塩及びエステルは、（例えば、医薬製剤の形態で）医薬として使用することができる。医薬製剤は、例えば、経口（例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬質及び軟質のゼラチンカプセル、液剤、乳剤、又は懸濁剤の形態）、経鼻（例えば、点鼻薬の形態）、又は経直腸（例えば、坐剤の形態）等、内用することができる。しかし、投与は、例えば、筋肉内又は静脈内（例えば、注射液の形態）等、非経口投与であってもよい。

【0348】

式（I）の化合物及びそれらの薬学的に許容し得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を生産するために、薬学的に不活性である無機又は有機の補助剤を用いて加工してよい。乳糖、コーンスターチ又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等を、例えば、錠剤、糖衣錠、及び硬質ゼラチンカプセル用のそのような補助剤として用いることができる。

10

【0349】

軟質ゼラチンカプセル用の好適な補助剤は、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。

【0350】

液剤及びシロップ剤を生産するための好適な補助剤は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖、グルコース等である。

20

【0351】

注射液用の好適な補助剤は、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。

【0352】

坐剤用の好適な補助剤は、例えば、天然油又は硬化油、ワックス、脂肪、半固体又は液体のポリオール等である。

【0353】

更に、医薬製剤は、保存剤、可溶化剤、増粘物質、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、風味剤、浸透圧を変化させるための塩、バッファ、マスキング剤、又は酸化防止剤を含有していてもよい。また、該医薬製剤は、治療的に有益な更に他の物質を含有していてもよい。

30

【0354】

投薬量は、広い限度範囲で変動してよく、そして、無論、それぞれの特定の症例における個々の要件に適合する。一般に、経口投与の場合、好ましくは1～3回の個別用量（例えば、同量からなってよい）に分割された、体重1 kg当たり約0.1 mg～20 mg、好ましくは体重1 kg当たり約0.5 mg～4 mg（例えば、約300 mg／人）の日用量が適切であるはずである。しかし、これが適応であることが示されているとき、本明細書中で与えられる上限を超えてもよいことは明らかである。

【0355】

本発明によれば、式（I）の化合物又はその薬学的に許容し得る塩及びエステルは、2型糖尿病に関連する微小血管合併症（例えば、糖尿病性網膜症、糖尿病性ニューロパシー、及び糖尿病性腎症等であるが、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／炎症性疾患を処置又は予防するために用いることができる。

40

【実施例】

【0356】

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、特許請求の範囲は、実施例の範囲に限定されると解釈されるべきではない。

【0357】

調製例が鏡像異性体の混合物として得られる場合、本明細書中に記載の方法又は当業者

50

に公知の方法（例えば、キラルクロマトグラフィー（例えば、キラル SFC）又は結晶化等）によって純粋な鏡像異性体を分離することができる。

【0358】

全ての反応例及び中間体は、特に指定しない限り、アルゴン雰囲気下で調製した。

【0359】

方法 A 1

実施例 1

rac-(4aR, 8aS)-6-(4-ベンズヒドリルピペリジン-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

DMF (1 mL) 中の 4-ニトロフェニル 4-ベンズヒドリルピペリジン-1-カルボキシレート (40 mg、96 μ mol、BB1) の溶液に、TEA (19.4 mg、26.8 μ L、192 μ mol)、rac-Cis-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (15 mg、96 μ mol、ChemBridge Corporation) を加え、得られた反応混合物を 80°C で 18 時間加熱して、反応完了をもたらした。反応混合物を H₂O 及び NaHCO₃ で希釈し、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、濾過し、そしてエバポレーションした。生成物を、ACN:H₂O (0.1% FA を含有) (20:80~98:2) の勾配を用いる分取 HPLC (Gemini NX column) により精製して、所望の化合物を無色の固体として生成した (0.015 g; 36.5%)。MS (ESI): m/z = 434.2 [M+H]⁺。

【0360】

方法 A 2

実施例 2

rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-インドール-3-イル)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

DCM (1 mL) 中のビス(トリクロロメチル)カルボナート (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、5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール アセタートホルマート (76.1 mg、218 μ mol、BB2) を一度に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。氷浴中で冷却後、rac-cis-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 (50 mg、218 μ mol、ChemBridge Corporation) 及び DIPEA (112 mg、152 μ L、870 μ mol) を加えた。懸濁液を室温で 6 時間攪拌した。反応混合物を H₂O 及び DCM に注ぎ、層を分離した。水層を DCM で 2 回抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、シリカゲルで処理し、そしてエバポレーションした。この化合物を、DCM:MeOH (100:0~90:10) の勾配で溶離する MPLC システムを用いる 4 g のカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色のガム状物として得た (0.070 g; 68.1%)。MS (ESI): m/z = 471.2 [M+H]⁺。

【0361】

方法 A 3

実施例 2 2

(+)-又は(-)-cis-6-(4-(5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-インドール-3-イル)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

DCM (1 mL) 中のビス(トリクロロメチル)カルボナート (26.6 mg、89.6 μ mol) の氷冷溶液に、NaHCO₃ (32.3 mg、384 μ mol) 及び rac-cis-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4] オキサジン-3 (4H)-オン (20

mg、128 μmol 、ChemBridge Corporation)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。懸濁液を0℃まで冷却し、その後、5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール(37.2 mg、128 μmol 、BB10)及びDIPEA(49.7 mg、67.1 μL 、384 μmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水及びDCMに注ぎ、層を分離した。水層をDCMで2回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、シリカゲルで処理し、そしてエバポレーションした。この化合物を、DCM:MeOH(100:0~90:10)の勾配で溶離するMPLCシステムを用いる4gのカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の固体として得た(0.025 g; 41.3%)。MS(ESI):m/z=473.2 [M+H]⁺。

【0362】

方法A4

実施例67

(4aR, 8aS)-6-(4-((3-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)(4-フルオロフェニル)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

ACN(0.7 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)-カルボキシラート(50 mg、156 μmol 、BB15a)及びDIPEA(50.3 mg、68 μL 、389 μmol)の懸濁液に、ACN(0.7 mL)中の3-シクロプロピル-5-((4-フルオロフェニル)(ピペリジン-4-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール塩酸塩(55.2 mg、163 μmol 、BB39)の溶液を加え、溶液を室温で一晩攪拌した。淡黄色の溶液を還流で23時間攪拌し、次にエバポレーションした。残留物を、2M Na₂CO₃水溶液及びEtOAcに溶解し、層を分離した。水層をEtOAcで2回抽出した。有機層を水で1回洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、シリカゲルで処理し、そしてエバポレーションした。化合物を、n-ヘプタン:EtOAc/EtOH 3/1(70:30~90:10)の勾配で溶離するMPLCシステムを用いる4gのカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を淡褐色の固体として得た(0.022 g; 29.2%)。MS(ESI):m/z=484.2 [M+H]⁺。

【0363】

方法A5

実施例111

(4aR, 8aS)-6-(3-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)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

THF(1 mL)中の(4-クロロフェニル)ボロン酸(15.9 mg、101 μmol 、CAS RN 1679-18-1)、(4aR, 8aS)-6-(3-(4-ブロモフェニル)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(40 mg、101 μmol 、実施例110)、炭酸カリウム(70.1 mg、507 μmol)、水(100 μL)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(5.86 mg、5.07 μmol 、CAS RN 14221-01-3)の懸濁液を、80℃で3時間攪拌した。反応混合物を水及び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で乾燥し、濾過し、シリカゲルで処理し、そしてエバポレーションした。この化合物を、n-ヘプタン:EtOAc/EtOH(3/1 v/v)(70:30~10:90)の勾配で溶離するMPLCシステムを用いる4gのカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の固体として生成した(0.020 g; 46.3%)。MS(ESI):m/z=426.16 [M+H]⁺。

【0364】

方法A6

実施例 1 2 8

(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) フェニル) 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

アルゴン下、tert-ブタノール (1 mL) 中の (4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - ブロモフェニル) 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 (50 mg、127 μmol、実施例 1 1 0) の溶液に、X P h o s (5.44 mg、11.4 μmol、CAS RN 564483-18-7)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム付加物 (3.94 mg、3.8 μmol、CAS RN 52522-40-4)、3-メトキシアゼチジン塩酸塩 (23.5 mg、190 μmol、CAS RN 148644-09-1) 及び炭酸セシウム (165 mg、507 μmol) を加え、混合物を 21 時間、85 °C まで加熱した。混合物を濾過し、濾液をエバポレーションした。生成物を、ACN : 水 (0.1 % ギ酸を含有する) (20 : 80 ~ 98 : 2) の勾配を用いる分取 HPLC (Gemini NX column) により精製して、所望の化合物を無色の固体として得た (0.006 g ; 11.8 %)。MS (ESI) : m/z = 401.2 [M+H]⁺。或いは、反応を 100 °C のマイクロ波オーブン中で実施することもできる。
【0365】

方法 A 7実施例 2 2 5

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - (オキセタン - 3 - イル) フェニル] 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

攪拌子を備えた 5 mL のバイアルに、(Ir [d F (C F₃) p p y]₂ (d t b p y)) P F₆ (1.42 mg、1.27 μmol、CAS RN 870987-63-6)、3-ブromoオキセタン (17.4 mg、127 μmol、CAS RN 39267-79-3)、(4 a R, 8 a S) - 6 - (3 - (4 - ブロモフェニル) 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 (50 mg、127 μmol、実施例 1 1 0)、トリス (トリメチルシリル) シラン (31.5 mg、39.1 μL、127 μmol、CAS RN 1873-77-4) 及び無水炭酸ナトリウム (26.9 mg、254 μmol) を加えた。バイアルを密封し、アルゴン下に置き、その後、DME (1 mL) を加えた。別のバイアルに、塩化ニッケル (II) エチレングリコールジメチルエーテル錯体 (2.79 mg、12.7 μmol、CAS RN 29046-78-4) 及び 4, 4' - ジ-tert-ブチル - 2, 2' - ビピリジン (3.4 mg、12.7 μmol、CAS RN 72914-19-3) を加えた。プレ触媒 (precatalyst) バイアルを密封し、アルゴンでバージし、次に DME (0.4 mL) を加えた。プレ触媒バイアルを 5 分間超音波処理し、その後、その 0.4 mL (0.5 mol % 触媒、0.01 当量) を反応容器内に注入した。反応混合物をアルゴンで脱気した。反応物を攪拌し、420 nm のランプで 4 時間照射した。反応を空気にさらすことによりクエンチし、濾過し、少量の EtOAc で洗浄した。濾液をシリカゲルで処理し、エバポレーションした。化合物を、n-ヘプタン : EtOAc / EtOH 3 / 1 (v / v) (70 : 30 ~ 10 : 90) の勾配で溶離する MPLC (ISCO) システムを用いる 4 g のラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を淡黄色の固体として与えた (0.010 g ; 21.2 %)。MS (ESI) : m/z = 372.3 [M+H]⁺。
【0366】

方法 A 8実施例 1 5 9

2 - [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] アゼチジン - 3 - イル] フェニル] - 5 - クロロ - ベンゾニトリル

DMF (5 mL) 中の [4 - [1 - [(4 a R, 8 a S) - 3 - オキソ - 4, 4 a, 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] フェニル] ボロン酸 (100.0 mg, 0.280 mmol, BB38) 及び 2-ブロモ-5-クロロベンゾニトリル (120.5 mg, 0.560 mmol, CAS RN 57381-37-0) 及び CsF (127 mg, 0.840 mmol) の溶液に、Pd (dppf) Cl₂ (40.8 mg, 0.060 mmol) を加え、混合物を N₂ 雰囲気下、90℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL 3回) で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮し、残留物を分取HPLC (FA) により精製し、凍結乾燥して、所望の化合物を白色の固体として得た (38.8 mg, 30.7%)。MS (ESI): m/z = 451.1 [M+H]⁺。

【0367】

方法A9

実施例75及び76

(4aR, 8aS)-6-(3-(R又はS)-(1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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-(S又はR)-(1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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

CH₃CN (517 µL) と 2-プロパノール (517 µL) の混合物中の 3-(1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)アゼチジン 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (BB94) (133.5 mg, 207 µmol) の溶液に、DIPEA (66.8 mg, 90.3 µL, 517 µmol) 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)-カルボキシラート (66.5 mg, 207 µmol, BB15a) を加えた。反応バイアルを 90℃で21時間攪拌した。さらなる部分の 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)-カルボキシラート (19.9 mg, 62.1 µmol, BB15a) 及び DIPEA (8.02 mg, 10.8 µL, 62.1 µmol) を加え、混合物を 23時間、95℃まで加熱した。粗物質を逆相アキラルHPLC精製に付して、(4aR, 8aS)-6-(3-(1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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 (88 mg, 92.1%) を白色の固体として生成した。エピマーをキラルHPLCにより分離して、実施例75 (33.6 mg) 及び実施例76 (43.2 mg) を黄色の固体として生成した。両方の化合物について、MS (ESI): m/z = 462.2 [M+H]⁺。

【0368】

方法A10

実施例91、96及び97

(4aR, 8aS)-6-(3-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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-(R又はS)-1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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-(S又はR)-1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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

CH₃CN (681 µL) 中の 3-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)アゼチジン 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (BB97) (51.4

10

20

30

40

50

mg、136 μmol) の溶液に、DIPEA (52.8 mg、71.4 μL 、409 μmol) 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) -カルボキシラート (43.8 mg、136 μmol 、BB15a) を加えた。反応バイアルを95℃で3時間攪拌した。粗物質を逆相HPLC精製に付して、(4aR, 8aS) - 6 - (3 - (1 - (2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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91; 31 mg、51%) をオフホワイトの固体として生成した。MS (ESI): $m/z = 446.3$ [M+H]⁺。ラセミ生成物をキラルSFC分離に付して、(4aR, 8aS) - 6 - (3 - ((R又はS) - 1 - (2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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 (15.9 mg、実施例96) 及び (4aR, 8aS) - 6 - (3 - ((S又はR) - 1 - (2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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 (15.2 mg、実施例97) を白色の固体として生成した。両方の化合物について、MS (ESI): $m/z = 446.2$ [M+H]⁺。

【0369】

方法A11

実施例55

(4aR, 8aS) - 6 - (3 - (フルオロビス(4-フルオロフェニル)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

アルゴン下、DCM (493 μL) 中のトリエチルアミン トリヒドロフルオリド (31.8 mg、32.1 μL 、197 μmol) の氷冷溶液に、(ジエチルアミノ) ジフルオロホルホニウム テトラフルオロボラート (33.9 mg、148 μmol 、CAS RN 63517-29-3) を加え、続いてDCM (493 μL) 中の (4aR, 8aS) - 6 - (3 - (ビス(4-フルオロフェニル) (ヒドロキシ)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 (実施例54) (45.1 mg、98.6 μmol) を加えて、混合物を0℃で70分間、次に室温で25分間攪拌した。反応物を、飽和NaHCO₃水溶液を用いて0℃でクエンチし、冷蔵庫で一晩保存した。相を分離し、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、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、微油状物を与えた。粗物質を逆相HPLC精製に付して、所望の化合物を白色の固体として生成した (20 mg、41.5%)。MS (ESI): $m/z = 504.18$ [M+HCOO]⁻。

【0370】

方法A12

実施例224

(4aR, 8aS) - 6 - (3 - (3-クロロ-4-(3-メチルアゼチジン-1-イル)フェニル)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

ジオキサン (0.5 mL) 中の (4aR, 8aS) - 6 - (3 - (4-ブromo-3-クロロフェニル)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 (実施例132、0.020 g、0.047 mmol) の溶液に、Pd₂(dba)₃ (0.004 g、0.0047 mmol)、Xantphos (0.003 g、0.0047 mmol) 及び炭酸セシウム (0.030 g、0.093 mmol) を加えた。混合物をアルゴンで脱気し、次に3-メチルアゼチジン塩酸塩 (CAS RN 1375472-05-1、0.010 g、0.093 mmol) を加え、反応混合物を16時間、100℃まで時間加熱した。この後、3-メチルアゼチジン塩酸塩 (0.005 g、0.047 mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.004 g、0.0047 mmol)、Xa

ntphos (0.003 g、0.0047 mmol) 及び炭酸セシウム (0.015 g、0.047 mmol) を加え、反応混合物をさらに2時間、100℃まで加熱した。混合物をEtOAcで希釈し、H₂O及びブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、標記化合物を(0.007 g、36%)を黄色の固体として与えた。MS (ESI) : m/z = 419.3 [M+H]⁺。

【0371】

方法B1

実施例5

(+) - Cis-6 - [4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) 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

ラセミ体 (実施例7の生成物) を、EtOH (NH₄OAcの0.05%を含有する) : n-ヘプタン (60 : 40) のアイソクラチック混合物を用いる分取キラルHPLC (Reprosil Chiral NR Column) で分離した。画分をエバポレーションして、所望の化合物を淡黄色の固体として得た (0.009 mg)。MS (ESI) : m/z = 401.2 [M+H]⁺。

【0372】

方法B2

実施例11

(+) - Cis-6 - (4 - (ビス (4 - フルオロフェニル) メチル) ピペラジン - 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12の鏡像異性体を、EtOH (NH₄OAcの0.05%を含有する) : n-ヘプタン (80 : 20) のアイソクラチック混合物を用いる分取キラルHPLC (Chiral cel OD column) で分離した。画分をエバポレーションして、所望の化合物を無色の固体として得た (0.014 g)。MS (ESI) : m/z = 471.3 [M+H]⁺。

【0373】

方法B3

実施例31及び32

(+) - Cis-6 - (4 - ((R又はS) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) 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

及び

(-) - cis-6 - (4 - ((S又はR) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロピル) 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26のラセミ体を、EtOH (NH₄OAcの0.05%を含有する) : n-ヘプタン (40 : 60) のアイソクラチック混合物を用いる分取キラルHPLC (Chiralpak AD column) により分離した。画分をエバポレーションした。残留物をEtOH、DCM及びn-ヘプタンに溶解し、再びエバポレーションして過剰のAcOHを除去した。化合物を、DCM : MeOH (100 : 0 ~ 80 : 20) の勾配で溶離するMPLC (ISCO) システムを用いる4 gのカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を無色のガム状物として与えた (0.004 g ; 7.7%及び0.010 g、19%)。各々の立体異性体に対して、MS (ESI) : m/z = 420.2 [M+H]⁺。

【0374】

方法B4

実施例94

(4aR, 8aS) - 6 - (4 - ((R又はS) - (3 - シクロプロピル - 1, 2, 4 -

10

20

30

40

50

オキサジアゾール-5-イル) (4-フルオロフェニル) 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 68 のラセミ体を、MeOH：二酸化炭素 (25：75) のアイソクラチック混合物を用いる分取キラル SFC (IA、12nm、5 μm、250×4.6mm カラム) により分離した。含有画分をエバポレーションして、所望の生成物を淡褐色の固体として得た (0.016 g、40.0%)。MS (ESI)：m/z = 484.2 [M+H]⁺。

【0375】

方法 B 5

実施例 114 及び 115

(4aR, 8aS) -6- [3- [(1R) -1- [4-(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] 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-オン及び

(4aR, 8aS) -6- [3- [(1S) - [4-(トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ] 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

実施例 90 の鏡像異性体を、MeOH：二酸化炭素 (20：80) のアイソクラチック混合物を用いる分取キラル SFC (OZ-H、220nm、250×10mm カラム) により分離した。画分をエバポレーションして、標記生成物を無色のアモルファスの固体として与えた (0.005 g)。両方の鏡像異性体に対して、MS (ESI)：m/z = 428.4 [M+H]⁺。

【0376】

実施例 25

(+) -又は (-) -cis-6- (4- (5-クロロ-1- (2-ヒドロキシエチル) -1H-インドール-3-イル) 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

DCM (0.5 mL) 中の (+) -又は (-) -cis-6- (4- (1- (2- (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) -5-クロロ-1H-インドール-3-イル) 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 (39 mg、67.8 μmol、実施例 24) の溶液に、TFA (77.3 mg、52.2 μL、678 μmol) を加え、溶液を室温で 1.5 時間攪拌した。淡黄色の溶液に THF (0.1 mL) 及び H₂O (0.1 mL) を加え、攪拌を室温で 96 時間続けた。反応混合物をエバポレーションした。残留物を飽和 NaHCO₃ 水溶液及び DCM に注ぎ、層を分離した。水層を DCM で 2 回抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、シリカゲルで処理し、そしてエバポレーションした。この化合物を、DCM：MeOH (100：0～90：10) の勾配で溶離する MPLC システムを用いる 4 g のカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の固体として与えた (0.014 g；44.8%)。MS (ESI)：m/z = 461.2 [M+H]⁺。

【0377】

実施例 173

(4aR, 8aS) -6- (3- (4'-クロロ-2'- (メチルスルホニル) - [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) 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

DMSO (0.5 mL) 中の (4aR, 8aS) -6- (3- (4'-クロロ-2'-フルオロ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) 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 (27 mg、60.8 μmol、実施例 133) の溶液を、ナトリウムメタンチオラート (4.26 mg、60.8 μmol) で処理し、100℃で一晩攪拌した。別のバッチのナトリウムメタンチオラート (4.26 mg、60.8 μmol) を加え、攪拌を 100℃で 2 時間続けた。冷却後、

10

20

30

40

50

混合物を水に注ぎ、層を分離した。有機層をEtOAcで2回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そしてエバポレーションした。得られた粗中間体(112mg、淡黄色の油状物)をDCM(0.7mL)に溶解し、m-クロロ過安息香酸(98.2mg、195μmol)を室温に加えた。混合物を室温で攪拌し、攪拌を室温で1時間続けた。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液及びDCMに注ぎ、層を分離した。水層をDCMで2回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、シリカゲルで処理し、そしてエバポレーションした。この化合物を、DCM:MeOH(100:0~90:10)の勾配で溶離するMPLCシステムを用いる4gのカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の中間体スルホキシドを無色のガム状物として得た(0.014g)。それをDCM(0.7mL)に溶解し、m-クロロ過安息香酸(43.6mg、195μmol)を加えた。攪拌を室温で3時間続けた。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液及びDCMに注ぎ、層を分離した。水層をDCMで2回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、シリカゲルで処理し、そしてエバポレーションした。この化合物を、DCM:MeOH(100:0~90:10)の勾配で溶離するMPLCシステムを用いる4gのカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の固体として得た(0.004g; 13.0%)。MS(ESI):m/z=504.1 [M+H]⁺。

【0378】

実施例193

(4aR, 8aS)-6-(3-(5-(2,4-ジクロロフェニル)ピリジン-2-イル)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

アルゴン下、ジオキサン(0.5mL)中の(4aR, 8aS)-6-(3-(5-クロロピリジン-2-イル)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(63mg、180μmol、実施例181)の溶液に、トリシクロヘキシルホスフィン(4.03mg、14.4μmol、CAS RN 2622-14-2)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物(7.44mg、7.18μmol)、(2,4-ジクロロフェニル)ボロン酸(36mg、189μmol、CAS RN 68716-47-2)、及びCs₂CO₃(70.2mg、216μmol)を加え、混合物を100℃で一晩攪拌した。反応混合物を水及び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で乾燥し、濾過し、そしてエバポレーションした。生成物を、ACN:水(0.1%TEAを含有する)(20:80~98:2)の勾配を用いる分取HPLC(Gemini NX column)により精製して、所望の化合物を淡褐色の固体として与えた(0.0038g; 4.6%)。MS(ESI):m/z=461.1 [M+H]⁺。

【0379】

実施例218

(4aR, 8aS)-6-[4-[フェニル(ピリダジン-3-イル)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

ピリジン(3mL)中の3-[フェニル(4-ペリジル)メチル]ピリダジン(70mg、0.28mmol、BB86)及び(4-ニトロフェニル)(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-カルボキシラート(中間体BB15a)(106mg、0.330mmol)の溶液を、80℃で16時間攪拌した。溶液を濾過し、真空下で濃縮して、残留物を与え、これを分取HPLC(塩基性条件)により精製して、(4aR, 8aS)-6-[4-[フェニル(ピリダジン-3-イル)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(5.9mg、5%)を灰色の固体として生成した。MS(ESI):m/z=436.2 [M+H]⁺。

【0380】

実施例 2 4 7

(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - (3 - フルオロプロピル) フェニル] 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

20℃で、MeCN (0.9 mL) 中の 3 - [4 - (3 - フルオロプロピル) フェニル] アゼチジン (40 mg、0.21 mmol、BB 87) 及び DIPEA (0.07 mL、0.41 mmol) の攪拌した溶液に、(4 - ニトロフェニル) (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 - カルボキシラート (66 mg、0.210 mmol; BB 15 a) を加えた。得られた混合物を 80℃で 16 時間攪拌した。溶液を真空中で濃縮して、残留物を与え、これを分取 HPLC (TFA 条件) により精製して、(4 a R, 8 a S) - 6 - [3 - [4 - (3 - フルオロプロピル) フェニル] 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 (16 mg、17%、純度 84%) を白色の固体として与えた。この物質を、同様の規模で 2 回目の反応から得られた生成物 (0.23 mmol 3 - [4 - (3 - フルオロプロピル) フェニル] アゼチジン) と合わせ、分取 HPLC (TFA 条件) により 2 回精製して、標記化合物を白色の固体として得た。MS (ESI): $m/z = 376.3$ $[M+H]^+$ 。

【0381】

実施例 2 5 2

(4 a R, 8 a S) - 6 - [4 - [3 - (2 - アミノエトキシ) フェニル] - 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

DCM (2.5 mL) 中の tert-ブチル (2 - (3 - ((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) (フェニル) メチル) フェノキシ) エチル) カルバマート (実施例 237; 178 mg、300 μmol) の溶液に、TFA (274 mg、185 μL、2.4 mmol) を加え、反応混合物を周囲温度で 3 時間攪拌した。EtOAc 及び KHCO₃ 水溶液を加えた。層を分離し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去して、標記化合物を (148 mg、定量的) を淡黄色の泡状物として与えた。MS (ESI): $m/z = 493.3$ $[M+H]^+$ 。

【0382】

実施例 2 5 5

tert-ブチル N - [2 - [3 - [2 - [3 - [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] - フェニル - メチル] フェノキシ] エチルアミノ] - 3 - オキソプロポキシ] エチル] カルバマート

DIPEA (52.5 mg、70.9 μL、406 μmol) を、DMF (203 μL) 中の (4 a R, 8 a S) - 6 - (4 - ((3 - (2 - アミノエトキシ) フェニル) (フェニル) 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 (実施例 252; 50 mg、101 μmol)、3 - (2 - t-boc-アミノエトキシ) プロパン酸 (CAS RN 1260092-44-1; 23.7 mg、101 μmol) 及び HATU (42.5 mg、112 μmol) の混合物に加えた。混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。酢酸エチル及び KHCO₃ 水溶液を加えた。層を分離し、有機相を水で 2 回洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去して、標記化合物を (71 mg、定量的) を無色の油状物として与えた、MS (ESI): $m/z = 708.4$ $[M+H]^+$ 。

【0383】

実施例 2 5 6

tert-ブチル N - [2 - [2 - [3 - [2 - [3 - [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]-フェニル-メチル]-フェノキシ]-エチルアミノ]-3-オキソ-プロポキシ]-エトキシ]-エチル]-カルバマート

DIPEA (52.5 mg、70.9 μ L、406 μ mol) を、DMF (135 μ L) 中の (4aR, 8aS)-6-(4-((3-(2-アミノエトキシ)フェニル)(フェニル)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 252; 50 mg、101 μ mol)、13, 13-ジメチル-11-オキソ-4-7, 12-チオキサ-10-アザテトラデカン酸 (CAS RN 1365655-91-9; 28.1 mg、101 μ mol) 及び HATU (42.5 mg、112 μ mol) の混合物に加えた。混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。酢酸エチル及び KHCO_3 水溶液を加えた。層を分離し、有機相を水で 2 回洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で除去して、標記化合物を (76 mg、定量的) を無色の油状物として与えた、MS (ESI): $m/z = 774.4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

【0384】

実施例 258

(4aR, 8aS)-6-[3-(4-プロポキシフェニル)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

DMF (0.4 mL) 中の (4aR, 8aS)-6-(3-(4-ヒドロキシフェニル)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 (0.032 g、96.6 μ mol、BB145) と炭酸カリウム (16 mg、116 μ mol) の懸濁液に、1-ヨードプロパン (19.7 mg、11.3 μ L、116 μ mol) を加え、混合物を密封管中、50°C で一晩攪拌した。混合物を濾過し、フィルターケーキを数滴の DMF で洗浄した。生成物を ACN: 水 (0.1% TEA を含有する) (20: 80 ~ 100: 0) の勾配を用いる分取 HPLC (YMC Triart C18 column) で精製して、所望の化合物を無色の固体として与えた (0.013 g; 36.0%)。MS (ESI): $m/z = 374.3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0385】

実施例 260

2-[4-[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]フェニル]-N-エチル-5-メチル-ベンズアミド

1, 4-ジオキササン (4 mL) 及び水 (1 mL) 中の (4aR, 8aS)-6-[3-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]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 (100.0 mg、0.230 mmol、BB91)、 Na_2CO_3 (48.03 mg、0.450 mmol) 及び 2-ブromo-N-エチル-5-メチル-ベンズアミド (54.86 mg、0.230 mmol、BB92) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (16.58 mg、0.020 mmol) を加え、混合物を N_2 雰囲気下、100°C で攪拌した。この温度で 12 時間攪拌した後、混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (10 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、残留物を逆(reverse)フラッシュクロマトグラフィー (0.1% v/v FA)、続いて分取 HPLC (0.225% v/v FA) により精製して、所望の生成物を (13.8 mg、12.5%) を白色の固体として与えた。MS (ESI): $m/z = 477.3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0386】

特に明記されていない場合、表 2 の以下の実施例を、本明細書中に記載した反応方法と同様にして、好適な構造ブロック(building block(s))から合成した。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
3	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル) 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	BB3	431. 2 [M+H] ⁺	A2
4	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(9H-フルオレン-9-イル) 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	BB4	432. 4 [M+H] ⁺	A2
6	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(1-(4-フルオロフェニル)-3-メトキシプロピル) 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	BB5	434. 2 [M+H] ⁺	A2
7	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) 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	6-フルオロ-3-(4-ピペリジル)-1H-インドール (CAS RN 76315-55-4)	399. 4 [m-H] ⁻	A1
8	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(4-フルオロフェニル) (メトキシ) 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	BB6	406. 2 [M+H] ⁺	A2

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
9	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(5-フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)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	5-フルオロ-3-(4-ピペリジル)-1, 2-ベンゾオキサゾール (CAS RN 84163-16-6)	447. 2 [M+HCOO] ⁻	A2
10	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(rac-(4-クロロフェニル)(フェニル)メチル)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-クロロフェニル)-フェニルメチル]ピペラジン (CAS RN 303-26-4)	469. 2 [M+H] ⁺	A2
12	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[ビス(4-フルオロフェニル)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	1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]ピペラジン (CAS RN 27469-60-9)	471. 4 [M+H] ⁺	A2
13	(-)-(cis)-6-(4-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)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	実施例12	471. 2 [M+H] ⁺	b2
14	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)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	5-クロロ-3-ピペラジン-1-イル-1H-インドール (Aurora Fine chemicals, catalog number: A36. 683. 325)	418. 3 [M+H] ⁺	A2
15	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(1-フェニルエチル)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-(1-フェニルエチル)ピペラジン (CAS RN 69628-75-7)	373. 2 [M+H] ⁺	A2

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
16	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) 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	BB7	398. 2 [M+H] ⁺	A2
17	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[rac-(4-フルオロフェニル)-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	1-[(4-フルオロフェニル)-フェニル-メチル] ピペラジン (CAS RN 27064-89-7)	453. 3 [M+H] ⁺	A2
18	(E/Z)-3-[4-[rac-(4aS, 8aR)-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] ピペラジン-1-イル]-2-フェニルプロパ-2-エンニトリル	BB8	396. 2 [M+H] ⁺	A2
19	(+)-又は(-)-cis-6-(4-(5-クロロ-1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル) 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	BB9 BB14a	457. 2 [M+H] ⁺	A2
20	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(5-クロロ-1-(1-クロロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-インドール-3-イル) 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	BB10 BB14a	509. 2 [M+H] ⁺	A2
21	(+)-又は(-)-cis-6-(4-(ビス (4-フルオロフェニル) 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	BB11 BB14a	470. 2 [M+H] ⁺	A2

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
23	(+)-又は(-)-cis-6-(4-(5-クロロ-1-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル) 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	BB12 BB14a	487. 2 [M+H] ⁺	A3
24	(+)-又は(-)-cis-6-(4-(1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル)-5-クロロ-1H-インドール-3-イル) 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	BB13 BB14a	575. 3 [M+H] ⁺	A3
26	rac-cis-6-(4-(1-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル) 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	BB16 BB14a	420. 2 [M+H] ⁺	A2
27	(4aR, 8aS)-6-(4-(1-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) エチル) ピペリジン-1-カルボニル) ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン	BB14a BB127	440. 2 [M+H] ⁺	A2
28	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(1-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) エチル) 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	BB17 BB14a	440. 2 [M+H] ⁺	A2

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
29	(4aR, 8aS)-6-(4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)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	BB15a BB128	413. 18 [M+H] ⁺	A2
30	(4aR, 8aS)-6-(4-(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)ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3(4H)-オン	BB15a BB129	462. 2 [M+H] ⁺	A2
33	(+)又は(-)-cis-6-(4-((S又はR)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)エチル)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28	440. 2 [M+H] ⁺	B3
34	(+)又は(-)-cis-6-(4-((R又はS)-1-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)エチル)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28	440. 2 [M+H] ⁺	B3
35	(+)又は(-)-cis-6-(4-(5-メトキシピリジン-3-イル)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	BB14a BB130	375. 2 [M+H] ⁺	A2
36	(+)又は(-)-cis-6-(4-(ビス(4-フルオロフェニル)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	BB14b BB11	470. 2 [M+H] ⁺	A2

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
37	(+)又は(-)-cis-6-(4-((4-クロロフェニル)ジフルオロメチル)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	BB14a BB131	428.2 [M+H] ⁺	A2
38	(+)又は(-)-cis-6-(4-(5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)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	BB14a BB132	429.2 [M+H] ⁺	A2
39	(+)又は(-)-cis-6-(4-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)ジフルオロメチル)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	BB14a BB133	446.2 [M+H] ⁺	A2
40	(+)又は(-)-cis-6-(4-(5-エチルピリジン-3-イル)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	BB14a BB134	373.2 [M+H] ⁺	A2
41	(+)又は(-)-cis-6-(4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)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	BB14a BB135	409.2 [M+H] ⁺	A2
42	(+)又は(-)-cis-6-(4-(6-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)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	BB14a BB18	432.2 [M+H] ⁺	A2

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
43	(4aR, 8aS)-6-((3R又は3S)-4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-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	BB136	423.2 [M+H] ⁺	B4 OD-H カラム、15% MeOH
44	(4aR, 8aS)-6-((3S又は3R)-4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-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	BB136	423.2 [M+H] ⁺	B4 OD-H カラム、15% MeOH
45	(4aR, 8aS)-6-((4R又は4S)-5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-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	BB136	423.4 [M+H] ⁺	B4 OD-H カラム、15% MeOH
46	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボニル)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	440.2 [M+H] ⁺	B3
47	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-1-カルボニル)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	440.2 [M+H] ⁺	B3
48	2-(4-フルオロフェニル)-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)アセトニトリル	BB14a BB19	401.2 [M+H] ⁺	A3

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
49	(4aR, 8aS)-6-(4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-フェニルエチル) 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	BB14a BB137	427. 2 [M+H] ⁺	A2
50	(4aR, 8aS)-6-(4-(4-フルオロフェニル) (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) 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	BB14a BB20	474. 2 [M+H] ⁺	A2
51	(4aR, 8aS)-6-(4-(1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチル) 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	BB14a BB21	472. 2 [M+H] ⁺	A2
52	(4aR, 8aS)-6-(4-(1-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) シクロプロピル) 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	BB14a BB22	452. 2 [M+H] ⁺	A2
53	(4aR, 8aS)-6-(4-(1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエチル) 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	BB14a BB138	463. 2 [M+H] ⁺	A2
54	(4aR, 8aS)-6-(3-(ビス (4-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) 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	BB15a BB93	458. 3 [M+H] ⁺	A9

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
56	(4aR, 8aS)-6-(4-(1-(4-フルオロフェニル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エチル)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	BB14a BB23	488. 2 [M+H] ⁺	A2
57	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-(4-フルオロフェニル)(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)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50	474. 2 [M+H] ⁺	B3
58	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-(4-フルオロフェニル)(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)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50	474. 2 [M+H] ⁺	B3
59	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)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51	472. 2 [M+H] ⁺	B2
60	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)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51	472. 2 [M+H] ⁺	B2

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
61	(4aR, 8aS)-6-(4-(2-シクロプロピル ピリジン-4-イル) 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	BB14a BB139	385. 2 [M+H] ⁺	A2
62	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-(4-フル オロフェニル)-(3-メトキシフェニル)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	BB14a BB99	482. 2 [M+H] ⁺	A2
63	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-(4-フル オロフェニル) (3-メトキシフェニル) 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	BB14a BB100	482. 2 [M+H] ⁺	A2
64	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-(3-メト キシフェニル) (フェニル)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	BB14a BB101	464. 3 [M+H] ⁺	A2
65	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-(3-メト キシフェニル) (フェニル)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	BB14a BB102	464. 3 [M+H] ⁺	A2
66	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-(3-(2-フ ルオロエトキシ) フェニル) (フェニル)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	BB14a BB103	496. 3 [M+H] ⁺	A2

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
68	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-(4-フルオロフェニル)(フェニル)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	BB14a BB104	425. 2 [M+H] ⁺	A2
69	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-(4-フルオロフェニル)-(4-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	BB14a BB105	464. 3 [M+H] ⁺	A2
70	(4aR, 8aS)-6-[4-[(R又はS)-[4-(2-フルオロエトキシ)フェニル]-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	BB14a BB106	496. 3 [M+H] ⁺	A2
71	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-(4-フルオロフェニル)(4-メトキシフェニル)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	BB14a BB107	482. 2 [M+H] ⁺	A2
72	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-(4-フルオロフェニル)(p-トリル)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	BB14a BB108	466. 3 [M+H] ⁺	A2

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
73	(4aR, 8aS)-6-(4-((S又はR)-(3, 4-ジメトキシフェニル)(4-フルオロフェニル)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	BB14a BB109	512. 3 [M+H] ⁺	A2
74	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-(3, 4-ジメトキシフェニル)(フェニル)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	BB14a BB110	494. 2 [M+H] ⁺	A2
75	(4aR, 8aS)-6-(3-(R又はS)-(1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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	BB15a BB94	462. 1 [M+H] ⁺	A9
76	(4aR, 8aS)-6-(3-(S又はR)-(1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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	BB15a BB94	462. 1 [M+H] ⁺	A9
77	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-(4-フルオロフェニル)(フェニル)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	BB14a BB111	452. 2 [M+H] ⁺	A2

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
78	(4aR, 8aS)-6-[4-[(R又はS)-m-トリル(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	BB14a BB112	448. 3 [M+H] ⁺	A2
79	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-[4-(2-フルオロエトキシ)フェニル]-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	BB14a BB113	496. 3 [M+H] ⁺	A2
80	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-m-トリル(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	BB14a BB114	448. 3 [M+H] ⁺	A2
81	(4aR, 8aS)-6-(4-(1-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-2, 2, 2-トリフルオロエチル)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	BB15a BB95	494. 2 [M+H] ⁺	A9
82	(4aR, 8aS)-6-(3-(ビス(4-フルオロフェニル)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	BB15a BB96	442. 3 [M+H] ⁺	A9

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
83	(4aR, 8aS)-6-[3-[1-[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	BB15a BB24	412.3 [M+H] ⁺	A4
84	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-フェニル(p-トリル)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	BB14a BB115	448.3 [M+H] ⁺	A2
85	(4aR, 8aS)-6-(4-[(R又はS)-フェニル(p-トリル)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	BB14a BB116	448.3 [M+H] ⁺	A2
86	(4aR, 8aS)-6-(3-ベンズヒドリルアゼチジン-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	BB14a BB117	405.2 [M+H] ⁺	A2
87	(4aR, 8aS)-6-(4-[(S又はR)-(3, 4-ジメトキシフェニル)(フェニル)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	BB14a BB118	494.3 [M+H] ⁺	A2
88	(4aR, 8aS)-6-(4-[(R又はS)-(3, 4-ジメトキシフェニル)(4-フルオロフェニル)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	BB14a BB119	512.3 [M+H] ⁺	A2

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
89	(4aR, 8aS)-6-(4-(R又はS)-(4-フルオロフェニル)(4-メトキシフェニル)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	BB14a BB120	482. 2 [M+H] ⁺	A2
90	(4aR, 8aS)-6-[3-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]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	BB15a BB74	428. 3 [M+H] ⁺	A4
91	(4aR, 8aS)-6-(3-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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	BB15a BB97	446. 3 [M+H] ⁺	A10
92	(4aR, 8aS)-6-(3-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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	BB15a BB98	428. 3 [M+H] ⁺	A10
93	(4aR, 8aS)-6-[4-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]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	BB15a bH5	456. 3 [M+H] ⁺	A4
95	(4aR, 8aS)-6-(4-(S又はR)-(3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)(4-フルオロフェニル)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67	484. 2 [M+H] ⁺	B4

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
96	(4aR, 8aS)-6-(3-((R又はS)-1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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	BB15a BB97	446. 2 [M+H] ⁺	A10
97	(4aR, 8aS)-6-(3-((S又はR)-1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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	BB15a BB97	446. 2 [M+H] ⁺	A10
98	(4aR, 8aS)-6-(3-((R又はS)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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	BB15a BB98	428. 3 [M+H] ⁺	A10
99	(4aR, 8aS)-6-(3-((S又はR)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)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	BB15a BB98	428. 2 [M+H] ⁺	A10
100	(4aR, 8aS)-6-(4-((R又はS)-4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)(4-フルオロフェニル)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	BB14a BBN121	514. 3 [M+H] ⁺	A2
101	(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)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	BB15a BB140	427. 2 [M+H] ⁺	A2

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
102	(4aR, 8aS)-6-(4-((4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)-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	BB15a BB25	512.2 [M+H] ⁺	A4
103	(4aR, 8aS)-6-(3-((S又はR)-1-(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)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83	412.3 [M+H] ⁺	B4
104	(4aR, 8aS)-6-(3-((R又はS)-1-(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)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83	412.3 [M+H] ⁺	B4
105	(4aR, 8aS)-6-[3-(S又はR)-[(4-フルオロフェニル)-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)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	BB26	446.2 [M+H] ⁺	B3
106	(4aR, 8aS)-6-[3-(R又はS)-[(4-フルオロフェニル)-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)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	BB26	446.2 [M+H] ⁺	B3

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
107	(4aR, 8aS)-6-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル)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	BB15a BB140	399. 2 [M+H] ⁺	A2
108	(4aR, 8aS)-6-(4-(R又はS)-(3-(2-フルオロエトキシ)フェニル)(フェニル)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	BB14a BB122	496. 3 [M+H] ⁺	A2
109	(4aR, 8aS)-6-(4-(S又はR)-(4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)(4-フルオロフェニル)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	BB14a BB123	514. 3 [M+H] ⁺	A2
110	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-ブロモフェニル)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	BB15a 3-(4-ブロモフェニル) アゼチジン塩酸塩 (CAS RN 90561-74-3)	396. 1 [M+H] ⁺	A4
112	(4aR, 8aS)-6-(3-(2'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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110 2-クロロフェニル ボロン酸 (CAS RN 3900-89-8)	426. 2 [M+H] ⁺	A5
113	(4aR, 8aS)-6-(3-(2', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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110 2, 4-ジクロロフェニル ボロン酸 (CAS RN 68716-47-2)	460. 3 [M+H] ⁺	A5

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
114	(4aR, 8aS)-6-(3-(1-(R又はS)-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)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90	428.3 [M+H] ⁺	B5
115	(4aR, 8aS)-6-(3-(1-(S又はR)-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)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90	428.3 [M+H] ⁺	B5
116	(4aR, 8aS)-6-[3-(S又はR)-[1-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)エトキシ]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	BB27	412.1 [M+H] ⁺	B4
117	(4aR, 8aS)-6-[3-(R又はS)-[1-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)エトキシ]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	BB27	412.1 [M+H] ⁺	B4
118	(4aR, 8aS)-6-[4-[(R又はS)-(3, 4-ジメトキシフェニル)-(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	BB80	495.3 [M+H] ⁺	B4
119	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-(3, 4-ジメトキシフェニル)-(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	BB80	495.3 [M+H] ⁺	B4

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
120	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]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	BB15a 3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アゼチジントリフルオロ酢酸 (CAS RN 1443220-35-6)	400. 1 [M+H] ⁺	A4
121	(4aR, 8aS)-6-(3-(2'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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110 (2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸 (CAS RN 175676-65-0)	476. 2 [M+H] ⁺	A5
122	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-ブロモフェニル)-3-フルオロアゼチジン-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	BB15a 3-(4-ブロモフェニル)-3-フルオロアゼチジン塩酸塩 (CAS RN 1780825-67-3)	412. 1 [M+H] ⁺	A4
123	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシアゼチジン-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	BB15a 3-(4-ブロモフェニル)アゼチジン-3-オール塩酸塩 (CAS RN 1989671-90-0)	412. 2 [M+H] ⁺	A4
124	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-ブロモフェニル)-3-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	BB15a 3-(4-ブロモフェニル)-3-メチルアゼチジン (CAS RN 1368527-28-9)	408. 1 [M+H] ⁺	A4
125	(4aR, 8aS)-6-(3-(2'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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110 (2-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸 (CAS RN 1423-27-4)	460. 2 [M+H] ⁺	A5

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
126	(4aR, 8aS)-6-(3-(2', 4'-ジフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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110 (2, 4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (CAS RN 144025-03-6)	428. 2 [M+H] ⁺	A5
127	4'-(1-((4aR, 8aS)-3-オキソ(cxo)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)-[1, 1'-ビフェニル]-2-カルボニトリル	実施例110 (2-シアノフェニル)ボロン酸 (CAS RN 138642-62-3)	417. 2 [M+H] ⁺	A5
129	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)フェニル)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	実施例110 3-(トリフルオロメチル)アゼチジン (CAS RN 1221349-18-3)	439. 2 [M+H] ⁺	A6
130	2-[4-[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]フェニル]ベンズアミド	実施例110 (2-シアノフェニル)ボロン酸 (CAS RN 138642-62-3)	435. 2 [M+H] ⁺	A5
131	(4aR, 8aS)-6-(3-(2-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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	BB15a BB28	426. 2 [M+H] ⁺	A4
132	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-ブromo-3-クロロフェニル)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	BB15a BB29	430. 0 [M+H] ⁺	A4

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
133	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)フェニル]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	実施例110 4-クロロ-2-フルオロ フェニルボロン酸 (CAS RN 160591-91-3)	444. 1 [M+H] ⁺	A5
134	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(2-クロロ-4-フルオロ-フェニル)フェニル]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	実施例110 2-クロロ-4-フルオロ フェニルボロン酸 (CAS RN 313545-72-1)	444. 2 [M+H] ⁺	A5
135	(4aR, 8aS)-6-[4-[(R又はS)-(3, 4-ジメトキシフェニル)-(3-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	BB81	495. 2 [M+H] ⁺	B4
136	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-(3, 4-ジメトキシフェニル)-(3-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	BB81	495. 2 [M+H] ⁺	B4
137	(4aR, 8aS)-6-(3-(2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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110 o-トリルボロン酸 (CAS RN 16419-60-6)	406. 2 [M+H] ⁺	A5
138	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-((1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル)フェニル)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	実施例110 3-((1, 1, 1-トリフルオ ロプロパン-2-イル) オキシ)アゼチジン 塩酸塩 (CAS RN 1803585-68-3)	483. 2 [M+H] ⁺	A6

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
139	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-プロモフェニル)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	BB15a BB30	394. 1 [M+H] ⁺	A4
140	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(tert-ブチル)フェニル)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	BB15a BB31	372. 2 [M+H] ⁺	A4
141	(4aR, 8aS)-6-[3-(4-フェニルフェニル)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	実施例110 フェニルボロン酸 (CAS RN 98-80-6)	392. 2 [M+H] ⁺	A5
142	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]フェニル]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	実施例110 2-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (CAS RN 879275-72-6)	442. 1 [M+H] ⁺	A5
143	(4aR, 8aS)-6-(3-(3'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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110 m-トリルボロン酸 (CAS RN 17933-03-8)	450. 2 [M+HCOO] ⁻	A5
144	(4aR, 8aS)-6-(3-(4'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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110 p-トリルボロン酸 (CAS RN 5720-05-8)	450. 2 [M+HCOO] ⁻	A5

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
145	(4aR, 8aS)-6-(3-(6-クロロピリジン-3-イル)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	BB15a BB32	395. 1 [H+HC00] ⁻	A4
146	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)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	BB15a BB33	428. 1 [M+HC00] ⁻	A4
147	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-((1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)アゼチジン-1-イル)フェニル)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	実施例110 BB34	497. 2 [M+H] ⁺	A6
148	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(1, 1-ジフルオロエチル)フェニル)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	BB15a BB35	380. 2 [M+H] ⁺	A4
149	(4aR, 8aS)-6-[4-[(R又はS)-(3, 4-ジメトキシフェニル)-(4-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	BB82	495. 2 [M+H] ⁺	B4
150	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-(3, 4-ジメトキシフェニル)-(4-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	BB82	495. 2 [M+H] ⁺	B4

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
151	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-メチルアゼチジン-1-イル)フェニル)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	実施例110 3-メチルアゼチジン 塩酸塩 (CAS RN 1375472-05-1)	385. 4 [M+H] ⁺	A5
152	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3, 3-ジメチルピロリジン-1-イル)フェニル)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	実施例110 3, 3-ジメチル ピロリジン塩酸塩 (CAS RN 792915-20-9)	413. 5 [M+H] ⁺	A5
153	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル)フェニル)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	実施例110 3-(トリフルオロ メトキシ)アゼチジン 塩酸塩 (CAS RN 1422766-39-9)	455. 2 [M+H] ⁺	A6
154	(4aR, 8aS)-6-(3-(6-(2, 4-ジクロロフェニル)ピリジン-3-イル)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145 (2, 4-ジクロロ フェニル)ボロン酸 (CAS RN 68716-47-2)	461. 1 [M+H] ⁺	A5
155	(4aR, 8aS)-6-(3-(2'-(クロロ-4'-(メチルスルホニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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110 2-(2-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (MFCD18760183; enamine)	504. 1 [M+H] ⁺	A5

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
156	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)フェニル)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	実施例110 3,3-ジフルオロ アゼチジン塩酸塩 (CAS RN 288315-03-7)	407.2 [M+H] ⁺	A6
157	(4aR, 8aS)-6-(4-(4-ブロモフェニル)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	BB15a 4-(4-ブロモフェニル) ピペリジン (CAS RN 769944-79-8)	424.2 [M+H] ⁺	A4
158	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]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	BB15a BB37	414.1 [M+H] ⁺	A4
160	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-[3-[(1S又は1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]アゼチジン-1-イル]フェニル]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	実施例138	483.5 [M+H] ⁺	B4
161	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-[3-[(1R又は1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]アゼチジン-1-イル]フェニル]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	実施例138	483.5 [M+H] ⁺	B4

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
162	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)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	実施例110 2-(トリフルオロメチル)ピロリジン (CAS RN 119618-29-0)	453. 2 [M+H] ⁺	A6
163	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)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	実施例110 3-(トリフルオロメチル)ピロリジン (CAS RN 644970-41-2)	453. 2 [M+H] ⁺	A6
164	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-ブromoフェニル)ピロリジン-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	BB15a 3-(3-ブromoフェニル)ピロリジン塩酸塩 (CAS RN 1203681-69-9)	410. 2 [M+H] ⁺	A4
165	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(2-エチルピロリジン-1-イル)フェニル]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	実施例110 2-エチルピロリジン (CAS RN 1003-28-7)	413. 3 [M+H] ⁺	A6
166	2-[4-[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]フェニル]-3-クロロ-ベンゾニトリル	BB38 2-ブromo-3-クロロ-ベンゾニトリル (CAS RN 1031929-33-5)	451. 2 [M+H] ⁺	A8
167	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(2-シクロプロピルピロリジン-1-イル)フェニル)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	実施例110 2-シクロプロピルピロリジン塩酸塩 (CAS RN 558478-81-2)	425. 3 [M+H] ⁺	A6

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
168	(4aR, 8aS)-6-(4-(4-ブロモフェニル)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-ブロモフェニル)ピペラジン (CAS RN 66698-28-0) BB15a	425. 1 [M+H] ⁺	A4
169	(4aR, 8aS)-6-(4-(2', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)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110 (2, 4-ジクロロフェニル)ボロン酸 (CAS RN 68716-47-2)	532. 1 [m+HcOO] ⁻	A5
170	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-3-イル)フェニル)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	実施例110 3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン塩酸塩 (CAS RN 73799-64-1)	397. 2 [M+H] ⁺	A6
171	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)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	BB15a BB40	400. 3 [M+H] ⁺	A4
172	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)フェニル)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	実施例110 3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン (CAS RN 1333106-09-4)	397. 4 [M+H] ⁺	A6
174	(4aR, 8aS)-6-(3-(6-(2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)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145 2-(トリフルオロメチル)ピロリジン (CAS RN 119618-29-0)	454. 3 [M+H] ⁺	A6

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
175	(4aR, 8aS)-6-[4-[(R又はS)-(3-メチルスルホニルフェニル)-(3-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	BB83	513. 3 [M+H] ⁺	B4
176	(4aR, 8aS)-6-[4-[(R又はS)-(3-メチルスルホニルフェニル)-(3-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	BB83	513. 3 [M+H] ⁺	B4
177	(4aR, 8aS)-6-[4-[(R又はS)-(3-メチルスルホニルフェニル)-(4-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	BB84	513. 3 [M+H] ⁺	B4
178	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-(3-メチルスルホニルフェニル)-(4-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	BB84	513. 3 [M+H] ⁺	B4
179	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(5-アザスピロ[2. 4]ヘプタン-5-イル)フェニル)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	実施例110 5-アザスピロ[2. 4] ヘプタン塩酸塩 (CAS RN 3659-21-0)	411. 4 [M+H] ⁺	A6
180	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(ペンタフルオロ-16-スルファニル)フェニル)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	BB15a BB41	442. 2 [M+H] ⁺	A4

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
181	(4aR, 8aS)-6-(3-(5-クロロピリジン-2-イル)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	BB15a BB42	351. 2 [M+H] ⁺	A4
182	(4aR, 8aS)-6-(3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)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	BB15a BB43	418. 2 [M+H] ⁺	A4
183	(4aR, 8aS)-6-[3-(6-メトキシピリジン-3-イル)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	BB15a BB76	347. 3 [M+H] ⁺	A4
184	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-ブロモフェニル)ピロリジン-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	BB15a 3-(4-ブロモフェニル)ピロリジン塩酸塩 (CAS RN 1187931-39-0)	410. 2 [M+H] ⁺	A4
185	(4aR, 8aS)-6-(3-フェニルアゼチジン-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	BB15a 3-フェニルアゼチジン塩酸塩 (CAS RN 7606-30-6)	316. 3 [M+H] ⁺	A4
186	(4aR, 8aS)-6-(4-フェニルペリジン-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	BB15a 4-フェニルペリジン (CAS RN 771-99-3)	344. 3 [M+H] ⁺	A4

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
187	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]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	BB15a BB44	398. 1 [M+H] ⁺	A4
188	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]フェニル]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	BB15a B45	424. 1 [M+H] ⁺	A4
189	(4aR, 8aS)-6-[4-[(R又はS)-(3-メチルスルホニルフェニル)-(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	BB85	513. 3 [M+H] ⁺	B4
190	(4aR, 8aS)-6-[4-[(S又はR)-(3-メチルスルホニルフェニル)-(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	BB85	513. 3 [M+H] ⁺	B4
191	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(6, 6-ジフルオロ-2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-イル)フェニル]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	実施例110 6, 6-ジフルオロ-2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン トリフルオロ酢酸 (CAS RN 1427367-47-2)	447. 2 [M+H] ⁺	A6
192	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)フェニル)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	実施例110 8-オキサ-3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン 塩酸塩 (CAS RN 54745-74-3)	427. 2 [M+H] ⁺	A6

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
194	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(S)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)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	実施例162	453.2 [M+H] ⁺	B4
195	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(R)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)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	実施例162	453.2 [M+H] ⁺	B4
196	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(1-ピペリジル)フェニル]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	実施例110 ピペリジン (CAS RN 110-89-4)	399.1 [M+H] ⁺	A6
197	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(R又はS)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)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	実施例163	453.2 [M+H] ⁺	B6
198	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(S又はR)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)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	実施例163	453.2 [M+H] ⁺	B6
199	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)フェニル]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	実施例110 3-メチルアゼチジン-3-オール (CAS RN 256931-54-1)	401.2 [M+H] ⁺	A6

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
200	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(3-フルオロ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)フェニル]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	実施例110 3-フルオロ-3-メチル-アゼチジン塩酸塩 (CAS RN 1427379-42-7)	403. 2 [M+H] ⁺	A6
201	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)フェニル)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	実施例110 3-フルオロ-アゼチジン (CAS RN 690257-76-2)	389. 2 [M+H] ⁺	A6
202	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)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	BB15a BB46	418. 3 [M+H] ⁺	A4
203	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)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	BB15a BB47	414. 2 [M+H] ⁺	A4
204	(4aR, 8aS)-6-(3-(3, 5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)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	BB15a BB48	436. 1 [M+H] ⁺	A4
205	(4aR, 8aS)-6-(3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)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	BB15a BB49	434. 1 [M+H] ⁺	A4

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
206	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(ピシクロ [1.1.1]ペンタン-1-イル)フェニル) 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	BB15a BB50	382.3 [M+H] ⁺	A4
207	(4aR, 8aS)-6-(3-(5-(2-(トリフルオ ロメチル)ピロリジン-1-イル)ピリジ ン-2-イル)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181 2-(トリフルオロ メチル)ピロリジン (CAS RN 119618-29-0)	454.3 [M+H] ⁺	A6
208	(4aR, 8aS)-6-(3-(5-フルオロ-1H-イ ンドール-3-イル)ピロリジン-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	BB15a 5-フルオロ-3- (ピロリジン-3-イル)- 1H-インドール (CAS RN 198474-06-5)	387.3 [M+H] ⁺	A4
209	(4aR, 8aS)-6-(3-(1-ベンジル-5-クロ ロ-1H-インドール-3-イル)ピロリジ 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	BB15a 1-ベンジル-5-クロロ- 3-(ピロリジン-3- イル)-1H-インドール	493.3 [M+H] ⁺	A4
210	(4aR, 8aS)-6-(3-(2-フルオロ-4-(ト リフルオロメチル)フェニル)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	BB14a BB142	400.1 [m-H] ⁻	A2
211	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-クロロ-4-(トリ フルオロメトキシ)フェニル)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	BB15a BB77	434.2 [M+H] ⁺	A4

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
212	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-[3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン-1-イル]フェニル]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	実施例110 3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン (CAS RN 1219976-56-3)	441. 3 [M+H] ⁺	A6
213	5-(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)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル	BB15a BB51	425. 1 [M+H] ⁺	A4
214	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)フェニル)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	BB15a BB52	386. 3 [M+H] ⁺	A4
215	(4aR, 8aS)-6-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)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	BB15a BB53	370. 2 [M+H] ⁺	A4
216	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-フルオロピロリジン-1-イル)フェニル)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	実施例110 3-フルオロピロリジン 塩酸塩 (CAS RN 169750-17-8)	403. 2 [M+H] ⁺	A6
217	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(2-メチルアゼチジン-1-イル)フェニル)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	実施例110 2-メチルアゼチジン 塩酸塩 (CAS RN 1152113-37-5)	385. 2 [M+H] ⁺	A6

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
219	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]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	BB15a BB54	414. 3 [M+H] ⁺	A4
220	(4aR, 8aS)-6-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)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	BB15a BB56	370. 3 [M+H] ⁺	A4
221	(4aR, 8aS)-6-[3-(S又はR)-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]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	BB57	414. 3 [M+H] ⁺	分取HPLC H ₂ O (0. 225% FA)/AcN (勾配 35%～62% AcN)
222	(4aR, 8aS)-6-[3-(R又はS)-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]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	BB57	414. 3 [M+H] ⁺	分取HPLC H ₂ O (0. 225% FA)/AcN (勾配 35%～62% AcN)
223	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)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	3-メチルアゼチジン 塩酸塩 (CAS RN 1375472-05-1)	366. 2 [M+H] ⁺	A6 加熱 30分 μ-波 (120°), 次に110°Cで

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
224	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-クロロ-4-(3-メチルアゼチジン-1-イル)フェニル)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	実施例132 3-メチルアゼチジン 塩酸塩 (CAS RN 1375472-05-1)	419. 3 [M+H] ⁺	A6 (Pd ₂ (dba) ₃ , Xantphos, ジオキサン)
226	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-クロロ-4-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)フェニル)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	実施例132 3, 3-ジフルオロ アゼチジン塩酸塩 (CAS RN 288315-03-7)	441. 2 [M+H] ⁺	A9
227	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-(3-メチルアゼチジン-1-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)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	BB78 3-メチルアゼチジン 塩酸塩 (CAS RN 1375472-05-1)	469. 3 [M+H] ⁺	A9
228	(4aR, 8aS)-6-[(3S又はR)-3-(3-プロモフェニル)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	実施例164	408. 1 [M+H] ⁺	B3
229	(4aR, 8aS)-6-[(3R又はS)-3-(3-プロモフェニル)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	実施例164	408. 1 [M+H] ⁺	B3
230	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(3-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)フェニル]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	実施例110 3-アザビシクロ [3. 1. 1]ヘプタン 塩酸塩 (CAS RN 286-35-1)	411. 2 [M+H] ⁺	A6

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
231	(4aR, 8aS)-6-(2-メチル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)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	BB15a BB58	414. 2 [M+H] ⁺	A4
232	(4aR, 8aS)-6-(3-(3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)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	BB15a BB59	386. 3 [M+H] ⁺	A4
233	(4aR, 8aS)-6-(3-(3-クロロ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-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	BB15a BB60	462. 2 [M+H] ⁺	A4
234	メチル 2-メチル-2-(4-(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)フェニル)プロパノアート	BB15a BB61	416. 3 [M+H] ⁺	A4
235	(4aR, 8aS)-6-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)ピロリジン-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	BB15a BB62	398. 2 [M+H] ⁺	A4
236	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)フェニル)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	実施例110 3-メトキシ-3-メチル アゼチジン塩酸塩 (CAS RN 905843-93-8)	415. 2 [M+H] ⁺	A6

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
237	tert-ブチル (2-(3-((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) (フェニル) メチル) フェノキシ) エチル) カルバマート	BB14a BB124	415. 2 [M+H] ⁺	A2
238	(4aR, 8aS)-6-((R又はS)-3-(3-クロロ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル) ピロリジン-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233	462. 2 [M+H] ⁺	B4
239	(4aR, 8aS)-6-((S又はR)-3-(3-クロロ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル) ピロリジン-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233	462. 2 [M+H] ⁺	B4
240	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(tert-ブチル)-3-メトキシフェニル) 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	BB15a BB64	402. 3 [M+H] ⁺	A4
241	(4aR, 8aS)-6-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) 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	BB15a BB65	370. 2 [M+H] ⁺	A4
242	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-プロピルフェニル) 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	BB15a BB66	358. 2 [M+H] ⁺	A4

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
243	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)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	BB15a BB67	468. 1 [M+H] ⁺	A4
244	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-[[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メトキシ]フェニル]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	BB15a BB68	454. 1 [M+H] ⁺	A4
245	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル)フェニル]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	BB15a BB69	426. 1 [M+H] ⁺	A4
246	(4aR, 8aS)-6-[3-(R又はS)-[4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ)フェニル]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	BB71	428. 2 [M+H] ⁺	b2
248	(4aR, 8aS)-6-[3-(S又はR)-[4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ)フェニル]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	BB71	428. 2 [M+H] ⁺	b2

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
249	(4aR, 8aS)-6-[3-(4-シクロブチルフェニル)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	実施例110 ブロモシクロブタン (CAS RN 4399-47-7)	370. 3 [M+H] ⁺	A7
250	(4aR, 8aS)-6-[3-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)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	BB15a BB72	396. 2 [M+H] ⁺	A4
251	(4aR, 8aS)-6-(4-((4-フルオロフェニル)((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-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	BB14a BB73	540. 2 [M+H] ⁺	A2
253	(4aR, 8aS)-6-[3-[5-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル]アゼチジン-1-カルボニル]-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	BB15a BB88	452. 2 [M+H] ⁺	A4
254	(4aR, 8aS)-6-[3-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]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	BB15a BB79	402. 2 [M+H] ⁺	A4

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
257	(4aR, 8aS)-6-[3-[1-(2, 4-ジクロロフェニル)ピラゾール-3-イル]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	BB15a BB89	450. 1 [M+H] ⁺	A4
259	(4aR, 8aS)-6-[3-(3, 4-ジメチルフェニル)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	BB15a BB146	344. 2 [M+H] ⁺	A4
261	(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(2, 2-ジメチルプロピル)フェニル]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	BB15a BB90	386. 3 [M+H] ⁺	A4
262	(4aR, 8aS)-6-[3-(4-tert-ブトキシフェニル)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	BB15a BB147	388. 3 [M+H] ⁺	A4
263	(4aR, 8aS)-6-[4-(5-クロロインドリン-1-イル)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	BB15a BB148	419. 2 [M+H] ⁺	A4
264	(4aR, 8aS)-6-[4-(4-クロロイソインドリン-2-イル)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	BB15a BB149	419. 4 [M+H] ⁺	A4

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
265	(4aR, 8aS)-6-[4-(5'-クロロスピロ[シクロプロパン-1, 3'-インドリン]-1'-イル)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	BB15a BB150	445. 1 [M+H] ⁺	A4
266	(4aR, 8aS)-6-[3-(4-クロロイソインドリン-2-イル)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	BB15a BB151	391. 3 [M+H] ⁺	A4
267	(4aR, 8aS)-6-[4-(5-クロロイソインドリン-2-イル)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	BB15a BB125	419. 3 [M+H] ⁺	A4
268	(4aS, 8aS)-6-[4-[1-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-5-クロロ-インドール-3-イル]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	BB13 BB126	575. 3 [M+H] ⁺	A1
269	(4aS, 8aS)-6-[4-[5-クロロ-1-(2-ヒドロキシエチル)インドール-3-イル]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268	461. 2 [M+H] ⁺	実施例25と同様に
270	(4aR, 8aS)-6-(3-(5-(3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)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181 3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩 (CAS RN 1189485-03-7)	454. 3 [M+H] ⁺	A6

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
271	(4aR, 8aS)-6-(3-(5-(R又はS)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)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270	454. 3 [M+H] ⁺	B4
272	(4aR, 8aS)-6-(3-(5-(S又はR)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)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270	454. 3 [M+H] ⁺	B4
273	(4aR, 8aS)-6-[3-[6-[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]-3-ピリジル]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	実施例145 3-(トリフルオロメチル)ピロリジン塩酸塩 (CAS RN 1189485-03-7)	454. 2 [M+H] ⁺	A6
274	(4aR, 8aS)-6-[3-[6-[3-(R又はS)-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]-3-ピリジル]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	実施例273	454. 4 [M+H] ⁺	B4
275	(4aR, 8aS)-6-[3-[6-[3S-又は3R-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]-3-ピリジル]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	実施例273	454. 4 [M+H] ⁺	B4

10

20

30

40

50

実施例	系統名／構造	構造ブロック	MS、m/z	方法
276	(4aR, 8aS)-6-[3-(4-テトラヒドロピラン-3-イルフェニル)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	実施例110 3-ブロモテトラヒドロ -2H-ピラン (CAS RN 13047-01-3)	400. 2 [M+H] ⁺	A7
277	(4aR, 8aS)-6-[3-[2-メトキシ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]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	BB15a BB152	428. 2 [M+H] ⁺	A4
278	(4aR, 8aS)-6-(3-(4-(ネオペンチルオキシ)フェニル)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	BB15a BB153	402. 2 [M+H] ⁺	A4

【0387】

構造ブロックの合成

【0388】

BB1

4-ニトロフェニル 4-ベンズヒドリルピペリジン-1-カルボキシレート

DCM (1.2 mL) 中の4-ベンズヒドリルピペリジン (50 mg、199 μmol、CAS RN 19841-73-7) の溶液に、TEA (40.3 mg、55.4 μL、398 μmol) を加えた。0℃まで冷却して、カルボノクロリド酸 4-ニトロフェニル (44.1 mg、219 μmol、CAS RN 7693-46-1) を加え、反応混合物を室温まで放温し、18時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、その後、H₂O及び飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 10 g、EtOAc / n-ヘプタン 0~50%で溶離) により精製して、標記化合物を淡黄色の固体として与えた (75 mg、90.5%)。MS (ESI) : m/z = 417.4 [M+H]⁺。

【0389】

BB2

5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール (FA塩)

HCl / EtOAc (4 M、15.0 mL) 中のtert-ブチル 4-[5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)インドール-3-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (400.0 mg、1.03 mmol) の混合物を、20℃で15時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をH₂O (5 mL) に懸濁した。アンモニアでpHをpH=7に調整し、次に、分取HPLC (H₂O中の0.1% FA及びACN) により精製して、標記化合物を白色の固体として与えた (215.9 mg、62.6%)。MS (ESI) : m/z =

289.1 [M+H]⁺.

【0390】

中間体：tert-ブチル 4-(5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)-1H-イン
ドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

無水EtOH(5mL)中の(ブromoメチル)シクロプロパン(0.17mL、1.79mmol; CAS RN 7051-34-5)、tert-ブチル 4-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(500.0mg、1.49mmol、BB9、中間体 工程b)、15-クラウン-5(0.06mL、0.300mmol; CAS RN 33100-27-5)及びナトリウム tert-ブトキシド(287.01mg、2.99mmol; CAS RN 865-48-5)の混合物を、25℃で12時間攪拌した。混合物をH₂O(20mL)で希釈し、EtOAcで3回抽出し(40mL 各々)、そして真空下で濃縮した。残留物を、PE:EtOAc(50:1~20:1)の勾配を用いるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュ)により精製して、標記化合物を淡黄色の固体として与えた(400mg、68.8%)。MS(ESI):m/z=411.1 [M+Na]⁺.

10

【0391】

BB3

5-クロロ-1-メチル-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール

HCl/EtOAc(20.0mL、6M)中のtert-ブチル 4-(5-クロロ-1-メチル-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(480.0mg、1.38mmol)の混合物を、20℃で15時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、アンモニア水を用いてpH約7に調整し、次に濃縮して、残留物を与え、これを分取HPLCにより精製して、標記化合物を無色の粉末として与えた(172.3mg、49.3%)。MS(ESI):m/z=249.2 [M+H]⁺.

20

【0392】

中間体：tert-ブチル 4-(5-クロロ-1-メチル-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

THF(20mL)中の鉱油中NaH 60%(119.46mg、2.99mmol)の混合物に、0℃で、THF(5mL)中のtert-ブチル 4-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(500.0mg、1.49mmol、BB9、中間体 工程b)の溶液を加えた。混合物を0℃で0.5時間攪拌し、次にMeI(211.95mg、1.49mmol)を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌し、H₂O(5mL)に注ぎ、そしてEtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、標記化合物を淡黄色の固体として与えた(480mg、92.1%)。MS(ESI):m/z=349.1 [M-Boc+H]⁺.

30

【0393】

BB4

4-(9H-フルオレン-9-イル)ピペリジン

AcOH(1mL)中の4-(9H-フルオレン-9-イル)ピリジン(70mg、288μmol)の溶液に、酸化白金(IV)(10mg、44μmol)を加えた。反応混合物を20barの水素雰囲気下、40℃で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液をAcOHで洗浄した。このようにして得られた溶液を真空下で濃縮した。残留物をDCMに溶解し、DCMを飽和NaHCO₃水溶液で3回洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、所望の生成物を与えた(0.060g; 83%)。MS(ESI):m/z=250.2 [M+H]⁺.

40

【0394】

中間体：

a) 4-(9H-フルオレン-9-イル)ピリジン

FA(2mL)中のジフェニル(4-ピリジル)メタノール(135mg、517μmol

50

の溶液に、硫酸（0，8 mL）を滴加した。混合物を100℃まで15分間加熱し、室温まで冷やし、5 N NaOH水溶液（20 mL）に注いで、これが生成物を引き起こして沈殿した。生成物を濾過により集めて、生成物を淡黄色の固体として与えた（75 mg、60 %）。MS（ESI）： $m/z = 244.2$ [M+H]⁺。

【0395】

b) ジフェニル（4-ピリジル）メタノール

THF（10 mL）中のフェニル（ピリジン-4-イル）メタノン（0.52 g、2.84 mmol、CAS RN 14548-46-0）の溶液に、THF中フェニルマグネシウムブロミド1 M溶液（9 mL、9 mmol、CAS RN 100-58-3）を室温で2時間滴加した。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。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、シリカゲルで処理し、そしてエバポレーションした。この化合物を、DCM：MeOH（100：0～90：10）の勾配で溶離するMPLCシステムを用いる4 gのカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の固体として生成した（0.290 g；39.0 %）。MS（ESI）： $m/z = 262.2$ [M+H]⁺。

【0396】

BB5

4-[1-(4-フルオロフェニル)-3-メトキシプロピル]ピペリジン

ジオキサン（0.3 mL）中のtert-ブチル 4-[1-(4-フルオロフェニル)-3-メトキシプロピル]ピペリジン-1-カルボキシラート（95 mg、270 μmol）の溶液に、ジオキサン中HCl 4 M（338 μL、1.35 mmol）を加え、混合物を室温で2時間撹拌した。淡黄色の溶液を完全にエバポレーションした。残留物を飽和NaHCO₃水溶液及びDCMに溶解し、層を分離した。水層をDCMで2回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、エバポレーションして、所望の化合物を淡黄色の油状物として生成した（0.057 g；83.9 %）。MS（ESI）： $m/z = 252.3$ [M+H]⁺。

【0397】

中間体：

a) tert-ブチル 4-[1-(4-フルオロフェニル)-3-メトキシプロピル]ピペリジン-1-カルボキシラート

THF（1 mL）中のtert-ブチル 4-[1-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]ピペリジン-1-カルボキシラート（95 mg、282 μmol）の氷冷溶液に、鉍油中NaH 55 %（13.5 mg、310 μmol）を加え、混合物をこの温度で30分間撹拌し、その後ヨードメタン（47.9 mg、21.1 μL、337 μmol）を加えた。この温度で30分間撹拌した後、混濁した溶液を室温まで放温した。室温で4時間撹拌した後、反応混合物をH₂O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で乾燥し、濾過し、エバポレーションして、所望の化合物を淡黄色の油状物として得た（0.097 g；98.0 %）。MS（ESI）： $m/z = 252$ [M-Boc+H]⁺。

【0398】

b) tert-ブチル 4-[1-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]ピペリジン-1-カルボキシラート

0℃で、THF（1.5 mL）中のtert-ブチル 4-[3-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピル]ピペリジン-1-カルボキシラート（148 mg、390 μmol）の溶液に、水素化ホウ素リチウム（21.2 mg、975 μmol）を一度に加え、混合物を氷浴中で1.25時間撹拌した。氷浴を取り外し、撹拌を室温で20時間続けた。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MgSO₄で乾燥し、濾過し、シリカゲルで処理し、そしてエバポレーションした。この化合物を、n-ヘプタン：EtOAc（100：0～0：100）の勾配で溶離するMPLCシステムを用いる4 gのカラムシリカゲル

10

20

30

40

50

クロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の油状物として生成した (0.097 g; 73.7%)。MS (ESI): $m/z = 282.3$ [$M - C_4H_8 + H$]⁺。
【0399】

c) tert-ブチル 4-〔3-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピル〕ピペリジン-1-カルボキシラート

EtOAc (17.1 mL) 中のtert-ブチル (E) 及び (Z)-4-(3-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシラート (1.74 g、4.63 mmol) の溶液に、Pd/C 10% (175 mg) を加えた。懸濁液を水素雰囲気下 1.5 bar にて室温で 4 時間攪拌した。反応混合物をマイクロフィルターで濾過した。この化合物を、n-ヘプタン: EtOAc (100:0~50:50) の勾配で溶離する MPLC システムを用いる 24 g のカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の液体として得た (1.23 g; 69.8%)。MS (ESI): $m/z = 280$ [$M - Boc + H$]⁺。

【0400】

d) tert-ブチル 4-〔(E) 及び (Z)-3-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパ-1-エニル〕ピペリジン-1-カルボキシラート

1,4-ジオキサン (9.73 mL) 中のエチル 2-(ジエトキシホスホリル) アセタート (2.1 g、1.86 mL、9.36 mmol、cas RN 867-13-0) の溶液に、ヘキサン中 LiHMDS 1.0 M (15 mL、15 mmol) を滴加し、溶液を 15 分間攪拌した。1,4-ジオキサン (9.73 mL) 中のtert-ブチル 4-(4-フルオロベンゾイル) ピペリジン-1-カルボキシラート (2.878 g、9.36 mmol、CAS RN 160296-40-2) の溶液を、混合物に滴加し、攪拌を還流で 2 日にわたって続けた。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。合わせた有機層を H₂O で 1 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、シリカゲルで処理し、そしてエバポレーションした。この化合物を、n-ヘプタン: EtOAc (100:0~50:50) の勾配で溶離する MPLC システムを用いる 40 g のカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の液体として生成した (1.74 g; 49.4%)。MS (ESI): $m/z = 278.2$ [$M - Boc + H$]⁺。

【0401】

BB 6

4-〔(4-フルオロフェニル)-メトキシ-メチル〕ピペリジン

ジオキサン (200 µL) 中のtert-ブチル 4-〔(4-フルオロフェニル)-メトキシ-メチル〕ピペリジン-1-カルボキシラート (57 mg、176 µmol) の溶液に、ジオキサン中 HCl 4 M (220 µL、880 µmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。淡黄色の溶液を完全にエバポレーションした。残留物を飽和 NaHCO₃ 水溶液及び DCM に溶解し、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 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレーションして、所望の化合物を淡黄色の油状物として生成した (0.036 g; 91.5%)。MS (ESI): $m/z = 224.2$ [$M + H$]⁺。

【0402】

中間体:

a) tert-ブチル 4-〔(4-フルオロフェニル)-メトキシ-メチル〕ピペリジン-1-カルボキシラート

THF (1 mL) 中のtert-ブチル 4-〔(4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル〕ピペリジン-1-カルボキシラート (60 mg、194 µmol、CAS RN 160296-41-3) の氷冷溶液に、鉱油中 NaH 55% (9.31 mg、213 µmol) を加え、混合物をこの温度で 30 分間攪拌し、その後ヨードメタン (33.1 mg、14.6 µL、233 µmol) を加えた。この温度で 30 分間攪拌した後、混濁した溶液を室温まで放温した。室温で 2 時間攪拌した後、別のバッチのヨードメタン (33 mg、14.6 µL、233

10

20

30

40

50

μmol)を加えた。4.5時間後、反応混合物を H_2O 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 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、エバポレーションして、所望の化合物を淡黄色の油状物として得た(0.057 g; 90.9%)。MS (ESI): $m/z = 268.2$ [$\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}$] $^+$ 。

【0403】

BB7

1-メチル-5-(4-ピペリジル)インダゾール塩酸塩

ジオキサン(0.5 mL)中のtert-ブチル 4-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(155 mg、491 μmol)の溶液に、ジオキサン中 HCl 4 M(614 μL 、2.46 mmol)を加えた。無色の懸濁液を室温で3.5時間攪拌した。エーテル(4 mL)を加え、懸濁液を濾過した。フィルターケーキをエーテルで洗浄して、所望の生成物を淡黄色の固体として得た(0.107 g; 86.5%)。MS (ESI): $m/z = 216.2$ [$\text{M}+-\text{HCl}+\text{H}$] $^+$ 。

【0404】

中間体:

a) tert-ブチル 4-(1-メチルインダゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

MeOH (3 mL)及び EtOAc (1 mL)中のtert-ブチル 4-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(160 mg、511 μmol)の溶液に、アルゴン下でPd-C 10%(16.3 mg、15.3 μmol)を加え、懸濁液を1.7 barの水素雰囲気下で2.5時間攪拌した。固体を濾別し、濾液をエバポレーションして、所望の化合物を無色の油状物として与えた(0.156 g; 96.9%)。MS (ESI): $m/z = 316.3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【0405】

b) tert-ブチル 4-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート

DME(3 mL)及び2 M Na_2CO_3 水溶液(770 μL 、1.54 mmol)中のtert-ブチル 4-(4-(トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(200 mg、604 μmol 、CAS RN 138647-49-1)の混合物に、パラジウム(II)アセタート(2.71 mg、12.1 μmol)、トリフェニルホスフィン(7.92 mg、30.2 μmol)及び1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール(171 mg、664 μmol 、CAS RN 1235469-00-7)を加え、澄明な2層の混合物を2時間、90℃まで加熱した。反応混合物を H_2O 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 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、シリカゲルで処理し、そしてエバポレーションした。この化合物を、n-ヘプタン: EtOAc (100:0~00:100)の勾配で溶離するMPLCシステムを用いる12 gのカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の固体として生成した(0.163 g; 86.2%)。MS (ESI): $m/z = 314.3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【0406】

BB8

(E又はZ)-2-フェニル-3-ピペラジン-1-イル-プロパ-2-エンニトリル塩酸塩

(E又はZ)-tert-ブチル 4-[2-シアノ-2-フェニル-ビニル]ピペラジン-1-カルボキシラート(300 mg、951 μmol)を、ジオキサン中4 M HCl 溶液(3.6 g、3 mL、98.7 mmol)で処理した。反応混合物を室温で15時間攪拌し、次に真空中で濃縮して、淡黄色の固体を与えた(240 mg、100%)；MS (ESI): $m/z = 214.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【0407】

10

20

30

40

50

中間体： (E又はZ)-tert-ブチル 4-[2-シアノ-2-フェニル-ビニル]ピペラジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシラート (200 mg、1.07 mmol、CAS RN 57260-71-6)、3-オキソ-2-フェニルプロパンニトリル (156 mg、1.07 mmol、CAS RN 5841-70-3) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (228 mg、1.07 mmol、CAS RN 56553-60-7) を、DCM (5 mL) に溶解した。反応混合物を室温で48時間攪拌した。反応混合物を、H₂O、NaHCO₃ 及びブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濾液を真空下で濃縮して、褐色の固体を与えた (300 mg)。MS (ESI) ; m/z = 314.2 [M+H]⁺。

【0408】

BB9

5-クロロ-1-シクロプロピル-3-(4-ピペリジル)インドール塩酸塩

EtOAc (5 mL) 中のtert-ブチル 4-(5-クロロ-1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (275.0 mg、0.730 mmol) の混合物に、HCl/EtOAc (4 M、4 mL) を加え、混合物を20℃で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、そして残留物をH₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL×2) で洗浄した。水層を凍結乾燥して、標記化合物を淡黄色の固体として与えた (189.4 mg、81.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 - 8.87 (m, 2H), 7.76 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 3.38 - 3.27 (m, 3H), 3.08 - 2.90 (m, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.83 (m, 2H), 1.09 - 1.00 (m, 2H), 0.96 - 0.88 (m, 2H)。MS (ESI) : m/z = 275.1 [M+H]⁺。

【0409】

中間体：

a) tert-ブチル 4-(5-クロロ-1-シクロプロピル-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

トルエン (25 mL) 中のtert-ブチル 4-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (500 mg、1.49 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (153.92 mg、1.79 mmol; CAS RN 411235-57-9)、THF中1 M NaHMDs 溶液 (3 mL、2.99 mmol; CAS RN 1070-89-9)、DMAP (0.22 mL、1.79 mmol) 及び酢酸銅 (II) (270.22 mg、1.49 mmol; CAS RN 142-71-2) の混合物を、95℃で12時間攪拌した (酸素バルーンを有する)。混合物をH₂O (20 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残留物を、PE : EtOAc (50 : 1~20 : 1) の勾配を用いるフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100~200メッシュ) により精製して、標記化合物を淡黄色の油状物として与えた (275 mg、0.730 mmol、49.1%)。MS (ESI) : m/z = 275.1 [M-Boc+H]⁺。

【0410】

b) tert-ブチル 4-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

AcOH (10.0 mL) 及びEtOH (20 mL) 中のtert-ブチル 4-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシラート (1.003 g、3.01 mmol) と酸化白金 (IV) (100.0 mg、0.350 mmol; CAS RN 1314-15-4) の混合物を、H₂ (1520 mm Hg) 下、40℃で15時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残留物をPE (50 mL) でトリチュレートし、濾過した。フィルターケーキを集め、真空下で乾燥して、標記化合物を淡灰色の固体として与えた (780 mg、77.3%)。MS (ESI) : m/z = 235.1 [M-Boc+H]⁺。

【0411】

10

20

30

40

50

c) tert-ブチル 4-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシラート

MeOH (20 mL) 中の5-クロロインドール (1 g、6.6 mmol; CAS RN 1742-32-1) の混合物に、tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシラート (1.97 g、9.9 mmol; CAS RN 79099-07-3) を加えた。混合物を20℃で1時間攪拌し、次に水酸化カルシウム (1.48 g、26.39 mmol) を加えた。混合物を70℃で15時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残留物を、PEとEtOAcの混合物 (5:1、50 mL) でトリチュレート、濾過した。フィルターケーキを集め、真空下で乾燥して、標記化合物を淡黄色の固体として与えた (2 g、91.3%)。MS (ESI) : $m/z = 227.1$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0412】

BB10

5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-3-(4-ピペリジル)インドール

DCM (20 mL) 中のtert-ブチル 4-[5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-インドール-3-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート (1 g、2.56 mmol) の混合物に、TFA (5.0 mL) を加えた。混合物を20℃で12時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、分取HPLC (H₂O中の0.1% FA及びACN) により精製して、標記化合物を淡黄色の固体として与えた (311.3 mg、37.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=1.9, 8.7 Hz, 1H), 5.73 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 5.01 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.90 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.38 (br d, J=12.2 Hz, 2H), 3.14 - 3.00 (m, 3H), 2.07 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 1.96 - 1.78 (m, 2H)。MS (ESI) : $m/z = 291.1$ [M+H]⁺。

【0413】

中間体: tert-ブチル 4-(5-クロロ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

DMF (20 mL) 中のtert-ブチル 4-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (1 g、2.99 mmol、BB9、中間体 工程b) の混合物に、鉱油中NaH 60% (143.35 mg、3.58 mmol) を0℃で加えた。混合物を20℃で1時間攪拌し、次にオキセタン-3-イル 4-メチルベンゼンスルホナート (1022.55 mg、4.48 mmol; CAS RN 26156-48-9) を加え、混合物を85℃で12時間攪拌した。混合物をH₂O (60 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空で濃縮して、標記化合物を淡黄色の固体として与えた (1.1 g、2.81 mmol、94.2%)。MS (ESI) : $m/z = 291.1$ [M-Boc+H]⁺。

【0414】

BB11

4-(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)ピペリジン ギ酸塩

AcOH (50.0 mL) 中の4-[ビス(4-フルオロフェニル)メチレン]ピペリジン (700.0 mg、1.75 mmol) の溶液に、Pd/C (1.0 g) を加え、反応物を水素で3回パージし、90℃ (水素バルーン下) で48時間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、分取HPLC (水中の0.1% FA及びMeCN) により精製して、標記化合物を淡灰色の固体として与えた (263.5 mg、32.1%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 4H), 7.15 - 7.07 (m, 4H), 3.68 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.17 (br d, J=12.3 Hz, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.46 (br d, J=11.2 Hz, 1H), 1.54 - 1.32 (m, 2H), 1.27 - 1.09 (m, 2H)。MS (ESI) : $m/z = 288.1$ [M+H]⁺。

【0415】

中間体:

a) 4-[ビス(4-フルオロフェニル)メチレン]ピペリジン

DCM (30 mL) 中のビス (4-フルオロフェニル) (ピペリジン-4-イル) メタノール (900.0 mg、2.59 mmol) の溶液に、TFA (10.0 mL) を加え、反応混合物を 20℃で 12 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗製の標記化合物を与え、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。MS (ESI) : $m/z = 286.1$ [M+H]⁺。

【0416】

b) ビス (4-フルオロフェニル) (ピペリジン-4-イル) メタノール

Mg (1.4 g、58.29 mmol) と I₂ (20.0 mg、0.080 mmol) との混合物を、THF (40 mL) に 10℃で懸濁した。上記の黄色の溶液に、1-ブロモ-4-フルオロベンゼン (1.0 g、5.75 mmol、CAS RN 460-00-4) を加え、溶液が澄明になるまで反応混合物を 45℃まで加熱した。別のバッチの 1-ブロモ-4-フルオロベンゼン (9.14 g、52.54 mmol、CAS RN 460-00-4) (THF 10 mL に溶解) を加えた。反応混合物を 45℃で 30 分間攪拌した。エチル N-BOC-ピペリジン-4-カルボキシレート (1.5 g、5.83 mmol、CAS RN 142851-03-4) を加え、反応混合物を 80℃で 12 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) に注ぎ、混合物を EtOAc で 2 回抽出した (50 mL 各々)。合わせた有機層を水 (30 mL × 2) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして真空中で濃縮して、標記化合物を与えた (900 mg、38.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (br s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 4H), 7.12 (t, J=8.8 Hz, 4H), 5.73 (s, 1H), 3.23 (br d, J=12.3 Hz, 2H), 2.92 - 2.79 (m, 3H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.39 (br d, J=13.6 Hz, 2H)。MS (ESI) : $m/z = 304.1$ [M+H]⁺。

【0417】

BB12

5-クロロ-1-(オキセタン-3-イルメチル)-3-(4-ピペリジル)インドール

DCM (20 mL) 中の tert-ブチル 4-[5-クロロ-1-(オキセタン-3-イルメチル)インドール-3-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (700.0 mg、1.73 mmol) の溶液に、TFA (3.38 mL) を加えた。混合物を 20℃で 12 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、分取 HPLC (H₂O 中の 0.1% FA 及び ACN) により精製して、標記化合物を淡黄色の固体として与えた (154.57 mg、29.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (br s, 1H), 7.71 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (dd, J=1.8, 8.7 Hz, 1H), 4.59 (dd, J=6.2, 7.6 Hz, 2H), 4.47 - 4.33 (m, 4H), 3.43 - 3.37 (m, 3H), 3.08 - 2.99 (m, 3H), 2.04 (d, J=13.0 Hz, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 2H)。MS (ESI) : $m/z = 305.2$ [M+H]⁺。

【0418】

中間体:

a) tert-ブチル 4-[5-クロロ-1-(オキセタン-3-イルメチル)インドール-3-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

DMF (8 mL) 中の tert-ブチル 4-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (400.0 mg、1.19 mmol、BB9、中間体工程 b) の溶液に、鉱油中 NaH 60% (57.34 mg、2.39 mmol) を 0℃で加えた。混合物を 20℃で 1 時間攪拌した。次に、オキセタン-3-イルメチル 4-メチルベンゼンスルホナート (434.16 mg、1.79 mmol) を加え、混合物を 85℃で 12 時間攪拌した。混合物を H₂O (60 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮して、標記化合物を黄色の油状物として与えた (629 mg、粗)。MS (ESI) : $m/z = 305.0$ [M-Boc+H]⁺。

【0419】

b) オキセタン-3-イルメチル 4-メチルベンゼンスルホナート

DCM (10 mL) 中の 3-オキセタンメタノール (500.0 mg、5.67 mmol; C

AS RN 6246-06-6) の溶液に、TEA (1.19 mL、8.51 mmol)、DMAP (69.33 mg、0.570 mmol) 及び 4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (1293.77 mg、6.81 mmol; CAS RN 98-59-9) を加えた。混合物を 20℃で 6 時間攪拌した。混合物を EtOAc と飽和 NH₄Cl 水溶液の混合物 (1:1、20 mL) で希釈した。混合物を EtOAc (40 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、標記化合物を褐色の固体として与えた (1.25 g、5.16 mmol、78.7%)。MS (ESI): m/z = 243.1 [M+H]⁺。

【0420】

BB13

1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-5-クロロ-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール

ピリジン (5 mL) 中の 2-[5-クロロ-3-(4-ピペリジル)インドール-1-イル]エタノール (600.0 mg、1.39 mmol) の溶液に、tert-ブチルジメチルクロロシラン (251.35 mg、1.67 mmol; CAS RN 18162-48-6) を加え、混合物を 20℃で 12 時間攪拌した。混合物を H₂O (10 mL) に注ぎ、EtOAc (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残留物を PE (10 mL) でトリチュレートし、濾過した。フィルターケーキを PE (5 mL×2) で洗浄し、固体を集め、真空中で乾燥して、標記化合物を淡黄色の固体として与えた (164.7 mg、29.8%)。¹H NMR (400 MHz, DM SO-d₆) δ 8.97 (br s, 1H), 7.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (dd, J=1.8, 8.7 Hz, 1H), 4.22 (br t, J=4.8 Hz, 2H), 3.84 (t, J=4.9 Hz, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 3.12 - 2.94 (m, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 2H), 0.73 (s, 9H), -0.24 (s, 6H)。MS (ESI): m/z = 393.1 [M+H]⁺。

【0421】

中間体:

a) 2-[5-クロロ-3-(4-ピペリジル)インドール-1-イル]エタノール

EtOAc (10 mL) 中の tert-ブチル 4-[5-クロロ-1-(2-ヒドロキシエチル)インドール-3-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート (1.1 g、2.9 mmol) の混合物に、HCl/ETOAC (4 M、0.73 mL) を加えた。混合物を 20℃で 3 時間攪拌し、次に真空中で濃縮した。残留物を DCM (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) で洗浄した。水層を DCM:MeOH (5:1 v/v; 20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、標記化合物を淡黄色の油状物として与えた (750 mg、59.8%)。MS (ESI): m/z = 279.1 [M+H]⁺。

【0422】

b) tert-ブチル 4-[5-クロロ-1-(2-ヒドロキシエチル)インドール-3-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート

DMF (10 mL) 中の tert-ブチル 4-(5-クロロ-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (1 g、2.99 mmol、中間体 BB9、工程 b)、2-プロモエタノール (0.32 mL、4.48 mmol; CAS RN 540-51-2) 及び水酸化カルシウム (335.12 mg、5.97 mmol) の混合物を、100℃で 12 時間攪拌した。混合物を分取 HPLC (H₂O 中の 0.1% アンモニア及び ACN) により精製して、標記化合物を淡黄色の油状物として与えた (1.1 g、97.2%)。MS (ESI): m/z = 323.1 [M-C₄H₈+H]⁺。

【0423】

BB14a 及び BB14b

(+)-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

20

30

40

50

及び

(-) -cis- 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

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 (500 mg、2.18 mmol、ChemBridge Corporation) の鏡像異性体を、EtOH (NH₄OAc の0.05%を含有する) : n-ヘプタンのアイソクラチック混合物 (30 : 70) を用いる分取キラルHPLC (Reprosil Chiral NR column) により分離した。

最初に溶離する鏡像異性体： (+) -cis- 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。黄色の固体 (0.150 g ; 44.0%)。MS (ESI) : m/z = 157.1 [M+H]⁺。

10

2番目に溶離する鏡像異性体： (-) -cis- 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。黄色の固体 (0.152 g ; 44.6%)。MS (ESI) : m/z = 157.1 [M+H]⁺。

【0424】

BB15a及びBB15b

4-ニトロフェニル (4 a R, 8 a S) -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) -カルボキシラート (BB15a)

及び

4-ニトロフェニル (4 a S, 8 a R) -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) -カルボキシラート (BB15b)

20

0℃で、乾燥DCM (125 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 (4.5 g、19.6 mmol、BB1) の懸濁液に、DIPEA (6.35 g、8.58 mL、49.1 mmol) を加え、続いて4-ニトロフェニルカルボノクロリダート (4.35 g、21.6 mmol) を加えた。反応混合物を0℃で10分間、そして室温で2時間攪拌した。粗反応物をDCMで希釈し、飽和Na₂CO₃水溶液で抽出するために分液漏斗内に移した。有機相を集め、水相をDCMで逆抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発乾固して、粗製のラセミ生成物6.62 g (BB7) を黄色の固体として生成した。粗物質をキラルSFC分離に直接付して、鏡像異性体 BB15b (2.72 g、2番目に溶離した鏡像異性体) を黄色の固体として、及び鏡像異性体 BB15a (3.25 g、最初に溶離した鏡像異性体) を淡ベージュ色の固体 (しかし、BB15bで汚染されていた) として生成した。さらにSFCキラル分離を実施して、BB15a (2.71 g) を生成した。両方の鏡像異性体に対して、MS (ESI) : m/z = 322.2 [M+H]⁺。

30

【0425】

BB16

3-(4-フルオロフェニル)-3-(ピペリジン-4-イル)プロパン-1-オール塩酸塩

ジエチルエーテル中HCl 2 M (1.76 mL、3.52 mmol) 中のtert-ブチル 4-(1-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボキシラート (119 mg、353 μmol、BB5、中間体b) の溶液を、室温で4.5時間攪拌した後、別のバッチのジエチルエーテル中HCl 2 M (1.76 mL、3.53 mmol) を加えた。攪拌を室温で一晩続けた。懸濁液を氷冷超音波で均質化し、濾過した。フィルターケーキを少量の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 (0.067 g ; 69.4%)。MS (ESI) : m/z = 238.2 [M+H]⁺。

40

【0426】

BB17

4-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]ピペリジンホルマート

HCl/ジオキサンの混合物 (50.0 mL、1/1 v/v) 中のtert-ブチル 4-[

50

1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] ピペリジン-1-カルボキシレート (1.5 g、4.2 mmol) の溶液を、20℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を分取HPLC (FA) により精製し、凍結乾燥して、所望の化合物を淡黄色の油状物として得た (838.4 mg、77.1%)。MS (ESI): $m/z = 258.1$ [M+H]⁺。

【0427】

中間体:

a) tert-ブチル 4- [1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] ピペリジン-1-カルボキシレート

EtOAc (100 mL) 中のtert-ブチル 4- [1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル] ピペリジン-1-カルボキシレート (2.0 g、5.63 mmol) の溶液に、Pd/C (1.0 g、5.63 mmol) を加え、混合物をH₂雰囲気 (バルーン) 下、20℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、所望の化合物を無色の油状物として得た (1.8 g、89.5%)。MS (ESI): $m/z = 302.2$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0428】

b) tert-ブチル 4- [1- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ビニル] ピペリジン-1-カルボキシレート

THF (250 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (10.0 g、27.98 mmol、CAS RN 1779-49-3) の溶液に、THF (41.97 mL、41.97 mmol) 中のリチウムビス (トリメチルシリル) アミドを0℃で滴加し、混合物を0℃で1時間攪拌した。次に、THF (50 mL) 中のtert-ブチル 4- [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 (10.0 g、27.98 mmol、CAS RN 725229-27-6) を滴加し、混合物を20℃まで2時間にわたって放温した。混合物をNH₄Cl水溶液 (500 mL) に注ぎ、EtOAcで3回抽出した (200 mL 各々)。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濾液をシリカゲルカラム (PE: EtOAc = 20:1) により精製して、所望の化合物を淡黄色の油状物として与えた (5.1 g、51.3%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 7.61$ (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 2.77 (br t, J=12.3 Hz, 2H), 2.58 (br t, J=11.6 Hz, 1H), 1.78 (br d, J=13.0 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.43 - 1.32 (m, 2H)。

【0429】

BB18

6-クロロ-1-メチル-3- (4-ピペリジル) インダゾール

1- [4- (6-クロロ-1-メチル-インダゾール-3-イル) -1-ピペリジル] エタノン (3.95 g、14 mmol) の混合物を、25% HCl水溶液 (25.75 mL) で4時間還流した。室温まで冷却した後、濃NaOH水溶液を用いて混合物を塩基性化した。水層をDCMで2回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、エバポレーションして、所望の化合物を淡赤色の油状物として得た (3.6 g、98.2%)。MS (ESI): $m/z = 250.2$ [M+H]⁺。この化合物をさらに精製することなく次の工程で用いた。

【0430】

中間体:

1- [4- (6-クロロ-1-メチル-インダゾール-3-イル) -1-ピペリジル] エタノン

密封管中で、1- [4- (4-クロロ-2-フルオロベンゾイル) -1-ピペリジル] エタノン (3.9 g、14 mmol; Novel Chemical Solutions) とメチルヒドラジン (0.94 mL、18 mmol) を混合し、混合物を120℃で16時間加熱した。冷却後、濃NaHCO₃水溶液を用いて混合物を塩基性化した。水層をDCMで2回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、エバポレーションして、所望の化合物を黄色の油

10

20

30

40

50

状物として与えた (3.97 g、100%)。MS (ESI) : $m/z = 292.3$ [M+H]⁺。この化合物をさらに精製することなく次の工程で用いた。

【0431】

BB19

2-(4-フルオロフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)アセトニトリル塩酸塩

生成物をBB16と同様にして、tert-ブチル 4-(シアノ(4-フルオロフェニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (MFCD28112711、A Chemtek) から、淡黄色の固体として得た (0.101 g; 87.1%)。MS (ESI) : $m/z = 219.1$ [M+H]⁺。

【0432】

BB20

4-((4-フルオロフェニル)(2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)ピペリジン塩酸塩

生成物をBB16と同様にして、tert-ブチル 4-((4-フルオロフェニル)(2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラートから、無色の泡状物として得た (0.151 g; 100.0%)。MS (ESI) : $m/z = 292.2$ [M+H]⁺。

【0433】

中間体:

tert-ブチル 4-((4-フルオロフェニル)(2,2,2-トリフルオロエトキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

トルエン (10 mL) 中のトリ-n-ブチルホスフィン (262 mg、319 μ L、1.29 mmol) 及びアゾジカルボン酸ジピペリジド (azodicarboxylic dipiperidide) (326 mg、1.29 mmol) の黄色の溶液に、tert-ブチル 4-((4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (200 mg、646 μ mol、CAS RN 160296-41-3) を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。2,2,2-トリフルオロエタノール (711 mg、514 μ L、7.11 mmol) の添加が懸濁液を与えた。還流で20時間加熱した後、反応混合物を室温まで冷やした。シリカゲルを加え、混合物をエバポレーションした。この化合物を、n-ヘプタン:EtOAc (100:0~50:50) の勾配で溶離するMPLC (ISCO) システムを用いる12 gのカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の油状物として得た (0.180 g; 71.1%)。MS (ESI) : $m/z = 391.1$ [M+H]⁺。

【0434】

BB21

5-(2-(4-フルオロフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール塩酸塩

生成物をBB16と同様にして、tert-ブチル 4-(1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシラートから、無色の固体として得た (0.051 g; 98.3%)。MS (ESI) : $m/z = 290.2$ [M+H]⁺。

【0435】

中間体:

a) tert-ブチル 4-(1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

トルエン (2.5 mL) 中のtert-ブチル 4-(3-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボキシラート (100 mg、264 μ mol) と (Z)-N'-ヒドロキシアセトイミドアミド (39 mg、527 μ mol) の混合物に、K₂CO₃ (72.8 mg、527 μ mol) を加え、反応混合物を130℃で14日間攪拌した。反応が終了してなかったので、(Z)-N'-ヒドロキシアセトイミドアミド (39 mg、527 μ mol) 及びK₂CO₃ (72.8 mg、527 μ mol) を加え、反応混

10

20

30

40

50

合物 (RM) を 130℃ で週末にかけて攪拌した。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 で乾燥し、濾過し、シリカゲルで処理し、そしてエバポレーションした。この化合物を、n-ヘプタン:EtOAc (100:0~0:100) の勾配で溶離する MPLC システムを用いる 4 g のカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の固体として得た。MS (ESI): m/z = 290.3 [M-Boc+H]⁺。

【0436】

b) tert-ブチル 4-(3-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボキシラート

10

25 mL の丸底フラスコ中で、tert-ブチル (E)-4-(3-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (1.747 g、4.63 mmol) を、EtOAc (17.1 mL) と合わせて、無色の溶液を与えた。Pd/C 10% (175 mg、4.63 mmol) をアルゴン下で加えた。懸濁液を水素雰囲気下、1.5 bar で 4 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。この化合物を、n-ヘプタン:EtOAc (100:0~50:50) の勾配で溶離する MPLC (ISCO) システムを用いる 24 g のカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の油状物として得た (1.22 g; 69.8%)。MS (ESI): m/z = 280 [M-Boc+H]⁺。

【0437】

20

c) tert-ブチル (E)-4-(3-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

1, 4-ジオキサン (9.73 mL) 中のエチル 2-(ジエトキシホスホリル)アセタート (2.1 g、1.86 mL、9.36 mmol) の溶液に、ヘキサン中 LiHMDS 1.0 M (15 mL、15 mmol) を滴加し、溶液を 15 分間攪拌した。1, 4-ジオキサン (9.73 mL) に溶解した tert-ブチル 4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-1-カルボキシラート (2.878 g、9.36 mmol、CAS RN 160296-40-2) を混合物に滴加し、攪拌を還流で 2 日間にわたって続けた。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 1 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、シリカゲルで処理し、そしてエバポレーションした。この化合物を、n-ヘプタン:EtOAc (100:0~50:50) の勾配で溶離する MPLC システムを用いる 40 g のカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の液体として得た (1.74 g、49.4%)。MS (ESI): m/z = 278.2 [M-Boc+H]⁺。

30

【0438】

BB22

4-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)ピペリジンホルマート

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 4-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル]ピペリジン-1-カルボキシラート (250.0 mg、0.680 mmol) の溶液に、TFA (1.0 mL、0.680 mmol) を加え、混合物を 20℃ で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を分取 HPLC (FA) により精製して、所望の化合物を黄色の油状物として生成した (181 mg、81.5%)。MS (ESI): m/z = 270.1 [M+H]⁺。

40

【0439】

中間体:

a) tert-ブチル 4-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル]ピペリジン-1-カルボキシラート

THF (30 mL) 中の tert-ブチル 4-[2, 2-ジブromo-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル]ピペリジン-1-カルボキシラート (800.

50

0 mg、1.52 mmol) 及びチタニウム (IV) イソプロポキシド (862.56 mg、3.03 mmol) の溶液に、THF 中 EtMgBr の 3 M 溶液 (5.06 mL、15.17 mmol) を 0℃ で滴加した。混合物を 20℃ まで 16 時間にわたって温めた。混合物を NH₄Cl (水溶液 100 mL) に注ぎ、EtOAc で 3 回抽出した (30 mL 各々)。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濾液を濃縮した。残留物を逆フラッシュクロマトグラフィー (FA) により精製して、所望の化合物を淡黄色の油状物として与えた (250 mg、44.6%)。MS (ESI): m/z = 314.1 [M - C₄H₈ + H]⁺。

【0440】

b) tert-ブチル 4-[2,2-ジブromo-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロピル]ピペリジン-1-カルボキシラート

10

DCM (10 mL) 中の tert-ブチル 4-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル]ピペリジン-1-カルボキシラート (1.2 g、3.38 mmol、BB17、中間体 b)、ブromoホルム (2.56 g、10.13 mmol、CAS RN 75-25-2) 及びセトリミド (0.37 g、1.01 mmol、CAS RN 57-09-0) の激しく攪拌した混合物に、50% NaOH 水溶液 (1.35 mL、16.88 mmol) を滴加した。反応混合物を 50℃ で 16 時間激しく攪拌し、次に H₂O (20 mL) を加えた。有機相を分離し、水相を DCM で 3 回抽出した (10 mL 各々)。合わせた有機相を H₂O、2% HCl 及びブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして濃縮した。残留物を、分取 TLC (PE: EtOAc = 20:1) により精製して、所望の化合物を無色の油状物として与えた (900 mg、50.5%)。MS (ESI): m/z = 471.9 [M - C₄H₈ + H]⁺。

20

【0441】

BB23

4-(1-(4-フルオロフェニル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)ピペリジン塩酸塩

生成物を BB16 と同様にして、tert-ブチル 4-(1-(4-フルオロフェニル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシラートから、無色の泡状物として得た (0.173 g; 97.7%)。MS (ESI): m/z = 306.2 [M + H]⁺。

30

【0442】

中間体:

tert-ブチル 4-(1-(4-フルオロフェニル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

トルエン (11.1 mL) 中の トリー n-ブチルホスフィン (273 mg、333 µL、1.35 mmol) 及びアゾジカルボン酸ジピペリジド (340 mg、1.35 mmol) の黄色の溶液に、tert-ブチル 4-(1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (218 mg、674 µmol、BB5、中間体 b) を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。2,2,2-トリフルオロエタノール (742 mg、536 µL、7.42 mmol) の添加が懸濁液を与えた。65℃ まで再び加熱して、黄色の溶液を形成した。還流で 17 時間加熱した後、反応混合物を室温まで冷やした。シリカゲルを加え、混合物をエバポレーションした。この化合物を、n-ヘプタン: EtOAc (100:0~50:50) の勾配で溶離する MPLC (ISCO) システムを用いる 12 g のカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の油状物として得た (0.211 g; 77.2%)。MS (ESI): m/z = 350.1 [M - C₄H₈ + H]⁺。

40

【0443】

BB24

3-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アゼチジン ホルマート

生成物を B22 と同様にして、tert-ブチル 3-[1-[4-(トリフルオロメチル)

50

フェニル] エチル] アゼチジン-1-カルボキシラートから、淡黄色の油状物として得た (151.5 mg、27.4%)。MS (ESI): $m/z = 230.1$ $[M+H]^+$ 。
【0444】

中間体:

a) tert-ブチル 3-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物を B17、中間体 a と同様に、tert-ブチル 3-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル]アゼチジン-1-カルボキシラートから、無色の油状物として得た (1 g、99.4%)。MS (ESI): $m/z = 274.0$ $[M-C_4H_8+H]^+$ 。

【0445】

b) tert-ブチル 3-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル]アゼチジン-1-カルボキシラート

THF (25 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (1952.56 mg、5.47 mmol、CAS RN 1779-49-3) の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド/THF (9.11 mL、9.11 mmol) を 0℃ で滴加し、混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、次に THF (5 mL) 中の tert-ブチル 3-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アゼチジン-1-カルボキシラート (1500.0 mg、4.55 mmol、MFCD 24368873、FCH group) を滴加し、混合物を 2 時間、20℃ まで温めた。混合物を NH₄Cl 水溶液 (100 mL) に注ぎ、EtOAc で 3 回抽出し (50 mL 各々)、有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして濾液をシリカゲルカラム (P/E: EtOAc = 20:1) により精製して、所望の化合物を淡黄色の油状物として与えた (1000 mg、67.0%)。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.61 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.20 (t, J=8.4 Hz, 2H), 3.89 (br s, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

【0446】

BB25

5-((4-フルオロフェニル)(ピペリジン-4-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール塩酸塩

生成物を BB16 と同様に、tert-ブチル 4-((4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラートから、無色の固体として得た (0.119 g; 90.1%)。MS (ESI): $m/z = 330.2$ $[M+H]^+$ 。

【0447】

中間体:

tert-ブチル 4-((4-フルオロフェニル)(3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

DMF (2 mL) 中の 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)酢酸 (250 mg、741 μ mol、MFCD17214722、A Chemtek) の溶液に、CDI (120 mg、741 μ mol) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。澄明な溶液に、DMF (0.5 mL) 中の (Z)-2,2,2-トリフルオロ-N'-ヒドロキシアセトイミドアミド (94.9 mg、741 μ mol) の溶液を加え、攪拌を室温 (R) で 1 時間続けた。反応混合物をマイクロ波中、120℃ で 30 分間加熱し、続いて 150℃ で 30 分間加熱した。反応混合物を水及び 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 で乾燥し、濾過し、シリカゲルで処理し、そしてエバポレーションした。この化合物を、n-ヘプタン:EtOAc (100:0~0:100) の勾配で溶離する MPLC システムを用いる 12 g のカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の泡状物として与えた (0.155 g; 48.7%)。MS (ESI): $m/z = 428.3$ $[M-H]^-$ 。

10

20

30

40

50

【0448】

BB26

(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [(4-フルオロフェニル) - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) 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

生成物を方法A4と同様にして得て、3 - [(4-フルオロフェニル) - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) メチル] アゼチジン 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸を用いて、所望の生成物を白色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 446.2$ [M - C₄H₈ + H]⁺。生成物をさらに精製することなく次の工程で用いた。

【0449】

中間体:

a) 3 - [(4-フルオロフェニル) - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) メチル] アゼチジン 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

DCM (20 mL) 中のtert-ブチル 3 - [(4-フルオロフェニル) - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) メチル] アゼチジン-1-カルボキシラート (1000.0 mg、2.75 mmol) の溶液に、TFA (2.0 mL、2.75 mmol) を加え、混合物を20℃で12時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を分取HPLC (TFA) により精製して、所望の生成物をオフホワイトの固体として得た (608.8 mg、57.6%)。MS (ESI) : $m/z = 264.1$ [M + H]⁺。

【0450】

b) tert-ブチル 3 - [(4-フルオロフェニル) - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) メチル] アゼチジン-1-カルボキシラート

THF (50 mL) 中のtert-ブチル 3 - [(4-フルオロフェニル) - ヒドロキシ-メチル] アゼチジン-1-カルボキシラート (3000.0 mg、10.66 mmol)、2, 2, 2-トリフルオロエタノール (1.55 mL、21.33 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (4195.52 mg、16 mmol) の溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート (3.15 mL、16 mmol) を加え、混合物を80℃で12時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を逆フラッシュ (FA) により精製して、所望の生成物を黄色の油状物として与えた (1 g、25.8%)。MS (ESI) : $m/z = 308.1$ [M - C₄H₈ + H]⁺。

【0451】

c) tert-ブチル 3 - [(4-フルオロフェニル) - ヒドロキシ-メチル] アゼチジン-1-カルボキシラート

MeOH (30 mL) 中のtert-ブチル 3 - (4-フルオロベンゾイル) アゼチジン-1-カルボキシラート (2 g、7.16 mmol、MFCD24368873、FCH group) の溶液に、NaBH₄ (541.33 mg、14.32 mmol) を加え、混合物を20℃で1時間撹拌した。混合物を濃縮し、EtOAc (100 mL) に溶解し、NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、所望の生成物を淡黄色の油状物として与えた (2 mg、99.3%)。この化合物をさらにいかなる精製もすることなく次の工程で用いた。

【0452】

BB27

(4aR, 8aS) - 6 - [3 - [1 - (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル) エトキシ] 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

生成物を方法A4と同様にして得て、3 - [1 - (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル) エトキシ] アゼチジン 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸を用いて、所望の生成物をオフホワイトの固体として与えた (230 mg、59.8%)。MS (ESI) : $m/z = 412.2$ [M + H]⁺。

【0453】

10

20

30

40

50

中間体：

a) 3- [1- (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル) エトキシ] アゼチジン 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

生成物をBB26、中間体aと同様にして得て、tert-ブチル 3- [1- (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル) エトキシ] アゼチジン-1-カルボキシラートを用いて、所望の生成物を淡黄色のガム状物として与えた (1.4 g、67.2%)。MS (ESI) : $m/z = 230.1$ [M+H]⁺。

[0454]

b) tert-ブチル 3- [1- (2-クロロ-4-フルオロ-フェニル) エトキシ] アゼチジン-1-カルボキシラート

DMF (60 mL) 中のtert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシラート (5.34 g、30.82 mmol、CAS RN 141699-55-0) の混合物を、水素化ナトリウム (1.54 g、38.53 mmol) を0℃で加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。次に、1- (1-プロモエチル) -2-クロロ-4-フルオロ-ベンゼン (6.1 g、25.68 mmol、CAS RN 1341821-29-1) を加え、混合物を20℃で12時間攪拌した。混合物を氷水 (200 mL) に注ぎ、EtOAcで3回抽出した (100 mL 各々)。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濾過した。濾液を濃縮した。残留物を分取HPLC (FA) により精製し、真空下で濃縮して、所望の生成物を淡黄色の油状物として与えた (2 g、23.6%)。MS (ESI) : $m/z = 230$ [M+H-Boc]⁺。

[0455]

BB28

3- (2-クロロ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

EtOAc (2 mL) 中のtert-ブチル 3- (2-クロロ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) アゼチジン-1-カルボキシラート (60 mg、174 μmol) の溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸水和物 (39.8 mg、209 μmol) を加え、混合物を還流で1時間加熱した。澄明な、無色の溶液をエバポレーションして、所望の生成物を無色の固体として得た (0.10 g; 100%)。MS (ESI) : $m/z = 244.2$ [M+H]⁺。

[0456]

中間体：

tert-ブチル 3- (2-クロロ- [1, 1'-ビフェニル] -4-イル) アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物を方法A5と同様にして、フェニル硼酸 (CAS RN 98-80-6) 及びtert-ブチル 3- (4-プロモ-3-クロロフェニル) アゼチジン-1-カルボキシラート (CAS RN 2222937-56-4) から、無色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 288.2$ [M-C₄H₈+H]⁺。

[0457]

BB29

3- (4-プロモ-3-クロロフェニル) アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3- (4-プロモ-3-クロロフェニル) アゼチジン-1-カルボキシラート (CAS RN 2222937-56-4) から、無色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 248.1$ [M+H]⁺。

[0458]

BB30

3- (3-プロモフェニル) アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3- (3-プロモフェニル) アゼチジン-1-カルボキシラート (CAS RN 1203681-54-2) から、無色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 212.1$ [M+H]⁺。

【0459】

BB313-(4-tert-ブチルフェニル)アゼチジン; 4-メチルベンゼンスルホン酸

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3-(4-(tert-ブチル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラート (CAS RN 1629889-13-9) から、無色の固体として得た。MS (ESI): 190.2 [M+H]⁺。

【0460】

BB325-(アゼチジン-3-イル)-2-クロロピリジン 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3-(6-クロロピリジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシラート (CAS RN 870689-19-3) から、無色の固体として得た。MS (ESI): 169.1 [M+H]⁺。

【0461】

BB333-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラート (CAS RN 1638255-66-9) から、無色の固体として得た。MS (ESI): 202.2 [M+H]⁺。

【0462】

BB343-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)アゼチジン塩酸塩

エタノール (0.5 mL) 及び EtOAc (0.5 mL) 中の 1-ベンゾヒドリル-3-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)アゼチジン (114 mg, 326 μmol) の溶液に、H₂O 中 HCl 1 M (326 μL, 326 μmol) 及び Pd/C 10% (20 mg, 326 μmol) を加え、混合物を水素雰囲気下、1.7 bar で 5 時間攪拌した。懸濁液をマイクロフィルターで濾過し、濾液をエバポレーションして、所望の化合物を無色のアモルファスとして得た (0.105 g)。MS (ESI): m/z = 184.2 [M+H]⁺。さらに精製することなく次の工程で用いた。

【0463】

中間体:ベンゾヒドリル-3-((1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)オキシ)アゼチジン

アルゴン下、DMF (5 mL) 中の 1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-オール (807 mg, 690 μL, 6.3 mmol, CAS RN 507-52-8) の溶液に、鉱油中水素化ナトリウム 60% (252 mg, 6.3 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。(1-ベンゾヒドリルアゼチジン-3-イル)メタンスルホナート (1 g, 3.15 mmol, CAS RN 33301-41-6) の添加後、反応混合物をマイクロ波オーブン中、130°C で 60 分間加熱した。反応混合物を水及び 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 1 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、シリカゲルで処理し、そしてエバポレーションした。この化合物を、n-ヘプタン: EtOAc (100:0~50:50) の勾配で溶離する MPLC システムを用いる 12 g のカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を黄色の固体として生成した (0.324 g; 29.4%)。MS (ESI): m/z = 350.3 [M+H]⁺。

【0464】

BB353-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

10

20

30

40

50

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラートから、無色の固体として得た(0.050 g; 35.9%)。MS(ESI): $m/z = 198.2$ [M+H]⁺。

【0465】

中間体:

tert-ブチル 3-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラート

2-プロパノール(1.5 mL)中の2-(4-(1,1-ジフルオロエチル)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(568 mg、2.12 mmol、CAS RN 1000994-94-4)の攪拌した懸濁液に、室温で、2-プロパノール(1.5 mL)中のtert-ブチル 3-ヨードアゼチジン-1-カルボキシラート(300 mg、1.06 mmol、CAS RN 254454-54-1)の溶液を加えて、溶液を与えた。混合物に、rac-(1R,2R)-2-アミノシクロヘキサン-1-オール(7.32 mg、63.6 μ mol、CAS RN 13374-31-7)、ヨウ化ニッケル(II)(19.9 mg、63.6 μ mol)及びナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.06 mL、2.12 mmol)をアルゴン下に加えた。混合物をマイクロ波オーブン中、100℃で30分間加熱した。反応混合物を水及び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で乾燥し、濾過し、シリカゲルで処理し、そしてエバポレーションした。この化合物を、n-ヘプタン:EtOAc(100:0~70:30)の勾配で分離するMPLCシステムを用いる4 gのカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の油状物として与えた(0.0112 g; 35.5%)。MS(ESI): $m/z = 242.2$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0466】

BB36

5-(4-(アゼチジン-3-イル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラートから、淡褐色のガム状物として得た。MS(ESI): $m/z = 214.1$ [M+H]⁺。生成物をさらに精製することなく次の工程で用いた。

【0467】

中間体:

tert-ブチル 3-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物をBB35、中間体と同様にして、(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)ボロン酸(CAS RN 1487353-57-0)から、淡褐色のガム状物として得た。MS(ESI): $m/z = 314.3$ [M+H]⁺。生成物をさらに精製することなく次の工程で用いた。

【0468】

BB37

3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]アゼチジン トリフルオロ酢酸

生成物をBB26、中間体aと同様にして、tert-ブチル 3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]アゼチジン-1-カルボキシラートから、淡黄色の油状物として得た。MS(ESI): $m/z = 232.1$ [M+H]⁺。生成物をさらに精製することなく次の工程で用いた。

【0469】

中間体:

tert-ブチル 3-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]アゼチジン-1-カルボキシラート

MeOH (10 mL) 中の1-ブロモ-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン (0.45 g, 1.77 mmol, CAS RN 106854-77-7)、1-BOC-3-ヨードアゼチジン (0.5 g, 1.77 mmol, CAS RN 254454-54-1)、1, 10-フェナントリン (63.65 mg, 0.350 mmol, CAS RN 5144-89-8)、NaBF₄ (96.95 mg, 0.880 mmol, CAS RN 13755-29-8)、NiCl₂グリム (38.8 mg, 0.180 mmol, CAS RN 29046-78-4) 及びMn粉末 (194.06 mg, 3.53 mmol) の溶液に、4-エチルピリジン (94.62 mg, 0.880 mmol, CAS RN 536-75-4) を加えた。混合物をN₂雰囲気、60℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、そして濾液を濃縮し、残留物を逆フラッシュクロマトグラフィー (FA) により精製して、所望の生成物を淡黄色の泡状物として得た (60 mg, 10.2%)。MS (ESI): m/z = 276.0 [M - C₄H₈ + H]⁺。

【0470】

BB38

4-[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]フェニル]ボロン酸

(4aR, 8aS)-6-[3-(4-ブロモフェニル)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 (300.0 mg, 0.760 mmol, 実施例110) 及びPdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂ (53.34 mg, 0.080 mmol) の溶液に、酢酸カリウム (224.04 mg, 2.28 mmol) 及びビス(ピナコラト)ジボロン (289.84 mg, 1.14 mmol, CAS RN 73183-34-3) を加え、反応物を窒素でパージし、そして90℃で12時間攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAcで3回抽出し、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮して黄色の残留物を得、これを逆相クロマトグラフ (FA) で精製して、所望の生成物を淡黄色の固体として得た (230 mg, 84.1%)。MS (ESI): m/z = 360.5 [M + H]⁺。

【0471】

BB39

3-シクロプロピル-5-((4-フルオロフェニル)(ピペリジン-4-イル)メチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール塩酸塩

生成物をBB16と同様にして、tert-ブチル 4-((3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)(4-フルオロフェニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートから、無色の泡状物として得た (0.170 g; 84.7%)。MS (ESI): m/z = 302.3 [M + H]⁺。

【0472】

中間体:

a) tert-ブチル 4-((3-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)(4-フルオロフェニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

生成物をB25、中間体と同様にして、2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)酢酸及びN'-ヒドロキシシクロプロパンカルボキサミジンから、無色の泡状物として得た (0.240 g; 80.7%)。MS (ESI): m/z = 346.2 [M - C₄H₈ + H]⁺。

【0473】

b) 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-フルオロフェニル)酢酸

H₂O中NaOH 1M (3.09 mL, 3.09 mmol) 中の2-(4-フルオロフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)酢酸 臭化水素 (hydrobromide) (535 mg, 1.55 mmol) の混濁した溶液に、DME (5 mL) 中のジ-tert-ブチルジカルボナート (368 mg, 391 µL, 1.68 mmol) の溶液を滴加し、混合物を室温で3時間攪拌した。DMEをエバポレーションした。残留物を約1.2 mLの水でクエン酸 10% (p

10

20

30

40

50

H約4)及びEtOAcに溶解し、層を分離した。水層をEtOAcで1回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、エバポレーションして、所望の化合物を淡褐色の固体として得た(0.520g; 99.6%)。MS(ESI): $m/z = 336.3$ [M-H]⁻。

【0474】

c) 2-(4-フルオロフェニル)-2-(ピペリジン-4-イル)酢酸 臭化水素

水中HBr 48%(8.27g、5.55mL、49.1mmol)中のtert-ブチル 4-(シアノ(4-フルオロフェニル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(555mg、1.74mmol、CAS RN 1824014-64-3)の溶液を、還流で4.5時間攪拌した。混合物をエバポレーションした。淡褐色の固体を2-プロパノール(2mL)に懸濁し、均質化し、そして濾過した。フィルターケーキを、2-プロパノールで3回洗浄した(1mL各々)。母液を完全にエバポレーションし、P₂O₅の存在下、高真空で2時間乾燥して、所望の生成物を淡褐色の固体として生成した(0.535g; 96.5%)。MS(ESI): $m/z = 238.2$ [M-HBr+H]⁺。

【0475】

BB40

3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート(CAS RN 2222044-21-3)から、無色の固体として得た。MS(ESI): 218.1 [M+H]⁺。

【0476】

BB41

[4-(アゼチジン-3-イル)フェニル]-ペンタフルオロ-λ⁶-スルファン 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3-(4-(ペンタフルオロ-λ⁶-スルファニル(sulfaneyl))フェニル)アゼチジン-1-カルボキシレートから、無色の固体として得た。MS(ESI): 260.1 [M+H]⁺。

【0477】

中間体:

tert-ブチル 3-(4-(ペンタフルオロ-λ⁶-スルファニル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート

生成物をBB35、中間体と同様にして、(4-(ペンタフルオロ-λ⁶-スルファニル)フェニル)ボロン酸(CAS RN 871507-70-9)から、無色の油状物として得た。MS(ESI): $m/z = 304.1$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0478】

BB42

2-(アゼチジン-3-イル)-5-クロロピリジン ビス(4-メチルベンゼンスルホナート)

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3-(5-クロロピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート及び2倍量のp-TsOHから、無色の固体として得た。MS(ESI): $m/z = 169.1$ [M+H]⁺。

【0479】

中間体:

tert-ブチル 3-(5-クロロピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

生成物をBB37、中間体と同様にして、(5-クロロピリジン-2-イル)ボロン酸及びtert-ブチル 3-ヨードアゼチジン-1-カルボキシレートから、無色の油状物として得た(0.045g; 11.2%)。MS(ESI): $m/z = 213.1$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0480】

10

20

30

40

50

BB43**3- (2-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート**

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3- (2-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) アゼチジン-1-カルボキシラートから、無色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 236.1$ [M+H]⁺。

【0481】

中間体:

tert-ブチル 3- (2-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物をBB35、中間体と同様にして、(2-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸 (CAS RN 503309-10-2) から、無色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 280.1$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0482】

BB44**3- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル] アゼチジン トリフルオロ酢酸**

生成物をBB26、中間体と同様にして、tert-ブチル 3- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル] アゼチジン-1-カルボキシラートから、黄色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 216.2$ [M+H]⁺。

【0483】

中間体:

tert-ブチル 3- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) フェニル] アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物をBB37、中間体と同様にして、1-ブロモ-4- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ベンゼン (CAS RN 155820-88-5) から、黄色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 260.0$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0484】

BB45**3- [4- [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] フェニル] アゼチジン トリフルオロ酢酸**

生成物をBB26、中間体と同様にして、tert-ブチル 3- [4- [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] フェニル] アゼチジン-1-カルボキシラートから、黄色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 242.1$ [M+H]⁺。

【0485】

中間体:

tert-ブチル 3- [4- [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] フェニル] アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物をBB37、中間体と同様にして、1-ブロモ-4- [1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] ベンゼン (CAS RN 1227160-18-0) から、黄色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 286.0$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0486】

BB46**3- (3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート**

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3- (3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) アゼチジン-1-カルボキシラートから、無色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 236.1$ [M+H]⁺。

【0487】

中間体:

tert-ブチル 3- (3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) アゼチジン

10

20

30

40

50

ー 1ーカルボキシラート

生成物を BB 37、中間体と同様にして、4-ブロモ-2-フルオロ-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (CAS RN 105529-58-6) から、無色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 280.1$ $[M - C_4H_8 + H]^+$ 。

【0488】

BB 473-(3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物を BB 28 と同様にして、tert-ブチル 3-(3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラートから、無色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 232.1$ $[M + H]^+$ 。

10

【0489】

中間体：tert-ブチル 3-(3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物を BB 37、中間体と同様にして、4-ブロモ-2-メチル-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (CAS RN 887268-26-0) から、無色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 276.2$ $[M - C_4H_8 + H]^+$ 。

【0490】

BB 483-(3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物を BB 28 と同様にして、tert-ブチル 3-(3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラートから、無色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 254.1$ $[M + H]^+$ 。

20

【0491】

中間体：tert-ブチル 3-(3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物を BB 37、中間体と同様にして、5-ブロモ-1,3-ジフルオロ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (CAS RN 115467-07-7) から、無色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 298.1$ $[M - C_4H_8 + H]^+$ 。

30

【0492】

BB 493-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物を BB 28 と同様にして、tert-ブチル 3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラートから、無色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 252.1$ $[M + H]^+$ 。

【0493】

40

中間体：tert-ブチル 3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物を BB 37、中間体と同様にして、1-ブロモ-2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (CAS RN 892845-59-9) から、無色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 296.1$ $[M - C_4H_8 + H]^+$ 。

【0494】

BB 503-(4-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)フェニル)アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

50

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3-(4-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラートから、無色の固体として得た。MS (ESI): $m/z = 200.2$ [M+H]⁺。

【0495】

中間体:

tert-ブチル 3-(4-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物をBB37、中間体と同様にして、1-(4-ブロモフェニル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン (CAS RN 1823935-76-7) から、無色の油状物として得た。MS (ESI): $m/z = 244.2$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0496】

BB51

5-(アゼチジン-3-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3-(3-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラートから、淡褐色のガム状物として得た。MS (ESI): $m/z = 243.1$ [M+H]⁺。この化合物をさらに精製することなく次の工程で用いた。

【0497】

中間体:

tert-ブチル 3-(3-シアノ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物をBB37、中間体と同様にして、5-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリル (CAS RN 1210906-15-2) から、淡黄色の油状物として得た。MS (ESI): $m/z = 287.1$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0498】

BB52

(1-(4-(アゼチジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)メタノール塩酸塩

DCM (0.7 mL) 中のtert-ブチル 3-(4-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラート (40 mg、132 μmol) の溶液に、ジオキサン中HCl 4 M (330 μL、1.32 mmol) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。淡黄色の懸濁液にジエチルエーテル (2 mL) を加え、油性の混合物をエバポレーションして、所望の化合物を淡黄色の油状物として得た。MS (ESI): $m/z = 204.2$ [M+H]⁺。この化合物をさらに精製することなく次の工程で用いた。

【0499】

中間体:

a) tert-ブチル 3-(4-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラート

THF (2 mL) 中のtert-ブチル 3-(4-(1-(メトキシカルボニル)シクロプロピル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラート (238 mg、718 μmol) の氷冷溶液に、THF中LAH 1 Mの溶液 (718 μL、718 μmol) を滴加した。溶液を0℃で1.25時間攪拌し、次に半飽和NH₄Cl水溶液及びEtOAcに注ぎ、そして層を分離した。水層をEtOAcで2回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、シリカゲルで処理し、そしてエバポレーションした。この化合物を、n-ヘプタン: EtOAc (100:0~50:50) の勾配で溶離するMPLCシステムを用いる4 gカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の油状物として与えた (0.151 g; 69.3%)。MS (ESI): $m/z = 248.2$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0500】

b) tert-ブチル 3-(4-(1-(メトキシカルボニル)シクロプロピル)フェニル

10

20

30

40

50

）アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物を方法A7と同様にして、メチル 1-（4-ブromoフェニル）シクロプロパン-1-カルボキシラート（CAS RN 638220-35-6）及びtert-ブチル 3-ブromoアゼチジン-1-カルボキシラート（CAS RN 1064194-10-0）から、無色の固体として得た。

MS（ESI）： $m/z = 276.2$ $[M - C_4H_8 + H]^+$ 。

【0501】

BB53

4-（アゼチジン-3-イル）-1-メチル-1H-インダゾール塩酸塩

生成物をB52と同様にして、tert-ブチル 3-（1-メチル-1H-インダゾール-4-イル）アゼチジン-1-カルボキシラートから、淡黄色の固体として得た。MS（ESI）： $m/z = 188.2$ $[M + H]^+$ 。

【0502】

中間体：

a) tert-ブチル 3-（1-メチル-1H-インダゾール-4-イル）アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物を方法A7と同様にして、4-ブromo-1-メチル-1H-インダゾール（CAS RN 365427-30-1）及びtert-ブチル 3-ブromoアゼチジン-1-カルボキシラート（CAS RN 1064194-10-0）から、淡褐色の油状物として得た。MS（ESI）： $m/z = 232.1$ $[M - C_4H_8 + H]^+$ 。

【0503】

BB54

3-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕ピロリジントリフルオロ酢酸

生成物をBB26、中間体aと同様にして、tert-ブチル 3-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕ピロリジン-1-カルボキシラートから、淡褐色の固体として得た。

MS（ESI）： $m/z = 232.6$ $[M + H]^+$ 。

【0504】

中間体：

a) tert-ブチル 3-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕ピロリジン-1-カルボキシラート

生成物をB17、中間体aと同様にして、tert-ブチル 3-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕-2, 5-ジヒドロピロール-1-カルボキシラートから、淡黄色の油状物として得た（200mg、66.3%）。MS（ESI）： $m/z = 276.5$ $[M - C_4H_8 + H]^+$ 。

【0505】

b) tert-ブチル 3-〔4-（トリフルオロメトキシ）フェニル〕-2, 5-ジヒドロピロール-1-カルボキシラート

1, 4-ジオキサソ（20mL）及び水（5mL）中のtert-ブチル 3-（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシラート（1g、3.15mmol、CAS RN 630121-86-7）及び4-（トリフルオロメトキシ）フェニルボロン酸（973.57mg、4.73mmol、CAS RN 139301-27-2）、Na₂CO₃（668.1mg、6.3mmol）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）（461.24mg、0.630mmol）を加え、混合物をN₂雰囲気下、100℃で12時間攪拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 20：1）により精製して、所望の生成物を淡黄色の油状物として得た（320mg、30.8%）。MS（ESI）： $m/z = 274.5$ $[M - C_4H_8 + H]^+$ 。

【0506】

BB55

トリブチル-（3-クロロ-2-ピリジル）スタンナン

N₂下、トルエン（20mL）中の2-ブromo-3-クロロピリジン（576.0mg、

10

20

30

40

50

2.99 mmol、CAS RN 96424-68-9) の溶液に、ヘキサン中 $n\text{-BuLi}$ 2.5 M (1.32 mL、3.29 mmol) を -78°C で滴加した。反応混合物を2時間攪拌し、続いてトリブチルスズクロリド (1071.73 mg、3.29 mmol、CAS RN 1461-22-9) を加えた。反応混合物を -78°C で2時間攪拌し、室温まで温め、さらに12時間攪拌し、次に飽和 NH_4Cl 溶液 (50 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (30 mL 3回) で抽出し、合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)、そして濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、所望の生成物を淡黄色の油状物とした (1.1 g、91.3%)。MS (ESI): $m/z = 404.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0507】

BB56

6-(アゼチジン-3-イル)-1-メチル-1H-インダゾール塩酸塩

生成物を B52 と同様にして、tert-ブチル 3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートから、無色の固体として得た。MS (ESI): $m/z = 188.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0508】

中間体:

a) tert-ブチル 3-(1-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

生成物を方法 A7 と同様にして、6-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール (CAS RN 365427-30-1) 及び tert-ブチル 3-ブロモアゼチジン-1-カルボキシレート (CAS RN 1064194-10-0) から、淡黄色の油状物として得た。MS (ESI): $m/z = 288.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0509】

BB57

(4aR, 8aS)-6-[3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]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

生成物を方法 A4 と同様にして得て、3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロリジン 2,2,2-トリフルオロ酢酸を用いて、所望の生成物を淡黄色の固体として得た。MS (ESI): $m/z = 414.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0510】

中間体:

a) 3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロリジン トリフルオロ酢酸

生成物を BB26、中間体 a と同様にして、tert-ブチル 3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロリジン-1-カルボキシレートから、淡褐色の油状物として得た。MS (ESI): $m/z = 232.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0511】

b) tert-ブチル 3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロリジン-1-カルボキシレート

生成物を B54、中間体 a と同様にして得て、tert-ブチル 3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2,5-ジヒドロピロール-1-カルボキシレートから、所望の生成物を淡黄色の油状物として得た。MS (ESI): $m/z = 276.5$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ 。

【0512】

c) tert-ブチル 3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2,5-ジヒドロピロール-1-カルボキシレート

生成物を B54、中間体 b と同様にして得て、3-(トリフルオロメトキシ)フェニル硼酸 (CAS RN 179113-90-7) から、所望の生成物を淡褐色の油状物として得た。MS (ESI): $m/z = 274.5$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ 。

【0513】

10

20

30

40

50

BB 58**2-メチル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アゼチジン 2,2,2-トリフルオロ酢酸**

生成物をBB26、中間体aと同様にして、tert-ブチル 2-メチル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラートから、粗生成物として得た。MS (ESI): $m/z = 232.2$ [M+H]⁺。

【0514】

中間体:

a) tert-ブチル 2-メチル-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラート

マイクロ波管を、ジオキサン (2.87 mL) 中のtert-ブチル (Z)-3-(2-(4-メトキシフェニル)スルホニル)ヒドラジンイリデン)-2-メチルアゼチジン-1-カルボキシラート (265.5 mg, 719 μ mol) 及び (4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸 (222 mg, 1.08 mmol, CAS RN 139301-27-2) の溶液を入れた。溶液に炭酸セシウム (351 mg, 1.08 mmol) を加えた。反応混合物 (RM) をアルゴンで脱気し、バイアルを密封し、110°Cに18時間攪拌しながら加熱した。反応混合物を室温まで冷やした後、飽和NaHCO₃水溶液 (2 mL) でクエンチし、DCMで3回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、所望の生成物を黄色の油状物として生成した (71.1 mg; 29.9%)。MS (ESI): $m/z = 276.2$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0515】

b) tert-ブチル (Z)-3-(2-(4-メトキシフェニル)スルホニル)ヒドラジンイリデン)-2-メチルアゼチジン-1-カルボキシラート

DMSO d6 (593 μ L) 中の4-メトキシベンゼンスルホノヒドラジド (180 mg, 890 μ mol, CAS RN1950-68-1) 及びtert-ブチル 2-メチル-3-オキソアゼチジン-1-カルボキシラート (165 mg, 890 μ mol, CAS RN 1408076-36-7) の溶液を、1時間攪拌しながら60°Cで加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、そして攪拌しているH₂Oに注ぎ、白色の沈殿物が遊離した (liberating)。沈殿物を濾過し、MeOHに再溶解した。溶媒を真空中で除去して、所望の生成物を黄色の油状物として生成した (265.5 mg; 80.7%)。MS (ESI): $m/z = 368.3$ [M-H]⁻。

【0516】

BB 59**3-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート**

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)アゼチジン-1-カルボキシラートから、無色の固体として得た。MS (ESI): $m/z = 204.2$ [M+H]⁺。

【0517】

中間体:

tert-ブチル 3-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物を方法A7と同様にして、6-ブロモ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン (CAS RN 140896-85-1) から、無色の固体として得た。MS (ESI): $m/z = 248.2$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0518】

BB 60**3-(3-クロロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン 4-メチルベンゼンスルホナート**

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3-(3-クロロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシラートから、無色の油状

10

20

30

40

50

物として得た。MS (ESI) : $m/z = 280.1$ [M+H]⁺。

【0519】

中間体：

a) tert-ブチル 3-(3-クロロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

生成物を方法A7と同様にして、1-ブロモ-3-クロロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼンから、無色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 324.1$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0520】

b) 1-ブロモ-3-クロロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン

DMF (3 mL) 中の3-ブロモ-5-クロロフェノール (330 mg、1.59 mmol、CAS RN 56962-04-0) 及び2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (554 mg、2.39 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (440 mg、3.18 mmol) を加え、混合物を50℃で週末にかけて攪拌した。冷却後、反応混合物を水及び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で乾燥し、濾過し、エバポレーションして、所望の化合物を無色の油状物として与えた (0.484 g; 100%)。この化合物をさらに精製することなく次の工程で用いた。

【0521】

BB61

メチル 2-(4-(アゼチジン-3-イル)フェニル)-2-メチルプロパノアート 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3-(4-(1-メトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラートから、無色のガム状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 234.2$ [M+H]⁺。

【0522】

中間体：

tert-ブチル 3-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物を方法A7と同様にして、メチル 2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノアート (CAS RN 154825-97-5) から、淡黄色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 278.2$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0523】

BB62

3-(3,5-ジクロロフェニル)ピロリジン 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3-(3,5-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラートから、褐色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 216.0$ [M+H]⁺。

【0524】

中間体：

tert-ブチル 3-(3,5-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシラート

生成物を方法A7と同様にして、1-ブロモ-3,5-ジクロロベンゼン (CAS RN 19752-55-7) から、無色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 260.1$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0525】

BB63

2-[4-(アゼチジン-3-イル)フェニル]-5-(2,2-ジメチルプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール 2,2,2-トリフルオロ酢酸

生成物をBB26、中間体aと同様にして、tert-ブチル 3-[4-[5-(2,2-ジメチルプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]フェニル]アゼチジン

10

20

30

40

50

ー 1-カルボキシラートから、淡褐色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 272.6$ [M+H]⁺。

【0526】

中間体：

a) tert-ブチル 3-[4-[5-(2,2-ジメチルプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]フェニル]アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物を方法A7と同様にして、2-(4-ブロモフェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-1,3,4-オキサジアゾールから、淡褐色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 372.5$ [M+H]⁺。

【0527】

b) 2-(4-ブロモフェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール

トルエン (102 mL) 中の 4-ブロモ-N'-(3,3-ジメチルブタノイル)ベンゾヒドラジド (5 g、15.96 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸 (5.5 g、31.93 mmol) を加え、次に 110℃ で 12 時間攪拌した。LCMS が反応を完了したことを示し、混合物を濃縮し、残留物を PE : EtOAc = 10 : 1 で溶離させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を淡黄色の固体として与えた (1 g、21.2%)。MS (ESI) : $m/z = 295.4$ [M+H]⁺。

【0528】

c) 4-ブロモ-N'-(3,3-ジメチルブタノイル)ベンゾヒドラジド

DCM (50 mL) 中の 4-ブロモベンゾヒドラジド (5.0 g、23.25 mmol、CAS RN 5933-32-4) 及び DIPEA (12.39 mL、69.75 mmol) の溶液に、3,3-ジメチルブチリルクロリド (3.76 g、27.9 mmol、CAS RN 7065-46-5) を 0℃ 以下で加え、混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。水層を、EtOAc (200 mL、3 回) 及び水 (100 mL、3 回) で抽出した。分離した有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、エバポレーションして、所望の生成物を淡黄色の固体として与えた (7 g、96.1%)。MS (ESI) : $m/z = 315.4$ [M+H]⁺。

【0529】

BB64

3-(4-(tert-ブチル)-3-メトキシフェニル)アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物を BB28 と同様にして、tert-ブチル 3-(4-(tert-ブチル)-3-メトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキシラートから、粗製物として得た。MS (ESI) : $m/z = 220.2$ [M+H]⁺。

【0530】

中間体：

tert-ブチル 3-(4-(tert-ブチル)-3-メトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物を方法A7と同様にして、4-ブロモ-1-(tert-ブチル)-2-メトキシベンゼン (CAS RN 30788-02-4) から、淡黄色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 264.2$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0531】

BB65

5-(アゼチジン-3-イル)-1-メチル-1H-インダゾール 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物を BB28 と同様にして、tert-ブチル 3-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシラートから、粗製物として得た。MS (ESI) : $m/z = 188.1$ [M+H]⁺。

【0532】

中間体：

10

20

30

40

50

tert-ブチル 3- (1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物を方法 A 7 と同様にして、5-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール (CAS RN 465529-57-1) から、黄色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 288.2$ [M+H]⁺。

【0533】

BB66

3- (4-プロピルフェニル) アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物を BB 28 と同様にして、tert-ブチル 3- (4-プロピルフェニル) アゼチジン-1-カルボキシラートから、粗製物として得た。MS (ESI) : $m/z = 176.1$ [M+H]⁺。

【0534】

中間体:

tert-ブチル 3- (4-プロピルフェニル) アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物を方法 A 7 と同様にして、1-ブロモ-4-プロピルベンゼン (CAS RN 588-93-2) から、淡黄色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 220.2$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0535】

BB67

3- (4- (トリフルオロメトキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル) アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物を BB 28 と同様にして、tert-ブチル 3- (4- (トリフルオロメトキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル) アゼチジン-1-カルボキシラートから、粗製物として得た。MS (ESI) : $m/z = 286.1$ [M+H]⁺。

【0536】

中間体:

tert-ブチル 3- (4- (トリフルオロメトキシ) -3- (トリフルオロメチル) フェニル) アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物を方法 A 7 と同様にして、4-ブロモ-1- (トリフルオロメトキシ) -2- (トリフルオロメチル) ベンゼン (CAS RN 933674-89-6) から、淡黄色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 330.1$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0537】

BB68

3- [4- [[1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] フェニル] アゼチジン 4-2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

生成物を BB 26、中間体 a と同様にして、tert-ブチル 3- [4- [[1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] フェニル] アゼチジン-1-カルボキシラートから、黄色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 272.1$ [M+H]⁺。

【0538】

中間体:

tert-ブチル 3- [4- [[1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] フェニル] アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物を方法 A 7 と同様にして、1-ブロモ-4- [[1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メトキシ] ベンゼン (CAS RN 1594130-28-5) から、淡黄色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 316.1$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0539】

BB69

3- [4- (2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル) フェニル] アゼチジン 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

生成物を BB 26、中間体 a と同様にして、tert-ブチル 3- [4- (2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル) フェニル] アゼチジン 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

10

20

30

40

50

リフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル) フェニル] アゼチジン-1-カルボキシラートから、黄色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 244.1$ [M+H]⁺。

【0540】

中間体：

tert-ブチル 3-[4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル) フェニル] アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物を方法A7と同様にして、1-ブromo-4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチル) ベンゼン (CAS RN 1225380-05-1) から、淡黄色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 288.1$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0541】

BB70

3-[4-(アゼチジン-3-イル) フェニル]-5-(2, 2-ジメチルプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

生成物をBB26、中間体aと同様にして、tert-ブチル 3-[4-[5-(2, 2-ジメチルプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] フェニル] アゼチジン-1-カルボキシラートから、淡黄色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 272.6$ [M+H]⁺。

【0542】

中間体：

a) tert-ブチル 3-[4-[5-(2, 2-ジメチルプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] フェニル] アゼチジン-1-カルボキシラート

トルエン (6 mL) 中のtert-ブチル 3-[4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル) フェニル] アゼチジン-1-カルボキシラート (770.0 mg、2.64 mmol) 及び DIPEA (1.41 mL、7.93 mmol) の溶液に、3, 3-ジメチルブチリルクロリド (426.88 mg、3.17 mmol、CAS RN 7065-46-5) を0 以下で加え、混合物を25℃で10分間攪拌し、次に温度が80℃になり、そして12時間攪拌した。混合物をエバポレーションし、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) により精製して、所望の生成物を淡褐色の油状物として与えた (620 mg、63.2%)。MS (ESI) : $m/z = 316.5$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0543】

b) tert-ブチル 3-[4-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル) フェニル] アゼチジン-1-カルボキシラート

エタノール (8 mL) 中のヒドロキシカルバミン塩酸塩 (349.71 mg、5.03 mmol) の溶液に、水 (2 mL) 中の炭酸ナトリウム (266.69 mg、2.52 mmol) を加え、20℃で25分間攪拌し、次にtert-ブチル 3-(4-シアノフェニル) アゼチジン-1-カルボキシラート (1000.0 mg、3.87 mmol、CAS RN 206446-41-5) を加え、混合物を95℃で12時間攪拌した。

【0544】

混合物を水で希釈し、真空下で濃縮してEtOHを除去し、残留物を、水 (100 mL × 3) を伴うEtOAc (100 mL)、次に飽和塩化ナトリウム (50 mL) に分配し、硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレーションして、所望の生成物を淡黄色の油状物として与えた (773 mg、68.5%)。MS (ESI) : $m/z = 292.5$ [M+H]⁺。

【0545】

BB71

(4aR, 8aS)-6-[3-[4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ) フェニル] 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

生成物を方法A4と同様にして、3-[4-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ) フェニル] アゼチジン 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸から、淡黄色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 428.3$ [M+H]⁺。

10

20

30

40

50

【0546】

中間体：

a) 3-[4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ)フェニル]アゼチジン 2,2,2-トリフルオロ酢酸

生成物をBB26、中間体aと同様にして、tert-ブチル 3-[4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ)フェニル]アゼチジン-1-カルボキシラートから、淡黄色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 246.1$ [M+H]⁺。

【0547】

b) tert-ブチル 3-[4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ)フェニル]アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物を方法A7と同様にして、1-ブロモ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ)ベンゼン (CAS RN 1239611-43-8) から、無色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 290.1$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0548】

BB72

3-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキシラートから、無色の固体として得た。MS (ESI) : $m/z = 178.1$ [M+H]⁺。

【0549】

中間体：

tert-ブチル 3-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物を方法A7と同様にして、4-ブロモ-2-メトキシ-1-メチルベンゼン (CAS RN 67868-73-9) から、淡褐色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 222.1$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0550】

BB73

4-((4-フルオロフェニル)((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル)ピペリジン塩酸塩

生成物をBB16と同様にして、tert-ブチル 4-((4-フルオロフェニル)((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラートから、無色の泡状物として得た (0.194 g ; 98.0%)。MS (ESI) : $m/z = 358.2$ [M+H]⁺。

【0551】

中間体：

tert-ブチル 4-((4-フルオロフェニル)((1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

トルエン (12.5 mL) 中のトリ-n-ブチルホスフィン (327 mg、399 μ L、1.62 mmol) 及びアゾジカルボン酸ジピペリジド (408 mg、1.62 mmol) の黄色の溶液に、tert-ブチル 4-((4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (250 mg、808 μ mol、CAS RN 160296-41-3) を加え、混合物を室温で20分間攪拌した。これが微黄色の溶液に導いた。1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-オール (268 mg、1.62 mmol、CAS RN 119022-51-4) の添加が懸濁液を与えた。室温で75分間攪拌した後、熱を導入した。65℃で19時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷やした。シリカゲルを加え、混合物をエバポレーションした。この化合物を、n-ヘプタン：EtOAc (100 : 0~50 : 50) の勾配で溶離するMPLC (ISCO) システムを用いる12 gのカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色のガム状物として得た (0.230 g ; 62.2%)。MS (ESI) : $m/z = 358.2$ [M-B

10

20

30

40

50

$o c + H]^+$ 。

【0552】

BB74

3-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]アゼチジン

DCM (0.6 mL) 中のtert-ブチル 3-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)アゼチジン-1-カルボキシラート (0.04 g、0.116 mmol) の溶液に、TFA (0.178 mL、2.32 mmol) を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をEtOAcに溶解し、飽和Na₂CO₃水溶液 (5 mL) に注ぎ、水層をEtOAcで2回抽出した (10 mL 各々)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮して、粗製の標記化合物を (0.025 g、88%) を無色のガム状物として与えた；MS (ESI) : $m/z = 246.2$ [M+H]⁺。

【0553】

中間体：

tert-ブチル 3-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]アゼチジン-1-カルボキシラート

氷浴で0℃に冷却したDMF (5 mL) 中のtert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシラート (0.1 g、0.577 mmol) の溶液に、NaH (鉱油中60% ; 0.023 g、0.577 mmol) を加え、そして反応混合物をこの温度で15分間攪拌した。次に、1-(1-ブロモエチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (0.161 g、0.635 mmol、CAS RN 68120-42-3) を加え、混合物を室温まで放温し、そして攪拌を一晩続けた。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL) に注ぎ、EtOAcで2回抽出した (20 mL 各々)。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮した。残留物を、n-ヘプタン中のEtOAc (0%~70%) の勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を (0.045 g、22.6%) を無色のアモルファスの固体として与えた。MS (ESI) : $m/z = 290.2$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0554】

BB75

4-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ]ピペリジン塩酸塩

生成物をBH1と同様にして、中間体 工程においてtert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート (CAS RN 109384-19-2)、次に脱保護工程のためにTFA/DCMの代わりにMeOH中4M HCl/ジオキサンの溶液を用いて、得た。無色の固体；MS (ESI) : 274.1 [M+H]⁺。

【0555】

BB76

5-(アゼチジン-3-イル)-2-メトキシピリジン 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3-(6-メトキシピリジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシラートを用いて、得た。無色の固体。MS (ESI) = 165.1 [M+H]⁺。

【0556】

中間体：

tert-ブチル 3-(6-メトキシピリジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物をBB35、中間体と同様にして、(6-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸 (CAS RN 163105-89-3) を用い、無色の油状物として得た。MS (ESI) = 265.2 [M+H]⁺。

【0557】

BB77

10

20

30

40

50

3- [3-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3- [3-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アゼチジン-1-カルボキシラートを用いて、無色の固体として得た；MS (ESI) = 252.1 [M+H]⁺。

【0558】

中間体：

tert-ブチル 3- [3-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物をBB35、中間体と同様にして、(3-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸 (CAS RN 870822-79-0) を用いて、無色の液体として得た。MS (ESI) = 296.1 [M-C₄H₈+H]⁺。

【0559】

BB78

(4aR, 8aS) -6- [3- [3-ブromo-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] 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

生成物を実施例132と同様にして、3- [3-ブromo-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナートを用いて、淡黄色の固体として得た。MS (ESI) = 480.1 [M+H]⁺。

【0560】

中間体：

a) 3- [3-ブromo-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3- [3-ブromo-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アゼチジン-1-カルボキシラートを用いて、無色の固体として得た。MS (ESI) = 296.0 [M+H]⁺。

【0561】

b) tert-ブチル 3- [3-ブromo-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物をBB35、中間体と同様にして、(3-ブromo-4- (トリフルオロメトキシ) フェニル) ボロン酸 (MFCD22580724 ; Apollo Scientific) を用いて、無色の粘性油状物として得た。MS (ESI) = 342.0 [M-C₄H₈+H]⁺。

【0562】

BB79

3- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

生成物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アゼチジン-1-カルボキシラートを用いて、得た。無色の固体。MS (ESI) : 220.1 [M+H]⁺。

【0563】

中間体：

tert-ブチル 3- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] アゼチジン-1-カルボキシラート

生成物をBB37、中間体と同様にして、4-ブromo-2-フルオロ-1- (トリフルオロメチル) ベンゼンを用いて、無色の粘性油状物として得た。MS (ESI) : 264.1 [M-C₄H₈+H]⁺。

【0564】

BB80

(4aR, 8aS) -6- [4- [(3, 4-ジメトキシフェニル) - (2-ピリジル)]

10

20

30

40

50

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

DMF (5 mL) 中の 2-[(3, 4-ジメトキシフェニル)-(4-ピペリジル)メチル]ピリジン (101 mg、0.320 mmol)、炭酸セシウム (97 mg、0.30 mmol) 及び (4-ニトロフェニル)(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-カルボキシラート (中間体 BB15a) (80 mg、0.25 mmol) の溶液を、25℃で16時間撹拌した。溶液をブライン (10 mL) に注ぎ、EtOAc で2回抽出した (10 mL 各々)。合わせた有機層を真空下で濃縮して、残留物を与え、それを分取 HPLC (TFA 条件) により精製して、(4aR, 8aS)-6-[4-[(3, 4-ジメトキシフェニル)-(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 (60 mg、49%) を白色の固体として与えた。MS (ESI): $m/z = 495.3$ [M+H]⁺。

【0565】

中間体:

a) tert-ブチル 4-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)ピペリジン-1-カルボキシラート

THF (200 mL) 中の 4-ブロモベラトロール (12.4 g、57.3 mmol) の -78℃での溶液に、ブチリチウム溶液 (28.6 mL、71.6 mmol) を加え、溶液を -78℃で1時間撹拌した。次に、tert-ブチル 4-[メトキシ(メチル)カルバモイル]ピペリジン-1-カルボキシラート (CAS Nr. 139290-70-3) (13.0 g、47.7 mmol) を -78℃で加え、撹拌を -78℃で5時間続けた。溶液をブライン (20 mL) に注ぎ、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮して、残留物を与え、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 2:1) により精製して、標記化合物を白色の固体として与えた。MS (ESI): $m/z = 372.1$ [M+Na]⁺。

【0566】

b) tert-ブチル 4-[C-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-(p-トリルスルホニルアミノ)カルボンイミドイル]ピペリジン-1-カルボキシラート

1, 4-ジオキサン (200 mL) 中の 4-メチルベンゼンスルホンヒドラジド (6.40 g、34.3 mmol) 及び tert-ブチル 4-(3, 4-ジメトキシベンゾイル)ピペリジン-1-カルボキシラート (10.0 g、28.6 mmol) の溶液を、80℃で24時間撹拌した。反応溶液を真空下で濃縮して、残留物を与え、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 2:1) により精製して、標記化合物 (8.0 g、54%) を淡黄色の固体として与えた。MS (ESI): $m/z = 540.2$ [M+Na]⁺。

【0567】

c) tert-ブチル 4-[(3, 4-ジメトキシフェニル)-(2-ピリジル)メチレン]ピペリジン-1-カルボキシラート

1, 4-ジオキサン (37 mL) 中の 2-ブロモピリジン (1.11 mL、11.6 mmol)、tert-ブチル 4-[C-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N-(p-トリルスルホニルアミノ)カルボンイミドイル]ピペリジン-1-カルボキシラート (3.00 g、5.8 mmol)、リチウム tert-ブトキシド (557 mg、6.95 mmol) 及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (407 mg、0.580 mmol) の混合物を、N₂下、90℃で16時間撹拌した。固体を濾別し、溶液をブライン (30 mL) に注ぎ、次に EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 1:1) により精製して、所望の化合物を無色の油状物として与えた (280 mg、12%)。MS (ESI): $m/z = 411.3$ [M+H]⁺。

【0568】

10

20

30

40

50

d) 2-[(3,4-ジメトキシフェニル)-(4-ピペリジリデン)メチル]ピリジン
DCM (10 mL) 中のtert-ブチル 4-[(3,4-ジメトキシフェニル)-(2-ピリジル)メチレン]ピペリジン-1-カルボキシラート (280 mg、0.680 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (0.53 mL、6.82 mmol) の溶液を、25℃で4時間撹拌した。溶液を真空下で濃縮して、標記化合物を無色の油状物として与えた (200 mg、94%)。MS (ESI): $m/z = 311.1$ [M+H]⁺。

【0569】

e) 2-[(3,4-ジメトキシフェニル)-(4-ピペリジル)メチル]ピリジン
DMF (5 mL) 中の2-[(3,4-ジメトキシフェニル)-(4-ピペリジリデン)メチル]ピリジン (200 mg、0.640 mmol) 及びPd/C (69 mg、0.060 mmol) の溶液を、H₂ (760 mmHg) 下、25℃で6時間撹拌した。溶液を真空下で濃縮して、残留物を与え、それを分取HPLC (TFA条件) により精製して、この化合物を無色の油状物として与えた (150 mg、71%)。MS (ESI): $m/z = 313.3$ [M+H]⁺。

【0570】

BB81

d) (4aR,8aS)-6-[4-[(3,4-ジメトキシフェニル)-(3-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

DMF (5 mL) 中の3-[(3,4-ジメトキシフェニル)-(4-ピペリジル)メチル]ピリジン (126 mg、0.400 mmol)、炭酸セシウム (122 mg、0.370 mmol) 及び(4-ニトロフェニル)(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-カルボキシラート (中間体BB15a) (100 mg、0.310 mmol) の溶液を、25℃で16時間撹拌した。溶液をブライン (10 mL) に注ぎ、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮して、残留物を与え、それを分取HPLC (TFA条件) により精製して、所望の化合物を白色の固体として与えた (80 mg、52%)。MS (ESI): $m/z = 495.3$ [M+H]⁺。

【0571】

中間体:

a) tert-ブチル 4-[(3,4-ジメトキシフェニル)-(3-ピリジル)メチレン]ピペリジン-1-カルボキシラート

DMF (30 mL) 中のtert-ブチル 4-[C-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-(p-トリルスルホニルアミノ)カルボニイミドイル]ピペリジン-1-カルボキシラート (中間体b、実施例118/119) (2.00 g、3.86 mmol)、3-ブロモピリジン (0.56 mL、5.8 mmol)、リチウム tert-ブトキシド (464 mg、5.8 mmol) 及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (271 mg、0.390 mmol) の混合物を、N₂下、90℃で16時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液をブライン (50 mL) に注ぎ、次にEtOAc (2×40 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮して、残留物を与え、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 2:1) により精製した。tert-ブチル 4-[(3,4-ジメトキシフェニル)-(3-ピリジル)メチレン]ピペリジン-1-カルボキシラートを無色の油状物として得た (600 mg、38%)。MS (ESI): $m/z = 411.2$ [M+H]⁺。

【0572】

b) 3-[(3,4-ジメトキシフェニル)-(4-ピペリジリデン)メチル]ピリジン
トリフルオロ酢酸

DCM (10 mL) 中のtert-ブチル 4-[(3,4-ジメトキシフェニル)-(3-ピリジル)メチレン]ピペリジン-1-カルボキシラート (600 mg、1.46 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (1.13 mL、15 mmol) の溶液を、25℃で4時間撹拌した。

10

20

30

40

50

溶液を真空下で濃縮して、粗製の3-[(3, 4-ジメトキシフェニル) - (4-ピペリジリデン) メチル] ピリジン (450 mg, 49%, TFA塩として) を褐色の油状物として与え、これを次の工程でそのまま用いた。MS (ESI) : $m/z = 311.1$ [M+H]⁺。

【0573】

c) 3-[(3, 4-ジメトキシフェニル) - (4-ピペリジル) メチル] ピリジン

DMF (10 mL) 中の3-[(3, 4-ジメトキシフェニル) - (4-ピペリジリデン) メチル] ピリジン (450 mg, 0.710 mmol) とPd/C (38 mg, 0.040 mmol) との混合物を、H₂ (760 mmHg) 下、25℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮して、残留物を与え、これを分取HPLC (TFA条件) により精製して、所望の化合物を無色の油状物として与えた (220 mg, 99%)。MS (ESI) : $m/z = 313.2$ [M+H]⁺。

【0574】

BB82

(4aR, 8aS) - 6-[4-[(3, 4-ジメトキシフェニル) - (4-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

DMF (4 mL) 中の4-[(3, 4-ジメトキシフェニル) - (4-ピペリジル) メチル] ピリジン (100 mg, 0.320 mmol)、炭酸セシウム (97 mg, 0.30 mmol) 及び (4-ニトロフェニル) (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-カルボキシラート (中間体BB15a) (80 mg, 0.25 mmol) の溶液を、25℃で16時間攪拌した。溶液をブライン (10 mL) に注ぎ、EtOAcで2回抽出した (10 mL 各々)。合わせた有機層を真空下で濃縮して残留物を与え、これを分取HPLC (TFA条件) により精製して、標記化合物を白色の固体として与えた (60 mg, 49%)。MS (ESI) : $m/z = 495.3$ [M+H]⁺。

【0575】

中間体:

a) tert-ブチル 4-[(3, 4-ジメトキシフェニル) - (4-ピリジル) メチレン] ピペリジン-1-カルボキシラート

DMF (30 mL) 中の4-ブromoピリジン (0.56 mL, 5.8 mmol)、tert-ブチル 4-[C-(3, 4-ジメトキシフェニル) - N-(p-トリルスルホニルアミノ) カルボンイミドイル] ピペリジン-1-カルボキシラート (中間体b、実施例118/119) (2.00 g, 3.86 mmol)、リチウム tert-ブトキシド (464 mg, 5.8 mmol) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (271 mg, 0.390 mmol) の混合物を、N₂下、90℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液をブライン (30 mL) に注ぎ、次にEtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮して、残留物を与え、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 2:1) により精製した。tert-ブチル 4-[(3, 4-ジメトキシフェニル) - (4-ピリジル) メチレン] ピペリジン-1-カルボキシラート (400 mg, 25%) を無色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 411.3$ [M+H]⁺。

【0576】

b) 4-[(3, 4-ジメトキシフェニル) - (4-ピペリジリデン) メチル] ピリジン

DCM (15 mL) 中のtert-ブチル 4-[(3, 4-ジメトキシフェニル) - (4-ピリジル) メチレン] ピペリジン-1-カルボキシラート (400 mg, 0.970 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (0.75 mL, 9.7 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、粗製の4-[(3, 4-ジメトキシフェニル) - (4-ピペリジリデン) メチル] ピリジン (TFA塩として; 250 mg, 83%) を褐色の油状物として与え、これを次の工程でそのまま用いた。MS (ESI) : $m/z = 311.2$ [

$[M+H]^+$ 。

【0577】

c) 4-[(3,4-ジメトキシフェニル)-(4-ピペリジル)メチル]ピリジン

DMF (6 mL) 中の 4-[(3,4-ジメトキシフェニル)-(4-ピペリジリデン)メチル]ピリジン (250 mg、0.810 mmol) と Pd/C (43 mg、0.040 mmol) との混合物を、 H_2 (760 mmHg) 下、25℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮して、残留物を与え、それを分取 HPLC (TFA 条件) により精製して、4-[(3,4-ジメトキシフェニル)-(4-ピペリジル)メチル]ピリジン (200 mg、79%) を無色の油状物として与えた。MS (ESI): $m/z = 313.2$ $[M+H]^+$ 。

【0578】

BB83

(4aR, 8aS)-6-[4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(3-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

ピリジン (5.5 mL) 中の 3-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(4-ピペリジル)メチル]ピリジン (110 mg、0.330 mmol)、及び (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-カルボキシラート (中間体 BB15a) (160 mg、0.500 mmol) の溶液を、90℃で16時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮して、残留物を与え、それを分取 HPLC (TFA 条件) により精製して、(4aR, 8aS)-6-[4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(3-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 (95 mg、61%) を白色の固体として与えた。MS (ESI): $m/z = 513.3$ $[M+H]^+$ 。

【0579】

中間体:

a) tert-ブチル 4-[N-(p-トリルスルホニルアミノ)-C-(3-ピリジル)カルボンイミドイル]ピペリジン-1-カルボキシラート

1,4-ジオキサン (200 mL) 中の 4-メチルベンゼンスルホンヒドラジド (1.54 g、8.27 mmol) 及び tert-ブチル 4-(ピリジン-3-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラート (CAS Nr. 148148-35-0) (2.00 g、6.89 mmol) の溶液を、80℃で16時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、残留物を与え、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 2:1) により精製して、tert-ブチル 4-[N-(p-トリルスルホニルアミノ)-C-(3-ピリジル)カルボンイミドイル]ピペリジン-1-カルボキシラート (2.0 g、63%) を淡黄色の固体として与えた。MS (ESI): $m/z = 403.1$ $[M-C_4H_8+H]^+$ 。

【0580】

b) tert-ブチル 4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(3-ピリジル)メチレン]ピペリジン-1-カルボキシラート

1,4-ジオキサン (30 mL) 中の 3-ブロモフェニルメチルスルホン (1.54 g、6.54 mmol)、tert-ブチル 4-[N-(p-トリルスルホニルアミノ)-C-(3-ピリジル)カルボンイミドイル]ピペリジン-1-カルボキシラート (2.00 g、4.36 mmol)、リチウム tert-ブトキシド (524 mg、6.54 mmol) 及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (918 mg、1.31 mmol) の溶液を、90℃で16時間攪拌した。反応物を EtOAc (20 mL) で希釈し、次に Celite に通して濾過した。濾液を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 20:1~1:1) により精製して、tert-ブチル 4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(3-ピリジル)メチレン]ピペリジン-1-カルボキシラート (400 mg、21%) を淡黄色の

10

20

30

40

50

油状物として与えた。MS (ESI) : $m/z = 429.2$ [M+H]⁺。

【0581】

c) tert-ブチル 4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(3-ピリジル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート

DMF (10 mL) 中のtert-ブチル 4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(3-ピリジル)メチレン]ピペリジン-1-カルボキシラート (350 mg、0.820 mmol) と Pd/C (43 mg、0.410 mmol) の混合物を、H₂ (760 mmHg) 下、25℃で16時間撹拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮して、残留物を与え、それを分取HPLC (塩基性条件) により精製して、tert-ブチル 4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(3-ピリジル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート (80 mg、23%) を無色の油状物として与え、そして出発物質を回収した (300 mg)。回収した出発物質を、上記と同じ条件を用いて水素化に再び付して、第2のバッチの生成物 (110 mg、31%) を無色の油状物として生成した。総収量 190 mg (54%)。MS (ESI) : $m/z = 375.0$ [M-C₄H₈+H]⁺。

10

【0582】

d) 3-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(4-ピペリジル)メチル]ピリジン

DCM (4.4 mL) 中のtert-ブチル 4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(3-ピリジル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート (220.0 mg、0.510 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (0.2 mL、2.55 mmol) の溶液を、25℃で4時間撹拌した。溶液を真空下で濃縮して、3-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(4-ピペリジル)メチル]ピリジン (TFA塩として; 160 mg、定量的) を無色の油状物として与え、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。

20

【0583】

BB84

(4aR, 8aS)-6-[4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(4-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

ピリジン (6 mL) 中の4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(4-ピペリジル)メチル]ピリジン (150 mg、0.450 mmol)、及び(4-ニトロフェニル)(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-カルボキシラート (中間体BB15a) (219 mg、0.680 mmol) の溶液を、90℃で16時間撹拌した。溶液を真空下で濃縮して残留物を与え、これを分取HPLC (TFA条件) により精製して、(4aR, 8aS)-6-[4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(4-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 (60 mg、26%) を無色の油状物として与えた。MS (ESI) : $m/z = 513.3$ [M+H]⁺。

30

【0584】

中間体:

a) tert-ブチル 4-[N-(p-トリルスルホニルアミノ)-C-(4-ピリジル)カルボニミドイル]ピペリジン-1-カルボキシラート

40

1,4-ジオキササン (170 mL) 中の4-メチルベンゼンスルホンヒドラジド (1.31 g、7.03 mmol) 及びtert-ブチル 4-(ピリジン-4-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラート (CAS Nr. 1334415-27-8) (1.70 g、5.85 mmol) の溶液を、80℃で16時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して残留物を与え、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 2:1) により精製して、tert-ブチル 4-[N-(p-トリルスルホニルアミノ)-C-(4-ピリジル)カルボニミドイル]ピペリジン-1-カルボキシラート (1.60 g、60%) を淡黄色の固体として与えた。MS (ESI) : $m/z = 459.2$ [M+H]⁺。

【0585】

50

b) tert-ブチル 4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(4-ピリジル)メチレン]ピペリジン-1-カルボキシラート

1, 4-ジオキサン (32 mL) 中の 3-ブロモフェニルメチルスルホン (1.23 g、5.23 mmol)、tert-ブチル 4-[N-(p-トリルスルホニルアミノ)-C-(4-ピリジル)カルボニイミドイル]ピペリジン-1-カルボキシラート (1.60 g、3.49 mmol)、リチウム tert-ブトキシド (419 mg、5.23 mmol) 及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (735 mg、1.05 mmol) の溶液を、90℃で16時間攪拌した。反応物を EtOAc (5 mL) で希釈し、次に Celite に通して濾過した。濾液を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 20:1~1:1) により精製して、tert-ブチル 4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(4-ピリジル)メチレン]ピペリジン-1-カルボキシラート (420 mg、28%) を無色の油状物として与えた。MS (ESI): m/z = 429.2 [M+H]⁺。

【0586】

c) tert-ブチル 4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(4-ピリジル)メチレン]ピペリジン-1-カルボキシラート

DMF (6.4 mL) 中の tert-ブチル 4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(4-ピリジル)メチレン]ピペリジン-1-カルボキシラート (320 mg、0.750 mmol) と Pd/C (795 mg、0.750 mmol) との混合物を、H₂ (760 mmHg) 下、25℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮して、tert-ブチル 4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(4-ピリジル)メチレン]ピペリジン-1-カルボキシラート (280 mg、87%) を無色の油状物として与えた。MS (ESI): m/z = 431.2 [M+H]⁺。

【0587】

d) 4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(4-ピペリジル)メチレン]ピリジン

DCM (6 mL) 中の tert-ブチル 4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(4-ピリジル)メチレン]ピペリジン-1-カルボキシラート (280 mg、0.650 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (0.25 mL、3.2 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留物を与え、これを分取 HPLC (塩基性条件) により精製して、4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(4-ピペリジル)メチレン]ピリジン (150 mg、61%) を無色の油状物として与えた。MS (ESI): m/z = 331.2 [M+H]⁺。

【0588】

BB85

(4aR, 8aS)-6-[4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(2-ピリジル)メチレン]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

水 (5 mL) 及び MeCN (5 mL) 中の オキソン (256 mg、0.420 mmol) 及び (4aR, 8aS)-6-[4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(2-ピリジル)メチレン]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 (100 mg、0.210 mmol) の溶液を、25℃で16時間攪拌した。溶液を飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮して、残留物を与え、それを分取 HPLC (TFA 条件) により精製して、(4aR, 8aS)-6-[4-[(3-メチルスルホニルフェニル)-(2-ピリジル)メチレン]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 (60 mg、56%) を無色の油状物として生成した。MS (ESI): m/z = 513.3 [M+H]⁺。

【0589】

中間体:

a) tert-ブチル 4-〔ヒドロキシー(3-メチルスルファニルフェニル)-(2-ピリジル)メチル〕ピペリジン-1-カルボキシラート

THF (30 mL) 中の3-ブロモチオアニソール (1.00 mg、4.92 mmol) の-78℃の溶液に、ブチルリチウムの溶液 (2.36 mL、5.91 mmol) を0.5時間かけて加えた。次に、tert-ブチル 4-(ピリジン-2-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシラート (CAS Nr. 416852-19-2) (1.43 g、4.92 mmol) を加え、攪拌を-78℃で4.5時間続けた。溶液を飽和NH₄Cl水溶液 (50 mL) によりクエンチし、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮して、残留物を与え、これを分取HPLC (TFA条件) により精製して、tert-ブチル 4-〔ヒドロキシー(3-メチルスルファニルフェニル)-(2-ピリジル)メチル〕ピペリジン-1-カルボキシラート (1.40 g、69%) を無色の油状物として生成した。MS (ESI): m/z = 415.2 [M+H]⁺。

【0590】

b) 2-〔クロロ-(3-メチルスルファニルフェニル)-(4-ピペリジル)メチル〕ピリジン

Tol (5 mL) 中のtert-ブチル 4-〔ヒドロキシー(3-メチルスルファニルフェニル)-(2-ピリジル)メチル〕ピペリジン-1-カルボキシラート (300 mg、0.720 mmol)、二塩化硫黄 (sulfurous dichloride) (86 mg、0.72 mmol) の混合物を、N₂下、25℃で6時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、2-〔クロロ-(3-メチルスルファニルフェニル)-(4-ピペリジル)メチル〕ピリジン (220 mg、91%) を黄色の固体として与え、これを次の工程で粗物質として用いた。MS (ESI): m/z = 333.1 [M+H]⁺。

【0591】

c) 2-〔(3-メチルスルファニルフェニル)-(4-ピペリジル)メチル〕ピリジン

MeOH (6 mL) 中の2-〔クロロ-(3-メチルスルファニルフェニル)-(4-ピペリジル)メチル〕ピリジン (220 mg、0.660 mmol)、塩化アンモニウム (35 mg、0.66 mmol) 及び亜鉛 (238 mg、3.64 mmol) の混合物を、25℃で0.5時間攪拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮して残留物を与え、それを分取HPLC (塩基性条件) により精製して、2-〔(3-メチルスルファニルフェニル)-(4-ピペリジル)メチル〕ピリジン (160 mg、81%) を無色の油状物として生成した。MS (ESI): m/z = 299.1 [M+H]⁺。

【0592】

d) (4aR, 8aS)-6-[4-〔(3-メチルスルファニルフェニル)-(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

ピリジン (10 mL) 中の2-〔(3-メチルスルファニルフェニル)-(4-ピペリジル)メチル〕ピリジン (160 mg、0.540 mmol) 及び(4-ニトロフェニル)(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-カルボキシラート (中間体BB15a) (207 mg、0.640 mmol) の溶液を、90℃で16時間攪拌した。溶液を濾過し、真空下で濃縮して残留物を与え、これを分取HPLC (TFA条件) により精製して、(4aR, 8aS)-6-[4-〔(3-メチルスルファニルフェニル)-(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 (200 mg、78%) を白色の固体として与えた。MS (ESI): m/z = 481.2 [M+H]⁺。

【0593】

BB86

3-〔フェニル(4-ピペリジル)メチル〕ピリダジン塩酸塩

DCM (3 mL) 中のtert-ブチル 4-〔フェニル(ピリダジン-3-イル)メチル〕ピペリジン-1-カルボキシラート (150 mg、0.420 mmol) 及びトリフルオロ酢

10

20

30

40

50

酸 (0.1 mL、1.3 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留物を与え、これを分取HPLC (HCl条件) により精製して、3-[フェニル(4-ピペリジル)メチル]ピリダジン (HCl塩として、70 mg、定量的) を灰色の固体として生成した。MS (ESI): $m/z = 254.2$ [M+H]⁺。

【0594】

中間体:

tert-ブチル 4-(クロロフェニルピリダジン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

THF (6 mL) 中のtert-ブチル 4-(ピリダジン-3-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (CAS Nr. 2044281-15-2) (250 mg、0.860 mmol) 及びフェニルマグネシウムブロミド (3 M、0.34 mL、1.03 mmol) の溶液を、N₂下、0℃で3時間攪拌した。溶液をブライン (20 mL) に注ぎ、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層を真空下で濃縮して残留物を与え、それを分取HPLC (TFA条件) により精製して、tert-ブチル 4-(ヒドロキシフェニルピリダジン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (200 mg、63%) を灰色の固体として与えた。MS (ESI): $m/z = 314.1$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0595】

tert-ブチル 4-(クロロフェニルピリダジン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

Tol (10 mL) 中のtert-ブチル 4-(ヒドロキシフェニルピリダジン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.520 mmol) と二塩化硫黄 (306 mg、2.59 mmol) との混合物を、25℃で6時間攪拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮して、tert-ブチル 4-(クロロフェニルピリダジン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (200 mg、99%) を黄色の固体として与え、それを次の工程で粗物質として用いた。MS (ESI): $m/z = 410.2$ [M+Na]⁺。

【0596】

tert-ブチル 4-[フェニル(ピリダジン-3-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

MeOH (4.7 mL) 中のtert-ブチル 4-(クロロフェニルピリダジン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.52 mmol)、塩化アンモニウム (28 mg、0.52 mmol) 及び亜鉛 (185 mg、2.84 mmol) の溶液を、25℃で0.5時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して残留物与え、これを分取HPLC (TFA条件) により精製して、tert-ブチル 4-[フェニル(ピリダジン-3-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (150 mg、82%) を黄色の固体として生成した。MS (ESI): $m/z = 298.1$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0597】

BB87

3-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル]アゼチジン

DCM (2 mL) 中のtert-ブチル 3-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキシレート (80 mg、0.27 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (0.07 mL、0.85 mmol) の溶液を、25℃で4時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、3-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル]アゼチジン (40 mg、76%) を無色の油状物として与え、これを次の工程でそのまま用いた。MS (ESI): $m/z = 194.1$ [M+H]⁺。

【0598】

中間体:

a) 2-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

1,4-ジオキサン (40 mL) 中の1-ブromo-4-(3-フルオロプロピル)ベンゼ

10

20

30

40

50

ン (CAS Nr. 168104-62-9) (1.00 g、4.61 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (2.34 g、9.21 mmol)、 $[Pd(dppf)Cl_2] \cdot CH_2Cl_2$ (376 mg、0.460 mmol) 及び KOAc (1.35 g、13.8 mmol) の溶液を、 N_2 下、100℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して残留物を与え、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 10:1) により精製して、2-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.2 g、99%) を無色の油状物として与えた。MS (ESI): $m/z = 265.1$ $[M+H]^+$ 。

【0599】

b) [4-(3-フルオロプロピル)フェニル] ボロン酸

10

H_2O (12 mL) 及びアセトン (60 mL) 中の 2-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (600 mg、2.27 mmol) の溶液に、HCl (1 M、1 mL) を加えた。溶液を25℃で16時間攪拌した。溶液をブライン (40 mL) に注ぎ、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮して、[4-(3-フルオロプロピル)フェニル] ボロン酸 (300 mg、73%) を淡黄色の固体として与えた。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ = 8.19 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.52 (dt, $J=47.2, 5.9$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 2H)。

【0600】

c) tert-ブチル 3-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル] アゼチジン-1-カルボキシレート

20

2-プロパノール (4 mL) 中の [4-(3-フルオロプロピル)フェニル] ボロン酸 (145 mg、0.790 mmol)、tert-ブチル 3-ヨードアゼチジン-1-カルボキシレート (CAS Nr. 254454-54-1) (150 mg、0.530 mmol)、ヨウ化ニッケル (II) (99 mg、0.32 mmol) (1 S, 2 S)-2-アミノシクロヘキサノール (37 mg、0.32 mmol) 及びナトリウム ビス (トリメチルシリル) アミド (1.06 mL、1.06 mmol) の溶液を、密封管中、80℃で1時間攪拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮して残留物を与え、これを分取 HPLC (TFA 条件) により精製して、tert-ブチル 3-[4-(3-フルオロプロピル)フェニル] アゼチジン-1-カルボキシレート (82 mg、46%) を無色の油状物として生成した。MS (ESI): $m/z = 238.1$ $[M-C_4H_8+H]^+$ 。

30

【0601】

BB88

2-(アゼチジン-3-イル)-5-(2,4-ジクロロフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール

化合物 tert-ブチル 3-[[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]カルバモイル]アゼチジン-1-カルボキシレート (800.0 mg、2.06 mmol) を、ポリリン酸 (5 mL) に懸濁し、混合物を180℃で2時間攪拌した。混合物を氷アンモニア (100 mL) に注ぎ、10分間攪拌し、次に EtOAc で3回抽出し (100 mL 各々)、合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。残留物を、逆フラッシュカラムクロマトグラフィー (0.1% v/v FFA) により精製して、所望の生成物を (130 mg、17%) を淡褐色の油状物として与えた。MS (ESI): $m/z = 270.4$ $[M+H]^+$ 。

40

【0602】

中間体:

tert-ブチル 3-[[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]カルバモイル]アゼチジン-1-カルボキシレート

DMF (20 mL) 中の 1-Boc-アゼチジン-3-カルボン酸 (490.68 mg、2.44 mmol、CAS RN 142253-55-2) 及び 2,4-ジクロロベンズヒドラジド (500.0 mg、2.44 mmol、CAS RN 5814-06-2)、DIPEA (1.27 mL、7.3

50

2 mmol) の溶液に、 T_3P (1122.42 mg、4.88 mmol、EtOAc 中 50%) を加え、混合物を 80℃ で 12 時間攪拌した。混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、 $NaHCO_3$ (100 mL) 及びブラインで洗浄し、次に Na_2SO_4 で乾燥し、エバポレーションして、粗生成物 (800 mg、84.5%) を淡褐色の油状物として与えた。MS (ESI): $m/z = 332.4$ [$M - C_4H_8 + H$]⁺。

【0603】

BB89

3- (アゼチジン-3-イル) -1- (2, 4-ジクロロフェニル) ピラゾール、トリフルオロ酢酸塩

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 3- [1- (2, 4-ジクロロフェニル) ピラゾール-3-イル] アゼチジン-1-カルボキシレート (350.0 mg、0.950 mmol) の溶液に、TFA (1.0 mL、0.950 mmol) を加え、混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮して、所望の生成物を黄色の油状物として与えた (350 mg、96.4%)。MS (ESI): $m/z = 268.1$ [$M + H$]⁺。

【0604】

中間体:

a) tert-ブチル 3- [メトキシ (メチル) カルバモイル] アゼチジン-1-カルボキシレート

DCM (200 mL) 中の 1-BOC-アゼチジン-3-カルボン酸 (10.0 g、49.7 mmol、CAS RN 142253-55-2) の溶液に、CDI (8.06 g、49.7 mmol) を加え、混合物を 20℃ で 1 時間攪拌し、次に TEA (13.85 mL、99.39 mmol) 及び O, N-ジメチルヒドロキシルアミン HCl 塩 (5.82 g、59.64 mmol、CAS RN 6638-79-5) を加え、混合物を 20℃ で 15 時間攪拌し、次に混合物を Na_2CO_3 水溶液及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を淡黄色の油状物として与え (12 g)、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。

【0605】

b) tert-ブチル 3-アセチルアゼチジン-1-カルボキシレート

THF (30 mL) 中の tert-ブチル 3- [メトキシ (メチル) カルバモイル] アゼチジン-1-カルボキシレート (1000.0 mg、4.09 mmol) の溶液に、MeMgBr / THF (1.77 mL、3 M) を 0℃ で加え、混合物を 20℃ で 2 時間攪拌し、次に混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (30 mL 3 回) で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、所望の生成物を淡黄色の油状物として与えた (810 mg、99.3%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 4.05$ (br d, $J = 7.4$ Hz, 4H), 3.48 - 3.34 (m, 1H), 2.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 1.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 9H)。

【0606】

c) tert-ブチル 3- [(E) -3- (ジメチルアミノ) プロパ-2-エノイル] アゼチジン-1-カルボキシレート

N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (10.0 mL) 中の tert-ブチル 3-アセチルアゼチジン-1-カルボキシレート (500.0 mg、2.51 mmol) の溶液を、110℃ で 12 時間攪拌し、混合物を濃縮して、標記化合物を黄色の油状物として与えた (640 mg、2.52 mmol)。MS (ESI): $m/z = 199.2$ [$M - C_4H_8 + H$]⁺。

【0607】

d) tert-ブチル 3- [1- (2, 4-ジクロロフェニル) ピラゾール-3-イル] アゼチジン-1-カルボキシレート

EtOH (30 mL) 中の tert-ブチル 3- [(E) -3- (ジメチルアミノ) プロパ-2-エノイル] アゼチジン-1-カルボキシレート (500.0 mg、1.97 mmol) 及び 2, 4-ジクロロベンゾヒドラジド塩酸塩 (474.78 mg、1.97 mmol) の溶

10

20

30

40

50

液を、80℃で12時間攪拌し、混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（PE：EtOAc＝20：1～3：1）により精製して、所望の生成物を（450mg、62.2%）を黄色の油状物として与えた。MS（ESI）： m/z ＝368.1 $[M+H]^+$ 。

【0608】

BB90

3-〔4-（2，2-ジメチルプロピル）フェニル〕アゼチジン、トリフルオロ酢酸塩

DCM（10mL）中のtert-ブチル 3-〔4-（2，2-ジメチルプロピル）フェニル〕アゼチジン-1-カルボキシレート（500.0mg、1.65mmol）の溶液に、TFA（2.0mL）を加え、混合物を20℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を淡黄色の油状物として与えた（520mg）。MS（ESI）： m/z ＝204.2 $[M+H]^+$ 。

【0609】

中間体：

a) 1-ブロモ-4-（2，2-ジメチルプロピル）ベンゼン

酢酸（10mL）中の2，2-ジメチルプロピルベンゼン（500.0mg、3.37mmol、CAS RN 1007-26-7）の溶液に、臭素（0.17mL、3.37mmol）を加えた。混合物を暗所で20℃で12時間攪拌し、次に混合物を飽和Na₂SO₃水溶液（30mL）に注ぎ、EtOAcで3回抽出した（10mL 各々）。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、粗生成物を淡黄色の油状物として与えた（600mg、78.3%）、それをさらに精製することなく次の工程で用いた。

【0610】

b) tert-ブチル 3-〔4-（2，2-ジメチルプロピル）フェニル〕アゼチジン-1-カルボキシレート

攪拌子を備えた40mLのバイアルに、tert-ブチル 3-ブロモアゼチジン-1-カルボキシレート（519.75mg、2.2mmol、CAS RN 1064194-10-0）、1-ブロモ-4-（2，2-ジメチルプロピル）ベンゼン（500.0mg、2.2mmol）、Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆（24.68mg、0.020mmol、CAS RN 870987-63-6）、NiCl₂-グリム（2.42mg、0.010mmol、CAS RN 29046-78-4）、4-tert-ブチル-2-（4-tert-ブチル-2-ピリジル）ピリジン（3.54mg、0.010mmol、CAS RN 69641-93-6）、ビス（トリメチルシリル）シリル-トリメチル-シラン（547.37mg、2.2mmol、CAS RN 1873-77-4）及びNa₂CO₃（466.63mg、4.4mmol）、次にDME（20mL）を加えた。バイアルを密封し、窒素下に置いた。反応混合物を攪拌し、反応温度を25℃で14時間保持するための冷却ファンを備えた34Wの青色LEDランプ（7cmの距離）で照射した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、逆フラッシュ（0.1% v/v FFA）により精製して、所望の生成物を（500mg、74.8%）を淡黄色の油状物として与えた。MS（ESI）： m/z ＝248.2 $[M-C_4H_8+H]^+$ 。

【0611】

BB91

（4aR，8aS）-6-〔3-〔4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル〕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-（4-ブロモフェニル）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（200.0mg、0.510mmol、実施例110）及びPdCl₂(dppf) DCM（35.56mg、0.050mmol）の溶液に、酢酸カリウム（149.36mg、1.52mmol）及びビス（ピナコラト）ジボロン（193.23mg、0.760mmol）を加え、反応混合物を窒素でパージし、90℃で12時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮して黄色の残留物を得、これを逆フラッシュ

10

20

30

40

50

クロマトグラフィー（0.1% v/v FA）により精製して、所望の生成物を（140 mg、0.320 mmol、62.5%）を淡黄色の固体として与えた。MS（ESI）： $m/z = 442.3$ [M+H]⁺。

【0612】

BB92

2-ブロモ-N-エチル-5-メチル-ベンズアミド

DMF（10 mL）中の2-ブロモ-5-メチル安息香酸（500.0 mg、2.33 mmol、CAS RN 6967-82-4）及びHOBt（534.11 mg、3.49 mmol）、EDCI（541.43 mg、3.49 mmol）及びDIPEA（1.21 mL、6.98 mmol）の溶液に、エチルアミン塩酸塩（227.51 mg、2.79 mmol）を加え、混合物を20℃で12時間攪拌した。次に、混合物を飽和Na₂CO₃水溶液（50 mL）に注ぎ、EtOAcで3回抽出した（20 mL 各々）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、所望の生成物を淡黄色の固体として与えた（450 mg、79.9%）。MS（ESI）： $m/z = 242.0$ [M+H]⁺。

【0613】

BB93

アゼチジン-3-イルビス（4-フルオロフェニル）メタノール

アルゴン下、還流コンデンサーを備えた乾燥した100 mLの2口丸底フラスコに、THF（18.6 mL）及び1-（tert-ブチル）3-メチル アゼチジン-1,3-ジカルボキシラート（800 mg、746 µL、3.72 mmol、CAS RN 610791-05-4）を入れた。混合物をアルゴンで5分間パージし、0℃まで冷却した。次に、（4-フルオロフェニル）マグネシウムブロミド、THF中0.8 M溶液（18.6 mL、14.9 mmol）を10分かけて加えた。添加完了後、反応混合物を17時間、85℃（油浴）まで加熱した。反応物を水（5 mL）でクエンチし、EtOAc（10 mL）で希釈し、得られたスラリーを15分間攪拌した。水を加え、混合物を、水相が無色の溶液になるまで2 M HCl（20 mL）で酸性化した。相を分離し、水相をEtOAc（100 mL）で抽出した。pHを7に調整し、水相をEtOAcで4回抽出した。合わせた有機層を約50 mLに濃縮した。沈殿物を形成し、フラスコを4℃まで冷却した。沈殿物を濾過し、白色の固体を少量のEtOAcで洗浄して、標記化合物を生成した（317 mg、31%）。MS（ESI）： $m/z = 276.2$ [M+H]⁺。

【0614】

BB94

3-（1-（2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）アゼチジン-2,2,2-トリフルオロ酢酸

トリフルオロ酢酸（400 mg、270 µL、3.51 mmol）を、DCM（1.03 mL）中のtert-ブチル 3-（1-（2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）アゼチジン-1-カルボキシラート（78.4 mg、206 µmol）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て、この化合物を淡黄色の油状物として与えた（134 mg、100%）。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で用いた。MS（ESI）： $m/z = 280.1$ [M+H]⁺。

【0615】

中間体

tert-ブチル 3-（1-（2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）アゼチジン-1-カルボキシラート

DCM（12.7 mL）中の2-クロロ-4-（トリフルオロメチル）フェノール（500 mg、340 µL、2.54 mmol）、tert-ブチル 3-（1-ヒドロキシエチル）アゼチジン-1-カルボキシラート（512 mg、2.54 mmol、CAS RN 1138331-90-4）及びトリフェニルホスフィン（734 mg、2.8 mmol）の溶液に、DIAD（566 mg、544 µL、2.8 mmol）を0℃で滴加し、反応物を0℃で10分間、そして室温で6時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液（20 mL）の添加によりクエン

10

20

30

40

50

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で乾燥し、濾過し、そして4℃で4日間保存した。粗生成物を濃縮乾固し、Isolute（登録商標）に固定化し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘプタン中EtOAc 0～30%の勾配で溶離する）により精製して、標記化合物を微油状物として与えた（497mg、48.9%）。MS（ESI）：*m/z* = 324.1 [M-C₄H₈+H]⁺。

【0616】

BB95

4-（1-（2-クロロ-4-フルオロフェノキシ）-2,2,2-トリフルオロエチル）ピペリジン塩酸塩

塩酸（ジオキサン中4M）（174μL、695μmol）を、ジオキサン（435μL）中のtert-ブチル 4-（1-（2-クロロ-4-フルオロフェノキシ）-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（17.9mg、43.5μmol）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て、所望の化合物を淡黄色の油状物として与えた（15mg、95%）。粗生成物をさらに精製することなく次の工程で用いた。MS（ESI）：*m/z* = 312.1 [M+H]⁺。

【0617】

中間体

a) tert-ブチル 4-（1-（2-クロロ-4-フルオロフェノキシ）-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

Tert-ブチル 4-（2,2,2-トリフルオロ-1-（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）エチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（126mg、303μmol）、2-クロロ-4-フルオロフェノール（48.9mg、36.4μL、334μmol）及び炭酸セシウム（109mg、334μmol）を、DMF（1.52mL）に懸濁し、室温で20時間攪拌した。次に、反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そして真空中で濃縮した。残留物をIsolute（登録商標）に固定化し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘプタン中EtOAc 0～30%の勾配）により精製して、標記化合物を無色の油状物として与えた（20mg、15%）。MS（ESI）：*m/z* = 356.1 [M-C₄H₈+H]⁺。

【0618】

b) Tert-ブチル 4-（2,2,2-トリフルオロ-1-（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）エチル）ピペリジン-1-カルボキシレート

マイクロ波バイアルに、tert-ブチル 4-（2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（100mg、353μmol、CAS RN 184042-83-9）を入れた。バイアルをアルゴン下に置き、DCM（1.76mL）を加え、そして0℃まで冷却した。ピリジン（33.5mg、34.3μL、424μmol）を加え、続いてトリフルオロメタンスルホン酸無水物（110mg、65.6μL、388μmol）を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、次に水でクエンチした。混合物を分離し、有機相を水で洗浄し、DCMで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮して、所望の化合物を黄色の油状物として与えた（126mg、85.9%）。この化合物をさらに精製することなく次の工程で用いた。

【0619】

BB96

3-（ビス（4-フルオロフェニル）メチル）アゼチジン

MeOH（777μL）中の3-（ビス（4-フルオロフェニル）メチレン）アゼチジン（20mg、77.7μmol）の溶液を排気し、アルゴンで5回逆充填した。アルゴン雰囲気下、Pd-C（4.14mg、3.89μmol）を加え、雰囲気を水素に3回代えた。反応物を水素雰囲気（バルーン）下、1barで19時間攪拌した。雰囲気をアルゴンに代え、反応混合物をDicaliteのパッドで濾過した。フィルターケーキをMeOHで洗浄した。濾液を濃縮して、所望の化合物を黄色の固体として与えた（20.1mg、94.7%）

10

20

30

40

50

、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。MS (ESI) : $m/z = 260.2$ [M+H]⁺。

【0620】

中間体

3-(ビス(4-フルオロフェニル)メチレン)アゼチジン

DCM (2.22 mL) 中のアゼチジン-3-イルビス(4-フルオロフェニル)メタノール (244 mg、886 μ mol、BB93) の懸濁液に、TFA (2.22 mL) を加え、混合物を3.5時間攪拌した。これが均質な溶液を与えた。反応物を蒸発乾固した。得られた残留物をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で2回、次にブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濾過した。濾液を真空中で濃縮乾固し、残留物をEtOAc/n-ヘプタンでトリチュレートし、そして濾過した。これが標記化合物を白色の固体として与えた (20 mg、8.3%)。MS (ESI) : $m/z = 258.2$ [M+H]⁺。

10

【0621】

BB97

3-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)アゼチジン 2,2,2-トリフルオロ酢酸

DCM (1 mL) 中のtert-ブチル 3-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)アゼチジン-1-カルボキシラート (93 mg、256 μ mol) の溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸 (467 mg、316 μ L、4.1 mmol) を加え、反応物を室温で20時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、所望の化合物を無色の油状物として与えた (112.8 mg、99%)、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。MS (ESI) : $m/z = 264.1$ [M+H]⁺。

20

【0622】

中間体

a) tert-ブチル 3-(1-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)アゼチジン-1-カルボキシラート

DCM (2.8 mL) 中の2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール (100 mg、69.9 μ L、CAS RN 77227-78-2)、tert-ブチル 3-(1-ヒドロキシエチル)アゼチジン-1-カルボキシラート (112 mg、555 μ mol、CAS RN 1138331-90-4) 及びトリフェニルホスフィン (160 mg、611 μ mol) の溶液に、DIAD (124 mg、119 μ L、611 μ mol) を滴加し、反応物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液の添加によりクエンチした。相を分離し、水相をDCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残留物をIsoluteに固定化し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (n-ヘプタン中EtOAc 0~20%の勾配) により精製して、所望の化合物を無色の油状物として与えた (93 mg、43.8%)。MS (ESI) : $m/z = 308.1$ [M-C₄H₈+H]⁺。

30

【0623】

BB98

3-(1-(4-トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)アゼチジン 2,2,2-トリフルオロ酢酸

BB97と同様にして、BB98を4-(トリフルオロメチル)フェノール及びtert-ブチル 3-(1-ヒドロキシエチル)アゼチジン-1-カルボキシラートから生成した。この化合物をさらに精製することなく次の工程で用いた。

40

【0624】

BB99

(S又はR)-4-((4-フルオロフェニル)(3-メトキシフェニル)メチル)ピペリジン

MeOH (5 mL) 中の4-[(4-フルオロフェニル)-(3-メトキシフェニル)メ

50

チル] ピペリジン (760 mg、2.54 mmol) の溶液を、SFC分離により精製して、4-[(S又はR)-(4-フルオロフェニル)-(3-メトキシフェニル)メチル] ピペリジン (128 mg、0.43 mmol、17%) を淡黄色の半固体として与えた；MS (ESI) : $m/z = 300.1$ [M+H]⁺；及び4-[(R又はS)-(4-フルオロフェニル)-(3-メトキシフェニル)メチル] ピペリジン (170 mg、0.57 mmol、22%) を淡黄色の半固体として与えた；MS (ESI) : $m/z = 300.1$ [M+H]⁺。

【0625】

中間体

a) tert-ブチル 4-[(4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)(3-メトキシフェニル)メチル] ピペリジン-1-カルボキシラート

10

THF (40 mL) 中の3-ブロモアニソール (487 mg、2.6 mmol) の溶液に、ブチルリチウム (1.5 mL、3.75 mmol、2.5 M) を-78℃で加えた。1時間攪拌した後、tert-ブチル 4-(4-フルオロベンゾイル) ピペリジン-1-カルボキシラート (CAS RN 160296-40-2；800 mg、2.6 mmol) を、混合物に加え、攪拌を-78℃で1時間続けた。次に、反応物を25℃まで温め、さらに13時間攪拌した。反応物をNH₄Cl (飽和水溶液、50 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、所望の化合物 (1100 mg、63%) を黄色の油状物として与えた。MS (ESI) : $m/z = 438.1$ [M+Na]⁺。

20

【0626】

b) 4-[(4-フルオロフェニル)(3-メトキシフェニル)メチレン] ピペリジン トリフルオロ酢酸

DCM (10 mL) 中のtert-ブチル 4-[(4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)(3-メトキシフェニル)メチル] ピペリジン-1-カルボキシラート (1.1 g、1.64 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (5.0 mL、65 mmol) の溶液を、25℃で5時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮した。残留物をEtOAc (50 mL) に溶解し、Na₂CO₃ (水溶液、10%、50 mL) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮した。得られた油状物を、分取HPLC (添加剤としてTFA) により精製して、4-[(4-フルオロフェニル)(3-メトキシフェニル)メチレン] ピペリジン (TFA塩、430 mg、39%) を白色の固体として与えた。MS (ESI) : $m/z = 298.1$ [M+H]⁺。

30

【0627】

c) 4-[(4-フルオロフェニル)(3-メトキシフェニル)メチル] ピペリジン トリフルオロ酢酸

THF (10 mL) 中の4-[(4-フルオロフェニル)(3-メトキシフェニル)メチレン] ピペリジン (410 mg、1.38 mmol) 及びPd/C (100 mg、1.38 mmol) の溶液を、H₂ (760 mmHg) 下、25℃で16時間攪拌した。反応混合物をCeliteに通して濾過し、次に真空下で濃縮して、4-[(4-フルオロフェニル)(3-メトキシフェニル)メチル] ピペリジン (TFA塩、260 mg、59%) を黄色の油状物として与えた。MS (ESI) : $m/z = 300.1$ [M+H]⁺。

40

【0628】

BB100

(R又はS)-4-[(4-フルオロフェニル)(3-メトキシフェニル)メチル] ピペリジン

MeOH (5 mL) 中の4-[(4-フルオロフェニル)-(3-メトキシフェニル)メチル] ピペリジン (BB99、中間体c、760 mg、2.54 mmol) の溶液を、SFC分離により精製して、4-[(S又はR)-(4-フルオロフェニル)-(3-メトキシフェニル)メチル] ピペリジン (128 mg、17%) を淡黄色の半固体として与えた；LCMS : 300.1 [M+H]⁺；及び4-[(R又はS)-(4-フルオロフェニル

50

)- (3-メトキシフェニル) メチル] ピペリジン又は4- [(S)- (4-フルオロフェニル)- (3-メトキシフェニル) メチル] ピペリジン (170 mg、22%) を淡黄色の半固体として与えた; MS (ESI): $m/z = 300.1$ [M+H]⁺。

【0629】

BB101

(S又はR)-4- ((3-メトキシフェニル) (フェニル) メチル) ピペリジン

MeOH (5 mL) 中の4- [(3-メトキシフェニル)-フェニル-メチル] ピペリジン (960 mg、3.41 mmol) の溶液を、添加剤としてTFAを用いて分取HPLCにより精製して、4- [- (3-メトキシフェニル)-フェニル-メチル] ピペリジンをそのTFA塩として与えた (1260 mg)。4- [- (3-メトキシフェニル)-フェニル-メチル] ピペリジンTFA塩 (1260 mg) を、SFC分離により精製して、(S又はR)-4- ((3-メトキシフェニル) (フェニル) メチル) ピペリジン (443 mg、45%) を淡黄色の固体として与えた; MS (ESI): $m/z = 282.2$ [M+H]⁺; 及び(R又はS)-4- ((3-メトキシフェニル) (フェニル) メチル) ピペリジン (383 mg、39%) を黄色の固体として与えた; MS (ESI): $m/z = 282.2$ [M+H]⁺。

【0630】

中間体

4- ((3-メトキシフェニル) (フェニル) メチル) ピペリジン

標記化合物を、中間体1- [(4-フルオロフェニル)-フェニル-メチル] ピペラジン (CAS RN 27064-89-7) と同様にして調製し、3-ブロモアニソール及びtert-ブチル 4-ベンゾイルピペリジン-1-カルボキシレート (CAS RN 922504-27-6) から出発して、標記化合物を淡黄色の半固体として与えた。MS (ESI): $m/z = 282.1$ [M+H]⁺。

【0631】

BB102

(R又はS)-4- ((3-メトキシフェニル) (フェニル) メチル) ピペリジン

MeOH (5 mL) 中の4- [(3-メトキシフェニル)-フェニル-メチル] ピペリジン (BB101、中間体、960 mg、3.41 mmol) の溶液を、添加剤としてTFAを用いて分取HPLCにより精製して、4- [- (3-メトキシフェニル)-フェニル-メチル] ピペリジンをそのTFA塩として与えた (1260 mg)。4- [- (3-メトキシフェニル)-フェニル-メチル] ピペリジン TFA塩 (1260 mg) を、SFC分離により精製して、(S又はR)-4- ((3-メトキシフェニル) (フェニル) メチル) ピペリジン (443 mg、45%) を淡黄色の固体として与えた; MS (ESI): $m/z = 282.2$ [M+H]⁺; 及び(R又はS)-4- ((3-メトキシフェニル) (フェニル) メチル) ピペリジン (383 mg、39%) を黄色の固体として与えた; MS (ESI): $m/z = 282.2$ [M+H]⁺。

【0632】

BB103

(S又はR)-4- ((3- (2-フルオロエトキシ) フェニル) (フェニル) メチル) ピペリジン

MeOH (5 mL) 中の4- [[3- (2-フルオロエトキシ) フェニル]-フェニル-メチル] ピペリジン (800 mg、2.55 mmol) の溶液を、SFC分離により精製して、(S又はR)-4- ((3- (2-フルオロエトキシ) フェニル) (フェニル) メチル) ピペリジン (214 mg、27%) を白色の固体として与えた; MS (ESI): $m/z = 314.1$ [M+H]⁺; 及び(R又はS)-4- ((3- (2-フルオロエトキシ) フェニル) (フェニル) メチル) ピペリジン (305 mg、38%) を白色の固体として与えた; MS (ESI): $m/z = 314.1$ [M+H]⁺。

【0633】

中間体

10

20

30

40

50

4-((3-(2-フルオロエトキシ)フェニル)(フェニル)メチル)ピペリジン

標記化合物を、中間体1-[(4-フルオロフェニル)-フェニル-メチル]ピペラジン(CAS RN 27064-89-7)と同様にして調製し、1-ブromo-3-(2-フルオロエトキシ)ベンゼン(CAS RN 132837-02-6)及びtert-ブチル 4-ベンゾイルピペリジン-1-カルボキシラート(CAS RN 922504-27-6)から出発して、標記化合物を無色の油状物として与えた。MS (ESI): $m/z = 314.1$ [M+H]⁺。

【0634】

BB104(S又はR)-4-((4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル)ピペリジン

MeOH (10 mL) 中の4-[(4-フルオロフェニル)-フェニル-メチル]ピペリジン TFA 塩 (690 mg、1.8 mmol) の溶液を、SFC 分離により精製して、(S又はR)-4-((4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル)ピペリジン (172 mg、35%) を淡黄色の固体として与えた；MS (ESI): $m/z = 270.1$ [M+H]⁺；及び(R又はS)-4-((4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル)ピペリジン。(R又はS)-4-((4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル)ピペリジンをEtOAc (15 mL) に溶解し、Na₂CO₃ (5 mL、水溶液、30%) 及び水 (5 mL) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残留物を凍結乾燥して、(R又はS)-4-((4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル)ピペリジン (227 mg、46%) を淡黄色の固体として与えた。MS (ESI): $m/z = 270.1$ [M+H]⁺。

【0635】

中間体a) tert-ブチル 4-[(4-フルオロフェニル)-ヒドロキシーフェニル-メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート

-78℃に冷却したTHF (20 mL) 中の4-ブromofluorobenzene (2 g、11.4 mmol) の溶液に、n-ブチルリチウム (5.81 mL、14.51 mmol) を滴加し、反応混合物を30分間攪拌し、次に、THF (15 mL) 中のtert-ブチル 4-ベンゾイルピペリジン-1-カルボキシラート (CAS RN 922504-27-6; 3 g、10.37 mmol) の溶液を、混合物に加え、これを-78℃で2時間攪拌した。混合物を室温まで放温し、飽和NH₄Cl水溶液 (50 mL) の溶液に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄ で乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC (Gemini NX column) により精製して、標記化合物を (1.18 g、29%) を無色の固体として与えた。MS: 312.1 [M-C₄H₈-H₂O+H]⁺。

【0636】

b) 4-[(4-フルオロフェニル)-フェニル-メチレン]ピペリジン

DCM (10 mL) 中のtert-ブチル 4-[(4-フルオロフェニル)-ヒドロキシーフェニル-メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート (0.7 g、1.82 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.4 mL、18.16 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、粗製の標記化合物を (0.3 g、62%) を淡黄色の固体として与えた。MS: 268.0 [M+H]⁺。

【0637】

c) 4-[(4-フルオロフェニル)-フェニル-メチル]ピペリジン トリフルオロ酢酸

THF (100 mL) 中の4-[(4-フルオロフェニル)-フェニル-メチレン]ピペリジン (1600 mg、5.98 mmol) 及びPd/C (300 mg、5.98 mmol) の溶液を、H₂ 雰囲気 (760 mmHg) 下、室温で16時間攪拌した。懸濁液を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を、添加剤としてTFAを用いて分取HPLCにより精製して、標記化合物を2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩 (700 mg、29%) として、白色の固体として得た。MS (ESI): $m/z = 270.1$ [M+H]⁺。

【0638】

BB105

10

20

30

40

50

(S又はR) - 4 - ((4-フルオロフェニル) (p-トリル) メチル) ピペリジン

4 - [(4-フルオロフェニル) - (p-トリル) メチル] ピペリジン (870 mg、3.07 mmol) の溶液を、SFC (方法: Column DAICEL CHIRALPAK AD 250 mm * 30 mm、5 μ m、条件 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ IPA、開始B 35、終了B 35、勾配時間 (分) 4.9分; 110分、100% B 保持時間 (分) 0; 流量 (mL/分) 60) により分離して、(R又はS) - 4 - [(4-フルオロフェニル) (p-トリル) メチル] ピペリジンを与えた (253 mg、28%; MS (ESI): $m/z = 284.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$) 及び (S又はR) - 4 - [(4-フルオロフェニル) (p-トリル) メチル] ピペリジンを与えた (356 mg、収率40%; MS (ESI): $m/z = 284.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$)。

10

【0639】

中間体a) tert-ブチル 4 - ((4-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) (p-トリル) メチル) ピペリジン-1-カルボキシラート

THF (40 mL) 中の4-ブプロモトルエン (1.70 g、9.94 mmol) の-78℃で攪拌した溶液に、ブチルリチウム溶液 (5.57 mL、13.9 mmol) を加えた。1時間攪拌した後、tert-ブチル 4 - (4-フルオロベンゾイル) ピペリジン-1-カルボキシラート (CAS RN 160296-40-2; 3.05 g、9.94 mmol) を混合物に加え、攪拌を-78℃で1時間続けた。次に、反応物を25℃まで温め、さらに13時間攪拌した。反応物を NH_4Cl (飽和水溶液、50 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、所望の化合物を淡黄色の油状物として与えた (2.85 g、71%)。MS (ESI): $m/z = 422.1$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

20

【0640】

b) 4 - [(4-フルオロフェニル) - (p-トリル) メチレン] ピペリジン

DCM (20 mL) 中のtert-ブチル 4 - [(4-フルオロフェニル) -ヒドロキシー (p-トリル) メチル] ピペリジン-1-カルボキシラート (2.83 g、7.08 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (11 mL、142 mmol) の溶液を、25℃で3時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC (添加剤としてTFA) により精製して、標記化合物を淡黄色の半固体として与えた (1.36 mg、67%)。MS (ESI): $m/z = 282.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

【0641】

c) 4 - [(4-フルオロフェニル) - (p-トリル) メチル] ピペリジン トリフルオロ酢酸

DMF (50 mL) 中の4 - [(4-フルオロフェニル) - (p-トリル) メチレン] ピペリジン (1.36 g、4.83 mmol) 及びPd/C (300 mg) の溶液を、 H_2 (2280 mmHg) 下、25℃で16時間攪拌した。反応溶液をCeliteに通して濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC (添加剤としてTFA) により精製して、所望の化合物を白色の半固体として与えた (TFA塩、870 mg、45%)。MS (ESI): $m/z = 284.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

【0642】

BB106(R又はS) - 4 - ((4 - (2-フルオロエトキシ) フェニル) (フェニル) メチル) ピペリジン

MeOH (5 mL) 中の4 - [[4 - (2-フルオロエトキシ) フェニル] -フェニル-メチル] ピペリジン (800 mg、2.55 mmol) の溶液を精製し、そして鏡像異性体をSFCにより分離して、(S又はR) - 4 - [[4 - (2-フルオロエトキシ) フェニル] -フェニル-メチル] ピペリジン (279 mg、0.89 mmol、35%) を白色の固体として与えた; MS (ESI): $m/z = 314.2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$; 及び (R又はS) - 4 - [[4 - (2-フルオロエトキシ) フェニル] -フェニル-メチル] ピペリジン (

50

373 mg、47%)を白色の固体として与えた。MS (ESI) : $m/z = 314.1$ [M+H]⁺。

【0643】

中間体

4-((4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)(フェニル)メチル)ピペリジン

標記化合物を、中間体1-[(4-フルオロフェニル)-フェニル-メチル]ピペラジン (CAS RN 27064-89-7)と同様にして調製し、1-ブロモ-4-(2-フルオロエトキシ)ベンゼン (CAS RN 332-47-8)及びtert-ブチル 4-ベンゾイルピペリジン-1-カルボキシレート (CAS RN 922504-27-6)から出発して、標記化合物を無色の油状物として与えた。MS (ESI) : $m/z = 314.1$ [M+H]⁺。

【0644】

BB107

(S又はR)-4-[(4-フルオロフェニル)-(4-メトキシフェニル)メチル]ピペリジン

MeOH (5 mL)中の4-[(4-フルオロフェニル)-(4-メトキシフェニル)メチル]ピペリジン (930 mg、3.11 mmol)の溶液を、SFC分離により精製して、(S又はR)-4-[(4-フルオロフェニル)-(4-メトキシフェニル)メチル]ピペリジン (277 mg、0.93 mmol、27%)を淡黄色の半固体として与えた；MS (ESI) : $m/z = 300.1$ [M+H]⁺；及び(R又はS)-4-[(4-フルオロフェニル)-(4-メトキシフェニル)メチル]ピペリジン (291 mg、30%)を淡黄色の半固体として与えた；MS (ESI) : $m/z = 300.1$ [M+H]⁺。

【0645】

中間体

4-[(4-フルオロフェニル)-(4-メトキシフェニル)メチル]ピペリジン

標記化合物を中間体1-[(4-フルオロフェニル)-フェニル-メチル]ピペラジン (CAS RN 27064-89-7)と同様にして調製し、1-ブロモ-4-メトキシベンゼン (CAS RN 104-92-7)及びtert-ブチル 4-ベンゾイルピペリジン-1-カルボキシレート (CAS RN 922504-27-6)から出発して、標記化合物を無色の半固体として与えた。MS (ESI) : $m/z = 300.1$ [M+H]⁺。

【0646】

BB108

(R又はS)-4-((4-フルオロフェニル)(p-トリル)メチル)ピペリジン

4-[(4-フルオロフェニル)-(p-トリル)メチル]ピペリジン (870 mg、3.07 mmol、BB105、中間体c)の溶液を、SFC (方法：Column DAICEL CHIRALPAK AD 250 mm×30 mm、5 µm、条件 0.1% NH₃・H₂O IPA、開始B 35、終了B 35、勾配時間 (分) 4.9分；110分、100% B 保持時間 (分) 0；流量 (mL/分) 60)により分離して、(R又はS)-4-[(4-フルオロフェニル)(p-トリル)メチル]ピペリジンを与えた (253 mg、28%)；MS (ESI) : $m/z = 284.1$ [M+H]⁺；及び(S又はR)-4-[(4-フルオロフェニル)(p-トリル)メチル]ピペリジンを与えた (356 mg、40%)。MS (ESI) : $m/z = 284.1$ [M+H]⁺。

【0647】

BB109

(S又はR)-4-((3,4-ジメトキシフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)ピペリジン

4-((3,4-ジメトキシフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)ピペリジン (900 mg)を、SFC (方法：Column DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm×50 mm、10 µm)、条件 0.1% NH₃・H₂O MeOH、開始B 25、終了B 25 勾配時間 (分) 5.5分：900分、100% B 保持時間 (分) 0、流量 (mL/分) 50 g/分)により分離して、(S又はR)-4-((3,4-ジメトキシフェニル)(

10

20

30

40

50

4-フルオロフェニル)メチル)ピペリジンを与えた(278 mg、29% d)。MS (ESI): $m/z = 330.3$ [M+H]⁺ 及び (R又はS)-4-((3,4-ジメトキシフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)ピペリジン(426 mg、44%; MS (ESI): $m/z = 330.1$ [M+H]⁺)をオフホワイトの固体として与えた。

【0648】

中間体

a) tert-ブチル 4-((3,4-ジメトキシフェニル)(4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

THF (30 mL) 中の4-ブロモベラトロール (CAS RN 2859-78-1; 1.27 g、5.86 mmol) の溶液に、-78℃で撹拌しながらブチルリチウム (3.28 mL、8.2 mmol) を滴加した。撹拌を-78℃で1時間続けた。次に、tert-ブチル 4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-1-カルボキシラート (CAS RN 160296-40-2; 1.80 g、5.86 mmol) を加え、混合物を-78℃で5時間撹拌した。混合物をブライン (50 mL) に注ぎ、EtOAc で2回抽出した (30 mL 各々)。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、所望の化合物を無色の油状物として与えた (2.4 g、91%)。MS (ESI): $m/z = 468.4$ [M+Na]⁺。

【0649】

b) 4-((3,4-ジメトキシフェニル)(4-フルオロフェニル)メチレン)ピペリジン トリフルオロ酢酸

DCM (20 mL) 中のtert-ブチル 4-((3,4-ジメトキシフェニル)(4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシラート (2.4 g、5.4 mmol) とトリフルオロ酢酸 (4.15 mL、53.87 mmol) との混合物を、25℃で4時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、4-((3,4-ジメトキシフェニル)(4-フルオロフェニル)メチレン)ピペリジン (TFA塩、1.7 g、96%) を褐色の油状物として与えた。MS (ESI): $m/z = 328.3$ [M+H]⁺。

【0650】

c) 4-((3,4-ジメトキシフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)ピペリジン

THF (10 mL) 中の4-((3,4-ジメトキシフェニル)(4-フルオロフェニル)メチレン)ピペリジン (1.7 g、5.2 mmol、BB109、中間体b) とPd/C (276 mg、0.260 mmol) との混合物を、H₂ (760 mmHg) 下、25℃で16時間撹拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮して残留物を与え、これを分取HPLC (TFA条件) により精製して、4-((3,4-ジメトキシフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)ピペリジン (900 mg、52%) を白色の固体として与えた。MS (ESI): $m/z = 330.3$ [M+H]⁺。

【0651】

BB110

(R又はS)-4-((3,4-ジメトキシフェニル)(フェニル)メチル)ピペリジン

MeOH (5 mL) 中の4-[(3,4-ジメトキシフェニル)-フェニル-メチル]ピペリジン (900 mg、2.89 mmol) の溶液を、SFC分離により精製して、(S又はR)-((3,4-ジメトキシフェニル)-フェニル-メチル)ピペリジン (326 mg、36%) を白色の固体として与えた; MS (ESI): $m/z = 312.3$ [M+H]⁺; 及び (R又はS)-((3,4-ジメトキシフェニル)-フェニル-メチル)ピペリジン (222 mg、24%) を白色の固体として与えた; MS (ESI): $m/z = 312.3$ [M+H]⁺。

【0652】

中間体

4-[(3,4-ジメトキシフェニル)-フェニル-メチル]ピペリジン

標記化合物を、中間体1-[(4-フルオロフェニル)-フェニル-メチル]ピペラジン (CAS RN 27064-89-7) と同様にして調製し、4-ブロモ-1,2-ジメトキシベ

10

20

30

40

50

ンゼン (CAS RN 2859-78-1) 及びtert-ブチル 4-ベンゾイルピペリジン-1-カルボキシレート (CAS RN 922504-27-6) から出発して、標記化合物を白色の固体として与えた。MS (ESI) : $m/z = 312.3$ [M+H]⁺。

【0653】

BB111

(R又はS)-4-((4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル)ピペリジン

MeOH (10 mL) 中の4-[[4-フルオロフェニル]-フェニル-メチル]ピペリジン TFA塩 (690 mg、1.8 mmol) の溶液を、SFC分離により精製して、(S又はR)-4-((4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル)ピペリジン (172 mg、35%) を淡黄色の固体として MS (ESI) : $m/z = 270.1$ [M+H]⁺；及び (R又はS)-4-((4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル)ピペリジンを与えた。(R又はS)-4-((4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル)ピペリジンを EtOAc (15 mL) に溶解し、Na₂CO₃水溶液 (5 mL、30%) 及び水 (5 mL) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮した。残留物を凍結乾燥して、(R又はS)-4-((4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル)ピペリジン (227 mg、0.84 mmol、46%) を淡黄色の固体として与えた；MS (ESI) : $m/z = 270.1$ [M+H]⁺。

【0654】

BB112

(S又はR)-4-(フェニル(メトリル)メチル)ピペリジン

MeOH (5 mL) 中の4-(フェニル(メトリル)メチル)ピペリジン (730 mg、2.75 mmol) の溶液を、SFC分離により精製して、(S又はR)-4-(フェニル(メトリル)メチル)ピペリジン (221 mg、0.83 mmol、30%) を黄色の半固体として与えた。MS (ESI) : $m/z = 266.2$ [M+H]⁺；及び (R又はS)-4-(フェニル(メトリル)メチル)ピペリジン (228 mg、31%) を黄色の半固体として与えた。MS (ESI) : $m/z = 266.2$ [M+H]⁺。

【0655】

中間体

4-(フェニル(メトリル)メチル)ピペリジン

標記化合物を、中間体1-[[4-フルオロフェニル]-フェニル-メチル]ピペラジン (CAS RN 27064-89-7) と同様にして調製し、1-ブロモ-3-メチル-ベンゼン (CAS RN 591-17-3) 及びtert-ブチル 4-ベンゾイルピペリジン-1-カルボキシレート (CAS RN 922504-27-6) から出発して、標記化合物を淡黄色の固体として与えた。MS (ESI) : $m/z = 266.1$ [M+H]⁺。

【0656】

BB113

(S又はR)-4-((4-(2-フルオロエトキシ)フェニル)(フェニル)メチル)ピペリジン

MeOH (5 mL) 中の4-[[4-(2-フルオロエトキシ)フェニル]-フェニル-メチル]ピペリジン (BB106、中間体；800 mg、2.55 mmol) の溶液を精製し、そしてSFC分離により鏡像異性体を分離して、(S又はR)-4-[[4-(2-フルオロエトキシ)フェニル]-フェニル-メチル]ピペリジン (279 mg、35%) を白色の固体として与えた、MS (ESI) : $m/z = 314.2$ [M+H]⁺；及び (R又はS)-4-[[4-(2-フルオロエトキシ)フェニル]-フェニル-メチル]ピペリジン (373 mg、47%) を白色の固体として与えた；MS (ESI) : $m/z = 314.1$ [M+H]⁺。

【0657】

BB114

(R又はS)-4-(フェニル(メトリル)メチル)ピペリジン

MeOH (5 mL) 中の4-(フェニル(メトリル)メチル)ピペリジン (BB112

10

20

30

40

50

、中間体、730 mg、2.75 mmol) の溶液を精製し、そしてSFCを使用して鏡像異性体を分離して、(S又はR) - 4 - (フェニル (m-トリル) メチル) ピペリジン (221 mg、30%) を黄色の半固体として与えた; MS (ESI) : $m/z = 266.2$ [M+H]⁺; 及び (R又はS) - 4 - (フェニル (m-トリル) メチル) ピペリジン (228 mg、31%) を黄色の半固体として与えた。MS (ESI) : $m/z = 266.2$ [M+H]⁺。

【0658】

BB115

(S又はR) - 4 - (フェニル (p-トリル) メチル) ピペリジン

MeOH (5 mL) 中の4 - (フェニル (p-トリル) メチル) ピペリジン (720 mg、2.71 mmol) の溶液を精製し、そしてSFCを用いて鏡像異性体を分離して、((S又はR) - 4 - (フェニル (p-トリル) メチル) ピペリジン (277 mg、35%) をオフホワイトの固体として与えた; MS (ESI) : $m/z = 266.2$ [M+H]⁺; 及び (R又はS) - 4 - (フェニル (p-トリル) メチル) ピペリジン (313 mg、43%) をオフホワイトの固体として与えた; MS (ESI) : $m/z = 266.2$ [M+H]⁺。

【0659】

中間体

4 - (フェニル (p-トリル) メチル) ピペリジン

標記化合物を中間体1 - [(4-フルオロフェニル) - フェニル - メチル] ピペラジン (CAS RN 27064-89-7) と同様にして調製し、1-ブromo-4-メチル-ベンゼン (CAS RN 106-38-7) 及びtert-ブチル 4-ベンゾイルピペリジン-1-カルボキシレート (CAS RN 922504-27-6) から出発して、標記化合物を白色の固体として与えた、MS (ESI) : $m/z = 266.2$ [M+H]⁺。

【0660】

BB116

(R又はS) - 4 - (フェニル (p-トリル) メチル) ピペリジン

MeOH (5 mL) 中の4 - (フェニル (p-トリル) メチル) ピペリジン (BB117、中間体、720 mg、2.71 mmol) の溶液を精製し、そしてSFCを使用して鏡像異性体を分離して、((S又はR) - 4 - (フェニル (p-トリル) メチル) ピペリジン (277 mg、1.04 mmol、35%) をオフホワイトの固体として与えた; MS (ESI) : $m/z = 266.2$ [M+H]⁺; 及び (R又はS) - 4 - (フェニル (p-トリル) メチル) ピペリジン (313 mg、1.18 mmol、43%) をオフホワイトの固体として与えた; MS (ESI) : $m/z = 266.2$ [M+H]⁺。

【0661】

BB117

3-ベンズヒドリルアゼチジン

THF (20 mL) 中の3 - (ジフェニルメチレン) アゼチジン (800 mg、3.62 mmol) 及びPd/C (1923 mg) の溶液を、H₂ 雰囲気下 (760 mmHg)、25℃で5時間攪拌した。溶液を濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を与え、これを分取HPLC (TFA条件) により精製して、3-ベンズヒドリルアゼチジン (315 mg、37%) を白色の固体として与えた。MS (ESI) : $m/z = 224.1$ [M+H]⁺。

【0662】

中間体

a) tert-ブチル 3 - [メトキシ (メチル) カルバモイル] アゼチジン-1-カルボキシレート

DMF (1000 mL) 中の1-boc-アゼチジン-3-カルボン酸 (CAS RN 142253-55-2; 50 g、248 mmol)、トリエチルアミン (69.3 mL、497 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (33.5 g、248 mmol) 及びEDCl (47.6 g、248 mmol) 及びO, N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (24.24 g、

10

20

30

40

50

248.5 mmol) の混合物を、25℃で16時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して残留物を与え、これをHCl (1M) によりpH=7に中和し、EtOAcで3回抽出した(200 mL 各々)。合わせた有機層をNaHCO₃水溶液(200 mL)で2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル 3-[メトキシ(メチル)カルバモイル]アゼチジン-1-カルボキシラート(55 g、72%)を無色の油状物として与えた。MS (ESI): m/z = 189.1 [M-C₄H₈+H]⁺。

【0663】

b) tert-ブチル 3-ベンゾイルアゼチジン-1-カルボキシラート

THF (600 mL) 中のtert-ブチル 3-[メトキシ(メチル)カルバモイル]アゼチジン-1-カルボキシラート(55 g、225 mmol)の溶液に、0℃で攪拌しながらフェニルマグネシウムブロミド(82 mL、248 mmol)を加え、次に溶液を0℃で3時間攪拌した。溶液を飽和NH₄Cl水溶液(300 mL)に注ぎ、EtOAcで2回抽出した(150 mL 各々)。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、残留物を与え、これをカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc 10:1)により精製して、所望の化合物を淡黄色の固体として与えた(28 g、46%)。MS (ESI): m/z = 206.1 [M-C₄H₈+H]⁺。

【0664】

c) tert-ブチル 3-(ヒドロキシジフェニルメチル)アゼチジン-1-カルボキシラート

THF (20 mL) 中のフェニルマグネシウムブロミド(3.06 mL、9.18 mmol)及びtert-ブチル 3-ベンゾイルアゼチジン-1-カルボキシラート(2.0 g、7.65 mmol)の溶液を、0℃で2時間攪拌した。溶液を飽和NH₄Cl水溶液(50 mL)の添加によりクエンチし、EtOAcで2回抽出した(20 mL 各々)。合わせた有機層を真空中で濃縮して、残留物を与え、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc 5:1)により精製して、所望の化合物を白色の固体として与えた(1.03 g、39%)。MS (ESI): m/z = 362.2 [M+Na]⁺。

【0665】

d) 3-(ジフェニルメチレン)アゼチジントリフルオロ酢酸

DCM (15 mL) 中のtert-ブチル 3-(ヒドロキシジフェニルメチル)アゼチジン-1-カルボキシラート(1.00 g、2.95 mmol)及びTFA(2.27 mL、29.5 mmol)の溶液を、25℃で4時間攪拌した。溶液を真空中で濃縮して、標記化合物を褐色の油状物として与えた(TFA塩、650 mg、99%)。MS (ESI): m/z = 222.1 [M+H]⁺。

【0666】

BB118

(S又はR)-4-((3,4-ジメトキシフェニル)(フェニル)メチル)ピペリジン

MeOH (5 mL) 中の4-[(3,4-ジメトキシフェニル)-フェニル-メチル]ピペリジン(BB110、中間体; 900 mg、2.89 mmol)の溶液を精製し、そしてSFCを使用して鏡像異性体を分離して、(S又はR)-4-[(3,4-ジメトキシフェニル)-フェニル-メチル]ピペリジン(326 mg、1.05 mmol、36%)を白色の固体として与えた; MS (ESI): m/z = 312.3 [M+H]⁺; 及び(R又はS)-4-[(3,4-ジメトキシフェニル)-フェニル-メチル]ピペリジン(222 mg、0.71 mmol、24%)を白色の固体として与えた。MS (ESI): m/z = 312.3 [M+H]⁺。

【0667】

BB119

(R又はS)-4-((3,4-ジメトキシフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)ピペリジン

4-((3,4-ジメトキシフェニル)(4-フルオロフェニル)メチル)ピペリジン(BB109、中間体c; 900 mg)を、SFC(方法: Column DAICEL CHIRALPAK

10

20

30

40

50

AD (250 mm × 50 mm、10 μm)、条件 0.1% NH₃ · H₂O MeOH、開始 B 25、終了 B 25 勾配時間 (分) 5.5 分 : 900 分、100% B 保持時間 (分) 0、流量 (mL/分) 50 g/分) により分離して、(S又はR) - 4 - ((3, 4-ジメトキシフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) ピペリジン (278 mg、29% ; MS (ESI) : m/z = 330.3 [M+H]⁺) 及び (R又はS) - 4 - ((3, 4-ジメトキシフェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) ピペリジン (426 mg、44% ; MS (ESI) : m/z = 330.1 [M+H]⁺) をオフホワイトの固体として与えた。

【0668】

BB120

(R又はS) - 4 - [(4-フルオロフェニル) - (4-メトキシフェニル) メチル] ピペリジン

MeOH (5 mL) 中の 4 - [(4-フルオロフェニル) - (4-メトキシフェニル) メチル] ピペリジン (BB107、中間体 ; 930 mg、3.11 mmol) の溶液を精製し、そして SFC を使用して鏡像異性体を分離して、(S又はR) - 4 - [(4-フルオロフェニル) - (4-メトキシフェニル) メチル] ピペリジン (277 mg、27%) を淡黄色の半固体として与えた ; MS (ESI) : m/z = 300.1 [M+H]⁺ ; 及び (R又はS) - 4 - [(4-フルオロフェニル) - (4-メトキシフェニル) メチル] ピペリジン (291 mg、30%) を淡黄色の半固体として与えた ; MS (ESI) : m/z = 300.1 [M+H]⁺。

【0669】

BB121

(R又はS) - 4 - ((4 - (2-フルオロエトキシ) フェニル) (4-フルオロフェニル) メチル) ピペリジン

MeOH (5 mL) 中の 4 - [[4 - (2-フルオロエトキシ) フェニル] - (4-フルオロフェニル) メチル] ピペリジン (700 mg、2.11 mmol) の溶液を精製し、そして SFC を使用して鏡像異性体を分離して、(R又はS) - 4 - [[4 - (2-フルオロエトキシ) フェニル] - (4-フルオロフェニル) メチル] ピペリジン (203 mg、29%) を無色の油状物として与えた ; MS (ESI) : m/z = 332.2 [M+H]⁺ ; 及び (S又はR) - 4 - [[4 - (2-フルオロエトキシ) フェニル] - (4-フルオロフェニル) メチル] ピペリジン (160 mg、23%) を無色の油状物として与えた ; MS (ESI) : m/z = 332.2 [M+H]⁺。

【0670】

中間体

4 - [[4 - (2-フルオロエトキシ) フェニル] - (4-フルオロフェニル) メチル] ピペリジン

標記化合物を、中間体 1 - [(4-フルオロフェニル) - フェニル - メチル] ピペラジン (CAS RN 27064-89-7) と同様にして調製し、1-ブロモ-4 - (2-フルオロエトキシ) ベンゼン (CAS RN 332-47-8) 及び tert-ブチル 4 - (4-フルオロベンゾイル) ピペリジン-1-カルボキシレート (CAS RN 160296-40-2) から出発して、標記化合物を無色の油状物として与えた。MS (ESI) : m/z = 332.1 [M+H]⁺。

【0671】

BB122

(R又はS) - 4 - ((3 - (2-フルオロエトキシ) フェニル) (フェニル) メチル) ピペリジン

MeOH (5 mL) 中の 4 - [[3 - (2-フルオロエトキシ) フェニル] - フェニル - メチル] ピペリジン (BB103、中間体 ; 800 mg、2.55 mmol) の溶液を精製し、そして SFC を使用して鏡像異性体を分離して、(S又はR) - 4 - ((3 - (2-フルオロエトキシ) フェニル) (フェニル) メチル) ピペリジン (214 mg、27%) を白色の固体として与えた ; MS (ESI) : m/z = 314.1 [M+H]⁺ ; 及び (R

10

20

30

40

50

又はS) - 4 - ((3 - (2 - フルオロエトキシ) フェニル) (フェニル) メチル) ピペリジン (305 mg、38%) を白色の固体として与えた。MS (ESI) : $m/z = 314.1$ [M+H]⁺。

【0672】

BB123

(S又はR) - 4 - ((4 - (2 - フルオロエトキシ) フェニル) (4 - フルオロフェニル) メチル) ピペリジン

MeOH (5 mL) 中の4 - [[4 - (2 - フルオロエトキシ) フェニル] - (4 - フルオロフェニル) メチル] ピペリジン (BB121、中間体; 700 mg、2.11 mmol) の溶液を精製し、そしてSFCにより鏡像異性体を分離して、(R又はS) - 4 - [[4 - (2 - フルオロエトキシ) フェニル] - (4 - フルオロフェニル) メチル] ピペリジン (203 mg、29%) を無色の油状物として与えた; MS (ESI) : $m/z = 332.2$ [M+H]⁺; 及び (S又はR) - 4 - [[4 - (2 - フルオロエトキシ) フェニル] - (4 - フルオロフェニル) メチル] ピペリジン (160 mg、23%) を無色の油状物として与えた。MS (ESI) : $m/z = 332.2$ [M+H]⁺。

【0673】

BB124

tert-ブチル (2 - (3 - (フェニル (ピペリジン-4-イル) メチル) フェノキシ) エチル) カルバマート

ベンジル 4 - ((3 - (2 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) エトキシ) フェニル) (フェニル) メチレン) ピペリジン-1-カルボキシラート (60 mg、111 µmol)、メタノール (3 mL) 及びAcOH (60 µL) の混合物に、Pt-Pd/C (60 mg、2.5% + 2.5%、63% H₂O) を入れ、水素ガス雰囲気 (50 bar) 下に置いた。混合物を50℃で2時間振盪し、EtOAcで希釈し、そして濾過した。濾液をKHCO₃で洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去して、粗製の標記化合物 (33 mg、68%) を白色の泡状物として与え、これをさらに精製することなく次の反応工程で用いた。MS (ESI) : $m/z = 411.3$ [M+H]⁺。

【0674】

中間体

a) ベンジル (Z) - 4 - (フェニル (2-トシルヒドラジンイリデン) メチル) ピペリジン-1-カルボキシラート

1, 4-ジオキサン (150 mL) 中の4-メチルベンゼンスルホンヒドラジド (1.54 g、8.29 mmol、CAS RN 1576-35-8;) 及びtert-ブチル 4-ベンゾイルピペリジン-1-カルボキシラート (2 g、6.91 mmol、CAS RN 922504-27-6) の溶液を、100℃で16時間攪拌した。EtOAc及び水を加えた。層を分離し、有機層をNa₂SO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (25 g シリカゲル; n-ヘプタン中EtOAc (0~30%) の勾配) により精製して、標記化合物を (3.55 g、82%) を淡褐色の油状物として与えた。MS (ESI) : $m/z = 492.2$ [M+H]⁺。

【0675】

b) 4 - ((3 - (2 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) エトキシ) フェニル) (フェニル) メチレン) ピペリジン-1-カルボキシラート

1, 4-ジオキサン (65 mL) 中のベンジル (Z) - 4 - (フェニル (2-トシルヒドラジンイリデン) メチル) ピペリジン-1-カルボキシラート (1 g mg、2.03 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) クロリド (143 mg、203 µmol)、リチウム tert-ブトキシド (246 mg、3.05 mmol) 及びN-boc-2-(3-ブプロモフェノキシ) エチルアミン (CAS RN 1098107-26-6; 772 mg、2.44 µmol) の混合物を、80℃で12時間攪拌した。EtOAc及び水を加えた。層を分離し、有機層をNa₂SO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (80 g シリカゲル; n-ヘプタン中EtOAcの勾配 0~30%) に

10

20

30

40

50

より精製して、標記化合物を（280 mg、22%）を淡黄色の泡状物として与えた。MS（ESI）： $m/z = 443.2$ $[M - Boc + H]^+$ 。

【0676】

BB125

5-クロロ-2-（ピペリジン-4-イル）イソインドリン塩酸塩

この化合物をB52と同様にして得て、tert-ブチル 4-（5-クロロイソインドリン-2-イル）ピペリジン-1-カルボキシラートから、所望の化合物を淡緑色の固体として得た。MS（ESI）： $m/z = 237.2$ $[M + H]^+$ 。

【0677】

中間体

tert-ブチル 4-（5-クロロイソインドリン-2-イル）ピペリジン-1-カルボキシラート

この化合物をB148、中間体と同様にして得て、5-クロロイソインドリン塩酸塩（CAS RN 912999-79-2）から、所望の化合物を淡褐色の固体として得た。MS（ESI）： $m/z = 337.3$ $[M + H]^+$ 。

【0678】

BB126

（4aS, 8aS）-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4]オキサジン-3（4H）-オン塩酸塩

エーテル中2M塩化水素（6.44 ml、12.9 mmol）中のtert-ブチル（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）-カルボキシラート（330 mg、1.29 mmol）の白色の懸濁液を、室温で22時間攪拌した。無色の懸濁液を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、所望の生成物を無色の固体として得た（0.172 g；69.3%）。MS（ESI）： $m/z = 157.0990$ $[M + H]^+$ 。

【0679】

中間体

a) tert-ブチル（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）-カルボキシラート

DCM（7 ml）中のtert-ブチル（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-カルボキシラート（436 mg、1.49 mmol）の氷冷溶液に、2-ブロパノール（18 ml）中のカリウムtert-ブトキシド（668 mg、5.96 mmol）の溶液を滴加した。氷浴を取り外し、混合物を室温で24時間攪拌し、その間、白色（white）の懸濁液を得た。混合物をエバポレーションした。残留物を酢酸エチル及び水に溶解し、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MgSO₄で乾燥し、濾過し、シリカゲルで処理し、そしてエバポレーションした。この化合物を、DCM：MeOH（100：0～90：10）の勾配で溶離するMPLCシステムを用いる40 gのカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を無色の泡状物として得た（330 mg；収率86.5%）。MS（ESI）： $m/z = 201.1$ $[M - C_4H_8 + H]^+$ 。

【0680】

b) tert-ブチル（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-カルボキシラート

アセトン（4 ml）及び水（300 μl）中のtert-ブチル（3S, 4S）-3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート（500 mg、2.31 mmol、CAS RN 1312812-78-4）及び酢酸ナトリウム三水和物（629 mg、4.62 mmol）の氷冷懸濁液に、アセトン（500 μl）中の2-クロロアセチルクロリド（261 mg、1.84 μl、2.31 mmol）の溶液を滴加した。混合物を室温で3時間攪拌した後、シリカゲルを加えた。懸濁液をエバポレーションした。この化合物をn-ヘプタン：酢酸エチル（100：0～0：100）の勾配で溶離するMPLC（ISCO）システムを用いる12 g

10

20

30

40

50

のカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製で、所望の化合物を無色の泡状物として得た (436 mg; 64.4%)。MS (ESI): $m/z = 291.3$ [M-H]⁻。
【0681】

BB127

4-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]ピペリジン ホルマート

ジオキサン中 HCl (50.0 mL、200 mmol) 中の tert-ブチル 4-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (1500.0 mg、4.2 mmol) の溶液を、20℃で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を分取 HPLC (FA) により精製し、凍結乾燥して、所望の化合物を淡黄色の油状物として与えた (838.4 mg、77.1%)。MS (ESI): $m/z = 258.1$ [M+H]⁺。

10

【0682】

中間体

a) tert-ブチル 4-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル]ピペリジン-1-カルボキシレート

THF (10 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (499.8 mg、1.4 mmol、CAS RN 1779-49-3) の溶液に、カリウム tert-ブトキシド (235.5 mg、2.1 mmol) を少量ずつ 0℃で加え、混合物を 0℃で30分間攪拌した。THF (5 mL) 中の tert-ブチル 4-[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 (500.0 mg、1.4 mmol、CAS RN 725229-27-6) を滴加し、混合物を 20℃まで温め、そして室温で12時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) に注ぎ、EtOAc で2回抽出した (20 mL 各々)。層を分離し、有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして濾過した。濾液をシリカゲルカラム (PE: EtOAc = 20:1) により精製して、所望の化合物を淡黄色の油状物として与えた (200 mg、40.2%)。MS: MS (ESI): $m/z = 300.0$ [M-C₄H₈+H]⁺。

20

【0683】

b) tert-ブチル 4-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]ピペリジン-1-カルボキシレート

EtOAc (100 mL) 中の tert-ブチル 4-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ビニル]ピペリジン-1-カルボキシレート (2.0 g、5.63 mmol) の溶液に、Pd/C (1.0 g、5.63 mmol) を加え、混合物を水素雰囲気下、20℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物 (1.8 g、89.5%) を無色の油状物として与え、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。MS (ESI): $m/z = 302.2$ [M-C₄H₈+H]⁺。

30

【0684】

BB128

3-(ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン塩酸塩

25 mL の管中で、tert-ブチル 4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (110 mg、333 μmol) を、DCM (1 mL) に溶解し、エーテル中 HCl 2 M (2 mL、4 mmol) を加えた。反応物を室温で6時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を白色の泡状物として得た、100 mg (99%)。さらに精製することなく用いた。MS (ESI): $m/z = 231.1$ [M+H]⁺。

40

【0685】

中間体:

a) tert-ブチル 4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

乾燥した 25 mL の三口フラスコ中で、亜鉛粉末 (172 mg、2.63 mmol) を、DMA (1 mL) と合わせて (モレキュラーシーブで)、灰色の懸濁液を与えた。混合物を室

50

温で攪拌し、その間、DMA (1 mL) 中の溶液としてクロロトリメチルシラン (32 μ l) と1, 2-ジブロモエタン (22 μ l) の7:5 v/v 混合物を、65℃未満の温度を保持する速度で加えた (僅かに発熱)。得られたスラリーを20分間攪拌した。DMA (2 mL) 中のtert-ブチル 4-ヨードピペリジン-1-カルボキシラート (688 mg、2.21 mmol) の溶液を、混合物にゆっくりと加えた。次に、得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応物を、デカンテーションのために攪拌することなく15分間放置した。

【0686】

25 mLの3口フラスコ中で、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (250 mg、1.11 mmol) を、DMA (1.5 mL) と合わせて無色の溶液を与え、ヨウ化銅 (I) (21.1 mg、111 μ mol) 及び [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)、ジクロロメタンとの錯体 (45.2 mg、55.3 μ mol) を加えた。反応混合物をアルゴンで脱気し、新たに調製したZinc試薬溶液を加え、再びアルゴンで脱気し、そして反応混合物を80℃で一晩攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (10 mL) でクエンチし、EtOAcで2回抽出した (40 mL 各々)。有機層をブラインで洗浄した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。35分で、n-ヘプタン/EtOAc 0~80%を用いるSiO₂フラッシュクロマトグラフィーによる精製が、所望の生成物を淡黄色の油状物として与えた (112 mg、31%)。MS (ESI): m/z = 331.2 [M+H]⁺。

【0687】

BB129

4-(ジフルオロ(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)ピペリジン塩酸塩

tert-ブチル 4-(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-カルボキシラート (0.338 g、891 μ mol) を、DCM (1 mL) に溶解し、エーテル中HCl 2 M (4.45 mL、8.91 mmol) を加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物をオフホワイトの固体として得た、246 mg (82%)。さらに精製することなく用いた。MS (ESI): m/z = 280.11 [M+H]⁺。

【0688】

中間体:

a) tert-ブチル 4-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-1-カルボキシラート

アセトニトリル (10 mL) 中のピペリジン-4-イル(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノン塩酸塩 (0.500 g、1.7 mmol)、トリエチルアミン (345 mg、475 μ l、3.4 mmol) 及びDMAP (62.4 mg、511 μ mol) の溶液に、Boc₂O (446 mg、2.04 mmol) をアルゴン下、0℃で加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃ (15 mL) に注ぎ、EtOAcで2回抽出した (25 mL 各々)。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして真空中で濃縮した。粗物質をn-ヘプタンでトリチュレートして、所望の生成物をオフホワイトの固体として生成した (354 mg、58%)、次の工程にそのまま用いた。MS (ESI): m/z = 302.1 [M-C₄H₈+H]⁺。

【0689】

b) tert-ブチル 4-(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-カルボキシラート

DCM (3 mL) 中のtert-ブチル 4-(4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピペリジン-1-カルボキシラート (0.350 g、979 μ mol) の溶液に、DAST (5.53 g、34.3 mmol) を加えた。反応混合物を45℃で3日間攪拌した。反応混合物をH₂O (15 mL) 及び氷に注ぎ、DCMで2回抽出した (20 mL 各々)。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして真空中で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、20 g、n-ヘプタン中0%~20%

10

20

30

40

50

EtOAc)により精製して、所望の化合物を黄色の油状物として与えた(341 mg, 92%)。MS (ESI): $m/z = 379.1$ [M+H]⁺。

【0690】

BB130

3-メトキシ-5-(ピペリジン-4-イル)ピリジン塩酸塩

25 mLの管中で、tert-ブチル 4-(5-メトキシピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(150 mg, 513 μmol)を、DCM(1 mL)に溶解し、エーテル中HCl 2 M(2.57 mL, 5.13 mmol)を加えた。反応物を室温で3時間撹拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を淡黄色の泡状物として得た、136 mg(100%)。さらに精製することなく用いた。MS (ESI): $m/z = 193.1$ [M+H]⁺。

10

【0691】

中間体:

tert-ブチル 4-(5-メトキシピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

乾燥した25 mLの3口フラスコ中で、亜鉛粉末(232 mg, 3.54 mmol)をDMA(1 mL)と合わせて(モレキュラーシーブで)、灰色の懸濁液を与えた。混合物を室温で撹拌し、その間、DMA(1 mL)中の溶液としてクロロトリメチルシラン(32 μL)と1,2-ジブプロモエタン(22 μL)の7:5 v/v混合物を、温度を65℃未満に保持する速度で加えた(僅かに発熱)。得られたスラリーを20分間撹拌した。DMA(2 mL)中のtert-ブチル 4-ヨードピペリジン-1-カルボキシレート(927 mg, 2.98 mmol)の溶液を、混合物にゆっくりと加えた。次に、得られた反応混合物を室温で30分間撹拌した。反応物を、デカンテーションのために撹拌することなく15分間放置した。

20

【0692】

25 mLの3口フラスコ中で、3-ブromo-5-メトキシピリジン(280 mg, 1.49 mmol)を、DMA(1.5 mL)と合わせて無色の溶液を与え、ヨウ化銅(I)(28.4 mg, 149 μmol)及び[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)、ジクロロメタンとの錯体(60.8 mg, 74.5 μmol)を加えた。反応混合物をアルゴンで脱気し、新たに調製したZinc試薬溶液を加え、アルゴンで再び脱気し、そして反応混合物を80℃で6時間撹拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl(10 mL)でクエンチし、EtOAcで2回抽出した(40 mL 各々)。有機層をブラインで洗浄した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥し、そして真空中で濃縮した。35分で、n-ヘプタン/EtOAc 0~100%を用いるSiO₂フラッシュクロマトグラフィーによる精製が、所望の生成物を淡黄色の油状物として与えた(150 mg, 34.5%)。MS (ESI): $m/z = 293.2$ [M+H]⁺。

30

【0693】

BB131

4-(4-クロロフェニル)ジフルオロメチル)ピペリジン塩酸塩

tert-ブチル 4-(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(440 mg, 1.27 mmol)を、DCM(2 mL)に溶解し、エーテル中HCl 2 M(6.36 mL, 12.7 mmol)を加えた。反応物を室温で64時間撹拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物をオフホワイトの固体として得た、323 mg(90%)。さらに精製することなく用いた。MS (ESI): $m/z = 246.1$ [M+H]⁺。

40

【0694】

中間体

tert-ブチル 4-(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

DCM(3 mL)中のtert-ブチル 4-(4-クロロベンゾイル)ピペリジン-1-カ

50

ルボキシラート (0.500 g、1.54 mmol) の溶液に、DAST (8.71 g、54 mmol) を加えた。反応混合物を 45℃ で 8 日間撹拌した。反応混合物を H₂O (15 mL) 及び氷に注ぎ、DCM で 2 回抽出した (20 mL 各々)。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして真空中で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、20 g、n-ヘプタン中 0%~20% EtOAc) により精製して、所望の生成物を黄色の油状物として与えた (440 mg、82%)。MS (ESI) : m/z = 345.1 [M+H]⁺。

【0695】

BB132

2- (ピペリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメトキシ) ピリジン塩酸塩

25 mL の管中で、tert-ブチル 4- (5- (トリフルオロメトキシ) ピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシラート (380 mg、1.1 mmol) を、DCM (2 mL) に溶解し、エーテル中 HCl 2 M (3.29 mL、6.58 mmol) を加えた。反応物を室温で 4 時間撹拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を淡黄色の泡状物として得 (349 mg、99%)、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。MS (ESI) : m/z = 246.2 [M+H]⁺。

【0696】

中間体：

tert-ブチル 4- (5- (トリフルオロメトキシ) ピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシラート

乾燥した 25 mL の 3 口フラスコ中で、亜鉛粉末 (193 mg、2.38 mmol) を、DMA (1.5 mL) と合わせて (モレキュラーシーブで)、灰色の懸濁液を与えた。混合物を室温で撹拌し、その間、DMA (1 mL) 中の溶液としてクロロトリメチルシラン (32 µl) と 1, 2-ジブプロモエタン (22 µl) の 7 : 5 v/v 混合物を、温度を 65℃ 未満に保持する速度で加えた (僅かに発熱)。得られたスラリーを 20 分間撹拌した。DMA (2 mL) 中の tert-ブチル 4-ヨードピペリジン-1-カルボキシラート (771 mg、2.48 mmol) の溶液を、混合物にゆっくりと加えた。次に、得られた反応混合物を室温で 30 分間撹拌した。反応物を、デカンテーションのために撹拌することなく 15 分間放置した。

【0697】

25 mL の 3 口フラスコ中で、2-ブプロモ-5- (トリフルオロメトキシ) ピリジン (300 mg、1.72 µl、1.24 mmol) を、DMA (1.5 mL) と合わせて無色の溶液を与え、ヨウ化銅 (I) (23.6 mg、124 µmol) 及び [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)、ジクロロメタンとの錯体 (50.6 mg、62 µmol) を加えた。反応混合物をアルゴンで脱気し、新たに調製した Zinc 試薬溶液を加え、アルゴンで再び脱気し、そして反応混合物を 80℃ で 6 時間撹拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAc で 2 回抽出した (40 mL 各々)。有機層をブラインで洗浄した。有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。35 分で、n-ヘプタン/EtOAc 0~50% を用いる SiO₂ フラッシュクロマトグラフィーによる精製が、所望の生成物を淡黄色の油状物として与えた (387 mg、90.1%)。MS (ESI) : m/z = 347.1 [M+H]⁺。

【0698】

BB133

4- ((2-クロロ-4-フルオロフェニル) ジフルオロメチル) ピペリジン塩酸塩

25 mL の管中で、tert-ブチル 4- ((2-クロロ-4-フルオロフェニル) ジフルオロメチル) ピペリジン-1-カルボキシラート (0.363 g、998 µmol) を、DCM (2 mL) に溶解し、エーテル中 HCl 2 M (4.99 mL、9.98 mmol) を加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を淡褐色の固体として得た、296 mg (99%)。さらに精製することなく用いた。MS (ESI) : m/z = 264.08 [M+H]⁺。

【0699】

中間体

tert-ブチル 4-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)ジフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシラート

DCM (4 mL) 中の tert-ブチル 4-(2-クロロ-4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-1-カルボキシラート (0.48 g、1.4 mmol) の溶液に、DAST (7.92 g、49.2 mmol) を加えた。反応混合物を 45 °C で 10 日間撹拌した。反応混合物を H₂O (15 mL) + 氷に注ぎ、DCM (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、20 g、n-ヘプタン中 0% ~ 20% EtOAc) により精製した: 363 mg (71%)、淡褐色の油状物、所望の生成物。MS (ESI): m/z = 363.1 [M+H]⁺。

10

【0700】

BB134

3-エチル-5-(ピペリジン-4-イル)ピリジン塩酸塩

25 mL の管中で、tert-ブチル 4-(5-エチルピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (295 mg、1.02 mmol) を、DCM (3 mL) に溶解し、エーテル中 HCl 2 M (3.05 mL、6.09 mmol) を加えた。反応物を室温で 4 時間撹拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を黄色の固体として得た、266 mg (99%)。さらに精製することなく用いた。MS (ESI): m/z = 191.1 [M+H]⁺。

20

【0701】

中間体

tert-ブチル 4-(5-エチルピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

乾燥した 25 mL の三口フラスコ中で、亜鉛粉末 (234 mg、3.58 mmol) を、DMA (1.5 mL) と合わせて (モレキュラーシーブで)、灰色の懸濁液を与えた。混合物を室温で撹拌し、その間、DMA (1 mL) 中の溶液としてクロロトリメチルシラン (32 µl) と 1, 2-ジブプロモエタン (22 µl) の 7:5 v/v 混合物を、温度を 65 °C 未満に保持する速度で加えた (僅かに発熱)。得られたスラリーを 20 分間撹拌した。DMA (2 mL) 中の tert-ブチル 4-ヨードピペリジン-1-カルボキシラート (937 mg、3.01 mmol) の溶液を、混合物にゆっくりと加えた。次に、得られた反応混合物を室温で 30 分間撹拌した。反応物を、デカンテーションのために撹拌することなく 15 分間放置した。

30

【0702】

25 mL の三口フラスコ中で、3-ブromo-5-エチルピリジン (280 mg、1.5 mmol) を、DMA (1.5 mL) と合わせて無色の溶液を与え、ヨウ化銅 (I) (28.7 mg、150 µmol) 及び [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)、ジクロロメタンとの錯体 (61.5 mg、75.2 µmol) を加えた。反応混合物をアルゴンで脱気し、新たに調製した Zinc 試薬溶液を加え、アルゴンで再び脱気し、そして反応混合物を 80 °C で 2.5 時間撹拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出した (40 mL 各々)。有機層をブラインで洗浄した。有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、そして真空中で濃縮した。40 分で n-ヘプタン/EtOAc 0~60% を用いる SiO₂ フラッシュクロマトグラフィーによる精製が、所望の生成物を淡黄色の油状物として与えた (299 mg、68.4%)。MS (ESI): m/z = 291.2 [M+H]⁺。

40

【0703】

BB135

5-(1, 1-ジフルオロエチル)-2-(ピペリジン-4-イル)ピリジン塩酸塩

25 mL の管中で、tert-ブチル 4-(5-(1, 1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート (416 mg、1.27 mmol) を、DCM

50

(3 mL) に溶解し、エーテル中 HCl 2 M (3.82 mL、7.65 mmol) を加えた。反応物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を黄色の固体として得た、381 mg (99%)。さらに精製することなく用いた。MS (ESI): $m/z = 227.2$ [M+H]⁺。

【0704】

中間体:

tert-ブチル 4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

乾燥した 25 mL の三口フラスコ中で、亜鉛粉末 (210 mg、3.22 mmol) を、DMA (1.5 mL) と合わせて (モレキュラーシーブで)、灰色の懸濁液を与えた。混合物を室温で攪拌し、その間、DMA (1 mL) 中の溶液としてクロロトリメチルシラン (32 μ L) と 1,2-ジブロモエタン (22 μ L) の 7:5 v/v 混合物を、温度を 65°C 未満に保持する速度で加えた (僅かに発熱)。得られたスラリーを 20 分間攪拌した。DMA (2 mL) 中の tert-ブチル 4-ヨードピペリジン-1-カルボキシラート (841 mg、2.7 mmol) の溶液を、混合物にゆっくりと加えた。次に、得られた反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応物を、デカンテーションのために攪拌することなく 15 分間放置した。

【0705】

25 mL の三口フラスコ中で、2-ブロモ-5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン (300 mg、1.35 mmol) を、DMA (1.5 mL) と合わせて無色の溶液を与え、ヨウ化銅 (I) (25.7 mg、135 μ mol) 及び [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)、ジクロロメタンとの錯体 (55.2 mg、67.6 μ mol) を加えた。反応混合物をアルゴンで脱気し、新たに調製した Zinc 試薬溶液を加え、アルゴンで再び脱気し、そして反応混合物を 80°C で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAc で 2 回抽出した (40 mL 各々)。有機層をブラインで洗浄した。有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、そして真空中で濃縮した。40 分で n-ヘプタン/EtOAc 0~50% を用いる SiO₂ フラッシュクロマトグラフィーによる精製が、所望の生成物を黄色の油状物として与えた (419 mg、85%)。MS (ESI): $m/z = 327.2$ [M+H]⁺。

【0706】

BB136

(4aR,8aS)-6-(4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-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

標記化合物を方法 A2 と同様にし、BB14a 及び 5-(1,1-ジフルオロエチル)-2-(3-メチル-4-ピペリジル)ピリジン塩酸塩から調製した。MS (ESI): $m/z = 423.4$ [M+H]⁺。

【0707】

中間体:

a) 5-(1,1-ジフルオロエチル)-2-(3-メチル-4-ピペリジル)ピリジン塩酸塩

25 mL の管中で、tert-ブチル 4-(5-(1,1-ジフルオロエチル)ピリジン-2-イル)-3-メチルピペリジン-1-カルボキシラート (265 mg、778 μ mol) を、DCM (3 mL) に溶解し、エーテル中 HCl 2 M (3.11 mL、6.23 mmol) を加えた。反応物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を淡黄色の固体として得た (242 mg、99%)。さらに精製することなく用いた。MS (ESI): $m/z = 241.2$ [M+H]⁺。

【0708】

b) tert-ブチル 4-[5-(1,1-ジフルオロエチル)-2-ピリジル]-3-メチル-ピペリジン-1-カルボキシラート

10

20

30

40

50

乾燥した 25 mL の 3 口フラスコ中で、亜鉛粉末 (140 mg、2.14 mmol) を、DMA (1.5 mL) と合わせて (モレキュラーシーブで)、灰色の懸濁液を与えた。混合物を室温で攪拌し、その間、DMA (1 mL) 中の溶液としてクロロトリメチルシラン (32 μ l) と 1, 2-ジブロモエタン (22 μ l) の 7:5 v/v 混合物を、温度を 65 °C 未満に保持する速度で加えた (僅かに発熱)。得られたスラリーを 20 分間攪拌した。DMA (2 mL) 中の tert-ブチル 4-ヨード-3-メチルピペリジン-1-カルボキシラート (586 mg、1.8 mmol) の溶液を、混合物にゆっくりと加えた。次に、得られた反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応物を、デカンテーションのために攪拌することなく 15 分間放置した。

【0709】

25 mL の 3 口フラスコ中で、2-ブromo-5- (1, 1-ジフルオロエチル) ピリジン (200 mg、901 μ mol、CAS RN 1211521-60-6) を、DMA (1.5 mL) と合わせて無色の溶液を与え、ヨウ化銅 (I) (17.2 mg、90.1 μ mol) 及び [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)、ジクロロメタンとの錯体 (36.8 mg、45 μ mol) を加えた。反応混合物をアルゴンで脱気し、新たに調製した Zinc 試薬溶液を加え、アルゴンで再び脱気し、そして反応混合物を 80 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAc で 2 回抽出した (40 mL 各々)。有機層をブラインで洗浄した。有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。n-ヘプタン/EtOAc (0~50% 35 分にわたって) を用いる SiO₂ フラッシュクロマトグラフィーによる精製が、所望の生成物を黄色の油状物として与えた (266 mg、87%)。MS (ESI): m/z = 341.2 [M+H]⁺。

【0710】

BB137

1- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-フェニル-エチル) ピペラジン塩酸塩

25 mL の管中で、tert-ブチル 4- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-フェニルエチル) ピペラジン-1-カルボキシラート (155 mg、450 μ mol) を、DCM (2 mL) に溶解し、エーテル中 HCl 2 M (1.8 mL、3.6 mmol) を加えた。反応物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を淡褐色の固体として得た、127 mg (100%)。さらに精製することなく用いた。MS (ESI): m/z = 245.3 [M+H]⁺。

【0711】

中間体

tert-ブチル 4- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-フェニル-エチル) ピペラジン-1-カルボキシラート

セプタム及び N₂ バブラーを備えた乾燥した 100 mL のフラスコに、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシラート (1000 mg、5.37 mmol)、トリエチルアミン (1.63 g、2.25 mL、16.1 mmol)、2, 2, 2-トリフルオロ-1-フェニルエタン-1-オン (935 mg、754 μ l、5.37 mmol) 及び DCM (33 mL) を加えた。DCM 中 四塩化チタン (Titanium tetrachloride) 1 M (2.68 mL、2.68 mmol) を、シリンジを介して加えた。反応物を 18 時間攪拌し、メタノール (12.8 mL、316 mmol) 中の NaCNBH₃ のメタノール性溶液 (シアノ水素化ホウ素ナトリウム) (1.01 g、16.1 mmol) で注意深くクエンチし、そして 15 分間攪拌した。反応物を、5 M NaOH (0.5 mL) で pH 13 に塩基性化し、DCM (2×60 mL) で抽出し、乾燥し (Na₂SO₄)、エバポレーションして、黄色の油状物を生成した (2 g)。

【0712】

n-ヘプタン中 EtOAc (0~30% 40 分にわたって) の勾配を用いる SiO₂ フラッシュクロマトグラフィーによる精製が、所望の生成物を淡黄色の油状物として与えた (156 mg、8.4%)。MS (ESI): m/z = 345.2 [M+H]⁺。

【0713】

BB1381-〔1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル〕ピペラジン；塩酸塩

25 mLの管中で、tert-ブチル 4-(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (330 mg、868 μ mol) を、DCM (2 mL) に溶解し、エーテル中 HCl 2 M (2.6 mL、5.1 mmol) を加えた。反応物を室温で4時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を褐色の粘性油状物として得た、266 mg (97%)。さらに精製することなく用いた。MS (ESI): m/z = 282.3 [M+H]⁺。

10

【0714】

中間体tert-ブチル 4-〔1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル〕ピペラジン-1-カルボキシレート

セプタム及びN₂バブラーを備えた乾燥した100 mLのフラスコに、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (1000 mg、5.37 mmol)、トリエチルアミン (1.63 g、2.25 mL、16.1 mmol)、1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オン (1.13 g、5.37 mmol) 及び DCM (33 mL) を加えた。DCM中 四塩化チタン 1 M (2.68 mL、2.68 mmol) を、シリンジを介して加えた。反応物を18時間攪拌し、メタノール (4.3 mL、107 mmol) 中の NaCNBH₃ のメタノール性溶液 (シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.01 g、16.1 mmol) で注意深くクエンチし、そして6時間攪拌した。反応物を、NaHCO₃ 飽和 (10 mL) で塩基性化した。得られた不溶性物質をセライトを用いて濾別し、濾液を DCM (2×60 mL) で抽出し、乾燥し (Na₂SO₄)、エバポレーションして、黄色の油状物を生成した (2.1 g)。

20

【0715】

40分で、n-ヘプタン/EtOAc 0~20%を用いる SiO₂ フラッシュクロマトグラフィーによる精製が、所望の生成物を黄色の油状物として与えた (340 mg、13.3%)。MS (ESI): m/z = 381.1 [M+H]⁺。

【0716】

30

BB1392-シクロプロピル-4-(4-ピペリジル)ピリジン塩酸塩

25 mLの管中で、tert-ブチル 4-(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (278 mg、919 μ mol) を、DCM (2 mL) に溶解し、エーテル中 HCl 2 M (2.76 mL、5.52 mmol) を加えた。反応物を室温で4時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を淡黄色の固体として得た、250 mg (99%)。さらに精製することなく用いた。MS (ESI): m/z = 202.4 [M+H]⁺。

【0717】

中間体

40

tert-ブチル 4-(2-シクロプロピル-4-ピリジル)ピペリジン-1-カルボキシレート

乾燥した25 mLの3口フラスコ中で、亜鉛粉末 (196 mg、3 mmol) を、DMA (1.5 mL) と合わせて (モレキュラーシーブで)、灰色の懸濁液を与えた。混合物を室温で攪拌し、その間、DMA (1 mL) 中の溶液としてクロロトリメチルシラン (32 μ L) と 1,2-ジブromoエタン (22 μ L) の 7:5 v/v 混合物を、温度を65℃未満に保持する速度で加えた (僅かに発熱)。得られたスラリーを20分間攪拌した。DMA (2 mL) 中のtert-ブチル 4-ヨードピペリジン-1-カルボキシレート (786 mg、2.52 mmol) の溶液を、混合物にゆっくりと加えた。次に、得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応物を、デカンテーションのために攪拌することなく15分間放置した。

50

【0718】

25 mLの3口フラスコ中で、4-ブromo-2-シクロプロピルピリジン (250 mg、1.26 mmol) を、DMA (1.5 mL) と合わせて無色の溶液を与え、ヨウ化銅 (I) (24 mg、126 μ mol) 及び [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)、ジクロロメタンとの錯体 (51.1 mg、63.1 μ mol) を加えた。反応混合物をアルゴンで脱気し、新たに調製したZinc試薬溶液を加え、アルゴンで再び脱気し、そして反応混合物を80℃で3時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (10 mL) でクエンチし、EtOAcで抽出した (40 mL 各々)。有機層をブラインで洗浄した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥し、そして真空中で濃縮した。45分で、n-ヘプタン/EtOAc 0~60%を用いるSiO₂フラッシュクロマトグラフィーによる精製が、所望の生成物を淡黄色の油状物として与えた (278 mg、73%)。MS (ESI): m/z = 303.2 [M+H]⁺。

10

【0719】

BB1403-メチル-5-(4-ピペリジル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン塩酸塩

25 mLの管中で、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)ピペリジン-1-カルボキシレート (360 mg、1.05 mmol) を、DCM (3 mL) に溶解し、エーテル中HCl 2M (2.61 mL、5.23 mmol) を加えた。反応物を室温で4時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を白色の固体として得た、314 mg (95%)。さらに精製することなく用いた。MS (ESI): m/z = 245.2 [M+H]⁺。

20

【0720】

中間体tert-ブチル 4-[5-メチル-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]ピペリジン-1-カルボキシレート

乾燥した25 mLの3口フラスコ中で、亜鉛粉末 (182 mg、2.78 mmol) を、DMA (1.5 mL) と合わせて (モレキュラーシーブで)、灰色の懸濁液を与えた。混合物を室温で攪拌し、その間、DMA (1 mL) 中の溶液としてクロロトリメチルシラン (32 μ L) と1, 2-ジブromoエタン (22 μ L) の7:5 v/v混合物を、温度を65℃に保持する速度で加えた (僅かに発熱)。得られたスラリーを20分間攪拌した。DMA (2 mL) 中のtert-ブチル 4-ヨードピペリジン-1-カルボキシレート (726 mg、2.33 mmol) の溶液を、混合物にゆっくりと加えた。次に、得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応物を、デカンテーションのために攪拌することなく15分間放置した。

30

【0721】

25 mLの3口フラスコ中で、5-ブromo-3-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (280 mg、1.17 mmol) を、DMA (1.5 mL) と合わせて無色の溶液を与え、ヨウ化銅 (I) (22.2 mg、117 μ mol) 及び [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)、ジクロロメタンとの錯体 (48 mg、58 μ mol) を加えた。反応混合物をアルゴンで脱気し、新たに調製したZinc試薬溶液を加え、アルゴンで再び脱気し、そして反応混合物を70℃で2.5時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAcで2回抽出した (40 mL 各々)。有機層をブラインで洗浄した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥し、そして真空中で濃縮した。40分で、n-ヘプタン/EtOAc 0~50%を用いるSiO₂フラッシュクロマトグラフィーによる精製が、所望の生成物を白色の、結晶質固体として与えた (360 mg、90%)。MS (ESI): m/z = 345.2 [M+H]⁺。

40

【0722】

BB1414-(4-ピペリジル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩

25 mLの管中で、tert-ブチル 4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-

50

イル) ピペリジン-1-カルボキシラート (255 mg、806 μ mol) を、DCM (3 mL) に溶解し、エーテル中 HCl 2 M (2.01 mL、4.03 mmol) を加えた。反応物を室温で8時間撹拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を淡黄色の固体として得た、230 mg (99%)。さらに精製することなく用いた。MS (ESI) : m/z = 217.4 [M+H]⁺。

【0723】

中間体

tert-ブチル 4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル) ピペリジン-1-カルボキシラート

乾燥した25 mLの3口フラスコ中で、亜鉛粉末 (177 mg、2.71 mmol) を、DMA (1.5 mL) と合わせて (モレキュラーシーブで)、灰色の懸濁液を与えた。混合物を室温で撹拌し、その間、DMA (1 mL) 中の溶液としてクロロトリメチルシラン (32 μ l) と1, 2-ジブromoエタン (22 μ l) の7:5 v/v 混合物を、温度を65°C未満に保持する速度で加えた (僅かに発熱)。得られたスラリーを20分間撹拌した。DMA (2 mL) 中のtert-ブチル 4-ヨードピペリジン-1-カルボキシラート (734 mg、2.36 mmol) の溶液を、混合物にゆっくりと加えた。次に、得られた反応混合物を室温で30分間撹拌した。反応物を、デカンテーションのために撹拌することなく15分間放置した。

【0724】

25 mLの3口フラスコ中で、4-ブromo-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン (250 mg、1.18 mmol) を、DMA (1.5 mL) と合わせて無色の溶液を与え、ヨウ化銅 (I) (22.4 mg、118 μ mol) 及び [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)、ジクロロメタンとの錯体 (48 mg、58 μ mol) を加えた。反応混合物をアルゴンで脱気し、新たに調製したZinc試薬溶液を加え、アルゴンで再び脱気し、そして反応混合物を75°Cで2.5時間撹拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl (10 mL) でクエンチし、EtOAcで2回抽出した (40 mL 各々)。有機層をブラインで洗浄した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥し、そして真空中で濃縮した。n-ヘプタン中EtOAc / (0~70% 40分にわたって) の勾配を用いるSiO₂フラッシュクロマトグラフィーによる精製が、所望の生成物を無色の粘性油状物として与えた (255 mg、68.4%)。MS (ESI) : m/z = 317.3 [M+H]⁺。

【0725】

BB142

3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] アゼチジン トリフルオロ酢酸

DCM (2 mL) 中のtert-ブチル 3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) アゼチジン-1-カルボキシラート (0.078 g、244 μ mol) の溶液に、TFA (94.1 μ l、1.22 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して (トルオールと共エバポレーションした)、所望の生成物を無色の油状物として生成した (85 mg、100%)。MS (ESI) : m/z = 220.1 [M+H]⁺。

【0726】

中間体

tert-ブチル 3-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] アゼチジン-1-カルボキシラート

撹拌子を備えた20 mLのバイアルに、光触媒 (Ir [dF (CF₃) ppy] 2 (dtbpy)) PF₆ (6.93 mg、6.17 μ mol)、1-ブromo-2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) ベンゼン (150 mg、88.5 μ l、617 μ mol)、tert-ブチル 3-ブromoアゼチジン-1-カルボキシラート (219 mg、152 μ l、926 μ mol)、トリス (トリメチルシリル) シラン (153 mg、617 μ mol) 及び無水炭酸ナトリウム

10

20

30

40

50

ム (131 mg、1.23 mmol) を加えた。バイアルを密封し、アルゴン下に置いた後、DME (5 mL) を加えた。別のバイアルに、NiCl₂グリム (1.36 mg、6.17 μmol) 及び 4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ジピリジル (1.66 mg、6.17 μmol) を加えた。プレ触媒バイアルを密封し、アルゴンでパージし、次に DME (2 mL) をそれに加えた。プレ触媒バイアルを、5 分間超音波処理し、その後、1 mL (0.5 mol% 触媒、0.005 当量) を反応容器内に注入した。溶液を、アルゴンでスパージすることにより脱気した。反応物を攪拌し、420 nm ランプで 5 時間照射した。反応物を大気に暴露することによりクエンチし、真空中で濃縮した。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、50 g、n-ヘプタン中 EtOAc 0%~50% の勾配) 及び第 2 のフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、50 g、n-ヘプタン中 EtOAc 0~20%) により精製した。生成物を無色の液体として得た (197 mg、44%)。MS (ESI): m/z = 264.2 [M-C₄H₈+H]⁺。

【0727】

BB143

4-(1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン塩酸塩

25 mL の管中で、tert-ブチル 4-(1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg、290 μmol) を、DCM (3 mL) に溶解し、エーテル中 HCl 2 M (1.16 mL、2.23 mmol) を加えた。反応物を室温で 6 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を淡黄色の固体として得た (81 mg、99%)。この化合物をさらに精製することなく用いた。MS (ESI): m/z = 246.2 [M+H]⁺。

【0728】

中間体:

a) tert-ブチル 4-(1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-アセチルピペリジン-1-カルボキシレート (620 mg、2.73 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (6.7 g、54.6 mmol) と合わせ、100 °C で 15 時間加熱した。LCMS は完全な反応を示した。反応混合物を真空中で直接濃縮し、残留物を EtOH (8 mL) 及びヒドラジン塩酸塩 (344 mg、3.27 mmol) と合わせた。混合物を還流で 1.5 時間攪拌した。LCMS は完全な反応を再び示した。反応混合物を濃縮して、粗生成物を淡黄色の固体として生成した (650 mg、95%)。次の工程にさらに精製することなく用いた。

【0729】

b) tert-ブチル 4-[1-(4-フルオロフェニル)ピラゾール-3-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート

アルゴンでパージした 100 mL のフラスコ中で、tert-ブチル 4-(1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg、1.19 mmol) を DMF (8 mL) に懸濁し、ピリジン (386 μL、4.77 mmol)、(4-フルオロフェニル)ボロン酸 (217 mg、1.55 mmol) 及び酢酸銅 (II) (325 mg、1.79 mmol) を加えた。得られた緑色の溶液を室温で 60 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を酢酸エチル/水/飽和 NaCl で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空中で。粗物質を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、40 分にわたって、0%~40% n-ヘプタン中 EtOAc の勾配) により精製した。生成物を無色の粘性油状物として得た (290 mg、70%)。MS (ESI): m/z = 290.2 [M-C₄H₈+H]⁺。

【0730】

BB144

4-(4-ピペリジル)-3-(トリフルオロメチル)ピリダジン塩酸塩

25 mL 中、tert-ブチル 4-(3-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (180 mg、543 μmol) を、DCM (1 mL) に

10

20

30

40

50

溶解し、エーテル中 HCl 2 M (2.72 mL、5.43 mmol) を加えた。反応物を室温で6時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を黄色の固体として得た、145 mg (100%)。さらに精製することなく用いた。MS (ESI): $m/z = 232.2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0731】

中間体

tert-ブチル 4-(3-(トリフルオロメチル)ピリダジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

カリウム (1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)トリフルオロボラート (649 mg、2.23 mmol)、硝酸銀 (68.8 mg、405 μmol) 及び過硫酸カリウム (2.74 g、10.1 mmol) を、攪拌子を備えた反応管に加えた。1,2-ジクロロエタン (2 mL)、水 (2 mL)、3-(トリフルオロメチル)ピリダジン (300 mg、2.03 mmol) 及び TFA (462 mg、312 μl 、4.05 mmol) を逐次的に加え、管を密封した。反応物を室温で24時間激しく攪拌した。

【0732】

次に、反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液と5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液の1/1 v/v 混合物の20 mLに注ぎ、得られた溶液をDCMで3回抽出した。合わせた有機層を乾燥し (MgSO_4)、エバポレーションして、粗生成物を与えた。

【0733】

35分で、 n -ヘプタン/ EtOAc 0~80%を用いる SiO_2 フラッシュクロマトグラフィーによる精製が、所望の生成物を黄色の粘性油状物として与えた (180 mg、純粋な80%、21.5%)。位置異性体はNMRにより確認した。MS (ESI): $m/z = 332.2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0734】

BB145

(4aR, 8aS)-6-(3-(4-ヒドロキシフェニル)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

方法A4と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナートから、この化合物を得た。淡褐色の固体。MS (ESI): $m/z = 332.2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0735】

中間体

a) 3-(4-ヒドロキシフェニル)アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

EtOAc (1 mL) 中のtert-ブチル 3-(4-(tert-ブトキシ)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラート (70 mg、229 μmol) と4-メチルベンゼンスルホン酸水和物 (52.3 mg、275 μmol) の混合物を、還流で30分間攪拌した。混合物をエバポレーションして、所望の生成物を与え、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。

【0736】

b) tert-ブチル 3-(4-(tert-ブトキシ)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシラート

この化合物を方法A7と同様にして得て、1-ブロモ-4-(tert-ブトキシ)ベンゼン (CAS RN 60876-70-2) から、所望の化合物を無色の固体として与えた。MS (ESI): $m/z = 250.2$ $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$ 。

【0737】

BB146

3-(3,4-ジメチルフェニル)アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

この化合物をBB28と同様にして得て、tert-ブチル 3-(3,4-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキシラートから、所望の化合物を無色の固体として与えた。MS (ESI): $m/z = 162.1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10

20

30

40

50

【0738】

中間体

tert-ブチル 3-(3,4-ジメチルフェニル)アゼチジン-1-カルボキシラート

この化合物をBB35、中間体と同様にして得て、(3,4-ジメチルフェニル)ボロン酸から、所望の化合物を無色の油状物として生成した。MS (ESI): $m/z = 206.1$ $[M - C_4H_8 + H]^+$ 。

【0739】

BB147

3-(4-tert-ブトキシフェニル)アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

この化合物をBB28と同様にして、tert-ブチル 3-(4-tert-ブトキシフェニル)アゼチジン-1-カルボキシラート (BB145、中間体b) から、室温で無色の固体として得た。MS (ESI): $m/z = 206.2$ $[M + H]^+$ 。

【0740】

BB148

5-クロロ-1-(4-ピペリジル)インドリン

この化合物をBB26、中間体aと同様にして得て、tert-ブチル 4-(5-クロロインドリン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラートから、所望の化合物を灰色の固体として与えた。MS (ESI): $m/z = 237.1$ $[M + H]^+$ 。

【0741】

中間体

tert-ブチル 4-(5-クロロインドリン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

MeOH (13 mL) 中の1-Boc-4-ピペリドン (972.84 mg、4.88 mmol、CAS RN 79099-07-3) の溶液に、AcOH (605.43 mg、9.76 mmol)、5-クロロインドリン (500.0 mg、3.25 mmol、CAS RN 25658-80-4) 及びNaBH₃(CN) (613.63 mg、9.76 mmol) を25℃で加え、反応混合物を2時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液 (20 mL) に注ぎ、EtOAcで3回抽出した (20 mL 各々)。合わせた有機層を水で3回 (20 mL 各々) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮して、生成物を白色の固体として与えた (1 g、118.3%)。MS (ESI): $m/z = 337.1$ $[M + H]^+$ 。粗生成物をさらに精製することなく次の工程でそのまま用いた。

【0742】

BB149

4-クロロ-2-(ピペリジン-4-イル)イソインドリン塩酸塩

この化合物をB52と同様にして得て、tert-ブチル 4-(4-クロロイソインドリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシラートから、所望の化合物を生成した。MS (ESI): $m/z = 237.2$ $[M + H]^+$ 。さらに精製することなく次の工程で用いた。

【0743】

中間体

tert-ブチル 4-(4-クロロイソインドリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

この化合物をB148、中間体と同様にして得て、4-クロロイソインドリン (CAS RN 123594-04-7) から、所望の化合物を灰色の油状物として与えた。MS (ESI): $m/z = 337.3$ $[M + H]^+$ 。

【0744】

BB150

5'-クロロ-1'-(4-ピペリジル)スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]

この化合物をBB26、中間体と同様にして得て、tert-ブチル 4-(5'-クロロスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)ピペリジン-1-カルボキ

10

20

30

40

50

シラートから、所望の化合物を黄色の固体として与えた。MS (ESI) : $m/z = 263.1$ [M+H]⁺。

【0745】

中間体

tert-ブチル 4-(5'-クロロスピロ[シクロプロパン-1, 3'-インドリン]-1'-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

この化合物を B148、中間体と同様にして得て、5'-クロロスピロ[シクロプロパン-1, 3'-インドリン] (CAS RN 1538359-43-1) から、所望の化合物をピンク色の固体として生成した。MS (ESI) : $m/z = 307.1$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0746】

BB151

2-(アゼチジン-3-イル)-4-クロロイソインドリン塩酸塩

この化合物を B52 と同様にして得て、tert-ブチル 3-(4-クロロイソインドリン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシラートから、所望の化合物を淡緑色の固体として与えた。MS (ESI) : $m/z = 209.2$ [M+H]⁺。

【0747】

中間体

tert-ブチル 3-(4-クロロイソインドリン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシラート

この化合物を B148、中間体と同様にして得て、4-クロロイソインドリン塩酸塩 (CAS RN 924304-73-4) から、所望の化合物を無色のアモルファスの固体として生成した。MS (ESI) : $m/z = 309.2$ [M+H]⁺。

【0748】

BB152

3-[2-メトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]アゼチジン 2,2,2-トリフルオロ酢酸

この化合物を BB26、中間体 a と同様にして得て、tert-ブチル 3-[2-メトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキシラートから、所望の化合物を黄色の油状物として与えた。MS (ESI) : $m/z = 246.1$ [M+H]⁺。

【0749】

中間体

a) tert-ブチル 3-[2-メトキシ-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル]アゼチジン-1-カルボキシラート

EtOH (24 mL) 中の tert-ブチル 3-[2-メトキシ-4-[2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリルスルホニルオキシ)エチル]フェニル]アゼチジン-1-カルボキシラート (480.0 mg、0.930 mmol) の溶液に、Pd/C (120.0 mg、0.930 mmol) を加え、混合物を H₂ 雰囲気 (バルーン) 下、20℃で24時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、EtOAc (30 mL) に溶解し、Na₂CO₃ 水溶液 (20 mL)、続いてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して、所望の生成物を淡黄色の泡状物として与えた。(300 mg、93.3%)。MS (ESI) : $m/z = 290.1$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0750】

b) tert-ブチル 3-[2-メトキシ-4-[2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリルスルホニルオキシ)エチル]フェニル]アゼチジン-1-カルボキシラート

この化合物を方法 A7 と同様にして得て、[1-(4-ブromo-3-メトキシフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル] 4-メチルベンゼンスルホナートから、所望の化合物を淡黄色の油状物として得た。MS (ESI) : $m/z = 460.1$ [M-C₄H₈+H]⁺。

【0751】

10

20

30

40

50

c) [1-(4-ブロモ-3-メトキシフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル] 4-メチルベンゼンスルホナート

DCM (20 mL) 中の1-(4-ブロモ-3-メトキシフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノール (1000.0 mg、3.51 mmol)、トルエン・スルホニルクロリド (668.81 mg、3.51 mmol) 及び DMAP (20.0 mg、0.180 mmol) の溶液に、TEA (708.62 mg、7.02 mmol) を0℃で加えた。混合物を20℃で12時間攪拌した。混合物を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、所望の生成物を淡黄色の油状物として与えた (1.5 g、97.4%)。この化合物をさらに精製することなく次の工程で用いた。

【0752】

d) 1-(4-ブロモ-3-メトキシフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノール

THF (30 mL) 中の4-ブロモ-3-メトキシベンズアルデヒド (2.0 g、9.3 mmol、CAS RN 43192-34-3) 及びトリフルオロメチルトリメチルシラン (1586.94 mg、11.16 mmol) の溶液に、TBAF/THF (0.09 mL、0.090 mmol) を0℃で加え、混合物を20℃で12時間攪拌し、次に、1 M HCl 水溶液 (18.6 mL、18.6 mmol) をゆっくりと加えた。混合物を20℃でさらに2時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAcで3回抽出した (30 mL 各々)。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、所望の生成物を淡黄色の油状物として与えた (2.5 g、94.3%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.57 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.01 (q, J=6.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)。

【0753】

BB153

3-[4-(2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]アゼチジン 4-メチルベンゼンスルホナート

この化合物をBB28と同様にして得て、室温で5時間、tert-ブチル 3-[4-(2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]アゼチジン-1-カルボキシラートから、所望の化合物を白色の固体として得た。次の工程にそのまま用いた。

【0754】

中間体

tert-ブチル 3-[4-(2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル]アゼチジン-1-カルボキシラート

この化合物を方法A7と同様にして得て、1-ブロモ-4-(ネオペンチルオキシ)ベンゼン (CAS RN 528528-58-7) から、所望の化合物を無色の固体として生成した。MS (ESI): m/z = 264.2 [M-C₄H₈+H]⁺。

【0755】

BB154

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

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)-カルボキシラート (125 mg、431 μmol) を、MeOH (5 mL) に溶解した。反応溶液を真空中で脱気し、アルゴンで逆充填し、Pd-C (20 mg、188 μmol) をアルゴン雰囲気下で加えた。アルゴンを反応混合物から排気し、反応フラスコを水素で逆充填した。反応混合物を水素雰囲気下、室温で15時間攪拌した。反応混合物をシリンジフィルターに通して濾過し、減圧下で濃縮して、所望の生成物を白色の固体として与えた (62 mg、92.2%)。MS (ESI): m/z = 157.098 [M+H]⁺。

【0756】

中間体

10

20

30

40

50

a) rac-ベンジル (4a S, 8a S) - 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) -カルボキシラート

乾燥THF (4 mL) 中のrac-ベンジル (3 S, 4 S) - 3- (2-クロロアセトアミド) - 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート (385 mg, 1.18 mmol) の攪拌した溶液に、NaH (67.9 mg, 1.7 mmol) を0℃で加えた。混合物を室温に到達させ、次に、アルゴン雰囲気下、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。残留物をDCMで処理し、有機相をH₂O及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、次に減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (12 g 逆相カラム、水 (0.1% FA) 中ACN (0.1% FA) の勾配0~100%) により精製して、所望の生成物を白色の固体として与えた (133 mg, 38.9%)。MS (ESI) : m/z = 291.3 [M+H]⁺。

【0757】

b) rac-ベンジル (3 S, 4 S) - 3- (2-クロロアセトアミド) - 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート

アセトン (4 mL) / H₂O (0.5 mL) の混合物中のrac-ベンジル (3 S, 4 S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート (317 mg, 1.27 mmol、特許US 2011/59118 A1に従って合成した) 及び酢酸ナトリウム (208 mg, 2.53 mmol、CAS RN 127-09-3) の攪拌した懸濁液に、0~5℃の間で、アセトン (3 mL) 中の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、その後、蒸発乾固して、黄色のガム状物を与えた。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を黄色の固体として与えた (385 mg, 93%)。MS (ESI) : m/z = 325.2 [M-H]⁻。

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3

実施例	名称
A1	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-(3-メトキシ-1-フェニル-プロピル)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
A2	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[フェニル(3-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
A3	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-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
A4	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-(5-フルオロ-1-メチル-インドール-3-イル)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
A5	tert-ブチル 3-[5-クロロ-3-[1-[rac-(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]インドール-1-イル]アゼチジン-1-カルボキシラート
A6	tert-ブチル 3-[5-クロロ-3-[1-[rac-(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]インドール-1-イル]アゼチジン-1-カルボキシラート
A7	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[1-(2-クロロ-4-フルオロ-フェノキシ)プロピル]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
A8	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[(2-クロロ-4-フルオロ-フェノキシ)-シクロプロピル-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
A9	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[(4-フルオロフェノキシ)-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

10

20

30

40

50

A10	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]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
A11	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[シクロプロピルメトキシ-[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
A12	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]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
A13	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[1-(4-フルオロフェニル)-2-メトキシエチル]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
A14	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[1-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]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
A15	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[1-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-メトキシエチル]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
A16	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[1-(4, 4-ジフルオロ-1-ピペリジル)シクロプロピル]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
A17	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[1-[4-(トリフルオロメチル)イミダゾール-1-イル]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
A18	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[1-[4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]シクロプロピル]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
A19	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[4-(tert-ブチルピラゾール-1-イル)-(4-フルオロフェニル)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

10

20

30

40

50

A20	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]オキセタン-3-イル]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
A21	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]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
A22	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[1-[4-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]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
A23	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[4-(フルオロフェニル)-モルホリノ-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
A24	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[4-(tert-ブチルオキサゾール-2-イル)-ジフルオロ-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
A25	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[1-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]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
A26	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[1-(4-クロロフェニル)-2-メトキシ-エチル]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
A27	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[2-ヒドロキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]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
A28	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[2-メトキシ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]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
A29	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-(1-シクロヘキシル-2-メトキシ-エチル)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

10

20

30

40

50

A30	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-(1-シクロヘキシル-2-ヒドロキシ-エチル) 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
A31	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[1-(4-フルオロフェニル) シクロプロピル] 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
A32	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[2-(4-フルオロフェニル) シクロプロピル] 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
A33	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[1-(4-フルオロフェニル) シクロブチル] 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
A34	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[シクロプロピル-(4-フルオロフェニル) 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
A35	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[シクロヘキシル-(4-フルオロフェニル) 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
A36	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[(4-フルオロフェニル)-(4-ピリジル) 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
A37	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル) エチル] 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
A38	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[(4-フルオロフェニル)-オキサゾール-5-イル-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
A39	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[ビス(4-クロロフェニル) 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

10

20

30

40

50

A40	rac-(4aS, 8aS)-6-[4-[5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)インドール-3-イル]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
A41	rac-(4aS, 8aS)-6-[4-[5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)インドール-3-イル]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
A42	rac-(4aR, 8aR)-6-[4-[5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)インドール-3-イル]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
A43	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[4-(4-クロロフェニル)-(4-フルオロフェニル)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
A44	rac-(4aR, 8aS)-6-(4-(4-ベンズヒドリルピペラジン-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
A45	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[4-(2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]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
A46	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[3-(2, 2-トリフルオロエチル)フェニル]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
A47	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]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
A48	rac-(4aR, 8aS)-6-[4-[1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]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
A49	rac-(4aR, 8aS)-6-[3-[1-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)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

10

20

30

40

A50	rac-(4aR, 8aS)-6-[3-[5-クロロ-1-(シクロプロピルメチル)インドール-3-イル]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
-----	---

【 0 7 5 8 】

実施例 A

式 (I) の化合物は、自体公知の方法で、下記の組成の錠剤の製造用の活性成分として

50

使用することができる：

	1錠当たり
活性成分	200mg
微結晶性セルロース	155mg
トウモロコシデンプン	25mg
タルク	25mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20mg
	425mg

【0759】

実施例B

式(I)の化合物は、自体公知の方法で、以下の組成のカプセル剤の製造用の活性成分として使用することができる：

	1カプセル当たり
活性成分	100.0mg
トウモロコシデンプン	20.0mg
乳糖	95.0mg
タルク	4.5mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
	220.0mg

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	25/16	(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	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
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
C 0 7 D	498/12	(2006.01)	C 0 7 D	498/12	
C 0 7 D	498/22	(2006.01)	C 0 7 D	498/22	
C 0 7 D	519/00	(2006.01)	C 0 7 D	519/00	C S P

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

ツァッハーシュトラッセ 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

ゴッピ，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ッセ 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

グレッター，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ッセ 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

グレープケ・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ッセ 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

ハンセン，デニス・ジュール

デンマーク国、2 9 7 0 ヘルスホルム、フレティズヴァイ 3、ツェー／オー・ロシュ・イノベーション・センター・コペンハーゲン・アー／エス

(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ッセ 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ッセ 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ッセ 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ッセ 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

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ッセ 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ッセ 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ッセ 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

土屋 智史

東京都中央区日本橋室町2丁目1-1 中外製薬株式会社内

(72)発明者

チェン，ルイ

中華人民共和国、フーペイ 430075、ウーハン・イースト・レイク・ハイテク・ディベロ
ップメント・ゾーン、ガオシン・ロード、ナンバー666、ビルディング・ナンバー15、シー／
オー・ウーシー・アップテック（ウーハン）・カンパニー・リミテッド

審査官 長谷川 莉慧霞

(56)参考文献 特表2015-508407 (JP, A)

国際公開第2017/170830 (WO, A1)

Chemistry and Physics of Lipids, 2016年05月, Vol. 197, pp.13-24, DOI: 10.1016/j.che
mphyslip.2015.07.011

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
Life Sciences, 2013年03月, Vol. 92, pp.492-497, DOI: 10.1016/j.lfs.2012.10.025

C07D

A61K

A61P

CAPLUS/REGISTRY (STN)