

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6938628号
(P6938628)

(45) 発行日 令和3年9月22日 (2021.9.22)

(24) 登録日 令和3年9月3日 (2021.9.3)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 417/12 (2006.01)
A 6 1 K 31/428 (2006.01)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)
A 6 1 P 1/18 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)

C O 7 D 417/12 C S P
 A 6 1 K 31/428
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 9/10

請求項の数 13 (全 422 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-520150 (P2019-520150)
 (86) (22) 出願日 平成29年10月12日 (2017.10.12)
 (65) 公表番号 特表2019-536757 (P2019-536757A)
 (43) 公表日 令和1年12月19日 (2019.12.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2017/056320
 (87) 国際公開番号 W02018/069863
 (87) 国際公開日 平成30年4月19日 (2018.4.19)
 審査請求日 令和2年10月12日 (2020.10.12)
 (31) 優先権主張番号 62/407, 634
 (32) 優先日 平成28年10月13日 (2016.10.13)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 513032275
 グラクソスミスクライン、インテレクチュ
 アル、プロパティ、ディベロップメント
 、リミテッド
 GLAXOSMITHKLINE INT
 ELLECTUAL PROPERTY
 DEVELOPMENT LIMITED
 イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ
 ード、グレート、ウエスト、ロード、98
 O
 (74) 代理人 100091982
 弁理士 永井 浩之
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝

最終頁に続く

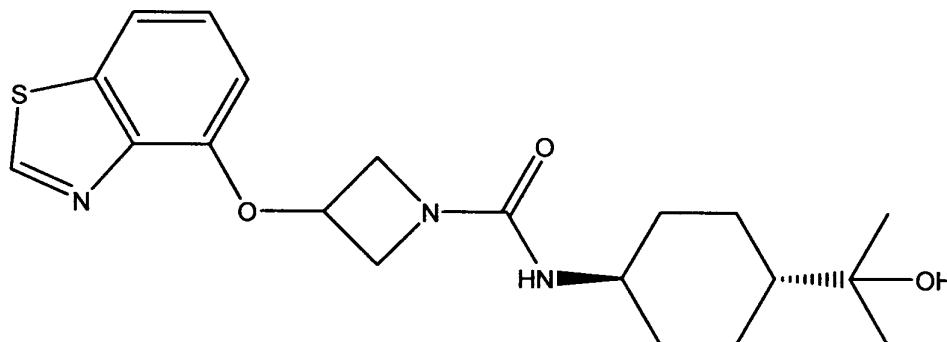
(54) 【発明の名称】 造血器型プロスタグランジンDシンターゼ阻害剤としての1, 3二置換シクロブタンまたはアゼチジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式：

【化1】



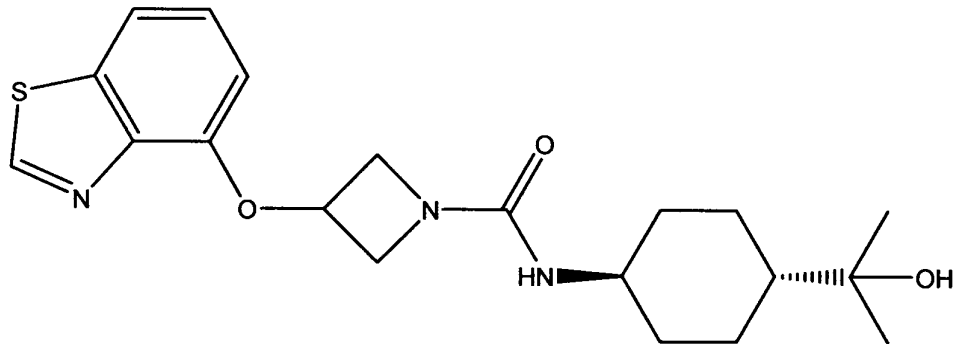
10

で表される 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - ((1 r, 4 r) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシル) アゼチジン - 1 - カルボキサミドである化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項2】

20

下記式：
【化 2】



10

で表される 3-（ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ）-N-（（1 r, 4 r）-4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロヘキシル）アゼチジン-1-カルボキサミドである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

療法において使用するための請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

20

【請求項 4】

H-PGD S 阻害剤が適応となる病態の治療において使用するための請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 5】

喘息の治療において使用するための請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 6】

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療において使用するための請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項 7】

30

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩と 1 種類以上の薬学上許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 8】

H-PGD S の阻害が有益な障害の治療のための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

喘息の治療または予防のための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療または予防のための、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

40

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（MD）、ベッカー型 MD、先天性 MD（福山型）、ドレフス型 MD、肢帯型 MD、顔面肩甲上腕型 MD、筋強直性ジストロフィー I 型（DM1 またはスタイナー型）、筋強直性ジストロフィー II 型（DM2 または近位型筋強直性ミオパチー）、先天性ミオトニー、多発性筋炎、皮膚筋炎、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、筋損傷、手術関連筋損傷、外傷性筋損傷、作業関連骨格筋損傷、オーバートレーニング関連筋損傷、人工膝関節置換術による筋傷害、前十字靱帯（ACL）修復による筋傷害、整形手術による筋傷害、人工股関節置換術による筋傷害、人工関節置換術による筋傷害、腱修復術による筋傷害、腱板疾患の外科的修復による筋傷害、腱板損傷の外科的修復による筋傷害、切断術による筋傷害、戦場の筋損傷、自動車事故関連の筋損傷、スポーツ関連の筋損傷、筋裂傷、鈍力挫傷による外傷性損傷、榴散弾負傷による外傷性損傷、肉

50

離れまたは筋断裂、火傷による外傷性損傷、急性筋緊張、慢性筋緊張、体重または加重運動筋損傷、反復運動筋損傷、剥離筋損傷、コンパートメント症候群、高頻度反復運動により引き起こされる筋損傷、力を要する運動により引き起こされる筋損傷、不自然な姿勢により引き起こされる筋損傷、身体と物体との間の、長期の力を要する機械的結合により引き起こされる筋損傷、振動により引き起こされる筋損傷、回復の欠如または身体的作業能力の増大の欠如と同期した未修復または修復中の筋傷害による筋損傷、運動誘発性遅発性筋肉痛（DOMS）、創傷治癒および非活動性萎縮から選択される神経筋関連病態の治療のための、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項12】

0.5～1, 000mgの請求項1または2に定義される化合物またはその薬学上許容可能な塩と0.5～1, 000mgの薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物。

【請求項13】

デュシェンヌ型筋ジストロフィー（MD）、ベッカー型MD、先天性MD（福山型）、ドレフュス型MD、肢帯型MD、顔面肩甲上腕型MD、筋強直性ジストロフィーI型（DM1またはスタイナー型）、筋強直性ジストロフィーII型（DM2または近位型筋強直性ミオパチー）、先天性ミオトニー、多発性筋炎、皮膚筋炎、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、筋損傷、手術関連筋損傷、外傷性筋損傷、作業関連骨格筋損傷、オーバートレーニング関連筋損傷、人工膝関節置換術による筋傷害、前十字靱帯（ACL）修復による筋傷害、整形手術による筋傷害、人工股関節置換術による筋傷害、人工関節置換術による筋傷害、腱修復術による筋傷害、腱板疾患の外科的修復による筋傷害、腱板損傷の外科的修復による筋傷害、切断術による筋傷害、戦場の筋損傷、自動車事故関連の筋損傷、スポーツ関連の筋損傷、筋裂傷、鈍力挫傷による外傷性損傷、榴散弾負傷による外傷性損傷、肉離れまたは筋断裂、火傷による外傷性損傷、急性筋緊張、慢性筋緊張、体重または加重運動筋損傷、反復運動筋損傷、剥離筋損傷、コンパートメント症候群、高頻度反復運動により引き起こされる筋損傷、力を要する運動により引き起こされる筋損傷、不自然な姿勢により引き起こされる筋損傷、身体と物体との間の、長期の力を要する機械的結合により引き起こされる筋損傷、振動により引き起こされる筋損傷、回復の欠如または身体的作業能力の増大の欠如と同期した未修復または修復中の筋傷害による筋損傷、運動誘発性遅発性筋肉痛（DOMS）、創傷治癒および非活動性萎縮から選択される神経筋関連病態の治療において使用するための、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学上許容可能な塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な化合物、これらの化合物の造血器型プロスタグランジンDシンターゼ（H-PGDS）阻害剤としての使用、これらの化合物を含んでなる医薬組成物、療法、特に、H-PGDS阻害剤が適応となる病態、例えば、PGD₂が病理学的役割を果たすと考えられる、神経変性疾患およびデュシェンヌ型筋ジストロフィーを含む筋骨格疾患の治療における化合物の使用、H-PGDSの阻害剤が適応となる病態の治療のための薬剤の製造における化合物の使用、ならびにヒトにおけるH-PGDSの阻害が適応となる障害の治療または予防のための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

プロスタグランジンD₂（PGD₂）は、アラキドン酸代謝の産物であり、アレルゲンにより媒介される高親和性IgE受容体の架橋を含め、複数の機構および細胞活性化経路を介した刺激に応答して肥満細胞によって合成される主要なプロスタノイドメディエーターである（Lewis et al. (1982) Prostaglandin D₂ generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE. J. Immunol., 129, 1627-1631）。樹状細胞、T_H2細胞、および上皮細胞などの他の細胞もPGD₂を産生するが、肥満細胞よりも低い

10

20

30

40

50

レベルである。PGD₂は特定のGタンパク質共役受容体DP₁(Boie et al. (1995) Molecular cloning and characterization of the human prostanoid DP receptor. (J. Biol. Chem., 270, 18910-18916))およびDP₂(CRTH2)(Abe et al. (1999), Molecular cloning, chromosome mapping and characterization of the mouse CRTH2 gene, a putative member of the leukocyte chemo-attractant receptor family. (Gene, 227, 71-77))の活性化を介してその効果を媒介し、また、TP受容体であるトロンボキサンA₂(TXA₂)の受容体を介して標的細胞に作用する。

【0003】

プロスタグランジンDシンターゼ(PGDS)は、プロスタグランジンエンドペルオキシドPGH₂からPGD₂への触媒的イソメラーゼ変換を担う酵素である。PGD₂は、H-PGDS(造血器型またはH型)酵素またはL-PGDSまたは(リポカリン型またはL型)酵素のいずれかの作用によって生成される(Urade et al., (2000) Prostaglandin D synthase structure and function. Vitamins and hormones, 58, 89-120)。H-PGDS活性はグルタチオンに依存し、肥満細胞、抗原提示細胞(例えば、樹状細胞)、マクロファージ、およびT_H2細胞を含む免疫細胞および炎症細胞によるPGD₂の生成に重要な役割を果たし、これらの細胞は総てアレルギー性疾患の病理に重要な細胞である。これに対し、L型はグルタチオン非依存性であり、主として中枢神経系、生殖器官、および心臓に存在する。PGDSのこれら2つのアイソフォームは、明瞭に異なる触媒特性、三次構造、ならびに細胞および組織分布を有すると思われる。

【0004】

阻害剤HQL-79を用い、H-PGDSはまた、アレルギー性疾患だけでなく、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(Nakagawa et al. (2013) A prostaglandin D2 metabolite is elevated in the urine of Duchenne muscular dystrophy patients and increases further from 8 years old, Clinica Chimica Acta 423, 10-14)および(Mohri et al. (2009), Inhibition of prostaglandin D synthase suppresses muscular necrosis, Am. J. Pathol. 174, 1735-1744)および(Okinaga et al. (2002), Induction of hematopoietic prostaglandin D synthase in hyalinized necrotic muscle fibers: its implication in grouped necrosis, Acta Neuropathologica 104, 377-84)、脊髄挫傷(Redensek et al. (2011) Expression and detrimental role of hematopoietic prostaglandin D synthase in spinal cord contusion injury, Glia 59, 603-614)、神経炎症(Mohri et al. (2006) Prostaglandin D2-mediated microglia/astrocyte interaction enhances astrogliosis and demyelination in twitcher. J. Neurosci. 26, 4383-4393)、および神経変性疾患(Ikuko et al. (2007) Hematopoietic prostaglandin D synthase and DP1 receptor are selectively upregulated in microglia and astrocytes within senile plaques from human patients and in a mouse model of Alzheimer disease. J. Neuropath. Exp. Neur. 66, 469-480)などの他の疾患にも役割を果たすことが暗示されている。また、PGD₂は脂肪生成を促し得るPPAR γ の強力なリガンドである15-デオキシ- $\Delta^{12,14}$ PGJ₂に変換される(Tanaka et al (2011) Mast cells function as an alternative modulator of adipogenesis through 15-deoxy-delta-12, 14-prostaglandin J2. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 301, C1360-C1367)ので、H-PGDSは、糖尿病および肥満などの代謝疾患に役割を果たすことも暗示されている。PGD₂は、ナイアシンにより誘発される皮膚紅潮に役割を果たすことが暗示されている(Papaliodis et al (2008) Niacin-induced "flush" involves release of prostaglandin D2 from mast cells and serotonin from platelets: Evidence from human cells in vitro and an animal model. JPET 327:665-672)。

【0005】

Weber et al. (2010), Identification and characterisation of new inhibitors for the human hematopoietic prostaglandin D2 synthase. Eur. J. Med. Chem. 45, 447-454, Carron et al. (2010), Discovery of an Oral Potent Selective Inhibitor of Hematopoietic Prostaglandin D Synthase (HPGDS). ACS Med. Chem. Lett. 1, 59-63; Chr

10

20

30

40

50

ist et al. (2010), Development and Characterization of New Inhibitors of the Human and Mouse Hematopoietic Prostaglandin D₂ Synthases, J. Med. Chem., 53, 5536-5548; および Hohwy et al. (2008), Novel Prostaglandin D Synthase Inhibitors Generated by Fragment-Based Drug Design. J. Med. Chem., 51, 2178-2186 も興味深い。

【0006】

この証拠に基づけば、PGD₂ 形成を阻害するH-PGDSの化学阻害剤は、PGD₂ とその代謝産物の生物学的作用を複数の受容体で同時に阻害し、PGD₂ が病理学的役割を果たすと考えられる一定範囲の疾患の処置において治療的利益の可能性を与える。

【0007】

国際特許出願WO2005/094805、WO2007/007778、WO2007/041634、2008/121670、WO2008/122787、WO2009/153720、WO2009/153721、WO2010/033977、WO2010/104024、WO2011/043359、WO2011044307、WO2011/090062、日本国特許出願第2007-51121号および米国特許出願第2008/0146569号には、特定のH-PGDS阻害剤およびH-PGDSの活性に関連する疾患の治療におけるそれらの使用が開示されている。

【発明の概要】

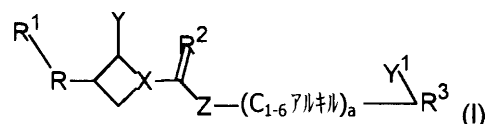
【0008】

本発明の一つの目的は、好適には筋ジストロフィーの治療のための、さらなるH-PGDS阻害剤を提供することである。

【0009】

本発明は、式Iに従う化合物：

【化1】



を対象とし、式中、R、R¹、R²、R³、Y、Y¹、a、X、およびZは以下に定義される通りである。

【0010】

式(I)の化合物およびそれらの薬学上許容可能な塩はH-PGDS活性を有し、特定の障害の治療または予防に使用されると考えられる。

【0011】

よって、本発明の別の側面では、第1の側面による式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩と1種類以上の薬学上許容可能な担体または賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。

【0012】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、H-PGDSの阻害が有益である障害の治療または予防のためのものである。

【0013】

さらなる側面において、本発明は、療法において使用するための本発明の第1の側面による式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0014】

本発明はまた、H-PGDS阻害剤が適応となる病態の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩も提供する。

【0015】

本発明はまた、デュシェンヌ型筋ジストロフィーを治療する方法に関し、その方法は、それを必要とする対象に有効量の式(I)のH-PGDS阻害化合物を投与することを含んでなる。

【0016】

本発明はまた、先天性ミオトニーを治療する方法に関し、その方法は、それを必要とする対象に有効量の式 (I) の H-PGD S 阻害化合物を投与することを含んでなる。

【0017】

本発明はまた、筋損傷を治療する方法に関し、その方法は、それを必要とする対象に有効量の式 (I) の H-PGD S 阻害化合物を投与することを含んでなる。

【0018】

本発明はまた、筋裂傷を治療する方法に関し、その方法は、それを必要とする対象に有効量の式 (I) の H-PGD S 阻害化合物を投与することを含んでなる。

【0019】

本発明はまた、慢性筋緊張を治療する方法に関し、その方法は、それを必要とする対象に有効量の式 (I) の H-PGD S 阻害化合物を投与することを含んでなる。

10

【0020】

本発明はまた、筋強直性ジストロフィー I 型を治療する方法に関し、その方法は、それを必要とする対象に有効量の式 (I) の H-PGD S 阻害化合物を投与することを含んでなる。

【0021】

本発明はまた、筋強直性ジストロフィー II 型を治療する方法に関し、その方法は、それを必要とする対象に有効量の式 (I) の H-PGD S 阻害化合物を投与することを含んでなる。

【0022】

20

本発明はまた、喘息を治療する方法に関し、その方法は、それを必要とする対象に有効量の式 (I) の H-PGD S 阻害化合物を投与することを含んでなる。

【0023】

本発明はまた、慢性閉塞性肺疾患を治療する方法に関し、その方法は、それを必要とする対象に有効量の式 (I) の H-PGD S 阻害化合物を投与することを含んでなる。

【0024】

本発明はまた、関節リウマチを治療する方法に関し、その方法は、それを必要とする対象に有効量の式 (I) の H-PGD S 阻害化合物を投与することを含んでなる。

【0025】

本発明はまた、炎症性腸疾患を治療する方法に関し、その方法は、それを必要とする対象に有効量の式 (I) の H-PGD S 阻害化合物を投与することを含んでなる。

30

【0026】

本発明はまた、骨関節炎を治療する方法に関し、その方法は、それを必要とする対象に有効量の式 (I) の H-PGD S 阻害化合物を投与することを含んでなる。

【0027】

本発明はまた、乾癬を治療する方法に関し、その方法は、それを必要とする対象に有効量の式 (I) の H-PGD S 阻害化合物を投与することを含んでなる。

【0028】

本発明はまた、筋変性障害を治療する方法に関し、その方法は、それを必要とする対象に有効量の式 (I) の H-PGD S 阻害化合物を投与することを含んでなる。

40

【0029】

本発明はまた、筋ジストロフィーを治療する方法に関し、その方法は、それを必要とする対象に有効量の式 (I) の H-PGD S 阻害化合物を投与することを含んでなる。

【0030】

本発明にはまた、本発明の H-PGD S 阻害化合物をさらなる有効成分とともに共投与する方法も含まれる。

【0031】

本発明はまた、デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療において使用するための式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0032】

50

本発明はまた、先天性ミオトニーの治療において使用するための式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0033】

本発明はまた、筋損傷の治療において使用するための式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0034】

本発明はまた、筋裂傷の治療において使用するための式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0035】

本発明はまた、慢性筋緊張の治療において使用するための式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。 10

【0036】

本発明はまた、筋強直性ジストロフィー I 型の治療において使用するための式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0037】

本発明はまた、筋強直性ジストロフィー I I 型の治療において使用するための式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0038】

本発明はまた、喘息の治療において使用するための式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。 20

【0039】

本発明はまた、慢性閉塞性肺疾患の治療において使用するための式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0040】

本発明はまた、関節リウマチの治療において使用するための式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0041】

本発明はまた、炎症性腸疾患の治療において使用するための式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0042】

本発明はまた、骨関節炎の治療において使用するための式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。 30

【0043】

本発明はまた、乾癬の治療において使用するための式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0044】

本発明はまた、筋変性障害の治療において使用するための式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0045】

本発明はまた、筋ジストロフィーの治療において使用するための式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。 40

【0046】

本発明は、H-PGD S の阻害剤が適応となる病態の治療のための薬剤の製造における式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用を提供する。

【0047】

本発明はさらに、ヒトにおける H-PGD S の阻害が適応となる障害の治療または予防のための方法を提供し、その方法は、それを必要とするヒトに治療上有効な量の式 (I) の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図 1】図 1 は、正常マウスにおける四肢筋損傷後に実施例 1 4 1 の化合物を用いた場合の、H-PGD S 阻害の機能修復用量応答曲線の保護および加速化を示す。

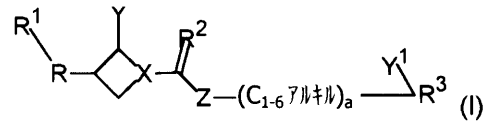
【発明を実施するための形態】

【0049】

発明の詳細な説明

本発明は、式 (I) の新規化合物：

【化 2】



10

[式中、

X は、炭素および窒素から選択され；

Y は、水素および CH₃ から選択され；

Y¹ は存在しないか、または CH₃ であり；

Z は、NH または O であり；

a は、0 または 1 であり；

R は、O、NH、CH₂、およびハロゲンで置換された C₁ アルキルから選択され；

R¹ は、

アリール、

R^a で 1～4 回置換されたアリール、

ヘテロアリール、

R^a で 1～4 回置換されたヘテロアリール、

ビスクロヘテロアリール、および

R^a で 1～4 回置換されたビスクロヘテロアリール

から選択され；

R² は、O および S から選択され；

R³ は、

アリール、

R^b で 1～4 回置換されたアリール、

シクロアルキル、

R^b で 1～4 回置換されたシクロアルキル、

複素環、

R^b で 1～4 回置換された複素環、

ヘテロアリール、

R^b で 1～4 回置換されたヘテロアリール、

ビスクロヘテロアリール、および

R^b で 1～4 回置換されたビスクロヘテロアリール

から選択され；

各 R^a は、

フルオロ、

クロロ、

ブロモ、

ヨード、

—OH

C₁₋₆ アルキル、

フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、C₁₋₄ アルキルオキシ、—OH、C₁₋₄ アルキル、オキシ、—COOH、—NO₂、—NH₂ および—CN から独立に選択される 1～5 個の置換基で置換された C₁₋₆ アルキル、

シアノ、

20

30

40

50

—OC₁₋₆ アルキル、
フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、C₁₋₄ アルキルオキシ、—OH、C₁₋₄ アルキル、オキソ、—COOH、—NO₂、—NH₂ および—CNから独立に選択される1～5個の置換基で置換された—OC₁₋₆ アルキル、

—C(O)OC₁₋₆ アルキル、ならびに
フルオロで1～5回置換された—C(O)OC₁₋₆ アルキル
から独立に選択され；

各R^bは、

シアノ、

フルオロ、

クロロ、

ブロモ、

ヨード、

C₁₋₆ アルキル、

R^e、

—OC₁₋₆ アルキル、

—OR^e、

オキソ、

ヒドロキシル、

シクロアルキル、

R^fで1～4回置換されたシクロアルキル、

アミノ、

—NHR^x

(ここで、R^xは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、—OC₁₋₆ アルキル、フルオロ、オキソおよび—OHから独立に選択される1～6個の置換基で置換された—OC₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、—OH、—OC₁₋₆ アルキル、—COOH、—NH₂、—NHシクロアルキルおよび—CNから独立に選択される1～6個の置換基で置換されたC₁₋₆ アルキルから選択される)、

ヘテロアリール、

R^fで1～4回置換されたヘテロアリール、

複素環、

R^fで1～4回置換された複素環、

—SO₂H、および

—SO₂C₁₋₆ アルキル

から独立に選択され；

各R^fは、

フルオロ、

クロロ、

ブロモ、

ヨード、

C₁₋₆ アルキル、

R^e、

オキソ、

—OH、

アミノ、

—NHR^{x1}

(ここで、R^{x1}は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆ アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、—OH、—OC₁₋₆ アルキル、—COOH、—NH₂ および—CNから独立に選択される1～6個の置換基で置換されたC

10

20

30

40

50

$1 - 6$ アルキルから選択される)、
 $-NR^{x2}R^{x3}$

(ここで、 R^{x2} および R^{x3} はそれぞれ独立にアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ および $-CN$ から独立に選択される 1～6 個の置換基で置換された C_{1-6} アルキルから選択される)、

ニトロ、および

シアノ

から独立に選択され、かつ、

各 R^e は、

以下から独立に選択される 1～9 混合物の置換基：

フルオロ、

クロロ、

ブロモ、

ヨード、

C_{1-6} アルキル、

$-OC_{1-6}$ アルキル、

フルオロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ およびフェニルから独立に選択される 1～6 個の置換基で置換された $-OC_{1-6}$ アルキル、

オキソ、

$=N$ 、

ヒドロキシル、

アミノ、

$-NHR^{xx}$ 、または $=NR^{xx}$

(ここで、 R^{xx} は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-OC_{1-5}$ アルキル、フルオロで 1～6 回置換された $-OC_{1-5}$ アルキルから独立に選択される 1～6 個の置換基で置換された C_{1-6} アルキルから選択される)、

$-NR^{xx1}R^{xx2}$

(ここで、 R^{xx1} および R^{xx2} はそれぞれ独立に、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ および $-CN$ から独立に選択される 1～6 個の置換基で置換された C_{1-6} アルキルから選択される)、

アリール、

R^{xx3} で 1～4 回置換されたアリール

(ここで、 R^{xx3} は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 C_{1-6} アルキル、フルオロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ および $-CN$ から独立に選択される 1～6 個の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-5}$ アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ および $-CN$ から独立に選択される 1～6 個の置換基で置換された $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される)、

シクロアルキル、

R^{xx4} で 1～4 回置換されたシクロアルキル

(ここで、 R^{xx4} は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 C_{1-6} アルキル、フルオロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ および $-CN$ から独立に選択される 1～6 個の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-5}$ アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ および $-CN$ から独立に選択される 1～6 個の置換基で置換された $-OC_{1-6}$ アルキルから選択される)、

ニトロ、および

シアノ

で置換された C_{1-6} アルキルから独立に選択される]

10

20

30

40

50

またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0050】

好適には、式 (I) の化合物において、X は、炭素および窒素から選択される。好適には、式 (I) の化合物において、X は窒素である。好適には、式 (I) の化合物において、X は炭素である。

【0051】

好適には、式 (I) の化合物において、Y は、水素および CH_3 から独立に選択される。好適には、式 (I) の化合物において、 Y^1 は存在しないか、または CH_3 である。好適には、式 (I) の化合物において、Y は水素である。好適には、式 (I) の化合物において、 Y^1 は存在しない。

10

【0052】

好適には、式 (I) の化合物において、Z は、NH または O である。好適には、式 (I) の化合物において、Z は NH である。好適には、式 (I) の化合物において、Z は O である。

【0053】

好適には、式 (I) の化合物において、a は、0 または 1 である。好適には、式 (I) の化合物において、a は 0 である。好適には、式 (I) の化合物において、a は 1 である。

【0054】

好適には、式 (I) の化合物において、R は、O、NH、 CH_2 およびハロゲンで置換された C_1 アルキルから選択される。

20

【0055】

好適には、式 (I) の化合物において、 R^1 は、

フェニル、

R^a で 1～3 回置換されたフェニル、

ベンゾチアゾリル、

R^a で 1～3 回置換されたベンゾチアゾリル、

キノリニル、

R^a で 1～3 回置換されたキノリニル、

チエノピリジニル、

R^a で 1～3 回置換されたチエノピリジニル、

ベンゾフラニル、

R^a で 1～3 回置換されたベンゾフラニル、

キナゾリニル、

R^a で 1～3 回置換されたキナゾリニル、

ベンゾイミダゾリル、

R^a で 1～3 回置換されたベンゾイミダゾリル、

イミダゾピリジニル、

R^a で 1～3 回置換されたイミダゾピリジニル、

ベンゾイソチアゾリル、および

R^a で 1～3 回置換されたベンゾイソチアゾリル

から選択され；

ここで、各 R^a は、

フルオロ、

クロロ、

ブロモ、

$-\text{CH}_3$ 、

$-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、

$-\text{OCH}_3$ 、

$-\text{OCF}_3$ 、および

30

40

50

—OCHF₂
から独立に選択される。

【0056】

好適には、式（I）の化合物において、R²は、OおよびSから選択され、好適にはOである。

【0057】

好適には、式（I）の化合物において、R³は、

シクロヘキシル、

R^bで1～3回置換されたシクロヘキシル、

テトラゾリル、

R^bで1～3回置換されたテトラゾリル、

アゼチジニル、

R^bで1～3回置換されたアゼチジニル、

シクロブタニル、

R^bで1～3回置換されたシクロブタニル、

チアゾリル、

R^bで1～3回置換されたチアゾリル、

オキサジアゾリル、

R^bで1～3回置換されたオキサジアゾリル、

ピペリジニル、

R^bで1～3回置換されたピペリジニル、

ピリミジニル、

R^bで1～3回置換されたピリミジニル、

インドリニル、

R^bで1～3回置換されたインドリニル、

テトラヒドロキノリニル、

R^bで1～3回置換されたテトラヒドロキノリニル、

ピリジニル、

R^bで1～3回置換されたピリジニル、

テトラヒドロピラニル、

R^bで1～3回置換されたテトラヒドロピラニル、

ピロリジニル、

R^bで1～3回置換されたピロリジニル、

スピロヘプタニル、

R^bで1～3回置換されたスピロヘプタニル、

モルホリニル、

R^bで1～3回置換されたモルホリニル、

インドリニル、

R^bで1～3回置換されたインドリニル、

アザスピロヘプタニル、

R^bで1～3回置換されたアザスピロヘプタニル、

オキサゾリル、

R^bで1～3回置換されたオキサゾリル、

チアジアゾリル、

R^bで1～3回置換されたチアジアゾリル、

トリアゾリル、

R^bで1～3回置換されたトリアゾリル、

ジヒドロインデニル、

R^bで1～3回置換されたジヒドロインデニル、

2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン、

10

20

30

40

50

- R^b で 1 ～ 3 回置換されたーアザスピロ [3 . 3] ヘプタン、
 ピリダジニル、
 R^b で 1 ～ 3 回置換されたピリダジニル、
 ピラジニル、
 R^b で 1 ～ 3 回置換されたピラジニル、
 チオフェニル、
 R^b で 1 ～ 3 回置換されたチオフェニル、
 テトラヒドロチオフェニル、
 R^b で 1 ～ 3 回置換されたテトラヒドロチオフェニル、
 フラニル、 および
 R^b で 1 ～ 3 回置換されたフラニル
 から選択され；
- ここで、各 R^b は、
 - $C(OH)(CH_3)_2$ 、
 - $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、
 - CH_3 、
 - OH
 シアノ、
 - $OCH_2CH(OH)$ シクロプロピル、
 - $OCH_2C(CH_3)(OH)$ シクロプロピル、
 - CH_2OH 、
 - NH_2 、
 - CH_2CHF_2 、
 - $C(CH_3)_3$ 、
 - $NHCH(CF_3)CH_2OH$ 、
 - $CH(CH_3)CHF_2$ 、
 - $NHCH(CH_3)CHF_2$ 、
 オキソ、
 - $CH(CH_3)OH$ 、
 - $CH(OH)$ シクロプロピル、
 - $C(CH_3)(CF_3)OH$ 、
 - $C(O)OCH_2CH_3$ 、
 - $C(O)$ シクロプロピル、
 - $OCH_2C(OH)(CH_3)_2$ 、
 - $C(O)CH_3$ 、
 - $OCH_2CH_2OCH_3$ 、
 - $C(NHCH_3)N$ シアノ、
 - $NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、
 - $NHC(O)NH$ シクロヘキシル、
 NH ピリミジニル、
 - $CH(CH_3)CF_3$ 、
 - $C(O)OCH_2$ フェニル、
 - $C(O)NH$ テトラヒドロピラン、
 - CH_2CF_3 、
 - $C(O)OCH_3$ 、
 - $C(O)OC(CH_3)_3$ 、
 - $S(O)_2CH_3$ 、
 シクロプロピル、
 - OCH_3 、
 - CH_2 (クロロメトキシフェニル)、

10

20

30

40

50

- C(O)N(CH₃)₂、
 - NHCH(CF₃)CH₃、
 - NHC(CH₃)(OH)CHF₂、
 - C(O)NH₂、
 - C(O)OH、
 - C(O)NH(CH₃)、
 - CH(CH₃)₂、
 - CF₃、
 - C(CH₂)CH₃、
 - CH₂C(OH)(CH₃)₂、
 - C(O)CH₂CH₃、
 - フルオロ、
 - CH₂C(O)CH₂CH₃、
 - CH₂C(O)OCH₂CH₃、
 - チアゾリル、
 - R^fで1または2回置換されたチアゾリル、
 - ピリミジニル、
 - R^fで1または2回置換されたピリミジニル、
 - ピリジニル、
 - R^fで1または2回置換されたピリジニル、
 - アゼチジニル、
 - R^fで1または2回置換されたアゼチジニル、
 - オキサゾリル、
 - R^fで1または2回置換されたオキサゾリル、
 - オキサジアゾリル、
 - R^fで1または2回置換されたオキサジアゾリル、
 - イソチアゾリジニル、
 - R^fで1または2回置換されたイソチアゾリジニル、
 - イミダゾリジニル、
 - R^fで1または2回置換されたイミダゾリジニル、
 - オキソオキサゾリジニル、
 - R^fで1または2回置換されたオキソオキサゾリジニル、
 - モルホリニル、
 - R^fで1または2回置換されたモルホリニル、
 - テトラゾリル、
 - R^fで1または2回置換されたテトラゾリル、
 - ピラジニル、
 - R^fで1または2回置換されたピラジニル、
 - ピリダジニル、
 - R^fで1または2回置換されたピリダジニル、
 - ピラゾリル、
 - R^fで1または2回置換されたピラゾリル、
 - チオフェニル、および
 - R^fで1または2回置換されたチオフェニル
- から独立に選択され；かつ、
- 各R^fは、
- シアノ、
 - C(NH)OCH₃、
 - C(O)NH₂、
 - フルオロ、

10

20

30

40

50

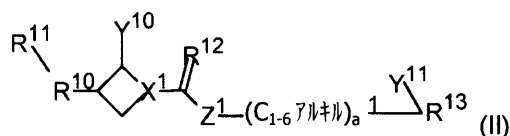
クロロ、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、
 $-\text{CH}_3$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、
 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
 オキソ、
 $-\text{OCH}_3$ 、および
 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
 から独立に選択される。

10

【0058】

本発明の式(I)の化合物には、式(II)の化合物：

【化3】



20

[式中、

X^{11} は、炭素および窒素から選択され；

Y^{10} は、水素および CH_3 から選択され；

Y^{11} は存在しないか、または CH_3 であり；

Z^{11} は、 NH または O であり；

a^{11} は、0または1であり；

R^{10} は、 O 、 NH 、 CH_2 およびハロゲンで置換された C_1 アルキルから選択され；

30

R^{11} は、

アリール、

R^{a1} で1～3回置換されたアリール、

ビシクロヘテロアリール、および

R^{a1} で1～3回置換されたビシクロヘテロアリール

から選択され；

R^{12} は、 O および S から選択され；

R^{13} は、

アリール、

R^{b1} で1～3回置換されたアリール、

40

シクロアルキル、

R^{b1} で1～3回置換されたシクロアルキル、

複素環、

R^{b1} で1～3回置換された複素環、

ヘテロアリール、

R^{b1} で1～3回置換されたヘテロアリール、

ビシクロヘテロアリール、および

R^{b1} で1～3回置換されたビシクロヘテロアリール

から選択され；

各 R^{a1} は、

50

フルオロ、
 クロロ、
 ブロモ、
 ヨード、
 C_{1-4} アルキル、
 フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 C_{1-4} アルキルオキシ、 $-OH$ 、オキソおよび
 $-COOH$ から独立に選択される 1～4 個の置換基で置換された C_{1-4} アルキル、
 $-OC_{1-6}$ アルキル、
 フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 C_{1-4} アルキルオキシ、 $-OH$ 、オキソおよび
 $-COOH$ から独立に選択される 1～4 個の置換基で置換された $-OC_{1-6}$ アルキル、 10
 ならびに
 $-C(O)OC_{1-3}$ アルキル
 から独立に選択され；
 各 R^{b1} は、
 シアノ、
 フルオロ、
 クロロ、
 C_{1-6} アルキル、
 R^{e1} 、
 $-OC_{1-6}$ アルキル、 20
 $-OR^{e1}$ 、
 オキソ、
 ヒドロキシル、
 シクロアルキル、
 R^{f1} で置換されたシクロアルキル、
 アミノ、
 $-NHR^{x10}$
 (ここで、 R^{x10} は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアル
 キル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、フルオロ、オキソおよび $-OH$ から独立に選択される 1～
 6 個の置換基で置換された $-OC_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、ならびにフルオロ 30
 、オキソ、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ シクロアルキ
 ルおよび $-CN$ から独立に選択される 1～6 個の置換基で置換された C_{1-6} アルキルか
 ら選択される)、
 ヘテロアリール、
 R^{f1} で 1～4 回置換されたヘテロアリール、
 複素環、
 R^{f1} で 1～4 回置換された複素環、
 $-SO_2H$ 、および
 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル
 から独立に選択され； 40
 各 R^{f1} は、
 フルオロ、
 クロロ、
 ブロモ、
 ヨード、
 C_{1-6} アルキル、
 R^{e1} 、
 オキソ、
 $-OH$ 、
 アミノ、 50

—NHR^{x 1 1}

(ここで、R^{x 1 1}は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁—₆アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、—OH、—OC₁—₆アルキル、—COOH、—NH₂および—CNから独立に選択される1～6個の置換基で置換されたC₁—₆アルキルから選択される)、

—NR^{x 1 2}R^{x 1 3}

(ここで、R^{x 1 2}およびR^{x 1 3}はそれぞれ独立に、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁—₆アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、—OHおよび—COOHから独立に選択される1～6個の置換基で置換されたC₁—₆アルキルから選択される)、

ニトロ、および

シアノ

から独立に選択され;

各R^{e 1}は、

以下から独立に選択される1～9個の置換基:

フルオロ、

クロロ、

C₁—₆アルキル、

—OC₁—₆アルキル、

フルオロ、オキソ、—OH、—COOH、—NH₂およびフェニルから独立に選択される1～6個の置換基で置換された—OC₁—₆アルキル、

オキソ、

=N、

ヒドロキシル、

アミノ、

—NHR^{x x 1 0}、または=N R^{x x 1 0}

(ここで、R^{x x 1 0}は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シアノ、C₁—₃アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、—OH、—COOH、—OC₁—₅アルキル、フルオロで1～4回置換された—OC₁—₅アルキルから独立に選択される1～4個の置換基で置換されたC₁—₃アルキルから選択される)、

—NR^{x x 1 1}R^{x x 1 2}

(ここで、R^{x x 1 1}およびR^{x x 1 2}はそれぞれ独立に、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁—₆アルキル、ならびにフルオロ、オキソおよび—OHから独立に選択される1～6個の置換基で置換されたC₁—₆アルキルから選択される)、

アリール、

R^{x x 1 3}で1～4回置換されたアリール、

(ここで、R^{x x 1 3}は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、C₁—₃アルキル、フルオロ、オキソ、—OH、—COOH、—NH₂、および—CNから独立に選択される1～6個の置換基で置換されたC₁—₃アルキル、—OC₁—₃アルキル、ならびにフルオロで1～6回置換された—OC₁—₆アルキルから選択される)、

シクロアルキル、ならびに

R^{x x 1 4}で1～4回置換されたシクロアルキル

(ここで、R^{x x 1 4}は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、C₁—₃アルキル、フルオロ、オキソ、—OH、—COOH、—NH₂および—CNから独立に選択される1～6個の置換基で置換されたC₁—₃アルキル、ならびに—OC₁—₅アルキルから選択される)

で置換されたC₁—₆アルキルから独立に選択される]

またはその薬学上許容可能な塩が含まれる。

【0059】

10

20

30

40

50

好適には、式 (I I) の化合物において、 X^1 は、炭素および窒素から選択される。好適には、式 (I I) の化合物において、 X^1 は窒素である。好適には、式 (I I) の化合物において、 X^1 は炭素である。

【0060】

好適には、式 (I I) の化合物において、 Y^{10} は、水素および CH_3 から独立に選択される。好適には、式 (I I) の化合物において、 Y^{11} は存在しないか、または CH_3 である。好適には、式 (I I) の化合物において、 Y^{10} は水素である。好適には、式 (I I) の化合物において、 Y^{11} は存在しない。

【0061】

好適には、式 (I I) の化合物において、 Z^1 は、NH または O である。好適には、式 (I I) の化合物において、 Z^1 は NH である。好適には、式 (I I) の化合物において、 Z^1 は O である。

10

【0062】

好適には、式 (I I) の化合物において、 a^1 は、0 または 1 である。好適には、式 (I I) の化合物において、 a^1 は 0 である。好適には、式 (I I) の化合物において、 a^1 は 1 である。

【0063】

好適には、式 (I I) の化合物において、 R^{10} は、O、NH、 CH_2 およびハロゲンで置換された C_1 アルキルから選択される。

【0064】

20

好適には、式 (I I) の化合物において、 R^{11} は、
フェニル、

R^{a1} で 1 ～ 3 回置換されたフェニル、

ベンゾチアゾリル、

R^{a1} で 1 ～ 3 回置換されたベンゾチアゾリル、

キノリニル、

R^{a1} で 1 ～ 3 回置換されたキノリニル、

チエノピリジニル、

R^{a1} で 1 ～ 3 回置換されたチエノピリジニル、

ベンゾフラニル、

30

R^{a1} で 1 ～ 3 回置換されたベンゾフラニル、

キナゾリニル、

R^{a1} で 1 ～ 3 回置換されたキナゾリニル、

ベンゾイミダゾリル、

R^{a1} で 1 ～ 3 回置換されたベンゾイミダゾリル、

イミダゾピリジニル、

R^{a1} で 1 ～ 3 回置換されたイミダゾピリジニル、

ベンゾイソチアゾリル、および

R^{a1} で 1 ～ 3 回置換されたベンゾイソチアゾリル

から選択され；

40

ここで、各 R^{a1} は、

フルオロ、

クロロ、

ブロモ、

$-CH_3$ 、

$-CH_2CH_3$ 、

$-OCH_3$ 、

$-OCF_3$ 、および

$-OCHF_2$

から独立に選択される。

50

【0065】

好適には、式 (I I) の化合物において、 R^{12} は、O および S から選択され、好適には O である。

【0066】

好適には、式 (I I) の化合物において、 R^{13} は、

シクロヘキシル、

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたシクロヘキシル、

テトラゾリル、

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたテトラゾリル、

アゼチジニル、

10

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたアゼチジニル、

シクロブタニル、

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたシクロブタニル、

チアゾリル、

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたチアゾリル、

オキサジアゾリル、

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたオキサジアゾリル、

ピペリジニル、

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたピペリジニル、

20

ピリミジニル、

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたピリミジニル、

インドリニル、

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたインドリニル、

テトラヒドロキノリニル、

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたテトラヒドロキノリニル、

ピリジニル、

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたピリジニル、

テトラヒドロピラニル、

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたテトラヒドロピラニル、

ピロリジニル、

30

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたピロリジニル、

スピロヘプタニル、

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたスピロヘプタニル、

モルホリニル、

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたモルホリニル、

インドリニル、

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたインドリニル、

アザスピロヘプタニル、

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたアザスピロヘプタニル、

オキサゾリル、

40

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたオキサゾリル、

チアジアゾリル、

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたチアジアゾリル、

トリアゾリル、

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたトリアゾリル、

ジヒドロインデニル、

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換されたジヒドロインデニル、

2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

R^{b1} で 1 ～ 3 回置換された 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、

ピリダジニル、

50

から選択され；

オキソ、

- CH(CH₃)CF₃、
- C(O)OCH₂フェニル、
- C(O)NHテトラヒドロピラン、
- CH₂CF₃、
- C(O)OCH₃、
- C(O)OC(CH₃)₃、
- S(O)₂CH₃、
- シクロプロピル、

- OCH₃、
- CH₂ (クロロ-メトキシフェニル)、
- C(O)N(CH₃)₂、
- NHCH(CF₃)CH₃、

10

20

30

40

50

- $-\text{NHC}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CHF}_2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{CF}_3$ 、
 $-\text{C}(\text{CH}_2)\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 フルオロ、
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、
 チアゾリル、
 $\text{R}^{\text{f}1}$ で 1 または 2 回置換されたチアゾリル、
 ピリミジニル、
 $\text{R}^{\text{f}1}$ で 1 または 2 回置換されたピリミジニル、
 ピリジニル、
 $\text{R}^{\text{f}1}$ で 1 または 2 回置換されたピリジニル、
 アゼチジニル、
 $\text{R}^{\text{f}1}$ で 1 または 2 回置換されたアゼチジニル、
 オキサゾリル、
 $\text{R}^{\text{f}1}$ で 1 または 2 回置換されたオキサゾリル、
 オキサジアゾリル、
 $\text{R}^{\text{f}1}$ で 1 または 2 回置換されたオキサジアゾリル、
 イソチアゾリジニル、
 $\text{R}^{\text{f}1}$ で 1 または 2 回置換されたイソチアゾリジニル、
 イミダゾリジニル、
 $\text{R}^{\text{f}1}$ で 1 または 2 回置換されたイミダゾリジニル、
 オキソオキサゾリジニル、
 $\text{R}^{\text{f}1}$ で 1 または 2 回置換されたオキソオキサゾリジニル、
 モルホリニル、
 $\text{R}^{\text{f}1}$ で 1 または 2 回置換されたモルホリニル、
 テトラゾリル、
 $\text{R}^{\text{f}1}$ で 1 または 2 回置換されたテトラゾリル、
 ピラジニル、
 $\text{R}^{\text{f}1}$ で 1 または 2 回置換されたピラジニル、
 プリダジニル、
 $\text{R}^{\text{f}1}$ で 1 または 2 回置換されたプリダジニル、
 ピラゾリル、
 $\text{R}^{\text{f}1}$ で 1 または 2 回置換されたピラゾリル、
 チオフェニル、および
 $\text{R}^{\text{f}1}$ で 1 または 2 回置換されたチオフェニル
 から独立に選択され；かつ、
 各 $\text{R}^{\text{f}1}$ は、
 シアノ、
 $-\text{C}(\text{NH})\text{OCH}_3$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、
 フルオロ、
 クロロ、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、

10

20

30

40

50

$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、
 $-\text{CH}_3$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、
 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、

オキソ、

$-\text{OCH}_3$ 、および

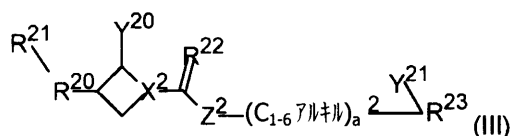
$-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$

から独立に選択される。

【0067】

本発明の式 (I) の化合物には、式 (III) の化合物：

【化4】



[式中、

X^2 は、炭素および窒素から選択され；

Y^{20} は、水素および CH_3 から選択され；

Y^{21} は存在しないか、または CH_3 であり；

Z^2 は、 NH または O であり；

a^2 は、0 または 1 であり；

R^{20} は、 O 、 NH 、 CH_2 およびハロゲンで置換された C_1 アルキルから選択され；

R^{21} は、

アリール、

R^{a2} で 1 ～ 3 回置換されたアリール、

ビスクロヘテロアリール、および

R^{a2} で 1 ～ 3 回置換されたビスクロヘテロアリール

から選択され；

R^{22} は、 O および S から選択され；

R^{23} は、

アリール、

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたアリール、

シクロアルキル、

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたシクロアルキル、

複素環、

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換された複素環、

ヘテロアリール、

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたヘテロアリール、

ビスクロヘテロアリール、および

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたビスクロヘテロアリール

から選択され；

各 R^{a2} は、

フルオロ、

クロロ、

10

20

30

40

50

ブロモ、
 ヨード、
 C_{1-3} アルキル、
 フルオロで 1～4 回置換された C_{1-3} アルキル、
 $-OC_{1-4}$ アルキル、および
 フルオロで 1～4 回置換された $-OC_{1-4}$ アルキル
 から独立に選択され；
 各 R^{b2} は、
 シアノ、
 C_{1-6} アルキル、
 R^{e2} 、
 $-OC_{1-4}$ アルキル、
 $-OR^{e2}$ 、
 オキソ、
 ヒドロキシル、
 シクロアルキル、
 アミノ、
 $-NHR^{x20}$
 （ここで、 R^{x20} は、ヘテロアリール、 $-OC_{1-6}$ アルキル、フルオロで 1～4 回置換された $-OC_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、ならびにフルオロ、オキソ、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ および $-NH$ シクロアルキルから独立に選択される 1～4 個の置換基で置換された C_{1-6} アルキルから選択される）、
 ヘテロアリール、
 R^{f2} で 1～3 回置換されたヘテロアリール、
 複素環、
 R^{f2} で 1～3 回置換された複素環、
 $-SO_2H$ 、および
 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル
 から独立に選択され；
 各 R^{f2} は、
 フルオロ、
 クロロ、
 C_{1-4} アルキル、
 R^{e2} 、
 オキソ、
 アミノ、
 $-NHR^{x21}$
 （ここで、 R^{x21} は、 C_{1-4} アルキル、および $-OC_{1-6}$ アルキルで置換された C_{1-4} アルキルから選択される）、
 $-NR^{x22}R^{x23}$
 （ここで、 R^{x22} および R^{x23} はそれぞれ独立に C_{1-4} アルキル、およびフルオロで 1～4 回置換された C_{1-6} アルキルから選択される）、および
 シアノ
 から独立に選択され；
 各 R^{e2} は、以下から独立に選択される 1～4 個の置換基：
 フルオロ、
 $-OC_{1-4}$ アルキル、
 フェニルで置換された $-OC_{1-4}$ アルキル、
 オキソ、
 $=N$ 、

10

20

30

40

50

ヒドロキシル、
 アミノ、
 $-\text{NHR}^{x \times 2^0}$ 、または $=\text{NR}^{x \times 2^0}$ 、
 (ここで、 $\text{R}^{x \times 2^0}$ は、シアノ、 C_{1-3} アルキル、および $-\text{OC}_{1-5}$ アルキルにより置換された C_{1-3} アルキル($\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$ by $-\text{OC}_{1-5}\text{alkyl}$)から選択される)、
 $-\text{NR}^{x \times 2^1}\text{R}^{x \times 2^2}$ 、
 (ここで、 $\text{R}^{x \times 2^1}$ および $\text{R}^{x \times 2^2}$ はそれぞれ独立に C_{1-4} アルキルから選択される)、
 アリール、
 $-\text{OC}_{1-3}$ アルキルにより置換されたアリール、および
 シクロアルキル
 で置換された C_{1-4} アルキルから独立に選択される]
 またはその薬学上許容可能な塩が含まれる。

10

【0068】

好適には、式(I I I)の化合物において、 X^2 は、炭素および窒素から選択される。
 好適には、式(I I I)の化合物において、 X^2 は窒素である。好適には、式(I I I)の化合物において、 X^2 は炭素である。

【0069】

好適には、式(I I I)の化合物において、 Y^{2^0} は、水素および CH_3 から独立に選択される。好適には、式(I I I)の化合物において、 Y^{2^1} は存在しないか、または CH_3 である。好適には、式(I I I)の化合物において、 Y^{2^0} は水素である。好適には、式(I I I)の化合物において、 Y^{2^1} は存在しない。

20

【0070】

好適には、式(I I I)の化合物において、 Z^2 は、NHまたはOである。好適には、式(I I I)の化合物において、 Z^2 はNHである。好適には、式(I I I)の化合物において、 Z^2 はOである。

【0071】

好適には、式(I I I)の化合物において、 a^2 は、0または1である。好適には、式(I I I)の化合物において、 a^2 は0である。好適には、式(I I I)の化合物において、 a^2 は1である。

30

【0072】

好適には、式(I I I)の化合物において、 R^{0^0} は、O、NH、 CH_2 およびハロゲンで置換された C_1 アルキルから選択される。

【0073】

好適には、式(I I I)の化合物において、 R^{2^1} は、

フェニル、

R^{a^2} で1~3回置換されたフェニル、

ベンゾチアゾリル、

R^{a^2} で1~3回置換されたベンゾチアゾリル、

キノリニル、

R^{a^2} で1~3回置換されたキノリニル、

チエノピリジニル、

R^{a^2} で1~3回置換されたチエノピリジニル、

ベンゾフラニル、

R^{a^2} で1~3回置換されたベンゾフラニル、

キナゾリニル、

R^{a^2} で1~3回置換されたキナゾリニル、

ベンゾイミダゾリル、

R^{a^2} で1~3回置換されたベンゾイミダゾリル、

イミダゾピリジニル、

40

50

R^{a2} で 1 ～ 3 回置換されたイミダゾピリジニル、
ベンゾイソチアゾリル、および

R^{a2} で 1 ～ 3 回置換されたベンゾイソチアゾリル
から選択され；

ここで、各 R^{a2} は、

フルオロ、

クロロ、

ブロモ、

$-CH_3$ 、

$-CH_2CH_3$ 、

$-OCH_3$ 、

$-OCF_3$ 、および

$-OCHF_2$

から独立に選択される。

【0074】

好適には、式 (I I I) の化合物において、 R^{22} は、O および S から選択され、好適には O である。

【0075】

好適には、式 (I I I) の化合物において、 R^{23} は、

シクロヘキシル、

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたシクロヘキシル、

テトラゾリル、

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたテトラゾリル、

アゼチジニル、

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたアゼチジニル、

シクロブタニル、

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたシクロブタニル、

チアゾリル、

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたチアゾリル、

オキサジアゾリル、

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたオキサジアゾリル、

ピペリジニル、

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたピペリジニル、

ピリミジニル、

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたピリミジニル、

インドリニル、

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたインドリニル、

テトラヒドロキノリニル、

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたテトラヒドロキノリニル、

ピリジニル、

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたピリジニル、

テトラヒドロピラニル、

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたテトラヒドロピラニル、

ピロリジニル、

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたピロリジニル、

スピロヘプタニル、

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたスピロヘプタニル、

モルホリニル、

R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたモルホリニル、

インドリニル、

10

20

30

40

50

- R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたインドリニル、
 アザスピロヘプタニル、
 R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたアザスピロヘプタニル、
 オキサゾリル、
 R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたオキサゾリル、
 チアジアゾリル、
 R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたチアジアゾリル、
 トリアゾリル、
 R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたトリアゾリル、
 ジヒドロインデニル、
 R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたジヒドロインデニル、
 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 R^{b2} で 1 ～ 3 回置換された 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 ピリダジニル、
 R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたピリダジニル、
 ピラジニル、
 R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたピラジニル、
 チオフェニル、
 R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたチオフェニル、
 テトラヒドロチオフェニル、
 R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたテトラヒドロチオフェニル、
 フラニル、 および
 R^{b2} で 1 ～ 3 回置換されたフラニル
 から選択され；
 ここで、各 R^{b2} は、
 -C(OH)(CH₃)₂、
 -CH₂CH₂CH₂CH₃、
 -CH₃、
 -OH
 シアノ、
 -OCH₂CH(OH)シクロプロピル、
 -OCH₂C(CH₃)(OH)シクロプロピル、
 -CH₂OH、
 -NH₂、
 -CH₂CHF₂、
 -C(CH₃)₃、
 -NHCH(CF₃)CH₂OH、
 -CH(CH₃)CHF₂、
 -NHCH(CH₃)CHF₂、
 オキソ、
 -CH(CH₃)OH、
 -CH(OH)シクロプロピル、
 -C(CH₃)(CF₃)OH、
 -C(O)OCH₂CH₃、
 -C(O)シクロプロピル、
 -OCH₂C(OH)(CH₃)₂、
 -C(O)CH₃、
 -OCH₂CH₂OCH₃、
 -C(NHCH₃)Nシアノ、
 -NHC(O)OC(CH₃)₃、

10

20

30

40

50

$-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$シクロヘキシル、 NHピリミジニル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$フェニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$テトラヒドロピラン、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$、 シクロプロピル、 $-\text{OCH}_3$、 $-\text{CH}_2$(クロロメトキシフェニル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$、 $-\text{NHCH}(\text{CF}_3)\text{CH}_3$、 $-\text{NHC}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CHF}_2$、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$、 $-\text{CF}_3$、 $-\text{C}(\text{CH}_2)\text{CH}_3$、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$、 フルオロ、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$、 チアゾリル、 $\text{R}^{\text{f}2}$で1または2回置換されたチアゾリル、 ピリミジニル、 $\text{R}^{\text{f}2}$で1または2回置換されたピリミジニル、 ピリジニル、 $\text{R}^{\text{f}2}$で1または2回置換されたピリジニル、 アゼチジニル、 $\text{R}^{\text{f}2}$で1または2回置換されたアゼチジニル、 オキサゾリル、 $\text{R}^{\text{f}2}$で1または2回置換されたオキサゾリル、 オキサジアゾリル、 $\text{R}^{\text{f}2}$で1または2回置換されたオキサジアゾリル、 イソチアゾリジニル、 $\text{R}^{\text{f}2}$で1または2回置換されたイソチアゾリジニル、 イミダゾリジニル、 $\text{R}^{\text{f}2}$で1または2回置換されたイミダゾリジニル、 オキソオキサゾリジニル、 $\text{R}^{\text{f}2}$で1または2回置換されたオキソオキサゾリジニル、 モルホリニル、 $\text{R}^{\text{f}2}$で1または2回置換されたモルホリニル、 テトラゾリル、 $\text{R}^{\text{f}2}$で1または2回置換されたテトラゾリル、 ピラジニル、 $\text{R}^{\text{f}2}$で1または2回置換されたピラジニル、	10 20 30 40 50

ピリダジニル、
 R^{f2} で 1 または 2 回置換されたピリダジニル、
 ピラゾリル、
 R^{f2} で 1 または 2 回置換されたピラゾリル、
 チオフェニル、および
 R^{f2} で 1 または 2 回置換されたチオフェニル

から独立に選択され；かつ、

各 R^{f2} は、

シアノ、

$-C(NH)OCH_3$ 、

$-C(O)NH_2$ 、

フルオロ、

クロロ、

$-C(O)NH_2$ 、

$-C(O)NHCH_3$ 、

$-CH_3$ 、

$-C(O)OCH_3$ 、

$-C(O)CH_3$ 、

$-C(O)OCH_2CH_3$ 、

$-C(OH)(CH_3)_2$ 、

$-NHCH(CH_3)_2$ 、

$-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、

$-N(CH_3)_2$ 、

オキソ、

$-OCH_3$ 、および

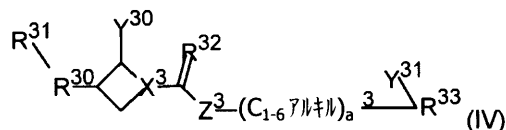
$-C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$

から独立に選択される。

【0076】

本発明の式 (I) の化合物には、式 (IV) の化合物：

【化 5】



[式中、

X^3 は、炭素および窒素から選択され；

Y^{30} は、水素および CH_3 から選択され；

Y^{31} は存在しないか、または CH_3 であり；

Z^3 は、NHまたはOであり；

a^3 は、0または1であり；

R^{30} は、O、NH、 CH_2 およびハロゲンで置換された C_1 アルキルから選択され；

R^{31} は、

フェニル、

R^{a3} で 1～3 回置換されたフェニル、

ベンゾチアゾリル、

R^{a3} で 1～3 回置換されたベンゾチアゾリル、

キノリニル、

R^{a3} で 1～3 回置換されたキノリニル、

チエノピリジニル、

10

20

30

40

50

R^{a 3}で1～3回置換されたチエノピリジニル、
ベンゾフラニル、
R^{a 3}で1～3回置換されたベンゾフラニル、
キナゾリニル、
R^{a 3}で1～3回置換されたキナゾリニル、
ベンゾイミダゾリル、
R^{a 3}で1～3回置換されたベンゾイミダゾリル、
イミダゾピリジニル、
R^{a 3}で1～3回置換されたイミダゾピリジニル、
ベンゾイソチアゾリル、および
R^{a 3}で1～3回置換されたベンゾイソチアゾリル
から選択され；
R^{3 2}は、OおよびSから選択され；
R^{3 3}は、
シクロヘキシル、
R^{b 3}で1～3回置換されたシクロヘキシル、
テトラゾリル、
R^{b 3}で1～3回置換されたテトラゾリル、
アゼチジニル、
R^{b 3}で1～3回置換されたアゼチジニル、
シクロブタニル、
R^{b 3}で1～3回置換されたシクロブタニル、
チアゾリル、
R^{b 3}で1～3回置換されたチアゾリル、
オキサジアゾリル、
R^{b 3}で1～3回置換されたオキサジアゾリル、
ピペリジニル、
R^{b 3}で1～3回置換されたピペリジニル、
ピリミジニル、
R^{b 3}で1～3回置換されたピリミジニル、
インドリニル、
R^{b 3}で1～3回置換されたインドリニル、
テトラヒドロキノリニル、
R^{b 3}で1～3回置換されたテトラヒドロキノリニル、
ピリジニル、
R^{b 3}で1～3回置換されたピリジニル、
テトラヒドロピラニル、
R^{b 3}で1～3回置換されたテトラヒドロピラニル、
ピロリジニル、
R^{b 3}で1～3回置換されたピロリジニル、
スピロヘプタニル、
R^{b 3}で1～3回置換されたスピロヘプタニル、
モルホリニル、
R^{b 3}で1～3回置換されたモルホリニル、
インドリニル、
R^{b 3}で1～3回置換されたインドリニル、
アザスピロヘプタニル、
R^{b 3}で1～3回置換されたアザスピロヘプタニル、
オキサゾリル、
R^{b 3}で1～3回置換されたオキサゾリル、

10

20

30

40

50

- チアジアゾリル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたチアジアゾリル、
 トリアゾリル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたトリアゾリル、
 ジヒドロインデニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたジヒドロインデニル、
 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換された 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 ピリダジニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたピリダジニル、
 ピラジニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたピラジニル、
 チオフェニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたチオフェニル、
 テトラヒドロチオフェニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたテトラヒドロチオフェニル、
 フラニル、および
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたフラニル
 から選択され；
 各 R^{a3} は、
 フルオロ、
 クロロ、
 ブロモ、
 $-CH_3$ 、
 $-CH_2CH_3$ 、
 $-OCH_3$ 、
 $-OCF_3$ 、および
 $-OCHF_2$ から独立に選択され；
 各 R^{b3} は、
 $-C(OH)(CH_3)_2$ 、
 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、
 $-CH_3$ 、
 $-OH$
 シアノ、
 $-OCH_2CH(OH)$ シクロプロピル、
 $-OCH_2C(CH_3)(OH)$ シクロプロピル、
 $-CH_2OH$ 、
 $-NH_2$ 、
 $-CH_2CHF_2$ 、
 $-C(CH_3)_3$ 、
 $-NHCH(CF_3)CH_2OH$ 、
 $-CH(CH_3)CHF_2$ 、
 $-NHCH(CH_3)CHF_2$ 、
 オキソ、
 $-CH(CH_3)OH$ 、
 $-CH(OH)$ シクロプロピル、
 $-C(CH_3)(CF_3)OH$ 、
 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、
 $-C(O)$ シクロプロピル、
 $-OCH_2C(OH)(CH_3)_2$ 、

10

20

30

40

50

$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、
 $-\text{C}(\text{NHCH}_3)\text{Nシアノ}$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHシクロヘキシル}$ 、
 NHピリミジニル 、
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2$ フェニル、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NHテトラヒドロピラン}$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、
シクロプロピル、
 $-\text{OCH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2$ (クロロメトキシフェニル)、
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{NHCH}(\text{CF}_3)\text{CH}_3$ 、
 $-\text{NHC}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CHF}_2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{CF}_3$ 、
 $-\text{C}(\text{CH}_2)\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
フルオロ、
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、
チアゾリル、
 $\text{R}^{\text{f}3}$ で1または2回置換されたチアゾリル、
ピリミジニル、
 $\text{R}^{\text{f}3}$ で1または2回置換されたピリミジニル、
ピリジニル、
 $\text{R}^{\text{f}3}$ で1または2回置換されたピリジニル、
アゼチジニル、
 $\text{R}^{\text{f}3}$ で1または2回置換されたアゼチジニル、
オキサゾリル、
 $\text{R}^{\text{f}3}$ で1または2回置換されたオキサゾリル、
オキサジアゾリル、
 $\text{R}^{\text{f}3}$ で1または2回置換されたオキサジアゾリル、
イソチアゾリジニル、
 $\text{R}^{\text{f}3}$ で1または2回置換されたイソチアゾリジニル、
イミダゾリジニル、
 $\text{R}^{\text{f}3}$ で1または2回置換されたイミダゾリジニル、
オキソオキサゾリジニル、
 $\text{R}^{\text{f}3}$ で1または2回置換されたオキソオキサゾリジニル、
モルホリニル、
 $\text{R}^{\text{f}3}$ で1または2回置換されたモルホリニル、

テトラゾリル、
 R^{f3} で 1 または 2 回置換されたテトラゾリル、
 ピラジニル、
 R^{f3} で 1 または 2 回置換されたピラジニル、
 ピリダジニル、
 R^{f3} で 1 または 2 回置換されたピリダジニル、
 ピラゾリル、
 R^{f3} で 1 または 2 回置換されたピラゾリル、
 チオフェニル、および
 R^{f3} で 1 または 2 回置換されたチオフェニルから独立に選択され；かつ
 各 R^{f3} は、
 シアノ、
 $-C(NH)OCH_3$ 、
 $-C(O)NH_2$ 、
 フルオロ、
 クロロ、
 $-C(O)NH_2$ 、
 $-C(O)NHCH_3$ 、
 $-CH_3$ 、
 $-C(O)OCH_3$ 、
 $-C(O)CH_3$ 、
 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、
 $-C(OH)(CH_3)_2$ 、
 $-NHCH(CH_3)_2$ 、
 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、
 $-N(CH_3)_2$ 、
 オキソ、
 $-OCH_3$ 、および
 $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$
 から独立に選択される]
 またはその薬学上許容可能な塩
 が含まれる。

【0077】

好適には、式 (I V) の化合物において、 X^3 は、炭素および窒素から選択される。好適には、式 (I V) の化合物において、 X^3 は窒素である。好適には、式 (I V) の化合物において、 X^3 は炭素である。

【0078】

好適には、式 (I V) の化合物において、 Y^{30} は、水素および CH_3 から独立に選択される。好適には、式 (I V) の化合物において、 Y^{31} は存在しないか、または CH_3 である。好適には、式 (I V) の化合物において、 Y^{30} は水素である。好適には、式 (I V) の化合物において、 Y^{31} は存在しない。

【0079】

好適には、式 (I V) の化合物において、 Z^3 は、NH または O である。好適には、式 (I V) の化合物において、 Z^3 は NH である。好適には、式 (I V) の化合物において、 Z^3 は O である。

【0080】

好適には、式 (I V) の化合物において、 a^3 は、0 または 1 である。好適には、式 (I V) の化合物において、 a^3 は 0 である。好適には、式 (I V) の化合物において、 a^3 は 1 である。

【0081】

10

20

30

40

50

好適には、式 (I V) の化合物において、 R^{30} は、O、NH、 CH_2 およびハロゲンで置換された C_1 アルキルから選択される。

【0082】

好適には、式 (I V) の化合物において、 R^{31} は、
フェニル、

R^{a3} で 1 ～ 3 回置換されたフェニル、

ベンゾチアゾリル、

R^{a3} で 1 ～ 3 回置換されたベンゾチアゾリル、

キノリニル、

R^{a3} で 1 ～ 3 回置換されたキノリニル、

10

チエノピリジニル、

R^{a3} で 1 ～ 3 回置換されたチエノピリジニル、

ベンゾフラニル、

R^{a3} で 1 ～ 3 回置換されたベンゾフラニル、

キナゾリニル、

R^{a3} で 1 ～ 3 回置換されたキナゾリニル、

ベンゾイミダゾリル、

R^{a3} で 1 ～ 3 回置換されたベンゾイミダゾリル、

イミダゾピリジニル、

R^{a3} で 1 ～ 3 回置換されたイミダゾピリジニル、

20

ベンゾイソチアゾリル、および

R^{a3} で 1 ～ 3 回置換されたベンゾイソチアゾリル

から選択され；

ここで、各 R^{a3} は、

フルオロ、

クロロ、

ブロモ、

$-CH_3$ 、

$-CH_2CH_3$ 、

$-OCH_3$ 、

30

$-OCF_3$ 、および

$-OCHF_2$

から独立に選択される。

【0083】

好適には、式 (I V) の化合物において、 R^{32} は、O および S から選択され、好適には O である。

【0084】

好適には、式 (I V) の化合物において、 R^{33} は、
シクロヘキシル、

R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたシクロヘキシル、

40

テトラゾリル、

R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたテトラゾリル、

アゼチジニル、

R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたアゼチジニル、

シクロブタニル、

R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたシクロブタニル、

チアゾリル、

R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたチアゾリル、

オキサジアゾリル、

R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたオキサジアゾリル、

50

- ピペリジニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたピペリジニル、
 ピリミジニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたピリミジニル、
 インドリニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたインドリニル、
 テトラヒドロキノリニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたテトラヒドロキノリニル、
 プリジニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたプリジニル、
 テトラヒドロピラニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたテトラヒドロピラニル、
 ピロリジニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたピロリジニル、
 スピロヘプタニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたスピロヘプタニル、
 モルホリニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたモルホリニル、
 インドリニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたインドリニル、
 アザスピロヘプタニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたアザスピロヘプタニル、
 オキサゾリル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたオキサゾリル、
 チアジアゾリル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたチアジアゾリル、
 トリアゾリル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたトリアゾリル、
 ジヒドロインデニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたジヒドロインデニル、
 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換された 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、
 プリダジニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたプリダジニル、
 ピラジニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたピラジニル、
 チオフェニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたチオフェニル、
 テトラヒドロチオフェニル、
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたテトラヒドロチオフェニル、
 フラニル、および
 R^{b3} で 1 ～ 3 回置換されたフラニル
- から選択され；
 ここで、各 R^{b3} は、
 -C(OH)(CH₃)₂、
 -CH₂CH₂CH₂CH₃、
 -CH₃、
 -OH
 シアノ、
 -OCH₂CH(OH)シクロプロピル、

10

20

30

40

50

ポリジニル、

R^{f3} で 1 または 2 回置換されたピリジニル、
 アゼチジニル、
 R^{f3} で 1 または 2 回置換されたアゼチジニル、
 オキサゾリル、
 R^{f3} で 1 または 2 回置換されたオキサゾリル、
 オキサジアゾリル、
 R^{f3} で 1 または 2 回置換されたオキサジアゾリル、
 イソチアゾリジニル、
 R^{f3} で 1 または 2 回置換されたイソチアゾリジニル、
 イミダゾリジニル、
 R^{f3} で 1 または 2 回置換されたイミダゾリジニル、
 オキソオキサゾリジニル、
 R^{f3} で 1 または 2 回置換されたオキソオキサゾリジニル、
 モルホリニル、
 R^{f3} で 1 または 2 回置換されたモルホリニル、
 テトラゾリル、
 R^{f3} で 1 または 2 回置換されたテトラゾリル、
 ピラジニル、
 R^{f3} で 1 または 2 回置換されたピラジニル、
 ピリダジニル、
 R^{f3} で 1 または 2 回置換されたピリダジニル、
 ピラゾリル、
 R^{f3} で 1 または 2 回置換されたピラゾリル、
 チオフェニル、および
 R^{f3} で 1 または 2 回置換されたチオフェニル
 から独立に選択され；
 各 R^{f3} は、
 シアノ、
 $-C(NH)OCH_3$ 、
 $-C(O)NH_2$ 、
 フルオロ、
 クロロ、
 $-C(O)NH_2$ 、
 $-C(O)NHCH_3$ 、
 $-CH_3$ 、
 $-C(O)OCH_3$ 、
 $-C(O)CH_3$ 、
 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、
 $-C(OH)(CH_3)_2$ 、
 $-NHCH(CH_3)_2$ 、
 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、
 $-N(CH_3)_2$ 、
 オキソ、
 $-OCH_3$ 、および
 $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_2CH_3$
 から独立に選択される。

【0085】

本発明の式 (I) の化合物には、

3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - ((トランス)
 - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシル) アゼチジン - 1 - カルボ

10

20

30

40

50

キサミド；

(トランス)－N－(1－ブチル－1H－テトラゾール－5－イル)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)－N－(1－メチル－1H－テトラゾール－5－イル)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－N－(1－(5－シアノチアゾール－2－イル)アゼチジン－3－イル)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド；

メチル2－(3－((トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)アゼチジン－1－イル)チアゾール－5－カルビミデート；

2－(3－((トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)アゼチジン－1－イル)チアゾール－5－カルボキサミド；

2－(3－((トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)アゼチジン－1－イル)ピリミジン－4－カルボキサミド；

(トランス)－N－(1－(4－シアノピリミジン－2－イル)アゼチジン－3－イル)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－N－(1－(2－クロロピリミジン－4－イル)アゼチジン－3－イル)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－N－(1－(4－クロロピリミジン－2－イル)アゼチジン－3－イル)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)－N－(1－(5－フルオロピリミジン－2－イル)アゼチジン－3－イル)シクロブタンカルボキサミド；

ラセミ(トランス)－N－((トランス)－4－(2－シクロプロピル－2－ヒドロキシエトキシ)シクロヘキシル)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)－N－((トランス)－4－(ピリミジン－2－イルアミノ)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド；

ラセミ(トランス)－N－((トランス)－4－(2－シクロプロピル－2－ヒドロキシプロポキシ)シクロヘキシル)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)－N－(5－(ヒドロキシメチル)チアゾール－2－イル)シクロブタンカルボキサミド；

3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸(トランス)－(2－((トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)チアゾール－4－イル)メチル；

3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸(トランス)－(2－アミノチアゾール－4－イル)メチル；

(トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)－N－(4－(ヒドロキシメチル)チアゾール－2－イル)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－N－(1－(2, 2－ジフルオロエチル)アゼチジン－3－イル)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド；

10

20

30

40

50

(トランス) - N - (5 - (tert - ブチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - (1 - (ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - (1 - (ピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) - N - ((トランス) - 4 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド;

10

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - ((S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド;

ラセミ (トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - (1 - (1, 1 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - (ピリミジン - 5 - イル) シクロブタンカルボキサミド;

ラセミ (トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (1, 1 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド;

20

ラセミ (トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - (2 - オクソインドリン - 1 - イル) シクロブタンカルボキサミド;

ラセミ (トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - (2 - オクソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル) シクロブタンカルボキサミド;

ラセミ (トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - (トランス) - 4 - (1 - ヒドロキシエチル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド;

ラセミ (トランス) - N - ((トランス) - 4 - (シクロプロピル (ヒドロキシ) メチル) シクロヘキシル) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド;

30

ラセミ (トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - ((トランス) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) シクロブタンカルボキサミド;

40

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - ((シス) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) シクロブタンカルボキサミド;

2 - ((トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド) チアゾール - 4 - カルボン酸エチル;

(トランス) - N - (4 - (シクロプロパンカルボニル) チアゾール - 2 - イル) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド;

50

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N -
((トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) シクロヘキシル) シクロ
ブタンカルボキサミド;

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N -
((トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシル) シクロブ
タンカルボキサミド;

(トランス) - N - (4 - アセチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (2 - (ジフルオロ
メトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド;

6 - (3 - ((トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロ
ブタンカルボキサミド) アゼチジン - 1 - イル) ニコチンアミド;

10

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (5 -
シアノピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド;

6 - (3 - ((トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロ
ブタンカルボキサミド) アゼチジン - 1 - イル) - N - メチルニコチンアミド;

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (5 -
メチルピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド;

ラセミ 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - ((トランス) - 4 -
((1, 1 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) アゼチジン - 1
- カルボキサミド;

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (5 -
フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) シクロブタンカルボキサミド;

20

3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 7 - イルオキシ) - N - (1 - (5 - フルオロピリミ
ジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド;

3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 7 - イルオキシ) - N - (1 - (5 - フルオロピリジ
ン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド;

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (5 -
フルオロピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド;

2 - (3 - ((トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロ
ブタンカルボキサミド) アゼチジン - 1 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸メチル;

ラセミ (トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - ((ト
ランス) - 4 - ((1, 1 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル)
シクロブタンカルボキサミド;

30

(トランス) - N - (1 - (4 - アセチルオキサゾール - 2 - イル) アゼチジン - 3 -
イル) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド
;

2 - (3 - ((トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロ
ブタンカルボキサミド) アゼチジン - 1 - イル) オキサゾール - 5 - カルボン酸エチル;

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (5 -
(2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) オキサゾール - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル
) シクロブタンカルボキサミド;

40

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (2 -
メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド;

ラセミ (トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - ((ト
ランス) - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3
- イル) シクロブタンカルボキサミド;

3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (4 - シアノピリジン
- 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド;

3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - ((トランス) - 4 - ((S)
- 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) シクロ
ヘキシル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド;

50

3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (1- (ピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

(トランス) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チアゾール-2-イル) シクロブタンカルボキサミド;

3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チアゾール-2-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- ((トランス) -4- (3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

(トランス) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- ((トランス) -4- (2-メトキシエトキシ) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド;

3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- ((トランス) -4- (2-メトキシエトキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (1- (2-クロロピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (1- (5-フルオロピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

N- (4-アセチルチアゾール-2-イル) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) アゼチジン-1-カルボキサミド;

3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (ピリジン-4-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- シクロヘキシルアゼチジン-1-カルボキサミド;

(トランス) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (1- ((E) -N'-シアノ-N-メチルカルバミドイル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド;

((トランス) -3- ((トランス) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) シクロブチル) カルバミン酸 tert-ブチル;

(トランス) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- ((トランス) -3- (3-シクロヘキシルウレイド) シクロブチル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) -N- (4-アセチルチアゾール-2-イル) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (1- (2-クロロピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (1- (2- (イソプロピルアミノ) ピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (1- (5-シアノチアゾール-2-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド;

2- (3- ((トランス) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) アゼチジン-1-イル) チアゾール-5-カルボキサミド;

(トランス) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (1- (2- ((2-メトキシエチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- ((トランス) -3- (ピリミジン-2-イルアミノ) シクロブチル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (1- (4-クロロピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (1- (4- (ジメチルアミノ) ピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボ

10

20

30

40

50

キサミド；

(トランス)－3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)－N－(1－(2－(ジメチルアミノ)ピリミジン－4－イル)アゼチジン－3－イル)シクロブタンカルボキサミド；

2－(3－((トランス)－3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)アゼチジン－1－イル)ピリミジン－4－カルボキサミド；

(トランス)－3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)－N－(1－(4－シアノピリミジン－2－イル)アゼチジン－3－イル)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)－N－(1－(5－フルオロピリミジン－2－イル)アゼチジン－3－イル)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)－N－(5－メチル－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)－N－(1－(ピリミジン－2－イル)アゼチジン－3－イル)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)－N－(1－(ピリジン－2－イル)アゼチジン－3－イル)シクロブタンカルボキサミド；

ラセミ(トランス)－3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)－N－(1－(ピリジン－2－イル)ピロリジン－3－イル)シクロブタンカルボキサミド；

ラセミ(トランス)－3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)－N－(6－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)スピロ [3. 3] ヘプタン－2－イル)シクロブタンカルボキサミド；

ラセミ(トランス)－3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)－N－(2－オキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロキノリン－4－イル)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド；

ラセミ3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)－N－(1－(1, 1, 1－トリフルオロプロパン－2－イル)ピペリジン－4－イル)アゼチジン－1－カルボキサミド；

ラセミ3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)－N－(1－(ピリジン－2－イル)ピロリジン－3－イル)アゼチジン－1－カルボキサミド；

3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)－N－(1－(ピリジン－2－イル)ピペリジン－4－イル)アゼチジン－1－カルボキサミド；

4－(3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)アゼチジン－1－カルボキサミド)ピペリジン－1－カルボン酸ベンジル；

ラセミ3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)－N－(テトラヒドロ－2 H－ピラン－3－イル)アゼチジン－1－カルボキサミド；

3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)－N－(1－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)ピペリジン－4－イル)アゼチジン－1－カルボキサミド；

ラセミN－(1－アセチルピペリジン－3－イル)－3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)アゼチジン－1－カルボキサミド；

ラセミ3－(3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)アゼチジン－1－カルボキサミド)ピペリジン－1－カルボン酸メチル；

ラセミ2－((3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)アゼチジン－1－カルボキサミド)メチル)モルホリン－4－カルボン酸メチル；

3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)アゼチジン－1－カルボチオアミド；

4－(3－(ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ)アゼチジン－1カルボキサミド)ピペリジン－1－カルボン酸 t e r t－ブチル；

10

20

30

40

50

3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (1- (メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (4- (メチルスルホニル) シクロヘキシル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

(S) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (2-オキソピロリジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

ラセミ 3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- ((トランス) -4- (2-シクロプロピル-2-ヒドロキシプロポキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- ((トランス) -4- (1, 1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル) シクロヘキシル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- ((トランス) -4- (3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) シクロヘキシル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- ((トランス) -4- (2-オキソオキサゾリジン-3-イル) シクロヘキシル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

ラセミ 3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- ((トランス) -6- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- ((トランス) -4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- ((トランス) -4- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (1- (ピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- ((トランス) -4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

(トランス) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- ((トランス) -4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド;

6- (3- ((トランス) -3- (6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) アゼチジン-1-イル) ニコチンアミド;

2- (3- ((トランス) -3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) シクロブタンカルボキサミド) アゼチジン-1-イル) -5-メチルピリジン 1-オキシド;

(トランス) -3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- (1- (5-メチルピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド;

3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- (1- (5- (ヒドロキシメチル) ピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

(トランス) -3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- (1- (5- (ヒドロキシメチル) ピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) -3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- ((トランス) -4- (2-メトキシエトキシ) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド;

ラセミ (トランス) -3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ

10

20

30

40

50

シ) -N- (6- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) スピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) -3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- (1- (5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) シクロブタンカルボキサミド;

3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- (1- (5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- (1- (5-フルオロピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

10

(トランス) -3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- (1- (5-フルオロピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド;

ラセミ (トランス) -N- ((トランス) -4- ((1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) -3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) シクロブタンカルボキサミド;

3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- (1- (2-メチルピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

20

(トランス) -3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- (1- (2-メチルピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド;

ラセミ 3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- ((シス) -4- ((1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

ラセミ (トランス) -3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- ((シス) -4- ((1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド;

ラセミ (トランス) -3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- ((トランス) -4- ((1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド;

30

ラセミ 3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- ((トランス) -6- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- ((トランス) -4- (2-メトキシエトキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- (1- (ピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

40

N- (1- (2-クロロピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) -3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) アゼチジン-1-カルボキサミド;

(トランス) -3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- ((シス) -3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) シクロブタンカルボキサミド;

3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- (1- (ピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド;

(トランス) -3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- (1- (ピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド;

50

ド；

N－（１－（４－シアノピリジン－２－イル）アゼチジン－３－イル）－３－（（6－フルオロベンゾ [d] チアゾール－4－イル）オキシ）アゼチジン－１－カルボキサミド；

３－（（6－フルオロベンゾ [d] チアゾール－4－イル）オキシ）－N－（１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）アゼチジン－３－イル）アゼチジン－１－カルボキサミド；

（トランス）－３－（（６－フルオロベンゾ [d] チアゾール－４－イル）オキシ）－N－（１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）アゼチジン－３－イル）シクロブタンカルボキサミド；

（トランス）－３－（（６－フルオロベンゾ [d] チアゾール－４－イル）オキシ）－N－（１－（ピリジン－２－イル）アゼチジン－３－イル）シクロブタンカルボキサミド；

（トランス）－３－（ベンゾ [d] チアゾール－４－イルオキシ）－N－（４－シクロプロピルチアゾール－２－イル）シクロブタンカルボキサミド；

ラセミ（トランス）－３－（（６－フルオロベンゾ [d] チアゾール－４－イル）オキシ）－N－（（トランス）－６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）テトラヒドロ－２H－ピラン－３－イル）シクロブタンカルボキサミド；

（トランス）－３－（（６－フルオロベンゾ [d] チアゾール－４－イル）オキシ）－N－（（トランス）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）シクロブタンカルボキサミド；

３－（（６－フルオロベンゾ [d] チアゾール－４－イル）オキシ）－N－（（トランス）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）シクロヘキシル）アゼチジン－１－カルボキサミド；

ラセミ N－（（トランス）－４－（（１，１－ジフルオロプロパン－２－イル）アミノ）シクロヘキシル）－３－（（６－フルオロベンゾ [d] チアゾール－４－イル）オキシ）アゼチジン－１－カルボキサミド；

ラセミ ３－（（トランス）－３－（５－フルオロ－２－メトキシフェノキシ）シクロブタンカルボキサミド）ピロリジン－１－カルボン酸 tert－ブチル；

ラセミ（トランス）－N－（１－（５－シアノチアゾール－２－イル）ピロリジン－３－イル）－３－（５－フルオロ－２－メトキシフェノキシ）シクロブタンカルボキサミド；

ラセミ（トランス）－N－（１－（４－シアノピリジン－２－イル）ピロリジン－３－イル）－３－（５－フルオロ－２－メトキシフェノキシ）シクロブタンカルボキサミド；

（トランス）－３－（５－フルオロ－２－メトキシフェノキシ）－N－（インドリン－１－イル）シクロブタンカルボキサミド；

（トランス）－N－（１－（５－シアノチアゾール－２－イル）アゼチジン－３－イル）－３－（５－フルオロ－２－メトキシフェノキシ）シクロブタンカルボキサミド；

（トランス）－N－（２－（４－シアノピリジン－２－イル）－２－アザスピロ [3.3] ヘプタン－６－イル）－３－（５－フルオロ－２－メトキシフェノキシ）シクロブタンカルボキサミド；

（トランス）－N－（１－（４－シアノピリジン－２－イル）アゼチジン－３－イル）－３－（５－フルオロ－２－メトキシフェノキシ）シクロブタンカルボキサミド；

（トランス）－３－（５－フルオロ－２－メトキシフェノキシ）－N－（（トランス）－４－メトキシシクロヘキシル）シクロブタンカルボキサミド；

（トランス）－３－（５－フルオロ－２－メトキシフェノキシ）－N－（（トランス）－４－（３－オキソモルホリノ）シクロヘキシル）シクロブタンカルボキサミド；

（トランス）－３－（５－フルオロ－２－メトキシフェノキシ）－N－（１－（１－メチル－１H－テトラゾール－５－イル）ピペリジン－４－イル）シクロブタンカルボキサミド；

10

20

30

40

50

ラセミ (トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - N - (2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル) シクロブタンカルボキサミド ;

(トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - N - (1 - (チアゾール-2-イル) ピペリジン-4-イル) シクロブタンカルボキサミド ;

(トランス) - N - (1 - (4-シアノピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド ;

(トランス) - N - (1 - (3-クロロ-4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド ;

(トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - N - (1 - (ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) シクロブタンカルボキサミド ;

2 - ((トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド) - N, N-ジメチルオキサゾール-4-カルボキサミド ;

(トランス) - N - (6-シアノピリジン-2-イル) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド ;

ラセミ (トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - N - (6 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) スピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) シクロブタンカルボキサミド ;

ラセミ (トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - ((1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド ;

(トランス) - N - ((トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブチル) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキサノカルボキサミド ;

(トランス) - N - (4-アセチルチアゾール-2-イル) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド ;

(トランス) - N - (5-アセチルチアゾール-2-イル) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド ;

(トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - N - (5 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チアゾール-2-イル) シクロブタンカルボキサミド ;

(トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - N - (5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) シクロブタンカルボキサミド ;

(トランス) - N - (4-シクロプロピルチアゾール-2-イル) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド ;

(トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド ;

(トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド ;

ラセミ (トランス) - N - (6 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) スピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) - 3 - (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド ;

2 - ((トランス) - 3 - (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) オキサゾール-4-カルボン酸エチル ;

N, N-ジメチル-2 - ((トランス) - 3 - (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) オキサゾール-4-カルボキサミド ;

ラセミ (トランス) - 3 - (キノリン-8-イルオキシ) - N - ((トランス) - 4 - ((1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド ;

10

20

30

40

50

(トランス) -N- (5-アセチルオキサゾール-2-イル) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) -N- (4, 5-ジメチルオキサゾール-2-イル) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;

5- ((トランス) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エチル;

(トランス) -N- (5-メチルオキサゾール-2-イル) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) -N- (4-シクロプロピルオキサゾール-2-イル) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;

10

(トランス) -N- (5- (tert-ブチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;

ラセミ (トランス) -N- ((トランス) -4- ((1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) -N- (6-メチルピリジン-2-イル) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) -N- ((トランス) -4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) -N- (ピリジン-2-イル) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;

20

トランス-3- (8-キノリニルオキシ) -N-1, 3-チアゾール-2-イルシクロブタンカルボキサミド;

N- ((トランス) -4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) -3- (キノリン-8-イルオキシ) アゼチジン-1-カルボキサミド;

トランス-N- (4-アセチルチアゾール-2-イル) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;

ラセミ (トランス) -3- (キノリン-8-イルオキシ) -N- (4- (1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チアゾール-2-イル) シクロブタンカルボキサミド;

30

(トランス) -N- (4-シアノチアゾール-2-イル) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩;

2- ((トランス) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) チアゾール-4-カルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩;

(トランス) -N- (5-シアノチアゾール-2-イル) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;

2- ((トランス) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) チアゾール-5-カルボキサミド;

2- ((トランス) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) チアゾール-4-カルボン酸エチル;

40

2- ((トランス) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) チアゾール-4-カルボン酸;

(トランス) -N- (4- (シクロプロパンカルボニル) チアゾール-2-イル) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;

ラセミ (トランス) -N- ((トランス) -6- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;

N-メチル-2- ((トランス) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) チアゾール-4-カルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩;

N, N-ジメチル-2- ((トランス) -3- (キノリン-8-イルオキシ) シクロブ

50

- タンカルボキサミド) チアゾール-4-カルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩;
- (トランス)-N-(5-イソプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;
- (トランス)-N-(5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;
- (トランス)-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;
- (トランス)-3-(キノリン-8-イルオキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル) シクロブタンカルボキサミド;
- (トランス)-N-(5-アセチルチアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド; 10
- (トランス)-N-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;
- (トランス)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;
- (トランス)-N-(5-(プロパー-1-エン-2-イル) チアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;
- (トランス)-N-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;
- (トランス)-N-(4-シクロプロピルチアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド; 20
- (トランス)-N-(オキサゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;
- (トランス)-N-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) チアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩;
- (トランス)-N-(5-(ヒドロキシメチル) チアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;
- (トランス)-N-(4-(tert-ブチル) チアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド; 30
- ラセミ (トランス)-N-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;
- (トランス)-N-(5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) チアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;
- (トランス)-N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;
- (トランス)-N-(4-(ヒドロキシメチル) チアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;
- (トランス)-3-(キノリン-8-イルオキシ)-N-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) シクロブタンカルボキサミド; 40
- (トランス)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;
- (トランス)-N-(4-メチルチアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;
- (トランス)-N-(1-(メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;
- (トランス)-N-((トランス)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) シクロヘキシル)-3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド;
- (トランス)-3-(キノリン-8-イルアミノ)-N-(チアゾール-2-イル) シクロブタンカルボキサミド; 50

(トランス) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) - 3 - (キノリン-8-イルアミノ) シクロブタンカルボキサミド ;

(トランス) - N - ((トランス) - 3 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロブチル) - 3 - (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド ;

(トランス) - 3 - (キノリン-8-イルオキシ) - N - (1 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イル) シクロブタンカルボキサミド ;

N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) - 3 - (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド ;

N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) - 3 - (チエノ [3, 2-b] ピリジン-3-イルオキシ) アゼチジン-1-カルボキサミド ;

10

(トランス) - 3 - ((5-フルオロベンゾフラン-7-イル) オキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド ;

(トランス) - 3 - (3-ブロモフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド ;

(トランス) - 3 - (2, 5-ジフルオロフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド ;

(トランス) - 3 - (2-クロロ-5-フルオロフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド ;

20

(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) - N - (1 - (5-メチルピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド ;

3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) - N - (1 - (5-メチルピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド ;

(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) - N - (6-プロピオニルスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) シクロブタンカルボキサミド ;

30

N - (2-エトキシエチル) - 6 - (3 - ((トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) シクロブタンカルボキサミド) アゼチジン-1-イル) ピリダジン-3-カルボキサミド ;

(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) - N - (1 - (ピラジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド ;

ラセミ 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) - 2-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド ;

(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) - N - (3-メチル-1 - (ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド ;

40

(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) - N - (3-メチル-1 - (ピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド ;

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) - N - (1 - (5-メチルピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド ;

ラセミ 3 - (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) - 2-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド ;

50

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (5 - メチルピリダジン - 3 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩;

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (4 - モルホリノフェニル) シクロブタンカルボキサミド;

3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド;

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (ピリダジン - 3 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド; 10

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (ピラジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (2 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (3 - モルホリノフェニル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (チオフェン - 2 - イルメチル) シクロブタンカルボキサミド; 20

3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (3 - メチル - 1 - (ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド;

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (チオフェン - 3 - イルメチル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - シクロヘキシルシクロブタンカルボキサミド;

ラセミ (トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフェン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド;

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - ((5 - メチルフラン - 2 - イル) メチル) シクロブタンカルボキサミド; 30

ラセミ 3 - (フルオロ (キノリン - 8 - イル) メチル) - N - ((トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド;

(トランス) - 3 - (2 ; 5 - ジクロロフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド;

N - ((トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシル) - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) アゼチジン - 1 - カルボキサミド;

(トランス) - N - ((トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシル) - 3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) シクロブタンカルボキサミド; 40

3 - (ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド;

(トランス) - 3 - (ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) - N - (5 - シアノチアゾール - 2 - イル) シクロブタンカルボキサミド;

2 - (2 - ((トランス) - 3 - (ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) チアゾール - 4 - イル) 酢酸エチル;

2 - (5 - ((トランス) - 3 - (ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) 酢酸エチル;

(トランス) - N - (5 - アセチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (ベンゾフラン - 7 50

－イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－3－(ベンゾフラン－7－イルオキシ)－N－(5－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)チアゾール－2－イル)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－3－(ベンゾフラン－7－イルオキシ)－N－(5－メチル－1, 3, 4－チアジアゾール－2－イル)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－3－(ベンゾフラン－7－イルオキシ)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－3－((2；3－ジヒドロベンゾフラン－7－イル)オキシ)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド；

10

(トランス)－3－((3－ブロモベンゾフラン－7－イル)オキシ)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)－3－((3－メチルベンゾフラン－7－イル)オキシ)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－N－(4－アセチルチアゾール－2－イル)－3－((3－ブロモベンゾフラン－7－イル)オキシ)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－N－(4－アセチルチアゾール－2－イル)－3－(5－クロロ－2－(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)シクロブタンカルボキサミド；

20

(トランス)－3－(5－クロロ－2－(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－N－(4－アセチルチアゾール－2－イル)－3－(5－クロロ－2－メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－3－(5－クロロ－2－メトキシフェノキシ)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－N－(4－アセチルチアゾール－2－イル)－3－(4－フルオロ－2－メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド；

30

(トランス)－3－(4－フルオロ－2－メトキシフェノキシ)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－N－(4－アセチルチアゾール－2－イル)－3－(4－フルオロ－2－メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－3－((3－フルオロキノリン－8－イル)オキシ)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド；

40

(トランス)－3－((3－フルオロキノリン－8－イル)オキシ)－N－(チアゾール－2－イル)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－3－(2－クロロフェノキシ)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－3－(3, 5－ジフルオロフェノキシ)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)－3－(2－メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド；

(トランス)－3－(3－エチルフェノキシ)－N－((トランス)－4－(2－ヒド

50

- ロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド ;
- ラセミ (トランス) -3- (3-クロロフェノキシ) -N- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) シクロブタンカルボキサミド ;
- (トランス) -3- (3-クロロフェノキシ) -N- (チアゾール-2-イル) シクロブタンカルボキサミド ;
- (トランス) -3- (3-クロロフェノキシ) -N- ((トランス) -4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド ;
- (トランス) -3- (3-フルオロフェノキシ) -N- ((トランス) -4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド ;
- (トランス) -3- (3-クロロ-5-フルオロフェノキシ) -N- ((トランス) -4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド ;
- (トランス) -3- ((5-フルオロキノリン-8-イル) オキシ) -N- (チアゾール-2-イル) シクロブタンカルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩 ;
- (トランス) -3- ((5-フルオロキノリン-8-イル) オキシ) -N- ((トランス) -4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド ;
- (トランス) -3- ((6-フルオロキノリン-8-イル) オキシ) -N- ((トランス) -3- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロブチル) シクロブタンカルボキサミド ;
- (トランス) -3- ((6-フルオロキノリン-8-イル) オキシ) -N- (チアゾール-2-イル) シクロブタンカルボキサミド ;
- (トランス) -3- ((6-フルオロキノリン-8-イル) オキシ) -N- ((トランス) -4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド ;
- (トランス) -N- ((トランス) -4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) -3- (キナゾリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド ;
- (トランス) -3- ((1H-ベンゾ [d] イミダゾール-4-イル) オキシ) -N- (チアゾール-2-イル) シクロブタンカルボキサミド, ニトリフルオロ酢酸塩 ;
- (トランス) -N- ((トランス) -4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) -3- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド ;
- 3- (ベンゾ [d] イソチアゾール-4-イルオキシ) -N- ((トランス) -4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) アゼチジン-1-カルボキサミド ;
- N- ((トランス) -4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) -3- ((2-メチルベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) アゼチジン-1-カルボキサミド ;
- (トランス) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (1H-ピラゾール-5-イル) シクロブタンカルボキサミド ;
- (トランス) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル) シクロブタンカルボキサミド ;
- (トランス) -3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) -N- (1- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル) ピペリジン-4-イル) シクロブタンカルボキサミド ;
- (2S, 3S) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- ((トランス) -4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) -2-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド ;
- (2R, 3R) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- ((トランス) -4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) -2-メチルアゼチ

ジン-1-カルボキサミド；

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド；

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(6-メチルピリミジン-4-イル)シクロブタンカルボキサミド；

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(2-フルオロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド；

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(3-モルホリノフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド；

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(4-モルホリノフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド；

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド；

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(2-シクロプロピルピリミジン-4-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド；

N-(2-シクロプロピルピリミジン-4-イル)-3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキサミド；

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド；

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド；

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド；

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キューバン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド；

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド；

(3-((トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタン-1-カルボキサミド)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバミン酸エチル；

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キューバン-1-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド；

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド；

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド；

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(5-メトキシピリジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド；

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド；

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド；

4-((トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタン-1-カルボキサミド)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチル；

4-(3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボキサミド)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチル；

10

20

30

40

50

3-（ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ）-N-（5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド；

3-（ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ）-N-（4-シアノ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド；

4-（（1-（（トランス）-4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロヘキシル）カルバモイル）アゼチジン-3-イル）オキシ）ベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキサミド；

（トランス）-3-（ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ）-N-（5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）シクロブタン-1-カルボキサミド；

3-（ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ）-N-（5-（tert-ブチル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド；

3-（ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ）-N-（5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド；

3-（ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ）-N-（5-イソプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド；

（トランス）-N-（5-（エトキシメチル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル）-3-（（6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル）オキシ）シクロブタンカルボキサミド；

3-（ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ）-N-（5-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド；

3-（ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ）-N-（3-イソプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド；

3-（ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ）-N-（3-シクロプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド；および

3-（ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ）-N-（3-（tert-ブチル）-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド；

ならびにそれらの薬学上許容可能な塩が含まれる。

【0086】

当業者は、式（I）に従う化合物の薬学上許容可能な塩を含む塩が作製可能であることを認識するであろう。実際に、本発明の特定の実施形態では、式（I）に従う化合物の薬学上許容可能な塩を含む塩は、対応する遊離型のまたは塩を形成していない化合物よりも好ましい場合がある。よって、本発明はさらに、式（I）に従う化合物の薬学上許容可能な塩を含む塩を対象とする。

【0087】

本発明の化合物の薬学上許容可能な塩を含む塩は、当業者により容易に作製される。

【0088】

代表的な薬学上許容可能な酸付加塩としては、限定されるものではないが、4-アセトアミド安息香酸塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、安息香酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、酪酸塩、エデト酸カルシウム、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩（カンシル酸塩）、カプリン酸塩（デカン酸塩）、カプロン酸塩（ヘキサン酸塩）、カプリル酸塩（オクタン酸塩）、桂皮酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、ジグルコン酸塩、2, 5-ジヒドロキシ安息香酸塩、ジコハク酸塩、ドデシル硫酸塩（エストール酸塩）、エデト酸塩（エチレンジアミン四酢酸塩）、エストール酸塩（ラウリル硫酸塩）、エタン-1, 2-ジスルホン酸塩（エジシル酸塩）、エタンスルホン酸塩（エシル酸塩）、ギ酸塩、フマル酸塩、ガラクトアル酸塩（ムチン酸塩）、ゲンチジン酸塩（2, 5-ジヒドロキシ安息香酸塩）、グルコヘプトン酸塩（グルセプト酸塩）、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリセロホスホラート(glycerophosphate)、グリコール酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、馬尿酸塩、ヒドラバミン（N, N'-ジ（デヒドロアビエチル）-エチレンジアミン）、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、イ

ソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩（メシル酸塩）、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフタレンー1, 5-ジスルホン酸塩（ナパジシル酸塩）、ナフタレンー2-スルホン酸塩（ナプシル酸塩）、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、p-アミノベンゼンスルホン酸塩、p-アミノサリチル酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パントテン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルエチルバルビタール酸塩、リン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩）、ピログルタミン酸塩、ピルビン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、スバセチン酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩（8-クロロテオフィリナート）、チオシアン酸塩、トリエチオジド、ウンデカン酸塩、ウンデシレン酸塩、および吉草酸塩が含まれる。

10

【0089】

代表的な薬学上許容可能な塩基付加塩としては、限定されるものではないが、アルミニウム、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1, 3-プロパンジオール（TRIS、トロメタミン）、アルギニン、ベネタミン（N-ベンジルフェネチルアミン）、ベンザチン（N, N'-ジベンジルエチレンジアミン）、ビス-(2-ヒドロキシエチル)アミン、ビスマス、カルシウム、クロロプロカイン、コリン、クレミゾール（1-pクロロベンジル-2-ピロリルジン(pyrrolidine)-1'-イルメチルベンズイミダゾール）、シクロヘキシルアミン、ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、ジエチルトリアミン、ジメチルアミン、ジメチルエタノールアミン、ドーパミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、L-ヒスチジン、鉄、イソキノリン、レピジン、リチウム、リシン、マグネシウム、メグルミン（N-メチルグルカミン）、ピペラジン、ピペリジン、カリウム、プロカイン、キニーネ、キノリン、ナトリウム、ストロンチウム、t-ブチルアミン、および亜鉛が含まれる。

20

【0090】

式(I)に従う化合物は、1以上の不斉中心（キラル中心と呼ばれる）を含む場合があり、従って、個々の鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは他の立体異性形として、またはそれらの混合物として存在し得る。キラル炭素原子などのキラル中心は、アルキル基などの置換基内に存在してもよい。式(I)の化合物または本明細書に示されるいずれかの化学構造中に存在するキラル中心の立体化学が明示されていなければ、その構造はあらゆる個々の立体異性体およびそれらのあらゆる混合物を包含するものとする。よって、1以上のキラル中心を含む式(I)に従う化合物は、ラセミ混合物、鏡像異性体的に富化された混合物として、または鏡像異性体的に純粋な個々の立体異性体として使用可能である。

30

【0091】

式(I)に従う化合物はまた、二重結合またはその他の幾何学的不斉中心を含んでもよい。式(I)、または本明細書に示されるいずれかの化学構造中の幾何学的不斉中心の立体化学が明示されていなければ、その構造はトランス(E)幾何異性体、シス(Z)幾何異性体、およびそれらのあらゆる混合物を包含するものとする。同様に、式(I)にはあらゆる互変異性形も含まれ、このような互変異性体が平衡状態で存在しても、または主として一形態で存在してもよい。

40

【0092】

式(I)の化合物またはそれらの薬学上許容可能な塩を含む塩は、固体または液体の形態で存在し得る。固体状態では、本発明の化合物は、結晶形態もしくは非結晶形態で、またはそれらの混合物として存在し得る。結晶形態にある本発明の化合物については、当業者は、結晶化の際に結晶格子に溶媒分子が組み込まれた薬学上許容可能な溶媒和物が形成され得ることを認識するであろう。よって、式(I)の化合物およびそれらの薬学上許容可能な塩は、溶媒和形態および非溶媒和形態で存在し得る。

【0093】

当業者はさらに、その種々の溶媒和物を含む結晶形態で存在する式(I)の特定の化合

50

物またはそれらの薬学上許容可能な塩を含む塩は多形（すなわち、異なる結晶構造で存在する能力）を示し得ることを認識するであろう。これらの異なる結晶形は一般に「多形体」として知られる。多形体は同じ化学組成を有するが、充填、幾何学的配置、および結晶固体状態の他の記述的特性が異なる。従って、多形体は、形状、密度、硬度、変形性、安定性、および溶解特性などの異なる物理特性を持ち得る。多形体は一般に、異なる融点、IRスペクトル、およびX線粉末回折図形を示し、それらは同定に使用することができる。当業者は、例えば、その化合物の製造に使用される反応条件または試薬を変更または調整することによって、異なる多形体が製造できることを認識するであろう。例えば、温度、圧力、または溶媒を変化させると多形体が得られる。加えて、ある多形体は特定の条件下で別の多形体に自発的に変換し得る。よって、式（I）の化合物およびそれらの薬学上許容可能な塩は単一の結晶形で存在しても、または種々の多形体態で存在してもよい。

10

【0094】

本明細書で使用する場合、式（I）という際には、文脈がそうではないことを示さない限り、式（I I）～（I V）のいずれのものへの言及でもあることが認識されるであろう。

【0095】

定義

文脈がそうではないことを示さない限り、以下の定義は、前述の式のそれぞれおよびこれらの用語の総ての例に当てはまることが認識されるであろう。

【0096】

20

「アルキル」は、示された数の「炭素原子」を有する炭化水素鎖を指す。例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基を指す。アルキル基は、飽和、不飽和、直鎖または分岐型であり得る。代表的な分岐アルキル基は、1つ、2つ、または3つの分岐を有する。アルキルとしては、限定されるものではないが、メチル、エチル、エチレン、エチニル、プロピル（*n*-プロピルおよびイソプロピル）、ブテン、ブチル（*n*-ブチル、イソブチル、および*t*-ブチル）、ペンチルおよびヘキシルが含まれる。

【0097】

「アルコキシ」は、 $-O-$ アルキル基を指し、ここで、「アルキル」は本明細書に定義される通りである。例えば、 $C_1 - C_4$ アルコキシは、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基を指す。代表的な分岐アルコキシ基は、1つ、2つ、または3つの分岐を有する。このような基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびブトキシが含まれる。

30

【0098】

「アリール」は、芳香族炭化水素環系を指す。アリール基は、合計5～14個の環員原子を有する単環式、二環式、および三環式環系であり、少なくとも1つの環系が芳香族であり、かつ、その系内の各環は3～7個の員原子を含み、例えば、限定されるものではないが、フェニル、ジヒドロインデン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレンおよびビフェニルである。好適には、アリールはフェニルである。

【0099】

「シクロアルキル」は、そうではないことが定義されない限り、3～8個の炭素原子を有する飽和または不飽和の非芳香族炭化水素環系を指す。シクロアルキル基は単環式または二環式環系である。例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルは、3～8個の員原子を有するシクロアルキル基を指す。本明細書で使用する場合、シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチルおよびスピロヘプタンが含まれる。好適には、シクロアルキルとしては、ビスシクロ[1.1.1]ペンチル、クバニル(cubanyl)、ビスシクロ2.2.2オクタニル、シクロヘキシル、スピロヘプタニル、シクロブタニル、およびシクロプロピルが含まれる。好適には、シクロアルキルには、シクロヘキシル、スピロヘプタニル、シクロブタニル、およびシクロプロピルが含まれる。

40

【0100】

50

好適には、「シクロアルキル」は、3～7個の炭素原子を有する飽和または不飽和の非芳香族炭化水素環系を指す。シクロアルキル基は単環式または二環式環系である。例えば、 C_3-C_7 シクロアルキルは、3～7個の員原子を有するシクロアルキル基を指す。シクロアルキルの例としては、本明細書で使用する場合、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチルおよびスピロヘプタニルが含まれる。

【0101】

「ハロゲン」は、ハロゲンラジカルであるフルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを指す。

【0102】

「ヘテロアリール」は、1～7個の炭素原子を含み、かつ、1～4個のヘテロ原子を含む（ただし、炭素原子の数が3であるとき、芳香環は少なくとも2個のヘテロ原子を含む）単環式芳香族4～8員環を指す。2個以上のヘテロ原子を含むヘテロアリール基は、異なるヘテロ原子を含んでよい。ヘテロアリールとしては、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、フラザニル、チエニル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、テトラヒドロキノリニルが含まれる。好適には、「ヘテロアリール」としては、ピラゾリル、チアゾリル、およびテトラヒドロキノリニルが含まれる。

【0103】

「ビシクロヘテロアリール」は、員原子として1～6個のヘテロ原子を含む2つの縮合環であって、そのうち少なくとも一方は芳香族であるものを指す。2個以上のヘテロ原子を含むビシクロヘテロアリール基は、異なるヘテロ原子を含んでよい。ビシクロヘテロアリール環は、6～11個の員原子を有する。ビシクロヘテロアリールとしては、1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン、1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン、1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン、1H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、チエノ[3, 2-c]ピリジン、チエノ[2, 3-d]ピリミジン、フロ[2, 3-c]ピリジン、フロ[2, 3-d]ピリミジン、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インダゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プテリジニル、シンノリニル、アザベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンズイミダゾリル、ベンズオキサジアゾリル、イミダゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベノピラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、イミダゾ[4, 5-c]ピリジン、イミダゾ[4, 5-b]ピリジン、フロピリジニルおよびナフチリジニル(naphthyridinyl)が含まれる。

【0104】

「複素環」および「ヘテロシクロアルキル」は、4～8個の員原子を含み、そのうち1～7個が炭素原子であり、かつ、1～4個がヘテロ原子である、飽和または不飽和の非芳香族単環式環系を指す。2個以上のヘテロ原子を含むヘテロシクロアルキル基は、異なるヘテロ原子を含んでよい。複素環およびヘテロシクロアルキルとしては、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、オキセタニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、1, 3-ジオキサニル、1, 3-ジオキサニル、1, 4-ジオキサニル、1, 3-オキサチオラニル、1, 3-オキサチアニル、1, 3-ジチアニル、およびアゼチジニルが含まれる。好適には、「複素環」および「ヘテロシクロアルキル」としては、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、およびアゼチジニルが含まれる。

【0105】

「ヘテロ原子」は、窒素、硫黄または酸素原子を指す。

【0106】

略語

本明細書で使用する場合、これらのプロセス、スキームおよび実施例で使用される記号および慣例は、最新の科学文献、例えば、the Journal of the American Chemical Societyまたはthe Journal of Biological Chemistryで使用されているものに一致する。アミノ酸残基を表記するには標準的な一文字または三文字略語を用い、これらは、特に断りのない限り、L配置で割り当てられたものである。特に断りのない限り、総ての出発材料は商業的供給者から入手し、それ以上精製せずに使用した。具体的には、実施例および本明細書では以下の略語が使用される：

- Ac (アセチル) ;
- Ac₂O (無水酢酸) ;
- ACN (アセトニトリル) ;
- AI BN (アゾビス (イソブチロニトリル)) ;
- BINAP (2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル) ;
- BMS (ボラン-ジメチルスルフィド錯体) ;
- Bn (ベンジル) ;
- Boc (tert-ブトキシカルボニル) ;
- Boc₂O (二炭酸ジ-tert-ブチル) ;
- BOP (ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシートリソ- (ジメチルアミノ) -ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート) ;
- CAN (硝酸セリウムアンモニウム) ;
- Cbz (ベンジルオキシカルボニル) ;
- CSI (イソシアン酸クロロスルホニル) ;
- CsF (フッ化セシウム) ;
- DABCO (1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン) ;
- DAST (三フッ化ジエチルアミノ硫黄) ;
- DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン) ;
- DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド) ;
- DCE (1, 2-ジクロロエタン) ;
- DCM (ジクロロメタン) ;
- DDQ (2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン) ;
- ATP (アデノシン三リン酸) ;
- ビス-ピナコラトニホウ素 (4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ-1, 3, 2-ジオキサボロラン) ;
- BSA (ウシ血清アルブミン) ;
- CL8 (HPLC固定相中、ケイ素上の18炭素アルキル基を指す) ;
- CH₃CN (アセトニトリル) ;
- Cy (シクロヘキシル) ;
- DCM (ジクロロメタン) ;
- DEEA (ヒューニツヒ塩基、N, N-ジイソプロピルエチルアミン, N-エチル-N-(1-メチルエチル)-2-プロパンアミン) ;
- ジオキサン (1, 4-ジオキサン) ;
- DMA P (4-ジメチルアミノピリジン) ;
- DME (1, 2-ジメトキシエタン) ;
- DMEDA (N, N'-ジメチルエチレンジアミン) ;
- DMF (N, N-ジメチルホルムアミド) ;
- DMSO (ジメチルスルホキシド) ;
- DPPA (ジフェニルホスホリルアジド) ;
- EDC (N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド) ;

10

20

30

40

50

E D T A (エチレンジアミン四酢酸) ;	
E t O A c (酢酸エチル) ;	
E t O H (エタノール) ;	
E t ₂ O (ジエチルエーテル) ;	
H E P E S (4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸) ;	
H A T U (O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-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ェート) ;	
H O A t (1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール) ;	
H O B t (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール) ;	
H O A c (酢酸) ;	10
H P L C (高速液体クロマトグラフィー) ;	
H M D S (ヘキサメチルジシラジド) ;	
I P A (イソプロピルアルコール) ;	
インドリン (2, 3-ジヒドロ-1H-インドール) ;	
K H M D S (カリウムヘキサメチルジシラジド) ;	
L A H (水素化リチウムアルミニウム) ;	
L D A (リチウムジイソプロピルアミド) ;	
L H M D S (リチウムヘキサメチルジシラジド)	
M e O H (メタノール) ;	
M T B E (メチル t e r t -ブチルエーテル) ;	20
m C P B A (m-クロロベルオキシ安息香酸) ;	
N a H M D S (ナトリウムヘキサメチルジシラジド) ;	
N B S (N-ブロモスクシンイミド) ;	
P E (石油エーテル) ;	
P d ₂ (d b a) ₃ (トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) ;	
P d (d p p f) C l ₂ · D C M 錯体 ([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) · ジクロロメタン錯体) ;	
P y B O P (ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート) ;	
P y B r O P (ブロモトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート) ;	30
R P -H P L C (逆相高速液体クロマトグラフィー) ;	
R T (室温) ;	
S a t. (飽和)	
S F C (超臨界流体クロマトグラフィー) ;	
S G C (シリカゲルクロマトグラフィー) ;	
S M (出発材料) ;	
T L C (薄層クロマトグラフィー) ;	
T E A (トリエチルアミン) ;	
T E M P O (2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン1-オキシ1、フリーラジカル)	
;	40
T F A (トリフルオロ酢酸) ; および	
T H F (テトラヒドロフラン)。	

【0107】

エーテルという場合には常にジエチルエーテルを指し、ブラインはN a C l の飽和水溶液を指す。

【0108】

化合物の製造

式(I)に従う化合物は従来の有機合成法を用いて製造される。以下、好適な合成経路を下記の一般反応スキームに示す。出発材料は総て市販されているか、または市販の出発材料から当業者により容易に製造される。

【0109】

当業者は、本明細書に記載される置換基が本明細書に記載される合成方法に適合しない場合には、置換基はそれらの反応条件に安定な好適な保護基で保護されてよいことを認識するであろう。保護基は、所望の中間体または目的化合物を得るために一連の反応の好適な時点で除去することができる。好適な保護基およびそのような好適な保護基を用いて種々の置換基を保護および脱保護するための方法は当業者に周知であり、その例は、T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis (第4版), John Wiley & Sons, NY (2006)に見出すことができる。場合によっては、置換基は、使用する反応条件下で反応性であるように特に選択することができる。これらの状況下で、それらの反応条件は、選択された置換基を、中間化合物として有用であるか、または目的化合物中で所望の置換基である別の置換基に変換する。

10

【0110】

スキームで使用する場合、「r」基は、式 I ~ I V のいずれかで対応する位置の基(positional groups)を表す。

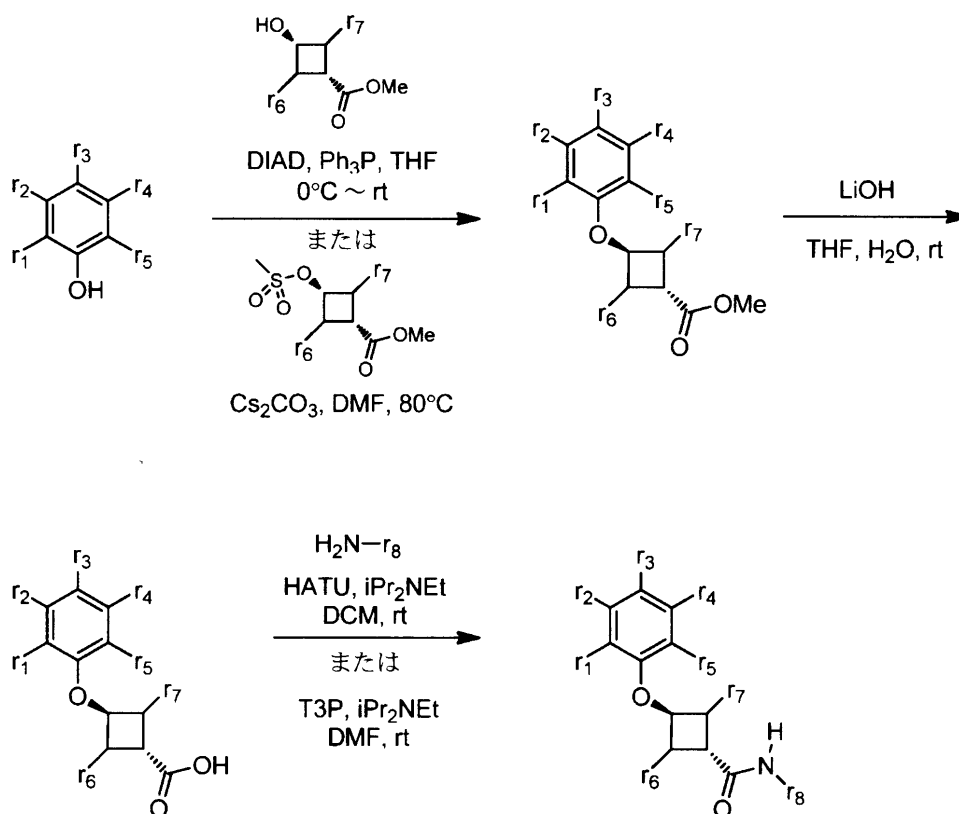
【0111】

一つの製造方法において、シクロブタンカルボキサミドは、スキーム 1 に示されるフェノールから製造され得る。まず、好適なフェノールと適当な 3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸(シス)-メチルを光延条件によってカップリングするか、または 3-(メチルスルホニル)オキシシクロブタンカルボン酸(トランス)-メチルを用いて直接アルキル化すると、置換シクロブタンカルボキシルエステルが得られる。その後のエステル加水分解および得られた酸と好適なアミンとのカップリングにより所望のシクロブタンカルボキサミドが得られる。

20

【化 6】

スキーム 1



30

40

【0112】

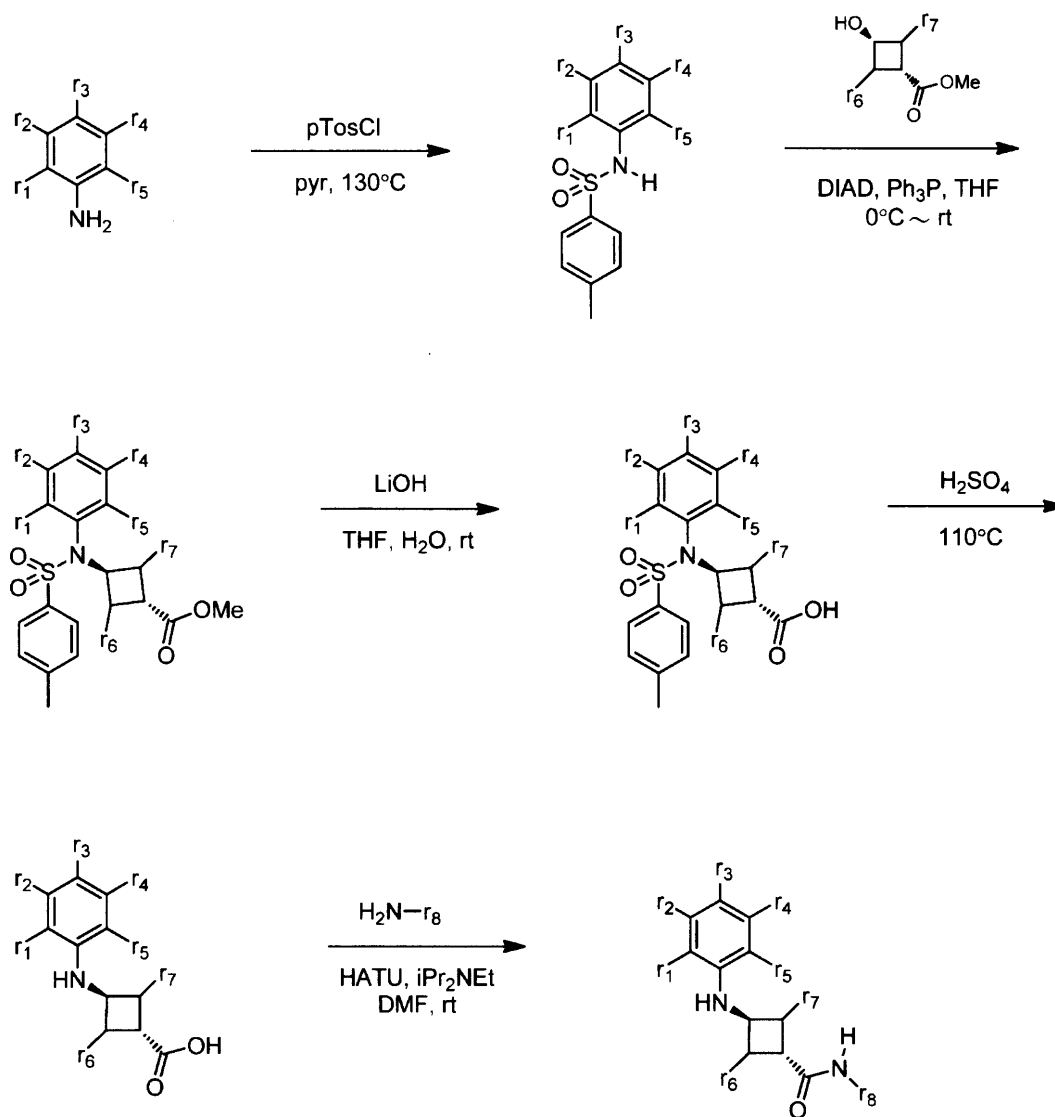
別の製造方法では、シクロブタンカルボキサミドは、スキーム 2 に示されるようにアニリンから製造され得る。好適なアニリンを塩化 p-トルエンスルホンでスルホン化し

50

、次いで、光延条件によりそのスルホンアミドと適当な 3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸（シス）-メチルとをカップリングすると、置換シクロブタンカルボキシルエステルが得られる。その後のエステル加水分解とそれに次ぐスルホニル基の酸性開裂により置換シクロブタンカルボン酸が得られる。それらのカルボン酸と好適なアミンとのカップリングにより所望のシクロブタンカルボキサミドが得られる。

【化 7】

スキーム 2



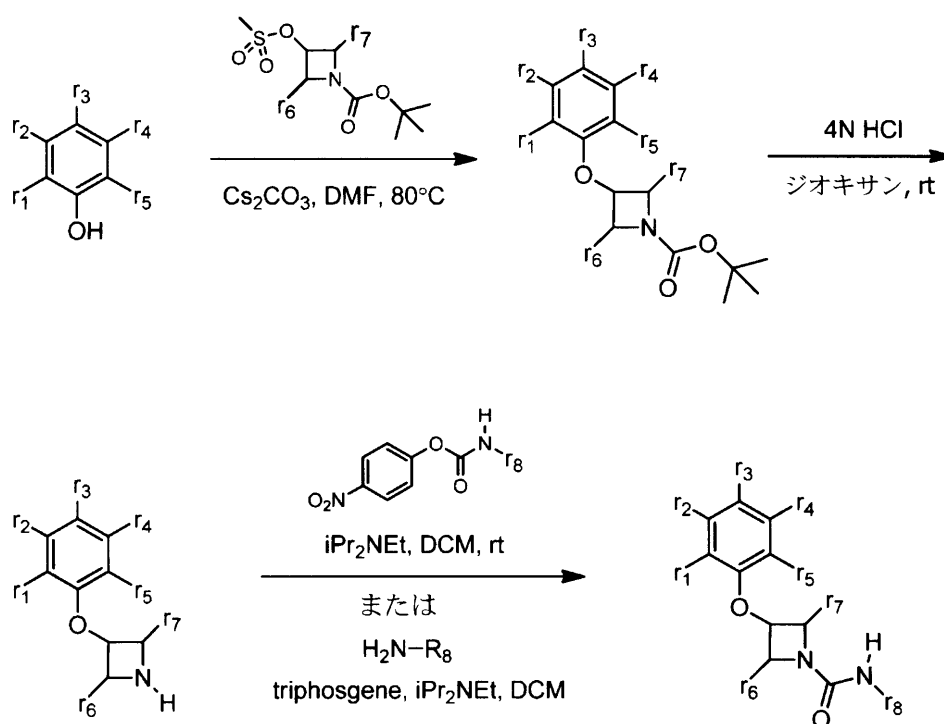
【0113】

別の製造方法において、アゼチジン尿素は、スキーム 3 に示されるようにフェノールから製造され得る。好適なフェノールを適当な 3-（（メチルスルホニル）オキシ）アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルでアルキル化し、次いで、N-Boc 保護基の酸性除去を行うと、置換アゼチジンが得られる。アゼチジンと好適なアミンから誘導された *p*-ニトロフェニルカルバマートとのカップリングにより所望のアゼチジン尿素が得られる。あるいは、アゼチジンと好適なアミンおよびトリホスゲンとのカップリングにより所望のアゼチジン尿素が得られる。

40

【化 8】

スキーム 3



10

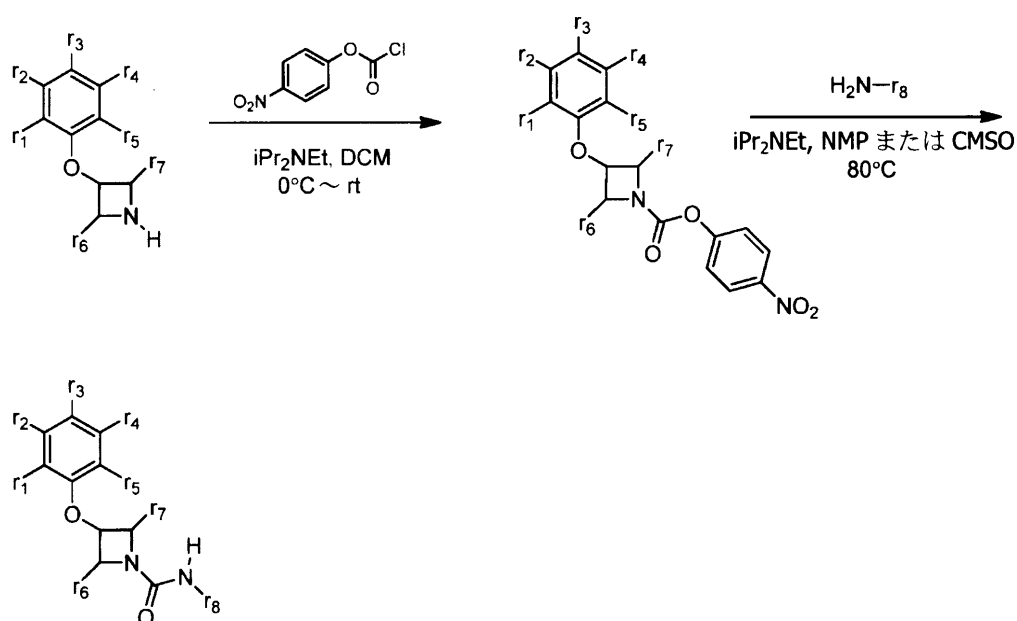
20

【0114】

別の製造方法では、アゼチジン尿素は、スキーム 4 に示されるように、スキーム 3 に表される置換アゼチジン中間体から誘導され得る。好適なアゼチジンを 4-ニトロクロロギ酸フェニルでアシル化するとカルバミン酸アゼチジンが得られ、これを好適なアミンとともに加熱すると所望のアゼチジン尿素が得られる。

【化 9】

スキーム 4



30

40

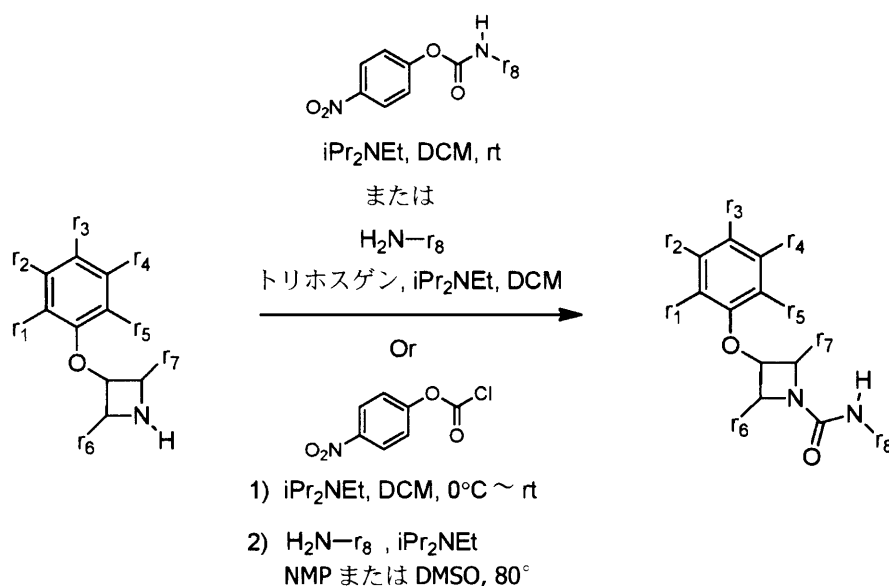
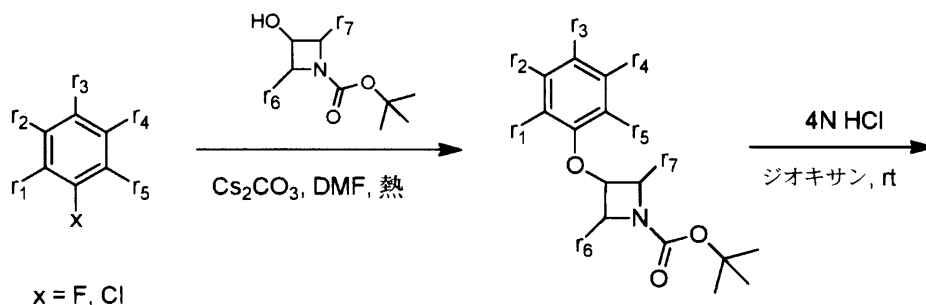
【0115】

50

別の製造方法では、アゼチジン尿素は、スキーム 5 に示されるように誘導され得る。好適な脱離基を含む芳香環を適当な 3-ヒドロシアゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルのアルコキシドで芳香族置換し、次いで、N-Boc 保護基の酸性除去を行うと、スキーム 3 およびスキーム 4 に表される置換アゼチジンが得られる。所望のアゼチジン尿素へのさらなる精密化は、スキーム 3 およびスキーム 4 に表される方法を用いて達成することができる。

【化 10】

スキーム 5



【0116】

さらに詳述しなくても、当業者は以上の記載を用いて本発明を最大限に利用することができると思われる。

【0117】

使用方法

本発明者らは、筋肉機能に関する *in vivo* アッセイにおいて、造血管型プロスタグランジン D シンターゼ (HPGDS) の阻害剤が、筋傷害に先立って投与された場合に筋傷害を軽減し、筋肉機能を保護することを示した。さらに、本発明者らは、同じアッセイで、HPGDS 阻害剤が筋傷害後に投与された場合に、筋肉機能の回復が増進されることを示した。これらの結果は、筋変性障害および筋損傷の治療における HPGDS 阻害剤の使用の役割を裏づける。

【0118】

一つの側面において、本発明は、ヒトに式 (I) の HPGDS 阻害剤またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる、筋変性障害の治療方法を提供する。

【0119】

特定の実施形態では、筋変性障害は、筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、多発性筋炎、または皮膚筋炎である。

【0120】

例えば、式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩は、デュシェンヌ型MD、ベッカー型MD、先天性MD（福山型）、エメリー・ドレフュス型MD、肢帯型MD、および顔面肩甲上腕型MDから選択される筋ジストロフィー障害を治療するために使用可能である。

【0121】

式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩はまた、筋強直性ジストロフィーI型（DM1またはスタイナー型）、筋強直性ジストロフィーII型（DM2または近位型筋強直性ミオパチー）、または先天性ミオトニーを治療するために使用可能である。

10

【0122】

いくつかの実施形態では、筋損傷は、手術関連筋損傷、外傷性筋損傷、作業関連骨格筋損傷、またはオーバートレーニング関連筋損傷である。

【0123】

手術関連筋損傷の限定されない例としては、人工膝関節置換術、前十字靱帯（ACL）修復、整形手術、人工股関節置換術、人工関節置換術、腱修復術、腱板疾患および損傷の外科的修復、ならびに切断術による筋傷害が含まれる。

【0124】

一つの実施形態では、筋損傷は手術関連筋損傷であり、治療方法は、手術前（例えば、手術の1日前以内）の少なくとも1用量の式（I）のHPGDS阻害剤またはその薬学上許容可能な塩の投与とその後の回復期間の一定用量のHPGDS阻害剤の周期的投与を提供する。

20

【0125】

別の実施形態では、筋損傷は手術関連筋損傷であり、治療方法は、術後1日～1週間以内の式（I）のHPGDS阻害剤またはその薬学上許容可能な塩の少なくとも1回の高用量投与を提供する。

【0126】

さらに別の実施形態では、筋損傷は手術関連筋損傷であり、治療方法は、術後1日～1週間以内の式（I）のHPGDS阻害剤またはその薬学上許容可能な塩の少なくとも1回の高用量投与とその後の回復期間の一定用量のHPGDS阻害剤の周期的投与を提供する。

30

【0127】

外傷性筋損傷の限定されない例としては、戦場の筋損傷、自動車事故関連の筋損傷、およびスポーツ関連の筋損傷が含まれる。筋肉への外傷性損傷としては、裂傷、鈍力挫傷、榴散弾負傷、肉離れまたは筋断裂、火傷、急性筋緊張、慢性筋緊張、体重または加重運動筋損傷、反復運動筋損傷、剥離筋損傷、およびコンパートメント症候群を含み得る。

【0128】

一つの実施形態では、筋損傷は外傷性筋損傷であり、治療方法は、外傷性損傷の直後（例えば、損傷の1日以内）の少なくとも1用量の式（I）のHPGDS阻害剤またはその薬学上許容可能な塩の投与とその後の回復期間の一定用量のHPGDS阻害剤の周期的投与を提供する。

40

【0129】

作業関連筋損傷の限定されない例としては、高頻度反復運動により引き起こされる損傷、力を要する運動により引き起こされる損傷、不自然な姿勢により引き起こされる損傷、身体と物体との間の、長期の力を要する機械的結合により引き起こされる損傷、振動により引き起こされる損傷が含まれる。

【0130】

オーバートレーニング関連筋損傷としては、回復の欠如または身体的作業能力の増大の欠如と同期した未修復または修復中の筋傷害が含まれる。

50

【0131】

さらなる実施形態では、筋損傷は、運動誘発性遅発性筋肉痛（DOMS）を含む運動またはスポーツ誘発性筋傷害である。

【0132】

いくつかの実施形態では、本発明は、対象において、筋再生を促進するバイオロジックスキャフォールド（例えば、細胞外マトリックスを含んでなるスキャフォールド）の移植と組み合わせて式（I）のHPGDS阻害剤またはその薬学上許容可能な塩が投与される、治療の組合せを包含する。このようなスキャフォールドは当技術分野で公知である。例えば、Turner and Badylack (2012) Cell Tissue Res. 347(3):759-74および米国特許第6,576,265号参照。非架橋細胞外マトリックスを含んでなるスキャフォールドが好ましい。

10

【0133】

別の側面では、本発明は、腱傷害を治療する方法を提供し、その方法は、それを必要とする対象に式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる。特定の実施形態では、本発明は、安定な腱―骨界面の形成を促進する方法を含む。関連の実施形態では、本発明は、腱、例えば、外科的に修復された腱の破損応力を高める方法を提供する。さらなる実施形態では、本発明は、外科的に修復された腱の修復部位において線維化を軽減する方法を提供する。特定の実施形態では、本発明は、腱板損傷に関連する腱傷害、または腱板損傷の外科的修復に関連する腱傷害を治療する方法を提供する。

【0134】

20

別の側面では、本発明は、必要とする対象におけるアレルギー性疾患およびその他の炎症性病態、例えば、喘息、アスピリン喘息（AERD）、咳嗽、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎および肺気腫を含む）、気管支収縮、アレルギー性鼻炎（季節性または通年性）、血管運動性鼻炎、鼻結膜炎、アレルギー性結膜炎、食物アレルギー、過敏性肺疾患、好酸球性症候群（好酸球性喘息、好酸球性肺炎、好酸球性食道炎、好酸球性肉芽腫を含む）、遅延型過敏性障害、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、膵炎、胃炎、炎症性腸疾患、骨関節炎、乾癬、類肉腫症、肺線維症、呼吸窮迫症候群、細気管支炎、副鼻腔炎、嚢胞性線維症、日光角化症、皮膚形成異常、慢性じんま疹、湿疹およびアトピー性皮膚炎または接触性皮膚炎を含むあらゆる種類の皮膚炎から選択される病状を治療する方法であって、対象に治療上有効な量の式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を提供する。

30

【0135】

用語「治療する」およびその派生語は、病態に関して本明細書で使用する場合、（1）病態もしくは病態の1以上の生物学的徴候を改善または予防すること、（2）（a）病態をもたらず、もしくは病態の原因となる生体カスケードにおける1以上の点、または（b）病態の1以上の生物学的徴候を妨げること、（3）病態に関連する1以上の症状もしくは影響を緩和すること、または（4）病態もしくは病態の1以上の生物学的徴候の進行を遅らせることを意味する。

【0136】

当業者は、「予防」が絶対的な用語ではないことを認識するであろう。医学では、「予防」は、病態もしくはその生物学的徴候の可能性もしくは重篤度を実質的に引き下げるため、またはこのような病態もしくはその生物学的徴候の発現を遅らせるための薬物の予防的投与を指すと理解される。

40

【0137】

本明細書で使用する場合、用語「有効量」およびその派生語は、例えば研究者または臨床医によって求められる組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を惹起する薬物または医薬の量を意味する。さらに、用語「治療上有効な量」およびその派生語は、そのような量を受容しなかった対応する対象に比べて、疾患、障害、もしくは副作用の治療、治癒、予防、もしくは改善の向上、または疾患もしくは障害の進行速度の低減をもたらす任意の量を意味する。この用語はまた、その範囲内に通常の生理学的機能を高める

50

のに有効な量を含む。

【0138】

本発明の方法で治療される対象は一般に、そのような治療を必要とする哺乳動物、好ましくは、ヒトである。

【0139】

組成物

本発明の範囲内の薬学上有効な化合物は、それを必要とする哺乳動物、特にヒトにおいてHPGDSの阻害剤として有用である。

【0140】

よって、本発明は、有効量の式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩を投与することを含んでなる、神経変性疾患、筋骨格疾患およびHPGDS阻害を必要とするその他の病態を治療する方法を提供する。式(I)の化合物はまた、それらの実証済みのHPGDS阻害剤として作用する能力のために、上記に示された病状を治療する方法も提供する。この薬物は、それを必要とする患者に、限定されるものではないが、静脈内、筋肉内、経口、局所的、皮下、皮内、眼内および非経口を含む従来のいずれの投与経路によって投与されてもよい。好適には、HPGDS阻害剤は、くも膜下腔内もしくは脳室内経路によって脳へ直接送達してもよく、またはHPGDS阻害剤薬を持続的に放出するデバイスまたはポンプの中で、適当な解剖学的位置に移植してもよい。

【0141】

本発明の薬学上有効な化合物は、カプセル剤、錠剤、または注射用製剤などの便宜な投与形に組み込まれる。固体または液体医薬担体が使用される。固体担体としては、デンプン、ラクトース、硫酸カルシウム二水和物、白土、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアガム、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸が含まれる。液体担体としては、糖蜜、落花生油、オリーブ油、生理食塩水、および水が含まれる。同様に、担体または希釈剤は、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの任意の持効性放出材料を単独でまたはワックスとともに含んでよい。固体担体の量は幅広く異なるが、好ましくは、投与単位当たり約25mg〜約1gであろう。液体担体を使用される場合、その製剤は、シロップ、エリキシル剤、エマルジョン、ゼラチン軟カプセル、アンプルなどの無菌注射液、または水性もしくは非水性懸濁液の形態である。

【0142】

医薬組成物は、所望の経口または非経口製品を得るために、錠剤形態に関しては必要であれば、混合、造粒、および圧縮、または必要に応じて成分の混合、充填および溶解を含む、薬剤師の従来技術に従って作製される。

【0143】

上記のような医薬剤形中の本発明の薬学上有効な化合物の用量は、好ましくは、有効化合物0.001〜500mg/kg、好ましくは、0.001〜100mg/kgの範囲から選択される有効で無毒な量であろう。HPGDS阻害剤を必要とするヒト患者を治療する場合、選択された用量を好ましくは1日1〜6回経口または非経口投与する。好ましい非経口投与形態としては、局所、直腸、経皮、注射および持続的な点滴が含まれる。ヒトへの投与のための経口投与形は好ましくは、0.05〜3500mgの有効化合物を含有する。より低用量を用いる経口投与が好ましい。しかしながら、患者にとって安全で好都合な場合には高用量での非経口投与も使用可能である。

【0144】

投与する最適用量は、当業者によって容易に決定可能であり、使用する特定のHPGDS阻害剤、製剤の強度、投与様式、および病態の進行によって異なる。患者の年齢、体重、食餌、および投与時間を含む、治療される特定の患者に応じたその他の因子も、用量を調節する必要を生じる。

【0145】

移植用臓器の輸送中の臓器傷害を防ぐために投与する場合、式(I)の化合物は、輸送

10

20

30

40

50

中に臓器を収容する溶液、好適には緩衝溶液に加える。

【0146】

ヒトを含む哺乳動物においてH P G D S阻害活性を誘導する本発明の方法は、そのような活性を必要とする対象に有効H P G D S阻害量の、本発明の薬学上活性な化合物を投与することを含んでなる。

【0147】

本発明はまた、H P G D S阻害剤として使用するための薬剤の製造における式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用も提供する。

【0148】

本発明はまた、療法において使用するための薬剤の製造における式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用も提供する。

10

【0149】

本発明はまた、筋骨格疾患（デュシェンヌ型筋ジストロフィーなど）、脊髄挫傷、神経炎症性疾患（多発性硬化症など）、または神経変性疾患（アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症（ALS）など）の治療に使用するための薬剤の製造における式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用も提供する。

【0150】

本発明はまた、式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な担体とを含んでなる、H P G D S阻害剤として使用するための医薬組成物も提供する。

【0151】

20

本発明はまた、式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩と薬学上許容可能な担体とを含んでなる、癌の治療において使用するための医薬組成物も提供する。

【0152】

加えて、本発明の薬学上有効な化合物は、さらなる有効成分、例えば、癌を治療することが知られる他の化合物、またはH P G D S阻害剤と併用した場合に有用性を有することが知られる化合物と併用投与することができる。

【0153】

用語「併用投与」は、本明細書で使用する場合、本明細書に記載されるようなH P G D S阻害化合物およびH－P G D S阻害剤が適応となる病態の治療において有用であることが知られる1または複数のさらなる有効薬剤の同時投与またはいずれの様式の個別逐次投与も意味する。1または複数のさらなる有効薬剤という用語は、本明細書で使用する場合、H－P G D S阻害を必要とする患者に投与した際に有利な特性を示すことが知られる、または有利な特性を示すいずれの化合物または治療薬も含む。好ましくは、投与が同時でない場合には、これらの化合物は互いに近接した時間に投与される。さらに、これらの化合物は同じ投与形で投与されるかどうかは重要ではなく、例えば、1つの化合物を注射により投与し、別の化合物を経口投与してもよい。

30

【0154】

本発明はまた、神経変性疾患、筋骨格疾患およびH－P G D S阻害に関連する疾患の治療のための薬剤の製造における式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩の使用に関する。

40

【0155】

本発明はまた、0.5～1, 000mgの式（I）の化合物またはその薬学上許容可能な塩と0.5～1, 000mgの薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物を提供する。

【0156】

さらに詳述しなくても、当業者は以上の記載を用いて本発明を最大限に利用することができると考えられる。よって、以下の実施例は、単に例示であり本発明の範囲を何ら限定するものではないと解釈されるべきである。

【0157】

実験詳細

50

質量分析自動分取HPLC (Mass Directed Auto-Preparative HPLC) (MDAP)

質量分析自動分取HPLCは、以下に示す条件下で実施する。検出は波長範囲210 nm～350 nmの吸収によるものであり、マススペクトルは、交互スキャンポジティブ・ネガティブモードエレクトロスプレーイオン化法を用いる質量分析計にて記録する。

【0158】

方法A

方法Aは、Waters SunFire C18カラム（一般に、内径150 mm×30 mm、粒径5ミクロン）にて周囲温度で実施する。使用溶媒は以下の通り：

A＝水中0.1容量%のギ酸溶液

B＝アセトニトリル中0.1容量%のギ酸溶液。

10

【0159】

方法B

方法Bは、Waters XBridge C18カラム（一般に、内径100 mm×30 mm、粒径5ミクロン）にて周囲温度で実施する。使用溶媒は以下の通り：

A＝アンモニア溶液でpH10に調整した10 mM重炭酸アンモニウム水溶液

B＝アセトニトリル。

【0160】

方法C

方法Cは、Waters SunFire C18カラム（一般に、内径150 mm×30 mm、粒径5ミクロン）にて周囲温度で実施する。使用溶媒は以下の通り：

20

A＝水中0.1容量%のトリフルオロ酢酸溶液

B＝アセトニトリル中0.1容量%のトリフルオロ酢酸溶液。

【実施例】

【0161】

以下、実施例により本発明を説明する。これらの実施例は本発明の範囲を限定するものではなく、本発明の化合物、組成物および方法を製造および使用するために当業者に指針を提供するためのものである。本発明の特定の実施形態が記載されるが、当業者は、発明の趣旨および範囲から逸脱することなく種々の変更および修飾が行えることを認識するであろう。

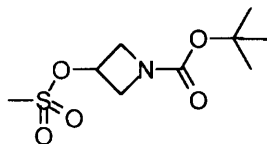
中間体

30

【0162】

中間体1：3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化11】



【0163】

40

DCM (5 mL) 中、3-ヒドロシアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (500 mg, 2.89 mmol) の攪拌した冷却 (0 °C) 溶液に、トリエチルアミン (0.90 mL, 6.46 mmol)、次いで、塩化メタンスルホニル (0.25 mL, 3.21 mmol) を加えた。この混合物を室温に温め、一晩攪拌した。この混合物を飽和ブラインに注ぎ、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を、0%～50% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分 (TLC、シリカゲル、50% EtOAc/ヘキサン、KMnO₄ 染色により同定) を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (699 mg, 96%) をゆっくり固化する無色の油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.39 (s, 9 H), 3.25 (s, 3 H), 3.88-3.94 (m, 2 H), 4.

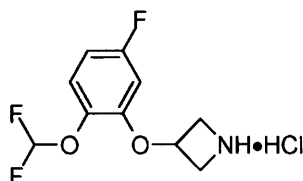
50

19-4.36 (m, 2 H), 5.22-5.28 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H-tert-Bu = 196。

【0164】

中間体 2：3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)アゼチジン塩酸塩

【化12】

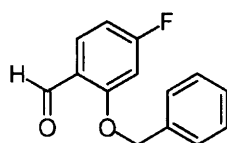


10

【0165】

A. 2-(ベンジルオキシ)-4-フルオロベンズアルデヒド

【化13】



【0166】

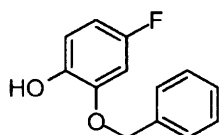
DMF (50 mL) 中、4-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (5.00 g、35.7 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (5.92 g、42.8 mmol) および臭化ベンジル (4.79 mL、42.8 mmol) を加えた。3時間後、この反応混合物を水で急冷し、酢酸エチルで抽出した (3回)。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させ、真空中で乾燥させた。残渣を、ヘキサン中0%~40% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (7.3 g、89%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5.28 (s, 2 H), 6.78-7.01 (m, 1 H), 7.23-7.26 (m, 1 H), 7.29-7.39 (m, 3 H), 7.45-7.54 (m, 2 H), 7.69-7.75 (m, 1 H), 10.29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 231。

20

【0167】

B. 2-(ベンジルオキシ)-4-フルオロフェノール

【化14】



30

【0168】

DCM (100 mL) 中、2-(ベンジルオキシ)-4-フルオロベンズアルデヒド (中間体 2A) (7.50 g、32.6 mmol) の溶液に、3-クロロベンゾペルオキソ酸 (14.0 g、81.0 mmol) を加え、40℃で一晩攪拌し、冷却し、飽和 NaHCO_3 (3×) およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣を THF (100 mL) および水 (50 mL) に溶かし、水酸化リチウム (2.34 g、98.0 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。クエン酸を中性 pH まで加え、水相を酢酸エチルで抽出した (3×)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、ヘキサン中0%~40% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (5.5 g、78%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5.11 (s, 2 H), 6.53-6.59 (m, 1 H), 6.74-6.78 (m, 1 H), 6.87-6.91 (m, 1 H), 7.31-7.36 (m, 1 H), 7.39-7.42 (m, 2 H), 7.45-7.49 (m, 2 H), 8.95 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 217。

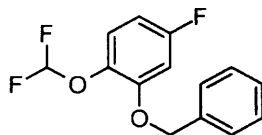
40

50

【0169】

C. 2-(ベンジルオキシ)-1-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロベンゼン

【化15】



【0170】

アセトニトリル (5 mL) および水 (5 mL) 中、2-(ベンジルオキシ)-4-フル
 オロフェノール (中間体 2 B) (175 mg、0.802 mmol) および水酸化カリウ
 ム (900 mg、16.0 mmol) の攪拌した冷却 (-78 °C) 溶液に、(ブロモジフ
 ルオロメチル) ホスホン酸ジエチル (0.30 mL、1.69 mmol) を加えた。冷却
 浴を外し、この混合物を室温に温めた。週末にわたって攪拌した後、この混合物を Et₂
 O で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過
 し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0%~25% EtOAc の勾配で溶出するシ
 リカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空乾燥させ、標題化合
 物 (92 mg、43%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 5.19
 (s, 2 H), 6.78-6.84 (m, 1 H), 7.18-7.27 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.33-7.38 (m,
 1 H), 7.39-7.44 (m, 2 H), 7.45-7.48 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) T = 0.95 分にピーク

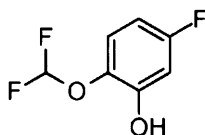
10

20

【0171】

D. 2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノール

【化16】



【0172】

窒素雰囲気下、メタノール (3 mL) 中、2-(ベンジルオキシ)-1-(ジフルオロ
 メトキシ)-4-フルオロベンゼン (中間体 2 C) (90 mg、0.336 mmol) の
 攪拌溶液に、10% Pd/C (9 mg、0.085 mmol) を加えた。この反応容器を
 減圧下で排気し、水素で 3 回バージした。この混合物を窒素雰囲気下に置き、水素を充填
 したバルーンを取り付け、水素雰囲気下で一晩攪拌した。この混合物をセライト (登録商
 標) パッドで濾過し、DCM および EtOH で洗浄した。濾液を蒸発乾固させて粗標的化
 合物 (30 mg、50%) を得、これをそれ以上精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz,
 CD₃SOCD₃) δ 6.59-6.65 (m, 1 H), 6.75 (dd, J = 10, 4 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.1
 3 (dd, J = 8, 4 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES)

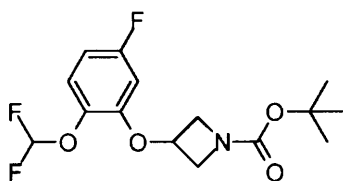
30

【0173】

40

E. 3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カル
 ボン酸 tert-ブチル

【化17】



【0174】

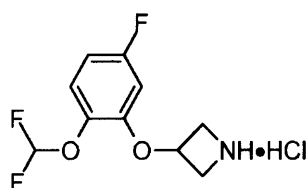
50

DMF (2 mL) 中、3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (中間体 1) (40 mg、0.16 mmol) および 2-((ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノール (中間体 2D) (26 mg、0.15 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (55 mg、0.17 mmol) を加えた。この混合物を一晩 80 °C に加熱し、LC/MS は出発材料の残存を示した。加熱を一晩続け、この混合物を水に注ぎ、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残った材料を、0%~25% EtOAc-ヘキサン の勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (27 mg、55%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.36 (s, 9 H), 3.76-3.82 (m, 2 H), 4.26-4.32 (m, 2 H), 4.99-5.05 (m, 1 H), 6.79-6.87 (m, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 7.21-7.26 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H-Boc = 234。

10

【0175】

F. 3-((2-((ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)アゼチジン塩酸塩【化18】



20

【0176】

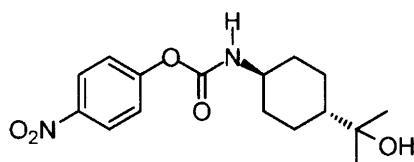
ジオキサン中 4 N の塩酸 (1 mL、4.00 mmol) を 3-((2-((ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (中間体 2E) (26 mg、0.078 mmol) に加えた。この混合物を 4 時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残った材料を DCM で希釈し、減圧下で濃縮した。このプロセスを 2 回繰り返し、標題化合物 (21 mg) を得た。LC-MS (LC-ES) T = 0.38 分にピーク; M+H = 234。

【0177】

中間体 3: ((トランス)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)カルバミン酸 4-ニトロフェニル

30

【化19】



【0178】

DCM (4 mL) 中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (230 mg、1.14 mmol) の攪拌した冷却 (0 °C) 溶液に、2-((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール (150 mg、0.954 mmol)、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.20 mL、1.2 mmol) を加えた。この混合物を室温に温め、一晩攪拌し、濃縮した。残った材料を、0%~60% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (97 mg、31%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.01 (s, 6 H), 1.03-1.27 (m, 5 H), 1.87 (dd, J = 48, 16 Hz, 4 H), 3.22-3.43 (m, 1 H), 4.04 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.97 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 8 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 323。

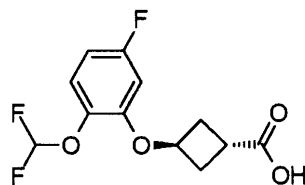
40

【0179】

中間体 4: ((トランス)-3-((2-((ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸

50

【化 2 0】

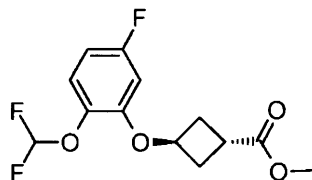


【0180】

A. (トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸メチル

10

【化 2 1】



【0181】

テトラヒドロフラン (10 mL) 中、2-(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノール (中間体 2 D) (1.85 g、10.4 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン-PS (3.27 g、12.5 mmol) を加えた。この反応混合物を 0℃ に冷却し、(シス)－3－ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (1.33 mL、12.5 mmol)、次いで、D I A D (2.4 mL、13 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を室温に温め、12 時間攪拌し、濾過し、濃縮した。残った材料を、0%～70% EtOAc－ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (1.79 g、58%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.27-2.45 (m, 2 H), 2.57-2.79 (m, 2 H), 3.13-3.27 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 4.90 (dd, J = 7, 6 Hz, 1 H), 6.66-6.95 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.11 - 7.34 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) T = 0.86 分にピーク。

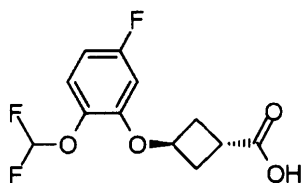
20

【0182】

B. (トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸

30

【化 2 2】



【0183】

THF (30 mL) 中、(トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸メチル (中間体 4 A) (1.75 g、6.02 mmol) の溶液に、水 (15 mL) 中、LiOH (0.432 g、18.1 mmol) の溶液を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。クエン酸を pH = 4 まで加え、反応物を酢酸エチル (3×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させ、標題化合物 (1.74 g、定量的収量) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.35 (ddd, J = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.61-2.76 (m, 2 H), 3.10 (dd, J = 6, 5 Hz, 1 H), 4.89 (dd, J = 6, 5 Hz, 1 H), 6.64-6.94 (m, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 7.11-7.38 (m, 1 H), 12.33 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 275。

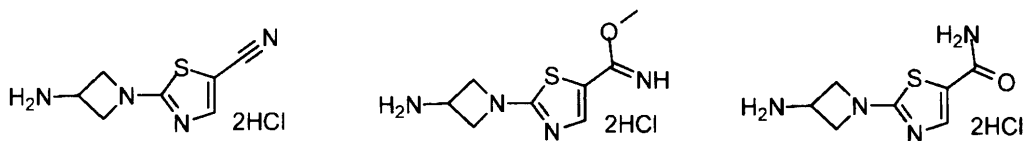
40

【0184】

50

中間体 5：2-（3-アミノアゼチジン-1-イル）チアゾール-5-カルボニトリル二塩酸塩、メチル 2-（3-アミノアゼチジン-1-イル）チアゾール-5-カルビミデート(carbimide)二塩酸塩、および 2-（3-アミノアゼチジン-1-イル）チアゾール-5-カルボキサミド二塩酸塩

【化 2 3】

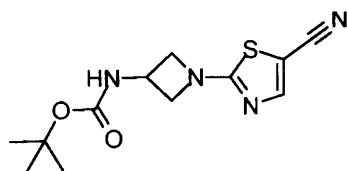


10

【0185】

A.（1-（5-シアノチアゾール-2-イル）アゼチジン-3-イル）カルバミン酸 tert-ブチル

【化 2 4】



【0186】

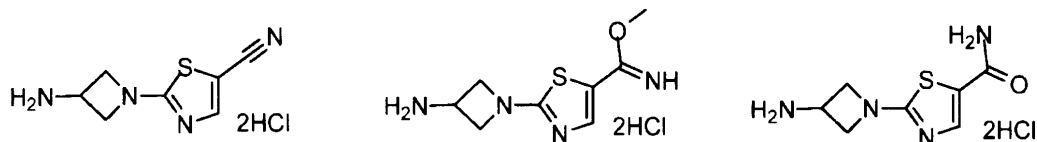
アセトニトリル（10 mL）中、アゼチジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル塩酸塩（300 mg、1.44 mmol）に、2-クロロチアゾール-5-カルボニトリル（208 mg、1.44 mmol）、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.75 mL、4.3 mmol）を加えた。この混合物を 110℃にて 5 時間マイクロ波で加熱した後、結晶が見られたので室温で 2 日間静置した。この固体生成物を濾取し、濾液を真空濃縮し、残渣を、10%～60% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、先に採取した結晶性固体と合わせ、真空中に置き、標題化合物を白色固体として得た（90 mg、22%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 1.45（s, 9 H），4.03-4.07（m, 2 H），4.41-4.49（m, 2 H），4.71（br s, 1 H），5.05（br s, 1 H），7.67（s, 1 H）；LC-MS（LC-ES）M+H-Boc = 181。

30

【0187】

B. 2-（3-アミノアゼチジン-1-イル）チアゾール-5-カルボニトリル二塩酸塩、メチル 2-（3-アミノアゼチジン-1-イル）チアゾール-5-カルビミデート(carbimide)二塩酸塩、および 2-（3-アミノアゼチジン-1-イル）チアゾール-5-カルボキサミド二塩酸塩

【化 2 5】



40

【0188】

DCM（5 mL）中、（1-（5-シアノチアゾール-2-イル）アゼチジン-3-イル）カルバミン酸 tert-ブチル（中間体 5 A）（370 mg、1.32 mmol）に、HCl（10 mL、40.0 mmol）（ジオキサン中 4 M）を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、溶媒を除去して粗標題化合物の混合物を黄褐色固体として得、これをそれ以上精製せずに使用した。

【0189】

2-（3-アミノアゼチジン-1-イル）チアゾール-5-カルボニトリル二塩酸塩
LC-MS（LC-ES）T = 0.41 分にピーク；M+H = 181。

50

【0190】

メチル 2- (3-アミノアゼチジン-1-イル) チアゾール-5-カルビミデート(carbimide)二塩酸塩

LC-MS (LC-ES) T = 0.40分にピーク; M+H = 213。

【0191】

2- (3-アミノアゼチジン-1-イル) チアゾール-5-カルボキサミド二塩酸塩

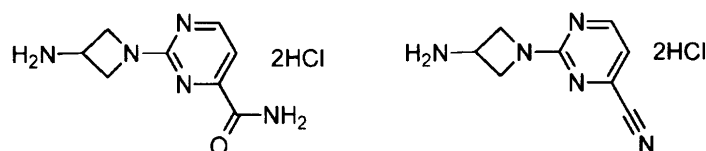
LC-MS (LC-ES) T = 0.29分にピーク; M+H = 199。

【0192】

中間体 6 : 2- (3-アミノアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-カルボキサミド二塩酸塩および 2- (3-アミノアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-カルボニトリル二塩酸塩

10

【化26】

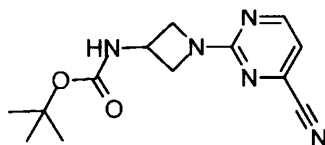


【0193】

A. (1- (4-シアノピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル

20

【化27】



【0194】

アセトニトリル (10 mL) 中、アゼチジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル塩酸塩 (300 mg、1.44 mmol) に、2-クロロピリミジン-4-カルボニトリル (241 mg、1.73 mmol)、次いで、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.75 mL、4.3 mmol) を加えた。この混合物を 90 °C にて 3 時間マイクロ波で加熱し、溶媒を真空濃縮し、残渣を、10%~60% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物を白色固体として得た (423 mg、定量的収量)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9 H), 3.91-3.99 (m, 2 H), 4.40-4.48 (m, 2 H), 4.63 (br s, 1 H), 5.03 (br s, 1 H), 6.81 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.45 (d, J = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H-Boc = 176。

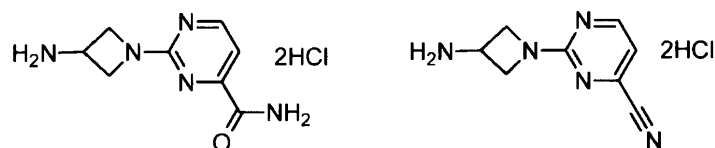
30

【0195】

B. 2- (3-アミノアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-カルボキサミド二塩酸塩および 2- (3-アミノアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-カルボニトリル二塩酸塩

40

【化28】



【0196】

DCM (5 mL) 中、(1- (4-シアノピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (中間体 6 A) (68 mg、0.25 mmol) に、

50

HCl (10 mL, 40 mmol) (ジオキサン中 4 M) を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、溶媒を蒸発させ、標題化合物の混合物を黄褐色固体として得、これをそれ以上精製せずに使用した。

【0197】

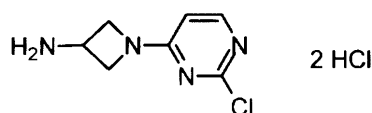
2- (3-アミノアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-カルボキサミド二塩酸塩
LC-MS (LC-ES) M+H = 194。

【0198】

2- (3-アミノアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-カルボニトリル二塩酸塩
LC-MS (LC-ES) M+H = 176。

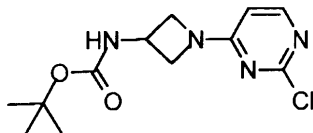
【0199】

中間体 7 : 1- (2-クロロピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-アミン二塩酸塩
【化 29】



【0200】

A. (1- (2-クロロピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル
【化 30】

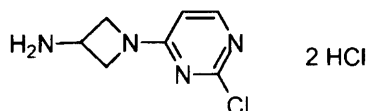


【0201】

メタノール (10 mL) 中、アゼチジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル塩酸塩 (500 mg, 2.40 mmol) に、MP-カーボネート (3.1 mmol/g) を加えた。この混合物を 1 時間攪拌し、濾過し、MeOH で洗浄した。この混合物に、2, 4-ジクロロピリミジン (428 mg, 2.88 mmol)、次いで、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.42 mL, 2.4 mmol) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、溶媒を真空濃縮し、残渣を、10% ~ 60% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (412 mg, 60%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9 H), 3.88-4.00 (m, 2 H), 4.33-4.47 (m, 2 H), 4.55-4.73 (m, 1 H), 4.92-5.10 (m, 1 H), 6.07 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 285, 287 (Cl パターン)。

【0202】

B. 1- (2-クロロピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-アミン二塩酸塩
【化 31】



【0203】

DCM (3 mL) 中、(1- (2-クロロピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (中間体 7 A) (410 mg, 1.44 mmol) に、HCl (6 mL, 24 mmol) (ジオキサン中 4 M) を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を白色固体として得た (374 mg, 定

10

20

30

40

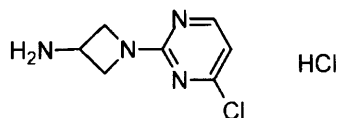
50

量的収量)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.35-4.45 (m, 3 H), 4.68-4.74 (m, 2 H), 6.75 (d, J = 7 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 7 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 185, 187 (Clパターン)。

【0204】

中間体8：1-(4-クロロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン塩酸塩

【化32】

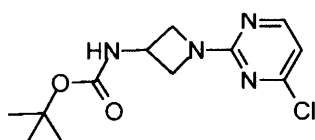


10

【0205】

A. (1-(4-クロロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化33】



【0206】

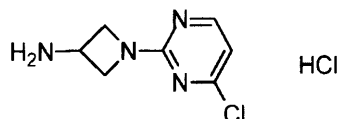
メタノール(10 mL)中、アゼチジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル塩酸塩(500 mg、2.40 mmol)に、MP-カーボネート(3.1 mmol/g)を加えた。この混合物を1時間攪拌し、濾過し、MeOHで洗浄した。この混合物に、2,4-ジクロロピリミジン(428 mg、2.88 mmol)、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.42 mL、2.4 mmol)を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、溶媒を真空濃縮し、残渣を、10%~60% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物(68 mg、10%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9 H), 3.90-3.96 (m, 2 H), 4.42-4.47 (m, 2 H), 4.56-4.66 (m, 1 H), 4.92-5.01 (m, 1 H), 6.57 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 285, 287 (Clパターン)。

20

【0207】

B. 1-(4-クロロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン塩酸塩

【化34】



【0208】

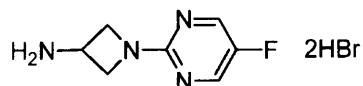
DCM(1.5 mL)中、(1-(4-クロロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(中間体8A)(68 mg、0.24 mmol)に、ジオキサン中4MのHCl(3 mL、12 mmol)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を白色固体として得た(60 mg、定量的収量)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.21-4.29 (m, 3 H), 4.54-4.62 (m, 2 H), 6.92 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 185, 187 (Clパターン)。

40

【0209】

中間体9：1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン二臭化水素酸塩

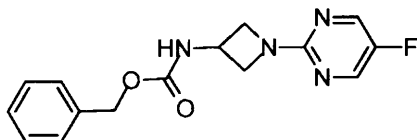
【化 3 5】



【0 2 1 0】

A. (1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸ベンジル

【化 3 6】



10

【0 2 1 1】

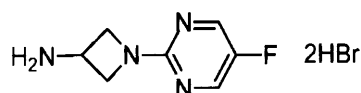
アセトニトリル (8 mL) 中、アゼチジン-3-イルカルバミン酸ベンジル塩酸塩 (500 mg、2.0 mmol) が入ったマイクロ波反応バイアルに、2-クロロ-5-フルオロピリミジン (546 mg、4.1 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.1 mL、6.2 mmol) を加えた。この混合物をヒーティングガンで加熱して溶液を形成させ、マイクロ波で 155 °C にて 5 時間加熱した。溶媒を真空濃縮し、残渣を、ヘキサン中 0% ~ 60% EtOAc / EtOH (3 : 1) の勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (560 mg、90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.81-3.85 (m, 2 H), 4.31-4.36 (m, 2 H), 4.55-4.62 (m, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 5.09-5.17 (m, 1 H), 7.19-7.32 (m, 5 H), 8.11 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 303。

20

【0 2 1 2】

B. 1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン二臭化水素酸塩

【化 3 7】



30

【0 2 1 3】

(1-(ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸ベンジル (中間体 9A) (110 mg、0.39 mmol) に、AcOH 中 33% の HBr (0.06 mL、0.39 mmol) を加えた。この混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を黄褐色固体として得た (112 mg、93%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.21-4.21 (m, 2 H), 4.21-4.26 (m, 1 H), 4.49-4.55 (m, 2 H), 8.45 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 169。

【0 2 1 4】

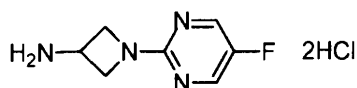
あるいは、1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-アミンは二塩酸塩として製造することもできる。

40

【0 2 1 5】

中間体 9: 1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩

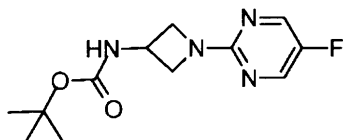
【化 3 8】



【0 2 1 6】

C. (1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル

【化 3 9】



【0 2 1 7】

アセトニトリル（2 mL）中、アゼチジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル塩酸塩（732 mg、3.51 mmol）が入ったマイクロ波反応バイアルに、2-クロロ-5-フルオロピリミジン（465 mg、3.51 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.23 mL、7.02 mmol）を加えた。この混合物をマイクロ波（125℃）で2.5時間加熱し、冷却し、少量の沈澱生成物を濾取した。濾液を真空濃縮し、残渣を、ヘキサン中10%～50% EtOAc / EtOH（3：1）の勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物（620 mg、65%）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.47 (s, 9 H), 3.89-3.98 (m, 2 H), 4.32-4.39 (m, 2 H), 4.43-4.53 (m, 1 H), 8.31 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 269。

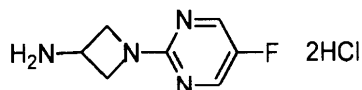
10

【0 2 1 8】

D. 1-（5-フルオロピリミジン-2-イル）アゼチジン-3-アミン二塩酸塩

【化 4 0】

20



【0 2 1 9】

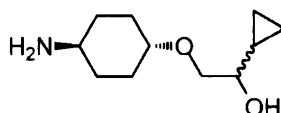
MeOH（3 mL）（溶解を促すために少量のDCMを含む）中、（1-（5-フルオロピリミジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル（中間体9C）（620 mg、2.31 mmol）に、ジオキサン中4NのHCl（6 mL、24 mmol）を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を白色固体として得た（652 mg、定量的）。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.11-4.20 (m, 2 H), 4.20-4.26 (m, 1 H), 4.50 (dd, J = 10, 7 Hz, 2 H), 8.47 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 169。

30

【0 2 2 0】

中間体10：ラセミ2-（（（トランス）-4-アミノシクロヘキシル）オキシ）-1-シクロプロピルエタノール

【化 4 1】

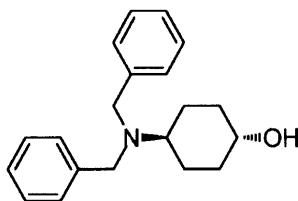


【0 2 2 1】

40

A. トランス-4-（ジベンジルアミノ）シクロヘキサノール

【化 4 2】



【0 2 2 2】

室温で、EtOH（400 mL）中、（トランス）-4-アミノシクロヘキサノール塩

50

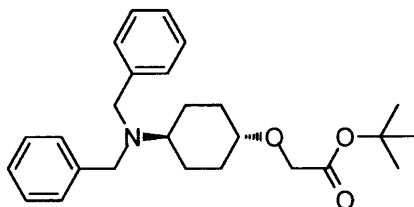
酸塩（20 g、174 mmol）および重炭酸ナトリウム（40 g、476 mmol）に、臭化ベンジル（60 g、351 mmol）を加えた。次に、この反応物を36時間加熱還流し、濾過し、濃縮して固体を得た。これにヘキサンを加え、一晩攪拌し、濾過し、風乾し、標題化合物（33.2 g、収率65%）を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.14-1.28 (m, 2 H), 1.30 (d, J = 5 Hz, 1 H), 1.38-1.52 (m, 2 H), 1.91 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.00 (br s, 1 H), 2.53 (tt, J = 12, 3 Hz, 1 H), 3.50-3.59 (m, 1 H), 3.62 (s, 4 H), 7.18-7.25 (m, 2 H), 7.27-7.32 (m, 4 H), 7.33-7.38 (m, 4 H)。

【0223】

B. 2-((トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)酢酸tert-ブチル

10

【化43】



【0224】

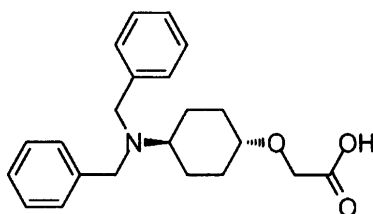
トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサノール（中間体10A）（1.0 g、3.4 mmol）および2-ブロモ酢酸tert-ブチル（1.0 mL、6.8 mmol）を55℃でDMF（5 mL）中で攪拌した。鉱油中、NaHの60%分散物（0.27 g、6.8 mmol）を1時間かけて少量ずつ加えた。さらなる2-ブロモ酢酸tert-ブチル（1.00 mL、6.8 mmol）およびNaH（0.27 g、6.8 mmol）を1時間かけて少量ずつ加えた。反応物を55℃で一晩攪拌した後、水で注意深く急冷した。反応物を1.0 N NaOH水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水（2×）、次いで、ブラインで洗浄した。合わせた水性画分をEtOAcで抽出し、合わせた有機液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、2~15%（ヘキサン中3:1比のEtOAc:EtOH）の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を減圧下で濃縮し、標題化合物を無色の油状物として得た（497 mg、1.21 mmol）。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.43-1.46 (m, 4 H), 1.47 (s, 9 H), 1.92 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.07-2.14 (m, 2 H), 2.48-2.58 (m, 1 H), 3.24-3.30 (m, 1 H), 3.61 (s, 4 H), 3.96 (s, 2 H), 7.17-7.24 (m, 2 H), 7.26-7.32 (m, 4 H), 7.34-7.38 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 410。

20

30

【0225】

C. 2-((トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)酢酸塩酸塩
【化44】



40

【0226】

2-((トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)酢酸tert-ブチル（中間体10B）（2.0 g、4.9 mmol）をDCM（5.0 mL）中で攪拌し、TFA（3 mL）を加えた。反応物を室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残渣を1,4-ジオキサン（5 mL）に取り、ジオキサン中4.0 MのHCl（2 mL）を加えた後、0℃で攪拌した。ジエチルエーテル（20 mL）を加え、生じた沈澱を同じ温度で約10分間攪拌した後、真空濾過により集めた。この固体をジエチルエーテルで

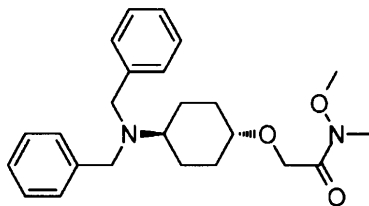
50

洗浄し、標題化合物を白色固体として得た (2.03 g, 5.21 mmol)。LC-MS (LC-ES) M+H = 354。

【0227】

D. 2-((トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド

【化45】



10

【0228】

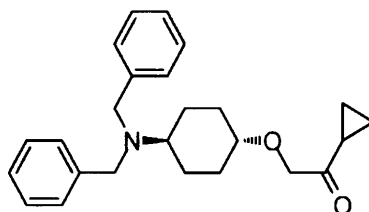
2-((トランス-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)酢酸塩酸塩 (中間体10C) (2.0 g, 5.1 mmol)をDMF (50 mL)に溶かした後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3 mL, 17.2 mmol)およびHATU (2.34 g, 6.16 mmol)を加えた。反応物を室温でおよそ5分間攪拌し、塩酸N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (0.751 g, 7.69 mmol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、EtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機液を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、50~90% EtOAc/ヘプタンの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を減圧下で濃縮し、高真空下で固化させ、標題化合物を黄色固体として得た (1.74 g, 4.38 mmol)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.17-1.30 (m, 2 H), 1.34-1.46 (m, 2 H), 1.92 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.14 (d, J = 11 Hz, 2 H), 2.49-2.60 (m, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 3.27-3.37 (m, 1 H), 3.61 (s, 4 H), 3.68 (s, 3 H), 4.27 (s, 2 H), 7.18-7.40 (m, 10 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 398。

20

【0229】

E. 1-シクロプロピル-2-((トランス)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)エタノン

【化46】



30

【0230】

0℃で、THF (15 mL)中、2-((トランス)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド (中間体10D) (4.6 g, 12 mmol)に、2-メチルTHF中臭化シクロプロピルマグネシウムの1.0 M溶液 (13 mL, 13 mmol)を加え、反応物を室温に温めた。1時間後、さらなる臭化シクロプロピルマグネシウム溶液 (2 mL, 2.0 mmol)を加えた。さらに1時間後、反応物を飽和NH₄Cl水溶液 (5 mL)で急冷し、水と酢酸エチルとで分液した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次いで、ブラインで洗浄した。合わせた水性洗液を酢酸エチルで逆抽出し、合わせた有機液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中30~70%酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を減圧下で濃縮して標題化合物を油状物として得、これは淡黄色固体となった (3.62 g, 83%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (td, J = 8, 4 Hz, 2 H), 1.08 (quin, J = 4 Hz, 2 H), 1.18-1.32 (m, 2 H), 1.34-1

40

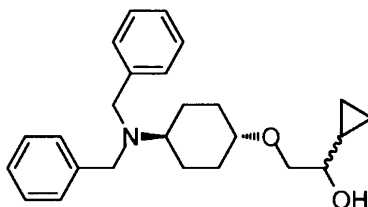
50

.47 (m, 2 H), 1.94 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.11 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.15-2.23 (m, 1 H), 2.55 (tt, J = 12, 3 Hz, 1 H), 3.20-3.30 (m, 1 H), 3.61 (s, 4 H), 4.17 (s, 2 H), 7.22 (d, J = 7 Hz, 2 H), 7.27-7.32 (m, 4 H), 7.33-7.40 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 378。

【0231】

F. ラセミ 1-シクロプロピル-2-(((トランス)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)エタノール

【化47】



10

【0232】

0℃で、THF (5 mL) 中、1-シクロプロピル-2-(((トランス)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)エタノン (中間体10E) (1.0 g、2.7 mmol) に、ジエチルエーテル中 LAH の 1.0 M 溶液 (2.7 mL、2.7 mmol) を加えた。30分後、反応物を2時間、室温に温め、水 (0.3 mL)、20% KOH 水溶液 (0.3 mL)、次いで、水 (0.5 mL) で急冷し、水と酢酸エチルとで分液した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中 30~70% 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を減圧下で濃縮し、標題化合物を無色の油状物として得た (886 mg、収率 88%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.21 (dq, J = 9, 5 Hz, 1 H), 0.37 (dq, J = 9, 5 Hz, 1 H), 0.43-0.62 (m, 2 H), 0.75-0.87 (m, 1 H), 1.09-1.23 (m, 2 H), 1.35-1.48 (m, 2 H), 1.93 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.04-2.14 (m, 2 H), 2.38 (d, J = 3 Hz, 1 H), 2.54 (tt, J = 12, 3 Hz, 1 H), 3.02 (tt, J = 8, 3 Hz, 1 H), 3.18-3.29 (m, 1 H), 3.38 (t, J = 9 Hz, 1 H), 3.59 (d, J = 3 Hz, 1 H), 3.62 (s, 4 H), 7.17-7.24 (m, 2 H), 7.29 (t, J = 8 Hz, 4 H), 7.34-7.40 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 380。

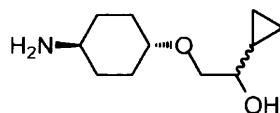
20

30

【0233】

G. ラセミ 2-(((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-シクロプロピルエタノール

【化48】



【0234】

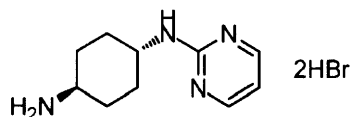
1-シクロプロピル-2-(((トランス)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)エタノール (中間体10F) (0.886 g、2.33 mmol) および 20重量%のパールマン触媒 (0.164 g、0.233 mmol) をエタノール (20 mL) 中で攪拌し、バルーンを介して水素でパージし (3×)、その後、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応物を窒素でパージし、セライト (登録商標) パッドで濾過し、酢酸エチルで注いだ。濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物を無色の油状物として得た (478 mg、定量的収量)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.22 (dq, J = 9, 5 Hz, 1 H), 0.38 (dq, J = 9, 5 Hz, 1 H), 0.44-0.61 (m, 2 H), 0.79-0.92 (m, 1 H), 1.06-1.19 (m, 2 H), 1.24-1.40 (m, 2 H), 1.90 (d, J = 13 Hz, 2 H), 2.00-2.11 (m, 2 H), 2.73 (tt, J = 11, 4 Hz, 1 H), 3.04 (td, J = 8, 3 Hz, 1 H), 3.24-3.34 (m, 1 H), 3.43 (d, J = 9 Hz, 1 H), 3.63 (dd, J = 9, 3 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 200。

40

50

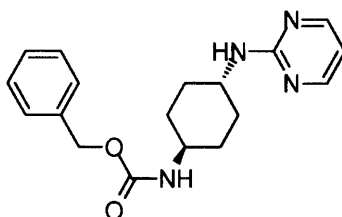
【0235】

中間体11：（トランス）－N1－（ピリミジン－2－イル）シクロヘキサン－1，4－ジアミン二臭化水素酸塩
【化49】



【0236】

A. （（トランス）－4－（ピリミジン－2－イルアミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル
【化50】

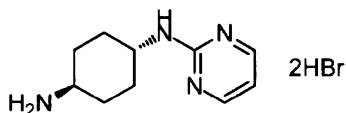


【0237】

アセトニトリル（8 mL）中、（（トランス）－4－アミノシクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル（600 mg、2.4 mmol）が入ったマイクロ波反応バイアルに、2-クロロピリミジン（360 mg、3.1 mmol）およびN，N-ジイソプロピルエチルアミン（0.63 mL、3.6 mmol）を加えた。この混合物をマイクロ波（155℃）にて6時間加熱し、溶媒を真空濃縮し、残渣を、15%～80%（EtOAc/EtOH 3/1）ヘキサンで溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 1.06-1.37（m，4 H），1.96-2.18（m，4 H），3.42-3.51（m，1 H），3.66-3.76（m，1 H），4.54-4.61（m，1 H），5.02（s，2 H），5.26-5.34（m，1 H），6.46（t，J = 5 Hz，1 H），7.22-7.33（m，5 H），8.20（d，J = 5 Hz，2 H）；LC-MS（LC-ES）M+H = 327。

【0238】

B. （トランス）－N1－（ピリミジン－2－イル）シクロヘキサン－1，4－ジアミン二臭化水素酸塩
【化51】



【0239】

（（トランス）－4－（ピリミジン－2－イルアミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル（中間体11A）（200 mg、0.61 mmol）に、AcOH中33%のHBr（4 mL、24 mmol）を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌し、溶媒を真空中で除去し、標題化合物を黄褐色固体として得た（287 mg、定量的収量）。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）δ 1.53-1.65（m，4 H），2.04-2.30（m，4 H），3.13-3.27（m，1 H），3.87-4.06（m，1 H），6.82-7.18（m，1 H），8.31-8.94（m，2 H）；LC-MS（LC-ES）M+H = 193。

【0240】

中間体12：ラセミ1－（（（トランス）－4－アミノシクロヘキシル）オキシ）－2－シクロプロピルプロパン－2－オール

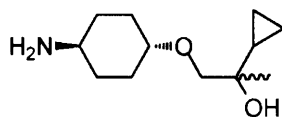
10

20

30

40

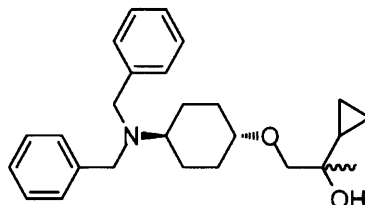
【化 5 2】



【0 2 4 1】

A. ラセミ 2-シクロプロピル-1-(((トランス) -4-(ジベンジルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) プロパン-2-オール

【化 5 3】



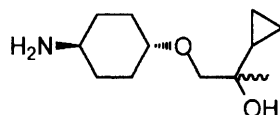
【0 2 4 2】

0℃で、THF (8 mL) 中、1-シクロプロピル-2-(((トランス) -4-(ジベンジルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) エタノン (中間体 10 E) (1.0 g、2.7 mmol) に、ジエチルエーテル中、塩化メチルマグネシウムの 3.0 M 溶液 (1 mL、3.0 mmol) を加えた。10 分後、この混合物を 2 時間、室温に温め、飽和 NH₄ Cl 水溶液 (5 mL) で急冷し、水と酢酸エチルとで分液した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次いで、ブラインで洗浄した。合わせた水性洗液を酢酸エチルで逆抽出し、合わせた有機液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、ヘプタン中 10~40% 酢酸エチルの勾配で溶出する。適当な画分を減圧下で濃縮して標題化合物を油状物として得、これは淡黄色固体となった (0.95 g、91%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.31-0.36 (m, 3 H), 0.41-0.46 (m, 1 H), 0.82-0.93 (m, 1 H), 1.07 (s, 3 H), 1.09-1.23 (m, 2 H), 1.34-1.49 (m, 2 H), 1.92 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.07 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.54 (tt, J = 12, 3 Hz, 1 H), 3.20 (tt, J = 11, 4 Hz, 1 H), 3.30-3.37 (m, 2 H), 3.62 (s, 4 H), 7.19-7.24 (m, 2 H), 7.29 (t, J = 7 Hz, 4 H), 7.34-7.39 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 394.

【0 2 4 3】

B. ラセミ 1-(((トランス) -4-アミノシクロヘキシル) オキシ) -2-シクロプロピルプロパン-2-オール

【化 5 4】



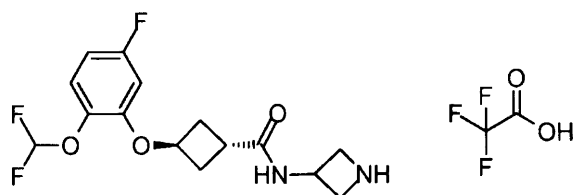
【0 2 4 4】

2-シクロプロピル-1-(((トランス) -4-(ジベンジルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) プロパン-2-オール (中間体 12 A) (0.945 g、2.40 mmol) および 20 重量%のパールマン触媒 (0.169 g、0.240 mmol) をエタノール (20 mL) 中で攪拌し、バルーンを介して水素でパージし (3×)、その後、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応物をセライト (登録商標) パッドで濾過し、酢酸エチルですすいだ。濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物を黄色油状物として得た (470 mg、92%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.26-0.39 (m, 3 H), 0.42-0.49 (m, 1 H), 0.82-0.92 (m, 1 H), 1.08-1.20 (m, 5 H), 1.25-1.39 (m, 2 H), 1.89 (d, J = 11 Hz, 2 H), 2.02 (d, J = 11 Hz, 2 H), 2.73 (tt, J = 11, 4 Hz, 1 H), 3.21-3.31 (m, 1 H), 3

.33-3.41 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 214。

【0245】

中間体13：（トランス）－N－（アゼチジン－3－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－5－フルオロフェノキシ）シクロブタンカルボキサミド，トリフルオロ酢酸塩
【化55】

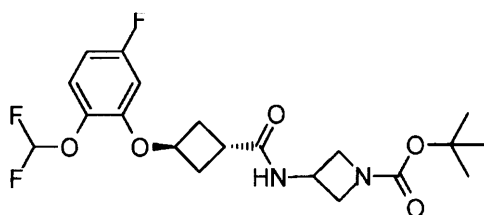


10

【0246】

A. 3－（（トランス）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－5－フルオロフェノキシ）シクロブタンカルボキサミド）アゼチジン－1－カルボン酸tert-ブチル

【化56】



20

【0247】

（トランス）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－5－フルオロフェノキシ）シクロブタンカルボン酸（中間体4）（50 mg、0.18 mmol）のDMF（8 mL）溶液に、HATU（578 mg、1.5 mmol）およびN，N-ジイソプロピルエチルアミン（0.44 mL、2.5 mmol）を加えた。5分後、3-アミノアゼチジン－1－カルボン酸tert-ブチル（262 mg、1.5 mmol）を加え、この混合物を2時間攪拌し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機抽出液を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中20%～60% EtOAc/EtOH（3：1）の勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物を白色泡沫として得た（434 mg、80%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 1.44 (s, 9 H), 2.35-2.53 (m, 2 H), 2.65-2.81 (m, 2 H), 2.93-3.11 (m, 1 H), 3.73 (dd, J = 10, 5 Hz, 2 H), 4.21-4.35 (m, 2 H), 4.58-4.73 (m, 1 H), 4.94 (s, 1 H), 5.92-6.04 (m, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 6.48-6.55 (m, 1 H), 6.59-6.64 (m, 1 H), 7.12 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 431。

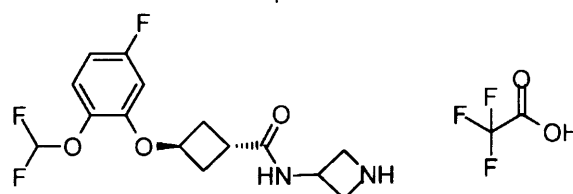
30

【0248】

B. （トランス）－N－（アゼチジン－3－イル）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－5－フルオロフェノキシ）シクロブタンカルボキサミド，トリフルオロ酢酸塩

【化57】

40



【0249】

3－（（トランス）－3－（2－（ジフルオロメトキシ）－5－フルオロフェノキシ）シクロブタンカルボキサミド）アゼチジン－1－カルボン酸tert-ブチル（中間体1

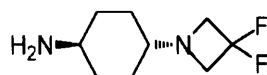
50

3 A) (430 mg、1.0 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、HCl (ジオキサン中 4 M) (4 mL、16 mmol) を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、溶媒を真空で除去して粘着性の油状物を得、これをエーテルを用いて摩砕し、白色固体を得た。この材料を半分取 HPLC (改質剤として TFA) にロードし、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.39-2.50 (m, 2 H), 2.66-2.75 (m, 2 H), 3.10-3.22 (m, 1H), 4.11-4.22 (m, 2 H), 4.24-4.37 (m, 2 H), 4.56-4.74 (m, 1 H), 4.89-4.96 (m, 1 H), 6.64-6.72 (m, 3 H), 7.10-7.20 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 331。

【0250】

中間体 14: トランス-4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)シクロヘキサンアミン

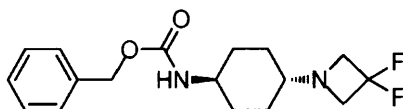
【化58】



【0251】

A. (トランス-4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル

【化59】



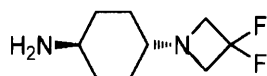
【0252】

室温で、1,2-ジクロロエタン (21 mL) 中、(4-オキシシクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル (1.03 g、4.17 mmol) に、3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (0.593 g、4.58 mmol) を加え、5 分間攪拌した後、酢酸 (0.013 g、0.21 mmol) および 4 Å モレキュラーシーブス (4.0 g) を加えた。2 時間後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.883 g、4.17 mmol) を加え、この反応混合物を 16 時間攪拌した。この反応混合物をセライト (登録商標) で濾過し、飽和重炭酸ナトリウムを加え、DCM で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、EtOAc:ヘキサン (2:3) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (0.590 g、収率 42%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.97 (q, J = 13 Hz, 2 H), 1.14 (dq, J = 13, 3 Hz, 2 H), 1.68 (br d, J = 12 Hz, 2 H), 1.76 (br d, J = 12 Hz, 2 H), 2.03 (t, J = 10 Hz, 1 H), 3.16-3.30 (m, 1 H), 3.96 (t, J = 12 Hz, 4 H), 4.98 (s, 2 H), 7.18 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.26-7.38 (m, 5 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 325。

【0253】

B. トランス-4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)シクロヘキサンアミン

【化60】



【0254】

25 °C、窒素雰囲気下で、MeOH (9 mL) 中、(トランス-4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル (中間体 14 A) (0.590 g、1.82 mmol) に、パラジウム炭素 (0.019 g、0.18 mmol) を加えた。反応容器に水素バルーンを取り付け、この容器を繰り返し排気し、水素でパージした後、水素雰囲気下で 3 時間攪拌した。容器を繰り返し排気し、窒素でパージし

10

20

30

40

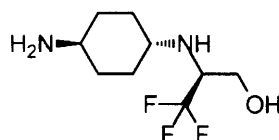
50

、セライト（登録商標）で濾過し、濃縮し、標題化合物（0.340 g、収率93%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.88-1.02 (m, 4 H), 1.54 (br s, 2 H), 1.68-1.74 (m, 4 H), 1.96-2.06 (m, 1 H), 2.40-2.52 (m, 1 H), 3.48 (t, J = 12 Hz, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 191。

【0255】

中間体15：（S）-2-（（トランス-4-アミノシクロヘキシル）アミノ）-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール

【化61】

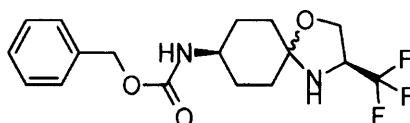


10

【0256】

A. （3-（トリフルオロメチル）-1-オキサ-4-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル）カルバミン酸（S）-ベンジル

【化62】



20

【0257】

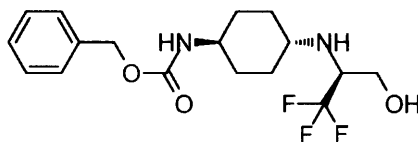
室温で、ベンゼン（41 mL）中、（4-オキソシクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル（1.01 g、4.08 mmol）に、（S）-2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール塩酸塩（0.676 g、4.08 mmol）を加え、反応物を、ディーンスタークトラップを用いて16時間加熱した。この反応混合物を冷却し、飽和重炭酸ナトリウムを加え、ジエチルエーテルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物（1.52 g、収率99%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.32-1.80 (m, 8 H), 3.62-4.04 (m, 4 H), 4.98および4.99 (s, 2 H), 7.20および7.24 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.26-7.40 (m, 5 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 359。

30

【0258】

B. （トランス-4-（（（S）-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル

【化63】



【0259】

室温で、1,2-ジクロロエタン（21 mL）中、（（3S）-3-（トリフルオロメチル）-1-オキサ-4-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル）カルバミン酸ベンジル（中間体15A）（1.52 g、4.24 mmol）に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.899 g、4.24 mmol）、次いで、酢酸（0.013 g、0.21 mmol）を加えた。4時間後、この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウムで希釈し、DCMで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、EtOAc：ヘキサン（1：1）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物（0.771 g、収率48%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.02 (q, J = 13 Hz, 2 H), 1.14 (q, J = 13 Hz, 2 H), 1.72-1.92 (m, 5 H), 2.36-2.48 (m, 1 H), 3.14-3.28 (m, 2 H), 3.40-3.50 (m, 1 H), 3.54-3.64 (m, 1 H), 4.96 (t, J = 6 Hz, 1 H),

40

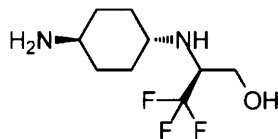
50

4.98 (s, 2 H), 7.15 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.26-7.38 (m, 5 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 361。

【0260】

C. (S)-2-((trans-4-aminoシクロヘキシル)アミノ)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール

【化64】



10

【0261】

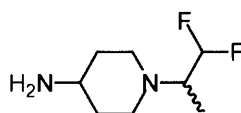
25℃、窒素雰囲気下で、MeOH (7 mL) 中、(trans-4-((S)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル (中間体15B) (0.771 g, 2.14 mmol) に、パラジウム炭素 (0.023 g, 0.21 mmol) を加えた。反応容器に水素バルーンを取り付け、この容器を繰り返し排気し、水素でパージした後、水素雰囲気下で16時間攪拌した。この容器を繰り返し排気し、窒素でパージし、セライト (登録商標) で濾過し、濃縮し、標題化合物 (0.504 g、収率99%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.92-1.06 (m, 4 H), 1.46-1.88 (m, 7 H), 2.36-2.50 (m, 2 H), 3.16-3.28 (m, 1 H), 3.40-3.50 (m, 1 H), 3.54-3.64 (m, 1 H), 4.97 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 227。

20

【0262】

中間体16: ラセミ 1-((1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)ミン

【化65】

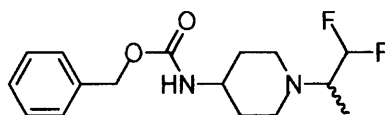


30

【0263】

A. ラセミ (1-((1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸ベンジル

【化66】



【0264】

1,2-ジクロロエタン (22 mL) 中、ピペリジン-4-イルカルバミン酸ベンジル (1.01 g, 4.31 mmol) に、1,1-ジフルオロプロパン-2-オン (0.608 g, 6.47 mmol) を加えた。5分後、酢酸 (0.013 g, 0.21 mmol) および4 Åモレキュラーシーブス (4.0 g) を加えた。2時間後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.914 g, 4.31 mmol) を加え、反応混合物を20時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) で濾過し、飽和重炭酸ナトリウムを加え、DCMで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、EtOAc:ヘキサン (1:2~2:3) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を得た (0.868 g、収率61%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.95-1.10 (m, 3 H), 1.28-1.39 (m, 2 H), 1.67-1.72 (m, 2 H), 2.27-2.40 (m, 2 H), 2.49-2.52 (m, 1 H), 2.71-2.80 (m, 2 H), 2.82-2.98 (m, 1 H), 3.19-3.31 (m, 1 H), 4.99

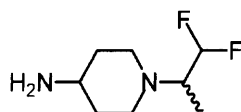
40

50

(s, 2 H), 5.99 (dt, J = 8, 56 Hz, 1 H), 7.25-7.38 (m, 5 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 313。

【0265】

B. ラセミ 1 - (1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル) ピペリジン-4-アミン
【化67】



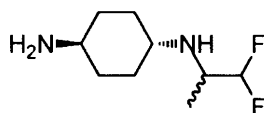
【0266】

25℃、窒素雰囲気下で、MeOH (14 mL) 中、(1-(1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル) カルバミン酸ベンジル (中間体 16A) (0.868 g, 2.78 mmol) に、パラジウム炭素 (0.030 g, 0.28 mmol) を加えた。反応容器に水素バルーンを取り付け、この容器を繰り返し排気し、水素でパージした後、水素雰囲気下で2時間攪拌した。この容器を繰り返し排気し、窒素でパージし、セライト (登録商標) で濾過し、濃縮し、標題化合物 (0.452 g, 収率87%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.93-1.00 (m, 3 H), 1.10-1.21 (m, 2 H), 1.60-1.64 (m, 2 H), 2.02 (br s, 2 H), 2.24-2.34 (m, 2 H), 2.45-2.49 (m, 1 H), 2.68-2.78 (m, 2 H), 2.83-2.95 (m, 1 H), 5.99 (dt, J = 8, 56 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 179。

【0267】

中間体 17: ラセミトランス-N1-(1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル) シクロヘキサン-1, 4-ジアミン

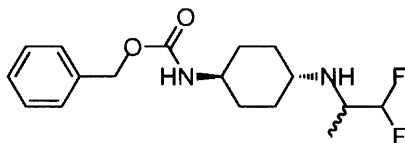
【化68】



【0268】

A. ラセミ (トランス-4-(1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) カルバミン酸ベンジル

【化69】



【0269】

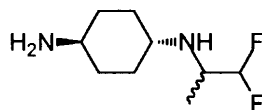
1, 2-ジクロロエタン (151 mL) 中、(トランス-4-アミノシクロヘキシル) カルバミン酸ベンジル (7.52 g, 30.3 mmol) に、1, 1-ジフルオロプロパン-2-オン (3.13 g, 33.3 mmol) を加えた。5分後、酢酸 (0.091 g, 1.5 mmol) および4 Åモレキュラーシーブス (20.0 g) を加え、反応物を2時間室温で攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6.42 g, 30.3 mmol) を加え、反応混合物を20時間攪拌した。この反応混合物をセライト (登録商標) で濾過し、飽和重炭酸ナトリウムを加え、DCMで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、EtOAc:ヘキサン (1:1) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (8.41 g, 収率81%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.99 (d, J = 7 Hz, 3 H), 0.94-1.06 (m, 2 H), 1.08-1.22 (m, 2 H), 1.45 (br s, 1 H), 1.70-1.88 (m, 4 H), 2.36-2.48 (m, 1 H), 2.86-3.00 (m, 1 H), 3.14-3.28 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 5.74 (dt, J = 56, 4 Hz, 1 H), 7.16 (d,

$J = 8 \text{ Hz}$, 1 H), $7.26\text{--}7.38 \text{ (m, } 5 \text{ H)}$; LC-MS (LC-ES) $M+H = 327$.

【0270】

B. ラセミトランス- N 1-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン

【化70】



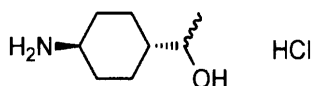
【0271】

25°C 、窒素雰囲気下で、 MeOH (51.5 mL) 中、(トランス-4-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル(中間体17A) (8.41 g , 25.8 mmol) に、パラジウム炭素 (0.137 g , 1.29 mmol) を加えた。反応容器に水素バルーンを取り付け、この容器を繰り返し排気し、水素でパージした後、水素雰囲気下で6時間攪拌した。この容器を繰り返し排気し、窒素でパージし、セライト(登録商標)で濾過し、濃縮し、標題化合物を得た (5.05 g , 収率 97%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CD_3SOCD_3) δ $0.90\text{--}1.04 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$, $0.99 \text{ (d, } J = 7 \text{ Hz, } 3 \text{ H)}$, $1.30\text{--}1.60 \text{ (m, } 3 \text{ H)}$, $1.62\text{--}1.84 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$, $2.34\text{--}2.48 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $2.86\text{--}3.00 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $5.73 \text{ (dt, } J = 56, 4 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$; LC-MS (LC-ES) $M+H = 193$.

【0272】

中間体18: ラセミ(R, S)-1-((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)エタノール塩酸塩

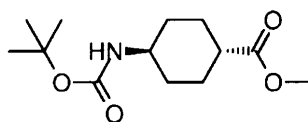
【化71】



【0273】

A. トランス-4-((tertブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル

【化72】



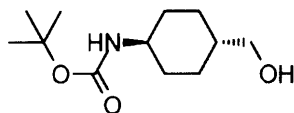
【0274】

tert -ブタノール (25 mL) 中、(トランス)-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸 (2.5 mg , 13 mmol) に、アジドリン酸ジフェニル (3.88 g , 14 mmol) およびトリエチルアミン (1.97 mL , 14 mmol) を加えた。この混合物を 60°C で1時間加熱し、次いで、還流下で一晩加熱した。室温に冷却した後、この混合物を氷水中で急冷し、 EtOAc で抽出した。合わせた有機液を飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を MeOH (6 mL) に溶かし、これに水 (18 mL) を加えた。氷上でおおよそ1時間攪拌した後、得られた固体を濾取し、3:1水: MeOH およびヘキサンで洗浄し、標題化合物を白色固体として得た (2.32 g , 収率 67%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CD_3SOCD_3) δ $1.05\text{--}1.20 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $1.25\text{--}1.44 \text{ (m, } 11 \text{ H)}$, $1.72\text{--}1.91 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$, $2.17 \text{ (tt, } J = 12, 3 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $3.06\text{--}3.21 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $3.56 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$, $6.72 \text{ (d, } J = 8 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$.

【0275】

B. ((トランス)-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)カルバミン酸tert-ブチル

【化 7 3】



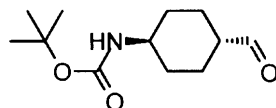
【0 2 7 6】

氷上で冷却した EtOH (24 mL) および THF (2.7 mL) 中、(トランス)－4－((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキサノール (中間体 18A) (1.5 g、5.8 mmol) の溶液に、塩化カルシウム (1.29 g、11.7 mmol) を少量ずつ加えて乳白懸濁液を得た。次に、NaBH₄ (882 mg、23.3 mmol) をおよそ 25 分かけて少量ずつ加え、反応物を氷上で 1 時間攪拌した。浴を外し、混合物を室温で一晩攪拌した。この反応物を 10℃ に冷却し、これに 5% K₂CO₃ 水溶液 (5.4 mL) を滴下し、pH をおよそ 11 とした。白色沈澱が生じ、これを濾過により単離した。この固体を、EtOAc (50 mL) および水 (14 mL) を用いて攪拌した。層を分離し、有機層を 0.5 M HCl 水溶液 (5 mL)、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (474 mg) を白色固体として得た。最初の濾液を濃縮した後、飽和 NH₄Cl 水溶液で希釈し、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (724 mg) を白色固体として得た。合計の単離生成物は 1.19 g (収率 89%) であった。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.78-0.93 (m, 2 H), 1.01-1.15 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.64-1.80 (m, 4 H), 3.10 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3.16 (t, J = 6 Hz, 2 H), 4.33 (t, J = 5 Hz, 1 H), 6.64 (d, J = 8 Hz, 1 H)。

【0 2 7 7】

C. (トランス)－4－ホルミルシクロヘキシル)カルバミン酸 tert-ブチル

【化 7 4】



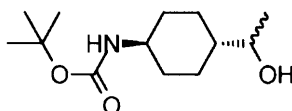
【0 2 7 8】

氷上で冷却した DCM (9 mL) および DMSO (2.8 mL) 中、(トランス)－4－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)カルバミン酸 tert-ブチル (中間体 18B) (375 mg、1.64 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.14 mL、6.54 mmol)、次いで、DMSO (2.8 mL) に溶かした三酸化硫黄ピリジン (1041 mg、6.54 mmol) を加えた。浴を外し、反応物を室温で 15 分間攪拌した。この混合物を Et₂O と 1 N HCl 水溶液とで分液した。有機相を 1 N HCl、水、およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を白色固体として得 (343 mg、収率 92%)、これを精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.10-1.23 (m, 4 H), 1.35 (s, 9 H), 1.73-1.93 (m, 4 H), 2.07-2.19 (m, 1 H), 3.05-3.20 (m, 1 H), 6.74 (d, J = 7 Hz, 1 H), 9.53 (s, 1 H)。

【0 2 7 9】

D. ラセミ (トランス)－4－((R, S)－1－ヒドロキシエチル)シクロヘキシル)カルバミン酸 tert-ブチル

【化 7 5】



【0 2 8 0】

10

20

30

40

50

−78℃に冷却したTHF（4mL）中、（（トランス）−4−ホルミルシクロヘキシル）カルバミン酸tert−ブチル（中間体18C）（70mg、0.31mmol）の溶液に、ヨウ化メチルマグネシウム（0.23mL、0.68mmol、THF中3M）をおよそ2分かけて滴下し、この反応物を−78℃で30分間攪拌した。反応物を飽和NH₄Clに注ぎ、TBMEで抽出した。合わせた有機液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（0〜80% EtOAc−ヘキサンの勾配）により精製し、標題化合物をガラス質として得た（15mg、収率20%）。

【0281】

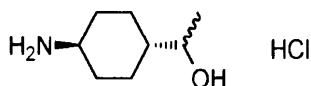
第二反応を以下の手順で行った。

−78℃に冷却したTHF（4mL）中、（（トランス）−4−ホルミルシクロヘキシル）カルバミン酸tert−ブチル（中間体18C）（100mg、0.44mmol）の溶液に、臭化メチルマグネシウム（0.18mL、0.55mmol、THF中3M）をおよそ2〜3分かけて滴下し、この反応物を−78℃で30分間攪拌した。この反応物を飽和NH₄Clに注ぎ、TBMEで抽出した。合わせた有機液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（0〜80% EtOAc−ヘキサンの勾配）により精製し、標題化合物を白色泡沫として得た（27mg、収率25%）。この生成物と上記のものを合わせて次の工程で使用した。¹H NMR（400 MHz, 400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 0.87-1.10（m, 7 H）, 1.35（s, 9 H）, 1.57（d, J = 10 Hz, 1 H）, 1.67-1.85（m, 4 H）, 3.08（d, J = 7 Hz, 1 H）, 3.25-3.46（m, 2 H）, 6.62（d, J = 8 Hz, 1 H）。

【0282】

E. ラセミ（R, S）−1−（（トランス）−4−アミノシクロヘキシル）エタノール塩酸塩

【化76】



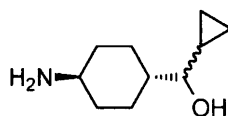
【0283】

（（トランス）−4−（（R, S）−1−ヒドロキシエチル）シクロヘキシル）カルバミン酸tert−ブチル（中間体18D）（40mg、0.16mmol）に、ジオキサン中4NのHCl（5mL）を加えた。この混合物を室温で3.5時間攪拌し、濃縮し、標題化合物をガラスとして得た（33mg、収率112%）。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 0.99（d, J = 6 Hz, 3 H）, 1.06（d, J = 7 Hz, 2 H）, 1.20-1.29（m, 2 H）, 1.63（d, J = 12 Hz, 1 H）, 1.84（d, J = 13 Hz, 1 H）, 1.93（d, J = 12 Hz, 2 H）, 2.85（d, J = 5 Hz, 1 H）, 3.46（dd, J = 12, 4 Hz, 1 H）, 3.62-3.74（m, 1 H）。

【0284】

中間体19：ラセミ（（トランス）−4−アミノシクロヘキシル）（シクロプロピル）メタノール

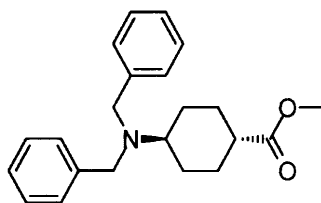
【化77】



【0285】

A. （トランス）−4−（ジベンジルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸メチル

【化 7 8】



【0 2 8 6】

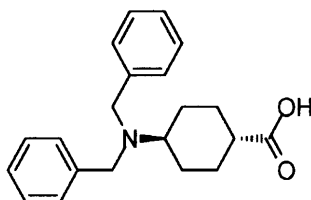
(トランス)－４－アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩（１．７ｇ、８．７
 ８mmol）、アセトニトリル（３０mL）、および K_2CO_3 （４．８５ｇ、３５．１
 mmol）の混合物に、臭化ベンジル（３．７５ｇ、２２．０mmol）を加えた。この
 反応物を８０℃で一晩加熱し、室温に冷却し、濾過し、濃縮した。残渣を、０～２０％
 EtOAc－ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題
 化合物を白色固体として得た（１．５５ｇ、収率５２％）。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.28-1.43
 (m, 4 H), 1.54 (s, 3 H), 1.92-2.04 (m, 4 H), 2.13-2.21 (m, 1 H), 2.47-2.55 (m, 1
 H), 3.60-3.62 (m, 4 H), 7.16-7.36 (m, 10 H)。

10

【0 2 8 7】

B. (トランス)－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸

【化 7 9】



20

【0 2 8 8】

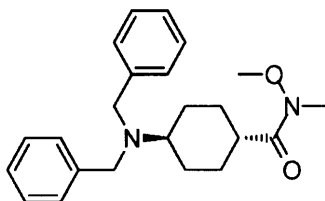
THF（１０mL）、メタノール（５mL）および水（５mL）中、（トランス）－４
 －（ジベンジルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸メチル（中間体１９Ａ）（１ｇ、２．
 ９６mmol）の混合物に、 $LiOH$ （０．２１３ｇ、８．８９mmol）を加えた。１
 ５時間後、この混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水に取り、白色沈澱が生じるまで
 ６．０N HCl 水溶液で酸性化した。沈澱を濾取し、真空中で乾燥させ、標題化合物（７
 ９１mg、収率８３％）を得た。この手順を複数回繰り返した。代表的な ^1H NMR (400 MHz,
 CD_3SOCD_3) δ 1.07-1.24 (m, 2 H), 1.31-1.49 (m, 2 H), 1.85 (d, J = 11 Hz, 2 H), 1.
 93 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.05-2.19 (m, 1 H), 2.30-2.45 (m, 1 H), 3.58 (s, 4 H), 7
 .14-7.24 (m, 2 H), 7.24-7.42 (m, 8 H), 11.98 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H$ = 32
 4。

30

【0 2 8 9】

C. (トランス)－４－（ジベンジルアミノ）－ N －メトキシ－ N －メチルシクロヘキサ
 ンカルボキサミド

【化 8 0】



40

【0 2 9 0】

(トランス)－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸（中間体１９Ｂ）
 （０．７９ｇ、２．４mmol）をDMF（２０mL）に溶かした後、 N,N －ジイソプ
 ロピルエチルアミン（１．３mL、７．３mmol）およびHATU（１．１１ｇ、２．

50

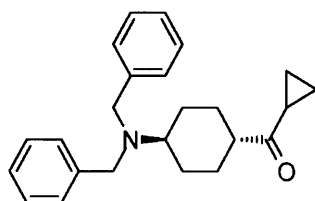
9.3 mmol)を加えた。この反応物を室温でおよそ10分間攪拌し、塩酸N, N-ジメチルヒドロキシルアミン(0.286 g、2.93 mmol)を加えた。15時間後、この反応物をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機液を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、30~70% EtOAc/ヘプタンの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を減圧下で濃縮し、高真空下で固化させ、標題化合物を白色固体として得た(728 mg、81%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.39-1.57 (m, 4 H), 1.84-1.92 (m, 2 H), 2.01 (d, J = 9 Hz, 2 H), 2.57-2.69 (m, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 3.67 (s, 4 H), 3.70 (s, 3 H), 7.20-7.26 (m, 2 H), 7.31 (t, J = 7 Hz, 4 H), 7.36-7.43 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 367。

10

【0291】

D. シクロプロピル((トランス)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)メタノン

【化81】



20

【0292】

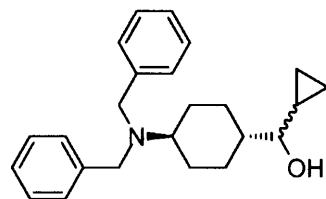
0℃で、THF(1.5 mL)中、(トランス)-4-(ジベンジルアミノ)-N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド(中間体19C)(0.275 g、0.75 mmol)に、2-メチルTHF中、臭化シクロプロピルマグネシウムの1.0 M溶液(0.75 mL、0.75 mmol)を加えた。10分後、この混合物を室温に温め、2時間攪拌した。さらなる臭化シクロプロピルマグネシウム溶液(0.75 mL、0.75 mmol)を加え、この混合物を1時間攪拌した後、飽和NH₄Cl水溶液(5 mL)で急冷し、水と酢酸エチルとで分液した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次いで、ブラインで洗浄した。合わせた水性洗液を酢酸エチルで逆抽出し、合わせた有機液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、標題化合物を黄色油状物として得た(268 mg、定量的)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.82 (dq, J = 7, 4 Hz, 2 H), 0.93-0.99 (m, 2 H), 1.25-1.37 (m, 2 H), 1.38-1.50 (m, 2 H), 1.89-1.96 (m, 1 H), 2.01 (d, J = 11 Hz, 4 H), 2.42 (t, J = 12 Hz, 1 H), 2.53 (t, J = 12 Hz, 1 H), 3.64 (s, 4 H), 7.17-7.24 (m, 2 H), 7.27-7.33 (m, 4 H), 7.34 - 7.40 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 348。

30

【0293】

E. ラセミシクロプロピル((トランス)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)メタノール

【化82】



40

【0294】

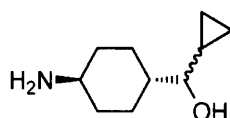
0℃で、THF(1.5 mL)中、シクロプロピル((トランス)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)メタノン(中間体19D)(0.260 g、0.75 mmol)に、ジエチルエーテル中、水素化リチウムアルミニウムの1.0 M溶液(0.85 mL

50

、0.85 mmol)を加えた。20分後、この混合物を1時間室温に温め、水(0.15 mL)、10% NaOH水溶液(0.15 mL)、次いで、水(0.3 mL)で急冷し、水と酢酸エチルとで分液した。10分後、硫酸ナトリウムを加え、固体を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中10~50%酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を減圧下で濃縮し、標題化合物(145 mg、収率55%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.20 (d, J = 2 Hz, 2 H), 0.41-0.49 (m, 1 H), 0.50-0.58 (m, 1 H), 0.82-0.94 (m, 1 H), 0.97-1.14 (m, 2 H), 1.34-1.53 (m, 4 H), 1.88-2.02 (m, 4 H), 2.46-2.57 (m, 2 H), 3.65 (s, 4 H), 7.21 (q, J = 7 Hz, 2 H), 7.29 (t, J = 7 Hz, 4 H), 7.39 (d, J = 7 Hz, 4 H)。

【0295】

F. ラセミ((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)(シクロプロピル)メタノール
【化83】



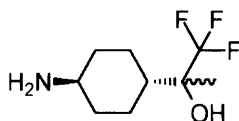
【0296】

シクロプロピル((トランス)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)メタノール(中間体19E)(0.145 g、0.42 mmol)および20重量%パールマン触媒(0.029 g、0.04 mmol)をエタノール(4 mL)中で攪拌し、バルーンを介して水素でパージし(3×)、その後、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。この反応物をセライト(登録商標)パッドで濾過し、酢酸エチルですすいだ。濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物を油状物として得た(68 mg、97%)。LC-MS (LC-ES) M+H = 170。

【0297】

中間体20: ラセミ2-((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

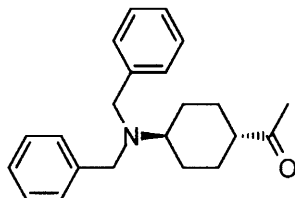
【化84】



【0298】

A. 1-((トランス)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)エタノン

【化85】



【0299】

0℃で、THF(2.5 mL)中、(トランス)-4-(ジベンジルアミノ)-N-メトキシ-N-メチルシクロヘキサンカルボキサミド(中間体19C)(0.395 g、1.08 mmol)に、ジエチルエーテル中、臭化メチルマグネシウムの3.0 M溶液(0.36 mL、1.1 mmol)を加えた。10分後、この混合物を室温に温め、2時間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液で急冷し、10分間攪拌した。この混合物を水と酢酸エチルとで分液した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次いで、ブラインで洗浄した。合わせた水性洗液を酢酸エチルで逆抽出し、合わせた有機液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、

10

20

30

40

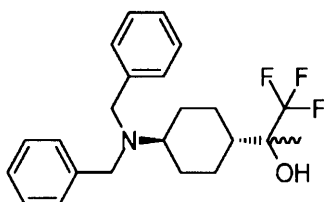
50

濾過し、減圧下で濃縮し、標題化合物を無色の油状物として得、これはゆっくり結晶化した (345 mg、100%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21-1.33 (m, 2 H), 1.36-1.49 (m, 2 H), 1.98 (t, J = 11 Hz, 4 H), 2.11 (s, 3 H), 2.21-2.31 (m, 1 H), 2.52 (t, J = 11 Hz, 1 H), 3.64 (s, 4 H), 7.19-7.25 (m, 2 H), 7.30 (t, J = 7 Hz, 4 H), 7.35-7.40 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H-CH₃CO = 280。

【0300】

B. ラセミ 2-((トランス)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

【化86】



10

【0301】

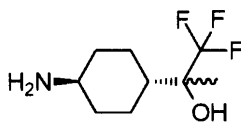
0℃で、THF (2.25 mL) 中、1-((トランス)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)エタノン (中間体20A) (0.34 g、1.1 mmol) およびフッ化セシウム (0.16 g、1.1 mmol) に、トリメチル(トリフルオロメチル)シラン (0.39 mL、2.6 mmol) をゆっくり加えた。1時間後、THF中TBAFの1.0 M溶液 (1.27 mL、1.27 mmol) を加えた。この混合物を1時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水、次いで、ブラインで洗浄した。有機液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して橙色の油状物を得、これをヘプタン中3%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。回収した画分を減圧下で濃縮し、標題化合物を白色固体として得た (271 mg、66%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90-1.09 (m, 2 H) 1.11-1.66 (m, 6 H), 1.81-2.02 (m, 4 H), 2.39-2.50 (m, 1 H), 3.53-3.68 (m, 4 H), 7.15-7.44 (m, 10 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 392。

20

【0302】

C. ラセミ 2-((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

【化87】



30

【0303】

2-((トランス)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (中間体20B) (0.27 g、0.69 mmol) および20重量%の水酸化パラジウム炭素 (0.097 g、0.14 mmol) をエタノール (6 mL) 中で攪拌し、バルーンを介して水素でパージし (3×)、その後、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。この反応物をセライト (登録商標) パッドで濾過し、エタノールですすいだ。濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物を油状物として得た (136 mg、93%)。¹H NMR (CD₃OD) δ 1.02-1.28 (m, 7 H), 1.51-1.61 (m, 1 H), 1.79-2.00 (m, 4 H), 2.51-2.62 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 212。

40

【0304】

中間体21: 3-アミノ-1-メチルシクロブタノール塩酸塩

【化88】

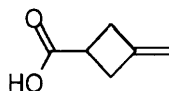


50

【0305】

A. メチレンシクロブタンカルボン酸

【化89】



【0306】

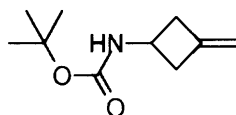
室温で、EtOH (27 mL) および水 (27 mL) 中、3-メチレンシクロブタンカルボニトリル (5.10 g、54.8 mmol) に、水酸化カリウム (12.29 g、219 mmol) を加え、この反応混合物を16時間還流下で加熱した。冷却後、EtOH を真空下で除去し、氷を加え、この反応混合物を濃塩酸で pH = 1 に酸性化した。この反応混合物を EtOAc で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (6.37 g、収率99%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.82 (dt, J = 8, 2 Hz, 4 H), 3.04 (p, J = 8 Hz, 1 H), 4.76 (p, J = 2 Hz, 2 H), 12.20 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 111。

10

【0307】

B. (3-メチレンシクロブチル) カルバミン酸 tert-ブチル

【化90】



20

【0308】

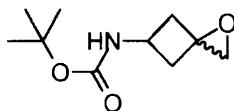
室温で、tert-ブタノール (57 mL) 中、3-メチレンシクロブタンカルボン酸 (中間体21A) (6.37 g、56.8 mmol) に、トリエチルアミン (11.9 mL、85 mmol)、次いで、ジフェニルホスホリルアジド (14.7 mL、68.2 mmol) を加えた。この反応混合物を窒素下、85 °C で17時間加熱し、水で急冷し、濃縮した。残渣をジエチルエーテルに取り、10%クエン酸、次いで、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、EtOAc : ヘキサン (1 : 9) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (6.08 g、収率56%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.36 (s, 9 H), 2.54-2.64 (m, 2 H), 2.76-2.86 (m, 2 H), 3.92 (h, J = 8 Hz, 1 H), 4.76 (p, J = 2 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 7 Hz, 1 H)。

30

【0309】

C. 1-オキサスピロ [2.3] ヘキサン-5-イルカルバミン酸 tert-ブチル

【化91】



40

【0310】

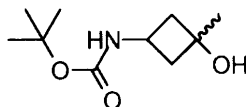
0 °C で、DCM (111 mL) 中、(3-メチレンシクロブチル) カルバミン酸 tert-ブチル (中間体21B) (6.08 g、33.2 mmol) に、3-クロロ過安息香酸 (6.30 g、36.5 mmol) を加えた。4時間後、この反応混合物を10%亜硫酸ナトリウム、次いで、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、EtOAc : ヘキサン (1 : 4 ~ 2 : 3) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、1-オキサスピロ [2.3] ヘキサン-5-イルカルバミン酸 tert-ブチル (5.34 g、収率77%) と回収された出発材料の1 : 1混合物を得た (0.98 g、収率16%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD

50

₃) δ 1.37および1.37 (s, 9 H), 2.30-2.40 (m, 2 H), 2.44-2.54 (m, 2 H), 2.62 (s, 1 H), 2.66 (s, 1 H), 3.83 (h, J = 8 Hz, 0.5 H), 3.94-4.06 (m, 0.5 H), 7.24 (d, J = 7 Hz, 0.5 H), 7.34 (d, J = 6 Hz, 0.5 H)。

【0311】

D. (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)カルバミン酸tert-ブチル
【化92】



10

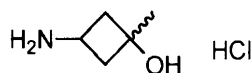
【0312】

0℃、窒素下で、THF (89 mL) 中、1-オキサスピロ[2.3]ヘキサン-5-イルカルバミン酸tert-ブチル (中間体21C) (5.34 g、26.8 mmol) に、THF (1.0 M) 中、水素化トリエチルホウ素リチウム (34.8 mL、34.8 mmol) を加えた。3時間後、この反応混合物を水で急冷し、固体炭酸カリウムを加えた後、ジエチルエーテルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、EtOAc:ヘキサン(2:3~1:1)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (5.36 g、収率94%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.17 (s, 1.5 H), 1.19 (s, 1.5 H), 1.35 (s, 9 H), 1.78-1.92 (m, 2 H), 2.08-2.18 (m, 2 H), 3.46 (h, J = 8 Hz, 0.5 H), 3.99 (h, J = 8 Hz, 0.5 H), 4.70 (br s, 0.5 H), 4.83 (br s, 0.5 H), 7.00 (d, J = 6 Hz, 1 H); LC-MS (ES-MS) M+H = 202。

20

【0313】

E. 3-アミノ-1-メチルシクロブタノール塩酸塩
【化93】



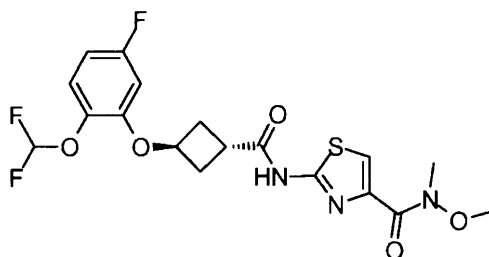
【0314】

室温で、MeOH (33 mL) 中、(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)カルバミン酸tert-ブチル (中間体21D) (5.36 g、26.6 mmol) に、ジオキサン中4.0 M塩酸 (33.3 mL、133 mmol) を加えた。16時間、この反応混合物を濃縮し、標題化合物 (3.83 g、収率99%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.22 (s, 1.5 H), 1.25 (s, 1.5 H), 2.04-2.14 (m, 2 H), 2.14-2.26 (m, 2 H), 3.15 (s, 0.5 H), 3.20-3.32 (m, 0.5 H), 3.56 (s, 0.5 H), 3.66-3.78 (m, 0.5 H), 8.09 (br s, 3 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 102。

【0315】

中間体22: 2-((トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)-N-メトキシ-N-メチルチアゾール-4-カルボキサミド

【化94】

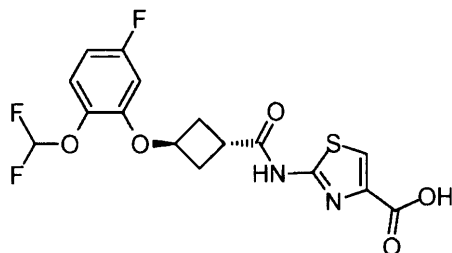


50

【0316】

A. 2-((トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)チアゾール-4-カルボン酸

【化95】



10

【0317】

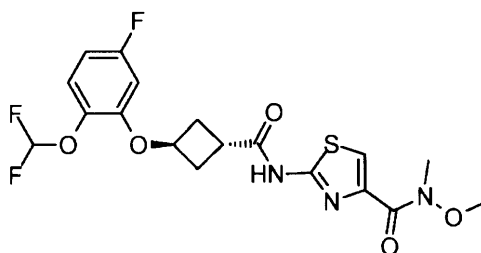
THF (5 mL) 中、2-((トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)チアゾール-4-カルボン酸エチル (実施例31) (60 mg、0.14 mmol) の溶液に、水 (2.5 mL) 中、LiOH (13 mg、0.56 mmol) を加えた。1時間後、この混合物をクエン酸水溶液で pH = 4 に調整した。この混合物を EtOAc で抽出し (3×)、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、標題化合物 (119 mg、定量的) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.30-2.40 (m, 2 H), 2.61-2.71 (m, 2 H), 3.05-3.12 (m, 1 H), 4.82-4.93 (m, 1 H), 6.73-6.80 (m, 2 H), 7.02 (t, J = 76 Hz, 1 H), 7.19-7.22 (m, 1 H), 7.99 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 403。

20

【0318】

B. 2-((トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)-N-メトキシ-N-メチルチアゾール-4-カルボキサミド

【化96】



30

【0319】

2-((トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)チアゾール-4-カルボン酸 (中間体22A) (55 mg、0.14 mmol) を DMF (4 mL) に溶かした後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL、0.82 mmol) および HATU (62 mg、0.16 mmol) を加えた。この反応物を室温でおよそ5分間攪拌し、塩酸N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (16 mg、0.16 mmol) を加えた。3時間後、この反応物を水で急冷し、EtOAc で抽出し (3×)、合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0% ~ 100% EtOAc - EtOH (3:1) の勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (16 mg、26%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.36-2.42 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.72-2.80 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 3.37-3.44 (m, 1 H), 4.90-5.07 (m, 1 H), 6.76-6.82 (m, 1 H), 6.85-6.89 (m, 1 H), 7.05 (t, J = 76 Hz, 1 H), 7.20-7.25 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 446。

40

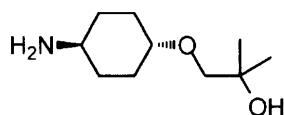
【0320】

中間体23: 1-(((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)オキシ)-2-メチル

50

プロパン-2-オール

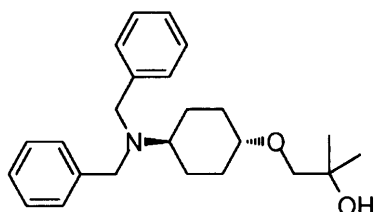
【化97】



【0321】

A. 1-((trans-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-2-メチルプロパン-2-オール

【化98】



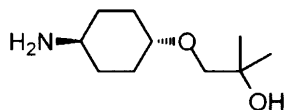
【0322】

2-((trans-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)酢酸tert-ブチル(中間体10B)(0.40g、0.98mmol)を、窒素下、0℃、THF(2.5mL)中で攪拌した後、ジエチルエーテル中、臭化メチルマグネシウムの3.0M溶液(0.80mL、2.4mmol)を加えた。この反応物を室温で3時間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液(3mL)で急冷し、室温で一晩攪拌した。この反応物をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、水(2×)、およびブラインで洗浄した。有機液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、5~15%(ヘキサン中(3:1 EtOAc:EtOH))の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して無色の油状物を得、これは時間が経つと固化して標題化合物(0.168g、47%)が得られた。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.09-1.22 (m, 8H), 1.33-1.47 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 2H), 2.53 (tt, J = 12, 3 Hz, 1H), 3.19 (tt, J = 11, 4 Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.61 (s, 4H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.34-7.39 (m, 4H); LC-MS (LC-ES) M-H = 368。

【0323】

B. 1-((trans)-4-アミノシクロヘキシル)オキシ)-2-メチルプロパン-2-オール

【化99】



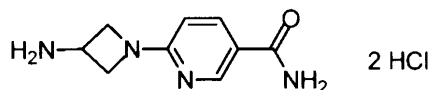
【0324】

EtOH(5mL)中、1-((trans-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-2-メチルプロパン-2-オール(中間体23A)(620mg、1.69mmol)および水酸化パラジウム炭素(300mg、2.14mmol)の混合物を、55psi(Fisher-Porter装置)で2時間水素化した。この反応混合物をセライト(登録商標)プラグで濾過した。触媒をMeOHおよびDCMで洗浄した。濾液を濃縮乾固し、高真空下で乾燥させ、標題化合物を灰色の固体として得た(306mg)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.07-1.35 (m, 4H), 1.17 (s, 6H), 1.92 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.45 (br s, 3H), 2.78 (m, 1H), 3.25 (m, 3H)。

【0325】

中間体24: 6-(3-アミノアゼチジン-1-イル)ニコチンアミド二塩酸塩

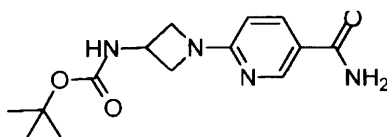
【化100】



【0326】

A. (1-(5-(carbamoylpyridin-2-yl)azetidin-2-yl)azetidin-3-yl)carbamate dihydrochloride

【化101】



10

【0327】

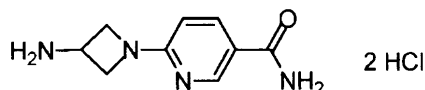
アセトニトリル (2 mL) 中、アゼチジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル (220 mg、1.23 mmol) に、溶解を促すために少量の NMP を加え、6-クロロニコチンアミド (200 mg、1.28 mmol)、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.22 mL、1.3 mmol) を加えた。この混合物をマイクロ波にて 130 °C で 2 時間加熱し、冷却し、得られた沈澱を濾取し、標題化合物を得た (140 mg、38%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.47 (s, 9 H), 3.88-3.95 (m, 2 H), 4.38 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.50-4.59 (m, 1 H), 6.43 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J = 9, 2 Hz, 1 H), 8.59 (d, J = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 293。

20

【0328】

B. 6-(3-アミノアゼチジン-1-イル)ニコチンアミド二塩酸塩

【化102】



30

【0329】

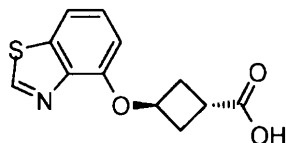
メタノール (3 mL) 中、(1-(5-(carbamoylpyridin-2-yl)azetidin-2-yl)azetidin-3-yl)carbamate dihydrochloride (中間体 24A) (140 mg、0.48 mmol) に、ジオキサン中 4 M の HCl (2 mL、8 mmol) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、溶媒を真空で除去して固体を得、これを、EtOAc を用いて摩砕し、標題化合物 (124 mg、98%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.39-4.48 (m, 1 H), 4.49-4.57 (m, 2 H), 4.73-4.85 (m, 2 H), 7.06 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.44 (dd, J = 9, 2 Hz, 1 H), 8.52 (d, J = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 192。

【0330】

中間体 25: (トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸

40

【化103】

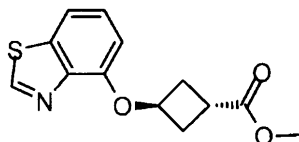


【0331】

A. (トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸メチル

50

【化 1 0 4】



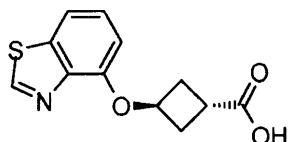
【0 3 3 2】

テトラヒドロフラン（80 mL）中、ベンゾ[d]チアゾール-4-オール（4.00 g、26.5 mmol）の溶液に、トリフェニルホスフィン（9.72 g、37.0 mmol）を加えた。この反応混合物を0℃に冷却し、（シス）-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル（4.13 g、31.7 mmol）を加え、次いで、DIAD（7.20 mL、37.0 mmol）を滴下した。次に、この反応混合物を室温に温め、週末にかけて攪拌し、濃縮した。残った材料を、15%~60% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物（6.72 g、90%）を得、これは約1.1当量の還元型DIAD夾雑物を含んでいた。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.51-2.67 (m, 2 H), 2.75 (td, J = 7, 4 Hz, 2H), 3.10-3.19 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 5.03-5.10 (m, 1 H), 6.68 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.84 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 264.

【0 3 3 3】

B. (トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸

【化 1 0 5】



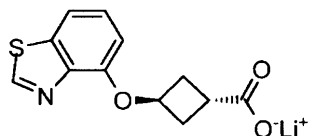
【0 3 3 4】

THF（20 mL）および水（7 mL）中、(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸メチル（中間体25A）（400 mg、1.5 mmol）の溶液に、LiOH（91 mg、3.8 mmol）を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒の一部を真空中で除去し、残留物をEtOAcと水とで分液した。水層を分離し、クエン酸水溶液を添加してpH = 4に調整した。生じた白色沈澱を濾取し、水で洗浄し、風乾し、標題化合物（140 mg、37%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.17-2.34 (m, 2 H), 2.44-2.57 (m, 2 H), 3.11-3.22 (m, 1 H), 4.72-4.89 (m, 1 H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.38-7.44 (m, 1 H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 250.

【0 3 3 5】

C. (トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸、リチウム塩

【化 1 0 6】



【0 3 3 6】

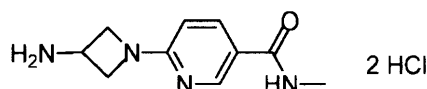
THF（40 mL）および水（15 mL）中、(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸メチル（中間体25A）（3.48 g、13.2 mmol）の溶液に、水酸化リチウム（0.790 g、33.0 mmol）を

加えた。2時間後、溶媒を真空で除去し、得られた固体を、エーテルを用いて摩砕し、標題化合物（5.7 g、定量的）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.20 (dd, J = 7, 3 Hz, 2 H), 2.61 (dt, J = 6, 3 Hz, 2 H), 2.65-2.74 (m, 1 H), 4.96-5.09 (m, 1 H), 6.80 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.37 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.23 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H-Li = 250。

【0337】

中間体26：6-（3-アミノアゼチジン-1-イル）-N-メチルニコチンアミド二塩酸塩

【化107】

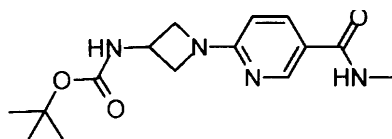


10

【0338】

A.（1-（5-（メチルカルバモイル）ピリジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル

【化108】



20

【0339】

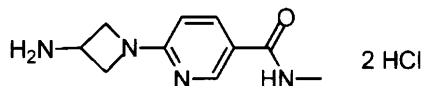
溶解を促すために少量のNMPを含むアセトニトリル（2 mL）中、アゼチジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル（202 mg、1.07 mmol）に、6-クロロ-N-メチルニコチンアミド（200 mg、1.17 mmol）、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.41 mL、2.3 mmol）を加えた。この混合物をマイクロ波にて130℃で2時間加熱し、冷却し、生じた沈澱を濾取し、標題化合物（124 mg、35%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.47 (s, 9 H), 2.88 (s, 3 H), 3.92 (dd, J = 8, 4 Hz, 2 H), 4.36 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.48-4.55 (m, 1 H), 6.43 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J = 9, 2 Hz, 1 H), 8.52 (d, J = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 307。

30

【0340】

B. 6-（3-アミノアゼチジン-1-イル）-N-メチルニコチンアミド二塩酸塩

【化109】



【0341】

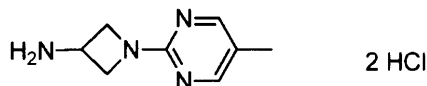
DCM（1.5 mL）中、（1-（5-カルバモイルピリジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル（中間体26A）（160 mg、0.52 mmol）に、ジオキサン中4 MのHCl（3 mL、12 mmol）を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を褐色固体として得た（142 mg、97%）。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.86 (s, 3 H), 4.41-4.47 (m, 1 H), 4.48-4.58 (m, 2 H), 4.73-4.85 (m, 2 H), 7.00-7.10 (m, 1 H), 8.43-8.45 (m, 1 H), 8.52 (d, J = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 207。

40

【0342】

中間体27：1-（5-メチルピリミジン-2-イル）アゼチジン-3-アミン二塩酸塩

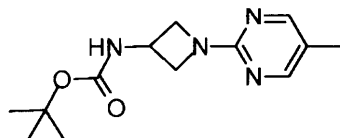
【化 1 1 0】



【0 3 4 3】

A. (1-(5-メチルピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化 1 1 1】



10

【0 3 4 4】

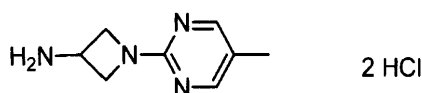
アセトニトリル (10 mL) 中、アゼチジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル (649 mg、3.11 mmol) に、2-クロロ-5-メチルピリミジン (400 mg、3.11 mmol)、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.72 mL、15.6 mmol) を加えた。この混合物をマイクロ波にて130℃で3時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を、ヘキサン中30%~100% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物を白色固体として得た (373 mg、45%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.47 (s, 9 H), 2.17 (s, 3 H), 3.92 (dd, J = 8, 6 Hz, 2 H), 4.34 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.43-4.58 (m, 1 H), 8.21 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 265。

20

【0 3 4 5】

B. 1-(5-メチルピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩

【化 1 1 2】



30

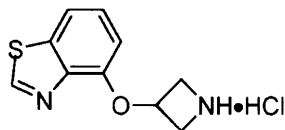
【0 3 4 6】

DCM (6 mL) 中、(1-(5-メチルピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (中間体 27A) (170 mg、0.64 mmol) に、ジオキサン中4MのHCl (6 mL、24 mmol) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を淡黄色固体として得た (164 mg、定量的)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.31 (s, 3 H), 4.43 (m, 3 H), 4.71 (m, 2 H), 8.55 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 165。

【0 3 4 7】

中間体 28: 4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩

【化 1 1 3】

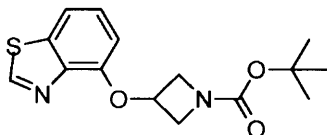


40

【0 3 4 8】

A. 3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化 1 1 4】



【0 3 4 9】

DMF (40 mL) 中、3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体 1) (1.47 g、5.85 mmol) およびベンゾ [d] チアゾール-4-オール (0.884 g、5.85 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (2.10 g、6.43 mmol) を加えた。この混合物を一晩 80 °C に加熱し、水に注ぎ、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残った材料を、5%~70% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (1.35 g、75%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9 H), 4.21 (dd, J = 10, 4 Hz, 2 H), 4.32-4.42 (m, 2 H), 5.14-5.19 (m, 1 H), 6.64 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.54-7.64 (m, 1 H), 8.94 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 307。

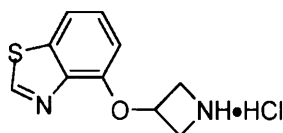
10

【0 3 5 0】

B. 4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ [d] チアゾール塩酸塩

20

【化 1 1 5】



【0 3 5 1】

メタノール (3 mL) 中、3-(ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体 28A) (1.35 g、4.41 mmol) に、ジオキサン中 4 M の HCl (10 mL、40 mmol) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を白色固体として得た (1.23 g、100%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.32 (dd, J = 12, 5 Hz, 2 H), 4.65 (dd, J = 12, 6 Hz, 2 H), 5.42-5.50 (m, 1 H), 6.98 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.49 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 207。

30

【0 3 5 2】

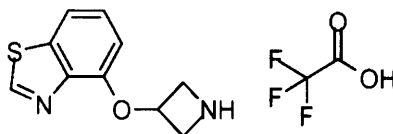
あるいは、中間体 28A をトリフルオロ酢酸塩に変換することができる。

【0 3 5 3】

C. 4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ [d] チアゾール塩酸塩トリフルオロ酢酸塩

【化 1 1 6】

40



【0 3 5 4】

0 °C で、DCM (100 mL) 中、3-(ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体 28A) (4.00 g、12.4 mmol) に、TFA (16.0 mL、208 mmol) を加えた。4 時間後、溶媒を真空で除去し、残渣を、ジエチルエーテル (3 × 100 mL) を用いて摩砕し、標題化合物

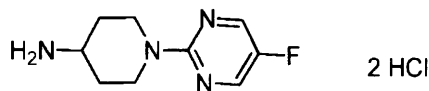
50

を灰白色固体として得た (3.70 g、97%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 4.10-4.19 (m, 2 H), 4.48-4.59 (m, 2 H), 5.32-5.40 (m, 1 H), 6.89-6.96 (m, 1 H), 7.39-7.45 (m, 1 H), 7.79-7.86 (m, 1 H), 9.10 (br s, 2 H), 9.35 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 207。

【0355】

中間体 29: 1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-アミン二塩酸塩

【化117】

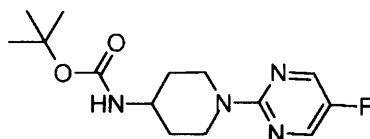


10

【0356】

A. (1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化118】



20

【0357】

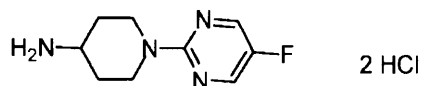
アセトニトリル (12 mL) 中、ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチル (1.10 g、5.50 mmol) に、2-クロロ-5-フルオロピリミジン (0.66 g、5.0 mmol) を加えた。この混合物をマイクロ波にて 125 °C で 3 時間加熱した。この反応物を冷却し、生じた沈澱を濾取し、標題化合物を得た。濾液を濃縮し、残渣を、ヘキサン中 10%~60% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、さらなる標題化合物を白色固体として得た (1.26 g、総収率 85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27-1.42 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H), 2.02 (d, J = 12 Hz, 2 H), 3.06 (t, J = 12 Hz, 2 H), 3.63-3.80 (m, 1 H), 4.40-4.49 (m, 1 H), 4.55 (d, J = 14 Hz, 2 H), 8.19 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 297。

30

【0358】

B. 1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-アミン二塩酸塩

【化119】



【0359】

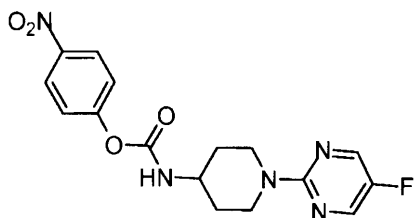
DCM (10 mL) 中、(1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (中間体 29A) (1.26 g、4.25 mmol) に、ジオキサン中 4M の HCl (10 mL、40 mmol) を加えた。この混合物を室温で 3 時間攪拌し、溶媒を真空中で除去し、標題化合物を淡黄色固体として得た (1.11 g、97%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.57-1.74 (m, 2 H), 2.09-2.23 (m, 2 H), 3.09-3.23 (m, 2 H), 3.45-3.55 (m, 1 H), 4.70-4.82 (m, 2 H), 8.45-8.54 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 197。

【0360】

中間体 30: (1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸4-ニトロフェニル

50

【化 1 2 0】



【0 3 6 1】

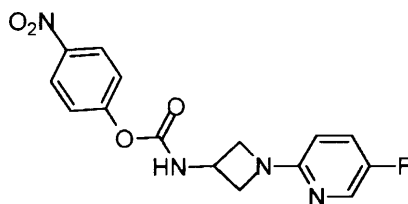
0℃で、DCM（4 mL）中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル（214 mg、1.06 mmol）に、DCM（12 mL）および N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.29 mL、1.6 mmol）中、1-（5-フルオロピリジン-2-イル）ピペリジン-4-アミン二塩酸塩（中間体 29）（220 mg、0.82 mmol）をゆっくり加えた。1 時間後、この反応物を室温にゆっくり温め、一晩攪拌した。溶媒を真空で除去して標題化合物（290 mg、98%）を得、これをそれ以上精製せずに使用した。LC-MS (LC-ES) M+H = 362。

10

【0 3 6 2】

中間体 31：（1-（5-フルオロピリジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）カルバミン酸 4-ニトロフェニル

【化 1 2 1】

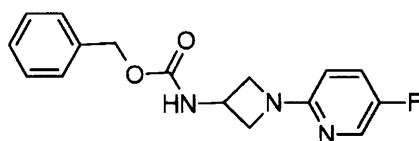


20

【0 3 6 3】

A. （1-（5-フルオロピリジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）カルバミン酸ベンジル

【化 1 2 2】



30

【0 3 6 4】

反応バイアルにて、塩化アリルパラジウム二量体（33 mg、0.091 mmol）、2-（ジ（アダマンタン-1-イル）ホスフィノ）-N, N-ジメチルアニリン（77 mg、0.18 mmol）およびトルエン（20 mL）を 10 分間攪拌した。この混合物を最初は透明であったが後に曇りが出た。ナトリウム tert-ブトキシド（877 mg、9.12 mmol）、次いで、2-クロロ-5-フルオロピリジン（600 mg、4.56 mmol）およびアゼチジン-3-イルカルバミン酸ベンジル（1.13 g、5.47 mmol）を加えた。このバイアルを密閉し、一晩 110℃に加熱した。この混合物を冷却し、セライト（登録商標）で濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を真空濃縮し、残渣を、10～65% EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（230 mg、収率 17%）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.83 (t, J = 7 Hz, 2 H), 4.27 (t, J = 7 Hz, 2 H), 4.57 (br s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 6.45 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.23-7.44 (m, 6 H), 7.92 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 302。

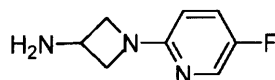
40

【0 3 6 5】

B. 1-（5-フルオロピリジン-2-イル）アゼチジン-3-アミン

50

【化 1 2 3】



【0 3 6 6】

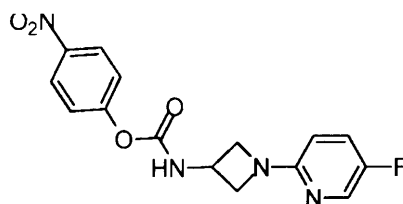
(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸ベンジル(中間体31A)(0.230g、0.76mmol)および20重量%パールマン触媒(54mg、0.08mmol)を1:1メタノール:EtOAc(40mL)に攪拌し、バルーンを介して水素でパージし(3×)、その後、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。この反応物をセライト登録商標)パッド(で濾過し、酢酸エチルですすいだ。濾液を減圧下で濃縮し、黄色固体として標題化合物を得た(130mg、定量的)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.72-3.89 (m, 2 H), 3.94-4.06 (m, 1 H), 4.27 (t, J = 8 Hz, 2 H), 6.48 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.43 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 168。

10

【0 3 6 7】

C. (1-(5-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸4-ニトロフェニル

【化 1 2 4】



20

【0 3 6 8】

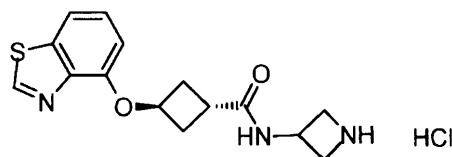
0℃で、アセトニトリル(3mL)中、クロロギ酸4-ニトロフェニル(152mg、0.754mmol)に、DCM(12mL)中、1-(5-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン(中間体31B)(220mg、0.82mmol)をゆっくり加えた。1時間後、重炭酸ナトリウム(97mg、1.2mmol)を加え、この反応物を室温にゆっくり温め、一晩攪拌した。溶媒を真空で除去し、残渣をEtOAcに溶かし、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、10~60% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(39mg、収率20%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.84-4.02 (m, 2 H), 4.42 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.75 (d, J = 6 Hz, 1 H), 5.67 (d, J = 6 Hz, 1 H), 6.34 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.21-7.31 (m, 1 H), 7.35 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.06 (br s, 1 H), 8.28 (d, J = 9 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 333。

30

【0 3 6 9】

中間体32: (トランス)-N-(アゼチジン-3-イル)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド塩酸塩

【化 1 2 5】

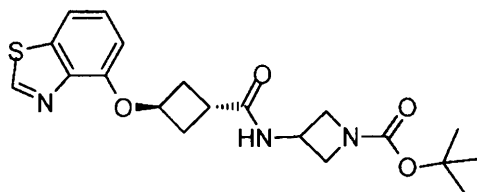


40

【0 3 7 0】

A. 3-((トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化 1 2 6】



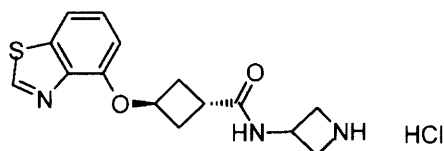
【0 3 7 1】

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 2 5) (4 0 0 m g、1 . 6 1 m m o l) の D M F (4 m L) 溶液に、3 - アミノアゼチジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (2 7 6 m g、1 . 6 1 m m o l) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 6 m L、0 . 3 2 m m o l) を滴下し、酢酸エチル中 T 3 P (2 . 0 4 g、3 . 2 1 m m o l) の 5 0 % 溶液を加えた。この反応物を 3 0 分攪拌し、水で急冷し、E t O A c で抽出した。有機抽出液を水およびブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0 ~ 2 0 % M e O H / D C M で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (6 3 5 m g、収率 9 8 %) を泡沫として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.44 (s, 9 H), 2.49-2.64 (m, 2 H), 2.69-2.82 (m, 2 H), 3.11-3.29 (m, 1 H), 3.82 (dd, J = 8, 6 Hz, 2 H), 4.23 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.57 (t, J = 6 Hz, 1 H), 5.16 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 404。

【0 3 7 2】

B. (トランス) - N - (アゼチジン - 3 - イル) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド塩酸塩

【化 1 2 7】



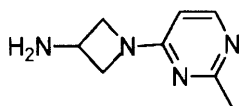
【0 3 7 3】

D C M (2 . 5 m L) およびメタノール (2 . 5 m L) 中、3 - ((トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) アゼチジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (中間体 3 2 A) (6 3 0 m g、1 . 5 6 m m o l) に、ジオキサン中 4 M の H C l (5 m L、2 0 m m o l) を加えた。この混合物を室温で 3 時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を吸湿性の泡沫として得た (5 9 6 m g、定量的)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.47-2.70 (m, 2 H), 2.74-2.87 (m, 2 H), 3.64-3.69 (m, 1 H), 3.74-3.82 (m, 1 H), 4.17-4.28 (m, 2 H), 4.29-4.38 (m, 2 H), 5.12-5.31 (m, 1 H), 7.06-7.15 (m, 1 H), 7.57-7.65 (m, 1 H), 7.76-7.83 (m, 1 H), 9.98 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 304。

【0 3 7 4】

中間体 3 3 : 1 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - アミン

【化 1 2 8】



【0 3 7 5】

A. (1 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) カルバミン酸ベンジル

10

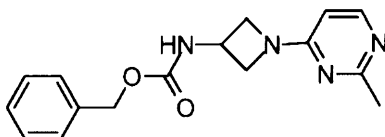
20

30

40

50

【化 1 2 9】



【0 3 7 6】

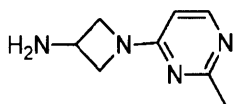
アセトニトリル（15 mL）中、アゼチジン－3－イルカルバミン酸ベンジル（810 mg、3.9 mmol）に、4－クロロ－2－メチルピリミジン（420 mg、3.3 mmol）およびN，N－ジイソプロピルエチルアミン（1.1 mL、6.5 mmol）を加えた。この混合物をマイクロ波にて120℃で1.5時間加熱した。この反応物を濃縮し、残渣を、DCM中5%～20% MeOHの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物を白色固体として得た（1.38 g、定量的）。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.48 (s, 3 H), 3.97-4.13 (m, 2 H), 4.45 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.56-4.66 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 6.32 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.23-7.48 (m, 5 H), 8.03 (d, J = 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 299。

10

【0 3 7 7】

B. 1－（2－メチルピリミジン－4－イル）アゼチジン－3－アミン

【化 1 3 0】



20

【0 3 7 8】

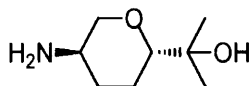
（1－（2－メチルピリミジン－4－イル）アゼチジン－3－イル）カルバミン酸ベンジル（中間体33A）（1.2 g、4.0 mmol）をEtOH（30 mL）およびEtOAc（30 mL）に溶かし、窒素下で10重量%パラジウム炭素（0.43 g、0.40 mmol）を加え、バルーンを介して水素でパージし（3×）、その後、室温、水素雰囲気下で一晩攪拌した。この反応物をセライト登録商標）パッド（で濾過し、EtOAcおよびメタノールですすいだ。濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物を白色固体として得た（505 mg、76%）。¹H NMR (CD₃OD) δ 2.49 (s, 3 H), 4.11 (dd, J = 11, 4 Hz, 2 H), 4.19-4.31 (m, 1 H), 4.49 (dd, J = 10, 8 Hz, 2 H), 6.38 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 165。

30

【0 3 7 9】

中間体34：ラセミ2－（（トランス）－5－アミノテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル）プロパン－2－オール

【化 1 3 1】

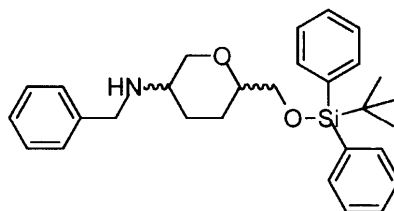


40

【0 3 8 0】

A. ラセミN－ベンジル－6－（（tertブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）テトラヒドロ－2H－ピラン－3－アミン

【化 1 3 2】



【0 3 8 1】

MeOH (30 mL) 中、6-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)ジヒドロ-2H-ピラン-3 (4H)-オン (4 g、10.9 mmol) (Bioorganic and Medicinal Chemistry 14 (2006), 3953参照) の溶液に、ベンジルアミン (3.17 mL、32.6 mmol) を加えた。1 時間後、この混合物を -78 °C に冷却し、LiBH₄ (5.97 mL、11.9 mmol) を加えた。1 時間後、一晚室温までゆっくり温めた。この混合物を EtOAc と飽和 NaHCO₃ とで分液し、水層を EtOAc (2 ×) で抽出した。合わせた有機液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0 % ~ 40 % EtOAc / EtOH (3 : 1) の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物黄色油状物として他 (3.49 g、収率 70 %) (シスおよびトランス異性体の混合物)。LC-MS (ES-MS) M+H = 460。

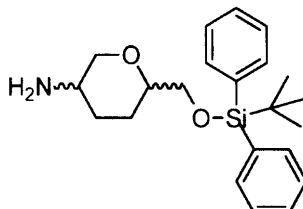
10

【0 3 8 2】

B. ラセミ 6-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン

20

【化 1 3 3】



【0 3 8 3】

Fisher-Porter ボトルを N₂ でフラッシュし、N-ベンジル-6-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン (中間体 34A) (3.9 g、8.5 mmol) および EtOH (80 mL) を充填した。N₂ 雰囲気下、パールマン触媒 (1.49 g、2.12 mmol) を加え、この容器を排気し、N₂ でフラッシュし、50 psi の H₂ 下で 4 日攪拌した。この容器を排気し、N₂ でフラッシュし、セライト (登録商標) パッドで濾過し、MeOH で洗浄した。濾液を濃縮し、標題化合物を透明な粘稠油状物として得た (2.98 g、94 %)。LC-MS (ES-MS) M+H = 370。

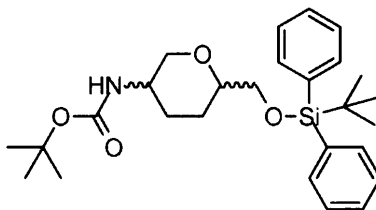
30

【0 3 8 4】

C. ラセミ (6-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル

40

【化 1 3 4】



【0 3 8 5】

50

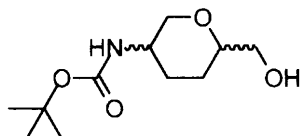
0℃で、DCM (100 mL) 中、6-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン (中間体34B) (2.98 g、8.06 mmol) および Et₃N (1.69 mL、12.1 mmol) の溶液に、BOC₂O (2.15 mL、9.27 mmol) を加えた。この混合物を0℃で1時間、次いで、室温で一晩攪拌した。この反応物をDCMで希釈し、水およびブラインで洗浄した。水相をDCMで逆抽出し、合わせた有機液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粘稠な油状物を得た。残渣を、0%~20% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を粘稠な油状物として得た (2.4 g、収率70%)。LC-MS (ES-MS) M+H = 470。

【0386】

10

D. ラセミ (6-((ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル

【化135】



【0387】

0℃で、THF (60 mL) 中、(6-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (中間体34C) (2.4 g、5.1 mmol) の溶液に、TBAF (10.2 mL、10.2 mmol、THF中1M) を加えた。この反応物を室温で2時間攪拌し、減圧下でおよそ半分の容量に濃縮し、15 mLの飽和NaHCO₃を加えた。この混合物をEtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して油状物を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (0~20% EtOAc-ヘキサンの勾配)、白色固体として標題化合物を得た (1.12 g、収率94%)。この材料をそのまま次の工程で使用した。

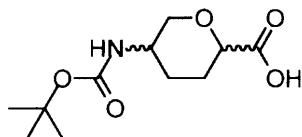
20

【0388】

E. ラセミ 5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸

30

【化136】



【0389】

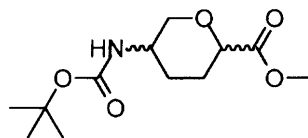
DCM (10 mL)、アセトニトリル (10 mL)、および水 (15 mL) 中、(6-((ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (中間体34D) (1.10 g、4.76 mmol) の0℃溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (4.07 g、19.0 mmol) および塩化ルテニウム (III) (99 mg、0.48 mmol) を加えた。この混合物を3時間激しく攪拌した後、EtOAc (50 mL) で希釈し、濾過して固体を除去した。濾液に10 mLのMeOHを加え、この混合物を濾過して固体を除去した。濾液に20 mLの10% NaHSO₃水溶液を加え、これにより脱色を起こした。20% NaHSO₄水溶液を加えてpHをおよそ2に調整し、層を分離した。水層をEtOAc (3×) で抽出し、合わせた有機液をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、標題化合物を黄色泡沫 (1.21 g、定量的収量) として得、これをそれ以上精製せずに使用した。LC-MS (ES-MS) M-H = 244。

40

【0390】

50

F. ラセミ 5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸メチル
【化137】

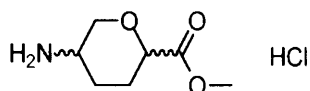


【0391】

0℃の、DCM(50mL)中、5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸(中間体34E)(1.05g、4.28mmol)の溶液に、DCM中、ジアゾメタン(900mg、21.4mmol)の溶液(氷上で30%NaOH(50mL)およびDCM(40mL)に加えたN-メチル-N-ニトロソ尿素(2.5g)から生成)をゆっくり加え、この反応物を0℃で30分間攪拌した。浴を外し、混合物をN₂でフラッシュして余分なジアゾメタンを除去した。これに攪拌しながらCH₃CO₂H(2滴)を加え(残留するジアゾメタンを急冷するため)、この溶液を飽和NaHCO₃で洗浄した。この混合物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(0~40%EtOAc-ヘキサン)の勾配により精製し、標題化合物を白色の蠟状固体として得た(882mg、収率79%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (s, 9 H), 1.71-1.82 (m, 1 H), 2.00-2.17 (m, 2 H), 3.13 (br s, 1 H), 3.66 (dd, J = 12, 2 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.86-4.04 (m, 1 H), 4.17 (dd, J = 11, 3 Hz, 1 H), 4.35 (br s, 1 H)。

【0392】

G. ラセミ 5-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸メチル塩酸塩
【化138】

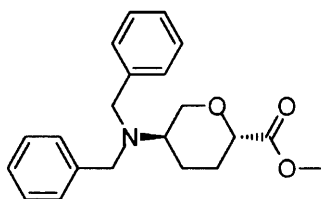


【0393】

5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸メチル(中間体34F)(880mg、3.39mmol)に、1,4-ジオキサン(25mL)、次いで、ジオキサン中4MのHCl(8.48mL、33.9mmol)を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。この反応物を濃縮し、標題化合物を白色固体として得た(670mg、収率101%)。LC-MS(ES-MS) M+H = 160。

【0394】

H. (トランス)-5-(ジベンジルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸メチルラセミ
【化139】



【0395】

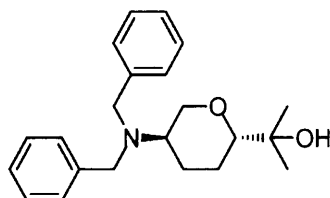
アセトニトリル(25mL)中、5-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボン酸メチル塩酸塩(中間体34G)(670mg、3.42mmol)の溶液に、炭酸カリウム(1.89g、13.7mmol)および臭化ベンジル(0.92mL、7.7mmol)を加え、この混合物を80℃で一晩加熱した。室温に冷却した後、この混合物を

濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（0～40% EtOAc－ヘキサンの勾配）により精製し、標題化合物を透明な油状物として得（881mg、収率76%）、これはNMRによりトランス異性体に割り当てられた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.54-1.75 (m, 2 H), 2.05-2.17 (m, 2 H), 2.83 (tt, J = 11, 4 Hz, 1 H), 3.42 (t, J = 11 Hz, 1 H), 3.58-3.74 (m, 7 H), 3.86 (dd, J = 12, 2 Hz, 1 H), 4.09-4.17 (m, 1 H), 7.11-7.48 (m, 10 H); LC-MS (ES-MS) M+H = 340。

【0396】

I. ラセミ 2－（（トランス）－5－（ジベンジルアミノ）テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル）プロパン－2－オール

【化140】



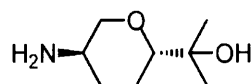
【0397】

0℃で、THF（18mL）中、（トランス）－5－（ジベンジルアミノ）テトラヒドロ－2H－ピラン－2－カルボン酸メチル（中間体34H）（535mg、1.58mmol）の溶液に、臭化メチルマグネシウム（4.20mL、12.6mmol、THF中3M）を滴下した。この混合物を一晩室温に温めた。次に、この混合物を0℃に冷却し、1M NH₄Cl（25mL）をゆっくり滴下して急冷した。この混合物をEtOAc（2×）で抽出し、合わせた有機液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（0～45%、EtOAc－ヘキサンの勾配）により精製し、標題化合物を透明な油状物として得た（268mg、収率50%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.07 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 1.22-1.38 (m, 1 H), 1.58 (dd, J = 12, 4 Hz, 1 H), 1.71 (d, J = 13 Hz, 1 H), 2.03-2.12 (m, 1 H), 2.39 (s, 1 H), 2.72 (tt, J = 11, 4 Hz, 1 H), 2.99 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 3.40 (t, J = 11 Hz, 1 H), 3.58-3.73 (m, 4 H), 3.99-4.09 (m, 1 H), 7.06-7.50 (m, 10 H); LC-MS (ES-MS) M+H = 340。

【0398】

J. ラセミ 2－（（トランス）－5－アミノテトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル）プロパン－2－オール

【化141】

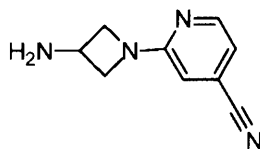


【0399】

N₂ 雰囲気下、2－（（トランス）－5－（ジベンジルアミノ）テトラヒドロ－2H－ピラン－2－イル）プロパン－2－オール（中間体34I）（770mg、2.01mmol）およびEtOH（15mL）に、20%水酸化パラジウム（141mg、0.201mmol）を加え、この容器を排気し、N₂でフラッシュした後、40psiのH₂下で24時間攪拌した。この容器を排気し、N₂でフラッシュし、この混合物をセライト（登録商標）パッドで濾過し、EtOHおよびEtOAcですすいだ。濾液を濃縮し、標題化合物を透明な油状物として得た（310mg、収率97%）。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.16 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.26-1.38 (m, 1 H), 1.39-1.52 (m, 1 H), 1.75-1.84 (m, 1 H), 2.09 (dt, J = 12, 3 Hz, 1 H), 2.69-2.76 (m, 1 H), 3.01-3.13 (m, 2 H), 3.95-4.04 (m, 1 H); LC-MS (ES-MS) M+H = 160。

【0400】

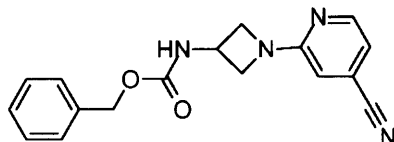
中間体 35：2-（3-アミノアゼチジン-1-イル）イソニコチノニトリル
【化 1 4 2】



【0 4 0 1】

A. （1-（4-シアノピリジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）カルバミン酸ベンジル

【化 1 4 3】



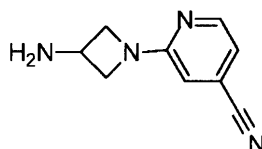
【0 4 0 2】

アセトニトリル（10 mL）中、アゼチジン-3-イルカルバミン酸ベンジル塩酸塩（400 mg、1.65 mmol）に、2-クロロイソニコチノニトリル（274 mg、1.98 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.72 mL、4.1 mmol）を加えた。この混合物をマイクロ波にて135℃で2.5時間加熱した。この反応物を濃縮し、残渣を、ヘキサン中20%～90% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物を白色固体として得た（185 mg、34%）。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.91 (dd, J = 8, 6 Hz, 2 H), 4.34 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.56-4.64 (m, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 6.84 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.17-7.45 (m, 5 H), 8.17 (d, J = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 309。

【0 4 0 3】

B. 2-（3-アミノアゼチジン-1-イル）イソニコチノニトリル

【化 1 4 4】



【0 4 0 4】

（1-（4-シアノピリジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）カルバミン酸ベンジル（中間体 35A）（185 mg、0.60 mmol）をMeOH（5 mL）に溶かし、窒素下でEtOAc（5 mL）、および10重量%パラジウム炭素（128 mg、0.12 mmol）を加えた。この反応物を、バルーンを介して水素でページし（3×）、その後、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。この反応物をセライト（登録商標）パッドで濾過し、メタノールですすいだ。濾液を濃縮し、残渣を、ヘキサン中20%～90% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルで精製する。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物を白色固体として得た（55 mg、53%）。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.61-3.78 (m, 2 H), 3.92-4.08 (m, 1 H), 4.20-4.41 (m, 2 H), 6.44 (s, 1 H), 6.72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 175。

【0 4 0 5】

中間体 36：（（トランス）-6-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）カルバミン酸4-ニトロフェニル

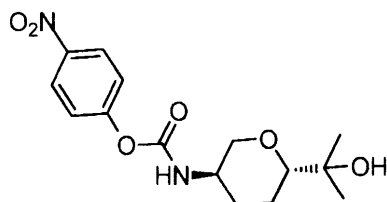
10

20

30

40

【化 1 4 5】



【0 4 0 6】

0℃で、アセトニトリル（2 mL）中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル（122 mg、0.604 mmol）に、アセトニトリル（2 mL）中、2-（（トランス）-5-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）プロパン-2-オール（中間体 34）（74 mg、0.47 mmol）をゆっくり加えた。30 分後、重炭酸ナトリウム（78 mg、0.93 mmol）を加え、この混合物を室温に温めた。1 時間後、溶媒を真空で除去し、残渣を、ヘキサン中 0%～60% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物を白色固体として得た（78 mg、52%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 1.38-1.66 (m, 2 H), 1.81 (d, J = 12 Hz, 1 H), 2.27 (d, J = 12 Hz, 1 H), 2.42 (br s, 1 H), 3.03-3.26 (m, 2 H), 3.64-3.87 (m, 1 H), 4.26 (dd, J = 11, 3 Hz, 1 H), 4.89 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.27 (d, J = 9 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 325。

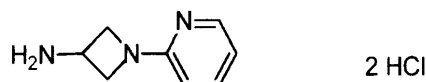
10

【0 4 0 7】

中間体 37：1-（ピリジン-2-イル）アゼチジン-3-アミン二塩酸塩

20

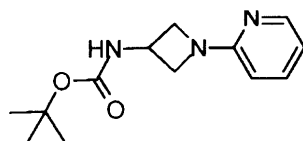
【化 1 4 6】



【0 4 0 8】

A. （1-（ピリジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）カルバミン酸 tert-ブチル

【化 1 4 7】



30

【0 4 0 9】

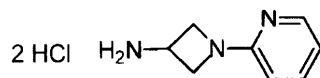
DMF（3 mL）中、アゼチジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル塩酸塩（500 mg、2.40 mmol）に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.84 mL、4.8 mmol）、次いで、2-フルオロピリジン（233 mg、2.40 mmol）を加えた。この混合物を 85℃で一晩加熱し、冷却し、EtOAc で希釈し、水で洗浄し、この水性液を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水（2×）およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中 20%～70% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物を白色固体として得た（90 mg、15%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (s, 9 H), 3.82 (dd, J = 8, 5 Hz, 2 H), 4.38 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.66 (s br, 1 H), 6.33 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.61-6.70 (m, 1 H), 7.42-7.53 (m, 1 H), 8.18 (d, J = 4 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 250。

40

【0 4 1 0】

B. 1-（ピリジン-2-イル）アゼチジン-3-アミン二塩酸塩

【化 1 4 8】



【0 4 1 1】

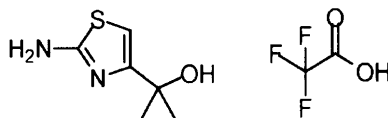
DCM (1 mL) 中、(1-(ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(中間体37A)(90 mg、0.36 mmol)に、ジオキサン中4MのHCl(2 mL、8 mmol)を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を白色固体として得た(84 mg、定量的)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.38-4.50 (m, 3 H), 4.69-4.78 (m, 2 H), 7.01 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.03-7.09 (m, 1 H), 8.00 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.05-8.12 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M + H = 150。

10

【0 4 1 2】

中間体38：2-(2-アミノチアゾール-4-イル)プロパン-2-オールトリフルオロ酢酸塩

【化 1 4 9】

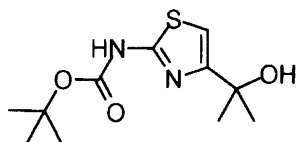


20

【0 4 1 3】

A. (4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化 1 5 0】



【0 4 1 4】

0℃で、THF (13 mL) 中、2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)チアゾール-4-カルボン酸メチル(0.50 g、1.9 mmol)の溶液に、臭化メチルマグネシウム(2.58 mL、7.7 mmol、THF中3M)を滴下した。この混合物を室温に温め、36時間攪拌した。この混合物を水で急冷し、EtOAcで抽出し(2×)、合わせた有機液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(30~75% EtOAc-ヘキサン)により精製し、標題化合物を白色固体として得た(360 mg、収率72%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.50 (s, 6 H), 1.54 (s, 9 H), 6.78 (s, 1 H); LC-MS (ES-MS) M + H = 259。

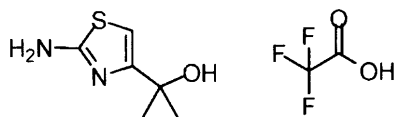
30

【0 4 1 5】

B. 2-(2-アミノチアゾール-4-イル)プロパン-2-オールトリフルオロ酢酸塩

40

【化 1 5 1】



【0 4 1 6】

MeOH (2.5 mL) 中、(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(中間体38A)(700 mg、2.71 mmol)の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸(2.5 mL、32.4 mmol)を加えた。

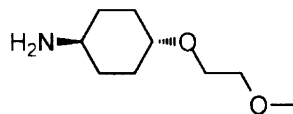
50

得られた混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、標題化合物（720 mg、98%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.53 (s, 6 H), 3.98 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H-H₂O = 141。

【0417】

中間体39：（トランス）－4－（2－メトキシエトキシ）シクロヘキサニン

【化152】

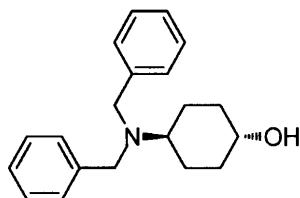


10

【0418】

A. トランス－4－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサノール

【化153】



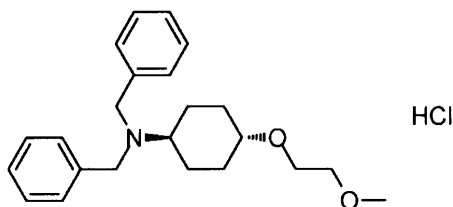
【0419】

室温で、EtOH（400 mL）中、（トランス）－4－アミノシクロヘキサノール塩酸塩（20 g、174 mmol）および重炭酸ナトリウム（40 g、476 mmol）に、臭化ベンジル（60 g、350 mmol）を加えた。この反応物を36時間、加熱還流し、濾過し、濃縮して固体を得た。この固体をヘキサンに取った。この反応物を一晩攪拌し、濾過し、風乾し、標題化合物（33.2 g、65%）を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.14-1.28 (m, 2 H), 1.30 (d, J = 5 Hz, 1 H), 1.38-1.52 (m, 2 H), 1.91 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.00 (br s, 1 H), 2.53 (tt, J = 12, 3 Hz, 1 H), 3.50-3.59 (m, 1 H), 3.62 (s, 4 H), 7.18-7.25 (m, 2 H), 7.27-7.32 (m, 4 H), 7.33-7.38 (m, 4 H)。

【0420】

B. （トランス）－N,N－ジベンジル－4－（2－メトキシエトキシ）シクロヘキサニン塩酸塩

【化154】



【0421】

KOH（175 g）および水（100 g）の飽和溶液を作製し、周囲温度に冷却した。オーバーヘッドスターラーを備えた250 mLの三口丸底フラスコに（トランス）－4－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサノール（中間体39A）（10 g、33.9 mmol）、1,4-ジオキサン（10 mL）および1-ブロモ-2-メトキシエタン（10 g、71.9 mmol）を充填した。この攪拌溶液に、アリコート336（1 g、およそ2.25 mmol）、次いで、飽和KOH溶液（70 mL）の一部を加えた。この反応混合物をN₂雰囲気下、内部温度およそ42℃で4時間40分攪拌し、この時点でHPLCは77%の変換を示した。さらなる固体KOH（5 g）および1-ブロモ-2-メトキシエタン（10 g）を加え、一晩攪拌を続けた。この反応混合物を周囲温度に冷却し、TBME（100 mL）、水（50 mL）およびブライン（50 mL）を加えた。水相をTBME

40

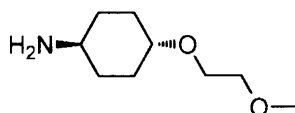
50

(75 mL) で抽出し、合わせたTBME層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、TBME濾液を室温で攪拌し、ジオキサン中4NのHCl (10 mL) を急速攪拌しながら滴下した。このスラリーを室温で20分間攪拌し、固体を濾取し、TBMEで洗浄し、標題化合物を灰白色固体として得た(13.1 g、94%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.89-1.02 (m, 2 H), 1.63-1.75 (m, 2 H), 2.07 (d, J = 11 Hz, 2 H), 2.27 (d, J = 11 Hz, 2 H), 2.48-2.53 (m, 1 H), 2.96-3.06 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.35-3.41 (m, 2 H), 3.47-3.51 (m, 2 H), 4.12 (dd, J = 13, 5 Hz, 2 H), 4.43 (dd, J = 13, 5 Hz, 2 H), 7.37-7.44 (m, 6 H), 7.61-7.68 (m, 4 H), 10.97 (br s, 1 H)。

【0422】

C. (トランス) - 4 - (2 - メトキシエトキシ) シクロヘキサンアミン

【化155】



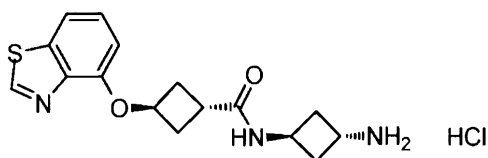
【0423】

水(150 mL)中、(トランス) - N, N - ジベンジル - 4 - (2 - メトキシエトキシ) シクロヘキサンアミン塩酸塩(中間体39B) (19.7 g、50.5 mmol) を、ほぼ溶液が得られるまで攪拌した。TBME (150 mL) を加えた後、1N NaOH (50 mL) を5分かけてゆっくり加えた(内部温度は外部冷却を用いずに周囲温度で一定に留まった)。層を分離し、水相をTBME (30 mL) で抽出した。合わせたTBME層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、EtOHでチェイスした。得られた琥珀色の油状物をEtOH (150 mL) に溶かし、N₂でパージした。Pd(OH)₂/活性炭(1.6 g、10~20% Pd; 安定剤として約50%の水)を加え、攪拌混合物を排気し、N₂、次いで、H₂でパージし、H₂雰囲気下、室温で攪拌し、ピュッヒプレスフロー装置で取り込みをモニタリングした。3時間の急速攪拌の後、反応が遅くなったと思われるので、この反応容器を排気し、N₂でパージし、追加量のPd(OH)₂ (1.62 g) を充填し、水素化分解をさらに80分間続けた。この容器を排気し、N₂でパージし、反応混合物を、セライト(登録商標)を含むフィルターパッドで濾過した。濾液を濃縮し、標題化合物をほぼ無色の油状物として得た(7.6 g、87%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.94-1.18 (m, 4 H), 1.68-1.76 (m, 2 H), 1.85-1.93 (m, 2 H), 2.46-2.55 (m, 1 H), 3.11-3.20 (m, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 3.37-3.42 (m, 2 H), 3.47-3.51 (m, 2 H)。

【0424】

中間体40: (トランス) - N - ((トランス) - 3 - アミノシクロブチル) - 3 - (ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド塩酸塩

【化156】



【0425】

DCM (2 mL) 中、((トランス) - 3 - ((トランス) - 3 - (ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) シクロブチル) カルバミン酸 tert - ブチル (実施例66) (185 mg、0.44 mmol) に、ジオキサン中、4NのHCl (4 mL、16 mmol) を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌し、溶媒を真空で除去し、白色固体として標題化合物を得た(194 mg、定量的)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.41-2.59 (m, 6 H), 2.72-2.83 (m, 2 H), 3.14-3.27 (m, 1 H), 3.7

10

20

30

40

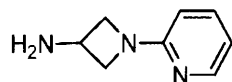
50

9-4.00 (m, 1 H), 4.40-4.64 (m, 1 H), 5.15-5.24 (m, 1 H), 7.00-7.04 (m, 1 H), 7.53-7.59 (m, 1 H), 7.72-7.77 (m, 1 H), 9.70 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 318。

【0426】

中間体41：1-（ピリジン-2-イル）アゼチジン-3-アミン

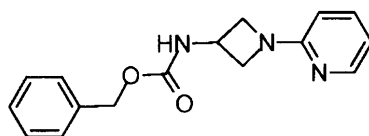
【化157】



【0427】

A. 1-（ピリジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）カルバミン酸ベンジル

【化158】



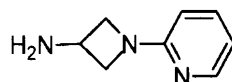
【0428】

DMF（3 mL）中、アゼチジン-3-イルカルバミン酸ベンジル塩酸塩（800 mg、3.30 mmol）が入った反応バイアルに、2-フルオロピリミジン（320 mg、3.30 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.15 mL、6.59 mmol）を加えた。この混合物を85℃で一晩加熱し、冷却し、EtOAcで希釈し、水で洗浄した（2×）。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を水（3×）およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、20%～70% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物（160 mg、17%）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.81-3.89 (m, 2 H), 4.31-4.41 (m, 2 H), 4.69 (br s, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 5.24 (br s, 1 H), 6.31 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.59-6.70 (m, 1 H), 7.30-7.42 (m, 5 H), 7.44-7.55 (m, 1 H), 8.15 (d, J = 4 Hz, 1H); LC-MS (LC-ES) M+H = 284。

【0429】

B. 1-（ピリジン-2-イル）アゼチジン-3-アミン

【化159】



【0430】

25℃、窒素雰囲気下で、EtOH（10 mL）中、1-（ピリジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）カルバミン酸ベンジル（中間体41A）（0.180 g、0.64 mmol）に、パラジウム炭素（135 mg、0.13 mmol）を加えた。反応容器に水素バルーンを取り付け、この容器を繰り返し排気し、水素でパージした後、水素雰囲気下で一晩攪拌した。この容器を繰り返し排気し、窒素でパージし、セライト（登録商標）で濾過し、濃縮し、標題化合物（89 mg、収率94%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.59-3.74 (m, 2 H), 3.90-4.06 (m, 1 H), 4.16-4.40 (m, 2 H), 6.24-6.32 (m, 1 H), 6.55-6.64 (m, 1 H), 7.41-7.49 (m, 1 H), 8.15 (d, J = 4 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 150。

【0431】

中間体42：ラセミ（トランス）-3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）-N-（ピロリジン-3-イル）シクロブタンカルボキサミド塩酸塩

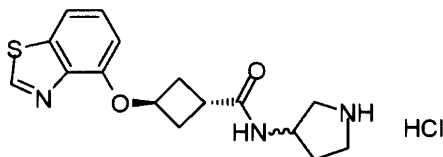
10

20

30

40

【化 1 6 0】

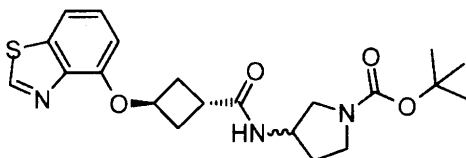


【0 4 3 2】

A. ラセミ 3-((trans)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)ピロリジン-1-カルボキシラート

【化 1 6 1】

10



【0 4 3 3】

(trans)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体 2 5)(350 mg、0.80 mmol)を DMF (8 mL)に溶かした後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.44 mL、2.5 mmol)および HATU (578 mg、1.52 mmol)を加えた。この反応物を室温でおよそ 5 分間攪拌し、3-アミノアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(262 mg、1.52 mmol)を加えた。2 時間後、反応物を水および MeOH で急冷し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH)にロードし、標題化合物を黄褐色固体として得た(71 mg、収率 21%)。LC-MS (LC-ES) T = 0.84 分にピーク; M+H = 418。

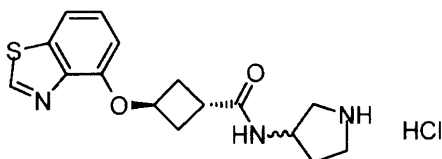
20

【0 4 3 4】

B. ラセミ (trans)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(ピロリジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド塩酸塩

【化 1 6 2】

30



【0 4 3 5】

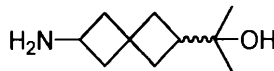
DCM (1 mL) 中、3-((trans)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)ピロリジン-1-カルボキシラート(中間体 4 2 A)(76 mg、0.18 mmol)に、ジオキサン中 4 N の HCl (2 mL、8 mmol)を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を淡黄色固体として得た(70 mg、定量的)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.31-2.42 (m, 1 H), 2.55-2.70 (m, 1 H), 2.74-2.89 (m, 2 H), 3.04-3.11 (m, 2 H), 3.45-3.59 (m, 2 H), 3.59-3.71 (m, 1 H), 3.73-3.88 (m, 2 H), 3.90-3.97 (m, 1 H), 4.74 (br s, 1 H), 5.47 (t, J = 6 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.80-7.88 (m, 1 H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 1 H), 10.16 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 318。

40

【0 4 3 6】

中間体 4 3: ラセミ 2-(6-アミノスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロパン-2-オール

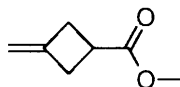
【化 1 6 3】



【0 4 3 7】

A. 3-メチレンシクロブタンカルボン酸メチル

【化 1 6 4】



10

【0 4 3 8】

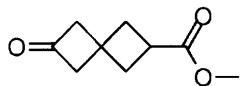
3-メチレンシクロブタンカルボン酸 (11.6 g、103 mmol) および炭酸セシウム (70.8 g、217 mmol) の DMF (350 mL) 混合物に、ヨードメタン (17.6 g、124 mmol) を加えた。一晩攪拌した後、この反応物を Et₂O と水とで分液し、有機層を分離し、水層を Et₂O (3×) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (10.9 g、84%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.85-2.92 (m, 2 H), 2.92-3.04 (m, 2 H), 3.09-3.17 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 4.77-4.82 (m, 2 H)。

【0 4 3 9】

B. 6-オキソスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボン酸メチル

20

【化 1 6 5】



【0 4 4 0】

3-メチレンシクロブタンカルボン酸メチル (中間体 4 3 A) の酢酸メチル (45 mL) 溶液に、銅粉末 (2.77 g、43.6 mmol) および亜鉛粉末 (5.70 g、87 mmol) を加えた。この混合物に、塩化 2, 2, 2-トリクロロアセチル (4.86 mL、43.6 mmol) およびオキシ塩化リン (0.37 mL、4.0 mmol) の酢酸メチル (45 mL) 溶液を 2 時間かけて滴下した。3 時間後、この反応物を 0℃ に冷却し、さらなる亜鉛粉末 (5.70 g、87 mmol) を加えた後、温度を 7℃ より低く保つ速度で酢酸 (22.7 mL、400 mmol) を滴下した。この反応物を室温にゆっくり温め、一晩攪拌した後、セライト (登録商標) で濾過し、EtOAc ですすいだ。濾液を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2×200 mL) で注意深く洗浄し (注: ガスが発生)、水層を 1:1 EtOAc:Et₂O (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を、0%~50% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (4.10 g、61%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.38-2.48 (m, 2 H), 2.50-2.61 (m, 2 H), 3.00-3.09 (m, 2 H), 3.09-3.22 (m, 3 H), 3.68 (s, 3 H)。

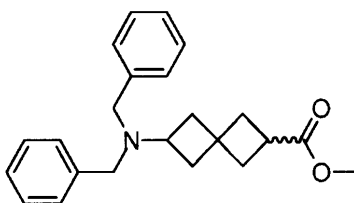
30

40

【0 4 4 1】

C. ラセミ 6-(ジベンジルアミノ)スピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボン酸メチル

【化 1 6 6】



【0 4 4 2】

50

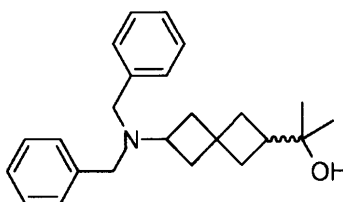
6-オキソスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸メチル(中間体43B)(3.89g、23.1mmol)のTHF(200mL)溶液に、ジベンジルアミン(4.67mL、24.29mmol)を加えた。10分後、この反応物を0℃に冷却し、10分かけてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(7.35g、34.7mmol)を固体として少量ずつ加えた後、4～5滴の酢酸を加えた。この反応物を室温に温めた。4時間後、この反応混合物を水(20mL)で希釈し、Et₂O(200mL)で抽出し、飽和重炭酸ナトリウム(100mL)で洗浄した。水層をEt₂O(1×100mL)で抽出し、有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を、0%～50% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物(5.00g、62%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.74-1.92 (m, 2 H), 1.97-2.34 (m, 6 H), 2.90-3.09 (m, 2 H), 3.35-3.51 (m, 4 H), 3.64 (s, 3 H), 7.09-7.44 (m, 10 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 350。

10

【0443】

D. ラセミ2-(6-(ジベンジルアミノ)スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロパン-2-オール

【化167】



20

【0444】

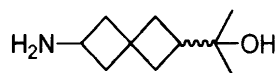
0℃で、Et₂O(200mL)中、6-(ジベンジルアミノ)スピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸メチル(中間体43C)(5.00g、14.3mmol)に、ジエチルエーテル中、塩化メチルマグネシウムの3.0M溶液(15.7mL、47.2mmol)を加えた。30分後、この混合物を70分間室温に温め、0℃に冷却し、3N HClで急冷し、飽和NaHCO₃水溶液(150mL)とEt₂O(100mL)とで分液した。水層を分離し、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を、0%～100% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物(4.65g、93%)を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.06 (s, 6 H), 1.66-1.97 (m, 7 H), 2.05-2.31 (m, 2 H), 2.91-3.06 (m, 1 H), 3.45 (s, 4 H), 7.09-7.41 (m, 10 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 350。

30

【0445】

E. ラセミ2-(6-アミノスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロパン-2-オール

【化168】



40

【0446】

N₂雰囲気下、2-(6-(ジベンジルアミノ)スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロパン-2-オール(中間体43D)(4.10g、11.7mmol)およびEtOH(100mL)に、20%水酸化パラジウム(329mg、2.35mmol)を加え、この容器を排気し、N₂でフラッシュした後、35psiのH₂とともに一晩攪拌した。この容器を排気し、N₂でフラッシュし、この混合物をセライト(登録商標)パッドで濾過し、MeOHですすいだ。濾液を濃縮し、標題化合物を白色固体として得た(2.18g、定量的)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.07 (d, J = 1 Hz, 6 H), 1.39 (s, 3 H)

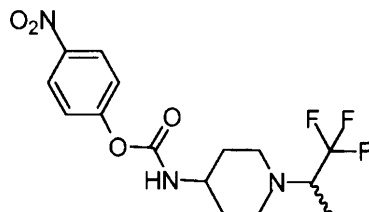
50

), 1.52 - 1.61 (m, 1 H), 1.63-1.69 (m, 1 H), 1.74-1.97 (m, 4 H), 2.11-2.27 (m, 2 H), 2.35-2.48 (m, 1 H), 3.30 (quin, $J = 8$ Hz, 1 H)。

【0447】

中間体44：ラセミ（1-（1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル）カルバミン酸4-ニトロフェニル

【化169】

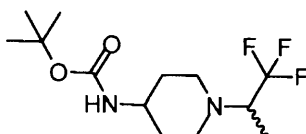


10

【0448】

A. ラセミ（1-（1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル）カルバミン酸tert-ブチル

【化170】



20

【0449】

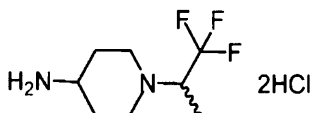
トリフルオロメタンスルホン酸1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル（0.472 g、1.92 mmol）を1, 4-ジオキサン（3.0 mL）に懸濁させた後、ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチル（0.30 g、1.5 mmol）およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.55 mL、3.2 mmol）を加えた。この反応物を24時間90℃に加熱し、冷却し、EtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘプタン中20～50% EtOAcで溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物を得た（243 mg、収率55%）。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.23 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 1.36 - 1.52 (m, 11 H), 1.83 (t, $J = 8$ Hz, 2 H), 2.50 (t, $J = 11$ Hz, 1 H), 2.61 (t, $J = 11$ Hz, 1 H), 2.92 (t, $J = 11$ Hz, 2 H), 3.26-3.36 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 297。

30

【0450】

B. ラセミ1-（1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）ピペリジン-4-アミン二塩酸塩

【化171】



40

【0451】

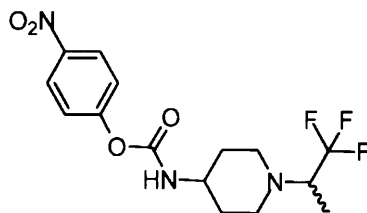
1, 4-ジオキサン（1 mL）中、（1-（1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）ピペリジン-4-イル）カルバミン酸tert-ブチル（中間体44A）（240 mg、0.81 mmol）に、ジオキサン中4NのHCl（1 mL、4 mmol）を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を白色固体として得た（235 mg、定量的）。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.22 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 1.29-1.42 (m, 2 H), 1.51-1.67 (m, 2 H), 1.87-1.96 (m, 2 H), 2.94-3.10 (m, 2 H), 3.34-3.49 (m, 1 H), 3.57-3.75 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 197。

【0452】

50

C. ラセミ (1-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) ピペリジン-4-イル) カルバミン酸 4-ニトロフェニル

【化 172】



10

【0453】

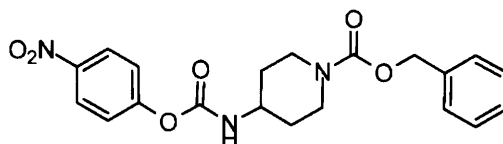
0℃で、DCM (1 mL) 中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (115 mg、0.571 mmol) に、DCM (2 mL) 中、1-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) ピペリジン-4-アミン二塩酸塩 (中間体 44B) (100 mg、0.372 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.20 mL、1.1 mmol) をゆっくり加えた。この反応物を一晩、室温にゆっくり温めた。溶媒を真空で除去し、残渣を、5~50% EtOAc/Hex で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (23 mg、収率 17%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.16 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.38-1.52 (m, 2 H), 1.77-1.86 (m, 2 H), 2.39-2.50 (m, 2 H), 2.88 (t, J = 13 Hz, 2 H), 3.29-3.39 (m, 1 H), 3.40-3.52 (m, 1 H), 7.41 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.23-8.31 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 362。

20

【0454】

中間体 45: 4-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸塩ベンジル

【化 173】



30

【0455】

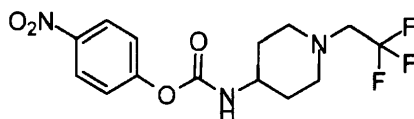
0℃で、DCM (2 mL) 中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (260 mg、1.29 mmol) に、DCM (4 mL) 中、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (200 mg、0.854 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL、0.86 mmol) をゆっくり加えた。この反応物を室温にゆっくり温めた。5 時間後、溶媒を真空で除去し、残渣を、ヘキサン中 0%~50% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (307 mg、収率 90%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.33-1.46 (m, 2 H) 1.82-1.92 (m, 2 H) 2.99 (br s, 2 H) 3.62 (br s, 1 H) 3.91-4.01 (m, 2 H) 5.09 (s, 2 H) 7.28-7.47 (m, 6 H) 8.12 (d, J = 8 Hz, 1 H) 8.24-8.31 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400。

40

【0456】

中間体 46: (1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸 4-ニトロフェニル

【化 174】

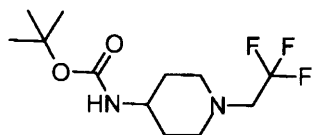


【0457】

A. (1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸 t

50

tert-ブチル
【化175】



【0458】

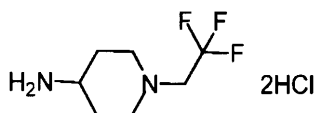
室温で、1,4-ジオキサン（3.0 mL）中、ピペリジン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル（368 mg、1.84 mmol）に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.64 mL、3.7 mmol）、次いで、トリフルオロメタンスルホン酸 2,2,2-トリフルオロエチル（512 mg、2.20 mmol）を加え、この反応物を 75 °C で 7 日間撹拌した。この混合物を濃縮し、残渣を、EtOAc：ヘキサン（1：4）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物（501 g、収率 92 %）を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.36 (s, 9 H), 1.37 (dq, J = 12, 4 Hz, 2 H), 1.64 (br d, J = 11 Hz, 2 H), 2.30 (dt, J = 11, 2 Hz, 2 H), 2.83 (br d, J = 12 Hz, 2 H), 3.09 (q, J = 10 Hz, 2 H), 3.12-3.26 (m, 1 H), 6.76 (d, J = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 283。

10

【0459】

B. 1-((2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-アミン)二塩酸塩
【化176】

20



【0460】

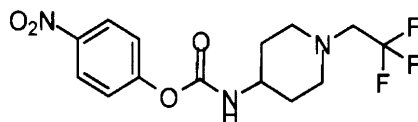
室温で、MeOH（4.4 mL）中、（1-((2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル（中間体 46 A）（0.501 g、1.78 mmol）に、ジオキサン中 4.0 M の塩酸（4.44 mL、17.8 mmol）を加え、この反応混合物を 17 時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、標題化合物（0.460 g、収率 97 %）を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.56 (br q, J = 11 Hz, 2 H), 1.85 (br d, J = 11 Hz, 2 H), 2.38-2.56 (m, 2 H), 2.90-3.08 (m, 3 H), 3.28 (br s, 2 H), 4.95 (br s, 1 H), 8.00 (br s, 3 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 183。

30

【0461】

C. (1-((2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸 4-ニトロフェニル

【化177】



40

【0462】

0 °C で、DCM（2 mL）中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル（240 mg、1.19 mmol）に、DCM（4 mL）中、1-((2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-アミン)二塩酸塩（中間体 46 B）（200 mg、0.78 mmol）および N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.42 mL、2.4 mmol）をゆっくり加えた。この反応物を一晩室温にゆっくり温めた。得られた混合物は固体材料を含んでおり、これを濾取し、乾燥させ、標題化合物（87 mg、32 %）を白色固体として得た。濾液を真空蒸発させ、残渣を、ヘキサン中 5 %～50 % EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルで

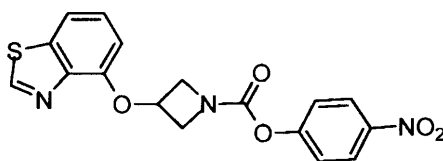
50

精製し、さらなる標題化合物（115mg、収率42%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 1.44-1.63 (m, 2 H), 1.81 (d, J = 14 Hz, 2 H), 2.42 (t, J = 11 Hz, 2 H), 2.91 (d, J = 12 Hz, 2 H), 3.08-3.22 (m, 2 H), 3.33-3.43 (m 1 H), 7.41 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.99-8.13 (m, 1 H), 8.27 (d, J = 9 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 348。

【0463】

中間体47：3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）アゼチジン-1-カルボン酸4-ニトロフェニル

【化178】



10

【0464】

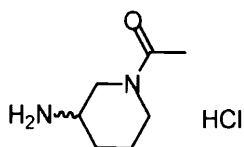
0℃で、DCM（5mL）中、クロロギ酸4-ニトロフェニル（390mg、1.94mmol）に、DCM（10mL）中、4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩（中間体28）（300mg、1.24mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.50mL、2.9mmol）をゆっくり加えた。この反応物を一晩室温にゆっくり温めた。溶媒を真空で除去し、残渣を、ヘキサン中0%~50% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（331mg、収率72%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 4.07-4.18 (m, 1 H), 4.29-4.36 (m, 1 H), 4.52-4.61 (m, 1 H), 4.70-4.79 (m, 1 H), 5.32-5.40 (m, 1 H), 6.91 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 12 Hz, 2 H), 7.78 (d, J = 12 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 12 Hz, 2 H), 9.32 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 372。

20

【0465】

中間体48：ラセミ1-（3-アミノピペリジン-1-イル）エタノン塩酸塩

【化179】

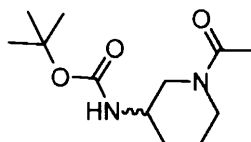


30

【0466】

A. ラセミ（1-アセチルピペリジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル

【化180】



40

【0467】

DCM（10mL）中、3-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン（400mg、2.0mmol）の溶液に、トリエチルアミン（0.50mL、3.6mmol）、次いで、塩化アセチル（0.20mL、2.8mmol）を加えた。一晩攪拌した後、反応物を濃縮し、EtOAcで希釈し、0.5N HCl水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を黄色固体として得た（330mg、収率68%）。NMRは、回転異性体の混合物を示した。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 1.20-1.34 (m, 2 H), 1.38 (s, 4.5 H), 1.40 (s, 4.5

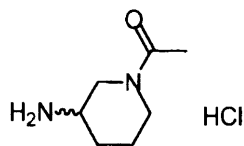
50

H), 1.62-1.71 (m, 1 H), 1.73-1.82 (m, 1 H), 1.94 (s, 1.5 H), 1.97 (s, 1.5 H), 2.87-2.96 (m, 1 H), 3.01-3.08 (m, 1 H), 3.52-3.63 (m, 1 H), 3.67-3.74 (m, 1 H), 4.13-4.17 (m, 0.5 H), 4.17-4.22 (m, 0.5 H), 6.84 (d, J = 12 Hz, 0.5 H), 6.96 (m, J = 12 Hz, 0.5 H)。

【0468】

B. ラセミ 1- (3-アミノピペリジン-1-イル) エタノン塩酸塩

【化181】



10

【0469】

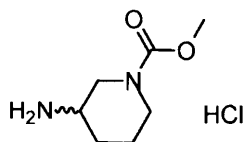
メタノール (0.5 mL) 中、(1-アセチルピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (中間体 48A) (170 mg、0.70 mmol) に、ジオキサン中 4 N の HCl (1 mL、4 mmol) を加えた。この混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、溶媒を真空で除去した。得られた残渣を、Et₂O を用いて摩砕し、標題化合物をベージュ色の固体として得た (115 mg、92%)。NMR は、回転異性体の混合物を示した。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.35-1.64 (m, 2 H), 1.70-1.77 (m, 1 H), 1.91-1.99 (m, 1 H), 2.01 (s, 3 H), 2.93-3.28 (m, 3 H), 3.67-3.83 (m, 1 H), 4.10-4.13 (m, 0.5 H), 4.14-4.17 (m, 0.5 H), 8.06 (br s, 1 H), 8.17 (br s, 1 H)。

20

【0470】

中間体 49: ラセミ 3-アミノピペリジン-1-カルボン酸メチル塩酸塩

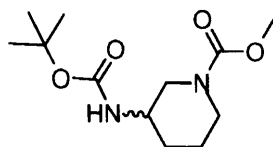
【化182】



【0471】

A. ラセミ 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸メチル

【化183】



30

【0472】

DCM (10 mL) 中、3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピペリジン (400 mg、2.0 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.50 mL、3.6 mmol)、次いで、クロロギ酸メチル (0.20 mL、2.6 mmol) を加えた。一晩攪拌した後、この反応物を濃縮し、EtOAc で希釈し、0.5 N HCl、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を白色固体として得た (502 mg、収率 97%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.27-1.35 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 1.62-1.69 (m, 1 H), 1.72-1.80 (m, 1 H), 2.74-2.83 (m, 1 H), 3.20-3.28 (m, 1 H), 3.52-3.58 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.66-3.74 (m, 1 H), 3.76-3.89 (m, 1 H), 6.85-6.91 (m, 1 H)。

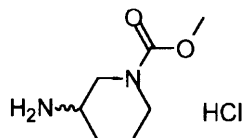
40

【0473】

B. 3-アミノピペリジン-1-カルボン酸メチル塩酸塩

50

【化 1 8 4】



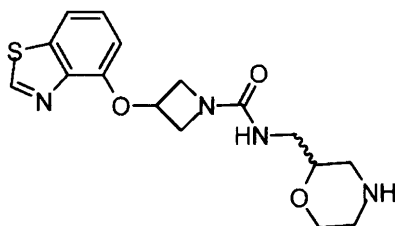
【0 4 7 4】

メタノール（0.5 mL）中、3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン-1-カルボン酸メチル（中間体49A）（100 mg、0.39 mmol）に、ジオキサン中4 NのHCl（1 mL、4 mmol）を加えた。この混合物を室温で1.5 10
時間攪拌し、溶媒を真空で除去した。得られた残渣を、Et₂Oを用いて摩砕し、標題化合物を白色固体として得た（81 mg、定量的）。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 1.36-1.59（m, 2 H），1.64-1.74（m, 1 H），1.89-1.96（m, 1 H），2.95-3.19（m, 3 H），3.56-3.65（m, 4 H），3.87-3.96（m, 1 H），8.07（br s, 2 H）。

【0 4 7 5】

中間体50：ラセミ3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）-N-（モルホリン-2-イルメチル）アゼチジン-1-カルボキサミド

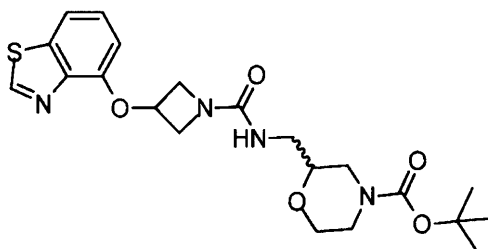
【化 1 8 5】



【0 4 7 6】

A. ラセミ2-（（3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）アゼチジン-1-カルボキサミド）メチル）モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル

【化 1 8 6】



【0 4 7 7】

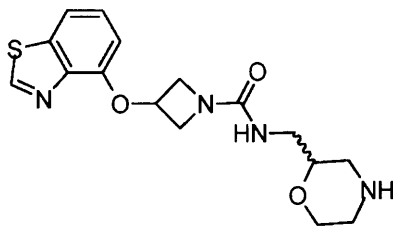
NMP（4 mL）中、2-（アミノメチル）モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル（370 mg、1.71 mmol）に、3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）アゼチジン-1-カルボン酸4-ニトロフェニル（中間体47）（250 mg、0.67 mmol）を加えた。この反応物を一晚80℃に加熱し、飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、EtOAcで抽出した（2×）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を、ヘキサン中0%～75% EtOAc-EtOH（3：1）の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物を粘稠な黄色油状物として得た（330 mg、定量的）。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 1.38（s, 9 H），2.69（s, 2 H），2.78-2.90（m, 1 H），2.99-3.12（m, 1 H），3.28-3.35（m, 2 H），3.64-3.71（m, 1 H），3.78-3.89（m, 4 H），4.29-4.35（m, 2 H），5.21-5.26（m, 1 H），6.61（t, J = 12 Hz, 1 H），6.85（d, J = 8 Hz, 1 H），7.40（t, J = 8 Hz, 1 H），7.76（d, J = 8 H 40
50

z, 1 H), 9.29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 449。

【0478】

B. ラセミ 3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (モルホリン-2-イルメチル) アゼチジン-1-カルボキサミド

【化187】



10

【0479】

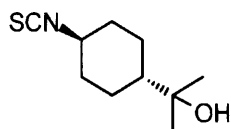
DCM (4 mL) 中、2- ((3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) アゼチジン-1-カルボキサミド) メチル) モルホリン-4-カルボン酸メチル tert-ブチル (中間体 50A) (328 mg、0.73 mmol) に、トリフルオロ酢酸 (1 mL、13 mmol) を加えた。この混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で注意深く中和した。層を分離し、水層を DCM で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を黄色の蠟として得た (48 mg、19%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.70 (s, 2 H), 2.94-2.99 (m, 2 H), 3.27-3.40 (m, 2 H), 3.66-3.72 (m, 1 H), 3.81-3.88 (m, 3 H), 4.12-4.22 (m, 1 H), 4.27-4.34 (m, 2 H), 5.19-5.25 (m, 1 H), 6.46-6.54 (m, 1 H), 6.86 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 349。

20

【0480】

中間体 51: 2- ((トランス) -4-イソチオシアナトシクロヘキシル) プロパン-2-オール

【化188】



30

【0481】

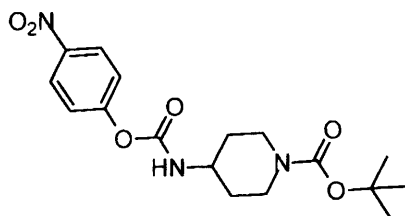
DCM (3 mL) 中、1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール (125 mg、0.701 mmol) の攪拌溶液に、DCM (2 mL) 中、2- ((トランス) -4-アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (75 mg、0.48 mmol) の溶液を加えた。2 時間後、この混合物に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL、0.72 mmol) を加えた。一晩攪拌した後、この混合物を水に注ぎ、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させおよび濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を、0% ~ 50% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (53 mg、56%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.00 (s, 6 H), 1.00-1.08 (m, 2 H), 1.12-1.20 (m, 1 H), 1.36-1.48 (m, 2 H), 1.74-1.82 (m, 2 H), 2.08-2.13 (m, 2 H), 3.64-3.73 (m, 1 H), 4.08 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H-H₂O = 182。

40

【0482】

中間体 52: 4- (((4-ニトロフェノキシ) カルボニル) アミノ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 1 8 9】



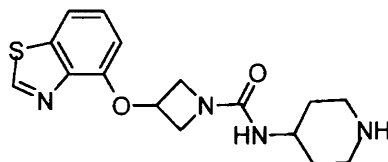
【0 4 8 3】

0℃で、DCM（5 mL）中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル（755 mg、3.74 mmol）に、DCM（10 mL）中、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（500 mg、2.50 mmol）および N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.50 mL、2.9 mmol）をゆっくり加えた。この反応物を室温にゆっくり温めた。一晚攪拌した後、溶媒を真空で除去し、残渣を、ヘキサン中 0%~50% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物を白色固体として得た（720 mg、収率 79%）。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.28-1.34 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H), 1.76-1.82 (m, 2 H), 2.77-2.90 (m, 2 H), 3.49-3.58 (m, 1 H), 3.81-3.88 (m, 2 H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.08 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H-t-Bu = 310.

【0 4 8 4】

中間体 53：3-（ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ）-N-（ピペリジン-4-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド

【化 1 9 0】



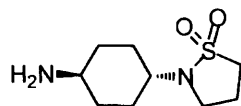
【0 4 8 5】

DCM（3 mL）中、4-（3-（ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ）アゼチジン-1-カルボキサミド）ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（実施例 96）（193 mg、0.446 mmol）に、トリフルオロ酢酸（0.5 mL、6.5 mmol）を加えた。この混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で注意深く中和し、1 N NaOH 水溶液で塩基性とした。層を分離し、水層を DCM で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を黄色固体として得た（11 mg、7%）。水層を濃縮し、得られた固体を週末にかけて DCM に懸濁させ、濾過し、濾液を濃縮し、標題化合物としてのさらなる材料を黄色固体として得た（88 mg、59%）。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.31-1.45 (m, 2 H), 1.65-1.79 (m, 2 H), 2.64-2.72 (m, 2 H), 3.29-3.35 (m, 2 H), 3.48-3.57 (m, 1 H), 3.80-3.87 (m, 2 H), 4.27-4.34 (m, 2 H), 5.19-5.24 (m, 1 H), 6.38 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 333.

【0 4 8 6】

中間体 54：2-（トランス-4-アミノシクロヘキシル）イソチアゾリジン 1, 1-ジオキシド

【化 1 9 1】

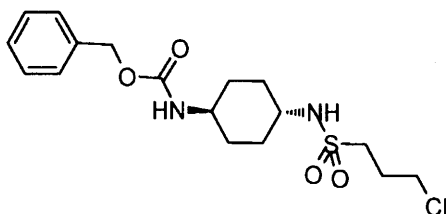


【0 4 8 7】

A. (トランス-4-(3-クロロプロピルスルホンアミド)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル

【化 1 9 2】

10



【0 4 8 8】

(トランス-4-アミノシクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル (1.01 g、4.07 mmol) を DMF (8 mL) に溶かし、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.04 g、8.02 mmol) を加えた。塩化3-クロロプロパン-1-スルホン (0.786 g、4.44 mmol) をゆっくり加え、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。水 (50 mL) を加え、沈澱した固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥させ、標題化合物 (1.42 g、収率90%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.14-1.30 (m, 2 H), 1.30-1.45 (m, 2 H), 1.99-2.14 (m, 4 H), 2.20-2.33 (m, 2 H), 3.12-3.21 (m, 2 H), 3.21-3.33 (m, 1 H), 3.41-3.53 (m, 1 H), 3.67 (t, J = 6 Hz, 2 H), 4.22 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.60 (d, J = 7 Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 7.27-7.41 (m, 5 H)。

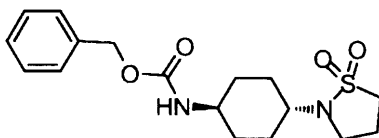
20

【0 4 8 9】

B. (トランス-4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル

30

【化 1 9 3】



【0 4 9 0】

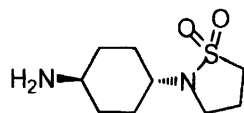
(トランス-4-(3-クロロプロピルスルホンアミド)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル (中間体54A) (1.42 g、3.65 mmol) を THF (36 mL) に溶かし、水素化ナトリウム (鉱油中60%分散物) (0.325 g、8.14 mmol) を加えた (ガスが発生)。溶液を5時間60℃に加熱した。この混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (25 mL) を加えた。これらの二層を分離し、水層を酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、40%~80%酢酸エチル/ヘプタンの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を白色固体として得た (779 mg、61%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.33 (m, 2 H), 1.50-1.67 (m, 2 H), 1.92-2.03 (m, 2 H), 2.09 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.27-2.39 (m, 2 H), 3.12 (t, J = 8 Hz, 2 H), 3.26 (t, J = 7 Hz, 2 H), 3.36-3.55 (m, 2 H), 4.62 (d, J = 7 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 7.28-7.41 (m, 5 H)。

40

50

【0491】

C. 2-（トランス-4-アミノシクロヘキシル）イソチアゾリジン1, 1-ジオキシド
【化194】



【0492】

窒素雰囲気下、触媒を湿らせるために十分なメタノールを用い、（トランス-4-（1, 1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル）シクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル（中間体54B）（0.779 g、2.21 mmol）にパラジウム炭素（233 mg、2.21 mmol）を加えた。反応容器に水素バルーンを取り付け、この容器を繰り返し排気し、水素でパージした後、水素雰囲気下で2時間攪拌した。この容器を繰り返し排気し、窒素でパージし、セライト（登録商標）で濾過し、濃縮し、標題化合物（497 mg、定量的）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.03-1.19 (m, 2 H), 1.40-1.58 (m, 2 H), 1.67-1.87 (m, 4 H), 2.13-2.24 (m, 2 H), 3.06-3.26 (m, 8 H).

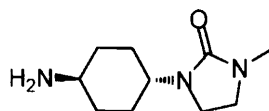
10

【0493】

中間体55：1-（トランス-4-アミノシクロヘキシル）-3-メチルイミダゾリジン-2-オン

【化195】

20

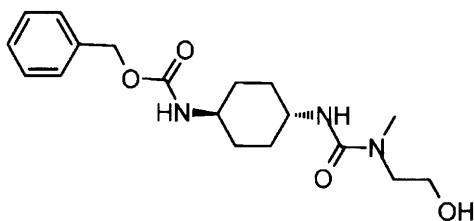


【0494】

A. （トランス-4-（3-（2-ヒドロキシエチル）-3-メチルウレイド）シクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル

【化196】

30



【0495】

トルエン（20 mL）に懸濁させたトランス-4-（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）シクロヘキサノカルボン酸（2.43 g、8.76 mmol）に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（2.30 g、17.8 mmol）、次いで、ジフェニルホスホリルアジド（2.68 g、9.74 mmol）を加えた。この混合物を60分間100℃に加熱し、2-（メチルアミノ）エタノール（795 mg、10.6 mmol）を加えた。75分後、この混合物を室温に冷却し、水（100 mL）およびブライン（20 mL）で洗浄し、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、酢酸エチル中10%イソプロパノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を白色固体として得た（1.86 g、61%）。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.14-1.30 (m, 5 H), 1.69-1.86 (m, 5 H), 2.79 (s, 3 H), 3.15-3.26 (m, 3 H), 3.40-3.50 (m, 2 H), 4.72 (t, J = 5 Hz, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 5.88 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.26-7.41 (m, 4 H).

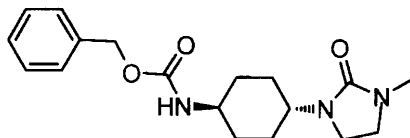
40

50

【0496】

B. (トランス-4-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル

【化197】



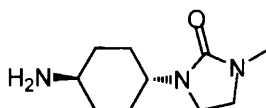
【0497】

(トランス-4-(3-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチルウレイド)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル(中間体55A)(1.86g、5.32mmol)をTHF(20mL)に溶かし、0℃に冷却した。カリウムtert-ブトキシド(1.49g、13.3mmol)、次いで、塩化p-トルエンスルホニル(1.23g、6.44mmol)を加えた。この混合物を室温にゆっくり温め、一晚攪拌した。水(100mL)およびブライン(20mL)を加え、この混合物を酢酸エチル(4×20mL)で抽出した。合わせた有機液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチルで溶出し、標題化合物を白色固体として得た(1.19g、67%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (qd, J = 13, 3 Hz, 2 H), 1.42-1.57 (m, 2 H), 1.75 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.00-2.12 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 3.21-3.28 (m, 4 H), 3.38-3.52 (m, 1 H), 3.65-3.79 (m, 1 H), 4.70 (d, J = 7 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 7.28-7.40 (m, 5 H)。

【0498】

C. 1-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン

【化198】



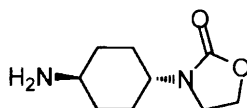
【0499】

窒素雰囲気下、触媒を湿らせるために十分なメタノールを用い、(トランス-4-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル(中間体55B)(402mg、1.21mmol)に、パラジウム炭素(130mg、0.22mmol)を加えた。反応容器に水素バルーンを取り付け、この容器を繰り返し排気し、水素でパージした後、水素雰囲気下で2時間攪拌した。この容器を繰り返し排気し、窒素でパージし、セライト(登録商標)で濾過し、濃縮し、標題化合物(244mg、定量的)を無色の薄膜として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.06-1.21 (m, 2 H), 1.35-1.49 (m, 2 H), 1.49-1.58 (m, 2 H), 1.81 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.53-2.57 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 3.18 (s, 4 H), 3.40-3.45 (m, 1 H)。

【0500】

中間体56: 3-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)オキサゾリジン-2-オン

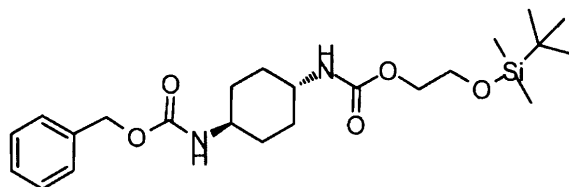
【化199】



【0501】

A. (2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル トランス-シクロヘキサン-1,4-ジイルジカルバミン酸ベンジル

【化 2 0 0】



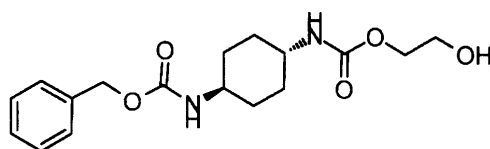
【0 5 0 2】

DCM (12 mL) 中、2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エタノール (1.08 g、6.11 mmol) に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.55 g、12.0 mmol)、次いで、トリホスゲン (602 mg、2.03 mmol) を加えた。60 分後、この混合物を濃縮し、残渣を DMF (8 mL) 中、(トランス-4-アミノシクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル (1.02 g、4.10 mmol) の懸濁液にゆっくり加えた。一晩攪拌した後、この混合物を水 (100 mL) に注ぎ、沈澱した固体を濾取し、水で洗浄し、乾燥させた。材料を、20%~40% 酢酸エチル/ヘプタンの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を白色固体として得た (680 mg、37%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.02 (s, 6 H), 0.83 (s, 9 H), 1.18 (t, J = 9 Hz, 4 H), 1.68-1.83 (m, 4 H), 3.11-3.24 (m, 2 H), 3.64-3.75 (m, 2 H), 3.94 (t, J = 5 Hz, 2 H), 4.97 (s, 2 H), 7.04 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.24-7.39 (m, 5 H)。

【0 5 0 3】

B. トランス-シクロヘキサ-1,4-ジイルジカルバミン酸ベンジル (2-ヒドロキシエチル)

【化 2 0 1】



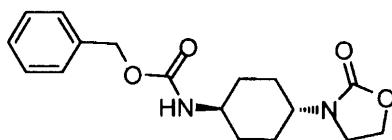
【0 5 0 4】

THF (4 mL) 中、トランス-シクロヘキサ-1,4-ジイルジカルバミン酸ベンジル (2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル) (中間体 56A) (900 mg、2.00 mmol) に、THF 中 1.0 M の TBAF (4.0 mL、4.0 mmol) を加えた。2 時間後、水 (100 mL) を加え、この混合物を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、50%~90% 酢酸エチル/ヘプタンの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を白色固体として得た (507 mg、76%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.10-1.29 (m, 4 H), 1.69-1.88 (m, 4 H), 3.19 (br s, 2 H), 3.47-3.55 (m, 2 H), 3.92 (t, J = 5 Hz, 2 H), 4.68 (t, J = 5 Hz, 1 H), 4.99 (s, 2 H), 7.05 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.25-7.41 (m, 5 H)。

【0 5 0 5】

C. (トランス-4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル

【化 2 0 2】



【0 5 0 6】

10

20

30

40

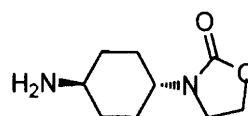
50

トランス-シクロヘキサン-1, 4-ジイルジカルバミン酸ベンジル (2-ヒドロキシエチル) (中間体 56B) (507 mg、1.51 mmol) を THF (9 mL) に溶かし、0℃に冷却した。カリウム *tert*-ブトキシド (423 mg、3.77 mmol)、次いで、塩化 *p*-トルエンスルホン (345 mg、1.81 mmol) を加えた。この混合物を室温にゆっくり温め、3日攪拌した。水 (50 mL) を加え、この混合物を酢酸エチル (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、50%~90%酢酸エチル/ヘプタンの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を白色固体として得た (346 mg、72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (qd, J = 13, 3 Hz, 2 H), 1.45-1.60 (m, 2 H), 1.60-1.72 (m, 2 H), 1.87 (d, J = 12 Hz, 2 H), 3.20-3.31 (m, 1 H), 3.36-3.42 (m, 1 H), 3.47 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.23 (t, J = 8 Hz, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 7.22 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.27-7.44 (m, 5 H)。

【0507】

D. 3-(トランス-4-アミノシクロヘキシル) オキサゾリジン-2-オン

【化203】



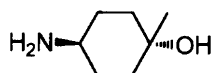
【0508】

窒素雰囲気下、触媒を湿らせるために十分なメタノールを用い、(トランス-4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル (中間体 56C) (346 mg、1.09 mmol) に、パラジウム炭素 (123 mg、0.12 mmol) を加えた。反応容器に水素バルーンを取り付け、この容器を繰り返し排気し、水素でパージした後、水素雰囲気下で一晩攪拌した。この容器を繰り返し排気し、窒素でパージし、セライト (登録商標) で濾過し、濃縮し、標題化合物 (197 mg、99%) を無色のゲルとして得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.03-1.19 (m, 2 H), 1.38-1.55 (m, 2 H), 1.62 (d, J = 11 Hz, 2 H), 1.81 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.52-2.63 (m, 1 H), 3.34-3.42 (m, 1 H), 3.42-3.52 (m, 2 H), 4.16-4.31 (m, 2 H)。

【0509】

中間体 57: トランス-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール

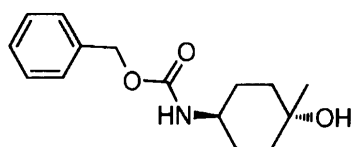
【化204】



【0510】

A. (トランス-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル

【化205】



【0511】

塩化セリウム (III) 七水和物 (3.12 g、8.39 mmol) を 140℃、高真空下で 60 分間乾燥させた後、一晩減圧下で維持しながら室温に冷却した。固体を窒素雰囲気下に置き、THF (16 mL) を加えた。このスラリーを 90 分間攪拌した後、-78℃に冷却した。ジエチルエーテル中メチルリチウムの 1.6 M 溶液 (5.10 mL、8.16 mmol) を加えた。60 分後、THF (5 mL) 中、(4-オキソシクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル (1.00 g、4.05 mmol) を加えた。2 時間後、この

10

20

30

40

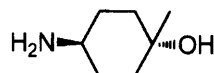
50

混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（50 mL）および水（50 mL）に注いだ。得られた混合物を酢酸エチル（3 × 20 mL）で抽出し、合わせた有機液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、40%～70%酢酸エチルーヘプタンの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を白色固体として得た（524 mg、49%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.31 (m, 4 H), 1.33-1.46 (m, 2 H), 1.46-1.69 (m, 4 H), 1.88-2.02 (m, 2 H), 3.57-3.72 (m, 1 H), 4.70 (br s, 1 H), 5.09 (br s, 2 H), 7.28-7.43 (m, 5 H)。

【0512】

B. トランス-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール

【化206】



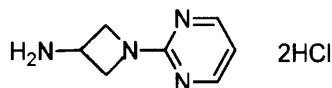
【0513】

窒素雰囲気下、触媒を湿らせるために十分なメタノールを用い、（トランス-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル（中間体57A）（524 mg、1.99 mmol）に、パラジウム炭素（217 mg、0.20 mmol）を加えた。反応容器に水素バルーンを取り付け、この容器を繰り返し排気し、水素でパージした後、水素雰囲気下で1時間攪拌した。この容器を繰り返し排気し、窒素でパージし、セライト（登録商標）で濾過し、濃縮し、標題化合物（257 mg、定量的）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.08 (s, 3 H), 1.09-1.19 (m, 2 H), 1.26-1.38 (m, 2 H), 1.45-1.56 (m, 2 H), 1.59-1.72 (m, 2 H), 2.59-2.66 (m, 1 H)。

【0514】

中間体58：1-（ピリミジン-2-イル）アゼチジン-3-アミン二塩酸塩

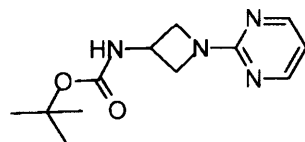
【化207】



【0515】

A. （1-（ピリミジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル

【化208】



【0516】

NMP（2 mL）中、アゼチジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル塩酸塩（209 mg、1.00 mmol）が入ったマイクロ波反応バイアルに、2-クロロピリミジン（115 mg、1.00 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.35 mL、2.00 mmol）を加えた。この混合物をマイクロ波（130℃）にて2.5時間加熱し、冷却し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC（改質剤としてNH₄OH）にロードし、標題化合物を淡黄色固体として得た（147 mg、収率59%）。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.45 (s, 9 H), 3.93 (dd, J = 9, 5 Hz, 2 H), 4.36 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.42-4.57 (m, 1 H), 6.67 (t, J = 5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 251。

【0517】

B. 1-（ピリミジン-2-イル）アゼチジン-3-アミン二塩酸塩

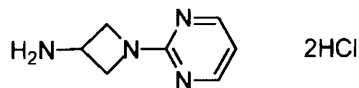
10

20

30

40

【化 2 0 9】



【0 5 1 8】

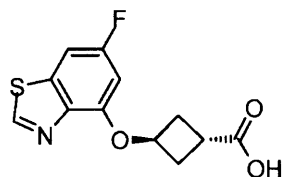
MeOH (2 mL) 中、(1-(ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(中間体58A) (145 mg、0.51 mmol) に、ジオキサン中4NのHCl (4 mL、16 mmol) を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を淡黄色固体として得た (160 mg、定量的)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.32-4.40 (m, 1 H), 4.40-4.46 (m, 2 H), 4.72 (dd, J = 11, 8 Hz, 2 H), 7.07 (t, J = 5 Hz, 1 H), 8.65 (d, J = 5 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 151。

10

【0 5 1 9】

中間体59：(トランス)-3-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸

【化 2 1 0】

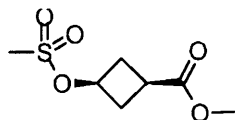


20

【0 5 2 0】

A. (シス)-3-(メチルスルホニル)オキシシクロブタンカルボン酸メチル

【化 2 1 1】



【0 5 2 1】

30

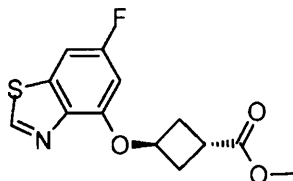
0℃で、(シス)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (2.00 g、15.4 mmol) のDCM (20 mL) 溶液に、トリエチルアミン (4.71 mL、33.8 mmol)、次いで、塩化メタンスルホニル (1.94 g、17.0 mmol) を加えた。3時間後、この混合物を室温に温めた。1時間後、沈澱を濾去し、濾液を真空濃縮し、得られた残渣を、10%~60% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (3.01 g、94%) を無色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.55-2.65 (m, 2 H), 2.68-2.82 (m, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.90-5.01 (m, 1 H)。

【0 5 2 2】

B. (トランス)-3-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシシクロブタンカルボン酸メチル

40

【化 2 1 2】



【0 5 2 3】

DMF (7.5 mL) 中、6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-オール (400

50

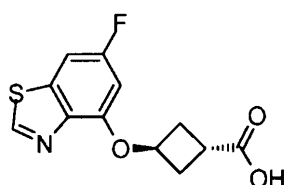
mg、2.36 mmol)、(シス)-3-((メチルスルホニル)オキシ)シクロブタンカルボン酸メチル(中間体59A)(492 mg、2.36 mmol)および炭酸セシウム(924 mg、2.84 mmol)の混合物を85℃で攪拌した。一晩攪拌した後、この反応物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチル(3×)で抽出し、合わせた有機液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を、10%~60% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(370 mg、56%)を粘稠な油状物として得、これはゆっくり固化した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.57-2.69 (m, 2 H), 2.80-2.91 (m, 2 H), 3.25-3.33 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 5.14 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.12 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 282.

10

【0524】

C. (トランス)-3-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸

【化213】



20

【0525】

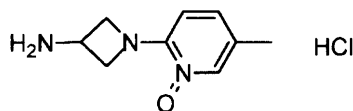
THF (6 mL) および水 (2 mL) 中、(トランス)-3-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシシクロブタンカルボン酸メチル(中間体59B)(680 mg、2.42 mmol)の溶液に、LiOH (116 mg、4.80 mmol)を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒の一部を真空で除去し、EtOAcと水とで分液した。水層を分離し、クエン酸水溶液を添加してpH=4に調整した後、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、標題化合物(582 mg、90%)を淡黄褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.57-2.69 (m, 2 H), 2.80-2.95 (m, 2 H), 3.19-3.31 (m, 1 H), 5.01-5.24 (m, 1 H), 6.73 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 7 Hz, 1 H), 8.90-9.31 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 268.

30

【0526】

中間体60: 2-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-5-メチルピリジン1-オキシド塩酸塩

【化214】

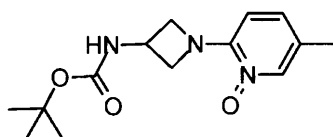


【0527】

40

A. 2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アゼチジン-1-イル)-5-メチルピリジン1-オキシド

【化215】



【0528】

エタノール(8 mL)中、アゼチジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル塩酸塩

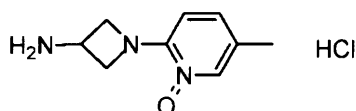
50

(522 mg、2.5 mmol)が入ったマイクロ波反応バイアルに、2-クロロ-5-メチルピリジン1-オキシド(359 mg、2.5 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.87 mL、5.0 mmol)を加えた。この混合物をマイクロ波にて120℃で2時間加熱し、冷却した後、追加(2.5 mmol)のアゼチジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル塩酸塩およびN,N-ジイソプロピルエチルアミンの両方を加えた。この混合物をマイクロ波にて125℃で3時間加熱し、冷却し、濃縮した。得られた残渣を、0%~40% MeOH-DCMの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(335 mg、31%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.47 (s, 9 H), 2.24 (s, 3 H), 3.67-3.83 (m, 2 H), 4.00-4.06 (m, 2 H), 4.44-4.54 (m, 1 H), 6.66 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 280。

10

【0529】

B. 2-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-5-メチルピリジン1-オキシド塩酸塩【化216】



【0530】

MeOH (3 mL) 中、2-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アゼチジン-1-イル)-5-メチルピリジン1-オキシド(中間体60A)(330 mg、1.18 mmol)に、ジオキサン中4NのHCl(0.3 mL、1.2 mmol)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、溶媒を真空中で除去し、標題化合物を白色固体として得た(310 mg、定量的)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.32 (s, 3 H), 4.28-4.40 (m, 1 H), 4.57 (dd, J = 11, 4 Hz, 2 H), 4.83-4.89 (m, 2 H), 7.00 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J = 9, 2 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 180。

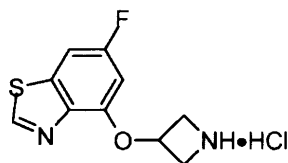
20

【0531】

中間体61: 4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-フルオロベンゾ[d]チアゾール塩酸塩

【化217】

30

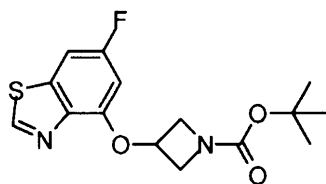


【0532】

A. 3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化218】

40



【0533】

DMF (19 mL) 中、3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体1)(2.67 g、10.6 mmol)および6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-オール(1.50 g、8.87 mmol)の攪拌溶液に、炭酸セシウム(3.47 g、10.6 mmol)を加えた。この混合物を一晩85℃に加熱し、水に注ぎ、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し

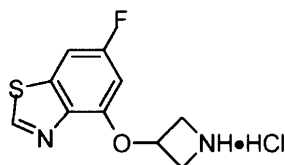
50

、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残った材料を、20%～70% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物にはメシラート出発材料が混入していた。この材料を、5%～60% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (1.30 g、45%) を無色の泡沫として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.48 (s, 9 H), 4.12 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 4.41-4.50 (m, 2 H), 5.21-5.32 (m, 1 H), 6.74 (dd, $J = 11$, 2 Hz, 1 H), 7.48 (dd, $J = 8$, 2 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M} + \text{H} = 325$ 。

【0534】

B. 4- (アゼチジン-3-イルオキシ) -6-フルオロベンゾ [d] チアゾール塩酸塩
【化219】

10



【0535】

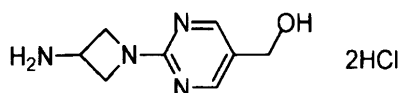
DCM (6 mL) 中、3- ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体61A) (1.30 g、4.01 mmol) に、ジオキサン中4 MのHCl (12 mL、48 mmol) を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を灰白色固体として得た (1.26 g、定量的)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.33 (dd, $J = 12$, 4 Hz, 2 H), 4.67 (dd, $J = 12$, 7 Hz, 2 H), 5.44-5.51 (m, 1 H), 6.88 (dd, $J = 10$, 2 Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J = 8$, 2 Hz, 1 H), 9.25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M} + \text{H} = 225$ 。

20

【0536】

中間体62: (2- (3-アミノアゼチジン-1-イル) ピリミジン-5-イル) メタノール二塩酸塩

【化220】

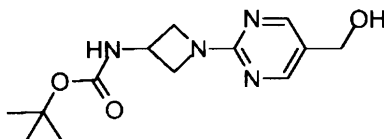


30

【0537】

A. (1- (5- (ヒドロキシメチル) ピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル

【化221】



【0538】

アセトニトリル (10 mL) 中、アゼチジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル塩酸塩 (433 mg、2.1 mmol) が入ったマイクロ波反応バイアルに、(2-クロロピリミジン-5-イル) メタノール (300 mg、2.1 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.8 mL、10 mmol) を加えた。この混合物をマイクロ波にて130 ° で3時間加熱し、冷却し、濃縮した。得られた残渣を、ヘキサン中30%～100% EtOAc: EtOH (3:1) の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (415 mg、71%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.47 (s, 9 H), 3.96 (dd, $J = 9$, 6 Hz, 2 H), 4.38 (t, $J = 8$ Hz, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.48-4.57 (m, 1 H), 8.34 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M} + \text{H} = 281$ 。

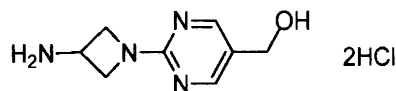
40

【0539】

50

B. (2-(3-アミノアゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)メタノール二塩酸塩

【化222】



【0540】

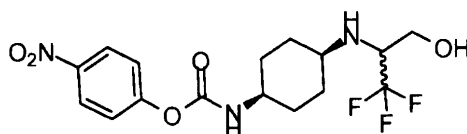
DCM (6 mL) 中、(1-(5-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (中間体 62A) (410 mg、1.46 mmol) に、ジオキサン中 4 N の HCl (6 mL、24 mmol) を加えた。この混合物を室温で 3 時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を淡黄色固体として得た (382 mg、定量的)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.31-4.51 (m, 3 H), 4.61 (s, 2 H), 4.71-4.79 (m, 2 H), 8.64 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 181。

10

【0541】

中間体 63: ラセミ ((シス)-4-((1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバミン酸 4-ニトロフェニル

【化223】

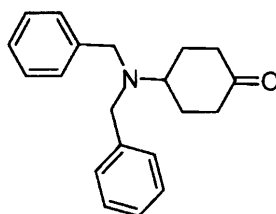


20

【0542】

A. 4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサノン

【化224】



30

【0543】

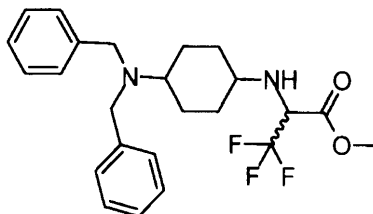
-78℃に冷却した塩化オキサリル (9.1 mL、104 mmol) の DCM (160 mL) 溶液に、DCM (16 mL) 中、DMSO (14.5 mL、2.04 mmol) の溶液を 15 分かけて滴下し、この期間、反応物を -68℃より低く維持した。15 分後、(トランス)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサノール (20 g、67.7 mmol) の DCM (100 mL) 溶液を 15 分滴下し、この期間、温度を -68℃より低く維持した。30 分後、15 分かけてトリエチルアミン (30 mL、215 mmol) を加え、この期間、温度を -70℃より低く維持した。1 時間後、この反応物を -3℃に温め、ジエチルエーテル (500 mL) で希釈し、1:1 ブライン: 水 (2×250 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ヘプタン (50 mL) で希釈し、再び濃縮して残留する DCM を除去した。残渣を、ヘプタン (50 mL) を用いて摩砕し、0℃で 1 時間熟成し、生じた固体を濾取し、ヘプタンで洗浄し、乾燥させ、標題化合物を灰白色固体として得た (17.9 g、90%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.73-1.88 (m, 2 H), 2.06 (dd, J = 10, 3 Hz, 2 H), 2.13-2.23 (m, 2 H), 2.25-2.37 (m, 2 H), 2.87-2.99 (m, 1 H), 3.61 (s, 4 H), 7.15-7.24 (m, 2 H), 7.27-7.33 (m, 4 H), 7.34-7.41 (m, 4 H)。

40

【0544】

B. ラセミ 2-((4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3,3,3-トリフルオロプロパン酸メチル

【化 2 2 5】



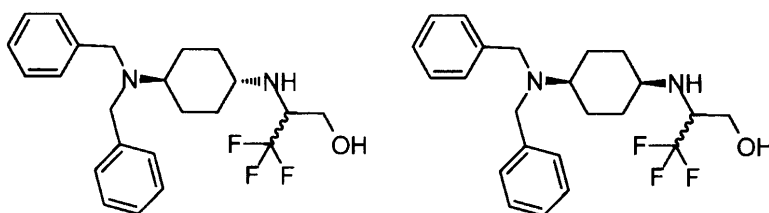
【0 5 4 5】

室温で、1, 2-ジクロロエタン (21 mL) 中、4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサノン (中間体 6 3 A) (1.24 g、4.24 mmol) に、2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロパン酸メチル塩酸塩 (820 mg、4.24 mmol) を加え、5 分間攪拌した後、4 Å モレキュラーシーブス (10 g) を加えた。2 時間後、重炭酸ナトリウム (356 mg、4.24 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.898 g、4.24 mmol) を加え、この反応混合物を週末にわたって攪拌した。この反応混合物を濾過し、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機液をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、2:3 EtOAc:ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (730 mg、収率 40%) をシスおよびトランス異性体の混合物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.98-1.20 (m, 2 H), 1.31-2.01 (m, 6 H), 2.37-2.47 (m, 1 H), 2.48-2.58 (m, 1 H), 2.75 (br s, 1 H), 3.59 (s, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 3.74-3.84 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 7.19-7.25 (m, 2 H), 7.27-7.33 (m, 4 H), 7.34-7.42 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 435.

【0 5 4 6】

C. ラセミ 2-((トランス)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-オールおよび 2-((シス)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-オール

【化 2 2 6】



【0 5 4 7】

THF (10 mL) 中、2-((4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン酸メチル (中間体 6 3 B) (690 mg、1.59 mmol) に、ジエチルエーテル中 1 M の水素化リチウムアルミニウム (2.1 mL、2.1 mmol) を加えた。30 分後、この混合物を水の滴下で急冷し、15 分間攪拌し、EtOAc で希釈した。二層間で分液した後、水層に 1 N NaOH を加え、これをさらに EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣を、ヘキサン中 5%~40% EtOAc で溶出するシリカゲルで精製し、2-((トランス)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-オールを白色固体として (284 mg、44%) および 2-((シス)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-オールを白色固体として (317 mg、49%) 得た。

【0 5 4 8】

10

20

30

40

50

2-((trans)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.35 (t, $J = 13$ Hz, 2 H), 1.60 (d, $J = 11$ Hz, 2 H), 1.72-1.94 (m, 4 H), 2.39-2.54 (m, 1 H), 2.94 (br s, 1 H), 3.17 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 3.55-3.69 (m, 5 H), 3.78 (dd, $J = 12$, 4 Hz, 1 H), 7.13-7.20 (m, 2 H), 7.26 (t, $J = 7$ Hz, 4 H), 7.35 (d, $J = 7$ Hz, 4 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 407$ 。

【0549】

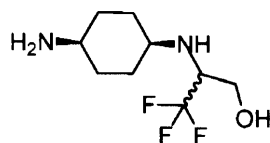
2-((cis)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.89-1.11 (m, 2 H), 1.37-1.58 (m, 2 H), 1.80-2.00 (m, 4 H), 2.37-2.66 (m, 2 H), 3.17-3.25 (m, 1 H), 3.52-3.67 (m, 5 H), 3.75 (dd, $J = 12$, 4 Hz, 1 H), 7.13-7.21 (m, 2 H), 7.21-7.29 (m, 4 H), 7.29-7.40 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 407$ 。GADR の LCMS であって、ノートのものではない。

【0550】

D. ラセミ 2-((cis)-4-(4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール

【化227】



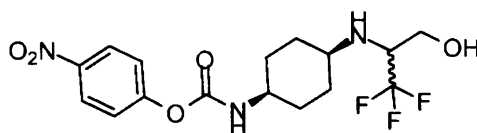
【0551】

2-((cis)-4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール (中間体 63C) (0.31 g、0.76 mmol) および 20 重量%のパールマン触媒 (53.6 mg、0.076 mmol) をエタノール (20 mL) 中で攪拌し、パール装置にて水素でパージした後、40 psi の水素雰囲気下で一晩振盪した。この反応物を窒素でパージし、セライト (登録商標) パッドで濾過し、酢酸エチルですすいだ。濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物を無色の油状物として得た (166 mg、96%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.03-1.26 (m, 4 H), 1.80-2.13 (m, 4 H), 2.57-2.69 (m, 2 H), 3.22-3.34 (m, 1 H), 3.60-3.67 (m, 1 H), 3.72-3.95 (m, 1 H)。

【0552】

E. ラセミ ((cis)-4-((1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバミン酸 4-ニトロフェニル

【化228】



【0553】

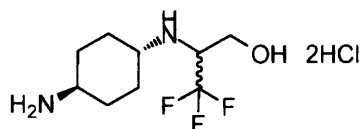
0℃で、アセトニトリル (2 mL) 中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (122 mg、0.604 mmol) に、アセトニトリル (2 mL) 中、2-((cis)-4-(4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール (中間体 63D) (130 mg、0.575 mmol) をゆっくり加えた。1 時間後、重炭酸ナトリウム (97 mg、1.2 mmol) を加え、この混合物を室温に温めた。一晩攪拌した後、溶媒を真空で除去し、残渣を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣に少量の DCM を加え、生じた固体を濾取し、標題化合物を白色固体として得た (163 mg、収率 73%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.90-1.35 (m, 4 H), 1.75-2.01 (m, 4 H), 2.44-2.54 (m, 3 H), 3.16-3.30 (m, 2 H)

, 3.43-3.57 (m, 1 H), 3.62-3.69 (m, 1 H), 4.97 (br s, 1 H), 7.40 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.26 (d, J = 9 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 392。

【0554】

中間体64：ラセミ2-(((トランス) -4-アミノシクロヘキシル) アミノ) -3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-オール二塩酸塩

【化229】

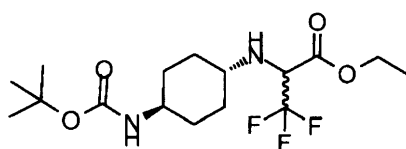


10

【0555】

A. ラセミ2-(((トランス) -4-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) -3, 3, 3-トリフルオロプロパン酸エチル

【化230】



【0556】

室温で、1, 2-ジクロロエタン (23 mL) 中、3, 3, 3-トリフルオロ-2-オキソプロパン酸エチル (1.02 g、5.13 mmol) に、((トランス) -4-アミノシクロヘキシル) カルバミン酸 tert-ブチル (1.00 g、4.67 mmol) を加え、5分間攪拌した後、酢酸 (14 mg、0.23 mmol) および4 Åモレキュラーシーブス (8 g) を加えた。2時間後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.989 g、4.67 mmol) を加え、この反応混合物を一晩攪拌した。この反応混合物を濾過し、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機液をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、10%~60% EtOAc-ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (87 mg、収率5%) を得た。¹H NMR (400 MHz, C D₃OD) δ 1.31 (d, J = 10 Hz, 2 H), 1.38 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 1.59-1.72 (m, 2 H), 1.73-1.84 (m, 2 H), 2.00 (d, J = 11 Hz, 2 H), 3.31-3.46 (m, 2 H), 3.59 (t, J = 5 Hz, 1 H), 4.42 (q, J = 7 Hz, 2 H)。

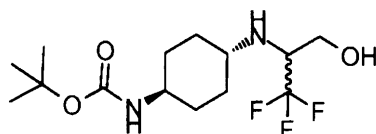
20

30

【0557】

B. ラセミカルバミン酸 ((トランス) -4-((1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) tert-ブチル

【化231】



40

【0558】

0℃で、THF (1.5 mL) 中、2-(((トランス) -4-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) -3, 3, 3-トリフルオロプロパン酸エチル (中間体64A) (87 mg、0.24 mmol) に、ジエチルエーテル中1Mの水素化リチウムアルミニウム (0.31 mL、0.31 mmol) を加えた。1時間後、この反応物を水、次いで、1N NaOH水溶液で注意深く急冷した。この混合物をEtOAcに取り、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、残渣を、ヘキサン中10%~70% EtOAcで溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物を白色固体として得た (84 mg、

50

定量的)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.08-1.30 (m, 4 H), 1.45 (s, 9 H), 1.83-2.03 (m, 4 H), 2.51-2.68 (m, 1 H), 3.21-3.32 (m, 2 H), 3.62 (dd, $J = 12, 6$ Hz, 1 H), 3.77 (d, $J = 4$ Hz, 1 H)。

【0559】

C. ラセミ 2-(((トランス) -4-アミノシクロヘキシル) アミノ) -3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-オール二塩酸塩

【化232】



10

【0560】

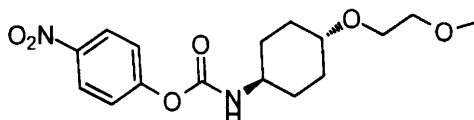
DCM (2 mL) 中、(((トランス) -4-((1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) カルバミン酸 tert-ブチル (中間体 64B) (85 mg、0.26 mmol) に、ジオキサン中 4 N の HCl (2 mL、8 mmol) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物 (79 mg、定量的) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.50-1.83 (m, 4 H), 2.15-2.28 (m, 2 H), 2.30-2.41 (m, 2 H), 3.15-3.25 (m, 1 H), 3.42-3.53 (m, 1 H), 3.55-3.61 (m, 1 H), 3.65-3.72 (m, 2 H), 3.74-3.80 (m, 1 H), 3.98-4.15 (m, 2 H), 4.36-4.52 (m, 1 H)。

20

【0561】

中間体 65: (((トランス) -4-((2-メトキシエトキシ) シクロヘキシル) カルバミン酸 4-ニトロフェニル

【化233】



30

【0562】

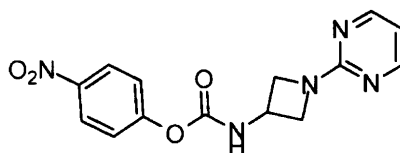
0℃で、アセトニトリル (5 mL) 中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (326 mg、1.62 mmol) に、アセトニトリル (5 mL) 中、(((トランス) -4-((2-メトキシエトキシ) シクロヘキサンアミン (中間体 39) (200 mg、1.15 mmol) をゆっくり加えた。30 分後、重炭酸ナトリウム (194 mg、2.31 mmol) を加え、この混合物を室温に温めた。1 時間後、溶媒を真空で除去し、残渣を、ヘキサン中 0% ~ 60% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物を白色固体として得た (280 mg、72%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.15-1.32 (m, 4 H), 1.82-1.89 (m, 2 H), 1.90-2.03 (m, 2 H), 2.51 (dt, $J = 4, 2$ Hz, 1 H), 3.21-3.24 (m, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.39-3.45 (m, 2 H), 3.49-3.56 (m, 2 H), 7.36-7.43 (m, 2 H), 8.04 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.24-8.31 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 339$ 。

40

【0563】

中間体 66: (1-((ピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) カルバミン酸 4-ニトロフェニル

【化234】



50

【0564】

0℃で、アセトニトリル（2 mL）中、クロロギ酸4-ニトロフェニル（172 mg、0.853 mmol）に、アセトニトリル（2 mL）中、1-（ピリミジン-2-イル）アゼチジン-3-アミン二塩酸塩（中間体58）（136 mg、0.61 mmol）をゆっくり加えた。30分後、ピリジン（145 mg、1.83 mmol）を加え、この混合物を室温に温めた。1時間後、溶媒を真空で除去し、残渣を、ヘキサン中0%~60% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物を白色固体として得た（86 mg、45%）。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 4.00 (dd, J = 9, 6 Hz, 2 H), 4.26-4.40 (m, 2 H), 4.48-4.60 (m, 1 H), 6.71 (t, J = 5 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.28 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.34-8.42 (m, 2 H), 8.79 (d, J = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 316。

10

【0565】

中間体67：（シス）-3-アミノ-1-メチルシクロブタノール塩酸塩

【化235】

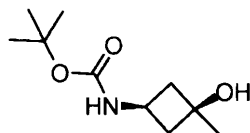


【0566】

A. （シス）-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル）カルバミン酸tert-ブチル

20

【化236】



【0567】

塩化セリウム（III）七水和物（10.06 g、27.0 mmol）を高真空下、140℃で17時間乾燥させた後、真空下に留めながら室温に冷却した。この固体を窒素雰囲気下に置き、0℃に冷却し、THF（60 mL）を加えた。氷浴を外し、このスラリーを1時間攪拌した後、-78℃に冷却した。ジエチルエーテル中メチルリチウムの1.6 Mの溶液（16.9 mL、27.0 mmol）を、温度を-70℃より低く維持する速度で加えた。90分後、THF（15 mL）中、（3-オキソシクロブチル）カルバミン酸tert-ブチル（2.50 g、13.5 mmol）を、温度を-70℃より低く維持する速度で加えた。3時間後、この混合物を室温にゆっくり温めた。一晩攪拌した後、この混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（100 mL）および水（100 mL）に注ぎ、10分攪拌し、濾過した。濾液を酢酸エチル（2×）で抽出し、合わせた有機液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、20%~100%酢酸エチル-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を無色の固体として得た（1.05 g、39%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (s, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 1.98 (td, J = 9, 3 Hz, 2 H), 2.46-2.54 (m, 2 H), 3.72 (quin, J = 8 Hz, 1 H), 4.68 (br s, 1 H)。

30

40

【0568】

B. （シス）-3-アミノ-1-メチルシクロブタノール塩酸塩

【化237】



【0569】

メタノール（18.45 mL）中、（シス）-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル

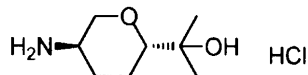
50

ル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (中間体 67B) (1.04 g、5.17 mmol) に、ジオキサン中 4N の HCl (5.81 mL、23.3 mmol) を加えた。この混合物を一晩攪拌し、さらなるジオキサン中 4N の HCl (1.30 mL、5.17 mmol) を加え、3 時間後、溶媒を真空で除去した。得られた残渣を再溶解させ、ジオキサンおよびジエチルエーテルの両方で濃縮し、標題化合物 (786 mg、99%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.14-1.24 (m, 3 H), 1.88 (t, J = 10 Hz, 2 H), 2.10-2.20 (m, 2 H), 3.42-3.55 (m, 1 H), 4.85 (s, 1 H)。

【0570】

中間体 68: ラセミ 2-((トランス)-5-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) プロパン-2-オール塩酸塩

【化 238】



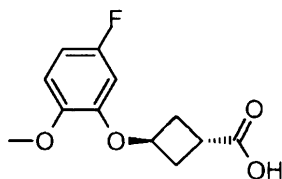
【0571】

N₂ 雰囲気下、2-((トランス)-5-(ジベンジルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) プロパン-2-オール (中間体 34I) (265 mg、0.781 mmol) および EtOH (7 mL) に、20% 水酸化パラジウム (137 mg、0.195 mmol) を加え、容器を排気し、N₂ でフラッシュした後、40 psi の H₂ 下で 24 時間攪拌した。容器を排気し、N₂ でフラッシュし、この混合物をセライト (登録商標) パッドで濾過し、EtOH および EtOAc ですすいだ。この濾液に、ジオキサン中 4N の HCl (1 mL、4 mmol) を加えた。この混合物を濃縮し、標題化合物を白色泡沫として得た (147 mg、収率 96%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.98 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H), 1.24-1.38 (m, 1 H), 1.41-1.54 (m, 1 H), 1.75 (d, J = 13 Hz, 1 H), 2.06 (d, J = 12 Hz, 1 H), 2.87-3.04 (m, 2 H), 3.22 (t, J = 11 Hz, 1 H), 3.95-4.07 (m, 1 H); LC-MS (ES-MS) M+H = 160。

【0572】

中間体 69: (トランス)-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボン酸

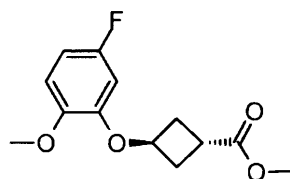
【化 239】



【0573】

A. (トランス)-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボン酸メチル

【化 240】



【0574】

テトラヒドロフラン (40 mL) 中、2-メトキシ-5-フルオロフェノール (2.25 g、15.6 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (6.14 g、23.4 mmol) を加えた。この反応混合物を 0 °C に冷却し、(シス)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (2.44 g、18.7 mmol)、次いで、DIAD (4.6 mL、23 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を室温に温め、3 日間攪拌し、水お

10

20

30

40

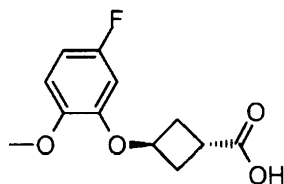
50

よび E t O A c で希釈した。この混合物を分液し、水層を E t O A c で抽出した。有機液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、30%~70% E t O A c -ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物を無色の粘稠な油状物として得た (3.6 g、91%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.52-2.64 (m, 2 H), 2.74-2.83 (m, 2 H), 3.15-3.27 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.90 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.62 (td, J = 8, 3 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) T = 0.78分にピーク。

【0575】

B. (トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸

【化241】



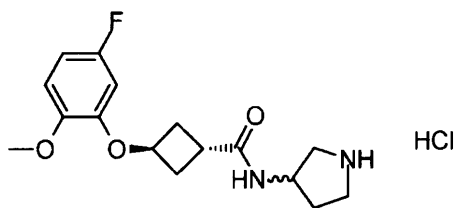
【0576】

THF (20 mL) 中、(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体 69A) (3.70 g、14.6 mmol) の溶液に、水 (10 mL) 中、LiOH (1.83 g、43.7 mmol) の溶液を加えた。3 時間後、この混合物を濃 HCl で pH = 5 に調整し、生じた固体を濾取した後、MeOH と共沸し、標題化合物 (2.51 g、72%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.36-2.46 (m, 2 H), 2.69 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.11 (dt, J = 10, 5 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 4.84 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6.55-6.65 (m, 2 H), 6.89 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 239。

【0577】

中間体 70: ラセミ (トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - N - (ピロリジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド塩酸塩

【化242】



【0578】

DCM (1 mL) 中、3 - ((トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (実施例 143) (90 mg、0.22 mmol) に、ジオキサン中 4 N の HCl (3 mL、12 mmol) を加えた。この混合物を 2 時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物 (786 mg、99%) を淡黄褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.98-2.09 (m, 1 H), 2.26-2.38 (m, 1 H), 2.38-2.49 (m, 2 H), 2.61-2.71 (m, 2 H), 3.09-3.18 (s, 1 H), 3.20-3.29 (m, 1 H), 3.30-3.40 (m, 2 H), 3.42-3.57 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.37-4.42 (m, 1 H), 4.81-4.90 (m, 1 H), 6.55 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.58-6.66 (m, 1 H), 6.92 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H), 8.32 (br s, 1 H); LC-MS (ES-MS) M+H = 309。

【0579】

中間体 71: (トランス) - N - (アゼチジン-3-イル) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩

10

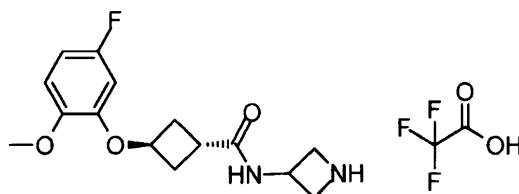
20

30

40

50

【化 2 4 3】

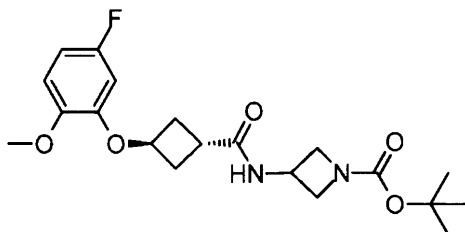


【0 5 8 0】

A. 3-((trans)-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

10

【化 2 4 4】



【0 5 8 1】

(trans)-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体 69) (120 mg、0.50 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、HATU (228 mg、0.599 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、1.0 mmol) を加えた。5 分後、3-アミノアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (103 mg、0.599 mmol) を加え、この混合物を 2 時間攪拌し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機抽出液を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、20%~60% EtOAc/EtOH (3/1)-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物を白色泡沫として得た (171 mg、87%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (s, 9 H), 2.48-2.52 (m, 2 H), 2.69-2.73 (m, 2 H), 2.95-3.05 (m, 1 H), 3.72 (dd, J = 9, 5 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.25 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.59-4.68 (m, 1 H), 4.91 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6.25-6.31 (m, 1 H), 6.46 (d, J = 10 Hz, 1 H), 6.55-6.62 (m, 1 H), 6.77 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 395。

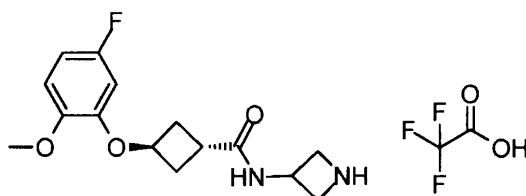
20

30

【0 5 8 2】

B. (trans)-N-(アゼチジン-3-イル)-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩

【化 2 4 5】



40

【0 5 8 3】

DCM (2 mL) 中、3-((trans)-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体 71A) (171 mg、0.434 mmol) の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.0 mL、26 mmol) を加えた。1 時間後、溶媒を真空で除去し、エーテルを用いて摩砕し、標題化合物を白色固体として得た (181 mg、定量的)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.36-2.51 (m, 2 H), 2.60-2.75 (m, 2 H), 3.07-3.18 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 4.14-4.22 (m, 2 H), 4.24-4.34 (m, 2 H), 4.61-4.69 (m, 1 H), 4.80-4.89 (m, 1 H)

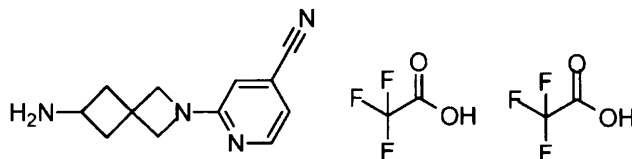
50

, 6.55 (dd, $J = 10, 3$ Hz, 1 H), 6.61 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 6.92 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 295$ 。

【0584】

中間体72：2-（6-アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル）イソニコチノニトリル，二トリフルオロ酢酸塩

【化246】

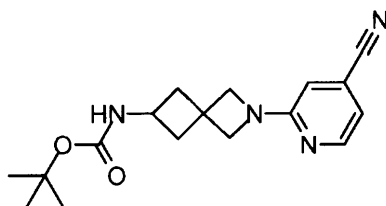


10

【0585】

A. 2-（4-シアノピリジン-2-イル）-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）カルバミン酸tert-ブチル

【化247】



20

【0586】

2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルカルバミン酸tert-ブチル（212 mg、1.00 mmol）および2-フルオロイソニコチノニトリル（183 mg、1.50 mmol）のDMF（3 mL）溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.35 mL、2.0 mmol）を加えた。この混合物を3時間100℃に加熱し、冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機抽出液を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、20%～60% EtOAc/EtOH（3/1）-ヘキサン

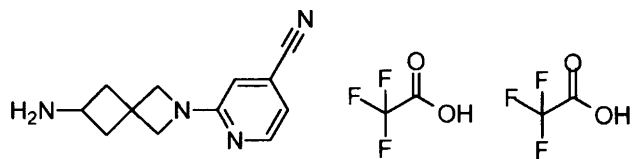
30

の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物を白色固体として得た（245 mg、78%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 1.44 (s, 9 H), 2.04-2.14 (m, 2 H), 2.59-2.67 (m, 2 H), 3.97 (s, 2 H), 4.04-4.11 (m, 1 H), 4.07 (s, 2 H), 4.61-4.71 (m, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 6.72 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1 H), 8.22 (d, $J = 5$ Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 315$ 。

【0587】

B. 2-（6-アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル）イソニコチノニトリル，二トリフルオロ酢酸塩

【化248】



40

【0588】

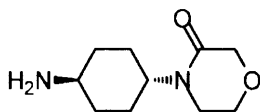
DCM（2 mL）中、2-（4-シアノピリジン-2-イル）-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）カルバミン酸tert-ブチル（中間体72A）（245 mg、0.779 mmol）の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸（2.0 mL、26 mmol）を加えた。1時間後、溶媒を真空で除去し、エーテルを用いて摩砕し、標題化合物を淡黄色固体として得た（413 mg、定量的）。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD） δ 2.38-2.46 (m, 2 H), 2.68-2.75 (m, 2 H), 3.71-3.80 (m, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 6.

50

93-6.96 (m, 1 H), 6.98 (t, J = 1 Hz, 1 H), 8.12 (dd, J = 6, 1 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 215。

【0589】

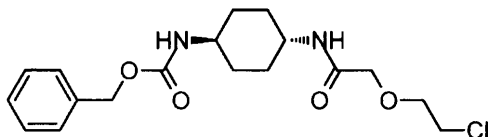
中間体73：4-((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)モルホリン-3-オン
【化249】



【0590】

A. ((トランス)-4-(2-(2-クロロエトキシ)アセトアミド)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル

【化250】



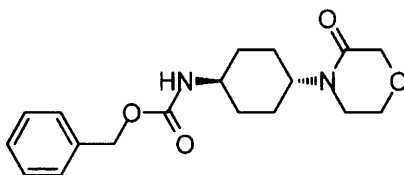
【0591】

塩化2-(2-クロロエトキシ)アセチル(958 mg、6.11 mmol)および((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル(1.38 g、5.55 mmol)のTHF溶液(30 mL)に、室温でトリエチルアミン(1.12 g、11.1 mmol)を加えた。一晩攪拌した後、有機液をCHCl₃に取り、水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、標題化合物を淡黄色固体として得(1.90 g、93%)、これをそれ以上精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.18-1.38 (m, 4 H), 1.71-1.84 (m, 4 H), 3.20-3.32 (m, 1 H), 3.49-3.58 (m, 1 H), 3.70-3.74 (m, 2 H), 3.77-3.81 (m, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 7.28-7.40 (m, 5 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 369。

【0592】

B. ((トランス)-4-(3-オキソモルホリノ)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル

【化251】



【0593】

((トランス)-4-(2-(2-クロロエトキシ)アセトアミド)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル(中間体73A)(1.88 g、5.10 mmol)および炭酸セシウム(2.49 g、7.65 mmol)を含有するアセトニトリル溶液(60 mL)を加熱還流した。一晩攪拌した後、この反応物を冷却し、溶媒を真空で除去し、残った固体をCHCl₃に取った後、飽和NaHSO₄水溶液で注意深く急冷した。有機層を分離し、水層をCHCl₃で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、残渣を、0%~15% MeOH-DCMの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物を淡黄色固体として得た(1.37 g、81%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.31-1.22 (m, 2 H), 1.48-1.62 (m, 4 H), 1.82-1.91 (m, 2 H), 3.20-3.26 (m, 2 H), 3.26-3.32 (m, 1 H), 3.76-3.82 (m, 2 H), 4.01 (s, 2 H), 4.12-4.22 (m, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 7.27-7.39 (m, 5 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 333。

【0594】

10

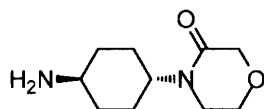
20

30

40

50

C. 4-((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)モルホリン-3-オン
【化252】



【0595】

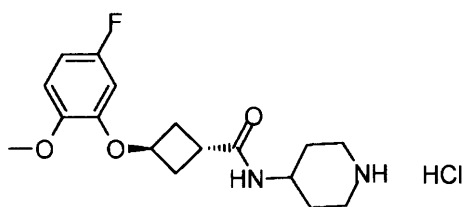
窒素雰囲気下、メタノール(15 mL)中、((トランス)-4-(3-オキシモルホリノ)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル(中間体73B)(1.35 g、4.06 mmol)の攪拌溶液に、10% Pd/C(864 mg、0.812 mmol)を加えた。この反応容器を減圧下で排気し、水素で3回パージした。混合物を窒素雰囲気下に置き、水素を充填したバルーンを取り付け、水素雰囲気下で一晩攪拌した。混合物をセライト(登録商標)パッドで濾過し、DCMで洗浄した。濾液を蒸発乾固させ、粗標題化合物(790 mg、98%)を蠟状の固体として得、これをそれ以上精製せずに使用した。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04-1.16 (m, 2 H), 1.45-1.57 (m, 4 H), 1.76-1.85 (m, 2 H), 2.42-2.53 (m, 1 H), 3.20-3.26 (m, 2 H), 3.76-3.81 (m, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 4.13-4.22 (m, 1 H)。

10

【0596】

中間体74: (トランス)-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(ピペリジン-4-イル)シクロブタンカルボキサミド塩酸塩
【化253】

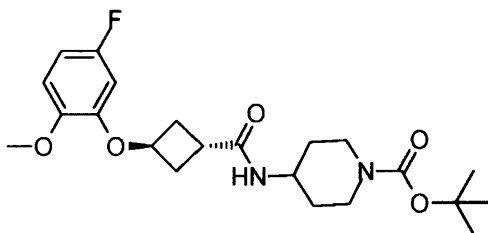
20



【0597】

A. 4-((トランス)-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル
【化254】

30



【0598】

((トランス)-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体69)(300 mg、1.25 mmol)のDMF(10 mL)溶液に、HATU(570 mg、1.50 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.44 mL、2.50 mmol)を加えた。5分後、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(300 mg、1.50 mmol)を加え、この混合物を2時間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を淡黄色の泡沫固体として得た(370 mg、70%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.21-1.33 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.87-1.95 (m, 2 H), 2.43-2.55 (m, 2 H), 2.68-2.75 (m, 2 H), 2.81-2.90 (m, 2 H), 2.90-2.99 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.88-3.99 (m, 1 H), 3.99-4.14 (m, 2 H), 4.88-4.99 (m, 1 H), 5.29-5.33 (m, 1 H),

40

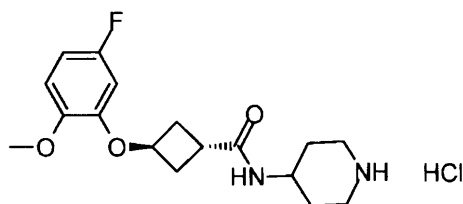
50

6.47 (dd, $J = 10, 3$ Hz, 1 H), 6.56-6.62 (m, 1 H), 6.78 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 423$ 。

【0599】

B. (トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - N - (ピペリジン-4-イル) シクロブタンカルボキサミド塩酸塩

【化255】



10

【0600】

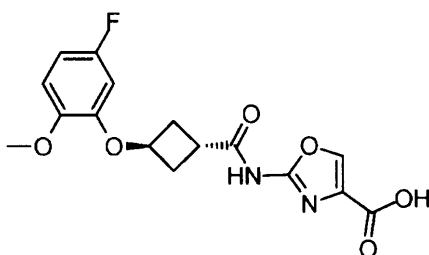
DCM (1.5 mL) 中、4 - ((トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体74A) (370 mg、0.876 mmol) の攪拌溶液に、ジオキサン中 4 N の HCl (1.5 mL、6.0 mmol) を加えた。15 分後、溶解を促すために少量の MeOH を加えた。15 分後、溶媒を真空中で除去し、標題化合物を白色泡沫固体として得た (335 mg、定量的)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.58-1.69 (m, 2 H), 2.04-2.14 (m, 2 H), 2.32-2.45 (m, 2 H), 2.56-2.67 (m, 2 H), 3.06-3.11 (m, 3 H), 3.33-3.45 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.89-3.99 (m, 1 H), 4.83-4.92 (m, 1 H), 6.51-6.61 (m, 2 H), 6.84-6.93 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 323$ 。

20

【0601】

中間体75：2 - ((トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド) オキサゾール-4-カルボン酸

【化256】



30

【0602】

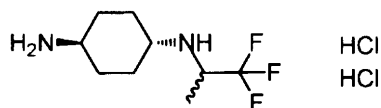
((トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体69) (340 mg、1.42 mmol) の DMF (12 mL) 溶液に、HATU (646 mg、1.70 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.49 mL、2.8 mmol) を加えた。20 分後、2-アミノオキサゾール-4-カルボン酸 (272 mg、2.12 mmol) を加え、この混合物を2時間攪拌し、水および MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として TFA) にロードし、標題化合物を淡黄色泡沫固体として得た (370 mg、70%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.45-2.55 (m, 2 H), 2.75-2.84 (m, 2 H), 3.35-3.45 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.85-4.92 (m, 1 H), 6.55-6.65 (m, 2 H), 6.89-6.95 (m, 1 H), 8.25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 351$ 。

40

【0603】

中間体76：ラセミトランス-N1 - (1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) シクロヘキサン-1, 4-ジアミン二塩酸塩

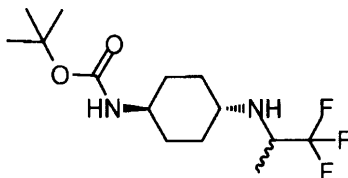
【化 2 5 7】



【0 6 0 4】

A. ラセミ (トランス-4-((1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) カルバミン酸 t e r t -ブチル

【化 2 5 8】



10

【0 6 0 5】

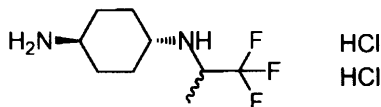
室温で、1, 4-ジオキサン (7. 8 mL) 中、(トランス-4-アミノシクロヘキシル) カルバミン酸 t e r t -ブチル (1. 01 g、4. 71 mmol) に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1. 64 mL、9. 43 mmol)、次いで、トリフルオロメタンスルホン酸 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル (1. 39 g、5. 66 mmol) を加え、この反応混合物を 70 °C で 16 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、残渣を、EtOAc : ヘキサン (1 : 4) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (906 mg、59%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.98 (dq, J = 11 Hz, 2 H), 1.11 (dq, J = 13, 3 Hz, 2 H), 1.11 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.35 (s, 9 H), 1.66-1.82 (m, 4 H), 1.82-1.90 (m, 1 H), 2.30-2.44 (m, 1 H), 3.06-3.18 (m, 1 H), 3.28 (h, J = 7 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 311。

20

【0 6 0 6】

B. ラセミトランス-N1-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) シクロヘキサン-1, 4-ジアミン二塩酸塩

【化 2 5 9】



30

【0 6 0 7】

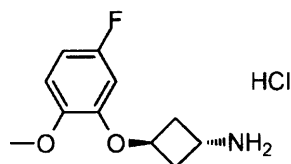
室温で、MeOH (7. 3 mL) 中、(トランス-4-((1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) カルバミン酸 t e r t -ブチル (中間体 76A) (0. 91 g、2. 9 mmol) に、ジオキサン中 4. 0 M の HCl (7. 3 mL、29 mmol) を加えた。15 時間後、この反応混合物を濃縮し、標題化合物 (817 mg、94%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.26-1.70 (m, 6 H), 1.99 (br s, 3 H), 2.14 (br s, 2 H), 2.93 (br s, 1 H), 3.15 (br s, 1 H), 4.41 (br s, 1 H), 8.08 (br s, 3 H), 9.56 (br s, 1 H), 10.25 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 211。

40

【0 6 0 8】

中間体 77 : (トランス) -3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンアミン塩酸塩

【化 2 6 0】

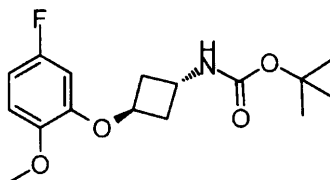


【0 6 0 9】

A. ((トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブチル) カルバミン酸 *t e r t* - ブチル

【化 2 6 1】

10



【0 6 1 0】

テトラヒドロフラン (10 mL) 中、5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノール (1.85 g、10.4 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (1.04 g、3.96 mmol) を加えた。この反応混合物を 0 °C に冷却し、((シス) - 3 - ヒドロキシシクロブチル) カルバミン酸 *t e r t* - ブチル (494 mg、2.64 mmol)、次いで、DIAD (0.77 mL、4.0 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を室温に温め、1 週間攪拌し、部分的に濃縮した。残った材料を水および EtOAc で希釈し、分液し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機液を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、30 % ~ 80 % EtOAc - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (601 mg、73 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9 H), 2.34-2.46 (m, 2 H), 2.63-2.70 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.25-4.34 (m, 1 H), 4.70-4.87 (m, 2 H), 6.41 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 3 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H-Boc = 212。

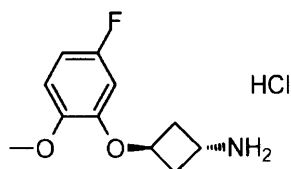
20

【0 6 1 1】

B. ((トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンアミン塩酸塩

【化 2 6 2】

30



【0 6 1 2】

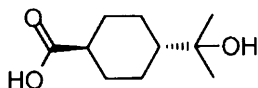
DCM (2 mL) 中、((トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブチル) カルバミン酸 *t e r t* - ブチル (中間体 77A) (602 mg、1.93 mmol) に、ジオキサン中 4.0 M の HCl (6 mL、24 mmol) を加えた。1 時間後、この反応混合物を濃縮し、標題化合物 (481 mg、定量的) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.31 (t, J = 6 Hz, 2 H), 2.66 (dd, J = 7, 6 Hz, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.96-4.06 (m, 1 H), 4.94-5.01 (m, 1 H), 6.58 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.64-6.73 (m, 1 H), 6.97 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 212。

40

【0 6 1 3】

中間体 78: ((トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキサンカルボン酸

【化 2 6 3】



【0 6 1 4】

−20℃で、THF (120 mL) 中、(トランス)−4−(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸 (5.00 g、26.9 mmol) の溶液に、エーテル中 3 M の MeMgBr (26.9 mL、81 mmol) を、内部温度が<−15℃に維持されるような速度で滴下した。この混合物を一晩、室温にゆっくり温め、30 時間後に−20℃に冷却した。追加の MeMgBr (4.5 mL; 13.5 mmol) を滴下した。この混合物を一晩室温に温めた。40 時間後、この混合物を 0℃に冷却し、2 N HCl 水溶液 (50 mL) を添加してゆっくり急冷した。層を分離し、水層を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を最少量の Et₂O に溶かし、ヘキサンを滴下して生成物を沈澱させ、濾取し、標題化合物を無色の固体として得た (4.36 g、88%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.91-1.04 (m, 8 H), 1.08-1.17 (m, 1 H), 1.23 (qd, J = 13, 3 Hz, 2 H), 1.81 (dd, J = 13, 3 Hz, 2 H), 1.87-1.97 (m, 2 H), 2.01-2.11 (m, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 11.95 (s, 1 H)。

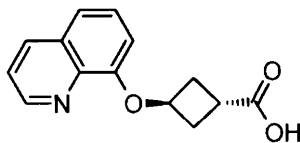
10

【0 6 1 5】

中間体 79: (トランス)−3−(キノリン−8−イルオキシ)シクロブタンカルボン酸

20

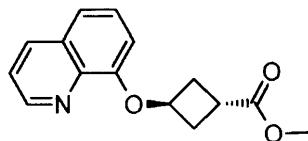
【化 2 6 4】



【0 6 1 6】

A. (トランス)−3−(キノリン−8−イルオキシ)シクロブタンカルボン酸メチル

【化 2 6 5】



30

【0 6 1 7】

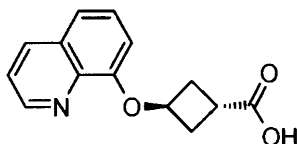
テトラヒドロフラン (40 mL) 中、キノリン−8−オール (2.00 g、13.8 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (5.42 g、20.7 mmol) を加えた。この反応混合物を 0℃に冷却し、(シス)−3−ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (2.15 g、16.5 mmol)、次いで、DIAD (4.0 mL、21 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を室温に温め、3 日間攪拌し、水および EtOAc で希釈した。この混合物を分液し、水層を EtOAc で抽出した。有機液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、30%~70% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物を粘稠な油状物として得た (2.4 g、66%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.74-2.84 (m, 2 H), 2.86-2.96 (m, 2 H), 3.23-3.31 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 5.14-5.23 (m, 1 H), 6.91 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.41-7.52 (m, 3 H), 8.16 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.98 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 258。

40

【0 6 1 8】

B. (トランス)−3−(キノリン−8−イルオキシ)シクロブタンカルボン酸

【化 2 6 6】



【0 6 1 9】

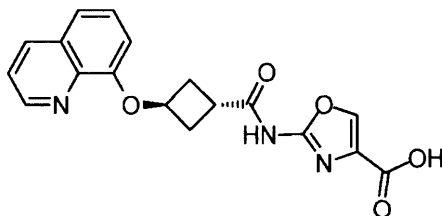
THF (15 mL) 中、(トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体 79A) (2.35 g、9.13 mmol) の溶液に、水 (7.5 mL) 中、LiOH (1.15 g、27.4 mmol) の溶液を加えた。3 時間後、この混合物をクエン酸水溶液で pH = 4 に調整し、水相を EtOAc (3 ×) で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生じた黄色固体を、ジエチルエーテルを用いて摩砕し、標題化合物 (1.70 g、77%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.80-2.89 (m, 2 H), 2.94-3.05 (m, 2 H), 3.41 (tt, J = 10, 5 Hz, 1 H), 5.14-5.19 (m, 1 H), 6.92 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7.34-7.57 (m, 3 H), 8.21 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 9.14 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 244。

10

【0 6 2 0】

中間体 80: 2 - ((トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) オキサゾール - 4 - カルボン酸

【化 2 6 7】



20

【0 6 2 1】

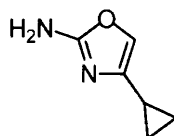
THF (1.6 mL) 中、2 - ((トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) オキサゾール - 4 - カルボン酸エチル (実施例 171) (110 mg、0.288 mmol) の溶液に、水 (0.80 mL) 中、LiOH (36 mg、0.87 mmol) の溶液を加えた。2 時間後、この反応物を濃縮し、トルエン (3 ×) と共沸し、標題化合物を淡黄色固体として得た (50 mg、49%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.40-2.50 (m, 2 H), 2.71-2.81 (m, 2 H), 3.10-3.20 (m, 1 H), 5.03 (quin, J = 6 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.41-7.58 (m, 3 H), 7.58-7.65 (m, 1 H), 8.30 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.86 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H), 11.55-12.73 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 354。

30

【0 6 2 2】

中間体 81: 4 - シクロプロピルオキサゾール - 2 - アミン

【化 2 6 8】

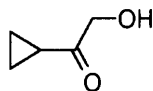


40

【0 6 2 3】

A. 1 - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシエタノン

【化 2 6 9】



【0 6 2 4】

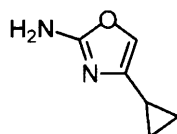
純 2-ブロモ-1-シクロプロピルエタノン (2 g、12.3 mmol) に、1 N NaOH 水溶液 (12.3 mL、12.3 mmol) を加えた。この混合物を 2 時間攪拌した後、EtOAc (5×) で抽出した。有機液を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、1-シクロプロピル-2-ヒドロキシエタノン (1.1 g、90%) を暗色の液体として得、これをそれ以上精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.00-1.05 (m, 2 H), 1.15-1.21 (m, 2 H), 1.87 (tt, J = 8, 5 Hz, 1 H), 3.15 (s, 1 H), 4.42 (d, J = 5 Hz, 2 H)。

10

【0 6 2 5】

B. 4-シクロプロピルオキサゾール-2-アミン

【化 2 7 0】



20

【0 6 2 6】

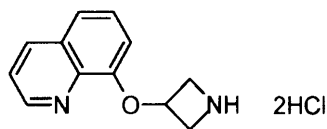
1-シクロプロピル-2-ヒドロキシエタノン (450 mg、4.49 mmol) およびシアンアミド (227 mg、5.39 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、2 M NaOH 水溶液 (2.92 mL、5.84 mmol) を滴下した。一晩攪拌した後、この混合物を部分的に濃縮し、水で希釈し、EtOAc (5×) およびクロロホルム (3×) で抽出した。合わせた有機液を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (92 mg、16%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.66-0.72 (m, 2H), 0.77-0.83 (m, 2 H), 1.66 (tt, J = 8, 5 Hz, 1 H), 4.64 (br s, 2 H), 6.92 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 125。

30

【0 6 2 7】

中間体 82: 8-(アゼチジン-3-イルオキシ)キノリン二塩酸塩

【化 2 7 1】

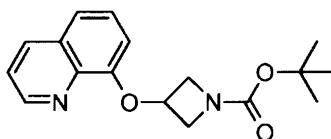


【0 6 2 8】

A. 3-(キノリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

40

【化 2 7 2】



【0 6 2 9】

DMF (5 mL) 中、3-(メチルスルホニル)オキシアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体 1) (249 mg、0.991 mmol) およびキノリン-8-オール (145 mg、0.999 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (360 g

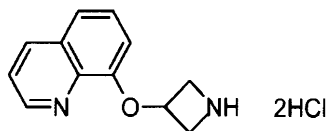
50

、1.11 mmol)を加えた。この混合物を一晩80℃に加熱し、水に注ぎ、EtOAc (3×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残った材料を、0%~90% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (144 mg、48%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.40 (s, 9 H), 3.90-3.96 (m, 2 H), 4.36-4.42 (m, 2 H), 5.17-5.22 (m, 1 H), 6.96 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.48 (t, J = 6 Hz, 1 H), 7.55-7.60 (m, 2 H), 8.32-8.36 (m, 1 H), 8.87-8.90 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 301。

【0630】

B. 8-(アゼチジン-3-イルオキシ)キノリン二塩酸塩

【化273】



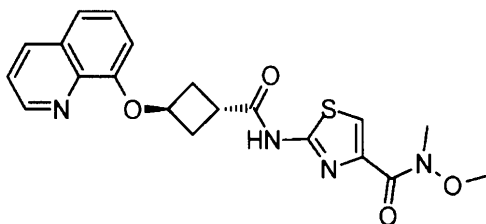
【0631】

メタノール (1 mL) 中、3-(キノリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体82A) (142 mg、0.473 mmol)に、ジオキサン中4MのHCl (4 mL、16 mmol)を加えた。この混合物を室温で5時間攪拌し、溶媒を真空で除去した。残渣を、ジエチルエーテルで希釈し、生じた沈澱を濾取し、標題化合物を白色固体として得た (118 mg、91%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.43-4.47 (m, 2 H), 4.67-4.74 (m, 2 H), 5.51-5.57 (m, 1 H), 7.44 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.87 (t, J = 6 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.11-8.16 (m, 1 H), 9.14-9.19 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 201。

【0632】

中間体83: N-メトキシ-N-メチル-2-((トランス)-3-(キノリン-8-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)チアゾール-4-カルボキサミド

【化274】



【0633】

2-((トランス)-3-(キノリン-8-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)チアゾール-4-カルボン酸 (実施例193) (97 mg、0.26 mmol)をDMF (5 mL)に溶かした後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.23 mL、1.3 mmol)およびHATU (120 mg、0.32 mmol)を溶かした。この反応物を室温でおよそ5分間攪拌し、塩酸N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (38 mg、0.39 mmol)を加えた。12時間後、この反応物を水で急冷し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%~100% EtOAc:EtOH (3:1)-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (34 mg、31%)を得た。LC-MS (LC-ES) M+H = 413。

【0634】

中間体84: 2-(2-アミノチアゾール-5-イル)プロパン-2-オール

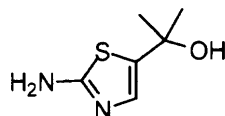
10

20

30

40

【化 2 7 5】



【0 6 3 5】

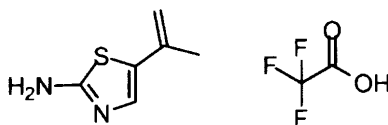
THF (5 mL) 中、1-(2-アミノチアゾール-5-イル) エタノン (0.10 g、0.70 mmol) に、THF 溶液中 3 M の臭化メチルマグネシウム (1.17 mL、3.52 mmol) を加えた。3 時間後、この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させ、標題化合物 (42 mg、36%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.39 (s, 6 H), 5.11 (s, 1 H), 6.55-6.66 (m, 3 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}+\text{H} = 159$ 。

10

【0 6 3 6】

中間体 8 5 : 5-(プロパー-1-エン-2-イル) チアゾール-2-アミン, トリフルオロ酢酸塩

【化 2 7 6】

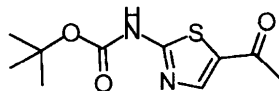


20

【0 6 3 7】

A. (5-アセチルチアゾール-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチル

【化 2 7 7】



【0 6 3 8】

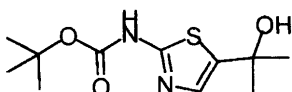
0 °C で、THF (10 mL) 中、1-(2-アミノチアゾール-5-イル) エタノン (0.50 g、3.5 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.68 mL、3.9 mmol) および DMA P (4 mg、0.04 mmol) に、Boc-無水物 (0.86 mL、3.7 mmol) を加えた。この反応混合物を室温に温め、一晩攪拌した。この反応物を濃縮し、残渣を、0%~100% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (409 mg、48%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.47 (s, 9 H), 2.44 (s, 3 H), 8.22 (s, 1 H), 11.95 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}-\text{H} = 241$ 。

30

【0 6 3 9】

B. (5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チアゾール-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチル

【化 2 7 8】



40

【0 6 4 0】

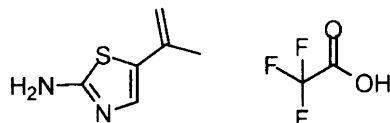
THF (5 mL) 中、(5-アセチルチアゾール-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (中間体 8 5 A) (0.20 g、0.83 mmol) に、THF 中 3 M の臭化メチルマグネシウム (0.55 mL、1.7 mmol) を加えた。3 時間後、この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、0%~100% EtOAc-ヘキサン

50

の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (150 mg、68%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.44 (s, 15 H), 3.29 (s, 1 H), 5.34 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 257。

【0641】

C. 5-(プロパー-1-エン-2-イル)チアゾール-2-アミン, トリフルオロ酢酸塩
【化279】



10

【0642】

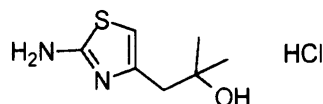
0℃に冷却したDCM (5 mL) 中、(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル (中間体85B) (155 mg、0.600 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.46 mL、6.0 mmol) を加えた。この反応物を一晩室温に温め、濃縮した。得られた残渣を、ヘキサンを用いて摩砕し、標題化合物 (80 mg、36%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.98 (s, 3 H), 4.96 (d, J = 11 Hz, 2 H), 7.20 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 141。

【0643】

中間体86: 1-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メチルプロパン-2-オール塩酸塩

20

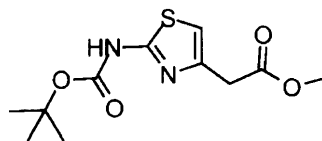
【化280】



【0644】

A. 2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)チアゾール-4-イル)酢酸メチル

【化281】



30

【0645】

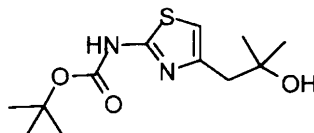
0℃で、THF (20 mL) 中、2-(2-アミノチアゾール-4-イル)酢酸メチル (1.08 g、6.28 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.21 mL、6.91 mmol) およびDMAP (8 mg、0.06 mmol) に、Boc-無水物 (1.53 mL、6.6 mmol) を加えた。この反応混合物を室温に温め、一晩攪拌した後、90℃に加熱した。2時間後、反応物を濃縮し、残渣を、0%~100% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (1.35 g、79%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.44 (s, 9 H), 1.96 (s, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 6.89 (s, 1 H), 11.39 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 271。

40

【0646】

B. (4-(2-ヒドロキシー-2-メチルプロピル)チアゾール-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化 2 8 2】



【0 6 4 7】

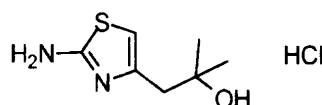
THF (5 mL) 中、2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)thiazol-4-yl) 酢酸メチル (中間体 8 6 A) (0.20 g、0.73 mmol) に、THF 中 3 M の臭化メチルマグネシウム (0.98 mL、2.9 mmol) を加えた。1 時間後、この反応混合物を濃縮し、残渣を、0%~100% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (159 mg、73%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.04 (s, 6 H), 1.44 (s, 9 H), 3.57 (s, 2 H), 6.89 (s, 1 H), 11.38 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 271。

10

【0 6 4 8】

C. 1-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メチルプロパン-2-オール塩酸塩

【化 2 8 3】



20

【0 6 4 9】

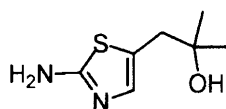
DCM (2 mL) 中、(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)チアゾール-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (中間体 8 6 B) (159 mg、0.582 mmol) に、ジオキサン中 4 M の HCl (0.29 mL、1.2 mmol) を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、溶媒を真空中で除去した。残渣を、0%~100% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (120 mg、99%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.10 (s, 6 H), 3.63 (s, 2 H), 6.66 (s, 1 H), 9.31 (br s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 173。

【0 6 5 0】

30

中間体 8 7: 1-(2-アミノチアゾール-5-イル)-2-メチルプロパン-2-オール

【化 2 8 4】

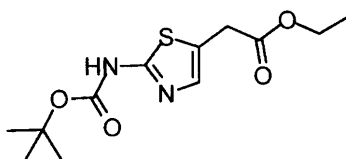


【0 6 5 1】

A. 2-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)thiazol-5-yl) 酢酸エチル

40

【化 2 8 5】



【0 6 5 2】

0 °C で、THF (20 mL) 中、2-(2-アミノチアゾール-5-イル) 酢酸エチル (900 mg、4.83 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.93 mL、5.3 mmol) および DMA P (6 mg、0.05 mmol) に、Boc-無水物

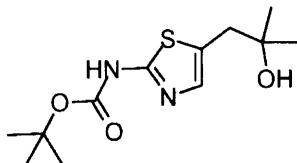
50

(1.18 mL、5.07 mmol)を加えた。この反応混合物を室温に温めた。2時間後、反応物を濃縮し、残渣を、0%~100% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(1.01 g、72%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SO CD₃) δ 1.17 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.52 (s, 2 H), 4.07 (q, J = 7 Hz, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 11.26 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 285。

【0653】

B. (5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)チアゾール-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化286】



10

【0654】

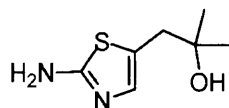
THF (5 mL)中、2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)チアゾール-5-イル)酢酸エチル(中間体87A)(0.20 g、0.70 mmol)に、THF中3Mの臭化メチルマグネシウム(2.33 mL、6.98 mmol)を加えた。1時間後、この反応混合物を濃縮し、残渣を、0%~100% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(159 mg、73%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.05 (s, 6 H), 1.44 (s, 9 H), 2.71 (s, 2 H), 4.49 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 11.08 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) ピーク at T = 0.65分。

20

【0655】

C. 1-(2-アミノチアゾール-5-イル)-2-メチルプロパン-2-オール

【化287】



【0656】

0℃に冷却したDCM (5 mL)中、(5-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)チアゾール-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(中間体87B)(0.128 g、0.470 mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.36 mL、4.7 mmol)を加えた。この反応混合物を室温に温めた。一晚攪拌した後、溶媒を除去し、残渣を、飽和NaHCO₃水溶液を加えてpH=9に塩基性化した。水相を酢酸エチル(3×)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、標題化合物(21 mg、26%)を蒸発させた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.04 (s, 6 H), 2.57 (s, 2 H), 4.35 (s, 1 H), 6.53 (s, 2 H), 6.56 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 173。

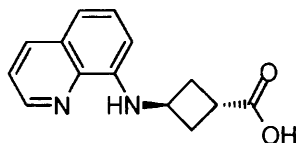
30

【0657】

中間体88: (トランス)-3-(キノリン-8-イルアミノ)シクロブタンカルボン酸

40

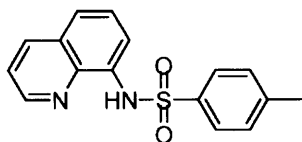
【化288】



【0658】

A. 4-メチル-N-(キノリン-8-イル)ベンゼンスルホンアミド

【化 2 8 9】



【0 6 5 9】

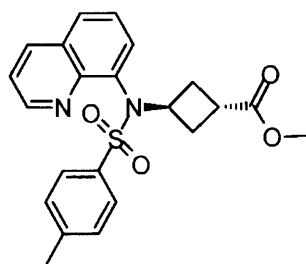
ピリジン (15 mL) 中、キノリン-8-アミン (1.00 g、6.94 mmol) および塩化トシル (1.98 g、10.4 mmol) の溶液をマイクロ波にて 130℃ で 10 分間加熱した。この反応混合物を水 (100 mL) に注ぎ、固体を回収し、真空濾過により乾燥させ、標題化合物 (1.88 g、90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.23 (m, 3 H), 7.25 (d, J = 12 Hz, 2 H), 7.45-7.49 (m, 1 H), 7.53-7.58 (m, 1 H), 7.59-7.67 (m, 2 H), 7.77 (d, J = 12 Hz, 2 H), 8.32 (d, J = 12 Hz, 1 H), 8.81-8.86 (m, 1 H), 9.84 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 299。

10

【0 6 6 0】

B. (トランス) - 3 - (4-メチル-N-(キノリン-8-イル) フェニルスルホンアミド) シクロブタンカルボン酸メチル

【化 2 9 0】



20

【0 6 6 1】

テトラヒドロフラン (30 mL) 中、4-メチル-N-(キノリン-8-イル) ベンゼンスルホンアミド (中間体 88A) (1.08 g、3.61 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (0.948 g、3.61 mmol) を加えた。この反応混合物を 0℃ に冷却し、3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (0.35 mL、3.0 mmol)、次いで、D I A D (0.70 mL、3.6 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を室温に温め、一晚攪拌し、水および EtOAc で希釈した。この混合物を分液し、水層を EtOAc で抽出した。有機液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0% ~ 100% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (0.691 g、56%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.79-1.93 (m, 1 H), 2.04 (dt, J = 8, 4 Hz, 1 H), 2.25-2.36 (m, 1 H), 2.36-2.46 (m, 4 H), 2.66-2.76 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 4.97 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.49-7.59 (m, 4 H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 8.71 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 411。

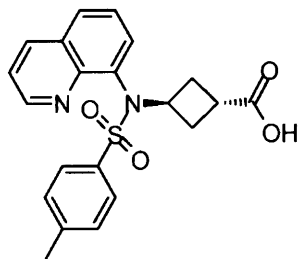
30

40

【0 6 6 2】

C. (トランス) - 3 - (4-メチル-N-(キノリン-8-イル) フェニルスルホンアミド) シクロブタンカルボン酸

【化 2 9 1】



【0 6 6 3】

10

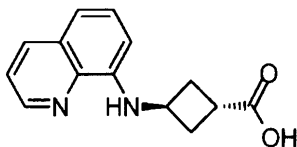
THF (15 mL) 中、(トランス) - 3 - (4 - メチル - N - (キノリン - 8 - イル) フェニルスルホンアミド) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体 8 8 B) (690 mg、1.68 mmol) の溶液に、水 (5 mL) 中、水酸化リチウム (403 mg、16.8 mmol) を加えた。3 時間後、この反応混合物を、飽和クエン酸水溶液を用いて pH 4 に調整し、水相を EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させ、標題化合物 (666 mg、定量的) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.11-1.16 (m, 1 H), 1.69-1.74 (m, 1 H), 1.74-1.82 (m, 1 H), 1.91-1.98 (m, 1 H), 2.18-2.24 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 4.83-4.92 (m, 1 H), 7.27 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.45-7.53 (m, 4 H), 7.61 (t, J = 8 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.65-8.69 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 397。

20

【0 6 6 4】

D. (トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルアミノ) シクロブタンカルボン酸

【化 2 9 2】



【0 6 6 5】

30

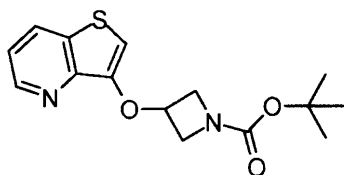
濃 H₂SO₄ 水溶液 (0.38 mL、71 mmol) 中、(トランス) - 3 - (4 - メチル - N - (キノリン - 8 - イル) フェニルスルホンアミド) シクロブタンカルボン酸 (中間体 8 8 C) (666 mg、1.68 mmol) の溶液を 110 °C で攪拌した。2 時間後、この反応混合物を、1 M NaOH 水溶液を用いて中性 pH に調整し、水相を EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させ、標題化合物 (326 mg、80%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.24-2.34 (m, 2 H), 2.60-2.69 (m, 2 H), 3.02-3.11 (m, 1 H), 4.12-4.22 (m, 1 H), 6.50-6.53 (m, 1 H), 6.58-6.62 (m, 1 H), 7.06-7.11 (m, 1 H), 7.32-7.36 (m, 1 H), 7.48-7.54 (m, 1 H), 8.19-8.24 (m, 1 H), 8.72-8.77 (m, 1 H), 12.03 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 243。

【0 6 6 6】

40

中間体 8 9 : 3 - (チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 2 9 3】

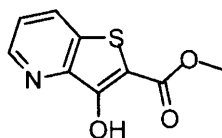


【0 6 6 7】

A. 3 - ヒドロキシチエノ [3, 2 - b] ピリジン - 2 - カルボン酸メチル

50

【化 2 9 4】



【0 6 6 8】

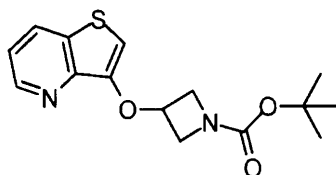
DMF (12 ml) 中、3-クロロピコリン酸メチル (1.0 g、5.8 mmol) およびナトリウム *tert*-ブトキシド (1.23 g、12.8 mmol) に、チオグリコール酸メチル (0.62 ml、7.0 mmol) を加え、この混合物を一晩 65℃ に加熱した。この反応物を冷却し、混合物を激しく攪拌し、水で希釈した。生じた沈澱を濾取し、真空下で乾燥させ、標題化合物を黄色固体として得た (55 mg、9%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.82 (s, 3 H), 7.32 (dd, J = 8, 4 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.51 (d, J = 4 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 210。

10

【0 6 6 9】

B. 3-(チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

【化 2 9 5】



20

【0 6 7 0】

DMF (0.8 mL) 中、3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (中間体 1) (107 mg、0.426 mmol) および 3-ヒドロキシチエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル (中間体 89A) (75 mg、0.36 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (140 g、0.430 mmol) を加えた。この混合物を一晩 110℃ に加熱し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残った材料を、30%~90% EtOAc-ヘプタンの勾配で溶出するシリカゲルで精製して材料を得、これをさらに、5%~95% アセトニトリル-水 (TFA 添加) の勾配で溶出する逆相シリカゲルで精製した。適当な画分を濃縮し、得られた材料を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。有機液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (50 mg、46%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9 H), 4.14-4.23 (m, 2 H), 4.38 (dd, J = 10, 7 Hz, 2 H), 5.01-5.12 (m, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 7.59 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.90 (d, J = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 307。

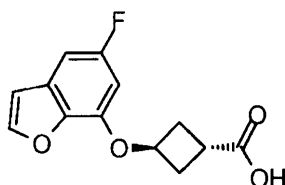
30

【0 6 7 1】

中間体 90: (トランス)-3-((5-フルオロベンゾフラン-7-イル)オキシ)シクロブタンカルボン酸

40

【化 2 9 6】

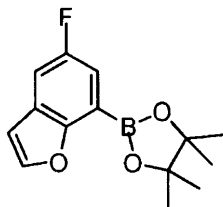


【0 6 7 2】

A. 2-(5-フルオロベンゾフラン-7-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン

50

【化 2 9 7】



【0 6 7 3】

7-ブロモ-5-フルオロベンゾフラン (0.25 g, 1.16 mmol)、ビス(ピナコラト)ニホウ素 (0.354 g, 1.40 mmol)、酢酸カリウム (0.285 g、2.91 mmol)、および $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物 (0.095 g, 0.12 mmol) を DMSO (3.0 ml) 中で攪拌した。この反応溶液を脱気し、窒素でフラッシュし、85℃に加熱した。5時間後、反応物を一晩冷却し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この材料を、ヘプタン中10%~60%酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (237 mg, 78%) を白色結晶性固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 12 H), 6.73 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.31-7.35 (m, 1 H), 7.45 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J = 2$ Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M-H = 263$ 。

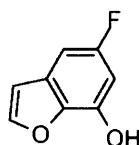
10

【0 6 7 4】

B. 5-フルオロベンゾフラン-7-オール

20

【化 2 9 8】



【0 6 7 5】

0℃で、エタノール (1.0 ml) 中、2-(5-フルオロベンゾフラン-7-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (中間体90A) (0.23 g, 0.88 mmol) に、水中30%の H_2O_2 (0.1 ml, 1 mmol) を加えた。2時間後、この反応物を10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液で急冷し、水で希釈し、酢酸エチル (2×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (86 mg, 64%) を油状物として得、これをそれ以上精製せずに使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 6.55 (dd, $J = 11, 3$ Hz, 1 H), 6.85 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.98 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 10.52 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 153$ 。

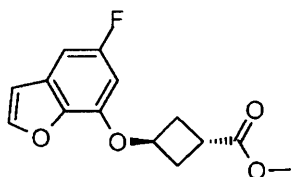
30

【0 6 7 6】

C. (トランス)-3-((5-フルオロベンゾフラン-7-イル)オキシ)シクロブタンカルボン酸メチル

40

【化 2 9 9】



【0 6 7 7】

テトラヒドロフラン (0.6 mL) 中、5-フルオロベンゾフラン-7-オール (中間体90B) (85 mg, 0.56 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (161

50

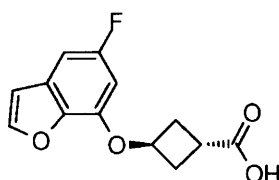
mg、0.615 mmol)を加えた。この反応混合物を0℃に冷却し、(シス)－3－ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル(87 mg、0.67 mmol)、次いで、DIAD(0.12 mL、0.62 mmol)を加えた。10分後、この反応混合物を室温に温め、5日間攪拌し、水およびEtOAcで希釈した。この混合物を分液し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、10%～50% EtOAc－ヘプタンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(71 mg、48%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.54-2.67 (m, 2 H), 2.81 (qd, J = 7, 4 Hz, 2 H), 3.19-3.28 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 6.41 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 1 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 265.

10

【0678】

D. (トランス)－3－((5－フルオロベンゾフラン－7－イル)オキシ)シクロブタンカルボン酸

【化300】



20

【0679】

THF(2 mL)中、(トランス)－3－((5－フルオロベンゾフラン－7－イル)オキシ)シクロブタンカルボン酸メチル(中間体90C)(70 mg、0.27 mmol)の溶液に、水(0.5 mL)中、LiOH(17 mg、0.40 mmol)の溶液を加えた。一晩攪拌した後、この反応物を濃縮した。残渣を1N HCl水溶液で処理し、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物(72 mg、定量的)を白色固体として得た。LC-MS (LC-ES) M-H = 249

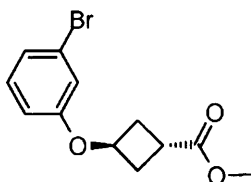
。

【0680】

中間体91: (トランス)－3－(3－ブロモフェノキシ)シクロブタンカルボン酸メチル

30

【化301】



【0681】

テトラヒドロフラン(1.2 mL)中、3－ブロモフェノール(200 mg、1.16 mmol)の溶液に、トリフェニルホスフィン(364 mg、1.39 mmol)を加えた。この反応混合物を0℃に冷却し、(シス)－3－ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル(181 mg、1.39 mmol)、次いで、DIAD(0.25 mL、1.3 mmol)を加えた。10分後、この反応混合物を室温に温め、3日間攪拌し、水およびEtOAcで希釈した。この混合物を分液し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、10%～60% EtOAc－ヘプタンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(265 mg、80%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.40-2.51 (m, 2 H), 2.74 (ddd, J = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.14-3.25 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.88 (quin, J = 7 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.05-7.18 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 285, 287

40

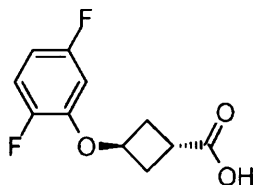
50

(Brパターン)。

【0682】

中間体92：(トランス)－3－(2,5-ジフルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸

【化302】

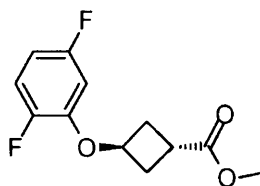


10

【0683】

A. (トランス)－3－(2,5-ジフルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸メチル

【化303】



20

【0684】

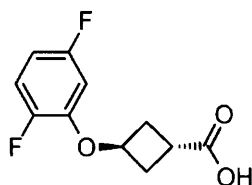
テトラヒドロフラン(1.7 mL)中、2,5-ジフルオロフェノール(0.2 g、1.537 mmol)の溶液に、トリフェニルホスフィン(484 mg、1.85 mmol)を加えた。この反応混合物を0℃に冷却し、(シス)－3－ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル(240 mg、1.85 mmol)、次いで、DIA D(0.35 mL、1.8 mmol)を加えた。10分後、この反応混合物を室温に温め、3日間攪拌し、水およびEtOAcで希釈した。この混合物を分液し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、10%～60% EtOAc－ヘプタンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(236 mg、63%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.48-2.59 (m, 2 H), 2.76 (ddd, J = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.16-3.26 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.90 (quin, J = 7 Hz, 1 H), 6.49-6.63 (m, 2 H), 7.02 (ddd, J = 10, 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 243.

30

【0685】

B. (トランス)－3－(2,5-ジフルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸

【化304】



40

【0686】

THF(4 mL)、メタノール(2 mL)および水(2 mL)中、(トランス)－3－(2,5-ジフルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸メチル(中間体92A)(230 mg、0.950 mmol)の溶液に、LiOH(68 mg、2.85 mmol)を加えた。一晩攪拌した後、この反応物を濃縮した。残渣を水に取り、6 N HCl水溶液で、沈澱が形成され始めるまで処理した。この固体を濾取し、真空下で乾燥させ、標題化合物(185 mg、85%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.29-2.40 (m, 2 H), 2.68 (qd, J = 7, 5 Hz, 2 H), 3.05-3.15 (m, 1 H), 4.89 (quin, J = 7 Hz, 1 H), 6.70-6.80 (m, 1 H), 6.86 (ddd, J = 10, 7, 3 Hz, 1 H), 7.26 (ddd, J

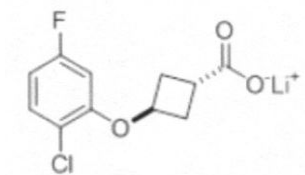
50

= 11, 9, 6 Hz, 1 H), 12.34 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 227。

【0687】

中間体93：(トランス)－3－(2－クロロ－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸リチウム

【化305】

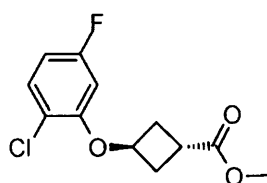


10

【0688】

A. (トランス)－3－(2－クロロ－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸メチル

【化306】



20

【0689】

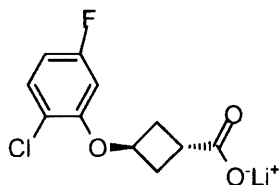
テトラヒドロフラン(2 mL)中、2－クロロ－5－フルオロフェノール(200 mg、1.37 mmol)の溶液に、トリフェニルホスフィン(430 mg、1.64 mmol)を加えた。この反応混合物を0℃に冷却し、(シス)－3－ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル(213 mg、1.64 mmol)、次いで、DIAD(0.32 mL、1.6 mmol)を加えた。10分後、この反応混合物を室温に温め、3日間攪拌し、水およびEtOAcで希釈した。この混合物を分液し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、10%～50% EtOAc－ヘプタンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(264 mg、64%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.50-2.61 (m, 2 H), 2.78 (ddd, J = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.18-3.28 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.91 (quin, J = 7 Hz, 1 H), 6.49 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.63 (td, J = 8, 3 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 259, 261 (Clパターン)。

30

【0690】

B. (トランス)－3－(2－クロロ－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸リチウム

【化307】



40

【0691】

THF(4 mL)、メタノール(2 mL)および水(2 mL)中、(トランス)－3－(2－クロロ－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸メチル(中間体93A)(245 mg、0.947 mmol)の溶液に、LiOH(68 mg、2.84 mmol)を加えた。一晩攪拌した後、この反応物を濃縮し、標題化合物(248 mg、定量的)を白色固体として得、これをそのまま使用した。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.03-2.15 (m, 2 H), 2.53-2.66 (m, 3 H), 4.81-4.92 (m, 1 H), 6.69 (d, J = 11 Hz, 1 H),

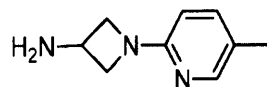
50

6.80 (td, $J = 8, 3$ Hz, 1 H), 7.45 (dd, $J = 9, 6$ Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M-H = 243, 245$ (Clパターン)。

【0692】

中間体94：1-(5-メチルピリジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン

【化308】

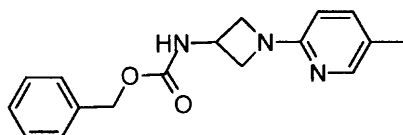


【0693】

10

A. (1-(5-メチルピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸ベンジル

【化309】



【0694】

トルエン (8 mL) 中、アゼチジン-3-イルカルバミン酸ベンジル (1.24 g、6.00 mmol) および 2-クロロ-5-メチルピリジン (638 mg、5.00 mmol) に、ナトリウム *tert*-ブトキシド (577 mg、6.00 mmol)、次いで、BINAP (78 mg、0.13 mmol) および $Pd_2(dba)_3$ (73 mg、0.080 mmol) を加えた。得られた混合物を一晩 70 °C に加熱した。この反応物を冷却し、エーテルを加え、この混合物をブライン (3×) で洗浄した。洗液をエーテルで抽出し、有機液を合わせ、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ヘキサン中 20%~85% EtOAc で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (640 mg、43%) を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.21 (s, 3 H), 3.79 (dd, $J = 8, 6$ Hz, 2 H), 4.35 (t, $J = 8$ Hz, 2 H), 4.70 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 5.25 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.28 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 7.29-7.42 (m, 6 H), 7.91-8.00 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 298$ 。

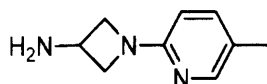
20

30

【0695】

B. 1-(5-メチルピリジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン

【化310】



【0696】

窒素雰囲気下、EtOAc (5 mL) および MeOH (15 mL) 中、(1-(5-メチルピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸ベンジル (中間体94A) (0.530 g、1.78 mmol) に、パラジウム炭素 (379 mg、0.356 mmol) を加えた。反応容器に水素バルーンを取り付け、この容器を繰り返し排気し、水素でパージした後、窒素雰囲気下で6時間攪拌した。この容器を繰り返し排気し、窒素でパージし、セライト (登録商標) で濾過し、濃縮し、標題化合物 (417 mg、定量的) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.30 (s, 3 H), 4.29-4.41 (m, 3 H), 4.60-4.69 (m, 2 H), 6.88 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.90 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 164$ 。

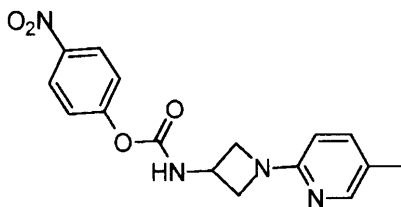
40

【0697】

中間体95：(1-(5-メチルピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸4-ニトロフェニル

50

【化 3 1 1】



【0 6 9 8】

0℃で、DCM（5 mL）中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル（278 mg、1.38 mmol）および 1-（5-メチルピリジン-2-イル）アゼチジン-3-アミン（中間体 94）（150 mg、0.919 mmol）に、ピリジン（0.11 mL、1.4 mmol）を加え、この混合物を室温に温めた。3 時間後、生じた固体を濾取し、DCM およびアセトニトリルで洗浄し、標題化合物を白色固体として得た（113 mg、38%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.22 (s, 3 H), 4.74-4.79 (m, 4 H), 4.81-4.91 (m, 1 H), 6.53 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.61-7.69 (m, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.92 (br s, 1 H), 8.27 (d, J = 9 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 329。

10

【0 6 9 9】

中間体 96：ラセミ 1-（6-アミノスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル）プロパン-1-オン塩酸塩

【化 3 1 2】

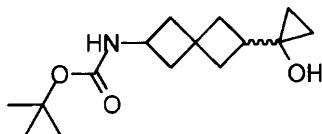
20



【0 7 0 0】

A. ラセミ（6-（1-ヒドロキシシクロプロピル）スピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル）カルバミン酸 tert-ブチル

【化 3 1 3】



30

【0 7 0 1】

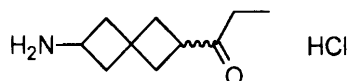
ジエチルエーテル（7 mL）中、6-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）スピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボン酸メチル（500 mg、1.87 mmol）およびチタン（IV）イソプロポキシド（0.11 mL、0.37 mmol）の攪拌溶液に、エーテル中 3 M の臭化エチルマグネシウム（1.86 mL、5.57 mmol）を 30 分かけて加えた（温度が上昇しないようにするために水浴を使用）。1 時間後、この反応物を水に注ぎ、0℃で、混合物が透明になるまで 10% 硫酸水溶液を加えた。この混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機液を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過した後、濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0%～60% EtOAc で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（62 mg、12%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.40-0.50 (m, 2 H), 0.66-0.75 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.70-1.97 (m, 6 H), 2.02-2.13 (m, 1 H), 2.18-2.42 (m, 2 H), 2.44-2.56 (m, 1 H), 4.00 (br s, 1 H), 4.61 (br s, 1 H)。

40

【0 7 0 2】

B. ラセミ 1-（6-アミノスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル）プロパン-1-オン塩酸塩

【化 3 1 4】



【0 7 0 3】

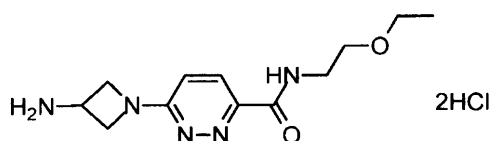
0℃で、DCM（1 mL）中、（6-（1-ヒドロキシシクロプロピル）スピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル）カルバミン酸tert-ブチル（中間体96A）（62 mg、0.23 mmol）に、ジオキサン中4 MのHCl（1 mL、4 mmol）を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、室温で溶媒を真空で除去し、標題化合物（56 mg、定量的）を得、これをそのまま使用した。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 1.03（t, J = 7 Hz, 3 H）, 2.15-2.39（m, 6 H）, 2.44（q, J = 7 Hz, 2 H）, 2.55（ddd, J = 12, 7, 5 Hz, 1 H）, 3.24-3.33（m, 1 H）, 3.58-3.72（m, 2 H）。

10

【0 7 0 4】

中間体97：6-（3-アミノアゼチジン-1-イル）-N-（2-エトキシエチル）ピリダジン-3-カルボキサミド二塩酸塩

【化 3 1 5】

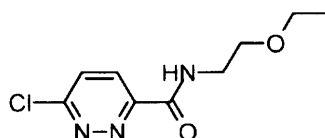


20

【0 7 0 5】

A. 6-クロロ-N-（2-エトキシエチル）ピリダジン-3-カルボキサミド

【化 3 1 6】



30

【0 7 0 6】

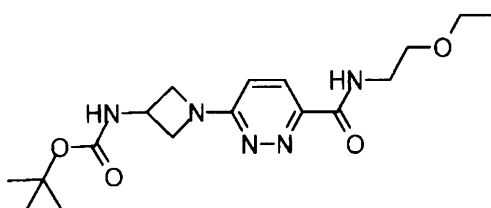
6-クロロピリダジン-3-カルボン酸（430 mg、2.71 mmol）および2-エトキシエタンアミン（508 mg、5.70 mmol）のDMF（5 mL）溶液に、酢酸エチル中T3Pの50%溶液（1.73 mL、2.71 mmol）を滴下した。この混合物を一晩攪拌し、10分間水で急冷し、EtOAcで抽出した。合わせた有機液を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過した後、濃縮し、標題化合物（536 mg、86%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 1.17-1.30（m, 3 H）, 3.57（q, J = 7 Hz, 2 H）, 3.61-3.68（m, 2 H）, 3.70-3.79（m, 2 H）, 7.71（d, J = 9 Hz, 1 H）, 8.30（d, J = 9 Hz, 1 H）, 8.37（br s, 1 H）; LC-MS（LC-ES）M+H = 230。

40

【0 7 0 7】

B. （1-（6-（（2-エトキシエチル）カルバモイル）ピリダジン-3-イル）アゼチジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル

【化 3 1 7】



50

【0708】

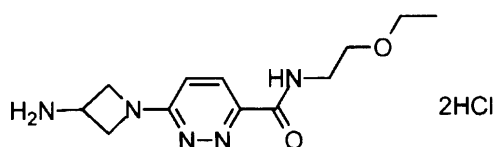
アセトニトリル（15 mL）中、アゼチジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル塩酸塩（360 mg、2.09 mmol）が入った反応バイアルに、6-クロロ-N-（2-エトキシエチル）ピリダジン-3-カルボキサミド（中間体97A）（480 mg、2.09 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.55 mL、3.1 mmol）を加えた。この混合物を105℃で一晩加熱し、冷却し、濃縮した。得られた残渣を、DCM中5%～25% MeOHの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（535 mg、70%）を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.21 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.48 (s, 9 H), 3.52-3.68 (m, 6 H), 4.06 (dd, J = 9, 6 Hz, 2 H), 4.49 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.62 (d, J = 6 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 9 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 366。

10

【0709】

C. 6-（3-アミノアゼチジン-1-イル）-N-（2-エトキシエチル）ピリダジン-3-カルボキサミド二塩酸塩

【化318】



20

【0710】

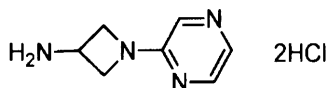
DCM（2 mL）中、（1-（6-（（2-エトキシエチル）カルバモイル）ピリダジン-3-イル）アゼチジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル（中間体97B）（535 mg、1.46 mmol）に、ジオキサン中4NのHCl（3 mL、12 mmol）を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を淡黄褐色固体として得た（388 mg、定量的）。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.20 (t, J = 7 Hz, 3 H), 3.50-3.64 (m, 6 H), 4.41-4.49 (m, 1 H), 4.58 (ddd, J = 11, 5, 1 Hz, 2 H), 4.79-4.88 (m, 2 H), 7.61 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 10 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 266。

【0711】

30

中間体98：1-（ピラジン-2-イル）アゼチジン-3-アミン二塩酸塩

【化319】

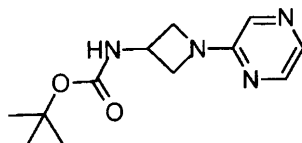


【0712】

A. （1-（ピラジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル

【化320】

40



【0713】

アセトニトリル（15 mL）中、アゼチジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル塩酸塩（902 mg、5.24 mmol）が入った反応バイアルに、2-クロロピラジン（600 mg、5.24 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.37 mL、7.86 mmol）を加えた。この混合物を1時間100℃に加熱し、一晩90

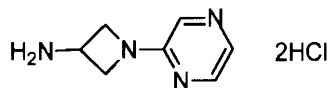
50

℃に加熱し、冷却し、濃縮した。得られた残渣を、DCM中5%～20% MeOHの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（595 mg、45%）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.47 (s, 9 H), 3.94 (dd, J = 8, 6 Hz, 2 H), 4.38 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.58 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J = 11, 2 Hz, 2 H), 8.03 (d, J = 3, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 251。

【0714】

B. 1-（ピラジン-2-イル）アゼチジン-3-アミン二塩酸塩

【化321】



10

【0715】

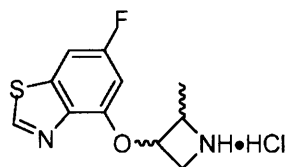
DCM (2 mL) 中、（1-（ピラジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）カルバミン酸 tert-ブチル（中間体98A）（590 mg、2.36 mmol）に、ジオキサン中4NのHCl（3 mL、12 mmol）を加えた。この混合物を室温で1.5時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を黄色固体として得た（574 mg、定量的）。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.30-4.48 (m, 3 H), 4.61-4.79 (m, 2 H), 8.03 (d, J = 4 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 1 Hz, 1 H), 8.50 (dd, J = 4, 1 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 151。

20

【0716】

中間体99：ラセミ6-フルオロ-4-（（2-メチルアゼチジン-3-イル）オキシ）ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩

【化322】

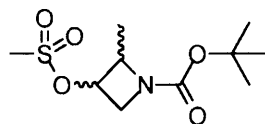


30

【0717】

A. ラセミ2-メチル-3-（（メチルスルホニル）オキシ）アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化323】



【0718】

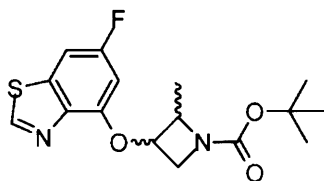
DCM (10 mL) 中、3-ヒドロキシ-2-メチルアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（600 mg、3.20 mmol）の攪拌した冷却（0℃）溶液に、トリエチルアミン（1.0 mL、7.2 mmol）、次いで、塩化メタンスルホニル（0.30 mL、3.9 mmol）を加えた。この混合物を室温に温め、一晚攪拌した。この混合物を1N HCl水溶液に注ぎ、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物（814 mg、96%）を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.32-1.43 (m, 12 H), 3.26 (s, 3 H), 3.80 (dd, J = 9, 4 Hz, 1 H), 4.11 (t, J = 8 Hz, 1 H), 4.20-4.29 (m, 1 H), 4.84 (d, J = 5 Hz, 1 H)。

40

【0719】

50

B. ラセミ 3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)-2-メチルアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル
【化324】



【0720】

10

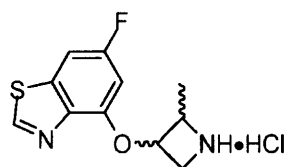
DMF (5 mL) 中、2-メチル-3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体99A) (265 mg、0.999 mmol) および 6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-オール (170 mg、1.01 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (360 mg、1.11 mmol) を加えた。この混合物を一晩 100 °C に、次いで、120 °C で一晩に加熱し、水に注ぎ、EtOAc で2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残った材料を、0%~40% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (116 mg、34%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.29 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 3.85 (br s, 1 H), 4.32 (br s, 1 H), 4.70 (t, J = 6 Hz, 1 H), 5.28 (td, J = 7, 4 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 339。

20

【0721】

C. ラセミ 6-フルオロ-4-((2-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩

【化325】



30

【0722】

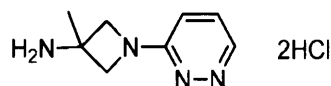
MeOH (0.5 mL) 中、3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)-2-メチルアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体99B) (116 mg、0.343 mmol) に、ジオキサン中 4 N の HCl (2 mL、8.0 mmol) を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌し、溶媒を真空で除去して材料を得、これを、ジエチルエーテルを用いて摩砕し、標題化合物を淡黄色固体として得た (93 mg、99%)。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.46 (d, J = 7 Hz, 3 H), 3.97-4.04 (m, 1 H), 4.45 (dd, J = 12, 6 Hz, 1 H), 4.89-5.02 (m, 1 H), 5.30-5.43 (m, 1 H), 7.03 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 9.20 (br s, 1 H), 9.30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 239。

40

【0723】

中間体100: 3-メチル-1-(ピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩

【化326】



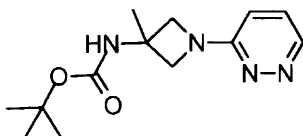
【0724】

A. (3-メチル-1-(ピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸

50

tert-ブチル

【化327】



【0725】

アセトニトリル（15 mL）中、（3-メチルアゼチジン-3-イル）カルバミン酸 tert-ブチル塩酸塩（737 mg、3.31 mmol）に、3-クロロピリダジン塩酸塩（500 mg、3.31 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.45 mL、8.28 mmol）を加えた。この混合物を一晩100℃に加熱し、冷却し、濃縮した。得られた残渣を、DCM中5%～30% MeOHの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（331 mg、38%）を褐色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.45 (s, 9 H), 1.67 (s, 3 H), 4.02 (d, J = 8 Hz, 2 H), 4.29 (d, J = 8 Hz, 2 H), 6.56 (dd, J = 9, 1 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H), 8.60 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 265。

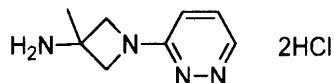
10

【0726】

B. 3-メチル-1-(ピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩

【化328】

20



【0727】

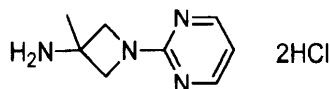
DCM（1 mL）およびMeOH（1 mL）中、（3-メチル-1-(ピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-イル）カルバミン酸 tert-ブチル（中間体100A）（87 mg、0.35 mmol）に、ジオキサン中4NのHCl（1.5 mL、6.0 mmol）を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を黄褐色固体として得た（84 mg、定量的）。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.78 (s, 3 H), 4.41-4.50 (m, 2 H), 4.53-4.63 (m, 2 H), 7.63 (dd, J = 9, 1 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H), 8.65 (d, J = 4 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 165。

30

【0728】

中間体101：3-メチル-1-(ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩

【化329】

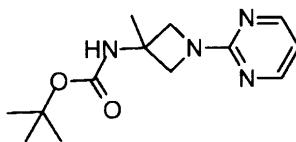


【0729】

40

A. （3-メチル-1-(ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル）カルバミン酸 tert-ブチル

【化330】



【0730】

アセトニトリル（15 mL）中、2-クロロピリミジン（500 mg、4.37 mmol）

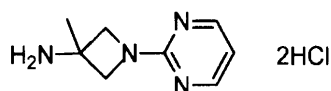
50

1) の攪拌溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.67 mL、15.3 mmol)、次いで、(3-メチルアゼチジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル塩酸塩 (972 mg、4.37 mmol) を加えた。この混合物を一晩100℃に加熱し、冷却し、濃縮した。得られた残渣を、DCM中0%~30% MeOHの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (750 mg、65%) を帯黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9 H), 1.65 (s, 3 H), 4.00 (d, J = 9 Hz, 2 H), 4.29 (d, J = 8 Hz, 2 H), 4.82 (br s, 1 H), 6.56 (t, J = 5 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5, 1 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 265。

【0731】

B. 3-メチル-1-(ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩
【化331】

10



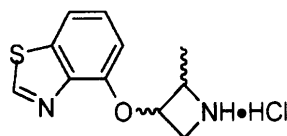
【0732】

DCM (1 mL) および MeOH (2 mL) 中、(3-メチル-1-(ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (中間体101A) (750 mg、2.84 mmol) に、ジオキサン中4NのHCl (6 mL、24 mmol) を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を黄褐色固体として得た (720 mg、定量的)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.77 (s, 3 H), 4.38-4.48 (m, 2 H), 4.51-4.60 (m, 2 H), 7.06-7.12 (m, 1 H), 8.68 (d, J = 5 Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 165。

20

【0733】

中間体102: ラセミ4-((2-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩
【化332】

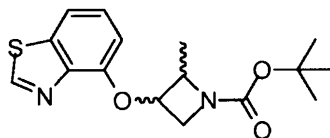


30

【0734】

A. ラセミ3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-2-メチルアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化333】



40

【0735】

DMF (4 mL) 中、2-メチル-3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (中間体99A) (184 mg、0.693 mmol) およびベンゾ[d]チアゾール-4-オール (105 mg、0.693 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (250 mg、0.767 mmol) を加えた。この混合物を一晩80℃に、次いで、100℃で一晩加熱し、水に注ぎ、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残った材料を、0%~50% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (103 mg、46%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.25-1.46 (m, 12 H), 3.82-3.92 (m, 1 H), 4.29 (br s, 1 H), 4.84 (dt, J = 7, 4 Hz

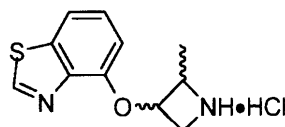
50

, 1 H), 5.27 (td, $J = 7, 4$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.35-7.44 (m, 1 H), 7.71-7.79 (m, 1 H), 9.30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 321$ 。

【0736】

B. ラセミ 4-((2-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩

【化334】



10

【0737】

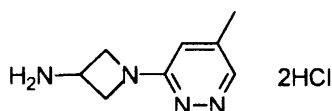
MeOH (0.5 mL) 中、3-((ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-2-メチルアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体102A) (102 mg、0.318 mmol) に、ジオキサン中 4 N の HCl (2 mL、8.0 mmol) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、溶媒を真空中で除去して材料を得、これを、ジエチルエーテルを用いて摩砕し、標題化合物を白色固体として得た (85 mg、定量的)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.43-1.55 (m, 3 H), 3.93-4.09 (m, 1 H), 4.35-4.45 (m, 1 H), 4.85-4.99 (m, 1 H), 5.30-5.44 (m, 1 H), 6.99 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.42 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 9.29 (br s, 1 H), 9.34 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 221$ 。

20

【0738】

中間体103: 1-((5-メチルピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩

【化335】

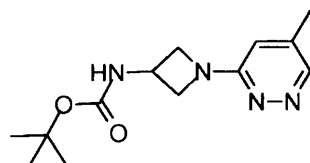


【0739】

A. (1-((5-メチルピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル

30

【化336】



【0740】

アセトニトリル (1.5 mL) に溶かした 3-クロロ-5-メチルピリダジン (600 mg、4.67 mmol) が入った反応バイアルに、アゼチジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル (804 mg、4.67 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.22 mL、7.00 mmol) を加えた。この混合物を一晩 100 °C に加熱し、冷却し、濃縮した。得られた残渣を、DCM 中 5% ~ 30% MeOH の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (215 mg、17%) を黄褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.47 (s, 9 H), 2.30 (s, 3 H), 3.93 (dd, $J = 8, 6$ Hz, 2 H), 4.38 (t, $J = 8$ Hz, 2 H), 4.51-4.67 (m, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 8.37 (d, $J = 2$ Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 265$ 。

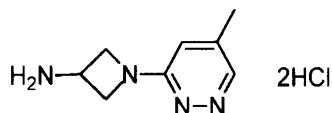
40

【0741】

B. 1-((5-メチルピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩

50

【化 3 3 7】



【0 7 4 2】

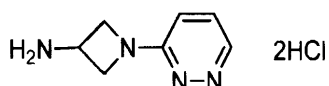
DCM (2 mL) 中、(1-(5-メチルピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (中間体 103A) (210 mg、0.794 mmol) に、ジオキサン中 4 N の HCl (3 mL、12 mmol) を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を暗色の液体として得た (206 mg、定量的)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.50 (d, J = 1 Hz, 3 H), 4.37-4.50 (m, 3 H), 4.68-4.79 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 165。

10

【0 7 4 3】

中間体 104 : 1-(ピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩

【化 3 3 8】

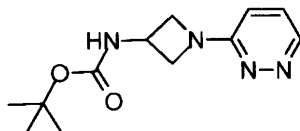


【0 7 4 4】

A. (1-(ピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル

20

【化 3 3 9】



【0 7 4 5】

EtOH (5 mL) に溶かした塩酸 3-クロロピリダジン (150 mg、0.993 mmol) が入った反応バイアルに、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.35 mL、2.0 mmol)、次いで、アゼチジン-3-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル (171 mg、0.993 mmol) を加えた。この混合物を一晩 90 °C に加熱し、冷却し、濃縮した。得られた残渣を、DCM 中 5 % ~ 25 % MeOH の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (87 mg、35 %) を黄褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.47 (s, 9 H), 3.96 (dd, J = 8, 6 Hz, 2 H), 4.40 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.53-4.70 (m, 1 H), 6.87 (dd, J = 9, 1 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H), 8.49 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), ; LC-MS (LC-ES) M+H = 251。

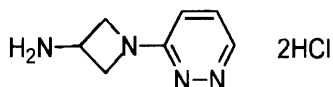
30

【0 7 4 6】

B. 1-(ピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩

40

【化 3 4 0】



【0 7 4 7】

DCM (1 mL) および MeOH (1 mL) 中、(1-(ピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (中間体 104A) (87 mg、0.35 mmol) に、ジオキサン中 4 N の HCl (1.5 mL、6.0 mmol) を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を黄褐色固体として得た (84 mg、定量的)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.38-4.54 (m, 3 H), 4.72-4.

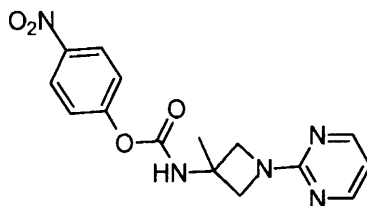
50

82 (m, 2 H), 7.63 (dd, $J = 9$, 1 Hz, 1 H), 7.95 (dd, $J = 9$, 5 Hz, 1 H), 8.63 (d, $J = 4$ Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 151$ 。

【0748】

中間体105: (3-メチル-1-(ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸4-ニトロフェニル

【化341】



10

【0749】

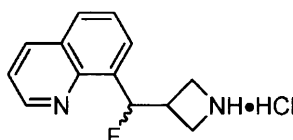
0℃で、DCM (3 mL) 中、クロロギ酸4-ニトロフェニル (179 mg、0.886 mmol) および3-メチル-1-(ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩 (中間体101) (150 mg、0.633 mmol) に、DCM (5 mL) 中、ピリジン (0.18 mL、2.2 mmol) を滴下した。1時間後、この反応混合物の2/3を別の使用のために取り、残りの材料をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中5%~90% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (65 mg、31%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.78 (s, 3 H), 4.11 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 4.41 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 5.51 (br s, 1 H), 6.62 (t, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.31-7.39 (m, 2 H), 8.21-8.30 (m, 2 H), 8.36 (d, $J = 5$ Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 330$ 。

20

【0750】

中間体106: ラセミ8-(アゼチジン-3-イルフルオロメチル)キノリン二塩酸塩

【化342】

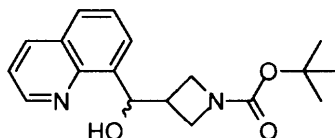


30

【0751】

A. ラセミ3-(ヒドロキシ(キノリン-8-イル)メチル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化343】



40

【0752】

-78℃で8-ブロモキノリン (1.00 g、4.81 mmol) のTHF (25 mL) 溶液に、ヘキサン中、n-BuLiの2.5M溶液 (1.92 mL、4.81 mmol) を加えた。30分後、THF (10 mL) 中、3-ホルミルアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル (891 mg、4.81 mmol) を加えた。1時間後、この反応物を0℃に温めた。さらに1時間後、この反応物を飽和NH₄Cl水溶液で急冷した。この混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機液をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過した。濾液を真空濃縮し、残渣を、DCM中0%~30% MeOHの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (1.25 g、83%) を帯黄色泡沫として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.42-1.52 (m, 9 H), 3.18-3.30 (m, 1 H), 3.32-3.44 (m, 1 H), 3.66-4.

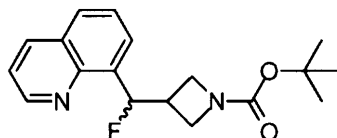
50

04 (m, 4 H), 7.43-7.58 (m, 3 H), 7.76-7.83 (m, 1 H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.83-8.91 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 315。

【0753】

B. ラセミ 3-（フルオロ（キノリン-8-イル）メチル）アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化344】



10

【0754】

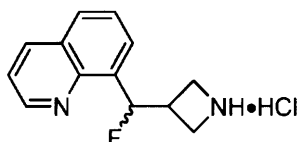
0℃で、3-（ヒドロキシ（キノリン-8-イル）メチル）アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（中間体106A）（110mg、0.350mmol）のDCM（2mL）溶液に、DAST（0.35mL、0.35mmol）を滴下した。1.5時間、この反応物を室温に温めた。0.5時間後、この混合物をDCMおよび飽和NH₄Cl水溶液で希釈した。水層を分離し、DCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残った材料を、5%～70% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（47mg、43%）を無色の油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 1.45 (s, 9 H), 3.29-3.45 (m, 1 H), 3.70-3.80 (m, 1 H), 4.01 (t, J = 8 Hz, 1 H), 4.05-4.18 (m, 2 H), 6.67-6.89 (m, 1 H), 7.44 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.73-7.90 (m, 2 H), 8.16 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 317。

20

【0755】

C. ラセミ 8-（アゼチジン-3-イルフルオロメチル）キノリン二塩酸塩

【化345】



30

【0756】

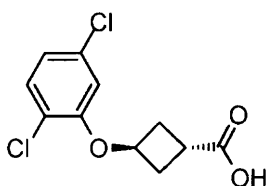
DCM（2mL）中、3-（フルオロ（キノリン-8-イル）メチル）アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（中間体106B）（110mg、0.348mmol）に、ジオキサン中4NのHCl（0.087mL、0.35mmol）を加えた。この混合物を室温で1.5時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、標題化合物を黄褐色固体として得た（106mg、定量的）。LC-MS (LC-ES) M+H = 217。

【0757】

中間体107：（トランス）-3-（2,5-ジクロロフェノキシ）シクロブタンカルボン酸

40

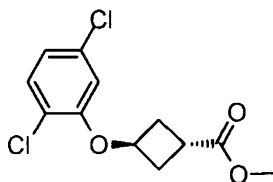
【化346】



【0758】

A. （トランス）-3-（2,5-ジクロロフェノキシ）シクロブタンカルボン酸メチル

【化 3 4 7】



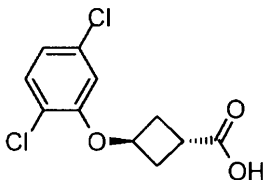
【0 7 5 9】

テトラヒドロフラン（3 mL）中、2, 5-ジクロロフェノール（300 mg、2.05 mmol）の溶液に、トリフェニルホスフィン（644 mg、2.46 mmol）を加えた。この反応混合物を0℃に冷却し、（シス）-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル（320 mg、2.46 mmol）、次いで、D I A D（0.48 mL、2.5 mmol）を加えた。10分後、この反応混合物を室温に温め、3日間攪拌し、水およびEtOAcで希釈した。この混合物を分液し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、10%～50% EtOAc-ヘプタンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（275 mg、81%）を黄色油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 2.47-2.58（m, 2 H）, 2.76（dd, J = 14, 7, 4 Hz, 2 H）, 3.15-3.26（m, 1 H）, 3.74（s, 3 H）, 4.90（quin, J = 7 Hz, 1 H）, 6.69（d, J = 2 Hz, 1 H）, 6.87（dd, J = 9, 2 Hz, 1 H）, 7.25（s, 1 H）; LC-MS（LC-ES）M+H = 275, 277, 279（ジ-Clパターン）。

【0 7 6 0】

B.（トランス）-3-（2, 5-ジクロロフェノキシ）シクロブタンカルボン酸

【化 3 4 8】



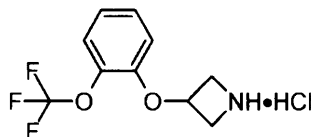
【0 7 6 1】

THF（5 mL）中、（トランス）-3-（2, 5-ジクロロフェノキシ）シクロブタンカルボン酸メチル（中間体107A）（265 mg、0.963 mmol）、メタノール（2.5 mL）および水（2.5 mL）の溶液に、LiOH（69 mg、2.9 mmol）を加えた。一晩攪拌した後、この反応物を水で希釈し、6 N HCl水溶液で酸性化した。生じた沈澱を濾取し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物（175 mg、70%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 2.03-2.15（m, 2 H）, 2.53-2.66（m, 3 H）, 4.81-4.92（m, 1 H）, 6.69（d, J = 11 Hz, 1 H）, 6.80（td, J = 8, 3 Hz, 1 H）, 7.45（dd, J = 9, 6 Hz, 1 H）; LC-MS（LC-ES）M-H = 259, 261, 263（ジ-Clパターン）。

【0 7 6 2】

中間体108：3-（2-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）アゼチジン塩酸塩

【化 3 4 9】



【0 7 6 3】

A. 3-（2-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10

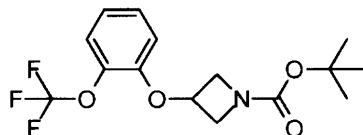
20

30

40

50

【化 3 5 0】



【0 7 6 4】

DMF (4 mL) 中、3-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体 1) (355 mg、1.41 mmol) および 2-(トリフルオロメトキシ)フェノール (250 mg、1.40 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (510 mg、1.57 mmol) を加えた。この混合物を一晩 80℃ に加熱し、水に注ぎ、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残った材料を、2%~20% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (416 mg、89%) を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.40 (s, 9 H), 3.78 (d, J = 7 Hz, 2 H), 4.33 (t, J = 8 Hz, 2 H), 5.06-5.14 (m, 1 H), 6.99 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.05-7.12 (m, 1 H), 7.30-7.46 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M-t-Bu = 278。

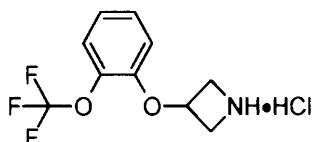
10

【0 7 6 5】

B. 3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)アゼチジン塩酸塩

【化 3 5 1】

20



【0 7 6 6】

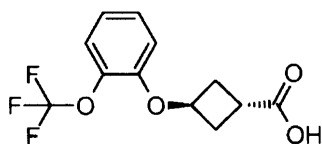
メタノール (2 mL) 中、3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体 108A) (414 mg、1.24 mmol) に、ジオキサン中 4 N の HCl (8 mL、32 mmol) を加えた。3 時間後、溶媒を真空で除去し、生じた固体を、ジエチルエーテルを用いて摩砕し、標題化合物を白色固体として得た (297 mg、89%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.01 (dd, J = 12, 4 Hz, 2 H), 4.46 (dd, J = 12, 7 Hz, 2 H), 5.17 (t, J = 6 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.10-7.19 (m, 1 H), 7.37 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.07 (br s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 234。

30

【0 7 6 7】

中間体 109: (トランス)-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)シクロブタンカルボン酸

【化 3 5 2】

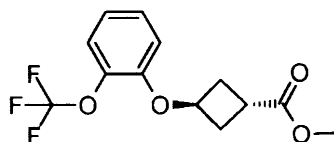


40

【0 7 6 8】

A. (トランス)-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)シクロブタンカルボン酸メチル

【化 3 5 3】



【0 7 6 9】

テトラヒドロフラン（5 mL）中、2-（トリフルオロメトキシ）フェノール（0.2 mL、1.6 mmol）の溶液に、トリフェニルホスフィン（504 mg、1.92 mmol）を加えた。この反応混合物を0℃に冷却し、（シス）-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル（250 mg、1.92 mmol）、次いで、DIAD（0.37 mL、1.9 mmol）を加えた。10分後、この反応混合物を室温に温め、3日間攪拌し、水およびEtOAcで希釈した。この混合物を分液し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%～100% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（191 mg、21%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 2.29-2.39（m, 2 H）, 2.64-2.72（m, 2 H）, 3.14-3.22（m, 1 H）, 3.65（s, 3 H）, 4.88-4.96（m, 1 H）, 6.99-7.04（m, 2 H）, 7.16-7.26（m, 1 H）, 7.29-7.36（m, 1 H）; LC-MS（LC-ES）M-H = 289。

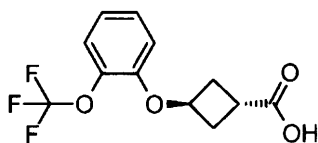
10

【0 7 7 0】

B. （トランス）-3-（2-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）シクロブタンカルボン酸

20

【化 3 5 4】



【0 7 7 1】

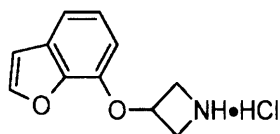
THF（10 mL）中、（トランス）-3-（2-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）シクロブタンカルボン酸メチル（中間体109A）（191 mg、0.658 mmol）の溶液に、水（5 mL）中、LiOH（43 mg、2.0 mmol）を加えた。3時間後、この反応物を、飽和クエン酸水溶液を加えてpH = 4に調整し、この混合物をEtOAc（3×）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を得た（105 mg、49%）。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 2.29（ddd, J = 13, 10, 6 Hz, 2 H）, 2.64（qd, J = 7, 4 Hz, 2 H）, 2.97-3.12（m, 1 H）, 4.88（t, J = 6 Hz, 1 H）, 6.91-7.06（m, 2 H）, 7.19-7.40（m, 2 H）, 12.32（br s, 1 H）; LC-MS（LC-ES）M-H = 275。

30

【0 7 7 2】

中間体110：3-（ベンゾフラン-7-イルオキシ）アゼチジン塩酸塩

【化 3 5 5】

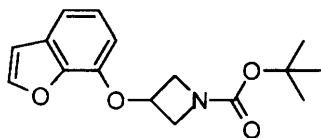


40

【0 7 7 3】

A. 3-（ベンゾフラン-7-イルオキシ）アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化 3 5 6】



【0 7 7 4】

DMF (3 mL) 中、3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体 1) (100 mg、0.398 mmol) およびベンゾフラン-7-オール (50 mg、0.373 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (150 mg、0.460 mmol) を加えた。この混合物を一晩 80 °C に加熱し、水に注ぎ、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残った材料を、0%~25% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (60 mg、56%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.39 (s, 9 H), 3.75-3.82 (m, 2 H), 4.32-4.38 (m, 2 H), 5.14-5.19 (m, 1 H), 6.70 (d, J = 12 Hz, 1 H), 6.94-6.97 (m, 1 H), 7.14 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7.98-8.00 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-t-Bu = 234。

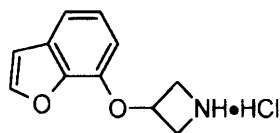
10

【0 7 7 5】

B. 3-(ベンゾフラン-7-イルオキシ)アゼチジン塩酸塩

【化 3 5 7】

20



【0 7 7 6】

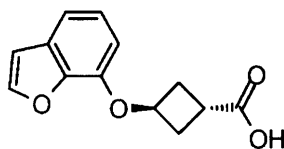
純 3-(ベンゾフラン-7-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体 110A) (58 mg、0.20 mmol) に、ジオキサン中 4 N の HCl (2 mL、8 mmol) を加えた。3 時間後、溶媒を真空中で除去し、生じた固体を、ジエチルエーテルを用いて摩砕し、標題化合物を白色固体として得た (40 mg、88%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 4.04-4.11 (m, 2 H), 4.44-4.51 (m, 2 H), 5.20-5.27 (m, 1 H), 6.72 (d, J = 12 Hz, 1 H), 6.96-6.98 (m, 1 H), 7.14 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7.98-8.01 (m, 1 H), 9.19 (br s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 190。

30

【0 7 7 7】

中間体 111: (トランス)-3-(ベンゾフラン-7-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸

【化 3 5 8】

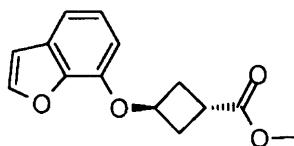


40

【0 7 7 8】

A. (トランス)-3-(ベンゾフラン-7-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸メチル

【化 3 5 9】



【0 7 7 9】

テトラヒドロフラン (7 mL) 中、ベンゾフラン-7-オール (380 mg、2.83 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (892 mg、3.40 mmol) を加えた。この反応混合物を 0 °C に冷却し、(シス)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (0.36 mL、3.4 mmol)、次いで、D I A D (0.66 mL、3.4 mmol) を加えた。10 分後、この反応混合物を室温に温め、3 日間攪拌し、水および E t O A c で希釈した。この混合物を分液し、水層を E t O A c (2 ×) で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0 % ~ 100 % E t O A c - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (373 mg、45 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.34-2.46 (m, 2 H), 2.65-2.73 (m, 2 H), 3.15-3.25 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 4.90-5.01 (m, 1 H), 6.69 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.87-6.91 (m, 1 H), 7.10 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.90-7.93 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 247。

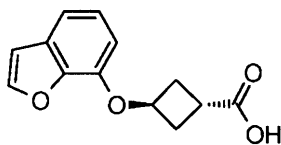
10

【0 7 8 0】

B. (トランス)-3-(ベンゾフラン-7-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸

20

【化 3 6 0】



【0 7 8 1】

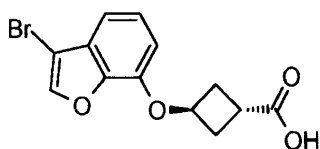
T H F (10 mL) 中、(トランス)-3-(ベンゾフラン-7-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸メチル (中間体 111 A) (373 mg、1.52 mmol) の溶液に、水 (5 mL) 中、L i O H (109 mg、4.54 mmol) を加えた。3 時間後、この反応物を、飽和クエン酸水溶液を加えて p H = 4 に調整し、この混合物を E t O A c (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (332 mg、86 %) を得た。LC-MS (LC-ES) M+H = 233。

30

【0 7 8 2】

中間体 112: (トランス)-3-((3-ブロモベンゾフラン-7-イル)オキシ)シクロブタンカルボン酸

【化 3 6 1】

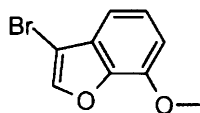


40

【0 7 8 3】

A. 3-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン

【化 3 6 2】



【0 7 8 4】

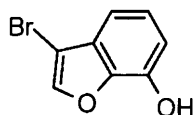
0℃に冷却した二硫化炭素（25 mL）中、7-メトキシベンゾフラン（0.70 mL、5.4 mmol）の溶液に、臭素（0.33 mL、6.4 mmol）を滴下した。1時間後、この反応混合物を濃縮し、エタノール（25 mL）およびナトリウムエトキシド（548 mg、8.05 mmol）を加えた。一晚攪拌した後、この反応物を濃縮した。粗材料を、ヘキサン中0%～40% EtOAcで溶出するシリカゲル、次いで、水（0.1% TFA含有）中10%～100% MeCNで溶出する逆相シリカゲルで精製し、標題化合物（1.25 g、83%）を帯黄色泡沫として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 3.91 (s, 3 H), 6.82-6.91 (m, 2 H), 7.36 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 226, 228 (Brパターン)。

10

【0 7 8 5】

B. 3-ブロモベンゾフラン-7-オール

【化 3 6 3】



20

【0 7 8 6】

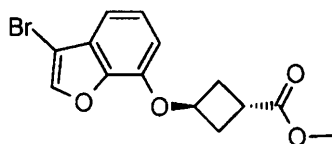
-78℃に冷却したDCM（6 mL）中、3-ブロモ-7-メトキシベンゾフラン（中間体112A）（0.60 mL、3.0 mmol）およびTBAI（1.32 g、3.57 mmol）に、DCM中、三塩化ホウ素の1 M溶液（8.92 mL、8.92 mmol）を加えた。6時間後、この反応物を氷水（50 mL）で急冷した。一晚攪拌した後、水層を5 N NaOH水溶液で塩基性化し（pH=10まで）、1時間攪拌し、1 N HCl水溶液で中和し（pH=7まで）、DCM（3×）で抽出した。合わせた有機液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中0%～100% EtOAc : EtOH（3 : 1）で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（660 mg、88%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.70 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 2 Hz, 1 H), 10.33 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 213, 215 (Brパターン)。

30

【0 7 8 7】

C. (トランス) - 3 - ((3-ブロモベンゾフラン-7-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸メチル

【化 3 6 4】



40

【0 7 8 8】

テトラヒドロフラン（2 mL）中、3-ブロモベンゾフラン-7-オール（中間体112B）（300 mg、1.41 mmol）の溶液に、トリフェニルホスフィン（443 mg、1.69 mmol）を加えた。この反応混合物を0℃に冷却し、(シス) - 3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル（0.18 mL、1.7 mmol）、次いで、DIAD（0.33 mL、1.7 mmol）を加えた。10分後、この反応混合物を室温に温

50

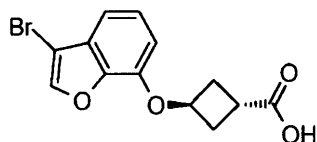
め、3日間攪拌し、水およびEtOAcで希釈した。混合物を分液し、水層をEtOAc (2×)で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%~70% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (343 mg、63%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.30-2.44 (m, 2 H), 2.69 (ddd, J = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.12-3.21 (m, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 4.99 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 325, 327 (Brパターン)。

【0789】

D. (トランス) - 3 - ((3-ブロモベンゾフラン-7-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸

10

【化365】



【0790】

THF (5 mL) 中、(トランス) - 3 - (ベンゾフラン-7-イルオキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体112C) (343 mg、1.06 mmol) の溶液に、水 (2.5 mL) 中、LiOH (76 mg、3.2 mmol) を加えた。1時間後、この反応物を、飽和クエン酸水溶液を添加してpH = 4に調整し、この混合物をEtOAc (3×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を得た (315 mg、88%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.32-2.44 (m, 2 H), 2.66 (d, J = 6 Hz, 2 H), 3.05-3.14 (m, 1 H), 4.97 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 12.34 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 311, 313 (Brパターン)。

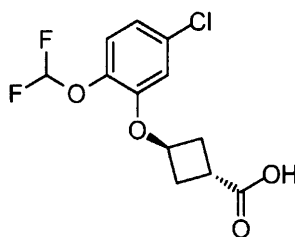
20

【0791】

中間体113: (トランス) - 3 - (5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ) シクロブタンカルボン酸

30

【化366】

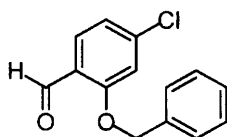


【0792】

40

A. (ベンジルオキシ) - 4-クロロベンズアルデヒド

【化367】



【0793】

DMF (20 mL) 中、4-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (5.00 g、12.8 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (2.12 g、15.3 mmol) およ

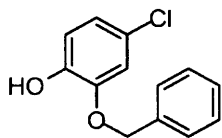
50

び臭化ベンジル（1.72 mL、15.3 mmol）を加えた。3時間後、この反応混合物を水で急冷し、酢酸エチル（3×）で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させ、真空下で乾燥させた。残渣を、ヘキサン中0%～40% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（3.17 g、98%）を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5.33 (s, 2 H) 7.04-7.23 (m, 1 H) 7.25-7.58 (m, 6 H) 7.72 (d, $J = 8$ Hz, 1 H) 10.34 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 247, 249$ (Clパターン)。

【0794】

B. 2-（ベンジルオキシ）-4-クロロフェノール

【化368】



10

【0795】

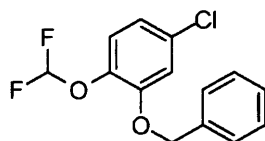
DCM（50 mL）中、2-（ベンジルオキシ）-4-クロロベンズアルデヒド（中間体113A）（3.17 g、12.9 mmol）の溶液に、3-クロロベンゾペルオキソ酸（5.54 g、3.21 mmol）を加え、40℃で一晩攪拌し、冷却し、 NaHCO_3 （飽和、3×）およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣をTHF（50 mL）および水（25 mL）に溶かし、水酸化リチウム（923 mg、38.6 mmol）を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。クエン酸を中性pHまで加え、水相を酢酸エチル（3×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、ヘキサン中0%～40% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物（2.08 g、63%）を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5.12 (s, 2 H), 6.80 (d, $J = 1$ Hz, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.23-7.53 (m, 5 H), 9.31 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M-H = 233$ 。

20

【0796】

C. 2-（ベンジルオキシ）-4-クロロ-1-（ジフルオロメトキシ）ベンゼン

【化369】



30

【0797】

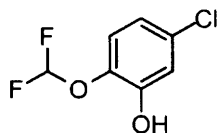
アセトニトリル（80 mL）および水（80 mL）中、2-（ベンジルオキシ）-4-クロロフェノール（中間体113B）（2.08 g、8.86 mmol）および水酸化カリウム（9.95 g、177 mmol）の攪拌した冷却（-78℃）溶液に、（ブロモジフルオロメチル）ホスホン酸ジエチル（3.15 mL、17.7 mmol）を加えた。冷却浴を外し、この混合物を室温に温めた。一晩攪拌した後、この混合物を Et_2O で2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中0%～50% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（1.94 g、77%）を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 5.20 (s, 2 H), 6.91-7.15 (m, 2 H), 7.15-7.32 (m, 1 H), 7.32-7.51 (m, 6 H); LC-MS (LC-ES) $M-H = 283, 285$ (Clパターン)。

40

【0798】

D. 5-クロロ-2-（ジフルオロメトキシ）フェノール

【化 3 7 0】



【0 7 9 9】

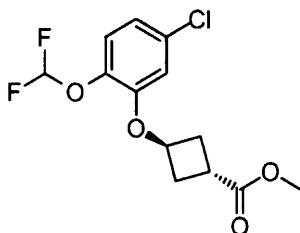
窒素雰囲気下、メタノール（5 mL）中、2-（ベンジルオキシ）-1-（ジフルオロメトキシ）-4-フルオロベンゼン（中間体 1 1 3 C）（332 mg、1.17 mmol）の攪拌溶液に、Pd/C（60 mg、0.56 mmol）を加えた。この反応容器に水素を充填したバルーンを取り付け、水素雰囲気下で一晩攪拌した。この混合物をセライト（登録商標）パッドで濾過し、DCMおよびEtOHで洗浄した。濾液を蒸発乾固させ、粗標題化合物（194 mg、86%）を得、これをそれ以上精製せずに使用した。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 6.79-7.19（m, 4 H）10.42（s, 1 H）；LC-MS（LC-ES）M-H = 193, 195（Clパターン）。

10

【0 8 0 0】

E.（トランス）-3-（5-クロロ-2-（ジフルオロメトキシ）フェノキシ）シクロブタンカルボン酸メチル

【化 3 7 1】



20

【0 8 0 1】

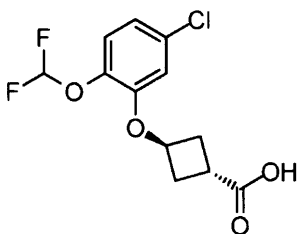
テトラヒドロフラン（1 mL）中、5-クロロ-2-（ジフルオロメトキシ）フェノール（中間体 1 1 3 D）（194 mg、0.997 mmol）の溶液に、トリフェニルホスフィン（314 mg、1.20 mmol）を加えた。この反応混合物を0℃に冷却し、（シス）-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル（0.13 mL、1.2 mmol）、次いで、DIAD（0.23 mL、1.2 mmol）を加えた。10分後、この反応混合物を室温に温め、3日間攪拌し、水およびEtOAcで希釈した。この混合物を分液し、水層をEtOAc（2×）で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%～70% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（192 mg、63%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 2.32-2.42（m, 2 H），2.64-2.72（m, 2 H），3.20（dd, J = 5, 5 Hz, 1 H），3.32（s, 3 H），4.93（dd, J = 7, 6 Hz, 1 H），6.90-7.09（m, 3 H），7.21（d, J = 9 Hz, 1 H）；LC-MS（LC-ES）T = 0.91分にピーク。

30

【0 8 0 2】

F.（トランス）-3-（5-クロロ-2-（ジフルオロメトキシ）フェノキシ）シクロブタンカルボン酸

【化 3 7 2】



40

50

【0803】

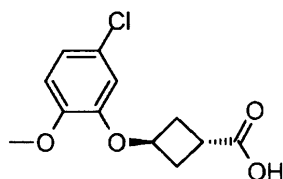
THF (5 mL) 中、(トランス) - 3 - (5 - クロロ - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体 113E) (192 mg、0.626 mmol) の溶液に、水 (2.5 mL) 中、LiOH (45 mg、1.9 mmol) を加えた。1 時間後、この反応物を、飽和クエン酸水溶液を添加して pH = 4 に調整し、この混合物を EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (200 mg、定量的) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.32-2.44 (m, 2 H), 2.66 (d, J = 6 Hz, 2 H), 3.05-3.14 (m, 1 H), 4.97 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 12.34 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 291, 293 (Cl パターン)。

10

【0804】

中間体 114 : (トランス) - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸

【化 373】

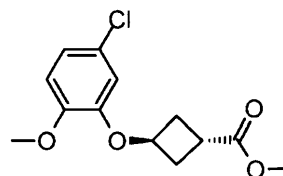


20

【0805】

A. (トランス) - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル

【化 374】



30

【0806】

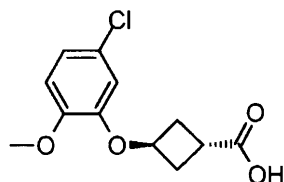
テトラヒドロフラン (1 mL) 中、5 - クロロ - 2 - メトキシフェノール (250 mg、1.58 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (500 mg、1.90 mmol) を加えた。この反応混合物を 0 °C に冷却し、(シス) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (0.30 mL、1.9 mmol)、次いで、DIAD (0.37 mL、1.9 mmol) を加えた。10 分後、この反応混合物を室温に温め、12 時間攪拌し、水および EtOAc で希釈した。この混合物を分液し、水層を EtOAc (2 ×) で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0 % ~ 50 % EtOAc - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (228 mg、30 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.25-2.38 (m, 2 H), 2.63 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.15 (dt, J = 10, 5 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.72-4.82 (m, 1 H), 6.72 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6.87-6.98 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H-OMe = 239, 241 (Cl パターン)。

40

【0807】

B. (トランス) - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸

【化 3 7 5】



【0 8 0 8】

THF (10 mL) 中、(トランス) - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体 1 1 4 A) (306 mg、1.13 mmol) の溶液に、水 (5 mL) 中、LiOH (81 mg、3.4 mmol) を加えた。1 時間後、この反応物を、飽和クエン酸水溶液を加えて pH = 4 に調整し、この混合物を EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (300 mg、100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.13-2.30 (m, 2 H), 2.54-2.65 (m, 2 H), 2.92-3.08 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 4.72-4.85 (m, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.85-6.95 (m, 2 H), 12.30 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 255, 257 (Cl パターン)。

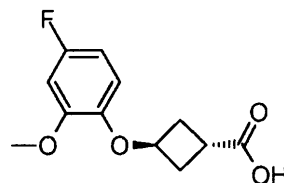
10

【0 8 0 9】

中間体 1 1 5 : (トランス) - 3 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸

20

【化 3 7 6】

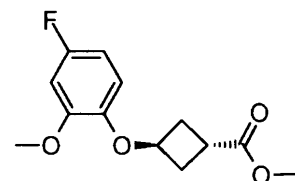


【0 8 1 0】

A. (トランス) - 3 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル

30

【化 3 7 7】



【0 8 1 1】

テトラヒドロフラン (2 mL) 中、4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノール (0.300 mL、2.63 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (830 mg、3.16 mmol) を加えた。この反応混合物を 0 °C に冷却し、(シス) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (0.34 mL、3.2 mmol)、次いで、DIAD (0.61 mL、3.2 mmol) を加えた。10 分後、この反応混合物を室温に温め、12 時間攪拌し、水および EtOAc で希釈した。この混合物を分液し、水層を EtOAc (2 ×) で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0% ~ 50% EtOAc - ヘキサン の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (666 mg、100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.24-2.40 (m, 2 H), 2.58 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.09-3.18 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.71 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6.56-6.66 (m, 1 H), 6.67-6.77 (m, 1 H), 6.88 (d, J = 3 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 255。

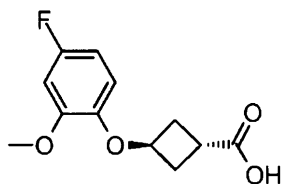
40

50

【0812】

B. (トランス) - 3 - (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸

【化378】



10

【0813】

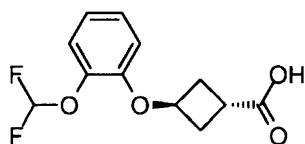
THF (15 mL) 中、(トランス) - 3 - (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体 115A) (666 mg、2.62 mmol) の溶液に、水 (7.5 mL) 中、LiOH (190 mg、7.86 mmol) を加えた。1時間後、この反応物を、飽和クエン酸水溶液を加えて pH = 4 に調整し、混合物を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (690 mg、定量的) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.21-2.38 (m, 2 H), 2.53-2.65 (m, 2 H), 2.95-3.08 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.69 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6.61 (td, J = 9, 3 Hz, 1 H), 6.66-6.72 (m, 1 H), 6.89 (d, J = 3 Hz, 1 H), 12.27 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 239。

20

【0814】

中間体 116: (トランス) - 3 - (2-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ) シクロブタンカルボン酸

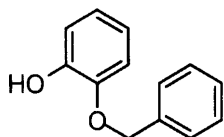
【化379】



【0815】

A. 2-(ベンジルオキシ)フェノール

【化380】



30

【0816】

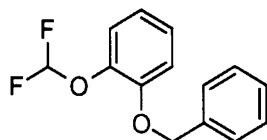
DMF (30 mL) 中、ピロカテコール (3.00 g、27.2 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (4.14 g、30.0 mmol) および臭化ベンジル (3.89 mL、32.7 mmol) を加えた。3時間後、この反応混合物を水で急冷し、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、ヘキサン中 0% ~ 30% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (3.56 g、59%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 5.07 (s, 2 H), 6.64-6.88 (m, 3 H), 6.94 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7.19-7.41 (m, 3 H), 7.45 (d, J = 7 Hz, 2 H), 8.97 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 201。

40

【0817】

B. 1-(ベンジルオキシ)-2-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン

【化 3 8 1】



【0 8 1 8】

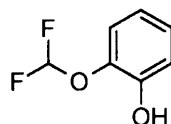
アセトニトリル (120 mL) および水 (120 mL) 中、2-(ベンジルオキシ)フェノール (中間体 116 A) (2.50 g、12.5 mmol) および水酸化カリウム (14.0 g、250 mmol) の攪拌した冷却 (-78 °C) 溶液に、(ブロモジフルオロメチル) ホスホン酸ジエチル (4.44 mL、25.0 mmol) を加えた。冷却浴を外し、この混合物を室温に温めた。一晩攪拌した後、この混合物を Et₂O で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0%~50% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (1.54 g、49%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 5.15 (s, 2 H), 6.87-7.00 (m, 2 H), 7.07 (t, J = 76 Hz, 1 H), 7.12-7.49 (m, 7 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 249。

10

【0 8 1 9】

C. 2-(ジフルオロメトキシ)フェノール

【化 3 8 2】



20

【0 8 2 0】

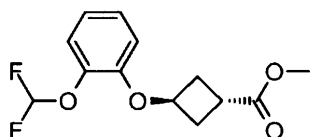
窒素雰囲気下、エタノール (15 mL) 中、1-(ベンジルオキシ)-2-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン (中間体 116 B) (1.53 g、6.11 mmol) の攪拌溶液に、Pd/C (200 mg、1.88 mmol) を加えた。この反応容器を脱気し、水素を充填したバルーンを取り付け、水素雰囲気下で 14 時間攪拌した。この混合物をセライト (登録商標) パッドで濾過し、DCM で洗浄した。濾液を濃縮し、粗標題化合物 (194 mg、86%) を得、これをそれ以上精製せずに使用した。LC-MS (LC-ES) M-H = 159。

30

【0 8 2 1】

D. (トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)シクロブタンカルボン酸メチル

【化 3 8 3】



40

【0 8 2 2】

テトラヒドロフラン (2 mL) 中、2-(ジフルオロメトキシ)フェノール (中間体 116 C) (400 mg、2.50 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (786 mg、3.00 mmol) を加えた。この反応混合物を 0 °C に冷却し、(シス)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (0.32 mL、3.0 mmol)、次いで、DIAD (0.58 mL、3.0 mmol) を加えた。10 分後、この反応混合物を室温に温め、3 日間攪拌し、水および EtOAc で希釈した。この混合物を分液し、水層を EtOAc (2×) で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%~50% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精

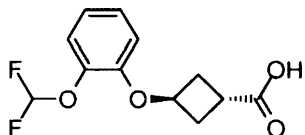
50

製し、標題化合物（228mg、30%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.32-2.41 (m, 2 H), 2.64-2.70 (m, 2 H), 3.15-3.20 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 4.84-4.90 (m, 1 H), 6.92-6.99 (m, 2 H), 7.07 (t, J = 76 Hz, 1 H), 7.14-7.21 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) T = 0.85分にピーク。

【0823】

E. (トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) フェノキシ) シクロブタンカルボン酸

【化384】



10

【0824】

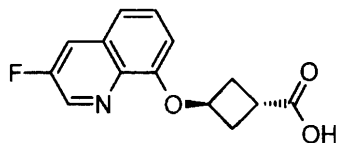
THF (5 mL) 中、(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) フェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体116D) (228mg、0.837mmol) の溶液に、水 (2.5 mL) 中、LiOH (60mg、2.5mmol) を加えた。1時間後、この反応物を、飽和クエン酸水溶液を加えて pH = 4 に調整し、この混合物を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (221mg、100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.25-2.32 (m, 2 H), 2.56-2.65 (m, 2 H), 3.01-3.09 (m, 1 H), 4.84 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6.86-6.95 (m, 2 H), 7.05 (t, J = 76 Hz, 1 H), 7.11-7.19 (m, 2 H), 12.31 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 257。

20

【0825】

中間体117: (トランス) - 3 - ((3-フルオロキノリン-8-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸

【化385】

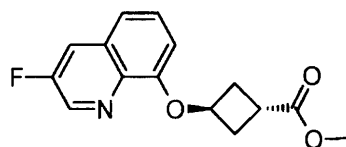


30

【0826】

A. (トランス) - 3 - ((3-フルオロキノリン-8-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸メチル

【化386】



40

【0827】

テトラヒドロフラン (5 mL) 中、3-フルオロキノリン-8-オール (200mg、1.23mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (386mg、1.47mmol) を加えた。この反応混合物を 0 °C に冷却し、(シス) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (0.16 mL、1.5mmol)、次いで、DIAD (0.29 mL、1.5mmol) を加えた。10分後、この反応混合物を室温に温め、3日間攪拌し、水および EtOAc で希釈した。この混合物を分液し、水層を EtOAc (2×) で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0% ~ 100% EtOAc - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (4

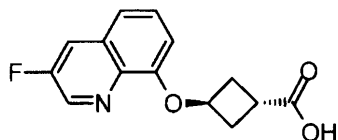
50

38 mg、65%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.38-2.52 (m, 2 H), 2.68-2.71 (m, 2 H), 3.15-3.22 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 4.94-5.01 (m, 1 H), 6.92-6.97 (m, 1 H), 7.45-7.55 (m, 2 H), 8.13-8.21 (m, 1 H), 8.85 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 276。

【0828】

B. (トランス) - 3 - ((3-フルオロキノリン-8-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸

【化387】



10

【0829】

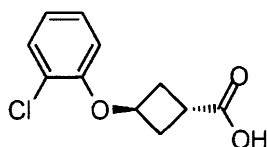
THF (20 mL) 中、(トランス) - 3 - (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体117A) (440 mg、1.60 mmol) の溶液に、水 (10 mL) 中、LiOH (115 mg、4.80 mmol) を加えた。1時間後、この反応物を、飽和クエン酸水溶液を加えて pH = 4 に調整し、この混合物を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (430 mg、100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.42-2.48 (m, 2 H), 2.70-2.77 (m, 2 H), 3.09-3.14 (m, 1 H), 4.96-5.04 (m, 1 H), 6.92-6.95 (m, 1 H), 7.47-7.55 (m, 2 H), 8.16-8.20 (m, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 12.35 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 262。

20

【0830】

中間体118: (トランス) - 3 - (2-クロロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸

【化388】

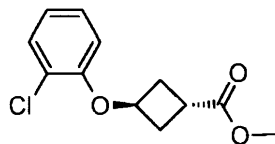


30

【0831】

A. (トランス) - 3 - (2-クロロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル

【化389】



【0832】

テトラヒドロフラン (5 mL) 中、2-クロロフェノール (0.17 mL、1.6 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (504 mg、1.92 mmol) を加えた。この反応混合物を 0 °C に冷却し、(シス) - 3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (250 mg、1.92 mmol)、次いで、DIAD (0.37 mL、1.9 mmol) を加えた。10分後、この反応混合物を室温に温め、3日間攪拌し、水および EtOAc で希釈した。この混合物を分液し、水層を EtOAc (2×) で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%~100% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (365 mg、83%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.38 (ddd, J = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.68 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.11-3.20 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 4.88 (t, J =

40

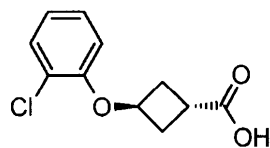
50

7 Hz, 1 H), 6.77-7.00 (m, 2 H), 7.24 (td, $J = 8$, 2 Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J = 8$, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 241$, 243 (Clパターン)。

【0833】

B. (トランス) - 3 - (2-クロロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸

【化390】



10

【0834】

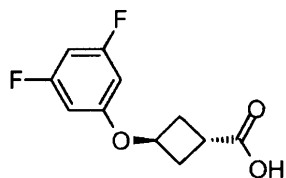
THF (10 mL) 中、(トランス) - 3 - (2-クロロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体118A) (365 mg, 1.52 mmol) の溶液に、水 (5 mL) 中、LiOH (109 mg, 4.55 mmol) を加えた。1時間後、この反応物を、飽和クエン酸水溶液を加えて $pH = 4$ に調整し、この混合物を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (327 mg, 93%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.28-2.35 (m, 2 H), 2.65 (ddd, $J = 13, 7, 4$ Hz, 2 H), 3.01-3.10 (m, 1 H), 4.86 (t, $J = 7$ Hz, 1 H), 6.85-6.92 (m, 2 H), 7.24 (td, $J = 8$, 2 Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J = 8$, 2 Hz, 1 H), 12.32 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M-H = 225$, 227 (Clパターン)。

20

【0835】

中間体119: (トランス) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸

【化391】

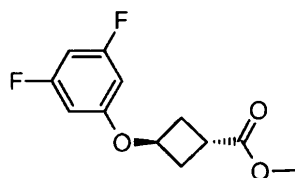


30

【0836】

A. (トランス) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル

【化392】



40

【0837】

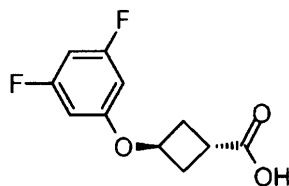
テトラヒドロフラン (5 mL) 中、3, 5-ジフルオロフェノール (208 mg, 1.60 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (504 mg, 1.92 mmol) を加えた。この反応混合物を $0^\circ C$ に冷却し、(シス) - 3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (250 mg, 1.92 mmol)、次いで、DIAD (0.37 mL, 1.9 mmol) を加えた。10分後、この反応混合物を室温に温め、3日間攪拌し、水および EtOAc で希釈した。この混合物を分液し、水層を EtOAc (2×) で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%~100% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (371 mg, 82%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.22-2.39 (m, 2 H), 2.63-2.72

50

(m, 2 H), 3.17 (dd, $J = 5, 5$ Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 4.83 (dd, $J = 7, 6$ Hz, 1 H), 6.56 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 2 H), 6.72-6.89 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M-H = 240$ 。

【0838】

B. (トランス) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸
【化393】



10

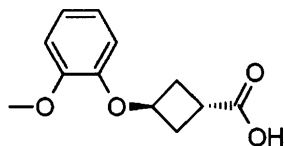
【0839】

THF (10 mL) 中、(トランス) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体 119A) (371 mg, 1.53 mmol) の溶液に、水 (5 mL) 中、LiOH (110 mg, 4.60 mmol) を加えた。3 時間後、この反応物を、飽和クエン酸水溶液を加えて pH = 4 に調整し、この混合物を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (325 mg, 91%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.19-2.31 (m, 2 H), 2.58-2.63 (m, 2 H), 3.00-3.09 (m, 1 H), 4.82 (dd, $J = 7, 6$ Hz, 1 H), 6.49-6.60 (m, 2 H), 6.75 (tt, $J = 9, 2$ Hz, 1 H), 12.31 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M-H = 2$ 27。

20

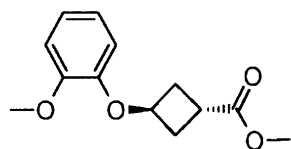
【0840】

中間体 120: (トランス) - 3 - (2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸
【化394】



【0841】

A. (トランス) - 3 - (2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル
【化395】



30

【0842】

テトラヒドロフラン (5 mL) 中、2-メトキシフェノール (0.18 mL, 1.6 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (504 mg, 1.92 mmol) を加えた。この反応混合物を 0 °C に冷却し、(シス) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (250 mg, 1.92 mmol)、次いで、DIAD (0.37 mL, 1.9 mmol) を加えた。10 分後、この反応混合物を室温に温め、3 日間攪拌し、水および EtOAc で希釈した。この混合物を分液し、水層を EtOAc (2×) で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0% ~ 100% EtOAc - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (206 mg, 54%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.30-2.40 (m, 2 H), 2.58-2.67 (m, 2 H), 3.10-3.20 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.71-4.79 (m, 1 H), 6.68-6.81 (m, 1 H), 6.78-6.89 (m, 2 H), 6.91-6.95 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H-OMe = 205$ 。

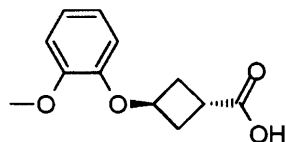
40

50

【0843】

B. (トランス) - 3 - (2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸

【化396】



【0844】

THF (10 mL) 中、(トランス) - 3 - (2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体 120A) (206 mg、0.872 mmol) の溶液に、水 (5 mL) 中、LiOH (63 mg、2.6 mmol) を加えた。3 時間後、この反応物を、飽和クエン酸水溶液を加えて pH = 4 に調整し、この混合物を EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (209 mg、定量的) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.24-2.31 (m, 2 H), 2.54-2.62 (m, 2 H), 2.98-3.08 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 4.74 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6.71 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 6.76-6.88 (m, 2 H), 6.91-6.96 (m, 1 H), 12.30 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 221。

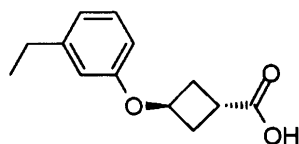
10

【0845】

中間体 121: (トランス) - 3 - (3-エチルフェノキシ) シクロブタンカルボン酸

20

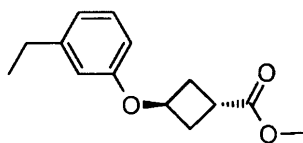
【化397】



【0846】

A. (トランス) - 3 - (3-エチルフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル

【化398】



30

【0847】

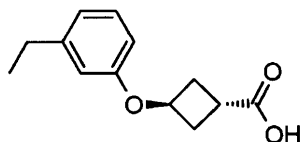
テトラヒドロフラン (5 mL) 中、3-エチルフェノール (0.20 mL、1.6 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (504 mg、1.92 mmol) を加えた。この反応混合物を 0 °C に冷却し、(シス) - 3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (250 mg、1.92 mmol)、次いで、DIAD (0.37 mL、1.9 mmol) を加えた。10 分後、この反応混合物を室温に温め、3 日間攪拌し、水および EtOAc で希釈した。この混合物を分液し、水層を EtOAc (2 ×) で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0 % ~ 100 % EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (169 mg、41 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.13 (t, J = 8 Hz, 3 H), 2.22-2.31 (m, 2 H), 2.45-2.56 (m, 2 H), 2.58-2.65 (m, 2 H), 3.10-3.19 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 4.72-4.81 (m, 1 H), 6.56-6.61 (m, 2 H), 6.75 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.11-7.16 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 235。

40

【0848】

B. (トランス) - 3 - (3-エチルフェノキシ) シクロブタンカルボン酸

【化 3 9 9】



【0 8 4 9】

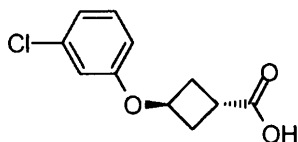
THF (10 mL) 中、(トランス) - 3 - (3 - エチルフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体 1 2 1 A) (169 mg、0.721 mmol) の溶液に、水 (5 mL) 中、LiOH (52 mg、2.2 mmol) を加えた。3 時間後、この反応物を、飽和クエン酸水溶液を加えて pH = 4 に調整し、この混合物を EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (172 mg、96%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.13 (t, J = 8 Hz, 3 H), 2.15-2.29 (m, 2 H), 2.42-2.65 (m, 4 H), 2.92-3.02 (m, 1 H), 4.68-4.79 (m, 1 H), 6.56-6.62 (m, 2 H), 6.75 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.11-7.16 (m, 1 H), 12.34 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 219。

10

【0 8 5 0】

中間体 1 2 2 : (トランス) - 3 - (3 - クロロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸

【化 4 0 0】

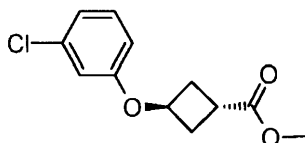


20

【0 8 5 1】

A. (トランス) - 3 - (3 - クロロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル

【化 4 0 1】



30

【0 8 5 2】

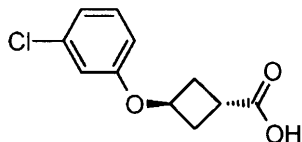
テトラヒドロフラン (5 mL) 中、3 - クロロフェノール (206 mg、1.60 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (504 mg、1.92 mmol) を加えた。この反応混合物を 0 °C に冷却し、(シス) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (250 mg、1.92 mmol)、次いで、DIAD (0.37 mL、1.9 mmol) を加えた。10 分後、この反応混合物を室温に温め、3 日間攪拌し、水および EtOAc で希釈した。この混合物を分液し、水層を EtOAc (2 ×) で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0 % ~ 100 % EtOAc - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (291 mg、72%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.28-2.36 (m, 2 H), 2.61-2.68 (m, 2 H), 3.11-3.20 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 4.80-4.88 (m, 1 H), 6.76-6.78 (m, 1 H), 6.83-6.86 (m, 1 H), 6.95-6.98 (m, 1 H), 7.24-7.29 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 241, 243 (Cl パターン)。

40

【0 8 5 3】

B. (トランス) - 3 - (3 - クロロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸

【化 4 0 2】



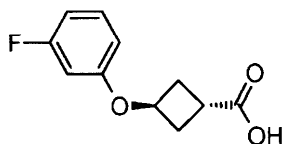
【0 8 5 4】

THF (10 mL) 中、(トランス) - 3 - (3 - クロロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体 1 2 2 A) (291 mg、1.21 mmol) の溶液に、水 (5 mL) 中、LiOH (87 mg、3.6 mmol) を加えた。3 時間後、この反応物を、
飽和クエン酸水溶液を加えて pH = 4 に調整し、この混合物を EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (282 mg、定量的) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.24-2.32 (m, 2 H), 2.58-2.65 (m, 2 H), 3.01-3.10 (m, 1 H), 4.78-4.86 (m, 1 H), 6.76-6.79 (m, 1 H), 6.83-6.86 (m, 1 H), 6.94-6.98 (m, 1 H), 7.24-7.30 (m, 1 H), 12.44 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 225, 227 (Cl パターン)。

10

【0 8 5 5】

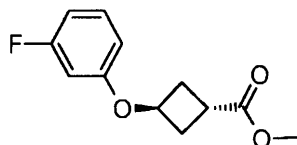
中間体 1 2 3 : (トランス) - 3 - (3 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸
【化 4 0 3】



20

【0 8 5 6】

A. (トランス) - 3 - (3 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル
【化 4 0 4】



30

【0 8 5 7】

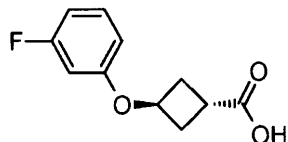
テトラヒドロフラン (5 mL) 中、3 - フルオロフェノール (0.14 mL、1.6 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (504 mg、1.92 mmol) を加えた。この反応混合物を 0 °C に冷却し、(シス) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (250 mg、1.92 mmol)、次いで、DIAD (0.37 mL、1.9 mmol) を加えた。10 分後、この反応混合物を室温に温め、3 日間攪拌し、水および EtOAc で希釈した。この混合物を分液し、水層を EtOAc (2 ×) で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0 % ~ 100 % EtOAc - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (291 mg、72 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.22-2.35 (m, 2 H), 2.60-2.68 (m, 2 H), 3.12-3.21 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 4.74-4.82 (m, 1 H), 6.59-6.65 (m, 2 H), 6.70-6.76 (m, 1 H), 7.21-7.31 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H+CH₃CN = 266。

40

【0 8 5 8】

B. (トランス) - 3 - (3 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸

【化 4 0 5】



【0 8 5 9】

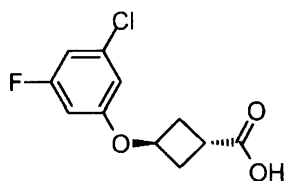
THF (10 mL) 中、(トランス) - 3 - (3 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体 1 2 3 A) (330 mg、1.47 mmol) の溶液に、水 (5 mL) 中、LiOH (106 mg、4.42 mmol) を加えた。3 時間後、この反応物を、飽和クエン酸水溶液を加えて pH = 4 に調整し、この混合物を EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (325 mg、定量的) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.21-2.31 (m, 2 H), 2.57-2.67 (m, 2 H), 3.05 (dt, J = 10, 5 Hz, 1 H), 4.70-4.81 (m, 1 H), 6.59-6.65 (m, 2 H), 6.94-6.98 (m, 1 H), 7.21-7.31 (m, 1 H), 12.32 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M - H = 209。

10

【0 8 6 0】

中間体 1 2 4 : (トランス) - 3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸

【化 4 0 6】

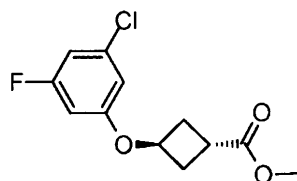


20

【0 8 6 1】

A. (トランス) - 3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル

【化 4 0 7】



30

【0 8 6 2】

テトラヒドロフラン (5 mL) 中、3 - クロロ - 5 - フルオロフェノール (0.17 mL、1.6 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (504 mg、1.92 mmol) を加えた。この反応混合物を 0 °C に冷却し、(シス) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (250 mg、1.92 mmol)、次いで、DIAD (0.37 mL、1.9 mmol) を加えた。10 分後、この反応混合物を室温に温め、3 日間攪拌し、水および EtOAc で希釈した。この混合物を分液し、水層を EtOAc (2 ×) で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0 % ~ 100 % EtOAc - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (291 mg、72 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.25-2.31 (m, 2 H), 2.60-2.70 (m, 2 H), 3.12-3.21 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 4.80-4.89 (m, 1 H), 6.51-6.58 (m, 1 H), 6.70-6.78 (m, 1 H), 6.95-6.98 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M - CO₂Me = 201, 203 (Cl パターン)。

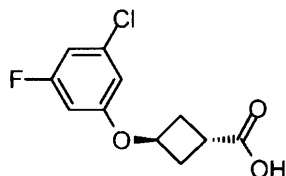
40

【0 8 6 3】

50

B. (トランス) - 3 - (3-クロロ-5-フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸

【化408】



【0864】

10

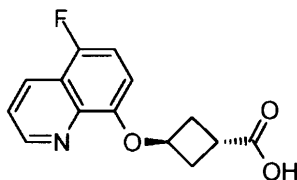
THF (10 mL) 中、(トランス) - 3 - (3-クロロ-5-フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体124A) (295 mg、1.14 mmol) の溶液に、水 (5 mL) 中、LiOH (82 mg、3.4 mmol) を加えた。3時間後、この反応物を、飽和クエン酸水溶液を加えて pH = 4 に調整し、この混合物を EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (244 mg、65%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.19-2.30 (m, 2 H), 2.58-2.67 (m, 2 H), 3.01-3.11 (m, 1 H), 4.84 (dd, J = 7, 6 Hz, 1 H), 6.68-6.75 (m, 2 H), 6.94-6.98 (m, 1 H), 12.30 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 245, 247 (Clパターン)。

【0865】

20

中間体125: (トランス) - 3 - ((5-フルオロキノリン-8-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸

【化409】

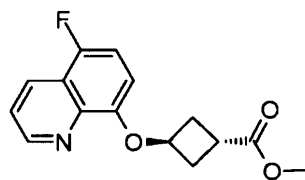


【0866】

30

A. (トランス) - 3 - ((5-フルオロキノリン-8-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸メチル

【化410】



【0867】

40

テトラヒドロフラン (10 mL) 中、5-フルオロキノリン-8-オール (500 mg、3.06 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (1.21 g、4.60 mmol) を加えた。この反応混合物を 0 °C に冷却し、3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (0.49 mL、4.6 mmol)、次いで、DIAD (0.89 mL、4.6 mmol) を加えた。10分後、この反応混合物を室温に温め、3日間攪拌し、水および EtOAc で希釈した。この混合物を分液し、水層を EtOAc (2 ×) で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0% ~ 100% EtOAc - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、シスおよびトランス異性体の混合物を得、これをヘキサン中 40% EtOH で溶出する Wheelk O RR 20 × 250 mm カラムで分離し、標題化合物 (415 mg、49%) を得た。¹H NMR (40

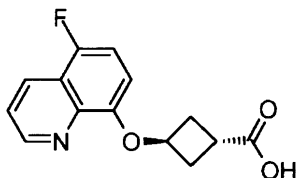
50

0 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.48-2.55 (m, 2 H), 2.77 (ddd, $J = 13, 7, 4$ Hz, 2 H), 3.21-3.29 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 5.04 (t, $J = 7$ Hz, 1 H), 6.96 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 1 H), 7.32 (dd, $J = 10, 9$ Hz, 1 H), 7.68 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1 H), 8.44 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 8.97 (dd, $J = 4, 2$ Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 276$.

【0868】

B. (トランス) - 3 - ((5-フルオロキノリン-8-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸

【化411】



10

【0869】

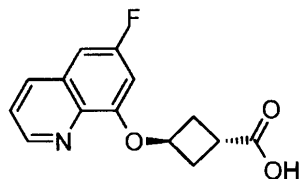
THF (10 mL) 中、(トランス) - 3 - ((5-フルオロキノリン-8-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体125A) (415 mg、1.51 mmol) の溶液に、水 (2 mL) 中、LiOH (108 mg、4.52 mmol) を加えた。2時間後、この反応物を、飽和クエン酸水溶液を加えて $\text{pH} = 4$ に調整し、この混合物を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (400 mg、100%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.38-2.50 (m, 2 H), 2.66-2.75 (m, 2 H), 3.05-3.12 (m, 1 H), 4.92-5.01 (m, 1 H), 6.89-6.93 (m, 1 H), 7.23-7.31 (m, 1 H), 7.61-7.66 (m, 1 H), 8.38-8.42 (m, 1 H), 8.91-8.95 (m, 1 H), 12.38 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 262$.

20

【0870】

中間体126: (トランス) - 3 - ((6-フルオロキノリン-8-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸

【化412】

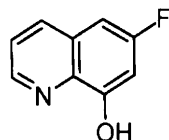


30

【0871】

A. 6-フルオロキノリン-8-オール

【化413】



40

【0872】

1, 2-ジクロロエタン (20 mL) 中、6-フルオロ-8-メトキシキノリン (2.00 g、11.3 mmol) の溶液に、塩化アルミニウム (4.52 g、33.9 mmol) を加え、この反応混合物を 50°C に加熱した。3時間後、この混合物を 0°C に冷却し、中性 pH まで飽和 NaHCO_3 水溶液で急冷し、濾過した。回収した固体を保持した。濾液の水層を DCM (3×) で抽出し、合わせた有機液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0%~100% EtOAc: EtOH (3:1) を用いてシリカゲルで精製し、186 mg の標題化合物を得た。先に保持

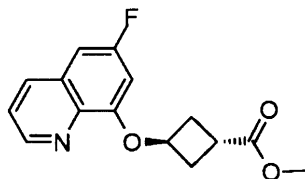
50

した固体をTHF（20 mL）中で一晩攪拌し、この混合物をセライトで濾過した。濾液を濃縮し、真空中で乾燥させ、さらに500 mgの標題化合物を得た（全収率37%）。LC-MS (LC-ES) ピーク at T = 0.37分; M+H = 164。

【0873】

B. (トランス) - 3 - ((6-フルオロキノリン-8-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸メチル

【化414】



10

【0874】

テトラヒドロフラン（10 mL）中、6-フルオロキノリン-8-オール（中間体126A）（380 mg、2.23 mmol）の溶液に、トリフェニルホスフィン（916 mg、3.49 mmol）を加えた。この反応混合物を0℃に冷却し、3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル（0.37 mL、3.5 mmol）、次いで、DIAD（0.68 mL、3.5 mmol）を加えた。10分後、この反応混合物を室温に温め、3日間攪拌し、水およびEtOAcで希釈した。この混合物を分液し、水層をEtOAc（2×）で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%～100% EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、シスおよびトランス異性体の混合物を得、これを、ヘキサン中50% EtOHで溶出するIC

20

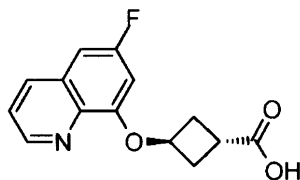
30×250 mmカラム分離し、標題化合物（137 mg、21%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 2.48-2.59 (m, 2 H), 2.82 (ddd, J = 14, 7, 5 Hz, 2 H), 3.22-3.32 (m, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 5.07 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J = 11, 3 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 9, 3 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J = 8, 4 Hz, 1 H), 8.30 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.83 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 276。

【0875】

C. (トランス) - 3 - ((6-フルオロキノリン-8-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸

30

【化415】



【0876】

THF（5 mL）中、(トランス) - 3 - ((6-フルオロキノリン-8-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸メチル（中間体126B）（167 mg、0.607 mmol）の溶液に、水（1 mL）中、LiOH（44 mg、1.8 mmol）を加えた。2時間後、この反応物を、飽和クエン酸水溶液を加えてpH = 4に調整し、この混合物をEtOAc（3×）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物（155 mg、94%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 2.41-2.51 (m, 2 H), 2.71-2.79 (m, 2 H), 3.07-3.15 (m, 1 H), 4.98-5.05 (m, 1 H), 6.84-6.89 (m, 1 H), 7.25-7.30 (m, 1 H), 7.53-7.58 (m, 1 H), 8.25-8.30 (m, 1 H), 8.78-8.82 (m, 1 H), 12.35 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 262。

40

【0877】

中間体127：2 - (3-アミノシクロブチル) プロパン-2-オール

50

【化 4 1 6】



【0 8 7 8】

A. 3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロブタノール

【化 4 1 7】



10

【0 8 7 9】

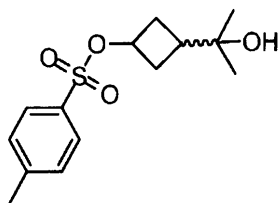
臭化メチルマグネシウム（7.63 mL の 3.0 M ジエチルエーテル溶液）を含有するジエチルエーテル溶液（30 mL）に、3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸エチル（2.05 g、6.94 mmol）を含有するジエチルエーテル溶液（5 mL）を滴下した。2 時間後、この反応物を、3 M HCl 水溶液で注意深く急冷した。ガスの発生が収まるまで MgSO_4 を加えた。この溶液を濾過し、溶媒を真空で除去して粘稠な油状物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中 50%～100% EtOAc）により精製し、標題化合物（419 mg、46%）を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.13 (s, 6 H), 1.74-1.86 (m, 4 H), 2.23-2.39 (m, 2 H), 2.66 (br s, 1 H), 4.03-4.09 (m, 1 H)。

【0 8 8 0】

20

B. 4-メチルベンゼンスルホン酸 3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロブチル

【化 4 1 8】



【0 8 8 1】

30

0 °C に冷却した 3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロブタノール（中間体 127A）（415 mg、3.19 mmol）を含有するピリジン溶液（15 mL）に、塩化 p-トルエンスルホン（638 mg、3.35 mmol）を加えた。この反応物を一晩室温にゆっくり温め、有機液を Et_2O に取った。この溶液を水、飽和 NaHCO_3 および飽和 NaHSO_4 で洗浄した後、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を真空で除去し、標題化合物（792 mg）を粘稠な油状物として得、これをそのまま取得した。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.08 (s, 6 H), 1.71-1.88 (m, 1 H), 1.98-2.11 (m, 2 H), 2.12-2.23 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 4.65 (quin, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7.78 (d, $J = 8$ Hz, 2 H)。

【0 8 8 2】

40

C. 2-(3-アジドシクロブチル)プロパン-2-オール

【化 4 1 9】



【0 8 8 3】

4-メチルベンゼンスルホン酸 3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロブチル（中間体 127B）（2.50 g、8.79 mmol）およびアジ化ナトリウム（686 mg、10.6 mmol）の DMF 溶液（40 mL）を一晩 90 °C に加熱した。冷却後、有機液を Et_2O に取り、水（2 ×）および飽和 NaHCO_3 で洗浄した後、 MgSO_4

50

4で乾燥させた。溶媒を注意深く真空中で除去して標題化合物（1.19 g）を油状物として得、これをそのまま取得した。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.14 (s, 6 H), 2.03-2.16 (m, 2 H), 2.26-2.34 (m, 2 H), 2.35-2.44 (m, 1 H), 3.87-4.01 (m, 1 H)。

【0884】

D. 2-((3-アミノシクロブチル)プロパン-2-オール

【化420】



【0885】

10

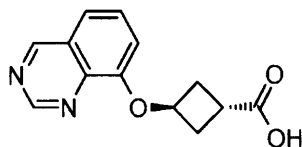
10% Pd/C (809 mg、湿潤 Degussa) を含有する EtOH 溶液 (25 mL) に、2-((3-アジドシクロブチル)プロパン-2-オール (中間体 127C) (1.18 g、7.60 mmol) の EtOH 溶液 (5 mL) を加えた。次に、このフラスコを真空中で排気し、バルーンを介して水素を再充填した。このプロセスをさらに 2 回繰り返した後、反応物を 1 気圧の水素下で一晩攪拌した。触媒をセライト (登録商標) プラグによる真空濾過で除去した。セライト (登録商標) を DCM ですすぎ、溶媒を真空中で除去し、標題化合物 (920 mg) を油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.12 (s, 6 H), 1.66-1.77 (m, 2 H), 2.16-2.28 (m, 2 H), 2.27-2.42 (m, 1 H), 3.40-3.52 (m, 1 H)。

【0886】

20

中間体 128: (トランス)-3-(キナゾリン-8-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸

【化421】

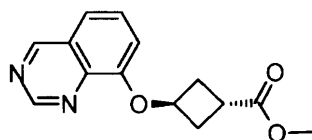


【0887】

A. (トランス)-3-(キナゾリン-8-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸メチル

30

【化422】



【0888】

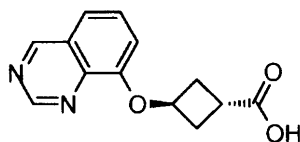
テトラヒドロフラン (10 mL) 中、キナゾリン-8-オール (250 mg、1.71 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (538 mg、2.05 mmol) を加えた。この反応混合物を 0 °C に冷却し、(シス)-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (245 mg、1.88 mmol)、次いで、DIAD (0.40 mL、2.1 mmol) を加えた。10 分後、この反応混合物を室温に温め、2 日間攪拌し、水および EtOAc で希釈した。この混合物を分液し、水層を EtOAc (2 ×) で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0% ~ 100% EtOAc : EtOH (3 : 1) の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (178 mg、40%) を淡褐色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.65-2.75 (m, 2 H), 2.80-2.90 (m, 2 H), 3.20-3.28 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 5.10-5.15 (m, 1 H), 7.04-7.08 (m, 1 H), 7.47-7.57 (m, 2 H), 9.35-9.37 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 258。

40

【0889】

50

B. (トランス) - 3 - (キナゾリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボン酸
【化 4 2 3】



【0 8 9 0】

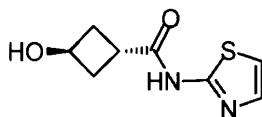
THF (3 mL) 中、(トランス) - 3 - (キナゾリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体 1 2 8 A) (175 mg、0.678 mmol) の溶液に、
水 (1.5 mL) 中、LiOH 水和物 (85 mg、2.0 mmol) を加えた。一晩攪拌
した後、この反応物を、10%水溶液クエン酸を添加して pH = 4.5 に調整し、この混
合物を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過
し、濃縮し、標題化合物 (190 mg、定量的) を黄褐色固体として得た。¹H NMR (400
MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.40-2.49 (m, 2 H), 2.68-2.77 (m, 2 H), 3.08-3.17 (m, 1 H), 4.99
-5.05 (m, 1 H), 7.21-7.25 (m, 1 H), 7.58-7.66 (m, 2 H), 9.24-9.27 (m, 1 H), 9.54
(s, 1 H), 12.40 (br s, 1 H)。

10

【0 8 9 1】

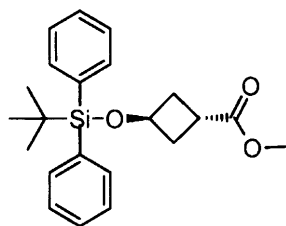
中間体 1 2 9: (トランス) - 3 - ヒドロキシ-N - (チアゾール-2-イル) シクロブ
タンカルボキサミド
【化 4 2 4】

20



【0 8 9 2】

A. (トランス) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) シクロブタン
カルボン酸メチル
【化 4 2 5】



30

【0 8 9 3】

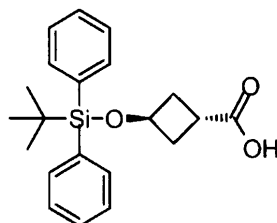
0 °C で、DMF (35 mL) 中、(トランス) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン
酸メチル (1.00 g、7.68 mmol) およびイミダゾール (1.15 g、16.9
mmol) に、tert-ブチルクロロジフェニルシラン (2.32 g、8.45 mmol) を加えた。この反応物を一晩室温に温め、濃縮し、EtOAc で希釈し、水およびブ
ラインで洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣
を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0% ~ 30% EtOAc) により精製し
、標題化合物 (3.05 g、定量的) を透明な油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.01
(s, 9 H), 2.28-2.44 (m, 4 H), 2.92-2.98 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 4.50-4.56 (m,
1 H), 7.32-7.42 (m, 6 H), 7.59-7.66 (m, 4 H)。

40

【0 8 9 4】

B. (トランス) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) シクロブタン
カルボン酸

【化 4 2 6】



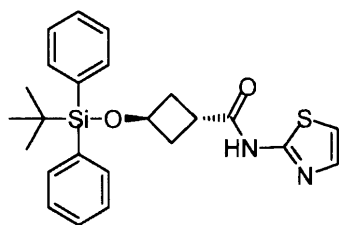
【0 8 9 5】

THF (40 mL) 中、(トランス) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体 129A) (3.00 g、1.84 mmol) の溶液に、水 (20 mL) 中、LiOH 水和物 (1.03 g、24.4 mmol) を加えた。一晩撹拌した後、この反応物を、1N HCl 水溶液を添加して酸性とし、この混合物を EtOAc (4×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (2.80 g、97%) を油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.01 (s, 9 H), 2.28-2.42 (m, 4 H), 2.93-3.01 (m, 1 H), 4.48-4.56 (m, 1 H), 7.32-7.42 (m, 6 H), 7.58-7.62 (m, 4 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 353。

【0 8 9 6】

C. (トランス) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - N - (チアゾール-2-イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 4 2 7】



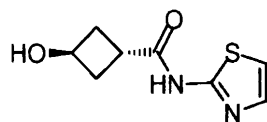
【0 8 9 7】

(トランス) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 129B) (2.00 g、5.64 mmol) の DMF (50 mL) 溶液に、HATU (2.68 g、5.64 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.96 mL、16.9 mmol) を加えた。5 分後、チアゾール-2-アミン (706 mg、7.05 mmol) を加え、この混合物を 6.5 時間撹拌し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中 0% ~ 65% EtOAc で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (1.92 g、78%) を白色泡沫として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (s, 9 H), 2.38-2.46 (m, 2 H), 2.52-2.60 (m, 2 H), 3.12-3.20 (m, 1 H), 4.61-4.68 (m, 1 H), 6.96 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.33-7.44 (m, 7 H), 7.61-7.65 (m, 4 H), 10.90 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 437。

【0 8 9 8】

D. (トランス) - 3 - ヒドロキシ - N - (チアゾール-2-イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 4 2 8】



【0 8 9 9】

0 °C で、(トランス) - 3 - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) - N -

10

20

30

40

50

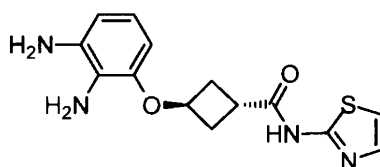
(チアゾール-2-イル)シクロブタンカルボキサミド(中間体129C)(1.92g、4.40mmol)のTHF溶液(25mL)に、THF中1MのTBAF(22.0mL、22.0mmol)を加えた。この反応物を室温に温めた。一晩攪拌した後、この反応物を濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液(30mL)を加えた。この混合物をEtOAc(6×)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中0%~75%EtOAc:EtOH(3:1)で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(1.92g、78%)を白色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.90-1.95 (m, 1 H), 2.26-2.35 (m, 2 H), 2.68-2.74 (m, 2 H), 3.18-3.26 (m, 1 H), 4.62-4.70 (m, 1 H), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 8 Hz, 1 H), 11.20 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 199。

10

【0900】

中間体130: (トランス)-3-(2,3-ジアミノフェノキシ)-N-(チアゾール-2-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化429】

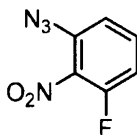


【0901】

20

A. 1-アジド-3-フルオロ-2-ニトロベンゼン

【化430】



【0902】

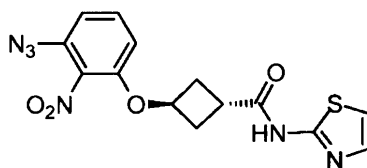
DMSO(35mL)中、1,3-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン(4.80g、30.2mmol)の溶液に、アジ化ナトリウム(2.26g、34.7mmol)を加えた。一晩攪拌した後、この反応物をEtOAc(150mL)で希釈し、水(2×150mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物(5.40g、98%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 6.99-7.11 (m, 2 H), 7.46-7.52 (m, 1 H)。

30

【0903】

B. (トランス)-3-(3-アジド-2-ニトロフェノキシ)-N-(チアゾール-2-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化431】



40

【0904】

THF(2mL)中、(トランス)-3-ヒドロキシ-N-(チアゾール-2-イル)シクロブタンカルボキサミド(中間体129)(105mg、0.527mmol)の溶液に、鉱油中NaHの60%分散物(39mg、0.97mmol)を加えた。40分後、この反応物を-78℃に冷却し、THF(2.0mL)中、1-アジド-3-フルオロ-2-ニトロベンゼン(中間体130A)(80mg、0.44mmol)を加えた。この混合物を2時間かけて室温に温め、飽和NH₄Cl水溶液で急冷した。この混合物をE

50

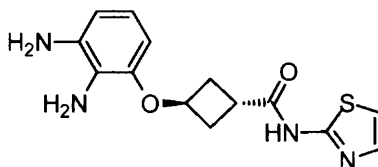
t O A c (3×) で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0%~100% Et O A c : Et O H (3:1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (30 mg、19%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.49-2.57 (m, 2 H), 2.80-2.89 (m, 2 H), 3.31-3.39 (m, 1 H), 5.04-5.11 (m, 1 H), 6.63-6.66 (m, 1 H), 6.84-6.86 (m, 1 H), 7.04-7.06 (m, 1 H), 7.35-7.39 (m, 1 H), 7.44-7.46 (m, 1 H), 11.20 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}+\text{H} = 361$ 。

【0905】

C. (トランス) - 3 - (2, 3 - ジアミノフェノキシ) - N - (チアゾール - 2 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 4 3 2】

10



【0906】

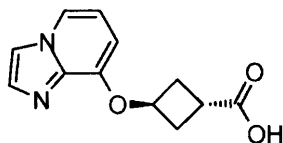
10% Pd/C (12 mg、0.011 mmol) を含有する MeOH 溶液 (4 mL) に、(トランス) - 3 - (3 - アジド - 2 - ニトロフェノキシ) - N - (チアゾール - 2 - イル) シクロブタンカルボキサミド (中間体 130B) (27 mg、0.075 mmol) を加えた。次に、このフラスコを真空下で排気し、バルーンを介して水素を再充填した。この反応物を 1 気圧の水素下で 5 時間攪拌し、シリンジフィルターを介して濾過し、濃縮し、標題化合物 (27 mg、定量的) をガラス質として得た。LC-MS (LC-ES) $\text{M}+\text{H} = 305$ 。

20

【0907】

中間体 131: (トランス) - 3 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸

【化 4 3 3】

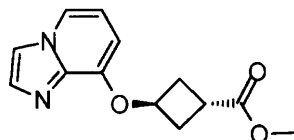


30

【0908】

A. (トランス) - 3 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸メチル

【化 4 3 4】



40

【0909】

テトラヒドロフラン (4 mL) 中、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン - 8 - オール (125 mg、0.932 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (293 mg、1.12 mmol) を加えた。この反応混合物を 0℃ に冷却し、(シス) - 3 - ヒドロキシシクロブタンカルボン酸メチル (133 mg、1.03 mmol)、次いで、DIAD (0.22 mL、1.1 mmol) を加えた。10 分後、この反応混合物を室温に温め、3 日間攪拌し、水および Et O A c で希釈した。この混合物を分液し、水層を Et O A c (2×) で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。

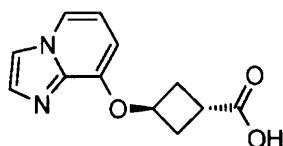
50

残渣を、ヘキサン中 0%～100% EtOAc : EtOH (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (110 mg、48%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.61-2.70 (m, 2 H), 2.75-2.82 (m, 2 H), 3.18-3.27 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 6.23-6.26 (m, 1 H), 6.60-6.66 (m, 1 H), 7.53-7.56 (m, 2 H), 7.73-7.76 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 248。

【0910】

B. (トランス) - 3 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボン酸

【化435】



10

【0911】

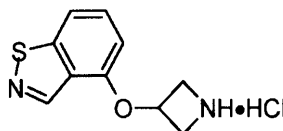
THF (4 mL) 中、(トランス) - 3 - (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体 131A) (80 mg、0.33 mmol) の溶液に、水 (2 mL) 中、LiOH-水和物 (34 mg、0.81 mmol) を加えた。一晩攪拌した後、この反応物を、飽和クエン酸水溶液を加えて pH = 4 に調整し、この混合物を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (72 mg、96%) を粘着性の白色固体として得た。LC-MS (LC-ES) M+H = 233。

20

【0912】

中間体 132 : 4 - (アゼチジン-3-イルオキシ) ベンゾ [d] イソチアゾール塩酸塩

【化436】

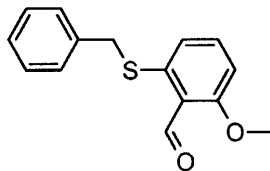


30

【0913】

A. 2 - (ベンジルチオ) - 6 - メトキシベンズアルデヒド

【化437】



【0914】

THF (10 mL) 中、ナトリウム tert-ブトキシド (750 mg、7.80 mmol) の攪拌した冷却し (0℃) 懸濁液に、ベンジルメルカプタン (0.80 mL、6.8 mmol) を加えた。30 分後、THF (2 mL) 中、2-フルオロ-6-メトキシベンズアルデヒド (1.00 g、6.49 mmol) を滴下した。この混合物を室温に温め、1 時間後、水 (30 mL) に注いだ。生じた沈澱を 5 分間攪拌し、真空濾過により集め、水 (10 mL) および Et₂O (10 mL) で洗浄し、真空乾燥させ、標題化合物 (1.71 g、定量的) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 3.91 (s, 3 H), 4.21 (s, 2 H), 6.98 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.32-7.38 (m, 2 H), 7.40-7.47 (m, 2 H), 7.56 (t, J = 8 Hz, 1 H), 10.45 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 259。

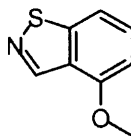
40

50

【0915】

B. 4-メトキシベンゾ[d]イソチアゾール

【化438】



【0916】

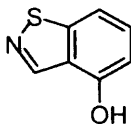
アセトニトリル (15 mL) および水 (15 mL) 中、2-(ベンジルチオ)-6-メトキシベンズアルデヒド (中間体132A) (1.71 g、6.62 mmol) とチオアニソール (1.60 mL、13.5 mmol) の混合物を30分間攪拌した。この混合物に、ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸 (1.15 g、10.2 mmol) を加えた。2時間後、この混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (40 mL) で急冷し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中0%~10% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (682 mg、62%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 4.00 (s, 3 H), 6.99 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.57 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.07 (d, J = 1 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 166。

10

【0917】

C. ベンゾ[d]イソチアゾール-4-オール

【化439】



20

【0918】

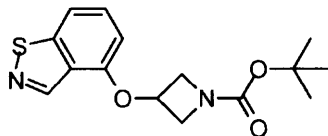
4-メトキシベンゾ[d]イソチアゾール (中間体132B) (674 mg、4.08 mmol) と塩酸ピリジン (4.30 g、37.2 mmol) の混合物を195℃に加熱した。5時間後、この反応物を冷却し、水およびEtOAc で希釈し、一晩攪拌した。この混合物を1N HCl 水溶液に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。残渣を、ヘキサン中0%~25% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (480 mg、78%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 6.81 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.06 (d, J = 1 Hz, 1 H), 10.72 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 152。

30

【0919】

D. 3-(ベンゾ[d]イソチアゾール-4-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化440】



40

【0920】

DMF (4 mL) 中、3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体1) (260 mg、1.04 mmol) およびベンゾ[d]イソチアゾール-4-オール (中間体132C) (150 mg、0.992 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (360 mg、1.11 mmol) を加えた。この混合物を一

50

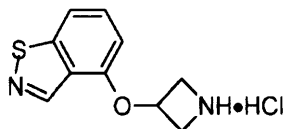
晩 80℃ に加熱し、水に注ぎ、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗淨し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残った材料を、0%～40% EtOAc－ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（178mg、69%）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.40 (s, 9 H), 3.95 (d, J = 7 Hz, 2 H), 4.35-4.46 (m, 2 H), 5.18-5.27 (m, 1 H), 6.73 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.53 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.13 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 307。

【0921】

E. 4－（アゼチジン－3－イルオキシ）ベンゾ [d] イソチアゾール塩酸塩

【化441】

10



【0922】

純 3－（ベンゾ [d] イソチアゾール－4－イルオキシ）アゼチジン－1－カルボン酸 tert－ブチル（中間体 132D）（177mg、0.578mmol）に、ジオキササン中 4N の HCl（3.0mL、12mmol）を加えた。2.5 時間、この混合物をジエチルエーテルで希釈し、生じた固体を濾取し、標題化合物を白色固体として得た（138mg、98%）。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 4.05-4.19 (m, 2 H), 4.45-4.60 (m, 2 H), 5.32 (t, J = 5 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.15 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 207。

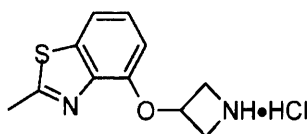
20

【0923】

中間体 133：4－（アゼチジン－3－イルオキシ）－2－メチルベンゾ [d] チアゾール塩酸塩

【化442】

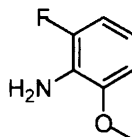
30



【0924】

A. 2－フルオロ－6－メトキシアニリン

【化443】



40

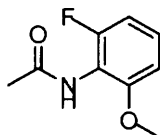
【0925】

Parr 容器内で、10% Pd/C（7.46g、70.1mmol）を含有する EtOH 溶液（400mL）に、1－フルオロ－3－メトキシ－2－ニトロベンゼン（40.0g、234mmol）を加えた。この容器を真空下で排気し、水素（50psi）を再充填した。この反応物を 5 時間振盪し、セライト（登録商標）で濾過し、濃縮し、標題化合物（30.0g、83%）を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.75 (br s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 6.58-6.71 (m, 3 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 142。

【0926】

B. N－（2－フルオロ－6－メトキシフェニル）アセトアミド

【化 4 4 4】



【0 9 2 7】

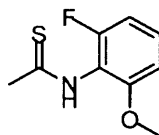
無水酢酸（21.9 mL、232 mmol）およびDCM（200 mL）中、2-フルオロ-6-メトキシアニリン（中間体133A）（30.0 g、193 mmol）の懸濁液に、トリエチルアミン（40.4 mL、290 mmol）を滴下した。12時間後、この反応混合物を濃縮し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（250 mL）に取った。生じた固体を濾取し、標題化合物（25.0 g、65%）を得た。LC-MS (LC-ES) T = 1.29 分にピーク；M+H = 184。

10

【0 9 2 8】

C. N-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）エタンチオアミド

【化 4 4 5】



20

【0 9 2 9】

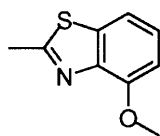
トルエン（100 mL）中、N-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）アセトアミド（中間体133B）（5.00 g、24.8 mmol）の溶液に、ローソン試薬（5.02 g、12.4 mmol）を加え、この反応物を120℃に加熱した。3時間後、この反応混合物を減圧下で蒸発させ、残渣を、ペンタン（50 mL）を用いて摩砕し、標題化合物（5.20 g、77%）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.77 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.69-6.90 (m, 3 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 200。

【0 9 3 0】

D. 4-メトキシ-2-メチルベンゾ[d]チアゾール

30

【化 4 4 6】



【0 9 3 1】

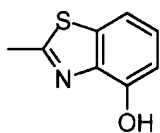
DMF（50 mL）中、N-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）エタンチオアミド（中間体133C）（5.20 g、19.1 mmol）の溶液に、鉱油中NaHの60%分散物（762 mg、19.1 mmol）を加えた。この反応物を80℃に加熱した。12時間後、この混合物を室温に冷却し、水（200 mL）で急冷し、EtOAc（2 × 150 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物（4.00 g、86%）を黄色固体として得た。LC-MS (LC-ES) M+H = 180。

40

【0 9 3 2】

E. 2-メチルベンゾ[d]チアゾール-4-オール

【化 4 4 7】



50

【0933】

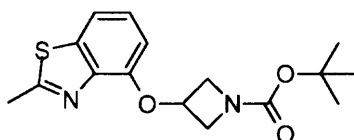
4-メトキシ-2-メチルベンゾ[d]チアゾール(中間体133D)(4.00g、16.4mmol)と塩酸ピリジン(18.90g、164mmol)の混合物を150℃に加熱した。1時間後、この反応物を冷却し、氷水(100mL)で希釈し、EtOAc(2×150mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物(3.00g、75%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.81 (s, 3 H), 6.94-6.98 (m, 1 H), 7.23-7.28 (m, 1 H), 7.31-7.36 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 166。

【0934】

F. 3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10

【化448】



【0935】

DMF(15mL)中、3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体1)(3.39g、13.5mmol)および2-メチルベンゾ[d]チアゾール-4-オール(中間体133E)(3.00g、12.3mmol)の攪拌溶液に、炭酸セシウム(5.19g、15.9mmol)を加えた。この混合物を3時間80℃に加熱し、氷水(100mL)に注ぎ、EtOAc(2×250mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%~15%EtOAc-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(800mg、20%)を灰白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9 H), 2.86 (s, 3 H), 4.20-4.28 (m, 2 H), 4.33-4.40 (m, 2 H), 5.09-5.19 (m, 1 H), 6.57-6.61 (m, 1 H), 7.21-7.28 (m, 1 H), 7.43-7.49 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 321。

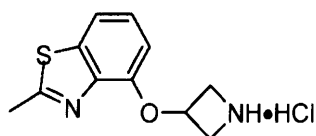
20

【0936】

G. 4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-メチルベンゾ[d]チアゾール塩酸塩

30

【化449】



【0937】

MeOH(8mL)中、3-((2-メチルベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体133F)(800mg、2.49mmol)に、ジオキサン中4NのHCl(2.49mL、9.96mmol)を加えた。1時間後、この混合物を濃縮し、残渣を、ジエチルエーテル(20mL)を用いて摩砕し、標題化合物を灰白色固体として得た(610mg、94%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.79 (s, 3 H), 4.05-4.15 (m, 2 H), 4.43-4.52 (m, 2 H), 5.26-5.35 (m, 1 H), 6.86-6.89 (m, 1 H), 7.29-7.35 (m, 1 H), 7.63-7.70 (m, 1 H), 9.49 (br s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 221。

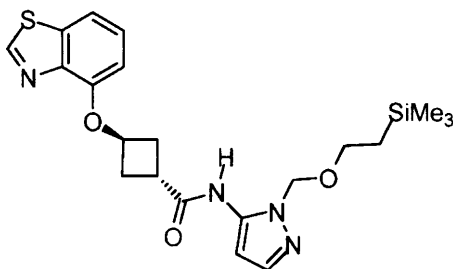
40

【0938】

中間体134: (トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)シクロブタンカルボキサミド

50

【化 4 5 0】

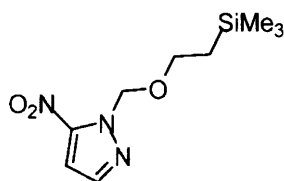


【0 9 3 9】

10

A. 5-ニトロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール

【化 4 5 1】



【0 9 4 0】

20

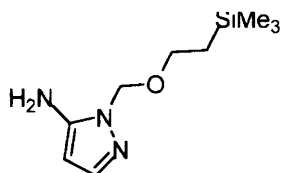
N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中、5-ニトロ-1H-ピラゾール (1.00 g、8.84 mmol) の攪拌した冷却 (0℃) 溶液に、炭酸カリウム (2.44 g、17.1 mmol)、次いで、(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン (1.77 g、10.6 mmol) をゆっくり加えた。反応の進行を TLC (シリカ、ヘキサン中 30% EtOAc) によりモニタリングした。完了時に、この混合物を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、標題化合物 (560 mg、17.5%) を得た。この材料をそれ以上精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.0-0.01 (m, 9 H), 0.84-0.96 (m, 2 H), 3.54-3.64 (m, 2 H), 5.43 (s, 2 H), 6.96 (d, J = 3 Hz, 1 H) 7.60-7.73 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 244。

30

【0 9 4 1】

B. 1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-アミン

【化 4 5 2】



【0 9 4 2】

40

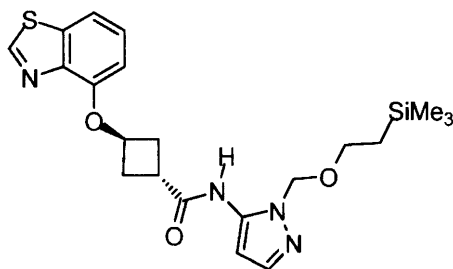
酢酸エチル (20 mL) 中、5-ニトロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール (560 mg、2.30 mmol) の溶液に、パラジウム炭素 (245 mg) を加えた。この混合物を水素雰囲気下で 12 時間攪拌し、セライト (登録商標) パッドで濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をジクロロメタンで希釈し、シリカゲルに予め吸着させ、ヘキサン中 10~20% 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、標題化合物 (250 mg、47%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.09-0.02 (m, 9 H), 0.80-0.99 (m, 2 H), 3.47-3.63 (m, 2 H), 3.86 (br s, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 7.14-7.36 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 214。

【0 9 4 3】

50

C. (トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 4 5 3】



10

【0 9 4 4】

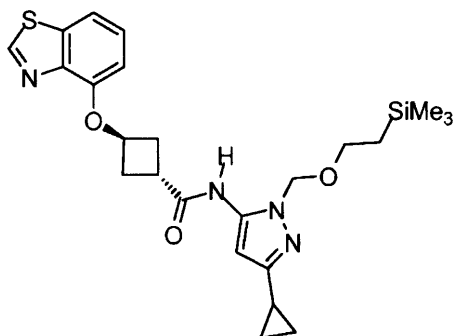
N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中、(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 2 5) (1 5 0 mg、0. 6 0 2 mmol) の攪拌した冷却 (0 °C) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0. 3 1 5 mL、1. 8 0 5 mmol) をゆっくり滴下した後、1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (1 2 8 mg、0. 6 0 2 mmol)、次いで、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウ 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (4 5 8 mg、1. 2 0 3 mmol) を加えた。この混合物を室温に温め、3 時間攪拌した。この反応混合物を冷水水 (1 0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 ×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、標題化合物 (2 5 0 mg、8 3 %) をゴム状の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.06-0.08 (m, 9 H), 0.76-0.95 (m, 2 H), 2.40-2.54 (m, 2 H), 2.69-2.81 (m, 2 H), 3.30-3.42 (m, 1 H), 3.51-3.60 (m, 2 H), 5.12-5.21 (m, 1 H), 5.79 (s, 2 H), 6.67 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.41-7.51 (m, 1 H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 10.58 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 445。

20

【0 9 4 5】

中間体 1 3 5: (トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (3-シクロプロピル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 4 5 4】

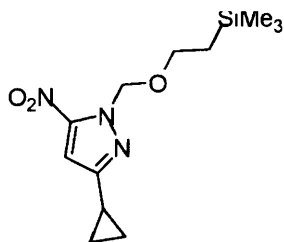


40

【0 9 4 6】

A. 3-シクロプロピル - 5 - ニトロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール

【化 4 5 5】



【0 9 4 7】

10

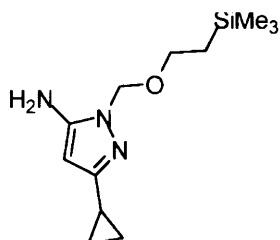
テトラヒドロフラン（10 mL）中、3-シクロプロピル-5-ニトロ-1H-ピラゾール（600 mg、3.92 mmol）の攪拌した冷却（0℃）溶液に、炭酸カリウム（1.08 g、7.84 mmol）、次いで、（2-（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシラン（719 mg、4.31 mmol）を加えた。この混合物を室温に温め、3時間攪拌した。この混合物に水（10 mL）を加えた後、酢酸エチル（3×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗材料を、ヘキサン中4：1酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物（500 mg、45%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ -0.08-0.03（m, 9 H）, 0.75-0.80（m, 2 H）, 0.84-0.95（m, 2 H）, 0.94-1.02（m, 2 H）, 1.83-2.05（m, 1 H）, 3.55-3.65（m, 2 H）, 5.59（s, 1 H）, 5.78（s, 1 H）, 6.48（s, 0.4 H）, 6.78（s, 0.6 H）; LC-MS（LC-ES）M+H = 284。

20

【0 9 4 8】

B. 3-シクロプロピル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール-5-アミン

【化 4 5 6】



30

【0 9 4 9】

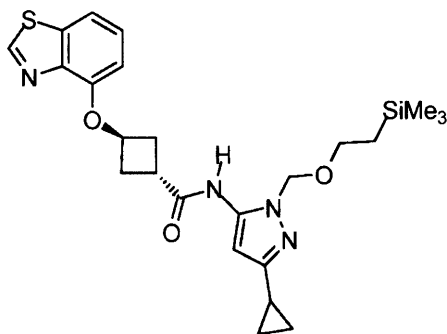
テトラヒドロフラン（10 mL）中、3-シクロプロピル-5-ニトロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール（500 mg、0.998 mmol）の溶液に、パラジウム炭素（500 mg）を加えた。この混合物を水素雰囲気下で17時間攪拌し、セライト（登録商標）パッドで濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を、ヘキサン中10～15%酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物（150 mg、54%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ -0.02（s, 9 H）, 0.62-0.68（m, 2 H）, 0.85-1.00（m, 4 H）, 1.73-1.91（m, 1 H）, 3.51-3.71（m, 4 H）, 5.27（s, 1 H）, 5.32（s, 2 H）; LC-MS（LC-ES）M+H = 254。

40

【0 9 5 0】

C. （トランス）-3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）-N-（3-シクロプロピル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール-5-イル）シクロブタンカルボキサミド

【化 4 5 7】



10

【0 9 5 1】

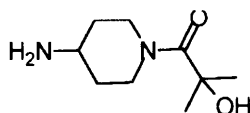
N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中、(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体 25) (150 mg、0.602 mmol) の攪拌した冷却 (0℃) 溶液に、1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-アミン (167 mg、0.66 mmol)、次いで、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.312 mL、1.79 mmol)、次いで、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (453 mg、1.19 mmol) を加えた。この混合物を室温に温め、3時間攪拌した。この反応混合物を冷水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗材料を、ヘキサン中 10~15% 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (220 mg、64%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.09 (s, 9 H), 0.69-0.83 (m, 2 H), 0.86-1.06 (m, 2 H), 1.25-1.34 (m, 3 H), 2.61-2.77 (m, 2 H), 2.85-2.92 (m, 2 H), 3.14-3.28 (m, 1 H), 3.54-3.65 (m, 2 H), 5.20-5.28 (m, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 6.78 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.34 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 485.

20

【0 9 5 2】

中間体 136: 1-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン

【化 4 5 8】

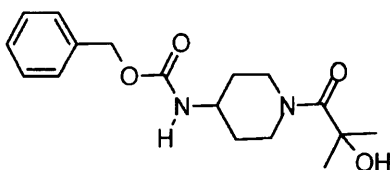


30

【0 9 5 3】

A. (1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸ベンジル

【化 4 5 9】



40

【0 9 5 4】

室温で、1, 4-ジオキサン (11 mL) 中、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸 (227 mg、2.18 mmol) に、ピペリジン-4-イルカルバミン酸ベンジル (512 mg、2.18 mmol) を加えた。この混合物に N, N-ジイソプロピルエチルア

50

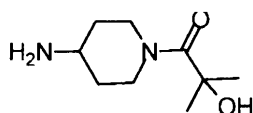
ミン (1.14 mL、6.55 mmol) を加え、攪拌を5分間続けた。1- [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] -1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (830 mg、2.18 mmol) を加え、この反応混合物を6時間攪拌した。この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウムに注ぎ、酢酸エチル (3×) で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この反応混合物を、酢酸エチル：ヘキサン (1：1～0：1) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (315 mg、収率43%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.28 (s, 6 H), 1.28-1.36 (m, 2 H), 1.74 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.60-3.24 (m, 2 H), 3.48-3.62 (m, 1 H), 4.10-4.70 (m, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 5.33 (s, 1 H), 7.26-7.40 (m, 6 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 321.

10

【0955】

B. 1- (4-アミノピペリジン-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン

【化460】



【0956】

窒素雰囲気下で、メタノール (3.3 mL) 中、(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル) ピペリジン-4-イル) カルバミン酸ベンジル (0.315 g、0.984 mmol) に、パラジウム炭素 (0.105 g、0.098 mmol) を加えた。反応容器に水素バルーンを取り付け、この容器を繰り返し排気し、水素でパージした後、6時間攪拌した。この容器を繰り返し排気し、窒素でパージし、セライト (登録商標) で濾過し、濃縮し、標題化合物 (0.175 g、収率91%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.00-1.80 (m, 2 H), 1.29 (s, 6 H), 1.54 (br s, 2 H), 1.67 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.76 (p, J = 5 Hz, 1 H), 2.54-3.18 (m, 2 H), 4.02-4.72 (m, 2 H), 5.28 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 187.

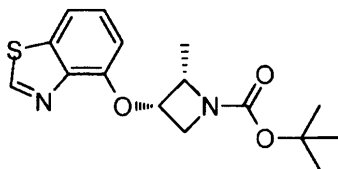
20

【0957】

中間体137：3-(ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -2-メチルアゼチジン-1-カルボン酸 (2S, 3S) -tert-ブチル

30

【化461】

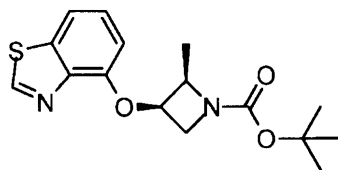


および

中間体138：3-(ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -2-メチルアゼチジン-1-カルボン酸 (2R, 3R) -tert-ブチル

40

【化462】



【0958】

N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中、2-メチル-3-((メチルスルホニル) オキシ) アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体99A) (1.40

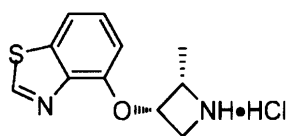
50

g、5.28 mmol) およびベンゾ [d] チアゾール-4-オール (0.800 g、5.29 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (1.90 g、5.83 mmol) を加えた。この混合物を 100 °C に加熱し、一晚攪拌した。室温に冷却した後、この混合物を水に注ぎ、酢酸エチル (2×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を最少量のジクロロメタンに溶かし、ヘキサン中 0 % ~ 50 % 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、目的生成物 (1.20 g、71 %) をジアステレオマーの混合物として得た。これらの異性体を、45 % IPA を用いる IC カラム (30 mm × 250 mm × 5 μm カラム) でのキラル SFC により分離した。中間体 137 (29 mg、1.7 %) は粘稠な泡沫として得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.31 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1.41 (s, 9 H), 3.85 (br s, 1 H), 4.30 (br s, 1 H), 4.68 (t, J = 6 Hz, 1 H), 5.27 (td, J = 7, 4 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 321。中間体 138 (18 mg、1.1 %) は粘稠な泡沫として得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.31 (d, J = 6 Hz, 3 H) 1.41 (s, 9 H) 3.85 (br s, 1 H) 4.30 (br s, 1 H) 4.68 (t, J = 6 Hz, 1 H) 5.27 (td, J = 7, 4 Hz, 1 H) 6.92 (d, J = 8 Hz, 1 H) 7.40 (t, J = 8 Hz, 1 H) 7.75 (d, J = 8 Hz, 1 H) 9.30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 321。

【0959】

中間体 139: 4-((2S, 3S)-2-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)ベンゾ [d] チアゾール塩酸塩

【化463】



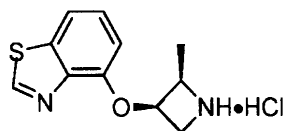
【0960】

メタノール (0.5 mL) 中、3-((ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ)-2-メチルアゼチジン-1-カルボン酸 (2S, 3S)-tert-ブチル (中間体 137) (29 mg、0.091 mmol) の攪拌溶液に、ジオキサン中 4 N の塩酸 (0.5 mL、2.00 mmol) を加えた。3 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、残った材料を真空中に置き、標題化合物を得た。この材料を、それ以上同定を行わずに使用した。LC-MS (LC-ES) M+H = 221。

【0961】

中間体 140: 4-((2R, 3R)-2-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)ベンゾ [d] チアゾール塩酸塩

【化464】



【0962】

メタノール (0.5 mL) 中、3-((ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ)-2-メチルアゼチジン-1-カルボン酸 (2R, 3R)-tert-ブチル (中間体 138) (18 mg、0.056 mmol) の攪拌溶液に、ジオキサン中 4 N の塩酸 (0.5 mL、2.00 mmol) を加えた。3 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、残った材料を真空中に置き、標題化合物を得た。この材料を、それ以上同定を行わずに使用した。LC-MS (LC-ES) M+H = 221。

【0963】

中間体 141: (3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カル

10

20

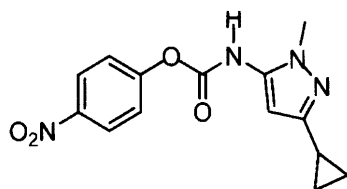
30

40

50

バミン酸 4-ニトロフェニル

【化 4 6 5】



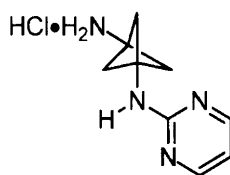
【0 9 6 4】

ジクロロメタン (5 mL) 中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (150 mg、0.744 mmol) の攪拌した冷却 (0 °C) 溶液に、ジクロロメタン (3 mL) に溶かした 3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (100 mg、0.729 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.125 mL、0.716 mmol) の混合物を 10 分かけて滴下した。この混合物を 1.5 時間攪拌した後、水と酢酸エチルとで分液した。この二相混合物を濾過して不溶性材料を除去し、水層をさらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、層を分離した。固体材料が沈澱し始めた。溶媒を減圧下で除去し、残った固体材料を、1 : 1 酢酸エチル : ヘキサンを用いて摩砕し、真空濾過により集め、真空乾燥させ、標題化合物 (117 mg、53%) を淡黄色固体として得た。この材料をそれ以上精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz, C D₃SOCD₃) δ 0.54-0.61 (m, 2 H), 0.75-0.82 (m, 2 H), 1.71-1.80 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 5.86 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.38-8.43 (m, 2 H), 9.34 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 302.

【0 9 6 5】

中間体 1 4 2 : N 1- (ピリミジン-2-イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1, 3-ジアミン塩酸塩

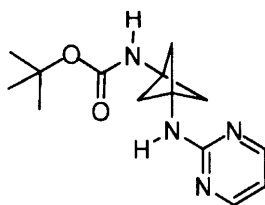
【化 4 6 6】



【0 9 6 6】

A. (3- (ピリミジン-2-イルアミノ) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) カルバミン酸 tert-ブチル

【化 4 6 7】



【0 9 6 7】

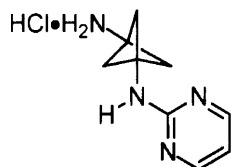
バイアル内で、(3-アミノビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (140 mg、0.706 mmol) および 2-クロロピリミジン (81 mg、0.706 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.247 mL、1.412 mmol) を加えた。このバイアルを密閉し、油浴中、125 °C で 1.5 時間加熱した。室温に冷却した後、この混合物をメタノールで希釈し、アセトニトリル : 水 (1% 水酸化アンモニウム改質剤) の勾配で溶出する逆相 HPLC により精製し、標題化合物 (21 mg、11%) を淡黄色

固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (s, 9 H), 2.24-2.52 (m, 6 H), 5.06 (br s, 1 H), 5.68-6.03 (m, 1 H), 6.59 (t, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.29 (d, $J = 5$ Hz, 2 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 277$ 。

【0968】

B. N1-（ピリミジン-2-イル）ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1, 3-ジアミン塩酸塩

【化468】



10

【0969】

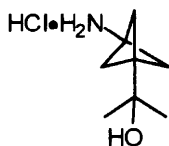
ジクロロメタン (2 mL) 中、(3-(ピリミジン-2-イルアミノ)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (20 mg、0.072 mmol) の攪拌溶液に、ジオキサン中4Mの塩酸 (1 mL、4.00 mmol) を加えた。5時間攪拌した後、この混合物のLCMS分析は、反応が不完全であったことを示した。さらなるジオキサン中4Mの塩酸を加えた。溶媒を減圧下で除去し、標題化合物 (18 mg、117%) を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.59 (s, 6 H), 7.13 (br s, 1 H), 8.68 (br s, 2 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 177$ 。

20

【0970】

中間体143: 2-(3-アミノビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)プロパン-2-オール塩酸塩

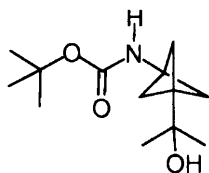
【化469】



【0971】

A. (3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化470】



30

【0972】

テトラヒドロフラン (3 mL) 中、3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボン酸エチル (200 mg、0.829 mmol) の攪拌した冷却 (0 °C) 溶液に、ジエチルエーテル中3Mの臭化メチルマグネシウム (0.9 mL、2.70 mmol) をゆっくり加えた。約10分間攪拌した後、この混合物を室温に温め、2時間攪拌した。この混合物を0 °Cに再冷却し、さらなるジエチルエーテル中3Mの臭化メチルマグネシウム (0.9 mL、2.70 mmol) をゆっくり加えた。この混合物を室温に温め、30分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液で急冷した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、標題化合物 (176 mg、88%) を無色の油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.03 (s, 6 H), 1.37 (s

40

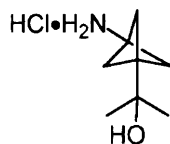
50

, 9 H), 1.70 (s, 6 H), 4.11 (s, 1 H), 7.38 (br s, 1 H)。

【0973】

B. 2-((3-アミノビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)プロパン-2-オール)塩酸塩

【化471】



10

【0974】

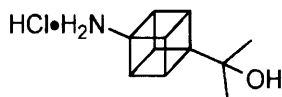
メタノール (2.5 mL) 中、(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (170 mg, 0.704 mmol) の攪拌溶液に、ジオキサン中 4 M の塩酸 (0.88 mL, 3.52 mmol) を加えた。この混合物を一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残った無色の油状物は掻き取った際に固体となり、標題化合物 (144 mg, 収率 115%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.05 (s, 6 H), 1.80 (s, 6 H), 3.17 (s, 1 H), 8.72 (br s, 3 H)。

【0975】

中間体 144: 4-(アミノキューバン-1-イル)プロパン-2-オール塩酸塩

20

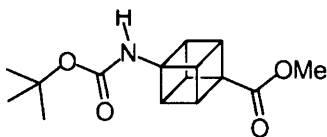
【化472】



【0976】

A. 4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)キューバン-1-カルボン酸メチル

【化473】



30

【0977】

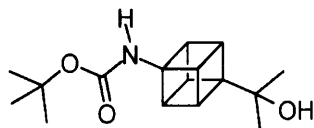
tert-ブタノール (10 mL) 中、4-(メトキシカルボニル)キューバン-1-カルボン酸 (500 mg, 2.42 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (1.40 mL, 10.0 mmol)、次いで、ジフェニルホスホリルアジド (0.80 mL, 3.71 mmol) を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌した後、一晩攪拌しながら加熱還流した。室温に冷却した後、この混合物を減圧下で蒸発させた。残った残渣を酢酸エチルに溶かし、飽和ブライン (3×) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った固体を、酢酸エチル-ヘキサンを用いて摩砕し、真空濾過により集め、廃棄した。濾液を減圧下で蒸発させた。残った材料を、ヘキサン中 5%~25% エタノールの勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、標題化合物 (134 mg, 20%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.39 (s, 9 H), 3.62 (s, 3 H), 3.98 (br s, 6 H)。

40

【0978】

B. 4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キューバン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化 4 7 4】



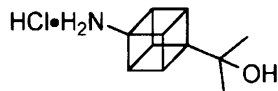
【0 9 7 9】

テトラヒドロフラン (5 mL) 中、メチル-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)キューバン-1-カルボキシレート (132 mg, 0.476 mmol) の攪拌した冷却 (0 °C) 溶液に、ジエチルエーテル中 3 M の臭化メチルマグネシウム (0.7 mL, 2.10 mmol) を加えた。この混合物を一晩攪拌しながら室温に温めた。この混合物の TLC 分析 (シリカゲル、1 : 1 酢酸エチル-ヘキサン、PMA 染色) は、2 つの主要なスポットを示した。この混合物を 0 °C に再冷却し、さらなるジエチルエーテル中 3 M の臭化メチルマグネシウム (0.35 mL, 1.05 mmol) を滴下した。この混合物を 6 時間攪拌しながら室温に温めた。この混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で急冷し、水に注ぎ、酢酸エチル (2 ×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を最少量のジクロロメタンに溶かし、ヘキサン中 0 % ~ 100 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、標題化合物 (58 mg, 44 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.99 (s, 6 H), 1.38 (s, 9 H), 3.62 (br s, 3 H), 3.73 (br s, 3 H), 4.07 (s, 1 H)。

【0 9 8 0】

C. 4-(アミノキューバン-1-イル)プロパン-2-オール塩酸塩

【化 4 7 5】



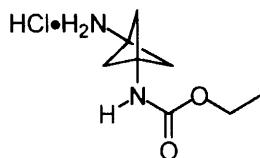
【0 9 8 1】

メタノール (1 mL) 中、4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キューバン-1-イルカルバミン酸 tert-ブチル (58 mg, 0.209 mmol) の攪拌した冷却 (0 °C) 溶液に、ジオキサン中 4 M の塩酸 (0.5 mL, 2.000 mmol) を加えた。この混合物を 4 時間攪拌しながら室温に温めた。溶媒を減圧下で除去し、得られた材料を、ジエチルエーテルを用いて摩砕し、減圧下で蒸発させ、ヘキサンを用いて摩砕した。溶媒を減圧下で除去し、残った材料を真空中に置き、標題化合物 (45 mg, 101 %) を黄褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.62 (s, 6 H), 2.61 (t, J = 5 Hz, 1 H), 3.00 (dd, J = 7, 5 Hz, 2 H), 3.30-3.38 (m, 3 H), 5.30 (s, 1 H), 8.50 (br s, 3 H)。

【0 9 8 2】

中間体 1 4 5 : (3-アミノビスクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル)カルバミン酸エチル塩酸塩

【化 4 7 6】



【0 9 8 3】

A. ビシクロ [1.1.1] ペンタン-1, 3-ジイルジカルバミン酸 tert-ブチルエチル

10

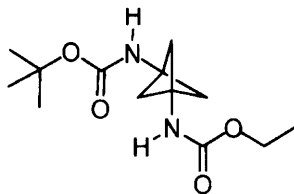
20

30

40

50

【化 4 7 7】



【0 9 8 4】

テトラヒドロフラン (3.5 mL) 中、(3-アミノビスクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (200 mg、1.01 mmol) の攪拌した冷却 (0 °C) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.25 mL、1.43 mmol)、次いで、クロロギ酸エチル (0.11 mL、1.15 mmol) を加えた。5 分後、この混合物を室温に温め、2 時間攪拌した。得られた白色懸濁液を酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、標題化合物 (300 mg、110%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.14 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 2.03 (s, 6 H), 3.95 (q, J = 7 Hz, 2 H), 7.52 (br s, 1 H), 7.78 (br s, 1 H)。

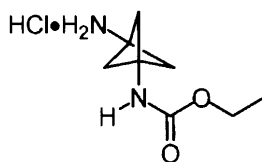
10

【0 9 8 5】

B. (3-アミノビスクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) カルバミン酸エチル塩酸塩

20

【化 4 7 8】



【0 9 8 6】

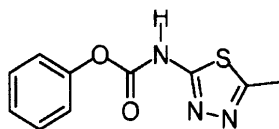
ビスクロ [1.1.1] ペンタン-1, 3-ジイルジカルバミン酸 tert-ブチルエチル (300 mg、1.11 mmol) に、ジオキサン中 4 N の塩酸 (1.5 mL、6.00 mmol) を加えた。得られた懸濁液を 1.75 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残った材料を真空中に置き、標題化合物 (225 mg、98%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.15 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2.14 (s, 6 H), 3.98 (q, J = 7 Hz, 2 H), 8.76 (br s, 3 H)。

30

【0 9 8 7】

中間体 1 4 6: (5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) カルバミン酸フェニル

【化 4 7 9】



40

【0 9 8 8】

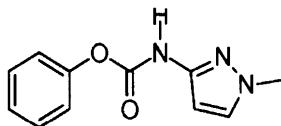
テトラヒドロフラン (7 mL) 中、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン (100 mg、0.868 mmol) の攪拌した冷却 (5 °C) 溶液に、ピリジン (0.28 mL、3.47 mmol) を加えた。この混合物を 10 分間攪拌した後、クロロギ酸フェニル (204 mg、1.30 mmol) を加えた。この混合物を室温に温め、2 時間攪拌した。この混合物をジエチルエーテル (10 mL) で希釈し、10 分間攪拌した。生じた固体を真空濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させ、標題化合物 (185 mg、83%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.61 (s, 3 H), 7.20-7.34 (m, 3 H), 7.42-7.51 (m, 2 H), 12.45 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES)

50

M+H = 236。

【0989】

中間体147：（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）カルバミン酸フェニル
【化480】

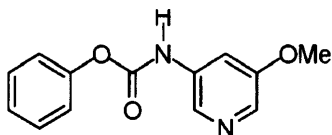


【0990】

テトラヒドロフラン（20 mL）中、1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン（1.00 g、10.30 mmol）の攪拌した冷却（0℃）溶液に、ピリジン（3.33 mL、41.2 mmol）を加えた。この混合物を5分間攪拌した後、クロロギ酸フェニル（2.42 g、15.5 mmol）を加えた。この混合物を室温に温め、5分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、標題化合物（500 mg、13%）を純度59%で得た。この材料をそれ以上精製せずに使用した。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 3.74 (s, 3 H), 6.23 (s, 1 H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.22-7.31 (m, 1 H), 7.37-7.45 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 10.42 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 218。

【0991】

中間体148：（5-メトキシピリジン-3-イル）カルバミン酸フェニル
【化481】

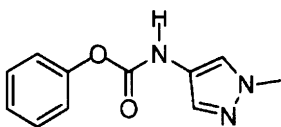


【0992】

テトラヒドロフラン（10 mL）中、5-メトキシピリジン-3-アミン（100 mg、0.806 mmol）の攪拌した冷却（0℃）溶液に、ピリジン（0.26 mL、3.22 mmol）を加えた。この混合物を5分間攪拌した後、クロロギ酸フェニル（189 mg、1.21 mmol）を加えた。この混合物を室温に温め、3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、標題化合物（120 mg、45%）を純度73%で桃色の固体として得た。この材料をそれ以上精製せずに使用した。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 3.84 (s, 3 H), 7.20-7.53 (m, 5 H), 7.73 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 2 Hz, 1 H), 10.70 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 245。

【0993】

中間体149：（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）カルバミン酸フェニル
【化482】



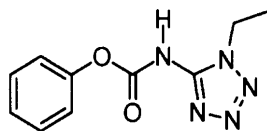
【0994】

テトラヒドロフラン（2 mL）中、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン（100 mg、1.03 mmol）の攪拌した冷却（0℃）溶液に、ピリジン（0.33 mL、4.12 mmol）を加えた。この混合物を5分間攪拌した後、クロロギ酸フェニル（177 mg、1.13 mmol）を加えた。この混合物を室温に温め、2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、標題化合物（200 mg、55%）を純度62%で得た。この材料をそれ以上精製せずに使用した。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ ppm 3.79 (s, 3 H), 7.14-7.20 (m, 2 H), 7.25-7.37 (m, 4 H), 7.46-7.53 (m, 1 H), 9.98 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 218。

【0995】

中間体150 (1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル) カルバミン酸フェニル

【化483】



【0996】

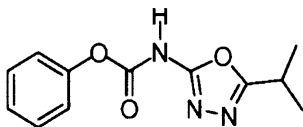
テトラヒドロフラン (20 mL) 中、1-エチル-1H-テトラゾール-5-アミン (250 mg、2.21 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (611 mg、4.42 mmol)、次いで、クロロギ酸フェニル (519 mg、3.32 mmol) を加えた。この混合物を4時間攪拌した。固体材料を真空濾過により集め、ペンタンで洗浄し、乾燥させ、標題化合物 (180 mg、27%) を純度77%で灰白色固体として得た。この材料をそれ以上精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.65 (t, J = 7 Hz, 3 H), 4.64 (q, J = 7 Hz, 2 H), 7.18-7.29 (m, 3 H), 7.37-7.46 (m, 2 H), 7.90 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 234。

10

【0997】

中間体151: (5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル) カルバミン酸フェニル

【化484】



20

【0998】

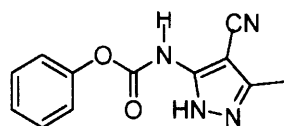
テトラヒドロフラン (8 mL) 中、5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン (100 mg、0.787 mmol) の攪拌した冷却 (0 °C) 溶液に、クロロギ酸フェニル (135 mg、0.865 mmol) およびピリジン (0.254 mL、3.15 mmol) を加えた。この混合物を室温に温め、4時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、標題化合物 (180 mg、32%) を純度34%で得た。この材料をそれ以上精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.16-1.35 (m, 6 H), 2.94-3.03 (m, 1 H), 7.17 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.26-7.41 (m, 2 H), 7.46-7.58 (m, 2 H), 9.40 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 248。

30

【0999】

中間体152: (4-シアノ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) カルバミン酸フェニル

【化485】



40

【1000】

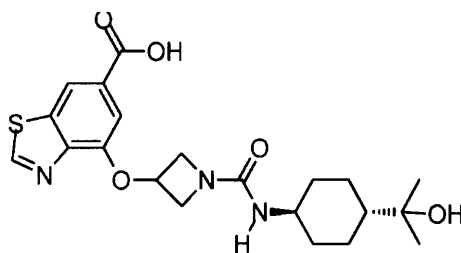
テトラヒドロフラン (10 mL) 中、5-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (300 mg、2.46 mmol) の攪拌した冷却 (0 °C) 溶液に、クロロギ酸フェニル (423 mg、2.70 mmol) およびピリジン (0.795 mL、9.83 mmol) を加えた。この混合物を室温に温め、4時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、標題化合物 (245 mg、11%) を純度26%で得た。この材料をそれ以上精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.12 (s, 3 H), 7.09-7.54 (m, 5 H), 9.34 (br s, 1 H), 13.15 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 243。

50

【1001】

中間体153：4-((1-((トランス)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)カルバモイル)アゼチジン-3-イル)オキシ)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸

【化486】

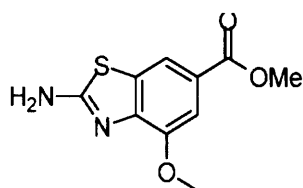


10

【1002】

A. 2-アミノ-4-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸メチル

【化487】



20

【1003】

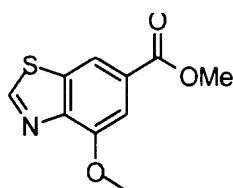
メタノール(25 mL)中、4-アミノ-3-メトキシ安息香酸メチル(2.00 g、11.04 mmol)の攪拌溶液に、チオシアン酸カリウム(10.0 g、103 mmol)および無水硫酸銅(II)(8.00 g、50.1 mmol)の緊密混合物を一度に加えた。得られた黒色混合物を3時間、加熱還流した。この反応懸濁液を濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄した。濾液を蒸発乾固させ、暗色の固体を得た。この材料をメタノールに再溶解させ、水で希釈し、透明な溶液が形成するまで加熱煮沸した。この混合物を一晩静置しながら室温に冷却した。生じた固体を真空濾過により集め、水で洗浄し、真空乾燥させ、標題化合物(1.26 g、48%)を黄色固体として得た。前日からの水性濾液は固体材料を含んでおり、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、残った材料を真空乾燥させ、標題化合物(181 mg、1.6%)を黄色固体として得た。水層はなお固体を含んでいた。この固体を真空濾過により集め、水で洗浄し、真空乾燥させ、さらなる標題化合物(988 mg、9%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 3.85 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 7.41 (s, 1 H), 8.03 (br s, 1 H), 8.24 (br s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 239.

30

【1004】

B. 4-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸メチル

【化488】



40

【1005】

1, 4-ジオキササン(3 mL)中、2-アミノ-4-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸メチル(200 mg、0.839 mmol)の攪拌懸濁液に、亜硝酸イソamil(0.60 mL、4.46 mmol)を加えた。この混合物を6時間攪拌し、水に注ぎ、酢酸エチル(2×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナト

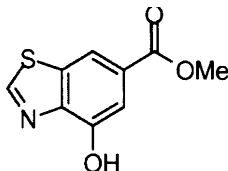
50

リウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を最少量のジクロロメタンに溶かし、ヘキサン5%～40%酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、標題化合物(62mg、33%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 3.91 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 7.53 (d, J = 1 Hz, 1 H), 8.43 (d, J = 1 Hz, 1 H), 9.47 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 224。

【1006】

C. 4-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸メチル

【化489】



10

【1007】

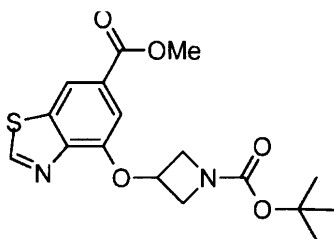
ジクロロメタン(20mL)中、4-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸メチル(775mg、3.47mmol)の攪拌した冷却(-78℃)溶液に、ジクロロメタン中1Mの三臭化ホウ素(16.5mL、16.5mmol)を滴下した。この混合物を-78℃で3時間攪拌した後、一晚攪拌しながら室温に温めた。溶媒を減圧下で除去した。残渣に5分間攪拌しながらメタノール(20mL)を滴下した後、減圧下で蒸発させた。残った材料を、水を用いて摩砕し、固体を真空濾過により集め、水で洗浄し、真空乾燥させ、標題化合物(157mg、22%)を黄色固体として得た。この濾液からさらなる固体を得、3日間静置しながらメタノールから再結晶化させ、さらなる標題化合物(44mg、6%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 3.88 (s, 3 H), 7.47 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 2 Hz, 1 H), 9.42 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 210。

20

【1008】

D. 4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸メチル

【化490】



30

【1009】

N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中、3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体1)(265mg、1.055mmol)および4-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸メチル(198mg、0.946mmol)の攪拌溶液に、炭酸セシウム(340mg、1.044mmol)を加えた。この混合物を80℃に加熱し、一晚攪拌した。この混合物を水に注ぎ、酢酸エチル(2×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を最少量のジクロロメタンに溶かし、ヘキサン中5%～50%酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、標題化合物(199mg、58%)を油状物として得、これはゆっくり固化した。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.41 (s, 9 H), 3.91 (s, 3 H), 3.94 (d, J = 5 Hz, 2 H), 4.38 (br s, 2 H), 5.32-5.38 (m, 1 H), 7.27 (d, J = 1 Hz, 1 H), 8.49 (d, J = 1 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 365。

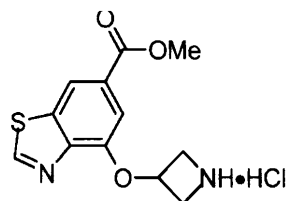
40

50

【1010】

E. 4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸メチル塩酸塩

【化491】



10

【1011】

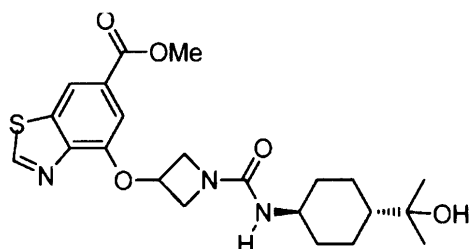
メタノール（2 mL）中、4-（（1-（tert-ブトキシカルボニル）アゼチジン-3-イル）オキシ）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸メチル（197 mg、0.541 mmol）の攪拌溶液に、ジオキサン中4 Mの塩酸（2 mL、8.00 mmol）を加えた。この混合物を2時間攪拌し、この間に黄色沈澱が形成した。溶媒を減圧下で除去し、残った材料を真空乾燥させ、標題化合物（183 mg、113%）を黄色固体として得た。この材料をそれ以上精製せずに使用した。LC-MS (LC-ES) M+H = 301。

【1012】

F. 4-（（1-（（（トランス）-4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロヘキシル）カルバモイル）アゼチジン-3-イル）オキシ）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸メチル

20

【化492】



30

【1013】

ジクロロメタン（5 mL）中、4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸メチル塩酸塩（163 mg、0.542 mmol）の攪拌混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.30 mL、1.718 mmol）、次いで、（（トランス）-4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロヘキシル）カルバミン酸4-ニトロフェニル（中間体3）（200 mg、0.620 mmol）を加えた。次に、得られた黄色混合物を一晩攪拌した。この混合物を1 N水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタン（2×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を最少量のジクロロメタンに溶かし、ヘキサン中5%～80%酢酸エチル：エタノール（3：1 v/v）の勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、標題化合物（151 mg、62%）を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.02 (s, 6 H), 1.06-1.15 (m, 5 H), 1.79 (t, J = 11 Hz, 4 H), 3.25 (m, 1 H), 3.86 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.00-4.07 (m, 1 H), 4.31 (dd, J = 9, 6 Hz, 2 H), 5.30 (t, J = 4 Hz, 1 H), 6.23 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 1 Hz, 1 H), 8.48 (d, J = 1 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 448。

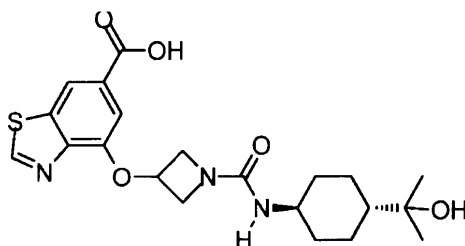
40

【1014】

G. 4-（（1-（（（トランス）-4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロヘキシル）カルバモイル）アゼチジン-3-イル）オキシ）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸

50

【化 4 9 3】



【1015】

10

テトラヒドロフラン（3 mL）およびメタノール（1 mL）中、4-（（1-（（（トランス）-4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロヘキシル）カルバモイル）アゼチジン-3-イル）オキシ）ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸メチル（136 mg、0.304 mmol）の攪拌混合物に、1 M 水酸化リチウム水溶液（1 mL、1.000 mmol）を加えた。この混合物を1.5時間攪拌した後、減圧下で蒸発させた。残った材料を水で希釈し、1 N 塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。水層に白色のゼラチン状懸濁液が形成した。水層を分離し、ジクロロメタンによる抽出を試みた。この混合物はゼラチン状懸濁液に留まり、真空濾過した。集めた固体を真空中に置き、標題化合物（84 mg、64%）を白色固体として得た。最初の抽出からの酢酸エチル層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、残った固体を真空中に置き、さらなる標題化合物（30 mg、23%）を黄色固体として得た。これらの2つの水性後処理層を合わせ、さらに酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、残った固体を真空中に置き、さらなる標題化合物（17 mg、13%）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.02 (s, 6 H), 1.06-1.18 (m, 5 H), 1.74-1.84 (m, 4 H), 3.29 (br s, 1 H), 3.86 (dd, J = 9, 3 Hz, 2 H), 4.30 (dd, J = 9, 6 Hz, 2 H), 5.29 (br s, 1 H), 6.22 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 1 Hz, 1 H), 8.43 (d, J = 1 Hz, 1 H), 9.49 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 434.

20

【1016】

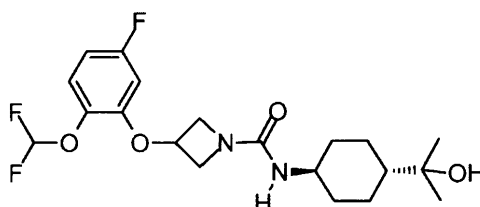
実施例

30

実施例 1

3-（2-（ジフルオロメトキシ）-5-フルオロフェノキシ）-N-（（トランス）-4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロヘキシル）アゼチジン-1-カルボキサミド

【化 4 9 4】



40

【1017】

DCM（2 mL）中、3-（2-（ジフルオロメトキシ）-5-フルオロフェノキシ）アゼチジン塩酸塩（中間体 2）（21 mg、0.08 mmol）の攪拌混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.05 mL、0.3 mmol）、次いで、（（トランス）-4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロヘキシル）カルバミン酸 4-ニトロフェニル（中間体 3）（27 mg、0.084 mmol）を加えた。この混合物を一晚攪拌し、1 N NaOH 水溶液に注ぎ、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 で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材

50

料を、ヘキサン中0%~50% EtOAc-EtOH (3:1) の勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (25 mg、77%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.99 (s, 6 H), 1.01-1.16 (m, 5 H), 1.71-1.79 (m, 4 H), 3.18-3.28 (m, 1 H), 3.70 (dd, J = 12, 8 Hz, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 4.20 (dd, J = 12, 8 Hz, 2 H), 4.97-5.03 (m, 1 H), 6.13 (d, J = 12 Hz, 1 H), 6.78-6.87 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.21-7.26 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 417。

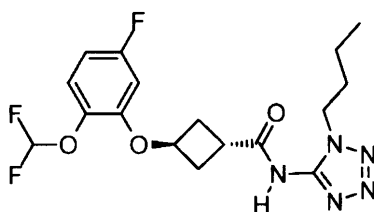
【1018】

実施例 2

(トランス) -N-(1-ブチル-1H-テトラゾール-5-イル) -3-(2-(ジフルオロメトキシ) -5-フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド

10

【化495】



【1019】

20

(トランス) -3-(2-(ジフルオロメトキシ) -5-フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体4) (75 mg、0.27 mmol) のDMF (3 mL) 溶液に、1-n-ブチル-1H-テトラゾール-5-アミン (19 mg、0.2 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL、0.8 mmol) を加え、次いで、EtOAc中T3P (346 mg、0.54 mmol) の50%溶液を滴下した。得られた混合物を一晩攪拌し、MeOで希釈しH、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物 (5 mg、5%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.97 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.38 (dq, J = 15, 7 Hz, 2 H), 1.82-1.96 (m, 2 H), 2.52-2.70 (m, 2 H), 2.76-2.95 (m, 2 H), 3.57 (br s, 1 H), 4.42 (t, J = 7 Hz, 2 H), 4.90-4.95 (m, 1 H), 6.50 (t, J = 76 Hz, 1 H), 6.50-6.54 (m, 1 H), 6.59-6.66 (m, 1 H), 7.13 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400。

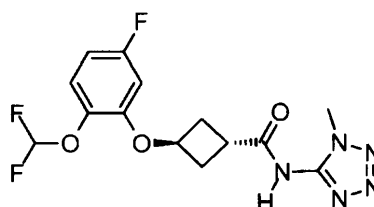
30

【1020】

実施例 3

(トランス) -3-(2-(ジフルオロメトキシ) -5-フルオロフェノキシ) -N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル) シクロブタンカルボキサミド

【化496】



40

【1021】

(トランス) -3-(2-(ジフルオロメトキシ) -5-フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体4) (75 mg、0.27 mmol) のDMF (3 mL) 溶液に、1-メチル-1H-テトラゾール-5-アミン (19 mg、0.2 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL、0.82 mmol)、次いで、T3P (346 mg、0.54 mmol) (EtOAc中50%溶液) を加えた。得られた混合物を一晩攪拌し、MeOHで希釈し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物 (5 mg、5%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.57-2.73 (

50

m, 2 H), 2.76-2.87 (m, 2 H), 3.46-3.85 (m, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 4.90-4.96 (m, 1 H), 6.50 (t, J = 72 Hz, 1 H), 6.49-6.53 (m, 1 H), 6.57-6.65 (m, 1 H), 7.14 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 358。

【1022】

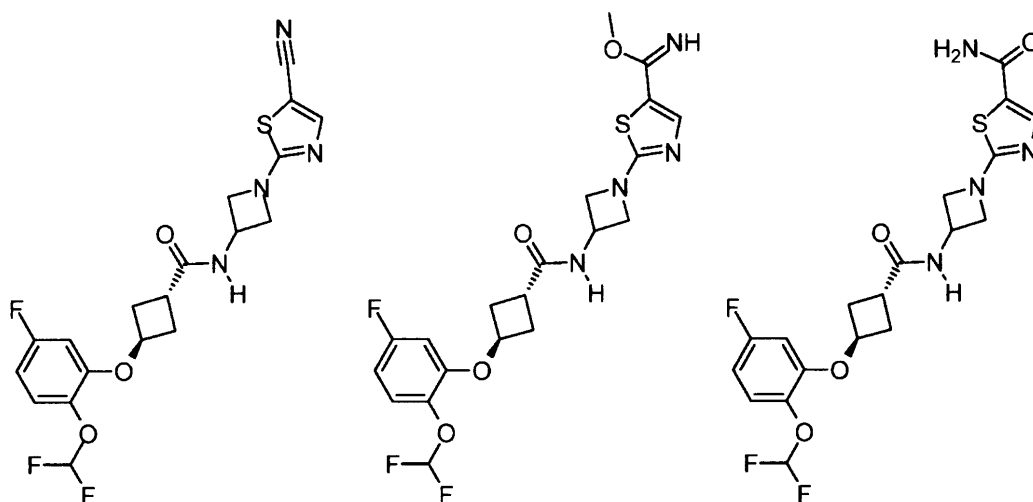
実施例4

(トランス) -N-(1-(5-シアノチアゾール-2-イル)アゼチジン-3-イル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド、

メチル2-(3-((トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)アゼチジン-1-イル)チアゾール-5-カルビミデート、および

2-(3-((トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)アゼチジン-1-イル)チアゾール-5-カルボキサミド

【化497】



【1023】

(トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体4)(75mg、0.27mmol)のDMF(3mL)溶液に、2-(3-アミノアゼチジン-1-イル)チアゾール-5-カルボニトリル二塩酸塩(粗、中間体5)(69mg、約0.27mmol)、メチル2-(3-アミノアゼチジン-1-イル)チアゾール-5-カルビミデート二塩酸塩(粗、中間体5)(77mg、約0.27mmol)、2-(3-アミノアゼチジン-1-イル)チアゾール-5-カルボキサミド二塩酸塩(粗、中間体5)(74mg、約0.27mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.14mL、0.82mmol)を加え、次いで、EtOAc中T3P(346mg、0.54mmol)の50%溶液を滴下した。得られた混合物を20分間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、(トランス)-N-(1-(5-シアノチアゾール-2-イル)アゼチジン-3-イル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド(42mg、35%)、メチル2-(3-((トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)アゼチジン-1-イル)チアゾール-5-カルビミデート(8mg、6%)、および2-(3-((トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)アゼチジン-1-イル)チアゾール-5-カルボキサミド(30mg、24%)を得た。

【1024】

(トランス)-N-(1-(5-シアノチアゾール-2-イル)アゼチジン-3-イル)

－ 3 － （ 2 － （ ジフルオロメトキシ ） － 5 － フルオロフェノキシ ） シクロブタンカルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.29-2.51 (m, 2 H), 2.61-2.74 (m, 2 H), 3.04-3.25 (m, 1 H), 4.01-4.11 (m, 2 H), 4.46-4.50 (m, 2 H), 4.78-4.85 (m, 1 H), 4.86-4.97 (m, 1 H), 6.64-6.68 (m, 2 H), 6.67 (t, $J = 72$ Hz, 1 H), 7.07-7.29 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}+\text{H} = 439$ 。

【 1 0 2 5 】

メチル 2 － （ 3 － （ （ トランス ） － 3 － （ 2 － （ ジフルオロメトキシ ） － 5 － フルオロフェノキシ ） シクロブタンカルボキサミド ） アゼチジン － 1 － イル ） チアゾール － 5 － カルビミデート

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.33-2.51 (m, 2 H), 2.66-2.73 (m, 2 H), 3.09-3.22 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.95-4.02 (m, 2 H), 4.36-4.42 (m, 2 H), 4.77-4.85 (m, 1 H), 4.89-4.98 (m, 1 H), 6.62-6.69 (m, 2 H), 6.67 (t, $J = 72$ Hz, 1 H), 7.12-7.17 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}+\text{H} = 471$ 。

【 1 0 2 6 】

2 － （ 3 － （ （ トランス ） － 3 － （ 2 － （ ジフルオロメトキシ ） － 5 － フルオロフェノキシ ） シクロブタンカルボキサミド ） アゼチジン － 1 － イル ） チアゾール － 5 － カルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.36-2.52 (m, 2 H), 2.63-2.76 (m, 2 H), 3.08-3.24 (m, 1 H), 3.96-4.02 (m, 2 H), 4.39-4.44 (m, 2 H), 4.74-4.85 (m, 1 H), 4.89-5.01 (m, 1 H), 6.60-6.69 (m, 2 H), 6.67 (t, $J = 72$ Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}+\text{H} = 457$ 。

【 1 0 2 7 】

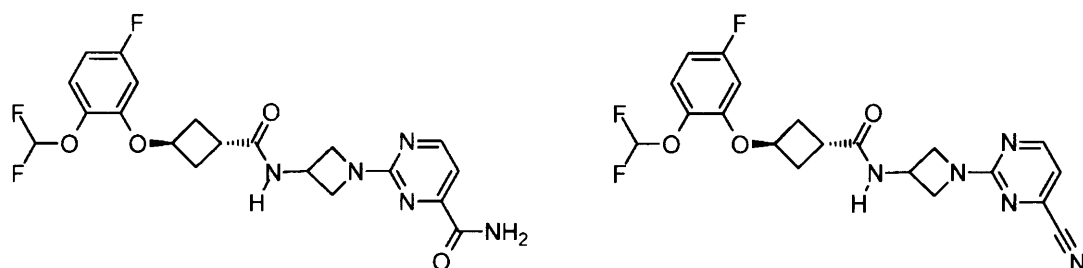
実施例 5

2 － （ 3 － （ （ トランス ） － 3 － （ 2 － （ ジフルオロメトキシ ） － 5 － フルオロフェノキシ ） シクロブタンカルボキサミド ） アゼチジン － 1 － イル ） ピリミジン － 4 － カルボキサミド、

および

（ トランス ） － N － （ 1 － （ 4 － シアノピリミジン － 2 － イル ） アゼチジン － 3 － イル ） － 3 － （ 2 － （ ジフルオロメトキシ ） － 5 － フルオロフェノキシ ） シクロブタンカルボキサミド

【 化 4 9 8 】



【 1 0 2 8 】

（ トランス ） － 3 － （ 2 － （ ジフルオロメトキシ ） － 5 － フルオロフェノキシ ） シクロブタンカルボン酸 （ 中間体 4 ） （ 7 5 m g 、 0 . 2 7 m m o l ） の DMF （ 3 m L ） 溶液に、 2 － （ 3 － アミノアゼチジン － 1 － イル ） ピリミジン － 4 － カルボキサミド二塩酸塩 （ 粗、中間体 6 ） （ 3 3 m g 、 約 0 . 1 2 m m o l ） 、 2 － （ 3 － アミノアゼチジン － 1 － イル ） ピリミジン － 4 － カルボニトリル二塩酸塩 （ 粗、中間体 6 ） （ 4 7 m g 、 約 0 . 1 9 m m o l ） 、 および N , N - ジイソプロピルエチルアミン （ 0 . 1 4 m L 、 0 . 8 2 m m o l ） を加え、次いで、EtOAc 中 T 3 P （ 3 4 6 m g 、 0 . 5 4 m m o l ） の 5 0 % 溶液を滴下した。得られた混合物を 2 0 分間攪拌し、水および MeOH で希釈し、半分取 HPLC （ 改質剤として NH_4OH ） にロードし、2 － （ 3 － （ （ トランス ） － 3 －

10

20

30

40

50

(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド(60mg、49%)および(トランス)-N-(1-(4-シアノピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド(35mg、30%)を得た。

【1029】

2-(3-((トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.40-2.51 (m, 2 H), 2.70-2.79 (m, 2 H), 2.94-3.14 (m, 1 H), 3.94-4.00 (m, 2 H), 4.48-4.57 (m, 2 H), 4.81-4.90 (m, 1 H), 4.91-5.00 (m, 1 H), 5.57 (br s, 1 H), 6.08 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.47 (t, J = 76 Hz, 1 H), 6.48-6.55 (m, 1 H), 6.56-6.66 (m, 1 H), 7.12 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.62 (br s, 1 H), 8.54 (d, J = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 452.

【1030】

(トランス)-N-(1-(4-シアノピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド

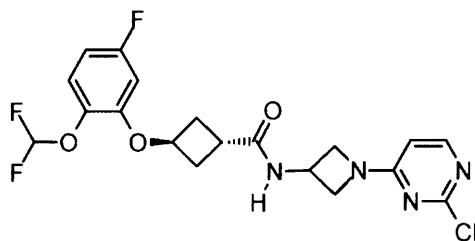
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.40-2.52 (m, 2 H), 2.71-2.81 (m, 2 H), 2.92-3.13 (m, 1 H), 3.85-4.06 (m, 2 H), 4.48-4.58 (m, 2 H), 4.81-4.88 (m, 1 H), 4.88-5.00 (m, 1 H), 5.83-5.96 (m, 1 H), 6.47 (t, J = 76 Hz, 1 H), 6.50-6.56 (m, 1 H), 6.59-6.65 (m, 1 H), 6.84 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.06-7.16 (m, 1 H), 8.47 (d, J = 4 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 434.

【1031】

実施例 6

(トランス)-N-(1-(2-クロロピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化 499】



【1032】

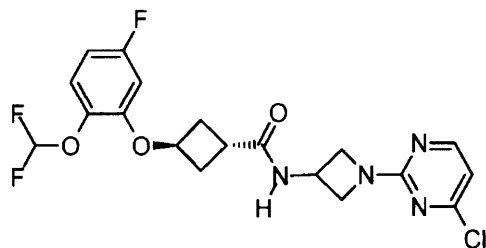
(トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体4)(50mg、0.18mmol)のDMF(2mL)溶液に、1-(2-クロロピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩(中間体7)(40mg、0.18mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.095mL、0.54mmol)を加え、次いで、EtOAc中T3P(230mg、0.36mmol)の50%溶液を滴下した。得られた混合物を2時間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物(48mg、60%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.31-2.51 (m, 2 H), 2.64-2.79 (m, 2 H), 2.96-3.11 (m, 1 H), 3.86-4.04 (m, 2 H), 4.36-4.56 (m, 2 H), 4.75-5.06 (m, 2 H), 6.04-6.31 (m, 2 H), 6.44-6.66 (m, 3 H), 7.04-7.16 (m, 1 H), 7.95-8.11 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 443, 445 (Clパターン)。

【1033】

実施例 7

(トランス) -N-(1-(4-クロロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化500】



10

【1034】

(トランス) -3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体4) (25 mg、0.09 mmol) のDMF (1 mL) 溶液に、1-(4-クロロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン塩酸塩 (中間体8) (20 mg、0.09 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL、0.3 mmol) を加え、次いで、EtOAc中T3P (115 mg、0.18 mmol) の50%溶液を滴下した。得られた混合物を1時間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物 (37 mg、92%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.37-2.55 (m, 2 H), 2.67-2.84 (m, 2 H), 2.96-3.07 (m, 1 H), 3.93-3.99 (m, 2 H), 4.46-4.55 (m, 2 H), 4.81-4.87 (m, 1 H), 4.92-5.00 (m, 1 H), 5.86-5.94 (m, 1 H), 6.47 (t, J = 76 Hz, 1 H), 6.52-6.56 (m, 1 H), 6.59-6.66 (m, 2 H), 7.12 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 443, 445 (Clパターン)。

20

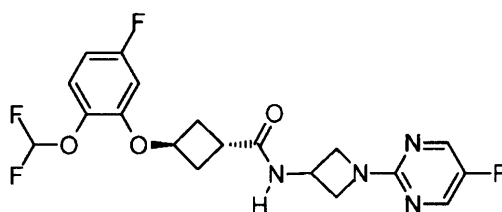
【1035】

実施例8

(トランス) -3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)-N-(1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド

30

【化501】



【1036】

(トランス) -3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体4) (40 mg、0.15 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン二臭化水素酸塩 (中間体9) (48 mg、0.15 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL、0.4 mmol) を加え、次いで、EtOAc中T3P (184 mg、0.29 mmol) の50%溶液を滴下した。得られた混合物を2時間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (11 mg、18%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.40-2.50 (m, 2 H), 2.71-2.79 (m, 2 H), 2.95-3.04 (m, 1 H), 3.89-3.94 (m, 2 H), 4.44-4.51 (m, 2 H), 4.80-4.90 (m, 1 H), 4.91-5.00 (m, 1 H), 5.89-5.96 (m, 1 H), 6.47 (t, J = 76 Hz, 1 H), 6.53-6.56 (m, 1 H), 6.56-6.65 (m, 1 H), 7.12 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H)

40

50

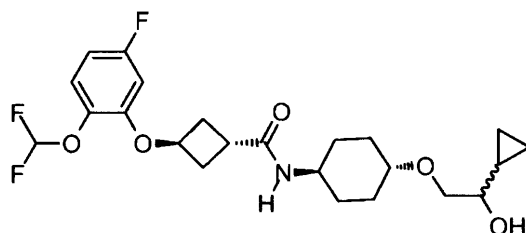
), 8.22 (s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 427。

【1037】

実施例 9

ラセミ (トランス) - N - ((トランス) - 4 - (2 - シクロプロピル - 2 - ヒドロキシ
エトキシ) シクロヘキシル) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノ
キシ) シクロブタンカルボキサミド

【化502】



10

【1038】

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) シクロ
ブタンカルボン酸 (中間体 4) (40 mg、0.15 mmol) の DMF (2 mL) 溶液
に、2 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) オキシ - 1 - シクロプロピル
エタノール (中間体 10) (35 mg、0.17 mmol) および N, N - ジイソプロピ
ルエチルアミン (0.08 mL、0.4 mmol) を加え、次いで、EtOAc 中 T3P
(184 mg、0.29 mmol) の 50% 溶液を滴下した。得られた混合物を 18 時間
攪拌し、水および MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロー
ドし、標題化合物を白色固体として得た (48 mg、73%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)
δ 0.21 (dq, J = 10, 5 Hz, 1 H), 0.37 (dq, J = 10, 5 Hz, 1 H), 0.43-0.59 (m, 2 H),
0.76-0.93 (m, 1 H), 1.31-1.49 (m, 2 H), 1.33-1.44 (m, 2 H), 1.95-2.14 (m, 4 H),
2.31-2.51 (m, 2 H), 2.72 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2.84-2.97 (m, 1 H), 3.0
3 (td, J = 8, 3 Hz, 1 H), 3.18-3.33 (m, 1 H), 3.36-3.45 (m, 1 H), 3.63 (dd, J =
9, 3 Hz, 1 H), 3.71-3.88 (m, 1 H), 4.95 (quin, J = 6 Hz, 1 H), 5.28 (d, J = 8 Hz,
1 H), 6.47 (t, J = 76 Hz, 1 H), 6.50-6.55 (m, 1 H), 6.61-6.67 (m, 1 H), 7.11
(dd, J = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 458。

20

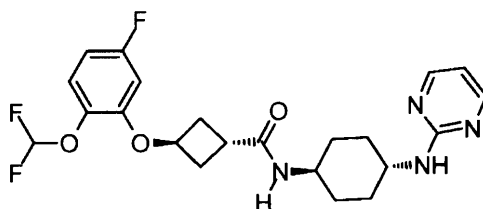
30

【1039】

実施例 10

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) シクロヘキシル) シクロブタンカル
ボキサミド

【化503】



40

【1040】

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) シクロ
ブタンカルボン酸 (中間体 4) (50 mg、0.18 mmol) の DMF (2 mL) 溶液
に、(トランス) - N1 - (ピリミジン - 2 - イル) シクロヘキサ - 1, 4 - ジアミン
二臭化水素酸塩 (中間体 11) (64 mg、0.18 mmol) および N, N - ジイソプロ
ピルエチルアミン (0.10 mL、0.5 mmol) を加え、次いで、EtOAc 中 T
3P (230 mg、0.36 mmol) の 50% 溶液を滴下した。得られた混合物を 1 時

50

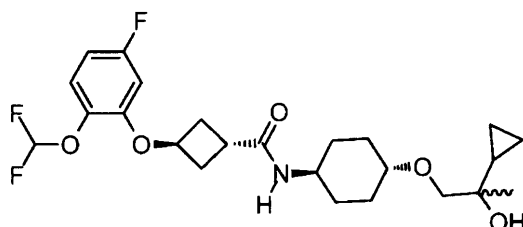
間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC（改質剤としてNH₄OH）にロードし、標題化合物を白色固体として得た（47mg、58%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 1.19-1.51（m, 4 H）, 2.10（d, J = 12 Hz, 2 H）, 2.20（d, J = 12 Hz, 2 H）, 2.34-2.55（m, 2 H）, 2.66-2.82（m, 2 H）, 2.89-3.07（m, 1 H）, 3.77-3.90（m, 2 H）, 4.91-5.05（m, 1 H）, 5.32（d, J = 8 Hz, 1 H）, 5.46（br s, 1 H）, 6.50（t, J = 72 Hz, 1 H）, 6.59-6.66（m, 3 H）, 7.14（dd, J = 8, 6 Hz, 1 H）, 8.32（br s, 2 H）; LC-MS（LC-ES）M+H = 451。

【1041】

実施例 11

ラセミ（トランス）-N-（（トランス）-4-（2-シクロプロピル-2-ヒドロキシプロポキシ）シクロヘキシル）-3-（2-（ジフルオロメトキシ）-5-フルオロフェノキシ）シクロブタンカルボキサミド

【化504】



【1042】

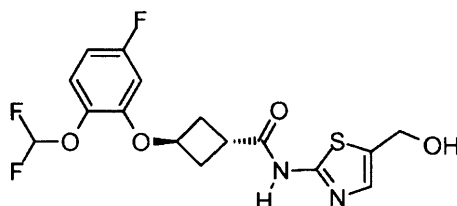
（トランス）-3-（2-（ジフルオロメトキシ）-5-フルオロフェノキシ）シクロブタンカルボン酸（中間体4）（40mg、0.15mmol）のDMF（2mL）溶液に、1-（（（トランス）-4-アミノシクロヘキシル）オキシ）-2-シクロプロピルプロパン-2-オール（中間体12）（37mg、0.17mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.08mL、0.4mmol）を加え、次いで、EtOAc中T3P（184mg、0.29mmol）の50%溶液を滴下した。得られた混合物を1時間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC（改質剤としてNH₄OH）にロードし、標題化合物を白色固体として得た（46mg、67%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 0.29-0.37（m, 3 H）, 0.40-0.46（m, 1 H）, 0.79-0.93（m, 1 H）, 1.09（s, 3 H）, 1.11-1.27（m, 2 H）, 1.33-1.50（m, 2 H）, 2.03（d, J = 9 Hz, 4 H）, 2.34-2.49（m, 2 H）, 2.67-2.77（m, 2 H）, 2.89-2.96（m, 1 H）, 3.20-3.31（m, 1 H）, 3.32-3.40（m, 2 H）, 3.67-3.92（m, 1 H）, 4.85-5.05（m, 1 H）, 5.26（d, J = 8 Hz, 1 H）, 6.47（t, J = 76 Hz, 1 H）, 6.53（dd, J = 10, 3 Hz, 1 H）, 6.60（td, J = 8, 3 Hz, 1 H）, 7.11（dd, J = 8, 3 Hz, 1 H）; LC-MS（LC-ES）M-H = 470。

【1043】

実施例 12

（トランス）-3-（2-（ジフルオロメトキシ）-5-フルオロフェノキシ）-N-（5-（ヒドロキシメチル）チアゾール-2-イル）シクロブタンカルボキサミド

【化505】



【1044】

（トランス）-3-（2-（ジフルオロメトキシ）-5-フルオロフェノキシ）シクロブタンカルボン酸（中間体4）（50mg、0.18mmol）のDMF（2mL）溶液に、HATU（103mg、0.27mmol）、次いで、N,N-ジイソプロピルエチ

10

20

30

40

50

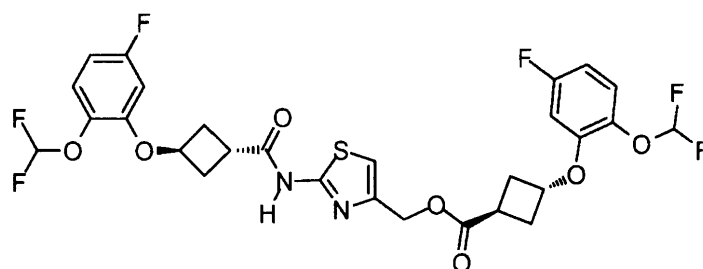
ルアミン (0.08 mL、0.4 mmol) を加えた。10 分後、(2-アミノチアゾール-5-イル) メタノール (24 mg、0.18 mmol) を加え、この混合物を 18 時間攪拌し、水および MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (24 mg、34%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.48-2.66 (m, 2 H), 2.82-2.97 (m, 2 H), 3.36-3.43 (m, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 4.94-5.04 (m, 1 H), 6.50 (t, $J = 76$ Hz, 1 H), 6.54-6.59 (m, 1 H), 6.61-6.66 (m, 1 H), 7.14 (dd, $J = 9, 6$ Hz, 1 H), 7.36 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}+\text{H} = 389$ 。

【1045】

実施例 13

3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸 (トランス)- (2-(トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)チアゾール-4-イル)メチル

【化506】



【1046】

(トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体 4) (50 mg、0.18 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、HATU (103 mg、0.27 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL、0.4 mmol) を加えた。10 分後、(2-アミノチアゾール-4-イル) メタノール (24 mg、0.18 mmol) を加えた。この混合物を 2 時間攪拌し、水および MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物を白色固体として (16 mg、13%)、ならびに (トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)-N-(5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)シクロブタンカルボキサミド (19 mg、27%、実施例 14 参照) および 3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸トランス-(2-アミノチアゾール-4-イル)メチル (16 mg、23%、実施例 14 参照) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.43-2.63 (m, 4 H), 2.75 (q, $J = 7, 4$ Hz, 2 H), 2.87 (ddd, $J = 14, 7, 4$ Hz, 2 H), 3.13-3.41 (m, 2 H), 4.81-4.91 (m, 1 H), 4.96-5.06 (m, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 6.46 (s, 1 H), 6.47 (t, $J = 76$ Hz, 1 H), 6.48-6.56 (m, 2 H), 6.61-6.68 (m, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 7.08-7.19 (m, 2 H), 9.22 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}+\text{H} = 647$ 。

【1047】

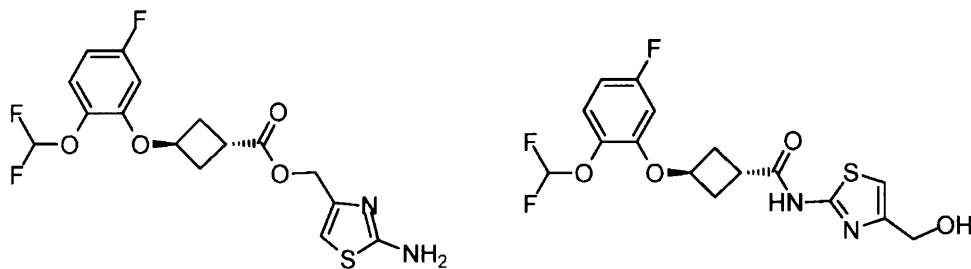
実施例 14

3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸 (トランス)- (2-アミノチアゾール-4-イル)メチル、

および

(トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)-N-(4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化 5 0 7】



【1 0 4 8】

10

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 4) (50 mg、0.18 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、HATU (103 mg、0.27 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.063 mL、0.36 mmol) を加えた。10 分後、(2 - アミノチアゾール - 4 - イル) メタノール (24 mg、0.18 mmol) を加えた。この混合物を 18 時間攪拌し、水および MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (トランス) - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) メチルを白色固体として (16 mg、22%)、ならびにトランス - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - (4 - (ヒドロキシメチル) チアゾール - 2 - イル) シクロブタンカルボキサミド (9 mg、13%) を白色固体として得た。

20

【1 0 4 9】

3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (トランス) - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) メチル

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.39-2.57 (m, 2 H), 2.71-2.79 (m, 2 H), 3.14-3.31 (m, 1 H), 4.84-4.92 (m, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 5.15 (br s, 2 H), 6.46 (t, J = 76 Hz, 1 H), 6.47-6.51 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 6.58-6.64 (m, 1 H), 7.11 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 389。

【1 0 5 0】

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - (4 - (ヒドロキシメチル) チアゾール - 2 - イル) シクロブタンカルボキサミド

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.44-2.56 (m, 2 H), 2.79-2.88 (m, 2 H), 3.21-3.31 (m, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 4.91-5.05 (m, 1 H), 6.48 (t, J = 72 Hz, 1 H), 6.51-6.56 (m, 1 H), 6.59-6.68 (m, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 7.13 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 389。

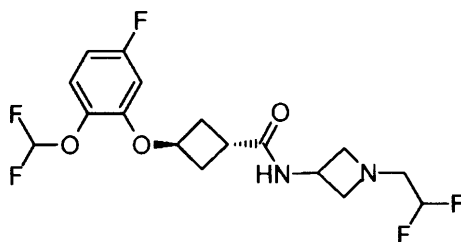
【1 0 5 1】

実施例 15

(トランス) - N - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) アゼチジン - 3 - イル) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 5 0 8】

40



【1 0 5 2】

(トランス) - N - (アゼチジン - 3 - イル) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) -

50

5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (30 mg、0.07 mmol) (中間体13) のジオキサン (2 mL) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.04 mL、0.2 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸2,2-ジフルオロエチル (29 mg、0.14 mmol) を加えた。この反応物を18時間攪拌し、濃縮し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物を灰白色固体として得た (8 mg、30%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.29-2.43 (m, 2 H), 2.61-2.71 (m, 2 H), 2.84-2.94 (m, 1 H), 3.04-3.07 (m, 2 H), 3.62-3.68 (m, 2 H), 4.45-4.61 (m, 1 H), 4.86-4.91 (m, 1 H), 5.54-5.91 (m, 2 H), 6.40 (t, J = 76 Hz, 1 H), 6.44-6.49 (m, 1 H), 6.50-6.60 (m, 1 H), 7.03-7.08 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 395。

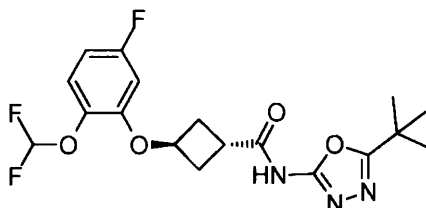
10

【1053】

実施例16

(トランス)-N-(5-(tert-ブチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化509】



20

【1054】

(トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体4) (50 mg、0.18 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、HATU (103 mg、0.27 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL、0.4 mmol) を加えた。10分後、5-(tert-ブチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン (26 mg、0.18 mmol) を加え、この混合物を2時間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC (TFA改質剤として) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (39 mg、54%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9 H), 2.56-2.70 (m, 2 H), 2.81-2.87 (m, 2 H), 3.45-3.60 (m, 1 H), 4.89-5.00 (m, 1 H), 6.50 (t, J = 76 Hz, 1 H), 6.51-6.56 (m, 1 H), 6.59-6.63 (m, 1 H), 7.13 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400。

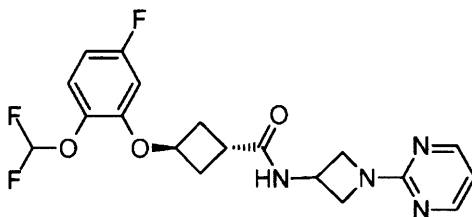
30

【1055】

実施例17

(トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)-N-(1-(ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化510】



40

【1056】

マイクロ波反応バイアルにて、(トランス)-N-(アゼチジン-3-イル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド、トリフルオロ酢酸塩 (中間体13) (33 mg、0.07 mmol) および2-クロロピ

50

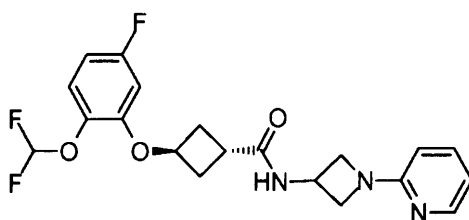
リミジン（17 mg、0.15 mmol）のNMP（1 mL）溶液に、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（0.04 mL、0.2 mmol）を加えた。この反応物をマイクロ波（150℃）にて90分間加熱し、濃縮し、精製のために半分取HPLC（改質剤としてTFA）にロードした。適当な画分を回収し、濃縮し、DCMと飽和NaHCO₃水溶液とで分液した。DCM相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を白色固体として得た（19 mg、63%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 2.41-2.52（m, 2 H），2.71-2.81（m, 2 H），2.99-3.06（m, 1 H），3.91-3.96（m, 2 H），4.48-4.54（m, 2 H），4.83-4.89（m, 1 H），4.90-5.00（m, 1 H），5.91-5.99（m, 1 H），6.47（t, J = 72 Hz, 1 H），6.53-6.56（m, 1 H），6.61-6.67（m, 2 H），7.12（dd, J = 9, 6 Hz, 1 H），8.33（d, J = 5 Hz, 1 H）；LC-MS（LC-ES）M+H = 409。

10

【1057】

実施例18

（トランス）-3-（2-（ジフルオロメトキシ）-5-フルオロフェノキシ）-N-（1-（ピリジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）シクロブタンカルボキサミド
【化511】



20

【1058】

マイクロ波反応バイアルにて、（トランス）-N-（アゼチジン-3-イル）-3-（2-（ジフルオロメトキシ）-5-フルオロフェノキシ）シクロブタンカルボキサミド、トリフルオロ酢酸塩（中間体13）（80 mg、0.2 mmol）および2-フルオロピリジン（22 mg、0.23 mmol）のNMP（1 mL）溶液に、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（0.1 mL、0.6 mmol）を加えた。この反応物をマイクロ波（120℃）にて2時間加熱し、濃縮し、半分取HPLC（改質剤としてNH₄OH）にロードし、標題化合物を黄褐色固体として得た（6 mg、12%）。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 2.43-2.52（m, 2 H），2.66-2.76（m, 2 H），3.17-3.24（m, 1 H），4.21-4.27（m, 2 H），4.59-4.66（m, 2 H），4.79-4.88（m, 1 H），4.91-5.03（m, 2 H），6.64-6.76（m, 3 H），6.86-6.99（m, 2 H），7.13-7.20（m, 1 H），7.93（d, J = 6 Hz, 1 H），7.95-8.03（m, 1 H）；LC-MS（LC-ES）M+H = 408。

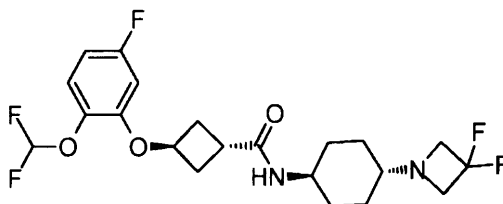
30

【1059】

実施例19

（トランス）-N-（（トランス）-4-（3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル）シクロヘキシル）-3-（2-（ジフルオロメトキシ）-5-フルオロフェノキシ）シクロブタンカルボキサミド
【化512】

40



【1060】

（トランス）-3-（2-（ジフルオロメトキシ）-5-フルオロフェノキシ）シクロブタンカルボン酸（中間体4）（50 mg、0.18 mmol）のDMF（3 mL）溶液

50

に、HATU (103 mg、0.27 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL、0.4 mmol) を加えた。10 分後、トランス-4-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) シクロヘキサミン (中間体 14) (34 mg、0.18 mmol) を加え、この混合物を 2 時間攪拌し、水および MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (54 mg、67%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05-1.29 (m, 4 H), 1.72-1.83 (m, 2 H), 1.99-2.11 (m, 3 H), 2.29-2.44 (m, 2 H), 2.64-2.75 (m, 2 H), 2.80-2.94 (m, 1 H), 3.47-3.57 (m, 4 H), 3.66-3.81 (m, 1 H), 4.89-4.99 (m, 1 H), 5.24 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.46 (t, J = 76 Hz, 1 H), 6.48-6.54 (m, 1 H), 6.56-6.63 (m, 1 H), 7.10 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 449。

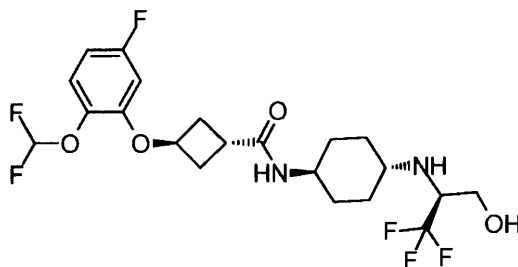
10

【1061】

実施例 20

(トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)-N-((トランス)-4-((S)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド

【化 513】



20

【1062】

(トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体 4) (50 mg、0.18 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、HATU (103 mg、0.27 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL、0.4 mmol) を加えた。10 分後、(S)-2-((トランス-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-オール (中間体 15) (31 mg、0.18 mmol) を加え、この混合物を 2 時間攪拌し、水および MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (43 mg、49%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.09-1.29 (m, 3 H), 1.29-1.39 (m, 2 H), 1.86-1.92 (m, 1 H), 1.99-2.08 (m, 3 H), 2.39-2.46 (m, 2 H), 2.46-2.52 (m, 1 H), 2.66-2.76 (m, 3 H), 2.93 (tt, J = 9, 5 Hz, 1 H), 3.24-3.31 (m, 1 H), 3.45-3.51 (m, 1 H), 3.72-3.81 (m, 2 H), 4.94-5.00 (m, 1 H), 5.26 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.47 (t, J = 80 Hz, 1 H), 6.50-6.57 (m, 1 H), 6.59-6.66 (m, 1 H), 7.11 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 485。

30

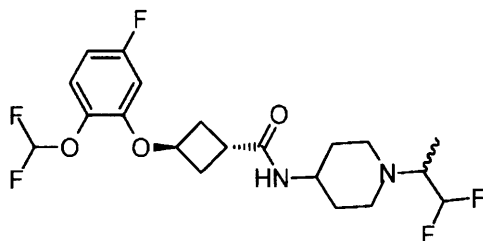
【1063】

実施例 21

ラセミ (トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)-N-(1-(1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)シクロブタンカルボキサミド

40

【化 5 1 4】



【1064】

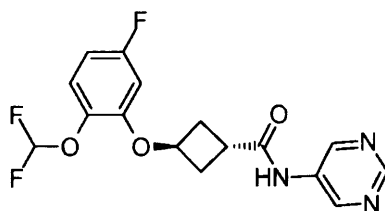
(トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体4)(50mg、0.18mmol)のDMF(3mL)溶液に、HATU(103mg、0.27mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.06mL、0.4mmol)を加えた。10分後、1-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)ピペリジン-4-アミン(中間体16)(32mg、0.18mmol)を加え、この混合物を2時間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を粘着性油状物として得た(49mg、61%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.13(d, J = 7 Hz, 3H), 1.36-1.48(m, 2H), 1.89-1.99(m, 2H), 2.41-2.50(m, 3H), 2.48-2.59(m, 2H), 2.70-2.79(m, 2H), 2.81-2.91(m, 2H), 2.89-3.03(m, 2H), 3.75-3.87(m, 1H), 4.93-5.03(m, 1H), 5.29-5.38(m, 1H), 5.80(dt, J = 4, 56 Hz, 1H), 6.50(t, J = 76 Hz, 1H), 6.54-6.57(m, 1H), 6.59-6.66(m, 1H), 7.14(dd, J = 9, 6 Hz, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H = 437。

【1065】

実施例 2 2

(トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)－N－(ピリジン-5-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化 5 1 5】



【1066】

(トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体4)(50mg、0.18mmol)のDMF(2mL)溶液に、HATU(103mg、0.27mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.06mL、0.4mmol)を加えた。10分後、ピリジン-5-アミン(21mg、0.22mmol)を加えた。この混合物を2時間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を黄褐色固体として得た(43mg、67%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.49-2.59(m, 2H), 2.82-2.92(m, 2H), 3.24-3.31(m, 1H), 4.95-5.02(m, 1H), 6.48(t, J = 72 Hz, 1H), 6.51-6.59(m, 1H), 6.61-6.69(m, 1H), 7.13(dd, J = 9, 6 Hz, 1H), 7.65(br s, 1H), 9.00(s, 1H), 9.04(s, 2H); LC-MS(LC-ES) M+H = 354。

【1067】

実施例 2 3

ラセミ(トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)－N－((トランス)－4－((1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド

10

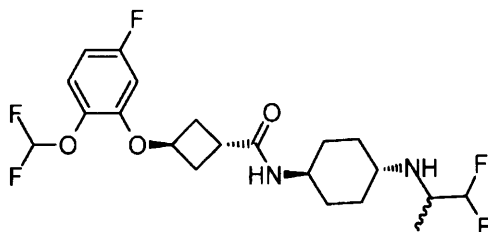
20

30

40

50

【化 5 1 6】



【1068】

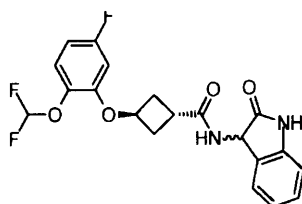
(トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体4) (50 mg、0.18 mmol) のDMF (3 mL) 溶液に、HATU (103 mg、0.27 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL、0.4 mmol) を加えた。10分後、(トランス)－N1－(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン (中間体17) (42 mg、0.22 mmol) を加え、この混合物を2時間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (47 mg、58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (d, J = 4 Hz, 3 H), 1.12-1.29 (m, 4 H), 1.90-1.98 (m, 2 H), 1.98-2.07 (m, 2 H), 2.35-2.46 (m, 2 H), 2.52-2.62 (m, 1 H), 2.68-2.74 (m, 2 H), 2.87-2.97 (m, 1 H), 2.97-3.09 (m, 1 H), 3.69-3.81 (m, 1 H), 4.92-5.00 (m, 1 H), 5.26 (br d, J = 8 Hz, 1 H), 5.59 (dt, J = 4, 56 Hz, 1 H), 6.47 (t, J = 72 Hz, 1 H), 6.52 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.60 (td, J = 8, 3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 451.

【1069】

実施例 2 4

ラセミ (トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)－N－(2－オキシインドリン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化 5 1 7】



【1070】

(トランス)－3－(2－(ジフルオロメトキシ)－5－フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体4) (50 mg、0.18 mmol) のDMF (3 mL) 溶液に、HATU (103 mg、0.27 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL、0.4 mmol) を加えた。10分後、3-アミノインドリン-2-オン塩酸塩 (33 mg、0.18 mmol) を加え、この混合物を2時間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC (改質剤としてTFA) にロードして生成物を得、これをさらにEtOAc:ヘキサン (3:1) 中10~60% EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を白色固体として得た (27 mg、収率37%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.44-2.54 (m, 2 H), 2.74-2.84 (m, 2 H), 3.05-3.16 (m, 1 H), 4.91-5.02 (m, 1 H), 5.29 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.12-6.18 (m, 1 H), 6.47 (t, J = 76 Hz, 1 H), 6.49-6.55 (m, 1 H), 6.59-6.66 (m, 1 H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.04-7.13 (m, 2 H), 7.25-7.34 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 407.

【1071】

実施例 2 5

10

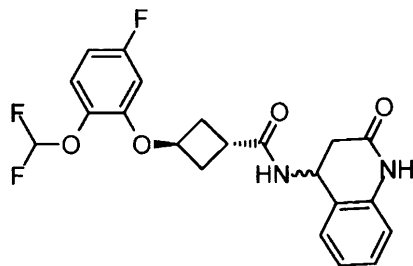
20

30

40

50

ラセミ (トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) -
N - (2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル) シクロブタンカ
ルボキサミド
【化 5 1 8】



10

【1072】

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) シクロ
ブタンカルボン酸 (中間体 4) (50 mg、0.18 mmol) の DMF (3 mL) 溶液
に、HATU (103 mg、0.27 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルア
ミン (0.10 mL、0.54 mmol) を加えた。10 分後、4 - アミノ - 3, 4 - ジ
ヒドロキノリン - 2 (1H) - オン塩酸塩 (36 mg、0.18 mmol) を加え、この
混合物を 2 時間攪拌し、水および MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH
₄ OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (53 mg、収率 70%)。¹H N
MR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.36-2.48 (m, 2 H), 2.69-2.79 (m, 2 H), 2.89 (dd, J = 5, 2
Hz, 1 H), 2.89-3.01 (m, 1 H), 3.49 (d, J = 6 Hz, 2 H), 4.90-5.01 (m, 1 H), 5.29-
5.39 (m, 1 H), 5.66-5.76 (m, 1 H), 6.46 (t, J = 72 Hz, 1 H), 6.53 (dd, J = 10, 3
Hz, 1 H), 6.57-6.68 (m, 1 H), 6.81 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.04-7.14 (m, 2 H), 7.27
-7.40 (m, 1 H), 7.74-7.87 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 421。

20

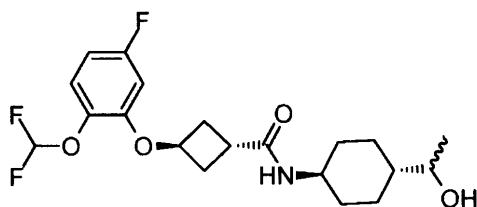
【1073】

実施例 26

ラセミ (トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) -
N - (トランス) - 4 - (1 - ヒドロキシエチル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボ
キサミド

30

【化 5 1 9】



【1074】

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) シクロ
ブタンカルボン酸 (中間体 4) (0.10 g、0.36 mmol)、(R, S) - 1 - (
(トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) エタノール塩酸塩 (中間体 18) (0.07
8 g、0.43 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.25 mL、
1.4 mmol) の DMF (1.2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P の 50% 溶液 (0
.33 mL、0.56 mmol) を加えた。この混合物を 18 時間攪拌し、飽和重炭酸ナ
トリウム水溶液で急冷し、酢酸エチル (2×) で抽出した。合わせた有機液を水、次いで
、ブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣
を、ヘプタン中 10~60% 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー
により精製した。適当な画分を減圧下で濃縮し、標題化合物を白色固体として得た (40
mg、26%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.06-1.32 (m, 9 H), 1.68-1.76 (m, 1 H),

40

50

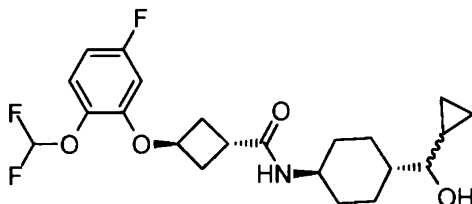
1.88-1.96 (m, 3 H), 2.34 - 2.46 (m, 2 H), 2.60-2.68 (m, 2 H), 3.10 (dt, J = 9, 5 Hz, 1 H), 3.49 (t, J = 6 Hz, 1 H), 3.55-3.64 (m, 1 H), 4.94 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.61-6.73 (m, 2 H), 6.67 (t, J = 76 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 402。

【1075】

実施例 27

ラセミ (トランス) -N- ((トランス) -4- (シクロプロピル (ヒドロキシ) メチル) シクロヘキシル) -3- (2- (ジフルオロメトキシ) -5-フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化520】



【1076】

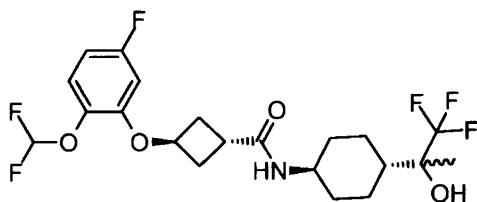
(トランス) -3- (2- (ジフルオロメトキシ) -5-フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体4) (0.08 g、0.3 mmol)、((トランス) -4-アミノシクロヘキシル) (シクロプロピル) メタノール (中間体19) (0.068 g、0.40 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.20 mL、1.1 mmol) のDMF (1.2 mL) 溶液に、酢酸エチル中T3Pの50%溶液 (0.26 mL、0.44 mmol) を滴下した。この混合物を17時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でpH 8~9まで急冷した。この反応物を酢酸エチル (2×) で抽出した。合わせた有機液を水、次いで、ブラインで洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中10~50%酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (95 mg、76%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.16-0.30 (m, 2 H), 0.41-0.57 (m, 2 H), 0.79-0.92 (m, 1 H), 1.15-1.31 (m, 4 H), 1.39-1.50 (m, 1 H), 1.84-2.05 (m, 4 H), 2.33-2.44 (m, 2 H), 2.57 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H), 2.66 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.10 (tt, J = 10, 5 Hz, 1 H), 3.62 (d, J = 4 Hz, 1 H), 4.94 (quin, J = 6 Hz, 1 H), 6.44-6.89 (m, 3 H), 7.14 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 428。

【1077】

実施例 28

ラセミ (トランス) -3- (2- (ジフルオロメトキシ) -5-フルオロフェノキシ) -N- ((トランス) -4- (1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド

【化521】



【1078】

(トランス) -3- (2- (ジフルオロメトキシ) -5-フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体4) (0.15 g、0.54 mmol)、2- ((トランス) -4-アミノシクロヘキシル) -1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール (中間体20) (0.126 g、0.597 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルア

10

20

30

40

50

ミン (0.38 mL、2.2 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T 3 P の 50% 溶液 (0.49 mL、0.82 mmol) を滴下した。この混合物を 17 時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で pH 8~9 まで急冷した。この反応物を酢酸エチル (2×) で抽出した。合わせた有機液を水、次いで、ブラインで洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中 10~50% 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、適当な画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (190 mg、67%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.14-1.37 (m, 7 H), 1.66 (t, J = 11 Hz, 1 H), 1.90 (d, J = 11 Hz, 1 H), 1.94-2.05 (m, 3 H), 2.31-2.47 (m, 2 H), 2.66 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.05-3.14 (m, 1 H), 3.56-3.68 (m, 1 H), 4.94 (quin, J = 6 Hz, 1 H), 6.63-6.72 (m, 2 H), 6.67 (t, J = 76 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 470。

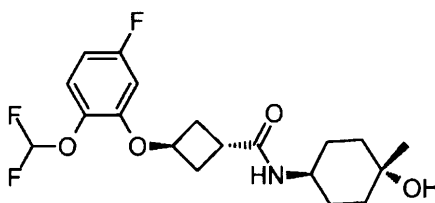
10

【1079】

実施例 29

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - (トランス) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド

【化 522】



20

【1080】

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 4) (75 mg、0.27 mmol)、(トランス) - 4 - アミノ - 1 - メチルシクロヘキサノール (39 mg、0.30 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.19 mL、1.1 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T 3 P の 50% 溶液 (0.25 mL、0.42 mmol) を滴下した。この混合物を 17 時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で pH 8~9 まで急冷した。この反応物を酢酸エチル (2×) で抽出した。合わせた有機液を水、次いで、ブラインで洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘプタン中 10~50% 酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 (54 mg、51%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.23 (s, 3 H), 1.34-1.46 (m, 2 H), 1.50-1.60 (m, 2 H), 1.63-1.72 (m, 2 H), 1.80-1.92 (m, 2 H), 2.36-2.46 (m, 2 H), 2.59-2.70 (m, 2 H), 3.06-3.18 (m, 1 H), 3.70-3.82 (m, 1 H), 4.93 (quin, J = 6 Hz, 1 H), 6.61-6.71 (m, 2 H), 6.66 (t, J = 72 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 388。

30

40

【1081】

実施例 30

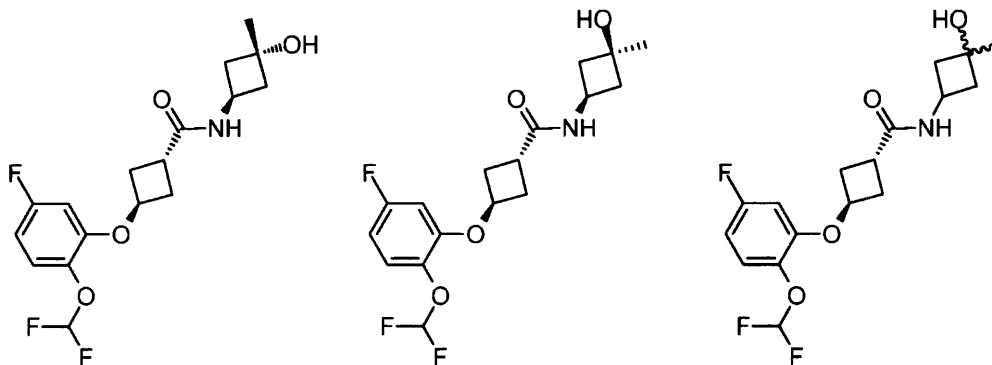
(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - (トランス) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) シクロブタンカルボキサミド

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - (シス) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) シクロブタンカルボキサミド、および

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) シクロブタンカルボキサミド

50

【化 5 2 3】



10

【1082】

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 4) (0.05 g、0.2 mmol) を DMF (1.8 mL) に溶かした後、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.03 mL、0.2 mmol) および HATU (0.083 g、0.22 mmol) を加えた。この反応物を室温でおよそ 2 分間攪拌し、3 - アミノ - 1 - メチルシクロブタノール塩酸塩 (中間体 21) (0.030 g、0.22 mmol) を加えた。この反応物を室温で 15 時間攪拌した後、20 ~ 95 % ACN : H₂O : 0.1 % NH₄OH の勾配で溶出する逆相 HPLC により精製し、標題化合物 (トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - ((トランス) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) シクロブタンカルボキサミド (9 mg、11%)、(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - ((シス) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) シクロブタンカルボキサミド (12 mg、14%) および混合物 (トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) シクロブタンカルボキサミド (40 mg、55%) を得た。

20

【1083】

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - ((トランス) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) シクロブタンカルボキサミド
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.43 (s, 3 H), 1.94-2.03 (m, 2 H), 2.36-2.48 (m, 2 H), 2.50-2.59 (m, 2 H), 2.74 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2.91-3.00 (m, 1 H), 4.53 (sxt, J = 8 Hz, 1 H), 4.96 (quin, J = 6 Hz, 1 H), 5.55 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6.46 (t, J = 72 Hz, 1 H), 6.54 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.61 (ddd, J = 9, 8, 3 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 360。

30

【1084】

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - ((シス) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) シクロブタンカルボキサミド
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.39 (s, 3 H), 2.00-2.09 (m, 2 H), 2.38-2.47 (m, 2 H), 2.52-2.58 (m, 2 H), 2.73 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2.91-3.01 (m, 1 H), 4.02 (sxt, J = 8 Hz, 1 H), 4.95 (quin, J = 6 Hz, 1 H), 5.77 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.47 (t, J = 76 Hz, 1 H), 6.54 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.61 (ddd, J = 9, 8, 3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 360。

40

【1085】

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルシクロブチル) シクロブタンカルボキサミド
¹H NMR (CD₃OD) δ 1.34 (s, 3 H), 1.94-2.06 (m, 2 H), 2.37-2.44 (m, 4 H), 2.65 (ddd, J = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.06-3.17 (m, 1 H), 3.89-3.98 (m, 1 H), 4.30-4.41 (m, 1 H), 4.89-4.97 (m, 1 H), 6.42 (t, J = 76 Hz, 1 H), 6.45-6.59 (m, 2 H), 7.13 (dd,

50

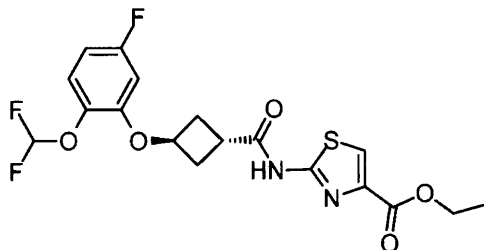
J = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 360。

【1086】

実施例 3 1

2-((トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)チアゾール-4-カルボン酸エチル

【化524】



10

【1087】

(トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体4) (200 mg、0.73 mmol) の DMF (8 mL) 溶液に、HATU (330 mg、0.87 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.38 mL、2.2 mmol) を加えた。5 分後、2-アミノチアゾール-4-カルボン酸エチル (15 mg、0.87 mmol) を加え、この混合物を 12 時間攪拌し、水で希釈し、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0%~100% EtOAc-EtOH (3:1) の勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (70 mg、23%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.21-1.29 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2.29-2.45 (m, 2 H), 2.68-2.77 (m, 2 H), 3.23-3.33 (m, 1 H), 4.25 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.82-4.91 (m, 1 H), 6.70-6.80 (m, 2 H), 7.03 (t, J = 72 Hz, 1 H), 7.12-7.20 (m, 1 H), 8.05 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 431。

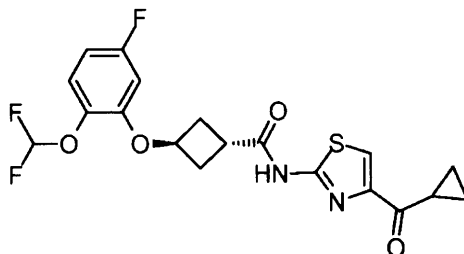
20

【1088】

実施例 3 2

(トランス)-N-(4-(シクロプロパンカルボニル)チアゾール-2-イル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化525】



30

40

【1089】

0℃で、THF (5 mL) 中、2-((トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)-N-メトキシ-N-メチルチアゾール-4-カルボキサミド (中間体22) (15 mg、0.03 mmol) に、2-メチルTHF中 (0.034 mL、0.34 mmol) 臭化シクロプロピルマグネシウムの 1.0 M 溶液を加えた。この反応混合物を 1 時間 65℃に加熱し、室温に冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液で急冷した。この混合物を EtOAc (3×) で抽出し、合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0%~100% EtOAc:EtOH (3:1) の勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (10 mg、7

50

3 %) を得た。(400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.10-1.21 (m, 2 H), 1.21-1.58 (m, 2 H), 2.30-2.41 (m, 2 H), 2.66-2.77 (m, 2 H), 2.89-2.94 (m, 1 H), 3.35-3.41 (m, 1 H), 4.94-4.97 (m, 1 H), 6.76-6.80 (m, 1 H), 6.81-6.89 (m, 1 H), 7.05 (t, $J = 76$ Hz, 1 H), 7.18-7.25 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 427$ 。

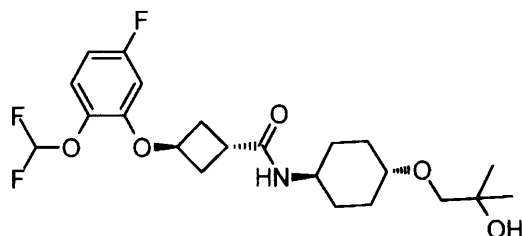
【1090】

実施例 3 3

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - (トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド

【化 5 2 6】

10



【1091】

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 4) (80 mg, 0.29 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、HATU (147 mg, 0.39 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 0.96 mmol) を加えた。5 分後、1 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) オキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (中間体 2 3) (60 mg, 0.32 mmol) を加え、この混合物を 12 時間攪拌し、水で希釈し、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0% ~ 100% EtOAc : EtOH (3 : 1) の勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (104 mg, 73%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.05 (s, 6 H), 1.12-1.31 (m, 4 H), 1.79 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 1.95 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 2.11-2.36 (m, 2 H), 2.54-2.64 (m, 1 H), 3.01 (dt, $J = 10, 5$ Hz, 1 H), 3.15 (s, 2 H), 3.16-3.22 (m, 1 H), 3.54 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1 H), 4.87 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 6.68-6.93 (m, 2 H), 7.02 (t, $J = 76$ Hz, 1 H), 7.17-7.29 (m, 1 H), 7.72 (d, $J = 8$ Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 446$ 。

20

30

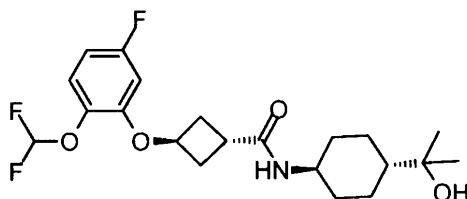
【1092】

実施例 3 4

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) - N - (トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド

【化 5 2 7】

40



【1093】

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 4) (80 mg, 0.29 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、HATU (147 mg, 0.39 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルア

50

ミン (0.17 mL, 0.96 mmol) を加えた。5 分後、2-((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール (50 mg, 0.32 mmol) を加え、この混合物を 12 時間攪拌し、水で希釈し、EtOAc (3×) 抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0%~100% EtOAc : EtOH (3 : 1) の勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (69 mg, 52%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.02 (s, 6 H), 1.03-1.10 (m, 5 H), 1.72-1.93 (m, 4 H), 2.24 (dd, J = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.56 (ddd, J = 13, 7, 6 Hz, 2 H), 2.91-3.07 (m, 1 H), 3.38-3.45 (m, 1 H), 4.88 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.71-6.81 (m, 2 H), 7.02 (t, J = 76 Hz, 1 H), 7.13-7.36 (m, 1 H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 416.

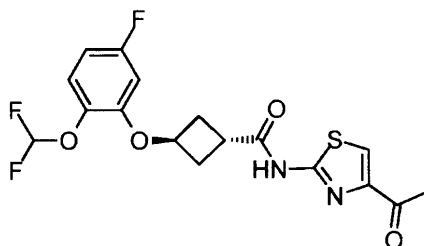
10

【1094】

実施例 35

(トランス)-N-(4-アセチルチアゾール-2-イル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化 528】



20

【1095】

(トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体 4) (80 mg, 0.29 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、HATU (132 mg, 0.35 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL, 0.87 mmol) を加えた。5 分後、1-(2-アミノチアゾール-4-イル)エタノン (45 mg, 0.32 mmol) を加え、この混合物を 12 時間攪拌し、水で希釈し、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0%~100% EtOAc : EtOH (3 : 1) の勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (50 mg, 41%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.25-2.44 (m, 2 H), 2.74 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.36-3.49 (m, 1 H), 4.91 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.65-6.71 (m, 1 H), 6.72-6.88 (m, 1 H), 7.03 (t, J = 76 Hz, 1 H), 7.15-7.21 (m, 1 H), 8.07 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 401.

30

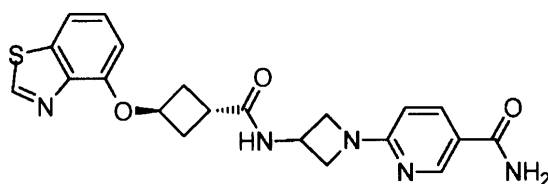
【1096】

実施例 36

6-(3-((トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)アゼチジン-1-イル)ニコチンアミド

40

【化 529】



【1097】

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボ

50

ン酸（中間体 25）（20 mg、0.08 mmol）、6-（3-アミノアゼチジン-1-イル）ニコチンアミド二塩酸塩（中間体 24）（21 mg、0.08 mmol）および N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.05 mL、0.3 mmol）の DMF（2 mL）溶液に、酢酸エチル中 T3P（102 mg、0.16 mmol）50% 溶液を滴下した。この混合物を 15 分攪拌し、水で急冷し、半分取 HPLC（改質剤として NH₄OH）にロードし、標題化合物（21 mg、62%）を得た。

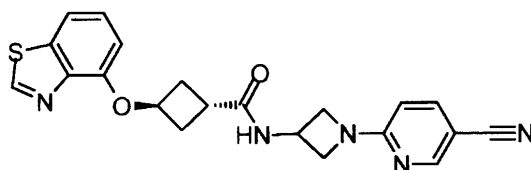
¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.25-2.46 (m, 2 H), 2.61-2.78 (m, 2 H), 3.02-3.15 (m, 1 H), 3.84 (dd, J = 9, 5 Hz, 2 H), 4.29 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.58-4.76 (m, 1 H), 5.07 (quin, J = 6 Hz, 1 H), 6.41 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.16 (br s, 1 H), 7.39 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.78 (br s, 1 H), 7.96 (dd, J = 9, 2 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.63 (d, J = 7 Hz, 1 H), 9.26 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 424。

【1098】

実施例 37

（トランス）-3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）-N-（1-（5-シアノピリジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）シクロブタンカルボキサミド

【化 530】



【1099】

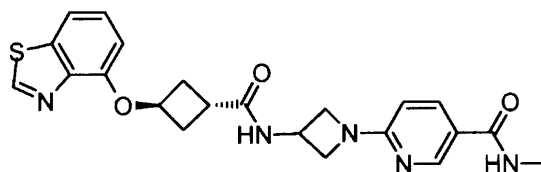
（トランス）-3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）シクロブタンカルボン酸（中間体 25）（20 mg、0.08 mmol）、6-（3-アミノアゼチジン-1-イル）ニコチンアミド二塩酸塩（中間体 24）（21 mg、0.08 mmol）および N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.05 mL、0.3 mmol）の DMF（2 mL）溶液に、酢酸エチル中 T3P（102 mg、0.16 mmol）の 50% 溶液を滴下した。この混合物を 3 時間攪拌し、水で急冷し、半分取 HPLC（改質剤として NH₄OH）にロードし、標題化合物（16 mg、49%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.51-2.66 (m, 2 H), 2.79 (qd, J = 7, 5 Hz, 2 H), 3.25 (tt, J = 10, 5 Hz, 1 H), 4.01 (dd, J = 10, 5 Hz, 2 H), 4.46 (t, J = 9 Hz, 2 H), 4.80 (tt, J = 8, 5 Hz, 1 H), 5.17 (quin, J = 6 Hz, 1 H), 6.48 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J = 9, 2 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 2 Hz, 1 H), 9.18 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 406。

【1100】

実施例 38

6-（3-（（トランス）-3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）シクロブタンカルボキサミド）アゼチジン-1-イル）-N-メチルニコチンアミド

【化 531】



【1101】

（トランス）-3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）シクロブタンカルボン酸（中間体 25）（30 mg、0.12 mmol）、6-（3-アミノアゼチジン-1-イル）-N-メチルニコチンアミド二塩酸塩（中間体 26）（34 mg、0.12 mmol）

o 1) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL、0.4 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P (153 mg、0.24 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この混合物を 20 分攪拌し、水で急冷し、半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物 (41 mg、78%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.34-2.45 (m, 2 H), 2.68 (ddd, $J = 13, 7, 4$ Hz, 2 H), 2.75 (d, $J = 5$ Hz, 3 H), 3.11 (tt, $J = 10, 5$ Hz, 1 H), 3.84 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 2 H), 4.29 (t, $J = 9$ Hz, 2 H), 4.60-4.77 (m, 1 H), 5.07 (quin, $J = 7$ Hz, 1 H), 6.42 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.39 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.93 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1 H), 8.23 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.56 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.63 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 9.26 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 438$ 。

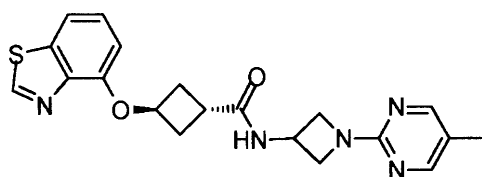
10

【1102】

実施例 39

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 5 3 2】



20

【1103】

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 25) (40 mg、0.16 mmol)、1 - (5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - アミン二塩酸塩 (中間体 27) (46 mg、0.19 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.10 mL、0.56 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P (204 mg、0.32 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この反応物を 20 分攪拌し、水で急冷し、半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (10.1 mg、15.7%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.15 (s, 3 H), 2.60-2.72 (m, 2 H), 2.87 (ddd, $J = 13, 7, 4$ Hz, 2 H), 3.04-3.19 (m, 1 H), 3.93 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 2 H), 4.49 (t, $J = 9$ Hz, 2 H), 4.82-4.96 (m, 1 H), 5.22 (quin, $J = 7$ Hz, 1 H), 6.18 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 6.79 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.36 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.19 (s, 2 H), 8.93 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 396$ 。

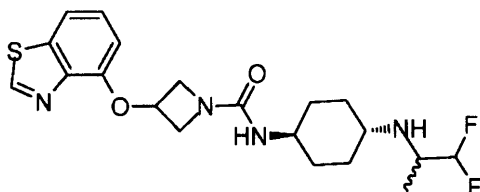
30

【1104】

実施例 40

ラセミ 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - ((トランス) - 4 - ((1, 1-ジフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド

【化 5 3 3】



40

【1105】

0 °C で、DCM (1 mL) 中、クロロギ酸 4 - ニトロフェニル (42 mg、0.21 mmol) に、DCM (3 mL) 中、(トランス) - N1 - (1, 1-ジフルオロプロパン - 2 - イル) シクロヘキサ - 1, 4 - ジアミン (中間体 17) (40 mg、0.21 mmol)

50

mol) にゆっくり加えた。1 時間後、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.04 mL、0.2 mmol) を加え、3 時間後に溶媒を真空で除去した。残渣に、DMF (1 mL)、次いで、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (中間体 28) (43 mg、0.21 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL、0.62 mmol) を加えた。この混合物を 18 時間攪拌し、半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物 (31 mg、収率 35%) を淡黄褐色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.07-1.36 (m, 7 H), 1.77-2.09 (m, 4 H), 2.60 (t, $J = 11$ Hz, 1 H), 2.97-3.19 (m, 1 H), 3.51 (t, $J = 11$ Hz, 1 H), 4.09 (dd, $J = 9, 4$ Hz, 2 H), 4.32-4.50 (m, 2 H), 5.17-5.36 (m, 1 H), 5.68 (dt, $J = 56, 4$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.43 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 9.19 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 425$ 。

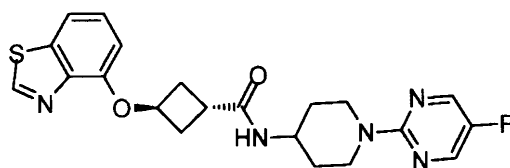
10

【1106】

実施例 4 1

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化 5 3 4】



20

【1107】

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体 25) (40 mg、0.16 mmol)、1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-アミン二塩酸塩 (中間体 29) (43 mg、0.16 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL、0.3 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P (204 mg、0.32 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この反応物を 30 分攪拌し、水で急冷し、半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物を灰白色固体として得た (37 mg、54%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (d, $J = 11$ Hz, 2 H), 1.82 (d, $J = 11$ Hz, 2 H), 2.29-2.41 (m, 2 H), 2.55-2.69 (m, 2 H), 3.02-3.17 (m, 3 H), 3.84-3.93 (m, 1 H), 4.43 (d, $J = 13$ Hz, 2 H), 5.03-5.11 (m, 1 H), 6.84 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.31-7.47 (m, 1 H), 7.69 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.84 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.44 (s, 2 H), 9.25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 428$ 。

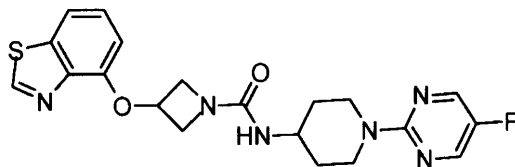
30

【1108】

実施例 4 2

3-(ベンゾ[d]チアゾール-7-イルオキシ)-N-(1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化 5 3 5】



40

【1109】

DMF (1 mL) 中、(1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸 4-ニトロフェニル (中間体 30) (145 mg、0.40 mmol) に、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール (中間体 28) (16 mg、0.06 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.03 mL

50

、0.2 mmol)を加えた。この反応物を18時間攪拌し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物 (20 mg、収率81%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.35-1.56 (m, 2 H), 1.92 (d, J = 12 Hz, 2 H), 3.00 (t, J = 12 Hz, 2 H), 3.80 (t, J = 11 Hz, 1 H), 4.11 (dd, J = 9, 3 Hz, 2 H), 4.37-4.51 (m, 2 H), 4.67 (d, J = 13 Hz, 2 H), 5.29 (br s, 1 H), 6.85 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.43 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.26 (s, 2 H), 9.19 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 429。

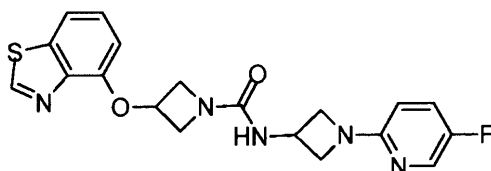
【1110】

実施例43

3-(ベンゾ[d]チアゾール-7-イルオキシ)-N-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

10

【化536】



【1111】

DMF (1 mL)中、(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸4-ニトロフェニル (中間体31) (19 mg、0.06 mmol)に、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール (中間体28) (16 mg、0.06 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (22 mg、0.2 mmol)を加えた。この反応物を18時間攪拌し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物 (21 mg、収率90%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.63-3.88 (m, 2 H), 4.22-4.29 (m, 2 H), 4.32 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.44 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.69-4.81 (m, 1 H), 4.85 (d, J = 8 Hz, 1 H), 5.27 (br s, 1 H), 6.26 (dd, J = 9, 3 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.20-7.30 (m, 1 H), 7.33-7.43 (m, 1 H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.01 (br s, 1 H), 8.95 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400。

20

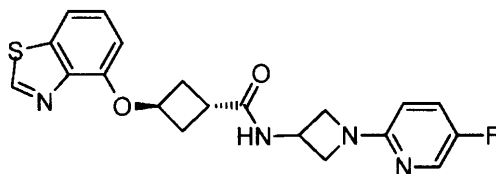
【1112】

30

実施例44

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化537】



40

【1113】

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体25) (18 mg、0.072 mmol)、1-(5-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン (中間体31B) (12 mg、0.072 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.03 mL、0.1 mmol)のDMF (1 mL)溶液に、酢酸エチル中T3P (91 mg、0.14 mmol)の50%溶液を滴下した。この反応物を10分攪拌し、水で急冷し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を泡沫として得た (21 mg、73%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.44-2.66 (m, 2 H), 2.71-2.81 (m, 2 H), 3.15-3.30 (m, 1 H), 3.75-3.97 (m, 2 H), 4.32 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.69-4.80 (m, 1 H), 5.10-5.29 (m, 1 H), 6

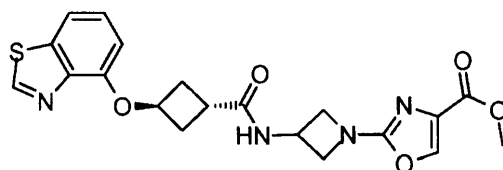
50

.33-6.57 (m, 1 H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.31-7.48 (m, 2 H), 7.62 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.94 (br s, 1 H), 9.16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 399。

【1114】

実施例 45

2-((3-((トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)アゼチジン-1-イル)オキサゾール-4-カルボン酸メチル
【化538】



10

【1115】

アセトニトリル (15 mL) 中、(トランス)-N-(アゼチジン-3-イル)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド塩酸塩 (中間体 32) (100 mg、0.27 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL、0.80 mmol) に、2-クロロオキサゾール-4-カルボン酸メチル (45 mg、0.28 mmol) を加えた。この混合物をマイクロ波にて 125 °C で 2 時間加熱し、濃縮し、残渣を、DCM 中 5%~20% MeOH の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物を黄色固体として得た (46 mg、40%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.48-2.65 (m, 2 H), 2.70-2.84 (m, 2 H), 3.24 (dt, J = 10, 5 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.07 (dd, J = 8, 6 Hz, 2 H), 4.47 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.74-4.82 (m, 1 H), 5.05-5.24 (m, 1 H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 429。

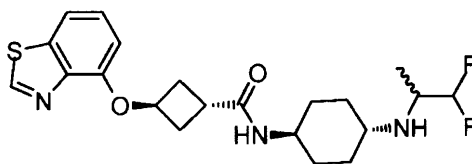
20

【1116】

実施例 46

ラセミ (トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-((トランス)-4-((1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド
【化539】

30



【1117】

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体 25) (50 mg、0.20 mmol)、(トランス)-N1-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン (中間体 17) (39 mg、0.20 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL、0.4 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P (255 mg、0.40 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この反応物を 30 分攪拌し、水で急冷し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を灰白色固体として得た (54 mg、64%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.17-1.39 (m, 4 H), 1.89-2.04 (m, 4 H), 2.50-2.59 (m, 2 H), 2.59-2.67 (m, 1 H), 2.74 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.08 (ddd, J = 10, 7, 3 Hz, 1 H), 3.16 (td, J = 10, 5 Hz, 1 H), 3.67 (ddd, J = 11, 7, 4 Hz, 1 H), 5.12-5.20 (m, 1 H), 5.71 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 424。

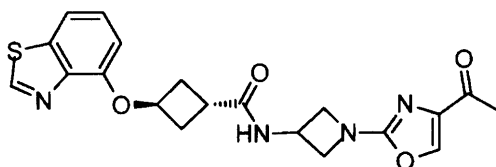
40

50

【1118】

実施例47

(トランス) - N - (1 - (4 - アセチルオキサゾール - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド
【化540】



10

【1119】

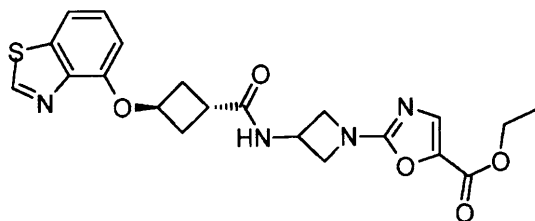
2 - (3 - ((トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) アゼチジン - 1 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸メチル (実施例45) (40 mg、0.09 mmol) を THF (3.5 mL) 中で攪拌し、ジエチルエーテル中、臭化メチルマグネシウムの 3.0 M 溶液 (0.07 mL、0.2 mmol) を加えた。この反応物を 1 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、有機抽出液を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を半分取 HPLC にロードし、標題化合物 (3.5 mg、9%) を得た。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 2.41 (s, 3 H), 2.54-2.64 (m, 2 H), 2.72-2.80 (m, 2 H), 3.16-3.29 (m, 1 H), 3.98-4.13 (m, 2 H), 4.47 (t, $J = 8$ Hz, 2 H), 4.75-4.81 (m, 1 H), 5.16 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.42 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 413$ 。

20

【1120】

実施例48

2 - (3 - ((トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) アゼチジン - 1 - イル) オキサゾール - 5 - カルボン酸エチル
【化541】



30

【1121】

アセトニトリル (15 mL) 中、(トランス) - N - (アゼチジン - 3 - イル) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド塩酸塩 (中間体32) (100 mg、0.27 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL、0.80 mmol) に、2 - クロロオキサゾール - 5 - カルボン酸エチル (56 mg、0.34 mmol) を加えた。この混合物をマイクロ波にて 125 °C で 2 時間加熱し、濃縮し、残渣を、DCM 中 5% ~ 20% MeOH の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (96 mg、82%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.35 (t, $J = 7$ Hz, 3 H), 2.49-2.66 (m, 2 H), 2.71-2.87 (m, 2 H), 3.18-3.29 (m, 1 H), 4.14 (dd, $J = 8, 6$ Hz, 2 H), 4.14 (dd, $J = 8, 6$ Hz, 2 H), 4.32 (q, $J = 7$ Hz, 2 H), 4.54 (t, $J = 8$ Hz, 2 H), 5.11-5.21 (m, 1 H), 6.89 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.42 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.53-7.72 (m, 2 H), 9.16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 443$ 。

40

【1122】

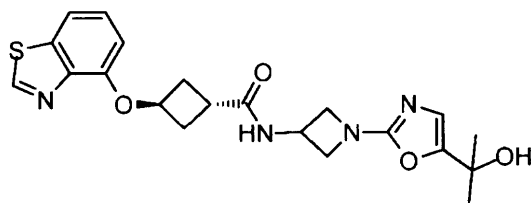
実施例49

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) オキサゾール - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル)

50

シクロブタンカルボキサミド

【化 5 4 2】



【1 1 2 3】

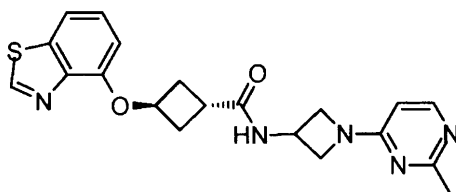
2-(3-((trans)-3-(benzo[d]thiazol-4-yloxy)cyclobutyl)azetidin-1-yl)oxisazole-5-carboxylic acid ethyl ester (実施例 48) (40 mg、0.09 mmol) を 0℃、THF (2 mL) 中で攪拌し、ジエチルエーテル中、臭化メチルマグネシウムの 3.0 M 溶液 (0.07 mL、0.2 mmol) を加えた。この反応物を 1 時間かけて室温にゆっくり温め、水で急冷し、EtOAc で抽出し、有機抽出液を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物 (6 mg、15%) を得た。¹H NMR (CD₃OD) δ 1.52 (s, 6 H), 2.47-2.66 (m, 2 H), 2.69-2.86 (m, 2 H), 3.16-3.29 (m, 1 H), 3.94-4.07 (m, 2 H), 4.42 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.74-4.83 (m, 1 H), 5.17 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.89 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H-H₂O = 411.

【1 1 2 4】

実施例 50

(trans)-3-(benzo[d]thiazol-4-yloxy)-N-(1-(2-methylpyrimidin-4-yl)azetidin-3-yl)cyclobutane-1-carboxamide

【化 5 4 3】



【1 1 2 5】

(trans)-3-(benzo[d]thiazol-4-yloxy)cyclobutane-1-carboxylic acid (中間体 25) (35 mg、0.14 mmol)、1-(2-methylpyrimidin-4-yl)azetidin-3-amine (中間体 33) (23 mg、0.14 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL、0.3 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P (179 mg、0.28 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この反応物を 30 分攪拌し、水で急冷し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を灰白色固体として得た (39 mg、70%)。¹H NMR (CD₃OD) δ 2.45 (s, 3 H), 2.49-2.66 (m, 2 H), 2.79 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.25 (tt, J = 10, 5 Hz, 1 H), 4.00 (dd, J = 9, 5 Hz, 2 H), 4.45 (t, J = 9 Hz, 2 H), 4.79 (tt, J = 8, 5 Hz, 1 H), 5.17 (quin, J = 6 Hz, 1 H), 6.27 (d, J = 6 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 6 Hz, 1 H), 9.18 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 396.

【1 1 2 6】

実施例 51

ラセミ (trans)-3-(benzo[d]thiazol-4-yloxy)-N-((trans)-6-(2-hydroxypropyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)cyclobutane-1-carboxamide

10

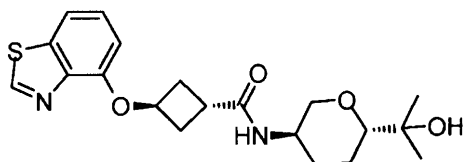
20

30

40

50

【化 5 4 4】



【1 1 2 7】

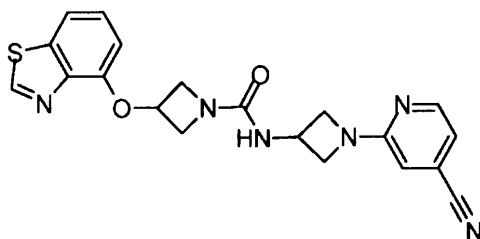
(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 25) (40 mg、0.16 mmol)、2 - ((トランス) - 5 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (中間体 34) (26 mg、0.16 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL、0.32 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P (204 mg、0.32 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この反応混合物を 30 分攪拌し、水で急冷し、半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物を灰白色固体として得た (36 mg、58%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.18 (d, $J = 7$ Hz, 6 H), 1.42-1.59 (m, 2 H), 1.78-1.88 (m, 1 H), 1.99-2.11 (m, 1 H), 2.47-2.61 (m, 2 H), 2.69-2.78 (m, 2 H), 3.00-3.23 (m, 3 H), 3.71-3.91 (m, 1 H), 3.96-4.15 (m, 1 H), 5.11-5.20 (m, 1 H), 6.87 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.41 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}+\text{H} = 391$ 。

【1 1 2 8】

実施例 5 2

3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド

【化 5 4 5】



【1 1 2 9】

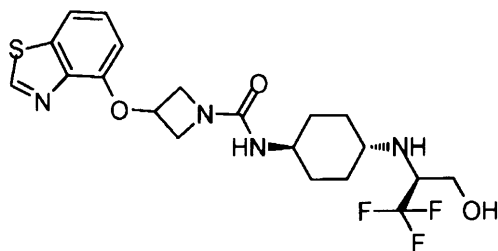
0℃で、DCM (1 mL) 中、クロロギ酸 4 - ニトロフェニル (12 mg、0.06 mmol) に、2 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) イソニコチノニトリル (中間体 35) (10 mg、0.06 mmol) をゆっくり加えた。3 時間後、DCM (1 mL) 中、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.03 mL、0.2 mmol) および 4 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール塩酸塩 (中間体 28) (16 mg、0.06 mmol) を加えた。この反応物を 3 時間攪拌し、半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物 (6 mg、収率 26%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.86 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 2 H), 4.26 (dd, $J = 9, 4$ Hz, 2 H), 4.34-4.51 (m, 4 H), 4.66 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 4.73-4.88 (m, 1 H), 5.14-5.36 (m, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 6.67 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.36 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.54-7.72 (m, 1 H), 8.24 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.95 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}+\text{H} = 407$ 。

【1 1 3 0】

実施例 5 3

3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - ((トランス) - 4 - ((S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド

【化 5 4 6】



【1131】

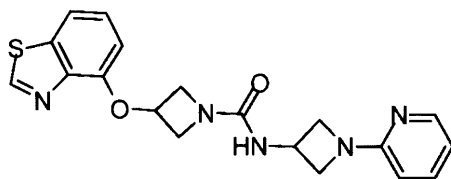
DCM (1 mL) 中、トリホスゲン (9.6 mg、0.032 mmol) の攪拌溶液に、DCM (1.5 mL) 中、(S)-2-((trans)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール (中間体15) (24 mg、0.11 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.03 mL、0.2 mmol) の混合物を5分かけて滴下した。この混合物をさらに10分攪拌した後、DCM (1 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (中間体28) (30 mg、0.11 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL、0.3 mmol) の混合物を一度に加えた。18時間後、この混合物を半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物 (12 mg、24%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.09-1.21 (m, 4 H), 1.96-2.07 (m, 4 H), 2.60-2.72 (m, 1 H), 3.20-3.30 (m, 1 H), 3.44-3.52 (m, 1 H), 3.52-3.66 (m, 1 H), 3.71-3.81 (m, 1 H), 3.95 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.19 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 4.32-4.40 (m, 2 H), 5.14-5.30 (m, 1 H), 6.66 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.94 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 459.

【1132】

実施例 5 4

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(1-(ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化 5 4 7】



【1133】

DCM (1 mL) 中、トリホスゲン (21 mg、0.070 mmol) の攪拌溶液に、DCM (1.5 mL) 中、1-(ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩 (中間体37) (50 mg、0.23 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL、0.70 mmol) の混合物を5分かけて滴下した。この混合物をさらに10分攪拌した後、DCM (1 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (中間体28) (65 mg、0.23 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL、0.70 mmol) の混合物を一度に加えた。18時間後、この反応物を半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物 (46 mg、52%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.76 (d, J = 9, 5 Hz, 2 H), 4.24 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 4.34 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.42 (dd, J = 9, 7 Hz, 2 H), 4.70-4.80 (m, 1 H), 4.81-4.89 (m, 1 H), 5.18-5.28 (m, 1 H), 6.27 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6.57-6.63 (m, 1 H), 6.65 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.31-7.36 (m, 1 H), 7.39-7.48 (m, 1 H), 7.59 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.93 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

【1134】

10

20

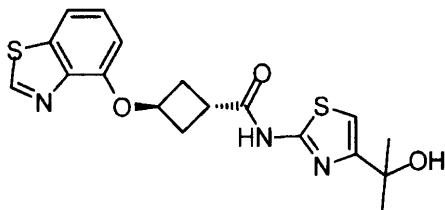
30

40

50

実施例 5 5

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) シクロブタンカルボキサミド
【化 5 4 8】



10

【1135】

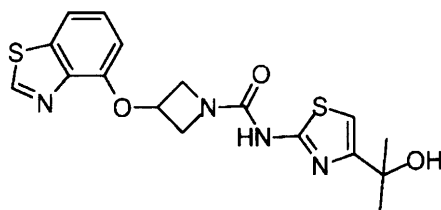
(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 2 5) (50 mg、0.20 mmol)、2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - オールトリフルオロ酢酸塩 (中間体 3 8) (55 mg、0.20 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.09 mL、0.5 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T 3 P (255 mg、0.40 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この反応物を 1 時間攪拌し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (33 mg、42%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.53 (s, 6 H), 2.61-2.69 (m, 2 H), 2.80-2.96 (m, 2 H), 3.39-3.53 (m, 1 H), 5.18-5.25 (m, 1 H), 6.74-7.00 (m, 2 H), 7.39-7.44 (m, 1 H), 7.62 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 390。

20

【1136】

実施例 5 6

3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド
【化 5 4 9】



30

【1137】

0 °C で、DCM (10 mL) 中、クロロギ酸 4 - ニトロフェニル (120 mg、0.60 mmol) に、2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - オールトリフルオロ酢酸塩 (中間体 3 8) (136 mg、0.50 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.3 mL、2 mmol) をゆっくり加えた。30 分後、THF (10 mL)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.3 mL、2 mmol) および 4 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール塩酸塩 (中間体 2 8) (133 mg、0.5 mmol) を加えた。この反応物を 2 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、水で洗浄し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水 (2 ×) およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生じた固体を、DCM を用いて摩砕し、濾取し、標題化合物を白色固体として得た (10.5 mg、5.6%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.51 (s, 6 H), 4.11-4.36 (m, 2 H), 4.52-4.69 (m, 2 H), 5.24-5.44 (m, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.84-6.97 (m, 1 H), 7.34-7.49 (m, 1 H), 7.64-7.87 (m, 1 H), 9.20 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 391。

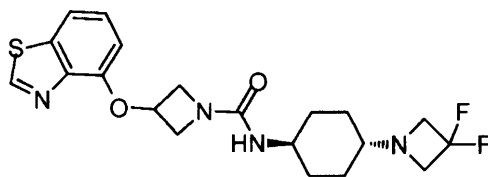
40

【1138】

実施例 5 7

50

3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）-N-（（トランス）-4-（3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル）シクロヘキシル）アゼチジン-1-カルボキサミド
【化550】



【1139】

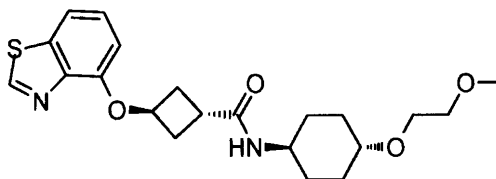
DCM（1 mL）中、トリホスゲン（31 mg、0.11 mmol）の攪拌溶液に、DCM（1 mL）中、（トランス）-4-（3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル）シクロヘキサミン（中間体14）（68 mg、0.36 mmol）とN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.07 mL、0.4 mmol）の混合物を5分かけて滴下した。この混合物をさらに10分攪拌した後、DCM（1 mL）中、4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩（中間体28）（100 mg、0.36 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.19 mL、1.1 mmol）の混合物を一度に加えた。18時間後、この反応物を半分取HPLC（改質剤としてNH₄OH）にロードし、標題化合物（38 mg、25%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 0.99-1.32（m, 4 H）, 1.76（d, J = 13 Hz, 2 H）, 1.99-2.08（m, 3 H）, 3.43-3.69（m, 5 H）, 3.93（d, J = 8 Hz, 1 H）, 4.20（dd, J = 9, 4 Hz, 2 H）, 4.38（d, J = 9, 7 Hz, 2 H）, 5.17-5.25（m, 1 H）, 6.66（d, J = 8 Hz, 1 H）, 7.31-7.41（m, 1 H）, 7.59（d, J = 8 Hz, 1 H）, 8.94（s, 1 H）; LC-MS（LC-ES）M+H = 423。

【1140】

実施例58

（トランス）-3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）-N-（（トランス）-4-（2-メトキシエトキシ）シクロヘキシル）シクロブタンカルボキサミド

【化551】



【1141】

（トランス）-3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）シクロブタンカルボン酸（中間体25）（50 mg、0.20 mmol）、（トランス）-4-（2-メトキシエトキシ）シクロヘキサミン（中間体39）（42 mg、0.24 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.09 mL、0.5 mmol）のDMF（1.5 mL）溶液に、酢酸エチル中T3P（255 mg、0.40 mmol）の50%溶液を加えた。この反応物を1時間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC（改質剤としてNH₄OH）にロードし、部分的に純粋な生成物を得、これを、ヘキサン中10~70%3:1 EtOAc:EtOHの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を白色固体として得た（59 mg、収率73%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 0.94-1.17（m, 2 H）, 1.25-1.46（m, 2 H）, 1.87-2.09（m, 4 H）, 2.48-2.61（m, 2 H）, 2.67-2.76（m, 2 H）, 2.85-2.97（m, 1 H）, 3.11-3.24（m, 1 H）, 3.30（s, 3 H）, 3.41-3.48（m, 2 H）, 3.50-3.59（m, 2 H）, 3.64-3.83（m, 1 H）, 5.06-5.15（m, 1 H）, 5.28（d, J = 8 Hz, 1 H）, 6.70（d, J = 8 Hz, 1 H）, 7.26（m, 1 H）, 7.44（d, J = 8 Hz, 1 H）, 8.83（s, 1 H）; LC-MS（LC-ES）M+H = 405。

【1142】

10

20

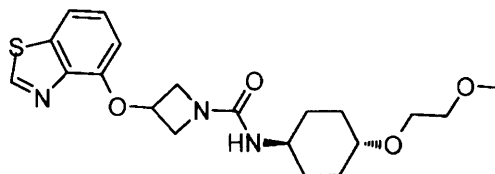
30

40

50

実施例 59

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-((トランス)-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)アゼチジン-1-カルボキサミド
【化552】



10

【1143】

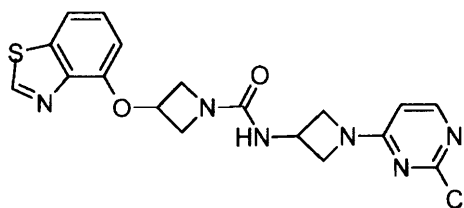
DCM (1 mL) 中、トリホスゲン (26 mg、0.09 mmol) の攪拌溶液に、DCM (1 mL) 中、(トランス)-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキサミン (中間体39) (50 mg、0.29 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL、0.3 mmol) の混合物を5分かけて滴下した。この混合物をさらに10分攪拌した後、DCM (1 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (中間体28) (80 mg、0.29 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL、0.9 mmol) の混合物を一度に加えた。18時間後、この反応物を半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物 (68 mg、59%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.05-1.19 (m, 2 H), 1.31-1.47 (m, 2 H), 1.88-2.16 (m, 4 H), 3.16-3.30 (m, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.46-3.54 (m, 2 H), 3.56-3.65 (m, 3 H), 3.92 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 4.15-4.20 (m, 2 H), 4.34-4.40 (m, 2 H), 5.14-5.28 (m, 1 H), 6.65 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.31-7.37 (m, 1 H), 7.59 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.93 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 406$.

20

【1144】

実施例 60

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(1-(2-クロロピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド
【化553】



30

【1145】

0 °C で、DCM (2 mL) 中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (70 mg、0.35 mmol) に、THF (2 mL) 中、1-(2-クロロピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩 (中間体7) (75 mg、0.30 mmol) および炭酸カリウム (80 mg、0.58 mmol) の懸濁液をゆっくり加えた。2時間後、DCM 中、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL、0.4 mmol) および 4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (中間体28) (60 mg、0.29 mmol) を加えた。この反応物を18時間攪拌し、半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物 (55 mg、収率45%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.91 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 2 H), 4.25 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 2 H), 4.36-4.50 (m, 4 H), 4.73-4.81 (m, 1 H), 5.18-5.28 (m, 1 H), 5.31 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.03 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.31-7.37 (m, 1 H), 7.59 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 8.93 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 417$.

40

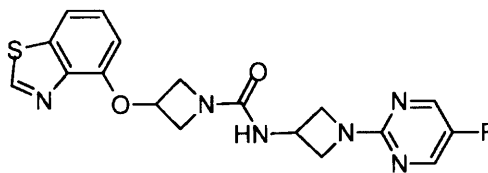
【1146】

50

実施例 6 1

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化 5 5 4】



【1 1 4 7】

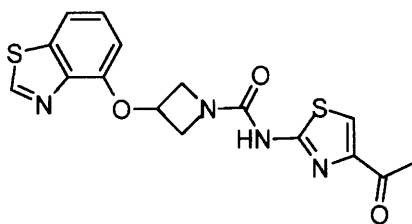
0℃で、DCM(1mL)中、クロロギ酸4-ニトロフェニル(40mg、0.20mmol)に、DCM(1mL)中、1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩(中間体9)(40mg、0.17mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.09mL、0.5mmol)の混合物をゆっくり加えた。2時間後、DCM(1mL)中、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.09mL、0.5mmol)および4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩(中間体28)(34mg、0.17mmol)を加えた。この反応物を2.5時間攪拌し、濃縮し、MeOHに取り、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物(24mg、収率36%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 3.92-4.01(m, 2H), 4.10-4.19(m, 2H), 4.31-4.40(m, 2H), 4.42-4.51(m, 2H), 4.56-4.68(m, 1H), 5.20-5.40(m, 1H), 6.75-6.96(m, 1H), 7.32-7.53(m, 1H), 7.61-7.81(m, 1H), 8.29(s, 2H), 9.19(s, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H = 401。

【1 1 4 8】

実施例 6 2

N-(4-アセチルチアゾール-2-イル)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化 5 5 5】



【1 1 4 9】

0℃で、DCM(1mL)中、クロロギ酸4-ニトロフェニル(102mg、0.51mmol)に、THF(1mL)中、1-(2-アミノチアゾール-4-イル)エタノン(60mg、0.42mmol)および炭酸ナトリウム(1.03g、9.71mmol)の懸濁液をゆっくり加えた。3時間後、この反応物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をDCM(1mL)に溶かした。DCM(1mL)中、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.22mL、1.3mmol)および4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩(中間体28)(118mg、0.42mmol)を加えた。この反応物を18時間攪拌し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物(7mg、収率4%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.56(s, 3H), 4.41(dd, J = 9, 4 Hz, 2H), 4.58-4.65(m, 2H), 5.33-5.42(m, 1H), 6.70-6.77(m, 1H), 7.35-7.44(m, 1H), 7.63-7.68(m, 1H), 7.70(s, 1H), 8.98(s, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H = 375。

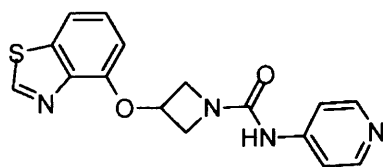
【1 1 5 0】

実施例 6 3

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(ピリジン-4-イル)アゼチ

ジン-1-カルボキサミド

【化556】



【1151】

DCM (2 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩(中間体28) (25 mg、0.09 mmol) に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL、0.3 mmol) および4-イソシアナトピリジン (14 mg、0.12 mmol) を加えた。18時間後、この反応物を濃縮し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、部分的に純粋な生成物を得、これを、ヘキサン中10~80% 3:1 EtOAc:EtOHの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を白色固体として得た (10 mg、収率34%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.24 (dd, J = 10, 4 Hz, 2 H), 4.57 (dd, J = 10, 7 Hz, 2 H), 5.27-5.35 (m, 1 H), 6.84 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.35-7.44 (m, 1 H), 7.55 (d, J = 7 Hz, 2 H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 7 Hz, 2 H), 9.16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 327。

10

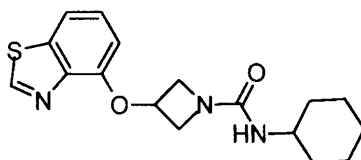
【1152】

20

実施例64

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-シクロヘキシルアゼチジン-1-カルボキサミド

【化557】



【1153】

30

DCM (2 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩(中間体28) (25 mg、0.09 mmol) に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL、0.3 mmol) およびイソシアナトシクロヘキサン (15 mg、0.12 mmol) を加えた。0.5時間、この反応物を濃縮し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (23 mg、収率77%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.99-1.45 (m, 5 H), 1.56-1.98 (m, 5 H), 3.47 (t, J = 4 Hz, 1 H), 4.08 (dd, J = 10, 4 Hz, 2 H), 4.41 (dd, J = 10, 6 Hz, 2 H), 5.16-5.43 (m, 1 H), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.39-7.44 (m, 1 H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.18 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 332。

【1154】

40

実施例65

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(1-((E)-N'-シアノ-N-メチルカルバミミドイル)アゼチジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド

N#CC1=CN(C#N)C2CCN2C(=O)[C@H]3CC[C@H]3Oc4ccc5c(c4)nc(s5)

EtOH (15 mL) 中、(トランス) -N-(アゼチジン-3-イル)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド塩酸塩(中間体32)(70 mg、0.19 mmol)およびトリエチルアミン(0.08 mL、0.6 mmol)に、(E)-メチルN'-シアノ-N-メチルカルバミドチオアート(24 mg、0.19 mmol)を加えた。この混合物をマイクロ波にて150℃で3時間、次いで、160℃で5時間加熱し、MeOHで希釈し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を白色固体として得た(7 mg、収率10%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.52-2.61 (m, 2 H), 2.70-2.84 (m, 5 H), 3.19-3.27 (m, 1 H), 4.06-4.17 (m, 2 H), 4.51-4.59 (m, 2 H), 4.59-4.69 (m, 1 H), 5.10-5.19 (m, 1 H), 6.87 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.38-7.43 (m, 1 H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.15 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) 0.45分にピーク。

实施例 66

((トランス) - 3 - ((トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ
シクロブタンカルボキサミド) シクロブチル) カルバミン酸 tert - ブチル

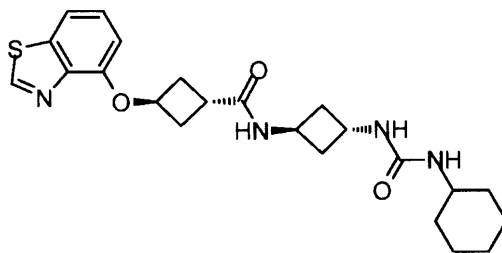
CC(C)(C)OC(=O)N[C@H]1C[C@H](C1)C(=O)N[C@@H]2C[C@H](C2)Oc3nc4ccccc4s3

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 25) (150 mg、0.60 mmol)、((トランス) - 3 - アミノシクロブチル) カルバミン酸 tert - ブチル塩酸塩 (174 mg、0.78 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.32 mL、1.8 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P (766 mg、1.20 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この反応物を 30 分攪拌し、水および MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (191 mg、収率 76%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9 H), 2.13-2.41 (m, 4 H), 2.51-2.69 (m, 2 H), 2.74-2.85 (m, 2 H), 2.95-3.05 (m, 1 H), 4.14-4.26 (m, 1 H), 4.39-4.46 (m, 1 H), 4.74-4.83 (m, 1 H), 5.16-5.24 (m, 1 H), 5.67-5.76 (m, 1 H), 6.77 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.32-7.40 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.91 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 418。

实施例 67

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - ((トランス) - 3 - (3 - シクロヘキシルウレイド) シクロブチル) シクロブタンカルボキサミド

【化 5 6 0】



【1159】

10

DCM (2 mL) 中、(トランス) - N - ((トランス) - 3 - アミノシクロブチル) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド塩酸塩 (中間体 40) (60 mg、0.15 mmol) に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL、0.5 mmol) およびイソシアナトシクロヘキサン (19 mg、0.15 mmol) を加えた。0.5 時間後、この反応物を濃縮し、半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (31 mg、収率 46%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.06-1.25 (m, 4 H), 1.27-1.44 (m, 2 H), 1.55-1.66 (m, 1 H), 1.67-1.78 (m, 2 H), 1.79-1.90 (m, 2 H), 2.15-2.37 (m, 3 H), 2.49-2.59 (m, 2 H), 2.68-2.78 (m, 2 H), 3.11-3.23 (m, 1 H), 3.40-3.52 (m, 1 H), 4.16-4.25 (m, 1 H), 4.26-4.35 (m, 1 H), 5.09-5.16 (m, 1 H), 6.86 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.35-7.41 (m, 1 H), 7.60 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 9.15 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 443$ 。

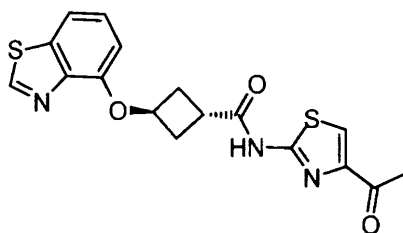
20

【1160】

実施例 68

(トランス) - N - (4 - アセチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 5 6 1】



30

【1161】

THF (40 mL) および水 (15 mL) 中、(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 25) (3.48 g、13.2 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (0.790 g、33.0 mmol) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、得られた残渣を、エーテルを用いて摩砕し、リチウム塩を白色固体として得た。DMF (2 mL) 中、このリチウム塩の一部 (70 mg、0.27 mmol)、1 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) エタノン (39 mg、0.27 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL、0.8 mmol) に、T3P (酢酸エチル中 50%) (348 mg、0.55 mmol) を滴下した。この反応物を 18 時間攪拌し、MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、部分的に純粋な生成物を得、これを、ヘキサン中 10 ~ 70% 3 : 1 EtOAc : EtOH の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (10 mg、収率 10%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.57 (s, 3 H), 2.61-2.78 (m, 2 H), 2.83-3.00 (m, 2 H), 3.41-3.50 (m, 1 H), 5.14-5.22 (m, 1 H), 6.90 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.35-7.43 (m, 1 H), 7.62 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 374$ 。

40

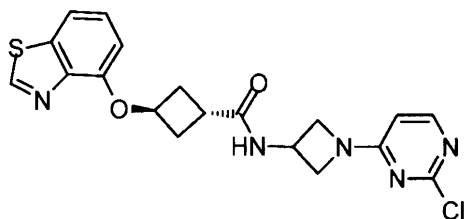
50

【1162】

実施例69

(トランス) - 3 - (ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ) - N - (1 - (2-クロロピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化562】



10

【1163】

(トランス) - 3 - (ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体25)(75mg、0.30mmol)、1-(2-クロロピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩(中間体7)(42mg、0.24mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.16mL、0.9mmol)のDMF(3mL)溶液に、酢酸エチル中T3P(383mg、0.60mmol)の50%溶液を滴下した。この反応物を1時間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を白色固体として得た(101mg、収率81%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.67(ddd, J = 13, 10, 6 Hz, 2H), 2.84(ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2H), 3.06-3.14(m, 1H), 3.94-4.01(m, 2H), 4.44-4.54(m, 2H), 4.81-4.90(m, 1H), 5.19-5.25(m, 1H), 6.04-6.11(m, 2H), 6.77(d, J = 8 Hz, 1H), 7.32-7.38(m, 1H), 7.54(d, J = 8 Hz, 1H), 8.03(d, J = 6 Hz, 1H), 8.92(s, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H = 416, 418(Clパターン)。

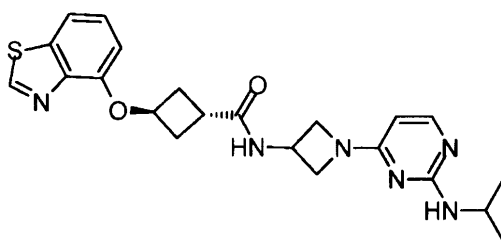
20

【1164】

実施例70

(トランス) - 3 - (ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ) - N - (1 - (2 - (イソプロピルアミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化563】



30

【1165】

(トランス) - 3 - (ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ) - N - (1 - (2 - クロロピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド(実施例69)(21mg、0.05mmol)のアセトニトリル(2.5mL)溶液に、プロパン-2-アミン(38mg、0.64mmol)を加えた。この反応物をマイクロ波にて135℃で3時間加熱し、MeOHで希釈し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を白色固体として得た(4mg、収率18%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.18(d, J = 7 Hz, 6H), 2.51-2.61(m, 2H), 2.76(ddd, J = 13, 7, 5 Hz, 2H), 3.16-3.25(m, 1H), 3.88(dd, J = 9, 5 Hz, 2H), 3.97-4.11(m, 1H), 4.30-4.38(m, 2H), 4.65-4.76(m, 1H), 5.11-5.20(m, 1H), 5.67(d, J = 6 Hz, 1H), 6.86(d, J = 8 Hz, 1H), 7.35-7.41(m, 1H), 7.60(d, J = 8 Hz, 1H), 7.73(d, J = 6 Hz, 1H), 9.14(s, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H = 439。

40

50

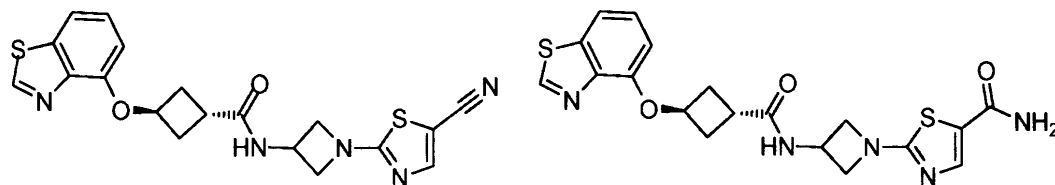
【1166】

実施例 7 1

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (5 - シアノチアゾール - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド、
および

2 - (3 - ((トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) アゼチジン - 1 - イル) チアゾール - 5 - カルボキサミド

【化 5 6 4】



10

【1167】

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 25) (100 mg、0.40 mmol)、2 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) チアゾール - 5 - カルボニトリル二塩酸塩 (中間体 5) (102 mg、0.40 mmol)、2 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) チアゾール - 5 - カルボキサミド二塩酸塩 (中間体 5) (109 mg、0.40 mmol)、および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.28 mL、1.6 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P の 50% 溶液 (522 mg、0.80 mmol) を滴下した。この反応物を 20 分攪拌し、水および MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (5 - シアノチアゾール - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミドを白色固体として (31 mg、収率 19%) および 2 - (3 - ((トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) アゼチジン - 1 - イル) チアゾール - 5 - カルボキサミドを白色固体として (13 mg、収率 8%) 得た。

20

【1168】

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (5 - シアノチアゾール - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.63-2.70 (m, 2 H), 2.78-2.89 (m, 2 H), 3.04-3.19 (m, 1 H), 4.06 (dd, J = 9, 5 Hz, 2 H), 4.48-4.55 (m, 2 H), 4.90-5.02 (m, 1 H), 5.15-5.23 (m, 1 H), 6.06 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.30-7.38 (m, 1 H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 412。

30

【1169】

2 - (3 - ((トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) アゼチジン - 1 - イル) チアゾール - 5 - カルボキサミド
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.53-2.64 (m, 2 H), 2.72-2.86 (m, 2 H), 3.21-3.27 (m, 1 H), 4.03 (dd, J = 9, 6 Hz, 2 H), 4.39-4.49 (m, 2 H), 4.78-4.84 (m, 1 H), 5.10-5.19 (m, 1 H), 6.87 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.38-7.46 (m, 1 H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 430。

40

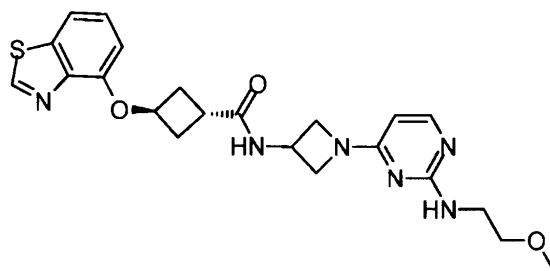
【1170】

実施例 7 2

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (2 - (2 - メトキシエチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド

50

【化 5 6 5】



【1171】

10

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド (実施例 69) (21 mg、0.05 mmol) のアセトニトリル (2.5 mL) 溶液に、2 - メトキシエタンアミン (38 mg、0.51 mmol) を加えた。この反応物をマイクロ波にて 130 °C で 2 時間加熱した。さらなるアミン (20 当量) を加え、この反応物をマイクロ波にて 140 °C で 5 時間加熱し、MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (19 mg、収率 83%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.56-2.72 (m, 2 H), 2.83 (ddd, J = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.02-3.16 (m, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.50-3.62 (m, 4 H), 3.80 (dd, J = 9, 5 Hz, 2 H), 4.30-4.31 (m, 2 H), 4.79-4.90 (m, 1 H), 5.08-5.15 (m, 1 H), 5.19-5.23 (m, 1 H), 5.57 (d, J = 6 Hz, 1 H), 6.21 (br s, 1 H), 6.77 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.32-7.38 (m, 1 H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.91 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 455。

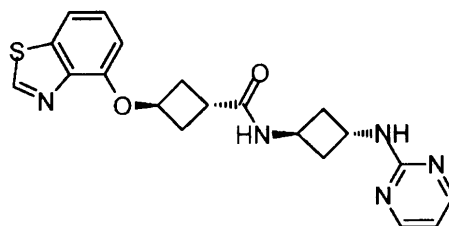
20

【1172】

実施例 7 3

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - ((トランス) - 3 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) シクロブチル) シクロブタンカルボキサミド

【化 5 6 6】



30

【1173】

アセトニトリル (2 mL) 中、(トランス) - N - ((トランス) - 3 - アミノシクロブチル) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド塩酸塩 (中間体 40) (40 mg、0.10 mmol) に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL、0.3 mmol) および 2 - クロロピリミジン (18 mg、0.15 mmol) を加えた。この反応物をマイクロ波にて 150 °C で 5 時間加熱し、MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (22 mg、収率 54%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.36-2.44 (m, 4 H), 2.57-2.70 (m, 2 H), 2.79-2.86 (m, 2 H), 3.02-3.09 (m, 1 H), 4.46-4.56 (m, 2 H), 5.16-5.24 (m, 1 H), 5.44-5.51 (m, 1 H), 5.81 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.56 (t, J = 5 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.30-7.38 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 5 Hz, 2 H), 8.91 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 396。

40

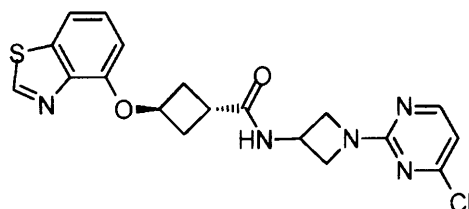
【1174】

実施例 7 4

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (4 - ク

50

ロロピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド
【化567】



【1175】

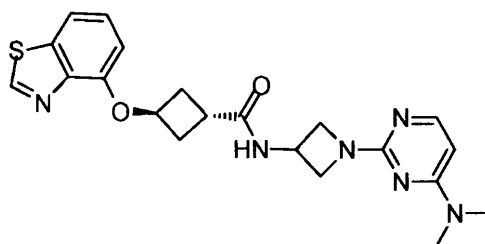
(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体25)(30mg、0.12mmol)、1-(4-クロロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン塩酸塩(中間体8)(27mg、0.12mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.06mL、0.4mmol)のDMF(2mL)溶液に、酢酸エチル中T3P(153mg、0.24mmol)の50%溶液を滴下した。この反応物を1時間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を白色固体として得た(34mg、収率68%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.60-2.70 (m, 2 H), 2.80-2.88 (m, 2 H), 3.06-3.14 (m, 1 H), 3.98 (dd, J = 10, 5 Hz, 2 H), 4.49-4.58 (m, 2 H), 4.77-4.91 (m, 1 H), 5.16-5.26 (m, 1 H), 5.92 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.92 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 416, 418 (Clパターン)。

【1176】

実施例75

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(1-(4-(ジメチルアミノ)ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化568】



【1177】

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(1-(4-クロロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド(実施例74)(10mg、0.02mmol)のアセトニトリル(1mL)溶液に、ジメチルアミン(0.12mL、0.24mmol)を加えた。この反応物をマイクロ波にて130℃で2時間加熱し、MeOHで希釈し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を白色固体として得た(8mg、収率74%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.55-2.69 (m, 2 H), 2.84 (ddd, J = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.03 (s, 6 H), 3.05-3.14 (m, 1 H), 3.85 (dd, J = 9, 5 Hz, 2 H), 4.40-4.48 (m, 2 H), 4.74-4.81 (m, 1 H), 5.16-5.24 (m, 1 H), 5.84 (d, J = 6 Hz, 1 H), 6.12 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.31-7.35 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.91 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 425。

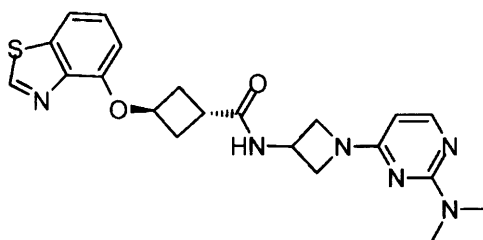
【1178】

実施例76

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(1-(2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド

サミド

【化569】



【1179】

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド (実施例 69) (25 mg、0.06 mmol) のアセトニトリル (2.5 mL) 溶液に、ジメチルアミン (0.3 mL、0.6 mmol) を加えた。この反応物をマイクロ波にて 130 °C で 2 時間加熱し、MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (18 mg、収率 70%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.59-2.70 (m, 2 H), 2.84 (ddd, J = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.78 (dd, J = 9, 5 Hz, 2 H), 2.98-3.22 (m, 7 H), 4.31-4.39 m, 2 H), 4.81-4.89 (m, 1 H), 5.19-5.23 (m, 1 H), 5.50 (d, J = 6 Hz, 1 H), 6.47 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.29-7.36 (m, 1 H), 7.52 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.91 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 425。

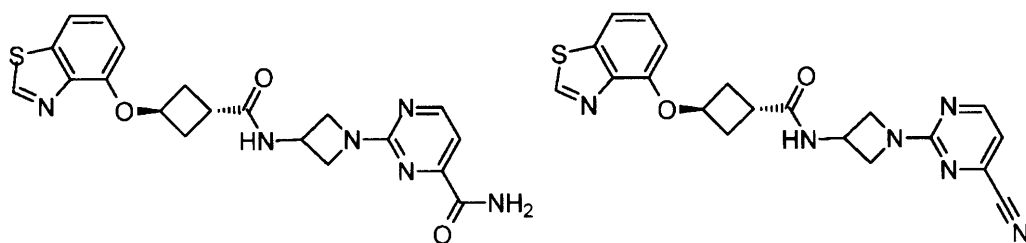
【1180】

実施例 77

2 - (3 - ((トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、および

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (4 - シアノピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化570】



【1181】

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 25) (130 mg、0.52 mmol)、2 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド二塩酸塩 (中間体 6) (139 mg、0.52 mmol)、2 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - カルボニトリル二塩酸塩 (中間体 6) (129 mg、0.52 mmol)、および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.27 mL、1.6 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P (664 mg、1.04 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この反応物を 20 分攪拌し、水および MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、2 - (3 - ((トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - カルボキサミドを白色固体として (110 mg、収率 50%) および (トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (4 - シアノピリミジン - 2 - イル) ア

ゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミドを白色固体として (58 mg、収率 27%) 得た。

【1182】

2-(3-((トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-カルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.34-2.45 (m, 2 H), 2.63-2.70 (m, 2 H), 3.04-3.15 (m, 1 H), 3.94 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 2 H), 4.34-4.41 (m, 2 H), 4.61-4.69 (m, 1 H), 5.04-5.14 (m, 1 H), 6.84 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.35-7.42 (m, 1 H), 7.69 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.74-7.85 (m, 1 H), 7.94-8.04 (m, 1 H), 8.56 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.61 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 9.25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 425$

10

【1183】

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(1-(4-シアノピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド

^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.32-2.45 (m, 2 H), 2.62-2.77 (m, 2 H), 3.05-3.14 (m, 1 H), 3.94 (dd, $J = 10, 5$ Hz, 2 H), 4.31-4.38 (m, 2 H), 4.61-4.71 (m, 1 H), 5.03-5.11 (m, 1 H), 6.84 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.36-7.43 (m, 1 H), 7.69 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.53-8.73 (m, 2 H), 9.25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 407$.

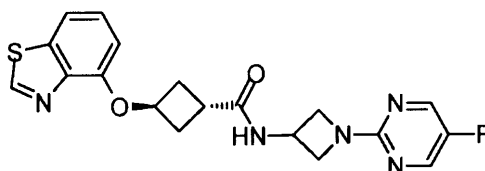
20

【1184】

実施例 78

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化571】



【1185】

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体25)(20 mg、0.08 mmol)、1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン二臭化水素酸塩(中間体9)(27 mg、0.08 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.04 mL、0.2 mmol)のDMF(2 mL)溶液に、酢酸エチル中T3P(102 mg、0.16 mmol)の50%溶液を滴下した。この反応物を18時間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC(改質剤として NH_4OH)にロードし、標題化合物を白色固体として得た(3 mg、収率9%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.59-2.70 (m, 2 H), 2.85 (ddd, $J = 14, 7, 4$ Hz, 2 H), 3.05-3.14 (m, 1 H), 3.93 (dd, $J = 10, 5.0$ Hz, 2 H), 4.45-4.54 (m, 2 H), 4.84-4.91 (m, 1 H), 5.16-5.25 (m, 1 H), 5.97 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.31-7.38 (m, 1 H), 7.53 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.22 (s, 2 H), 8.92 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 400$.

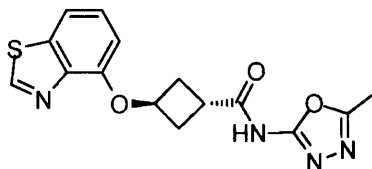
40

【1186】

実施例 79

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化 5 7 2】



【1187】

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 25) (50 mg、0.20 mmol) を DMF (2 mL) に溶かした後、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL、0.4 mmol) および HATU (92 mg、0.24 mmol) を加えた。この反応物を室温でおよそ 5 分攪拌し、5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - アミン (20 mg、0.20 mmol) を加えた。2 時間後、この反応物を水および MeOH で急冷し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (29 mg、収率 44%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.54 (s, 3 H), 2.73-2.84 (s, 2 H), 2.89-2.96 (m, 2 H), 3.51-3.63 (m, 1 H), 5.19-5.27 (m, 1 H), 6.75-6.80 (m, 1 H), 7.34-7.38 (s, 1 H), 7.50-7.56 (m, 1 H), 8.96 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 331。

10

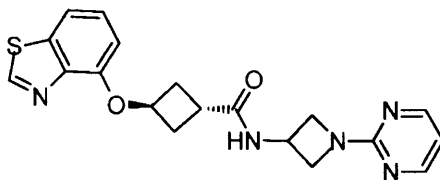
【1188】

実施例 80

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド

20

【化 5 7 3】



【1189】

(トランス) - N - (アゼチジン - 3 - イル) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド塩酸塩 (中間体 32) (22 mg、0.07 mmol) の NMP (2 mL) 溶液に、2 - クロロピリミジン (10 mg、0.08 mmol) を加えた。この反応物をマイクロ波にて 145 °C で 2.5 時間加熱し、MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を淡黄褐色固体として得た (17 mg、収率 70%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.60-2.70 (m, 2 H), 2.85 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.05-3.20 (m, 1 H), 3.99 (dd, J = 10, 5 Hz, 2 H), 4.46-4.55 (m, 2 H), 4.86-4.95 (m, 1 H), 5.18-5.26 (m, 1 H), 6.10 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.59 (t, J = 5 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.30-7.37 (m, 1 H), 7.49-7.56 (m, 1 H), 8.34 (d, J = 5 Hz, 2 H), 8.91 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 382。

30

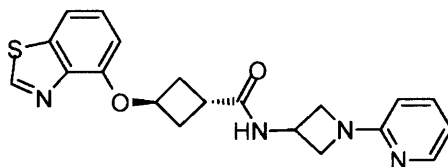
40

【1190】

実施例 81

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (ピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 5 7 4】



【1191】

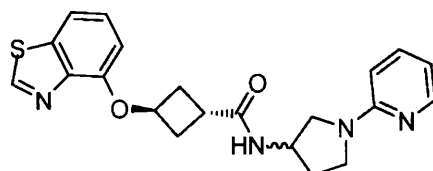
(トランス)－3－(ベンゾ[d]チアゾール－4－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体25)(50mg、0.20mmol)をDMF(8mL)に溶かした後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.07mL、0.4mmol)およびHATU(92mg、0.24mmol)を加えた。この反応物を室温でおよそ5分攪拌し、1-(ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン(中間体41)(30mg、0.20mmol)を加えた。1時間後、この反応物を水およびMeOHで急冷し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を白色固体として得た(49mg、収率64%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.58-2.72 (m, 2 H), 2.78-2.88 (m, 2 H), 3.06-3.14 (m, 1 H), 3.82 (dd, J = 9, 5 Hz, 2 H), 4.36-4.42 (m, 2 H), 4.86-4.94 (m, 1 H), 5.16-5.24 (m, 1 H), 6.13 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.31 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.64 (dd, J = 7, 6 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.43-7.50 (m, 1 H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 4 Hz, 1 H), 8.92 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 381。

【1192】

実施例 8 2

ラセミ(トランス)－3－(ベンゾ[d]チアゾール－4－イルオキシ)－N－(1-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化 5 7 5】



【1193】

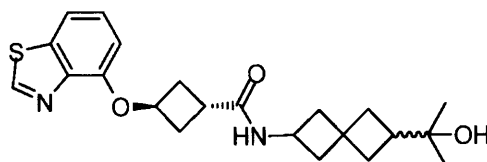
(トランス)－3－(ベンゾ[d]チアゾール－4－イルオキシ)－N－(ピロリジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド塩酸塩(中間体42)(30mg、0.09mmol)のNMP(1mL)溶液に、2-フルオロピリジン(25mg、0.25mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.04mL、0.3mmol)を加えた。この反応物をマイクロ波にて120℃で2時間、次いで、150℃で2時間加熱し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を白色固体として得た(2mg、収率6%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.97-2.10 (m, 1 H), 2.24-2.38 (m, 1 H), 2.47-2.63 (m, 2 H), 2.68-2.84 (m, 2 H), 3.16-3.25 (m, 1 H), 3.30-3.47 (m, 1 H), 3.45-3.66 (m, 2 H), 3.71-3.78 (m, 1 H), 4.45-4.61 (m, 1 H), 5.10-5.24 (m, 1 H), 6.45-6.54 (m, 1 H), 6.56-6.63 (m, 1 H), 6.82-6.92 (m, 1 H), 7.33-7.43 (m, 1 H), 7.49-7.55 (m, 1 H), 7.58-7.64 (m, 1 H), 7.96-8.07 (m, 1 H), 9.14 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 395。

【1194】

実施例 8 3

ラセミ(トランス)－3－(ベンゾ[d]チアゾール－4－イルオキシ)－N－(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化 5 7 6】



【1195】

(トランス)－3－(ベンゾ[d]チアゾール－4－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体25)(50mg、0.20mmol)をDMF(2mL)に溶かした後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.07mL、0.4mmol)およびHATU(114mg、0.30mmol)を加えた。この反応物を室温でおよそ10分間攪拌し、2-(6-アミノスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロパン-2-オール(中間体43)(41mg、0.24mmol)を加えた。2時間後、この反応物を半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を白色固体として得た(15mg、収率19%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.03-1.09(m, 6H), 1.71-2.07(m, 6H), 2.15-2.38(m, 2H), 2.49-2.68(m, 2H), 2.76-2.88(m, 2H), 2.93-3.02(m, 1H), 4.23-4.39(m, 1H), 5.14-5.23(m, 1H), 5.52(d, J = 8 Hz, 1H), 6.78(d, J = 8 Hz, 1H), 7.34(t, J = 8 Hz, 1H), 7.52(d, J = 8 Hz, 1H), 8.91(s, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H = 401。

10

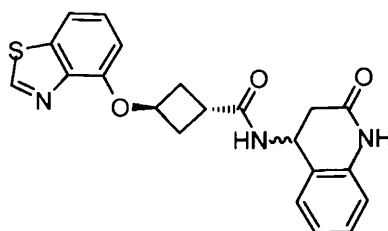
【1196】

20

実施例 8 4

ラセミ(トランス)－3－(ベンゾ[d]チアゾール－4－イルオキシ)－N－(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化 5 7 7】



30

【1197】

(トランス)－3－(ベンゾ[d]チアゾール－4－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体25)(50mg、0.18mmol)のDMF(2mL)溶液に、HATU(114mg、0.30mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.07mL、0.4mmol)を加えた。10分後、4-アミノ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン塩酸塩(48mg、0.24mmol)を加え、この混合物を2時間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を淡黄褐色固体として得た(13mg、収率17%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.56-2.67(m, 2H), 2.78-2.86(m, 2H), 2.89(d, J = 5 Hz, 2H), 3.02(td, J = 10, 5 Hz, 1H), 5.22(quin, J = 7 Hz, 1H), 5.32-5.42(m, 1H), 5.90(br s, 1H), 6.76-6.82(m, 2H), 7.04-7.10(m, 1H), 7.20-7.29(m, 1H), 7.30-7.39(m, 2H), 7.53(d, J = 8 Hz, 1H), 8.23(br s, 1H), 8.90(s, 1H); LC-MS(LC-ES) M+H = 394。

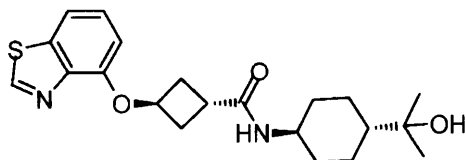
40

【1198】

実施例 8 5

(トランス)－3－(ベンゾ[d]チアゾール－4－イルオキシ)－N－((トランス)－4－(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド

【化 5 7 8】



【1 1 9 9】

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 25) (2.80 g、11.2 mmol)、2 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン - 2 - オール (2.12 g、13.5 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (4.90 mL、28.1 mmol) の DMF (32.1 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P (14.3 g、22.5 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この反応物を 1 時間攪拌し、水で希釈し、白色固体が沈殿し、これを濾取した。濾液を EtOAc (3×) で抽出し、有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を、先に採取した固体生成物とともに、ヘキサン中 10% ~ 70% 3:1

10

EtOAc / EtOH の勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (3.88 g、89%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.15 (s, 6 H), 1.16-1.30 (m, 5 H), 1.89-1.94 (m, 2 H), 1.95-2.04 (m, 2 H), 2.49-2.59 (m, 2 H), 2.70-2.73 (m, 2 H), 3.11-3.24 (m, 1 H), 3.55-3.69 (m, 1 H), 5.10-5.19 (m, 1 H), 6.87 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.35-7.42 (m, 1 H), 7.60 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.15 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 389。

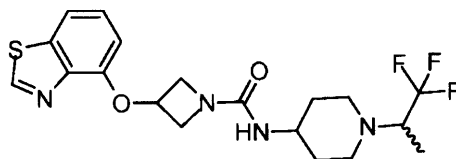
20

【1 2 0 0】

実施例 8 6

ラセミ 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド

【化 5 7 9】



30

【1 2 0 1】

DCM (2 mL) 中、4 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール塩酸塩 (中間体 28) (15 mg、0.06 mmol) に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.04 mL、0.2 mmol) および 1 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル カルバミン酸 4 - ニトロフェニル (中間体 44) (21 mg、0.06 mmol) を加えた。18 時間後、この反応物を 1 N NaOH 水溶液に注ぎ、DCM (2×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ヘキサン中 10 ~ 75% 3:1 EtOAc : EtOH の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を白色固体として得た (16 mg、収率 60%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.15 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.37 (dt, J = 11, 6 Hz, 2 H), 1.70 (br s, 2 H), 2.30-2.48 (m, 2 H), 2.84 (t, J = 12 Hz, 2 H), 3.38-3.54 (m, 1 H), 3.84 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 4.23-4.35 (m, 2 H), 5.22 (br s, 1 H), 6.25 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 429。

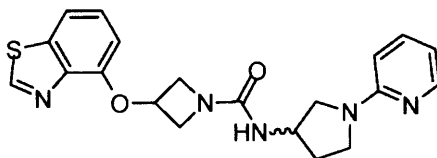
40

【1 2 0 2】

実施例 8 7

50

ラセミ 3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）-N-（1-（ピリジン-2-イル）ピロリジン-3-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド
【化580】



【1203】

0℃で、DCM（2 mL）中、クロロギ酸4-ニトロフェニル（45 mg、0.22 mmol）に、DCM（2 mL）中、1-（ピリジン-2-イル）ピロリジン-3-アミン（35 mg、0.21 mmol）とN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.04 mL、0.2 mmol）の混合物をゆっくり加えた。30分後、この混合物を室温に温めた。3時間後、DCM（2 mL）中、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.09 mL、0.5 mmol）および4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩（中間体28）（50 mg、0.21 mmol）を加えた。18時間後、この反応物を1 N NaOH水溶液に注ぎ、DCM（2×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ヘキサン中10～100% 3:1

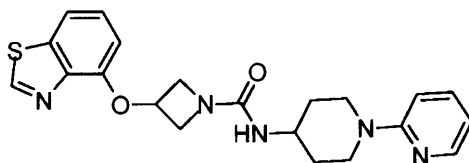
EtOAc: EtOHの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を黄色固体として得た（46 mg、収率54%）。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 1.81-1.93 (m, 1 H), 2.14 (dd, J = 13, 6 Hz, 1 H), 3.14-3.25 (m, 1 H), 3.37-3.67 (m, 3 H), 3.89 (d, J = 10 Hz, 2 H), 4.17-4.39 (m, 3 H), 5.24 (br s, 1 H), 6.41 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.48-6.57 (m, 1 H), 6.64 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.35-7.54 (m, 2 H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 4 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 396。

【1204】

実施例88

3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）-N-（1-（ピリジン-2-イル）ピペリジン-4-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド

【化581】



【1205】

0℃で、DCM（2 mL）中、クロロギ酸4-ニトロフェニル（45 mg、0.22 mmol）に、DCM（2 mL）中、1-（ピリジン-2-イル）ピペリジン-4-アミン（40 mg、0.23 mmol）とN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.04 mL、0.2 mmol）の混合物をゆっくり加えた。30分後、この反応物を室温に温めた。3時間後、DCM（2 mL）中、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.09 mL、0.5 mmol）および4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩（中間体28）（50 mg、0.21 mmol）を加えた。18時間後、この反応物を1 N NaOH水溶液に注ぎ、DCM（2×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ヘキサン中5～100% 3:1

EtOAc: EtOHの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を黄色固体として得た（43 mg、収率47%）。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 1.30-1.45 (m, 2 H), 1.71-1.83 (m, 2 H), 2.87 (t, J = 12 Hz, 2 H), 3.68 (br s, 1 H), 3.81-3.91 (m, 2 H), 4.18-4.38 (m, 4 H), 5.23 (br s, 1 H), 6.28 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.53-6.64 (m, 1 H), 6.80-6.91 (m, 2 H), 7.40 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.50 (

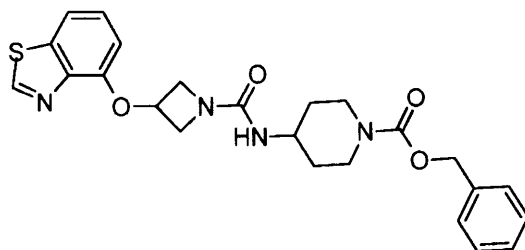
t, J = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.10 (br s, 1 H), 9.30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 410。

【1206】

実施例 89

4-((3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

【化582】



10

【1207】

DCM (2 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩(中間体28)(75 mg、0.31 mmol)に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.17 mL、0.97 mmol)および4-((4-ニトロフェキシ)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(中間体45)(125 mg、0.31 mmol)を加えた。18時間後、この反応物を1N NaOH水溶液に注ぎ、DCM(2×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ヘキサン中5~75%3:1 EtOAc:EtOHの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を黄色固体として得た(98 mg、収率68%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.22-1.36 (m, 2 H), 1.68-1.80 (m, 2 H), 2.91 (br s, 2 H), 3.59 (br s, 1 H), 3.85 (d, J = 8 Hz, 2 H), 3.95 (d, J = 13 Hz, 2 H), 4.25-4.37 (m, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 5.23 (br s, 1 H), 6.29 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.28-7.45 (m, 5 H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 467。

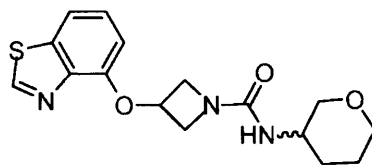
20

【1208】

実施例 90

ラセミ3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化583】



【1209】

0℃で、DCM (2 mL) 中、クロロギ酸4-ニトロフェニル(42 mg、0.21 mmol)に、DCM (2 mL) 中、テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン(20 mg、0.20 mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.04 mL、0.2 mmol)の混合物をゆっくり加えた。15分後、この混合物を室温に温めた。3時間後、DCM (2 mL) 中、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.09 mL、0.5 mmol)および4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩(中間体28)(50 mg、0.21 mmol)を加えた。18時間後、この反応物を1N NaOH水溶液に注ぎ、DCM(2×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、半分取HPLC(改質剤としてTFA)にロードし、標題化合物を白色固体として得た(8.5 mg、収率13%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.34-1.56 (m, 2 H), 1.61-1.69 (m, 1 H), 1.78-1.87 (m, 1 H), 3.01 (

40

50

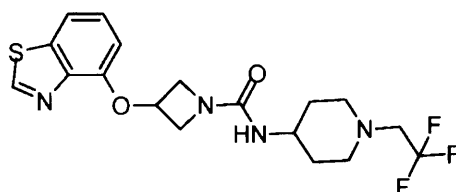
t, J = 10 Hz, 1 H), 3.18-3.26 (m, 1 H), 3.45-3.55 (m, 1 H), 3.71 (d, J = 11 Hz, 2 H), 3.86 (d, J = 7 Hz, 2 H), 4.26-4.36 (m, 2 H), 5.23 (br s, 1 H), 6.24 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 334.

【1210】

実施例 9 1

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化584】



10

【1211】

DCM (2 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩(中間体28)(55 mg、0.23 mmol)に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.13 mL、0.72 mmol)および1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イルカルバミン酸4-ニトロフェニル(中間体46)(80 mg、0.23 mmol)を加えた。18時間後、この反応物を1N NaOH水溶液に注ぎ、DCM(2×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、半分取HPLC(改質剤としてTFA)にロードし、標題化合物を白色固体として得た(32 mg、収率35%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.37-1.48 (m, 2 H), 1.69 (d, J = 11 Hz, 2 H), 2.36 (t, J = 11 Hz, 2 H), 2.88 (d, J = 11 Hz, 2 H), 3.13 (q, J = 10 Hz, 2 H), 3.33-3.43 (m, 1 H), 3.85 (dd, J = 9, 3 Hz, 2 H), 4.24-4.36 (m, 2 H), 5.23 (br s, 1 H), 6.23 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 415.

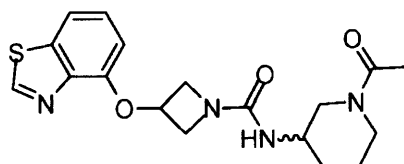
20

【1212】

実施例 9 2

ラセミン-N-(1-アセチルピペリジン-3-イル)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化585】



30

【1213】

DMSO (1 mL) 中、1-(3-アミノピペリジン-1-イル)エタノン塩酸塩(中間体48)(50 mg、0.28 mmol)に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.07 mL、0.4 mmol)および3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸4-ニトロフェニル(中間体47)(40 mg、0.11 mmol)を加えた。この反応物を18時間80℃に加熱し、1N NaOH水溶液に注ぎ、EtOAc(2×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物をベージュ色の固体として得た(6 mg、収率14%)。NMRは、回転異性体の混合物を示した。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.22-1.32 (m, 1 H), 1.35-1.49 (m, 1 H), 1.62-1.72 (m, 1 H), 1.79-1.86 (m, 1 H), 1.95 (s, 1.5 H), 1.99 (s, 1.5 H)

40

50

, 2.62-2.74 (m, 1 H), 2.85-2.93 (m, 1 H), 3.35-3.46 (m, 1 H), 3.64-3.74 (m, 1 H), 3.82-3.89 (m, 2 H), 3.93-4.00 (m, 1 H), 4.26-4.38 (m, 2 H), 5.19-5.26 (m, 1 H), 6.31 (d, J = 12 Hz, 0.5 H), 6.41 (d, J = 12 Hz, 0.5 H), 6.85 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 12 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 375。

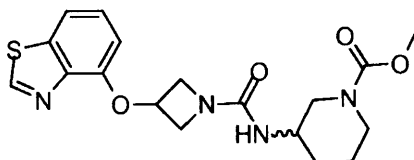
【1214】

実施例 9 3

ラセミ 3-((3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボン酸メチル

【化586】

10



【1215】

DMSO (1 mL) 中、3-アミノピペリジン-1-カルボン酸メチル塩酸塩 (中間体 49) (80 mg、0.41 mmol) に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.10 mL、0.57 mmol) および 3-((ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 4-ニトロフェニル (中間体 47) (50 mg、0.14 mmol) を加えた。この反応物を 66 時間 80 °C に加熱し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物をベージュ色の固体として得た (14 mg、収率 27%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.31-1.39 (m, 2 H), 1.62-1.71 (m, 1 H), 1.75-1.82 (m, 1 H), 2.55-2.67 (m, 2 H), 2.70-2.79 (m, 1 H), 3.34-3.45 (m, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.73-3.81 (m, 1 H), 3.82-3.90 (m, 2 H), 4.28-4.35 (m, 2 H), 5.19-5.26 (m, 1 H), 6.34 (d, J = 12 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.39 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 391。

20

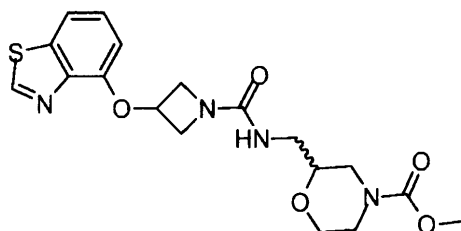
【1216】

実施例 9 4

ラセミ 2-((3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボキサミド)モルホリン-4-カルボン酸メチル

【化587】

30



【1217】

DCM (1 mL) 中、3-((ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(モルホリン-2-イルメチル)アゼチジン-1-カルボキサミド (中間体 50) (18 mg、0.05 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.03 mL、0.2 mmol)、次いで、クロロギ酸メチル (0.01 mL、0.1 mmol) を加えた。18 時間後、この反応物を濃縮し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (8 mg、収率 39%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.52-2.65 (m, 1 H), 2.82-2.96 (m, 1 H), 2.99-3.14 (m, 2 H), 3.30-3.39 (m, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.69-3.74 (m, 1 H), 3.78-3.89 (m, 4 H), 4.28-4.36 (m, 2 H), 5.20-5.27 (m, 1 H), 6.63 (t, J = 12 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 407。

40

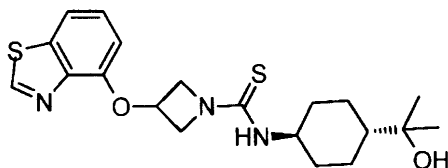
50

【1218】

実施例 9 5

3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）-N-（（トランス）-4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロヘキシル）アゼチジン-1-カルボチオアミド

【化588】



10

【1219】

DCM（3 mL）中、2-（（トランス）-4-イソチオシアナトシクロヘキシル）プロパン-2-オール（中間体51）（51 mg、0.256 mmol）の攪拌溶液に、トリエチルアミン（0.04 mL、0.3 mmol）、次いで、4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩（中間体28）（60 mg、0.25 mmol）を加えた。18時間後、この混合物を水に注ぎ、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を、ヘキサン中10%～75% EtOAc-EtOH（3：1）の勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物（23 mg、23%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）
 δ 1.02 (s, 6 H), 1.04-1.25 (m, 5 H), 1.76-1.84 (m, 2 H), 1.86-1.93 (m, 2 H), 3.87-3.95 (m, 1 H), 3.95-4.02 (m, 2 H), 4.44-4.49 (m, 2 H), 5.23-5.28 (m, 1 H), 6.89 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 406。

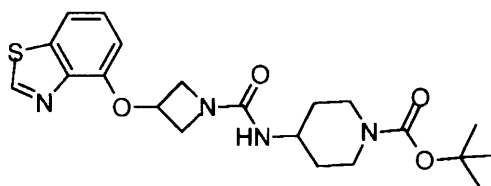
20

【1220】

実施例 9 6

4-（3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）アゼチジン-1-カルボキサミド）ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化589】



30

【1221】

DCM（5 mL）中、4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩（中間体28）（145 mg、0.597 mmol）に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.35 mL、2.0 mmol）および4-（（4-ニトロフェノキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（中間体52）（237 mg、0.649 mmol）を加えた。18時間後、この反応物を飽和NaHCO₃水溶液に注ぎ、DCM（2×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を、ヘキサン中0%～75% EtOAc：EtOH（3：1）で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物を白色固体として得た（195 mg、収率75%）。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）
 δ 1.20-1.29 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 1.65-1.72 (m, 2 H), 2.71-2.82 (m, 2 H), 3.52-3.59 (m, 1 H), 3.82-3.90 (m, 4 H), 4.28-4.32 (m, 2 H), 5.19-5.24 (m, 1 H), 6.28 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.39 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 433。

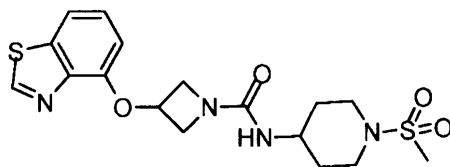
40

【1222】

50

実施例 97

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド
【化590】



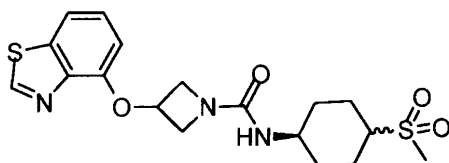
【1223】

DCM (2 mL) 中、3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(ピペリジン-4-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド (中間体53) (30 mg、0.09 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.04 mL、0.3 mmol)、次いで、塩化メタンスルホニル (0.02 mL、0.2 mmol) を加えた。1時間後、溶媒を減圧下で除去し、残った材料を EtOAc と 0.5 N HCl 水溶液とで分液した。水層をさらに EtOAc で抽出し、合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (10 mg、収率 27%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.36-1.49 (m, 2 H), 1.78-1.86 (m, 2 H), 2.72-2.82 (m, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 3.45-3.56 (m, 3 H), 3.82-3.88 (m, 2 H), 4.29-4.35 (m, 2 H), 5.19-5.26 (m, 1 H), 6.37 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 411。

【1224】

実施例 98

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)アゼチジン-1-カルボキサミド
【化591】



【1225】

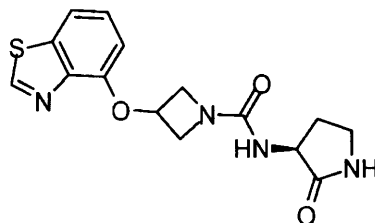
NMP (0.5 mL) 中、4-(メチルスルホニル)シクロヘキサミン塩酸塩 (50 mg、0.23 mmol) に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL、0.3 mmol) および 3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 4-ニトロフェニル (中間体47) (40 mg、0.11 mmol) を加えた。この反応物を 18 時間 80 °C に加熱し、さらなる 4-(メチルスルホニル)シクロヘキサミン塩酸塩 (50 mg、0.23 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL、0.3 mmol) を加えた。この反応物を 4 時間 100 °C に加熱し、MeOH に溶かし、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物をベージュ色の固体として得た (16 mg、収率 35%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.42-1.55 (m, 2 H), 1.73-1.85 (m, 6 H), 2.89 (s, 3 H), 2.98-3.07 (m, 1 H), 3.62-3.69 (m, 1 H), 3.81-3.89 (m, 2 H), 4.29-4.36 (m, 2 H), 5.17-5.23 (m, 1 H), 6.21 (d, J = 12 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 12 Hz, 1 H), 7.38 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 12 Hz, 1 H), 9.28 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES), M+H = 410。

【1226】

実施例 99

(S)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(2-オキシピロリジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化 5 9 2】



【1 2 2 7】

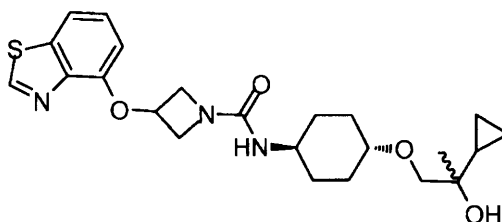
DCM (1 mL) 中、トリホスゲン (20 mg、0.07 mmol) の攪拌溶液に、DCM (1 mL) 中、(S)-3-アミノピロリジン-2-オン (22 mg、0.22 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL、0.3 mmol) の混合物を 5 分かけて滴下した。この混合物をさらに 5 分攪拌した後、DCM (1 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール塩酸塩 (中間体 28) (50 mg、0.21 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL、0.5 mmol) の混合物を一度に加えた。18 時間後、この反応物を濃縮し、MeOH (4 mL) で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (31 mg、45%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.73-1.88 (m, 1 H), 2.18-2.27 (m, 1 H), 3.09-3.17 (m, 2 H), 3.81-3.89 (m, 2 H), 4.11-4.19 (m, 1 H), 4.28-4.35 (m, 2 H), 5.19-5.26 (m, 1 H), 6.67 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.38 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.69 (br s, 1 H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 333。

【1 2 2 8】

実施例 100

ラセミ 3-(ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ)-N-((トランス)-4-(2-シクロプロピル-2-ヒドロキシプロポキシ)シクロヘキシル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化 5 9 3】



【1 2 2 9】

DCM (1 mL) 中、トリホスゲン (20 mg、0.07 mmol) の攪拌溶液に、DCM (1 mL) 中、1-((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)オキシ-2-シクロプロピルプロパン-2-オール (中間体 12) (38 mg、0.18 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.04 mL、0.2 mmol) の混合物を 5 分かけて滴下した。この混合物をさらに 10 分攪拌した後、DCM (1 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール塩酸塩 (中間体 28) (40 mg、0.17 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL、0.4 mmol) の混合物を一度に加えた。18 時間後、この反応物を濃縮し、MeOH (4 mL) で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (24 mg、32%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.07 - 0.21 (m, 2 H), 0.22 - 0.35 (m, 2 H), 0.78 - 0.90 (m, 1 H), 1.03 (s, 3 H), 1.13 - 1.21 (m, 4 H), 1.75 (br s, 2 H), 1.84 - 1.96 (m, 2 H), 3.12 - 3.22 (m, 3 H), 3.81 (dd, J = 9, 3 Hz, 2 H), 3.85 (s, 1 H), 4.27 (dd, J = 9, 6 Hz, 2 H), 5.15 - 5.23 (m, 1 H), 6.17 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.38 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.7

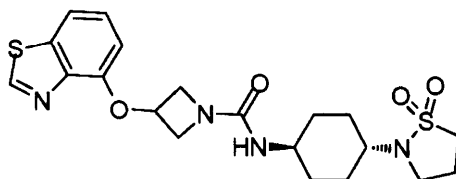
3 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 446$.

【1230】

実施例101

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-((トランス)-4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)シクロヘキシル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化594】



10

【1231】

DCM (1 mL) 中、トリホスゲン (20 mg、0.07 mmol) の攪拌溶液に、DCM (2 mL) 中、2-((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)イソチアゾリジン1,1-ジオキシド (中間体54) (40 mg、0.18 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL、0.3 mmol) の混合物を5分かけて滴下した。この混合物をさらに10分攪拌した後、DCM (1 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (中間体28) (44 mg、0.18 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL、0.5 mmol) の混合物を一度に加えた。18時間後、この反応物を濃縮し、MeOH (4 mL) で希釈し、半分取HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (43 mg、53%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.18-1.30 (m, 2 H), 1.44-1.58 (m, 2 H), 1.71-1.83 (m, 4 H), 2.11-2.20 (m, 2 H), 3.18-3.21 (m, 5 H), 3.26-3.38 (m, 1 H), 3.78-3.83 (m, 2 H), 4.23-4.30 (m, 2 H), 5.15-5.22 (m, 1 H), 6.22 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.82 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.39 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 9.28 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 451$.

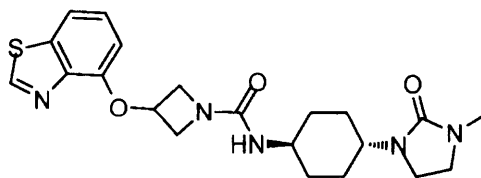
20

【1232】

実施例102

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-((トランス)-4-(3-メチルイミダゾリジン-2-イル)シクロヘキシル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化595】



30

40

【1233】

DCM (1 mL) 中、トリホスゲン (20 mg、0.07 mmol) の攪拌溶液に、DCM (2 mL) 中、2-((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン (中間体55) (41 mg、0.21 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL、0.3 mmol) の混合物を5分かけて滴下した。この混合物をさらに10分攪拌した後、DCM (1 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (中間体28) (50 mg、0.21 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL、0.5 mmol) の混合物を一度に加えた。18時間後、この反応物を濃縮し、MeOH (4 mL) で希釈し、半分取HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (

50

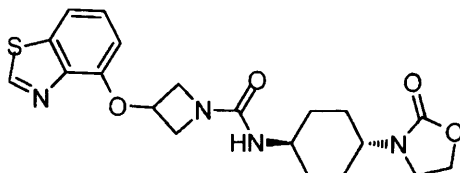
49 mg、55%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.18-1.31 (m, 2 H), 1.41-1.58 (m, 4 H), 1.77-1.85 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 3.14-3.22 (m, 4 H), 3.28-3.37 (m, 1 H), 3.38-3.49 (m, 1 H), 3.80-3.86 (m, 2 H), 4.25-4.32 (m, 2 H), 5.19-5.24 (m, 1 H), 6.24 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 430。

【1234】

実施例103

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-((トランス)-4-(2-オキサゾリジン-3-イル)シクロヘキシル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化596】



【1235】

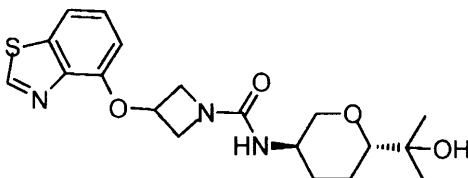
DCM (1 mL) 中、トリホスゲン (20 mg、0.07 mmol) の攪拌溶液に、DCM (2 mL) 中、3-(トランス-4-アミノシクロヘキシル)オキサゾリジン-2-オン (中間体56) (38 mg、0.21 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL、0.3 mmol) の混合物を5分かけて滴下した。この混合物をさらに10分攪拌した後、DCM (1 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (中間体28) (50 mg、0.21 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL、0.5 mmol) の混合物を一度に加えた。18時間後、この反応物を濃縮し、MeOH (4 mL で希釈し)、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (43 mg、50%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.19-1.31 (m, 2 H), 1.45-1.58 (m, 2 H), 1.59-1.68 (m, 2 H), 1.77-1.85 (m, 2 H), 3.31-3.41 (m, 2 H), 3.42-3.50 (m, 2 H), 3.79-3.85 (m, 2 H), 4.18-4.24 (m, 2 H), 4.25-4.32 (m, 2 H), 5.17-5.22 (m, 1 H), 6.23 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.39 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 417。

【1236】

実施例104

ラセミ 3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-((トランス)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化597】



【1237】

DCM (1 mL) 中、トリホスゲン (20 mg、0.07 mmol) の攪拌溶液に、DCM (2 mL) 中、2-((トランス)-5-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)プロパン-2-オール (中間体34) (35 mg、0.22 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL、0.3 mmol) の混合物を5分かけて滴下した。この混合物をさらに10分攪拌した後、DCM (1 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (中間体28) (50 mg、0.21

10

20

30

40

50

mmol)とN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL、0.5 mmol) の混合物を一度に加えた。18時間後、この反応物をDCMと0.5N HCl水溶液とで分液した。水層をさらにDCMで抽出し、合わせた有機層を飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中10%~100% EtOAc : EtOH (3 : 1) の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を白色固体として得た (41 mg、51%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.99 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.23-1.42 (m, 2 H), 1.69-1.75 (m, 1 H), 1.81-1.87 (m, 1 H), 2.85-2.96 (m, 2 H), 3.36-3.47 (m, 1 H), 3.77-3.86 (m, 3 H), 4.17 (s, 1 H), 4.26-4.31 (m, 2 H), 5.16-5.22 (m, 1 H), 6.20 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.38 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 392。

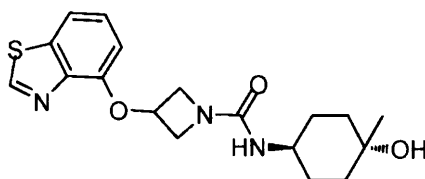
10

【1238】

実施例105

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-((トランス)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化598】



20

【1239】

DCM (1 mL) 中、トリホスゲン (20 mg、0.07 mmol) の攪拌溶液に、DCM (2 mL) 中、トランス-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール (中間体57) (30 mg、0.23 mmol) とN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL、0.3 mmol) の混合物を5分かけて滴下した。この混合物をさらに10分攪拌した後、DCM (1 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (中間体28) (50 mg、0.21 mmol) とN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL、0.5 mmol) の混合物を一度に加えた。18時間後、この反応物をDCMと0.5N HCl水溶液とで分液した。水層をさらにDCMで抽出し、合わせた有機層を飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中10%~100% EtOAc : EtOH (3 : 1) の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を白色固体として得た (28 mg、38%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.08 (s, 3 H), 1.20-1.39 (m, 4 H), 1.44-1.52 (m, 2 H), 1.59-1.67 (m, 2 H), 3.32-3.40 (m, 1 H), 3.78-3.84 (m, 2 H), 4.19 (s, 1 H), 4.25-4.30 (m, 2 H), 5.16-5.22 (m, 1 H), 6.10 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.38 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 362。

30

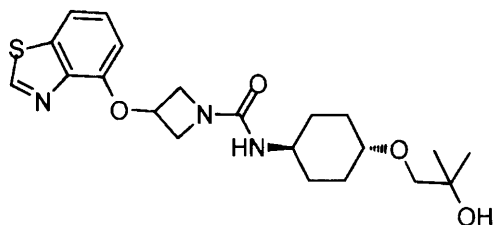
【1240】

実施例106

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-((トランス)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル)アゼチジン-1-カルボキサミド

40

【化 5 9 9】



【1 2 4 1】

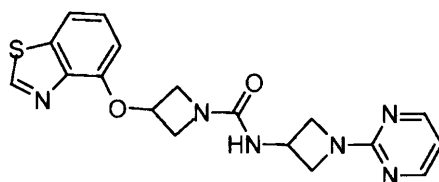
DCM (1 mL) 中、トリホスゲン (20 mg、0.07 mmol) の攪拌溶液に、DCM (1 mL) 中、1-((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)オキシ)-2-メチルプロパン-2-オール (中間体 23) (40 mg、0.21 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL、0.3 mmol) の混合物を 5 分かけて滴下した。この混合物をさらに 10 分攪拌した後、DCM (1 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (中間体 28) (50 mg、0.21 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL、0.5 mmol) の混合物を一度に加えた。18 時間後、この反応物を DCM と 0.5 N HCl 水溶液とで分液し、水層をさらに DCM で抽出し、合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、ヘキサン中 0%~75% EtOAc : EtOH (3 : 1) の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を白色固体として得た (41 mg、47%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.01 (s, 6 H), 1.11-1.22 (m, 4 H), 1.71-1.78 (m, 2 H), 1.89-1.95 (m, 2 H), 3.11 (s, 2 H), 3.11-3.18 (m, 1 H), 3.28-3.35 (m, 1 H), 3.79-3.84 (m, 2 H), 4.18 (s, 1 H), 4.23-4.29 (m, 2 H), 5.16-5.22 (m, 1 H), 6.17 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.39 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.28 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 420。

【1 2 4 2】

実施例 107

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(1-(ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化 6 0 0】



【1 2 4 3】

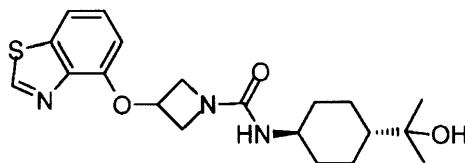
DCM (1 mL) 中、トリホスゲン (20 mg、0.07 mmol) の攪拌溶液に、DCM (1 mL) 中、1-(ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩 (中間体 58) (60 mg、0.22 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL、0.69 mmol) の混合物を 5 分かけて滴下した。この混合物をさらに 10 分攪拌した後、DCM (1 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (中間体 28) (50 mg、0.21 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL、0.5 mmol) の混合物を一度に加えた。18 時間後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を MeOH (4 mL) で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (44 mg、56%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 3.81-3.89 (m, 4 H), 4.17-4.23 (m, 2 H), 4.29-4.36 (m, 2 H), 4.46-4.55 (m, 1 H), 5.18-5.25 (m, 1 H), 6.63 (t, J = 8 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.38 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.74 (

d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 9.27 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 383$ 。

【1244】

実施例108

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-((トランス)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)アゼチジン-1-カルボキサミド
【化601】



10

【1245】

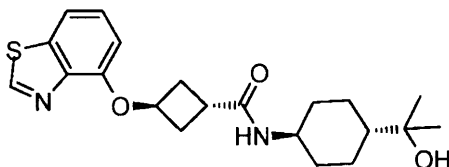
DCM (100 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩(中間体28) (4.85 g, 20.0 mmol) の攪拌混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (11.0 mL, 63.0 mmol)、次いで、((トランス)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)カルバミン酸4-ニトロフェニル(中間体3) (6.50 g, 20.2 mmol) を加えた。この混合物を一晩攪拌し、1N NaOH水溶液に注ぎ、DCMで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料
を、ヘキサン中10%~75% EtOAc-EtOH (3:1) の勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (5.36 g, 69%) を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.97-1.02 (m, 6 H), 1.06-1.22 (m, 4 H), 1.79 (t, $J = 12$ Hz, 4 H), 3.23-3.32 (m, 1 H), 3.45 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 3.83 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 2 H), 4.00 (s, 1 H), 4.24-4.33 (m, 2 H), 5.22 (br s, 1 H), 6.18 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.41 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 390$ 。

20

【1246】

実施例109

((トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-((トランス)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド
【化602】



40

【1247】

((トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体25) (200 mg, 0.80 mmol) をDMF (5 mL) に溶かした後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.42 mL, 2.4 mmol) およびHATU (366 mg, 0.963 mmol) を加えた。この反応物を室温でおよそ5分間攪拌し、2-((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール (139 mg, 0.883 mmol) を加えた。18時間後、この反応物を水で急冷し、EtOAcで抽出した(4×)。合わせた有機液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を、ヘキサン中0%~65% EtOAc-EtOH (3:1) の勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (4

50

4 mg、14%)を黄褐色泡沫として得た。¹H NMR (CD₃SOCD₃) δ 1.00 (s, 6 H), 1.01-1.18 (m, 5 H), 1.73-1.88 (m, 4 H), 2.29-2.37 (m, 2 H), 2.57-2.65 (m, 2 H), 2.98-3.07 (m, 1 H), 3.41-3.50 (m, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 5.02-5.09 (m, 1 H), 6.82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.37 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.66-7.74 (m, 2 H), 9.25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 389。

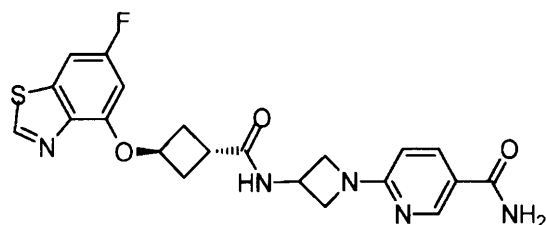
【1248】

実施例110

6-(3-((トランス)-3-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)アゼチジン-1-イル)ニコチンアミド

【化603】

10



【1249】

(トランス)-3-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体59)(30 mg、0.11 mmol)、6-(3-アミノアゼチジン-1-イル)ニコチンアミド二塩酸塩(中間体24)(30 mg、0.11 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.07 mL、0.4 mmol)のDMF(2 mL)溶液に、酢酸エチル中T3P(143 mg、0.22 mmol)の50%溶液を滴下した。この混合物を30分攪拌し、水で急冷し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物(33 mg、67%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.60 (ddd, J = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.81 (ddd, J = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.21-3.28 (m, 1 H), 3.37 (s, 2 H), 3.99 (dd, J = 9, 5 Hz, 2 H), 4.45 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.77-4.85 (m, 1 H), 5.16 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.47 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6.76 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.02 (dd, J = 9, 2 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 2 Hz, 1 H), 9.14 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 442。

20

30

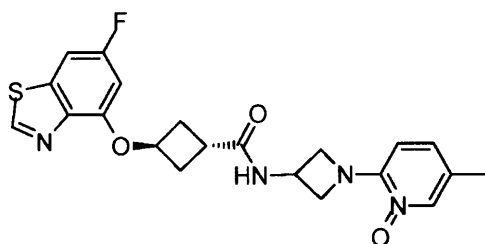
【1250】

実施例111

2-(3-((トランス)-3-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)アゼチジン-1-イル)-5-メチルピリジン1-オキシド

【化604】

40



【1251】

(トランス)-3-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体59)(25 mg、0.094 mmol)、2-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-5-メチルピリジン1-オキシド塩酸塩(中間体60)(25 mg、0.12 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.06 mL、0.3 mmol)のDMF(1 mL)溶液に、酢酸エチル中T3P(119 mg、0.1

50

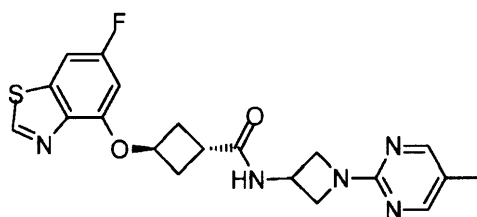
9 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この混合物を 30 分攪拌し、水で急冷し、半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物 (14 mg、35%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.24 (s, 3 H), 2.52-2.65 (m, 2 H), 2.80 (ddd, $J = 13, 7, 5$ Hz, 2 H), 3.25 (dt, $J = 10, 5$ Hz, 1 H), 4.12 (dd, $J = 9, 6$ Hz, 2 H), 4.62 (t, $J = 8$ Hz, 2 H), 4.67-4.80 (m, 1 H), 5.15 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 6.68 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 6.74 (dd, $J = 11, 2$ Hz, 1 H), 7.34 (dd, $J = 9, 1$ Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}^+\text{H} = 429$ 。

【1252】

実施例 112

(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) - N - (1 - (5-メチルピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド

【化605】



【1253】

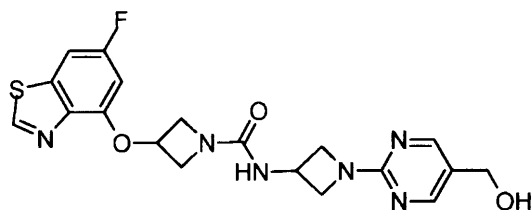
(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 59) (40 mg、0.15 mmol)、1 - (5-メチルピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-アミン二塩酸塩 (中間体 27) (43 mg、0.18 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.09 mL、0.5 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P (190 mg、0.30 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この混合物を 30 分攪拌し、水で急冷し、半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物 (27 mg、44%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (s, 3 H), 2.56-2.75 (m, 2 H), 2.82-2.96 (m, 2 H), 3.06-3.19 (m, 1 H), 3.94 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 2 H), 4.44-4.57 (m, 2 H), 4.81-4.98 (m, 1 H), 5.15-5.25 (m, 1 H), 6.09 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 6.52-6.65 (m, 1 H), 7.23 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 8.20 (s, 2 H), 8.84-8.94 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}^+\text{H} = 414$ 。

【1254】

実施例 113

3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) - N - (1 - (5-(ヒドロキシメチル) ピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド

【化606】



【1255】

0 °C で、DCM (1 mL) 中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (38 mg、0.19 mmol) に、DCM (1 mL) 中、(2 - (3-アミノアゼチジン-1-イル) ピリミジン-5-イル) メタノール二塩酸塩 (中間体 62) (34 mg、0.14 mmol) およ

10

20

30

40

50

びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL, 0.4 mmol) をゆっくり加えた。1時間後、この混合物を室温に温め、さらに1時間後に濃縮した。残渣にDMF (1 mL)、次いで、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-フルオロベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (中間体61) (40 mg, 0.14 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL, 0.4 mmol) を加えた。この混合物を3時間攪拌し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物 (19 mg、収率33%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.02 (dd, J = 10, 6 Hz, 2 H), 4.14 (dd, J = 10, 4 Hz, 2 H), 4.41 (t, J = 9 Hz, 2 H), 4.45-4.54 (m, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 4.60-4.75 (m, 1 H), 5.23-5.40 (m, 1 H), 6.75 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.34 (s, 2 H), 9.17 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 431。

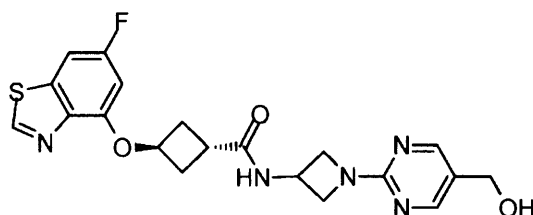
10

【1256】

実施例114

(トランス)-3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)-N-(1-(5-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化607】



20

【1257】

(トランス)-3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体59) (25 mg, 0.094 mmol)、(2-(3-アミノアゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)メタノール二塩酸塩 (中間体62) (46 mg, 0.18 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.09 mL, 0.5 mmol) のDMF (1 mL) 溶液に、酢酸エチル中T3Pの50%溶液 (119 mg, 0.19 mmol) を滴下した。この混合物を30分攪拌し、水で急冷し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物 (42 mg、65%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.45-2.65 (m, 2 H), 2.80 (ddd, J = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.20-3.27 (m, 1 H), 4.01 (dd, J = 9, 5 Hz, 2 H), 4.41-4.51 (m, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 4.65-4.82 (m, 1 H), 5.16 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.75 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.36 (s, 2 H), 9.14 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 430。

30

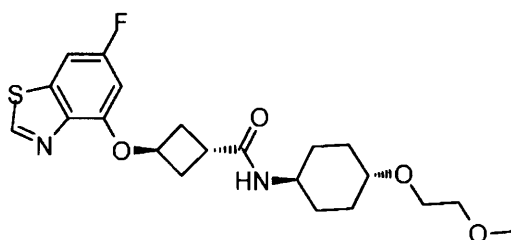
【1258】

実施例115

(トランス)-3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)-N-((トランス)-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド

40

【化608】



50

【1259】

(トランス) - 3 - (6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体59) (40 mg、0.15 mmol)、(トランス) - 4 - (2-メトキシエトキシ)シクロヘキサミン (中間体39) (26 mg、0.15 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL、0.4 mmol) のDMF (1 mL) 溶液に、酢酸エチル中T3P (190 mg、0.30 mmol) の50%溶液を滴下した。この混合物を30分攪拌し、水で急冷し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物 (39 mg、62%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.06-1.28 (m, 2 H), 1.33-1.54 (m, 2 H), 1.97-2.21 (m, 4 H), 2.50-2.70 (m, 2 H), 2.76-2.89 (m, 2 H), 2.93-3.08 (m, 1 H), 3.28 (t, J = 10 Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.51-3.58 (m, 2 H), 3.60-3.67 (m, 2 H), 3.73-3.91 (m, 1 H), 5.13-5.21 (m, 1 H), 5.31 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.58 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 7 Hz, 1 H), 8.87 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 423.

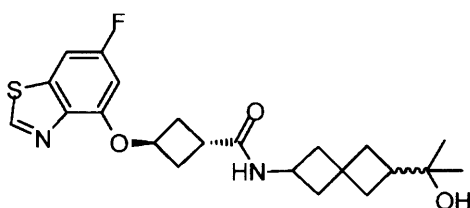
10

【1260】

実施例116

ラセミ (トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル) オキシ) - N - (6 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) スピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) シクロブタンカルボキサミド

【化609】



20

【1261】

(トランス) - 3 - (6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体59) (31 mg、0.12 mmol)、2 - (6-アミノスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) プロパン-2-オール (中間体43) (20 mg、0.12 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL、0.3 mmol) のDMF (1 mL) 溶液に、酢酸エチル中T3P (148 mg、0.23 mmol) の50%溶液を滴下した。この混合物を30分攪拌し、水で急冷し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物 (39 mg、80%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.10 (d, J = 5 Hz, 6 H), 1.61-2.08 (m, 6 H), 2.14-2.39 (m, 2 H), 2.48-2.65 (m, 3 H), 2.81 (d, J = 4 Hz, 2 H), 2.92-3.09 (m, 1 H), 4.16-4.40 (m, 1 H), 5.16 (t, J = 6 Hz, 1 H), 5.70 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.57 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 419.

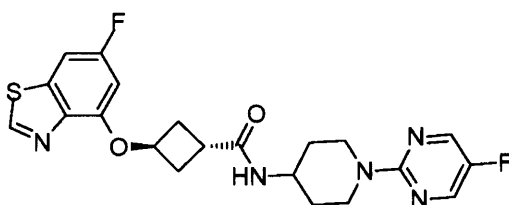
30

【1262】

実施例117

(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル) オキシ) - N - (1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) シクロブタンカルボキサミド

【化610】



50

【1263】

(トランス) - 3 - (6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体59)(40mg、0.16mmol)、1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-アミン二塩酸塩(中間体29)(40mg、0.15mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.06mL、0.3mmol)のDMF(2mL)溶液に、酢酸エチル中T3P(204mg、0.32mmol)の50%溶液を滴下した。この混合物を30分攪拌し、水で急冷し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を灰白色固体として得た(18.6mg、27.9%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.33-1.50 (m, 2 H), 1.93 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.44-2.62 (m, 2 H), 2.66-2.82 (m, 2 H), 3.08 (t, J = 13 Hz, 2 H), 3.14-3.24 (m, 1 H), 3.97 (t, J = 10 Hz, 1 H), 4.62 (d, J = 13 Hz, 2 H), 5.15 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.26 (s, 2 H), 9.11 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 446。

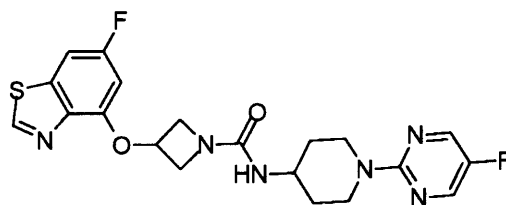
10

【1264】

実施例118

3 - ((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ) - N - (1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化611】



20

【1265】

DMF(1mL)中、(1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバミン酸4-ニトロフェニル(中間体30)(145mg、0.40mmol)に、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-フルオロベンゾ[d]チアゾール塩酸塩(中間体61)(30mg、0.10mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(39mg、0.30mmol)を加えた。この反応物を3時間攪拌し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物(22mg、収率49%)を淡黄褐色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.29-1.44 (m, 2 H), 2.04 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.96-3.11 (m, 2 H), 3.85-3.98 (m, 1 H), 4.03 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 4.43 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.61 (d, J = 14 Hz, 2 H), 5.24 (br s, 1 H), 6.48 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.20 (s, 2 H), 8.90 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 447。

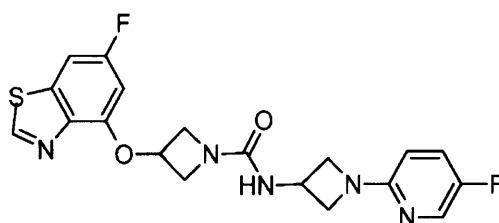
30

【1266】

実施例119

3 - ((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ) - N - (1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化612】



50

【1267】

DMF (1 mL) 中、(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸4-ニトロフェニル(中間体31)(18 mg、0.05 mmol)に、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-フルオロベンゾ[d]チアゾール塩酸塩(中間体61)(16 mg、0.05 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(21 mg、0.16 mmol)を加えた。この反応物を18時間攪拌し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物(17 mg、収率77%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77-3.84 (m, 2 H), 4.27 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 4.37 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.47 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.68 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.74-4.85 (m, 1 H), 5.28 (br s, 1 H), 6.26-6.38 (m, 1 H), 6.50 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.24-7.38 (m, 2 H), 8.03 (br s, 1 H), 8.91 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 418.

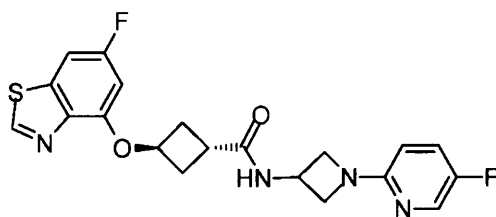
10

【1268】

実施例120

(トランス)-3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)-N-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化613】



20

【1269】

(トランス)-3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体59)(40 mg、0.15 mmol)、1-(5-フルオロピリジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン(中間体31B)(30 mg、0.18 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.05 mL、0.3 mmol)のDMF (1 mL)溶液に、酢酸エチル中T3P(190 mg、0.30 mmol)の50%溶液を滴下した。この反応物を10分攪拌し、水で急冷し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を白色固体として得た(37 mg、59%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.60-2.72 (m, 2 H), 2.81-2.93 (m, 2 H), 3.05-3.18 (m, 1 H), 3.74-3.89 (m, 2 H), 4.31-4.45 (m, 2 H), 4.81-4.95 (m, 1 H), 5.14-5.24 (m, 1 H), 6.06 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.30 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.58 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7.21-7.30 (m, 2 H), 8.04 (br s, 1 H), 8.87 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 417.

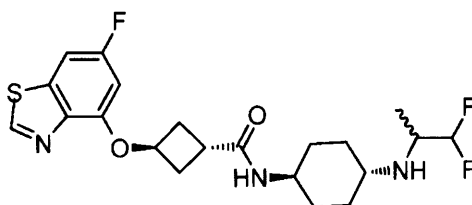
30

【1270】

実施例121

ラセミ(トランス)-N-((トランス)-4-((1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)-3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化614】



50

【1271】

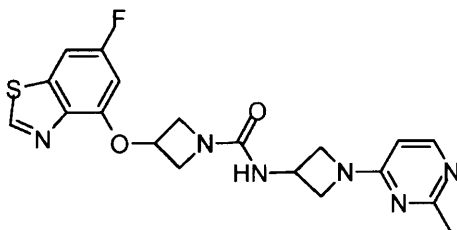
(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体59) (20 mg、0.075 mmol)、(トランス) - N1 - (1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル) シクロヘキサン-1, 4-ジアミン (中間体17) (14 mg、0.075 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.03 mL、0.2 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P (95 mg、0.15 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この反応物を 30 分攪拌し、水で急冷し、半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物を灰白色固体として得た (27 mg、80%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.14 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 1.19-1.35 (m, 4 H), 1.90-2.05 (m, 4 H), 2.47-2.59 (m, 2 H), 2.59-2.69 (m, 1 H), 2.70-2.81 (m, 2 H), 3.03-3.12 (m, 1 H), 3.13-3.23 (m, 1 H), 3.63-3.73 (m, 1 H), 5.10-5.19 (m, 1 H), 5.71 (t, $J = 56$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 9.12 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}+\text{H} = 442$ 。

10

【1272】

実施例 122

3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) - N - (1 - (2-メチルピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド
【化 615】



20

【1273】

0 °C で、アセトニトリル (5 mL) 中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (59 mg、0.29 mmol) に、アセトニトリル (5 mL) 中、1 - (2-メチルピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-アミン (中間体33) (40 mg、0.24 mmol) をゆっくり加えた。1 時間後、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.04 mL、0.2 mmol) を加え、この反応物を 18 時間室温に温めた。この混合物に 4 - (アゼチジン-3-イルオキシ) - 6-フルオロベンゾ [d] チアゾール塩酸塩 (中間体61) (72 mg、0.24 mmol) を加えた。この混合物を 4 時間攪拌し、濃縮し、MeOH で希釈し、濃縮して容量を減らし、半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物 (19 mg、収率 19%) を灰白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.44 (s, 3 H), 3.96-4.06 (m, 2 H), 4.15 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 2 H), 4.41 (t, $J = 9$ Hz, 2 H), 4.46-4.55 (m, 2 H), 4.69 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 5.33 (br s, 1 H), 6.25 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}+\text{H} = 415$ 。

30

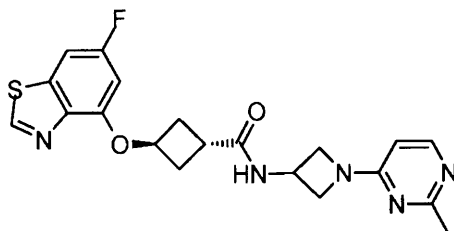
【1274】

実施例 123

(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) - N - (1 - (2-メチルピリミジン-4-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド

40

【化 6 1 6】



【1 2 7 5】

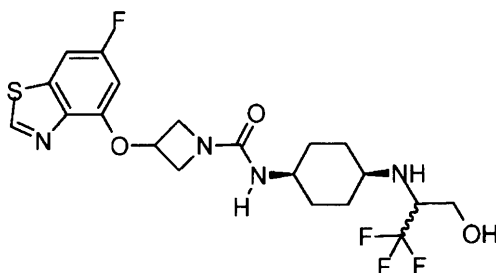
(トランス) - 3 - ((6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) オキシ) シクロプロパンカルボン酸 (中間体 5 9) (2 8 m g 、 0 . 1 1 m m o l) 、 1 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - アミン (中間体 3 3) (1 7 m g 、 0 . 1 1 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 4 m L 、 0 . 2 m m o l) の DMF (2 m L) 溶液に、酢酸エチル中 T 3 P (1 3 3 m g 、 0 . 2 1 m m o l) の 5 0 % 溶液を滴下した。この反応物を 3 0 分攪拌し、水で急冷し、半分取 H P L C (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物を灰白色固体として得た (3 1 m g 、 7 2 %) 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.45 (s , 3 H) , 2.53-2.68 (m , 2 H) , 2.74-2.85 (m , 2 H) , 3.21-3.30 (m , 1 H) , 3.92-4.03 (m , 2 H) , 4.45 (t , J = 9 \text{ Hz} , 2 H) , 4.76-4.83 (m , 1 H) , 5.16 (t , J = 6 \text{ Hz} , 1 H) , 6.26 (d , J = 6 \text{ Hz} , 1 H) , 6.75 (dd , J = 11 , 2 \text{ Hz} , 1 H) , 7.40 (dd , J = 8 , 2 \text{ Hz} , 1 H) , 8.01-8.06 (m , 1 H) , 9.14 (s , 1 H) ; LC-MS (LC-ES) M+H = 414。

【1 2 7 6】

実施例 1 2 4

ラセミ 3 - ((6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) オキシ) - N - ((シス) - 4 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド

【化 6 1 7】



【1 2 7 7】

DMF (1 m L) 中、4 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール塩酸塩 (中間体 6 1) (3 5 m g 、 0 . 1 2 m m o l) の混合物に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 6 m g 、 0 . 3 5 m m o l) 、次いで、((シス) - 4 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) カルバミン酸 4 - ニトロフェニル (中間体 6 3) (4 6 m g 、 0 . 1 2 m m o l) を加えた。この混合物を 1 8 時間攪拌した後、半分取 H P L C (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物を淡黄色固体として得た (3 7 m g 、 6 6 %) 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.07-1.23 (m , 2 H) , 1.23-1.40 (m , 2 H) , 1.89 (d , J = 12 \text{ Hz} , 1 H) , 1.96-2.10 (m , 3 H) , 2.61-2.72 (m , 1 H) , 3.18-3.36 (m , 1 H) , 3.40-3.52 (m , 1 H) , 3.55-3.72 (m , 1 H) , 3.73-3.84 (m , 1 H) , 3.92-4.02 (m , 1 H) , 4.19 (dd , J = 9 , 4 \text{ Hz} , 2 H) , 4.27-4.44 (m , 2 H) , 5.21 (br s , 1 H) , 6.46 (d , J = 9 \text{ Hz} , 1 H) , 7.2 8 (d , J = 8 \text{ Hz} , 1 H) , 8.88 (s , 1 H) ; LC-MS (LC-ES) M+H = 477。

【1 2 7 8】

実施例 1 2 5

10

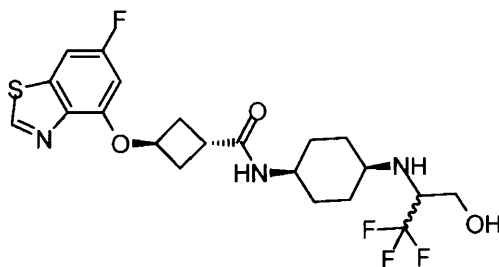
20

30

40

50

ラセミ (トランス) - 3 - ((6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) オキシ) - N - ((シス) - 4 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド
【化 6 1 8】



10

【 1 2 7 9 】

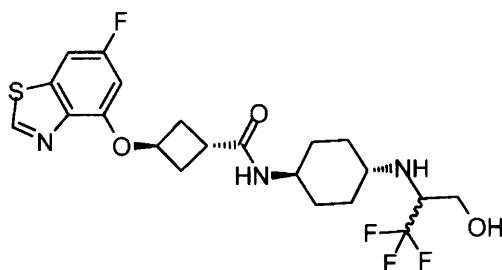
(トランス) - 3 - ((6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 5 9) (2 5 m g 、 0 . 0 9 4 m m o l) 、 2 - ((シス) - ((4 - アミノシクロヘキシル) アミノ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - オール (中間体 6 3 D) (2 1 m g 、 0 . 0 9 4 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 4 m g 、 0 . 2 m m o l) の DMF (2 m L) 溶液に、酢酸エチル中 T 3 P の 5 0 % 溶液を滴下した (1 1 9 m g 、 0 . 1 9 m m o l) 。この反応物を 3 0 分 20
攪拌し、水で急冷し、半分取 H P L C (改質剤として N H ₄ O H) にロードし、標題化合物を灰白色固体として得た (3 7 m g 、 8 3 %) 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.18-1.37 (m, 4 H), 1.86-2.12 (m, 4 H), 2.49-2.60 (m, 2 H), 2.60-2.69 (m, 1 H), 2.71-2.82 (m, 2 H), 3.17 (s, 1 H), 3.26-3.32 (m, 1 H), 3.58-3.73 (m, 2 H), 3.78 (d, J = 4 Hz, 1 H), 5.10-5.21 (m, 1 H), 6.74 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 9.13 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 476。

【 1 2 8 0 】

実施例 1 2 6

ラセミ (トランス) - 3 - ((6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) オキシ) - N - ((トランス) - 4 - ((1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド
【化 6 1 9】

30



【 1 2 8 1 】

(トランス) - 3 - ((6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 5 9) (2 2 m g 、 0 . 0 8 2 m m o l) 、 2 - (((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) アミノ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - オール二塩酸塩 (中間体 6 4) (1 9 m g 、 0 . 0 8 2 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 4 m L 、 0 . 2 m m o l) の DMF (1 m L) 溶液に、酢酸エチル中 T 3 P (1 0 5 m g 、 0 . 1 7 m m o l) の 5 0 % 溶液を滴下した。この 40
反応物を 3 0 分攪拌し、水で急冷し、半分取 H P L C (改質剤として N H ₄ O H) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (1 8 m g 、 4 6 %) 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.08-1.56 (m, 4 H), 2.02-2.23 (m, 4 H), 2.55-2.70 (m, 2 H), 2.75-2.83 (m, 3 H), 2.95-3.10 (m, 1 H), 3.33-3.40 (m, 1 H), 3.49-3.64 (m, 1 H), 3.77-3.90 (m, 2 H 50

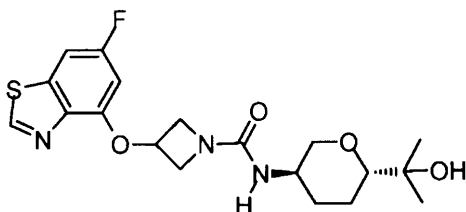
), 5.11-5.23 (m, 1 H), 6.59 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.88 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 476。

【1282】

実施例127

ラセミ3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)-N-((トランス)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化620】



10

【1283】

DMF (1 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-フルオロベンゾ[d]チアゾール塩酸塩(中間体61) (35 mg、0.12 mmol) の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (46 mg、0.35 mmol)、次いで、((トランス)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)カルバミン酸4-ニトロフェニル(中間体36) (38 mg、0.12 mmol) を加えた。この混合物を1時間攪拌した後、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を淡黄色固体として得た(32 mg、66%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.17 (d, J = 8 Hz, 6 H), 1.48 (t, J = 10 Hz, 2 H), 1.81 (d, J = 8 Hz, 1 H), 2.05 (d, J = 6 Hz, 1 H), 3.00-3.17 (m, 2 H), 3.57-3.74 (m, 1 H), 4.01 (dd, J = 11, 3 Hz, 1 H), 4.09 (dd, J = 10, 3 Hz, 2 H), 4.40-4.49 (m, 2 H), 5.25-5.34 (m, 1 H), 6.74 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 410。

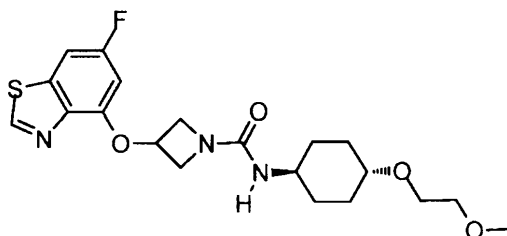
20

【1284】

実施例128

3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)-N-((トランス)-4-(2-メトキシエトキシ)シクロヘキシル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化621】



30

40

【1285】

アセトニトリル (5 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-フルオロベンゾ[d]チアゾール塩酸塩(中間体61) (70 mg、0.24 mmol) の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (91 mg、0.71 mmol)、次いで、((トランス)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)カルバミン酸4-ニトロフェニル(中間体65) (80 mg、0.24 mmol) を加えた。この混合物を1時間攪拌した後、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を固体として得た(46 mg、46%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.05-1.21 (m, 2 H), 1.31-1.50 (m, 2 H), 2.04 (d, J = 10 Hz, 4 H), 3.24 (ddd, J = 11, 7, 4 Hz, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.51-3.56 (m, 2 H), 3.57-3.70 (m, 3

50

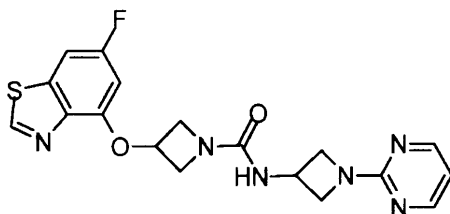
H), 4.00 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 4.20 (dd, $J = 9$, 4 Hz, 2 H), 4.32-4.44 (m, 2 H), 5.16-5.24 (m, 1 H), 6.46 (dd, $J = 10$, 2 Hz, 1 H), 7.25-7.31 (m, 1 H), 8.90 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 424$ 。

【1286】

実施例129

3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)-N-(1-(ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化622】



10

【1287】

アセトニトリル (5 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-フルオロベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (中間体61) (35 mg, 0.12 mmol) の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (46 mg, 0.35 mmol)、次いで、(1-(ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸4-ニトロフェニル (中間体66) (37 mg, 0.12 mmol) を加えた。この混合物を1時間攪拌した後、半分取HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (29 mg, 62%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.97 (dd, $J = 9$, 5 Hz, 2 H), 4.27 (dd, $J = 9$, 4 Hz, 2 H), 4.44-4.60 (m, 4 H), 4.75-4.91 (m, 2 H), 5.21-5.30 (m, 1 H), 6.48 (dd, $J = 10$, 2 Hz, 1 H), 6.59 (t, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.31 (dd, $J = 8$, 2 Hz, 1 H), 8.34 (d, $J = 5$ Hz, 2 H), 8.91 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 401$ 。

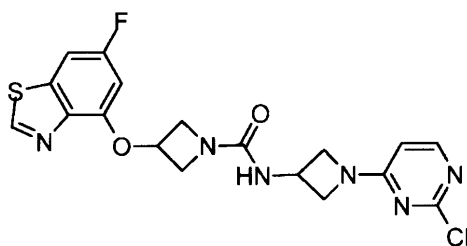
20

【1288】

実施例130

N-(1-(2-クロロピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-イル)-3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化623】



30

【1289】

0 °C で、DCM (1 mL) 中、クロロギ酸4-ニトロフェニル (77 mg, 0.38 mmol) に、DCM (1.5 mL) 中、1-(2-クロロピリミジン-4-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩 (中間体7) (70 mg, 0.27 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL, 0.82 mmol) をゆっくり加えた。2時間後、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-フルオロベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (中間体61) (71 mg, 0.27 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL, 0.82 mmol) を加えた。この混合物を室温に温め、30分間攪拌し、濃縮し、半分取HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物 (42 mg, 収率36%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (d, $J = 10$, 5 Hz, 2 H), 4.25 (dd, $J = 9$, 4 Hz, 2 H), 4.36-4.52 (m, 4 H), 4.71-4.8

40

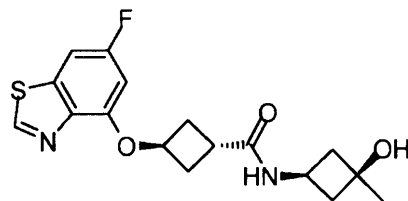
50

2 (m, 1 H), 4.87 (d, J = 7 Hz, 1 H), 5.25 (br s, 1 H), 6.07 (d, J = 6 Hz, 1 H), 6.47 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.88 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 435, 437 (CIパターン)。

【1290】

実施例131

(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) - N - ((シス) - 3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) シクロブタンカルボキサミド
【化624】



10

【1291】

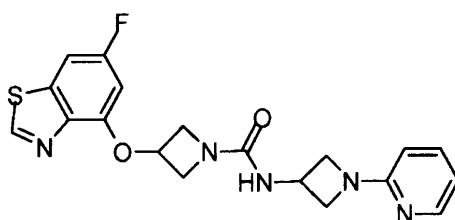
(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体59) (40 mg、0.15 mmol)、(シス) - 3-アミノ-1-メチルシクロブタノール塩酸塩 (中間体67) (21 mg、0.15 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL、0.4 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中T3P (190 mg、0.30 mmol) の50% 溶液を滴下した。この反応物を30分攪拌し、水で急冷し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (29 mg、55%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.35 (s, 3 H), 1.91-2.05 (m, 2 H), 2.34-2.45 (m, 2 H), 2.45-2.60 (m, 2 H), 2.68-2.74 (m, 2 H), 3.10-3.24 (m, 1 H), 3.81-3.95 (m, 1 H), 5.10-5.21 (m, 1 H), 6.66-6.74 (m, 1 H), 7.32-7.40 (m, 1 H), 9.11 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 351。

20

【1292】

実施例132

3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) - N - (1 - (ピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド
【化625】



30

【1293】

0℃で、DCM (1 mL) 中、クロロギ酸4-ニトロフェニル (64 mg、0.32 mmol) に、DCM (2 mL) 中、1 - (ピリジン-2-イル) アゼチジン-3-アミン二塩酸塩 (中間体37) (59 mg、0.23 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (87 mg、0.68 mmol) をゆっくり加えた。1時間後、4 - (アゼチジン-3-イルオキシ) - 6-フルオロベンゾ [d] チアゾール塩酸塩 (中間体61) (59 mg、0.23 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL、0.68 mmol) を加えた。この混合物を室温に温め、1時間攪拌し、濃縮し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物 (43 mg、収率48%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (dd, J = 8, 5 Hz, 2 H), 4.23 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 4.35 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.40-4.45 (m, 2 H), 4.74-4.86 (m, 2 H), 5.20-5.26 (m, 1 H), 6.28 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.41-6.50 (m, 1 H),

40

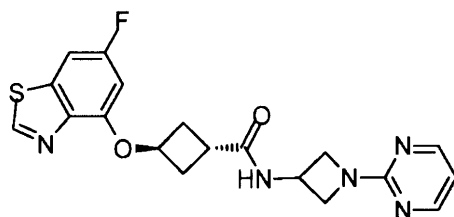
50

6.60-6.69 (m, 1 H), 7.25-7.31 (m, 1 H), 7.44 (t, J = 8 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.87 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400。

【1294】

実施例133

(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル) オキシ) - N - (1 - (ピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド
【化626】



10

【1295】

(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体59) (40 mg, 0.15 mmol)、1 - (ピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-アミン二塩酸塩 (中間体58) (33 mg, 0.15 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL, 0.4 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中T3P (190 mg, 0.30 mmol) の50%溶液を滴下した。この反応物を30分攪拌し、水で急冷し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物 (46 mg, 77%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.30-2.44 (m, 2 H), 2.65-2.74 (m, 2 H), 3.06-3.19 (s, 1 H), 3.87 (dd, J = 9, 6 Hz, 2 H), 4.25-4.34 (m, 2 H), 4.59-4.68 (m, 1 H), 5.04-5.11 (m, 1 H), 6.69 (t, J = 5 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.35 (d, J = 5 Hz, 2 H), 8.59 (d, J = 7 Hz, 1 H), 9.22 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400。

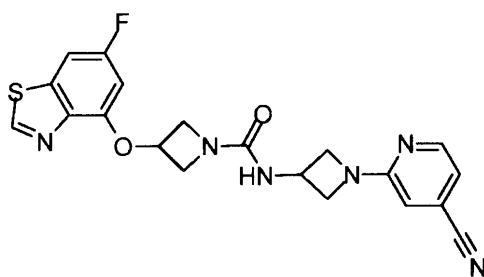
20

【1296】

実施例134

N - (1 - (4-シアノピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) - 3 - ((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル) オキシ) アゼチジン-1-カルボキサミド
【化627】

30



40

【1297】

0℃で、DCM (1 mL) 中、クロロギ酸4-ニトロフェニル (57 mg, 0.28 mmol) に、DCM (1 mL) 中、2 - (3-アミノアゼチジン-1-イル) イソニコチノニトリル二塩酸塩 (中間体35) (50 mg, 0.20 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL, 0.61 mmol) をゆっくり加えた。1時間後、4 - (アゼチジン-3-イルオキシ) - 6-フルオロベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (中間体61) (57 mg, 0.20 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL, 0.61 mmol) を加えた。この混合物を室温に温め、1時間攪拌し、濃縮し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物 (28 mg, 収率33%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.86 (dd, J =

50

9, 5 Hz, 2 H), 4.25 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 4.40 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.43-4.49 (m, 2 H), 4.65 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.76-4.87 (m, 1 H), 5.21-5.32 (m, 1 H), 6.45-6.52 (m, 2 H), 6.77 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.28-7.33 (m, 1 H), 8.25 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8.89 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 425.

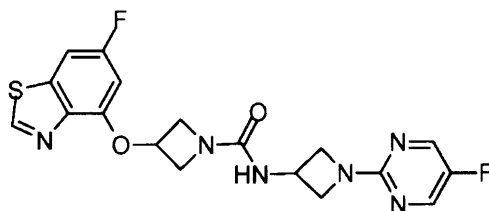
【1298】

実施例 135

3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)-N-(1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化628】

10



【1299】

0℃で、DCM (1 mL) 中、クロロギ酸4-ニトロフェニル (70 mg、0.35 mmol) に、DCM (1 mL) 中、1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩 (中間体9) (60 mg、0.25 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL、0.75 mmol) をゆっくり加えた。1時間後、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-フルオロベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (中間体61) (65 mg、0.25 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL、0.61 mmol) を加えた。この混合物を室温に温め、1時間攪拌し、濃縮し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物 (49 mg、収率47%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.89 (dd, J = 9, 5 Hz, 2 H), 4.25 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 4.40-4.51 (m, 4 H), 4.63 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.71-4.81 (m, 1 H), 5.20-5.30 (m, 1 H), 6.47 (dd, J = 10, 2 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.21 (s, 2 H), 8.88 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 419.

20

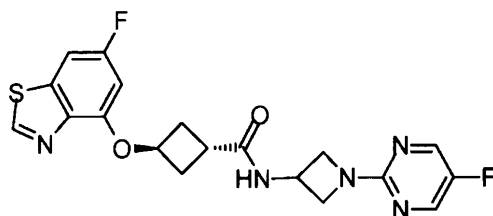
30

【1300】

実施例 136

(トランス)-3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)-N-(1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化629】



40

【1301】

(トランス)-3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体59) (40 mg、0.15 mmol)、1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩 (中間体9) (36 mg、0.15 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL、0.4 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中T3P (190 mg、0.30 mmol) の50%溶液を滴下した。この反応物を20分攪拌し、水で急冷し、半分取HPLC

50

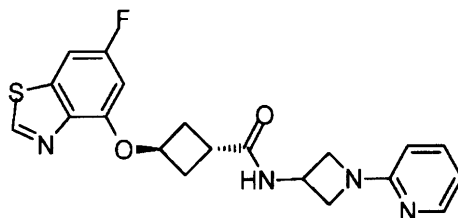
C (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物 (44 mg、70%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.32-2.46 (m, 2 H), 2.63-2.81 (m, 2 H), 3.05-3.19 (m, 1 H), 3.88 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 2 H), 4.22-4.36 (m, 2 H), 4.57-4.72 (m, 1 H), 5.07 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 6.75 (dd, $J = 11, 2$ Hz, 1 H), 7.60 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 8.46 (s, 2 H), 8.58 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 9.22 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}+\text{H} = 418$ 。

【1302】

実施例 137

(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) - N - (1 - (ピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 630】



【1303】

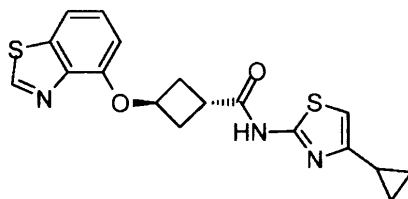
(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 59) (40 mg、0.15 mmol)、1 - (ピリジン-2-イル) アゼチジン-3-アミン二塩酸塩 (中間体 37) (33 mg、0.15 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL、0.4 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P (190 mg、0.30 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この反応物を 30 分攪拌し、水で急冷し、半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物 (49 mg、82%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.59-2.71 (m, 2 H), 2.79-2.89 (m, 2 H), 3.03-3.17 (m, 1 H), 3.76-3.84 (m, 2 H), 4.35-4.46 (m, 2 H), 4.80-4.93 (m, 1 H), 5.12-5.21 (m, 1 H), 6.00 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 6.28-6.35 (m, 1 H), 6.57 (d, $J = 11$ Hz, 1 H), 6.61-6.70 (m, 1 H), 7.21 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 7.47 (t, $J = 7$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 8.85 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}+\text{H} = 399$ 。

【1304】

実施例 138

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) - N - (4-シクロプロピルチアゾール-2-イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 631】



【1305】

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) シクロブタンカルボン酸、リチウム塩 (中間体 25C) (50 mg、0.20 mmol)、4-シクロプロピルチアゾール-2-アミン (27 mg、0.20 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.10 mL、0.59 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P (248 mg、0.390 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この反応物を 18 時間攪拌し、MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物 (8 mg、11%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.74-0.92 (m, 4 H), 1.90-1.99 (m, 1 H), 2.60-2.69 (m, 2 H), 2.79-2.88 (m, 2 H)

10

20

30

40

50

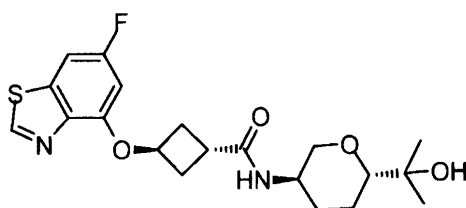
), 3.37-3.46 (m, 1 H), 5.14-5.22 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 6.85 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 372。

【1306】

実施例139

ラセミ (トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) - N - ((トランス) - 6 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド

【化632】



10

【1307】

(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体59) (25 mg, 0.094 mmol)、2 - ((トランス) - 5-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) プロパン-2-オール塩酸塩 (中間体68) (24 mg, 0.12 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL, 0.6 mmol) の EtOAc (1 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P (0.1 mL, 0.2 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この反応物を 1 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、ヘプタン中 20~70% 酢酸エチル：エタノール (3:1) の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物黄色油状物として得た (23 mg, 57%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (d, J = 11 Hz, 6 H), 1.32-1.40 (m, 1 H), 1.46 (d, J = 7 Hz, 1 H), 1.48-1.60 (m, 1 H), 1.75 (d, J = 13 Hz, 1 H), 2.15 (d, J = 12 Hz, 1 H), 2.59-2.68 (m, 2 H), 2.83 (qd, J = 7, 4 Hz, 2 H), 2.98-3.12 (m, 3 H), 3.88-4.03 (m, 1 H), 4.17-4.22 (m, 1 H), 5.14-5.20 (m, 1 H), 6.58 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.88 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 409。

20

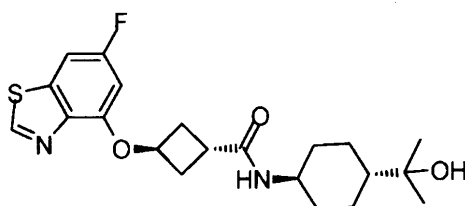
30

【1308】

実施例140

(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド

【化633】



40

【1309】

(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体59) (37 mg, 0.14 mmol)、2 - ((トランス) - 4-アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (28 mg, 0.18 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL, 0.6 mmol) の EtO

50

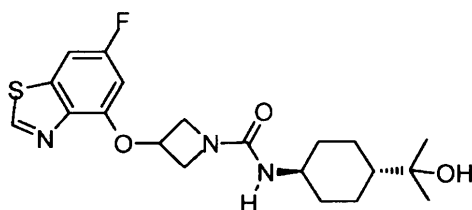
Ac (1 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T 3 P (0.2 mL、0.3 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この反応物を 1 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水およびブラインで洗浄した。有機液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物を黄褐色固体として得た (69 mg、91%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.04-1.20 (m, 11 H), 1.88 (d, J = 11 Hz, 2 H), 2.06 (d, J = 11 Hz, 2 H), 2.55-2.66 (m, 2 H), 2.76-2.85 (m, 2 H), 2.95-3.03 (m, 1 H), 3.68-3.77 (m, 1 H), 5.16 (quin, J = 6 Hz, 1 H), 5.49 (br s, 1 H), 6.56 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.84 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 407。

【1310】

実施例 141

3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)-N-((トランス)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化634】



【1311】

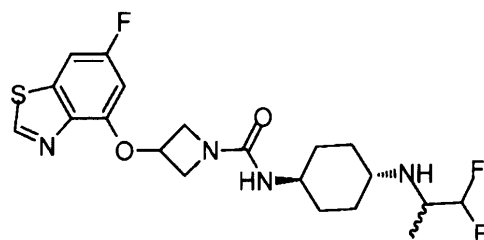
DCM (3.5 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-6-フルオロベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (中間体 61) (115 mg、0.441 mmol) の攪拌混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.4 mL、2 mmol)、次いで、((トランス)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)カルバミン酸 4-ニトロフェニル (中間体 3) (156 mg、0.485 mmol) を加えた。この混合物を 1 時間攪拌し、DCM で希釈し、1 N NaOH 水溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、ヘキサン中 10%~50% EtOAc-EtOH (3:1) の勾配で溶出するシリカゲルで精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物 (128 mg、71%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.14 (s, 6 H), 1.15-1.24 (m, 5 H), 1.89 (d, J = 12 Hz, 2 H), 1.95 (d, J = 12 Hz, 2 H), 4.07 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 4.42 (dd, J = 9, 6 Hz, 2 H), 5.24-5.31 (m, 1 H), 6.25 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.73 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 9.14 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 408。

【1312】

実施例 142

ラセミン-N-((トランス)-4-((1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)-3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化635】



【1313】

0℃で、アセトニトリル（3 mL）中、クロロギ酸4-ニトロフェニル（103 mg、0.51 mmol）に、アセトニトリル（3 mL）中、（トランス）-N1-（1,1-ジフルオロプロパン-2-イル）シクロヘキサン-1,4-ジアミン（中間体17）（70 mg、0.36 mmol）をゆっくり加えた。1時間後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.08 mL、0.4 mmol）を加え、5時間後、溶媒を真空で除去した。残渣にDMF（2 mL）、次いで、4-（アゼチジン-3-イルオキシ）-6-フルオロベンゾ[d]チアゾール塩酸塩（中間体61）（108 mg、0.36 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.08 mL、0.4 mmol）を加えた。この混合物を18時間攪拌し、半分取HPLC（改質剤としてNH₄OH）にロードし、標題化合物を淡黄褐色固体として得た（43.4 mg、26.9%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 1.04-1.23 (m, 8 H), 1.78-1.90 (m, 2 H), 1.91-2.07 (m, 2 H), 2.53 (br s, 1 H), 2.90-3.08 (m, 1 H), 3.55-3.65 (m, 1 H), 3.99 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.17 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 4.32-4.40 (m, 2 H), 5.15-5.25 (m, 1 H), 5.57 (td, J = 56, 4 Hz, 1 H), 6.44 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 443。

10

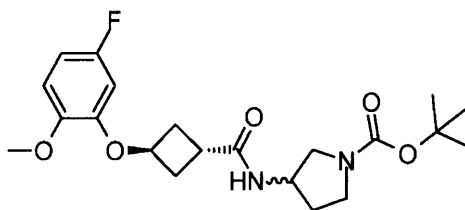
【1314】

実施例143

ラセミ3-（（トランス）-3-（5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ）シクロブタンカルボキサミド）ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化636】

20



【1315】

（トランス）-3-（5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ）シクロブタンカルボン酸（中間体69）（115 mg、0.479 mmol）のDMF（2 mL）溶液に、HATU（273 mg、0.718 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.25 mL、1.4 mmol）を加えた。5分後、3-アミノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（134 mg、7.18 mmol）を加え、この混合物を2時間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC（改質剤としてNH₄OH）にロードし、標題化合物を白色固体として得た（39 mg、54%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 1.46 (s, 9 H), 1.74-1.90 (m, 1 H), 2.10-2.20 (m, 1 H), 2.44-2.54 (m, 2 H), 2.69-2.78 (m, 2 H), 2.94-3.00 (m, 1 H), 3.10-3.29 (m, 1 H), 3.32-3.47 (m, 2 H), 3.59-3.68 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.43-4.52 (m, 1 H), 4.89-5.00 (m, 1 H), 5.56 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.59 (td, J = 8, 3 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 409。

30

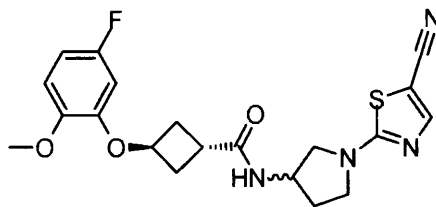
40

【1316】

実施例144

ラセミ（トランス）-N-（1-（5-シアノチアゾール-2-イル）ピロリジン-3-イル）-3-（5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ）シクロブタンカルボキサミド

【化 6 3 7】



【1 3 1 7】

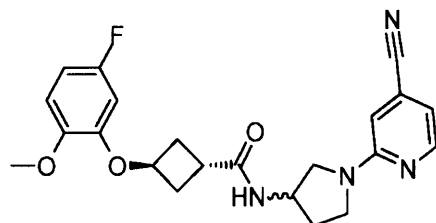
マイクロ波反応バイアルにて (トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - N - (ピロリジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド塩酸塩 (中間体 70) (38 mg、0.11 mmol) および 2 - クロロチアゾール - 5 - カルボニトリル (16 mg、0.11 mmol) の NMP (1 mL) 溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL、0.4 mmol) を加えた。この反応物をマイクロ波 (135 °C) にて 3.5 時間加熱し、濃縮し、精製のために半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を黄褐色固体として得た (31 mg、62%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.09 (dd, J = 13, 7 Hz, 1 H), 2.42 (dd, J = 13, 6 Hz, 1 H), 2.46-2.58 (m, 2 H), 2.74 (ddd, J = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 2.95-3.04 (m, 1 H), 3.40 (dd, J = 11, 4 Hz, 1 H), 3.57-3.69 (m, 2 H), 3.81-3.89 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.64-4.74 (m, 1 H), 4.94 (t, J = 7 Hz, 1 H), 5.59-5.72 (m, 1 H), 6.47 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.59 (td, J = 8, 3 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 417。

【1 3 1 8】

実施例 1 4 5

ラセミ (トランス) - N - (1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 6 3 8】



【1 3 1 9】

マイクロ波反応バイアルにて (トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - N - (ピロリジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド塩酸塩 (中間体 70) (38 mg、0.11 mmol) および 2 - フルオロイソニコチノニトリル (20 mg、0.16 mmol) の NMP (1 mL) 溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL、0.4 mmol) を加えた。この反応物をマイクロ波 (120 °C) にて 2 時間加熱し、濃縮し、精製半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を黄褐色固体として得た (31 mg、69%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.96-2.11 (m, 1 H), 2.28-2.31 (m, 1 H), 2.46-2.57 (m, 2 H), 2.75 (ddd, J = 12, 8, 4 Hz, 2 H), 2.92-3.00 (m, 1 H), 3.37 (dd, J = 11, 4 Hz, 1 H), 3.52-3.60 (m, 2 H), 3.79 (dd, J = 11, 6 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.59-4.70 (m, 1 H), 4.92-4.99 (m, 1 H), 5.62 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.47 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.59 (td, J = 8, 3 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 411。

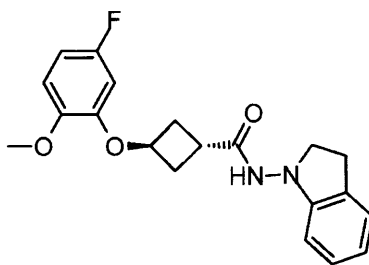
【1 3 2 0】

実施例 1 4 6

(トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - N - (インドリン - 1

ーイル) シクロブタンカルボキサミド

【化 6 3 9】



10

【1 3 2 1】

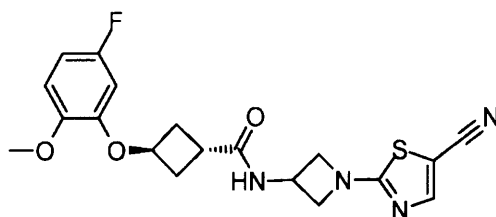
(トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 6 9) (50 mg、0.21 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、HATU (119 mg、0.312 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL、0.62 mmol) を加えた。5 分後、インドリン - 1 - アミン塩酸塩 (53 mg、0.34 mmol) を加え、この混合物を 2 時間攪拌し、水および MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を淡黄色泡沫として得た (49 mg、66%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) は互変異性体の混合物を示した: δ 2.45-2.60 (m, 2 H), 2.77-2.89 (m, 2 H), 2.93-3.19 (m, 3 H), 3.56-3.80 (m, 2 H), 3.81-3.92 (m, 3 H), 4.79-5.02 (m, 1 H), 6.42-6.64 (m, 3 H), 6.65-6.97 (m, 3 H), 7.08-7.21 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 357。

20

【1 3 2 2】

実施例 1 4 7

(トランス) - N - (1 - (5 - シアノチアゾール - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド
【化 6 4 0】



30

【1 3 2 3】

マイクロ波反応バイアルにて (トランス) - N - (アゼチジン - 3 - イル) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩 (中間体 7 1) (27 mg、0.066 mmol) および 2 - クロロチアゾール - 5 - カルボニトリル (14 mg、0.099 mmol) の NMP (1 mL) 溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.04 mL、0.2 mmol) を加えた。この反応物をマイクロ波 (145 °C) にて 1.5 時間加熱し、濃縮し、精製のために半分取 HPLC (改質剤として TFA) にロードした。精製したサンプルを DCM に溶かし、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した後、濃縮し、標題化合物を淡黄色固体として得た (22 mg、84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.53 (ddd, J = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.75 (ddd, J = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 2.96-3.09 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.04 (dd, J = 10, 5 Hz, 2 H), 4.50 (t, J = 9 Hz, 2 H), 4.92-5.01 (m, 2 H), 5.96 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.46 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.60 (td, J = 8, 3 Hz, 1 H), 6.79 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 403。

40

【1 3 2 4】

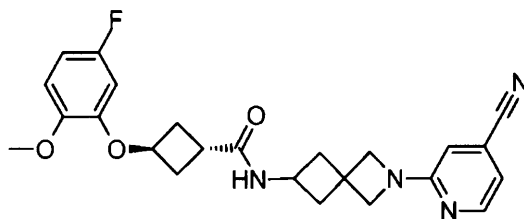
実施例 1 4 8

(トランス) - N - (2 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 - アザスピロ [3. 3

50

】ヘプタン-6-イル)-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化641】



10

【1325】

(トランス)-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体69)(50mg、0.21mmol)のDMF(2mL)溶液に、HATU(95mg、0.25mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.15mL、0.83mmol)を加えた。5分後、2-(6-アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)イソニコチノニトリル、ニトリフルオロ酢酸塩(中間体72)(120mg、0.27mmol)を加え、この混合物を1時間攪拌し、水で希釈し、DCMで抽出した。有機抽出液を水および飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中25%~60%EtOAc/EtOH(3/1)の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物を白色固体として得た(50mg、55%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.11-2.22 (m, 2 H), 2.44-2.55 (m, 2 H), 2.68-2.79 (m, 4 H), 2.86-2.96 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.99 (s, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 4.31-4.41 (m, 1 H), 4.93 (t, J = 7 Hz, 1 H), 5.55 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 6.47 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.59 (td, J = 8, 3 Hz, 1 H), 6.72-6.84 (m, 2 H), 8.23 (d, J = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 437.

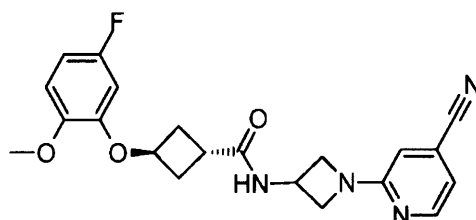
20

【1326】

実施例149

(トランス)-N-(1-(4-シアノピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化642】



30

【1327】

マイクロ波反応バイアルにて(トランス)-N-(アゼチジン-3-イル)-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド、トリフルオロ酢酸塩(中間体71)(80mg、0.20mmol)および2-フルオロイソニコチノニトリル(48mg、0.39mmol)のNMP(1mL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.10mL、0.59mmol)を加えた。この反応物をマイクロ波(110℃)にて80分間加熱し、濃縮し、精製のために半分取HPLC(改質剤としてTFA)にロードした。精製したサンプルをDCMに溶かし、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した後、濃縮し、標題化合物を白色固体として得た(75mg、97%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.53 (ddd, J = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.77 (ddd, J = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 2.96-3.05 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.88 (dd, J = 9, 5 Hz, 2 H), 4.42 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.85-4.96 (m, 2 H), 5.91 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.46-6.50 (m, 2 H), 6.59 (td, J = 8, 3 Hz, 1 H), 6.76-6.81 (m, 2 H), 8.26 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H); LC

40

50

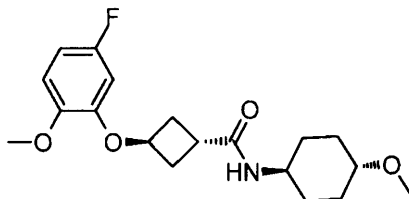
-MS (LC-ES) M+H = 397。

【1328】

実施例150

(トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - N - ((トランス) - 4-メトキシシクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド

【化643】



10

【1329】

(トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体69) (43 mg、0.18 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、HATU (102 mg、0.268 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.09 mL、0.5 mmol) を加えた。10分後、(トランス) - 4-メトキシシクロヘキサミン (23 mg、0.18 mmol) を加え、この混合物を2時間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (36 mg、58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.06-1.20 (m, 2 H), 1.26-1.46 (m, 2 H), 1.91-2.14 (m, 4 H), 2.41-2.56 (m, 2 H), 2.66-2.81 (m, 2 H), 2.82-3.00 (m, 1 H), 3.06-3.18 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.71-3.85 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.89-5.05 (m, 1 H), 5.18-5.31 (m, 1 H), 6.45-6.52 (m, 1 H), 6.52-6.65 (m, 1 H), 6.68-6.83 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 352。

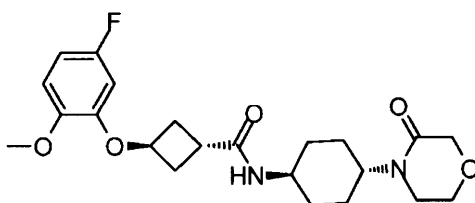
20

【1330】

実施例151

(トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (3-オキシモルホリノ) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド

【化644】



30

【1331】

(トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体69) (50 mg、0.21 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、HATU (119 mg、0.312 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL、0.62 mmol) を加えた。10分後、4 - ((トランス) - 4-アミノシクロヘキシル) モルホリン-3-オン (中間体73) (41 mg、0.21 mmol) を加え、この混合物を2時間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物を淡黄褐色固体として得た (43 mg、49%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.26-1.41 (m, 2 H), 1.60-1.70 (m, 4 H), 1.90-1.99 (m, 2 H), 2.29-2.41 (m, 2 H), 2.59 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.04 (dt, J = 10, 5 Hz, 1 H), 3.27 (dt, J = 3, 2 Hz, 2 H), 3.29-3.34 (m, 2 H), 3.56-3.62 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.80-3.86 (m, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 4.25-4.34 (m, 1 H), 6.48-6.61 (m, 2 H), 6.87 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 421。

40

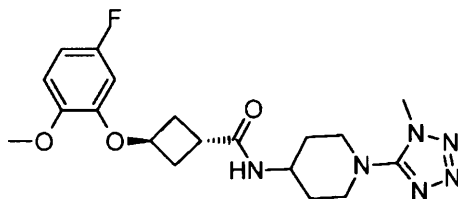
【1332】

実施例152

50

(トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - N - (1 - (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル) ピペリジン-4-イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 6 4 5】



10

【1 3 3 3】

(トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 6 9) (1 3 3 m g、0. 5 5 4 m m o l) の D M F (6 m L) 溶液に、H A T U (3 1 6 m g、0. 8 3 0 m m o l) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0. 2 9 m L、1. 7 m m o l) を加えた。1 0 分後、1 - (1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル) ピペリジン-4-アミン (6 1 m g、0. 3 3 m m o l) を加え、この混合物を 2 時間攪拌し、水および M e O H で希釈し、半分取 H P L C (改質剤として N H₄ O H) にロードし、標題化合物を淡黄褐色固体として得た (6 2 m g、4 6 %)。¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) δ 1.55-1.66 (m, 2 H), 2.07 (d, J = 10 Hz, 2 H), 2.46-2.55 (m, 2 H), 2.74 (ddt, J = 10, 7, 4, 4 Hz, 2 H), 2.90-3.00 (m, 1 H), 3.14-3.23 (m, 2 H), 3.58 (d, J = 13 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 4.03-4.11 (m, 1 H), 4.89-5.00 (m, 1 H), 5.46 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.47 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.59 (td, J = 8, 3 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 405.

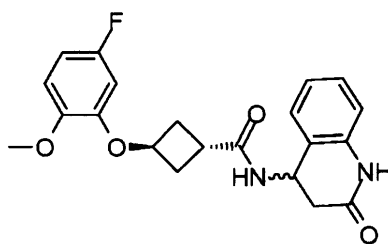
20

【1 3 3 4】

実施例 1 5 3

ラセミ (トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - N - (2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 6 4 6】



30

【1 3 3 5】

(トランス) - 3 - (5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 6 9) (1 2 0 m g、0. 5 0 0 m m o l) の D M F (6 m L) 溶液に、H A T U (2 8 5 m g、0. 7 4 9 m m o l) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0. 2 6 m L、1. 5 m m o l) を加えた。1 0 分後、4-アミノ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1 H) -オン (8 1 m g、0. 5 0 m m o l) を加え、この混合物を 2 時間攪拌し、水および M e O H で希釈し、半分取 H P L C (改質剤として N H₄ O H) にロードし、標題化合物を淡黄褐色固体として得た (8 9 m g、4 6 %)。¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) δ 2.43-2.52 (m, 2 H), 2.68-2.82 (m, 2 H), 2.88 (d, J = 5 Hz, 2 H), 2.91-3.02 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.89-5.01 (m, 1 H), 5.29-5.38 (m, 1 H), 5.73 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.59 (td, J = 8, 3 Hz, 1 H), 6.75-6.86 (m, 2 H), 7.05-7.12 (m, 1 H), 7.27-7.31 (m, 1 H), 7.36 (m, J = 7 Hz, 1 H), 7.98 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 385.

40

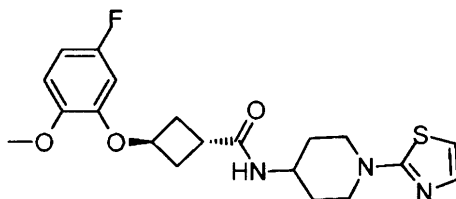
50

【1336】

実施例154

(トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - N - (1 - (チアゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化647】



10

【1337】

マイクロ波反応バイアルにて、(トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - N - (ピペリジン - 4 - イル) シクロブタンカルボキサミド塩酸塩 (中間体74) (30 mg、0.093 mmol) および2-クロロチアゾール (16.69 mg、0.140 mmol) のNMP (1 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.06 mL、0.5 mmol) を加えた。この反応物をマイクロ波にて130℃で3時間、次いで、140℃で2時間加熱し、濃縮し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物を淡黄褐色固体として得た (16 mg、42%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45-1.68 (m, 2 H), 2.06 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2.42-2.58 (m, 2 H), 2.70-2.79 (m, 2 H), 2.90-3.01 (m, 1 H), 3.10-3.25 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.95-4.08 (m, 3 H), 4.95 (t, J = 6 Hz, 1 H), 5.34 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.42-6.51 (m, 1 H), 6.54-6.64 (m, 2 H), 6.78 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 3 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 406.

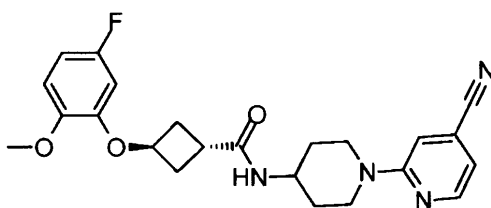
20

【1338】

実施例155

(トランス) - N - (1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化648】



30

【1339】

マイクロ波反応バイアルにて (トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - N - (ピペリジン - 4 - イル) シクロブタンカルボキサミド塩酸塩 (中間体74) (40 mg、0.12 mmol) および2-フルオロイソニコチンニトリル (23 mg、0.19 mmol) のNMP (1 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.09 mL、0.6 mmol) を加えた。この反応物をマイクロ波にて120℃で2時間加熱し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物を黄褐色固体として (18 mg、34%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33-1.48 (m, 2 H), 2.07 (d, J = 10 Hz, 2 H), 2.50 (ddd, J = 13, 10, Hz, 2 H), 2.75 (ddd, J = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 2.90-3.00 (m, 1 H), 3.06 (t, J = 12 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.08 (dt, J = 7, 4 Hz, 1 H), 4.28 (d, J = 14 Hz, 2 H), 4.90-5.02 (m, 1 H), 5.31 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.59 (td, J = 8, 3 Hz, 1 H), 6.72-6.81 (m, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 425.

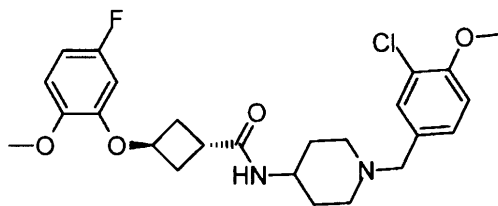
40

【1340】

実施例156

50

(トランス) -N-(1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)
)-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド
 【化649】



10

【1341】

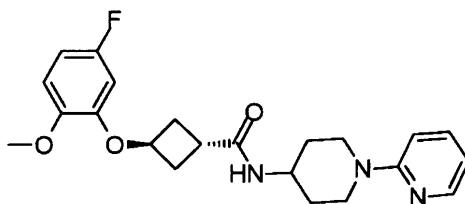
(トランス) -3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) -N-(ピペリジン-4-イル)シクロブタンカルボキサミド塩酸塩 (中間体74) (100mg、0.279mmol) および4-(プロモメチル)-2-クロロ-1-メトキシベンゼン (79mg、0.33mmol) のDMF (10mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.19mL、1.4mmol) を加えた。3時間後、この混合物を半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物を淡黄褐色固体として得た (92mg、69%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.40-1.52 (m, 2 H), 1.92 (d, J = 11 Hz, 2 H), 2.06-2.18 (m, 2 H), 2.44-2.55 (m, 2 H), 2.69-2.84 (m, 4 H), 2.88-2.95 (m, 1 H), 3.41 (s, 2 H), 3.75-3.83 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.89-4.97 (m, 1 H), 5.29 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.58 (td, J = 8, 3 Hz, 1 H), 6.77 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 477。

20

【1342】

実施例157

(トランス) -3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) -N-(1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)シクロブタンカルボキサミド
 【化650】



30

【1343】

(トランス) -3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体69) (63mg、0.26mmol) のDMF (10mL) 溶液に、HATU (150mg、0.393mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12mL、0.66mmol) を加えた。1時間後、1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-アミン (35mg、0.20mmol) を加え、この混合物を2日間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC (改質剤としてNH₄OH) にロードし、標題化合物を淡黄褐色固体として得た (40mg、38%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.36-1.49 (m, 2 H), 2.05 (d, J = 11 Hz, 2 H), 2.41-2.53 (m, 2 H), 2.66-2.77 (m, 2 H), 2.89-3.06 (m, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.00-4.10 (m, 1 H), 4.25 (d, J = 14 Hz, 1 H), 4.89-5.03 (m, 1 H), 5.29-5.34 (m, 1 H), 6.49 (d, J = 10 Hz, 1 H), 6.60-6.64 (m, 2 H), 6.68 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.74-6.83 (m, 1 H), 7.42-7.53 (m, 1 H), 8.18 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400。

40

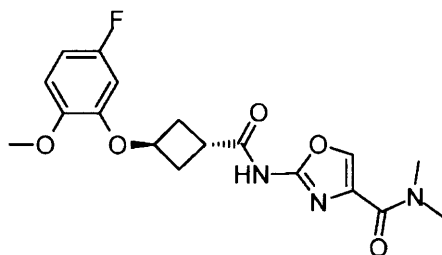
【1344】

実施例158

50

2-((トランス)-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)-N,N-ジメチルオキサゾール-4-カルボキサミド

【化651】



10

【1345】

2-((トランス)-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド)オキサゾール-4-カルボン酸(中間体75)(30mg、0.086mmol)のDMF(2mL)溶液に、HATU(39mg、0.10mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.03mL、0.2mmol)を加えた。5分後、ジメチルアミン(0.05mL、0.1mmol)を加え、この混合物を2時間攪拌し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を黄褐色固体として得た(2mg、6%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 2.45-2.56 (m, 2 H), 2.72-2.84 (m, 2 H), 3.04-3.16 (m, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.81-4.90 (m, 1 H), 6.54-6.66 (m, 2 H), 6.86-6.96 (m, 1 H), 8.07 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 378。

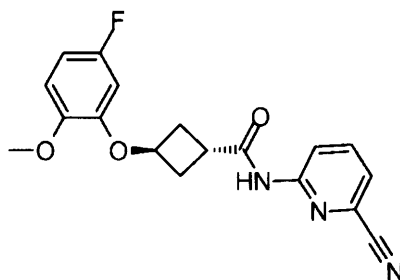
20

【1346】

実施例159

(トランス)-N-(6-シアノピリジン-2-イル)-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化652】



30

【1347】

(トランス)-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体69)(80mg、0.33mmol)のDMF(4mL)溶液に、HATU(152mg、0.400mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.12mL、0.66mmol)を加えた。1時間後、6-アミノピコリノニトリル(59.5mg、0.500mmol)を加え、この混合物を18時間攪拌し、水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を淡黄褐色固体として得た(9mg、8%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 2.41-2.52 (m, 2 H), 2.66-2.77 (m, 2 H), 3.30-3.38 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.78-4.90 (m, 1 H), 6.54-6.65 (m, 2 H), 6.89-6.96 (m, 1 H), 7.83 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.35-8.42 (m, 1 H), 8.85 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 342。

40

【1348】

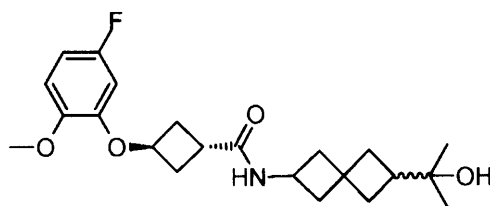
実施例160

ラセミ(トランス)-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)シクロブタン

50

カルボキサミド

【化 6 5 3】



【1 3 4 9】

10

(トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 6 9) (50 mg、0.21 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、HATU (95 mg、0.25 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL、0.4 mmol) を加えた。5 分後、2 - (6 - アミノスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール (中間体 4 3) (42 mg、0.25 mmol) を加え、この混合物を 2 時間攪拌し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を淡黄色固体として得た (31 mg、38%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (d, J = 4 Hz, 6 H), 1.70-2.08 (m, 6 H), 2.15-2.38 (m, 2 H), 2.40-2.61 (m, 3 H), 2.66-2.80 (m, 2 H), 2.85-2.96 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.22-4.39 (m, 1 H), 4.86-5.0 (m, 1 H), 5.58 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 10 Hz, 1 H), 6.59 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6.74-6.84 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 392。

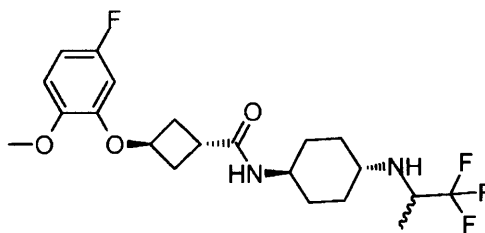
20

【1 3 5 0】

実施例 1 6 1

ラセミ (トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - ((1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド

【化 6 5 4】



30

【1 3 5 1】

(トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 6 9) (40 mg、0.17 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、HATU (76 mg、0.20 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.09 mL、0.5 mmol) を加えた。5 分後、(トランス) - N1 - ((1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) シクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン二塩酸塩 (中間体 7 6) (47 mg、0.17 mmol) を加え、この混合物を 2 時間攪拌し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を淡黄色固体として得た (42 mg、58%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.16-1.30 (m, 7 H), 1.87-2.01 (m, 4 H), 2.34-2.41 (m, 2 H), 2.54-2.65 (m, 3 H), 3.06-3.11 (m, 1 H), 3.29-3.34 (m, 1 H), 3.57-3.68 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 4.84-4.90 (m, 1 H), 6.54-6.64 (m, 2 H), 6.83-6.84 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 433。

40

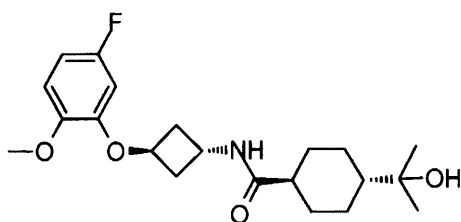
【1 3 5 2】

実施例 1 6 2

(トランス) - N - ((トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブチル) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキサンカルボキサミド

50

ド
【化 6 5 5】



【1 3 5 3】

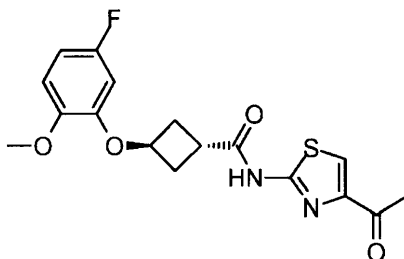
(トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキサンカルボン酸 (中間体 78) (60 mg、0.32 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、HATU (147 mg、0.387 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL、0.77 mmol) を加えた。5 分後、(トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンアミン塩酸塩 (中間体 77) (96 mg、0.39 mmol) を加え、この混合物を 2 時間攪拌し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (99 mg、81%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.01-1.14 (m, 2 H), 1.14 (s, 6 H), 1.30 (d, J = 12 Hz, 1 H), 1.46 (dd, J = 12, 3 Hz, 2 H), 1.83-1.95 (m, 4 H), 2.06-2.15 (m, 1 H), 2.36-2.46 (m, 2 H), 2.48-2.61 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.43 (t, J = 6 Hz, 1 H), 4.78-4.85 (m, 1 H), 6.53 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 6.61 (td, J = 9, 3 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 380。

【1 3 5 4】

実施例 1 6 3

(トランス) - N - (4 - アセチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 6 5 6】



【1 3 5 5】

(トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 69) (100 mg、0.416 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (190 mg、0.500 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.22 mL、1.2 mmol) を加えた。5 分後、1 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) エタノン (65 mg、0.46 mmol) を加え、この混合物を 12 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0% ~ 100% EtOAc : EtOH (3 : 1) の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (108 mg、64%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.22-2.40 (m, 2 H), 2.37 (m, 3 H), 2.67-2.81 (m, 2 H), 3.39 (d, J = 5 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 4.81 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.61-6.70 (m, 2 H), 6.93 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 12.44 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 365。

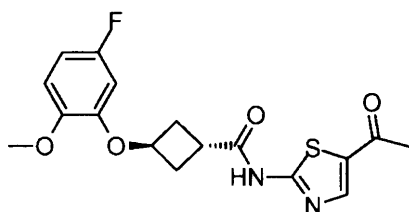
【1 3 5 6】

実施例 1 6 4

(トランス) - N - (5 - アセチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (5 - フルオロ - 2 -

メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 6 5 7】



【1 3 5 7】

10

(トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 6 9) (1 0 0 m g、0 . 4 1 6 m m o l) の D M F (5 m L) 溶液に、H A T U (1 9 0 m g、0 . 5 0 0 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 2 m L、1 . 2 m m o l) を加えた。5 分後、1 - (2 - アミノチアゾール - 5 - イル) エタノン (5 9 m g、0 . 4 2 m m o l) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水で急冷し、E t O A c で抽出し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c : E t O H (3 : 1) の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (6 5 m g、4 2 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.29-2.35 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.72 (ddd, J = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.35-3.42 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 4.74-4.83 (m, 1 H), 6.59-6.67 (m, 2 H), 6.93 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 12.55 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 365.

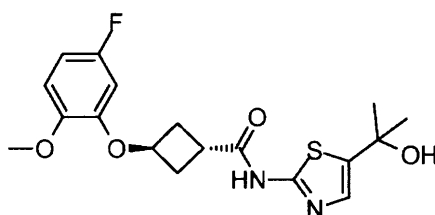
20

【1 3 5 8】

実施例 1 6 5

(トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - N - (5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 6 5 8】



30

【1 3 5 9】

(トランス) - N - (5 - アセチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド (実施例 1 6 4) (3 3 m g、0 . 0 9 1 m m o l) を 0 °C にて T H F (5 m L) 中で攪拌し、ジエチルエーテル中、臭化メチルマグネシウムの 3 . 0 M 溶液 (0 . 0 6 m L、0 . 2 m m o l) を加えた。この反応物を 1 時間攪拌し、飽和 N H ₄ C l 水溶液で急冷し、E t O A c で抽出し、有機抽出液を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c : E t O H (3 : 1) の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (2 5 m g、6 6 %) を得た。¹H NMR (CD₃OD) δ 1.47 (s, 6 H), 2.25-2.39 (m, 2 H), 2.61-2.72 (m, 2 H), 3.31-3.40 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 4.79-4.83 (m, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 6.54-6.76 (m, 2 H), 6.93 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 11.87 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 381.

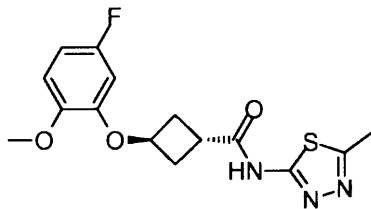
40

【1 3 6 0】

実施例 1 6 6

(トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - N - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 6 5 9】



【1361】

(トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 6 9) (50 mg、0.21 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、HATU (95 mg、0.25 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL、0.62 mmol) を加えた。5 分後、5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン (24 mg、0.21 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0% ~ 100% EtOAc : EtOH (3 : 1) の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (42 mg、60%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.25-2.39 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.70 (ddd, J = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.41 (dt, J = 10, 5 Hz, 1 H), 4.80 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.54-6.69 (m, 2 H), 6.93 (d, J = 9, 5 Hz, 1 H), 12.37 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 338。

10

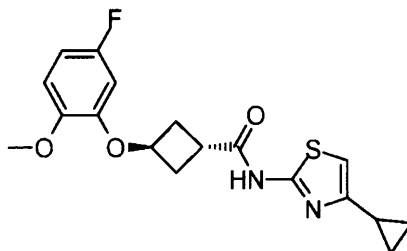
20

【1362】

実施例 167

(トランス) - N - (4 - シクロプロピルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 6 6 0】



30

【1363】

(トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 6 9) (50 mg、0.21 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、HATU (95 mg、0.25 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL、0.62 mmol) を加えた。5 分後、4 - シクロプロピルチアゾール - 2 - アミン (29 mg、0.21 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水で急冷した。生じた固体を濾取し、乾燥させ、標題化合物 (30 mg、38%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.65-0.71 (m, 2 H), 0.78-0.88 (m, 2 H), 1.91-1.99 (m, 1 H), 2.26-2.38 (m, 2 H), 2.59-2.75 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.31-3.39 (m, 1 H), 4.79 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.56-6.70 (m, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 6.93 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H), 12.02 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 363。

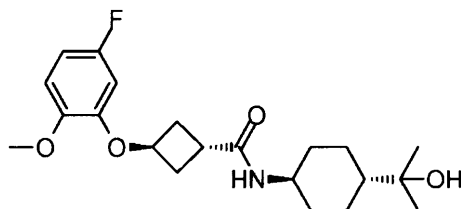
40

【1364】

実施例 168

(トランス) - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド

【化 6 6 1】



【1 3 6 5】

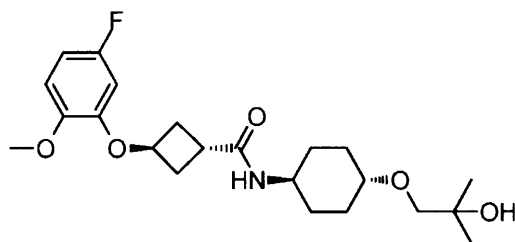
(トランス)－3－(5－フルオロ－2－メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体69)(100mg、0.416mmol)のDMF(5mL)溶液に、HATU(190mg、0.500mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.22mL、1.2mmol)を加えた。5分後、2－((トランス)－4－アミノシクロヘキシル)プロパン－2－オール(72mg、0.46mmol)を加え、この混合物を12時間攪拌し、水で急冷し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中0%～100%EtOAc:EtOH(3:1)の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(118mg、75%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.82-1.12 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.63-1.76 (m, 4 H), 2.12-2.21 (m, 2 H), 2.47-2.51 (m, 2 H), 2.89-3.00 (m, 1 H), 3.46-3.52 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.99 (s, 1 H), 4.76 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.45-6.51 (m, 1 H), 6.66 (td, J = 9, 3 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 380。

【1 3 6 6】

実施例 1 6 9

(トランス)－3－(5－フルオロ－2－メトキシフェノキシ)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロポキシ)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド

【化 6 6 2】



【1 3 6 7】

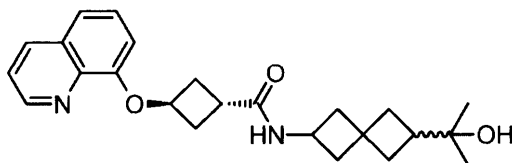
(トランス)－3－(5－フルオロ－2－メトキシフェノキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体69)(100mg、0.416mmol)のDMF(5mL)溶液に、HATU(198mg、0.520mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.22mL、1.2mmol)を加えた。5分後、1－((トランス)－4－アミノシクロヘキシル)オキシ)－2－メチルプロパン－2－オール(中間体23)(97mg、0.52mmol)を加え、この混合物を18時間攪拌し、水で急冷し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中0%～100%EtOAc:EtOH(3:1)の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(118mg、69%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.03 (s, 6 H), 1.10-1.22 (m, 4 H), 1.71-1.79 (m, 2 H), 1.89-1.96 (m, 2 H), 2.14-2.24 (m, 2 H), 2.50-2.56 (m, 2 H), 2.92-3.00 (m, 1 H), 3.12 (s, 2 H), 3.13-3.19 (m, 1 H), 3.45-3.54 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 4.18 (s, 1 H), 4.72-4.79 (m, 1 H), 6.51-6.58 (m, 1 H), 6.62-6.71 (m, 1 H), 6.87-6.95 (m, 1 H), 7.65-7.73 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 410。

【1368】

実施例170

ラセミ（トランス）－N－（6－（2－ヒドロキシプロパン－2－イル）スピロ〔3．3〕ヘプタン－2－イル）－3－（キノリン－8－イルオキシ）シクロブタンカルボキサミド

【化663】



10

【1369】

（トランス）－3－（5－フルオロ－2－メトキシフェノキシ）シクロブタンカルボン酸（中間体79）（50mg、0.21mmol）のDMF（2mL）溶液に、HATU（94mg、0.25mmol）およびN，N－ジイソプロピルエチルアミン（0.07mL、0.4mmol）を加えた。15分後、2－（6－アミノスピロ〔3．3〕ヘプタン－2－イル）プロパン－2－オール（中間体43）（42mg、0.25mmol）を加え、この混合物を2時間攪拌した後、半分取HPLC（改質剤としてNH₄OH）にロードし、標題化合物を淡黄色固体として得た（43mg、53%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 1.07（d, J = 5 Hz, 6 H），1.72-2.04（m, 6 H），2.16-2.26（m, 1 H），2.26-2.31（m, 1 H），2.48-2.58（m, 1 H），2.60-2.75（m, 2 H），2.83（ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H），2.93-3.02（m, 1 H），4.24-4.34（m, 1 H），5.19（t, J = 7 Hz, 1 H），5.59（d, J = 7 Hz, 1 H），6.89（dd, J = 7, 1 Hz, 1 H），7.35-7.46（m, 3 H），8.11（dd, J = 8, 2 Hz, 1 H），8.93（dd, J = 4, 2 Hz, 1 H）；LC-MS（LC-ES）M+H = 395。

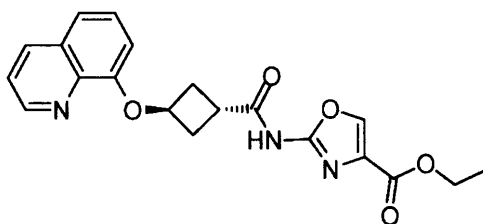
20

【1370】

実施例171

2－（（トランス）－3－（キノリン－8－イルオキシ）シクロブタンカルボキサミド）オキサゾール－4－カルボン酸エチル

【化664】



30

【1371】

（トランス）－3－（キノリン－8－イルオキシ）シクロブタンカルボン酸（中間体79）（400mg、1.64mmol）のDMF（15mL）溶液に、HATU（750mg、1.97mmol）およびN，N－ジイソプロピルエチルアミン（0.57mL、3.3mmol）を加えた。15分後、2－アミノオキサゾール－4－カルボン酸エチル（385mg、2.47mmol）を加え、2時間後、この混合物を半分取HPLC（改質剤としてNH₄OH）にロードし、標題化合物を白色として得た（95mg、15%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 1.36（t, J = 7 Hz, 3 H），2.75-2.88（m, 2 H），2.95-3.02（m, 2 H），3.50-3.60（m, 1 H），4.36（q, J = 7 Hz, 2 H），5.21（t, J = 7 Hz, 1 H），6.91（dd, J = 7, 2 Hz, 1 H），7.39-7.50（m, 3 H），8.05（s, 1 H），8.16（dd, J = 8, 2 Hz, 1 H），8.97（dd, J = 4, 2 Hz, 1 H）；LC-MS（LC-ES）M+H = 382。

40

【1372】

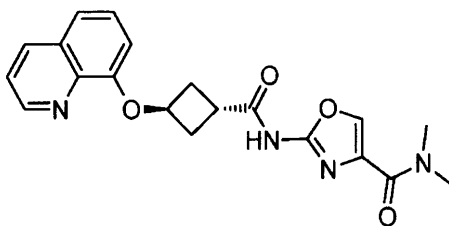
実施例172

N，N－ジメチル－2－（（トランス）－3－（キノリン－8－イルオキシ）シクロブタ

50

ンカルボキサミド) オキサゾール-4-カルボキサミド

【化665】



【1373】

2-((trans)-3-(キノリン-8-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)オキサゾール-4-カルボン酸(中間体80)(50mg、0.14mmol)のDMF(2mL)溶液に、HATU(65mg、0.17mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.05mL、0.3mmol)を加えた。5分後、ジメチルアミン(0.085mL、0.170mmol)を加え、この混合物を2時間攪拌した後、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を黄色泡沫固体として得た(10mg、19%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.66-2.79 (m, 2 H), 2.85-2.95 (m, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 3.41-3.57 (m, 1 H), 5.10-5.19 (m, 1 H), 7.02 (dd, J = 6, 3 Hz, 1 H), 7.48-7.52 (m, 2 H), 7.56 (dd, J = 8, 4 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.32 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.84 (d, J = 3 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 381.

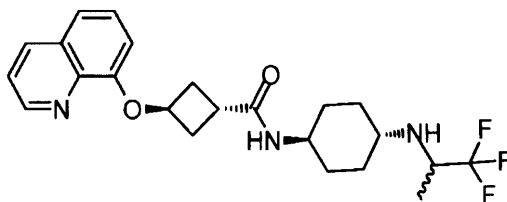
10

【1374】

実施例173

ラセミ((trans)-3-(キノリン-8-イルオキシ)-N-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド

【化666】



30

【1375】

((trans)-3-(キノリン-8-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体79)(70mg、0.29mmol)のDMF(3mL)溶液に、HATU(131mg、0.345mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.10mL、0.58mmol)を加えた。5分後、((trans)-N1-(4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン二塩酸塩(中間体76)(98mg、0.35mmol)を加え、この混合物を2時間攪拌した後、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を淡黄色固体として得た(73mg、58%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.07-1.34 (m, 7 H), 1.90-2.10 (m, 4 H), 2.55-2.77 (m, 3 H), 2.81-2.92 (m, 2 H), 2.94-3.09 (m, 1 H), 3.24 (dt, J = 14, 7 Hz, 1 H), 3.72-3.87 (m, 1 H), 5.19-5.31 (m, 3 H), 6.93 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.36-7.49 (m, 3 H), 8.15 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.97 (d, J = 3 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 436.

40

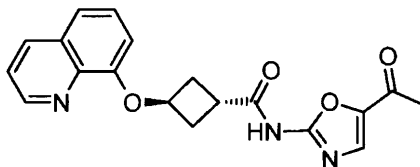
【1376】

実施例174

((trans)-N-(5-アセチルオキサゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド

50

【化 6 6 7】



【1 3 7 7】

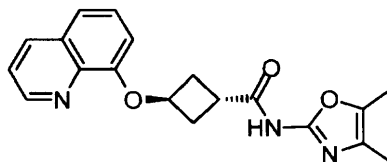
(トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体79)(30mg、0.12mmol)のDMF(1.5mL)溶液に、HATU(56mg、0.15mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.04mL、0.2mmol)を加えた。15分後、1-(2-アミノオキサゾール-5-イル)エタノン(19mg、0.15mmol)を加え、この混合物を2時間攪拌した後、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を白色固体として得た(7mg、15%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 2.44 (m, 3 H), 2.66-2.75 (m, 2 H), 2.89-2.96 (m, 2 H), 3.49 (d, J = 5 Hz, 1 H), 5.09-5.21 (m, 1 H), 6.95-7.03 (m, 1 H), 7.48-7.51 (m, 2 H), 7.55 (dd, J = 8, 4 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.31 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.83 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 352。

【1 3 7 8】

実施例 1 7 5

(トランス)－N－(4, 5-ジメチルオキサゾール-2-イル)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化 6 6 8】



【1 3 7 9】

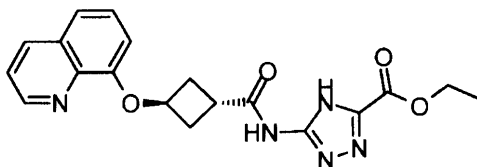
(トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体79)(40mg、0.16mmol)のDMF(1.5mL)溶液に、HATU(75mg、0.20mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.06mL、0.3mmol)を加えた。15分後、4, 5-ジメチルオキサゾール-2-アミン(22mg、0.20mmol)を加え、この混合物を2時間攪拌した後、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を黄褐色固体として得た(34mg、61%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.93 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.55-2.72 (m, 2 H), 2.85 (ddt, J = 10, 7, 3 Hz, 2 H), 3.14-3.31 (m, 1 H), 5.04-5.15 (m, 1 H), 6.74-6.79 (m, 1 H), 7.24-7.32 (m, 3 H), 8.01 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.82 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 338。

【1 3 8 0】

実施例 1 7 6

5-((トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)－4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エチル

【化 6 6 9】



【1381】

(トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体79)(40mg、0.16mmol)のDMF(1.5mL)溶液に、HATU(75mg、0.20mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.06mL、0.3mmol)を加えた。15分後、5-アミノ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチル(39mg、0.25mmol)を加え、この混合物を2時間攪拌した後、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を黄褐色固体として得た(32mg、51%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.40 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2.68-2.76 (m, 2 H), 2.92-2.99 (m, 2 H), 3.42-3.52 (m, 1 H), 4.41 (q, J = 7 Hz, 2 H), 5.23-5.28 (m, 1 H), 7.16-7.23 (m, 1 H), 7.64 (d, J = 5 Hz, 2 H), 7.73-7.80 (m, 1 H), 8.61-8.66 (m, 1 H), 8.92-8.96 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 382。

10

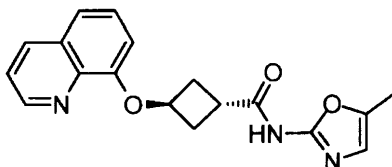
【1382】

実施例 177

(トランス)－N－(5-メチルオキサゾール-2-イル)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド

20

【化 6 7 0】



【1383】

(トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体79)(40mg、0.16mmol)のDMF(1.5mL)溶液に、HATU(75mg、0.20mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.06mL、0.3mmol)を加えた。15分後、5-メチルオキサゾール-2-アミン(24mg、0.25mmol)を加え、2時間後、この混合物を半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物を白色固体として得た(31mg、58%)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.27 (s, 3 H), 2.61-2.71 (m, 2 H), 2.82-2.92 (m, 2 H), 3.31-3.43 (m, 1 H), 5.09-5.18 (m, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.96-7.02 (m, 1 H), 7.42-7.50 (m, 2 H), 7.50-7.57 (m, 1 H), 8.39 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.78-8.84 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 324。

30

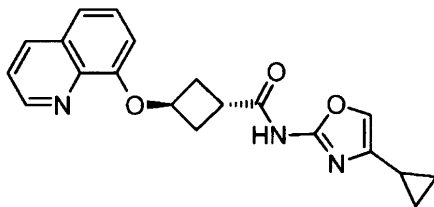
【1384】

実施例 178

(トランス)－N－(4-シクロプロピルオキサゾール-2-イル)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド

40

【化 6 7 1】



【1 3 8 5】

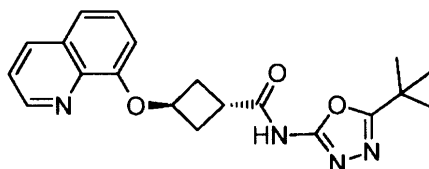
(トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 79) (50 mg、0.21 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に、HATU (94 mg、0.25 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL、0.4 mmol) を加えた。15 分後、4 - シクロプロピルオキサゾール - 2 - アミン (中間体 81) (31 mg、0.25 mmol) を加え、この混合物を 2 時間攪拌した後、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (31 mg、43%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.65-0.74 (m, 2 H), 0.79-0.87 (m, 2 H), 1.69-1.79 (m, 1 H), 2.70-2.79 (m, 2 H), 2.94-3.01 (m, 2 H), 3.45-3.51 (m, 1 H), 4.92-5.40 (m, 1 H), 5.14-5.24 (m, 1 H), 6.90 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.37-7.47 (m, 3 H), 8.14 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 8.91-8.97 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 350.

【1 3 8 6】

実施例 179

(トランス) - N - (5 - (tert - ブチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 6 7 2】



【1 3 8 7】

(トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 79) (40 mg、0.16 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に、HATU (75 mg、0.20 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL、0.3 mmol) を加えた。15 分後、5 - (tert - ブチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - アミン (35 mg、0.25 mmol) を加え、2 時間後に混合物を半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (35 mg、58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (s, 9 H), 2.67-2.77 (m, 2 H), 2.84 (td, J = 7, 4 Hz, 2 H), 3.39-3.51 (m, 1 H), 5.06-5.15 (m, 1 H), 5.73 (br s, 1 H), 6.79 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.23-7.32 (m, 3 H), 7.99 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.81 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 367.

【1 3 8 8】

実施例 180

ラセミ (トランス) - N - ((トランス) - 4 - ((1, 1 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

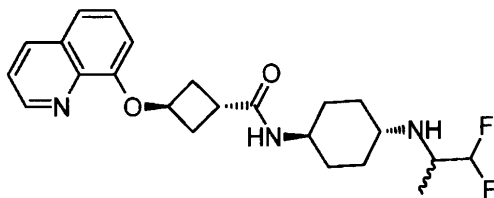
10

20

30

40

【化 6 7 3】



【1 3 8 9】

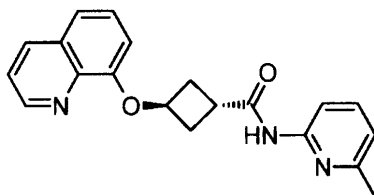
(トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 7 9) (50 mg、0.21 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、HATU (103 mg、0.271 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL、0.5 mmol) を加えた。15 分後、(トランス) - N1 - (1, 1 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) シクロヘキサン - 1, 4 - ジアミン (中間体 17) (65 mg、0.34 mmol) を加え、この混合物を 2 時間攪拌した後、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (94 mg、定量的)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.14-1.29 (m, 4 H), 1.90-1.99 (m, 2 H), 2.00-2.09 (m, 2 H), 2.54-2.61 (m, 1 H), 2.63-2.72 (m, 2 H), 2.78-2.89 (m, 2 H), 2.92-3.07 (m, 2 H), 3.72-3.84 (m, 1 H), 5.18-5.28 (m, 1 H), 5.32 (d, J = 8 Hz, 1 H), 5.59 (td, 56, 4 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.35-7.45 (m, 3 H), 8.12 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.94 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 418。

【1 3 9 0】

実施例 1 8 1

(トランス) - N - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 6 7 4】



【1 3 9 1】

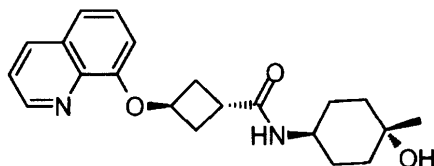
(トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 7 9) (51 mg、0.21 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、HATU (96 mg、0.25 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL、0.4 mmol) を加えた。15 分後、6 - メチルピリジン - 2 - アミン (34 mg、0.31 mmol) を加え、この混合物を 18 時間攪拌した後、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (44 mg、63%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.46 (s, 3 H), 2.75-2.82 (m, 2 H), 3.00 (ddd, J = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.23-3.34 (m, 1 H), 5.18-5.26 (m, 1 H), 6.90-6.94 (m, 2 H), 7.39-7.44 (m, 3 H), 7.62 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.86 (br s, 1 H), 8.06 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.11-8.15 (m, 1 H), 8.97 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 334。

【1 3 9 2】

実施例 1 8 2

(トランス) - N - ((トランス) - 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルシクロヘキシル) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 6 7 5】



【1 3 9 3】

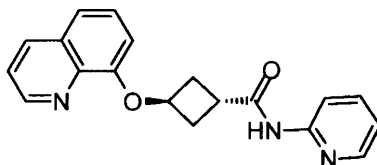
(トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体 7 9) (35 mg、0.14 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に、HATU (66 mg、0.17 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL、0.3 mmol) を加えた。15 分後、(トランス)－4－アミノ－1－メチルシクロヘキサノール(中間体 5 7) (30 mg、0.22 mmol) を加え、この混合物を 18 時間攪拌した後、半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (31 mg、61%)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.24 (s, 3 H), 1.36-1.7 (m, 2 H), 1.51-1.61 (m, 2 H), 1.62-1.72 (m, 2 H), 1.81-1.91 (m, 2 H), 2.55-2.65 (m, 2 H), 2.69-2.80 (m, 2 H), 3.19 (dq, $J = 10, 5$ Hz, 1 H), 3.78 (dt, $J = 9, 5$ Hz, 1 H), 5.13-5.19 (m, 1 H), 6.98 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 1 H), 7.43-7.49 (m, 2 H), 7.53 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1 H), 8.29 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 8.81 (dd, $J = 4, 2$ Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}+\text{H} = 355$ 。

【1 3 9 4】

実施例 1 8 3

(トランス)－N－(ピリジン－2－イル)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化 6 7 6】



【1 3 9 5】

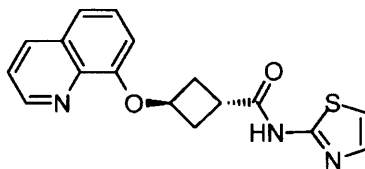
(トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体 7 9) (54 mg、0.22 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、HATU (101 mg、0.266 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL、0.4 mmol) を加えた。15 分後、ピリジン－2－アミン (31 mg、0.33 mmol) を加え、この混合物を 18 時間攪拌した後、半分取 HPLC (改質剤として NH_4OH) にロードし、標題化合物を白色固体として得た (46 mg、65%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.72-2.84 (m, 2 H), 2.92-3.02 (m, 2 H), 3.24-3.33 (m, 1 H), 5.18-5.27 (m, 1 H), 6.92 (dd, $J = 7, 1$ Hz, 1 H), 7.02-7.10 (m, 1 H), 7.39-7.49 (m, 2 H), 7.74 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.14 (dd, $J = 8, 1$ Hz, 1 H), 8.24-8.34 (m, 3 H), 8.96 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}+\text{H} = 320$ 。

【1 3 9 6】

実施例 1 8 4

トランス－3－(8-キノリニルオキシ)－N－1, 3-チアゾール－2-イルシクロブタンカルボキサミド

【化 6 7 7】



【1 3 9 7】

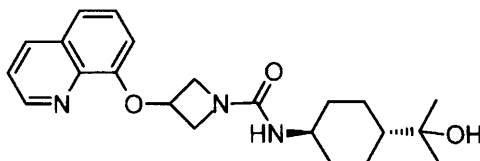
ジクロロメタン（3 mL）中、3-（キノリン-8-イルオキシ）シクロブタン-1-カルボン酸（中間体 79）（100 mg、0.411 mmol）および 2-アミノチアゾール（45 mg、0.449 mmol）の攪拌混合物に、HATU（190 mg、0.500 mmol）、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.075 mL、0.429 mmol）を加えた。得られた懸濁液を 70 時間攪拌し、水（1 mL）で希釈し、3 分間攪拌し、濾過して糊状固体を得た。この材料をジクロロメタン-ジエチルエーテルの混合物に移し、5 分間攪拌した。単離した固体を DMF（5 mL）に溶かし、230 nM で検出する、0.1% 水酸化アンモニウム改質剤を含有する 20%~95% アセトニトリル-水の勾配で溶出する逆相 HPLC（C18、6×0.9 mL 注入）により精製した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物（39 mg、29%）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.47-2.59 (m, 2 H), 2.83 (ddd, J = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.49 (dt, J = 10, 5 Hz, 1 H), 5.03-5.14 (m, 1 H), 7.01 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.41-7.61 (m, 4 H), 8.32 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.88 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H), 12.17 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 326.

【1 3 9 8】

実施例 185

N-（（トランス）-4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロヘキシル）-3-（キノリン-8-イルオキシ）アゼチジン-1-カルボキサミド

【化 6 7 8】



【1 3 9 9】

DCM（2 mL）中、8-（アゼチジン-3-イルオキシ）キノリン二塩酸塩（中間体 82）（50 mg、0.18 mmol）の攪拌混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.13 mL、0.74 mmol）、次いで、（（トランス）-4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロヘキシル）カルバミン酸 4-ニトロフェニル（中間体 3）（60 mg、0.19 mmol）を加えた。この混合物を一晩攪拌し、1 N NaOH 水溶液に注ぎ、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 で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を、ヘキサン中 0%~75% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物（48 mg、68%）を淡桃色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.00 (s, 6 H), 1.00-1.20 (m, 5 H), 1.66-1.80 (m, 4 H), 3.20-3.28 (m, 1 H), 3.80-3.84 (m, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 4.27-4.32 (m, 2 H), 5.12-5.17 (m, 1 H), 6.14 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.44 (t, J = 6 Hz, 1 H), 7.51-7.56 (m, 2 H), 8.29-8.33 (m, 1 H), 8.83-8.87 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 384.

【1 4 0 0】

実施例 186

10

20

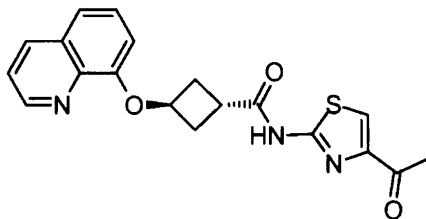
30

40

50

トランス-N-(4-アセチルチアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化679】



10

【1401】

(トランス)-3-(キノリン-8-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体79)(150mg、0.617mmol)のDMF(5mL)溶液に、HATU(281mg、0.740mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.32mL、1.9mmol)を加えた。5分後、1-(2-アミノチアゾール-4-イル)エタノン(96mg、0.68mmol)を加え、この混合物を12時間攪拌し、水で急冷し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%~100%EtOAc:EtOH(3:1)-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(133mg、53%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.41-2.55 (m, 5 H), 2.75-2.85 (m, 2 H), 3.40-3.51 (m, 1 H), 5.00-5.05 (m, 1 H), 6.98 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.18-7.22 (m, 1 H), 7.41-7.52 (m, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 8.29 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.85 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H), 12.50 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 368。

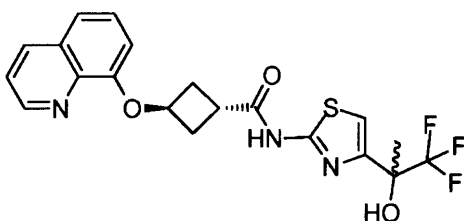
20

【1402】

実施例187

ラセミ(トランス)-3-(キノリン-8-イルオキシ)-N-(4-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化680】



30

【1403】

0℃で冷却したTHF(5mL)中、(トランス)-N-(4-アセチルチアゾール-2-イル)-3-(キノリン-8-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド(実施例186)(80mg、0.22mmol)およびフッ化セシウム(99mg、0.65mmol)の溶液に、トリメチル(トリフルオロメチル)シラン(0.06mL、0.4mmol)を加えた。この反応混合物を3時間室温に温め、THF中1N TBAFの溶液(0.218mL、0.218mmol)を加えた。30分後、この混合物を1N HCl水溶液に注ぎ、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%~100%EtOAc:EtOH(3:1)-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(25mg、26%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.51-2.59 (m, 2 H), 2.78-2.85 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.51-3.57 (m, 1 H), 5.01-5.08 (m, 1 H), 6.61-6.65 (m, 1 H), 6.95-7.01 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.48-7.58 (m, 2 H), 8.30 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.85 (dd, J = 4, 1 Hz, 1 H), 12.31 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 438。

40

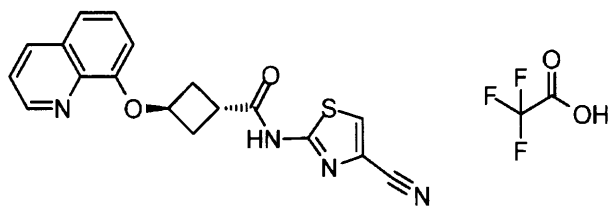
50

【1404】

実施例188

(トランス) - N - (4-シアノチアゾール-2-イル) - 3 - (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩

【化681】



10

【1405】

(トランス) - 3 - (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体79) (150 mg、0.617 mmol) のDMF (5 mL) 溶液に、HATU (281 mg、0.740 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.32 mL、1.9 mmol) を加えた。5分後、2-アミノチアゾール-4-カルボニトリル (85 mg、0.68 mmol) を加え、この混合物を12時間攪拌し、水で急冷し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、10%~100%アセトニトリル-水 (TFA添加) の勾配で溶出する逆相シリカゲルで精製し、標題化合物 (46 mg、14%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.49-2.58 (m, 2 H), 2.79-2.89 (m, 2 H), 3.65-3.75 (m, 1 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 7.04-7.10 (m, 1 H), 7.48-7.60 (m, 2 H), 7.63-7.71 (m, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.45-8.54 (m, 1 H), 8.91-8.95 (m, 1 H), 12.60 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 351。

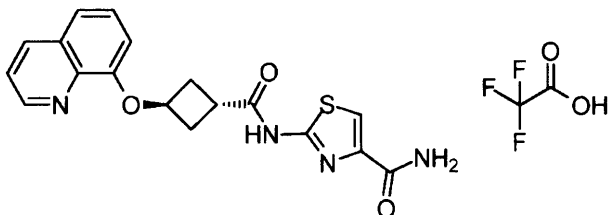
20

【1406】

実施例189

2 - ((トランス) - 3 - (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) チアゾール-4-カルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩

【化682】



30

【1407】

DMSO (0.500 mL) およびエタノール (2 mL) 中、(トランス) - N - (4-シアノチアゾール-2-イル) - 3 - (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド (実施例188) (46 mg、0.13 mmol) の溶液を、1 N NaOH水溶液 (0.13 mL、0.13 mmol) およびH₂O₂ (0.01 mL、0.1 mmol) で処理した。1時間後、この反応物を水で急冷し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、10%~100%アセトニトリル-水 (TFA添加) の勾配で溶出する逆相シリカゲルで精製し、標題化合物 (15 mg、23%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.54 (ddd, J = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.76-2.92 (m, 2 H), 3.45-3.55 (m, 1 H), 5.04-5.13 (m, 1 H), 7.12-7.18 (m, 1 H), 7.18-7.23 (m, 1 H), 7.52-7.65 (m, 2 H), 7.71-7.79 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.65 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.99 (dd, J = 4, 1 Hz, 1 H), 12.33 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 369。

40

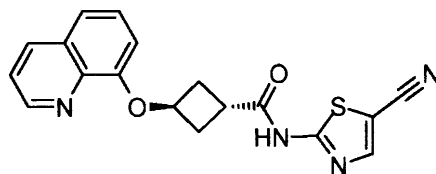
【1408】

実施例190

50

(トランス) -N-(5-シアノチアゾール-2-イル) -3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化683】



【1409】

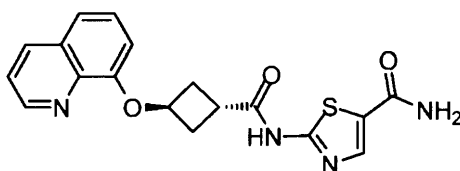
(トランス) -3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体79) (53 mg、0.22 mmol) のDMF (4 mL) 溶液に、HATU (99 mg、0.26 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL、0.65 mmol) を加えた。5分後、2-アミノチアゾール-5-カルボニトリル (30 mg、0.24 mmol) を加え、この混合物を12時間攪拌し、水で急冷し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%~100% EtOAc : EtOH (3:1) -ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (59 mg、54%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.52-2.64 (m, 2 H), 2.79-2.89 (m, 2 H), 3.45-3.54 (m, 1 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 7.01 (dd, J = 7, 1 Hz, 1 H), 7.42-7.54 (m, 2 H), 8.11-8.18 (m, 1 H), 8.32 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.87 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H), 13.01 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 351.

【1410】

実施例191

2-((トランス) -3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) チアゾール-5-カルボキサミド

【化684】



【1411】

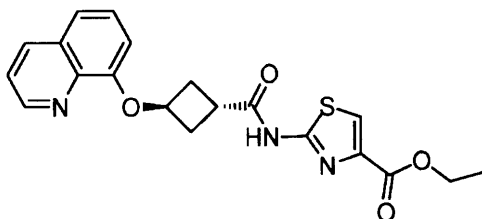
DMSO (0.500 mL) およびエタノール (2 mL) 中、(トランス) -N-(5-シアノチアゾール-2-イル) -3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド (実施例190) (37 mg、0.11 mmol) の溶液を、1 N NaOH 水溶液 (0.11 mL、0.11 mmol) およびH₂O₂ (0.01 mL、0.1 mmol) で処理した。1時間後、この反応物を飽和NH₄Cl水溶液で急冷し、生じた沈澱を濾取し、標題化合物 (12 mg、30%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.48-2.55 (m, 2 H), 2.85 (qd, J = 7, 4 Hz, 2 H), 3.41-3.52 (m, 1 H), 5.07-5.15 (m, 1 H), 7.21 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.38-7.48 (m, 1 H), 7.62-7.74 (m, 2 H), 7.81 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7.91-7.98 (m, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.71 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.01 (d, J = 4 Hz, 1 H), 12.38 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 369.

【1412】

実施例192

2-((トランス) -3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド) チアゾール-4-カルボン酸エチル

【化 6 8 5】



【1 4 1 3】

(トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体 79) (210 mg、0.863 mmol) の DMF (8 mL) 溶液に、HATU (394 mg、1.04 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.45 mL、2.6 mmol) を加えた。5 分後、2-アミノチアゾール－4-カルボン酸エチル (164 mg、0.950 mmol) を加え、この混合物を 12 時間攪拌し、水で急冷し、生じた沈澱を濾取し、標題化合物 (260 mg、72%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.16-1.29 (m, 3 H), 2.40-2.51 (m, 2 H), 2.75-2.82 (m, 2 H), 3.39-3.49 (m, 1 H), 4.25 (q, J = 7 Hz, 2 H), 5.02-5.11 (m, 1 H), 6.98 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.42-7.56 (m, 3 H), 8.05 (s, 1 H), 8.29 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.85 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H), 12.59 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 398。

10

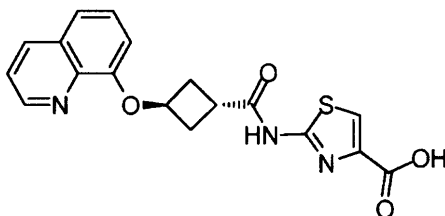
【1 4 1 4】

20

実施例 1 9 3

2－((トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)チアゾール－4-カルボン酸

【化 6 8 6】



30

【1 4 1 5】

THF (20 mL) 中、2－((トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)チアゾール－4-カルボン酸エチル (実施例 1 9 2) (0.260 g、0.654 mmol) の溶液に、水 (10 mL) 中、水酸化リチウム (0.047 g、2.0 mmol) を加えた。3 時間後、飽和クエン酸水溶液を用いて pH を 4 に調整し、水相を酢酸エチル (3×) で抽出した。合わせた有機液を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%～100% EtOAc : EtOH (3 : 1)－ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物を得た (280 mg、定量的)。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.40-2.49 (m, 2 H), 2.79-2.85 (m, 2 H), 3.39-3.45 (m, 1 H), 5.02-5.08 (m, 1 H), 6.96-7.00 (m, 1 H), 7.46-7.52 (m, 3 H), 7.98 (s, 1 H), 8.28-8.34 (m, 1 H), 8.84-8.87 (m, 1 H), 12.20-12.45 (br s, 1 H), 12.50 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 370。

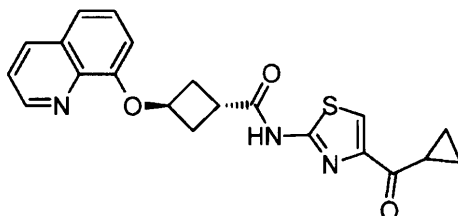
40

【1 4 1 6】

実施例 1 9 4

(トランス)－N－(4－(シクロプロパンカルボニル)チアゾール－2－イル)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化 6 8 7】



【1 4 1 7】

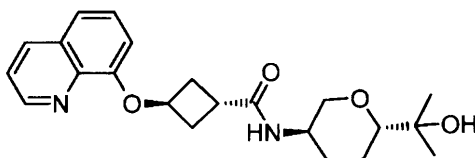
0℃で、THF（2 mL）中、N-メトキシ-N-メチル-2-（（トランス）-3-（キノリン-8-イルオキシ）シクロブタンカルボキサミド）チアゾール-4-カルボキサミド（中間体83）（34 mg、0.082 mmol）に、2-メチルTHF中、臭化シクロプロピルマグネシウムの1.0 M溶液（0.12 mL、0.25 mmol）を加えた。1時間後、この反応物を室温に温め、飽和NH₄Cl水溶液で急冷し、EtOAcで抽出した（3×）。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中0%～100% EtOAc：EtOH（3：1）の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させ、真空中に置き、標題化合物（10 mg、24%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 0.90-1.02（m, 4 H）, 2.57（ddd, J = 13, 10, 6 Hz, 2 H）, 2.78-3.00（m, 3 H）, 3.42-3.51（m, 1 H）, 5.09-5.20（m, 1 H）, 7.21（d, J = 7 Hz, 1 H）, 7.59-7.70（m, 2 H）, 7.81（dd, J = 8, 5 Hz, 1 H）, 8.12（s, 1 H）, 8.72（d, J = 8 Hz, 1 H）, 9.01-9.09（m, 1 H）, 12.52（s, 1 H）; LC-MS（LC-ES）M+H = 394。

【1 4 1 8】

実施例 1 9 5

ラセミ（トランス）-N-（（トランス）-6-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）-3-（キノリン-8-イルオキシ）シクロブタンカルボキサミド

【化 6 8 8】



【1 4 1 9】

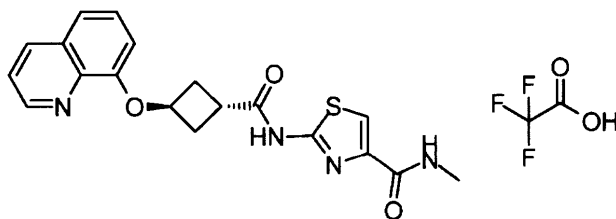
（トランス）-3-（キノリン-8-イルオキシ）シクロブタンカルボン酸（中間体79）（62 mg、0.26 mmol）のDMF（4 mL）溶液に、HATU（117 mg、0.307 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.13 mL、0.77 mmol）を加えた。5分後、2-（（トランス）-5-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）プロパン-2-オール（中間体34）（45 mg、0.28 mmol）を加え、この混合物を12時間攪拌し、水で急冷し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%～100% EtOAc：EtOH（3：1）-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（10 mg、10%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 0.71-0.82（m, 2 H）, 0.98-1.05（m, 6 H）, 1.19-1.24（m, 1 H）, 1.33（d, J = 9 Hz, 2 H）, 2.29-2.42（m, 2 H）, 2.63（dd, J = 6, 4 Hz, 2 H）, 2.85-2.95（m, 2 H）, 2.98-3.09（m, 1 H）, 3.80-3.88（m, 1 H）, 4.95-5.05（m, 1 H）, 6.92（dd, J = 7, 2 Hz, 1 H）, 7.46-7.51（m, 2 H）, 7.51-7.55（m, 1 H）, 7.72（d, J = 8 Hz, 1 H）, 8.28（dd, J = 8, 2 Hz, 1 H）, 8.83（dd, J = 4, 2 Hz, 1 H）; LC-MS（LC-ES）M+H = 385。

【1 4 2 0】

実施例 1 9 6

N-メチル-2-((トランス)-3-(キノリン-8-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)チアゾール-4-カルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩

【化689】



10

【1421】

2-((トランス)-3-(キノリン-8-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)チアゾール-4-カルボン酸(実施例193)(80mg、0.22mmol)のDMF(5mL)溶液に、HATU(99mg、0.26mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.11mL、0.65mmol)を加えた。5分後、THF中2Mのメチルアミン(0.54mL、1.1mmol)を加え、この混合物を12時間攪拌し、水で急冷し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、10%~100%アセトニトリル-水(TFA添加)の勾配で溶出する逆相シリカゲルで精製し、標題化合物(15mg、13%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.52-2.61 (m, 2 H), 2.80 (m, 3 H), 2.82-2.95 (m, 2 H), 3.45-3.58 (m, 1 H), 5.11-5.21 (m, 1 H), 7.23 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.60-7.70 (m, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.78-7.90 (m, 2 H), 8.73 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.04 (dd, J = 5, 2 Hz, 1 H), 12.29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 383.

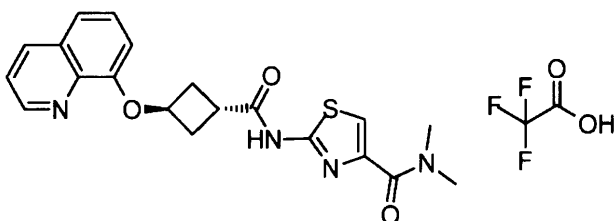
20

【1422】

実施例197

N,N-ジメチル-2-((トランス)-3-(キノリン-8-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)チアゾール-4-カルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩

【化690】



30

【1423】

2-((トランス)-3-(キノリン-8-イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)チアゾール-4-カルボン酸(実施例193)(80mg、0.22mmol)のDMF(5mL)溶液に、HATU(99mg、0.26mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.11mL、0.65mmol)を加えた。5分後、THF中2Mのジメチルアミン(0.54mL、1.1mmol)を加え、この混合物を12時間攪拌し、水で急冷し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、10%~100%アセトニトリル-水(TFA添加)の勾配で溶出する逆相シリカゲルで精製し、標題化合物(15mg、13%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.45-2.52 (m, 2 H), 2.76-2.82 (m, 2 H), 2.95 (br s, 3 H), 3.09 (br s, 3 H), 5.03-5.12 (m, 1 H), 7.04 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.45-7.56 (m, 3 H), 7.58-7.63 (m, 1 H), 8.40 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.89 (d, J = 4 Hz, 1 H), 12.32 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 397.

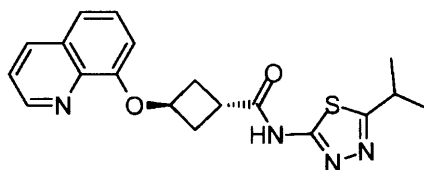
40

【1424】

実施例198

50

(トランス) -N-(5-イソプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド
【化691】



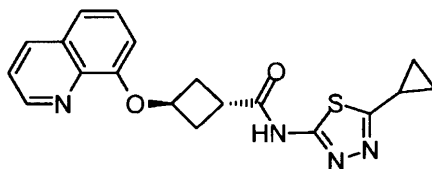
【1425】

(トランス) -3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体79) (50 mg、0.21 mmol) のDMF (4 mL) 溶液に、HATU (94 mg、0.25 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL、0.62 mmol) を加えた。5分後、5-イソプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン (35 mg、0.25 mmol) を加え、この混合物を3時間攪拌し、水で急冷し、生じた沈澱を濾取し、標題化合物 (53 mg、67%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.33 (d, J = 7 Hz, 6 H), 2.48-2.58 (m, 2 H), 2.76-2.85 (m, 2 H), 3.25-3.31 (m, 1 H), 3.41-3.51 (m, 1 H), 5.01-5.04 (m, 1 H), 6.97 (dd, J = 7, 1 Hz, 1 H), 7.38-7.52 (m, 3 H), 8.29 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.85 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H), 12.45 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 369。

【1426】

実施例199

(トランス) -N-(5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) -3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド
【化692】



【1427】

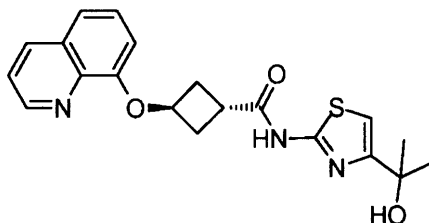
(トランス) -3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体79) (50 mg、0.21 mmol) のDMF (4 mL) 溶液に、HATU (94 mg、0.25 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL、0.62 mmol) を加えた。5分後、5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン (35 mg、0.25 mmol) を加え、この混合物を3時間攪拌し、水で急冷し、生じた沈澱を濾取し、標題化合物 (41 mg、54%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.89-1.01 (m, 2 H), 1.08-1.15 (m, 2 H), 2.34-2.40 (m, 1 H), 2.48-2.53 (m, 2 H), 2.71-2.82 (m, 2 H), 3.43-3.50 (m, 1 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 6.96 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.41-7.55 (m, 3 H), 8.29 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.85 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H), 12.43 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 367。

【1428】

実施例200

(トランス) -N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チアジアゾール-2-イル) -3-(キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 6 9 3】



【1 4 2 9】

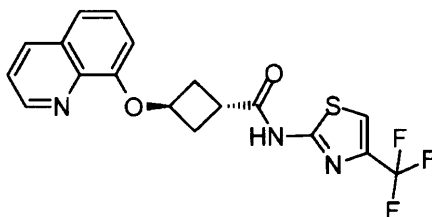
0℃に冷却したTHF（5 mL）中、（トランス）－N－（4－アセチルチアゾール－2－イル）－3－（キノリン－8－イルオキシ）シクロブタンカルボキサミド（実施例186）（57 mg、0.16 mmol）の溶液に、エーテル中3 Mの臭化メチルマグネシウム（0.10 mL、0.31 mmol）を加えた。1時間後、この混合物を飽和NH₄Cl水溶液に注ぎ、EtOAc（3×）で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%～100% EtOAc：EtOH（3：1）－ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（18 mg、29%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 1.39（s, 6 H）, 2.39-2.46（m, 2 H）, 2.72-2.79（m, 2 H）, 3.35-3.46（m, 1 H）, 5.01（s, 1 H）, 5.02-5.10（m, 1 H）, 6.86（s, 1 H）, 6.97（dd, J = 7, 2 Hz, 1 H）, 7.41-7.56（m, 3 H）, 8.29（dd, J = 8, 2 Hz, 1 H）, 8.85（dd, J = 4, 2 Hz, 1 H）, 12.64（s, 1 H）; LC-MS（LC-ES）M+H = 384。

【1 4 3 0】

実施例 2 0 1

（トランス）－3－（キノリン－8－イルオキシ）－N－（4－（トリフルオロメチル）チアゾール－2－イル）シクロブタンカルボキサミド

【化 6 9 4】



【1 4 3 1】

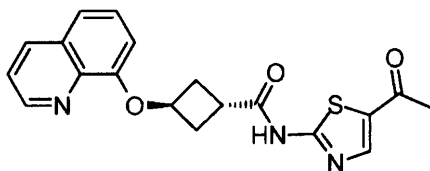
（トランス）－3－（キノリン－8－イルオキシ）シクロブタンカルボン酸（中間体79）（100 mg、0.411 mmol）のDMF（4 mL）溶液に、HATU（188 mg、0.493 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.22 mL、1.2 mmol）を加えた。5分後、4－（トリフルオロメチル）チアゾール－2－アミン（83 mg、0.49 mmol）を加え、この混合物を3時間攪拌し、水で急冷し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%～100% EtOAc：EtOH（3：1）－ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（20 mg、10%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 2.48-2.55（m, 2 H）, 2.69-2.81（m, 2 H）, 3.42-3.50（m, 1 H）, 4.89-5.09（m, 1 H）, 6.92-7.02（m, 1 H）, 7.41-7.66（m, 4 H）, 8.28-8.35（m, 1 H）, 8.84-8.88（m, 1 H）, 12.65（s, 1 H）; LC-MS（LC-ES）M+H = 394。

【1 4 3 2】

実施例 2 0 2

（トランス）－N－（5－アセチルチアゾール－2－イル）－3－（キノリン－8－イルオキシ）シクロブタンカルボキサミド

【化 6 9 5】



【1 4 3 3】

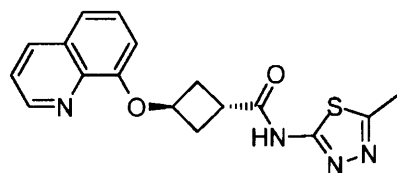
(トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 7 9) (100 mg、0.411 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (188 mg、0.493 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.22 mL、1.2 mmol) を加えた。5 分後、1 - (2 - アミノチアゾール - 5 - イル) エタノン (70 mg、0.49 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルで精製し、0% ~ 100% EtOAc : EtOH (3 : 1) - ヘキサンの勾配で溶出する標題化合物 (75 mg、38%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.31 (s, 3 H), 2.42-2.52 (m, 2 H), 2.78-2.85 (m, 2 H), 3.45-3.55 (m, 1 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 6.94-7.00 (m, 1 H), 7.41-7.59 (m, 3 H), 7.91-7.99 (m, 1 H), 8.26-8.31 (m, 1 H), 8.85 (br s, 1 H), 12.60 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 368。

【1 4 3 4】

実施例 203

(トランス) - N - (5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 6 9 6】



【1 4 3 5】

(トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 7 9) (45 mg、0.19 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (84 mg、0.22 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL、0.6 mmol) を加えた。5 分後、5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン (26 mg、0.22 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0% ~ 100% EtOAc : EtOH (3 : 1) - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (30 mg、46%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.41-2.49 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.72-2.83 (m, 2 H), 3.41-3.51 (m, 1 H), 4.98-5.03 (m, 1 H), 6.97 (d, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.41-7.51 (m, 3 H), 8.29 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.85 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H), 12.41 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 341。

【1 4 3 6】

実施例 204

(トランス) - N - (5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) チアゾール - 2 - イル) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

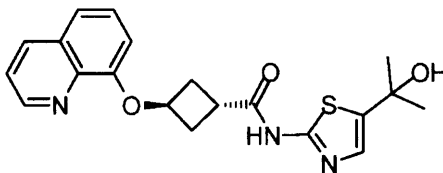
10

20

30

40

【化 6 9 7】



【1 4 3 7】

(トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体79)(45mg、0.19mmol)のDMF(4mL)溶液に、HATU(84mg、0.22mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.1mL、0.6mmol)を加えた。5分後、2-(2-アミノチアゾール-5-イル)プロパン-2-オール(中間体84)(35mg、0.22mmol)を加え、この混合物を3時間攪拌し、水で急冷し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%~100%EtOAc:EtOH(3:1)－ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(27mg、37%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.48 (s, 6 H), 2.43-2.53 (m, 2 H), 2.71-2.80 (m, 2 H), 3.38-3.47 (m, 1 H), 5.02-5.08 (m, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 6.97 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.41-7.54 (m, 3 H), 8.29 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.85 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H), 11.92 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 384.

10

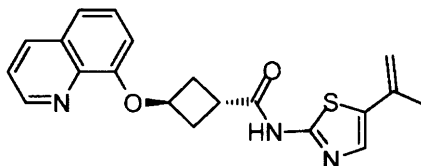
【1 4 3 8】

20

実施例 2 0 5

(トランス)－N－(5-(プロパー1-エン-2-イル)チアゾール-2-イル)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化 6 9 8】



30

【1 4 3 9】

(トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体79)(40mg、0.16mmol)のDMF(2mL)溶液に、HATU(75mg、0.20mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.17mL、1.0mmol)を加えた。5分後、5-(プロパー1-エン-2-イル)チアゾール-2-アミン、トリフルオロ酢酸塩(中間体85)(50mg、0.20mmol)を加え、この混合物を3時間攪拌し、水で急冷し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%~100%EtOAc:EtOH(3:1)－ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(31mg、49%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.06 (s, 3 H), 2.41-2.53 (m, 2 H), 2.79 (ddd, J = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.45 (dd, J = 10, 5 Hz, 1 H), 4.96 (s, 1 H), 5.01-5.11 (m, 1 H), 5.18 (s, 1 H), 6.97 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.41-7.61 (m, 4 H), 8.29 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.84 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H), 12.16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 366.

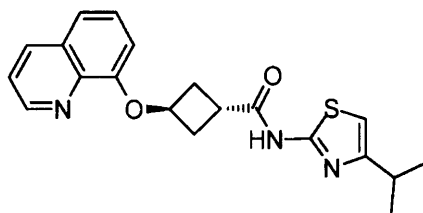
40

【1 4 4 0】

実施例 2 0 6

(トランス)－N－(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化 6 9 9】



【1 4 4 1】

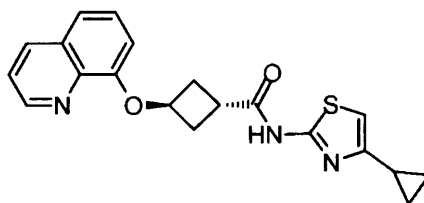
(トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体79)(80mg、0.33mmol)のDMF(4mL)溶液に、HATU(150mg、0.395mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.17mL、1.0mmol)を加えた。5分後、4-イソプロピルチアゾール－2－アミン(56.1mg、0.395mmol)を加え、この混合物を3時間攪拌し、水で急冷し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%～100%EtOAc:EtOH(3:1)－ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(55mg、41%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.19 (d, J = 7 Hz, 6 H), 2.39-2.51 (m, 2 H), 2.71-2.79 (m, 2 H), 2.87 (q, J = 7 Hz, 1 H), 3.38-3.48 (m, 1 H), 4.95-5.03 (m, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.97 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.42-7.54 (m, 3 H), 8.29 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.85 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H), 12.11 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 368.

【1 4 4 2】

実施例 2 0 7

(トランス)－N－(4-シクロプロピルチアゾール－2－イル)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化 7 0 0】



【1 4 4 3】

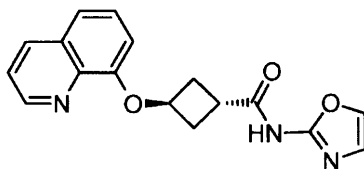
(トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体79)(80mg、0.33mmol)のDMF(4mL)溶液に、HATU(150mg、0.395mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.17mL、1.0mmol)を加えた。5分後、4-シクロプロピルチアゾール－2－アミン(55.3mg、0.395mmol)を加え、この混合物を3時間攪拌し、水で急冷し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%～100%EtOAc:EtOH(3:1)－ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(25mg、21%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.63-0.71 (m, 2 H), 0.82-0.90 (m, 2 H), 1.96-2.00 (m, 1 H), 2.41-2.51 (m, 2 H), 2.69-2.85 (m, 2 H), 3.39-3.45 (m, 1 H), 5.01-5.09 (m, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.96 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.41-7.56 (m, 3 H), 8.29 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.84 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H), 12.06 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 366.

【1 4 4 4】

実施例 2 0 8

(トランス)－N－(オキサゾール－2－イル)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化 7 0 1】



【1 4 4 5】

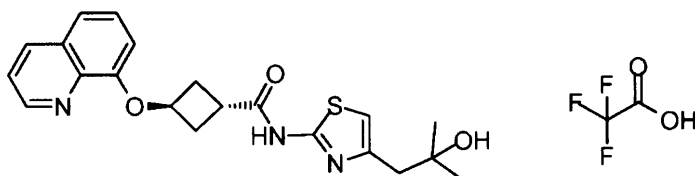
(トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体79)(80mg、0.33mmol)のDMF(4mL)溶液に、HATU(150mg、0.395mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.17mL、1.0mmol)を加えた。5分後、オキサゾール－2－アミン(33mg、0.40mmol)を加え、この混合物を3時間攪拌し、水で急冷し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%～100%EtOAc:EtOH(3:1)－ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(35mg、33%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.38-2.49 (m, 1 H), 2.72-2.83 (m, 2 H), 3.30-3.52 (m, 1 H), 4.89-5.04 (m, 1 H), 6.95 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.41-7.69 (m, 3 H), 7.85 (s, 1 H), 8.28 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 8.84 (dd, J = 4, 1 Hz, 1 H), 11.20 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 310。

【1 4 4 6】

実施例 2 0 9

(トランス)－N－(4－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル)チアゾール－2－イル)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

【化 7 0 2】



【1 4 4 7】

(トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体79)(80mg、0.33mmol)のDMF(3mL)溶液に、HATU(150mg、0.395mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.17mL、1.0mmol)を加えた。5分後、1-(2-アミノチアゾール－4－イル)－2-メチルプロパン－2-オール塩酸塩(中間体86)(82mg、0.40mmol)を加え、この混合物を3時間攪拌し、水で急冷し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%～100%EtOAc:EtOH(3:1)－ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製して不純な生成物を得、これを、10%～100%アセトニトリル－水(TFA添加)の勾配で溶出する逆相シリカゲルで精製し、標題化合物(20mg、11%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.08 (s, 6 H), 2.50-2.62 (m, 2 H), 2.68 (s, 2 H), 2.82 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.38-3.47 (m, 1 H), 5.09-5.18 (m, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 7.20 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.60-7.69 (m, 3 H), 7.81 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 8.71 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.01 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), 12.12 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 398。

【1 4 4 8】

実施例 2 1 0

(トランス)－N－(5－(ヒドロキシメチル)チアゾール－2－イル)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド

10

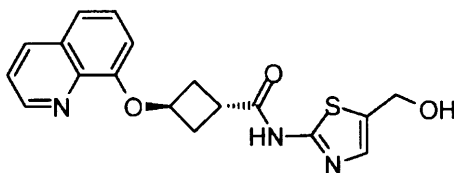
20

30

40

50

【化 7 0 3】



【1 4 4 9】

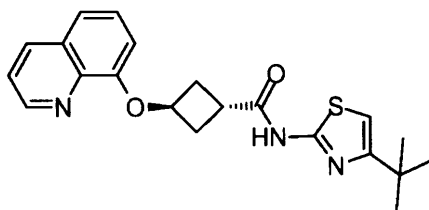
(トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 79) (80 mg、0.33 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (150 mg、0.395 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、1.0 mmol) を加えた。5 分後、(2 - アミノチアゾール - 5 - イル) メタノール (51.4 mg、0.395 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0% ~ 100% EtOAc : EtOH (3 : 1) - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (26 mg、21%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.39-2.51 (m, 2 H), 2.79 (qd, J = 7, 5 Hz, 2 H), 3.40-3.48 (m, 1 H), 4.57 (d, J = 5 Hz, 2 H), 5.00-5.10 (m, 1 H), 5.35 (t, J = 5 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.42-7.59 (m, 3 H), 8.29 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.84 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H), 12.00 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 356。

【1 4 5 0】

実施例 2 1 1

(トランス) - N - (4 - (tert - ブチル) チアゾール - 2 - イル) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 0 4】



【1 4 5 1】

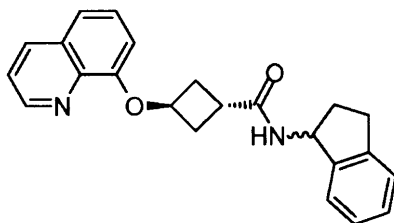
(トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 79) (80 mg、0.33 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (150 mg、0.395 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、1.0 mmol) を加えた。5 分後、4 - (tert - ブチル) チアゾール - 2 - アミン (62 mg、0.40 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0% ~ 100% EtOAc : EtOH (3 : 1) - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (48 mg、36%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.24 (s, 9 H), 2.36-2.50 (m, 2 H), 2.67-2.80 (m, 2 H), 3.38-3.45 (m, 1 H), 4.96-5.04 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.96 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.42-7.56 (m, 3 H), 8.29 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.84 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H), 12.12 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 382。

【1 4 5 2】

実施例 2 1 2

ラセミ (トランス) - N - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 0 5】



【1 4 5 3】

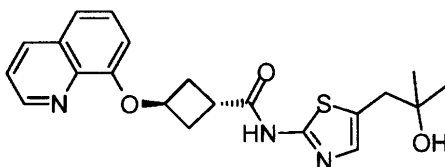
(トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 79) (80 mg、0.33 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、HATU (150 mg、0.395 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、1.0 mmol) を加えた。5 分後、1 - アミノインダン (0.05 mL、0.4 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0% ~ 100% EtOAc : EtOH (3 : 1) - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (48 mg、36%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.68-1.79 (m, 1 H), 2.31-2.45 (m, 3 H), 2.59-2.97 (m, 4 H), 3.05-3.12 (m, 1 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 5.29-5.35 (m, 1 H), 6.92-6.99 (m, 1 H), 7.12-7.22 (m, 4 H), 7.45-7.58 (m, 3 H), 8.21-8.30 (m, 2 H), 8.83 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 359。

【1 4 5 4】

実施例 2 1 3

(トランス) - N - (5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) チアゾール - 2 - イル) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 0 6】



【1 4 5 5】

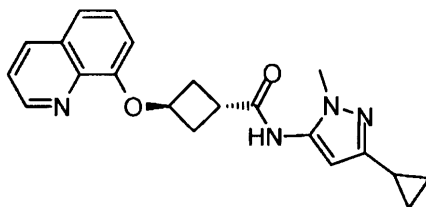
(トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 79) (24 mg、0.10 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、HATU (44 mg、0.12 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL、0.3 mmol) を加えた。5 分後、1 - (2 - アミノチアゾール - 5 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (中間体 87) (20 mg、0.12 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0% ~ 100% EtOAc : EtOH (3 : 1) - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (48 mg、36%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.07 (s, 6 H), 2.39-2.49 (m, 2 H), 2.71-2.83 (m, 4 H), 3.39-3.45 (m, 1 H), 4.53 (s, 1 H), 5.05-5.14 (m, 1 H), 6.97 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.44-7.55 (m, 3 H), 8.28 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.84 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H), 11.88 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 398。

【1 4 5 6】

実施例 2 1 4

(トランス) - N - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 0 7】



【1 4 5 7】

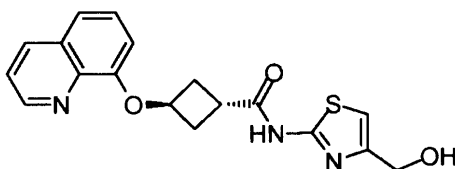
(トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体 7 9) (80 mg、0.33 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、HATU (150 mg、0.395 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、1.0 mmol) を加えた。5 分後、3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (54 mg、0.40 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%～100% EtOAc : EtOH (3 : 1)－ヘキサン の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (48 mg、36%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.45-0.53 (m, 2 H), 0.72-0.80 (m, 2 H), 1.74 (dd, J = 9, 4 Hz, 1 H), 2.39-2.54 (m, 2 H), 2.71-2.80 (m, 2 H), 3.02-3.15 (m, 3 H), 3.53-3.62 (m, 1 H), 4.99-5.09 (m, 1 H), 6.98 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.40-7.59 (m, 3 H), 8.13 (br s, 1 H), 8.33 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.85 (d, J = 3 Hz, 1 H), 9.86 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 361。

【1 4 5 8】

実施例 2 1 5

(トランス)－N－(4-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化 7 0 8】



【1 4 5 9】

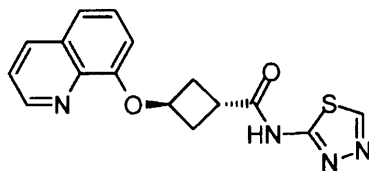
(トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体 7 9) (80 mg、0.33 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、HATU (150 mg、0.395 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、1.0 mmol) を加えた。5 分後、(2-アミノチアゾール-4-イル)メタノール (51 mg、0.40 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%～100% EtOAc : EtOH (3 : 1)－ヘキサン の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (30 mg、19%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.49-2.53 (m, 2 H), 2.72-2.81 (m, 2 H), 3.44 (tt, J = 10, 5 Hz, 1 H), 4.43 (d, J = 1 Hz, 2 H), 5.08-5.16 (m, 1 H), 6.88-6.91 (m, 1 H), 7.11-7.18 (m, 1 H), 7.51-7.60 (m, 3 H), 7.71-7.79 (m, 1 H), 8.59-8.69 (m, 1 H), 8.92-8.97 (m, 1 H), 12.10 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 356。

【1 4 6 0】

実施例 2 1 6

(トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)－N－(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)シクロブタンカルボキサミド

【化 7 0 9】



【1 4 6 1】

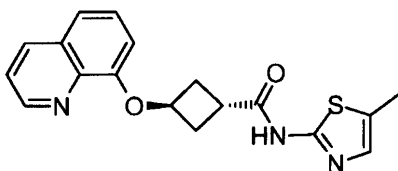
(トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 7 9) (80 mg、0.33 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、HATU (150 mg、0.395 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、1.0 mmol) を加えた。5 分後、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン (40 mg、0.40 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0% ~ 100% EtOAc : EtOH (3 : 1) - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (91 mg、83%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.42-2.53 (m, 2 H), 2.71-2.85 (m, 2 H), 3.42-3.53 (m, 1 H), 4.98-5.07 (m, 1 H), 6.97 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.16 (br s, 1 H), 7.42-7.59 (m, 3 H), 8.29 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.84 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H), 12.61 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 327。

【1 4 6 2】

実施例 2 1 7

(トランス) - N - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 1 0】



【1 4 6 3】

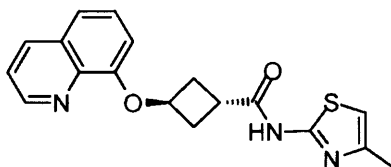
(トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 7 9) (80 mg、0.33 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、HATU (150 mg、0.395 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、1.0 mmol) を加えた。5 分後、5 - メチルチアゾール - 2 - アミン (45 mg、0.40 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0% ~ 100% EtOAc : EtOH (3 : 1) - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (67 mg、60%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.32 (s, 3 H), 2.49-2.50 (m, 2 H), 2.72-2.80 (m, 2 H), 3.38-3.45 (m, 1 H), 5.00-5.08 (m, 1 H), 6.96 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.41-7.51 (m, 3 H), 8.29 (dd, J = 8, 4 Hz, 1 H), 8.82-8.86 (m, 1 H), 11.93 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 340。

【1 4 6 4】

実施例 2 1 8

(トランス) - N - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 1 1】



【1 4 6 5】

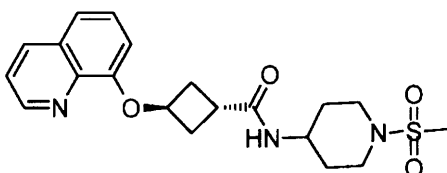
(トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体79)(80mg、0.33mmol)のDMF(3mL)溶液に、HATU(150mg、0.395mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.17mL、1.0mmol)を加えた。5分後、4-メチルチアゾール-2-アミン(45mg、0.40mmol)を加え、この混合物を3時間攪拌し、水で急冷し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%~100%EtOAc:EtOH(3:1)－ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(42mg、38%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.23 (m, 3 H), 2.39-2.51 (m, 2 H), 2.72-2.82 (m, 2 H), 3.42 (tt, J = 10, 5 Hz, 1 H), 5.01-5.10 (m, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.96 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.40-7.59 (m, 3 H), 8.28 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.84 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H), 12.05 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 340.

【1 4 6 6】

実施例 2 1 9

(トランス)－N－(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化 7 1 2】



【1 4 6 7】

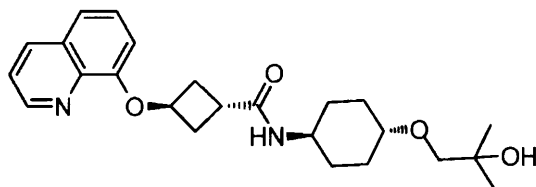
(トランス)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体79)(80mg、0.33mmol)のDMF(3mL)溶液に、HATU(150mg、0.395mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.17mL、1.0mmol)を加えた。5分後、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン(70mg、0.40mmol)を加え、この混合物を3時間攪拌し、水で急冷し、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%~100%EtOAc:EtOH(3:1)－ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(27mg、19%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.32-1.45 (m, 2 H), 1.78-1.86 (m, 2 H), 2.31-2.41 (m, 2 H), 2.59-2.68 (m, 2 H), 2.80-2.85 (m, 1 H), 2.84 (s, 3 H), 3.01-3.13 (m, 3 H), 3.55-3.62 (m, 2 H), 4.95-5.01 (m, 1 H), 6.91-6.95 (m, 1 H), 7.44-7.48 (m, 1 H), 7.51-7.56 (m, 1 H), 7.87-7.91 (m, 1 H), 8.13 (br s, 1 H), 8.30 (d, J = 12 Hz, 1 H), 8.83-8.86 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 404.

【1 4 6 8】

実施例 2 2 0

(トランス)－N－((トランス)－4－(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)シクロヘキシル)－3－(キノリン－8－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化 7 1 3】



【1 4 6 9】

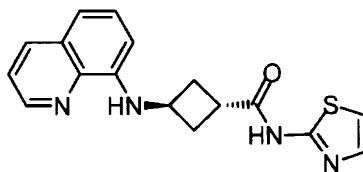
(トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 7 9) (65 mg、0.27 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、HATU (122 mg、0.320 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.28 mL、1.6 mmol) を加えた。5 分後、1 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) オキシ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール酸 (中間体 23) (60 mg、0.32 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0% ~ 100% EtOAc : EtOH (3 : 1) - ヘキサン の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (45 mg、41%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.01 (s, 6 H), 1.13-1.19 (m, 4 H), 1.72-1.80 (m, 2 H), 1.89-1.96 (m, 2 H), 2.29-2.39 (m, 2 H), 2.58-2.65 (m, 2 H), 2.99-3.08 (m, 1 H), 3.08-3.15 (m, 3 H), 3.54-3.62 (m, 1 H), 4.18 (br s, 1 H), 4.92-5.02 (m, 1 H), 6.89-6.93 (m, 1 H), 7.44-7.47 (m, 1 H), 7.49-7.54 (m, 1 H), 7.69-7.74 (m, 1 H), 8.13 (br s, 1 H), 8.27 (d, J = 12 Hz, 1 H), 8.81-8.85 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 413.

【1 4 7 0】

実施例 2 2 1

(トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルアミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 1 4】



【1 4 7 1】

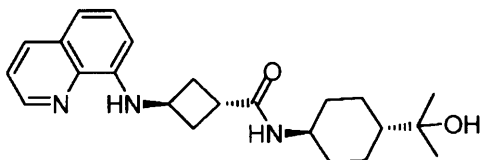
(トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルアミノ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 8 8) (80 mg、0.33 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (151 mg、0.396 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、1.0 mmol) を加えた。5 分後、チアゾール - 2 - アミン (36 mg、0.36 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサンを用いて摩砕し、濾過し、真空下で乾燥させ、標題化合物 (62 mg、58%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.28-2.34 (m, 2 H), 2.62-2.71 (m, 2 H), 3.31-3.40 (m, 1 H), 4.15-4.24 (m, 1 H), 6.50-6.53 (m, 1 H), 6.59-6.63 (m, 1 H), 7.04-7.09 (m, 1 H), 7.18-7.20 (m, 1 H), 7.30-7.36 (m, 1 H), 7.42-7.45 (m, 1 H), 7.46-7.50 (m, 1 H), 8.18-8.21 (m, 1 H), 8.72-8.76 (m, 1 H), 12.00 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 325.

【1 4 7 2】

実施例 2 2 2

(トランス) - N - ((トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシル) - 3 - (キノリン - 8 - イルアミノ) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 1 5】



【1 4 7 3】

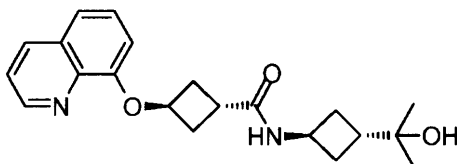
(トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルアミノ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 8 8) (80 mg、0.33 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (151 mg、0.396 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、1.0 mmol) を加えた。5 分後、2 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン - 2 - オール (57 mg、0.36 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0% ~ 100% EtOAc : EtOH (3 : 1) - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (95 mg、75%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.96 (s, 6 H), 0.96-1.13 (m, 5 H), 1.70-1.81 (m, 4 H), 2.11-2.20 (m, 2 H), 2.48-2.55 (m, 2 H), 2.92-2.98 (m, 1 H), 3.40-3.48 (m, 1 H), 3.98 (s, 1 H), 4.11-4.19 (m, 1 H), 6.42-6.49 (m, 1 H), 6.49-6.52 (m, 1 H), 7.02-7.07 (m, 1 H), 7.20-7.25 (m, 1 H), 7.45-7.50 (m, 1 H), 7.55-7.61 (m, 1 H), 8.16-8.21 (m, 1 H), 8.69-8.74 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

【1 4 7 4】

実施例 2 2 3

(トランス) - N - ((トランス) - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロブチル) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 1 6】



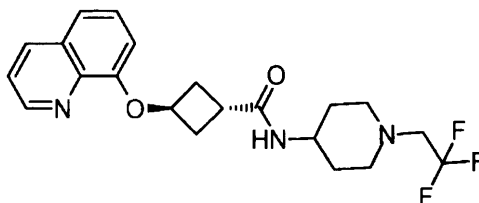
【1 4 7 5】

(トランス) - 3 - (キノリン - 8 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 7 9) (60 mg、0.25 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (113 mg、0.296 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL、0.74 mmol) を加えた。5 分後、2 - (3 - アミノシクロブチル) プロパン - 2 - オール (35 mg、0.27 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0% ~ 100% アセトニトリル - 水 (TFA 添加) の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、生成物を異性体の混合物として得た。この混合物を EtOAc (2 mL) に溶かし、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 mL) で 2 時間攪拌した。水相を分離し、EtOAc で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた固体を、移動相としてヘキサン中 50% EtOH を用いる IC カラムで精製し、標題化合物 (6 mg、7%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.03 (s, 6 H), 1.76-1.91 (m, 2 H), 2.12-2.30 (m, 3 H), 2.33-2.45 (m, 2 H), 2.66 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.08 (dt, J = 10, 5 Hz, 1 H), 4.04-4.20 (m, 1 H), 4.17 (s, 1 H), 4.99-5.07 (m, 1 H), 6.95 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.43-7.52 (m, 2 H), 7.55 (dd, J = 8, 4 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 7 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.87 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 355.

【1 4 7 6】

実施例 2 2 4

(トランス) - 3 - (キノリン-8-イルオキシ) - N - (1 - (2, 2, 2-トリフル
 オロエチル) ピペリジン-4-イル) シクロブタンカルボキサミド
 【化 7 1 7】



10

【1 4 7 7】

(トランス) - 3 - (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 7
 9) (60 mg、0.25 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、HATU (113 mg
 、0.296 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.26 mL、1.
 5 mmol) を加えた。5 分後、1 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペリジン
 - 4 - アミン二塩酸塩 (中間体 46 B) (69 mg、0.27 mmol) を加え、この混
 合物を 3 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過
 し、濃縮した。残渣を、0%~100% アセトニトリル-水 (TFA 添加) の勾配で溶出
 するシリカゲルで精製して生成物を TFA 塩として得、これを EtOAc (2 mL) に溶
 かし、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 mL) で 2 時間攪拌した。水相を分離し、EtOAc
 で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (7
 8 mg、78%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.30-1.43 (m, 2 H), 1.66-1.7
 4 (m, 2 H), 2.28-2.40 (m, 4 H), 2.59-2.67 (m, 2 H), 2.81-2.89 (m, 2 H), 3.00-3.0
 9 (m, 1 H), 3.09-3.18 (m, 2 H), 3.48-3.60 (m, 1 H), 4.97-5.04 (m, 1 H), 6.89-6.9
 5 (m, 1 H), 7.44-7.48 (m, 2 H), 7.49-7.54 (m, 1 H), 7.76-7.80 (m, 1 H), 8.26-8.3
 0 (m, 1 H), 8.81-8.85 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 408。

20

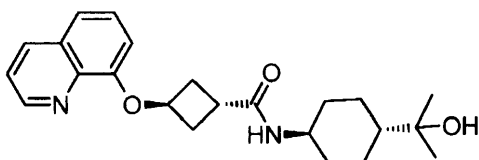
【1 4 7 8】

実施例 2 2 5

N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) - 3
 - (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

30

【化 7 1 8】



【1 4 7 9】

(トランス) - 3 - (キノリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 7
 9) (80 mg、0.33 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (152 mg
 、0.40 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、1.
 0 mmol) を加えた。5 分後、2 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロ
 パン-2-オール (63 mg、0.53 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、
 水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を
 、0%~100% EtOAc : EtOH (3 : 1) - ヘキサン の勾配で溶出するシリカゲル
 で精製して油状物を得、これを ヘキサン : DCM (2 : 1) 下で結晶化させ、これを一
 晩ゆっくり蒸発させて標題化合物 (64 mg、50%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SO
 CD₃) δ 1.04 (s, 6 H), 1.05-1.22 (m, 5 H), 1.74-1.90 (m, 4 H), 2.32-2.45 (m, 2 H),
 2.66 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.01-3.12 (m, 1 H), 3.43-3.54 (m, 1 H), 4.02
 (s, 1 H), 5.00-5.08 (m, 1 H), 6.95 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.43-7.51 (m, 2 H), 7

40

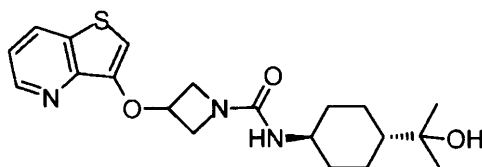
50

.55 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8.31 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 8.86 (dd, $J = 4, 2$ Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 383$ 。

【1480】

実施例 226

N-((トランス)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)-3-(チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボキサミド
【化719】



10

【1481】

1, 4-ジオキサン (0.5 mL) 中、3-(チエノ[3, 2-b]ピリジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体 89) (50 mg、0.16 mmol) に、ジオキサン中 4 M の HCl (0.1 mL、0.4 mmol) を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、得られた材料を、ジエチルエーテルを用いて摩砕して黄色固体を得た。DCM (0.5 mL) 中、この粗材料の攪拌混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL、0.6 mmol)、次いで、((トランス)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)カルバミン酸 4-ニトロフェニル (中間体 3) (63 mg、0.20 mmol) を加えた。この混合物を 1 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、1 N NaOH 水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を、5%~95% アセトニトリル-水 (TFA 添加) の勾配で溶出する逆相シリカゲルで精製した。適当な画分を濃縮し、得られた材料を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。有機液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (12 mg、19%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.02-1.23 (m, 4 H), 1.16 (s, 6 H), 1.80-1.91 (m, 3 H), 2.03-2.10 (m, 2 H), 3.55 (dt, $J = 7, 4$ Hz, 1 H), 4.00 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 4.22 (dd, $J = 9, 4$ Hz, 2 H), 4.37 (dd, $J = 9, 7$ Hz, 2 H), 5.13 (tt, $J = 6, 4$ Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 7.32 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 8.12 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 8.72 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 390$ 。

20

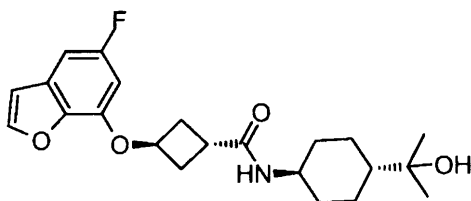
30

【1482】

実施例 227

(トランス)-3-((5-フルオロベンゾフラン-7-イル)オキシ)-N-((トランス)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド

【化720】



40

【1483】

(トランス)-3-((5-フルオロベンゾフラン-7-イル)オキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体 90) (60 mg、0.24 mmol)、2-((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール (45 mg、0.29 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、0.96 mmol) の DMF (3 mL)

50

L) 溶液に、酢酸エチル中 T 3 P (229 mg、0.360 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この反応物を 3 時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で急冷し、EtOAc で抽出した (3×)。有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を、ヘプタン中 10%~60% EtOAc の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (56 mg、60%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.13 (s, 6 H), 1.16-1.33 (m, 5 H), 1.82-1.99 (m, 4 H), 2.41-2.51 (m, 2 H), 2.64-2.74 (m, 2 H), 3.12 (tt, J = 9, 4 Hz, 1 H), 3.61 (d, J = 4 Hz, 1 H), 5.08 (quin, J = 6 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 390。

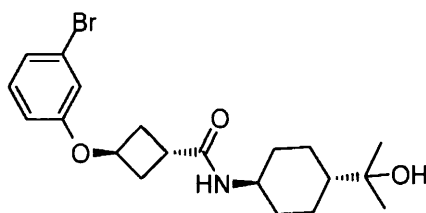
10

【1484】

実施例 228

(トランス) - 3 - (3-ブロモフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド

【化 721】



20

【1485】

THF (4 mL) およびメタノール (2 mL) 中、(トランス) - 3 - (3-ブロモフェノキシ) シクロブタンカルボン酸メチル (中間体 91) (245 mg、0.859 mmol) の溶液に、水 (2 mL) および LiOH (62 mg、2.58 mmol) を加えた。18 時間後、この反応物を濃縮した。残渣を水に取り、6 N HCl 水溶液で沈澱が形成され始めるまで処理した。この固体を濾取し、真空中で乾燥させた。DMF (5 mL)、次いで、HATU (327 mg、0.859 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.45 mL、2.6 mmol) を加えた。2 分後、2 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (162 mg、1.03 mmol) を加え、この混合物を 18 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた材料を、20%~95% アセトニトリル-水 (TFA 添加) の勾配で溶出する逆相シリカゲルで精製し、標題化合物 (170 mg、48%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.10-1.33 (m, 11 H), 1.85-2.00 (m, 4 H), 2.28-2.39 (m, 2 H), 2.62 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.03-3.11 (m, 1 H), 3.53-3.65 (m, 1 H), 4.87-4.92 (m, 1 H), 6.76 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.05 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.09-7.20 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 410, 412 (Br パターン)。

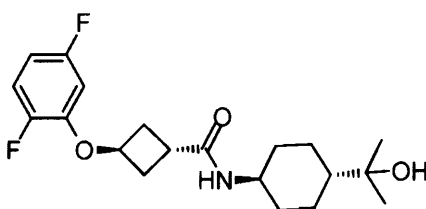
30

【1486】

実施例 229

(トランス) - 3 - (2, 5-ジフルオロフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド

【化 722】



40

【1487】

50

(トランス) - 3 - (2, 5-ジフルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 92) (185 mg, 0.811 mmol) の DMF (8 mL) 溶液に、HATU (308 mg, 0.811 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.43 mL, 2.5 mmol) を加えた。2 分後、2 - ((トランス) - 4-アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (127 mg, 0.811 mmol) を加え、この混合物を 15 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、20% ~ 95% アセトニトリル-水 (NH₄OH 添加) の勾配で溶出する逆相シリカゲルで精製し、標題化合物 (164 mg, 52%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.14 (s, 6 H), 1.16-1.34 (m, 5 H), 1.85-2.00 (m, 4 H), 2.34-2.46 (m, 2 H), 2.65 (qd, J = 7, 4 Hz, 2 H), 3.10 (tt, J = 9, 4 Hz, 1 H), 3.50-3.67 (m, 1 H), 4.89-4.99 (m, 1 H), 6.56-6.72 (m, 2 H), 7.06 (ddd, J = 11, 9, 5 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 368。

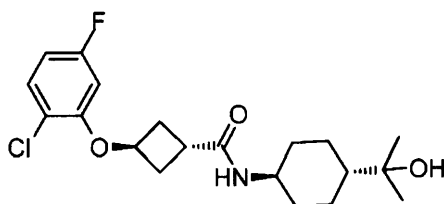
10

【1488】

実施例 230

(トランス) - 3 - (2-クロロ-5-フルオロフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド

【化 723】



20

【1489】

(トランス) - 3 - (2-クロロ-5-フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 リチウム (中間体 93) (248 mg, 1.01 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、HATU (432 mg, 1.14 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.50 mL, 2.9 mmol) を加えた。10 分後、2 - ((トランス) - 4-アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (179 mg, 1.14 mmol) を加え、この混合物を 15 時間攪拌し、水で急冷し、EtOAc で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、20% ~ 95% アセトニトリル-水 (NH₄OH 添加) の勾配で溶出する逆相シリカゲルで精製し、標題化合物 (45 mg, 12%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.14 (s, 6 H), 1.16-1.31 (m, 5 H), 1.85-2.02 (m, 4 H), 2.35-2.45 (m, 2 H), 2.66 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.06-3.16 (m, 1 H), 3.54-3.64 (m, 1 H), 4.93 (quin, J = 6 Hz, 1 H), 6.62-6.71 (m, 2 H), 7.33 (dd, J = 9, 6 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 385, 387 (Cl パターン)。

30

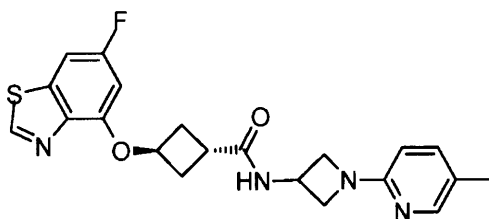
【1490】

実施例 231

(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル) オキシ) - N - (1 - (5-メチルピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド

40

【化 724】



【1491】

50

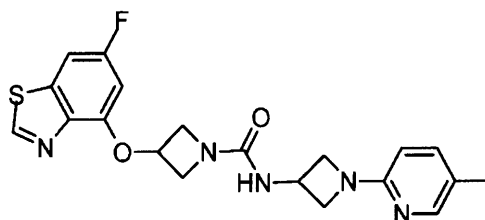
(トランス) - 3 - (6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 59) (30 mg、0.11 mmol)、1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - アミン (中間体 94) (18 mg、0.11 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL、0.4 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P (143 mg、0.224 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この混合物を 30 分攪拌し、水で急冷し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物 (43 mg、93%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.18 (s, 3 H), 2.55-2.68 (m, 2 H), 2.84 (ddd, J = 14, 7, 4 Hz, 2 H), 3.09 (td, J = 10, 5 Hz, 1 H), 3.77 (dd, J = 9, 5 Hz, 2 H), 4.33 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.80-4.92 (m, 1 H), 5.15 (quin, J = 7 Hz, 1 H), 6.24 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6.55 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 6.59 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.25-7.33 (m, 1 H), 7.91-8.01 (m, 1 H), 8.85 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 413。

【1492】

実施例 232

3 - ((6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) オキシ) - N - (1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド

【化 725】



【1493】

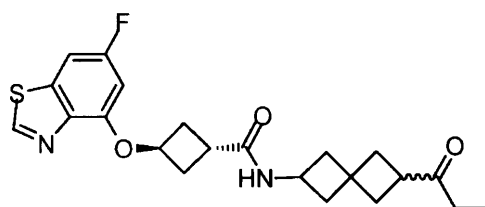
DMF (2 mL) 中、4 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール塩酸塩 (中間体 61) (40 mg、0.14 mmol) の攪拌混合物に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL、0.4 mmol) および (1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) カルバミン酸 4 - ニトロフェニル (中間体 95) (44 mg、0.14 mmol) を加えた。この混合物を 20 分間攪拌し、水および MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物 (48 mg、86%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.19 (s, 3 H), 3.83 (dd, J = 8, 6 Hz, 2 H), 4.13 (dd, J = 10, 4 Hz, 2 H), 4.27 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.48 (dd, J = 10, 7 Hz, 2 H), 4.60-4.70 (m, 1 H), 5.22-5.31 (m, 1 H), 6.38 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.73 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 7.37-7.49 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 414。

【1494】

実施例 233

(トランス) - 3 - ((6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) オキシ) - N - (6 - プロピオニルスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 726】



【1495】

(トランス) - 3 - (6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 59) (20 mg、0.075 mmol)、1 - (6-アミノスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) プロパン-1-オン塩酸塩 (中間体 96) (15 mg、0.075 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.03 mL、0.2 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P (95 mg、0.15 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この混合物を 30 分攪拌し、水で急冷し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードして材料を得、これをさらに DCM 中 0% ~ 30% MeOH で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (22 mg、71%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.03 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.89 (dd, J = 11, 9 Hz, 1 H), 2.00 (dd, J = 11, 9 Hz, 1 H), 2.09-2.36 (m, 5 H), 2.36-2.62 (m, 5 H), 2.74 (ddd, J = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.10-3.19 (m, 1 H), 4.20 (t, J = 8 Hz, 1 H), 5.14 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.73 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 9.13 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 417。

10

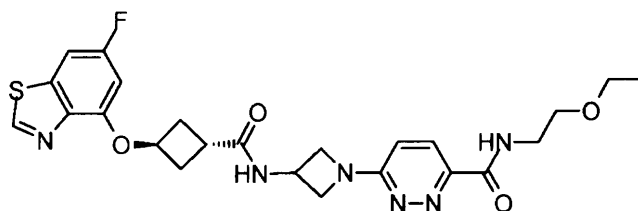
【1496】

実施例 234

N - (2-エトキシエチル) - 6 - (3 - ((トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) シクロブタンカルボキサミド) アゼチジン-1-イル) ピリダジン-3-カルボキサミド

【化 727】

20



【1497】

(トランス) - 3 - (6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 59) (30 mg、0.11 mmol)、6 - (3-アミノアゼチジン-1-イル) - N - (2-エトキシエチル) ピリダジン-3-カルボキサミド二塩酸塩 (中間体 97) (38 mg、0.11 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL、0.3 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P (143 mg、0.224 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この混合物を 30 分攪拌し、水で急冷し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物 (47 mg、81%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.23 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2.70 (ddd, J = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.89 (qd, J = 7, 4 Hz, 2 H), 3.10-3.24 (m, 1 H), 3.49-3.56 (m, 2 H), 3.58-3.63 (m, 2 H), 3.66-3.77 (m, 2 H), 4.10-4.24 (m, 2 H), 4.65 (t, J = 9 Hz, 2 H), 4.95-5.07 (m, 1 H), 5.20 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6.23-6.43 (m, 1 H), 6.59 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.15 (br s, 1 H), 8.89 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 515。

30

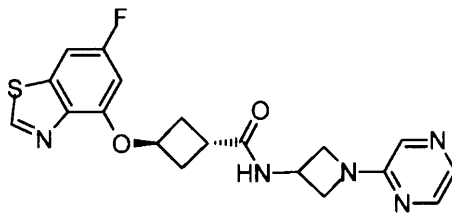
40

【1498】

実施例 235

(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) オキシ) - N - (1 - (ピラジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 2 8】



【1 4 9 9】

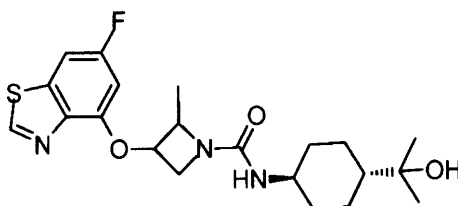
(トランス) - 3 - (6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 59) (25 mg、0.094 mmol)、1 - (ピラジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - アミン二塩酸塩 (中間体 98) (25 mg、0.11 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL、0.3 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P (119 mg、0.187 mmol) の 50 % 溶液を滴下した。この混合物を 30 分攪拌し、水で急冷し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物 (34 mg、91 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.60-2.74 (m, 2 H), 2.88 (qd, J = 7, 4 Hz, 2 H), 3.12 (td, J = 9, 5 Hz, 1 H), 3.94 (dd, J = 9, 5 Hz, 2 H), 4.41-4.53 (m, 2 H), 4.90-5.04 (m, 1 H), 5.19 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6.20 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.58 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.77-7.85 (m, 1 H), 7.91 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.05 (dd, J = 3, 2 Hz, 1 H), 8.88 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400。

【1 5 0 0】

実施例 2 3 6

ラセミ 3 - ((6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) オキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシル) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド

【化 7 2 9】



【1 5 0 1】

DCM (3 mL) 中、6 - フルオロ - 4 - ((2 - メチルアゼチジン - 3 - イル) オキシ) ベンゾ [d] チアゾール塩酸塩 (中間体 99) (92 mg、0.34 mmol) の攪拌混合物に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL、1.0 mmol) および (トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシルカルバミン酸 4 - ニトロフェニル (中間体 3) (110 mg、0.341 mmol) を加えた。この混合物を 18 時間攪拌し、1 N NaOH 水溶液に注ぎ、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 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、5 % ~ 7.5 % EtOAc : EtOH (3 : 1) - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (116 mg、82 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.94-1.20 (m, 11 H), 1.26 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.73-1.85 (m, 4 H), 3.24-3.36 (m, 1 H), 3.85 (dd, J = 9, 4 Hz, 1 H), 4.02 (s, 1 H), 4.21 (dd, J = 10, 7 Hz, 1 H), 4.65 (t, J = 7 Hz, 1 H), 5.26 (td, J = 7, 4 Hz, 1 H), 6.04 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 9.26 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 422。

【1 5 0 2】

実施例 2 3 7

10

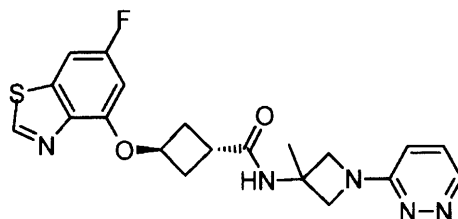
20

30

40

50

(トランス) - 3 - ((6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) オキシ) - N
 - (3 - メチル - 1 - (ピリダジン - 3 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカ
 ルボキサミド
 【化 7 3 0】



10

【1503】

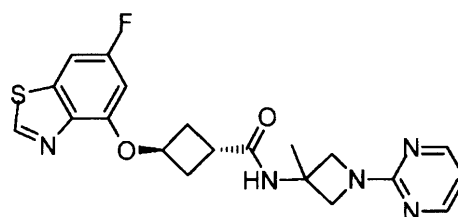
(トランス) - 3 - (6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロ
 ブタンカルボン酸 (中間体 5 9) (3 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l) 、 3 - メチル - 1 - (
 ピリダジン - 3 - イル) アゼチジン - 3 - アミン二塩酸塩 (中間体 1 0 0) (2 7 m g 、
 0 . 1 1 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 7 m L 、 0 . 4
 m m o l) の D M F (2 m L) 溶液に、酢酸エチル中 T 3 P (1 4 3 m g 、 0 . 2 2 4 m
 m o l) の 5 0 % 溶液を滴下した。この混合物を 3 0 分攪拌し、水で急冷し、半分取 H P
 L C (改質剤として N H ₄ O H) にロードし、標題化合物 (3 2 m g 、 6 9 %) を白色固
 体として得た。¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) δ 1.74 (s , 3 H) , 2.47-2.67 (m , 2 H) , 2.82 (
 ddd , J = 14 , 7 , 4 Hz , 2 H) , 3.07-3.23 (m , 1 H) , 4.03-4.12 (m , 2 H) , 4.34 (d , J =
 9 Hz , 2 H) , 5.15 (quin , J = 7 Hz , 1 H) , 6.51-6.62 (m , 2 H) , 7.14-7.27 (m , 3 H) ,
 8.55 (d , J = 4 Hz , 1 H) , 8.85 (s , 1 H) ; LC-MS (LC-ES) M+H = 414.

20

【1504】

実施例 2 3 8

(トランス) - 3 - ((6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) オキシ) - N
 - (3 - メチル - 1 - (ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカ
 ルボキサミド
 【化 7 3 1】



30

【1505】

(トランス) - 3 - (6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロ
 ブタンカルボン酸 (中間体 5 9) (3 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l) 、 3 - メチル - 1 - (
 ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - アミン二塩酸塩 (中間体 1 0 1) (2 7 m g 、
 0 . 1 1 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 7 m L 、 0 . 4
 m m o l) の D M F (2 m L) 溶液に、酢酸エチル中 T 3 P (1 4 3 m g 、 0 . 2 2 4 m
 m o l) の 5 0 % 溶液を滴下した。混合物を 3 0 分攪拌し、水で急冷し、半分取 H P L C
 (改質剤として N H ₄ O H) にロードし、標題化合物 (3 3 m g 、 7 1 %) を白色固体と
 して得た。¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) δ 1.71 (s , 3 H) , 2.52-2.69 (m , 2 H) , 2.75-2.89
 (m , 2 H) , 2.97-3.16 (m , 1 H) , 4.00-4.14 (m , 2 H) , 4.27-4.38 (m , 2 H) , 5.15 (quin
 , J = 6 Hz , 1 H) , 6.03 (br s , 1 H) , 6.48-6.64 (m , 2 H) , 7.20 (dd , J = 8 , 2 Hz , 1
 H) , 8.32 (d , J = 5 Hz , 2 H) , 8.85 (s , 1 H) ; LC-MS (LC-ES) M+H = 414.

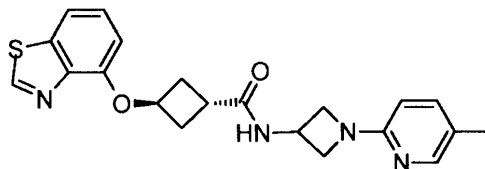
40

【1506】

実施例 2 3 9

50

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド
【化 7 3 2】



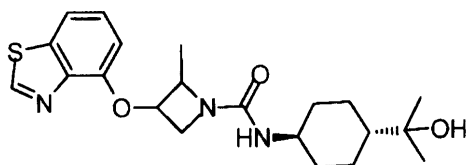
【1507】

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 25) (50 mg、0.20 mmol)、1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - アミン (中間体 94) (33 mg、0.20 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL、0.70 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、酢酸エチル中 T3P (255 mg、0.401 mmol) の 50% 溶液を滴下した。この混合物を 30 分攪拌し、水で急冷し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物 (58 mg、73%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.21 (s, 3 H), 2.50-2.65 (m, 2 H), 2.79 (ddd, J = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.24 (tt, J = 10, 5 Hz, 1 H), 3.83 (dd, J = 8, 6 Hz, 2 H), 4.32 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.70-4.82 (m, 1 H), 5.17 (quin, J = 6 Hz, 1 H), 6.42 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.42-7.50 (m, 2 H), 7.63 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 9.17 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 395.

【1508】

実施例 240

ラセミ 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシル) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキサミド
【化 7 3 3】



【1509】

DCM (3 mL) 中、4 - ((2 - メチルアゼチジン - 3 - イル) オキシ) ベンゾ [d] チアゾール塩酸塩 (中間体 102) (82 mg、0.32 mmol) の攪拌混合物に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL、1.0 mmol) および ((トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシル) カルバミン酸 4 - ニトロフェニル (中間体 3) (105 mg、0.326 mmol) を加えた。この混合物を 18 時間攪拌し、1 N NaOH 水溶液に注ぎ、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 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、5% ~ 75% EtOAc : EtOH (3 : 1) - ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (41 mg、32%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.03 (s, 6 H), 1.08-1.20 (m, 5 H), 1.27 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1.73-1.86 (m, 4 H), 3.22-3.29 (m, 1 H), 3.87 (dd, J = 9, 4 Hz, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.19 (t, J = 8 Hz, 1 H), 4.64 (t, J = 7 Hz, 1 H), 5.25 (d, J = 4 Hz, 1 H), 5.99 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.34-7.46 (m, 1 H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 404.

【1510】

実施例 241

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (5 - メ

10

20

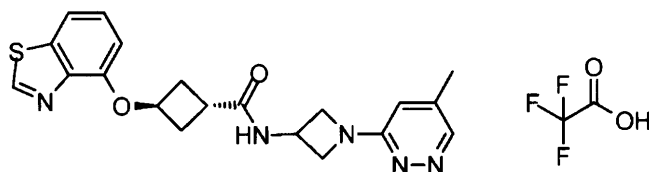
30

40

50

チルピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-イル) シクロブタンカルボキサミド, トリフルオロ酢酸塩

【化734】



【1511】

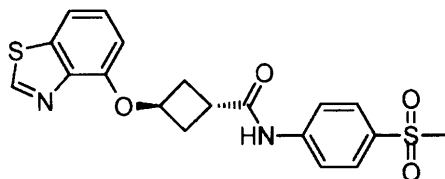
(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体25)(30mg、0.12mmol)、1-(5-メチルピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-アミン二塩酸塩(中間体103)(29mg、0.12mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.06mL、0.4mmol)のDMF(1.5mL)溶液に、酢酸エチル中T3P(153mg、0.241mmol)の50%溶液を滴下した。この混合物を30分攪拌し、水で急冷し、半分取HPLC(改質剤としてTFA)にロードし、標題化合物(49mg、80%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 2.46 (d, J = 1 Hz, 3 H), 2.55-2.67 (m, 2 H), 2.80 (ddd, J = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.27 (tt, J = 10, 5 Hz, 1 H), 4.32 (dd, J = 10, 5 Hz, 2 H), 4.68 (t, J = 9 Hz, 2 H), 4.79-4.88 (m, 1 H), 5.17 (quin, J = 6 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.35 (d, J = 2 Hz, 1 H), 9.12-9.24 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 396。

【1512】

実施例242

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(4-(メチルスルホニル)フェニル)シクロブタンカルボキサミド

【化735】



【1513】

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体25)(150mg、0.599mmol)に塩化オキサリル(3.0mL、34mmol)を加え、この反応物を70℃に加熱した。2時間後、この反応物を冷却し、濃縮して酸塩化物を得た。別のフラスコで、THF(2.5mL)中、4-(メチルスルホニル)アニリン(154mg、0.898mmol)の攪拌溶液に、K₂CO₃(248mg、1.80mmol)を加えた。10分後、上記の新たに作製したTHF(2.5mL)中の酸塩化物を加えた。2時間後、この反応物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(3×50mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、石油エーテル中45%~80% EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(65mg、27%)を灰白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.42-2.55 (m, 2 H), 2.75-2.82 (m, 2 H), 3.17 (s, 3 H), 3.53-3.62 (m, 1 H), 5.08-5.18 (m, 1 H), 6.88-6.92 (m, 1 H), 7.38-7.43 (m, 1 H), 7.68-7.73 (m, 1 H), 7.85-7.92 (m, 4 H), 9.28 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 403。

【1514】

実施例243

10

20

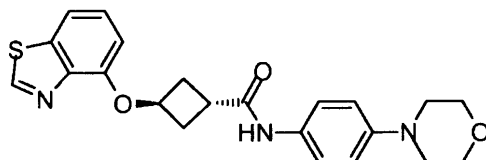
30

40

50

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (4 - モルホリノフェニル) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 3 6】



【1 5 1 5】

10

5℃で、(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 2 5) (40 mg、0.16 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、HATU (91 mg、0.24 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL、0.5 mmol) を加えた。10 分後、4 - モルホリノアニリン (28 mg、0.16 mmol) を加え、この混合物を室温に温めた。18 時間後、この反応物を氷水中で急冷し、得られた褐色固体を濾取し、標題化合物 (60 mg、91%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.40-2.50 (m, 2 H), 2.69-2.78 (m, 2 H), 3.03-3.09 (m, 4 H), 3.26-3.35 (m, 1 H), 3.72-3.78 (m, 4 H), 5.08-5.16 (m, 1 H), 6.85-6.95 (m, 3 H), 7.39-7.43 (m, 1 H), 7.47-7.52 (m, 2 H), 7.67-7.75 (m, 1 H), 9.25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 410。

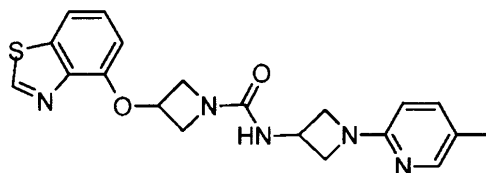
20

【1 5 1 6】

実施例 2 4 4

3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド

【化 7 3 7】



30

【1 5 1 7】

DMF (2 mL) 中、4 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール塩酸塩 (中間体 2 8) (30 mg、0.12 mmol) の攪拌混合物に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.025 mL、0.15 mmol) および (1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) カルバミン酸 4 - ニトロフェニル (中間体 9 5) (48 mg、0.15 mmol) を加えた。この混合物を 30 分攪拌し、水および MeOH で希釈し、半分取 HPLC (改質剤として NH₄OH) にロードし、標題化合物 (39 mg、68%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.19 (s, 3 H), 3.83 (dd, J = 8, 6 Hz, 2 H), 4.14 (dd, J = 10, 4 Hz, 2 H), 4.27 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.47 (dd, J = 9, 7 Hz, 2 H), 4.61-4.72 (m, 1 H), 5.22-5.36 (m, 1 H), 6.38 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.36-7.49 (m, 2 H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 9.19 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 396。

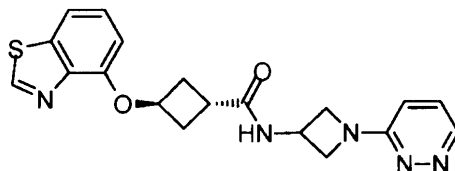
40

【1 5 1 8】

実施例 2 4 5

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (ピリジン - 3 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 3 8】



【1 5 1 9】

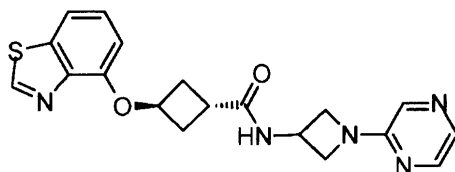
(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 2 5) (1 8 m g、0 . 0 7 2 m m o l)、1 - (ピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - アミン二塩酸塩 (中間体 1 0 4) (1 9 m g、0 . 0 8 7 m m o l) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 4 m L、0 . 3 m m o l) の D M F (2 m L) 溶液に、酢酸エチル中 T 3 P (9 2 m g、0 . 1 4 m m o l) の 5 0 % 溶液を滴下した。この混合物を 3 0 分攪拌し、水で急冷し、半分取 H P L C (改質剤として N H ₄ O H) にロードし、標題化合物 (1 8 m g、6 5 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.52-2.67 (m, 2 H), 2.80 (ddd, J = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.19-3.30 (m, 1 H), 4.01 (dd, J = 9, 5 Hz, 2 H), 4.47 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.79-4.87 (m, 1 H), 5.13-5.21 (m, 1 H), 6.85-6.94 (m, 2 H), 7.37-7.47 (m, 2 H), 7.63 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.51 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

【1 5 2 0】

実施例 2 4 6

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - (ピラジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 3 9】



【1 5 2 1】

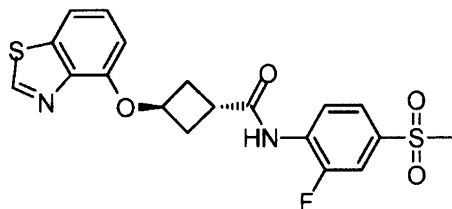
(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 2 5) (2 5 m g、0 . 1 0 m m o l)、1 - (ピラジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - アミン二塩酸塩 (中間体 9 8) (2 7 m g、0 . 1 2 m m o l) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 6 m L、0 . 4 m m o l) の D M F (2 m L) 溶液に、酢酸エチル中 T 3 P (1 2 8 m g、0 . 2 0 1 m m o l) の 5 0 % 溶液を滴下した。この混合物を 3 0 分攪拌し、水で急冷し、半分取 H P L C (改質剤として N H ₄ O H) にロードし、標題化合物 (3 1 m g、8 1 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.60-2.73 (m, 2 H), 2.87 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 3.09-3.17 (m, 1 H), 3.94 (dd, J = 9, 5 Hz, 2 H), 4.43-4.52 (m, 2 H), 4.90-5.02 (m, 1 H), 5.23 (quin, J = 6 Hz, 1 H), 6.19 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.36 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.94 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 382.

【1 5 2 2】

実施例 2 4 7

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (2 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 4 0】



【1 5 2 3】

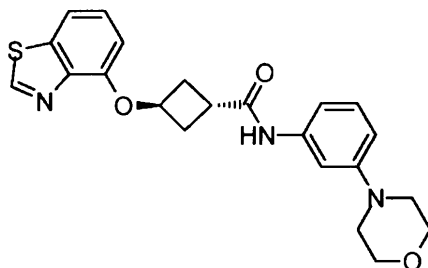
(トランス)－3－(ベンゾ[d]チアゾール－4－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体25)(150mg、0.599mmol)中、塩化オキサリル(1.0mL、11mmol)を加え、この反応物を70℃に加熱した。2時間後、この反応物を冷却し、濃縮して酸塩化物を得た。別のフラスコで、THF(2.5mL)中、2-フルオロ－4－(メチルスルホニル)アニリン(170mg、0.898mmol)の攪拌溶液に、K₂CO₃(248mg、1.80mmol)を加えた。10分後、上記の新しく作製したTHF(2.5mL)中の酸塩化物を加えた。2時間後、この反応物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(3×50mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、石油エーテル中45%～80%EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(185mg、72%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.43-2.56 (m, 2 H), 2.76-2.82 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.53-3.60 (m, 1 H), 5.07-5.15 (m, 1 H), 6.88-6.92 (m, 1 H), 7.37-7.43 (m, 1 H), 7.68-7.72 (m, 1 H), 7.74-7.79 (m, 1 H), 7.80-7.85 (m, 1 H), 8.54-8.62 (m, 1 H), 9.27 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 421。

【1 5 2 4】

実施例 2 4 8

(トランス)－3－(ベンゾ[d]チアゾール－4－イルオキシ)－N－(3－モルホリノフェニル)シクロブタンカルボキサミド

【化 7 4 1】



【1 5 2 5】

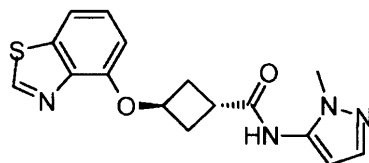
0℃で、(トランス)－3－(ベンゾ[d]チアゾール－4－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体25)(150mg、0.594mmol)のDMF(5mL)溶液に、3－モルホリノアニリン塩酸塩(128mg、0.594mmol)、HATU(452mg、1.19mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.311mL、1.8mmol)を加え、この混合物を室温に温めた。2時間後、この反応物を氷水(10mL)中で急冷し、EtOAc(4×10mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(20mL)およびブライン(15mL)で洗浄し、濃縮した。得られた材料を、n-ペンタン(15mL)およびジエチルエーテル(10mL)を用いて摩砕し、乾燥させ、標題化合物(83mg、34%)を灰白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.40-2.50 (m, 2 H), 2.70-2.80 (m, 2 H), 3.02-3.10 (m, 4 H), 3.28-3.33 (m, 1 H), 3.71-3.78 (m, 4 H), 5.08-5.15 (m, 1 H), 6.63-6.69 (m, 1 H), 6.85-6.89 (m, 1 H), 7.03-7.07 (m, 1 H), 7.13-7.18 (m, 1 H), 7.38-7.42 (m, 2 H), 7.67-7.75 (m, 1 H), 9.28 (s, 1 H) 9.87 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 410。

【1526】

実施例249

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化742】



10

【1527】

0℃で、(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体25) (150mg、0.593mmol) のDMF (5mL) 溶液に、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (58mg、0.59mmol)、HATU (451mg、1.19mmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.311mL、1.8mmol) を加え、この混合物を室温に温めた。3時間後、この反応物を氷水 (10mL) 中で急冷し、EtOAc (3×20mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた材料を、n - ペンタン (10mL) を用いて摩砕し、乾燥させ、標題化合物 (55mg、28%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.46-2.56 (m, 2 H), 2.75-2.82 (m, 2 H), 3.38-3.45 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 5.06-5.15 (m, 1 H), 6.23-6.26 (m, 1 H), 6.87-6.93 (m, 1 H), 7.34-7.38 (m, 1 H), 7.40-7.47 (m, 1 H), 7.68-7.73 (m, 1 H), 9.25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 329。

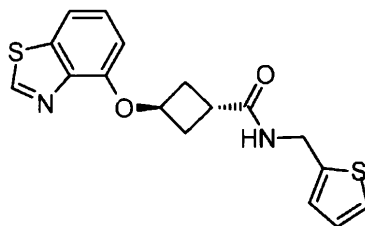
20

【1528】

実施例250

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (チオフエン - 2 - イルメチル) シクロブタンカルボキサミド

【化743】



30

【1529】

0℃で、(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体25) (120mg、0.476mmol)、チオフエン - 2 - イルメタンアミン (54mg、0.48mmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.25mL、1.4mmol) のDMF (6mL) 溶液に、酢酸エチル中T3P (0.57mL、0.95mmol) の50%溶液を滴下した。この混合物を4時間室温に温め、氷冷水 (50mL) で急冷し、EtOAc (3×30mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた材料を、n - ペンタン (5mL) およびジエチルエーテル (5mL) を用いて摩砕し、乾燥させ、標題化合物 (78mg、46%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.34-2.42 (m, 2 H), 2.63-2.71 (m, 2 H), 3.08-3.18 (m, 1 H), 4.45-4.50 (m, 2 H), 5.08-5.13 (m, 1 H), 6.81-6.86 (m, 1 H), 6.92-6.99 (m, 2 H), 7.38-7.42 (m, 2 H), 7.65-7.73 (m, 1 H), 8.51-8.56 (m, 1 H), 9.25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 345。

40

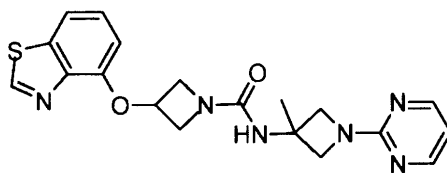
【1530】

50

実施例 2 5 1

3-（ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ）-N-（3-メチル-1-（ピリミジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド

【化 7 4 4】



【1 5 3 1】

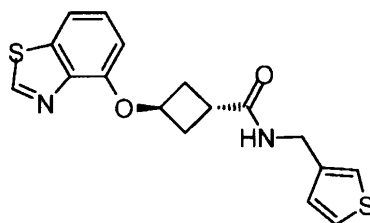
4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ [d] チアゾール，トリフルオロ酢酸塩（中間体 2 8 C）（6 4 m g、0. 2 0 m m o l）に、DCM（2. 6 m L）およびピリジン（0. 0 6 0 m L、0. 7 4 m m o l）中、粗（4-ニトロフェニル（3-メチル-1-（ピリミジン-2-イル）アゼチジン-3-イル）カルバマート（6 6 m g、0. 2 0 m m o l）（中間体 1 0 5）を加えた。6 6 時間後、この反応混合物を濃縮し、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（0. 1 1 m L、0. 6 0 m m o l）を加え、1 時間攪拌し、水および Me OH で希釈し、半分取 H P L C（改質剤として NH₄ OH）にロードし、
 標題化合物（3 5 m g、4 4 %）を淡黄褐色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）
 δ 1.68 (s, 3 H), 4.03 (d, J = 9 Hz, 2 H), 4.23 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 4.30 (d, J = 9 Hz, 2 H), 4.42 (dd, J = 9, 7 Hz, 2 H), 4.57 (s, 1 H), 5.18-5.31 (m, 1 H),
 6.50-6.57 (m, 1 H), 6.67 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.36 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.26-8.38 (m, 2 H), 8.95 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 397.

【1 5 3 2】

実施例 2 5 2

（トランス）-3-（ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ）-N-（チオフエン-3-イルメチル）シクロブタンカルボキサミド

【化 7 4 5】



【1 5 3 3】

0℃で、（トランス）-3-（ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ）シクロブタンカルボン酸（中間体 2 5）（1 5 0 m g、0. 6 0 2 m m o l）、チオフエン-3-イルメタンアミン（6 8 m g、0. 6 0 m m o l）およびN，N-ジイソプロピルエチルアミン（0. 3 2 m L、1. 8 m m o l）のDMF（5 m L）溶液に、酢酸エチル中 T 3 P の 5 0 % 溶液（0. 7 2 m L、1. 2 m m o l）を滴下した。この混合物を 2 時間室温に
 温め、氷冷水（5 0 m L）で急冷し、Et O A c（3 × 3 0 m L）で抽出した。有機層を
 合わせ、ブライン（5 0 m L）で洗浄し、Na₂ SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。
 残渣を、ヘキサン中 9 0 % Et O A c で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（6 4
 m g、3 1 %）を灰白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 2.32-2.42 (m,
 2 H), 2.63-2.72 (m, 2 H), 3.11-3.21 (m, 1 H), 4.28-4.34 (m, 2 H), 5.05-5.15 (m,
 1 H), 6.83-6.88 (m, 1 H), 7.02-7.07 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.38-7.42 (m, 1 H),
 7.48-7.53 (m, 1 H), 7.68-7.72 (m, 1 H), 8.40-8.46 (m, 1 H), 9.23 (s, 1 H); LC-
 MS (LC-ES) M+H = 345.

【1 5 3 4】

実施例 2 5 3

10

20

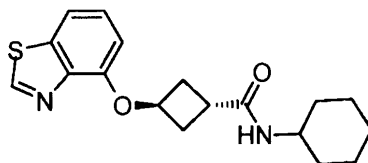
30

40

50

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - シクロヘキシル
シクロブタンカルボキサミド

【化 7 4 6】



【1 5 3 5】

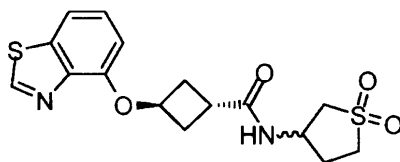
0℃で、(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 2 5) (1 2 0 m g、0. 4 7 6 m m o l)、シクロヘキサミン (8 2 m g、0. 4 8 m m o l) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0. 2 5 m L、1. 4 m m o l) の DMF (6 m L) 溶液に、酢酸エチル中 T 3 P の 5 0 % 溶液 (0. 5 7 m L、0. 9 5 m m o l) を滴下した。この混合物を 2 時間室温に温め、氷冷水 (2 0 m L) で急冷し、生じた固体を濾取し、標題化合物 (1 0 0 m g、6 3 %) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.07-1.35 (m, 5 H), 1.55-1.79 (m, 5 H), 2.35-2.42 (m, 2 H), 2.59-2.68 (m, 2 H), 3.04-3.14 (m, 1 H), 3.50-3.60 (m, 1 H), 5.03-5.12 (m, 1 H), 6.83-6.88 (m, 1 H), 7.39-7.43 (m, 1 H), 7.67-7.70 (m, 1 H), 9.22 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 331.

【1 5 3 6】

実施例 2 5 4

ラセミ (トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1, 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 4 7】



【1 5 3 7】

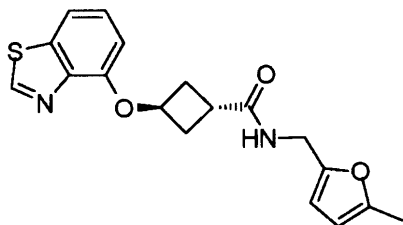
0℃で、(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 2 5) (1 5 0 m g、0. 5 9 9 m m o l)、3 - アミノテトラヒドロチオフエン 1, 1 - ジオキシド塩酸塩 (1 0 3 m g、0. 5 9 9 m m o l) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0. 3 1 m L、1. 8 m m o l) の DMF (5 m L) 溶液に、酢酸エチル中 T 3 P の 5 0 % 溶液 (0. 7 1 m L、1. 2 m m o l) を滴下した。この混合物を 2 時間室温に温め、氷冷水 (1 0 m L) で急冷し、EtOAc (3 × 1 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、水 (2 0 m L) およびブライン (1 5 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた材料を、n - ペンタン (1 5 m L) およびジエチルエーテル (1 0 m L) を用いて摩砕し、乾燥させ、標題化合物 (8 5 m g、3 8 %) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.05-2.15 (m, 1 H), 2.35-2.44 (m, 3 H), 2.65-2.72 (m, 2 H), 2.91-2.99 (m, 1 H), 3.09-3.20 (m, 2 H), 3.26-3.34 (m, 1 H), 3.42-3.50 (m, 1 H), 4.46-4.55 (m, 1 H), 5.02-5.10 (m, 1 H), 6.85-6.89 (m, 1 H), 7.38-7.45 (m, 1 H), 7.68-7.73 (m, 1 H), 9.21 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 367.

【1 5 3 8】

実施例 2 5 5

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - ((5 - メチルフラン - 2 - イル) メチル) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 4 8】



【1 5 3 9】

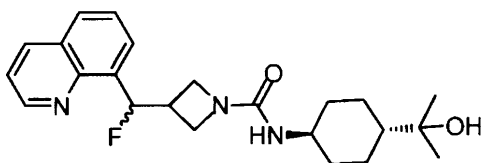
0℃で、(トランス)－3－(ベンゾ[d]チアゾール－4－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体25)(100mg、0.396mmol)、(5－メチルフラン－2－イル)メタンアミン(44mg、0.40mmol)およびN,N－ジイソプロピルエチルアミン(0.07mL、0.4mmol)のDMF(5mL)溶液に、T3P(126mg、0.396mmol)を加えた。この混合物を4時間室温に温め、氷冷水(50mL)で急冷し、EtOAc(3×30mL)で抽出した。有機層を合わせ、水およびブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、石油エーテル中10%～80%EtOAcの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(65mg、47%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.25 (s, 3 H), 2.35-2.45 (m, 2 H), 2.63-2.72 (m, 2 H), 3.10-3.20 (m, 1 H), 4.22-4.29 (m, 2 H), 5.05-5.13 (m, 1 H), 5.98-6.02 (m, 1 H), 6.12-6.16 (m, 1 H), 6.83-6.89 (m, 1 H), 7.39-7.45 (m, 1 H), 7.68-7.73 (m, 1 H), 9.25 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 343。

【1 5 4 0】

実施例 2 5 6

ラセミ 3－(フルオロ(キノリン－8－イル)メチル)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)アゼチジン－1－カルボキサミド

【化 7 4 9】



【1 5 4 1】

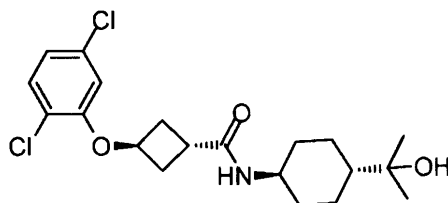
1, 4－ジオキササン(10mL)中、8－(アゼチジン－3－イルフルオロメチル)キノリン二塩酸塩(中間体106)(36mg、0.12mmol)および((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)カルバミン酸4－ニトロフェニル(66mg、0.20mmol)(中間体3)に、N,N－ジイソプロピルエチルアミン(16mg、0.12mmol)を加えた。30分後、この反応物を水およびMeOHで希釈し、半分取HPLC(改質剤としてNH₄OH)にロードし、標題化合物(23mg、46%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.01-1.31 (m, 1 H), 1.87 (d, J = 11 Hz, 2 H), 2.04-2.15 (m, 2 H), 3.36-3.63 (m, 2 H), 3.75 (t, J = 8 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.00 (t, J = 8 Hz, 1 H), 4.05-4.15 (m, 2 H), 6.68-6.95 (m, 1 H), 7.46 (dd, J = 8, 4 Hz, 1 H), 7.55-7.68 (m, 1 H), 7.79-7.91 (m, 2 H), 8.19 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.91 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400。

【1 5 4 2】

実施例 2 5 7

(トランス)－3－(2, 5－ジクロロフェノキシ)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド

【化 7 5 0】



【1 5 4 3】

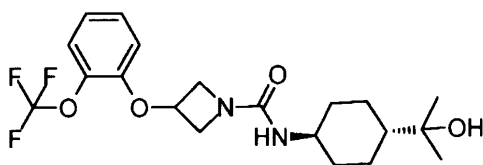
(トランス)－3－(2,5-ジクロロフェノキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体107)(50mg、0.19mmol)のDMF(2mL)溶液に、HATU(87mg、0.23mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.10mL、0.57mmol)を加えた。10分後、2-(トランス)－4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール(36mg、0.23mmol)を加え、この混合物を18時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、20%～95%アセトニトリル-水(NH₄OH添加)の勾配で溶出する逆相シリカゲルで精製し、標題化合物(49mg、60%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.08-1.34 (m, 11 H), 1.87-1.95 (m, 2 H), 2.06-2.13 (m, 2 H), 2.43-2.52 (m, 2 H), 2.76 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2.92-3.01 (m, 1 H), 3.75 (tdt, J = 12, 8, 4 Hz, 1 H), 5.01 (quin, J = 6 Hz, 1 H), 5.32 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6.88 (dd, J = 9, 2 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 400, 402, 404 (ジ-Clパターン)。

【1 5 4 4】

実施例 2 5 8

N-(トランス-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化 7 5 1】



【1 5 4 5】

DCM(3mL)中、3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)アゼチジン塩酸塩(中間体108)(100mg、0.371mmol)および(トランス)－4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)カルバミン酸4-ニトロフェニル(120mg、0.371mmol)(中間体3)に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.20mL、1.1mmol)を加えた。18時間後、この反応物を1N NaOH水溶液に注ぎ、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で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、5%～75%EtOAc:EtOH(3:1)-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(88mg、57%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.96-1.19 (m, 5 H), 1.03 (s, 6 H), 1.72-1.86 (m, 4 H), 3.21-3.27 (m, 1 H), 3.66-3.77 (m, 2 H), 3.98 (s, 1 H), 4.19-4.29 (m, 2 H), 5.07 (br s, 1 H), 6.14 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.07 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.31-7.43 (m, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 417。

【1 5 4 6】

実施例 2 5 9

(トランス)－N-(トランス)－4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)-3-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)シクロブタンカルボキサミド

10

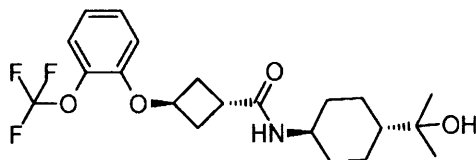
20

30

40

50

【化 7 5 2】



【1 5 4 7】

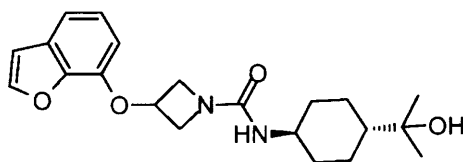
(トランス)－3－(2－(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体109)(50mg、0.18mmol)のDMF(4mL)溶液に、HATU(83mg、0.22mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.10mL、0.54mmol)を加えた。5分後、2－((トランス)－4－アミノシクロヘキシル)プロパン－2－オール(31mg、0.20mmol)を加え、この混合物を12時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc(3×)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、5%～75%EtOAc:EtOH(3:1)－ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(53mg、71%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.92-1.18 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.78 (t, J = 12 Hz, 4 H), 2.09-2.20 (m, 2 H), 2.53 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2.90-3.02 (m, 1 H), 3.42 (dd, J = 8, 3 Hz, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.88 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.89-7.02 (m, 2 H), 7.25-7.34 (m, 2 H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 416。

【1 5 4 8】

実施例 2 6 0

3－(ベンゾフラン－7－イルオキシ)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)アゼチジン－1－カルボキサミド

【化 7 5 3】



【1 5 4 9】

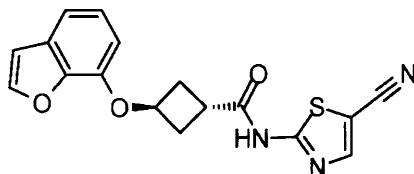
DCM(2mL)中、3－(ベンゾフラン－7－イルオキシ)アゼチジン塩酸塩(中間体110)(38mg、0.17mmol)および((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)カルバミン酸4－ニトロフェニル(60mg、0.19mmol)(中間体3)に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.10mL、0.57mmol)を加えた。5時間後、この反応物を1N NaOH水溶液に注ぎ、DCMで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、5%～30%EtOAc:EtOH(3:1)－ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(54mg、86%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.94-1.13 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.70-1.80 (m, 4 H), 3.21-3.28 (m, 1 H), 3.74-3.80 (m, 2 H), 3.97 (s, 1 H), 4.21-4.26 (m, 2 H), 5.08-5.13 (m, 1 H), 6.14 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.92-6.94 (m, 1 H), 7.12 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.94-7.97 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 373。

【1 5 5 0】

実施例 2 6 1

(トランス)－3－(ベンゾフラン－7－イルオキシ)－N－(5－シアノチアゾール－2－イル)シクロブタンカルボキサミド

【化 7 5 4】



【1 5 5 1】

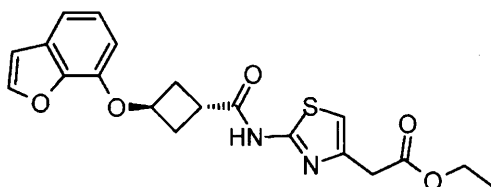
(トランス)－3－(ベンゾフラン－7－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体111)(80mg、0.34mmol)のDMF(4mL)溶液に、HATU(157mg、0.413mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.18mL、1.0mmol)を加えた。5分後、2-アミノチアゾール－5－カルボニトリル(47mg、0.38mmol)を加え、この混合物を12時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc(3×)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、0%～100%アセトニトリル－水(0.1%TF A添加)で溶出する逆相シリカゲルで精製し、標題化合物(48mg、29%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.35-2.45 (m, 2 H), 2.72-2.80 (m, 2 H), 3.42-3.48 (m, 1 H), 5.00-5.08 (m, 1 H), 6.72 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.88-6.91 (m, 1 H), 7.11 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.88-7.91 (m, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 12.97 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 340.

【1 5 5 2】

実施例 2 6 2

2－(2－((トランス)－3－(ベンゾフラン－7－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)チアゾール－4－イル)酢酸エチル

【化 7 5 5】



【1 5 5 3】

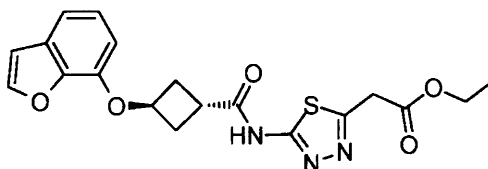
(トランス)－3－(ベンゾフラン－7－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体111)(80mg、0.34mmol)のDMF(4mL)溶液に、HATU(157mg、0.413mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.18mL、1.0mmol)を加えた。5分後、2-(2-アミノチアゾール－4－イル)酢酸エチル(71mg、0.38mmol)を加え、この混合物を12時間攪拌し、水に注ぎ、生じた固体を濾取した。この残渣を、0%～100%アセトニトリル－水(0.1%TF A添加)で溶出する逆相シリカゲルで精製し、標題化合物(61mg、29%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.16 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2.29-2.46 (m, 4 H), 2.73 (qd, J = 7, 4 Hz, 2 H), 3.39 (d, J = 10 Hz, 1 H), 4.05 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.95-5.05 (m, 1 H), 6.71 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.86-6.90 (m, 1 H), 6.95-6.98 (m, 1 H), 7.10 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.15-7.20 (m, 1 H), 7.90-7.95 (m, 1 H), 12.19 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 401.

【1 5 5 4】

実施例 2 6 3

2－(5－((トランス)－3－(ベンゾフラン－7－イルオキシ)シクロブタンカルボキサミド)－1, 3, 4-チアジアゾール－2－イル)酢酸エチル

【化 7 5 6】



【1 5 5 5】

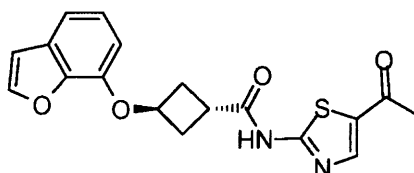
(トランス) - 3 - (ベンゾフラン-7-イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 111) (80 mg、0.34 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (157 mg、0.413 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL、1.0 mmol) を加えた。5 分後、2 - (5-アミノ-1, 3, 4-チアゾール-2-イル) アセタート (71 mg、0.38 mmol) を加え、この混合物を 12 時間攪拌し、水に注ぎ、生じた固体を濾取した。この固体をヘキサンですすぎ、標題化合物 (113 mg、59%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.20 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2.67 (s, 2 H), 2.71-2.86 (m, 2 H), 3.47 (s, 1 H), 4.01-4.26 (m, 4 H), 5.03 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.11 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 2 Hz, 1 H), 12.51 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 402。

【1 5 5 6】

実施例 2 6 4

(トランス) - N - (5-アセチルチアゾール-2-イル) - 3 - (ベンゾフラン-7-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 5 7】



【1 5 5 7】

(トランス) - 3 - (ベンゾフラン-7-イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 111) (100 mg、0.43 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、HATU (196 mg、0.517 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.23 mL、1.3 mmol) を加えた。5 分後、1 - (2-アミノチアゾール-5-イル) エタノン (67 mg、0.47 mmol) を加え、この混合物を 12 時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中 0% ~ 100% EtOAc で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (100 mg、62%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.36-2.45 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.77 (ddd, J = 14, 7, 5 Hz, 2 H), 3.41-3.55 (m, 1 H), 5.03 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.11 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 12.58 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 357。

【1 5 5 8】

実施例 2 6 5

(トランス) - 3 - (ベンゾフラン-7-イルオキシ) - N - (5 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) チアゾール-2-イル) シクロブタンカルボキサミド

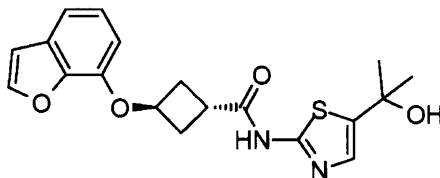
10

20

30

40

【化 7 5 8】



【1 5 5 9】

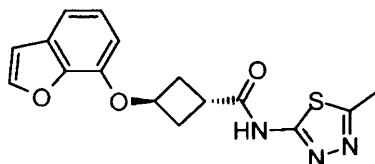
(トランス) - N - (5 - アセチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド (実施例 2 6 4) (2 3 m g 、 0 . 0 6 5 m m o l) を 0 ° C で T H F (5 m L) 中 で 攪拌 し、ジエチルエーテル中、臭化メチルマグネシウムの 3 . 0 M 溶液 (0 . 0 4 m L 、 0 . 1 m m o l) を加えた。この反応物を 1 時間攪拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液で急冷し、E t O A c (3 ×) で抽出し、有機抽出液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c : E t O H (3 : 1) の勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (1 9 m g 、 7 4 %) を得た。 ^1H NMR (CD_3SOCD_3) δ 1.48 (s , 6 H) , 2.32-2.50 (m , 2 H) , 2.65-2.82 (m , 2 H) , 3.40 (dt , J = 10 , 5 Hz , 1 H) , 5.03 (t , J = 6 Hz , 1 H) , 5.41 (s , 1 H) , 6.71 (d , J = 8 Hz , 1 H) , 6.92 (d , J = 2 Hz , 1 H) , 7.11 (t , J = 8 Hz , 1 H) , 7.15-7.28 (m , 2 H) , 7.94 (d , J = 2 Hz , 1 H) , 11.91 (s , 1 H) ; LC-MS (LC-ES) $\text{M}^+\text{H} = 373$ 。

【1 5 6 0】

実施例 2 6 6

(トランス) - 3 - (ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) - N - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 5 9】



【1 5 6 1】

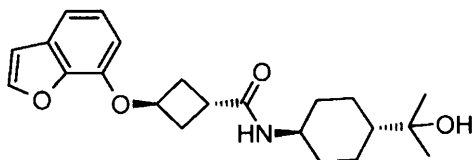
(トランス) - 3 - (ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 1 1 1) (8 0 m g 、 0 . 3 4 m m o l) の DMF (4 m L) 溶液に、H A T U (1 5 7 m g 、 0 . 4 1 3 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 8 m L 、 1 . 0 m m o l) を加えた。5 分後、5 - メチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - アミン (4 4 m g 、 0 . 3 8 m m o l) を加え、この混合物を 1 2 時間攪拌し、水に注ぎ、生じた固体を濾取した。この固体をヘキサンですすぎ、標題化合物 (8 0 m g 、 6 8 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz , CD_3SOCD_3) δ 2.36-2.45 (m , 2 H) , 2.60 (s , 3 H) , 2.74 (ddd , J = 13 , 7 , 5 Hz , 2 H) , 3.45 (dt , J = 10 , 5 Hz , 1 H) , 5.02 (t , J = 6 Hz , 1 H) , 6.71 (d , J = 7 Hz , 1 H) , 6.92 (d , J = 2 Hz , 1 H) , 7.10 (t , J = 8 Hz , 1 H) , 7.20 (dd , J = 8 , 1 Hz , 1 H) , 7.94 (d , J = 2 Hz , 1 H) , 12.40 (s , 1 H) ; LC-MS (LC-ES) $\text{M}^+\text{H} = 330$ 。

【1 5 6 2】

実施例 2 6 7

(トランス) - 3 - (ベンゾフラン - 7 - イルオキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 6 0】



【1 5 6 3】

(トランス)－3－(ベンゾフラン－7－イルオキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体111)(80mg、0.34mmol)のDMF(4mL)溶液に、HATU(157mg、0.413mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.18mL、1.0mmol)を加えた。5分後、2－((トランス)－4－アミノシクロヘキシル)プロパン－2－オール(60mg、0.38mmol)を加え、この混合物を12時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中0%～100%EtOAc:EtOH(3:1)で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(112mg、83%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.92-1.16 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.64-1.82 (m, 4 H), 2.21-2.31 (m, 2 H), 2.51-2.61 (m, 2 H), 2.89-3.02 (m, 1 H), 3.36-3.51 (m, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.98 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.84-6.98 (m, 1 H), 7.10 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 372。

10

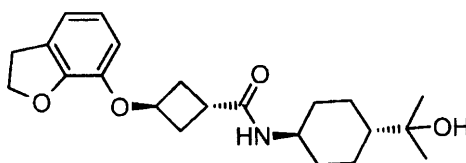
20

【1 5 6 4】

実施例 2 6 8

(トランス)－3－((2, 3-ジヒドロベンゾフラン－7-イル)オキシ)－N－((トランス)－4－(2-ヒドロキシプロパン－2-イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド

【化 7 6 1】



30

【1 5 6 5】

EtOH(10mL)中、(トランス)－3－(ベンゾフラン－7－イルオキシ)－N－((トランス)－4－(2-ヒドロキシプロパン－2-イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド(実施例267)(25mg、0.067mmol)およびパラジウム炭素(9mg、0.08mmol)の窒素でパージした混合物を、50psiの水素下で3日間攪拌した。この反応混合物をセライト(登録商標)プラグで濾過し、濃縮し、標題化合物(18mg、65%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.89-1.14 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.77 (t, J = 11 Hz, 4 H), 2.07-2.28 (m, 2 H), 2.38-2.46 (m, 2 H), 2.93 (t, J = 5 Hz, 1 H), 3.13 (t, J = 9 Hz, 2 H), 3.41 (br s, 1 H), 3.95-4.01 (m, 1 H), 4.40-4.50 (m, 2 H), 4.78 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.54 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.69 (t, J = 8 Hz, 1 H), 6.74-6.81 (m, 1 H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 374。

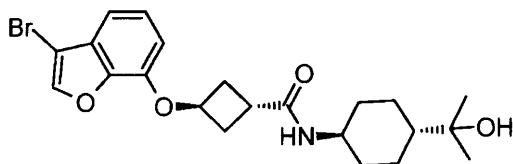
40

【1 5 6 6】

実施例 2 6 9

(トランス)－3－((3-ブロモベンゾフラン－7-イル)オキシ)－N－((トランス)－4－(2-ヒドロキシプロパン－2-イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド

【化 7 6 2】



【1 5 6 7】

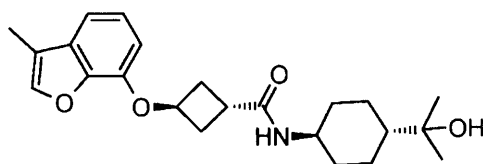
(トランス)－3－((3－ブロモベンゾフラン－7－イル)オキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体112)(100mg、0.321mmol)のDMF(5mL)溶液に、HATU(147mg、0.386mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.17mL、0.96mmol)を加えた。5分後、2－((トランス)－4－アミノシクロヘキシル)プロパン－2－オール(51mg、0.32mmol)を加え、この混合物を12時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中0%～100%EtOAc:EtOH(3:1)で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(132mg、79%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.89-1.18 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.68-1.91 (m, 4 H), 2.23-2.37 (m, 2 H), 2.56-2.64 (m, 2 H), 2.90-3.07 (m, 1 H), 3.43 (d, J = 7 Hz, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 4.98 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 450, 452 (Brパターン)。

【1 5 6 8】

実施例 2 7 0

(トランス)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)－3－((3－メチルベンゾフラン－7－イル)オキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化 7 6 3】



【1 5 6 9】

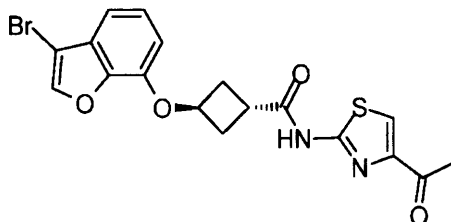
THF(2mL)中、炭酸セシウム(109mg、0.333mmol)、(トランス)－3－((3－ブロモベンゾフラン－7－イル)オキシ)－N－((トランス)－4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド(実施例269)(50mg、0.111mmol)、トリフルオロ(メチル)ホウ酸カリウム(16mg、0.13mmol)およびPdCl₂(dppf)－CH₂Cl₂付加物(9mg、0.01mmol)の懸濁液をマイクロ波にて120℃で45分、140℃で2時間、次いで、170℃で2時間加熱した。この反応混合物をセライトパッドで濾過し、濃縮し、ヘキサン中0%～100%EtOAc:EtOH(3:1)で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(3mg、5%)を得た。LC-MS (LC-ES) ピーク T = 0.81; M+H = 386。

【1 5 7 0】

実施例 2 7 1

(トランス)－N－(4－アセチルチアゾール－2－イル)－3－((3－ブロモベンゾフラン－7－イル)オキシ)シクロブタンカルボキサミド

【化 7 6 4】



【1 5 7 1】

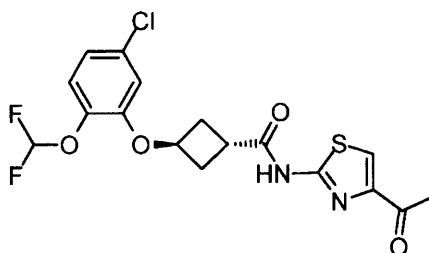
(トランス) - 3 - ((3 - ブロモベンゾフラン - 7 - イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 1 1 2) (1 0 0 m g 、 0 . 3 2 1 m m o l) の D M F (5 m L) 溶液に、H A T U (1 4 7 m g 、 0 . 3 8 6 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 7 m L 、 0 . 9 6 m m o l) を加えた。5 分後、1 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) エタノン (5 0 m g 、 0 . 3 5 m m o l) を加え、この混合物を 1 2 時間攪拌し、水に注ぎ、E t O A c (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c : E t O H (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (9 7 m g 、 5 8 %) を得た。¹H NMR (400 M H z , C D ₃ S O C D ₃) δ 2.37-2.44 (m , 2 H) , 2.66 (s , 3 H) , 2.67-2.75 (m , 2 H) , 3.42 (d , J = 5 H z , 1 H) , 5.03 (t , J = 6 H z , 1 H) , 6.72 (d , J = 8.40 H z , 1 H) , 6.82-6.94 (m , 1 H) , 7.32-7.41 (m , 1 H) , 8.03-8.15 (m , 2 H) , 12.50 (s , 1 H) ; L C - M S (L C - E S) M + H = 435 , 437 (B r パターン)。

【1 5 7 2】

実施例 2 7 2

(トランス) - N - (4 - アセチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (5 - クロロ - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェノキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 6 5】



【1 5 7 3】

(トランス) - 3 - (5 - クロロ - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 1 1 3) (8 0 m g 、 0 . 2 7 m m o l) の D M F (4 m L) 溶液に、H A T U (1 2 5 m g 、 0 . 3 2 8 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 4 m L 、 0 . 8 2 m m o l) を加えた。5 分後、1 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) エタノン (3 9 m g 、 0 . 2 7 m m o l) を加え、この混合物を 5 時間攪拌し、水に注ぎ、E t O A c (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c : E t O H (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (2 8 m g 、 2 0 %) を得た。¹H NMR (400 M H z , C D ₃ S O C D ₃) δ 2.22-2.39 (m , 2 H) , 2.60-2.69 (m , 2 H) , 2.69 (s , 3 H) , 3.35-3.45 (m , 1 H) , 4.89-4.99 (m , 1 H) , 6.89-7.09 (m , 3 H) , 7.13-7.22 (m , 1 H) , 8.08 (s , 1 H) , 12.47 (b r s , 1 H) ; L C - M S (L C - E S) M + H = 417 , 419 (C l パターン)。

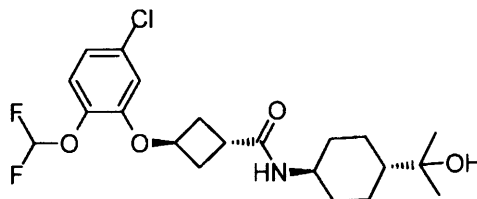
【1 5 7 4】

実施例 2 7 3

(トランス) - 3 - (5 - クロロ - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェノキシ) - N - ((

トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシル) シクロブタン
カルボキサミド

【化 7 6 6】



【1 5 7 5】

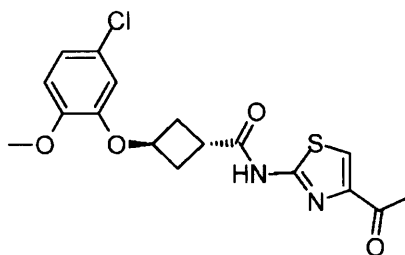
(トランス) - 3 - (5 - クロロ - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 1 1 3) (8 0 m g、0 . 2 7 m m o l) の D M F (4 m L) 溶液に、H A T U (1 2 5 m g、0 . 3 2 8 m m o l) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 4 m L、0 . 8 2 m m o l) を加えた。5 分後、2 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン - 2 - オール (4 3 m g、0 . 2 7 m m o l) を加え、この混合物を 5 時間攪拌し、水に注ぎ、E t O A c (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c : E t O H (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (8 0 m g、6 3 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.96-1.22 (m, 5 H), 1.02 (s, 6 H), 1.80 (t, J = 13 Hz, 4 H), 2.13-2.36 (m, 2 H), 2.54-2.63 (m, 2 H), 2.99 (dq, J = 10, 5 Hz, 1 H), 3.45 (dd, J = 8, 4 Hz, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 4.91 (t, J = 6.35 Hz, 1 H), 6.90-7.27 (m, 4 H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 432, 434 (Cl パターン)。

【1 5 7 6】

実施例 2 7 4

(トランス) - N - (4 - アセチルチアゾール - 2 - イル) - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 7 6 7】



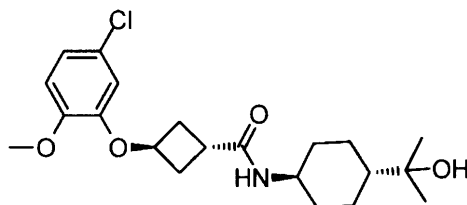
【1 5 7 7】

(トランス) - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 1 1 4) (8 0 m g、0 . 3 1 m m o l) の D M F (4 m L) 溶液に、H A T U (1 4 1 m g、0 . 3 7 0 m m o l) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 6 m L、0 . 9 3 m m o l) を加えた。5 分後、1 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) エタノン (5 2 m g、0 . 3 7 m m o l) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水に注ぎ、E t O A c (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c : E t O H (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (3 3 m g、2 3 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.19-2.35 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.59-2.70 (m, 2 H), 3.32-3.42 (m, 1 H), 3.76 (d, J = 6 Hz, 3 H), 4.72-4.89 (m, 1 H), 6.72-6.78 (m, 1 H), 6.89-7.01 (m, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 12.46 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 381, 383 (Cl パターン)。

【1 5 7 8】

実施例 275

(トランス) - 3 - (5-クロロ-2-メトキシフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド
【化 768】



10

【1579】

(トランス) - 3 - (5-クロロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 114) (80 mg、0.31 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (141 mg、0.37 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL、0.93 mmol) を加えた。5 分後、2 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (59 mg、0.37 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中 0%~100% EtOAc : EtOH (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製して油状物を得、これを、2 : 1 ヘキサン : DCM を用いて結晶化させ、これを 18 時間かけてゆっくり蒸発させ、標題化合物 (58 mg、47%) を白色結晶として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.95-1.22 (m, 5 H), 1.02 (s, 6 H), 1.80 (t, J = 13 Hz, 4 H), 2.23 (ddd, J = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.43-2.52 (m, 2 H), 2.91-3.00 (m, 1 H), 3.35-3.45 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.01 (s, 1 H), 4.80 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6.91-7.00 (m, 2 H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 396, 398 (Cl パターン)。

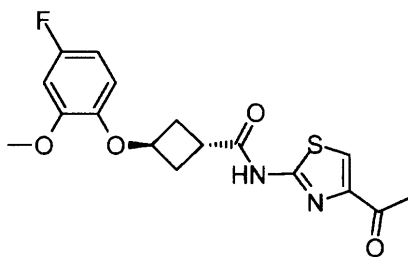
20

【1580】

実施例 276

(トランス) - N - (4-アセチルチアゾール-2-イル) - 3 - (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化 769】



30

【1581】

(トランス) - 3 - (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 115) (80 mg、0.33 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (152 mg、0.40 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、0.99 mmol) を加えた。5 分後、1 - (2-アミノチアゾール-4-イル) エタノン (57 mg、0.40 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中、0%~100% EtOAc : EtOH (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (46 mg、35%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.23-2.38 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.60-2.69 (m, 2 H), 3.35-3.47 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 4.78 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.58-6.65 (m, 1 H), 6.72-6.78 (m, 1 H), 6.92 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 12.46 (s, 1 H); LC-MS (LC

40

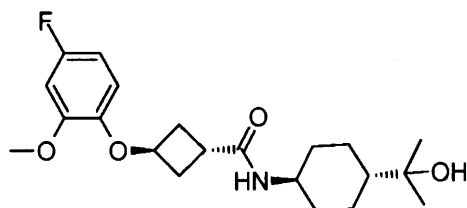
50

-ES) M+H = 365。

【1582】

実施例 277

(トランス) - 3 - (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド
【化770】



10

【1583】

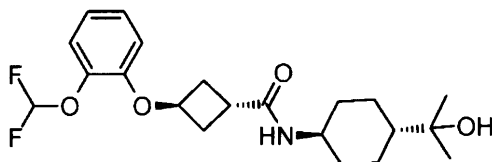
(トランス) - 3 - (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 115) (80 mg、0.33 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (152 mg、0.40 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、0.99 mmol) を加えた。5 分後、2 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (63 mg、0.40 mmol) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中、0%~100% EtOAc : EtOH (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製して油状物を得、これを、2 : 1 ヘキサン : DCM を用いて結晶化させ、これを 18 時間かけてゆっくり蒸発させ、標題化合物 (58 mg、47%) を白色結晶として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.92-1.11 (m, 5 H), 1.02 (s, 6 H), 1.72-1.83 (m, 4 H), 2.12-2.21 (m, 2 H), 2.46 (td, J = 6, 4 Hz, 2 H), 2.95 (dt, J = 9, 5 Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.43 (dd, J = 8, 3 Hz, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 4.73 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6.59-6.65 (m, 2 H), 6.88 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 380。

20

【1584】

実施例 278

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) フェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド
【化771】



40

【1585】

(トランス) - 3 - (2 - (ジフルオロメトキシ) フェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 116) (100 mg、0.321 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、HATU (147 mg、0.386 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、0.97 mmol) を加えた。5 分後、2 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (54 mg、0.34 mmol) を加え、この混合物を 12 時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中 0%~100% EtOAc : EtOH (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (49 mg、

50

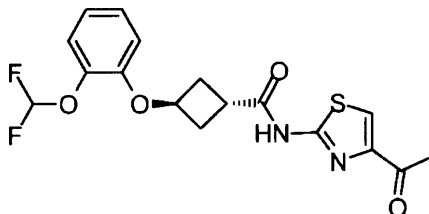
39%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.95-1.16 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.77 (t, $J = 12$ Hz, 4 H), 2.17-2.23 (m, 2 H), 2.49-2.59 (m, 2 H), 2.88-3.00 (m, 1 H), 3.39-3.47 (m, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 4.84 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 6.83-6.88 (m, 1 H), 6.88--6.95 (m, 1 H), 7.04 (t, $J = 76$ Hz, 1 H), 7.11-7.19 (m, 2 H), 7.70 (d, $J = 8$ Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 398$ 。

【1586】

実施例 279

(トランス) - N - (4-アセチルチアゾール-2-イル) - 3 - (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化772】



【1587】

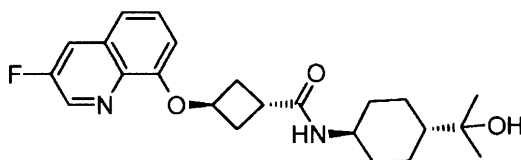
(トランス) - 3 - (2-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体 116) (80 mg, 0.310 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、HATU (141 mg, 0.372 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL, 0.93 mmol) を加えた。5 分後、1-(2-アミノチアゾール-4-イル)エタノン (49 mg, 0.34 mmol) を加え、この混合物を 12 時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中 0%~100% EtOAc : EtOH (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (35 mg, 25%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.28-2.38 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.61-2.65 (m, 2 H), 3.32-3.49 (m, 1 H), 4.82-4.92 (m, 1 H), 6.89-6.95 (m, 2 H), 7.04 (t, $J = 76$ Hz, 1 H), 7.12-7.20 (m, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 12.47 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 383$ 。

【1588】

実施例 280

(トランス) - 3 - ((3-フルオロキノリン-8-イル)オキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド

【化773】



【1589】

(トランス) - 3 - ((3-フルオロキノリン-8-イル)オキシ)シクロブタンカルボン酸 (中間体 117) (80 mg, 0.31 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (140 mg, 0.367 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL, 0.92 mmol) を加えた。5 分後、2-((トランス) - 4-アミノシクロヘキシル)プロパン-2-オール (53 mg, 0.34 mmol) を加え、この混合物を 12 時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中 0%~100% E

10

20

30

40

50

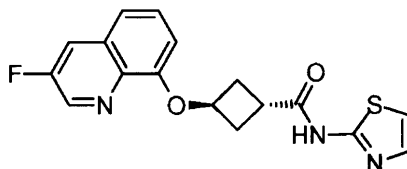
t O A c : E t O H (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (4 2 m g 、 3 4 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.97-1.09 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.69-1.80 (m, 4 H), 2.26-2.35 (m, 2 H), 2.56-2.62 (m, 2 H), 3.03 (dt, J = 9, 5 Hz, 1 H), 3.44 (dd, J = 7, 4 Hz, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 5.00 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 7, 1 Hz, 1 H), 7.42-7.55 (m, 2 H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 8.84 (d, J = 3 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 401。

【 1 5 9 0 】

実施例 2 8 1

(トランス) - 3 - ((3 - フルオロキノリン - 8 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 2 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【 化 7 7 4 】



【 1 5 9 1 】

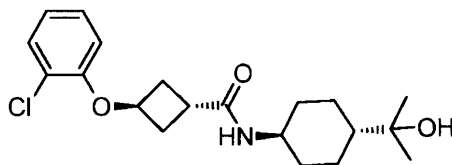
(トランス) - 3 - ((3 - フルオロキノリン - 8 - イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 1 1 7) (8 0 m g 、 0 . 3 1 m m o l) の D M F (4 m L) 溶液に、H A T U (1 4 0 m g 、 0 . 3 6 7 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 6 m L 、 0 . 9 2 m m o l) を加えた。5 分後、チアゾール - 2 - アミン (3 7 m g 、 0 . 3 7 m m o l) を加え、この混合物を 3 時間攪拌し、水に注いだ。得られた固体を濾取し、標題化合物 (4 5 m g 、 4 1 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.45-2.55 (m, 2 H), 2.75-2.82 (m, 2 H), 3.39-3.49 (m, 1 H), 5.06 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.96 (dd, J = 7, 2 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.41-7.54 (m, 3 H), 8.19 (dd, J = 10, 3 Hz, 1 H), 8.86 (d, J = 3 Hz, 1 H), 12.14 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 344。

【 1 5 9 2 】

実施例 2 8 2

(トランス) - 3 - (2 - クロロフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド

【 化 7 7 5 】



【 1 5 9 3 】

(トランス) - 3 - (2 - クロロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 1 1 8) (8 0 m g 、 0 . 3 5 m m o l) の D M F (4 m L) 溶液に、H A T U (1 6 1 m g 、 0 . 4 2 4 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 9 m L 、 1 . 1 m m o l) を加えた。5 分後、2 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン - 2 - オール (6 1 m g 、 0 . 3 9 m m o l) を加え、この混合物を 1 2 時間攪拌し、水に注ぎ、E t O A c (3 ×) で抽出した。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c : E t O H (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (1 0 5 m g 、 7 2 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.97-1.15 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.72-1.81 (m, 4 H), 2.19-2.30 (m, 2 H), 2.54 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 2.91-3.01 (m, 1 H), 3.38-3.

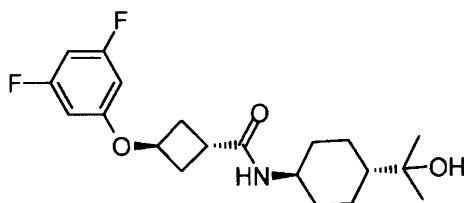
45 (m, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.87 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 6.81-6.88 (m, 1 H), 6.88-6.93 (m, 1 H), 7.21-7.26 (m, 1 H), 7.39 (dd, $J = 8$, 1 Hz, 1 H), 7.69 (d, $J = 8$ Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 366$, 368 (Clパターン)。

【1594】

実施例283

(トランス) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド

【化776】



10

【1595】

(トランス) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体119) (80 mg, 0.35 mmol) のDMF (4 mL) 溶液に、HATU (160 mg, 0.421 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL, 1.1 mmol) を加えた。5分後、2 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (61 mg, 0.39 mmol) を加え、この混合物を12時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中0%~100% EtOAc : EtOH (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (78 mg, 59%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.96-1.11 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.78 (t, $J = 12$ Hz, 4 H), 2.13-2.20 (m, 2 H), 2.53 (ddd, $J = 13, 7, 4$ Hz, 2 H), 2.96 (dt, $J = 10, 5$ Hz, 1 H), 3.42 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.81 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 6.46-6.55 (m, 2 H), 6.75 (tt, $J = 9, 2$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 8$ Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 368$ 。

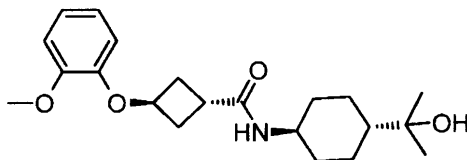
20

【1596】

実施例284

(トランス) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) - 3 - (2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化777】



30

【1597】

(トランス) - 3 - (2-メトキシフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体120) (80 mg, 0.36 mmol) のDMF (4 mL) 溶液に、HATU (164 mg, 0.432 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.19 mL, 1.1 mmol) を加えた。5分後、2 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (62 mg, 0.40 mmol) を加え、この混合物を12時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中0%~100% EtOAc : EtOH (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (57 mg, 43%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.95-1.10 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.77 (t, $J = 12$ Hz, 4 H), 2.12-2.20 (m, 2 H), 2.45-2.52 (m, 2 H), 2.94 (dt, $J = 9, 5$ Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.42 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.75 (t, $J = 7$ Hz, 1 H), 6

40

50

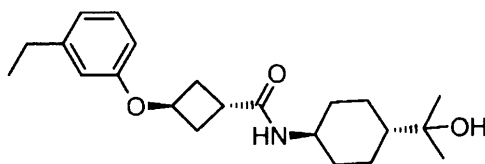
.67 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 6.82-6.89 (m, 2 H), 6.93 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 8$ Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 362$ 。

【1598】

実施例 285

(トランス) - 3 - (3-エチルフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド

【化778】



10

【1599】

(トランス) - 3 - (3-エチルフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 121) (80 mg, 0.36 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (166 mg, 0.436 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.19 mL, 1.1 mmol) を加えた。5 分後、2 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (63 mg, 0.40 mmol) を加え、この混合物を 12 時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中 0% ~ 100% EtOAc : EtOH (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (58 mg, 31%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 0.95-1.15 (m, 8 H), 1.00 (s, 6 H), 1.71-1.82 (m, 4 H), 2.12-2.22 (m, 2 H), 2.46-2.60 (m, 4 H), 2.94 (t, $J = 4$ Hz, 1 H), 3.36-3.48 (m, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.77 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 6.54-6.62 (m, 2 H), 6.74 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.11-7.18 (m, 1 H), 7.65 (d, $J = 8$ Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 360$ 。

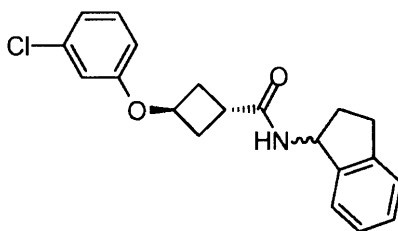
20

【1600】

実施例 286

ラセミ (トランス) - 3 - (3-クロロフェノキシ) - N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) シクロブタンカルボキサミド

【化779】



30

【1601】

(トランス) - 3 - (3-クロロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 122) (80 mg, 0.35 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (161 mg, 0.424 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.19 mL, 1.1 mmol) を加えた。5 分後、1-アミノインダン (0.05 mL, 0.4 mmol) を加え、この混合物を 12 時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中 0% ~ 100% EtOAc : EtOH (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (70 mg, 57%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.74 (dd, $J = 13, 8$ Hz, 1 H), 2.14-2.24 (m, 2 H), 2.24-2.36 (m, 1 H), 2.61 (tt, $J = 8, 4$ Hz, 2 H), 2.76-2.82 (m, 1 H), 2.83-2.92 (m, 1 H), 3.05 (t, $J = 5$ Hz, 1 H), 4.88-4.91 (m, 1 H), 5.21-5.30 (m, 1 H), 6.75-6.85 (m, 2 H), 6.95-6.98 (m, 1 H), 7.11-7.19 (m, 3 H), 7.20-7.30 (m, 2 H), 8.22 (d, $J = 8$ Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) $M+H = 342, 344$ (Cl $\rightarrow$

40

50

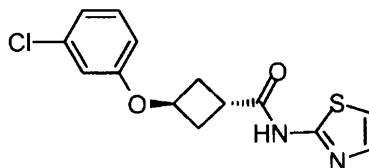
ターン)。

【1602】

実施例 287

(トランス) - 3 - (3-クロロフェノキシ) - N - (チアゾール-2-イル) シクロブタンカルボキサミド

【化780】



10

【1603】

(トランス) - 3 - (3-クロロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 122) (80 mg、0.35 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (161 mg、0.424 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.19 mL、1.1 mmol) を加えた。5 分後、チアゾール-2-アミン (35 mg、0.35 mmol) を加え、この混合物を 12 時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中 0%~100% EtOAc : EtOH (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (70 mg、57%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.22-2.35 (m, 2 H), 2.66-2.81 (m, 2 H), 3.32-3.44 (m, 1 H), 4.75-4.85 (m, 1 H), 6.72-6.82 (m, 2 H), 6.94-7.00 (m, 1 H), 7.16-7.20 (m, 1 H), 7.21-7.30 (m, 1 H), 7.41-7.45 (m, 1 H), 12.11 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 309, 311 (Cl パターン)。

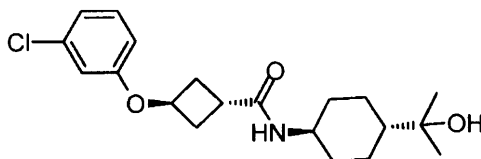
20

【1604】

実施例 288

(トランス) - 3 - (3-クロロフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド

【化781】



30

【1605】

(トランス) - 3 - (3-クロロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 122) (80 mg、0.35 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (161 mg、0.424 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.19 mL、1.1 mmol) を加えた。5 分後、2 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (61 mg、0.39 mmol) を加え、この混合物を 12 時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中 0%~100% EtOAc : EtOH (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (40 mg、29%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.95-1.10 (m, 5 H), 0.99 (s, 6 H), 1.71-1.81 (m, 4 H), 2.14-2.22 (m, 2 H), 2.47-2.54 (m, 2 H), 2.90-2.98 (m, 1 H), 3.38-3.47 (m, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.76-4.84 (m, 1 H), 6.72-6.77 (m, 1 H), 6.79-6.83 (m, 1 H), 6.94-6.97 (m, 1 H), 7.24-7.29 (m, 1 H), 7.63-7.68 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 366, 368 (Cl パターン)。

40

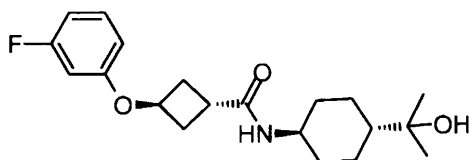
【1606】

実施例 289

(トランス) - 3 - (3-フルオロフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒド

50

ロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド
【化782】



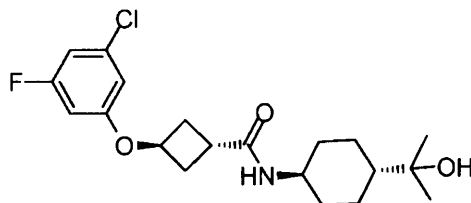
【1607】

(トランス) - 3 - (3 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 1 2 3) (80 mg、0.38 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (174 mg、0.457 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.20 mL、1.1 mmol) を加えた。5 分後、2 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (66 mg、0.42 mmol) を加え、この混合物を 12 時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中 0% ~ 100% EtOAc : EtOH (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (105 mg、70%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.96-1.10 (m, 5 H), 0.99 (s, 6 H), 1.71-1.80 (m, 4 H), 2.18 (ddd, J = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.42-2.55 (m., 2 H), 2.95 (t, J = 5 Hz, 1 H), 3.36-3.43 (m, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.79 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.54-6.61 (m, 2 H), 6.68-6.73 (m, 1 H), 7.21-7.29 (m, 1 H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-H = 348。

【1608】

実施例 290

(トランス) - 3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2 - ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド
【化783】



【1609】

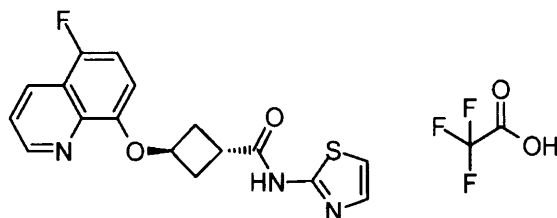
(トランス) - 3 - (3 - フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体 1 2 4) (80 mg、0.33 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、HATU (145 mg、0.392 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL、0.98 mmol) を加えた。5 分後、2 - ((トランス) - 4 - アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (57 mg、0.36 mmol) を加え、この混合物を 12 時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中 0% ~ 100% EtOAc : EtOH (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (63 mg、41%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.93-1.10 (m, 5 H), 0.99 (s, 6 H), 1.69-1.80 (m, 4 H), 2.18 (ddd, J = 13, 10, 6 Hz, 2 H), 2.47-2.54 (m., 2 H), 2.95-2.99 (m, 1 H), 3.34-3.43 (m, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.82 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.61-6.70 (m, 2 H), 6.94 (dt, J = 9, 2 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M-OH = 366, 368 (Clパターン)。

【1610】

実施例 291

(トランス) - 3 - ((5 - フルオロキノリン-8-イル)オキシ) - N - (チアゾール-2-イル)シクロブタンカルボキサミド、トリフルオロ酢酸塩

【化 7 8 4】



【1 6 1 1】

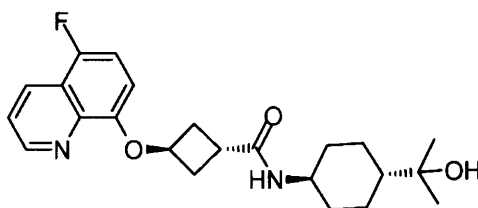
(トランス)－3－((5-フルオロキノリン－8－イル)オキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体125)(80mg、0.31mmol)のDMF(4mL)溶液に、HATU(140mg、0.367mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.16mL、0.92mmol)を加えた。5分後、チアゾール－2－アミン(34mg、0.34mmol)を加え、この混合物を12時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、AcCN(0.1% TFA添加)中0%～100%水で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(50mg、35%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.42-2.49 (m, 2 H), 2.72-2.81 (m, 2 H), 3.40-3.48 (m, 1 H), 5.01-5.09 (m, 1 H), 6.96-7.00 (m, 1 H), 7.19-7.22 (m, 1 H), 7.29-7.35 (m, 1 H), 7.44-7.47 (m, 1 H), 7.67-7.70 (m, 1 H), 8.46-8.49 (m, 1 H), 8.96-8.99 (m, 1 H), 12.15 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 344。

【1 6 1 2】

実施例 2 9 2

(トランス)－3－((5-フルオロキノリン－8－イル)オキシ)－N－((トランス)－4－(2-ヒドロキシプロパン－2-イル)シクロヘキシル)シクロブタンカルボキサミド

【化 7 8 5】



【1 6 1 3】

(トランス)－3－((5-フルオロキノリン－8－イル)オキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体125)(80mg、0.31mmol)のDMF(4mL)溶液に、HATU(140mg、0.367mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.16mL、0.92mmol)を加えた。5分後、2-((トランス)－4-アミノシクロヘキシル)プロパン－2-オール(53mg、0.34mmol)を加え、この混合物を12時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中0%～100% EtOAc : EtOH(3 : 1)で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(65mg、53%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.95-1.11 (m, 5 H), 0.99 (s, 6 H), 1.71-1.83 (m, 4 H), 2.28-2.37 (m, 2 H), 2.55-2.62 (m., 2 H), 2.98-3.03 (m, 1 H), 3.38-3.45 (m, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.94-5.00 (m, 1 H), 6.84-6.90 (m, 1 H), 7.25-7.32 (m, 1 H), 7.61-7.66 (m, 1 H), 7.66-7.71 (m, 1 H), 8.38-8.42 (m, 1 H), 8.92-8.95 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 401。

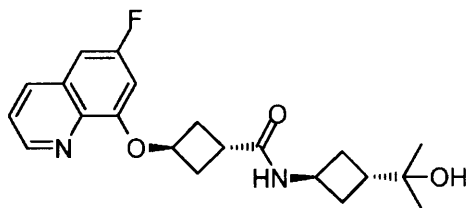
【1 6 1 4】

実施例 2 9 3

(トランス)－3－((6-フルオロキノリン－8－イル)オキシ)－N－((トランス

)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロブチル)シクロブタンカルボキサミド

【化786】



10

【1615】

(トランス)-3-((6-フルオロキノリン-8-イル)オキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体126)(60mg、0.23mmol)のDMF(4mL)溶液に、HATU(105mg、0.276mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.12mL、0.69mmol)を加えた。5分後、2-(3-アミノシクロブチル)プロパン-2-オール(中間体127)(33mg、0.25mmol)を加え、この混合物を12時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中0%~100%EtOAc:EtOH(3:1)で溶出するシリカゲルで精製し、シスおよびトランス異性体の混合物を得、次いで、さらにヘキサン中40%EtOHで溶出するWhelek Oカラムで精製し、標題化合物(13mg、15%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.03 (s, 6 H), 1.77-1.92 (m, 2 H), 2.13-2.28 (m, 3 H), 2.33-2.42 (m, 2 H), 2.69 (ddd, J = 13, 7, 5 Hz, 2 H), 3.03-3.17 (m, 1 H), 4.12 (d, J = 7 Hz, 1 H), 4.17 (s, 1 H), 5.05 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 11, 3 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 9, 3 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J = 8, 4 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 7 Hz, 1 H), 8.30 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8.84 (dd, J = 4, 2 Hz, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 373。

20

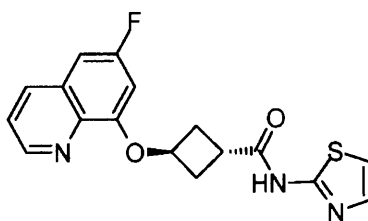
【1616】

実施例294

(トランス)-3-((6-フルオロキノリン-8-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)シクロブタンカルボキサミド

30

【化787】



【1617】

(トランス)-3-((6-フルオロキノリン-8-イル)オキシ)シクロブタンカルボン酸(中間体126)(26mg、0.10mmol)のDMF(4mL)溶液に、HATU(46mg、0.12mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.05mL、0.3mmol)を加えた。5分後、チアゾール-2-アミン(11mg、0.11mmol)を加え、この混合物を12時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中0%~100%EtOAc:EtOH(3:1)で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物(16mg、47%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.44-2.51 (m, 2 H), 2.78-2.86 (m, 2 H), 3.41-3.50 (m, 1 H), 5.04-5.11 (m, 1 H), 6.86-6.92 (m, 1 H), 7.20-7.22 (m, 1 H), 7.26-7.31 (m, 1 H), 7.44-7.47 (m, 1 H), 7.53-7.59 (m, 1 H), 8.26-8.29 (m, 1 H), 8.80-8.83 (m, 1 H), 12.11 (br s, 1 H); LC-MS (

40

50

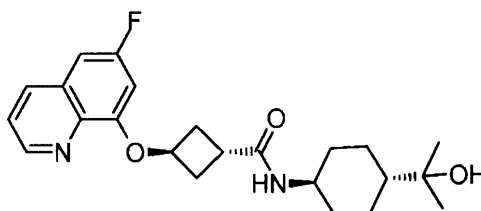
LC-ES) M+H = 344。

【1618】

実施例295

(トランス) - 3 - ((6-フルオロキノリン-8-イル) オキシ) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) シクロブタンカルボキサミド

【化788】



10

【1619】

(トランス) - 3 - ((6-フルオロキノリン-8-イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体126) (60 mg、0.23 mmol) のDMF (4 mL) 溶液に、HATU (105 mg、0.276 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL、0.69 mmol) を加えた。5分後、2-((トランス) - 4-アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (40 mg、0.25 mmol) を加え、この混合物を12時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中0%~100% EtOAc : EtOH (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (72 mg、79%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.92-1.12 (m, 5 H), 0.99 (s, 6 H), 1.71-1.83 (m, 4 H), 2.30-2.40 (m, 2 H), 2.60-2.69 (m., 2 H), 3.00-3.09 (m, 1 H), 3.41-3.49 (m, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 4.98-5.03 (m, 1 H), 6.76-6.81 (m, 1 H), 7.21-7.26 (m, 1 H), 7.51-7.56 (m, 1 H), 7.66-7.72 (m, 1 H), 8.21-8.23 (m, 1 H), 8.75-8.80 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 401。

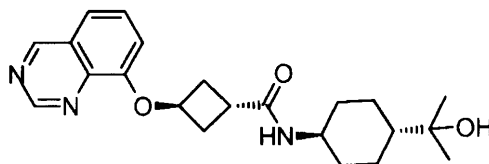
20

【1620】

実施例296

(トランス) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) - 3 - (キナゾリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化789】



30

【1621】

(トランス) - 3 - (キナゾリン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体128) (100 mg、0.409 mmol) のDMF (4 mL) 溶液に、HATU (195 mg、0.512 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.22 mL、1.2 mmol) を加えた。5分後、2-((トランス) - 4-アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (80 mg、0.51 mmol) を加え、この混合物を18時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中0%~75% EtOAc : EtOH (3 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (72 mg、46%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.96-1.12 (m, 5 H), 0.99 (s, 6 H), 1.73-1.83 (m, 4 H), 2.29-2.38 (m, 2 H), 2.59-2.67 (m., 2 H), 2.99-3.07 (m, 1 H),

40

50

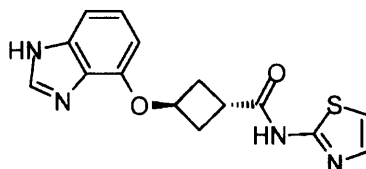
3.39-3.49 (m, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 4.99-5.05 (m, 1 H), 7.16-7.19 (m, 1 H), 7.61-7.66 (m, 2 H), 7.70-7.75 (m, 1 H), 9.23-9.25 (m, 1 H), 9.53 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 384。

【1622】

実施例297

(トランス) - 3 - ((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル) オキシ) - N - (チアゾール-2-イル) シクロブタンカルボキサミド, ニトリフルオロ酢酸塩

【化790】



10

【1623】

(トランス) - 3 - (2, 3-ジアミノフェノキシ) - N - (チアゾール-2-イル) シクロブタンカルボキサミド (中間体130) (26 mg, 0.10 mmol) に、オルトギ酸トリエチル (5.00 mL, 30.0 mmol) を加えた。この混合物を1.5時間加熱還流し、濃縮した。残渣を、水 (0.1% TFA 添加) 中0%~60% AcCNで溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物 (11 mg, 23%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.47-2.56 (m, 2 H), 2.78-2.88 (m, 2 H), 3.42-3.50 (m, 1 H), 5.09-5.18 (m, 1 H), 6.89-6.94 (m, 1 H), 7.23-7.26 (m, 1 H), 7.35-7.45 (m, 3 H), 7.48-7.50 (M, 1 H), 9.39 (br s, 1 H), 12.10 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 315。

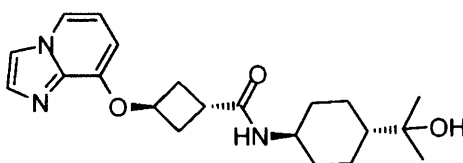
20

【1624】

実施例298

(トランス) - N - ((トランス) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) シクロヘキシル) - 3 - (イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボキサミド

【化791】



30

【1625】

(トランス) - 3 - (イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (中間体131) (75 mg, 0.32 mmol) のDMF (4 mL) 溶液に、HATU (160 mg, 0.42 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 0.97 mmol) を加えた。5分後、2-((トランス) - 4-アミノシクロヘキシル) プロパン-2-オール (66 mg, 0.42 mmol) を加え、この混合物を6時間攪拌し、水に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を、ヘキサン中0%~100% EtOAcで溶出するシリカゲルで2回精製し、標題化合物 (12 mg, 10%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.97-1.12 (m, 5 H), 1.00 (s, 6 H), 1.72-1.82 (m, 4 H), 2.34-2.42 (m, 2 H), 2.60-2.69 (m., 2 H), 2.98-3.07 (m, 1 H), 3.39-3.49 (m, 1 H), 5.07-5.16 (m, 1 H), 7.12-7.16 (m, 1 H), 7.27-7.34 (m, 1 H), 7.71-7.76 (m, 1 H), 8.12-8.16 (m, 1 H), 8.32-8.35 (m, 1 H), 8.42-8.47 (m, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 372。

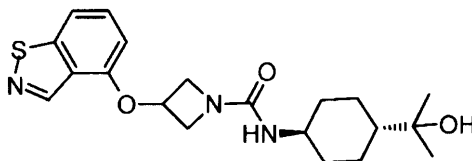
40

50

【1626】

実施例299

3-（ベンゾ[d]イソチアゾール-4-イルオキシ）-N-（（トランス）-4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロヘキシル）アゼチジン-1-カルボキサミド
【化792】



10

【1627】

DCM（2 mL）中、4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ[d]イソチアゾール塩酸塩（中間体132）（60 mg、0.25 mmol）および（（トランス）-4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロヘキシル）カルバミン酸4-ニトロフェニル（80 mg、0.25 mmol）（中間体3）に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.13 mL、0.74 mmol）を加えた。18時間後、この反応物を1N NaOH水溶液に注ぎ、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で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、5%~75% EtOAc：EtOH（3：1）-ヘキサンの勾配で溶出するシリカゲルで精製し、標題化合物（79 mg、82%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 0.95-1.20（m, 5 H），1.02（s, 6 H），1.70-1.88（m, 4 H），3.27（dd, J = 8, 4 Hz, 1 H），3.86（dd, J = 9, 4 Hz, 2 H），4.02（s, 1 H），4.25-4.36（m, 2 H），5.14-5.27（m, 1 H），6.22（d, J = 8 Hz, 1 H），6.73（d, J = 8 Hz, 1 H），7.53（t, J = 8 Hz, 1 H），7.80（d, J = 8 Hz, 1 H），9.14（d, J = 1 Hz, 1 H）；LC-MS（LC-ES）M+H = 390。

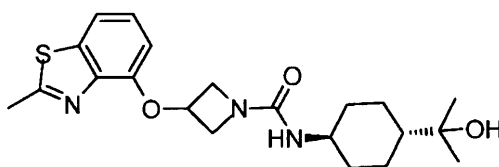
20

【1628】

実施例300

N-（（トランス）-4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロヘキシル）-3-（（2-メチルベンゾ[d]チアゾール-4-イル）オキシ）アゼチジン-1-カルボキサミド

【化793】



30

【1629】

DMF（2 mL）中、7-（アゼチジン-3-イルオキシ）-2-メチルベンゾ[d]チアゾール塩酸塩（中間体133）（26 mg、0.10 mmol）および（（トランス）-4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロヘキシル）カルバミン酸4-ニトロフェニル（33 mg、0.10 mmol）（中間体3）に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.02 mL、0.1 mmol）を加えた。30分後、この反応物をMeOHで希釈し、半分取HPLC（改質剤としてNH₄OH）にロードし、標題化合物（37 mg、91%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 1.15（s, 6 H），1.17-1.35（m, 5 H），1.81-2.06（m, 4 H），2.85（s, 3 H），3.38-3.46（m, 1 H），4.09（dd, J = 10, 4 Hz, 2 H），4.41（dd, J = 9, 6 Hz, 2 H），5.16-5.32（m, 1 H），6.79（d, J = 8 Hz, 1 H），7.34（t, J = 8 Hz, 1 H），7.54（d, J = 8 Hz, 1 H）；LC-MS（LC-ES）M+H = 404。

40

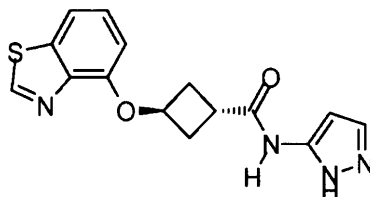
【1630】

50

実施例 301

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 794】



10

【1631】

テトラヒドロフラン (10 mL) 中、(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) シクロブタンカルボキサミド (250 mg、0.562 mmol、中間体 134) の攪拌した冷却 (0 °C) 溶液に、トリエチルアミン (0.094 mL、0.675 mmol) をゆっくり滴下し、次いで、テトラヒドロフラン中 1 M のフッ化テトラブチルアンモニウム (5.62 mL、5.62 mmol) を加えた。この混合物を 70 °C に加熱し、12 時間攪拌した。この混合物を室温に冷却し、氷冷水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 ×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、残った材料をジクロロメタンに溶かし、シリカゲルに予め吸着させ、ヘキサン中 4 : 1 酢酸エチルの勾配、次いで、ジクロロメタン中 4 : 96 メタノールの勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させた。残った固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させ、標題化合物 (43 mg、22%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz CD₃SOCD₃) δ 2.38-2.45 (m, 2 H) 2.71-2.79 (m, 2 H), 3.29-3.40 (m, 1 H), 5.05-5.17 (m, 1 H), 6.55 (br s, 1 H), 6.86 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.39 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.59 (br s, 1 H), 7.69 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 9.25 (s, 1 H), 10.39 (br s, 1 H), 12.35 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 315.

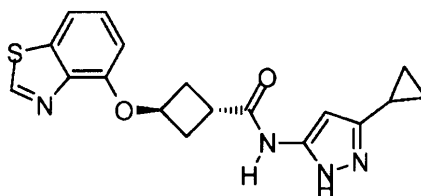
20

【1632】

実施例 302

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) シクロブタンカルボキサミド

【化 795】



40

【1633】

テトラヒドロフラン (10 mL) 中、(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (3 - シクロプロピル - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) シクロブタンカルボキサミド (220 mg、0.379 mmol、中間体 135) の攪拌した冷却 (0 °C) 溶液に、トリエチルアミン (1.59 mL、11.4 mmol)、次いで、テトラヒドロフラン中 1 M のフッ化テトラブチルアンモニウム (3.79 mL、3.79 mmol) を加えた。この混合物を 70 °C に加熱し、18 時間攪拌した。この混合物を室温に冷却し、氷冷水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (4 ×) で抽出した。合わせた有機層を氷水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、残った材料を、ヘキサン中

50

40%～45%酢酸エチルの勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、
 標題化合物（50mg、35%）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃)
 δ 0.59-0.70 (m, 2 H), 0.85-0.97 (m, 2 H), 1.74-1.91 (m, 1 H), 2.32-2.46 (m, 2 H),
 2.60-2.76 (m, 2 H), 3.28-3.35 (m, 1 H) 5.05-5.14 (m, 1 H), 6.23 (d, J = 1 Hz,
 1 H), 6.84 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.39 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1 H),
 9.26 (s, 1 H), 10.30 (br s, 1 H) 12.05 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 355。

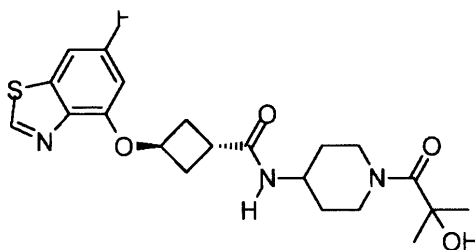
【1634】

実施例303

(トランス) - 3 - ((6-フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) オキシ) - N
 - (1 - (2-ヒドロキシ - 2-メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) シクロブ
 タンカルボキサミド

10

【化796】



20

【1635】

N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 中、(トランス) - 3 - ((6-フル
 オロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) オキシ) シクロブタンカルボン酸 (20 mg、0
 .075 mmol、中間体59) の攪拌溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0
 .033 mL、0.187 mmol)、次いで、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレ
 ン] - 1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム3-オキシドヘキサフ
 ルオロホスフェート (28.5 mg、0.075 mmol) を加えた。この混合物を5分
 間攪拌した後、1 - (4-アミノピペリジン - 1 - イル) - 2-ヒドロキシ - 2-メチル
 プロパン - 1-オン (13.94 mg、0.075 mmol、中間体136) を加えた。
 得られた混合物を30分間攪拌し、水 (0.5 mL) で希釈し、さらに5分間攪拌した。
 この混合物をメタノール (0.5 mL) で希釈し、半分取逆相HPLC (水酸化アンモニ
 ウム改質剤として) にロードし、標題化合物 (32 mg、98%) を白色固体として得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (qd, J = 12, 4 Hz, 2 H), 1.51 (d, J = 1 Hz, 6 H),
 1.98-2.14 (m, 2 H), 2.53-2.71 (m, 2 H), 2.77-2.90 (m, 2 H), 2.94-3.19 (m, 3 H),
 4.09 (d, J = 7 Hz, 1 H), 4.45 (br s, 3 H), 5.17 (t, J = 6 Hz, 1 H), 5.44-5.71
 (m, 1 H), 6.57 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.87 (d, J = 1 Hz,
 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 436。

30

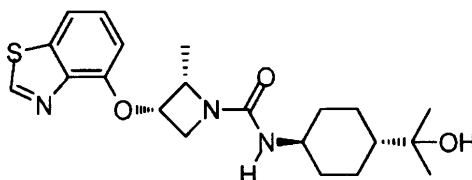
【1636】

実施例304

(2S, 3S) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - ((トランス
) - 4 - (2-ヒドロキシプロパン - 2 - イル) シクロヘキシル) - 2-メチルアゼチジ
 ン - 1-カルボキサミド

40

【化797】



【1637】

50

ジクロロメタン (2 mL) 中、4-((2S, 3S)-2-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (23 mg, 0.090 mmol、中間体139)の攪拌混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.05 mL, 0.286 mmol)、次いで、((トランス)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)カルバミン酸4-ニトロフェニル (30 mg, 0.093 mmol、中間体5)を加えた。得られた黄色混合物を一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を最少量のジクロロメタンに溶かし、ヘキサン中5%~75%酢酸エチル：エタノール (3:1 v/v)の勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させた。残った材料を、ヘキサンを用いて摩砕し、真空中に置き、標題化合物 (32 mg, 89%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.03 (s, 9 H), 1.08-1.21 (m, 3 H), 1.27 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1.79 (d, J = 9 Hz, 4 H), 3.87 (dd, J = 9, 4 Hz, 1 H), 4.00-4.07 (m, 2 H), 4.19 (dd, J = 9, 7 Hz, 1 H), 4.64 (t, J = 6 Hz, 1 H), 5.25 (td, J = 7, 4 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 404。

10

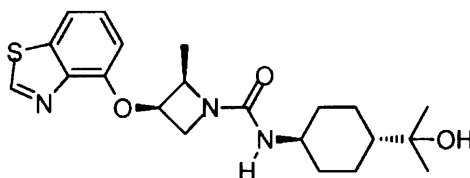
【1638】

実施例305

(2R, 3R)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-((トランス)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)-2-メチルアゼチジン-1-カルボキサミド

20

【化798】



【1639】

ジクロロメタン (2 mL) 中、4-((2R, 3R)-2-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (14.4 mg, 0.056 mmol、中間体140)の攪拌混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.03 mL, 0.172 mmol)、次いで、((トランス)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)カルバミン酸4-ニトロフェニル (20 mg, 0.062 mmol、中間体5)を加えた。得られた黄色混合物を一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を最少量のジクロロメタンに溶かし、ヘキサン中5%~75%酢酸エチル：エタノール (3:1 v/v)の勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させた。残った材料を、ヘキサンを用いて摩砕し、真空中に置き、標題化合物 (13 mg, 57%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.01 (s, 6 H), 0.96-1.18 (s, 5 H), 1.27 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1.79 (d, J = 9 Hz, 4 H), 3.22-3.32 (m, 1 H), 3.87 (dd, J = 9, 4.02 Hz, 1 H), 4.02 (s, 1 H), 4.19 (dd, J = 9, 7 Hz, 1 H), 4.64 (t, J = 6 Hz, 1 H), 5.25 (td, J = 7, 4 Hz, 1 H), 6.02 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 404。

30

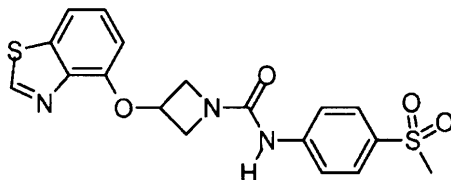
40

【1640】

実施例306

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化 7 9 9】



【1 6 4 1】

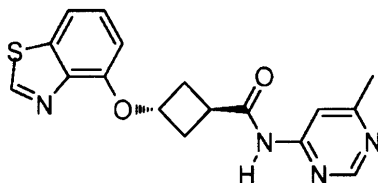
ジクロロメタン（1 mL）中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル（90 mg、0.447 mmol）の攪拌した冷却（0℃）溶液に、ジクロロメタン（2 mL）中、4-（メチルスルホニル）アニリン（70 mg、0.409 mmol）および N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.07 mL、0.401 mmol）の溶液を滴下した。この混合物を 2.5 時間攪拌した後、ジクロロメタン（2 mL）中、4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩（100 mg、0.412 mmol、中間体 28）と N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.20 mL、1.145 mmol）の混合物を滴下した。この混合物を室温に温め、一晚攪拌した。この混合物を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタン（2×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を最少量のジクロロメタンに溶かし、ヘキサン中 5%~70% 酢酸エチル：エタノール（3：1 v/v）の勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した。適当な画分を合わせ、減圧下で蒸発させた。残った材料を、ヘキサンを用いて摩砕し、固体を真空濾過により集め、真空乾燥させ、標題化合物（68 mg）を得た。この材料を 3：1 アセトニトリル-メタノール（4 mL）に溶かし、1% 水酸化アンモニウムを含有する 20%~90% アセトニトリル：水の勾配で溶出する逆相 HPLC（4×1 mL 注入）によりさらに精製し、標題化合物（51 mg、31%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 3.15 (s, 3 H), 4.08 (dd, J = 10, 4 Hz, 2 H), 4.55 (dd, J = 10, 7 Hz, 2 H), 5.28-5.35 (m, 1 H), 6.91 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.43 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.75-7.82 (m, 5 H), 9.10 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 404.

【1 6 4 2】

実施例 307

（トランス）-3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）-N-（6-メチルピリミジン-4-イル）シクロブタンカルボキサミド

【化 8 0 0】



【1 6 4 3】

ピリジン（6 mL）中、（トランス）-3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）シクロブタンカルボン酸（150 mg、0.602 mmol、中間体 25）および 6-メチルピリミジン-4-アミン（65.7 mg、0.602 mmol）の攪拌した冷却（0℃）溶液に、オキシ塩化リン（V）（0.168 mL、1.81 mmol）を加えた。この混合物を室温に温め、16 時間攪拌した。この混合物を氷冷水（25 mL）で希釈し、ジクロロメタン（2×）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗生成物を、1：9 メタノール：ジクロロメタンで溶出する分取 TLC により精製し、不純な材料を得た（55 mg）。この材料を、水（改質剤重炭酸アンモニウム）中アセトニトリルで溶出する逆相 HPLC により再精製し、標題化合物（10 mg、4.8%）を灰白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 2.41 (s,

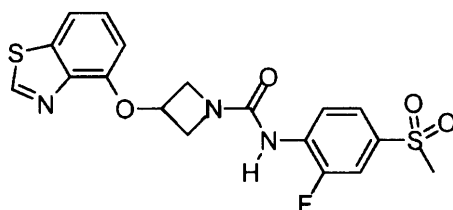
3 H), 2.42-2.52 (m, 2 H), 2.71 - 2.89 (m, 2 H), 3.45-3.52 (m, 1 H), 5.05-5.13 (m, 1 H), 6.86 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7.39 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.73 (d, J = 1 Hz, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 10.83 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 341.

【1644】

実施例308

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(2-フルオロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化801】



10

【1645】

ジクロロメタン (1 mL) 中、トリホスゲン (30 mg、0.101 mmol) の攪拌溶液に、ジクロロメタン (1 mL) 中、2-フルオロ-4-(メチルスルホニル)アニリン (60 mg、0.317 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL、0.401 mmol) の混合物を5分かけて滴下した。この混合物をさらに10分攪拌した後、ジクロロメタン (1 mL) 中4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (75 mg、0.309 mmol、中間体28) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL、0.687 mmol) の混合物を一度に加えた。一晩攪拌した後、この混合物をジクロロメタンで希釈し、1 N塩酸水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を最少量のジクロロメタンに溶かし、ヘキサン中5%~75%酢酸エチル：エタノール (3:1 v/v) の勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、標題化合物 (81 mg、62%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 3.23 (s, 3 H), 4.12 (dd, J = 10, 3 Hz, 2 H), 4.57 (dd, J = 10, 7 Hz, 2 H), 5.28-5.35 (m, 1 H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.43 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J = 9, 2 Hz, 1 H), 7.75-7.80 (m, 2 H), 8.09 (t, J = 8 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 422.

20

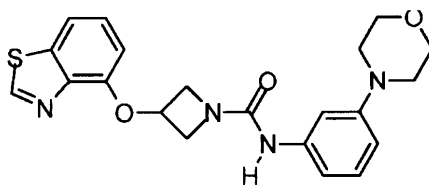
30

【1646】

実施例309

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(3-モルホリノフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化802】



40

【1647】

ジクロロメタン (1 mL) 中、トリホスゲン (30 mg、0.101 mmol) の攪拌溶液に、ジクロロメタン (1 mL) 中、3-モルホリノアニリン (60 mg、0.337 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL、0.401 mmol) の混合物を5分かけて滴下した。この混合物をさらに10分攪拌した後、ジクロロメタン (1 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (

50

75 mg、0.309 mmol、中間体28)とN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL、0.687 mmol) の混合物を一度に加えた。この混合物は懸濁液となり、一晩攪拌した。この懸濁液を濾過し、回収した固体をジクロロメタンで洗浄し、真空乾燥させ、標題化合物 (34 mg、27%) を白色固体として得た。濾液を減圧下で蒸発乾固させ、残った材料を最少量のジクロロメタンに溶かし、ヘキサン中5%~70%酢酸エチル:エタノール (3:1 v/v) の勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、さらなる標題化合物 (43 mg、34%) をベージュ色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 3.07-3.12 (m, 4 H), 3.74-3.78 (m, 4 H), 4.02 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 4.49 (dd, J = 9, 6 Hz, 2 H), 5.26-5.32 (m, 1 H), 6.63 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.03-7.08 (m, 1 H), 7.09-7.15 (m, 1 H), 7.23 (br s, 1 H), 7.43 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 411。

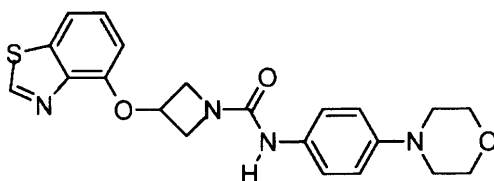
10

【1648】

実施例310

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(4-モルホリノフェニル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化803】



20

【1649】

ジクロロメタン (1 mL) 中、トリホスゲン (30 mg、0.101 mmol) の攪拌溶液に、ジクロロメタン (1 mL) 中、4-モルホリノアニリン (60 mg、0.337 mmol) とN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL、0.401 mmol) の混合物を5分かけて滴下した。この混合物をさらに30分攪拌した後、ジクロロメタン (1 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (75 mg、0.309 mmol、中間体28) とN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL、0.687 mmol) の混合物を一度に加えた。この混合物は懸濁液となり、一晩攪拌した。この懸濁液を濾過し、回収した固体をジクロロメタンで洗浄し、真空乾燥させ、標題化合物 (47 mg、37%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.99-3.03 (m, 4 H), 3.70-3.75 (m, 4 H), 3.99 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 4.5 (dd, J = 9, 6 Hz, 2 H), 5.25-5.31 (m, 1 H), 6.83-6.91 (m, 4 H), 7.35 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.43 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 411。

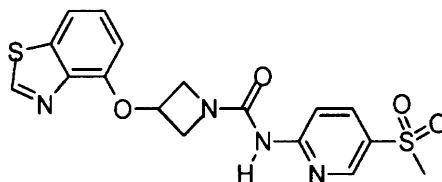
30

【1650】

実施例311

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化804】



40

【1651】

ジクロロメタン (1 mL) 中、トリホスゲン (30 mg、0.101 mmol) の攪拌

50

溶液に、ジクロロメタン（1 mL）中、5-（メチルスルホニル）ピリジン-2-アミン（55 mg、0.319 mmol）とN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.07 mL、0.401 mmol）の混合物を5分かけて滴下した。この混合物をさらに30分攪拌した後、ジクロロメタン（1 mL）中、4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩（75 mg、0.309 mmol、中間体28）とN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.12 mL、0.687 mmol）の混合物を一度に加えた。この混合物を一晩攪拌した後、減圧下で蒸発させた。残った材料を最少量のジクロロメタンに溶かし、ヘキサン中5%~70%酢酸エチル：エタノール（3：1 v/v）の勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、標題化合物（44 mg、35%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 3.24 (s, 3 H), 4.08 (br d, J = 8 Hz, 2 H), 4.56 (dd, J = 9, 7 Hz, 2 H), 5.24-5.30 (m, 1 H), 6.86 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J = 9, 2 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J = 9, 2 Hz, 1 H), 8.69 (d, J = 3 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 10.04 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 405.

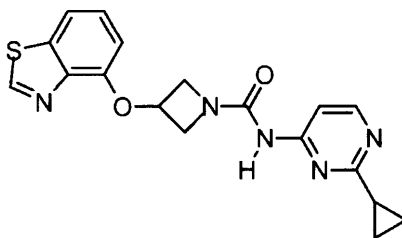
10

【1652】

実施例312

3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）-N-（2-シクロプロピルピリミジン-4-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド

【化805】



20

【1653】

ジクロロメタン（2 mL）中、クロロギ酸4-ニトロフェニル（112 mg、0.555 mmol）の攪拌した冷却（0℃）溶液に、2-シクロプロピルピリミジン-4-アミン（50 mg、0.370 mmol）、次いで、ピリジン（1 mL、12.36 mmol）を加えた。この混合物を3時間かけてゆっくり室温に温めた。溶媒を減圧下で除去した。残った材料をN,N-ジメチルホルムアミド（1 mL）に溶かし、4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ[d]チアゾールトリフルオロ酢酸塩（118 mg、0.370 mmol、中間体28C）を加えた。この混合物を1時間攪拌し、水で急冷し、メタノールで希釈し、アセトニトリル：水（改質剤として水酸化アンモニウム）の勾配で溶出する逆相HPLCにより精製し、標題化合物（74 mg、54%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 0.96-1.15 (m, 4 H), 2.04-2.23 (m, 1 H), 4.42 (dd, J = 10, 4 Hz, 2 H), 4.62 (dd, J = 9, 7 Hz, 2 H), 5.38 (tt, J = 7, 4 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1 H), 6.96 (br s, 1 H), 7.66 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.98 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 368.

30

40

【1654】

実施例313

N-（2-シクロプロピルピリミジン-4-イル）-3-（（6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル）オキシ）アゼチジン-1-カルボキサミド

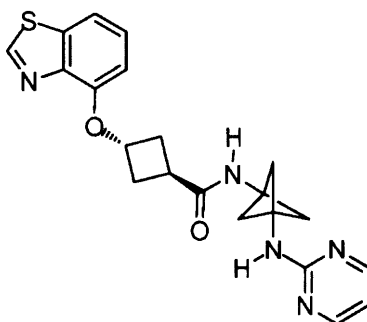
0, 6 Hz, 2 H), 5.27-5.33 (m, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 6.89 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 370。

【1658】

実施例 315

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド

【化808】



10

【1659】

N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中、(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタンカルボン酸 (21 mg、0.084 mmol、中間体 25) および N1 - (ピリミジン - 2 - イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1, 3 - ジアミン塩酸塩 (17.9 mg、0.084 mmol、中間体 142) の攪拌溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.044 mL、0.253 mmol)、次いで、酢酸エチル中 2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスフィナン 2, 4, 6 - トリオキシド (T3P) の 50 重量% 溶液 (0.054 mL、0.084 mmol) を加えた。この混合物を 20 分間攪拌し、水で急冷し、半分取 HPLC にロードし、アセトニトリル：水の勾配 (改質剤水酸化アンモニウム) で溶出して精製し、標題化合物 (16.8 mg、収率 49%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.52 (s, 6 H), 2.58-2.73 (m, 2 H), 2.87 (ddd, J = 13, 7, 4 Hz, 2 H), 5.24 (t, J = 7 Hz, 1 H), 3.04 (s, 1 H), 5.79 (br s, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 6.63 (t, J = 5 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.36 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 5 Hz, 2 H), 8.94 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 408。

20

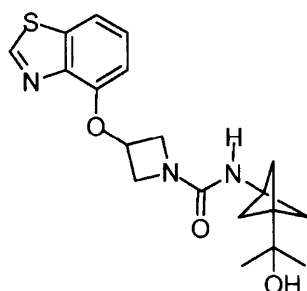
30

【1660】

実施例 316

3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキサミド

【化809】



40

50

【1661】

ジクロロメタン（1 mL）中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル（35 mg、0.174 mmol）および 2-（3-アミノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）プロパン-2-オール塩酸塩（25 mg、0.177 mmol、中間体 143）の攪拌した冷却（0℃）溶液に、ピリジン（0.50 mL、6.18 mmol）を加えた。この混合物を一晩攪拌しながらゆっくり室温に温めた。溶媒を減圧下で除去し、残った材料を N, N-ジメチルホルムアミド（1 mL）に溶かした。この攪拌混合物に、4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩（40 mg、0.165 mmol、中間体 28）を加えた。この混合物を 30 分間攪拌した後、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.10 mL、0.573 mmol）を加えた。1 時間攪拌した後、この混合物を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタン（2×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を最少量のジクロロメタンに溶かし、ヘキサン中 0%~75% 酢酸エチル：エタノール（3：1 v/v）の勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、標題化合物（22 mg、36%）を白色固体として得た。¹H NMR（400, MHz, CD₃SOCD₃）δ 1.04 (s, 6 H), 1.75 (s, 6 H), 3.82 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 4.11 (s, 1 H), 4.30 (dd, J = 9, 6 Hz, 2 H), 5.21 (t, J = 4 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 374.

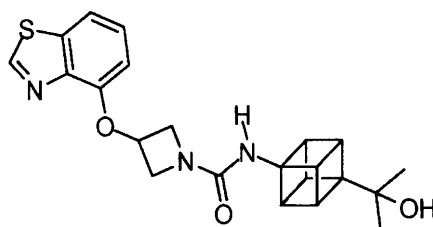
10

【1662】

実施例 317

3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）-N-（4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）キューバン-1-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド

【化 810】



30

【1663】

ジクロロメタン（1 mL）中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル（40 mg、0.198 mmol）および（4-アミノキューバン-1-イル）プロパン-2-オール塩酸塩（43 mg、0.201 mmol、中間体 144）の攪拌した冷却（0℃）溶液に、ピリジン（0.50 mL、6.18 mmol）を加えた。この混合物を、5 時間攪拌しながらゆっくり室温に温めた。この混合物に、4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩（42 mg、0.173 mmol、中間体 28）、次いで、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.10 mL、0.573 mmol）を加えた。一晩攪拌した後、この混合物を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタン（2×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を最少量のジクロロメタンに溶かし、ヘキサン中 5%~75% 酢酸エチル：エタノール（3：1 v/v）の勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、標題化合物（12.3 mg、17%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 0.63 (s, 6 H), 2.90 (t, J = 6 Hz, 3 H), 3.22-3.27 (m, 3 H), 3.84 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 4.31 (dd, J = 9, 6 Hz, 2 H), 5.07 (s, 1 H), 5.19-5.25 (m, 1 H), 6.85 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 410.

40

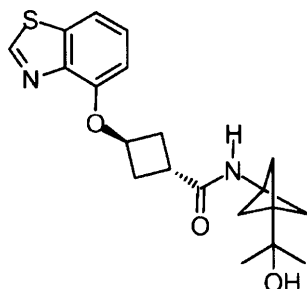
【1664】

実施例 318

50

(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) - N - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド

【化 8 1 1】



10

【1 6 6 5】

N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中、(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタン - 1 - カルボン酸 (60 mg、0.241 mmol、中間体 25) および 2 - (3 - アミノビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール塩酸塩 (30 mg、0.169 mmol、中間体 143) の攪拌した冷却 (0 °C) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.075 mL、0.429 mmol)、次いで、酢酸エチル中 2, 4, 6-トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスフィナン 2, 4, 6-トリオキシド (T3P) の 50 重量% 溶液 (0.25 mL、0.420 mmol) を加えた。この混合物を 3 時間かけてゆっくり室温に温めた。この混合物の LCMS 分析は、反応が不完全であったことを示した。この混合物にさらなる T3P 溶液 (0.125 mL、0.21 mmol) を加え、攪拌を一晩続けた。この混合物を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル (2 ×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を最少量のジクロロメタンに溶かし、ヘキサン中 5 % ~ 7 % 酢酸エチル : エタノール (3 : 1 v/v) の勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、標題化合物 (36 mg、57 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.05 (s, 6 H), 1.81 (s, 6 H), 2.28-2.37 (m, 2 H), 2.62 (qd, J = 7, 4 Hz, 2 H), 3.02 (dt, J = 9, 5 Hz, 1 H), 4.16 (s, 1 H), 5.04 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.38 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 373。

20

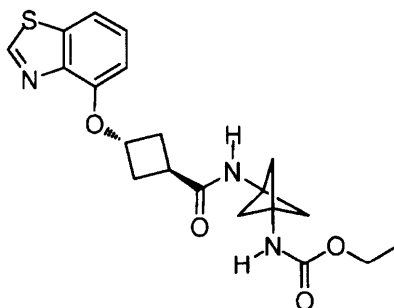
30

【1 6 6 6】

実施例 3 1 9

(3 - ((トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チアゾール - 4 - イルオキシ) シクロブタン - 1 - カルボキサミド) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) カルバミン酸エチル

【化 8 1 2】



40

【1 6 6 7】

N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中、(トランス) - 3 - (ベンゾ [d] チア

50

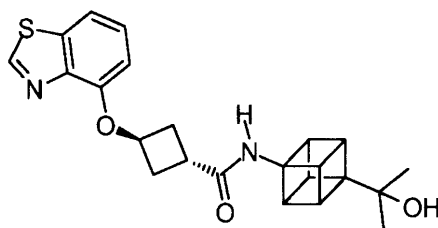
ゾール-4-イルオキシ)シクロブタン-1-カルボン酸(42mg、0.168mmol、中間体25)および(3-アミノピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)カルバミン酸エチル塩酸塩(30mg、0.145mmol、中間体145)の攪拌した冷却(0℃)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.075mL、0.429mmol)、次いで、酢酸エチル中2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキシド(T3P)の50重量%溶液(0.25mL、0.420mmol)を加えた。この混合物を室温に温め、一晩攪拌した。この混合物のLCMS分析は、反応が不完全であったことを示した。この混合物にさらなるT3P溶液(0.125mL、0.21mmol)を加え、攪拌を1時間続けた。この混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル(2×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を最少量のジクロロメタンに溶かし、ヘキサン中5%~75%酢酸エチル:エタノール(3:1 v/v)の勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、標題化合物(46mg、79%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.15 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2.15 (s, 6 H), 2.29-2.38 (m, 2 H), 2.58-2.66 (m, 2 H), 3.03 (dt, J = 9, 5 Hz, 1 H), 3.97 (q, J = 7 Hz, 2 H), 5.04 (t, J = 6 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.38 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.83 (br s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 402。

【1668】

実施例320

(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キューバン-1-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド

【化813】



【1669】

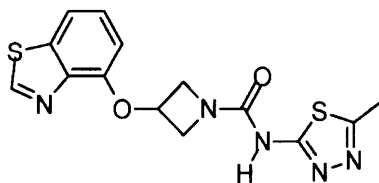
N,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中、(トランス)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタン-1-カルボン酸(35mg、0.140mmol、中間体25)および(4-アミノキューバン-1-イル)プロパン-2-オール塩酸塩(30mg、0.140mmol、中間体144)の攪拌した冷却(0℃)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.07mL、0.401mmol)、次いで、酢酸エチル中2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキシド(T3P)の50重量%溶液(0.20mL、0.336mmol)を加えた。この混合物を、一晩攪拌しながらゆっくり室温に温めた。この混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル(2×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を最少量のジクロロメタンに溶かし、ヘキサン中5%~75%酢酸エチル:エタノール(3:1 v/v)の勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、標題化合物(35mg、61%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.65 (s, 6 H), 2.31-2.39 (m, 2 H), 2.56-2.66 (m, 4 H), 2.93-2.98 (m, 2 H), 3.06 (td, J = 9, 5 Hz, 1 H), 3.27-3.31 (m, 2 H), 5.05 (quin, J = 6 Hz, 1 H), 5.13 (s, 1 H), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.39 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 409。

【1670】

実施例 3 2 1

3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）-N-（5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド

【化 8 1 4】



10

【1 6 7 1】

アセトニトリル（4 mL）中、4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ[d]チアゾールトリフルオロ酢酸塩（50 mg、0.150 mmol、中間体 28 C）の攪拌した冷却（0℃）溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.105 mL、0.599 mmol）を加えた。この混合物を10分間攪拌した後、（5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル）カルバミン酸フェニル（42.3 mg、0.180 mmol、中間体 146）を加えた。この混合物を室温に温め、16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、55 mgの粗材料を得た。この反応を繰り返し（中間体 28 C（150 mg）および中間体 146（127 mg））、175 mgの粗材料を得た。粗材料の両バッチ（230 mg）を合わせ、1：9メタノール：ジクロロメタンに溶かし、中性アルミナに予め吸着させ、ヘキサン中1：1酢酸エチルの勾配、次いで、ジクロロメタン中5：95メタノールの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物（121 mg、61%）を灰白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 2.55（s, 3 H），3.98-4.19（m, 2 H），4.56（dd, J = 9, 7 Hz, 2 H），5.21-5.38（m, 1 H），6.88（d, J = 8 Hz, 1 H），7.42（t, J = 8 Hz, 1 H），7.71-7.84（m, 1 H），9.30（s, 1 H），11.29（br s, 1 H）；LC-MS（LC-ES）M+H = 348。

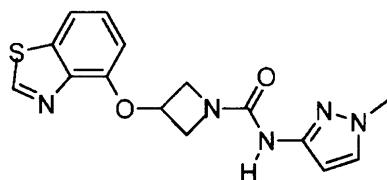
20

【1 6 7 2】

実施例 3 2 2

3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）-N-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド

【化 8 1 5】



30

【1 6 7 3】

テトラヒドロフラン（50 mL）中、4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ[d]チアゾールトリフルオロ酢酸塩（700 mg、3.30 mmol、中間体 28 C）、の攪拌した冷却（0℃）溶液に、トリエチルアミン（1.84 mL、13.2 mmol）を加えた。この混合物を5分間攪拌した後、（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）カルバミン酸フェニル（500 mg、0.920 mmol、中間体 147）を加えた。この混合物を室温に温めた後、75℃で18時間加熱した。この混合物を氷冷水で急冷し、酢酸エチル（3×）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、残った材料を、5：95メタノール：ジクロロメタンの勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、標題化合物（80 mg、7%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 3.70（s, 3 H），3.97（dd, J = 9, 3 Hz, 2 H），4.32-4.48（m, 2 H），5.16-5.34（m, 1 H），6.27（d, J = 2 Hz, 1 H），6.87（d, J = 8 Hz, 1 H），7.32-7.52（m, 2 H），7.76（d, J = 8 Hz, 1 H），9.10（s, 1 H），

40

50

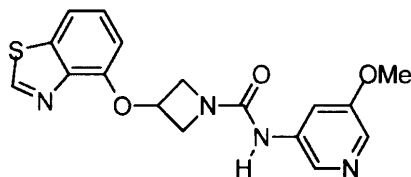
9.29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 330.

【1674】

実施例 323

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(5-メトキシピリジン-3-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化816】



10

【1675】

テトラヒドロフラン (6 mL) 中、(5-メトキシピリジン-3-イル)カルバミン酸フェニル (100 mg, 0.300 mmol、中間体148) の攪拌した冷却 (0 °C) 溶液に、トリエチルアミン (0.167 mL, 1.20 mmol) を加えた。この混合物を5分間攪拌した後、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾールトリフルオロ酢酸塩 (91 mg, 0.270 mmol、中間体28C) を加えた。この混合物を室温に温めた後、80 °Cで16時間加熱した。この混合物を水で急冷し、酢酸エチル (2 ×) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、残った材料をジクロロメタンに溶かし、シリカゲルに予め吸着させ、1:9メタノール:ジクロロメタンの勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した後、水 (改質剤重炭酸アンモニウム) 中アセトニトリルで溶出する逆相HPLCを行い、標題化合物 (60 mg, 56%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 3.78 (s, 3 H), 4.06 (dd, J = 10, 4 Hz, 2 H), 4.52 (dd, J = 10, 6 Hz, 2 H), 5.28-5.37 (m, 1 H), 6.91 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.63 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7.9 (d, J = 3 Hz, 1 H), 8.3 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.8 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 357.

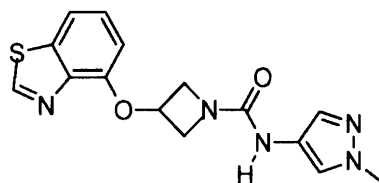
20

【1676】

実施例 324

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化817】



30

【1677】

アセトニトリル (10 mL) 中、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾールトリフルオロ酢酸塩 (300 mg, 0.85 mmol、中間体28C) の攪拌した冷却 (0 °C) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.149 mL, 0.85 mmol) を加えた。この混合物を10分間攪拌した後、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバミン酸フェニル (200 mg, 0.57 mmol、中間体149) を加えた。この混合物を室温に温め、16時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチル (2 ×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、残った材料をジクロロメタンに溶かし、シリカゲルに予め吸着させ、1:9メタノール:ジクロロメタンの勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、標題化合物 (80 mg, 28%) を褐色固体として得た

40

50

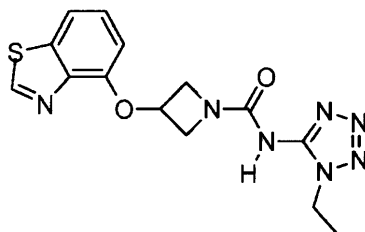
。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 3.75 (s, 3 H), 3.96 (dd, J = 9, 4 Hz, 2 H), 4.42 (dd, J = 9, 7 Hz, 2 H) 5.24-5.32 (m, 1 H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 9.29 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 330。

【1678】

実施例 325

3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) -N- (1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド

【化818】



10

【1679】

ジクロロメタン (20 mL) 中、4- (アゼチジン-3-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾールトリフルオロ酢酸塩 (200 mg、0.618 mmol、中間体 28C) の攪拌した周囲条件の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.216 mL、1.24 mmol)、次いで、(1-エチル-1H-テトラゾール-5-イル) カルバミン酸フェニル (224 mg、0.742 mmol、中間体 150) を加えた。この混合物を 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残った材料を、水 (改質剤重炭酸アンモニウム) 中アセトニトリルで溶出する逆相 HPLC により精製し、標題化合物 (90 mg、42%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.49 (t, J = 7 Hz, 3 H), 4.04 (dd, J = 10, 4 Hz, 2 H), 4.50 (dd, J = 10, 7 Hz, 2 H), 4.59 (q, J = 7 Hz, 2 H), 5.21-5.36 (m, 1 H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 9.77 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 346。

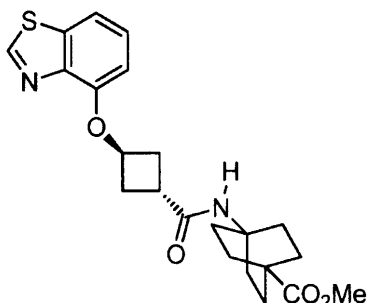
20

【1680】

実施例 326

4- ((トランス) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) シクロブタン-1-カルボキサミド) ビシクロ [2.2.2] オクタン-1-カルボン酸メチル

【化819】



40

【1681】

N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中、(トランス) -3- (ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ) シクロブタン-1-カルボン酸 (100 mg、0.401 mmol、中間体 25) および 4-アミノビシクロ [2.2.2] オクタン-1-カルボン酸メチル (75 mg、0.409 mmol) の攪拌した冷却 (0 °C) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.25 mL、1.431 mmol)、次いで、酢酸エチル中 2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスフィナン 2, 4, 6-トリオキシド (T3P) の 50% 溶液 (0.75 mL、1.260 mmol) を

50

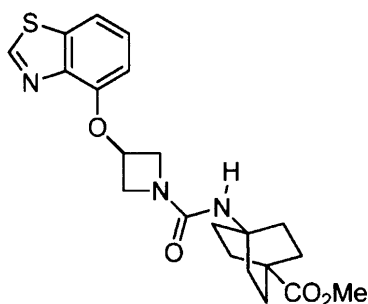
加えた。この混合物を、2時間攪拌しながら、ゆっくり室温に温め、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で急冷し、ジクロロメタン（2×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を最少量のジクロロメタンに溶かし、ヘキサン中5%～70%酢酸エチル：エタノール（3：1 v/v）の勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、標題化合物（120mg、72%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 1.73-1.89（m, 12 H）, 2.27-2.35（m, 2 H）, 2.54-2.61（m, 2 H）, 3.07（tt, J = 9., 5 Hz, 1 H）, 3.57（s, 3 H）, 5.03（quin, J = 6 Hz, 1 H）, 6.81（d, J = 8 Hz, 1 H）, 7.38（t, J = 8 Hz, 1 H）, 7.43（s, 1 H）, 7.69（d, J = 8 Hz, 1 H）, 9.25（s, 1 H）; LC-MS（LC-ES）M+H = 415。

10

【1682】

実施例327

4-（3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）アゼチジン-1-カルボキサミド）ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチル
【化820】



20

【1683】

ジクロロメタン（3mL）中、クロロギ酸4-ニトロフェニル（115mg、0.571mmol）および4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチル（100mg、0.546mmol）の攪拌した冷却（0℃）溶液に、ピリジン（1.20mL、14.8mmol）を加えた。この混合物を2時間攪拌した後、4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩（120mg、0.494mmol、中間体28）、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.30mL、1.72mmol）を加えた。一晩攪拌した後、この混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタン（2×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を最少量のジクロロメタンに溶かし、ヘキサン中5%～50%酢酸エチル：エタノール（3：1 v/v）の勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、標題化合物（95mg、46%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃SOCD₃）δ 1.78（q, J = 9 Hz, 12 H）, 3.56（s, 3 H）, 3.82（dd, J = 9, 4 Hz, 2 H）, 4.27（dd, J = 9, 6 Hz, 2 H）, 5.18（td, J = 7, 3 Hz, 1 H）, 5.80（s, 1 H）, 6.84（d, J = 8 Hz, 1 H）, 7.40（t, J = 8 Hz, 1 H）, 7.73-7.77（m, 1 H）, 9.30（s, 1 H）; LC-MS（LC-ES）M+H = 416。

30

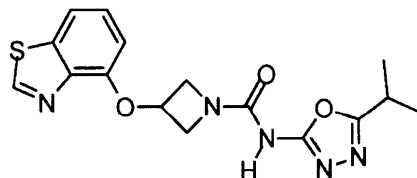
40

【1684】

実施例328

3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）-N-（5-イソプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド

【化 8 2 1】



【1 6 8 5】

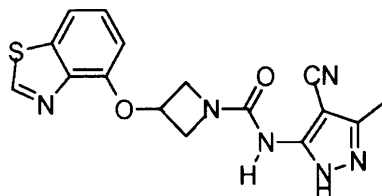
テトラヒドロフラン（8 mL）中、4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ [d] チアゾールトリフルオロ酢酸塩（170 mg、0.488 mmol、中間体 28 C）の攪拌溶液に、トリエチルアミン（0.272 mL、1.95 mmol）および（5-イソプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）カルバミン酸フェニル（180 mg、0.248 mmol、中間体 151）を加えた。この混合物を70℃で加熱し、16時間攪拌した。この混合物を水で急冷し、酢酸エチル（2×）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、粗材料を、水（改質剤重炭酸アンモニウム）中アセトニトリルで溶出する逆相HPLCにより精製し、標題化合物（15 mg、8%）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.26 (d, J = 7 Hz, 6 H), 3.05-3.17 (m, 1 H), 4.05 (dd, J = 9, 2 Hz, 2 H), 4.47-4.61 (m, 2 H), 5.26-5.35 (m, 1 H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 10.36 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 360。

【1 6 8 6】

実施例 3 2 9

3-（ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ）-N-（4-シアノ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド

【化 8 2 2】



【1 6 8 7】

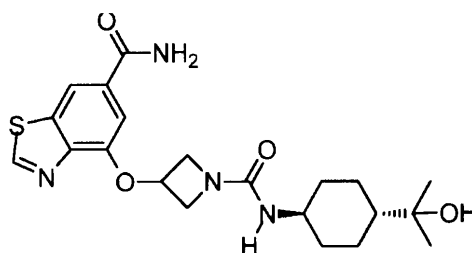
テトラヒドロフラン（8 mL）中、4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ [d] チアゾールトリフルオロ酢酸塩（178 mg、0.534 mmol、中間体 28 C）の攪拌溶液に、トリエチルアミン（0.149 mL、1.07 mmol）および（4-シアノ-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）カルバミン酸フェニル（245 mg、0.267 mmol、中間体 152）を加えた。この混合物を70℃で加熱し、16時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチル（2×）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。粗材料をジクロロメタンに溶かし、シリカゲルに予め吸着させ、1：9メタノール：ジクロロメタンの勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、次いで、水（改質剤重炭酸アンモニウム）中アセトニトリルで溶出する逆相HPLCによりさらに精製し、標題化合物（22 mg、23%）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.26 (s, 3 H), 3.99 (dd, J = 10, 4 Hz, 2 H), 4.45 (dd, J = 10, 7 Hz, 2 H), 5.20-5.34 (m, 1 H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H), 11.45 (br s, 2 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 355。

【1 6 8 8】

実施例 3 3 0

4-（（1-（（トランス）-4-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）シクロヘキシル）カルバモイル）アゼチジン-3-イル）オキシ）ベンゾ [d] チアゾール-6-カ

ルボキサミド
【化 8 2 3】



10

【1689】

N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中、4-((1-((trans)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)カルバモイル)アゼチジン-3-イル)オキシ)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボン酸 (45 mg、0.104 mmol、中間体153) の攪拌溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (22 mg、0.144 mmol)、塩化アンモニウム (20 mg、0.374 mmol)、および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (28 mg、0.146 mmol)、次いで、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.10 mL、0.573 mmol) を加えた。この混合物を一晩攪拌し、1 N 塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチル (2×) で抽出した。合わせた有機層を1 N 水酸化ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。粗材料を、水 (改質剤水酸化アンモニウム) 中10%~50%アセトニトリルで溶出する逆相HPLCにより精製し、標題化合物 (2.5 mg、5.5%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.12-1.33 (m, 10 H), 1.85-2.02 (m, 5 H), 3.46 (br s, 1 H), 3.62 (s, 1 H), 4.11 (d, J = 10, 4 Hz, 2 H), 4.47 (dd, J = 9, 6 Hz, 2 H), 5.32-5.38 (m, 1 H), 6.30 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 1 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 1 Hz, 1 H), 9.36 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 433。

20

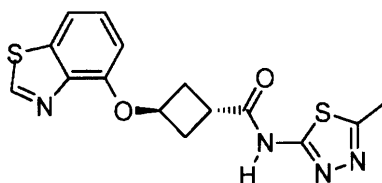
【1690】

実施例 331

(trans)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド

30

【化 8 2 4】



【1691】

N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中、(trans)-3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)シクロブタン-1-カルボン酸 (50 mg、0.201 mmol、中間体25) および5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン (25 mg、0.217 mmol) の攪拌溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.125 mL、0.716 mmol)、次いで、酢酸エチル中2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスフィナン2, 4, 6-トリオキシド (T3P) の50%溶液 (0.25 mL、0.424 mmol) を加えた。この混合物を2時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で急冷し、ジクロロメタン (2×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を、少量の酢酸エチルを含有するヘキサンを用いて摩砕し、真空濾過により集め、真空中に置き、標題化合物 (41 mg、59%) を白色固体として得た。

40

50

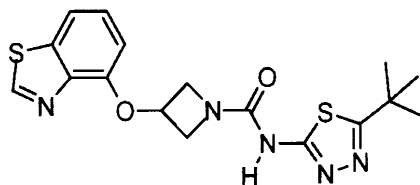
^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 2.40-2.54 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.80 (qd, $J = 7$, 5 Hz, 2 H), 3.50 (dt, $J = 10$, 5 Hz, 1 H), 5.10 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J = 7$ Hz, 1 H), 7.39 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.71 (dd, $J = 8$, 1 Hz, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 12.46 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}+\text{H} = 347$ 。

【1692】

実施例 332

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(5-(tert-ブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化825】



10

【1693】

ジクロロメタン (2 mL) 中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (50 mg、0.248 mmol) の攪拌した冷却 (0 °C) 溶液に、5-(tert-ブチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン (40 mg、0.254 mmol)、次いで、ピリジン (0.50 mL、6.18 mmol) を加えた。この混合物を、4 時間攪拌しながらゆっくり室温に温めた。この混合物に 4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (50 mg、0.206 mmol、中間体 28)、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL、0.687 mmol) を加えた。この混合物はすぐに明黄色となり、2.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を、少量のメタノールを含有するアセトニトリルに溶かし、5% : 90% アセトニトリル : 水 (0.1% 水酸化アンモニウム) の勾配で溶出する C18 シリカカラムを用いた逆相クロマトグラフィーによるクロマトグラフィーに付し、標題化合物 (47 mg、59%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SOCD_3) δ 1.38 (s, 9 H), 4.09 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 4.53-4.60 (m, 2 H), 5.28-5.34 (m, 1 H), 6.89 (d, $J = 85$ Hz, 1 H), 7.43 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 11.39 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) $\text{M}+\text{H} = 390$ 。

20

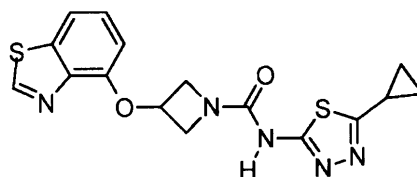
30

【1694】

実施例 333

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化826】



40

【1695】

ジクロロメタン (2 mL) 中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (55 mg、0.273 mmol) の攪拌した冷却 (0 °C) 溶液に、5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン (40 mg、0.283 mmol)、次いで、ピリジン (0.50 mL、6.18 mmol) を加えた。この混合物を、1.5 時間攪拌しながらゆっくり室温に温めた。この混合物に 4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩 (50 mg、0.206 mmol、中間体 28)、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL、0.687 mmol) を加えた。この混合物はすぐに明黄

50

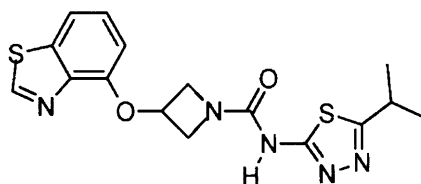
色となし、1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を、少量のメタノールを含有するアセトニトリルに溶かし、5%~70%アセトニトリル：水（0.1%水酸化アンモニウム）の勾配で溶出するC18シリカカラムを用いた逆相クロマトグラフィーによるクロマトグラフィーに付し、標題化合物（35mg、45%）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.91-0.97 (m, 2 H), 1.06-1.13 (m, 2 H), 2.28-2.37 (m, 1 H), 4.09 (d, J = 8 Hz, 2 H), 4.53-4.60 (m, 2 H), 5.27-5.33 (m, 1 H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.43 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 11.35 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 374。

【1696】

実施例334

3-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ)-N-(5-イソプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキサミド

【化827】



【1697】

ジクロロメタン（2mL）中、クロロギ酸4-ニトロフェニル（55mg、0.273mmol）の攪拌した冷却（0℃）溶液に、5-イソプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン（40mg、0.279mmol）、次いで、ピリジン（0.50mL、6.18mmol）を加えた。この混合物を、1.5時間攪拌しながらゆっくり室温に温めた。この混合物に4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩（50mg、0.206mmol、中間体28）、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.12mL、0.687mmol）を加えた。この混合物はすぐに明黄色となり、1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を、少量のメタノールを含有するアセトニトリルに溶かし、5%~70%アセトニトリル：水（0.1%水酸化アンモニウム）の勾配で溶出するC18シリカカラムを用いる逆相クロマトグラフィーによるクロマトグラフィーに付し、桃色がかった固体を得た。この材料を、少量のメタノールを含有するジクロロメタンに溶かし、ヘキサン中10%~75%酢酸エチル：エタノール（3：1 v/v）の勾配で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーに付し、標題化合物（37mg、48%）を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.32 (d, J = 7 Hz, 6 H), 3.27 (dt, J = 13, 7 Hz, 1 H), 4.09 (d, J = 7 Hz, 2 H), 4.53-4.61 (m, 2 H), 5.27-5.34 (m, 1 H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.43 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 11.36 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 376。

【1698】

実施例335

(トランス)-N-(5-(エトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-3-((6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)オキシ)シクロブタンカルボキサミド

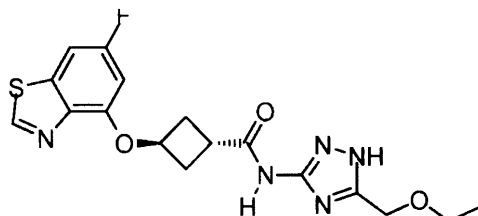
10

20

30

40

【化 8 2 8】



【1699】

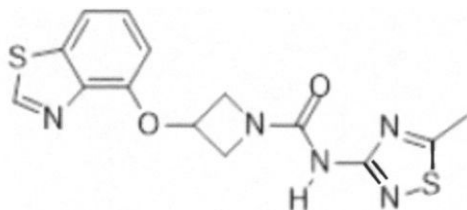
ジクロロメタン（5 mL）中、（トランス）－3－（（6－フルオロベンゾ [d] チアゾール－4－イル）オキシ）シクロブタンカルボン酸（100 mg、0.355 mmol、中間体59）の攪拌した冷却（0℃）溶液に、N，N－ジメチルホルムアミド（0.05 mL）、次いで、塩化オキサリル（0.03 mL、0.343 mmol）を加えた。この混合物を室温に温め、2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、（トランス）－3－（（6－フルオロベンゾ [d] チアゾール－4－イル）オキシ）シクロブタンカルボニルクロリド（120 mg）を得た。トルエン（5 mL）中、5－（エトキシメチル）－1H－1，2，4－トリアゾール－3－アミン（10 mg、0.070 mmol）の攪拌した冷却（10℃）溶液に、4－ジメチルアミノピリジン（8.6 mg、0.070 mmol）、次いで、トルエン（2 mL）およびテトラヒドロフラン（3 mL）に溶かした上記で作製した（トランス）－3－（（6－フルオロベンゾ [d] チアゾール－4－イル）オキシ）シクロブタンカルボニルクロリド（60 mg、0.211 mmol）の溶液を加えた。この混合物を16時間100℃に加熱し、室温に冷却し、減圧下で蒸発乾固させた。残った材料を水で希釈し、酢酸エチル（5×）で抽出した。合わせた有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物（32 mg）を得た。この手順をさらに2回繰り返し、さらなる粗生成物（70 mg）を得た。合わせた粗材料（102 mg）を、水（改質剤重炭酸アンモニウム）中アセトニトリルで溶出する逆相HPLCにより精製した後、水（改質剤ギ酸）中アセトニトリルで溶出する逆相HPLCにより再精製し、標題化合物（3.4 mg、10%）を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.11 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2.45-2.49 (m, 2 H), 2.71-2.89 (m, 2 H), 3.35-3.42 (m, 1 H), 3.49 (q, J = 7 Hz, 2 H), 4.36 (s, 2 H), 5.04-5.16 (m, 1 H), 6.77 (dd, J = 11, 2 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 11.45 (br s, 1 H) 13.3 (br s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 392。

【1700】

実施例 336

3－（ベンゾ [d] チアゾール－4－イルオキシ）－N－（5－メチル－1，2，4－チアジアゾール－3－イル）アゼチジン－1－カルボキサミド

【化 8 2 9】



【1701】

ジクロロメタン（2 mL）中、クロロギ酸4－ニトロフェニル（55 mg、0.273 mmol）の攪拌した冷却（0℃）溶液に、5－メチル－1，2，4－チアジアゾール－3－アミン（33 mg、0.287 mmol）、次いで、ピリジン（0.50 mL、6.18 mmol）を加えた。この混合物を1時間攪拌した。この混合物に4－（アゼチジン－3－イルオキシ）ベンゾ [d] チアゾール塩酸塩（中間体28）（50 mg、0.206 mmol）、次いで、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（0.12 mL、0.68

7 mmol) を加えた。この混合物はすぐに明黄色となり、一晚攪拌した。この混合物を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料を、少量のメタノールを含有するアセトニトリルに溶かし、5%~70%アセトニトリル：水（0.1%水酸化アンモニウム）の勾配で溶出する C18 シリカカラムを用いる逆相クロマトグラフィーによりクロマトグラフィーに付し、標題化合物（15 mg、21%）を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 2.73 (s, 3 H), 4.04 (d, J=9.8, 3.0 Hz, 2 H), 4.50 (dd, J=9.7, 6.7 Hz, 2 H), 5.25-5.31 (m, 1H), 6.87 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.42 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 10.14 (s, 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 348.

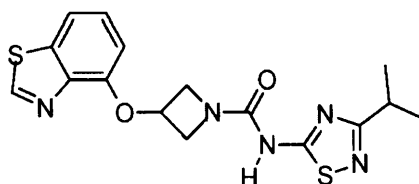
10

【1702】

実施例 337

3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）-N-（3-イソプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド

【化830】



20

【1703】

ジクロロメタン（2 mL）中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル（55 mg、0.273 mmol）の攪拌した冷却（0℃）溶液に、3-イソプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-アミン（40 mg、0.279 mmol）、次いで、ピリジン（0.50 mL、6.18 mmol）を加えた。この混合物を、2 時間攪拌しながらゆっくり室温に温めた。この混合物に 4-（アゼチジン-3-イルオキシ）ベンゾ[d]チアゾール塩酸塩（50 mg、0.206 mmol、中間体 28）、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.12 mL、0.687 mmol）を加えた。この混合物はすぐに明黄色となり、一晚攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料をアセトニトリルに溶かし、5%~70%アセトニトリル：水（0.1%水酸化アンモニウム）の勾配で溶出する C18 シリカカラムを用いる逆相クロマトグラフィーによりクロマトグラフィーに付し、標題化合物（34.5 mg、45%）を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.26 (d, J=7.0 Hz, 6 H), 3.04 (quin, J=6.9 Hz, 1 H), 4.07-4.18 (m, 2 H), 4.60 (br. s., 2 H), 5.29-5.35 (m, 1 H), 6.89 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.43 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 11.89 (br. s., 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 376.

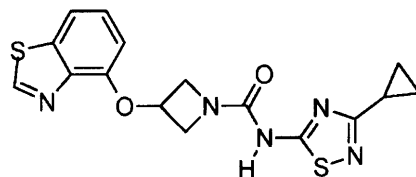
30

【1704】

実施例 338

3-（ベンゾ[d]チアゾール-4-イルオキシ）-N-（3-シクロプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル）アゼチジン-1-カルボキサミド

【化831】



40

【1705】

ジクロロメタン（2 mL）中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル（55 mg、0.273

50

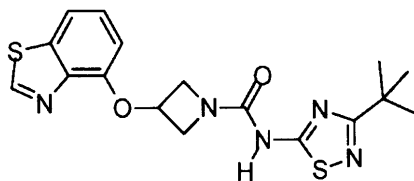
mmol) の攪拌した冷却 (0℃) 溶液に、3-シクロプロピル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-アミン (40 mg、0.283 mmol)、次いで、ピリジン (0.50 mL、6.18 mmol) を加えた。この混合物を、2 時間攪拌しながら、ゆっくり室温に温めた。この混合物に 4-(アゼチジン-3-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール塩酸塩 (50 mg、0.206 mmol、中間体 28)、次いで、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL、0.687 mmol) を加えた。この混合物をすぐに明黄色となり、一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料をアセトニトリルに溶かし、5%~70% アセトニトリル：水 (0.1% 水酸化アンモニウム) の勾配で溶出する C18 シリカカラムを用いる逆相クロマトグラフィーによりクロマトグラフィーに付し、標題化合物 (27 mg、35%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 0.89-1.01 (m, 4 H), 2.11 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 4.12 (br. s., 2 H), 4.59 (br. s., 2 H), 5.32 (br. s., 1 H), 6.88 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.43 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 11.85 (br. s., 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 374.

【1706】

実施例 339

3-(ベンゾ [d] チアゾール-4-イルオキシ)-N-(3-(tert-ブチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキサミド

【化 832】



【1707】

ジクロロメタン (2 mL) 中、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (55 mg、0.273 mmol) の攪拌した冷却 (0℃) 溶液に、3-(tert-ブチル)-1, 2, 4-チアジアゾール-5-アミン (45 mg、0.286 mmol)、次いで、ピリジン (0.50 mL、6.18 mmol) を加えた。この混合物を、2 時間攪拌しながら、ゆっくり室温に戻した。この混合物に 4-(アゼチジン-3-イルオキシ) ベンゾ [d] チアゾール塩酸塩 (50 mg、0.206 mmol、中間体 28)、次いで、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL、0.687 mmol) を加えた。この混合物をすぐに明黄色となり、一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残った材料をアセトニトリルに溶かし、5%~70% アセトニトリル：水 (0.1% 水酸化アンモニウム) の勾配で溶出する C18 シリカカラムを用いる逆相クロマトグラフィーによりクロマトグラフィーに付し、標題化合物 (28 mg、35%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃SOCD₃) δ 1.32 (s, 9 H), 4.12 (d, J=5.3 Hz, 2 H), 4.60 (br. s., 2 H), 5.32 (td, J=6.6, 3.4 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.43 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.77-7.81 (m, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 11.88 (br. s., 1 H); LC-MS (LC-ES) M+H = 390.

【1708】

実施例 340-カプセル組成物

本発明を投与するための経口投与形は、ツーピースゼラチン硬カプセルに下表 1 に示される割合の成分を充填することにより製造される。

【1709】

【表 1】

成分	量	
3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)-N-((トランス)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)シクロヘキシル)アゼチジン-1-カルボキサミド(実施例 1 の化合物)	7 mg	
ラクトース	53 mg	10
タルク	16 mg	
ステアリン酸マグネシウム	4 mg	

【1710】

実施例 341 - 注射用非経口組成物

本発明を投与するための注射形態は、水中 10 容量%のプロピレングリコール中で 1.7 重量%の (トランス) -N- (1-ブチル-1H-テトラゾール-5-イル) -3- (2- (ジフルオロメトキシ) -5-フルオロフェノキシ) シクロブタンカルボキサミド (実施例 2 の化合物) を攪拌することにより製造される。

【1711】

実施例 342 錠剤組成物

下表 2 に示されるようにスクロース、硫酸カルシウム二水和物および PERK 阻害剤を示された割合で 10%ゼラチン溶液と混合し、造粒する。これらの湿潤顆粒を篩にかけ、乾燥させ、デンプン、タルクおよびステアリン酸と混合し、篩にかけ、打錠する。

【1712】

【表 2】

成分	量	
(トランス)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)シクロブタンカルボキサミド	12 mg	
(実施例 3 の化合物)	30 mg	
硫酸カルシウム二水和物	4 mg	40
スクロース	2 mg	
デンプン	1 mg	
タルク	0.5 mg	

【1713】

生物学的アッセイ

H-PGDS RapidFire (商標) ハイスループット質量分析アッセイ

H-PGDS RapidFire (商標) 質量分析アッセイは、造血器型プロスタグランジンDシンターゼ (H-PGDS) によるプロスタグランジンH₂ (PGH₂) からプロスタグランジンD₂ (PGD₂) への変換をモニタリングする。本明細書に記載のアッセイ形式では、アラキドン酸へのシクロオキシゲナーゼ-2の作用によって基質 (PGH₂) が *in situ* 形成される。この第一段階は急速となるように設定され、約10 μMでPGH₂ のバーストを生じる。次に、PGH₂ はH-PGDS酵素によってさらにPGD₂ に変換される。この反応はクエン酸中、塩化スズ (II) で急冷され、残留するPGH₂ をより安定なPGF₂ αに変換する。その後、プレートを、三連四重極型質量分析計 (AB SCIEX) に連結された固相抽出工程を組み込んだRapidFire (商標) ハイスループット固相抽出システム (Agilent) で読み取る。基質のサロゲートとして働くPGD₂ およびPGF₂ αの相対レベルを測定し、変換百分率を計算する。阻害剤は、PGH₂ からPGD₂ への変換を低下させる化合物として特徴づけられる。

10

【1714】

H-PGDSタンパク質の発現および精製

全長ヒトH-PGDS cDNA (Invitrogen Ultimate ORF IOH13026) を5' -6-HisタグおよびTEVプロテアーゼ切断部位の付加を伴ってPCRにより増幅した。PCR産物をNdeIおよびXhoIで消化し、pET22b+ (Merck Novagen (登録商標)) に連結した。発現は、1%グリセロールを添加した自己誘導Overnight Express (商標) Instant TB培地 (Merck Novagen (登録商標)) を用い、大腸菌株BL21 (DE3*)で行った。培養物はまず37℃で増殖させ、OD₆₀₀が2.0に達した際に温度を25℃に下げた。さらに18時間後に遠心分離により細胞を採取した。10gの大腸菌細胞ペレットを溶解バッファー (20mM Tris-Cl pH7.5、300mM NaCl、20mMイミダゾール、5mM β-メルカプトエタノール、10%グリセロール) 中に総容量80mLとなるように懸濁させた。1mg/mLのプロテアーゼ阻害剤 (Protease Inhibitor Cocktail Set III、Merck Calbiochem (登録商標)) および1mg/mLのリゾチームをこの細胞懸濁液に加えた。次いで、マイクロプローブ (50%振幅、10秒オン/オフ) を用いて懸濁液に5分間音波処理を施し (Ultrasonic Processor VCX 750、Cole-Parmer Instrument Co.)、その後、100,000gで90分間遠心分離した (4℃)。上清をNi-NTA HiTrapカラム (5mL、GE Healthcare、溶解バッファーで予め平衡化) にロードした。カラムを10カラム容量の溶解バッファーで洗浄し、500mMイミダゾールを含有する溶解バッファーで溶出させた。プールしたタンパク質ピーク画分を、10kDa遠心フィルターを用いて3500gおよび4℃で濃縮した (MilliporeからのUltra cell-10メンブランを備えたAmicon Ultra-15遠心フィルターユニット)。濃縮タンパク質のさらなる精製は、50mM Tris pH 7.5、50mM NaCl、1mMジチオトレイトール、1mM MgCl₂を用いるHiLoad 26/600 Superdex 75分取グレードカラム (GE Healthcare Life Sciences) でのゲル濾過クロマトグラフィーを用いて行った。タンパク質を含有する画分をプールし、上記のように濃縮し、-80℃で保存した。

20

30

40

【1715】

シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) タンパク質の発現および精製

全長ヒトCOX-2遺伝子 (受託番号L15326) をPCRにより増幅し、インフレイムのFLAGタグを含むEcoRI-HindIII断片を作製した。これをpFastBac1 (Invitrogen) にサブクローニングした。Invitrogenが記載しているBAC-to-BACプロトコールに従い、COX2 FLAGプラスミドをバキュロウイルスゲノムに組み換えた。ヨトウガ (Spodoptera frugiperda) (Sf9) 昆虫細胞へのトランスフェクションは、製造者のプロトコールに従ってセルフェクシン (Invitrogen) を用いて行った。スーパーSf9細胞をウェーブ バイオリア

50

クター内、EX420培地 (SAFC Biosciences) で、およそ 1.5×10^6 細胞/mL の密度まで培養した。組換えウイルスを多重感染度 (MOI) 5 で加え、3 日間培養を続けた。冷却しながら 2500 g、流速およそ 2 L/分 で作動する連続流遠心機を用いて細胞を採取した。得られた細胞スラリーをポットで再び遠心分離し (2500 g、20 分、4℃)、細胞ペーストを -80℃ で保存した。342 g の細胞ペーストを、20 個の完全 EDTA 不含プロテアーゼ阻害剤カクテル錠剤 (Roche Applied Science) を含有する 20 mM Tris-Cl pH 7.4、150 mM NaCl、0.1 mM EDTA、1.3 % w/v n-オクチル-β-D-グルコピラノシドのバッファーに終容量 1600 mL となるように懸濁させた。MSE プロブソニケーターのみディウムチップを用い、懸濁液に 500 mL バッチで 8×5 秒、10 u 10
振幅で音波処理を施した後、穏やかに攪拌しながら 4℃ で 90 分間インキュベートした。溶解液を Sorvall SLA1500 ローターで、4℃ にて 12000 rpm で 45 分間遠心分離した。上清 (1400 mL) を 420 mL の 20 mM Tris-Cl pH 7.4、150 mM NaCl、0.1 mM EDTA に加えて n-オクチル-β-D-グルコピラノシドの濃度を 1 % w/v に引き下げた。この希釈上清を、20 mM Tris-Cl pH 7.4、150 mM NaCl、0.1 mM EDTA、1 % w/v n-オクチル-β-D-グルコピラノシド (精製バッファー) で予め平衡化した 150 mL の抗 FLAG M2 アガロースアフィニティゲル (Aldrich-Sigma) を用い、ローラー上で 4℃ にて一晩インキュベートした。抗 Flag M2 アガロースビー 20
ズを 500 mL のコニカルコーニング遠心ポット中、Sorvall RC3 スイングアウトローターにて 4℃ で 10 分間、2000 rpm で遠心分離することによってペレットとした。上清 (非結合画分) を廃棄し、ビーズを精製バッファーに元の容量の半分で再懸濁させ、上記のように再び遠心分離した。その後、ビーズを BioRad Econo カラム (直径 5 cm) に充填し、4℃ の 1500 mL の精製バッファーで洗浄した。結合したタンパク質を精製バッファー中、100 μg/mL のトリプル FLAG ペプチド (Aldrich-Sigma) で溶出させた。各 0.5 カラム容量の 6 画分を回収した。各 0.5 カラム容量の精製バッファーをカラムに加えた後、溶出前にその流動を 10 分間維持した。COX-2 含有画分をプールし、タンパク質濃度を約 1 mg/mL とした。タンパク質は Vivaspinn 20 遠心濃縮装置 (カットオフ 10 kDa) でさらに 2.4 30
mg/mL まで濃縮し、その後、-80℃ で保存した。

【1716】

試験化合物プレートの作製

試験化合物を DMSO で 1 mM に希釈し、384 ウェル HiBace プレート (Greiner Bio-one) で 11 点の 1:3 連続希釈を行った。次に、Echo (商標) アコースティックディスペンサー (Labcyte Inc) を用い、100 nL のこの希釈系を 384 ウェル v 底プレート (Greiner Bio-one) に移し、アッセイプレートを作成した。対照列として使用するための第 6 列と 18 列には各ウェルに 100 nL の DMSO を加えた。

【1717】

アッセイ方法

50 mM Tris-Cl pH 7.4、10 mM MgCl₂ および 0.1 % プロニック F-127 (総て Sigma-Aldrich) のバッファーに希釈した、10 nM H-PGDS 酵素、1.1 μM COX-2 酵素および 2 mM 還元型グルタチオン (Sigma-Aldrich) を含有する 5 μL の酵素溶液を、Multidrop Combi (登録商標) ディスペンサー (Thermo Fisher Scientific) を用い、第 18 列以外のプレートの各ウェルに加えた。アッセイプレートの第 18 列には H-PGDS を除く 5 μL の酵素溶液を各ウェルに加え、100 % 阻害対照ウェルを作成した。

【1718】

酵素溶液の添加直後に、50 mM Tris-Cl pH 7.4 および 10 mM Mg 50

Cl₂ (総てSigma-Aldrich) のバッファーに希釈した、4 μM Hemin (Sigma-Aldrich) を含有する2.5 μLの補因子溶液を、Multidrop Combi (登録商標) ディスペンサーを用いて各ウェルに加えた。次に、HPLCグレード水 (Sigma-Aldrich) に希釈した、80 μMアラキドン酸 (Sigma-Aldrich) および1mM水酸化ナトリウム (Sigma-Aldrich) を含有する2.5 μLの基質溶液を、Multidrop Combi (登録商標) ディスペンサーを用いて各ウェルに加え、反応を開始させた。

【1719】

アッセイプレートを用いて、反応の直線相の間 (通常1分30秒～2分、このタイミングは定期的に確認すべきである)、室温でインキュベートした。正確にこの時間の後に、200 mMクエン酸 (0.1mM NaOH溶液でpH3.0に調整) 中、32.5mM SnCl₂ (Sigma-Aldrich) を含有する、30 μLの急冷溶液を、Multidrop Combi (登録商標) ディスペンサー (Thermo Fisher Scientific) を用いて総てのウェルに加えることで反応液を急冷した。SnCl₂ は、まずHPLC水 (Sigma-Aldrich) 中、600mM相当の懸濁液として調製し、溶解するまで十分な濃塩酸 (Sigma-Aldrich) を少量加えた。分析前にアッセイプレートを1000 rpmで5分間遠心分離した。

【1720】

アッセイプレートは、三連四重極型質量分析計 (AB SCIEX) に連結したRapidFire (商標) ハイスループット固相抽出システム (Agilent) を用いて分析し、PGF_{2α} およびPGD₂ 産物の相対ピーク面積を測定した。ピークはRapidFire (商標) インテグレーターソフトウェアを用いて積分し、その後、基質からPGD₂ 産物への変換百分率を以下に示すように計算した。

変換率% = ((PGD₂ ピーク面積) / (PGD₂ ピーク面積 + PGF_{2α} ピーク面積)) × 100

【1721】

データは、Activitybaseソフトウェア (IDBS) 内で、以下の形式の4パラメーター曲線フィットを用いてさらに解析した。

【1722】

【数1】

$$y = \frac{a-d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

【1723】

式中、aは最小値であり、bはHill勾配であり、cはIC₅₀であり、dは最大値である。データは下表3で平均pIC₅₀として示す。

【1724】

10

20

30

【表 3】

例#	有効性 範囲	例#	有効性 範囲	例#	有効性 範囲
1	**	34	***	72	**
2	***	35	****	73	**
3	**	36	***	74	***
4	***	37	***	75	***
4	***	38	***	76	**
4	***	39	***	77	***
5	***	40	***	77	***
5	***	41	***	78	***
6	***	42	***	79	**
7	*****	43	***	80	***
8	***	44	***	81	***
9	***	45	**	82	***
10	***	46	***	83	***
11	***	47	**	84	***
12	***	48	**	85	***
13	**	49	***	86	***
14	***	50	***	87	**
14	**	51	***	88	***
15	**	52	***	89	***
16	***	53	***	90	**
17	***	54	***	91	***
18	***	55	***	92	**
19	***	56	**	93	**
20	***	57	**	94	*
21	***	58	**	95	***
22	**	59	***	96	**
23	***	60	***	97	**
24	***	61	***	98	**
25	***	62	***	99	**
26	***	63	**	100	***
27	***	64	**	101	***
28	***	65	**	102	**
29	***	66	**	103	**
30	**	67	**	104	***
30	**	68	***	105	**
30	**	69	***	106	***
31	*****	70	**	107	***
32	*****	71	***	108	***
33	***	71	***	109	***

10

20

30

40

例#	有効性 範囲
110	***
111	**
112	***
113	***
114	***
115	**
116	***
117	***
118	***
119	***
120	***
121	***
122	***
123	***
124	***
125	***
126	***
127	***
128	***
129	***
130	***
131	**
132	***
133	***
134	***
135	***
136	***
137	***
138	*****
139	***
140	***
141	***
142	***
143	***
144	***
145	***
146	***
147	***
148	***
149	*****

例#	有効性 範囲
150	***
151	**
152	***
153	***
154	***
155	***
156	***
157	***
158	***
159	***
160	*****
161	***
162	**
163	***
164	*****
165	***
166	***
167	*****
168	***
169	***
170	***
171	***
172	***
173	***
174	***
175	***
176	**
177	***
178	***
179	***
180	**
181	***
182	**
183	**
184	*****
185	***
186	***
187	***
188	*****
189	***

例#	有効性 範囲
190	***
191	***
192	*****
193	***
194	***
195	**
196	***
197	*****
198	***
199	***
200	***
201	***
202	***
203	***
204	***
205	*****
206	*****
207	*****
208	**
209	***
210	***
211	***
212	***
213	***
214	**
215	***
216	***
217	***
218	***
219	**
220	**
221	**
222	**
223	**
224	***
225	***
226	***
227	***
228	**
229	**

10

20

30

40

例#	有効性 範囲	例#	有効性 範囲	例#	有効性 範囲
230	**	270	**	310	***
231	***	271	***	311	***
232	***	272	***	312	***
233	***	273	***	313	***
234	***	274	****	314	***
235	***	275	***	315	***
236	***	276	***	316	**
237	**	277	**	317	***
238	**	278	***	318	***
239	***	279	***	319	***
240	***	280	**	320	***
241	***	281	***	321	***
242	***	282	**	322	**
243	***	283	**	323	***
244	***	284	***	324	**
245	***	285	**	325	**
246	***	286	***	326	***
247	***	287	***	327	***
248	***	288	**	328	**
249	**	289	**	329	**
250	**	290	**	330	***
251	**	291	**	331	***
252	**	292	**	332	****
253	**	293	**	333	****
254	**	294	***	334	***
255	**	295	***	335	***
256	**	296	**	336	***
257	**	297	**	337	****
258	**	298	**	338	****
259	**	299	**	339	***
260	***	300	*		
261	***	301	**		
262	***	302	***		
263	***	303	**		
264	***	304	***		
265	***	305	***		
266	***	306	***		
267	***	307	***		
268	***	308	***		
269	***	309	**		

**** $pIC_{50} > 8.0$

*** $pIC_{50} = 7.1-8.0$

** $pIC_{50} = 6.0-7.0$

* $pIC_{50} = 5.7-5.9$

【1725】

筋肉損傷に対する機能的応答に関する *in vivo* アッセイ

麻酔下、マウスの右後肢の膝および足部に電動フットプレート／力変換器を装着して拘

10

20

30

40

50

束した。針電極を上肢、両側の坐骨神経に挿入し、最大筋収縮を惹起するのに十分な電流を流す。四肢を最大刺激下に置きつつフットプレートを移動させて足底筋を伸ばすことによって筋張力が生み出される。これを60回繰り返して下肢の筋肉を疲労させる。次に、麻酔、肢固定および肢刺激を定期的に繰り返し、回復中の肢で最大等尺性力を測定する。各試験条件に対して7～9個体の動物を試験する。

【1726】

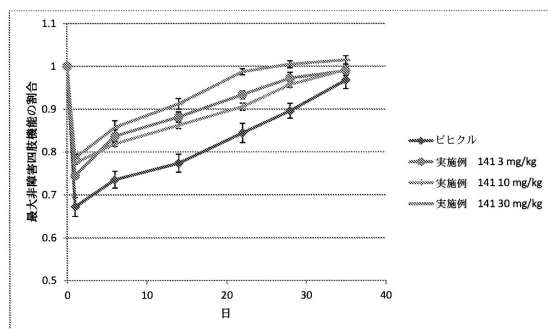
ビヒクル処置した10～12週齢の雄C57B1/6Nマウスにおける伸張性収縮により誘導される筋肉疲労は、損傷24時間後に最大等尺性トルクを有意に低下させ（約35%）、完全な機能回復に約5週間を要した。これに対し、実施例141の化合物の3、10、および30mg/kg B I D投与を伸張性収縮刺激の10分前に開始した動物（P O）は、回復速度が加速した。また、実施例141の化合物の3、10および30mg/kg B I D投与は、プロトコール開始24時間後の等尺性四肢力により測定したところ、初期の損傷規模も軽減した。図1参照。

10

【1727】

本発明の好ましい実施形態が上記により示されるが、本発明は本明細書に開示される厳密な説明に限定されないこと、および以下の特許請求の範囲の範囲内にある総ての改変に対する権利が留保されることが理解されるべきである。

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/04	
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 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 100105153

弁理士 朝倉 悟

(74)代理人 100143971

弁理士 藤井 宏行

(74)代理人 100172557

弁理士 鈴木 啓靖

(72)発明者 デイビッド、ノーマン、ディートン

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェドランド、ロード、7 0 9

(72)発明者 ユ、グオ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェドランド、ロード、7 0 9

(72)発明者 アシュリー、ポール、ハンコック

イギリス国ハートフォードシャー、ステイーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード

(72)発明者 クリスティ、シュルテ

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェドランド、ロード、7 0 9

(72)発明者 バリー、ジョージ、シアラー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェドランド、ロード、7 0 9

(72)発明者 エミリー、デスパニエ、スミス

アメリカ合衆国ノースカロライナ州、エイベックス、ストレイホワイ、アベニュー、7 0 9

(72)発明者 ユージン、エル、スチュワート

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72)発明者 ステファン、アンドリュウ、トムソン

アメリカ合衆国カリフォルニア州、デル、マー、カミニート、デル、パサジェ、1 2 9 3 8

審査官 池上 佳菜子

(56)参考文献 特表2009-510170 (JP, A)

特表2002-501047 (JP, A)

米国特許出願公開第2003/0078420 (US, A1)

国際公開第2010/024903 (WO, A1)

特表2007-522233 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 205/04

C07D 277/62

C07D 417/12

CAplus/REGISTRY (STN)