

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6559325号  
(P6559325)

(45) 発行日 令和1年8月14日 (2019.8.14)

(24) 登録日 令和1年7月26日 (2019.7.26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 271/10 (2006.01)

C O 7 D 271/10

C O 7 D 413/12 (2006.01)

C O 7 D 413/12 C S P

C O 7 D 413/14 (2006.01)

C O 7 D 413/14

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/4245 (2006.01)

A 6 1 K 31/4245

請求項の数 10 (全 145 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-504720 (P2018-504720)  
 (86) (22) 出願日 平成28年7月27日 (2016.7.27)  
 (65) 公表番号 特表2018-521110 (P2018-521110A)  
 (43) 公表日 平成30年8月2日 (2018.8.2)  
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2016/008216  
 (87) 国際公開番号 W02017/018804  
 (87) 国際公開日 平成29年2月2日 (2017.2.2)  
 審査請求日 平成30年1月29日 (2018.1.29)  
 (31) 優先権主張番号 10-2015-0106007  
 (32) 優先日 平成27年7月27日 (2015.7.27)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 韓国 (KR)

(73) 特許権者 514052597  
 チョン クン ダン ファーマシューティ  
 カル コーポレーション  
 大韓民国、ソウル 03742、ソデ  
 ムン－グ、チュンジョン－ロ、8  
 8, CHUNGJEONG-RO, S  
 EODAEMUN-GU, SEOUL  
 03742, REPUBLIC OF  
 KOREA  
 (74) 代理人 100120891  
 弁理士 林 一好  
 (74) 代理人 100165157  
 弁理士 芝 哲央  
 (74) 代理人 100205659  
 弁理士 齋藤 拓也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒストン脱アセチル化酵素6阻害剤としての1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物  
 及びこれを含有する薬剤学的組成物,

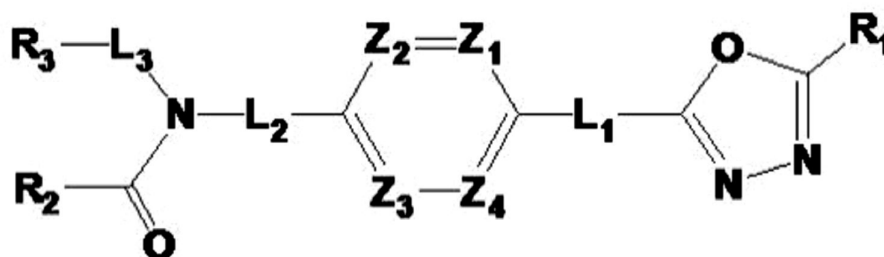
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記化学式 I で表される 1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物、その光学  
 異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩：

【化1】

[化学式 I]



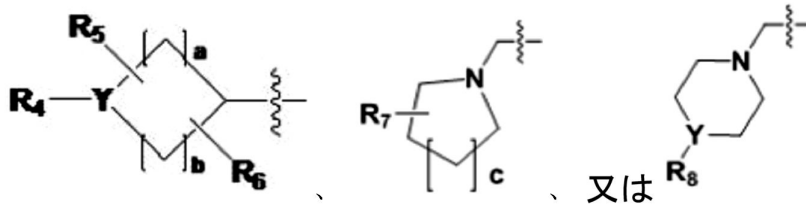
前記化学式 I において、

$L_1$  又は  $L_3$  は、それぞれ独立して、単結合又は  $-(C_1-C_2)$  アルキレン）であり  
 ；

$L_2$  は、 $-(C_1-C_2)$  アルキレン）であり、

$Z_1 \sim Z_4$  は、それぞれ独立して、N 又は  $CR^Z$  であり、

ここで、 $Z_1 \sim Z_4$  は、3つ以上が同時にNではなく、  
 $R^Z$  は、 $-H$ 又は $-X$ であり；  
 $R_1$  は、 $-CX_2H$ 又は $-CX_3$ であり；  
 $R_2$  は、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、又は  
 【化2】



10

であり、

ここで、 $-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-アリール$ 、又は $-ヘテロアリール$ の一つ以上のHは、 $-X$ 、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、又は $-CF_3$ で置換されていてもよく、

$Y$  は、 $-N-$ 、 $-O-$ 、又は $-S(=O)_2-$ であり、

20

$Y$  が $-N-$ である場合、 $R_4$  及び $R_8$  は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-CF_3$ 、 $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_2-C_6 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、又はベンジルであり [このとき、 $-(C_2-C_6 \text{ ヘテロシクロアルキル})$  は、環内にN、O、又はS原子を含んでいてもよい]、

$Y$  が $-O-$ 又は $-S(=O)_2-$ である場合、 $R_4$  及び $R_8$  は、何でもなく (null)、

$R_5 \sim R_8$  は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、又は $-C(=O)-NH_2$ であり、

30

$a \sim c$  は、それぞれ独立して、1、2、又は3の整数であり；

$R_3$  は、 $-アリール$ 又は $-ヘテロアリール$  であり、

ここで、 $アリール$ 又は $ヘテロアリール$ の一つ以上のHは、それぞれ独立して、 $-X$ 、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、又は $-CF_3$ で置換されていてもよく、

$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $Y$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $R_1$ 、 $L_1$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、及び $Z_4$  は、上記で定義した通りであり；そして

$X$  は、F、Cl、Br、又はIである。

## 【請求項2】

40

前記化学式Iで表される化合物は、

前記化学式Iにおいて、

$L_1$  及び $L_3$  は、単結合であり；

$L_2$  は、 $-(C_1-C_2 \text{ アルキレン})-$ であり；

$Z_1 \sim Z_4$  は、それぞれ独立して、N又は $CR^Z$ であり、

ここで、 $Z_1 \sim Z_4$  は、2つ以上が同時にNではなく、

$R^Z$  は、 $-H$ 又は $-X$ であり；

$R_1$  は、 $-CX_2H$ 又は $-CX_3$ であり；

$R_2$  は、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、

50



ここで、－ピリジニルの一つ以上のHは、－X、－OH、－(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)、－O(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)、－C(=O)－(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)、－C(=O)－O(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)、又は－CF<sub>3</sub>で置換されていてもよく、

Yは、－N－であり、

R<sub>4</sub>は、－(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)、－C(=O)－(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)、又は－S(=O)<sub>2</sub>－(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)であり、

R<sub>5</sub>又はR<sub>6</sub>は、それぞれ独立して、－H又は－(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)であり、

a及びbは、それぞれ独立して、1又は2の整数であり；

R<sub>3</sub>は、－アリールであり、

ここで、アリールの一つ以上のHは、それぞれ独立して、－Xで置換されていてもよく；そして

Xは、F、Cl、Br、又はIである、請求項2に記載の化学式Iで表される1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩。

#### 【請求項4】

前記化学式Iで表される化合物は、

前記化学式Iにおいて、

L<sub>1</sub>及びL<sub>3</sub>は、単結合であり；

L<sub>2</sub>は－(C<sub>1</sub>アルキレン)－であり；

Z<sub>1</sub>～Z<sub>4</sub>は、それぞれ独立して、N又はCR<sup>Z</sup>であり、

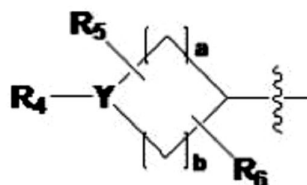
ここで、Z<sub>1</sub>～Z<sub>4</sub>は、2つ以上が同時にNではなく、

R<sup>Z</sup>は、－H又は－Xであり；

R<sub>1</sub>は、－CF<sub>2</sub>H又は－CF<sub>3</sub>であり；

R<sub>2</sub>は、－ピリジニル、又は

#### 【化5】



であり、

ここで、－ピリジニルの一つ以上のHは、－X、－OH、－(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)、－O(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)、－C(=O)－(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)、－C(=O)－O(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)、又は－CF<sub>3</sub>で置換されていてもよく、

Yは、－N－であり、

R<sub>4</sub>は、－(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)、－C(=O)－(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)、又は－S(=O)<sub>2</sub>－(C<sub>1</sub>－C<sub>4</sub>アルキル)であり、

R<sub>5</sub>又はR<sub>6</sub>は、それぞれ独立して、－Hであり、

a及びbは、それぞれ独立して、1又は2の整数であり；

R<sub>3</sub>は、－アリールであり、

ここで、アリールの一つ以上のHは、それぞれ独立して、－Xで置換されていてもよく；そして

Xは、F、Cl、Br、又はIである、請求項3に記載の化学式Iで表される1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩。

#### 【請求項5】

前記化学式Iで表される化合物は、下記表に記載の化合物である、請求項1に記載の化学式Iで表される1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩。

【表 1】

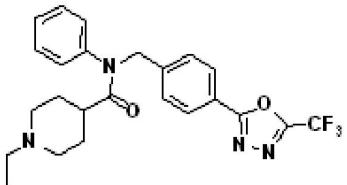
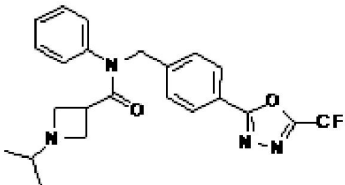
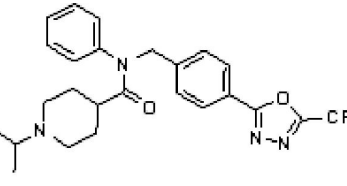
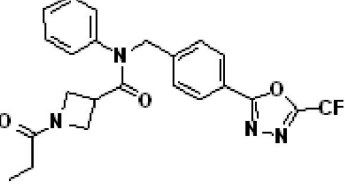
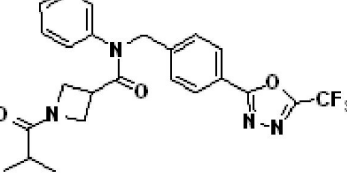
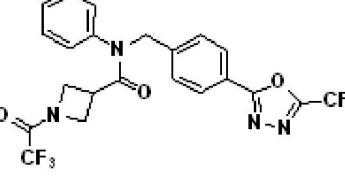
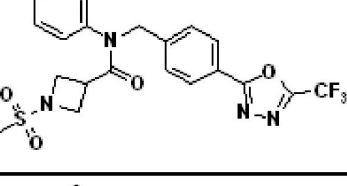
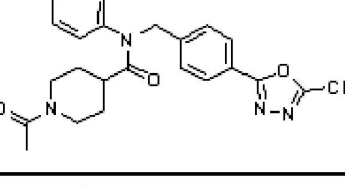
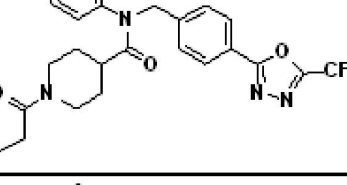
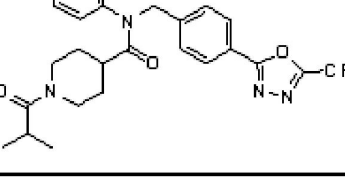
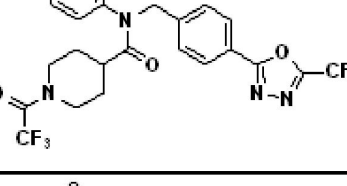
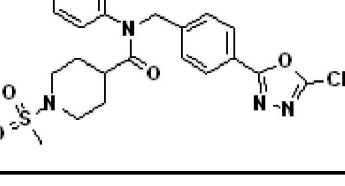
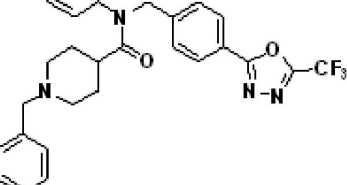
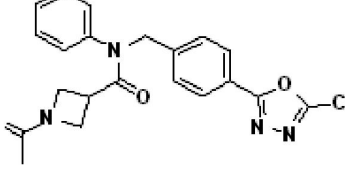
| 実施例 | 化合物   | 構造 | 実施例 | 化合物   | 構造 |
|-----|-------|----|-----|-------|----|
| 1   | 11022 |    | 2   | 11105 |    |
| 3   | 11106 |    | 4   | 11107 |    |
| 5   | 11108 |    | 6   | 11109 |    |
| 7   | 11110 |    | 8   | 11134 |    |
| 9   | 11135 |    | 10  | 11136 |    |
| 11  | 11137 |    | 12  | 11138 |    |
| 13  | 11139 |    | 14  | 11140 |    |

10

20

30

40

|    |       |                                                                                     |    |       |                                                                                      |
|----|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 | 11141 |    | 16 | 11142 |    |
| 17 | 11143 |    | 18 | 11157 |    |
| 19 | 11158 |    | 20 | 11159 |    |
| 21 | 11160 |   | 22 | 11161 |   |
| 23 | 11162 |  | 24 | 11163 |  |
| 25 | 11164 |  | 26 | 11165 |  |
| 27 | 11166 |  | 28 | 11187 |  |

10

20

30

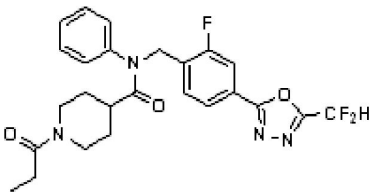
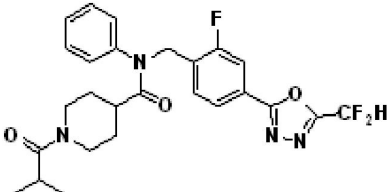
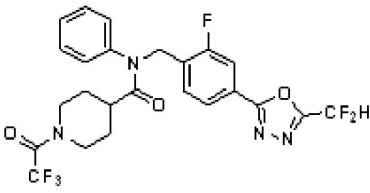
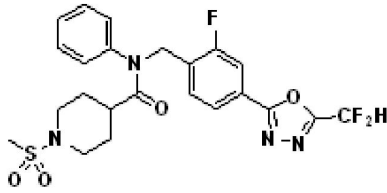
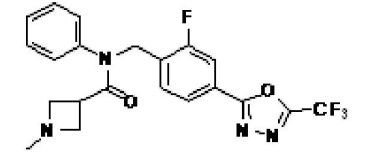
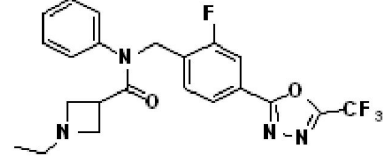
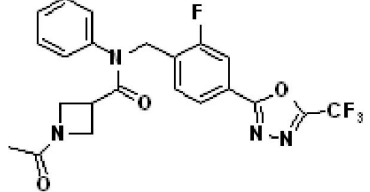
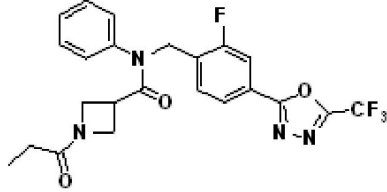
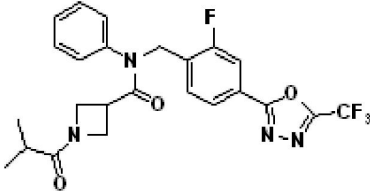
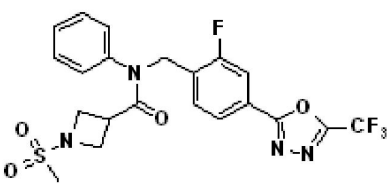
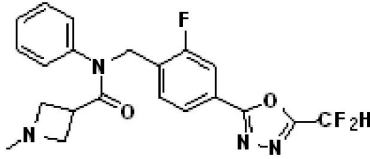
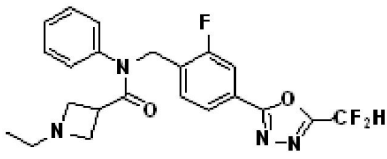
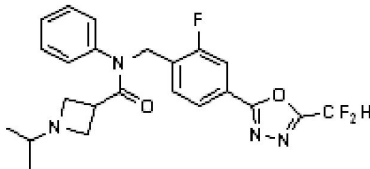
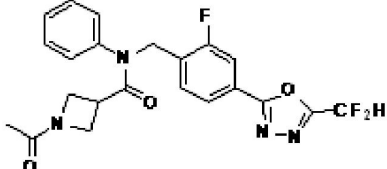
40

|    |       |  |    |       |  |
|----|-------|--|----|-------|--|
| 29 | 11188 |  | 30 | 11189 |  |
| 31 | 11200 |  | 32 | 11201 |  |
| 33 | 11202 |  | 34 | 11203 |  |
| 35 | 11204 |  | 36 | 11205 |  |
| 37 | 11206 |  | 38 | 11207 |  |
| 39 | 11208 |  | 40 | 11209 |  |
| 41 | 11210 |  | 42 | 11211 |  |

10

20

30

|    |       |                                                                                     |    |       |                                                                                      |
|----|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 43 | 11212 |    | 44 | 11213 |    |
| 45 | 11214 |    | 46 | 11215 |    |
| 47 | 11232 |    | 48 | 11233 |    |
| 49 | 11234 |   | 50 | 11235 |   |
| 51 | 11236 |  | 52 | 11237 |  |
| 53 | 11238 |  | 54 | 11239 |  |
| 55 | 11240 |  | 56 | 11241 |  |

10

20

30

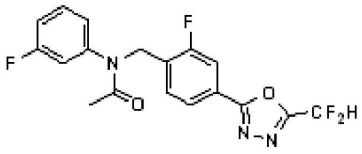
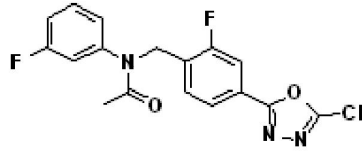
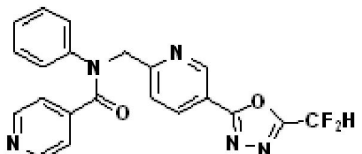
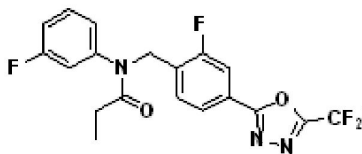
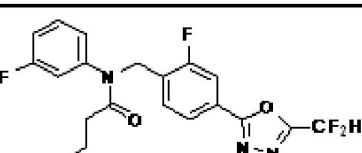
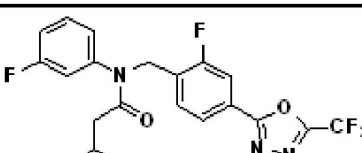
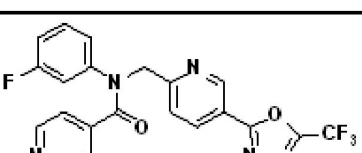
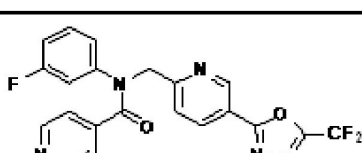
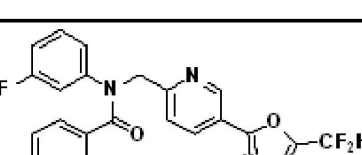
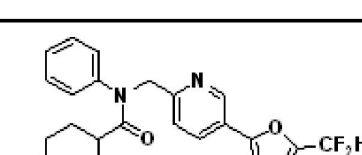
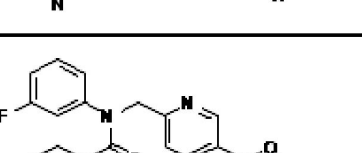
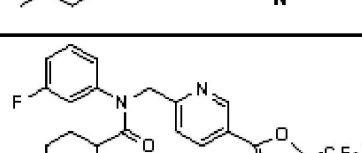
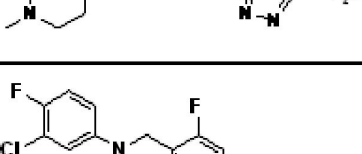
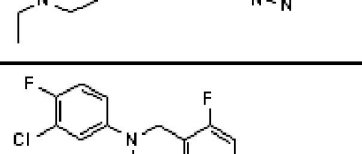
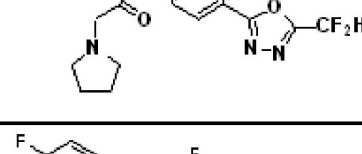
|    |       |  |    |       |  |
|----|-------|--|----|-------|--|
| 57 | 11242 |  | 58 | 11243 |  |
| 59 | 11244 |  | 60 | 11245 |  |
| 61 | 11246 |  | 62 | 11247 |  |
| 63 | 11325 |  | 64 | 11326 |  |
| 65 | 11327 |  | 66 | 11328 |  |
| 67 | 11329 |  | 68 | 11330 |  |
| 69 | 11331 |  | 70 | 11332 |  |
| 71 | 11333 |  | 72 | 11334 |  |

10

20

30

40

|    |       |                                                                                     |    |       |                                                                                      |
|----|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 73 | 11339 |    | 74 | 11340 |    |
| 75 | 11341 |    | 76 | 11356 |    |
| 77 | 11357 |    | 78 | 11358 |    |
| 79 | 11359 |    | 80 | 11360 |    |
| 81 | 11376 |   | 82 | 11414 |   |
| 83 | 11418 |  | 84 | 11419 |  |
| 85 | 11534 |  | 86 | 11535 |  |
| 87 | 11536 |  | 88 | 11537 |  |

10

20

30

40

|    |       |  |    |       |  |
|----|-------|--|----|-------|--|
| 89 | 11538 |  | 90 | 11584 |  |
| 91 | 11602 |  | 92 | 11603 |  |
| 93 | 11610 |  | 94 | 11611 |  |
| 95 | 11612 |  | 96 | 11613 |  |
| 97 | 11614 |  | 98 | 11621 |  |
| 99 | 11622 |  |    |       |  |

## 【請求項 6】

前記化学式 I で表される化合物は、下記表に記載の化合物である、請求項 5 に記載の化学式 I で表される 1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩。

10

20

30

40

【表 2】

| 実施例 | 化合物   | 構造 | 実施例 | 化合物   | 構造 |
|-----|-------|----|-----|-------|----|
| 7   | 11110 |    | 30  | 11189 |    |
| 48  | 11233 |    | 52  | 11237 |    |
| 53  | 11238 |    | 54  | 11239 |    |
| 55  | 11240 |    | 56  | 11241 |    |
| 57  | 11242 |    | 58  | 11243 |    |
| 60  | 11245 |    | 65  | 11327 |    |
| 70  | 11332 |    | 71  | 11333 |    |

10

20

30

40

|    |       |  |    |       |  |
|----|-------|--|----|-------|--|
| 72 | 11334 |  | 73 | 11339 |  |
| 75 | 11341 |  | 79 | 11359 |  |
| 80 | 11360 |  | 81 | 11376 |  |
| 82 | 11414 |  | 83 | 11418 |  |
| 84 | 11419 |  |    |       |  |

10

20

## 【請求項 7】

前記化学式 I で表される化合物は、下記表に記載の化合物である、請求項 6 に記載の化学式 I で表される 1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩。

【表 3】

| 実施例 | 化合物   | 構造 | 実施例 | 化合物   | 構造 |
|-----|-------|----|-----|-------|----|
| 30  | 11189 |    | 48  | 11233 |    |
| 54  | 11239 |    | 56  | 11241 |    |
| 57  | 11242 |    | 58  | 11243 |    |
| 71  | 11333 |    | 72  | 11334 |    |
| 75  | 11341 |    | 79  | 11359 |    |
| 80  | 11360 |    | 81  | 11376 |    |
| 82  | 11414 |    | 83  | 11418 |    |
| 84  | 11419 |    |     |       |    |

## 【請求項 8】

請求項 1 乃至請求項 7 のいずれか 1 項に記載の化学式 I で表される化合物、又はその光学異性体、又は薬剤学的に許容可能なその塩を有効成分として含有するヒストン脱アセチル化酵素媒介疾患の予防又は治療のための薬剤学的組成物。

## 【請求項 9】

前記ヒストン脱アセチル化酵素媒介疾患は、感染性疾患、新生物 (neoplasm)

10

20

30

40

50

、内分泌、栄養及び代謝疾患、精神及び行動障害、神経疾患、眼及び付属器疾患、循環器疾患、呼吸器疾患、消化器疾患、皮膚及び皮下組織の疾患、筋骨格系及び結合組織の疾患、又は先天奇形、変形及び染色体異常である、請求項 8 に記載のヒストン脱アセチル化酵素媒介疾患の予防又は治療のための薬剤学的組成物。

【請求項 10】

ヒストン脱アセチル化酵素媒介疾患の予防又は治療のための薬剤の製造における、請求項 1 乃至請求項 7 のいずれか 1 項に記載の化学式 I で表される化合物又はその光学異性体、又は薬剤学的に許容可能なその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒストン脱アセチル化酵素 6 (Histone Deacetylase 6、HDAC6) 阻害活性を有する 1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物、その光学異性体、その薬剤学的に許容可能な塩；治療用薬剤の製造におけるこれらの用途；これらを用いた治療方法；これらを含む薬剤学的組成物；及びこれらの製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

細胞においてアセチル化 (acetylation) のような転写後の修正 (post-translational modification) は、生物学的プロセスの中で非常に重要な調節モジュールであり、多数の酵素によって厳しく制御される。ヒストン (Histone) は、クロマチンを構成する主要なタンパク質として、これらは DNA が巻かれる軸としての役割をし、DNA の凝縮 (condensation) を手伝う。また、ヒストンのアセチル化 (acetylation) と脱アセチル化 (deacetylation) のバランスは、遺伝子発現において非常に重要な役割を果たしている。

20

【0003】

ヒストン脱アセチル化酵素 (Histone deacetylases; HDACs) は、クロマチンを構成するヒストンタンパク質のリジン (lysine) 残基のアセチル (acetyl) 基を除去する酵素であり、遺伝子サイレンシング (gene silencing) と関連があり、細胞周期の停止、血管形成の抑制、免疫調節、細胞死などを誘導することが知られている (Hassig et al., Curr. Opin. Chem. Biol. 1997, 1, 300-308)。また、HDAC の酵素機能の阻害は、生体内で癌細胞の生存に関連する因子の活性は低下させ、癌細胞の死滅に関連する因子は活性化させることで、癌細胞自らの死滅を誘導することが報告されている (Warrell et al., J. Natl. Cancer Inst. 1998, 90, 1621-1625)。

30

【0004】

ヒトの場合、18 個の HDAC が知られており、酵母 (yeast) HDAC との相同性 (homology) によって 4 つのグループ (class) に分類される。まず、zinc を補助因子として用いる 11 個の HDAC は、Class I (HDAC1, 2, 3, 8)、Class II (IIa: HDAC4, 5, 7, 9; IIb: HDAC6, 10)、及び Class IV (HDAC11) の 3 つのグループに分ける。さらに、Class III (SIRT1-7) の 7 つの HDAC は、zinc の代わりに  $\text{NAD}^+$  を補助因子として用いる (Bolden et al., Nat. Rev. Drug Discov. 2006, 5 (9), 769-784)。

40

【0005】

様々な HDAC 阻害剤が前臨床段階又は臨床開発段階にあるが、今までに非選択的 HDAC 阻害剤のみが抗がん剤として知られており、vorinostat (SAHA) と romidepsin (FK228) は、皮膚 T 細胞リンパ腫 (cutaneous T

50

cell lymphoma) 治療薬として、panobinostat (LBH-589) は、多発性骨髄腫 (multiple myeloma) の治療薬として承認されている。しかし、非選択的なHDACs阻害剤の場合、一般的に、高容量でだるさ (Fatigue) や嘔吐 (Nausea) などの副作用をもたらすことが知られている (Piekarz et al., Pharmaceuticals 2010, 3, 2751-2767)。これらの副作用は、class I HDACsの抑制が原因と報告されており、これらの副作用などにより、非選択的なHDACs阻害剤は、抗がん剤以外の分野においては薬物の開発に制限を受けてきた (Witt et al., Cancer Letters, 2009, 8-21)。

#### 【0006】

10

一方、選択的class II HDAC阻害の場合、class I HDAC阻害で見られる毒性は表れないという報告があり、選択的HDAC阻害剤を開発すれば非選択的なHDAC阻害による毒性等の副作用を解決でき、選択的HDAC阻害剤は、様々な疾患の有効な治療薬として開発される可能性がある (Matthias et al., Mol. Cell. Biol. 2008, 28, 1688-1701)。

#### 【0007】

Class IIb HDACの一つであるHDAC6は、主に細胞質 (cytoplasm) に存在し、チューブリンタンパク質を含む多数の非ヒストン (non-Histone) 基質 (HSP90, cortactinなど) の脱アセチル化に関与することが知られている (Yao et al., Mol. Cell 2005, 18, 601-607)。また、HDAC6は、2つの触媒ドメイン (catalytic domain) を有しており、C末端 (terminal) のジンクフィンガードメイン (finger domain) は、ユビキチン化タンパク質 (ubiquitinated protein) と結合することができる。HDAC6は、多数の非ヒストンタンパク質を基質として有しているため、癌 (cancer)、炎症性 (inflammatory) 疾患、自己免疫 (autoimmune) 疾患、神経学的疾患 (neurological diseases)、及び神経変性疾患 (neurodegenerative disorders) など、様々な病気において重要な役割をすることが知られている (Santo et al., Blood 2012 119: 2579-258; Vishwakarma et al., International Immunopharmacology 2013, 16, 72-78; Hu et al., J. Neurol. Sci. 2011, 304, 1-8)。

20

30

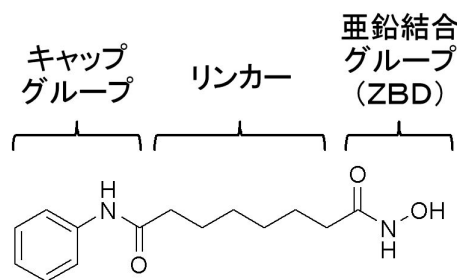
#### 【0008】

様々なHDAC阻害剤の共通的な構造的特徴は、下記vorinostatの構造のよう

にキャップグループ (Cap group)、リンカーグループ (linker)、及び亜鉛結合グループ (Zinc Binding Group, ZBG) で構成されているということである。多くの研究者がキャップグループとリンカーグループの構造的変形を通じて酵素に対する阻害活性や選択性について研究を行った。中でも亜鉛結合グループは、酵素阻害活性と選択性においてより重要な役割を果たしていることが知られている (Wiest et al., J. Org. Chem. 2013 78: 5051-5065; Methot et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 973-978)。

40

## 【化 1】



10

## 【0009】

前記亜鉛結合グループのほとんどは、ヒドロキサム酸 (hydroxamic acid) 又はベンズアミド (benzamide) であり、そのうちヒドロキサム酸誘導体は、強力なHDAC阻害効果を示す反面、低い生物学的利用能 (bioavailability) と深刻なオフターゲット活性 (off-target activity) の問題がある。ベンズアミドの場合は、アニリン (aniline) を含んでいるため、生体内で毒性代謝物 (toxic metabolites) を産生する恐れがある (Woster et al., Med. Chem. Commun. 2015, online publication)。

## 【0010】

20

よって、癌 (cancer)、炎症性 (inflammatory) 疾患、自己免疫 (autoimmune) 疾患、神経学的疾患 (neurological diseases)、及び神経変性疾患 (neurodegenerative disorders) などの治療のために、非選択的な阻害剤とは違い副作用がなく生物学的利用能が改善された亜鉛結合グループを有する選択的HDAC6阻害剤の開発が求められている。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0011】

本発明の目的は、選択的なHDAC6阻害活性を有する1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩を提供すること

30

## 【0012】

本発明の別の目的は、選択的なHDAC6阻害活性を有する1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩を含有する薬剤学的組成物を提供することである。

## 【0013】

本発明の別の目的は、これらの製造方法を提供することである。

## 【0014】

本発明の別の目的は、感染性疾患、新生物 (neoplasm)、内分泌、栄養及び代謝疾患、精神及び行動障害、神経疾患、眼及び付属器疾患、循環器疾患、呼吸器疾患、消化器疾患、皮膚及び皮下組織の疾患、筋骨格系及び結合組織の疾患、又は先天奇形、変形及び染色体異常を含む、HDAC6活性と関連する疾患の予防又は治療のための前記化合物を含有する薬剤学的組成物を提供することである。

40

## 【0015】

本発明の別の目的は、HDAC6活性と関連する疾患の予防又は治療のための薬剤の製造における前記化合物の用途を提供することである。

## 【0016】

本発明の別の目的は、前記化合物を含有する薬剤学的組成物の治療学的に有効な量の投与を含む、HDAC6活性と関連する疾患の治療方法を提供することである。

## 【課題を解決するための手段】

50

## 【0017】

本発明者らは、ヒストン脱アセチル化酵素6 (Histone deacetylase 6, HDAC6) 阻害活性を有する1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物を発見し、これをHDAC6活性と関連する疾患の抑制又は治療に用いることにより、本発明を完成した。

## 【0018】

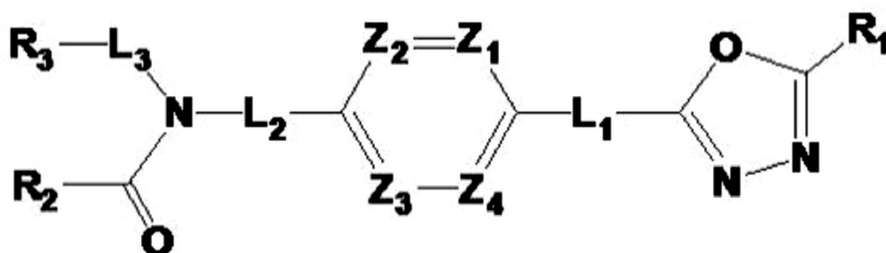
1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物

前記目的を解決するために、本発明では、下記化学式Iで表される1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩を提供する：

## 【0019】

## 【化2】

[化学式I]



## 【0020】

前記化学式Iにおいて、

$L_1$ 、 $L_2$ 、又は $L_3$ は、それぞれ独立して、 $-(C_0-C_2 \text{ アルキル})-$ であり；

$Z_1 \sim Z_4$ は、それぞれ独立して、N又は $CR^Z$ であり、

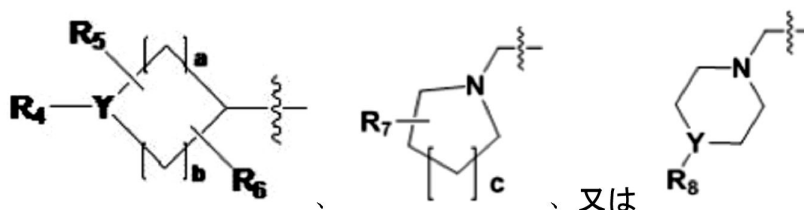
ここで、 $Z_1 \sim Z_4$ は、3つ以上が同時にNではなく、

$R^Z$ は、 $-H$ 又は $-X$ であり；

$R_1$ は、 $-CX_2H$ 又は $-CX_3$ であり；

$R_2$ は、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、又は

## 【化3】



であり、

ここで、 $-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-アリール$ 、又は $-ヘテロアリール$ の一つ以上のHは、 $-X$ 、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、又は $-CF_3$ で置換されていてもよく、

Yは、 $-N-$ 、 $-O-$ 、又は $-S(=O)_2-$ であり、

Yが $-N-$ である場合、 $R_4$ 及び $R_8$ は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-CF_3$ 、 $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_2-C_6 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、ベンジル

、又はアミン保護基であり〔このとき、 $-(C_2-C_6 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ は、環内にN、O、又はS原子を含んでいてもよい〕、

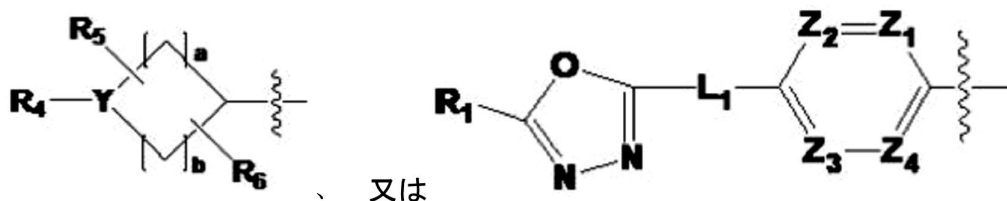
Yが $-O-$ 又は $-S(=O)_2-$ である場合、 $R_4$ 及び $R_8$ は、何でもなく(nul l)

)、  
 $R_5 \sim R_8$ は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、又は $-C(=O)-NH_2$ であり、

$a \sim c$ は、それぞれ独立して、1、2、又は3の整数であり；

$R_3$ は、 $-H$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、  
 【化4】

10



であり、

ここで、 $-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-アリール$ 、又は $-ヘテロアリール$ の一つ以上のHは、それぞれ独立して、 $-X$ 、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、又は $-CF_3$ で置換されていてもよく、

20

$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、Y、 $a$ 、 $b$ 、 $R_1$ 、 $L_1$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、及び $Z_4$ は、上記で定義した通りであり；そして

Xは、F、Cl、Br、又はIである。

#### 【0021】

また、本発明の好ましい実施様態によると、前記化学式Iで表される化合物は、前記化学式Iにおいて、

$L_1$ 及び $L_3$ は、 $-(C_0 \text{ アルキル})-$ であり；

30

$L_2$ は、 $-(C_1-C_2 \text{ アルキル})-$ であり；

$Z_1 \sim Z_4$ は、それぞれ独立して、N又は $CR^Z$ であり

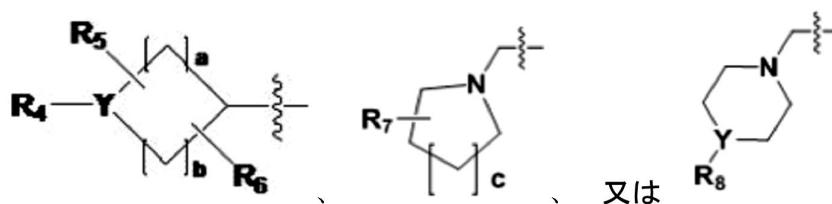
ここで、 $Z_1 \sim Z_4$ は、2つ以上が同時にNではなく、

$R^Z$ は、 $-H$ 又は $-X$ であり；

$R_1$ は、 $-CX_2H$ 又は $-CX_3$ であり；

$R_2$ は、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-アリール$ 、 $-ヘテロアリール$ 、

#### 【化5】



40

であり、

ここで、 $-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-アリール$ 又は $-ヘテロアリール$ の一つ以上のHは、 $-X$ 、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、又は $-CF_3$ で置換されていてもよく、

50

Yは、 $-N-$ 、 $-O-$ 、又は $-S(=O)_2-$ であり、

Yが $-N-$ である場合、 $R_4$ 及び $R_8$ は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-CF_3$ 、 $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_2-C_6 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-C(=O)-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、ベンジル、又はアミン保護基であり[このとき、 $-(C_2-C_6 \text{ ヘテロシクロアルキル})$ は、環内にO原子を含んでいてもよい]、

Yが $-O-$ 又は $-S(=O)_2-$ である場合、 $R_4$ 及び $R_8$ は、何でもなく( $null$ )、

$R_5 \sim R_8$ は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、又は $-C(=O)-NH_2$ であり、

10

$a \sim c$ は、それぞれ独立して、1、2、又は3の整数であり；

$R_3$ は、 $-$ アリール又は $-$ ヘテロアリールであり

ここで、アリール又はヘテロアリールの一つ以上のHは、それぞれ独立して、 $-X$ 、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、又は $-CF_3$ で置換されていてもよく、；そして

Xは、F、Cl、Br、又はIである。

#### 【0022】

また、本発明のより好ましい実施様態によると、前記化学式Iで表される化合物は、前記化学式Iにおいて、

20

$L_1$ 及び $L_3$ は、 $-(C_0 \text{ アルキル})-$ であり；

$L_2$ は、 $-(C_1 \text{ アルキル})-$ であり；

$Z_1 \sim Z_4$ は、それぞれ独立して、N又は $CR^Z$ であり、

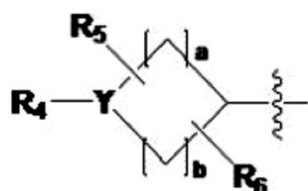
ここで、 $Z_1 \sim Z_4$ は、2つ以上が同時にNではなく、

$R^Z$ は、 $-H$ 又は $-X$ であり；

$R_1$ は、 $-CF_2H$ 又は $-CF_3$ であり；

$R_2$ は、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-$ ピリジニル、又は

#### 【化6】



30

であり、

ここで、 $-$ ピリジニルの一つ以上のHは、 $-X$ 、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-O(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、又は $-CF_3$ で置換されていてもよく、

Yは、 $-N-$ であり、

$R_4$ は、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、又は $-S(=O)_2-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ であり、

40

$R_5$ 又は $R_6$ は、それぞれ独立して、 $-H$ 又は $-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ であり、

$a$ 及び $b$ は、それぞれ独立して、1又は2の整数であり；

$R_3$ は、 $-$ アリールであり、

ここで、アリールの一つ以上のHは、それぞれ独立して、 $-X$ で置換されていてもよく；そして

Xは、F、Cl、Br、又はIである。

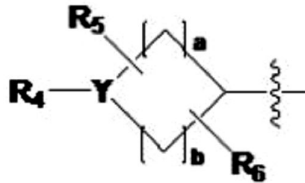
#### 【0023】

また、本発明の特に好ましい実施様態によると、前記化学式Iで表される化合物は、前記化学式Iにおいて、

50

$L_1$  及び  $L_3$  は、 $-(C_0 \text{ アルキル})-$  であり；  
 $L_2$  は  $-(C_1 \text{ アルキル})-$  であり；  
 $Z_1 \sim Z_4$  は、それぞれ独立して、N 又は  $CR^Z$  であり、  
 ここで、 $Z_1 \sim Z_4$  は、2 つ以上が同時に N ではなく、  
 $R^Z$  は、 $-H$  又は  $-X$  であり；  
 $R_1$  は、 $-CF_2H$  又は  $-CF_3$  であり；  
 $R_2$  は、 $-\text{ピリジニル}$ 、又は

【化 7】



10

であり、

ここで、 $-\text{ピリジニル}$  の一つ以上の H は、 $-X$ 、 $-OH$ 、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、  
 $-O(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O) -$   
 $O(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、又は  $-CF_3$  で置換されていてもよく、

$Y$  は、 $-N-$  であり、

$R_4$  は、 $-(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O) - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、又は  $-$   
 $S(=O)_2 - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  であり、

20

$R_5$  又は  $R_6$  は、それぞれ独立して、 $-H$  であり、

$a$  及び  $b$  は、それぞれ独立して、1 又は 2 の整数であり；

$R_3$  は、 $-\text{アリール}$  であり、

ここで、 $\text{アリール}$  の一つ以上の H は、それぞれ独立して、 $-X$  で置換されていてもよく  
 ;そして

$X$  は、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、又は  $I$  である。

【0024】

本発明の化学式 I で表される具体的な化合物は、下記表 1 の通りである：

【0025】

30

【表 1】

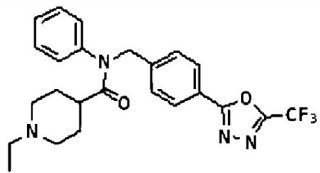
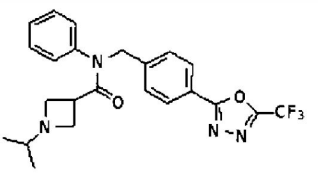
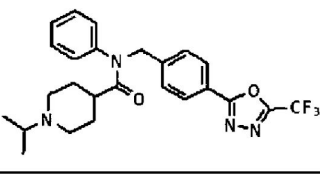
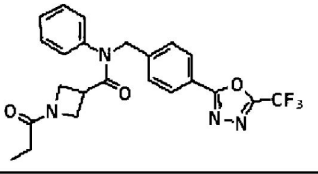
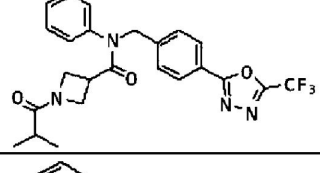
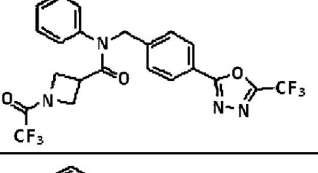
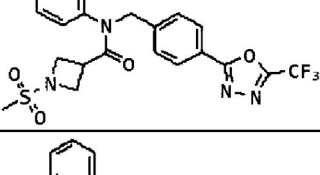
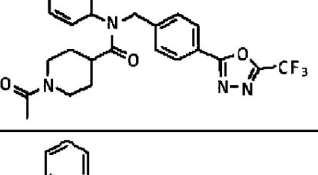
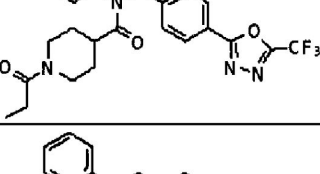
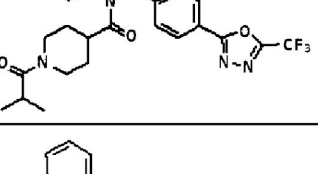
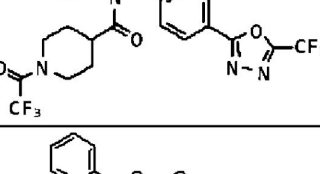
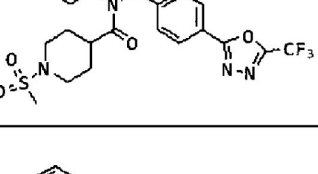
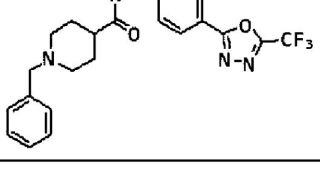
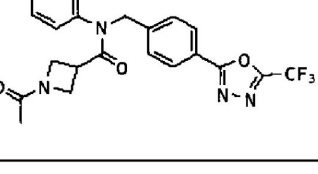
[表1]

| 実施例 | 化合物    | 構造 | 実施例 | 化合物   | 構造 |
|-----|--------|----|-----|-------|----|
| 1   | 111022 |    | 2   | 11105 |    |
| 3   | 11106  |    | 4   | 11107 |    |
| 5   | 11108  |    | 6   | 11109 |    |
| 7   | 11110  |    | 8   | 11134 |    |
| 9   | 11135  |    | 10  | 11136 |    |
| 11  | 11137  |    | 12  | 11138 |    |
| 13  | 11139  |    | 14  | 11140 |    |

10

20

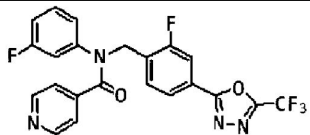
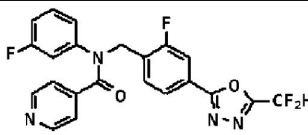
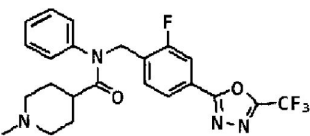
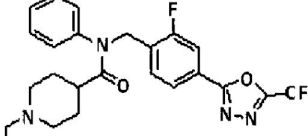
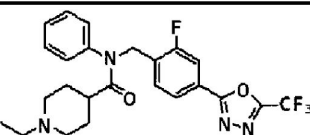
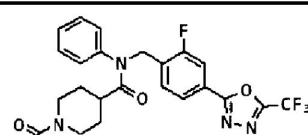
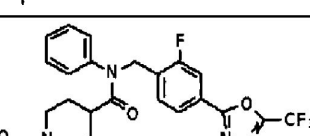
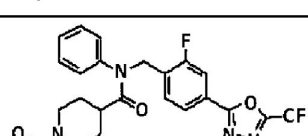
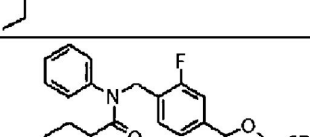
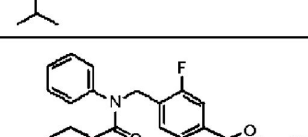
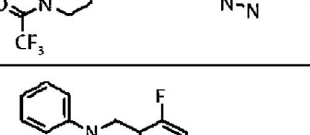
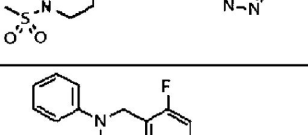
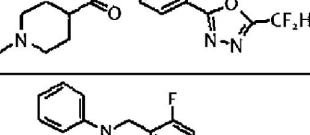
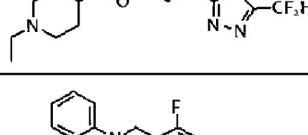
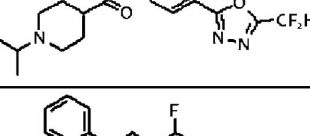
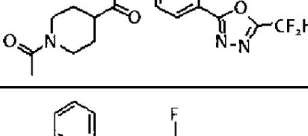
30

|    |       |                                                                                     |    |       |                                                                                      |
|----|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 | 11141 |    | 16 | 11142 |    |
| 17 | 11143 |    | 18 | 11157 |    |
| 19 | 11158 |    | 20 | 11159 |    |
| 21 | 11160 |    | 22 | 11161 |    |
| 23 | 11162 |   | 24 | 11163 |   |
| 25 | 11164 |  | 26 | 11165 |  |
| 27 | 11166 |  | 28 | 11187 |  |

10

20

30

|    |       |                                                                                     |    |       |                                                                                      |
|----|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 29 | 11188 |    | 30 | 11189 |    |
| 31 | 11200 |    | 32 | 11201 |    |
| 33 | 11202 |    | 34 | 11203 |    |
| 35 | 11204 |    | 36 | 11205 |    |
| 37 | 11206 |    | 38 | 11207 |    |
| 39 | 11208 |   | 40 | 11209 |   |
| 41 | 11210 |  | 42 | 11211 |  |
| 43 | 11212 |  | 44 | 11213 |  |

10

20

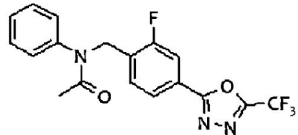
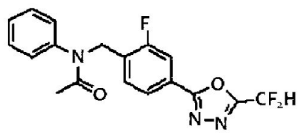
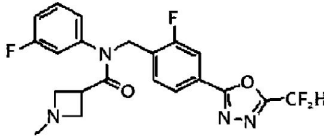
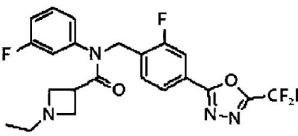
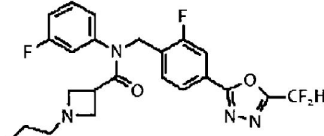
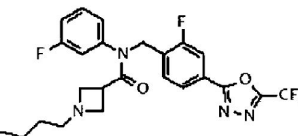
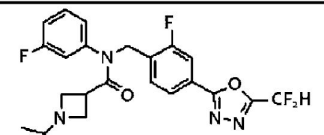
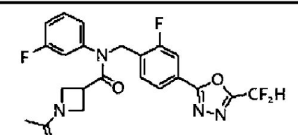
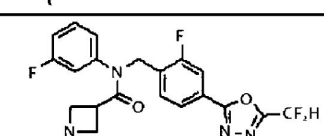
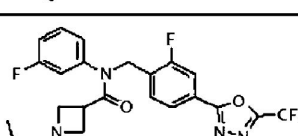
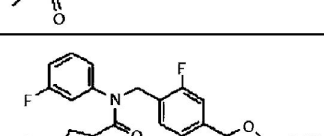
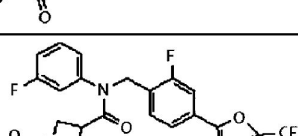
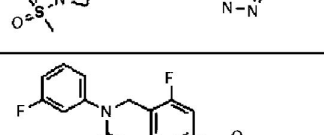
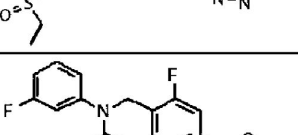
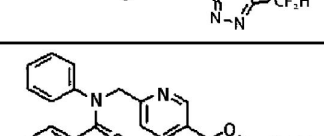
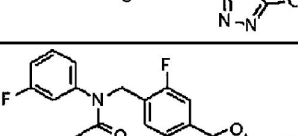
30

|    |       |  |    |       |  |
|----|-------|--|----|-------|--|
| 45 | 11214 |  | 46 | 11215 |  |
| 47 | 11232 |  | 48 | 11233 |  |
| 49 | 11234 |  | 50 | 11235 |  |
| 51 | 11236 |  | 52 | 11237 |  |
| 53 | 11238 |  | 54 | 11239 |  |
| 55 | 11240 |  | 56 | 11241 |  |
| 57 | 11242 |  | 58 | 11243 |  |
| 59 | 11244 |  | 60 | 11245 |  |

10

20

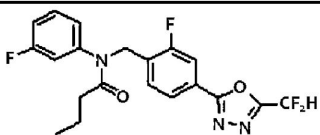
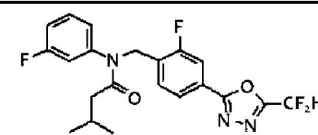
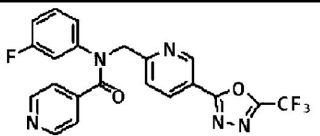
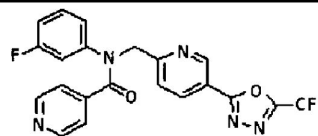
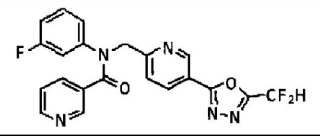
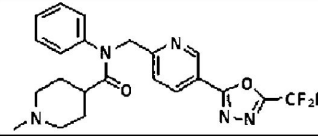
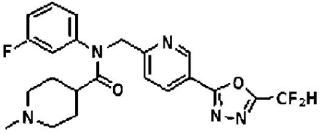
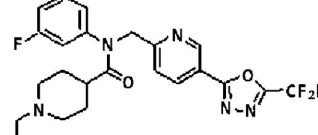
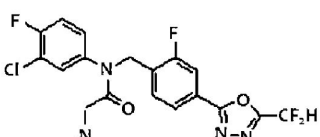
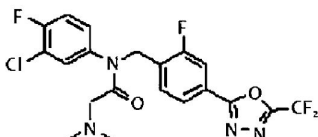
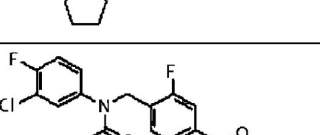
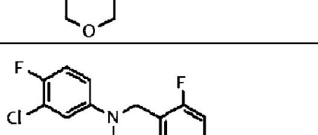
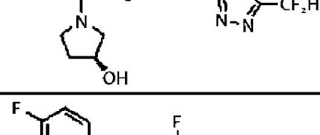
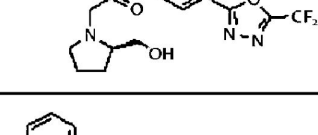
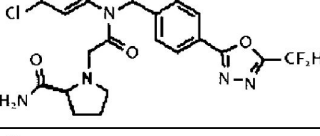
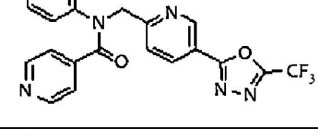
30

|    |       |                                                                                     |    |       |                                                                                      |
|----|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 61 | 11246 |    | 62 | 11247 |    |
| 63 | 11325 |    | 64 | 11326 |    |
| 65 | 11327 |    | 66 | 11328 |    |
| 67 | 11329 |    | 68 | 11330 |    |
| 69 | 11331 |    | 70 | 11332 |    |
| 71 | 11333 |   | 72 | 11334 |   |
| 73 | 11339 |  | 74 | 11340 |  |
| 75 | 11341 |  | 76 | 11356 |  |

10

20

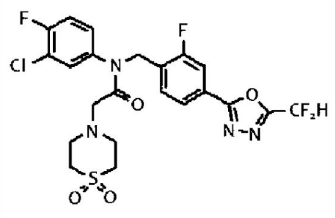
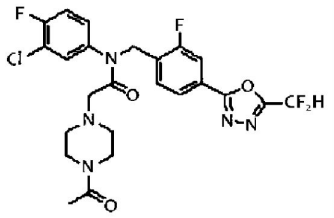
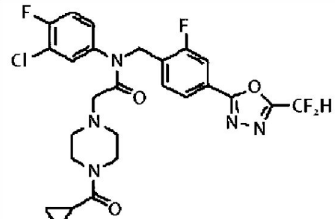
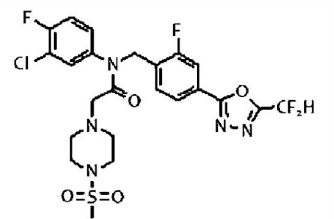
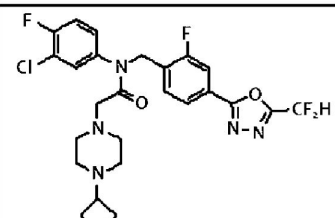
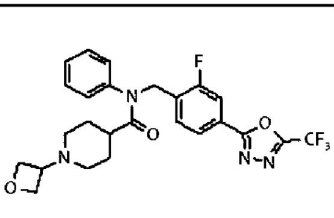
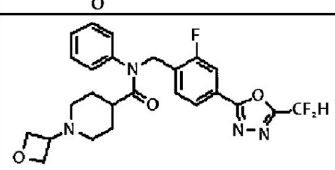
30

|    |       |                                                                                     |    |       |                                                                                      |
|----|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 77 | 11357 |    | 78 | 11358 |    |
| 79 | 11359 |    | 80 | 11360 |    |
| 81 | 11376 |    | 82 | 11414 |    |
| 83 | 11418 |    | 84 | 11419 |    |
| 85 | 11534 |    | 86 | 11535 |    |
| 87 | 11536 |   | 88 | 11537 |   |
| 89 | 11538 |  | 90 | 11584 |  |
| 91 | 11602 |  | 92 | 11603 |  |

10

20

30

|    |       |                                                                                    |    |       |                                                                                    |
|----|-------|------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 93 | 11610 |   | 94 | 11611 |  |
| 95 | 11612 |   | 96 | 11613 |  |
| 97 | 11614 |   | 98 | 11621 |  |
| 99 | 11622 |  |    |       |                                                                                    |

## 【0026】

本発明において、前記化学式 I で表される化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩は、化合物 11110、11189、11233、11237、11238、11239、11240、11241、11242、11243、11245、11327、11332、11333、11334、11339、11341、11359、11360、11376、11414、11418、及び 11419 からなる群より選択されるものが好ましく、より好ましくは、化合物 11189、11233、11239、11241、11242、11243、11333、11334、11341、11359、11360、11376、11414、11418 及び 11419 からなる群より選択されるものである。

## 【0027】

本発明において、薬剤学的に許容可能な塩は、医薬業界で通常用いられる塩を意味し、例えば、カルシウム、カリウム、ナトリウム、及びマグネシウムなどで製造された無機イオン塩、塩酸、硝酸、リン酸、臭素酸、ヨウ素酸、過塩素酸、及び硫酸などで製造された無機酸塩； 酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、マレイン酸、コハク酸、シュウ酸、安息香酸、酒石酸、フマル酸、マンデル酸、プロピオン酸、乳酸、グリコール酸、グルコン酸、ガラクトロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グルクロン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、カルボン酸、バニル酸、ヨウ化水素酸などで製造された有機酸塩； メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、及びナフタレンスルホン酸などで製造されたスルホン酸塩； グリシン、アルギニン、リジンなどで製造されたアミノ酸塩； 及びトリメチルアミン、トリエチルアミン、アンモニア、ピリジン、ピコリンなどで製造されたアミン塩などがあるが、列挙したこれらの塩により、本発明で意味する塩の種類が限定されるものではない。

## 【0028】

本発明において好ましい塩は、塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩、トリフルオロ酢酸塩、クエン酸塩、臭素酸塩、マレイン酸塩、又は酒石酸塩を含み、これらの化合物の好ましい例と

10

20

30

40

50

しては、本願明細書の化合物 11022、11136、及び 11137 がある。

#### 【0029】

本発明の化学式 I で表される化合物は、1 つ以上の非対称炭素を含有していてもよく、これにより、ラセミ体、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー、部分立体異性体の混合物、及びそれぞれの部分立体異性体として存在してもよい。これらの異性体は、従来の技術、例えば、化学式 I で表される化合物は、カラムクロマトグラフィー又は HPLC などの分割により分離が可能である。又は、化学式 I で表される化合物のそれぞれの立体異性体は、公知の配列の光学的に純粋な出発物質及び／又は試薬を用いて立体特異的に合成することができる。

#### 【0030】

1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物の製造方法

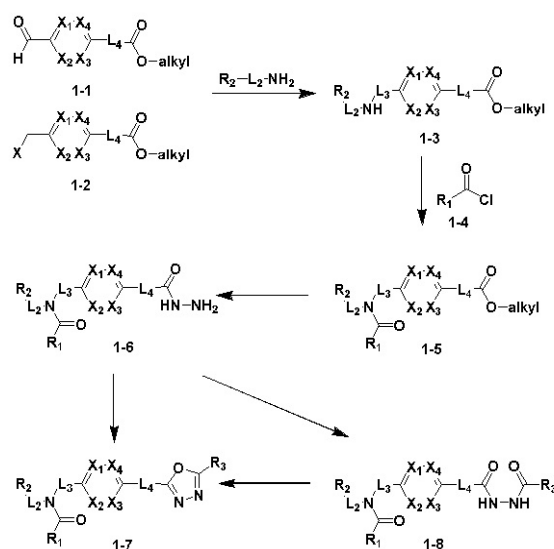
本発明は、化学式 I で表される 1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩の製造方法を提供する。

#### 【0031】

化学式 I で表される 1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩の好ましい製造方法は、反応式 1～反応式 5 の通りであり、当業者により適宜変形された製造方法もこれに含まれる。

#### 【0032】

##### 【化 8】



#### 【0033】

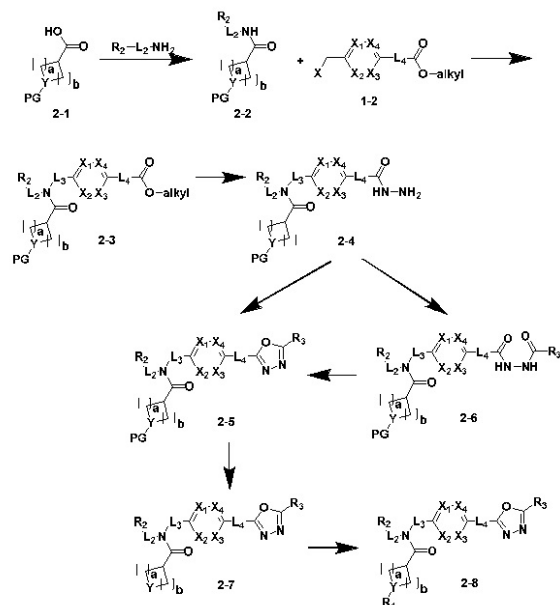
前記〔反応式 1〕は、アミド構造を有する化合物の合成方法であり、化学式 1-1 をアミン化合物と還元的アミノ化反応させるか、又は化学式 1-2 をアミン化合物と置換反応させて化学式 1-3 を製造する。化学式 1-3 を化学式 1-4 のアシルクロリドと反応させて化学式 1-5 を製造し、ヒドラジンと反応させて化学式 1-6 を製造する。その後、トリフルオロ酢酸無水物又はジフルオロ酢酸無水物と反応させて化学式 1-7 を製造する。このとき、化学式 1-8 のようにオキサジアゾール環が形成されていない場合、1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタンイミダート (Burgess reagent) と反応させて化学式 1-8 を製造する。

#### 【0034】

前記反応式で製造される化合物は、11022、11105、11106、11107、11108、11109、11110、11188、11189、11246、11247、11339、11340、11341、11356、11357、11358、11359、11360、11376、及び 11584 である。

#### 【0035】

## 【化 9】



10

## 【0036】

前記〔反応式 2〕は、ヘテロシクロアルキルアミド構造を有する化合物の合成方法であり、化学式 2-1 をアミン化合物と反応させて化学式 2-2 を製造し、これを置換反応させて化学式 2-3 を製造する。化学式 2-3 をヒドラジンと反応させて化学式 2-4 を製造する。その後、トリフルオロ酢酸無水物又はジフルオロ酢酸無水物と反応させて化学式 2-5 を合成する。このとき、化合物 2-6 のようにオキサジアゾール環が形成されていない場合、1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニルメタンイミダート (Burgess reagent) 又はメタンスルホニルクロリドと反応させて化学式 2-5 を製造し、化学式 2-5 の保護基を除去して化学式 2-7 を製造する。化合物 2-7 とアルデヒド、アシルクロリド、スルホニルクロリド、酢酸無水物、オキセタン-3-オン等と反応させて化合物 2-8 を製造した。

20

## 【0037】

前記反応式で製造される化合物は、11134、11135、11136、11137、11138、11139、11140、11141、11142、11143、11157、11158、11159、11160、11161、11162、11163、11164、11165、11166、11187、11200、11201、11202、11203、11204、11205、11206、11207、11208、11209、11210、11211、11212、11213、11214、11215、11232、11233、11234、11235、11236、11237、11238、11239、11240、11241、11242、11243、11244、11245、11325、11326、11327、11328、11329、11330、11331、11332、11333、11334、11621、及び 11622 である。

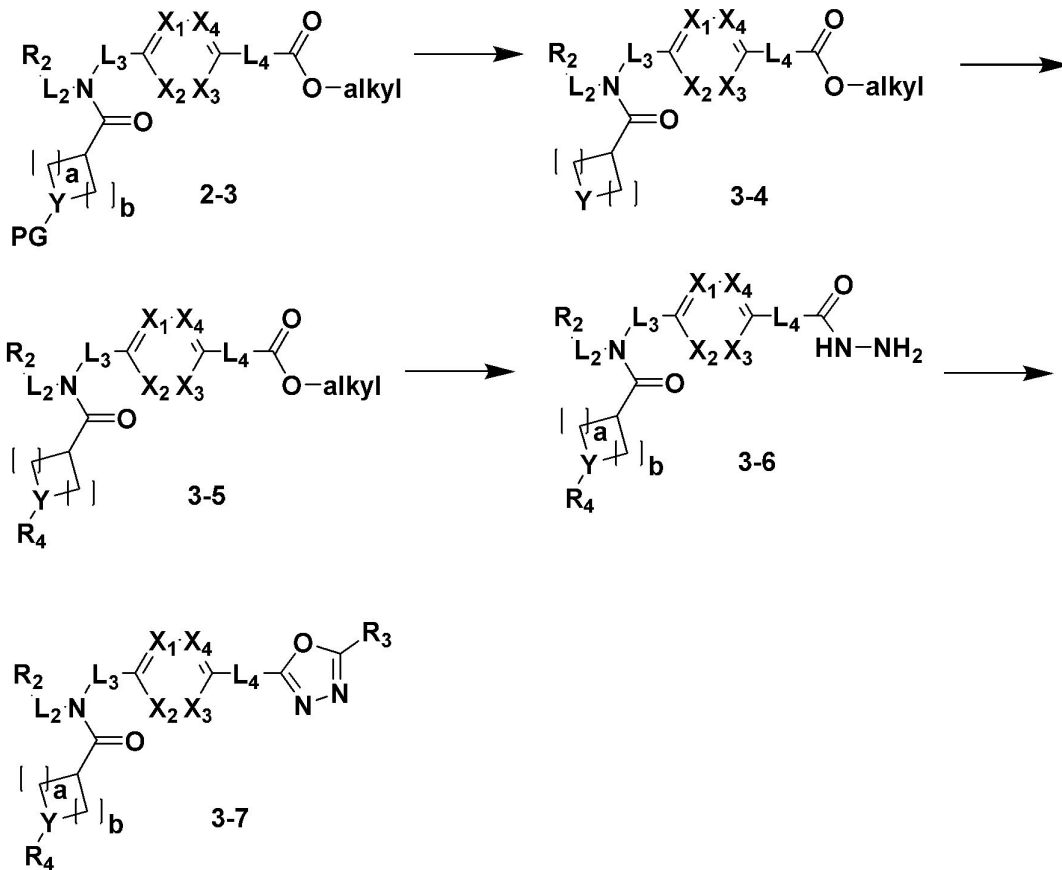
30

## 【0038】

40

【化 1 0】

## [反応式 3]



10

20

【0039】

前記〔反応式 3〕は、ヘテロシクロアルキルアミド構造を有する化合物の合成方法であり、化学式 2-3 の保護基を除去して化学式 3-4 を製造し、これを還元的アミノ化反応させて化学式 3-5 を製造する。化学式 3-5 をヒドラジンと反応させて化学式 3-6 を製造する。その後、トリフルオロ酢酸無水物又はジフルオロ酢酸無水物と反応させて化学式 3-8 を製造した。

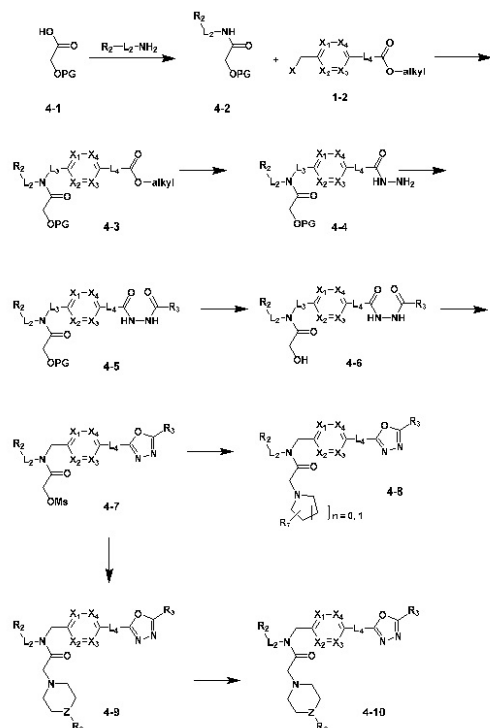
30

【0040】

前記反応式で製造される化合物は 11414、11418、及び 11419 である。

【0041】

## 【化 1 1】



10

20

## 【0042】

前記〔反応式4〕は、ヘテロシクロアルキルアミド構造を有する化合物の合成方法であり、化学式4-1をアミン化合物と反応させて化学式4-2を製造し、これを置換反応させて化学式4-3を製造する。化学式4-3をヒドラジンと反応させて化学式4-4を製造する。その後、ジフルオロ酢酸無水物と反応させて化学式4-5を合成する。化学式4-5の保護基を除去して化学式4-6を製造し、メタンスルホニルクロリドと反応させて化学式4-7を製造する。化学式4-7と置換されたシクロアミンを反応させて化学式4-8を製造する。また、化学式4-7と、モルホリン、チオモルホリン、又はピペラジン誘導体とを反応させて化学式4-9を製造する。このとき、置換されていないピペラジンである場合、スルホニルクロリド、酢酸無水物、又はオキセタン-3-オン等と反応させて化合物4-10を製造した。

30

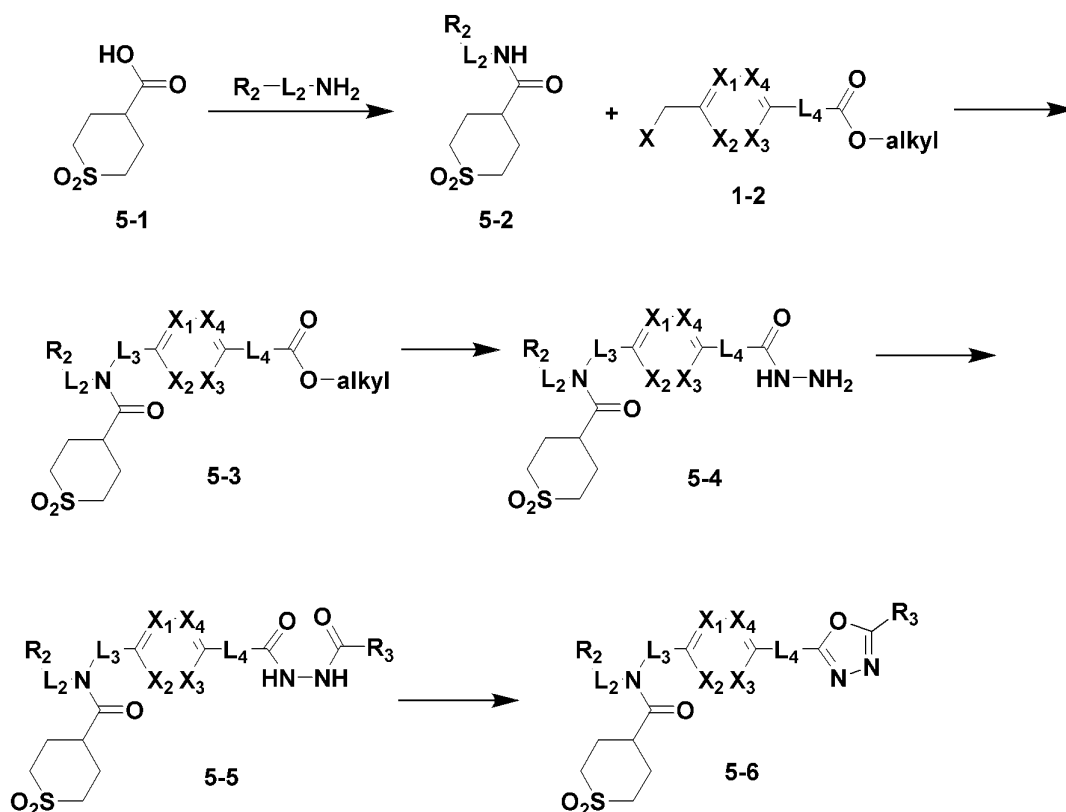
## 【0043】

前記反応式で製造される化合物は、11534、11535、11536、11537、11538、11610、11611、11612、11613、及び11614である。

## 【0044】

【化 1 2】

## [反応式 5]



10

20

## 【0045】

前記〔反応式 5〕は、ヘテロシクロアルキルアミド構造を有する化合物の合成方法であり、化学式 5-1 をアミン化合物と反応させて化学式 5-2 を製造し、これを置換反応させて化学式 5-3 を製造する。化学式 5-3 をヒドラジンと反応させて化学式 5-4 を製造する。その後、トリフルオロ酢酸無水物又はジフルオロ酢酸無水物と反応させて化学式 5-5 を合成し、メタンスルホニルクロリドと反応させて化学式 5-6 を製造した。

30

## 【0046】

前記反応式で製造される化合物は、11602 及び 11603 である。

## 【0047】

1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物を含有する組成物、その用途、及びそれを用いた治療方法

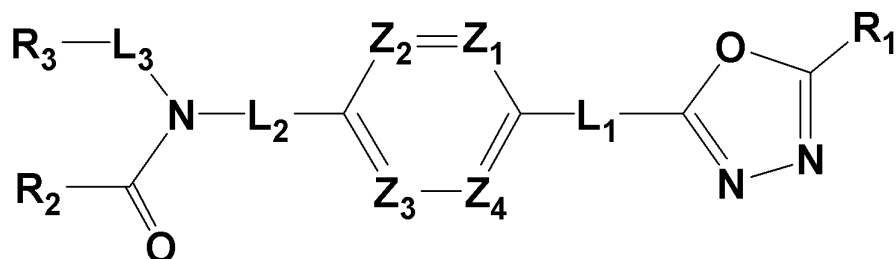
本発明は、下記化学式 I で表される化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩を有効成分として含有するヒストン脱アセチル化酵素 6 (Histone deacetylase 6) の活性と関連する疾患の予防又は治療のための薬剤学的組成物を提供する。

40

## 【0048】

【化 1 3】

【化学式 I】



【0049】

前記化学式 I は、上記で定義した通りである。

【0050】

本発明の薬剤学的組成物は、ヒストン脱アセチル化酵素 6 を選択的に阻害することにより、ヒストン脱アセチル化酵素 6 の活性に関連する疾患の予防又は治療に著しい効果を示す。

【0051】

ヒストン脱アセチル化酵素 6 (Histone deacetylase 6) の活性に関連する疾患は、プリオン病のような感染性疾患；良性腫瘍（例えば、骨髄異形成症候群）又は悪性腫瘍（例えば、多発性骨髄腫、リンフォーマ、白血病、肺癌、大腸癌、結腸癌、前立腺癌、尿路上皮細胞癌、乳癌、メラノーマ、皮膚癌、肝臓癌、脳腫瘍、胃癌、卵巣癌、膵臓癌、頭頸部癌、口腔癌、又は神経膠腫）のような新生物 (neoplasm)；ウィルソン病、アミロイドーシス、又は糖尿病などの内分泌、栄養、及び代謝疾患；うつ病又はレット症候群などの精神及び行動障害；中枢神経系の系統性萎縮症（例えば、ハンチントン病、脊髄性筋萎縮症 (SMA)、脊髄小脳失調症 (SCA)）、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病）、運動障害（例えば、パーキンソン病）、神経障害（例えば、遺伝性神経障害 (シャルコ・マリー・トゥース病)、散発性神経障害、炎症性神経障害、薬物誘発性神経障害）、運動神経疾患（例えば、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)）、又は、中枢神経系の脱髄疾患（例えば、多発性硬化症 (MS)）などの神経疾患；ぶどう膜炎のような眼及び付属器疾患；心房細動又は脳卒中などの循環器疾患；喘息のような呼吸器疾患；アルコール性肝疾患、炎症性腸疾患、クローン病又は潰瘍性腸疾患などの消化器疾患；乾癬などの皮膚及び皮下組織の疾患；リウマチ様関節炎、変形性関節症、又は全身性エリテマトーデス (SLE) などの筋骨格系及び結合組織の疾患；又は常染色体優性多発性嚢胞腎などの先天奇形、変形、及び染色体異常を含み、他にもヒストンデアセチラーゼの異常機能に関連する症状又は疾患を含む。

【0052】

前記薬剤学的に許容可能な塩は、本発明の化学式 I で表される化合物の薬剤学的に許容可能な塩で説明した通りである。

【0053】

本発明の薬剤学的組成物は、投与のために、前記化学式 I で表される化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩に加え、薬剤学的に許容可能な担体を 1 種以上さらに含んでもよい。薬剤学的に許容可能な担体は、生理食塩水、滅菌水、リンゲル液、緩衝生理食塩水、デキストロース溶液、マルトデキストリン溶液、グリセロール、エタノール、及びこれらの成分のうち 2 成分以上を混合したものを用いてもよく、必要に応じて抗酸化剤、緩衝液、静菌剤など、別の通常の添加剤を添加してもよい。また、希釈剤、分散剤、界面活性剤、結合剤、及び潤滑剤をさらに添加して、水溶液、懸濁液、乳濁液などの注射用剤形、丸薬、カプセル、顆粒、又は錠剤に製剤化してもよい。したがって、本発明の組成物は、パッチ剤、液剤、丸薬、カプセル、顆粒、錠剤、坐剤等であってもよい。これらの製剤は、当業界で製剤化のために使われる通常の方法又は Remington's Pharmaceutical Science (最新版)、Mack Pub

10

20

30

40

50

lishing Company, Easton PAに開示されている方法により製剤化してもよく、それぞれの疾患又は成分によって様々な製剤として製剤化してもよい。

【0054】

本発明の組成物は、所望の方法に応じて、経口投与するか、又は非経口投与（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、又は局所に適用）してもよく、投与量は、患者の体重、年齢、性別、健康状態、食餌、投与時間、投与方法、排泄率、及び疾患の重症度などによってその範囲は様々である。本発明の化学式 I で表される化合物の 1 日あたりの投与量は、約 1 ~ 1000 mg / kg であり、好ましくは 5 ~ 100 mg / kg であり、一日一回 ~ 数回に分けて投与してもよい。

【0055】

本発明の前記医薬組成物は、前記化学式 I で表される化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩のほか、同一又は類似の薬効を示す有効成分を 1 種以上さらに含んでいてもよい。

【0056】

本発明は、前記化学式 I で表される化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩の治療学的に有効な量の投与を含むヒストン脱アセチル化酵素 6 (Histone deacetylase 6) の活性と関連する疾患の予防又は治療方法を提供する。

【0057】

本発明で使われる「治療学的に有効な量」という用語は、ヒストン脱アセチル化酵素 6 (Histone deacetylase 6) の活性と関連する疾患の予防又は治療に有効な前記化学式 I で表される化合物の量を意味する。

【0058】

また、本発明は、前記化学式 I で表される化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩を、ヒトを含む哺乳類に投与して選択的に HDAC 6 を阻害する方法を提供する。

【0059】

本発明のヒストン脱アセチル化酵素 6 (Histone deacetylase 6) の活性と関連する疾患の予防又は治療方法は、前記化学式 I で表される化合物を投与することにより、兆候発現前に病気そのものを扱うだけでなく、その兆候を阻害したり避けたりすることも含む。疾患の管理において、特定の活性成分の予防的又は治療学的容量は、病気又は状態の性質 (nature) と重症度、そして活性成分が投与される経路によって様々である。容量及び頻度は、個々の患者の年齢、体重、及び反応によって様々である。適切な用量・用法は、これらの因子を考慮することを当然とするこの分野の通常の知識を有する者によって容易に選択されることができる。また、本発明のヒストン脱アセチル化酵素 6 (Histone deacetylase 6) の活性と関連する疾患の予防又は治療方法は、前記化学式 I で表される化合物とともに疾患の治療に役立つ活性製剤の治療学的に有効な量をさらに投与することを含んでいてもよく、前記化学式 I の化合物に加えてさらなる活性製剤を使用することにより、相乗効果又は相加効果を得ることができる。

【0060】

さらに本発明は、ヒストン脱アセチル化酵素 6 (Histone deacetylase 6) の活性と関連する疾患の治療のための薬剤の製造における、前記化学式 I で表される化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩の用途を提供しようとする。薬剤の製造のための前記化学式 I で表される化合物には、薬剤学的に許容される補助剤、希釈剤、担体などを混合してもよく、他の活性製剤とともに複合製剤として製造されることにより、相乗作用を有することができる。

【0061】

本発明の用途、組成物、治療方法で述べられた事項は、互いに矛盾しない限り、同様に適用される。

10

20

30

40

50

## 【発明の効果】

## 【0062】

本発明の前記化学式 I で表される化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩は、選択的に HDAC6 を阻害することができ、ヒストン脱アセチル化酵素 6 (Histone deacetylase) の活性と関連する疾患の予防又は治療効果に優れている。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0063】

以下、実施例及び実験例により本発明をさらに詳細に説明する。但し、これらの実施例などは、本発明の単なる例示であり、本発明の範囲がこれらによって限定されるものではない。

## 【0064】

1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物の製造

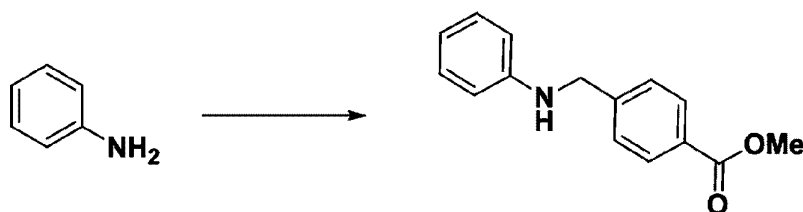
化学式 I の化合物の具体的な製造方法は、下記の通りである。

## 【0065】

実施例 1：化合物 11022 の合成、N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)イソニコチンアミド

〔ステップ 1〕メチル 4-((フェニルアミノ)メチル)ベンゾエートの合成

## 【化 14】

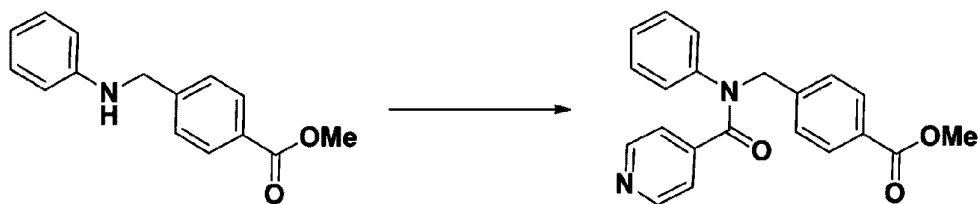


アニリン (1.961 mL、21.475 mmol)、メチル 4-ホルミルベンゾエート (4.230 g、25.770 mmol)、そして酢酸 (0.614 mL、10.738 mmol) を塩化メチレン (50 mL) に溶かした溶液を 0℃ で 10 分間攪拌し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (6.828 g、32.213 mmol) を加え、室温で 18 時間さらに攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、12 g カートリッジ；酢酸エチル/ヘキサン = 0% ~ 80%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (4.730 g、91.3%) を無色オイルとして得た。

## 【0066】

〔ステップ 2〕メチル 4-((N-フェニルイソニコチンアミド)メチル)ベンゾエートの合成

## 【化 15】



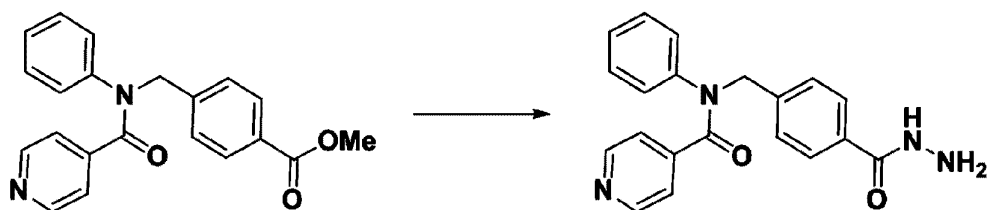
ステップ 1 で製造されたメチル 4-((フェニルアミノ)メチル)ベンゾエート (0.150 g、0.622 mmol)、イソニコチノイルクロリドヒドロクロリド (0.221 g、1.243 mmol)、そして N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.194 mL、1.243 mmol) を室温で塩化メチレン (10 mL) に溶かした溶液を、同じ

温度で1時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ $\text{SiO}_2$ 、12 g カートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝0%～50%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.179 g、83.1%）を白色固体として得た。

# 【0067】

〔ステップ3〕 N-（4-（ヒドラジンカルボニル）ベンジル）-N-フェニルイソニコチンアミドの合成

## 【化16】

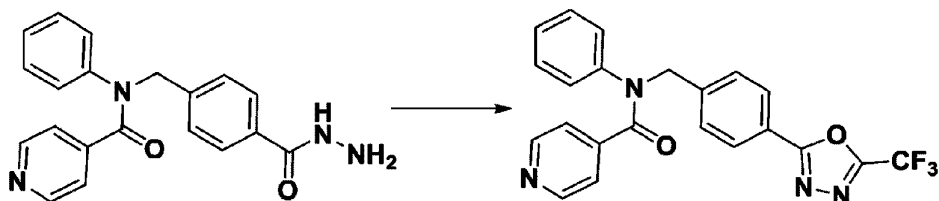


ステップ2で製造されたメチル4-（（N-フェニルイソニコチンアミド）メチル）ベンゾエート（0.179 g、0.517 mmol）とヒドラジンハイドレート（0.488 mL、10.335 mmol）をエタノール（10 mL）に混合し、マイクロ波を照射して120℃で1時間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ $\text{SiO}_2$ 、12 g カートリッジ；メタノール／塩化メチレン＝0%～15%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.134 g、74.9%）を白色固体として得た。

# 【0068】

〔ステップ4〕 化合物11022の合成

## 【化17】



ステップ3で製造されたN-（4-（ヒドラジンカルボニル）ベンジル）-N-フェニルイソニコチンアミド（0.105 g、0.303 mmol）、トリフルオロ酢酸無水物（0.051 mL、0.364 mmol）、そしてトリエチルアミン（0.084 mL、0.606 mmol）を室温で塩化メチレン（20 mL）に溶かした溶液を、同じ温度で攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ $\text{SiO}_2$ 、12 g カートリッジ；メタノール／塩化メチレン＝0%～30%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.035 g、26.1%）を白色泡状固体として得た。

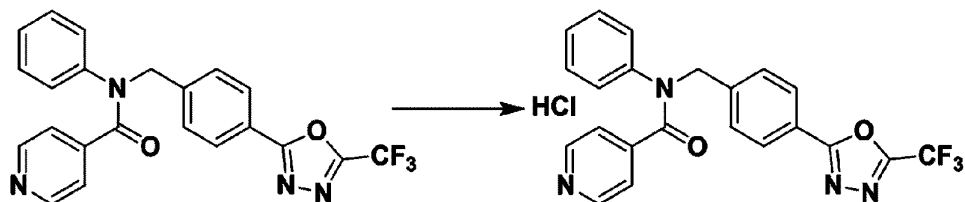
# 【0069】

$^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  8.48（d, 2H,  $J=5.8$  Hz）, 8.06（d, 2H,  $J=8.3$  Hz）, 7.49（d, 2H,  $J=8.2$  Hz）, 7.28–7.14（m, 5H）, 6.98–6.82（m, 2H）, 5.17（d, 2H,  $J=19.0$  Hz）；LRMS（ES） $m/z$  425.2（ $\text{M}^++1$ ）。

# 【0070】

〔ステップ5〕 化合物11022塩酸塩の合成

## 【化 18】



ステップ4で製造されたN-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)イソニコチンアミド (0.100 g、0.236 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、塩酸 (1.00 M solution in ethyl acetate、0.259 mL、0.259 mmol) を加え、同じ温度で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物に酢酸エチル (2 mL) を入れて攪拌し、析出した固体を濾過し、酢酸エチル溶液で洗浄し、乾燥して、表題化合物 (0.108 g、99.5%) を白色固体として得た。

10

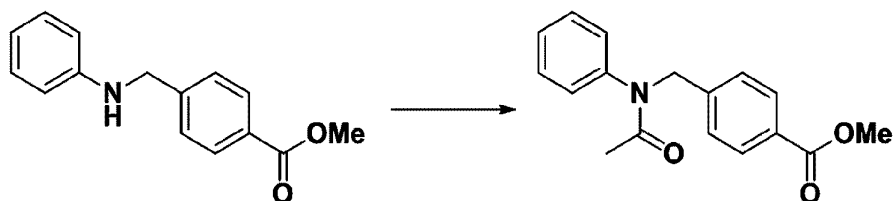
## 【0071】

実施例2：化合物11105の合成、N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)アセトアミド

[ステップ1] メチル4-((N-フェニルアセトアミド)メチル)ベンゾエートの合成

20

## 【化 19】



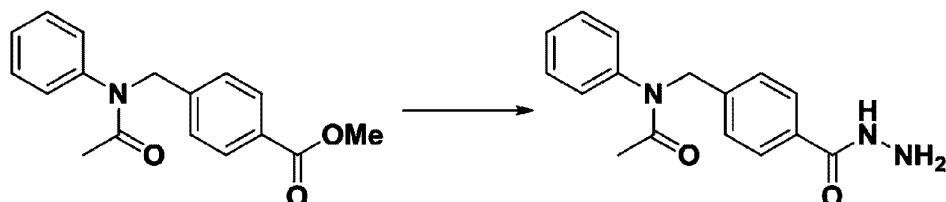
メチル4-((フェニルアミノ)メチル)ベンゾエート (0.200 g、0.829 mmol) とジイソプロピルエチルアミン (0.290 mL、1.658 mmol) を室温で塩化メチレン (10 mL) に溶かした溶液に、塩化アセチル (0.088 mL、1.243 mmol) を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、12 g カートリッジ；酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.220 g、93.7%) を白色固体として得た。

30

## 【0072】

[ステップ2] N-(4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-フェニルアセトアミドの合成

## 【化 20】



ステップ1で製造されたメチル4-((N-フェニルアセトアミド)メチル)ベンゾエート (0.220 g、0.776 mmol) とヒドラジンハイドレート (0.733 mL、15.530 mmol) をエタノール (10 mL) に混合し、マイクロ波を照射して120℃で2時間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ

50

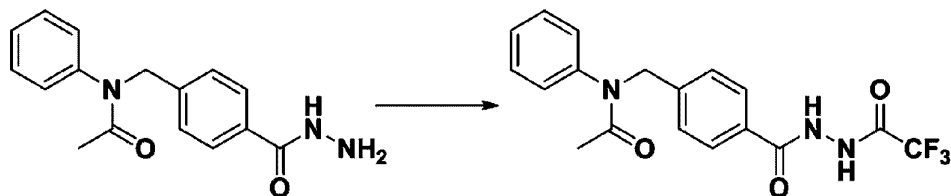
40

、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ $\text{SiO}_2$ 、4 g カートリッジ；メタノール／塩化メチレン＝0 %～15 %）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.145 g、65.9 %）を白色泡状固体として得た。

【0073】

〔ステップ3〕 N-フェニル-N-(4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ベンジル)アセトアミドの合成

【化21】



10

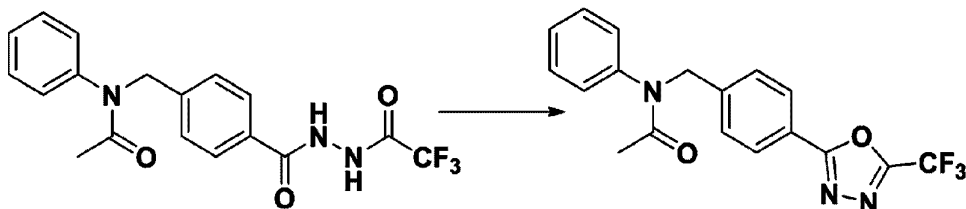
ステップ2で製造されたN-(4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-フェニルアセトアミド（0.145 g、0.512 mmol）とトリエチルアミン（0.142 mL、1.024 mmol）を室温で塩化メチレン（10 mL）に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸無水物（0.087 mL、0.614 mmol）を加え、同じ温度で1時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した（0.180 g、92.7 %、黄色泡状固体）。

20

【0074】

〔ステップ4〕 化合物11105の合成

【化22】



30

ステップ3で製造されたN-フェニル-N-(4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ベンジル)アセトアミド（0.180 g、0.475 mmol）と1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニルメタンイミダート（Burgess reagent、0.170 g、0.712 mmol）をテトラヒドロフラン（10 mL）に混合し、マイクロ波を照射して150℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ $\text{SiO}_2$ 、4 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0 %～50 %）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.088 g、51.3 %）を淡黄色オイルとして得た。

40

【0075】

$^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  8.03（d, 2H,  $J=8.3$  Hz），7.47–7.13（m, 5H），7.02（dd, 2H,  $J=7.8, 1.5$  Hz），4.98（s, 2H），1.93（s, 3H）；LRMS（ES） $m/z$  362.3（ $M^++1$ ）。

【0076】

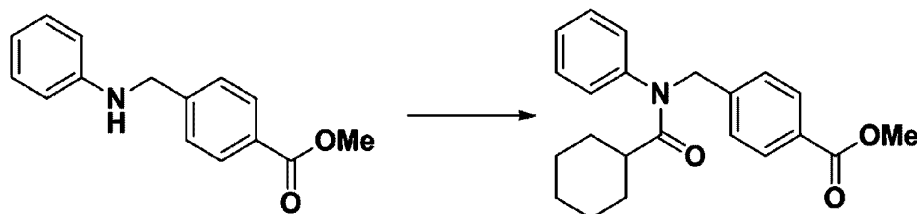
実施例3：化合物11106の合成、N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)シクロヘキサンカルボ

50

キサミド

〔ステップ1〕メチル4-((N-フェニルシクロヘキサンカルボキサミド)メチル)ベンゾエートの合成

【化23】



10

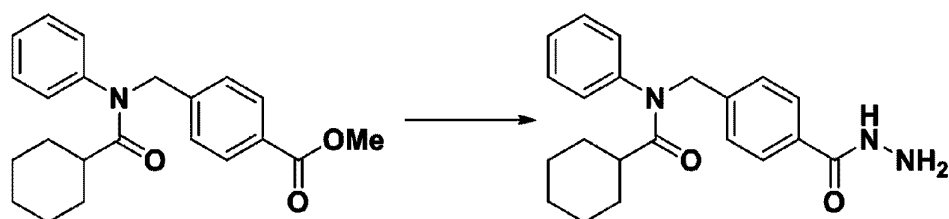
メチル4-((フェニルアミノ)メチル)ベンゾエート(0.200g、0.829mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.290mL、1.658mmol)を室温で塩化メチレン(10mL)に溶かした溶液に、シクロヘキサンカルボニルクロリド(0.166mL、1.243mmol)を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、12gカートリッジ;酢酸エチル/ヘキサン=0%~50%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.285g、97.8%)を白色固体として得た。

20

【0077】

〔ステップ2〕N-(4-((ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-フェニルシクロヘキサンカルボキサミド)の合成

【化24】



30

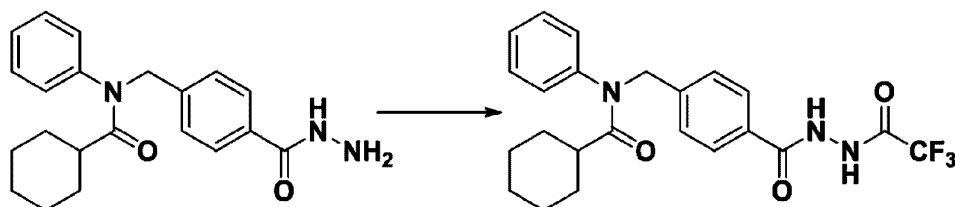
ステップ1で製造されたメチル4-((N-フェニルシクロヘキサンカルボキサミド)メチル)ベンゾエート(0.285g、0.811mmol)とヒドラジンハイドレート(0.766mL、16.219mmol)をエタノール(10mL)に混合し、マイクロ波を照射して120℃で2時間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、12gカートリッジ;メタノール/塩化メチレン=0%~15%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.239g、83.9%)を白色泡状固体として得た。

40

【0078】

〔ステップ3〕N-フェニル-N-(4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ベンジル)シクロヘキサンカルボキサミドの合成

## 【化 2 5】

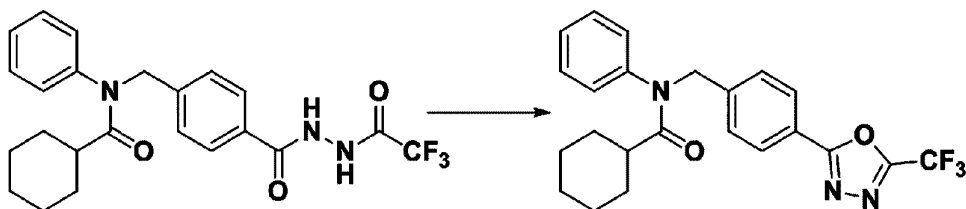


ステップ2で製造されたN-(4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-フェニルシクロヘキサンカルボキサミド(0.239g、0.680mmol)とトリエチルアミン(0.189mL、1.360mmol)を室温で塩化メチレン(10mL)に溶かした溶液にトリフルオロ酢酸無水物(0.115mL、0.816mmol)を加え、同じ温度で1時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した(0.300g、98.6%、白色泡状固体)。

## 【0079】

[ステップ4] 化合物11106の合成

## 【化 2 6】



ステップ3で製造されたN-フェニル-N-(4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ベンジル)シクロヘキサンカルボキサミド(0.300g、0.670mmol)と1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニルメタンイミダート(Burgess reagent、0.240g、1.006mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に混合し、マイクロ波を照射して150℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%~50%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.096g、33.3%)を白色固体として得た。

## 【0080】

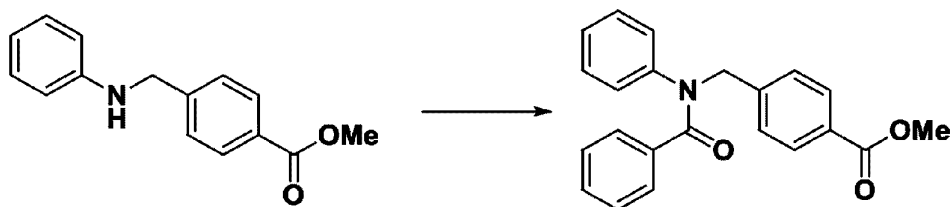
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02(d, 2H, J=8.3Hz), 7.44-7.31(m, 5H), 7.07(ddd, 2H, J=60.8, 5.1, 4.6Hz), 4.94(s, 2H), 2.18(ddd, 1H, J=11.4, 7.3, 3.1Hz), 1.74-1.48(m, 7H), 1.32-1.08(m, 1H), 1.08-0.40(m, 2H); LRMS(ES) m/z 430.3(M<sup>+</sup>+1).

## 【0081】

実施例4: 化合物11107の合成、N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ベンズアミド

[ステップ1] メチル4-((N-フェニルベンズアミド)メチル)ベンゾエートの合成

## 【化 27】

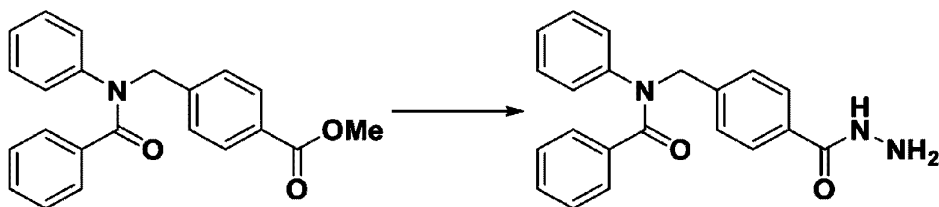


メチル4-((フェニルアミノ)メチル)ベンゾエート(0.200g、0.829mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.290mL、1.658mmol)を室温で塩化メチレン(10mL)に溶かした溶液に、ベンゾイルクロリド(0.175g、1.243mmol)を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、12gカートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~50%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.264g、92.2%)を白色固体として得た。

## 【0082】

[ステップ2] N-(4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-フェニルベンズアミドの合成

## 【化 28】

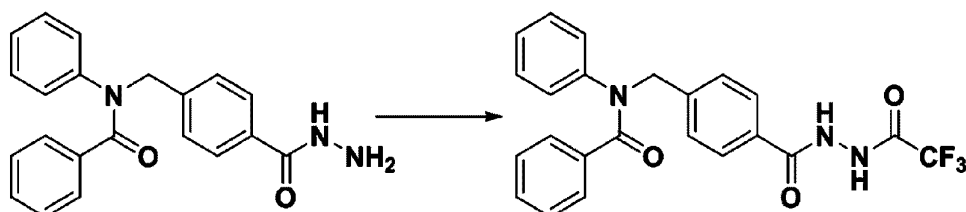


ステップ1で製造されたメチル4-((N-フェニルベンズアミド)メチル)ベンゾエート(0.264g、0.764mmol)とヒドラジンハイドレート(0.722mL、15.287mmol)をエタノール(10mL)に混合し、マイクロ波を照射して120℃で2時間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、12gカートリッジ; メタノール/塩化メチレン=0%~15%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.222g、84.1%)を白色泡状固体として得た。

## 【0083】

[ステップ3] N-フェニル-N-(4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ベンジル)ベンズアミドの合成

## 【化 29】



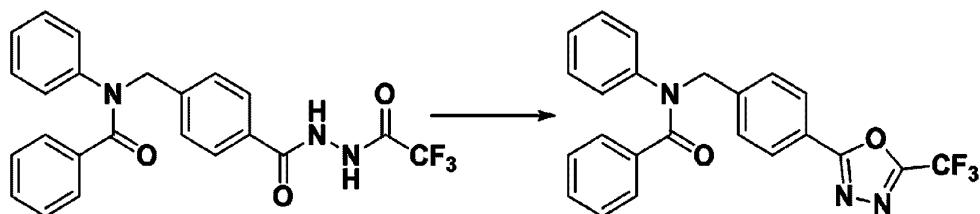
ステップ2で製造されたN-(4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-フェニルベンズアミド(0.364g、1.054mmol)とトリエチルアミン(0.292mL、2.108mmol)を室温で塩化メチレン(10mL)に溶かした溶液に、トリ

フルオロ酢酸無水物（0.178 mL、1.265 mmol）を加え、同じ温度で1時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した（0.450 g、96.7%、白色泡状固体）。

【0084】

〔ステップ4〕化合物11107の合成

【化30】



10

ステップ3で製造されたN-フェニル-N-(4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ベンジル)ベンズアミド（0.450 g、1.019 mmol）と1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニルメタンイミダート（Burgess reagent、0.364 g、1.529 mmol）をテトラヒドロフラン（10 mL）に混合し、マイクロ波を照射して150℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO<sub>2</sub>、4 gカートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝0%～50%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.250 g、57.9%）を淡黄色固体として得た。

20

【0085】

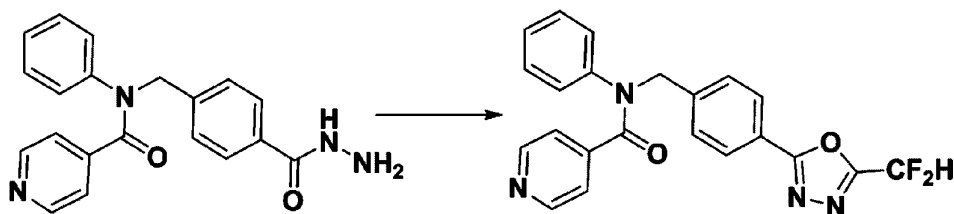
<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 8.04（d, 2H, J = 8.3 Hz）, 7.54（t, 2H, J = 9.9 Hz）, 7.38–7.31（m, 2H）, 7.26–7.06（m, 6H）, 6.95（dd, 2H, J = 10.5, 9.1 Hz）, 5.23（s, 2H）；LRMS（ES）m/z 430.3（M<sup>+</sup>+1）

30

【0086】

実施例5：化合物11108の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルイソニコチンアミド

【化31】



40

実施例1のステップ3で製造されたN-(4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-フェニルイソニコチンアミド（0.200 g、0.577 mmol）、2,2-ジフルオロ酢酸無水物（0.075 mL、0.693 mmol）、そしてトリエチルアミン（0.160 mL、1.155 mmol）を室温でN,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）に溶かした溶液を80℃で1時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO<sub>2</sub>、4 gカートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝0%～80%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.158 g、67.3%）を白色固体

50

として得た。

【0087】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.47 (d, 2H,  $J=4.5$  Hz), 8.06 (d, 2H,  $J=8.2$  Hz), 7.47 (d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.19 (d, 5H,  $J=5.1$  Hz), 7.02 (d, 1H,  $J=15.5$  Hz), 6.90 (d, 3H,  $J=5.8$  Hz), 5.19 (s, 2H); LRMS (ES)  $m/z$  407.3 ( $M^+ + 1$ ).

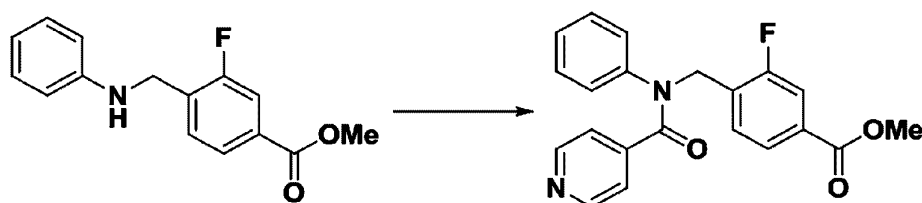
【0088】

実施例6：化合物11109の合成、N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルイソニコチンアミド

10

[ステップ1] メチル3-フルオロ-4-((N-フェニルイソニコチンアミド)メチル)ベンゾエートの合成

【化32】



20

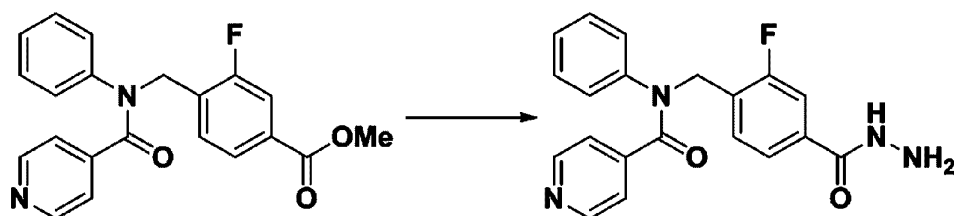
メチル3-フルオロ-4-((フェニルアミノ)メチル)ベンゾエート (0.640 g、2.468 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.638 g、4.937 mmol) を室温で塩化メチレン (10 mL) に溶かした溶液に、イソニコチノイルクロリドヒドロクロリド (0.879 g、4.937 mmol) を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 ( $\text{SiO}_2$ 、12 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.840 g、93.4%) を黄色泡状固体として得た。

30

【0089】

[ステップ2] N-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-フェニルイソニコチンアミドの合成

【化33】



40

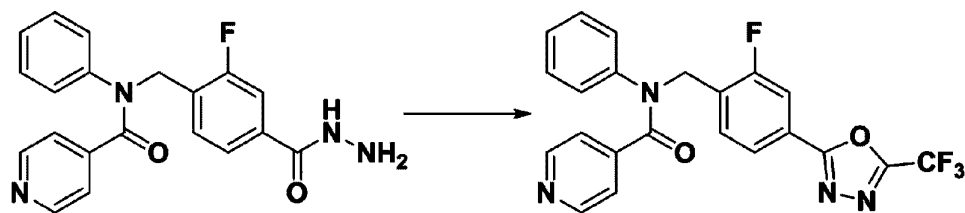
ステップ1で製造されたメチル3-フルオロ-4-((N-フェニルイソニコチンアミド)メチル)ベンゾエート (0.840 g、2.305 mmol) とヒドラジンハイドレート (2.177 mL、46.106 mmol) をエタノール (10 mL) に混合し、マイクロ波を照射して120℃で2時間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 ( $\text{SiO}_2$ 、12 g カートリッジ; メタノール/塩化メチレン=0%~15%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.814 g、96.9%) を白色固体として得た。

50

【0090】

[ステップ3] 化合物11109の合成

【化34】



10

ステップ2で製造されたN-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-フェニルイソニコチンアミド(0.100g、0.274mmol)とトリエチルアミン(0.076mL、0.549mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸無水物(0.046mL、0.329mmol)を加え、80℃で1時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、12gカートリッジ;メタノール/塩化メチレン=0%~15%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.060g、49.4%)を白色固体として得た。

20

【0091】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49(s, 2H), 7.89(dd, 1H, J=8.0, 1.4Hz), 7.79-7.64(m, 2H), 7.25(d, 1H, J=9.0Hz), 7.29-7.03(m, 5H), 7.03-6.89(m, 2H), 5.27(s, 2H); LRMS(ES) m/z 443.2(M<sup>+</sup>+1).

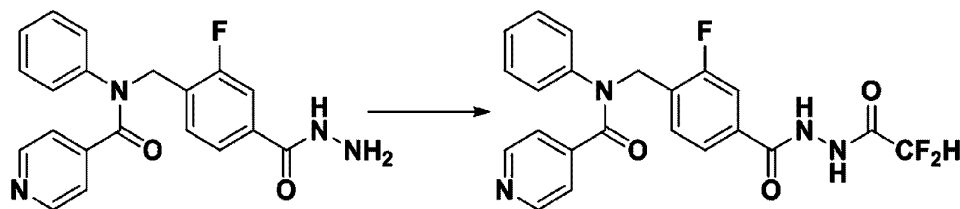
【0092】

実施例7: 化合物11110の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルイソニコチンアミド

[ステップ1] N-(4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルイソニコチンアミドの合成

30

【化35】



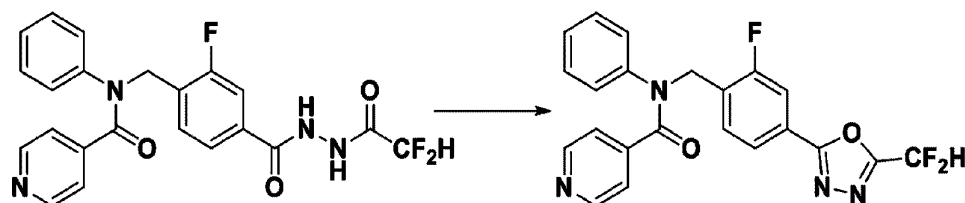
実施例6のステップ2で製造されたN-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-フェニルイソニコチンアミド(0.100g、0.274mmol)とトリエチルアミン(0.076mL、0.549mmol)を室温で塩化メチレン(10mL)に溶かした溶液に、2,2-ジフルオロ酢酸無水物(0.057g、0.329mmol)を加え、同じ温度で1時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した(0.120g、98.8%、無色オイル)。

40

【0093】

[ステップ2] 化合物11110の合成

## 【化 3 6】



ステップ1で製造されたN-(4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルイソニコチンアミド(0.120g、0.271mmol)と1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタンイミダート(Burgess reagent、0.097g、0.407mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に混合し、マイクロ波を照射して150℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~50%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.027g、23.5%)を淡黄色固体として得た。

## 【0094】

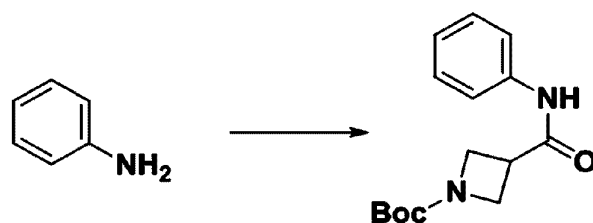
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49(d, 2H, J=5.5Hz), 7.91(dd, 1H, J=8.0, 1.5Hz), 7.90-7.57(m, 2H), 7.29-7.07(m, 5H), 6.95(ddd, 3H, J=64.6, 48.3, 41.3Hz), 5.27(d, 2H, J=14.0Hz); LRMS(ES) m/z 425.3(M<sup>+</sup>+1).

## 【0095】

実施例8: 化合物11134の合成, t-ブチル3-(フェニル(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート

[ステップ1] t-ブチル3-(フェニルカルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

## 【化 3 7】

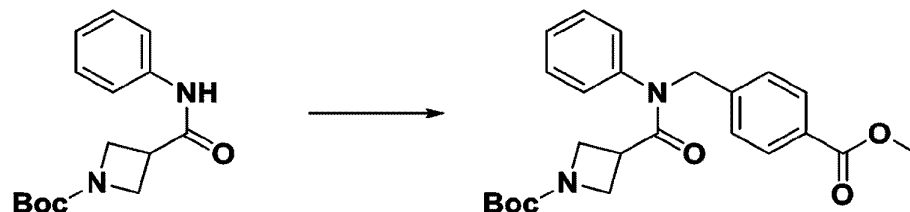


アニリン(1.961mL、21.475mmol)、1-(t-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸(4.321g、21.475mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)(6.175g、32.213mmol)、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール(HOBt)(4.353g、32.213mmol)、そしてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.703mL、32.213mmol)を室温で塩化メチレン(150mL)に溶かした溶液を、同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、120gカートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=5%~50%)で精製及び濃縮し、表題化合物(4.880g、82.2%)を白色固体として得た。

## 【0096】

〔ステップ2〕  $\alpha$ -ブチル 3-((4-(メトキシカルボニル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート

## 【化38】



10

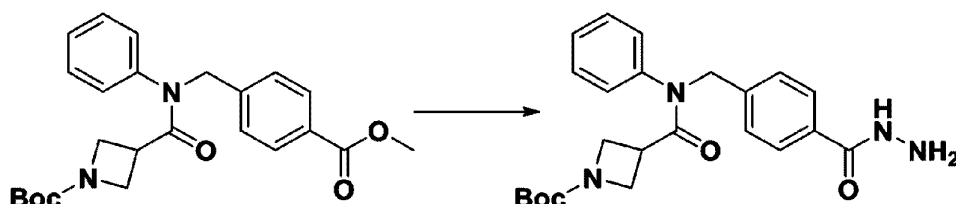
ステップ1で製造された $\alpha$ -ブチル 3-(フェニルカルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.000 g、3.619 mmol) をテトラヒドロフラン (70 mL) に溶かし、温度を0℃に保持しつつ、水素化ナトリウム (60.00%、0.289 g、7.237 mmol) を徐々に加えて20分間攪拌した後、メチル 4-(ブROMOMETHYL)ベンゾエート (0.829 g、3.619 mmol) を加え、45℃で12時間さらに攪拌し、温度を室温に下げ、0℃で反応混合物に水 (10 mL) を加えて5分間攪拌し、反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物と水溶液層を除去し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、120 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=5%~50%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (1.200 g、78.1%) を無色オイルとして得た。

20

## 【0097】

〔ステップ3〕  $\alpha$ -ブチル 3-((4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート

## 【化39】



30

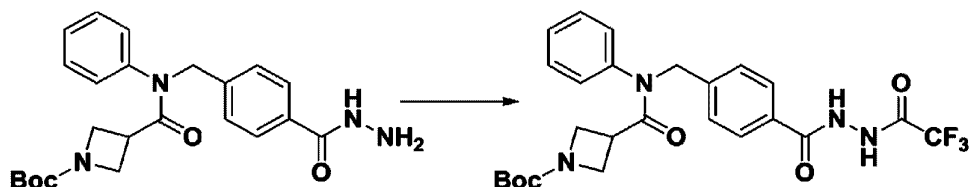
ステップ2で製造された $\alpha$ -ブチル 3-((4-(メトキシカルボニル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.500 g、3.534 mmol) とヒドラジンモノハイドレート (3.435 mL、70.671 mmol) を室温でエタノール (15 mL) に混ぜた混合物に、マイクロ波を照射して120℃で1時間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去し、得られた濃縮物に水を注ぎ、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した (1.400 g、93.3%、白色固体)。

40

## 【0098】

〔ステップ4〕  $\alpha$ -ブチル 3-(フェニル(4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ベンジル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート

## 【化 4 0】

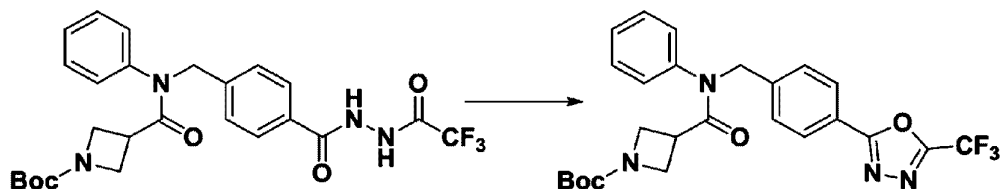


ステップ3で製造されたtertブチル3-((4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート(1.800g、4.240mmol)とトリエチルアミン(0.710mL、5.088mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸無水物(0.649mL、4.664mmol)を加え、90℃で12時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、40gカートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝5%～60%)で精製及び濃縮し、表題化合物(1.500g、68.0%)を白色固体として得た。

## 【0099】

[ステップ5] 化合物11134の合成

## 【化 4 1】



ステップ4で製造されたtertブチル3-(フェニル(4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ベンジル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート(1.500g、2.882mmol)と1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニルメタンイミダート(Burgess reagent、1.030g、4.323mmol)を室温でテトラヒドロフラン(15mL)に混ぜた混合物に、マイクロ波を照射して150℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、40gカートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝5%～30%)で精製及び濃縮し、表題化合物(1.200g、82.9%)を白色固体として得た。

## 【0100】

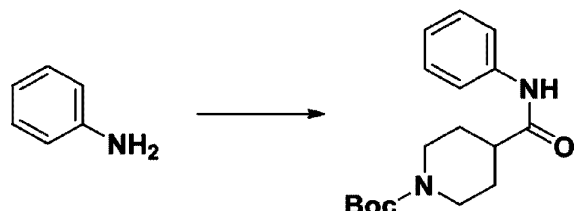
<sup>1</sup>H NMR(700MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02(d, 2H, J=8.2Hz), 7.44-7.31(m, 5H), 6.97-6.86(m, 2H), 4.97(s, 2H), 4.11(dd, 2H, J=9.9, 4.1Hz), 3.65(dd, 2H, J=11.2, 5.8Hz), 3.34-3.14(m, 1H), 1.40(s, 9H); LRMS(ES) m/z 403.4(M<sup>+</sup>-100).

## 【0101】

実施例9：化合物11135の合成、tertブチル4-(フェニル(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート

[ステップ1] tertブチル4-(フェニルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

## 【化 4 2】

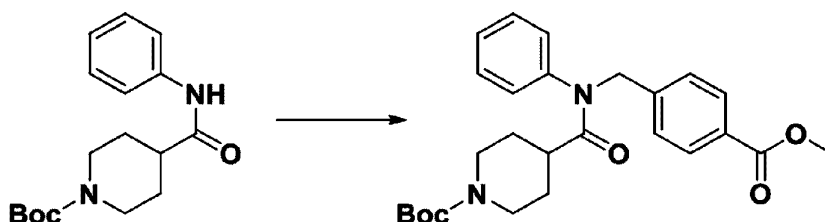


アニリン（1.961 mL、21.475 mmol）、1-（*t*-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-カルボン酸（4.924 g、21.475 mmol）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（EDC）（6.175 g、32.213 mmol）、1*H*-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール（HOBt）（4.353 g、32.213 mmol）、そして*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン（5.703 mL、32.213 mmol）を室温で塩化メチレン（150 mL）に溶かした溶液を、同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO<sub>2</sub>、120 g カートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝5％～50％）で精製及び濃縮し、表題化合物（5.040 g、77.1％）を白色固体として得た。

## 【0102】

〔ステップ2〕 *t*-ブチル 4-（（4-（メトキシカルボニル）ベンジル）（フェニル）カルバモイル）ピペリジン-1-カルボキシレート

## 【化 4 3】

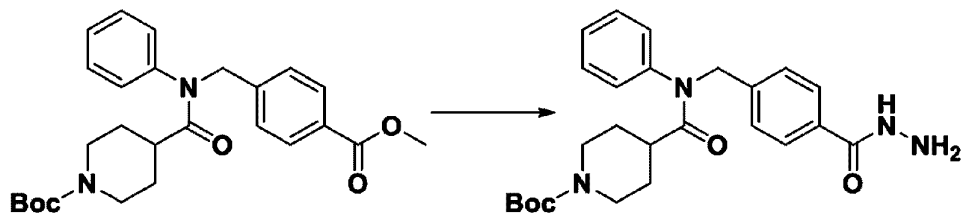


ステップ1で製造された *t*-ブチル 4-（フェニルカルバモイル）ピペリジン-1-カルボキシレート（1.000 g、3.285 mmol）をテトラヒドロフラン（70 mL）に溶かし、温度を0℃に保持しつつ、水素化ナトリウム（60.00％、0.263 g、6.571 mmol）を徐々に加えて20分間攪拌した後、メチル 4-（ブロモメチル）ベンゾエート（0.753 g、3.285 mmol）を加えて45℃で12時間さらに攪拌し、温度を室温に下げ、0℃で反応混合物に水（10 mL）を加えて5分間攪拌し、反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物と水溶液層を除去し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO<sub>2</sub>、120 g カートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝5％～50％）で精製及び濃縮し、表題化合物（1.300 g、87.4％）を無色オイルとして得た。

## 【0103】

〔ステップ3〕 *t*-ブチル 4-（（4-（ヒドラジンカルボニル）ベンジル）（フェニル）カルバモイル）ピペリジン-1-カルボキシレート

## 【化 4 4】

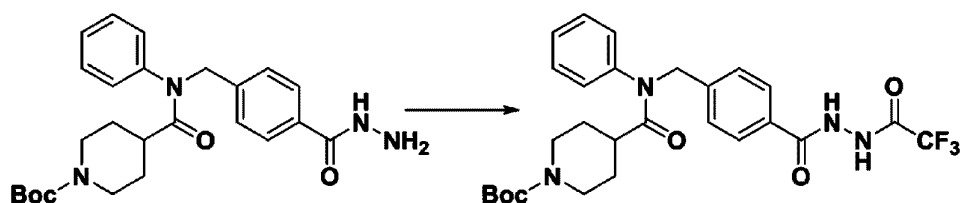


ステップ2で製造されたtertブチル4-((4-(メトキシカルボニル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.500g、3.315mmol)とヒドラジンモノハイドレート(3.319g、66.291mmol)を室温でエタノール(15mL)に混ぜた混合物に、マイクロ波を照射して120℃で1時間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去し、得られた濃縮物に水を注ぎ、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した(1.400g、93.3%、白色固体)。

## 【0104】

[ステップ4] tertブチル4-(フェニル(4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ベンジル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

## 【化 4 5】

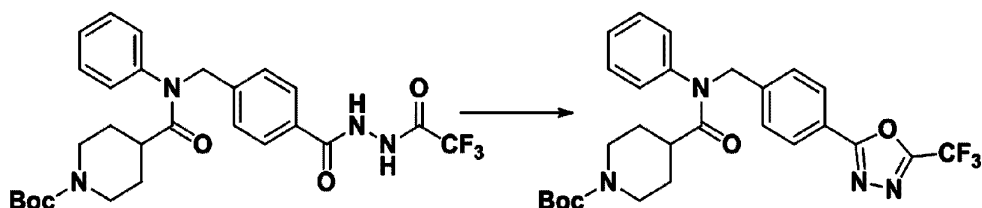


ステップ3で製造されたtertブチル4-((4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.800g、3.977mmol)とトリエチルアミン(0.666mL、4.773mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸無水物(0.609mL、4.375mmol)を加え、90℃で12時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、40gカートリッジ;酢酸エチル/ヘキサン=5%~60%)で精製及び濃縮し、表題化合物(1.600g、73.3%)を白色固体として得た。

## 【0105】

[ステップ5] 化合物11135の合成

## 【化 4 6】



ステップ4で製造されたtertブチル4-(フェニル(4-(2-(2,2,2-トリフ

ルオロアセチル) ヒドラジン-1-カルボニル) ベンジル) カルバモイル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1. 600 g、2. 917 mmol) と 1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタンイミダート (Burgess reagent、1. 043 g、4. 375 mmol) を室温でテトラヒドロフラン (15 mL) に混ぜた混合物に、マイクロ波を照射して 150 °C で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、40 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン = 5% ~ 30%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (1. 400 g、90. 5%) を白色固体として得た。

10

## 【0106】

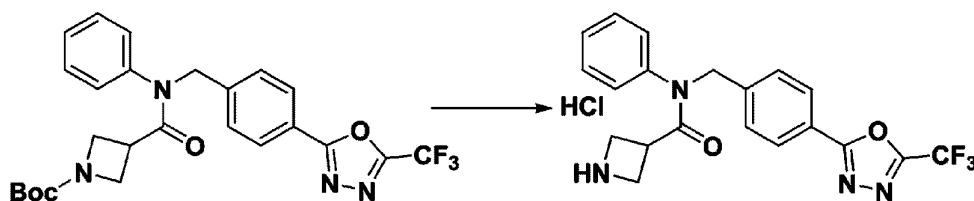
<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 03 (d, 2H, J = 8. 0 Hz), 7. 43–7. 32 (m, 5H), 7. 00 (d, 2H, J = 7. 1 Hz), 4. 96 (d, 2H, J = 20. 2 Hz), 4. 15–3. 93 (m, 2H), 2. 45 (s, 2H), 2. 34 (t, 1H, J = 11. 3 Hz), 1. 77 (qd, 2H, J = 12. 8, 4. 0 Hz), 1. 60 (d, 2H, J = 12. 7 Hz), 1. 44 (s, 9H); LRMS (ES) m/z 531. 4 (M<sup>+</sup> + 1).

## 【0107】

実施例 10: 化合物 11136 の合成、N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ベンジル) アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド

20

## 【化 47】



実施例 8 で製造された t-ブチル 3-(フェニル(4-(5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ベンジル) カルバモイル) アゼチジン-1-カルボキシレート (1. 100 g、2. 189 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶かし、0 °C で塩酸 (4. 00 M solution in dioxane、2. 736 mL、10. 945 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物にジエチルエーテル (50 mL) を注いで懸濁し、濾過した後、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、表題化合物 (0. 920 g、95. 8%) を白色固体として得た。

30

## 【0108】

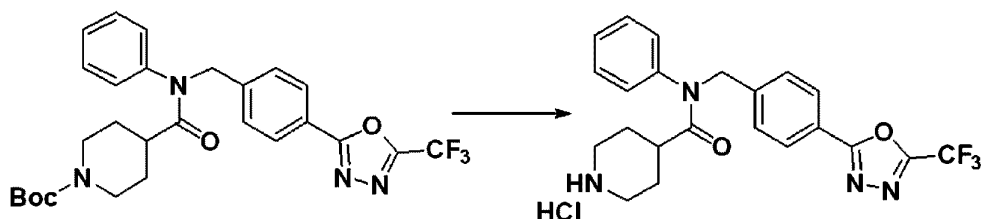
<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub> + MeOD) δ 7. 96 (dd, 2H, J = 45. 0, 36. 1 Hz), 7. 35 (ddd, 5H, J = 40. 2, 37. 9, 10. 0 Hz), 6. 99 (d, 2H, J = 77. 6 Hz), 5. 12–4. 80 (m, 1H), 4. 33 (s, 2H), 3. 78 (d, 2H, J = 25. 5 Hz), 3. 30 (d, 1H, J = 120. 8 Hz), 2. 37 (s, 2H); LRMS (ES) m/z 403. 0 (M<sup>+</sup> + 1).

40

## 【0109】

実施例 11: 化合物 11137 の合成、N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ベンジル) ピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド

## 【化 4 8】



実施例 9 で製造された t-ブチル 4-（フェニル（4-（5-（トリフルオロメチル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）ベンジル）カルバモイル）ピペリジン-1-カルボキシレート（1.300 g、2.450 mmol）をジクロロメタン（50 mL）に溶かし、0℃で塩酸（4.00M solution in dioxane、3.063 mL、12.251 mmol）を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物にジエチルエーテル（50 mL）を注いで懸濁し、濾過した後、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、表題化合物（1.080 g、94.4%）を白色固体として得た。

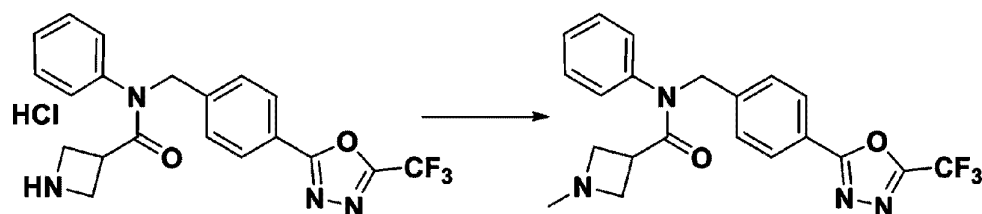
## 【0110】

$^1\text{H}$  NMR（700 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$ ） $\delta$  7.91（dd, 2H,  $J = 103.5, 50.3$  Hz）, 7.72–7.19（m, 5H）, 6.95（s, 2H）, 5.24–4.68（m, 2H）, 4.03–3.27（m, 2H）, 3.04–2.64（m, 2H）, 2.49（s, 2H）, 2.09（s, 2H）, 1.78（d, 2H,  $J = 93.2$  Hz）; LRMS（ES） $m/z$  431.4 ( $M^+ + 1$ ).

## 【0111】

実施例 12：化合物 11138 の合成、1-メチル-N-フェニル-N-（4-（5-（トリフルオロメチル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）ベンジル）アゼチジン-3-カルボキサミド

## 【化 4 9】



実施例 10 で製造された N-フェニル-N-（4-（5-（トリフルオロメチル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）ベンジル）アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド（0.100 g、0.228 mmol）とホルムアルデヒド（37.00% solution in water、0.025 mL、0.342 mmol）を室温でジクロロメタン（10 mL）に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.072 g、0.342 mmol）を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ $\text{SiO}_2$ 、4 g カートリッジ；メタノール/ジクロロメタン＝0%～15%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.038 g、40.0%）を白色固体として得た。

## 【0112】

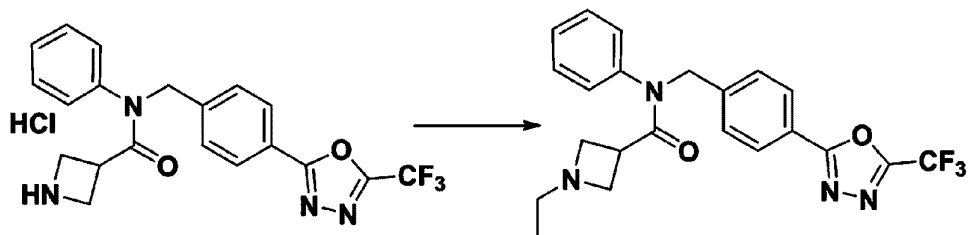
$^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  8.02（d, 2H,  $J = 8.2$  Hz）, 7.52–7.30（m, 6H）, 6.90（dd, 2H,  $J = 6.5, 2.8$  Hz）, 4.92（d, 2H,  $J = 19.3$  Hz）, 3.51–3.14（m, 5H）, 2.35（s, 3H）; LRMS（ES） $m/z$  417.3 ( $M^+ + 1$ ).

## 【0113】

実施例13：化合物11139の合成、1-エチル-N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボキサミド

[ステップ1] 化合物11139の合成

## 【化50】



10

実施例10で製造されたN-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド(0.100g、0.228mmol)とアセトアルデヒド(0.019mL、0.342mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.072g、0.342mmol)を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ；メタノール/ジクロロメタン=0%~15%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.042g、42.8%)を白色固体として得た。

20

## 【0114】

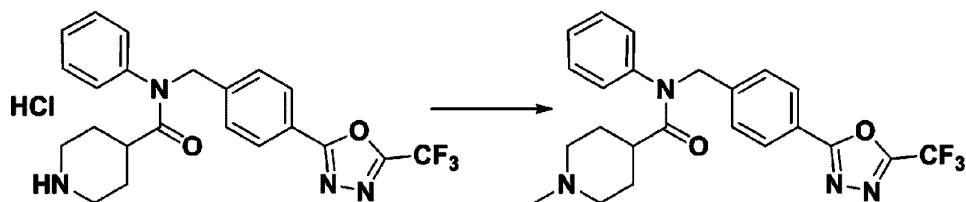
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07-7.97(m, 2H), 7.34(dt, 5H, J=22.3, 14.0Hz), 6.95-6.83(m, 2H), 4.92(d, 2H, J=19.5Hz), 3.55-3.08(m, 5H), 2.58(q, 2H, J=7.2Hz), 0.96(t, 3H, J=7.2Hz); LRMS(E S) m/z 431.3(M<sup>+</sup>+1).

30

## 【0115】

実施例14：化合物11140の合成、1-メチル-N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

## 【化51】



40

実施例11で製造されたN-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド(0.100g、0.214mmol)とホルムアルデヒド(37.00% solution in water, 0.024mL、0.321mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.068g、0.321mmol)を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラ

50

ムクロマトグラフィー法 ( $\text{SiO}_2$ 、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% ~ 15%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.072 g、75.6%) を白色固体として得た。

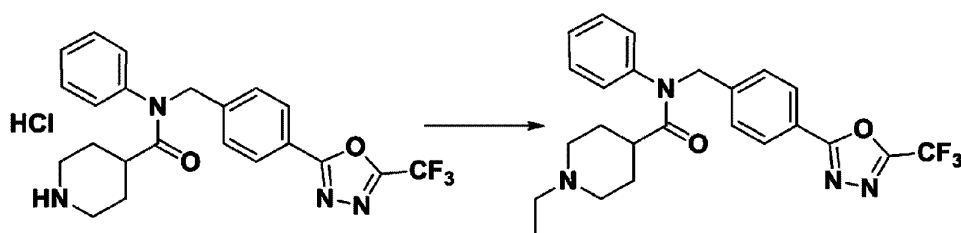
【0116】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (d, 2H,  $J=8.3$  Hz), 7.43–7.30 (m, 5H), 6.97 (dd, 2H,  $J=6.4, 3.2$  Hz), 4.94 (s, 2H), 2.78 (d, 2H,  $J=113.6$  Hz), 2.16 (dd, 4H,  $J=68.5, 23.5$  Hz), 1.96 (dt, 3H,  $J=20.3, 13.8$  Hz), 1.73 (s, 2H); LRMS (ES)  $m/z$  431.3 ( $M^+ + 1$ ).

【0117】

実施例 15: 化合物 11141 の合成、1-エチル-N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化52】



実施例 11 で製造された N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.100 g、0.214 mmol) とアセトアルデヒド (0.018 mL、0.321 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.068 g、0.321 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 ( $\text{SiO}_2$ 、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% ~ 15%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.065 g、66.2%) を無色オイルとして得た。

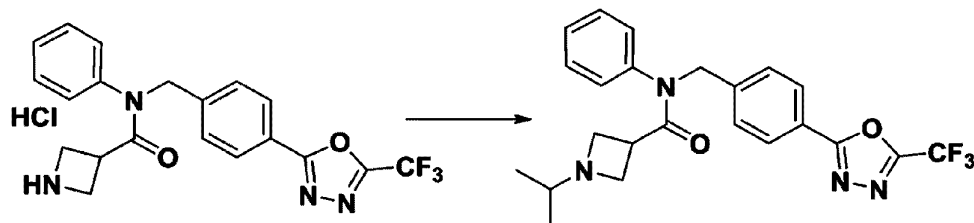
【0118】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (d, 2H,  $J=8.3$  Hz), 7.43–7.31 (m, 5H), 6.97 (dd, 2H,  $J=6.6, 2.9$  Hz), 4.94 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.40 (d, 3H,  $J=75.4$  Hz), 2.02–1.66 (m, 6H), 1.15 (dd, 3H,  $J=32.3, 25.8$  Hz); LRMS (ES)  $m/z$  459.34 ( $M^+ + 1$ )

【0119】

実施例 16: 化合物 11142 の合成、1-イソプロピル-N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボキサミド

【化53】



実施例 10 で製造された N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1

10

20

30

40

50

、3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド(0.100g、0.228mmol)とアセトン(0.025mL、0.342mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.072g、0.342mmol)を加え、同じ温度で攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ;酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.056g、55.3%)を白色固体として得た。

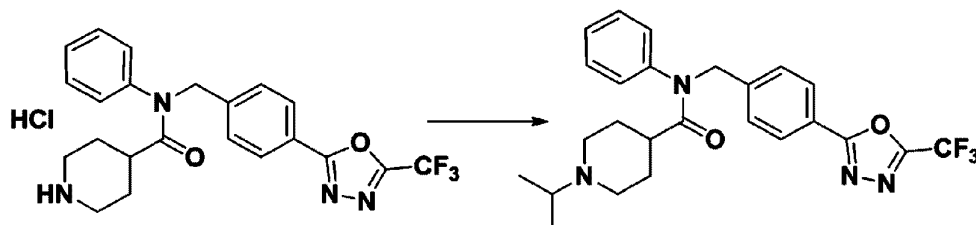
#### 【0120】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02(d, 2H, J=8.2Hz), 7.42-7.28(m, 5H), 6.91(dd, 2H, J=6.4, 3.1Hz), 4.94(s, 2H), 3.31(d, 5H, J=21.1Hz), 2.50(s, 1H), 0.94(d, 6H, J=6.1Hz); LRMS(ES) m/z 445.3(M<sup>+</sup>+1).

#### 【0121】

実施例17:化合物11143の合成、1-イソプロピル-N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

#### 【化54】



実施例11で製造されたN-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド(0.100g、0.214mmol)とアセトン(0.024mL、0.321mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.068g、0.321mmol)を加え、同じ温度で攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、12gカートリッジ;酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.021g、20.8%)を白色固体として得た。

#### 【0122】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03(d, 2H, J=8.3Hz), 7.36(dd, 5H, J=7.4, 4.2Hz), 6.95(dd, 2H, J=6.5, 3.1Hz), 4.92(s, 2H), 3.37(d, 3H, J=63.0Hz), 2.75(d, 3H, J=67.4Hz), 2.22(s, 1H), 1.96(s, 2H, J=30.4Hz), 1.25(s, 6H, J=169.3Hz); LRMS(ES) m/z 473.3(M<sup>+</sup>+1).

#### 【0123】

実施例18:化合物11157の合成、N-フェニル-1-プロピオニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボキサミド

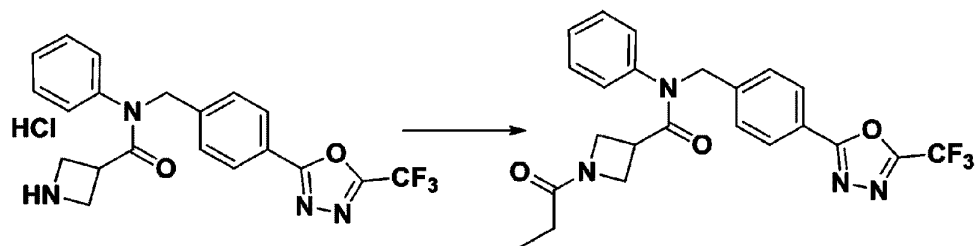
10

20

30

40

## 【化 5 5】



実施例 10 で製造された N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.080 g、0.182 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.063 mL、0.365 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、塩化プロピオニル (0.018 mL、0.201 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝0%～80%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.008 g、9.6%) を無色オイルとして得た。

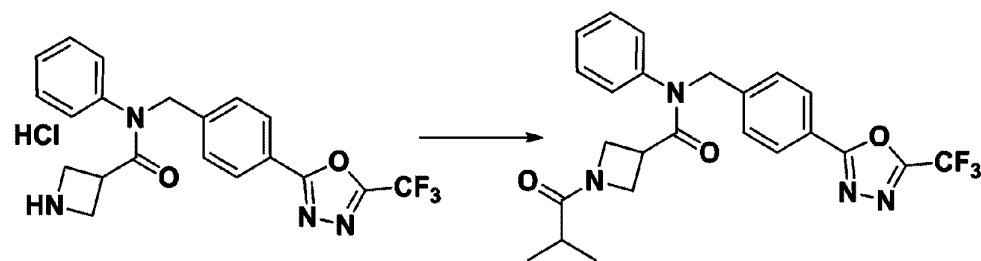
## 【0124】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.45–7.29 (m, 6H), 6.92 (dd, 2H, J=6.5, 2.8 Hz), 4.98 (s, 2H), 4.37–4.08 (m, 2H), 3.79 (d, 2H, J=6.7 Hz), 3.30 (ddd, 1H, J=15.1, 8.8, 6.4 Hz), 2.15–1.94 (m, 3H), 1.25 (s, 1H, J=20.0 Hz), 1.09 (t, 3H, J=7.5 Hz); LRMS (ES) m/z 459.3 (M<sup>+</sup>+1).

## 【0125】

実施例 19：化合物 11158 の合成、1-イソブチリル-N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボキサミド

## 【化 5 6】



実施例 10 で製造された N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.080 g、0.182 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.063 mL、0.365 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、塩化イソブチリル (0.021 mL、0.201 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝0%～80%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.025 g、29.0%) を無色オイルとして得た。

## 【0126】

10

20

30

40

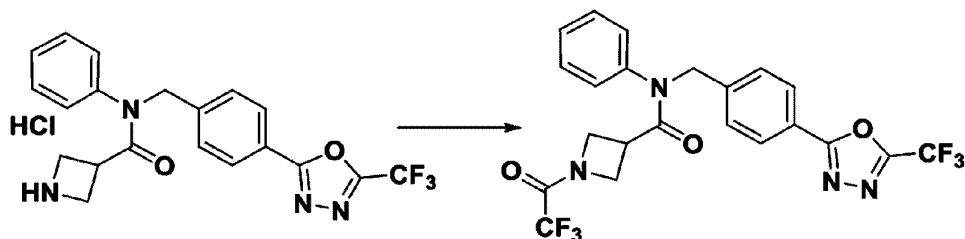
50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (d, 2H,  $J=8.3$  Hz), 7.45–7.28 (m, 5H), 6.92 (dd, 2H,  $J=6.3, 3.2$  Hz), 5.04–4.87 (m, 2H), 4.53–4.16 (m, 1H), 3.95–3.59 (m, 2H), 3.36–3.20 (m, 1H), 2.39 (td, 2H,  $J=13.6, 6.8$  Hz), 1.07 (dd, 6H,  $J=16.3, 6.8$  Hz); LRMS (ES)  $m/z$  473.3 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

【0127】

実施例20：化合物11159の合成、N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボキサミド

【化57】



実施例10で製造されたN-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.080 g, 0.182 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.063 mL, 0.365 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸無水物 (0.028 mL, 0.201 mmol) を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 ( $\text{SiO}_2$ 、4 g カートリッジ；酢酸エチル/ヘキサン=0%~50%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.013 g, 14.3%) を無色オイルとして得た。

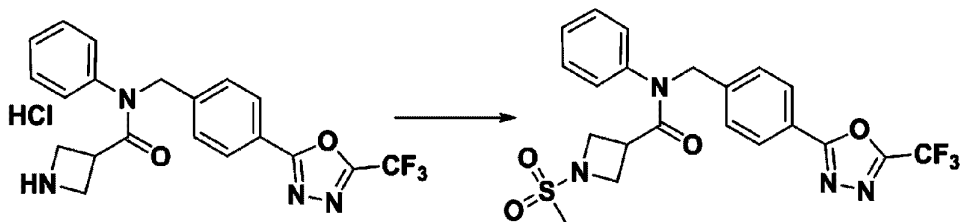
【0128】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (d, 2H,  $J=8.2$  Hz), 7.44–7.31 (m, 5H), 6.96–6.83 (m, 2H), 4.97 (t, 2H,  $J=8.2$  Hz), 4.72–4.62 (m, 1H), 4.14 (dt, 2H,  $J=14.4, 8.2$  Hz), 3.89–3.76 (m, 1H), 3.50–3.36 (m, 1H); LRMS (ES)  $m/z$  499.3 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

【0129】

実施例21：化合物11160の合成、1-(メチルスルホニル)-N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボキサミド

【化58】



実施例10で製造されたN-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.080 g, 0.182 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルア

10

20

30

40

50

ミン (0.064 mL、0.365 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.016 mL、0.201 mmol) を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.018 g、20.6%) を白色固体として得た。

【0130】

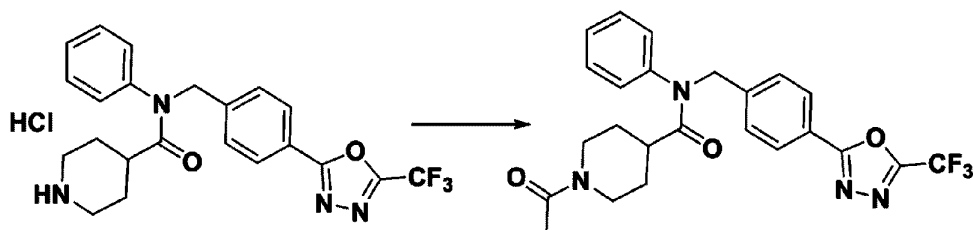
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08–7.98 (m, 2H), 7.43–7.31 (m, 5H), 6.91 (ddd, 2H, J=5.5, 4.6, 2.9 Hz), 4.96 (s, 2H), 4.12 (dd, 2H, J=15.2, 7.3 Hz), 3.72–3.62 (m, 2H), 3.38–3.26 (m, 1H), 2.89 (d, 3H, J=4.0 Hz); LRMS (ES) m/z 481.2 (M<sup>+</sup>+1).

10

【0131】

実施例22: 化合物11161の合成、1-アセチル-N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化59】



20

実施例11で製造されたN-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.080 g、0.171 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.059 mL、0.343 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、塩化アセチル (0.013 mL、0.188 mmol) を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.052 g、64.2%) を白色固体として得た。

30

【0132】

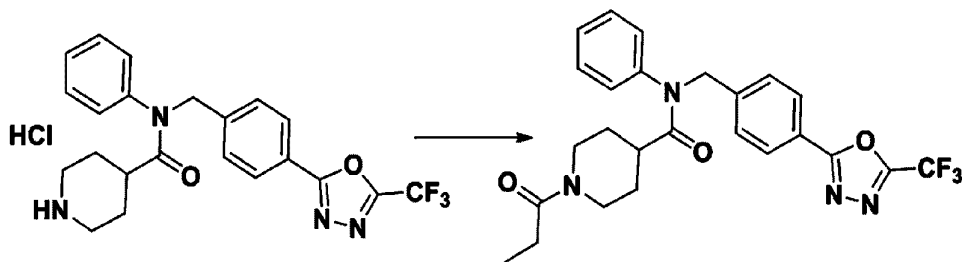
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.37 (dd, 5H, J=5.4, 3.0 Hz), 6.99 (dd, 2H, J=6.6, 2.9 Hz), 4.94 (s, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.38 (ddd, 2H, J=30.5, 20.3, 9.3 Hz), 2.04 (s, 3H, J=9.5, 4.9 Hz), 1.88–1.53 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 473.3 (M<sup>+</sup>+1).

40

【0133】

実施例23: 化合物11162の合成、N-フェニル-1-プロピオニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

## 【化 6 0】



実施例 11 で製造された N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.080 g、0.171 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.059 mL、0.343 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、塩化プロピオニル (0.016 mL、0.188 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝0%～80%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.061 g、73.2%) を白色固体として得た。

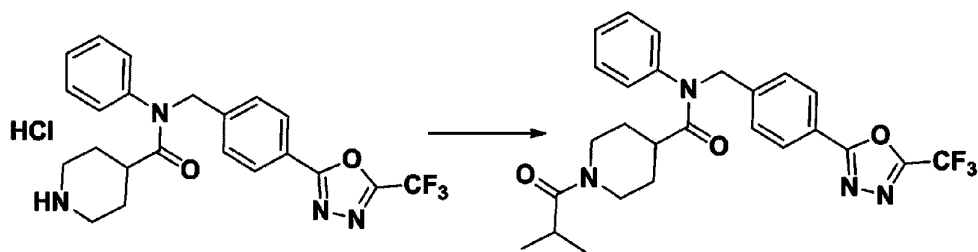
## 【0134】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.37 (dd, 5H, J=5.0, 3.0 Hz), 6.99 (dd, 2H, J=6.2, 2.6 Hz), 4.94 (s, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 2.36 (ddd, 4H, J=21.9, 14.8, 9.1 Hz), 1.90–1.52 (m, 5H), 1.12 (t, 3H, J=7.5 Hz); LRMS (ES) m/z 487.4 (M<sup>+</sup>+1).

## 【0135】

実施例 24：化合物 11163 の合成、1-イソブチリル-N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

## 【化 6 1】



実施例 11 で製造された N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.080 g、0.171 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.059 mL、0.343 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、塩化イソブチリル (0.020 mL、0.188 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝0%～80%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.064 g、74.6%) を無色オイルとして得た。

## 【0136】

10

20

30

40

50

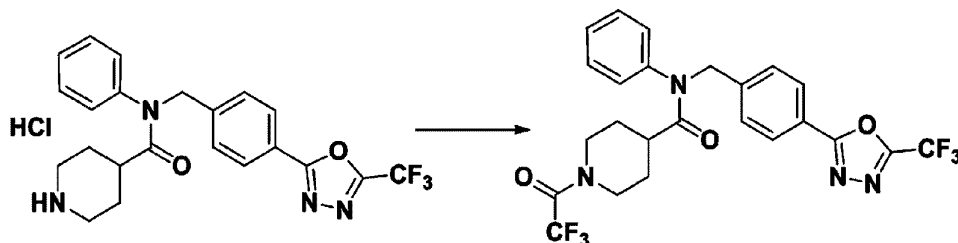
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (d, 2H,  $J=8.3$  Hz), 7.37 (dd, 5H,  $J=5.3, 3.1$  Hz), 6.99 (dd, 2H,  $J=6.2, 3.2$  Hz), 4.94 (s, 2H), 2.74 (dt, 2H,  $J=13.4, 6.7$  Hz), 2.48–2.26 (m, 2H), 1.90–1.49 (m, 6H), 1.10 (t, 6H,  $J=11.3$  Hz); LRMS (ES)  $m/z$  501.3 ( $M^++1$ ).

【0137】

実施例 25：化合物 11164 の合成、N-フェニル-N-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化 6 2】

10



実施例 11 で製造された N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.080 g、0.171 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.059 mL、0.343 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸無水物 (0.027 mL、0.188 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 ( $\text{SiO}_2$ 、4 g カートリッジ；酢酸エチル/ヘキサン=0%~50%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.061 g、67.6%) を無色オイルとして得た。

20

【0138】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (d, 2H,  $J=8.2$  Hz), 7.38 (t, 5H,  $J=7.1$  Hz), 7.05–6.87 (m, 2H), 4.94 (q, 2H,  $J=14.5$  Hz), 4.42 (d, 1H,  $J=13.2$  Hz), 3.97 (d, 1H,  $J=14.3$  Hz), 2.93 (t, 1H,  $J=13.1$  Hz), 2.62 (t, 1H,  $J=12.0$  Hz), 2.50 (dd, 1H,  $J=12.5, 8.5$  Hz), 1.89 (dd, 2H,  $J=24.8, 13.1$  Hz), 1.72 (d, 2H,  $J=14.0$  Hz); LRMS (ES)  $m/z$  527.3 ( $M^++1$ ).

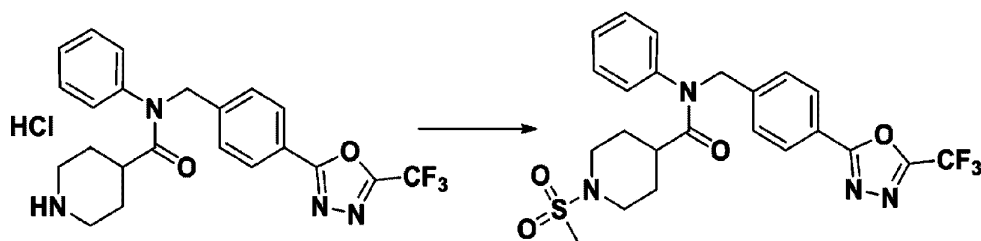
30

【0139】

実施例 26：化合物 11165 の合成、1-(メチルスルホニル)-N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

40

【化 6 3】



実施例 11 で製造された N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1

50

、3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド(0.080g、0.171mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.060mL、0.343mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液に、メタンスルホニルクロリド(0.015mL、0.188mmol)を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.070g、80.3%)を白色固体として得た。

【0140】

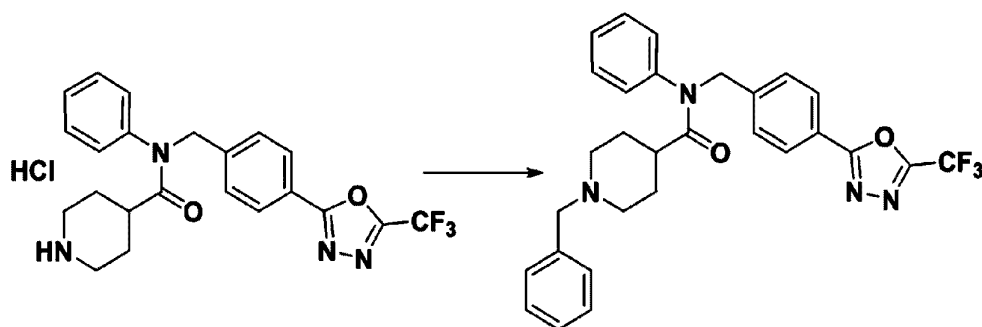
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02(d, 2H, J=8.1Hz), 7.37(dd, 5H, J=5.3, 2.8Hz), 6.98(dd, 2H, J=6.3, 2.7Hz), 4.94(s, 2H), 3.80-3.62(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.51(dd, 2H, J=16.4, 7.1Hz), 2.38-2.22(m, 1H), 2.02-1.84(m, 2H), 1.78-1.66(m, 2H); LRMS(ES) m/z 509.2(M<sup>+</sup>+1).

【0141】

実施例27: 化合物11166の合成、1-ベンジル-N-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

[ステップ1] 化合物11166の合成

【化64】



実施例11で製造されたN-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド(0.080g、0.171mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.059mL、0.343mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液に、(ブロモメチル)ベンゼン(0.024mL、0.206mmol)を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.060g、67.3%)を白色固体として得た。

【0142】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01(d, 2H, J=8.0Hz), 7.44-7.24(m, 10H), 7.02-6.84(m, 2H), 4.94(s, 2H), 3.41(s, 2H), 2.83(s, 2H), 2.17(s, 1H), 1.93(d, 2H, J=10.8Hz), 1.64(d, 5H, J=36.5Hz); LRMS(ES) m/z 521.4(M<sup>+</sup>+1).

【0143】

実施例28: 化合物11187の合成、N1-アセチル-N-フェニル-N-(4-(

10

20

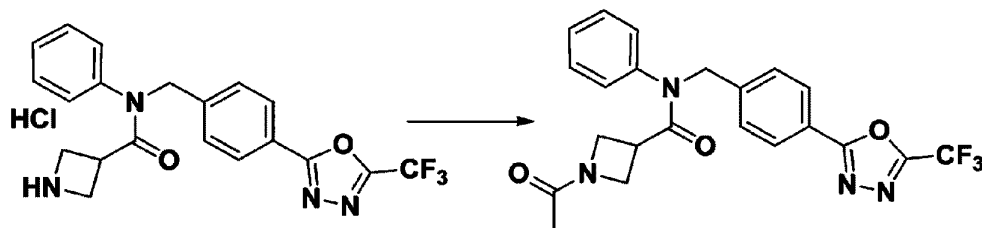
30

40

50

5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボキサミド

【化65】



10

実施例10で製造されたN-フェニル-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド(0.080g、0.182mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.063mL、0.365mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液に、塩化アセチル(0.014mL、0.201mmol)を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub> plate、20×20×1mm; 100%-酢酸エチル水溶液/ヘキサン=100%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.020g、24.7%)を無色オイルとして得た。

20

【0144】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03(d, 2H, J=8.1Hz), 7.44-7.28(m, 5H), 6.91(dd, 2H, J=6.5, 2.4Hz), 4.97(s, 2H), 4.44(s, 1H), 3.92(dd, 3H, J=107.3, 55.1Hz), 3.29(ddd, 1H, J=15.2, 8.8, 6.3Hz), 1.81(d, 3H, J=6.8Hz); LRMS(ES) m/z 445.3(M<sup>+</sup>+1)。

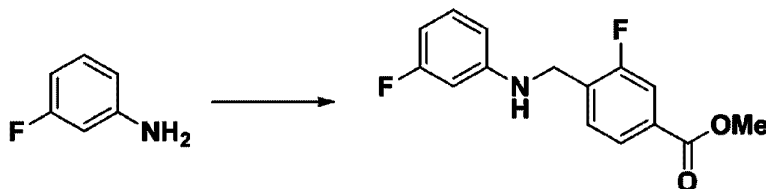
【0145】

実施例29: 化合物11188の合成、N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)イソニコチンアミド

30

[ステップ1] メチル3-フルオロ-4-((3-フルオロフェニル)アミノ)メチル)ベンゾエートの合成

【化66】



40

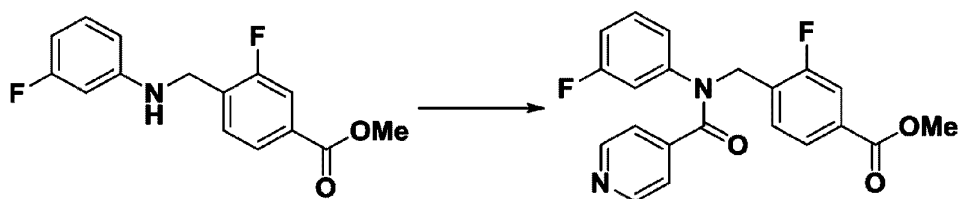
3-フルオロアニリン(0.200g、1.800mmol)、メチル4-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゾエート(0.445g、1.800mmol)、そして炭酸カリウム(0.497g、3.600mmol)を室温でアセトニトリル(15mL)に溶かした溶液を、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、12gカートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~50%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.324g、64.9%)を無色オイルとして得た。

50

## 【0146】

〔ステップ2〕メチル3-フルオロ-4-((N-(3-フルオロフェニル)イソニコチンアミド)メチル)ベンゾエートの合成

## 【化67】



10

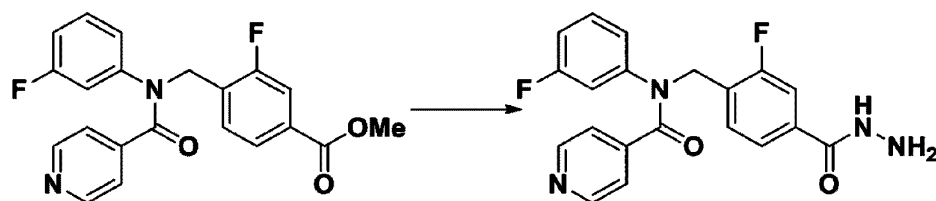
ステップ1で製造されたメチル3-フルオロ-4-((3-フルオロフェニル)アミノ)メチル)ベンゾエート(0.320g、1.154mmol)、イソニコチノイルクロリドヒドロクロリド(0.247g、1.385mmol)、そしてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.398mL、2.308mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液を、同じ温度で1時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、12gカートリッジ;酢酸エチル/ヘキサン=0%~100%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.300g、68.0%)を黄色泡状固体として得た。

20

## 【0147】

〔ステップ3〕N-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)イソニコチンアミドの合成

## 【化68】



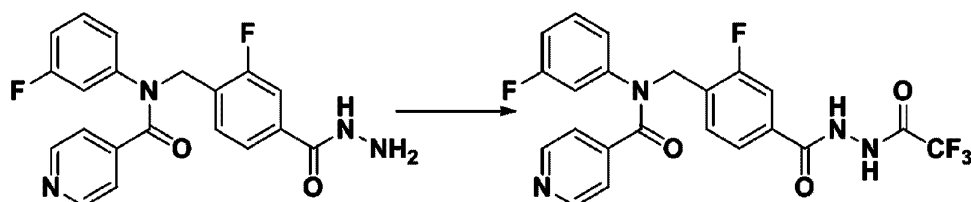
30

ステップ2で製造されたメチル3-フルオロ-4-((N-(3-フルオロフェニル)イソニコチンアミド)メチル)ベンゾエート(0.300g、0.785mmol)とヒドラジンハイドレート(0.786g、15.692mmol)を室温でエタノール(20mL)に混ぜた混合物を18時間加熱還流した後、室温に下げ、反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した(0.250g、83.3%、黄色泡状固体)。

## 【0148】

〔ステップ4〕N-(2-フルオロ-4-(2-(2,2,2-トリフルロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)イソニコチンアミドの合成

## 【化69】



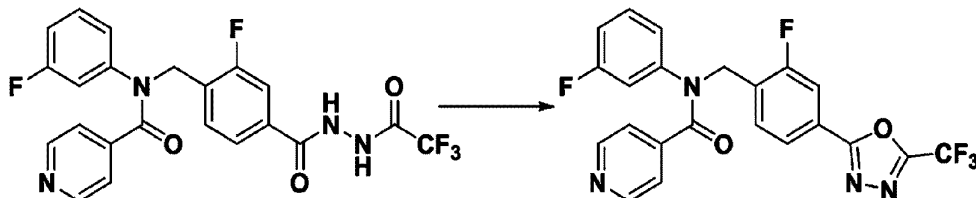
50

ステップ3で製造されたN-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)イソニコチンアミド(0.125g、0.327mmol)とトリエチルアミン(0.091mL、0.654mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸無水物(0.055mL、0.392mmol)を加え、同じ温度で1時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した(0.145g、92.7%、黄色泡状固体)。

【0149】

[ステップ5] 化合物11188の合成

【化70】



ステップ4で製造されたN-(2-フルオロ-4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)イソニコチンアミド(0.160g、0.334mmol)と1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタンイミダート(Burgess reagent、0.120g、0.502mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に混合し、マイクロ波を照射して150℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、12gカートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.058g、37.7%)を白色固体として得た。

【0150】

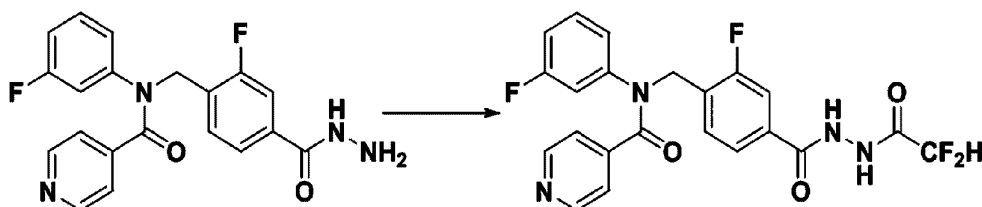
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.53(s, 2H), 7.91(dd, 1H, J=8.0, 1.5Hz), 7.83-7.57(m, 2H), 7.37-7.27(m, 2H), 7.17(dd, 1H, J=8.1, 6.3Hz), 6.94(td, 1H, J=8.1, 2.3Hz), 6.78-6.62(m, 2H), 5.23(d, 2H, J=20.2Hz); LRMS(ES) m/z 461.3(M<sup>+</sup>+1).

【0151】

実施例30: 化合物11189の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)イソニコチンアミド

[ステップ1] N-(4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)イソニコチンアミドの合成

【化71】



10

20

30

40

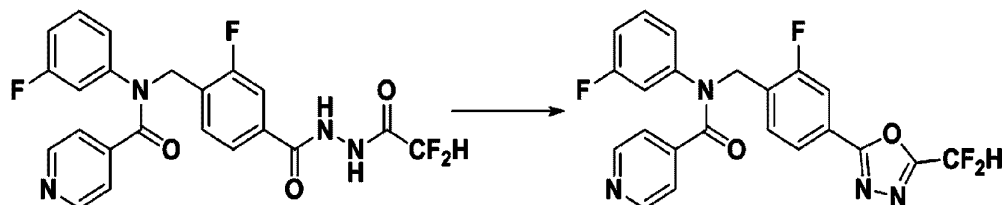
50

実施例 29 のステップ 3 で製造された N- (2-フルオロ-4- (ヒドラジンカルボニル) ベンジル) -N- (3-フルオロフェニル) イソニコチンアミド (0.125 g、0.327 mmol) とトリエチルアミン (0.091 mL、0.654 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、2, 2-ジフルオロ酢酸無水物 (0.043 mL、0.392 mmol) を加え、同じ温度で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した (0.135 g、89.7%、黄色泡状固体)。

【0152】

[ステップ 2] 化合物 11189 の合成

【化 72】



ステップ 1 で製造された N- (4- (2- (2, 2-ジフルオロアセチル) ヒドラジン-1-カルボニル) -2-フルオロベンジル) -N- (3-フルオロフェニル) イソニコチンアミド (0.160 g、0.348 mmol) と 1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタンイミダート (Burgess reagent、0.124 g、0.521 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に混合し、マイクロ波を照射して 150℃ で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、12 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.089 g、57.9%) を白色固体として得た。

【0153】

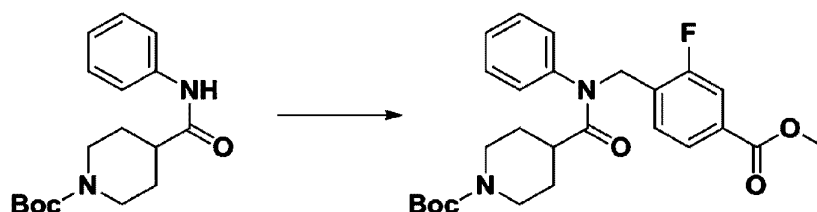
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.54 (d, 2H, J=4.8 Hz), 7.91 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.77 (d, 1H, J=9.9 Hz), 7.68 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.32 (d, 2H, J=2.9 Hz), 7.17 (dd, 1H, J=14.7, 7.3 Hz), 7.05-6.83 (m, 2H), 6.83-6.61 (m, 2H), 5.33-5.12 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 442.9 (M<sup>+</sup>+1).

【0154】

実施例 31: 化合物 11200 の合成、N- (2-フルオロ-4- (5- (トリフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ベンジル) -1-メチル-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

[ステップ 1] t-ブチル 4- ( (2-フルオロ-4- (メトキシカルボニル) ベンジル) (フェニル) カルバモイル) ピペリジン-1-カルボキシレート の合成

【化 73】



10

20

30

40

50

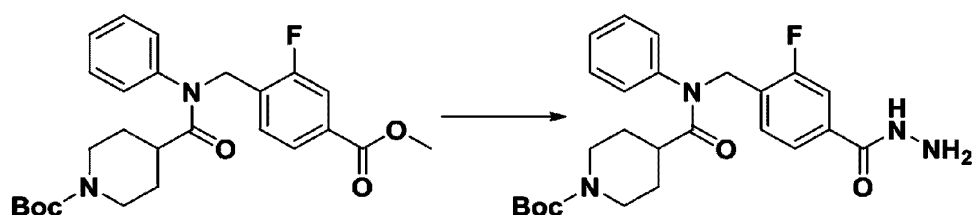
実施例9のステップ1で製造されたt-ブチル4-((フェニルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.000g、6.571mmol)をテトラヒドロフラン(80mL)に溶かし、温度を0℃に保持しつつ、水素化ナトリウム(60.00%、0.526g、13.141mmol)を徐々に加えて20分間攪拌した後、メチル4-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゾエート(1.948g、7.885mmol)を加えて50℃で12時間さらに攪拌し、温度を室温に下げ、0℃で反応混合物に水(20mL)を加えて5分間攪拌し、反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、80gカートリッジ; 酢酸エチルサイト/ヘキサン=5%~50%)で精製及び濃縮し、表題化合物(2.600g、84.1%)を無色オイルとして得た。

10

【0155】

[ステップ2] t-ブチル4-((2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化74】



20

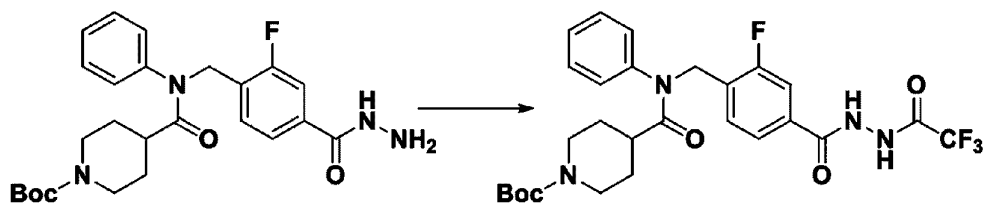
ステップ1で製造されたt-ブチル4-((2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.500g、5.313mmol)とヒドラジンモノハイドレート(5.154mL、106.261mmol)を室温でエタノール(100mL)に混ぜた混合物を12時間加熱還流した後、室温に下げ、反応混合物を減圧下で溶媒を除去し、得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した(2.400g、96.0%、白色固体)。

30

【0156】

[ステップ3] t-ブチル4-((2-フルオロ-4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

【化75】



40

ステップ2で製造されたt-ブチル4-((2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.200g、2.550mmol)とトリエチルアミン(0.427mL、3.060mmol)を室温でジクロロメタン(50mL)に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸無水物(0.390mL、2.805mmol)を加え、同じ温度で4時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した(1.400g、

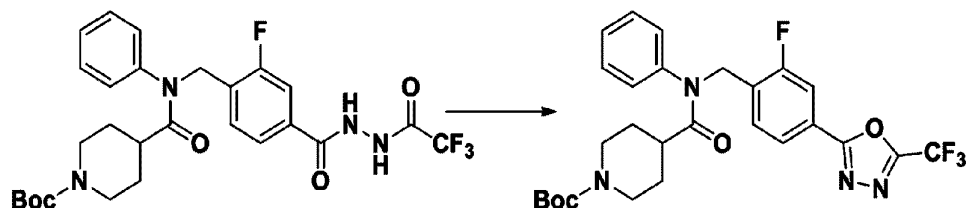
50

96.9%、無色オイル)。

【0157】

[ステップ4] t-ブチル 4-((2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化76】



10

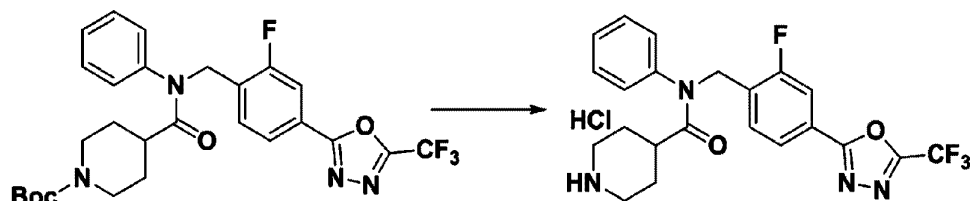
ステップ3で製造されたt-ブチル 4-((2-フルオロ-4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.400 g, 2.471 mmol) と1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタンイミダート (Burgess reagent, 0.883 g, 3.707 mmol) を室温でテトラヒドロフラン (100 mL) に混ぜた混合物を12時間加熱還流した後、室温に下げ、反応混合物を減圧下で溶媒を除去し、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>, 80 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=10%~30%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.740 g, 54.6%) を白色固体として得た。

20

【0158】

[ステップ5] N-((2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド)ヒドロクロリド

【化77】



30

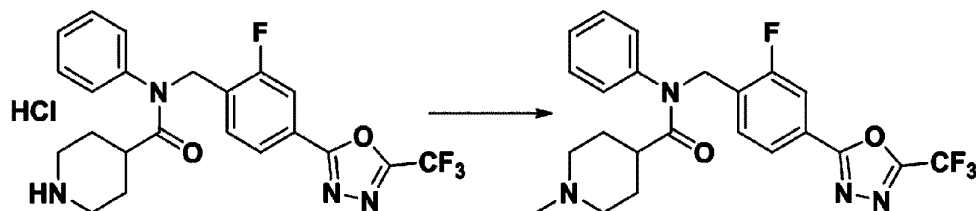
ステップ4で製造されたt-ブチル 4-((2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.740 g, 1.349 mmol) を室温でジクロロメタン (50 mL) に溶かした溶液に、塩酸 (4.00 M solution in dioxane, 1.686 mL, 6.745 mmol) を加え、同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物にジエチルエーテル (50 mL) を注いで懸濁し、濾過して、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、表題化合物 (0.610 g, 93.3%) を白色固体として得た。

40

【0159】

[ステップ6] 化合物 11200 の合成

【化 7 8】



ステップ5で製造されたN-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.103 mmol)、ホルムアルデヒド (37.00% solution in water、0.012 mL、0.155 mmol)、そしてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.033 g、0.155 mmol)を室温でジクロロメタン (4 mL)に溶かした溶液を、同じ温度で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 gカートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%~15%)で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.020 g、41.9%)を白色固体として得た。

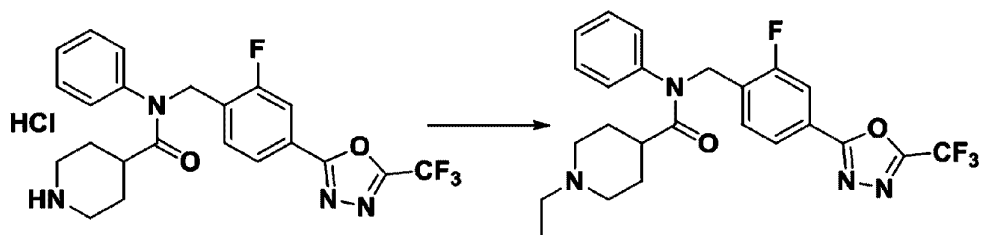
【0160】

<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.72 (d, 1H, J=9.4 Hz), 7.56 (t, 1H, J=7.0 Hz), 7.36 (d, 3H, J=12.4 Hz), 7.03 (t, 2H, J=13.6 Hz), 5.01 (d, 2H, J=22.8 Hz), 3.32-3.03 (m, 2H), 2.53-2.38 (m, 4H), 2.03 (dd, 4H, J=43.3, 40.1 Hz), 1.86 (d, 2H, J=48.6 Hz); LRMS (ES) m/z 463.3 (M<sup>+</sup>+1).

【0161】

実施例32：化合物11201の合成、1-エチル-N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

【化 7 9】



実施例31のステップ5で製造されたN-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.103 mmol)、アセトアルデヒド (0.009 mL、0.155 mmol)、そしてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.033 g、0.155 mmol)を室温でジクロロメタン (4 mL)に溶かした溶液を、同じ温度で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 gカートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%~15%)で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.025 g、50.9%)を白色固体として得た。

【0162】

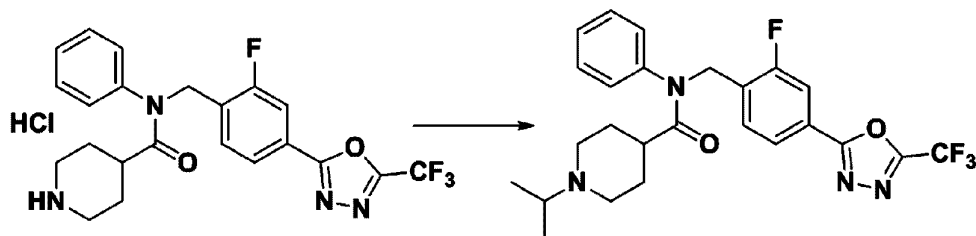
<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.71 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.36 (s, 3H), 7.01 (d, 2H, J=26.5 Hz), 5.11-4.94 (m, 2H), 3.

2.6 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.05–2.00 (m, 3H,  $J = 5.5$  Hz), 1.22 (d, 3H,  $J = 5.3$  Hz); LRMS (ES)  $m/z$  477.3 ( $M^+ + 1$ ).

【0163】

実施例33：化合物11202の合成、N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

【化80】



10

実施例31のステップ5で製造されたN-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g, 0.103 mmol)、アセトン (0.011 mL, 0.155 mmol)、そしてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.033 g, 0.155 mmol) を室温でジクロロメタン (4 mL) に溶かした溶液を、同じ温度で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 ( $\text{SiO}_2$ 、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0%~15%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.020 g, 39.5%) を白色固体として得た。

20

【0164】

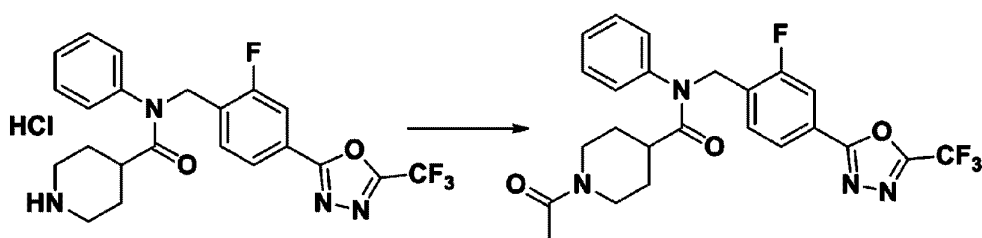
$^1\text{H}$  NMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.73 (d, 1H,  $J = 9.5$  Hz), 7.55–7.48 (m, 1H), 7.40–7.33 (m, 3H), 7.05–6.98 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.40 (t, 3H,  $J = 58.2$  Hz), 2.78 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 2.60 (s, 1H), 2.11 (d, 2H,  $J = 36.1$  Hz), 2.00 (d, 4H,  $J = 9.5$  Hz), 1.30 (d, 4H,  $J = 5.9$  Hz); LRMS (ES)  $m/z$  491.0 ( $M^+ + 1$ ).

30

【0165】

実施例34：化合物11203の合成、1-アセチル-N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

【化81】



40

実施例31のステップ5で製造されたN-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g, 0.103 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.036 mL, 0.206 mmol) を室温でジク

50

クロロメタン（4 mL）に溶かした溶液に、塩化アセチル（0.008 mL、0.113 mmol）を加え、同じ温度で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO<sub>2</sub>、4 gカートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝5％～70％）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.032 g、63.3％）を無色オイルとして得た。

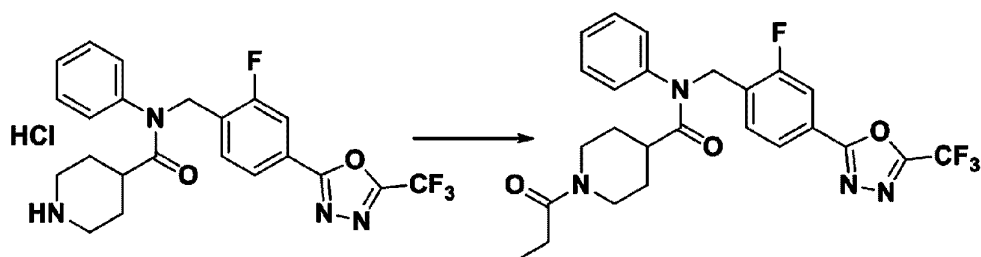
【0166】

<sup>1</sup>H NMR（700 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 7.87（d, 1H, J = 7.9 Hz）, 7.72（d, 1H, J = 9.4 Hz）, 7.62–7.55（m, 1H）, 7.39（s, 3H）, 7.12–7.02（m, 2H）, 5.04（s, 2H）, 4.53（s, 1H）, 3.79（s, 1H）, 2.84（s, 1H）, 2.51–2.42（m, 1H）, 2.34（s, 1H）, 2.06（t, 4H, J = 4.7 Hz）, 1.78（d, 3H, J = 69.3 Hz）; LRMS（ES）m/z 491.1（M<sup>+</sup> + 1）.

【0167】

実施例35：化合物11204の合成、N-（2-フルオロ-4-（5-（トリフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ベンジル）-N-フェニル-1-プロピオニルピペリジン-4-カルボキサミド

【化82】



実施例31のステップ5で製造されたN-（2-フルオロ-4-（5-（トリフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ベンジル）-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド（0.050 g、0.103 mmol）とN, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.036 mL、0.206 mmol）を室温でジクロロメタン（4 mL）に溶かした溶液に、塩化プロピオニル（0.010 mL、0.113 mmol）を加え、同じ温度で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO<sub>2</sub>、4 gカートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝5％～70％）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.030 g、57.7％）を無色オイルとして得た。

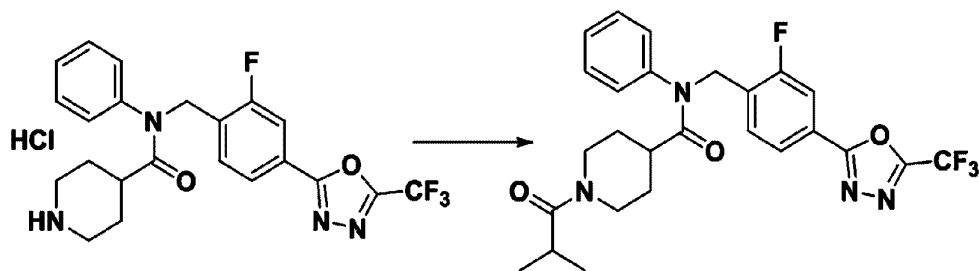
【0168】

<sup>1</sup>H NMR（700 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 7.87（t, 1H, J = 6.2 Hz）, 7.74–7.70（m, 1H）, 7.58（d, 1H, J = 6.7 Hz）, 7.39（d, 3H, J = 4.5 Hz）, 7.06（s, 2H）, 5.04（s, 3H）, 4.54（s, 1H）, 3.83（s, 1H）, 2.78（s, 1H）, 2.31（s, 4H）, 1.77（s, 2H, J = 67.0 Hz）, 1.19–1.02（m, 4H）; LRMS（ES）m/z 505.3（M<sup>+</sup> + 1）.

【0169】

実施例36：化合物11205の合成、N-（2-フルオロ-4-（5-（トリフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）ベンジル）-1-イソブチル-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

## 【化 8 3】



実施例 31 のステップ 5 で製造された N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.103 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.036 mL、0.206 mmol) を室温でジクロロメタン (4 mL) に溶かした溶液に、塩化イソブチリル (0.012 mL、0.113 mmol) を加え、同じ温度で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=5%~70%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.030 g、56.1%) を無色オイルとして得た。

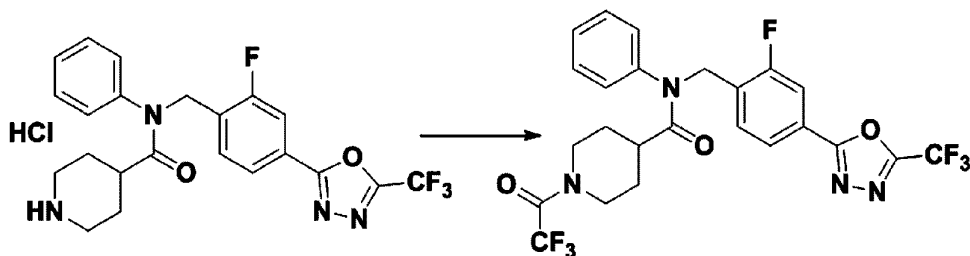
## 【0170】

<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.71 (t, 1H, J=11.3 Hz), 7.58 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.42-7.37 (m, 3H), 7.07 (d, 2H, J=7.7 Hz), 5.00 (d, 2H, J=39.7 Hz), 4.56 (s, 1H), 4.04-3.80 (m, 1H), 2.94-2.66 (m, 2H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.31 (dt, 1H, J=45.9, 23.1 Hz), 1.76 (dd, 2H, J=36.0, 30.1 Hz), 1.10 (d, 8H, J=6.8 Hz); LRMS (ES) m/z 519.5 (M<sup>+</sup>+1).

## 【0171】

実施例 37: 化合物 11206 の合成、N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

## 【化 8 4】



実施例 31 のステップ 5 で製造された N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.103 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.036 mL、0.206 mmol) を室温でジクロロメタン (4 mL) に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸無水物 (0.016 mL、0.113 mmol) を加え、同じ温度で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=5%~70%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.030 g、53.4%) を無色オイルとして得た。

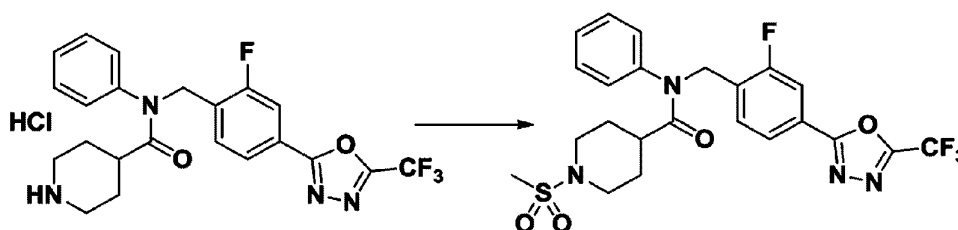
## 【0172】

$^1\text{H}$  NMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.73 (d, 1H,  $J=9.6$  Hz), 7.57 (t, 1H,  $J=7.4$  Hz), 7.41 (d, 3H,  $J=5.4$  Hz), 7.07 (d, 2H,  $J=6.9$  Hz), 5.10–4.98 (m, 2H), 4.43 (d, 1H,  $J=13.4$  Hz), 3.98 (d, 1H,  $J=13.8$  Hz), 2.96 (t, 1H,  $J=12.8$  Hz), 2.74–2.58 (m, 1H), 2.54 (t, 1H,  $J=10.5$  Hz), 1.96–1.81 (m, 2H), 1.75 (d, 2H,  $J=13.0$  Hz); LRMS (ES)  $m/z$  545.4 ( $M^++1$ ).

## 【0173】

実施例38：化合物11207の合成、N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-(メチルスルホニル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

## 【化85】



実施例31のステップ5で製造されたN-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g, 0.103 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.036 mL, 0.206 mmol) を室温でジクロロメタン (4 mL) に溶かした溶液に、メタンスルホンクロリド (0.009 mL, 0.113 mmol) を加え、同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 ( $\text{SiO}_2$ 、4 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン = 5%~70%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.030 g, 55.3%) を白色固体として得た。

## 【0174】

$^1\text{H}$  NMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.73 (d, 1H,  $J=9.4$  Hz), 7.58 (t, 1H,  $J=6.4$  Hz), 7.39 (s, 3H), 7.06 (d, 2H,  $J=5.7$  Hz), 5.04 (s, 2H), 3.74 (d, 2H,  $J=10.1$  Hz), 2.74 (d, 3H,  $J=2.1$  Hz), 2.54 (t, 2H,  $J=11.7$  Hz), 2.36 (dd, 1H,  $J=10.1, 7.7$  Hz), 1.95 (dd, 2H,  $J=23.6, 11.6$  Hz), 1.75 (d, 2H,  $J=13.2$  Hz); LRMS (ES)  $m/z$  527.3 ( $M^++1$ ).

## 【0175】

実施例39：化合物11208の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-メチル-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

[ステップ1] t-ブチル 4-((4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル)(フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート の合成

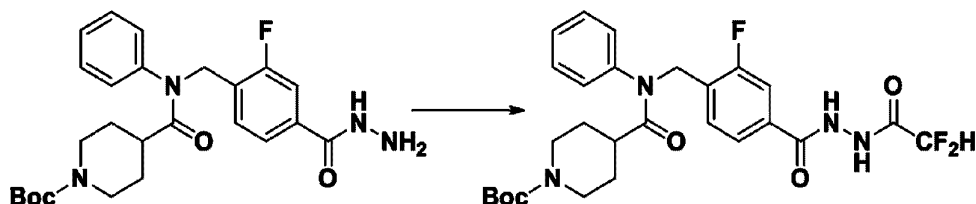
10

20

30

40

## 【化 8 6】

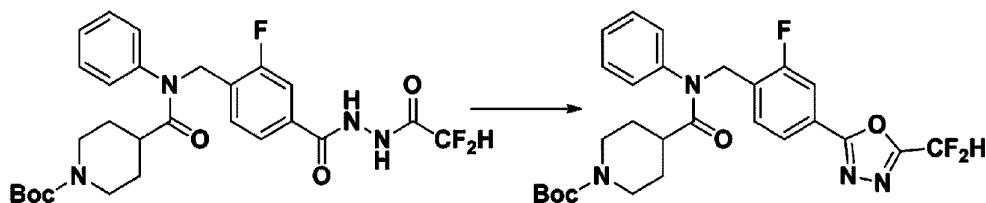


実施例 31 のステップ 2 で製造された *t*-ブチル 4-((2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.200 g, 2.550 mmol) とトリエチルアミン (0.427 mL, 3.060 mmol) を室温でジクロロメタン (50 mL) に溶かした溶液に、ジフルオロ酢酸無水物 (0.349 mL, 2.805 mmol) を加え、同じ温度で 4 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した (1.350 g, 96.5%、無色オイル)。

## 【0176】

〔ステップ 2〕 *t*-ブチル 4-((4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)(フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

## 【化 8 7】

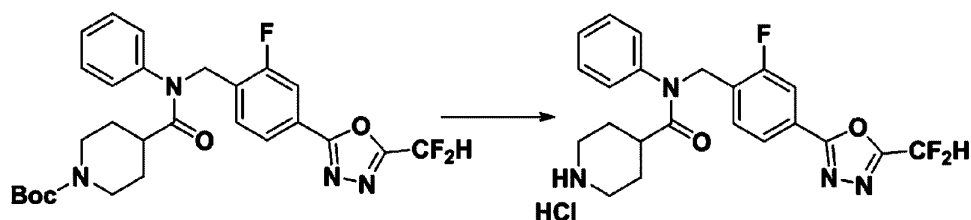


ステップ 1 で製造された *t*-ブチル 4-((4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル)(フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.350 g, 2.461 mmol) と 1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニルメタンイミダート (Burgess reagent, 0.880 g, 3.691 mmol) を室温でテトラヒドロフラン (100 mL) に混ぜた混合物を 12 時間加熱還流した後、室温に下げ、反応混合物を減圧下で溶媒を除去し、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、80 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン = 10% ~ 30%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.800 g, 61.3%) を白色固体として得た。

## 【0177】

〔ステップ 3〕 N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリドの合成

## 【化 8 8】



10

20

30

40

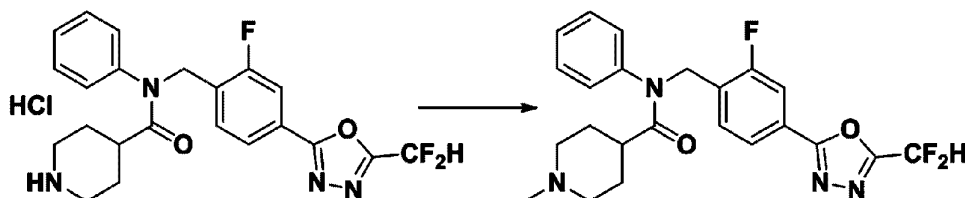
50

ステップ2で製造されたt-ブチル4-((4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)(フェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.800g、1.508mmol)を室温でジクロロメタン(50mL)に溶かした溶液に、塩酸(4.00M solution in dioxane、1.885mL、7.539mmol)を加え、同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物にジエチルエーテル(50mL)を注いで懸濁し、濾過して、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、表題化合物(0.660g、93.7%)を白色の固体として得た。

【0178】

[ステップ4] 化合物11208の合成

【化89】



ステップ3で製造されたN-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド(0.050g、0.107mmol)、ホルムアルデヒド(37.00% solution in water、0.012mL、0.161mmol)、そしてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.034g、0.161mmol)を室温でジクロロメタン(4mL)に溶かした溶液を、同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%~15%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.022g、46.2%)を白色固体として得た。

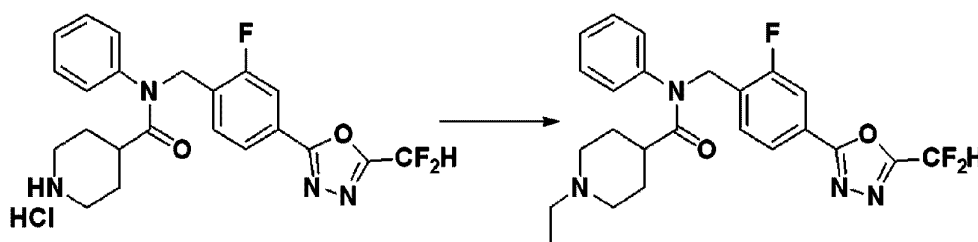
【0179】

<sup>1</sup>H NMR(700MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86(t, 1H, J=13.4Hz), 7.72(d, 1H, J=9.7Hz), 7.55(t, 1H, J=7.5Hz), 7.41-7.33(m, 3H), 7.09-7.02(m, 2H), 6.92(t, 1H, J=51.7Hz), 5.07-4.94(m, 2H), 3.16-3.02(m, 2H), 2.38(s, 1H), 2.24(s, 3H), 1.97(d, 3H, J=9.6Hz), 1.81(d, 3H, J=9.7Hz); LRMS(ES) m/z 445.3(M<sup>+</sup>+1).

【0180】

実施例40: 化合物11209の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-エチル-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

【化90】



実施例39のステップ3で製造されたN-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルピペリジ

10

20

30

40

50

ン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.107 mmol)、アセトアルデヒド (0.009 mL、0.161 mmol)、そしてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.034 g、0.161 mmol) を室温でジクロロメタン (4 mL) に溶かした溶液を、同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%~15%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.025 g、50.9%) を白色固体として得た。

【0181】

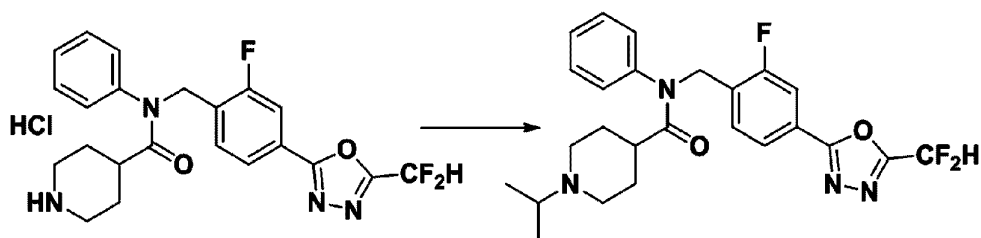
<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (d, 1H, J=6.0 Hz), 7.73 (d, 1H, J=6.7 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.37 (s, 3H), 7.03 (s, 2H), 6.88 (d, 1H, J=51.6 Hz), 5.02 (s, 2H), 3.48 (d, 2H, J=5.4 Hz), 3.25 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 1.25 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 459.2 (M<sup>+</sup>+1).

10

【0182】

実施例41：化合物11210の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-イソプロピル-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

【化91】



20

実施例39のステップ3で製造されたN-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.107 mmol)、アセトン (0.012 mL、0.161 mmol)、そしてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.034 g、0.161 mmol) を室温でジクロロメタン (4 mL) に溶かした溶液を、同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%~15%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.020 g、39.5%) を白色固体として得た。

30

【0183】

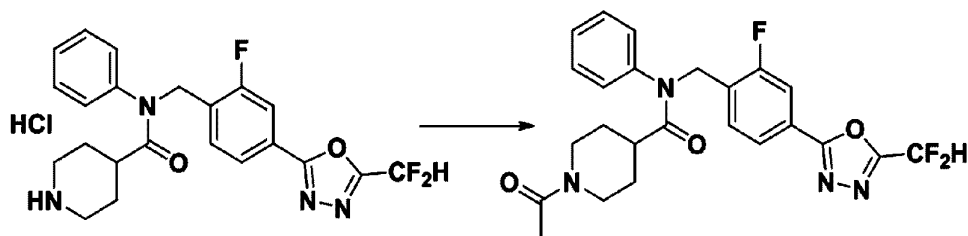
<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (t, 1H, J=17.4 Hz), 7.75 (d, 1H, J=9.5 Hz), 7.46 (d, 1H, J=25.1 Hz), 7.38 (d, 3H, J=2.9 Hz), 7.01 (d, 2H, J=2.6 Hz), 6.97-6.81 (m, 1H), 5.08-4.98 (m, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.38 (d, 1H, J=17.5 Hz), 2.87 (d, 2H, J=199.2 Hz), 2.30 (d, 3H, J=82.5 Hz), 1.95 (d, 3H, J=47.9 Hz), 1.40 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 473.1 (M<sup>+</sup>+1).

40

【0184】

実施例42：化合物11211の合成、1-アセチル-N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

## 【化 9 2】



実施例 39 のステップ 3 で製造された N- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2-フルオロベンジル) -N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.107 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.037 mL、0.214 mmol) を室温でジクロロメタン (4 mL) に溶かした溶液に、塩化アセチル (0.008 mL、0.118 mmol) を加え、同じ温度で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=5%~70%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.030 g、59.3%) を無色オイルとして得た。

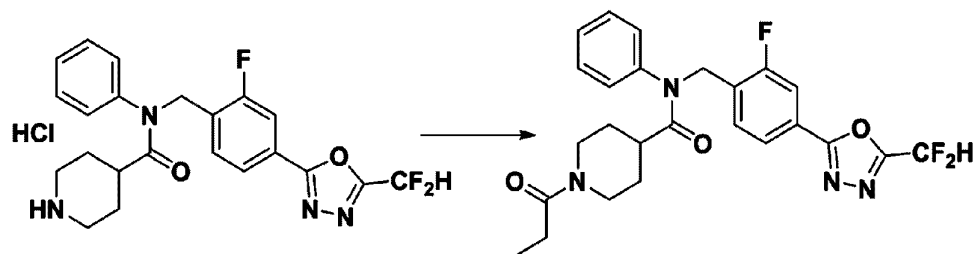
## 【0185】

<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.72 (d, 1H, J=9.5 Hz), 7.56 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.39 (s, 3H), 7.06 (d, 2H, J=6.1 Hz), 6.92 (t, 1H, J=51.6 Hz), 5.03 (t, 2H, J=11.0 Hz), 4.54 (d, 1H, J=11.3 Hz), 3.75 (t, 1H, J=41.8 Hz), 2.83 (d, 1H, J=11.1 Hz), 2.41 (ddd, 3H, J=79.6, 32.3, 14.8 Hz), 1.85 (d, 2H, J=10.1 Hz), 1.79-1.62 (m, 4H); LRM S (ES) m/z 473.4 (M<sup>+</sup>+1).

## 【0186】

実施例 43: 化合物 11212 の合成、N- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2-フルオロベンジル) -N-フェニル-1-プロピオニルピペリジン-4-カルボキサミド

## 【化 9 3】



実施例 39 のステップ 3 で製造された N- (4- (5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2-フルオロベンジル) -N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.107 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.037 mL、0.214 mmol) を室温でジクロロメタン (4 mL) に溶かした溶液に、塩化プロピオニル (0.010 mL、0.118 mmol) を加え、同じ温度で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=5%~70%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.030 g、57.6%) を無色オイルとして得た。

## 【0187】

10

20

30

40

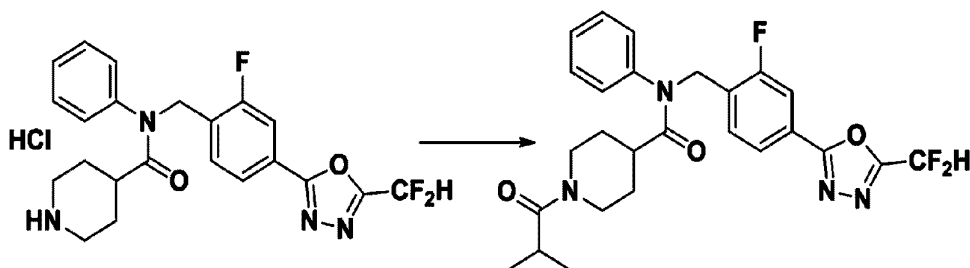
50

$^1\text{H}$  NMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (d, 1H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (d, 1H,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 7.56 (t, 1H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.39 (d, 3H,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 7.05 (t, 2H,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 6.92 (t, 1H,  $J=51.7\text{ Hz}$ ), 5.02 (d, 3H,  $J=27.7\text{ Hz}$ ), 4.55 (s, 1H), 3.92–3.68 (m, 1H), 2.96–2.66 (m, 2H), 2.45 (t, 2H,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 1.78 (d, 4H,  $J=56.0\text{ Hz}$ ), 1.13 (t, 3H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ); LRMS (ES)  $m/z$  487.2 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

# 【0188】

実施例44：化合物11213の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

# 【化94】



実施例39のステップ3で製造されたN-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g, 0.107 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.037 mL, 0.214 mmol) を室温でジクロロメタン (4 mL) に溶かした溶液に、塩化イソブチリル (0.012 mL, 0.118 mmol) を加え、同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 ( $\text{SiO}_2$ 、4 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン = 5%~70%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.030 g, 56.0%) を無色オイルとして得た。

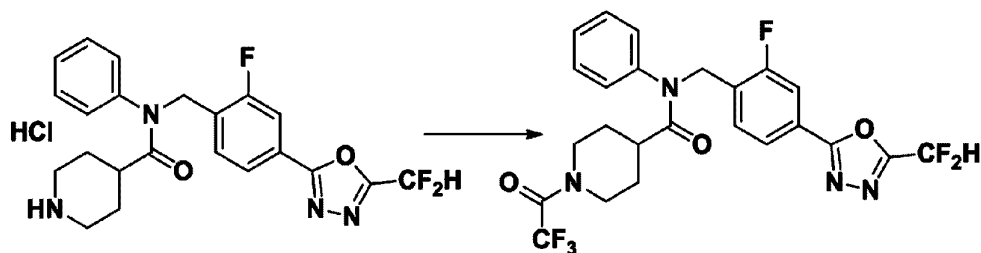
# 【0189】

$^1\text{H}$  NMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90–7.82 (m, 1H), 7.72 (t, 1H,  $J=10.3\text{ Hz}$ ), 7.56 (d, 1H,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7.39 (d, 3H,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 7.06 (d, 2H,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 6.99–6.82 (m, 1H), 5.01 (d, 3H,  $J=32.5\text{ Hz}$ ), 4.56 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 2.76 (dd, 3H,  $J=23.9, 18.5\text{ Hz}$ ), 2.46 (d, 2H,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 2.31 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.29–1.20 (m, 2H), 1.13–1.09 (m, 4H); LRMS (ES)  $m/z$  501.3 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

# 【0190】

実施例45：化合物11214の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【化 9 5】



実施例 39 のステップ 3 で製造された N-(4-((5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.107 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.037 mL、0.214 mmol) を室温でジクロロメタン (4 mL) に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸無水物 (0.017 mL、0.118 mmol) を加え、同じ温度で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン = 5%~70%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.030 g、53.2%) を無色オイルとして得た。

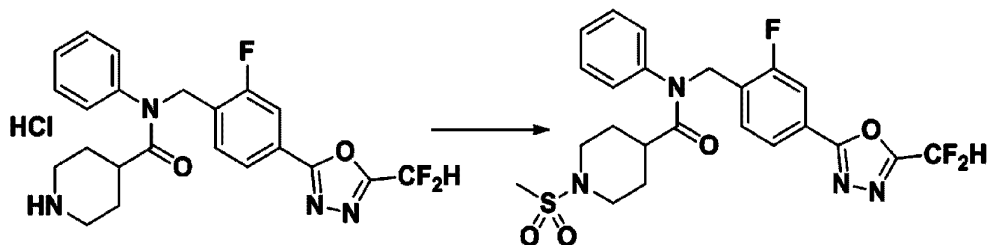
【0191】

<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.72 (t, 1H, J = 20.1 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 20.6, 13.1 Hz), 7.42 (dd, 3H, J = 16.5, 7.5 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.01-6.85 (m, 1H), 5.04 (q, 2H, J = 14.8 Hz), 4.43 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 3.97 (t, 1H, J = 24.0 Hz), 2.96 (t, 1H, J = 12.7 Hz), 2.65 (t, 1H, J = 12.3 Hz), 2.54 (dt, 1H, J = 16.1, 7.8 Hz), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.75 (d, 2H, J = 13.3 Hz); LRMS (ES) m/z 527.3 (M<sup>+</sup> + 1).

【0192】

実施例 46: 化合物 11215 の合成、N-(4-((5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(メチルスルホニル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

【化 9 6】



実施例 39 のステップ 3 で製造された N-(4-((5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.107 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.037 mL、0.214 mmol) を室温でジクロロメタン (4 mL) に溶かした溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.009 mL、0.118 mmol) を加え、同じ温度で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン = 5%~70%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.030 g、55.1%) を白色固体として得た。

## 【0193】

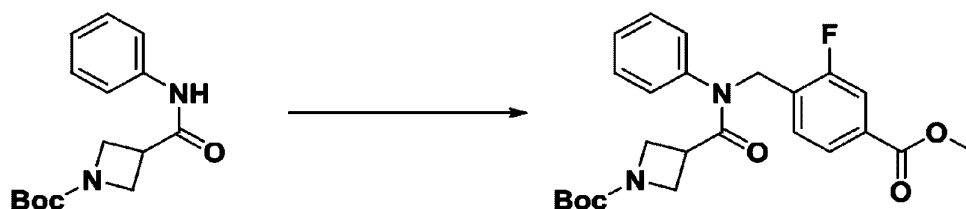
$^1\text{H}$  NMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 (d, 1H,  $J=7.2$  Hz), 7.73 (d, 1H,  $J=9.2$  Hz), 7.56 (t, 1H,  $J=6.1$  Hz), 7.39 (s, 3H), 7.06 (s, 2H), 6.93 (td, 1H,  $J=51.6, 2.2$  Hz), 5.03 (d, 2H,  $J=14.7$  Hz), 3.75 (d, 2H,  $J=9.6$  Hz), 2.74 (d, 3H,  $J=2.3$  Hz), 2.55 (t, 2H,  $J=11.7$  Hz), 2.36 (dd, 1H,  $J=10.0, 7.3$  Hz), 1.95 (dd, 2H,  $J=23.5, 11.5$  Hz), 1.75 (d, 2H,  $J=13.3$  Hz); LRMS (ES)  $m/z$  509.3 ( $M^+ + 1$ ).

## 【0194】

実施例47：化合物11232の合成、N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-メチル-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミド

[ステップ1] t-ブチル3-((2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

## 【化97】

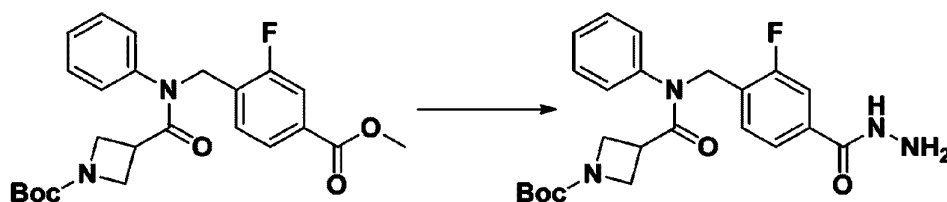


実施例8のステップ1で製造されたt-ブチル3-(フェニルカルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート(2.000 g、7.237 mmol)をテトラヒドロフラン(80 mL)に溶かし、温度を0℃に保持しつつ、水素化ナトリウム(60.00%、0.579 g、14.475 mmol)を徐々に加えて20分間攪拌した後、メチル4-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゾエート(2.146 g、8.685 mmol)を加え、50℃で12時間さらに攪拌し、温度を室温に下げ、0℃で反応混合物に水(20 mL)を加えて5分間攪拌し、反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法( $\text{SiO}_2$ 、80 gカートリッジ；酢酸エチル/ヘキサン=5%~50%)で精製及び濃縮し、表題化合物(2.800 g、87.4%)を無色オイルとして得た。

## 【0195】

[ステップ2] t-ブチル3-((2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

## 【化98】



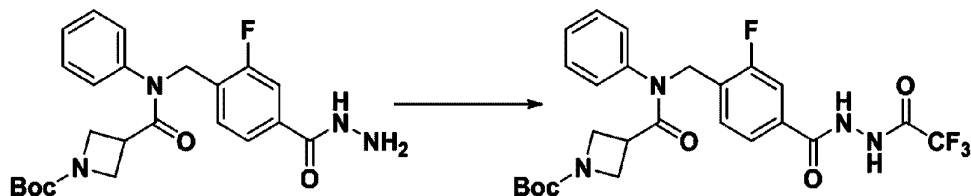
ステップ1で製造されたt-ブチル3-((2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート(2.500 g、5.650 mmol)とヒドラジンモノハイドレート(5.481 mL、112.997 mmol)を室温でエタノール(100 mL)に混ぜた混合物を12時間加熱還流した後、室温に下げ、反応混合物を減圧下で溶媒を除去し、得られた濃縮物に水を注ぎ、

ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した（2.400 g、96.0%、白色固体）。

【0196】

〔ステップ3〕 t-ブチル 3-((2-フルオロ-4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【化99】



10

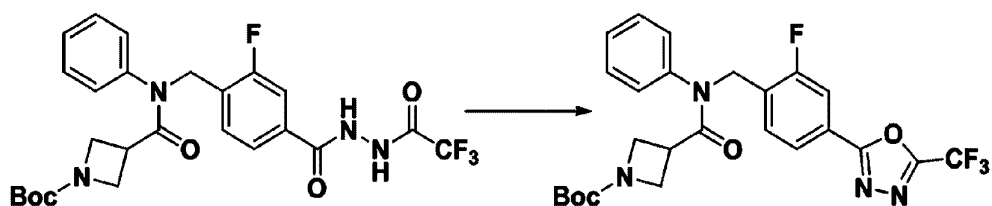
ステップ2で製造されたt-ブチル 3-((2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート（1.200 g、2.712 mmol）とトリエチルアミン（0.454 mL、3.254 mmol）を室温でジクロロメタン（50 mL）に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸無水物（0.415 mL、2.983 mmol）を加え、同じ温度で4時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した（1.400 g、95.9%、無色オイル）。

20

【0197】

〔ステップ4〕 t-ブチル 3-((2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【化100】



30

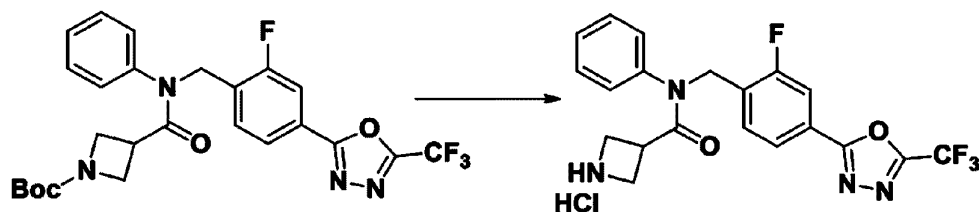
ステップ3で製造されたt-ブチル 3-((2-フルオロ-4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート（1.400 g、2.600 mmol）と1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニルメタンイミダート（Burgess reagent、0.929 g、3.900 mmol）を室温でテトラヒドロフラン（100 mL）に混ぜた混合物を12時間加熱還流した後、室温に下げ、反応混合物を減圧下で溶媒を除去し、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO<sub>2</sub>、80 gカートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝10%～30%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.800 g、59.1%）を白色固体として得た。

40

【0198】

〔ステップ5〕 N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド

## 【化101】

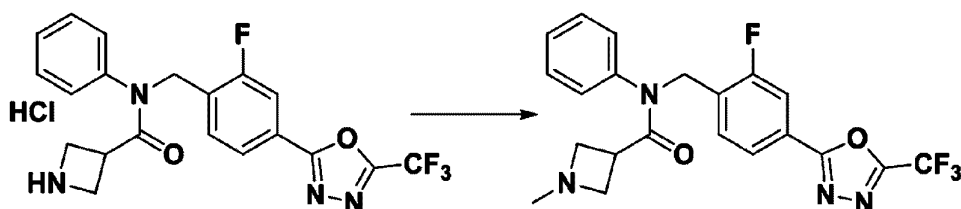


ステップ4で製造されたt-ブチル3-((2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.800g、1.537mmol)を室温でジクロロメタン(50mL)に溶かした溶液に、塩酸(4.00M solution in dioxane、1.921mL、7.685mmol)を加え、同じ温度で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物にジエチルエーテル(50mL)を注いで懸濁し、濾過して、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、表題化合物(0.600g、85.4%)を白色の固体として得た。

## 【0199】

[ステップ6] 化合物11232の合成

## 【化102】



ステップ5で製造されたN-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド(0.050g、0.109mmol)とホルムアルデヒド(37.00% solution in water、0.012mL、0.164mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.035g、0.164mmol)を加え、同じ温度で18時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~20%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.017g、35.8%)を黄色固体として得た。

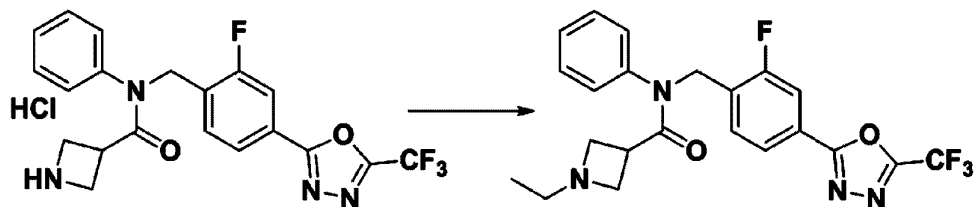
## 【0200】

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 700MHz) δ 7.92-7.84(m, 1H), 7.73(t, 1H, J=15.4Hz), 7.60-7.51(m, 1H), 7.37(d, 3H, J=14.7Hz), 6.93(dd, 2H, J=32.2, 3.1Hz), 5.11-5.00(m, 2H), 3.84-3.58(m, 4H), 3.49-3.40(m, 1H), 2.66-2.51(m, 3H); LRMS(ES) m/z 435.2(M<sup>+</sup>+1).

## 【0201】

実施例48: 化合物11233の合成、1-エチル-N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミド

## 【化103】



実施例47のステップ5で製造されたN-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド(0.050g、0.109mmol)とアセトアルデヒド(0.009mL、0.164mmol)を室温で(10mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.035g、0.164mmol)を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%~20%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.015g、30.6%)を褐色固体として得た。

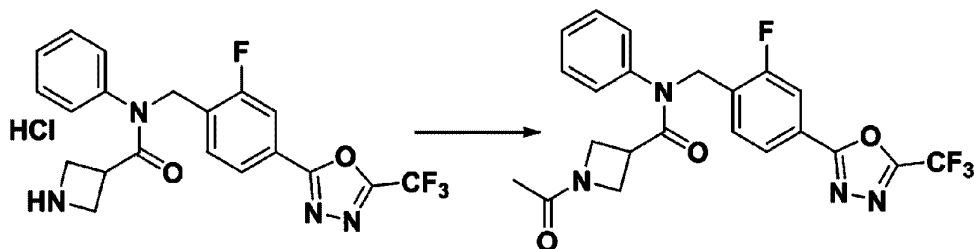
## 【0202】

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 700MHz) δ 7.88(d, 1H, J=7.7Hz), 7.72(t, 1H, J=15.3Hz), 7.58(t, 1H, J=6.9Hz), 7.40(d, 3H, J=39.7Hz), 6.96(t, 2H, J=20.0Hz), 5.11-4.95(m, 2H), 3.40(d, 5H, J=67.9Hz), 2.62(d, 2H, J=4.5Hz), 0.95(d, 3H, J=71.5Hz); LRMS(ES) m/z 449.3(M<sup>+</sup>+1).

## 【0203】

実施例49:化合物11234の合成、1-アセチル-N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミド

## 【化104】



実施例47のステップ5で製造されたN-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド(0.050g、0.109mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.038mL、0.219mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液に、塩化アセチル(0.009mL、0.120mmol)を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ;ジクロロメタン/メタノール=0%~20%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.027g、53.3%)を黄色固体として得た。

## 【0204】

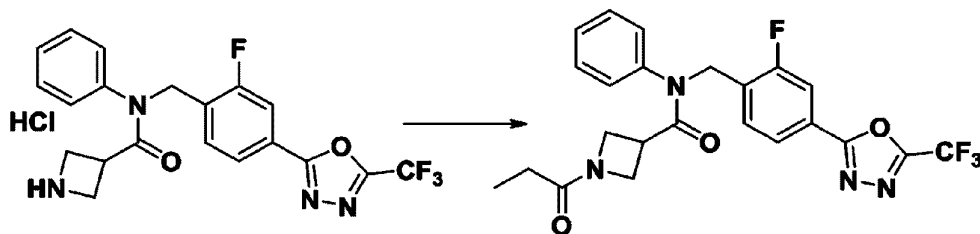
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 700MHz) δ 7.94-7.83(m, 1H), 7.

7.5 (t, 1H, J=9.4 Hz), 7.62–7.54 (m, 1H), 7.39 (s, 3H), 6.99 (d, 2H, J=5.4 Hz), 5.08 (s, 2H), 4.47 (t, 1H, J=7.0 Hz), 4.08–4.01 (m, 1H), 3.94 (t, 1H, J=8.4 Hz), 3.70 (t, 1H, J=9.5 Hz), 3.38–3.27 (m, 1H), 1.84 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 463.3 (M<sup>+</sup>+1).

【0205】

実施例50：化合物11235の合成、N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミド

【化105】



実施例47のステップ5で製造されたN-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド(0.050g、0.109mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.038mL、0.219mmol)を室温で(10mL)に溶かした溶液に、塩化プロピオニル(0.011mL、0.120mmol)を加え、同じ温度で18時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%~20%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.012g、23.0%)を白色固体として得た。

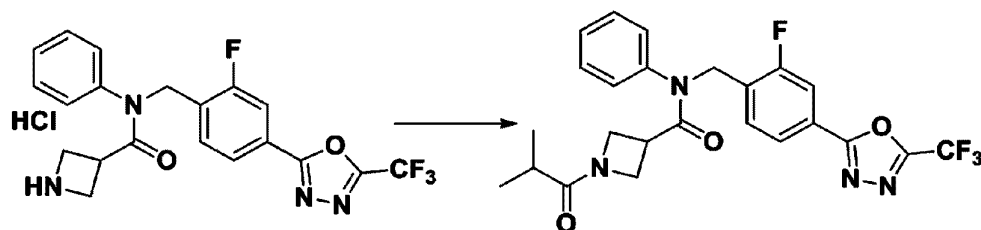
【0206】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700MHz) δ 7.87 (dd, 1H, J=23.0, 10.1 Hz), 7.75 (d, 1H, J=9.5 Hz), 7.61 (dt, 1H, J=15.0, 7.6 Hz), 7.44–7.34 (m, 3H), 7.00 (d, 2H, J=5.7 Hz), 5.13–5.02 (m, 2H), 4.41 (d, 1H, J=76.8 Hz), 3.92 (dd, 2H, J=97.6, 59.0 Hz), 3.69 (dd, 1H, J=59.2, 21.2 Hz), 3.40–3.28 (m, 1H), 2.11 (d, 2H, J=51.5 Hz), 1.13–1.05 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 477.2 (M<sup>+</sup>+1).

【0207】

実施例51：化合物11236の合成、N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-イソブチル-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミド

【化106】



実施例47のステップ5で製造されたN-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミド

ジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.109 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.038 mL、0.219 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、塩化イソブチリル (0.013 mL、0.120 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0%~20%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.036 g、67.1%) を白色固体として得た。

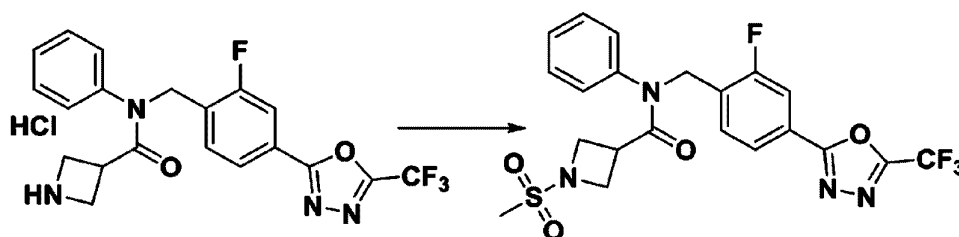
【0208】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) δ 7.87 (t, 1H, J = 10.4 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.61 (dt, 1H, J = 29.5, 7.6 Hz), 7.45–7.33 (m, 3H), 6.98 (dd, 2H, J = 28.1, 7.6 Hz), 5.15–4.97 (m, 2H), 4.38 (dd, 1H, J = 60.8, 56.4 Hz), 4.14–3.57 (m, 3H), 3.39–3.28 (m, 1H), 2.45–2.32 (m, 1H), 1.07 (s, 6H); LRMS (ES) m/z 491.3 (M<sup>+</sup> + 1).

【0209】

実施例 52: 化合物 11237 の合成、N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-(メチルスルホニル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミド

【化107】



実施例 47 のステップ 5 で製造された N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.109 mmol) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.038 mL、0.219 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.009 mL、0.120 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0%~20%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.026 g、47.7%) を白色固体として得た。

【0210】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) δ 7.89 (t, 1H, J = 9.1 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.40 (d, 3H, J = 1.5 Hz), 6.98 (d, 2H, J = 3.7 Hz), 5.08 (s, 2H), 4.13 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.70 (t, 2H, J = 8.3 Hz), 3.36 (p, 1H, J = 7.9 Hz), 2.91 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 499.2 (M<sup>+</sup> + 1).

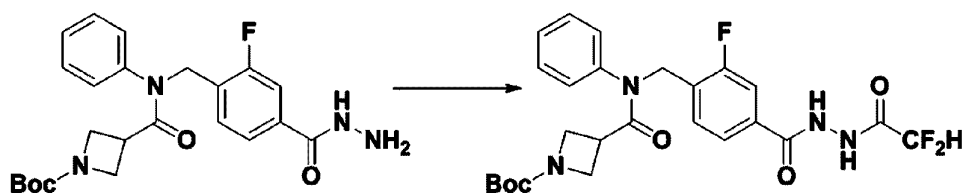
【0211】

実施例 53: 化合物 11238 の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-メチル-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミド

[ステップ 1] t-ブチル 3-((4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラ

ジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル) (フェニル) カルバモイル) アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

【化108】



10

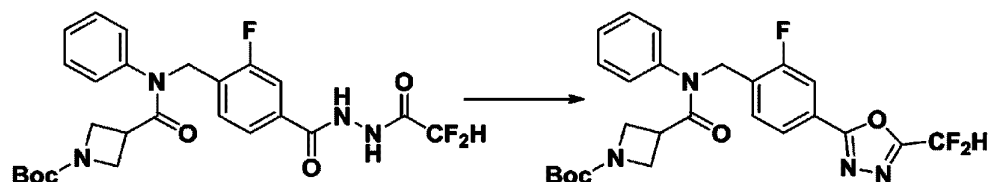
実施例47のステップ2で製造されたt-ブチル3-((2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)(フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート(1.200g、2.712mmol)とトリエチルアミン(0.454mL、3.254mmol)を室温でジクロロメタン(50mL)に溶かした溶液に、ジフルオロ酢酸無水物(0.371mL、2.983mmol)を加え、同じ温度で4時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した(1.400g、99.2%、無色オイル)。

【0212】

20

[ステップ2] t-ブチル3-((4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)(フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

【化109】



30

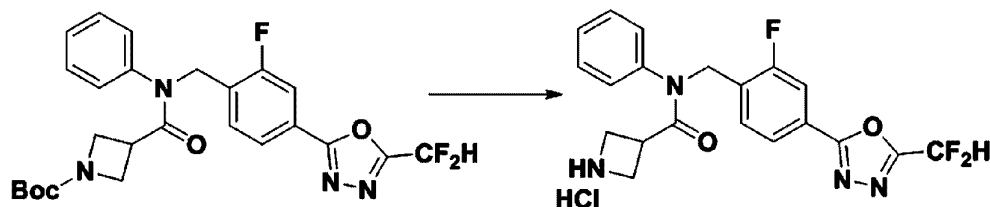
ステップ1で製造されたt-ブチル3-((4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル)(フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート(1.400g、2.690mmol)と1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタンイミダート(Burgess reagent、0.961g、4.035mmol)を室温でテトラヒドロフラン(100mL)に混ぜた混合物を12時間加熱還流した後、室温に下げ、反応混合物を減圧下で溶媒を除去し、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、80gカートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=10%~30%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.700g、51.8%)を白色固体として得た。

【0213】

40

[ステップ3] N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリドの合成

## 【化 1 1 0】

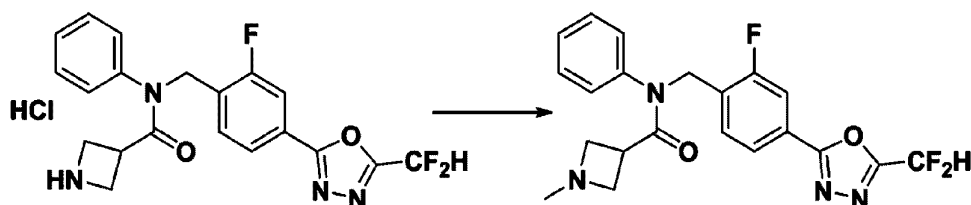


ステップ2で製造されたt-ブチル3-((4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)(フェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.700g、1.393mmol)を室温でジクロロメタン(50mL)に溶かした溶液に、塩酸(4.00M solution in dioxane、1.741mL、6.965mmol)を加え、同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物にジエチルエーテル(50mL)を注いで懸濁し、濾過して、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、表題化合物(0.600g、98.1%)を白色固体として得た。

## 【0214】

[ステップ4] 化合物11238の合成

## 【化 1 1 1】



ステップ3で製造されたN-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド(0.050g、0.114mmol)とホルムアルデヒド(37.00% solution in water、0.013mL、0.171mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.036g、0.171mmol)を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%~20%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.010g、21.1%)を白色固体として得た。

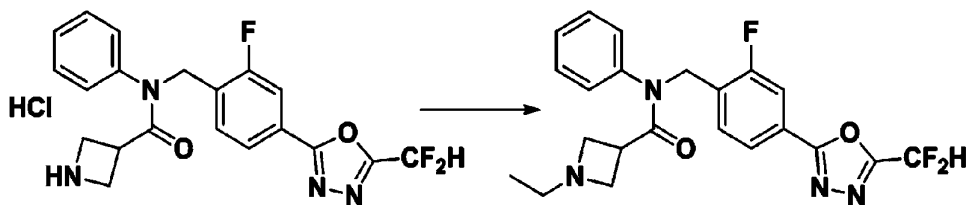
## 【0215】

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 700MHz) δ 7.88(d, 1H, J=7.8Hz), 7.73(d, 1H, J=9.6Hz), 7.61-7.53(m, 1H), 7.35(t, 3H, J=9.7Hz), 7.15(d, 1H, J=6.8Hz), 6.97(d, 2H, J=29.0, 22.5Hz), 5.11-4.97(m, 2H), 3.24(dd, 4H, J=67.4, 30.6Hz), 2.32(s, 3H), 2.00-1.68(m, 1H); LRMS(ES) m/z 417.3(M<sup>+</sup>+1).

## 【0216】

実施例54: 化合物11239の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-エチル-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミド

## 【化 1 1 2】



実施例 53 のステップ 3 で製造された N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g, 0.114 mmol) とアセトアルデヒド (0.010 mL, 0.171 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.036 g, 0.171 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%~20%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.017 g, 34.7%) を黄色固体として得た。

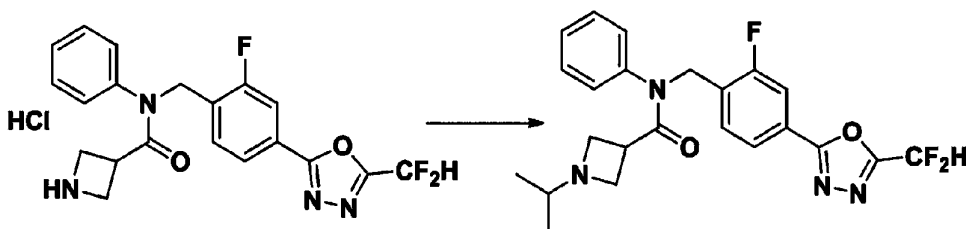
## 【0217】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) δ 7.91-7.83 (m, 1H), 7.74 (d, 1H, J=9.7 Hz), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 3H), 7.02-6.83 (m, 3H), 5.10-4.99 (m, 2H), 3.71-3.59 (m, 2H), 3.52 (dd, 2H, J=19.3, 11.2 Hz), 3.49-3.37 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 2H), 1.13-1.00 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 431.3 (M<sup>+</sup>+1).

## 【0218】

実施例 55: 化合物 11240 の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-イソプロピル-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミド

## 【化 1 1 3】



実施例 53 のステップ 3 で製造された N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g, 0.114 mmol) とアセトン (0.013 mL, 0.171 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.036 g, 0.171 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%~20%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.025 g, 49.4%) を黄色固体として得た。

## 【0219】

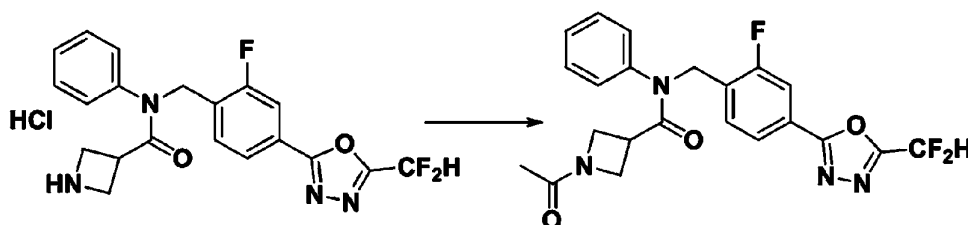
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) δ 7.92-7.82 (m, 1H), 7.73 (t, 1H, J=8.8 Hz), 7.54 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.38

(d, 3H,  $J=5.3$  Hz), 7.04–6.82 (m, 3H), 5.03 (d, 2H,  $J=21.2$  Hz), 3.63–3.34 (m, 5H), 2.80–2.67 (m, 1H), 1.03 (t, 6H,  $J=7.8$  Hz); LRMS (ES)  $m/z$  445.3 ( $M^++1$ ).

【0220】

実施例56：化合物11241の合成、1-アセチル-N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミド

【化114】



実施例53のステップ3で製造されたN-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g, 0.114 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.039 mL, 0.228 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、塩化アセチル (0.009 mL, 0.125 mmol) を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%~20%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.014 g, 27.6%) を黄色固体として得た。

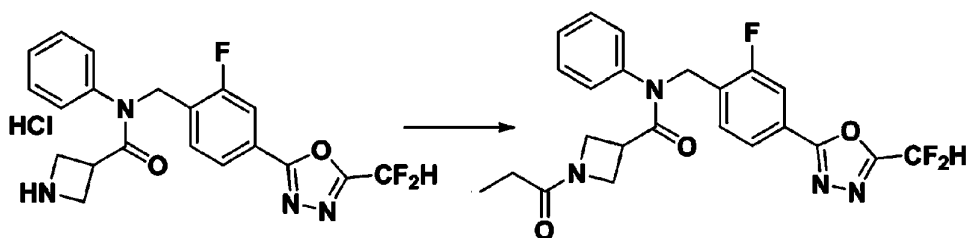
【0221】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) δ 7.88 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.73 (t, 1H,  $J=12.4$  Hz), 7.58 (t, 1H,  $J=7.5$  Hz), 7.39 (d, 3H,  $J=5.2$  Hz), 7.01–6.82 (m, 3H), 5.10–5.05 (m, 2H), 4.48 (t, 1H,  $J=7.1$  Hz), 4.09–4.01 (m, 1H), 3.94 (t, 1H,  $J=8.3$  Hz), 3.70 (t, 1H,  $J=9.3$  Hz), 3.36–3.27 (m, 1H), 1.50–1.43 (m, 3H); LRMS (ES)  $m/z$  445.3 ( $M^++1$ ).

【0222】

実施例57：化合物11242の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニル-1-プロピオニルアゼチジン-3-カルボキサミド

【化115】



実施例53のステップ3で製造されたN-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g, 0.114 mmol) とN,N

ージイソプロピルエチルアミン (0.039 mL、0.228 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、塩化プロピオニル (0.011 mL、0.125 mmol) を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%~20%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.017 g、32.5%) を黄色固体として得た。

【0223】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) δ 7.88 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.74 (d, 1H, J=9.7 Hz), 7.57 (dd, 1H, J=19.2, 11.7 Hz), 7.40 (dd, 3H, J=16.9, 7.9 Hz), 7.03–6.83 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.56–4.32 (m, 1H), 4.03 (dd, 4H, J=153.6, 33.8, 26.6 Hz), 3.36–3.28 (m, 1H), 2.89–2.80 (m, 1H), 2.07 (d, 2H, J=8.1 Hz), 1.10 (t, 3H, J=7.6 Hz); LRMS (ES) m/z 459.3 (M<sup>+</sup>+1).

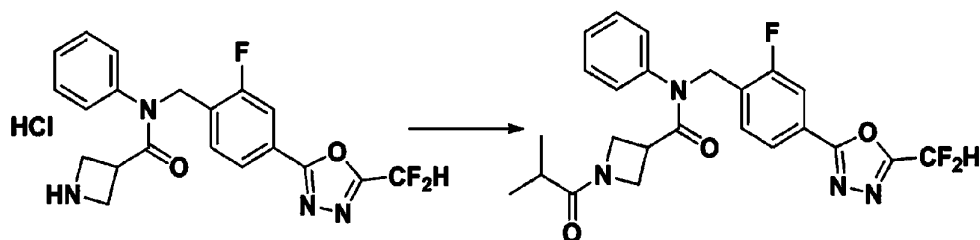
10

【0224】

実施例58: 化合物11243の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミド

【化116】

20



実施例53のステップ3で製造されたN-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.114 mmol) とN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.039 mL、0.228 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、塩化イソブチリル (0.013 mL、0.125 mmol) を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%~20%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.023 g、42.7%) を白色固体として得た。

30

【0225】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) δ 7.88 (dd, 1H, J=8.0, 1.2 Hz), 7.74 (dd, 1H, J=9.7, 1.1 Hz), 7.61–7.54 (m, 1H), 7.39 (dt, 3H, J=11.8, 4.2 Hz), 7.02–6.83 (m, 3H), 5.14–4.97 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.00 (d, 2H, J=56.0 Hz), 3.74–3.61 (m, 1H), 3.38–3.24 (m, 1H), 2.43–2.34 (m, 1H), 1.07 (d, 6H, J=25.4 Hz); LRMS (ES) m/z 473.3 (M<sup>+</sup>+1).

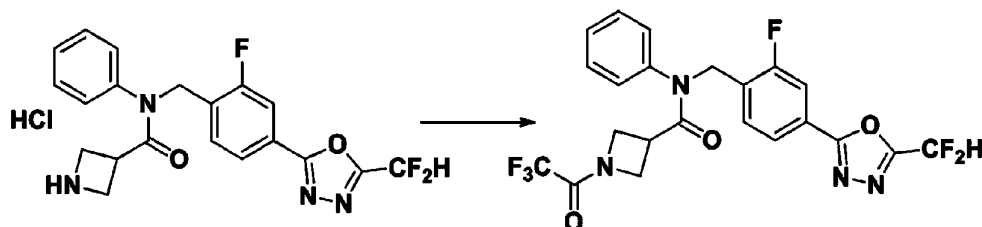
40

【0226】

実施例59: 化合物11244の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニル-1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)アゼチジン-3-カルボキサミド

50

## 【化 1 1 7】



実施例 53 のステップ 3 で製造された N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g, 0.114 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.039 mL, 0.228 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸無水物 (0.018 mL, 0.125 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub> plate, 20×20×1 mm; メタノール/ジクロロメタン=10%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.005 g, 8.8%) を白色固体として得た。

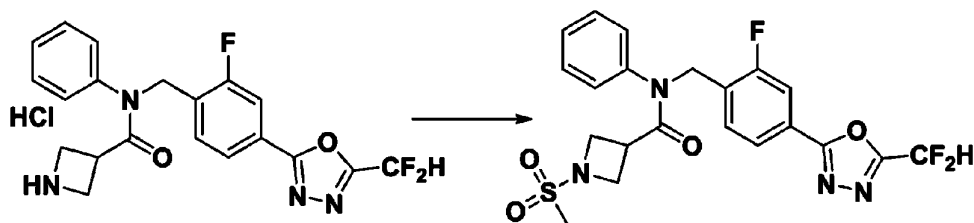
## 【0 2 2 7】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 700 MHz) δ 7.89 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.76 (d, 1H, J=9.6 Hz), 7.57 (dd, 1H, J=15.6, 8.0 Hz), 7.42 (d, 3H, J=3.2 Hz), 7.02–6.83 (m, 3H), 5.13–5.07 (m, 2H), 4.74–4.67 (m, 1H), 4.30–4.24 (m, 1H), 4.19 (t, 1H, J=9.1 Hz), 3.87 (t, 1H, J=9.8 Hz), 3.47 (dt, 1H, J=22.3, 7.9 Hz); LRMS (ES) m/z 499.1 (M<sup>+</sup>+1).

## 【0 2 2 8】

実施例 60: 化合物 11245 の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(メチルスルホニル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミド

## 【化 1 1 8】



実施例 53 のステップ 3 で製造された N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルアゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g, 0.114 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.040 mL, 0.228 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.010 mL, 0.125 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>, 4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%~20%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.013 g, 23.7%) を白色固体として得た。

## 【0 2 2 9】

10

20

30

40

50

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz)  $\delta$  7.88 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.75 (d, 1H,  $J=9.6$  Hz), 7.55 (dd, 1H,  $J=18.1, 10.7$  Hz), 7.40 (d, 3H,  $J=1.6$  Hz), 7.02–6.84 (m, 3H), 5.07 (d, 2H,  $J=14.4$  Hz), 4.14 (t, 2H,  $J=7.5$  Hz), 3.71 (t, 2H,  $J=8.3$  Hz), 3.39–3.32 (m, 1H), 2.91 (s, 3H); LRMS (ES)  $m/z$  481.2 ( $M^+ + 1$ ).

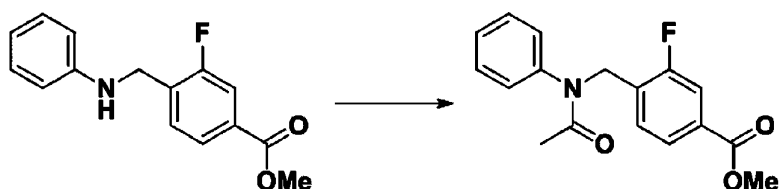
【0230】

実施例61：化合物11246の合成、N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルアセトアミド

10

[ステップ1] メチル3-フルオロ-4-((N-フェニルアセトアミド)メチル)ベンゾエートの合成

【化119】



メチル3-フルオロ-4-((フェニルアミノ)メチル)ベンゾエート (0.150 g、0.579 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.199 mL、1.157 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、塩化アセチル (0.045 mL、0.636 mmol) を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 ( $\text{SiO}_2$ 、4 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.158 g、90.6%) を無色オイルとして得た。

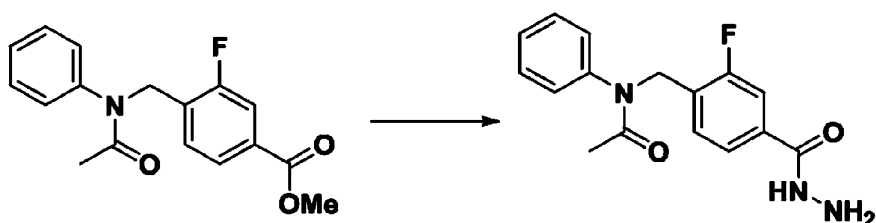
20

【0231】

[ステップ2] N-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-フェニルアセトアミドの合成

30

【化120】



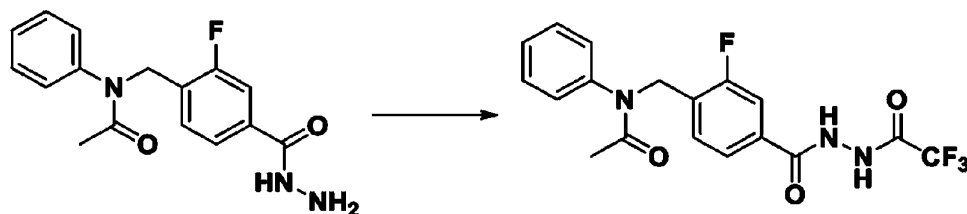
ステップ1で製造されたメチル3-フルオロ-4-((N-フェニルアセトアミド)メチル)ベンゾエート (0.158 g、0.524 mmol) と酸化窒素 (0.495 mL、10.487 mmol) を室温でエタノール (10 mL) に混ぜた混合物を5時間加熱還流した後、室温に下げ、反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した (0.150 g、94.9%、無色オイル)

40

【0232】

[ステップ3] N-(2-フルオロ-4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ベンジル)-N-フェニルアセトアミドの合成

## 【化 1 2 1】



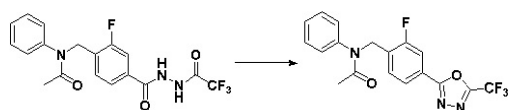
ステップ2で製造されたN-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-フェニルアセトアミド(0.075g、0.249mmol)とトリエチルアミン(0.069mL、0.498mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸無水物(0.042mL、0.299mmol)を加え、同じ温度で1時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した(0.090g、91.0%、無色オイル)。

10

## 【0 2 3 3】

[ステップ4] 化合物11246の合成

## 【化 1 2 2】



20

ステップ3で製造されたN-(2-フルオロ-4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ベンジル)-N-フェニルアセトアミド(0.090g、0.227mmol)と1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニルメタンイミダート(Burgess reagent、0.081g、0.340mmol)をジクロロメタン(10mL)に混合し、マイクロ波を照射して150℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ；酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.004g、4.7%)を無色オイルとして得た。

30

## 【0 2 3 4】

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.84(dd, 1H, J=8.0, 1.6Hz), 7.68(dd, 1H, J=9.7, 1.4Hz), 7.60(t, J=7.6Hz, 1H), 7.36-7.28(m, 3H), 7.05(dd, 2H, J=7.9, 1.4Hz), 5.03(s, 2H), 1.91(s, 3H); LRMS(ES) m/z 380.2(M<sup>+</sup>+1).

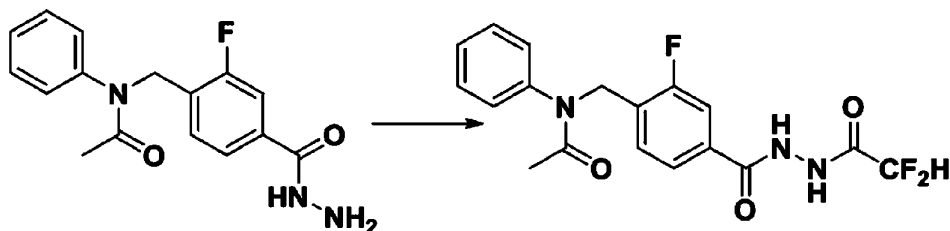
## 【0 2 3 5】

40

実施例62：化合物11247の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルアセトアミド

[ステップ1] N-(4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルアセトアミドの合成

## 【化 1 2 3】

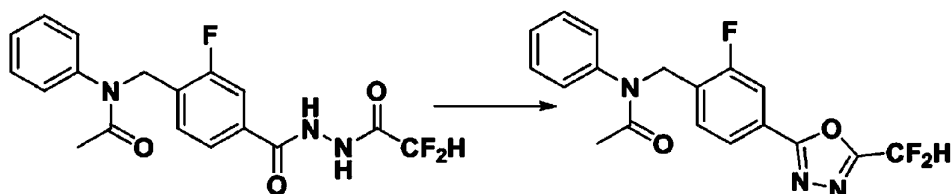


実施例 61 のステップ 2 で製造された N-（2-フルオロ-4-（ヒドラジンカルボニル）ベンジル）-N-フェニルアセトアミド（0.075 g、0.249 mmol）とトリエチルアミン（0.069 mL、0.498 mmol）を室温でジクロロメタン（10 mL）に溶かした溶液に、2,2-ジフルオロ酢酸無水物（0.032 mL、0.299 mmol）を加え、同じ温度で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した（0.093 g、98.5%、無色オイル）。

## 【0 2 3 6】

〔ステップ 2〕化合物 11247 の合成

## 【化 1 2 4】



ステップ 1 で製造された N-（4-（2-（2,2-ジフルオロアセチル）ヒドラジン-1-カルボニル）-2-フルオロベンジル）-N-フェニルアセトアミド（0.093 g、0.245 mmol）と 1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニルメタンイミダート（Burgess reagent、0.088 g、0.368 mmol）をジクロロメタン（10 mL）に混合し、マイクロ波を照射して 150℃で 30 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝0%～80%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.005 g、5.6%）を無色オイルとして得た。

## 【0 2 3 7】

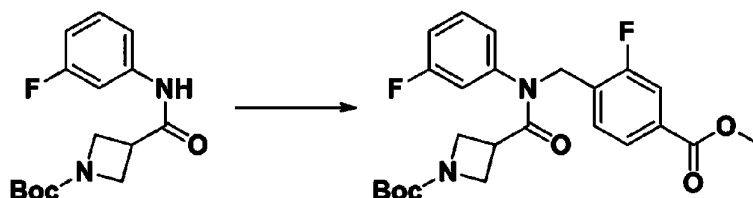
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.84 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=9.8, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.90 (t, J=48.6 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 1.93 (s, 3H); LRMS (ES) m/z 362.2 (M<sup>+</sup>+1).

## 【0 2 3 8】

実施例 63：化合物 11325 の合成、N-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-N-（3-フルオロフェニル）-1-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド

〔ステップ 1〕t-ブチル 3-（（2-フルオロ-4-（メトキシカルボニル）ベンジル）（3-フルオロフェニル）カルバモイル）アゼチジン-1-カルボキシレート の合成

## 【化 1 2 5】

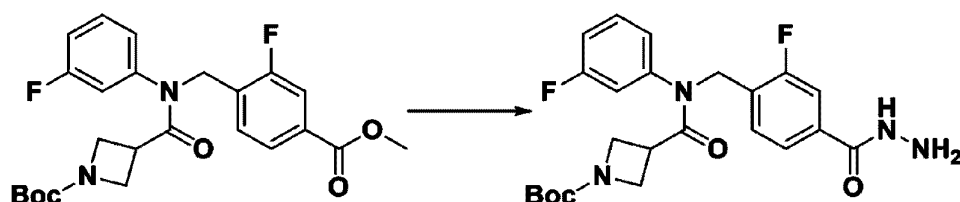


tert-ブチル 3-((3-フルオロフェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート (0.550 g, 1.869 mmol) をテトラヒドロフラン (80 mL) に溶かし、温度を 0℃ に保持しつつ、水素化ナトリウム (60.00%, 0.149 g, 3.737 mmol) を徐々に加えて 20 分間攪拌した後、メチル 4-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゾエート (0.508 g, 2.056 mmol) を加えて 50℃ で 12 時間さらに攪拌し、温度を室温に下げ、0℃ で反応混合物に水 (20 mL) を加えて 5 分間攪拌し、反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、80 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン = 5% ~ 50%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.700 g, 81.4%) を白色固体として得た。

## 【0 2 3 9】

[ステップ 2] tert-ブチル 3-((2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)(3-フルオロフェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

## 【化 1 2 6】



ステップ 1 で製造された tert-ブチル 3-((2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル)(3-フルオロフェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート (0.700 g, 1.520 mmol) とヒドラジンモノハイドレート (1.475 mL, 30.403 mmol) を室温でエタノール (50 mL) に混ぜた混合物を 12 時間加熱還流した後、室温に下げ、反応混合物を減圧下で溶媒を除去し、得られた濃縮物に水を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した (0.600 g, 85.7%、白色固体)。

## 【0 2 4 0】

[ステップ 3] tert-ブチル 3-((4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル)(3-フルオロフェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

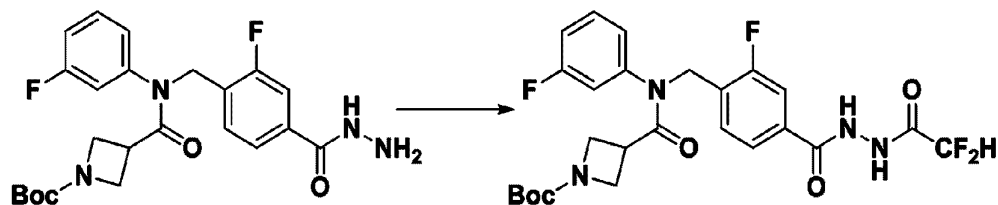
10

20

30

40

## 【化 1 2 7】



ステップ2で製造されたt-ブチル3-((2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)(3-フルオロフェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.600g、1.303mmol)とトリエチルアミン(0.218mL、1.564mmol)を室温でジクロロメタン(50mL)に溶かした溶液に、ジフルオロ酢酸無水物(0.178mL、1.433mmol)を加え、同じ温度で4時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した(0.600g、85.5%、無色オイル)。

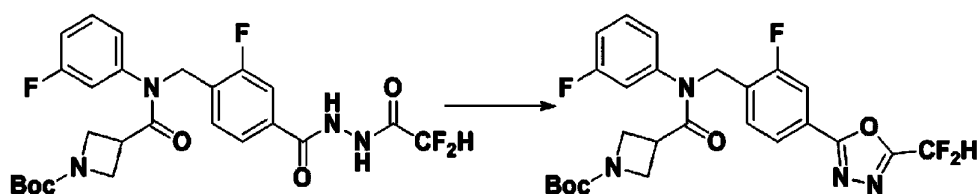
10

## 【0241】

[ステップ4] t-ブチル3-((4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)(3-フルオロフェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成

20

## 【化 1 2 8】



ステップ3で製造されたt-ブチル3-((4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル)(3-フルオロフェニル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.600g、1.114mmol)と1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタンイミダート(Burgess reagent、0.398g、1.671mmol)を室温でテトラヒドロフラン(15mL)に混ぜた混合物に、マイクロ波を照射して150℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、40gカートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=5%~30%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.500g、86.2%)を白色固体として得た。

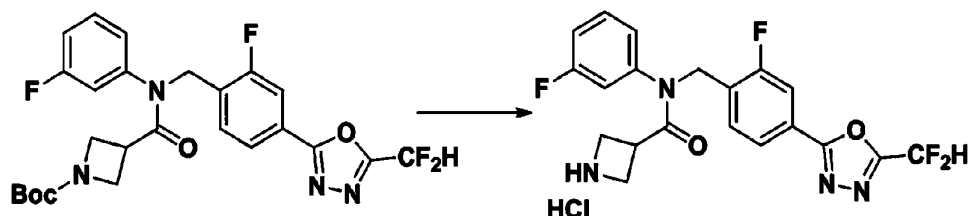
30

40

## 【0242】

[ステップ5] N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリドの合成

## 【化 1 2 9】

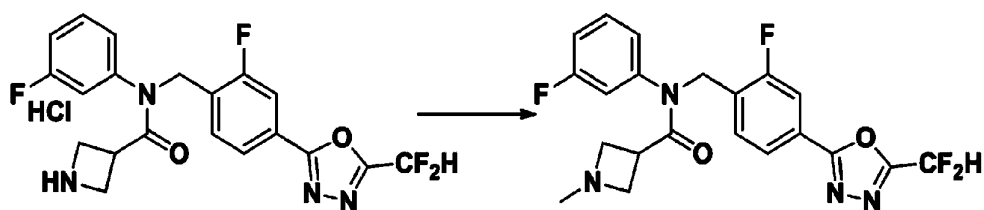


ステップ4で製造されたt-ブチル3-((4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)(3-フルオロフェニル)カルボモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.500g、0.961mmol)を室温でジクロロメタン(50mL)に溶かした溶液に、塩酸(4.00M solution in dioxane、1.201mL、4.803mmol)を加え、同じ温度で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物にジエチルエーテル(50mL)を注いで懸濁し、濾過して、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、表題化合物(0.430g、98.0%)を白色固体として得た。

## 【0243】

[ステップ6] 化合物11325の合成

## 【化 1 3 0】



ステップ5で製造されたN-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド(0.050g、0.109mmol)とホルムアルデヒド(37.00% solution in water、0.012mL、0.164mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(0.035g、0.164mmol)を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%~20%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.007g、14.7%)を無色オイルとして得た。

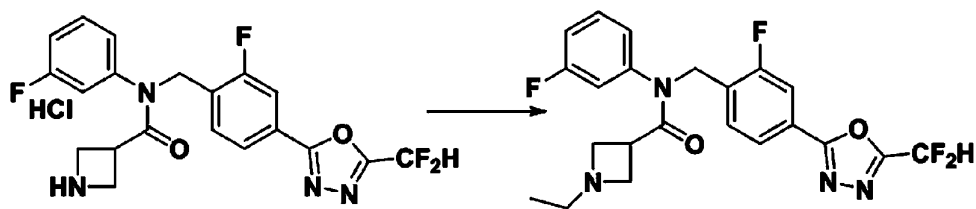
## 【0244】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87(dd, 1H, J=8.0, 1.6Hz), 7.74(dd, 1H, J=9.8, 1.5Hz), 7.53(t, 1H, J=7.6Hz), 7.34(td, 1H, J=8.2, 6.4Hz), 7.09(td, 1H, J=8.3, 2.3Hz), 6.93(dd, 1H, J=68.9, 34.4Hz), 6.76-6.66(m, 2H), 4.99(d, 2H, J=19.7Hz), 3.60(dd, 2H, J=18.8, 10.8Hz), 3.46(t, 2H, J=8.0Hz), 3.35(dt, 1H, J=16.2, 8.1Hz), 2.44(d, 3H, J=13.4Hz); LRMS(ES) m/z 435.2(M<sup>+</sup>+1).

## 【0245】

実施例64: 化合物11326の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-エチル-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド

【化 1 3 1】



実施例 63 のステップ 5 で製造された N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.109 mmol) とアセトアルデヒド (0.009 mL、0.164 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.035 g、0.164 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%~20%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.007 g、14.3%) を黄色オイルとして得た。

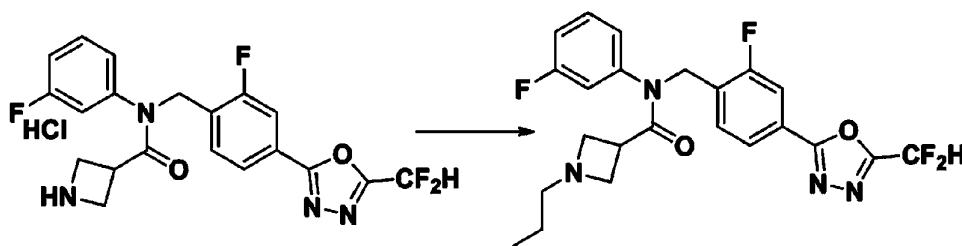
【0246】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (dd, 1H, J=8.0, 1.5 Hz), 7.73 (dd, 1H, J=9.8, 1.5 Hz), 7.54 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.33 (td, 1H, J=8.1, 6.4 Hz), 7.08 (td, 1H, J=8.3, 1.9 Hz), 6.93 (dd, 1H, J=69.2, 34.1 Hz), 6.78-6.69 (m, 2H), 4.99 (d, 2H, J=19.8 Hz), 3.50-3.18 (m, 5H), 2.59 (q, 2H, J=7.2 Hz), 0.96 (t, 3H, J=7.2 Hz); LRMS (ES) m/z 449.3 (M<sup>+</sup>+1).

【0247】

実施例 65: 化合物 11327 の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)-1-プロピルアゼチジン-3-カルボキサミド

【化 1 3 2】



実施例 63 のステップ 5 で製造された N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.109 mmol) とプロピオンアルデヒド (0.010 g、0.164 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.035 g、0.164 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%~20%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.017 g、33.6%) を無色オイルと

して得た。

【0248】

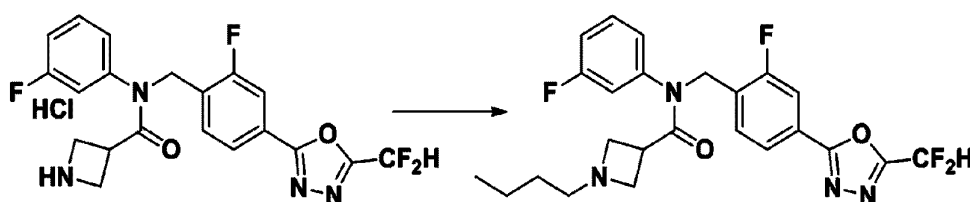
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (dd, 1H,  $J=8.0, 1.5$  Hz), 7.72 (dd, 1H,  $J=9.8, 1.5$  Hz), 7.51 (dd, 1H,  $J=15.7, 8.0$  Hz), 7.32 (tt, 1H,  $J=11.9, 5.9$  Hz), 7.07 (td, 1H,  $J=8.1, 2.1$  Hz), 6.90 (dd, 1H,  $J=58.6, 44.7$  Hz), 6.77–6.68 (m, 2H), 4.99 (d, 2H,  $J=16.3$  Hz), 3.61–3.47 (m, 2H), 3.47–3.31 (m, 3H), 2.57 (dd, 2H,  $J=18.4, 10.5$  Hz), 1.39 (dq, 2H,  $J=14.9, 7.4$  Hz), 0.90–0.81 (m, 3H); LRMS (ES)  $m/z$  463.2 ( $M^+ + 1$ ).

10

【0249】

実施例66：化合物11328の合成、1-ブチル-N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド

【化133】



20

実施例63のステップ5で製造されたN-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.109 mmol) とブチルアルデヒド (0.012 g、0.164 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.035 g、0.164 mmol) を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 ( $\text{SiO}_2$ 、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%~20%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.020 g、38.4%) を無色オイルとして得た。

30

【0250】

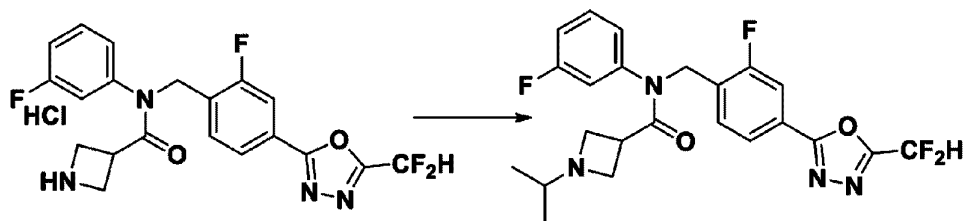
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (dd, 1H,  $J=8.0, 1.5$  Hz), 7.73 (dd, 1H,  $J=9.8, 1.5$  Hz), 7.51 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.34 (dt, 1H,  $J=14.2, 6.5$  Hz), 7.13–7.05 (m, 1H), 6.90 (dd, 1H,  $J=58.6, 44.7$  Hz), 6.77–6.64 (m, 2H), 4.99 (d, 2H,  $J=13.6$  Hz), 3.71–3.56 (m, 2H), 3.56–3.38 (m, 3H), 2.67 (dd, 2H,  $J=19.4, 11.4$  Hz), 1.42–1.21 (m, 4H), 0.92–0.79 (m, 3H); LRMS (ES)  $m/z$  477.3 ( $M^+ + 1$ ).

40

【0251】

実施例67：化合物11329の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)-1-イソプロピルアゼチジン-3-カルボキサミド

【化 1 3 4】



実施例 63 のステップ 5 で製造された N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.109 mmol) とアセトン (0.012 mL、0.164 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.035 g、0.164 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%~20%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.010 g、19.8%) を白色固体として得た。

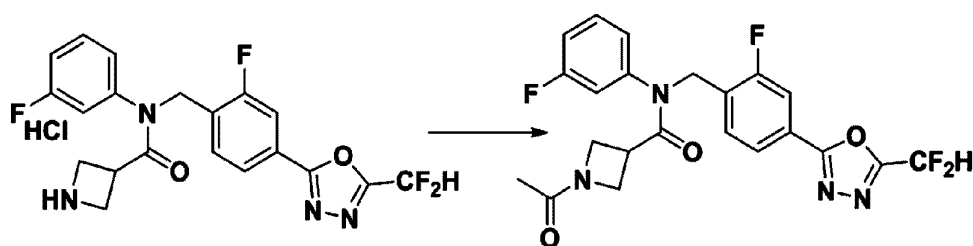
【0252】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (dd, 1H, J=8.0, 1.5 Hz), 7.73 (dd, 1H, J=9.8, 1.5 Hz), 7.54 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.33 (tt, 1H, J=12.4, 6.2 Hz), 7.07 (td, 1H, J=8.2, 2.0 Hz), 7.05-6.77 (m, 1H), 6.78-6.68 (m, 2H), 4.98 (d, 2H, J=19.6 Hz), 3.43 (s, 2H), 3.37-3.22 (m, 3H), 2.61-2.48 (m, 1H), 1.02-0.92 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 463.2 (M<sup>+</sup>+1).

【0253】

実施例 68: 化合物 11330 の合成、1-アセチル-N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド

【化 1 3 5】



実施例 63 のステップ 5 で製造された N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.109 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.038 mL、0.219 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、塩化アセチル (0.009 mL、0.120 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~90%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.016 g、31.6%) を無色オイルとして得た。

【0254】

10

20

30

40

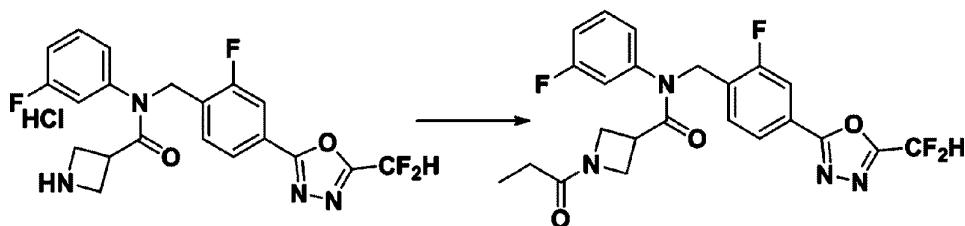
50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (dd, 1H,  $J=8.0, 1.6$  Hz), 7.74 (dd, 1H,  $J=9.8, 1.6$  Hz), 7.60–7.51 (m, 1H), 7.40–7.30 (m, 1H), 7.09 (td, 1H,  $J=8.2, 2.4$  Hz), 7.06–6.78 (m, 1H), 6.74 (dt, 2H,  $J=7.9, 6.8$  Hz), 5.02 (d, 2H,  $J=19.1$  Hz), 4.45 (s, 1H), 3.99 (d, 2H,  $J=33.8$  Hz), 3.79–3.68 (m, 1H), 3.31 (tt, 1H,  $J=8.8, 6.3$  Hz), 1.82 (s, 3H); LRMS (ES)  $m/z$  463.2 ( $M^+ + 1$ ).

【0255】

実施例69：化合物11331の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)-1-プロピオニルアゼチジン-3-カルボキサミド

【化136】



実施例63のステップ5で製造されたN-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド(0.050g、0.109mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.038mL、0.219mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液に、塩化プロピオニル(0.011mL、0.120mmol)を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法( $\text{SiO}_2$ 、4gカートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン=0%~90%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.018g、34.5%)を白色固体として得た。

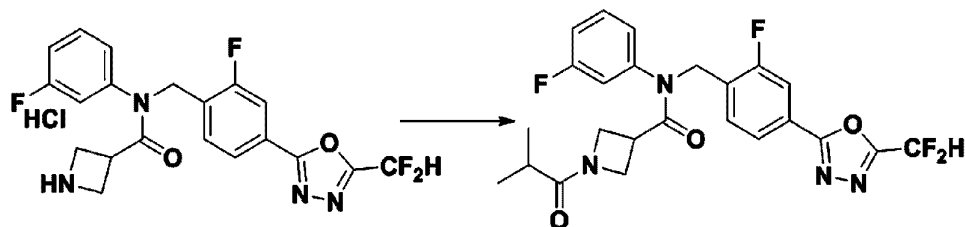
【0256】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (dd, 1H,  $J=8.0, 1.5$  Hz), 7.73 (dd, 1H,  $J=9.8, 1.4$  Hz), 7.54 (dd, 1H,  $J=16.0, 8.3$  Hz), 7.35 (dd, 1H,  $J=14.4, 8.1$  Hz), 7.13–7.05 (m, 1H), 7.05–6.77 (m, 1H), 6.74 (dd, 2H,  $J=7.5, 5.3$  Hz), 5.07–4.99 (m, 2H), 4.35 (dd, 1H,  $J=24.2, 19.7$  Hz), 4.14–3.79 (m, 2H), 3.79–3.65 (m, 1H), 3.32 (tt, 1H,  $J=8.9, 6.4$  Hz), 2.11–1.94 (m, 2H), 1.08 (dd, 3H,  $J=10.0, 5.1$  Hz); LRMS (ES)  $m/z$  477.3 ( $M^+ + 1$ ).

【0257】

実施例70：化合物11332の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)-1-イソブチリルアゼチジン-3-カルボキサミド

【化 1 3 7】



実施例 63 のステップ 5 で製造された N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.109 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.038 mL、0.219 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、塩化イソブチリル (0.013 mL、0.120 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~90%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.021 g、39.1%) を無色オイルとして得た。

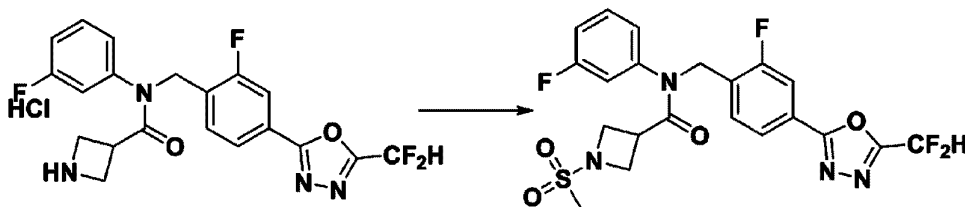
【0 2 5 8】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (dd, 1H, J=8.0, 1.4 Hz), 7.72 (dt, 1H, J=15.7, 7.8 Hz), 7.54 (dd, 1H, J=15.6, 8.0 Hz), 7.36 (dd, 1H, J=8.3, 6.3 Hz), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.05-6.78 (m, 1H), 6.78-6.68 (m, 2H), 5.02 (d, 2H, J=19.0 Hz), 4.47 (s, 1H), 4.07-3.62 (m, 3H), 3.38-3.25 (m, 1H), 2.48-2.30 (m, 1H), 1.11-0.95 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 491.2 (M<sup>+</sup>+1)。

【0 2 5 9】

実施例 71: 化合物 11333 の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)-1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-カルボキサミド

【化 1 3 8】



実施例 63 のステップ 5 で製造された N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.109 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.038 mL、0.219 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.009 mL、0.120 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~90%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.012 g、22.0%) を白色固体とし

て得た。

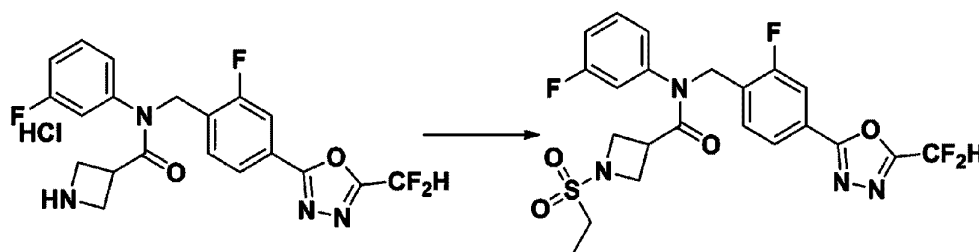
【0260】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (dd, 1H,  $J=8.0, 1.5$  Hz), 7.74 (dd, 1H,  $J=9.8, 1.4$  Hz), 7.52 (dd, 1H,  $J=15.1, 7.5$  Hz), 7.36 (dd, 1H,  $J=11.1, 5.0$  Hz), 7.14–7.07 (m, 1H), 7.05–6.78 (m, 1H), 6.78–6.69 (m, 2H), 5.08–4.98 (m, 2H), 4.16–4.07 (m, 2H), 3.77–3.68 (m, 2H), 3.41–3.28 (m, 1H), 2.89 (d, 3H,  $J=5.3$  Hz); LRMS (ES)  $m/z$  499.2 ( $M^++1$ ).

【0261】

実施例72：化合物11334の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(エチルスルホニル)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド

【化139】



実施例63のステップ5で製造されたN-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (0.050 g、0.109 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.038 mL、0.219 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、エタンスルホニルクロリド (0.015 g、0.120 mmol) を加え、同じ温度で1時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 ( $\text{SiO}_2$ 、4 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~90%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.020 g、35.7%) を無色オイルとして得た。

【0262】

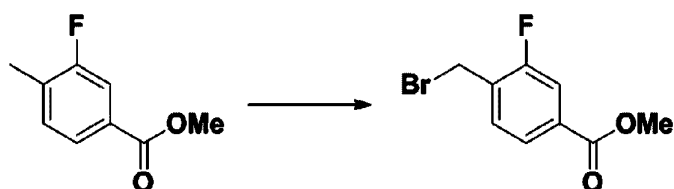
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (dd, 1H,  $J=8.0, 1.6$  Hz), 7.79–7.70 (m, 1H), 7.56 (dd, 1H,  $J=15.7, 8.1$  Hz), 7.35 (td, 1H,  $J=8.1, 6.4$  Hz), 7.10 (td, 1H,  $J=8.1, 2.1$  Hz), 7.07–6.78 (m, 1H), 6.78–6.70 (m, 2H), 5.10–4.98 (m, 2H), 4.22–4.10 (m, 2H), 3.74–3.61 (m, 2H), 3.41–3.30 (m, 1H), 3.00–2.90 (m, 2H), 1.34 (q, 3H,  $J=7.4$  Hz); LRMS (ES)  $m/z$  513.2 ( $M^++1$ ).

【0263】

実施例73：化合物11339の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド

[ステップ1] メチル4-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゾエートの合成

## 【化 1 4 0】



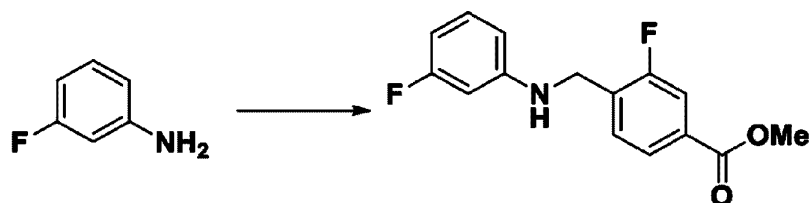
メチル 3-フルオロ-4-メチルベンゾエート (8.500 g、50.544 mmol)、1-ブロモピロリジン-2,5-オン (NBS、9.446 g、53.071 mmol)、そしてアゾビスイソブチロニトリル (AIBN、0.415 g、2.527 mmol) を室温でジクロロメタン (150 mL) に混ぜた混合物を 18 時間加熱還流した後、室温に下げ、反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、40 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン = 0% ~ 50%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (7.600 g、60.9%) を白色固体として得た。

10

## 【0 2 6 4】

〔ステップ 2〕メチル 3-フルオロ-4-((3-フルオロフェニル)アミノ)メチル)ベンゾエートの合成

## 【化 1 4 1】



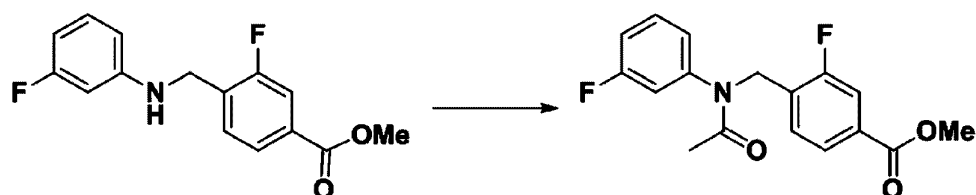
3-フルオロアニリン (1.000 g、8.999 mmol)、ステップ 1 で製造されたメチル 4-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゾエート (2.446 g、9.899 mmol)、そして N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.102 mL、17.999 mmol) を室温でアセトニトリル (50 mL) に溶かした溶液を、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、24 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン = 0% ~ 80%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (2.170 g、87.0%) を無色オイルとして得た。

30

## 【0 2 6 5】

〔ステップ 3〕メチル 3-フルオロ-4-((N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド)メチル)ベンゾエートの合成

## 【化 1 4 2】



40

ステップ 2 で製造されたメチル 3-フルオロ-4-((3-フルオロフェニル)アミノ)メチル)ベンゾエート (0.200 g、0.721 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.251 mL、1.443 mmol) を室温でジクロロメタン (1

50

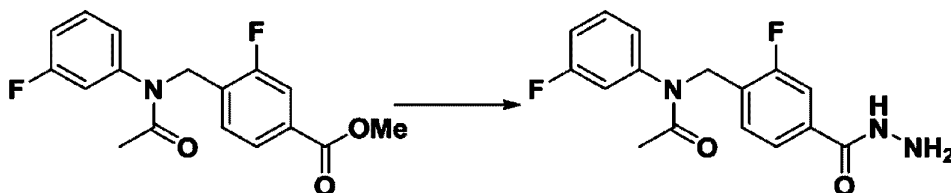
0 mL) に溶かした溶液に、塩化アセチル (0.061 mL、0.866 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、12 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.210 g、91.2%) を黄色オイルとして得た。

【0266】

[ステップ4] N-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミドの合成

【化143】

10



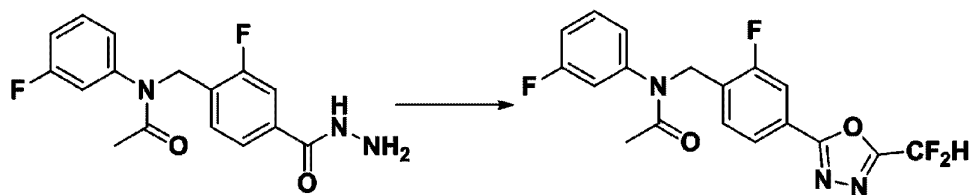
ステップ3で製造されたメチル3-フルオロ-4-((N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド)メチル)ベンゾエート (0.210 g、0.658 mmol) とヒドラジンハイドレート (0.658 g、13.153 mmol) を室温でエタノール (10 mL) に混ぜた混合物を 18 時間加熱還流した後、室温に下げ、反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した (0.187 g、89.0%、白色泡状固体)。

20

【0267】

[ステップ5] 化合物11339の合成

【化144】



30

ステップ4で製造されたN-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)アセトアミド (0.090 g、0.282 mmol) とトリエチルアミン (0.079 mL、0.564 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に2,2-ジフルオロ酢酸無水物 (0.037 mL、0.338 mmol) を加え、同じ温度で1時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.071 g、66.4%) を無色オイルとして得た。

40

【0268】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (dt, 1H, J=13.6, 6.8 Hz), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.63-7.52 (m, 1H), 7.32 (tt, 1H, J=12.0, 6.0 Hz), 7.10-7.01 (m, 1H), 6.94-6.75 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 1.95 (s, 3H); LR MS (ES) m/z 380.2 (M<sup>+</sup>+1).

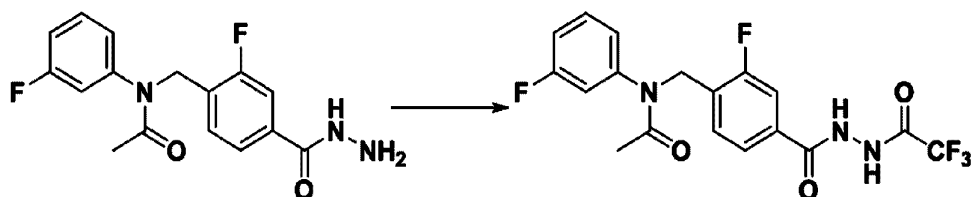
【0269】

50

実施例 74：化合物 11340 の合成、N-（2-フルオロ-4-（5-（トリフルオロメチル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）ベンジル）-N-（3-フルオロフェニル）アセトアミド

〔ステップ 1〕 N-（2-フルオロ-4-（2-（2, 2, 2-トリフルオロアセチル）ヒドラジン-1-カルボニル）ベンジル）-N-（3-フルオロフェニル）アセトアミドの合成

【化 145】



10

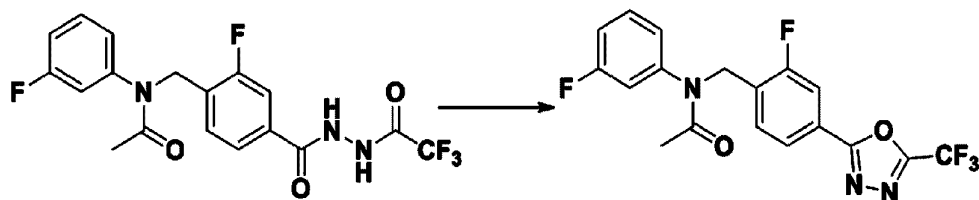
実施例 73 のステップ 4 で製造された N-（2-フルオロ-4-（ヒドラジンカルボニル）ベンジル）-N-（3-フルオロフェニル）アセトアミド（0.090 g、0.282 mmol）とトリエチルアミン（0.079 mL、0.564 mmol）を室温でジクロロメタン（10 mL）に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸無水物（0.048 mL、0.338 mmol）を加え、同じ温度で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した（0.112 g、95.7%、黄色オイル）。

20

【0270】

〔ステップ 2〕 化合物 11340 の合成

【化 146】



30

ステップ 1 で製造された N-（2-フルオロ-4-（2-（2, 2, 2-トリフルオロアセチル）ヒドラジン-1-カルボニル）ベンジル）-N-（3-フルオロフェニル）アセトアミド（0.120 g、0.289 mmol）と 1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニルメタンイミダート（Burgess reagent、0.103 g、0.433 mmol）をテトラヒドロフラン（10 mL）に混合し、マイクロ波を照射して室温で 1 時間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO<sub>2</sub>、12 g カートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝0%～80%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.029 g、25.3%）を無色オイルとして得た。

40

【0271】

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 7.87（dd, 1H, J=8.0, 1.4 Hz），7.73（d, 1H, J=9.7 Hz），7.61（t, 1H, J=7.6 Hz），7.34（td, 1H, J=8.1, 6.5 Hz），7.05（td, 1H, J=8.3, 2.1 Hz），6.84（dd, 2H, J=22.0, 8.5 Hz），5.03（s, 2H），1.95（s, 3H）；LRMS（ES）m/z 398.1（M<sup>+</sup>+1）。

【0272】

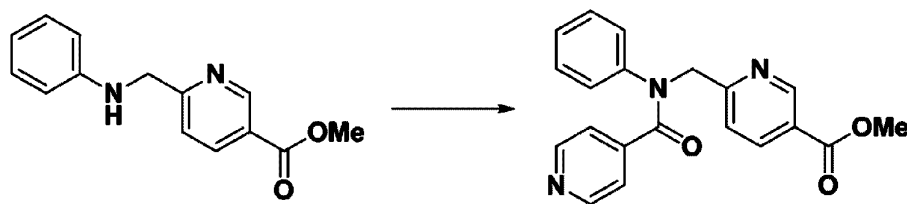
実施例 75：化合物 11341 の合成、N-（（5-（5-（ジフルオロメチル）-1

50

, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) ピリジン-2-イル) メチル) -N-フェニル  
イソニコチンアミド

【ステップ1】メチル6-((N-フェニルイソニコチンアミド)メチル)ニコチネー  
トの合成

【化147】



10

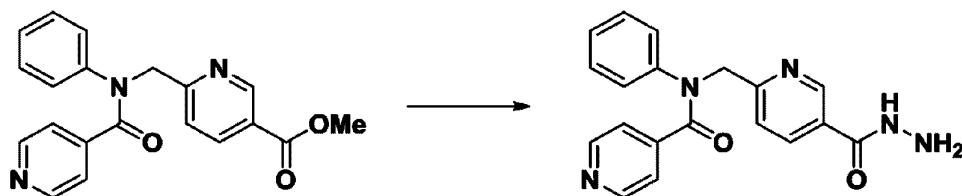
メチル6-((フェニルアミノ)メチル)ニコチネート(0.050g、0.206mmol)とトリエチルアミン(0.058mL、0.413mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液に、イソニコチノイルクロリドヒドロクロリド(0.044g、0.248mmol)を加え、同じ温度で1時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.071g、99.0%)を無色オイルとして得た。

20

【0273】

【ステップ2】N-((5-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)-N-フェニルイソニコチンアミドの合成

【化148】



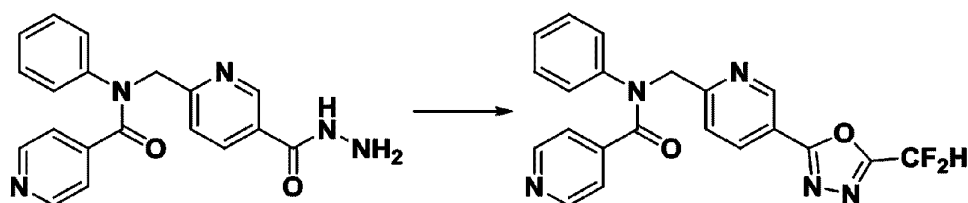
30

ステップ1で製造されたメチル6-((N-フェニルイソニコチンアミド)メチル)ニコチネート(0.071g、0.204mmol)とヒドラジンハイドレート(0.199mL、4.088mmol)を90℃でエタノール(10mL)に溶かした溶液を、同じ温度で1時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した(0.070g、98.6%、無色オイル)。

【0274】

【ステップ3】化合物11341の合成

【化149】



40

ステップ2で製造されたN-((5-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)-N-フェニルイソニコチンアミド(0.070g、0.202mmol)とト

50

リエチルアミン（0.056 mL、0.403 mmol）を室温でジクロロメタン（10 mL）に溶かした溶液に、2,2-ジフルオロ酢酸無水物（0.028 mL、0.262 mmol）を加え、同じ温度で1時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO<sub>2</sub>、12 g カートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝0%～100%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.045 g、54.8%）を無色オイルとして得た。

【0275】

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 9.29（d, 1H, J = 1.7 Hz）, 8.47（d, 2H, J = 5.3 Hz）, 8.38（dd, 1H, J = 8.2, 2.2 Hz）, 7.63（d, 1H, J = 8.2 Hz）, 7.25–7.16（m, 5H）, 7.16–7.09（m, 2H）, 7.09–6.79（m, 1H）, 5.28（d, 2H, J = 21.7 Hz）; LRMS（ES）m/z 408.3（M<sup>+</sup>+1）.

10

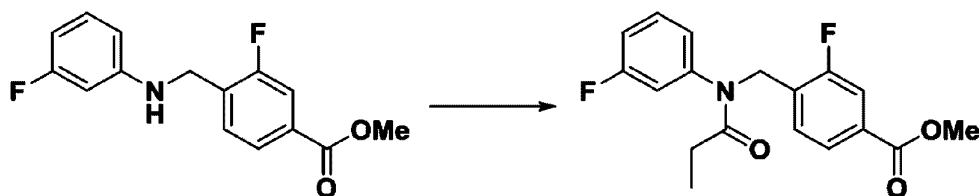
【0276】

実施例76：化合物11356の合成、N-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-N-（3-フルオロフェニル）プロピオンアミド

〔ステップ1〕メチル3-フルオロ-4-（（N-（3-フルオロフェニル）プロピオンアミド）メチル）ベンゾエートの合成

【化150】

20



実施例73のステップ2で製造されたメチル3-フルオロ-4-（（（3-フルオロフェニル）アミノ）メチル）ベンゾエート（0.100 g、0.361 mmol）とN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.126 mL、0.721 mmol）を室温でジクロロメタン（10 mL）に溶かした溶液に、塩化プロピオンル（0.041 mL、0.469 mmol）を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝0%～50%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.100 g、83.2%）を無色オイルとして得た。

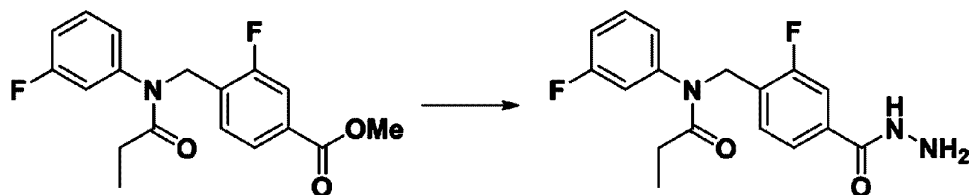
30

【0277】

〔ステップ2〕N-（2-フルオロ-4-（ヒドラジンカルボニル）ベンジル）-N-（3-フルオロフェニル）プロピオンアミドの合成

【化151】

40



ステップ1で製造されたメチル3-フルオロ-4-（（N-（3-フルオロフェニル）プロピオンアミド）メチル）ベンゾエート（0.100 g、0.300 mmol）とヒドラジンモノハイドレート（0.292 mL、6.000 mmol）を室温でエタノール（

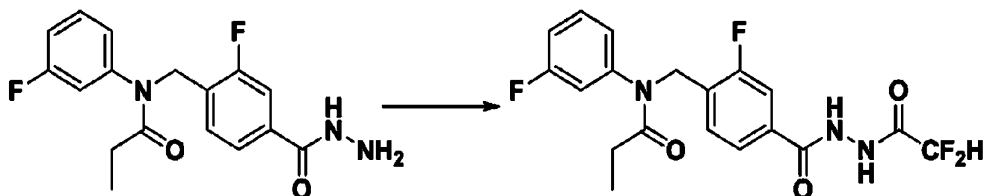
50

6 mL) に混ぜた混合物を 18 時間加熱還流した後、室温に下げ、反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した (0.098 g、98.0%、無色オイル)。

【0278】

[ステップ3] N-(4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)プロピオンアミドの合成

【化152】



10

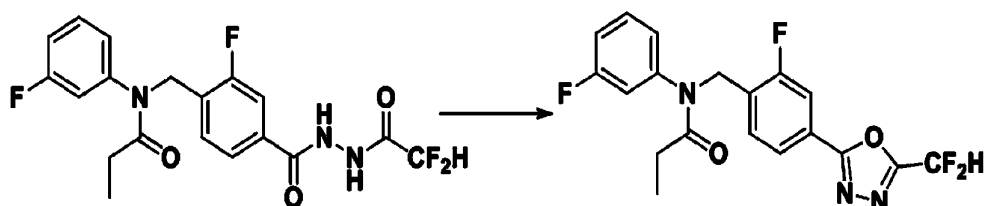
ステップ2で製造されたN-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)プロピオンアミド (0.098 g、0.294 mmol) とトリエチルアミン (0.082 mL、0.588 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、2,2-ジフルオロ酢酸無水物 (0.038 mL、0.353 mmol) を加え、同じ温度で2時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した (0.120 g、99.2%、無色オイル)。

20

【0279】

[ステップ4] 化合物 11356 の合成

【化153】



30

ステップ3で製造されたN-(4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)プロピオンアミド (0.120 g、0.292 mmol) と1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニルメタンイミダート (Burgess reagent、0.104 g、0.438 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に混合し、マイクロ波を照射して150℃で1時間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~50%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.018 g、15.7%) を無色オイルとして得た。

40

【0280】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.29 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.47 (d, 2H, J=5.3 Hz), 8.38 (dd, 1H, J=8.2, 2.2 Hz), 7.63 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.25-7.16 (m, 5H), 7.16-7.09 (m, 2H), 7.09-6.79 (m, 1H), 5.28 (d, 2H, J=21.7 Hz); LRMS (ES) m/z 408.3 (M<sup>+</sup>+1).

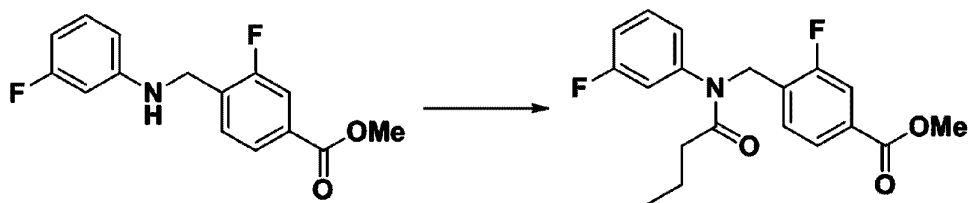
【0281】

50

実施例 77：化合物 11357 の合成、N-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-N-（3-フルオロフェニル）ブチルアミド

〔ステップ 1〕メチル 3-フルオロ-4-（（N-（3-フルオロフェニル）ブチルアミド）メチル）ベンゾエートの合成

【化 154】



10

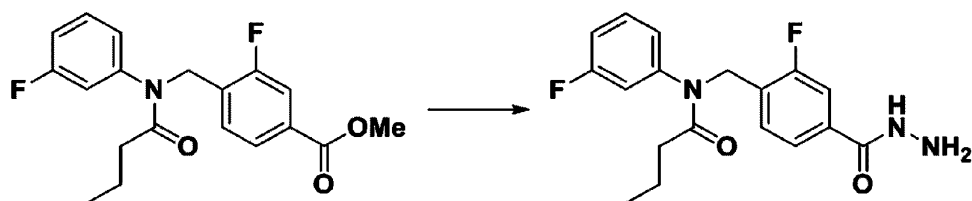
実施例 73 のステップ 2 で製造されたメチル 3-フルオロ-4-（（（3-フルオロフェニル）アミノ）メチル）ベンゾエート（0.100 g、0.361 mmol）と N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.126 mL、0.721 mmol）を室温でジクロロメタン（10 mL）に溶かした溶液に、塩化ブチリル（0.049 mL、0.469 mmol）を加え、同じ温度で 18 時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝0%～50%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.103 g、82.2%）を無色オイルとして得た。

20

【0282】

〔ステップ 2〕N-（2-フルオロ-4-（ヒドラジンカルボニル）ベンジル）-N-（3-フルオロフェニル）ブチルアミドの合成

【化 155】



30

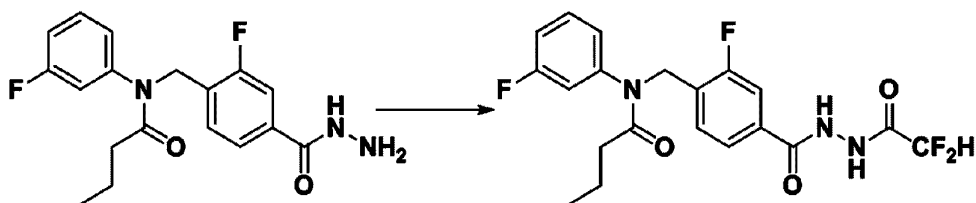
ステップ 1 で製造されたメチル 3-フルオロ-4-（（N-（3-フルオロフェニル）ブチルアミド）メチル）ベンゾエート（0.103 g、0.297 mmol）とヒドラジンモノハイドレート（0.288 mL、5.930 mmol）を室温でエタノール（6 mL）に混ぜた混合物を 18 時間加熱還流した後、室温に下げ、反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した（0.100 g、97.1%、無色オイル）。

【0283】

〔ステップ 3〕N-（4-（2-（2,2-ジフルオロアセチル）ヒドラジン-1-カルボニル）-2-フルオロベンジル）-N-（3-フルオロフェニル）ブチルアミドの合成

40

## 【化 1 5 6】

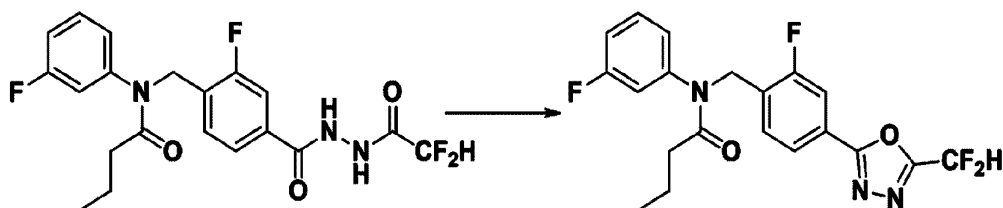


ステップ2で製造されたN-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)ブチルアミド(0.100g、0.288mmol)とトリエチルアミン(0.080mL、0.576mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液に、2,2-ジフルオロ酢酸無水物(0.038mL、0.345mmol)を加え、同じ温度で2時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した(0.120g、98.0%、無色オイル)。

## 【0284】

[ステップ4] 化合物11357の合成

## 【化 1 5 7】



ステップ3で製造されたN-(4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)ブチルアミド(0.120g、0.282mmol)と1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタンイミダート(Burgess reagent、0.101g、0.423mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に混合し、マイクロ波を照射して150℃で1時間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~50%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.012g、10.4%)を無色オイルとして得た。

## 【0285】

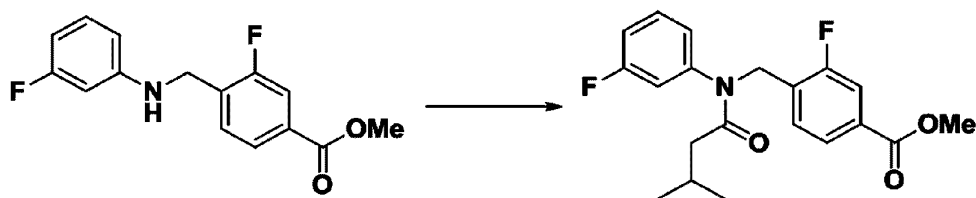
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87(dd, 1H, J=8.1, 1.7Hz), 7.72(dd, 1H, J=9.8, 1.7Hz), 7.59(t, 1H, J=7.6Hz), 7.33(td, 1H, J=8.1, 6.3Hz), 7.11-7.01(m, 1H), 6.93-6.75(m, 3H), 5.02(s, 2H), 2.10(t, 2H, J=7.4Hz), 1.64(h, 2H, J=7.4Hz), 0.86(t, 3H, J=7.4Hz); LRMS(ES) m/z 408.2(M<sup>+</sup>+1).

## 【0286】

実施例78: 化合物11358の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)-3-メチルブタンアミド

[ステップ1] メチル3-フルオロ-4-((N-(3-フルオロフェニル)-3-メチルブタンアミド)メチル)ベンゾエートの合成

## 【化 1 5 8】

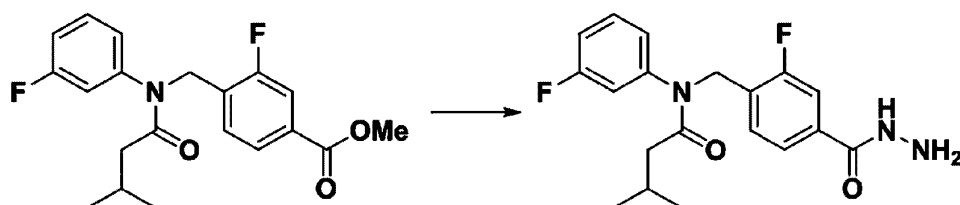


実施例 73 のステップ 2 で製造されたメチル 3-フルオロ-4-((3-フルオロフェニル)アミノ)メチル)ベンゾエート (0.100 g、0.361 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.126 mL、0.721 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、3-メチルブタンイルクロリド (0.057 mL、0.469 mmol) を加え、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~50%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.115 g、88.2%) を無色オイルとして得た。

## 【0287】

[ステップ 2] N-((2-フルオロ-4-((ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)-3-メチルブタンアミド)の合成

## 【化 1 5 9】

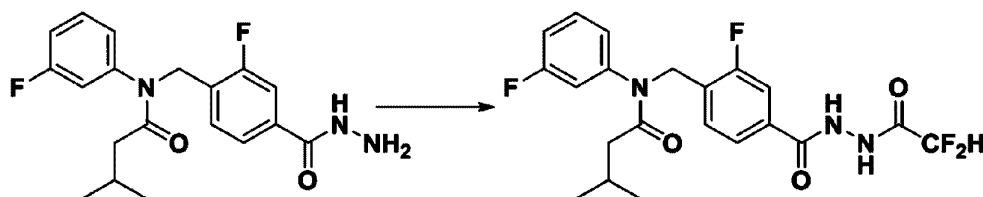


ステップ 1 で製造されたメチル 3-フルオロ-4-((N-(3-フルオロフェニル)-3-メチルブタンアミド)メチル)ベンゾエート (0.115 g、0.318 mmol) とヒドラジンモノハイドレート (0.309 mL、6.364 mmol) を室温でエタノール (6 mL) に混ぜた混合物を 18 時間加熱還流した後、室温に下げ、反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した (0.105 g、91.3%、無色オイル)。

## 【0288】

[ステップ 3] N-((4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)-3-メチルブタンアミドの合成

## 【化 1 6 0】



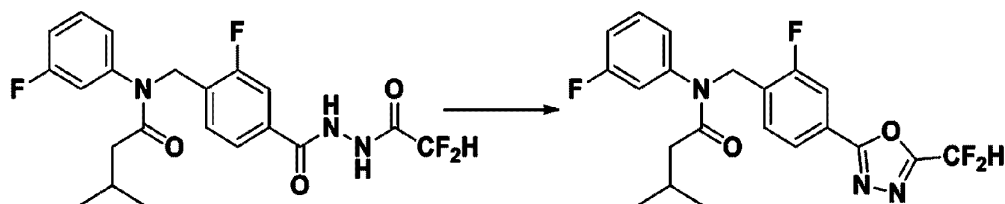
ステップ 2 で製造された N-((2-フルオロ-4-((ヒドラジンカルボニル)ベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)-3-メチルブタンアミド (0.105 g、0.291 mmol) とトリエチルアミン (0.081 mL、0.581 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、2,2-ジフルオロ酢酸無水物 (0.038

mL、0.349 mmol)を加え、同じ温度で2時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した(0.122 g、95.6%、無色オイル)。

【0289】

[ステップ4] 化合物11358の合成

【化161】



10

ステップ3で製造されたN-(4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル)-N-(3-フルオロフェニル)-3-メチルブタンアミド(0.140 g、0.319 mmol)と1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタンイミダート(Burgess reagent、0.114 g、0.478 mmol)をテトラヒドロフラン(10 mL)に混合し、マイクロ波を照射して150℃で1時間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4 gカートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~50%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.011 g、8.2%)を無色オイルとして得た。

20

【0290】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (dd, 1H, J=8.0, 1.7 Hz), 7.72 (dd, 1H, J=9.8, 1.7 Hz), 7.60 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.33 (td, 1H, J=8.1, 6.3 Hz), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.93-6.74 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 2.18 (dq, 1H, J=13.5, 6.7 Hz), 2.01 (d, 2H, J=7.0 Hz), 0.87 (d, 6H, J=6.6 Hz); LRMS (ES) m/z 422.3 (M<sup>+</sup>+1).

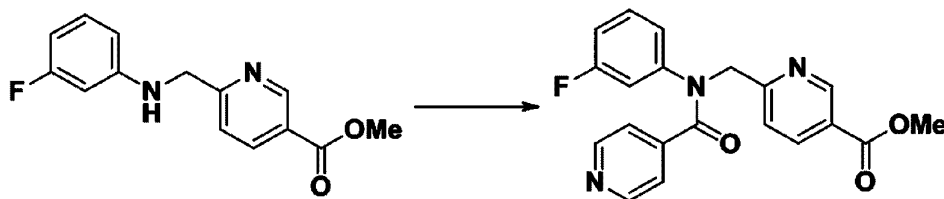
30

【0291】

実施例79: 化合物11359の合成、N-(3-フルオロフェニル)-N-((5-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)イソニコチンアミド

[ステップ1] メチル6-((N-(3-フルオロフェニル)イソニコチンアミド)メチル)ニコチネートの合成

【化162】



40

メチル6-((3-フルオロフェニル)アミノ)メチル)ニコチネート(0.200 g、0.768 mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.268 mL、1.537 mmol)を室温でジクロロメタン(10 mL)に溶かした溶液に、イソニコチ

50

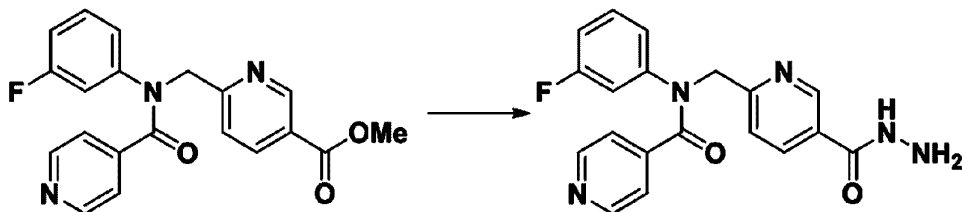
ノイルクロリドヒドロクロリド (0.178 g、0.999 mmol) を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、12 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~100%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.277 g、98.7%) を無色オイルとして得た。

【0292】

[ステップ2] N-(3-フルオロフェニル)-N-((5-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)イソニコチンアミドの合成

【化163】

10



ステップ1で製造されたメチル6-((N-(3-フルオロフェニル)イソニコチンアミド)メチル)ニコチネート (0.277 g、0.758 mmol) とヒドラジンモノハイドレート (0.737 mL、15.163 mmol) をエタノール (10 mL) に混合し、マイクロ波を照射して120℃で1時間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した (0.220 g、79.4%、白色泡状固体)。

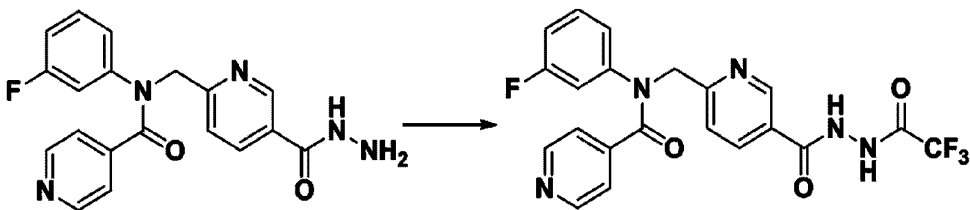
20

【0293】

[ステップ3] N-(3-フルオロフェニル)-N-((5-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)イソニコチンアミドの合成

【化164】

30



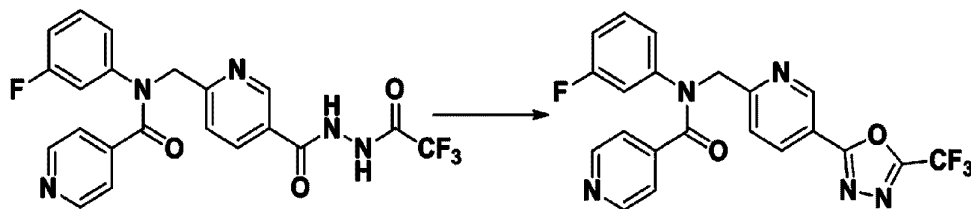
ステップ2で製造されたN-(3-フルオロフェニル)-N-((5-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)イソニコチンアミド (0.100 g、0.274 mmol) とトリエチルアミン (0.076 mL、0.547 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸無水物 (0.050 mL、0.356 mmol) を加え、同じ温度で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した (0.121 g、95.8%、無色オイル)。

40

【0294】

[ステップ4] 化合物11359の合成

## 【化 1 6 5】



ステップ3で製造されたN-(3-フルオロフェニル)-N-((5-((2-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)イソニコチンアミド(0.130g、0.282mmol)と1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタンイミダート(Burgess reagent、0.101g、0.423mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に混合し、マイクロ波を照射して150℃で30分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~100%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.024g、19.2%)を黄色オイルとして得た。

## 【0295】

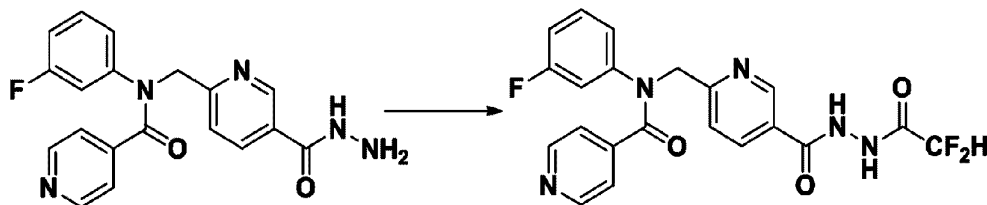
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.37-9.26(m, 1H), 8.61-8.48(m, 2H), 8.40(dd, 1H, J=8.2, 2.2Hz), 7.63(d, 1H, J=8.2Hz), 7.32-7.27(m, 2H), 7.18(td, 1H, J=8.2, 6.2Hz), 7.02(dt, 1H, J=9.4, 2.3Hz), 6.96-6.87(m, 2H), 5.28(s, 2H); LRMS(ES) m/z 444.3(M<sup>+</sup>+1).

## 【0296】

実施例80: 化合物11360の合成、N-((5-((5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-N-(3-フルオロフェニル)イソニコチンアミド

[ステップ1] N-((5-((2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)-N-(3-フルオロフェニル)イソニコチンアミドの合成

## 【化 1 6 6】



実施例79のステップ2で製造されたN-(3-フルオロフェニル)-N-((5-((2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)イソニコチンアミド(0.120g、0.328mmol)とトリエチルアミン(0.092mL、0.657mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液に、2,2-ジフルオロ酢酸無水物(0.046mL、0.427mmol)を加え、同じ温度で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した(0.140g、96.1%、無色オイル)。

## 【0297】

[ステップ2] 化合物11360の合成

10

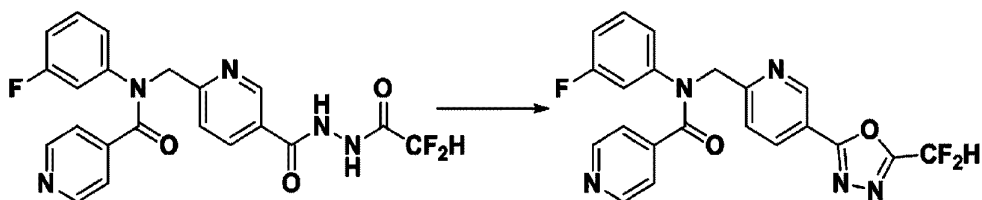
20

30

40

50

【化 1 6 7】



ステップ1で製造されたN-((5-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)-N-(3-フルオロフェニル)イソニコチンアミド(0.140g、0.316mmol)と1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタンイミダート(Burgess reagent、0.113g、0.474mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に混合し、マイクロ波を照射して150℃で1時間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、12gカートリッジ;酢酸エチル/ヘキサン=0%~100%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.021g、15.6%)を褐色オイルとして得た。

【0298】

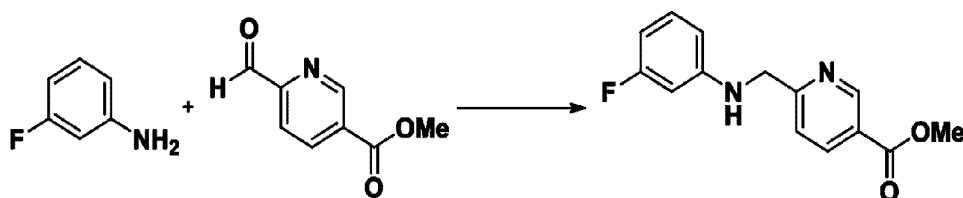
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.35-9.24(m, 1H), 8.57-8.48(m, 2H), 8.40(dd, 1H, J=8.2, 2.2Hz), 7.62(d, 1H, J=8.2Hz), 7.24(d, 2H, J=1.5Hz), 7.18(td, 1H, J=8.2, 6.3Hz), 7.08-6.98(m, 1H), 6.95-6.80(m, 3H), 5.27(s, 2H); LRMS(ES) m/z 426.3(M<sup>+</sup>+1).

【0299】

実施例81: 化合物11376の合成、N-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-N-(3-フルオロフェニル)ニコチンアミド

[ステップ1] メチル6-((3-フルオロフェニル)アミノ)メチルニコチネートの合成

【化 1 6 8】

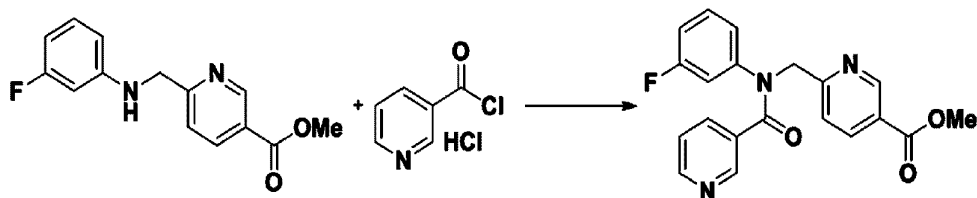


3-フルオロアニリン(1.500g、13.499mmol)とメチル6-ホルミルニコチネート(2.452g、14.849mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(4.291g、20.248mmol)を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、40gカートリッジ;酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%)で精製及び濃縮し、表題化合物(2.830g、80.5%)を黄色固体として得た。

【0300】

[ステップ2] メチル6-((N-(3-フルオロフェニル)ニコチンアミド)メチル)ニコチネートの合成

## 【化 1 6 9】

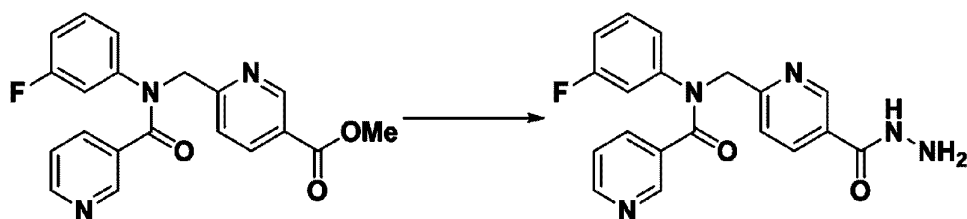


ステップ1で製造されたメチル6-((3-フルオロフェニル)アミノ)メチル)ニコチネート(0.100g、0.384mmol)とトリエチルアミン(0.107mL、0.768mmol)を室温でジクロロメタン(10mL)に溶かした溶液に、ニコチノイルクロリドヒドロクロリド(0.103g、0.576mmol)を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、12gカートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.111g、79.1%)を黄色オイルとして得た。

## 【0301】

〔ステップ3〕N-(3-フルオロフェニル)-N-((5-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)ニコチンアミドの合成

## 【化 1 7 0】

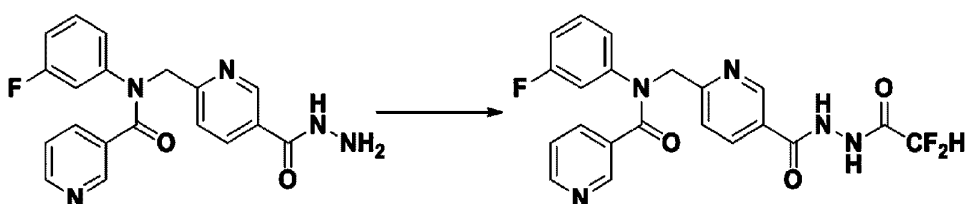


ステップ2で製造されたメチル6-((N-(3-フルオロフェニル)ニコチンアミド)メチル)ニコチネート(0.111g、0.304mmol)とヒドラジンモノハイドレート(0.295mL、6.076mmol)を室温でエタノール(10mL)に混ぜた混合物を18時間加熱還流した後、室温に下げ、反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した(0.108g、97.3%、黄色オイル)。

## 【0302】

〔ステップ4〕N-((5-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)-N-(3-フルオロフェニル)ニコチンアミドの合成

## 【化 1 7 1】



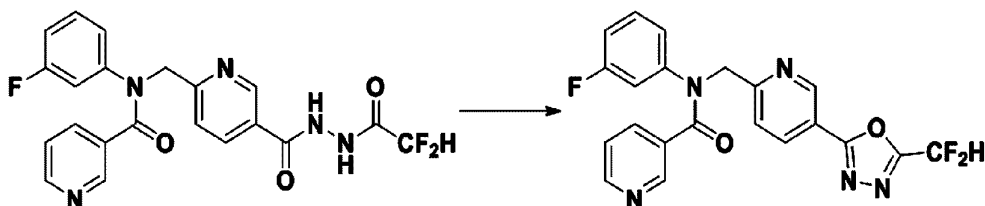
ステップ3で製造されたN-(3-フルオロフェニル)-N-((5-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)ニコチンアミド(0.111g、0.304mmol)とトリエチルアミン(0.085mL、0.608mmol)を室温でテトラヒドロフラン(10mL)に溶かした溶液に、2,2-ジフルオロ酢酸無水物(0.050mL、0.456mmol)を加え、80℃で18時間攪拌した後、温度を室温に下げて

反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した（0.133 g、98.7%、無色オイル）。

【0303】

〔ステップ5〕化合物11376の合成

【化172】



10

ステップ4で製造されたN-((5-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)-N-(3-フルオロフェニル)ニコチンアミド（0.140 g、0.316 mmol）と1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタンイミダート（Burgess reagent、0.226 g、0.947 mmol）をテトラヒドロフラン（10 mL）に混合し、マイクロ波を照射して150℃で1時間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO<sub>2</sub>、4 gカートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝0%～80%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.018 g、13.4%）を褐色オイルとして得た。

20

【0304】

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 9.35–9.24（m, 2H）, 8.81（d, 1H, J = 5.1 Hz）, 8.64–8.51（m, 2H）, 8.41（dd, 1H, J = 8.3, 3.6, 2.3 Hz）, 7.81–7.62（m, 2H）, 7.26–7.15（m, 2H）, 6.88–6.42（m, 2H）, 5.32（d, 2H, J = 2.8 Hz）; LRMS（ES）m/z 426.4（M<sup>+</sup>+1）。

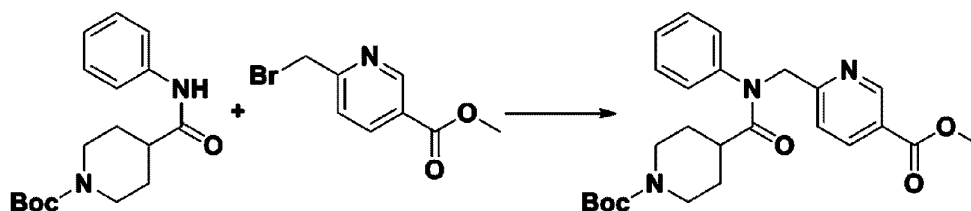
30

【0305】

実施例82：化合物11414の合成、N-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-メチル-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

〔ステップ1〕メチル6-((1-(t-ブトキシカルボニル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド)メチル)ニコチネートの合成

【化173】



40

t-ブチル4-(フェニルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート（0.400 g、1.314 mmol）をテトラヒドロフラン（30 mL）に溶かし、温度を0℃に保持しつつ、水素化ナトリウム（60.00%、0.079 g、1.971 mmol）を徐々に加え、20分間攪拌した。メチル6-(ブロモメチル)ニコチネート（0.333 g、1.446 mmol）を加え、室温で12時間さらに攪拌した後、0℃で反応混合

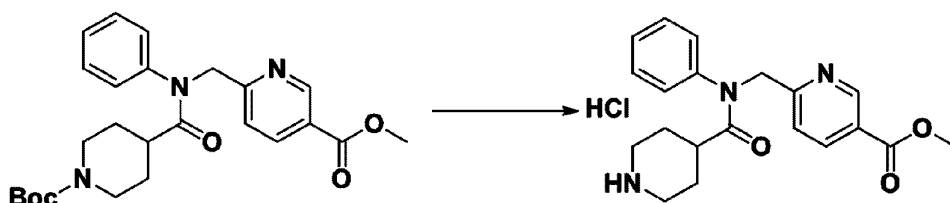
50

物に水（2 mL）を加えて5分間攪拌し、反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物と水溶液層を除去し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ $\text{SiO}_2$ 、40 gカートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝5％～40％）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.390 g、65.4％）を泡状固体として得た。

#### 【0306】

〔ステップ2〕メチル6-（（N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド）メチル）ニコチネートヒドロクロリドの合成

#### 【化174】

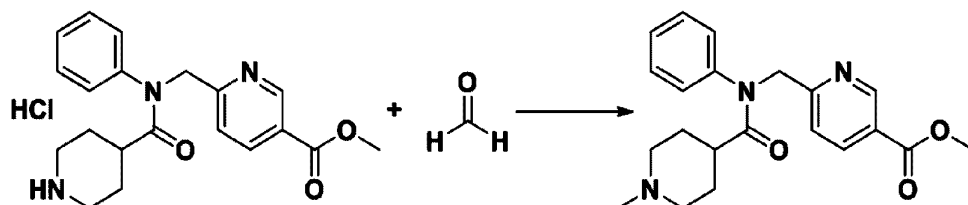


ステップ1で製造されたメチル6-（（1-（t-ブトキシカルボニル）-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド）メチル）ニコチネート（0.390 g、0.860 mmol）をジクロロメタン（30 mL）に溶かし、0℃で塩酸（4.00 M solution in dioxane、2.150 mL、8.599 mmol）を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した（0.330 g、98.4％、白色固体）。

#### 【0307】

〔ステップ3〕メチル6-（（1-メチル-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド）メチル）ニコチネートの合成

#### 【化175】



ステップ2で製造されたメチル6-（（N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド）メチル）ニコチネートヒドロクロリド（0.150 g、0.385 mmol）、ホルムアルデヒド（37.00％ solution in water、0.143 mL、1.924 mmol）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.204 g、0.962 mmol）を室温でジクロロメタン（20 mL）に溶かした溶液を、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物と水溶液層を除去し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ $\text{SiO}_2$ 、12 gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0％～10％）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.120 g、84.9％）を泡状固体として得た。

#### 【0308】

〔ステップ4〕N-（（5-（ヒドラジンカルボニル）ピリジン-2-イル）メチル）-1-メチル-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドの合成

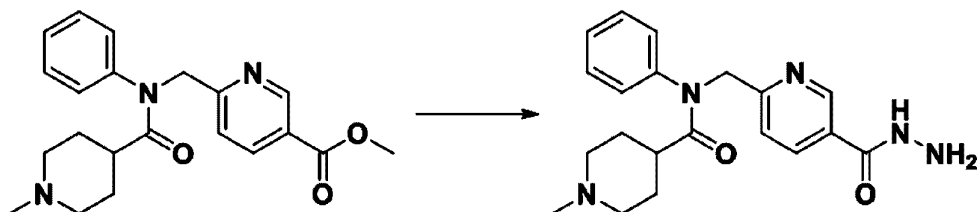
10

20

30

40

## 【化 1 7 6】

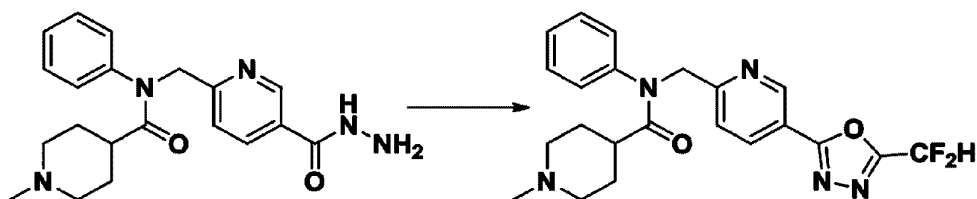


ステップ3で製造されたメチル6-((1-メチル-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド)メチル)ニコチネート(0.120g、0.327mmol)とヒドラジンモノハイドレート(0.079mL、1.633mmol)を室温でエタノール(10mL)に溶かした溶液を12時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=5%~30%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.115g、95.8%)を泡状固体として得た。

## 【0309】

[ステップ5] 化合物11414の合成

## 【化 1 7 7】



ステップ4で製造されたN-((5-((ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-メチル-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド(0.200g、0.544mmol)、2,2-ジフルオロ酢酸無水物(0.178mL、1.633mmol)及びトリエチルアミン(0.152mL、1.089mmol)を室温でテトラヒドロフラン(10mL)に溶かした溶液を、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub> plate、20×20×1mm;メタノール/ジクロロメタン=20%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.002g、0.9%)を白色固体として得た。

## 【0310】

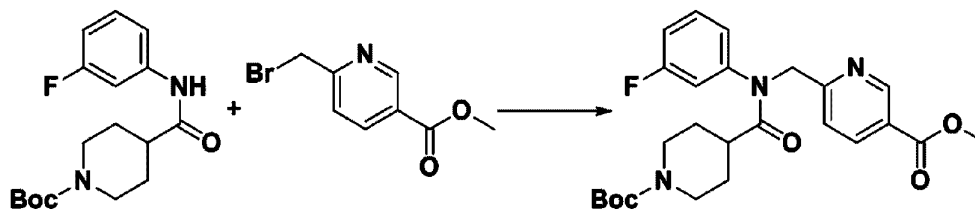
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.30-9.24(m, 1H), 8.36(dd, 1H, J=8.2, 2.2Hz), 7.58-7.33(m, 5H), 7.25-7.22(m, 1H), 7.10-6.80(m, 1H), 5.05(s, 2H), 3.46(d, 2H, J=11.1Hz), 3.26(d, 2H, J=11.8Hz), 2.91(s, 2H), 2.74(d, 3H, J=4.1Hz), 2.36(s, 1H), 1.96(d, 2H, J=14.7Hz); LRMS(ES) m/z 428.5(M<sup>+</sup>+1)。

## 【0311】

実施例83: 化合物11418の合成、N-((5-((5-((ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-N-(3-フルオロフェニル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド

[ステップ1] メチル6-((1-(t-ブトキシカルボニル)-N-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)メチル)ニコチネートの合成

## 【化 1 7 8】

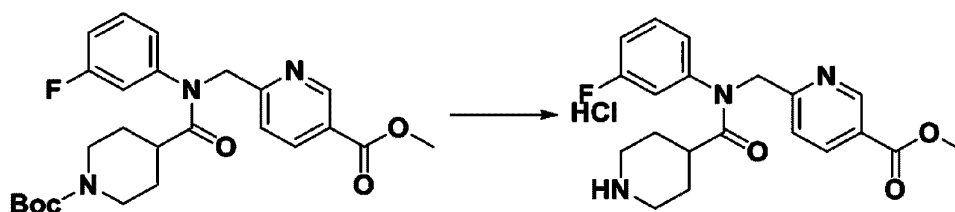


tert-ブチル 4-((3-フルオロフェニル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.400 g, 1.241 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶かし、温度を 0℃ に保持しつつ、水素化ナトリウム (60.00%, 0.074 g, 1.861 mmol) を徐々に加えて 20 分間攪拌した後、メチル 6-(ブROMOMETHYL)ニコチネート (0.314 g, 1.365 mmol) を加え、室温で 12 時間さらに攪拌した後、0℃ で反応混合物に水 (2 mL) を加えて 5 分間攪拌し、反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物と水溶液層を除去し、減圧下で濃縮した。濃縮水をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、40 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン = 5% ~ 40%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.400 g, 68.4%) を泡状固体として得た。

## 【0 3 1 2】

[ステップ 2] メチル 6-((N-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)メチル)ニコチネートヒドロクロリドの合成

## 【化 1 7 9】

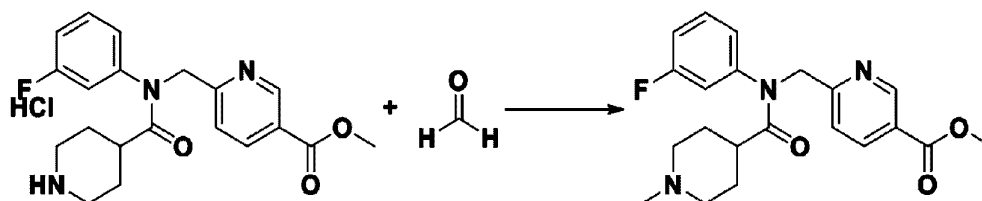


ステップ 1 で製造されたメチル 6-((1-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)メチル)ニコチネート (0.400 g, 0.848 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶かし、0℃ で塩酸 (4.00 M solution in dioxane, 2.121 mL, 8.483 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した (0.340 g, 98.3%, 白色固体)。

## 【0 3 1 3】

[ステップ 3] メチル 6-((N-(3-フルオロフェニル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド)メチル)ニコチネートの合成

## 【化 1 8 0】



ステップ 2 で製造されたメチル 6-((N-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)メチル)ニコチネートヒドロクロリド (0.150 g, 0.368 mmol)、ホルムアルデヒド (37.00% solution in water, 0

10

20

30

40

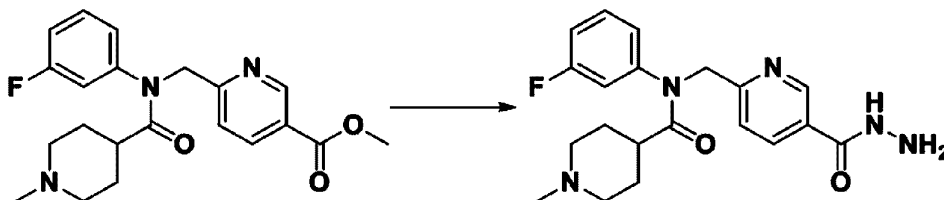
50

． 137 mL、1.839 mmol）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（0.156 g、0.736 mmol）を室温でジクロロメタン（20 mL）に溶かした溶液を、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物と水溶液層を除去し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ $\text{SiO}_2$ 、12 gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%～10%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.130 g、91.7%）を泡状固体として得た。

#### 【0314】

〔ステップ4〕 N-（3-フルオロフェニル）-N-（（5-（ヒドラジンカルボニル）ピリジン-2-イル）メチル）-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミドの合成  
【化181】

10



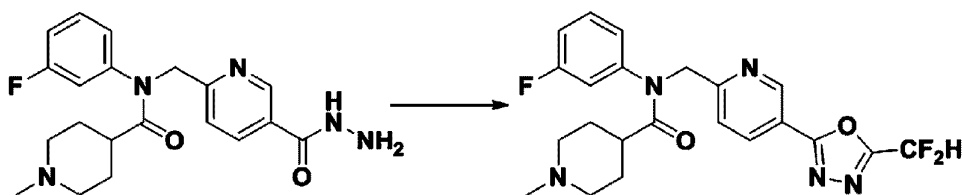
ステップ3で製造されたメチル6-（（N-（3-フルオロフェニル）-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド）メチル）ニコチネート（0.130 g、0.337 mmol）とヒドラジンモノハイドレート（0.082 mL、1.686 mmol）を室温でエタノール（10 mL）に溶かした溶液を12時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ $\text{SiO}_2$ 、4 gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝5%～30%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.120 g、92.3%）を泡状固体として得た。

20

#### 【0315】

〔ステップ5〕 化合物11418の合成

#### 【化182】



30

ステップ4で製造されたN-（3-フルオロフェニル）-N-（（5-（ヒドラジンカルボニル）ピリジン-2-イル）メチル）-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド（0.200 g、0.519 mmol）とトリエチルアミン（0.145 mL、1.038 mmol）をテトラヒドロフラン（13 mL）に溶かし、室温で2,2-ジフルオロ酢酸無水物（0.085 mL、0.778 mmol）を加えて12時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物と水溶液層を除去し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ $\text{SiO}_2$ 、12 gカートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%～15%）で精製及び濃縮した後、得られた物質を再びクロマトグラフィー法（ $\text{SiO}_2$  plate、20×20×1 mm；メタノール／ジクロロメタン＝10%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.015 g、6.5%）を白色固体として得た。

40

#### 【0316】

$^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  9.25（m, 1H）, 8.38（m, 1H）, 7.54（m, 1H）, 7.35（m, 1H）, 7.10–6.82（m, 4H）

50

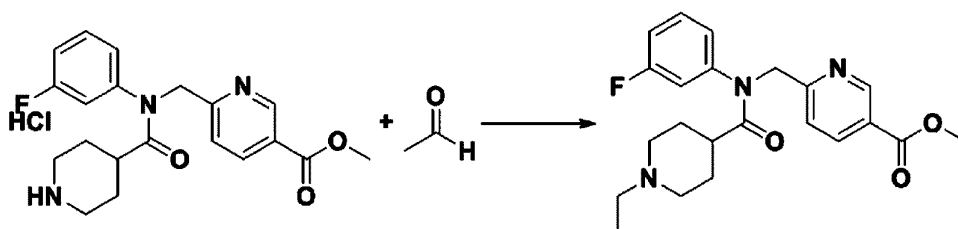
), 5.05 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.42–2.32 (m, 5H), 1.99–1.78 (m, 5H); LRMS (ES) m/z 446.4 ( $M^+ + 1$ ).

【0317】

実施例84：化合物11419の合成、N-((5-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)-1-エチル-N-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド

[ステップ1] メチル6-((1-エチル-N-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)メチル)ニコチネートの合成

【化183】

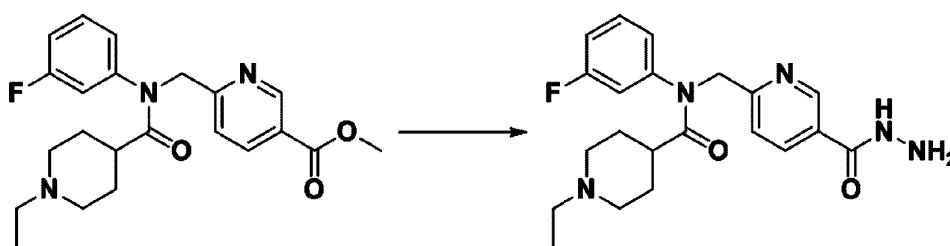


実施例83のステップ2で製造されたメチル6-((N-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)メチル)ニコチネートヒドロクロリド (0.150 g、0.368 mmol)、アセトアルデヒド (0.104 mL、1.839 mmol) 及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.156 g、0.736 mmol) を室温でジクロロメタン (20 mL) に溶かした溶液を、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物と水溶液層を除去し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 ( $\text{SiO}_2$ 、12 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%~10%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.130 g、88.5%) を泡状固体として得た。

【0318】

[ステップ2] 1-エチル-N-(3-フルオロフェニル)-N-((5-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

【化184】



ステップ1で製造されたメチル6-((1-エチル-N-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド)メチル)ニコチネート (0.130 g、0.325 mmol) とヒドラジンモノハイドレート (0.079 mL、1.627 mmol) を室温でエタノール (10 mL) に溶かした溶液を12時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 ( $\text{SiO}_2$ 、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=5%~30%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.120 g、92.3%) を泡状固体として得た。

【0319】

[ステップ3] 化合物11419の合成

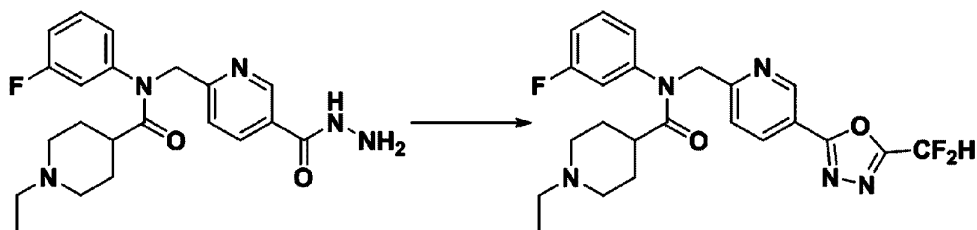
10

20

30

40

## 【化 1 8 5】



ステップ2で製造された1-エチル-N-(3-フルオロフェニル)-N-((5-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-カルボキサミド (0.200 g, 0.501 mmol) とトリエチルアミン (0.140 mL, 1.001 mmol) をテトラヒドロフラン (13 mL) に溶かし、室温で2,2-ジフルオロ酢酸無水物 (0.082 mL, 0.751 mmol) を加えて12時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物と水溶液層を除去し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、12 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% ~ 15%) で精製及び濃縮した後、得られた物質を再びクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub> plate、20×20×1 mm; メタノール/ジクロロメタン = 10%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.015 g, 6.5%) を白色固体として得た。

## 【0320】

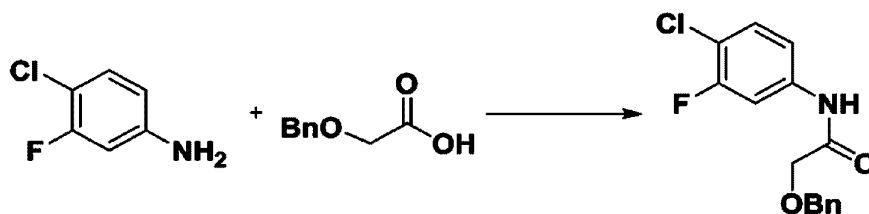
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.25 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.12–6.82 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.63–2.16 (m, 4H), 2.01–1.90 (m, 5H), 1.18 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 460.5 (M<sup>+</sup> + 1).

## 【0321】

実施例85: 化合物11534の合成、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド

[ステップ1] 2-(ベンジルオキシ)-N-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)アセトアミドの合成

## 【化 1 8 6】



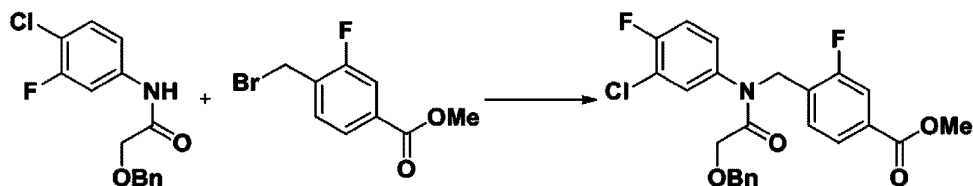
4-クロロ-3-フルオロアニリン (1.000 g, 6.870 mmol)、2-(ベンジルオキシ)酢酸 (1.179 mL, 8.244 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC、2.133 g, 13.740 mmol)、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール (HOBt、1.857 g, 13.740 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.393 mL, 13.740 mmol) を室温でジクロロメタン (50 mL) に溶かした溶液を、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、40 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン = 0% ~ 50%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (1.8

80 g、93.2%)を黄色固体として得た。

【0322】

〔ステップ2〕メチル4-((2-(ベンジルオキシ)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アセトアミド)メチル)-3-フルオロベンゾエートの合成

【化187】



10

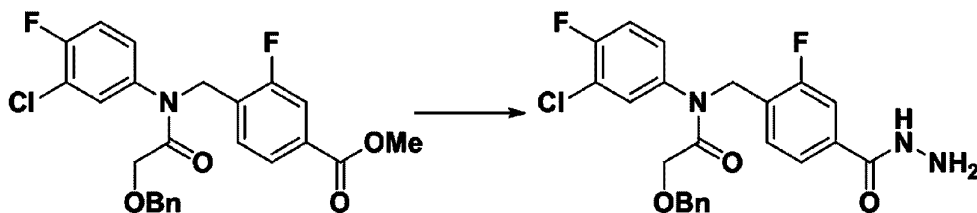
ステップ1で製造された2-(ベンジルオキシ)-N-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)アセトアミド(1.880 g、6.401 mmol)と炭酸カリウム(1.327 g、9.601 mmol)を0℃でテトラヒドロフラン(50 mL)に溶かした溶液に、メチル4-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゾエート(1.898 g、7.681 mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、40 gカートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン=0%～50%)で精製及び濃縮し、表題化合物(1.780 g、60.5%)を黄色オイルとして得た。

20

【0323】

〔ステップ3〕2-(ベンジルオキシ)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)アセトアミドの合成

【化188】



30

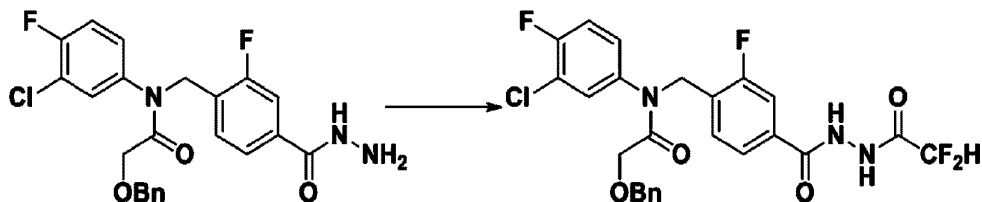
ステップ2で製造されたメチル4-((2-(ベンジルオキシ)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アセトアミド)メチル)-3-フルオロベンゾエート(1.780 g、3.871 mmol)とヒドラジンモノハイドレート(5.644 mL、116.120 mmol)を室温でエタノール(8 mL)／水(2 mL)に溶かした溶液を、80℃で12時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した(1.580 g、88.8%、黄色固体)。

40

【0324】

〔ステップ4〕2-(ベンジルオキシ)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル)アセトアミドの合成

## 【化 1 8 9】

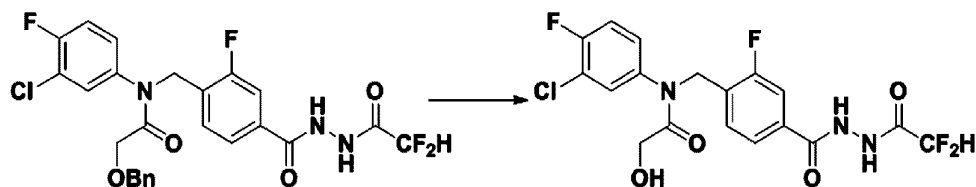


ステップ3で製造された2-(ベンジルオキシ)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)アセトアミド (1.580 g、3.436 mmol) とトリエチルアミン (0.958 mL、6.871 mmol) を室温でジクロロメタン (50 mL) に溶かした溶液に、2,2-ジフルオロ酢酸無水物 (0.513 mL、4.123 mmol) を加え、同じ温度で2時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、40 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (1.120 g、60.6%) を無色オイルとして得た。

## 【0325】

[ステップ5] N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル)アセトアミドの合成

## 【化 1 9 0】

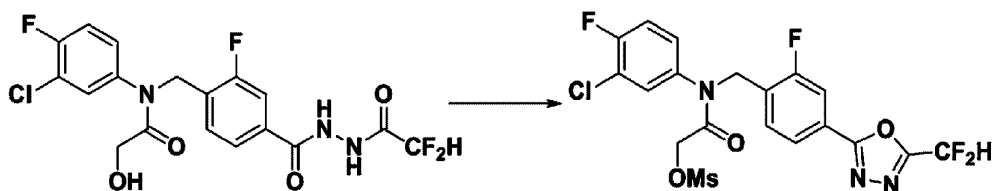


ステップ4で製造された2-(ベンジルオキシ)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル)アセトアミド (0.880 g、1.636 mmol) を室温でメタノール (50 mL) に溶かし、10%-Pd/C (600 mg) を徐々に加え、同じ温度で水素バルーンを取り付けて5時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、固体を除去したろ液に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、40 g カートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.658 g、89.8%) を黄色オイルとして得た。

## 【0326】

[ステップ6] 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)アミノ)-2-オキシエチルメタンスルホネートの合成

## 【化 1 9 1】



10

20

30

40

50

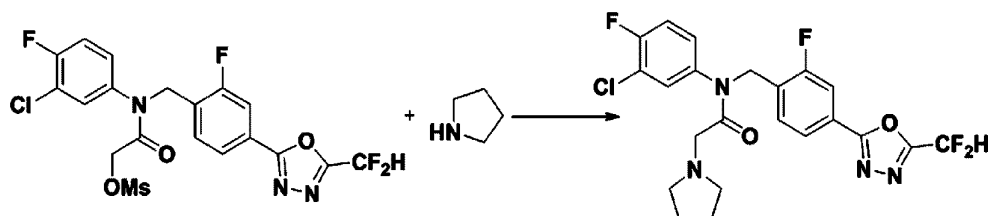
ステップ5で製造されたN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシアセトアミド(0.658g、1.470mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.768mL、4.409mmol)を室温でジクロロメタン(50mL)に溶かした溶液に、メタンスルホニルクロリド(0.284mL、3.674mmol)を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、12gカートリッジ;酢酸エチル/ヘキサン=0%~50%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.254g、34.0%)を黄色オイルとして得た。

10

【0327】

[ステップ7] 化合物11534の合成

【化192】



20

ステップ6で製造された2-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)アミノ)-2-オキソエチルメタンスルホネート(0.050g、0.098mmol)、ピロリジン(0.011g、0.148mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.034mL、0.197mmol)を室温でアセトニトリル(5mL)に溶かした溶液を、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%~15%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.013g、27.3%)を無色オイルとして得た。

30

【0328】

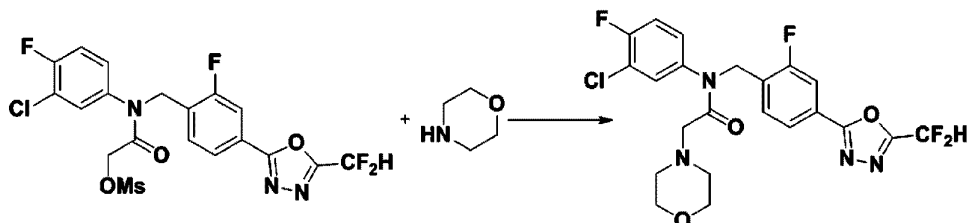
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91(dd, 1H, J=8.0, 1.7Hz), 7.76(dd, 1H, J=9.9, 1.7Hz), 7.65(t, 1H, J=7.6Hz), 7.29(dd, 1H, J=6.2, 2.6Hz), 7.22-7.07(m, 2H), 7.06-6.75(m, 1H), 5.01(s, 2H), 3.88-3.73(m, 4H), 3.20(t, 2H, J=8.7Hz), 2.17(d, 4H, J=6.2Hz); LRMS(ES) m/z 483.4(M<sup>+</sup>+1).

【0329】

実施例86: 化合物11535の合成、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-モルホリノアセトアミド

40

【化193】



実施例85のステップ6で製造された2-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)

50

(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)アミノ)-2-オキソエチルメタンスルホネート(0.050g、0.098mmol)、モルホリン(0.013mL、0.148mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.034mL、0.197mmol)を室温でアセトニトリル(5mL)に溶かした溶液を、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%~15%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.042g、85.5%)を黄色オイルとして得た。

10

## 【0330】

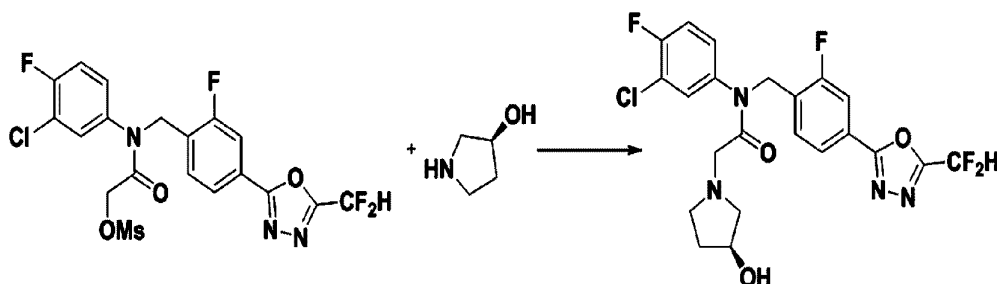
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88(ddd, 1H, J=8.0, 4.9, 1.7Hz), 7.73(ddd, 1H, J=9.8, 8.0, 1.7Hz), 7.62(td, 1H, J=7.6, 2.3Hz), 7.27-7.23(m, 1H), 7.18-7.05(m, 2H), 7.05-6.76(m, 1H), 5.03-4.90(m, 2H), 3.82(dt, 4H, J=23.4, 4.8Hz), 3.27-3.04(m, 2H), 2.77(d, 4H, J=55.3Hz); LRMS(ES) m/z 499.5(M<sup>+</sup>+1).

## 【0331】

実施例87:化合物11536の合成、(S)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)アセトアミド

20

## 【化194】



30

実施例85のステップ6で製造された2-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)アミノ)-2-オキソエチルメタンスルホネート(0.050g、0.098mmol)、(S)-ピロリジン-3-オール(0.013g、0.148mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.034mL、0.197mmol)を室温でアセトニトリル(5mL)に溶かした溶液を、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、4gカートリッジ;メタノール/ジクロロメタン=0%~30%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.044g、89.6%)を黄色オイルとして得た。

40

## 【0332】

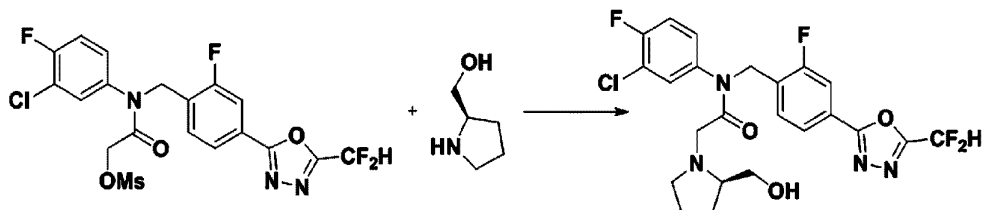
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88(t, 1H, J=7.0Hz), 7.79-7.51(m, 2H), 7.24-7.05(m, 3H), 6.92(t, 1H, J=51.8Hz), 5.02(s, 2H), 4.21-3.43(m, 4H), 3.27(d, 1H, J=47.5Hz), 2.49(s, 5H); LRMS(ES) m/z 499.5(M<sup>+</sup>+1).

50

## 【0333】

実施例 88：化合物 11537 の合成、(R)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-オキソエチルメタンシルホネート

## 【化195】



10

実施例 85 のステップ 6 で製造された 2-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)アミノ)-2-オキソエチルメタンシルホネート (0.050 g, 0.098 mmol)、(R)-ピロリジン-2-イルメタノール (0.015 g, 0.148 mmol)、及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.034 mL, 0.197 mmol) を室温でアセトニトリル (5 mL) に溶かした溶液を、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、4 g カートリッジ; メタノール/ヘキサン=0%~15%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.019 g, 37.6%) を無色オイルとして得た。

20

## 【0334】

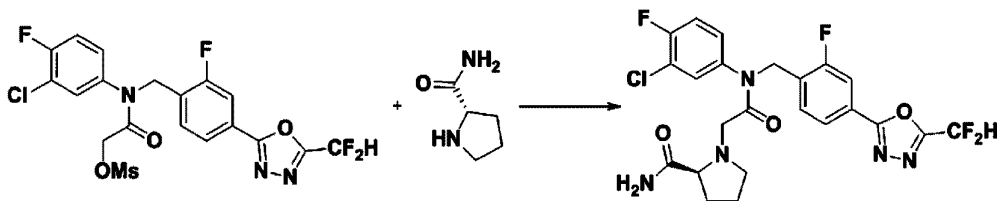
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (ddd, 1H, J=8.2, 6.9, 1.7 Hz), 7.75 (ddd, 1H, J=9.9, 6.1, 1.7 Hz), 7.60 (dt, 1H, J=14.8, 7.6 Hz), 7.25-7.05 (m, 3H), 7.03-6.77 (m, 1H), 5.08-4.92 (m, 2H), 3.92-2.66 (m, 7H), 2.29-1.47 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 513.5 (M<sup>+</sup>+1)。

30

## 【0335】

実施例 89：化合物 11538 の合成、(S)-1-(2-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)アミノ)-2-オキソエチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

## 【化196】



40

実施例 85 のステップ 6 で製造された 2-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)アミノ)-2-オキソエチルメタンシルホネート (0.050 g, 0.098 mmol)、(S)-ピロリジン-2-カルボキサミド (0.017 g, 0.148 mmol)、及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.034 mL, 0.197 mmol) を室温でアセトニトリル (5 mL) に溶かした溶液を、同じ温度で 18 時間攪

50

拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 ( $\text{SiO}_2$ 、4 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン = 0% ~ 15%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.041 g、79.2%) を無色オイルとして得た。

【0336】

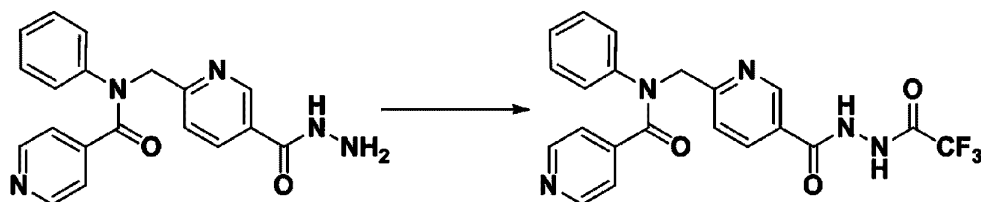
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (td, 1H,  $J = 7.4, 1.6$  Hz), 7.75 (ddd, 1H,  $J = 9.8, 6.0, 1.6$  Hz), 7.60 (dt, 1H,  $J = 14.8, 7.5$  Hz), 7.25–7.05 (m, 2H), 7.06–6.76 (m, 2H), 5.09–4.91 (m, 2H), 3.85–2.98 (m, 6H), 3.18–3.02 (m, 1H), 2.22–1.68 (m, 4H); LRMS (ES)  $m/z$  526.5 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

【0337】

実施例90: 化合物11584の合成、N-フェニル-N-((5-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル)メチル)イソニコチンアミド

[ステップ1] N-フェニル-N-((5-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)イソニコチンアミドの合成

【化197】

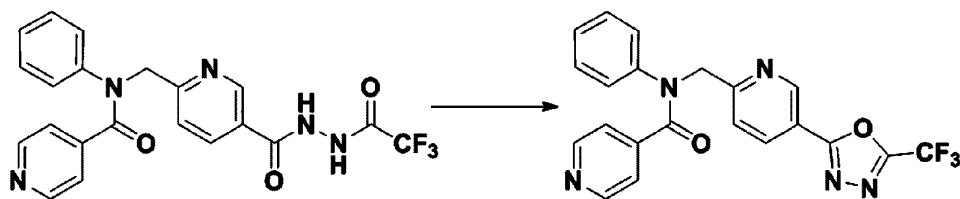


実施例75のステップ2で製造されたN-((5-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)-N-フェニルイソニコチンアミド (1.000 g、2.879 mmol) とトリエチルアミン (0.802 mL、5.757 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) に溶かし、室温でトリフルオロ酢酸無水物 (0.813 mL、5.757 mmol) を加えて12時間加熱還流した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した (0.750 g、61.2%、無色オイル)。

【0338】

[ステップ2] 化合物11584の合成

【化198】



ステップ1で製造されたN-フェニル-N-((5-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)メチル)イソニコチンアミド (0.900 g、2.030 mmol) と1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル-メタンイミダート (Burgess reagent、0.484 g、2

． 0 3 0 m m o l ) を室温でテトラヒドロフラン ( 1 5 m L ) に混ぜた混合物に、マイクロ波を照射して 1 5 0 ° C で 3 0 分間加熱した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、ジクロロメタンにて抽出した後、プラスチックフィルターで濾過して固体残留物と水溶液層を除去し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 ( S i O <sub>2</sub> 、 8 0 g カートリッジ ; 酢酸エチル / ヘキサン = 1 0 % ~ 6 0 % ) で精製及び濃縮した後、得られた物質を再びクロマトグラフィー法 ( S i O <sub>2</sub> 、 4 0 g カートリッジ ; 酢酸エチル / ヘキサン = 1 0 % ~ 6 0 % ) で精製及び濃縮し、表題化合物 ( 0 . 4 7 0 g 、 5 4 . 4 % ) を白色固体として得た。

#### 【 0 3 3 9 】

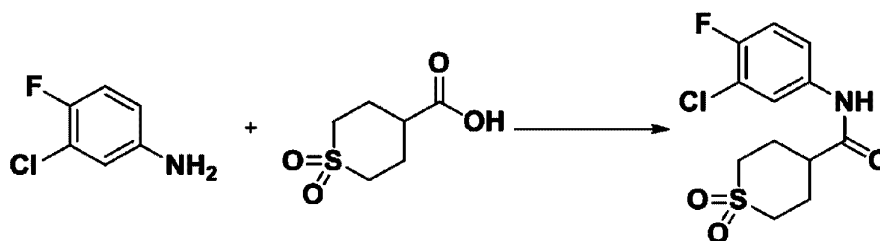
<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) δ 9 . 3 2 ( m , 1 H ) , 8 . 5 4 ( m , 2 H ) , 8 . 4 0 ( m , 1 H ) , 7 . 6 5 ( m , 1 H ) , 7 . 4 0 ( m , 2 H ) , 7 . 2 5 ( m , 3 H ) , 7 . 1 7 ( m , 2 H ) , 5 . 3 2 ( s , 2 H ) ; L R M S ( E S ) m / z 4 2 6 . 4 ( M <sup>+</sup> + 1 ) .

#### 【 0 3 4 0 】

実施例 9 1 : 化合物 1 1 6 0 2 の合成、N - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - N - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) ベンジル ) テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - カルボキサミド 1 , 1 - ジオキシド

[ ステップ 1 ] N - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - カルボキサミド 1 , 1 - ジオキシドの合成

#### 【 化 1 9 9 】



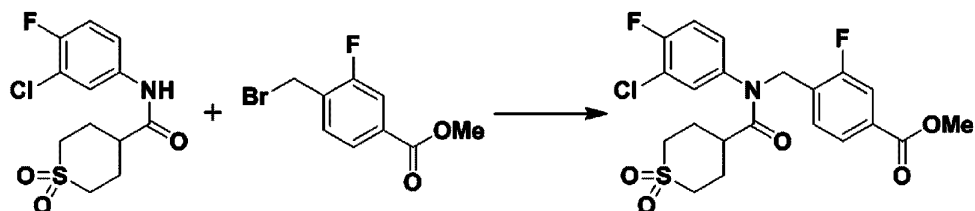
3 - クロロ - 4 - フルオロアニリン ( 0 . 7 0 0 g 、 4 . 8 0 9 m m o l ) 、 テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - カルボン酸 1 , 1 - ジオキシド ( 0 . 9 4 3 g 、 5 . 2 9 0 m m o l ) 、 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミドヒドロクロリド ( E D C - H C l 、 1 . 8 4 4 g 、 9 . 6 1 8 m m o l ) 、 1 H - ベンゾ [ d ]

[ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - オール ( H O B t 、 1 . 3 0 0 g 、 9 . 6 1 8 m m o l ) 、 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 1 . 6 7 5 m L 、 9 . 6 1 8 m m o l ) を室温でジクロロメタン ( 1 0 0 m L ) に溶かした溶液を、同じ温度で 1 8 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 ( S i O <sub>2</sub> 、 4 0 g カートリッジ ; 酢酸エチル / ヘキサン = 0 % ~ 8 0 % ) で精製及び濃縮し、表題化合物 ( 0 . 9 8 8 g 、 6 7 . 2 % ) を白色固体として得た。

#### 【 0 3 4 1 】

[ ステップ 2 ] メチル 4 - ( ( N - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - カルボキサミド ) メチル ) - 3 - フルオロベンゾエートの合成

## 【化200】

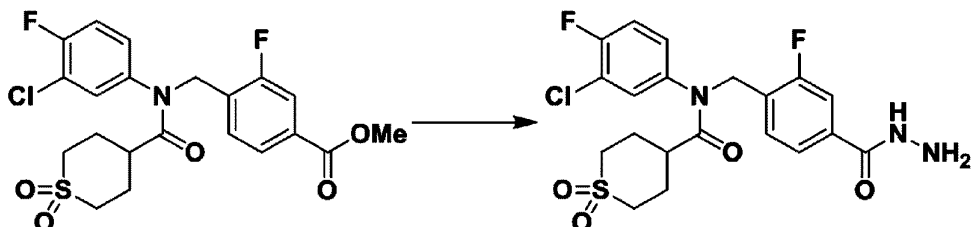


ステップ1で製造されたN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド1,1-ジオキシド(1.000g、3.271mmol)と水酸化ナトリウム(60.00%、0.262g、6.541mmol)を室温でN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)に溶かした溶液に、メチル4-(ブロモメチル)-3-フルオロベンゾエート(1.212g、4.906mmol)を加え、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、12gカートリッジ; 酢酸エチル/ヘキサン=0%~100%)で精製及び濃縮し、表題化合物(1.240g、80.3%)を白色固体として得た。

## 【0342】

[ステップ3] N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド1,1-ジオキシドの合成

## 【化201】

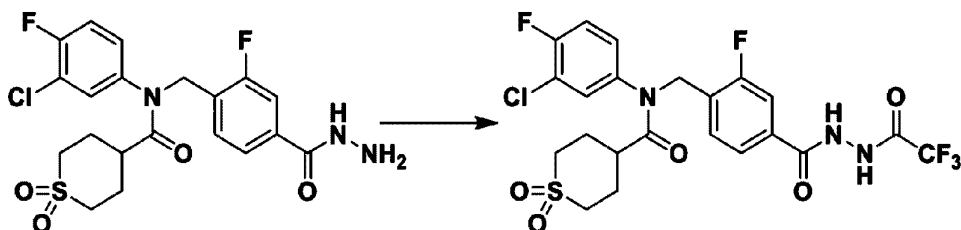


ステップ2で製造されたメチル4-(N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド)メチル)-3-フルオロベンゾエート(1.240g、2.628mmol)とヒドラジンモノハイドレート(2.554mL、52.554mmol)を室温でエタノール(20mL)/水(5mL)に溶かした溶液を、80℃で5時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を減圧下で溶媒を除去した後、表題化合物にさらなる精製を加えずに、そのまま使用した(1.180g、95.2%、黄色固体)。

## 【0343】

[ステップ4] N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ベンジル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド1,1-ジオキシドの合成

## 【化202】



10

20

30

40

50

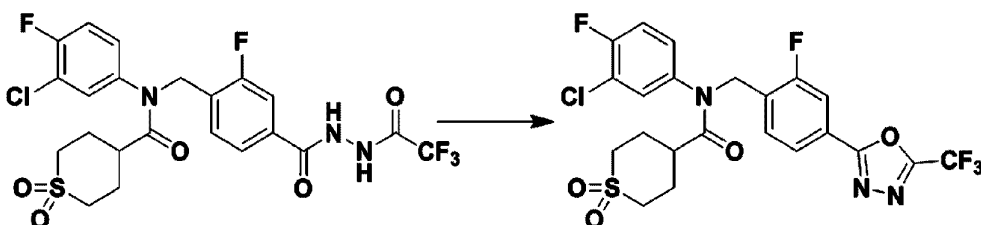
ステップ3で製造されたN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(ヒドラジンカルボニル)ベンジル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド1,1-ジオキシド(0.200g、0.424mmol)とトリエチルアミン(0.118mL、0.848mmol)を室温でテトラヒドロフラン(10mL)に溶かした溶液に、トリフルオロ酢酸無水物(0.180mL、1.271mmol)を加え、80℃で1時間攪拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物を濾過して固体を除去したろ液を、減圧下で溶媒を除去した後、濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、12gカートリッジ;酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.160g、66.5%)を無色オイルとして得た。

【0344】

10

[ステップ5] 化合物11602の合成

【化203】



ステップ4で製造されたN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)ベンジル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド1,1-ジオキシド(0.160g、0.282mmol)とトリエチルアミン(0.079mL、0.563mmol)を室温でジクロロメタン(15mL)に溶かした溶液にメタンスルホニルクロリド(0.033mL、0.423mmol)を加え、同じ温度で2時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法(SiO<sub>2</sub>、12gカートリッジ;酢酸エチル/ヘキサン=0%~80%)で精製及び濃縮し、表題化合物(0.030g、19.4%)を白色固体として得た。

20

【0345】

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89(dd, 1H, J=8.0, 1.7Hz), 7.76(dd, 1H, J=9.8, 1.7Hz), 7.54(t, 1H, J=7.6Hz), 7.21-7.12(m, 2H), 6.91(ddd, 1H, J=8.7, 4.1, 2.7Hz), 4.98(s, 2H), 3.38-3.25(m, 1H), 2.79(ddd, 2H, J=13.9, 9.9, 3.7Hz), 2.50(tt, 1H, J=7.8, 3.6Hz), 2.43-2.29(m, 2H), 2.18-2.06(m, 3H); LRMS(ES) 550.4m/z(M<sup>+</sup>+1).

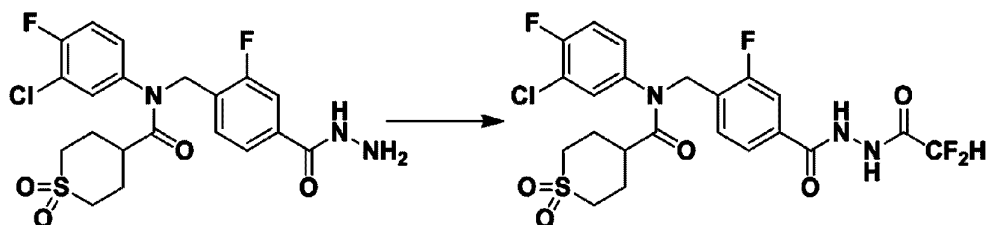
【0346】

実施例92: 化合物11603の合成、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド1,1-ジオキシド

40

[ステップ1] N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(4-(2-(2,2-ジフルオロアセチル)ヒドラジン-1-カルボニル)-2-フルオロベンジル)テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド1,1-ジオキシドの合成

## 【化 2 0 4】

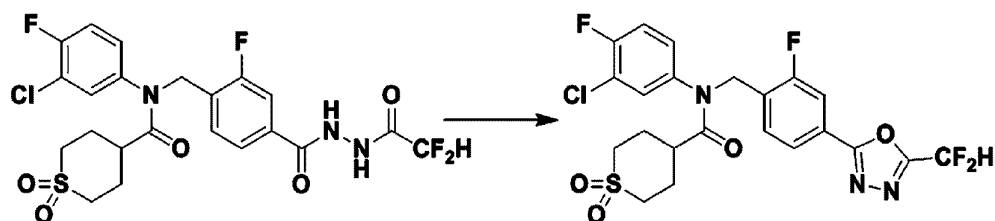


実施例 91 のステップ 3 で製造された N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-N-（2-フルオロ-4-（ヒドラジンカルボニル）ベンジル）テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1, 1-ジオキシド（0. 200 g、0. 424 mmol）とトリエチルアミン（0. 118 mL、0. 848 mmol）を室温でテトラヒドロフラン（10 mL）に溶かした溶液に、2, 2-ジフルオロ酢酸無水物（0. 158 mL、1. 271 mmol）を加えて 80℃ で 2 時間撹拌した後、温度を室温に下げて反応を終了した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO<sub>2</sub>、12 g カートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝0%～80%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0. 170 g、72. 9%）を無色オイルとして得た。

## 【0347】

〔ステップ 2〕化合物 11603 の合成

## 【化 2 0 5】



ステップ 1 で製造された N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-N-（4-（2-（2, 2-ジフルオロアセチル）ヒドラジン-1-カルボニル）-2-フルオロベンジル）テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-カルボキサミド 1, 1-ジオキシド（0. 170 g、0. 309 mmol）とトリエチルアミン（0. 086 mL、0. 618 mmol）を室温でジクロロメタン（15 mL）に溶かした溶液に、メタンスルホニルクロリド（0. 036 mL、0. 464 mmol）を加え、同じ温度で 2 時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO<sub>2</sub>、12 g カートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝0%～80%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0. 015 g、9. 1%）を白色固体として得た。

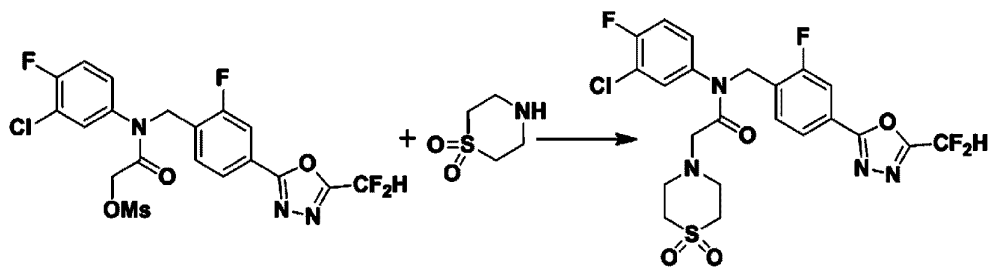
## 【0348】

<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ 7. 88（dd, 1H, J=8. 0, 1. 7 Hz）, 7. 75（dd, 1H, J=9. 9, 1. 7 Hz）, 7. 52（t, 1H, J=7. 6 Hz）, 7. 21-7. 10（m, 2H）, 7. 06-6. 76（m, 2H）, 4. 97（s, 2H）, 3. 37-3. 26（m, 2H）, 2. 79（ddd, 2H, J=13. 9, 9. 8, 3. 6 Hz）, 2. 50（tt, 1H, J=7. 9, 3. 6 Hz）, 2. 42-2. 28（m, 2H）, 2. 19-2. 05（m, 2H）；LRMS（ES）m/z 532. 3（M<sup>+</sup>+1）。

## 【0349】

実施例 93：化合物 11610 の合成、N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-

N-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-2-（1, 1-ジオキシドチオモルホリノ）アセトアミド  
【化206】



10

実施例85のステップ6で製造された2-（（3-クロロ-4-フルオロフェニル）（4-（5-（ジフルオロメチル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）アミノ）-2-オキソエチルメタンスルホネート（0.050g、0.098mmol）、チオモルホリン1, 1-ジオキシド（0.020g、0.148mmol）、及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.034mL、0.197mmol）を室温でアセトニトリル（5mL）に溶かした溶液を、同じ温度で18時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO<sub>2</sub>、12gカートリッジ；メタノール/ジクロロメタン=0%~5%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.030g、55.7%）を白色固体として得た。

20

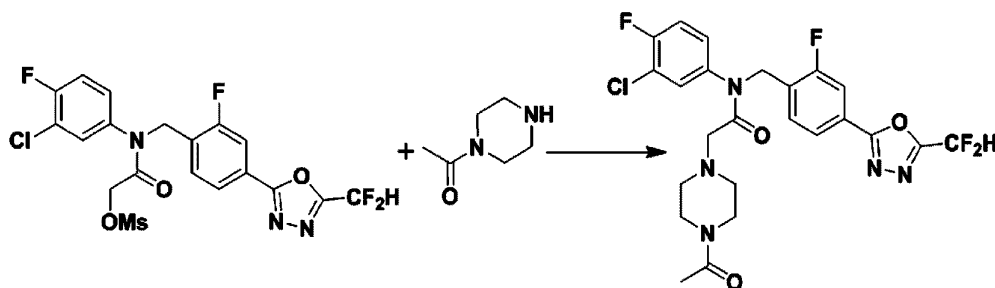
【0350】

<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ7.87（td, 1H, J=7.7, 1.7Hz）, 7.74（td, 1H, J=9.8, 1.7Hz）, 7.56（t, 1H, J=7.5Hz）, 7.19（dd, 1H, J=6.4, 2.6Hz）, 7.15（t, 1H, J=8.5Hz）, 7.09-6.99（m, 1H）, 6.97-6.77（m, 1H）, 4.99（d, 2H, J=5.7Hz）, 3.15-3.06（m, 10H）; LRMS（ES）m/z 547.4（M<sup>+</sup>+1）.

【0351】

30

実施例94：化合物11611の合成、2-（4-アセチルピペラジン-1-イル）-N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-N-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）アセトアミド  
【化207】



40

実施例85のステップ6で製造された2-（（3-クロロ-4-フルオロフェニル）（4-（5-（ジフルオロメチル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）アミノ）-2-オキソエチルメタンスルホネート（0.050g、0.098mmol）、1-（ピペラジン-1-イル）エタン-1-オン（0.019g、0.148mmol）、及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.034mL、0.197mmol）を室温でアセトニトリル（5mL）に溶かした溶液を、同じ温度で18時間撹拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナト

50

リウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ $\text{SiO}_2$ 、12 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%～15%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.046 g、86.5%）を褐色オイルとして得た。

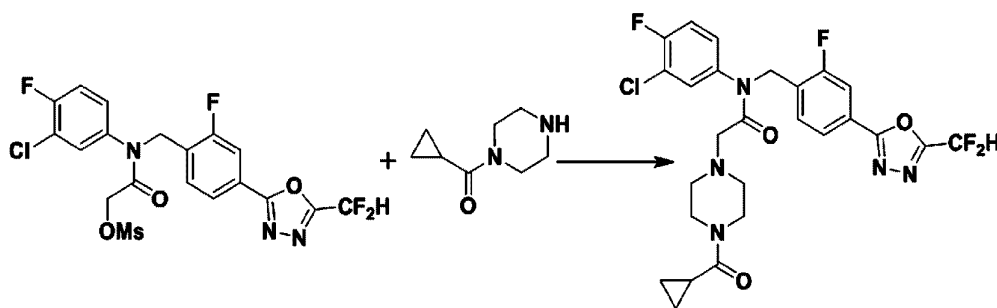
【0352】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (ddd, 1H,  $J=8.0, 6.3, 1.7$  Hz), 7.72 (td, 1H,  $J=9.7, 1.7$  Hz), 7.63–7.54 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H,  $J=6.4, 2.6$  Hz), 7.12 (t, 1H,  $J=8.5$  Hz), 7.07–7.00 (m, 1H), 6.99–6.75 (m, 1H), 4.98 (d, 2H,  $J=4.5$  Hz), 3.62 (dt, 2H,  $J=10.1, 4.9$  Hz), 3.48 (dt, 2H,  $J=9.9, 4.9$  Hz), 3.00 (d, 2H,  $J=8.3$  Hz), 2.64–2.38 (m, 4H), 2.04 (d, 3H,  $J=1.1$  Hz); LRMS (ES)  $m/z$  540.4 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

【0353】

実施例95：化合物11612の合成、N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-2-（4-（シクロプロパンカルボニル）ピペラジン-1-イル）-N-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）アセトアミド

【化208】



実施例85のステップ6で製造された2-（（3-クロロ-4-フルオロフェニル）（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）アミノ）-2-オキソエチルメタンスルホネート（0.050 g、0.098 mmol）、シクロプロピル（ピペラジン-1-イル）メタノン（0.021 mL、0.148 mmol）、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.034 mL、0.197 mmol）を室温でアセトニトリル（5 mL）に溶かした溶液を、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（ $\text{SiO}_2$ 、12 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%～15%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.045 g、80.8%）を黄色オイルとして得た。

【0354】

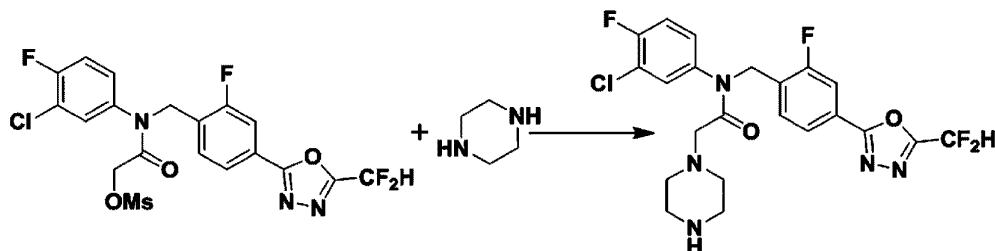
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (td, 1H,  $J=7.1, 6.2, 1.7$  Hz), 7.73 (t, 1H,  $J=9.6$  Hz), 7.60 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.25–7.20 (m, 1H), 7.12 (t, 1H,  $J=8.5$  Hz), 7.04 (d, 1H,  $J=6.4$  Hz), 7.01–6.74 (m, 1H), 4.99 (d, 2H,  $J=4.6$  Hz), 3.68 (s, 4H), 3.03 (d, 2H,  $J=12.1$  Hz), 2.54 (d, 4H,  $J=35.4$  Hz), 1.68 (tt, 1H,  $J=8.1, 4.6$  Hz), 0.95 (dt, 2H,  $J=6.5, 3.4$  Hz), 0.74 (dq, 2H,  $J=7.2, 3.8$  Hz); LRMS (ES)  $m/z$  566.4 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

【0355】

実施例 96：化合物 11613 の合成、N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-N-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-2-（4-（メチルスルホニル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド

〔ステップ 1〕 N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-N-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-2-（ピペラジン-1-イル）アセトアミドの合成

【化 209】



10

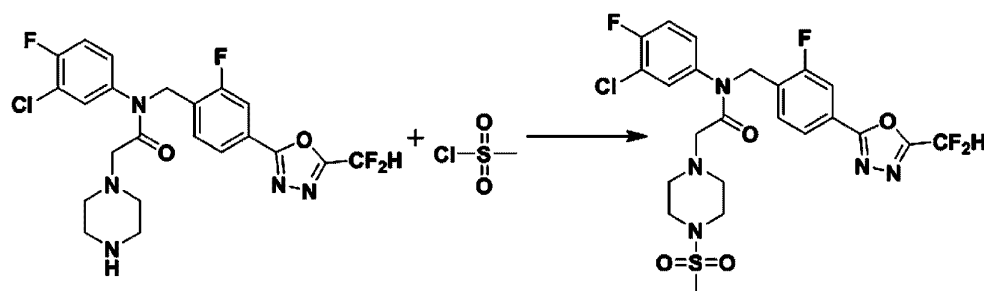
実施例 85 のステップ 6 で製造された 2-（（3-クロロ-4-フルオロフェニル）（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）アミノ）-2-オキソエチルメタンスルホネート（0.200 g、0.394 mmol）、ピペラジン（0.051 g、0.591 mmol）、及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.137 mL、0.788 mmol）を室温でアセトニトリル（10 mL）に溶かした溶液を、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO<sub>2</sub>、12 g カートリッジ；酢酸エチル／ヘキサン＝0%～15%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.158 g、80.6%）を白色固体として得た。

20

【0356】

〔ステップ 2〕 化合物 11613 の合成

【化 210】



30

ステップ 1 で製造された N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-N-（4-（5-（ジフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2-フルオロベンジル）-2-（ピペラジン-1-イル）アセトアミド（0.050 g、0.100 mmol）、メタンスルホニルクロリド（0.012 mL、0.151 mmol）、及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.035 mL、0.201 mmol）を室温で（5 mL）に溶かした溶液を、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に 1.0 N-塩酸水溶液を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法（SiO<sub>2</sub>、12 g カートリッジ；メタノール／ジクロロメタン＝0%～5%）で精製及び濃縮し、表題化合物（0.054 g、93.4%）を白色固体として得た。

40

【0357】

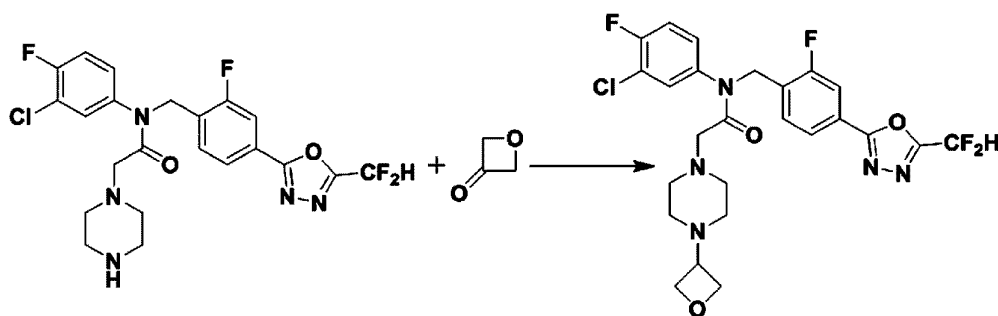
50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (ddd, 1H,  $J=8.2, 6.4, 1.7$  Hz), 7.71 (td, 1H,  $J=9.8, 1.7$  Hz), 7.57 (td, 1H,  $J=7.7, 7.2, 1.7$  Hz), 7.20 (dd, 1H,  $J=6.4, 2.6$  Hz), 7.12 (t, 1H,  $J=8.5$  Hz), 7.03 (td, 1H,  $J=5.3, 4.7, 1.7$  Hz), 6.84 (dd, 1H,  $J=51.7, 1.4$  Hz), 4.98 (d, 2H,  $J=4.6$  Hz), 3.28–3.19 (m, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.75 (d, 3H,  $J=1.4$  Hz), 2.59 (q, 4H,  $J=5.7, 4.9$  Hz); LRMS (ES)  $m/z$  576.4 ( $M^+ + 1$ ).

【0358】

実施例97：化合物11614の合成、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド

【化211】



実施例96のステップ1で製造されたN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-2-(ピペラジン-1-イル)アセトアミド (0.050 g、0.100 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.043 g、0.201 mmol)、及びオキセタン-3-オン (0.011 g、0.151 mmol) を室温で (5 mL) に溶かした溶液を、同じ温度で18時間攪拌した。反応混合物に1.0 N塩酸水溶液を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 ( $\text{SiO}_2$ 、12 g カートリッジ；メタノール/ジクロロメタン = 0%~5%) で精製及び濃縮し、表題化合物 (0.046 g、82.7%) を黄色オイルとして得た。

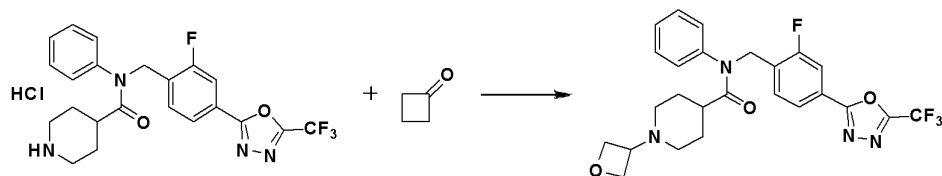
【0359】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (ddd, 1H,  $J=7.9, 6.2, 1.7$  Hz), 7.71 (td, 1H,  $J=9.9, 1.7$  Hz), 7.59 (td, 1H,  $J=7.6, 5.4$  Hz), 7.22 (dd, 1H,  $J=6.5, 2.6$  Hz), 7.10 (t, 1H,  $J=8.5$  Hz), 7.03 (s, 1H), 7.03–6.75 (m, 1H), 4.98 (d, 2H,  $J=4.3$  Hz), 4.67–4.52 (m, 4H), 3.57–3.44 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.44 (d, 8H,  $J=60.9$  Hz); LRMS (ES)  $m/z$  554.5 ( $M^+ + 1$ ).

【0360】

実施例98：化合物11621の合成、N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-1-(オキセタン-3-イル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

## 【化 2 1 2】



実施例 31 のステップ 5 で製造された N-(2-フルオロ-4-(5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.150 g, 0.309 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.131 g, 0.619 mmol)、及びシクロブタノン (0.026 g, 0.371 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液を、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、12 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%~15%) で精製及び濃縮し、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(オキセタン-3-イル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド (0.130 g, 83.3%) を白色固体として得た。

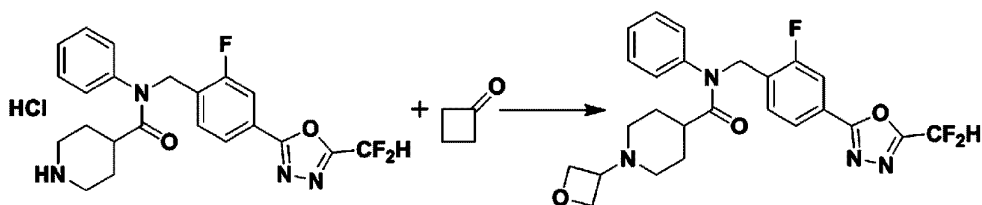
## 【0361】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.85 (dd, 1H, J=8.0, 1.7 Hz), 7.71 (dd, 1H, J=9.7, 1.7 Hz), 7.56 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.06-6.99 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.59 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.46 (s, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.73 (s, 5H); LRMS (ES) m/z 505.2 (M<sup>+</sup>+1)

## 【0362】

実施例 99: 化合物 11622 の合成、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(オキセタン-3-イル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミド

## 【化 2 1 3】



実施例 39 のステップ 3 で製造された N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-N-フェニルピペリジン-4-カルボキサミドヒドロクロリド (0.150 g, 0.321 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.136 g, 0.643 mmol)、及びシクロブタノン (0.027 g, 0.386 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かした溶液を、同じ温度で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで水分を除去した後、濾過し、減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー法 (SiO<sub>2</sub>、12 g カートリッジ; メタノール/ジクロロメタン=0%~15%) で精製及び濃縮し、N-(4-(5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-フルオロベンジル)-1-(オキセタン-3-イル)-N-フェニルピペリジン-

4-カルボキサミド (0.130 g、83.2%) を白色固体として得た。

【0363】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (dd, 1H,  $J=8.0, 1.7$  Hz), 7.70 (dd, 1H,  $J=9.8, 1.7$  Hz), 7.54 (t, 1H,  $J=7.6$  Hz), 7.35 (dd, 3H,  $J=4.9, 2.0$  Hz), 7.06–6.99 (m, 2H), 6.84 (d, 1H,  $J=51.7$  Hz), 5.02 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.59 (t, 2H,  $J=6.5$  Hz), 3.45 (s, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.03–1.85 (m, 2H), 1.73 (s, 4H); LRMS (ES)  $m/z$  487.2 ( $\text{M}^++1$ ).

【0364】

本発明の化合物の活性の測定及び分析プロトコル

【0365】

<実験例1> HDAC 酵素活性の阻害の検索 (in vitro)

【0366】

HDAC1 及び HDAC6 酵素活性の阻害実験を通じて、本発明の化学式 I で表される化合物の HDAC6 の選択性を確認すべく、既存の開発物質を対照群とし、比較実験を行った。

【0367】

HDAC 酵素活性は、Enzo Life Science 社の HDAC Fluorimetric Drug Discovery Kit (BML-AK511、516) を用いて測定した。HDAC1 酵素活性試験のために、ヒト組み換え HDAC1 (BML-SE456) を酵素源として用い、Fluor de Lys (登録商標) – “SIRT1 (BNL-KI177) を基質として用いた。96 ウェルプレートに5倍に希釈した化合物を分配した後、各ウェル当り 0.3  $\mu\text{g}$  の酵素と 10  $\mu\text{M}$  の基質を入れ、30℃で60分間反応させた後、Fluor de Lys (登録商標) Developer II (BML-KI176) を入れて30分間反応させて終了した後、multiplate reader (Flexstation 3、Molecular Device) を用いて蛍光値 (Ex 360、Em 460) を測定した。HDAC6 酵素は、Calbiochem 社のヒト組み換え HDAC6 (382180) を用い、HDAC1 酵素活性試験法と同様のプロトコルで実験した。最終的な結果は、GraphPad Prism

4.0 プログラムを用いてそれぞれの  $\text{IC}_{50}$  値を計算した。

【0368】

10

20

30

【表 2】

[表2] HDAC酵素活性の阻害の検索結果

| 実施例 | 化合物   | HDAC1 (nM) | HDAC6 (nM) | HDAC6 選択性 (fold) |
|-----|-------|------------|------------|------------------|
| 1   | 11022 | ND         | 234        | 427              |
| 2   | 11105 | ND         | 191        | 524              |
| 3   | 11106 | ND         | 1296       | 77               |
| 4   | 11107 | ND         | 509        | 196              |
| 5   | 11108 | ND         | 59         | 1695             |
| 6   | 11109 | ND         | 55         | 1818             |
| 7   | 11110 | ND         | 50         | 2000             |
| 8   | 11134 | ND         | 914        | 109              |
| 9   | 11135 | ND         | 2754       | 36               |
| 10  | 11136 | ND         | 203        | 493              |
| 11  | 11137 | ND         | 364        | 275              |
| 12  | 11138 | ND         | 285        | 351              |
| 13  | 11139 | ND         | 129        | 775              |
| 14  | 11140 | ND         | 209        | 478              |
| 15  | 11141 | ND         | 327        | 306              |
| 16  | 11142 | ND         | 330        | 303              |
| 17  | 11143 | ND         | 221        | 452              |
| 18  | 11157 | ND         | 90         | 1111             |
| 19  | 11158 | ND         | 90         | 1111             |
| 20  | 11159 | ND         | 127        | 787              |
| 21  | 11160 | ND         | 165        | 606              |
| 22  | 11161 | ND         | 489        | 204              |
| 23  | 11162 | ND         | 207        | 483              |
| 24  | 11163 | ND         | 221        | 452              |
| 25  | 11164 | ND         | 336        | 298              |
| 26  | 11165 | ND         | 125        | 800              |
| 27  | 11166 | 27248      | 516        | 194              |
| 28  | 11187 | ND         | 189        | 144              |
| 29  | 11188 | ND         | 107        | 935              |
| 30  | 11189 | ND         | 39         | 2564             |
| 31  | 11200 | ND         | 131        | 763              |
| 32  | 11201 | ND         | 114        | 877              |
| 33  | 11202 | ND         | 136        | 735              |
| 34  | 11203 | ND         | 144        | 694              |

10

20

30

40

|    |       |    |     |      |
|----|-------|----|-----|------|
| 35 | 11204 | ND | 109 | 917  |
| 36 | 11205 | ND | 301 | 332  |
| 37 | 11206 | ND | 372 | 269  |
| 38 | 11207 | ND | 123 | 813  |
| 39 | 11208 | ND | 88  | 1136 |
| 40 | 11209 | ND | 97  | 1031 |
| 41 | 11210 | ND | 239 | 418  |
| 42 | 11211 | ND | 74  | 1351 |
| 43 | 11212 | ND | 89  | 1124 |
| 44 | 11213 | ND | 128 | 781  |
| 45 | 11214 | ND | 140 | 714  |
| 46 | 11215 | ND | 60  | 1667 |
| 47 | 11232 | ND | 52  | 1923 |
| 48 | 11233 | ND | 37  | 2703 |
| 49 | 11234 | ND | 57  | 1754 |
| 50 | 11235 | ND | 65  | 1538 |
| 51 | 11236 | ND | 73  | 1370 |
| 52 | 11237 | ND | 42  | 2381 |
| 53 | 11238 | ND | 45  | 2222 |
| 54 | 11239 | ND | 26  | 3846 |
| 55 | 11240 | ND | 41  | 2439 |
| 56 | 11241 | ND | 35  | 2857 |
| 57 | 11242 | ND | 39  | 2564 |
| 58 | 11243 | ND | 32  | 3125 |
| 59 | 11244 | ND | 63  | 1587 |
| 60 | 11245 | ND | 47  | 2128 |
| 61 | 11246 | ND | 132 | 758  |
| 62 | 11247 | ND | 53  | 1887 |
| 63 | 11325 | ND | 90  | 1111 |
| 64 | 11326 | ND | 57  | 1754 |
| 65 | 11327 | ND | 49  | 2041 |
| 66 | 11328 | ND | 81  | 1235 |
| 67 | 11329 | ND | 56  | 1786 |
| 68 | 11330 | ND | 51  | 1961 |
| 69 | 11331 | ND | 56  | 1786 |
| 70 | 11332 | ND | 43  | 2326 |

10

20

30

40

|    |       |    |     |      |
|----|-------|----|-----|------|
| 71 | 11333 | ND | 29  | 3448 |
| 72 | 11334 | ND | 38  | 2632 |
| 73 | 11339 | ND | 49  | 2041 |
| 74 | 11340 | ND | 92  | 1087 |
| 75 | 11341 | ND | 34  | 2941 |
| 76 | 11356 | ND | 51  | 1961 |
| 77 | 11357 | ND | 87  | 1149 |
| 78 | 11358 | ND | 118 | 847  |
| 79 | 11359 | ND | 34  | 2941 |
| 80 | 11360 | ND | 32  | 3125 |
| 81 | 11376 | ND | 24  | 4167 |
| 82 | 11414 | ND | 40  | 2500 |
| 83 | 11418 | ND | 40  | 2500 |
| 84 | 11419 | ND | 30  | 3333 |
| 85 | 11534 | ND | 73  | 1370 |
| 86 | 11535 | ND | 86  | 1163 |
| 87 | 11536 | ND | 96  | 1042 |
| 88 | 11537 | ND | 70  | 1429 |
| 89 | 11538 | ND | 63  | 1587 |
| 90 | 11584 | ND | 59  | 1695 |
| 91 | 11602 | ND | 380 | 263  |
| 92 | 11603 | ND | 146 | 685  |
| 93 | 11610 | ND | 145 | 690  |
| 94 | 11611 | ND | 160 | 625  |
| 95 | 11612 | ND | 187 | 535  |
| 96 | 11613 | ND | 148 | 676  |
| 97 | 11614 | ND | 84  | 1190 |
| 98 | 11621 | ND | 279 | 358  |
| 99 | 11622 | ND | 140 | 714  |

## 【0369】

上記〔表2〕に記載の通り、HDAC1とHDAC6の活性阻害試験の結果から本発明の1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩は、約36～3846倍の優れた選択的HDAC6阻害活性を示すことを確認した。

## 【0370】

<実験例2> HDAC6特異的阻害剤がミトコンドリアの軸索輸送に及ぼす効果の分析 (in vitro)

HDAC6特異的阻害剤がミトコンドリアの軸索輸送に及ぼす効果を分析し、本発明の化学式Iで表される化合物がHDAC6活性を選択的に阻害し、HDAC6の主要基質で

10

20

30

40

50

あるTubulinのアセチル化を増加させることによって、神経細胞の軸索内でAmyloid- $\beta$ 処理により減少しているミトコンドリアの輸送速度について改善効果を示すか確認すべく、既存の開発物質を対照群とし、比較実験を行った。

【0371】

受精修正17～18日目(E17-18)のSprague-Dawley (SD) ラットの胎児から海馬神経細胞を細胞外基質がコーティングされたイメージング用の培養容器に7日間培養し、Amyloid- $\beta$ タンパク切片を1  $\mu$ Mの濃度で処理した。24時間後、器内培養8日目に化合物を処理し、3時間後にMitotracker Red CMXRos (Life Technologies、NY、USA)を最終5分間処理してミトコンドリアを染色した。染色された神経細胞のミトコンドリアの軸索輸送は、共焦点顕微鏡(Leica SP8; Leica microsystems、UK)を用い、1秒間隔で1分間のイメージを撮影し、IMARIS解析プログラム(BIT PLANE、Zurich、Switzerland)で各ミトコンドリアの1秒当たりの輸送速度を測定した。

10

【0372】

その結果、本発明の1, 3, 4-オキサジアゾールアミド誘導体化合物、その光学異性体、又はその薬剤学的に許容可能な塩は、ミトコンドリアの軸索輸送速度に改善効果を示すことを確認した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

|                           |                 |       |
|---------------------------|-----------------|-------|
| A 6 1 K 31/454 (2006.01)  | A 6 1 K 31/454  |       |
| A 6 1 K 31/444 (2006.01)  | A 6 1 K 31/444  |       |
| A 6 1 K 31/4545 (2006.01) | A 6 1 K 31/4545 |       |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) | A 6 1 K 31/5377 |       |
| A 6 1 K 31/541 (2006.01)  | A 6 1 K 31/541  |       |
| A 6 1 K 31/497 (2006.01)  | A 6 1 K 31/497  |       |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)   | A 6 1 P 43/00   | 1 1 1 |
| A 6 1 P 31/00 (2006.01)   | A 6 1 P 31/00   |       |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01)   | A 6 1 P 35/00   |       |
| A 6 1 P 5/00 (2006.01)    | A 6 1 P 5/00    |       |
| A 6 1 P 3/00 (2006.01)    | A 6 1 P 3/00    |       |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01)   | A 6 1 P 25/00   |       |
| A 6 1 P 27/02 (2006.01)   | A 6 1 P 27/02   |       |
| A 6 1 P 9/00 (2006.01)    | A 6 1 P 9/00    |       |
| A 6 1 P 11/00 (2006.01)   | A 6 1 P 11/00   |       |
| A 6 1 P 1/04 (2006.01)    | A 6 1 P 1/04    |       |
| A 6 1 P 17/00 (2006.01)   | A 6 1 P 17/00   |       |
| A 6 1 P 19/00 (2006.01)   | A 6 1 P 19/00   |       |
| A 6 1 P 21/00 (2006.01)   | A 6 1 P 21/00   |       |

(74)代理人 100126000

弁理士 岩池 満

(74)代理人 100185269

弁理士 小菅 一弘

(74)代理人 100202577

弁理士 林 浩

(72)発明者 イ ジェクワン

大韓民国 ギョンギード 1 6 9 9 5 ヨンインーシ ジフング ドンベクジュクジョンーデロ  
3 1 5 - 2 0

(72)発明者 コ モー スン

大韓民国 ギョンギード 1 6 9 9 5 ヨンインーシ ジフング ドンベクジュクジョンーデロ  
3 1 5 - 2 0

(72)発明者 ハン ヨンヘ

大韓民国 ギョンギード 1 6 9 9 5 ヨンインーシ ジフング ドンベクジュクジョンーデロ  
3 1 5 - 2 0

(72)発明者 キム ユンテ

大韓民国 ギョンギード 1 6 9 9 5 ヨンインーシ ジフング ドンベクジュクジョンーデロ  
3 1 5 - 2 0

審査官 ▲吉▼澤 英一

(56)参考文献 特開2011-008205 (JP, A)

特表2014-533721 (JP, A)

米国特許出願公開第2007/0293530 (US, A1)

国際公開第2013/066835 (WO, A1)

特表2013-544877 (JP, A)

国際公開第2005/040152 (WO, A1)

特表2009-514858 (JP, A)

Manku S, Synthesis and evaluation of lysine derived sulfamides as histone deacetylase inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009年, 19, 7, 1866-1870

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

A61P

CAPLUS/REGISTRY (STN)