

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-519639

(P2022-519639A)

(43)公表日 令和4年3月24日(2022.3.24)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	C S P 4 C 0 5 0
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 Z 4 C 0 6 3
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 A 4 C 0 6 5
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 C 4 C 0 7 1
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 491/048	4 C 0 7 2

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全172頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-545744(P2021-545744)	(71)出願人	398050098 バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド Biogen MA Inc. アメリカ合衆国02142マサチューセツ州ケンブリッジ、ピニー・ストリート225番
(86)(22)出願日	令和2年2月3日(2020.2.3)	(74)代理人	100118902 弁理士 山本 修
(85)翻訳文提出日	令和3年10月4日(2021.10.4)	(74)代理人	100106208 弁理士 宮前 徹
(86)国際出願番号	PCT/US2020/016318	(74)代理人	100196508 弁理士 松尾 淳一
(87)国際公開番号	WO2020/163193	(74)代理人	100187540 弁理士 國枝 由紀子
(87)国際公開日	令和2年8月13日(2020.8.13)		
(31)優先権主張番号	62/800,827		
(32)優先日	平成31年2月4日(2019.2.4)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,)		

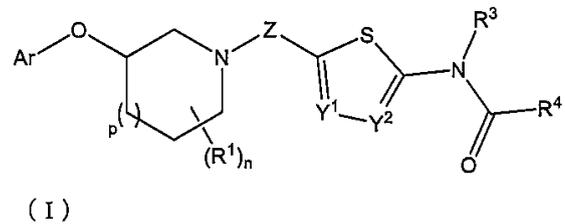
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 二環式エーテルO - 糖タンパク質 - 2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - 3 - D - グルコピラノシダーゼ阻害剤

## (57)【要約】

本明細書には、式(I)によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩、それを含む医薬組成物、ならびにそれを調製及び使用する方法が記載される。変数Ar、X、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、n及びpは、本明細書で定義される通りである。

【選択図】なし

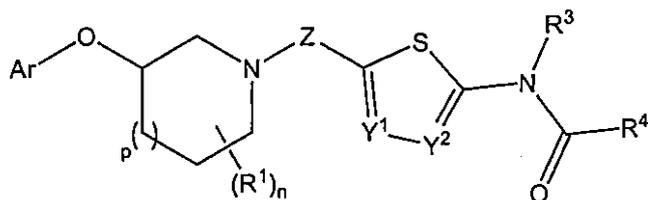


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の構造式によって表される化合物

## 【化 1】



(I)

10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中：

Ar は、任意で置換された二環式アリール、任意で置換された二環式ヘテロアリール、任意で置換された二環式脂環式、または任意で置換された二環式ヘテロシクリルであり、

Y<sup>1</sup> 及び Y<sup>2</sup> はそれぞれ C R<sup>c</sup> または N であり、Y<sup>1</sup> または Y<sup>2</sup> の少なくとも 1 つは N であり、

Z は C R<sup>2</sup> R<sup>2</sup>、C (=O)、(C R<sup>2</sup> R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、または -CH<sub>2</sub>C (=O) であり、

R<sup>c</sup> は -H、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ハロアルキルであり、p は 0 または 1 であり、

20

n は 0 または 1 ~ 8 の整数であり、

n が 0 以外の場合、R<sup>1</sup> は、出現ごとに、独立してハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ハロアルキル、または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシであり、

R<sup>2</sup> は、出現ごとに、独立して -H、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ハロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> シクロアルキル、または C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ハロシクロアルキルであり、あるいは、2 つの R<sup>2</sup> がそれらが結合している炭素原子と一緒にあって C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> シクロアルキルを形成し、

R<sup>3</sup> は -H または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルであり、

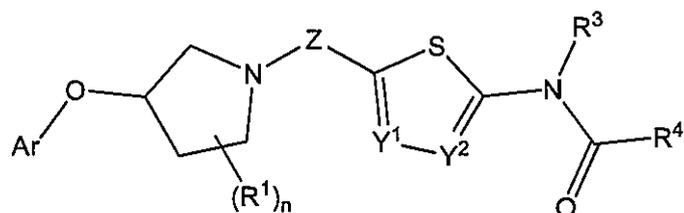
R<sup>4</sup> は -H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ハロアルキル、または C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> シクロアルキルであり、あるいは、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、それらの介在原子と一緒にあって、任意で置換された 5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成する、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

## 【請求項 2】

前記化合物が以下の構造式によって表される、請求項 1 に記載の化合物：

## 【化 2】



(II)

40

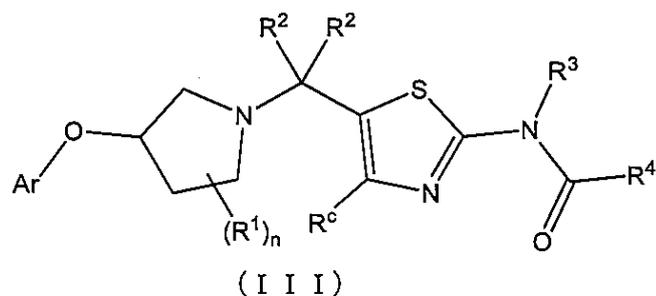
またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 3】

前記化合物が以下の構造式によって表される、請求項 1 及び 2 のいずれか 1 項に記載の化合物：

50

## 【化 3】



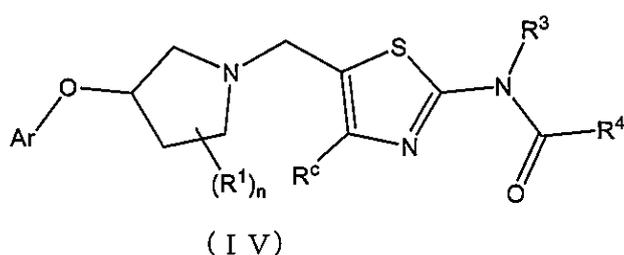
10

またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 4】

前記化合物が以下の構造式で表される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物：

## 【化 4】



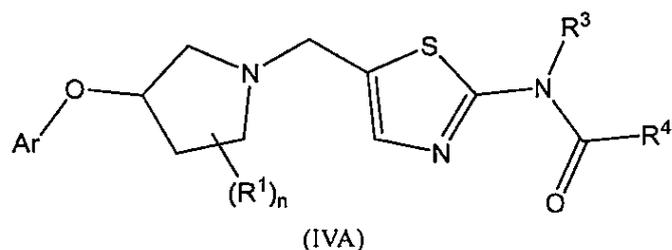
20

またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 5】

前記化合物が以下の構造式によって表される、請求項 4 に記載の化合物：

## 【化 5】



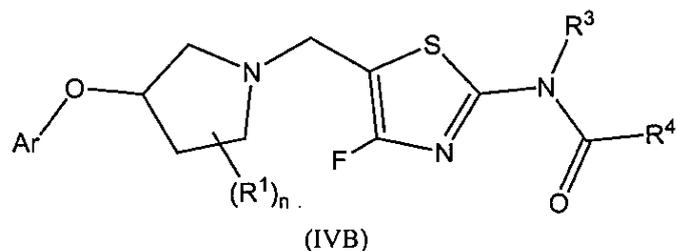
30

またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 6】

前記化合物が以下の構造式によって表される、請求項 4 に記載の化合物：

## 【化 6】



40

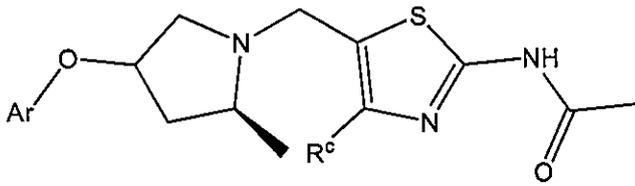
またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 7】

前記化合物が以下の構造式で表される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物：

50

【化 7】



(V)

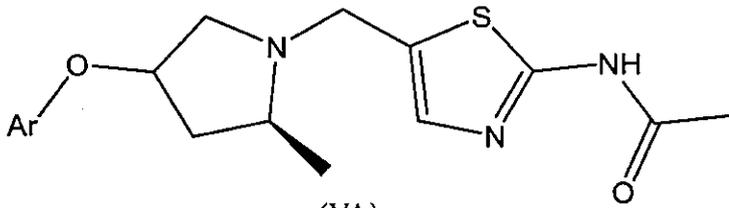
またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 8】

前記化合物が以下の構造式によって表される、請求項 7 に記載の化合物：

【化 8】



(VA)

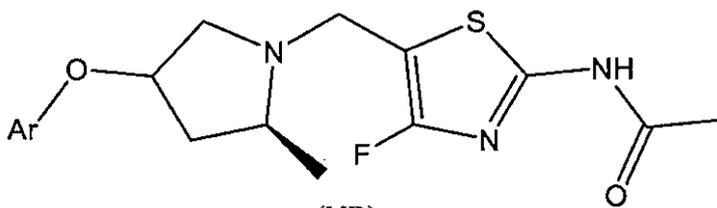
20

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

前記化合物が以下の構造式によって表される、請求項 7 に記載の化合物：

【化 9】



(VB)

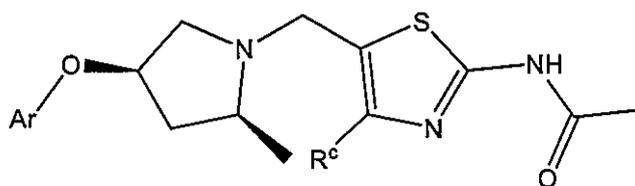
30

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

前記化合物が以下の構造式で表される、請求項 1 ~ 4 及び 7 のいずれか 1 項に記載の化合物：

【化 10】



(VI)

40

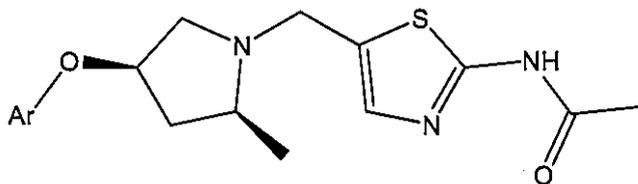
またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

前記化合物が以下の構造式によって表される、請求項 10 に記載の化合物：

50

## 【化 1 1】



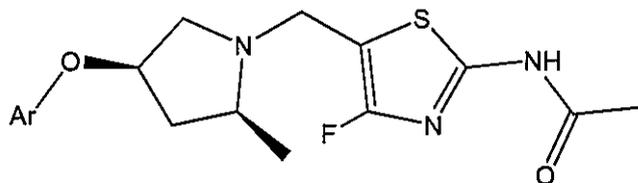
またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 2】

前記化合物が以下の構造式によって表される、請求項 1 0 に記載の化合物：

10

## 【化 1 2】



(V I B)

またはその薬学的に許容される塩。

20

## 【請求項 1 3】

R<sup>2</sup> が、出現ごとに、独立して - H または C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 4】

R<sup>2</sup> が、出現ごとに、独立して - H である、請求項 1 3 に記載の化合物。

## 【請求項 1 5】

R<sup>1</sup> がハロまたは C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり、R<sup>c</sup> が - H またはハロであり、R<sup>4</sup> が - H または C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルである、請求項 1 ~ 4、1 3、及び 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 6】

R<sup>c</sup> が - H またはフルオロである、請求項 1 ~ 3 及び 1 3 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

## 【請求項 1 7】

Ar が任意に置換された二環式ヘテロアリールである、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 1 8】

前記二環式ヘテロアリールが、別の単環式ヘテロアリールに縮合した単環式ヘテロアリール、フェニルに縮合した単環式ヘテロアリール、またはシクロアルキルに縮合した単環式ヘテロアリールである、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

## 【請求項 1 9】

Ar が、任意で置換されたチエノピリジニル、任意で置換されたキノリニル、任意で置換されたイミダゾピリジニル、任意で置換されたイミダゾピリミジニル、任意で置換されたフロピリジニル、任意で置換されたピラゾロピラジニル、任意で置換されたイソキノリニル、任意で置換されたチエノピリミジニル、任意で置換されたキノキサリニル、任意で置換されたテトラヒドロキナゾリニル、任意で置換されたピラゾロピリジニル、トリアゾロピリダジニル、テトラヒドロキノリニル、トリアゾロピリミジニル、任意で置換されたキナゾリニル、任意で置換されたインダゾリル、任意で置換されたベンゾ [ d ] オキサゾリル、任意で置換されたフロピリミジニル、任意で置換されたピラゾロピリミジニル、任意で置換されたトリアゾロピリジニル、任意で置換されたトリアゾロピラジニル、任意で置

50

換されたナフチリジニル、任意で置換されたテトラゾロピリジニル、任意で置換されたフタラジニル、任意で置換されたベンゾ[ d ]イソキサゾール、任意で置換されたオキサゾロピリジニル、任意で置換されたイミダゾチアジアゾリル、任意で置換されたイミダゾピラジニル、任意で置換されたイミダゾピリダジニル、任意で置換されたピリドピラジニル、任意で置換されたピリドピリミジニル、任意で置換されたピロロピリミジニル、任意で置換されたピロロピリジニル、任意で置換されたピロロトリアジニル、任意で置換されたプリニル、任意で置換されたフロピリミジニル、任意で置換されたキノリニル、または任意で置換されたチアゾロピリミジニルである、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 20】

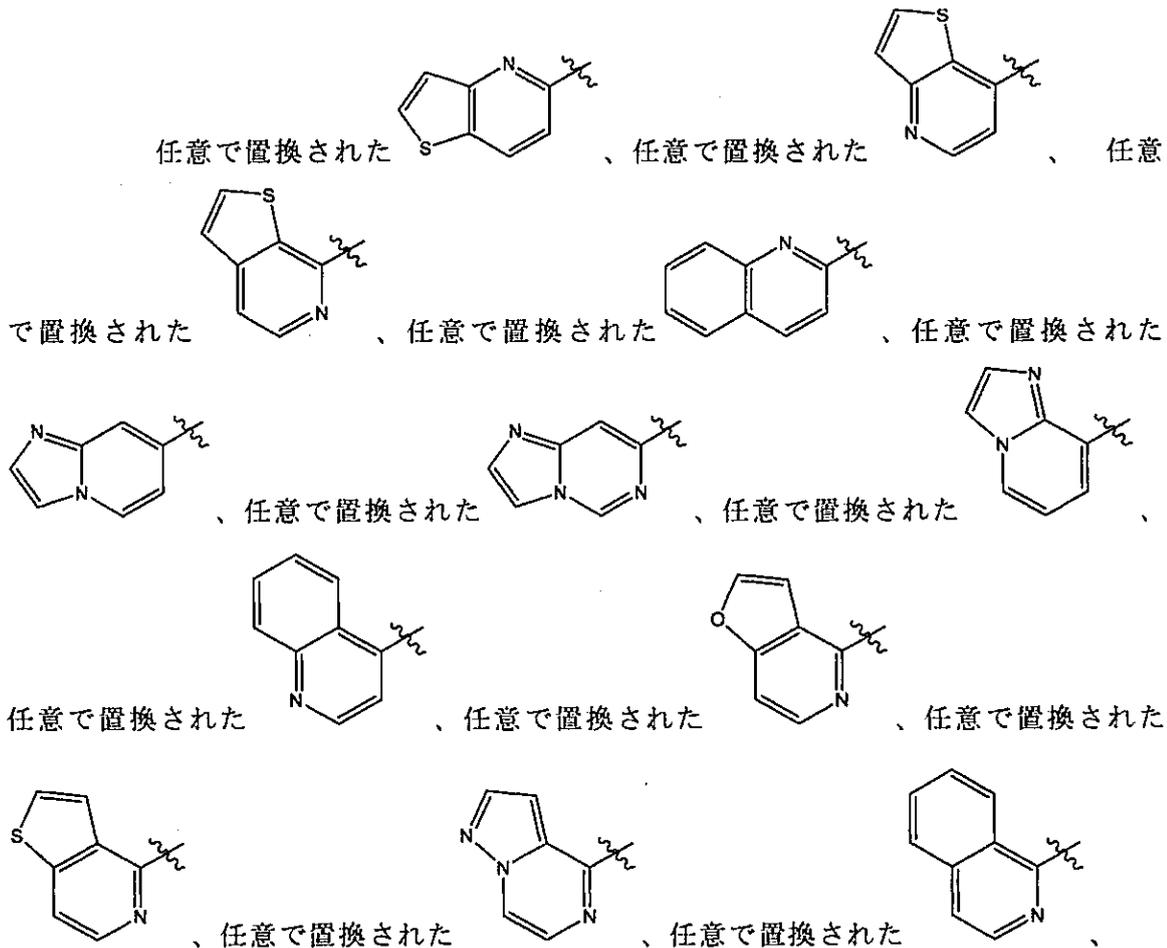
A r が、任意で置換されたチエノピリジニル、任意で置換されたキノリニル、任意で置換されたイミダゾピリジニル、任意で置換されたイミダゾピリミジニル、任意で置換されたフロピリジニル、任意で置換されたピラゾロピラジニル、任意で置換されたイソキノリニル、任意で置換されたチエノピリミジニル、任意で置換されたキノキサリニル、任意で置換されたテトラヒドロキナゾリニル、任意で置換されたピラゾロピリジニル、トリアゾロピリダジニル、テトラヒドロキノリニル、トリアゾロピリミジニル、任意で置換されたキナゾリニル、任意で置換されたインダゾリル、任意で置換されたベンゾ[ d ]オキサゾリル、任意で置換されたフロピリミジニルである、請求項 19 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 21】

A r が、

【化 13】

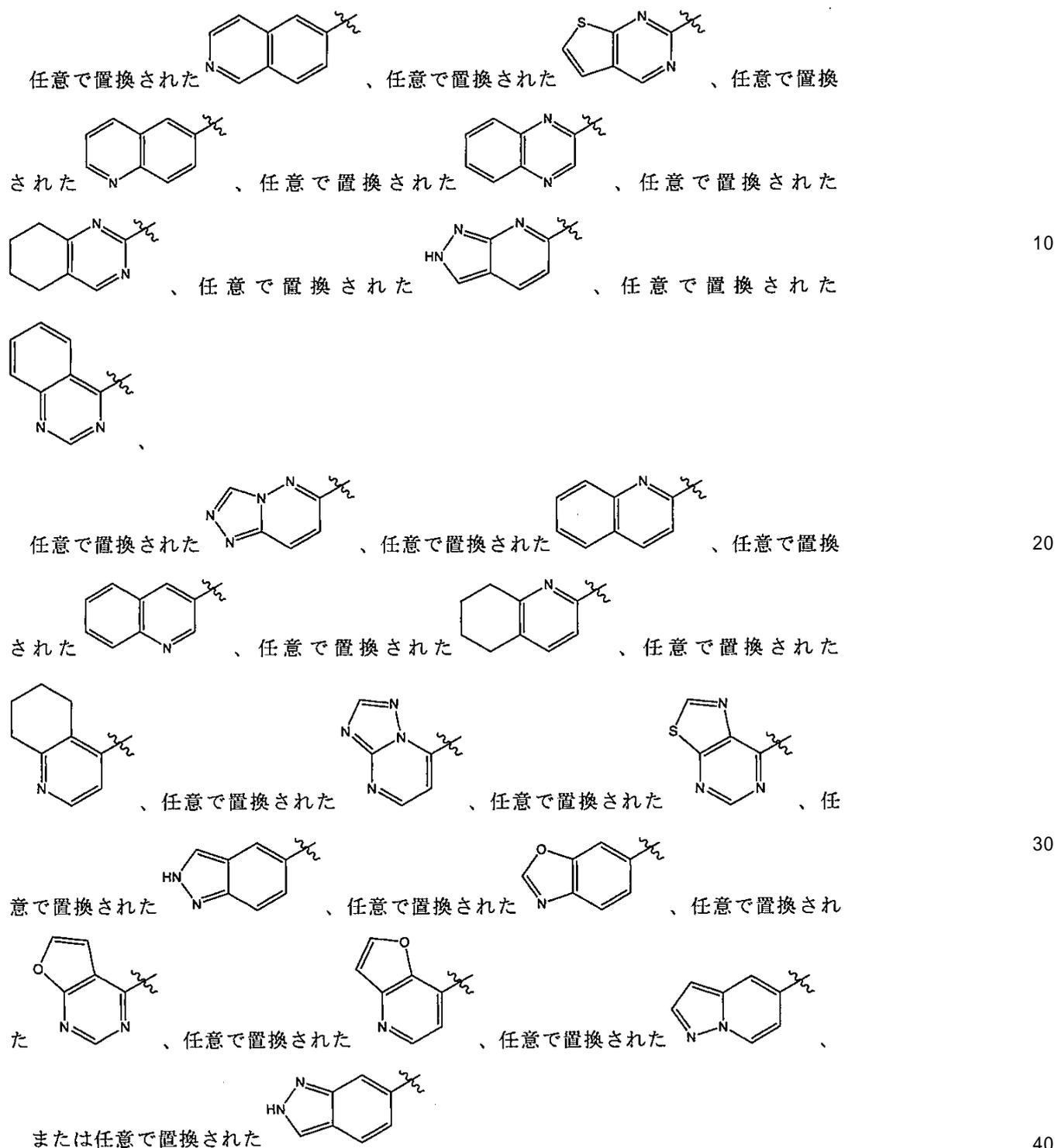


30

40

50

## 【化 1 4】

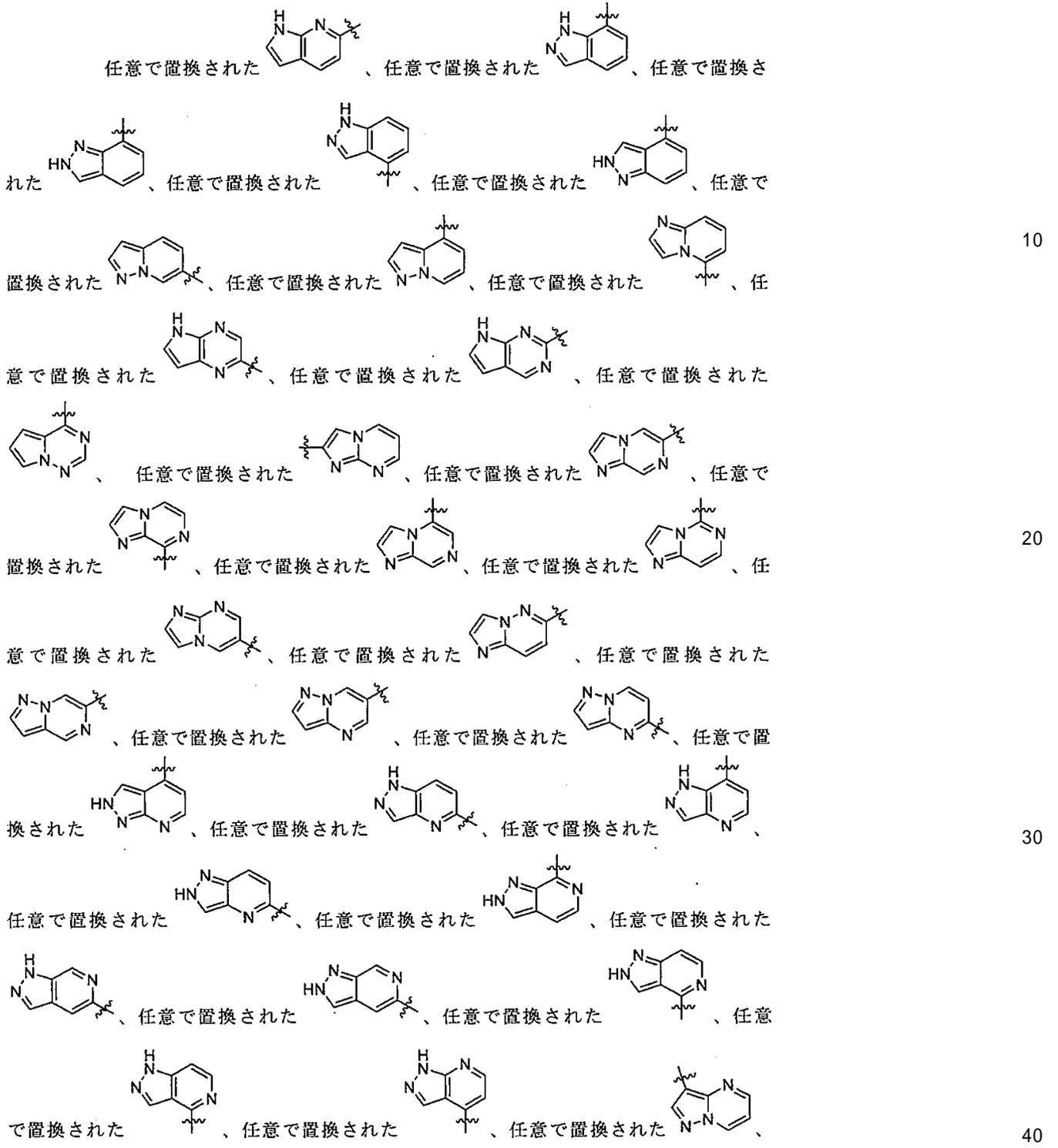


である、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2 2】

A r が、

【化 15】



10

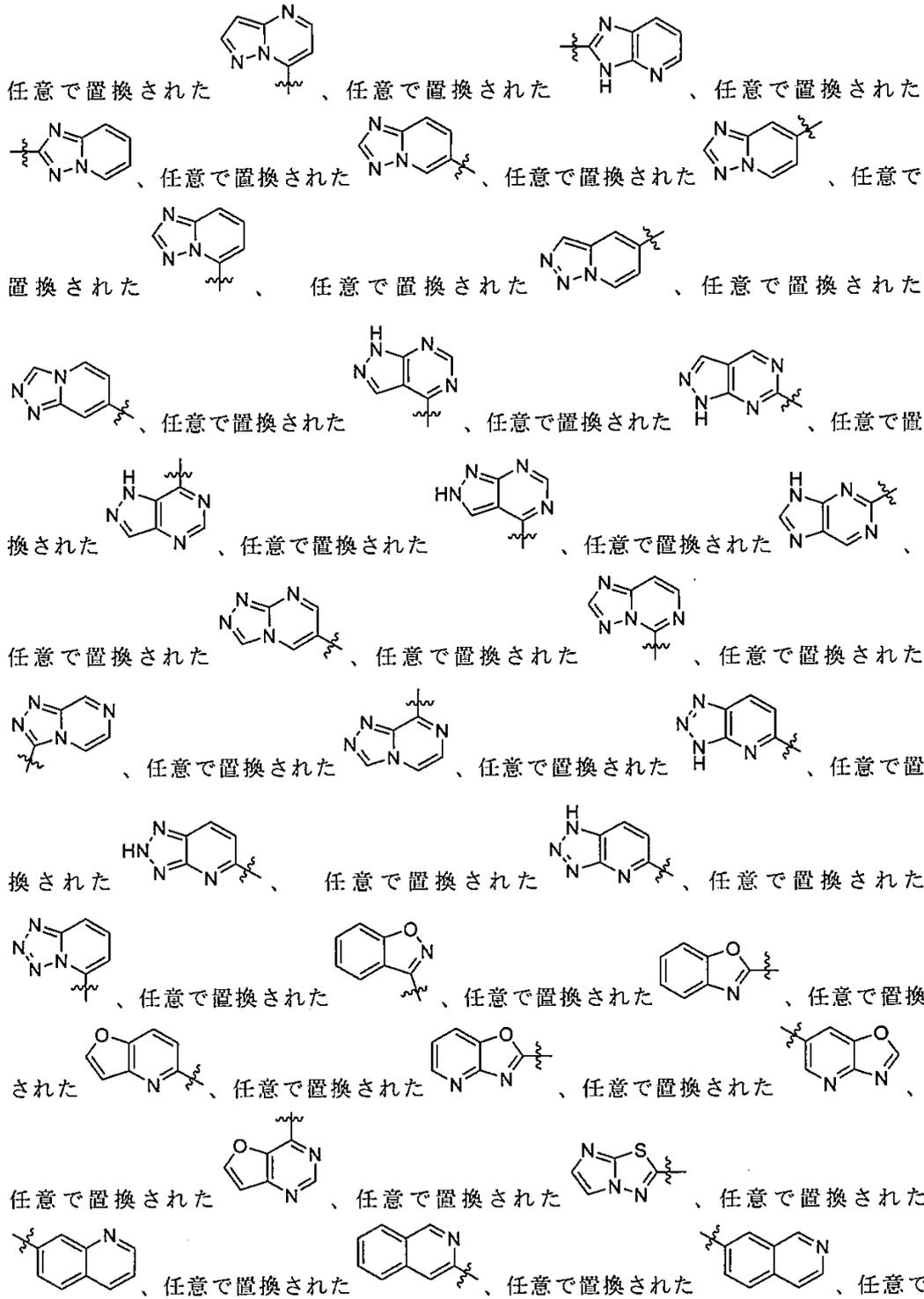
20

30

40

50

【化 16】



10

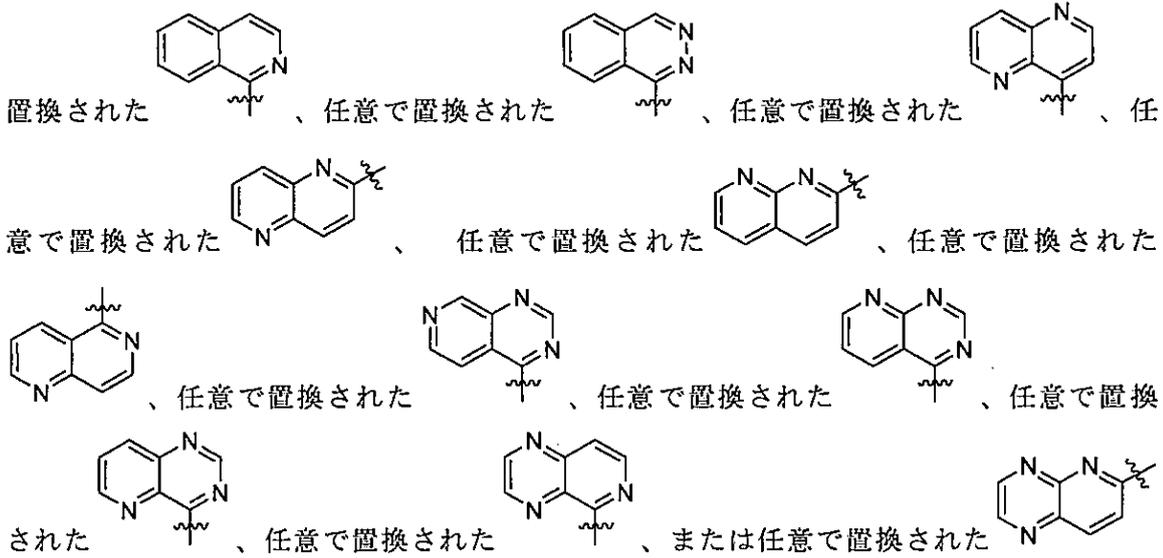
20

30

40

50

【化 17】



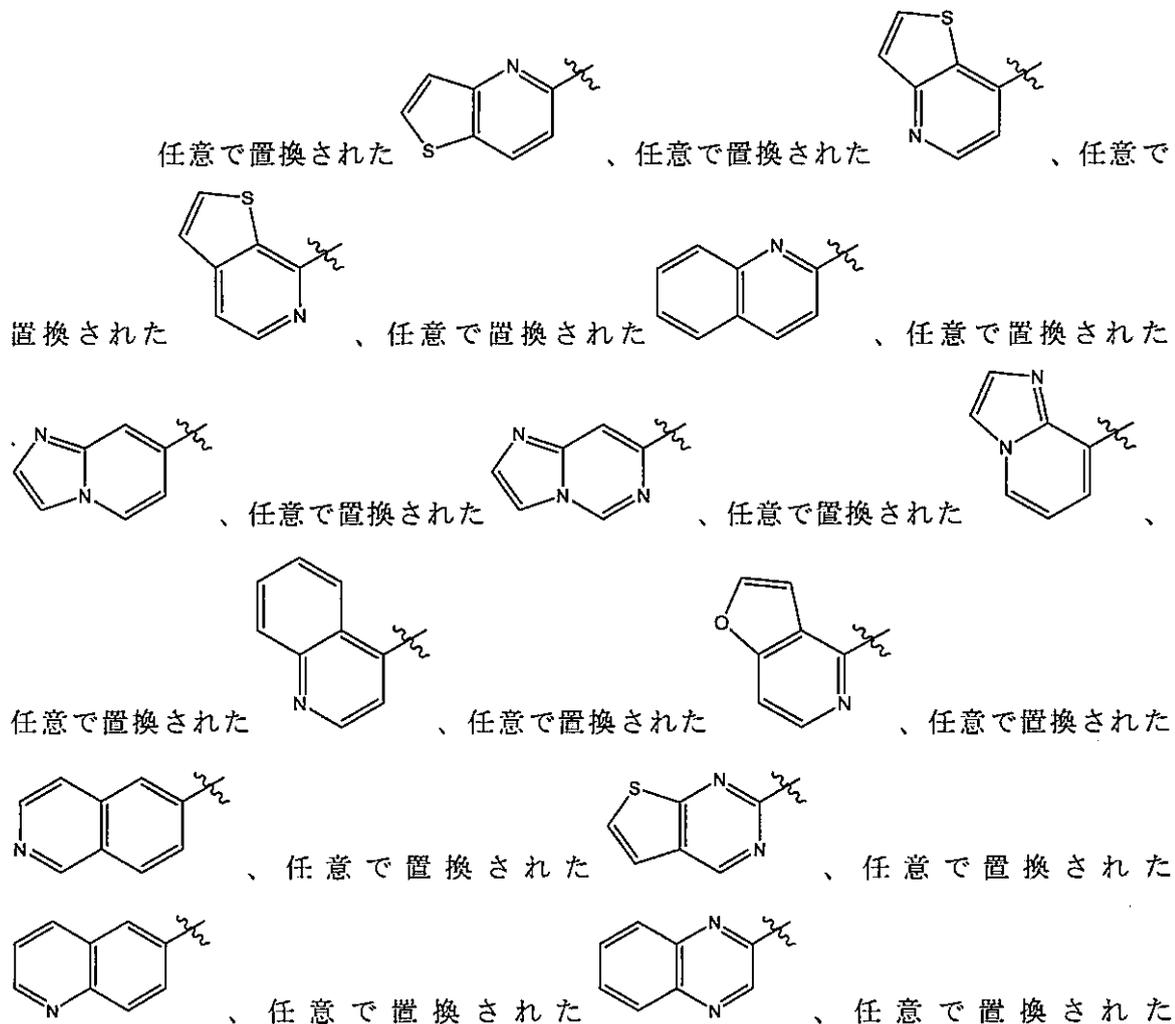
10

である、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

【請求項 23】

Ar が、

【化 18】

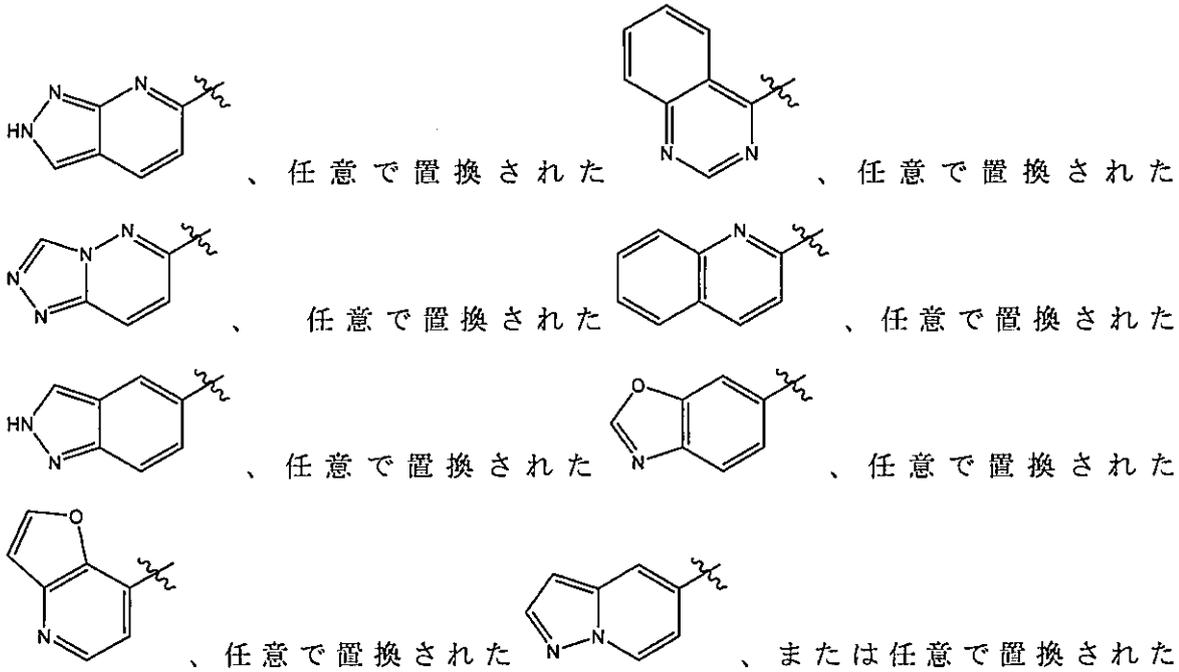


30

40

50

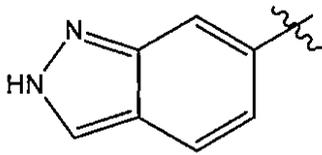
## 【化 19】



10

20

## 【化 20】



である、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 24】

Ar が、任意で、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> ヘテロシクリル、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>Z</sup>、-SR<sup>Z</sup>、-NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、-S(O)<sub>i</sub>R<sup>X</sup>、-NR<sup>X</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>Y</sup>、-S(O)<sub>i</sub>NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、-C(=O)OR<sup>X</sup>、-OC(=O)OR<sup>X</sup>、-C(=S)OR<sup>Y</sup>、-O(C=S)R<sup>X</sup>、-C(=O)NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、-NR<sup>X</sup>C(=O)R<sup>Y</sup>、-C(=S)NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、-NR<sup>X</sup>C(=S)R<sup>Y</sup>、-NR<sup>X</sup>(C=O)OR<sup>Y</sup>、-O(C=O)NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、-NR<sup>X</sup>(C=S)OR<sup>Y</sup>、-O(C=S)NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、-NR<sup>X</sup>(C=O)NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、-NR<sup>X</sup>(C=S)NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、-C(=S)R<sup>X</sup>、-C(=O)R<sup>X</sup>、フェニル及び単環式ヘテロアリールから選択される 1 つ以上で置換され、式中、

30

Ar 上の C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル置換基は、任意で -CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>Z</sup>、-NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、-S(O)<sub>i</sub>R<sup>X</sup>、-NR<sup>X</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>Y</sup>、-S(O)<sub>i</sub>NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、-C(=O)OR<sup>X</sup>、-OC(=O)OR<sup>X</sup>、-C(=S)OR<sup>X</sup>、-O(C=S)R<sup>X</sup>、-C(=O)NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、-NR<sup>X</sup>C(=O)R<sup>Y</sup>、-C(=S)NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、-NR<sup>X</sup>C(=S)R<sup>Y</sup>、-NR<sup>X</sup>(C=O)OR<sup>Y</sup>、-O(C=O)NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、-NR<sup>X</sup>(C=S)OR<sup>Y</sup>、-O

40

(C=S)NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、-NR<sup>X</sup>(C=O)NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、-NR<sup>X</sup>(C=S)NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、-C(=S)R<sup>X</sup>、及び -C(=O)R<sup>Y</sup>、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル (任意で、-CH<sub>3</sub>、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される 1 つ以上の基で置換)、単環式ヘテロアリール (任意で、-CH<sub>3</sub>、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択される 1 つ以上の基で置換) 及びフェニル (任意で、-CH<sub>3</sub>、ハロメ

50

チル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換)で置換され、

Ar上のC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクリル、フェニルまたは単環式ヘテロアリール置換基は、任意で、独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>Z</sup>、-NR<sup>X</sup>RY、-S(O)<sub>i</sub>R<sup>X</sup>、-NR<sup>X</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>Y</sup>、-S(O)<sub>i</sub>NR<sup>X</sup>RY、-C(=O)OR<sup>X</sup>、-OC(=O)OR<sup>X</sup>

、  
-C(=S)OR<sup>X</sup>、-O(C=S)RY、-C(=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>C(=O)RY、-C(=S)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>C(=S)RY、-NR<sup>X</sup>(C=O)ORY、  
、-O(C=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=S)ORY、-O(C=S)NR<sup>X</sup>RY、  
-NR<sup>X</sup>(C=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=S)NR<sup>X</sup>RY、-C(=S)R<sup>X</sup>、及び-C

10

(=O)R<sup>X</sup>で置換され、

式中、各R<sup>X</sup>及び各R<sup>Y</sup>は、独立して-H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、またはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルであり、

式中、R<sup>X</sup>またはR<sup>Y</sup>によって表されるC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルは、任意でハロ、ヒドロキシル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル及びフェニルから選択される1つ以上の置換基で置換され(任意で、-CH<sub>3</sub>、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される)、

R<sup>Z</sup>は-H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクリルであり、式中、R<sup>Z</sup>によって表されるC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル基は、任意で-CN、ハロ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル及びフェニルから選択される1つ以上の置換基で置換され(任意で、-CH<sub>3</sub>、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される)、及び

20

iは0、1、または2である、請求項1~23のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項25】

Arが、任意で、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>Z</sup>、-SR<sup>Z</sup>、-NR<sup>X</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>Y</sup>、-C(=O)OR<sup>X</sup>、-OC(=O)OR<sup>X</sup>、-C(=S)ORY、-O(C=S)R<sup>X</sup>、-C(=O)NR<sup>X</sup>RY、-C(=S)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>C(=S)RY、-NR<sup>X</sup>(C=O)ORY、-O(C=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=S)ORY、-O(C=S)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=S)NR<sup>X</sup>RY、-C(=S)R<sup>X</sup>、及び-C(=O)R<sup>X</sup>から選択される1つ以上で置換され、式中、各R<sup>X</sup>、各R<sup>Y</sup>及びR<sup>Z</sup>が、それぞれ独立して、-HまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである、請求項1~24のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項26】

Arが、任意で、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、ハロ、-CN、-OR<sup>Z</sup>及び-C(=O)NR<sup>X</sup>RYから選択される1つ以上で置換される、請求項1~25のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項27】

Arが、任意で、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-F、-Cl、-OCHF<sub>2</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CN及びOCH<sub>3</sub>から選択される1つ以上で置換される、請求項1~26のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項28】

Arが、任意で、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-F、-Cl、-OCHF<sub>2</sub>、-CONH<sub>2</sub>、及び-CNから選択される1つ以上で置換される、請求項27に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項29】

50

請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 30】

神経変性疾患、タウオパチー、糖尿病、がん及びストレスから選択される疾患または状態を有する対象を治療する方法であって、有効量の請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の化合物または有効量の請求項 29 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む前記方法。

【請求項 31】

前記疾患または状態が、急性虚血性発作 (A I S)、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症 (A L S c i)、嗜銀顆粒性認知症、B l u i t 病、皮質基底変性 (C B P)、ボクサー認知症、石灰化を伴う散在性神経原線維変化、ダウン症、てんかん、家族性英国認知症、家族性デンマーク認知症、第 17 染色体に関連するパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症 (F T D P - 17)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、グアドループパーキンソン症、ハレルフォルデン - スパッツ病 (脳内鉄蓄積タイプ 1 を伴う神経変性)、虚血性発作、軽度認知障害 (M C I)、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン・ピック病 (C 型)、淡蒼球 - 脳橋 - 黒質変性症、グアムのパーキンソン - 認知症複合症、ピック病 (P i D)、脳炎後パーキンソン症候群 (P E P)、プリオン病 (クロイツフェルト・ヤコブ病 (G J D)、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (v C J D) 致死性家族不眠症、クールー病、進行性皮質上グリオーシス、進行性核上麻痺 (P S P)、スティーラー - リチャードソン - オルゼフスキー症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症、ハンチントン病及びパーキンソン病から選択される、請求項 30 に記載の方法。

10

20

【請求項 32】

前記疾患または状態が、急性虚血性発作 (A I S)、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症 (A L S c i)、嗜銀顆粒性認知症、てんかん、虚血性発作、軽度認知障害 (M C I)、ハンチントン病、及びパーキンソン病から選択される、請求項 30 及び 31 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 33】

前記疾患または状態が、アルツハイマー病である、請求項 30 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 34】

O - G l c N A c アーゼの阻害を必要とする対象において O - G l c N A c アーゼを阻害する方法であって、有効量の請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の化合物または有効量の請求項 29 に記載の医薬組成物を前記対象に投与すること、を含む前記方法。

【請求項 35】

脳におけるタウの過剰リン酸化を特徴とする疾患または状態を治療する方法であって、有効量の請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の化合物または有効量の請求項 29 に記載の医薬組成物を前記対象に投与すること、を含む前記方法。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、その全内容が参照により本明細書に組み込まれる、2019年2月4日に出願された米国仮特許出願第 62 / 800 , 827 号の、米国特許法第 119 条 (e) に基づく出願日の利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

核及び細胞質の両方の広範囲の細胞タンパク質は、O - グリコシド結合を介して結合している単糖 2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - D - グルコピラノシド ( - N - アセチ

50

ルグルコサミン)の添加によって翻訳後修飾される。この単糖は、一般に、O結合型N-アセチルグルコサミンまたはO-GlcNAcと呼ばれる。N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)を多数の核細胞質タンパク質の特定のセリン及びトレオニン残基に翻訳後に連結することに関与する酵素は、O-GlcNAcトランスフェラーゼ(OGTase)である。O-糖タンパク質-2-アセトアミド-2-デオキシ-3-D-グルコピラノシダーゼまたはO-GlcNAcアーゼまたはOGAとして知られる第2の酵素は、この翻訳後修飾を除去してタンパク質を遊離させ、O-GlcNAc修飾をタンパク質の寿命の間に数回生じる動的サイクルにする。

#### 【0003】

O-GlcNAc修飾タンパク質は、例えば転写、プロテアソーム分解及び細胞シグナル伝達を含む広範囲の重要な細胞機能を調節する。O-GlcNAcはまた、ニューロン内のタンパク質及び栄養素の分配に不可欠な微小管の重要な細胞ネットワークの安定化に関与する細胞骨格タンパク質「タウ」を含む多くの構造タンパク質上に見出される。重要なことに、タウは、タウオパチー、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知症及びがんを含むいくつかの疾患の病因に明確に関与している。

#### 【0004】

アルツハイマー病ならびに進行性核上性麻痺(PSP)及び筋萎縮性側索硬化症(ALS)を含むいくつかの関連タウオパチーが、部分的に神経原線維変化(NFT)の発生を特徴とすることは十分に確立されている。これらのNFTは、対せん状細繊維(PHF)の凝集体であり、異常な形態のタウで構成されている。AD患者では、タウは過剰リン酸化され、それによってその正常な機能を破壊し、PHFを形成し、最終的に凝集してNFTを形成する。

#### 【0005】

ヒトの脳では6種類のタウのアイソフォームが見出される。AD患者では、6種類のタウの全てのアイソフォームがNFTに見られ、全てが著しく過剰リン酸化されている。健康な脳組織中のタウは、2または3個のリン酸基のみを有するのに対して、AD患者の脳に見られるタウは、平均で8個のリン酸基を有する。

#### 【0006】

リン酸化レベルの増加はO-GlcNAcレベルの減少をもたらし、逆にO-GlcNAcレベルの増加はリン酸化レベルの減少と相関することが最近明らかになった。脳におけるグルコース利用可能性の低下は、タウ過剰リン酸化をもたらすことが示されている。グルコース輸送及び代謝の段階的な障害は、O-GlcNAcの減少及びタウ(ならびに他のタンパク質)の過剰リン酸化をもたらす。したがって、タウからのO-GlcNAcの除去を防止することによってタウの過剰リン酸化を防止するO-GlcNAcアーゼの阻害は、健康な個体ならびにアルツハイマー病または関連する神経変性疾患に罹患している患者の脳内のグルコース代謝の加齢に伴う障害を補償するはずである。

#### 【0007】

しかしながら、O-GlcNAcアーゼを含む哺乳動物グリコシダーゼの機能を遮断するための阻害剤の開発における主要な課題は、高等真核生物の組織に存在する多数の機能的に関連する酵素である。したがって、ある特定の酵素の細胞及び生物の生理学的役割を研究する際、非選択的阻害剤の使用は、そのような機能的に関連する酵素の同時阻害から複雑な表現型が生じるため、複雑である。N-アセチルグルコサミニダーゼの場合、O-GlcNAcアーゼ機能を遮断するように作用する既存の化合物は非特異的であり、リソソーム-ヘキソサミニダーゼを阻害するように強力に作用する。

#### 【0008】

前述の技術的課題を考慮し、AD、タウオパチー及び他の神経疾患の治療のためのO-GlcNAcアーゼの調節の可能性を考慮すると、強力かつ選択的なO-GlcNAcアーゼ阻害剤の開発が依然として必要とされている。

#### 【発明の概要】

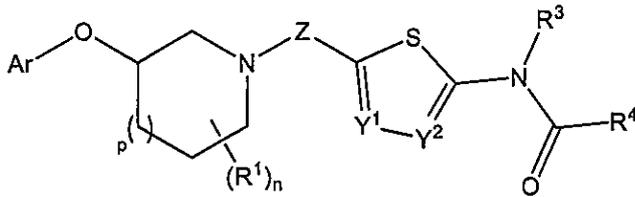
#### 【0009】

限定されないが、O-GlcNAcアーゼによって修飾されたタンパク質に関連するものを含む、様々な疾患、障害及び医学的状態を治療するのに有用な化合物が本明細書に記載される。

【0010】

本発明の化合物の第1の実施形態は、以下の構造式によって表される：

【化1】



(I)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中：

Arは、任意で置換された二環式アリール、任意で置換された二環式ヘテロアリール、任意で置換された二環式脂環式、または任意で置換された二環式ヘテロシクリルであり、Y1及びY2はそれぞれCR<sup>c</sup>またはNであり、式中、Y1またはY2の少なくとも1つはNであり、

ZはCR<sup>2</sup>R<sup>2</sup>、C(=O)、(CR<sup>2</sup>R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、または-CH<sub>2</sub>C(=O)であり、

R<sup>c</sup>は-H、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルであり、pは0または1であり、

nは0または1~8の整数であり、

nが0以外の場合、R<sup>1</sup>は、出現ごとに、独立してハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシであり、

R<sup>2</sup>は、出現ごとに、独立して-H、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、またはC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>ハロシクロアルキルであり、あるいは、2つのR<sup>2</sup>がそれらが結合している炭素原子と一緒にあってC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルを形成し、

R<sup>3</sup>は-HまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、

R<sup>4</sup>は-H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、またはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルであり、あるいは、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それらの介在原子と一緒にあって、任意で置換された5~7員のヘテロシクリルを形成する。

【0011】

本明細書に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

【0012】

神経変性疾患、タウオパチー、糖尿病、がん及びストレスから選択される疾患または状態を有する対象を治療する方法であって、有効量の本明細書に記載される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または有効量の本明細書に記載される少なくとも1つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を対象に投与することを含む方法も提供される。

【0013】

O-GlcNAcアーゼの阻害を必要とする対象においてO-GlcNAcアーゼを阻害する方法も提供され、この方法は、有効量の本明細書中に記載される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または有効量の本明細書中に記載される少なくとも1つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む薬学組成物を対象に投与することを含む。

【0014】

有効量の本明細書中に記載される化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または有効

10

20

30

40

50

量の明細書中に記載の少なくとも1つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む薬学組成物を対象に投与することを含む、脳におけるタウの過剰リン酸化を特徴とする疾患または状態を治療する方法も提供される。一実施形態では、脳内のタウの過剰リン酸化を特徴とする疾患または状態は、アルツハイマー病である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

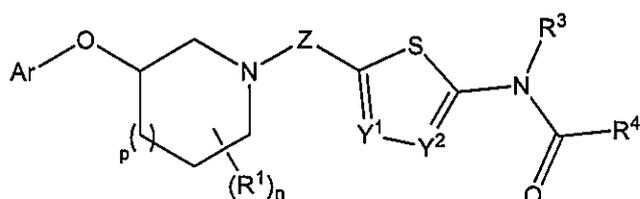
限定されないが、O-GlcNAcアーゼによって修飾されたタンパク質に関連するものを含む、様々な疾患、障害及び医学的状态を治療するのに有用な化合物が本明細書に記載される。

10

【0016】

第1の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式(I)：

【化2】



(I)

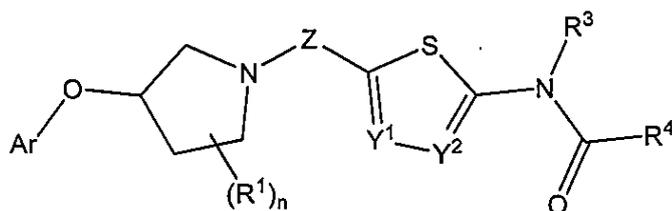
20

によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数は、式(I)によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩についての概要において上で定義されたとおりである。

【0017】

第2の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式(II)のうちの1つ：

【化3】



(II)

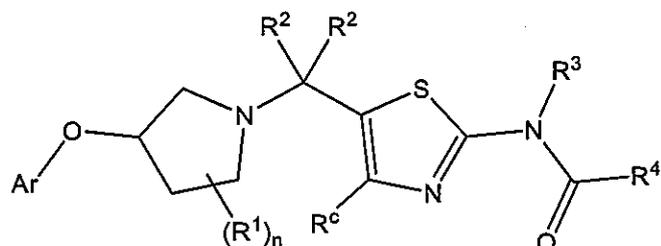
30

によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの変数は、第1の実施形態について上で定義されたとおりである。

【0018】

第3の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式(III)：

【化4】



(III)

40

によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの変数は、第

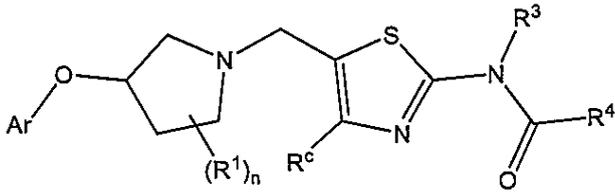
50

1または第2の実施形態について上で定義されたとおりである。

【0019】

第4の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式(IV)：

【化5】



(IV)

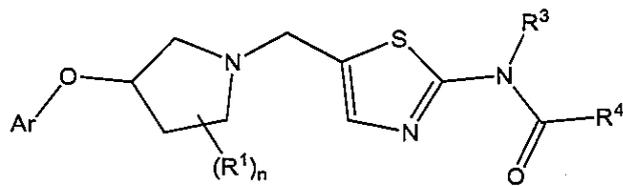
10

によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの変数は、第1、第2、または第3の実施形態で定義されたとおりである。

【0020】

第5の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式(IVA)：

【化6】



(IVA)

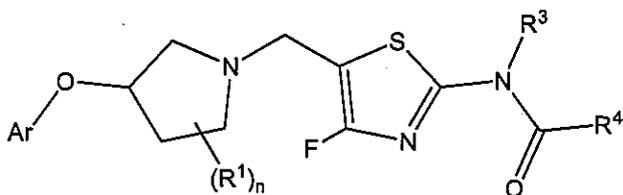
20

によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの変数は第4の実施形態で定義されたとおりである。

【0021】

第6の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式(IVB)：

【化7】



(IVB)

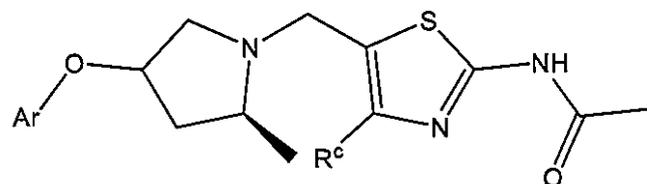
30

によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの変数は第4の実施形態で定義されたとおりである。

【0022】

第7の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式(V)：

【化8】



(V)

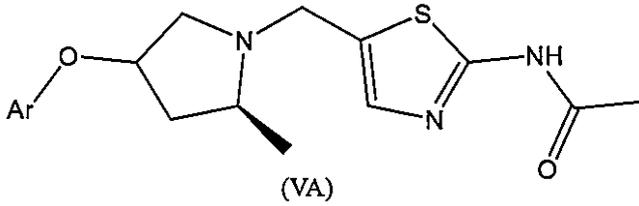
50

によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの変数は、第 1、第 2、第 3 または第 4 の実施形態で定義されたとおりである。

【0023】

第 8 の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式 (VA) :

【化 9】



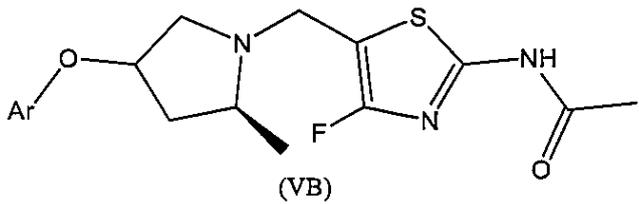
10

によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの変数は第 7 の実施形態で定義されたとおりである。

【0024】

第 9 の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式 (VB) :

【化 10】



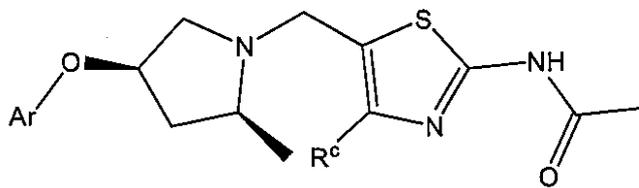
20

によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの変数は第 7 の実施形態で定義されたとおりである。

【0025】

第 10 の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式 (VI) :

【化 11】



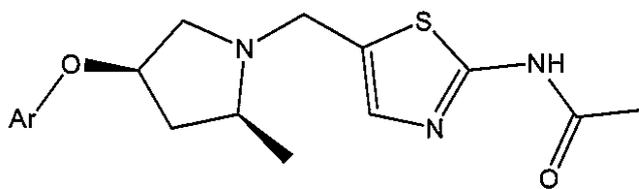
30

によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの変数は第 1、第 2、第 3、第 4、または第 7 の実施形態で定義されたとおりである。

【0026】

第 11 の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式 (VIA) :

【化 12】



40

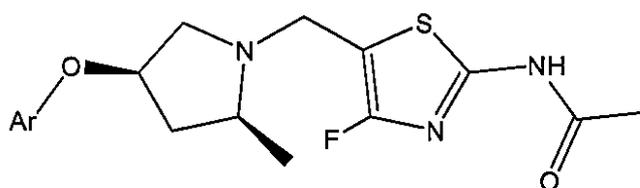
によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの変数は第 10 の実施形態で定義されたとおりである。

50

【 0 0 2 7 】

第 1 2 の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式 ( V I B ) :

【 化 1 3 】



(V I B)

10

で表される、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの変数は第 1 0 の実施形態で定義されたとおりである。

【 0 0 2 8 】

第 1 3 の実施形態では、第 1、第 2、もしくは第 3 の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、R<sup>2</sup> は、出現ごとに、独立して、- H または C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり、式中、残りの変数は、第 1、第 2、または第 3 の実施形態で定義されたとおりである。

【 0 0 2 9 】

第 1 4 の実施形態では、第 1 3 の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、R<sup>2</sup> は、出現ごとに、独立して、- H であり、式中、残りの変数は、第 1 3 の実施形態で定義されたとおりである。

20

【 0 0 3 0 】

第 1 5 の実施形態では、第 1、第 2、第 3、第 4、第 1 3、もしくは第 1 4 の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、R<sup>1</sup> は、ハロゲンまたは C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり、R<sup>c</sup> は - H またはハロゲンであり、R<sup>4</sup> は、- H または C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり、式中、残りの変数は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 1 3、または第 1 4 の実施形態で定義されたとおりである。

【 0 0 3 1 】

第 1 6 の実施形態では、第 1、第 2、第 3、第 4、第 1 3、第 1 4、もしくは第 1 5 の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、R<sup>c</sup> は、好ましくは - H またはフルオロであり、式中、残りの変数は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 1 3、第 1 4、または第 1 5 の実施形態で定義されたとおりである。

30

【 0 0 3 2 】

第 1 7 の実施形態では、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 1 0、第 1 1、第 1 2、第 1 3、第 1 4、第 1 5、もしくは第 1 6 の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、Ar は、任意で置換された二環式ヘテロアリールであり、式中、残りの変数は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 1 0、第 1 1、第 1 2、第 1 3、第 1 4、第 1 5、または第 1 6 の実施形態で定義されたとおりである。

40

【 0 0 3 3 】

第 1 8 の実施形態では、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 1 0、第 1 1、第 1 2、第 1 3、第 1 4、第 1 5、第 1 6、もしくは第 1 7 の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、二環式ヘテロアリールは、別の単環式ヘテロアリールに縮合した単環式ヘテロアリール、フェニルに縮合した単環式ヘテロアリール、またはシクロアルキルに縮合した単環式ヘテロアリールであり、式中、残りの変数は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 1 0、第 1 1、第 1 2、第 1 3、第 1 4、第 1 5、第 1 6、または第 1 7 の実施形態で定義されたとおりである。

【 0 0 3 4 】

50

第 19 の実施形態において、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、もしくは第 18 の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、Ar は、任意で置換されたチエノピリジニル、任意で置換されたキノリニル、任意で置換されたイミダゾピリジニル、任意で置換されたイミダゾピリミジニル、任意で置換されたフロピリジニル、任意で置換されたピラゾロピラジニル、任意で置換されたイソキノリニル、任意で置換されたチエノピリミジニル、任意で置換されたキノキサリニル、任意で置換されたテトラヒドロキナゾリニル、任意で置換されたピラゾロピリジニル、トリアゾロピリダジニル、テトラヒドロキノリニル、トリアゾロピリミジニル、任意で置換されたキナゾリニル、任意で置換されたインダゾリル、任意で置換されたベンゾ [ d ] オキサゾリル、任意で置換されたフロピリミジニル、任意で置換されたピラゾロピリミジニル、任意で置換されたトリアゾロピリジニル、任意で置換されたトリアゾロピラジニル、任意で置換されたナフチリジニル、任意で置換されたテトラゾロピリジニル、任意で置換されたフタラジニル、任意で置換されたベンゾ [ d ] イソオキサゾール、任意で置換されたオキサゾロピリジニル、任意で置換されたイミダゾチアジアゾリル、任意で置換されたイミダゾピラジニル、任意で置換されたイミダゾピリダジニル、任意で置換されたピリドピラジニル、任意で置換されたピリドピリミジニル、任意で置換されたピロロピリミジニル、任意で置換されたピロロピリジニル、任意で置換されたピロロトリアジニル、任意で置換されたプリニル、任意で置換されたフロピリミジニル、任意で置換されたキノリニル、または任意で置換されたチアゾロピリミジニルであり、式中、残りの変数は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、または第 18 の実施形態で定義されるとおりである。

10

20

【 0 0 3 5 】

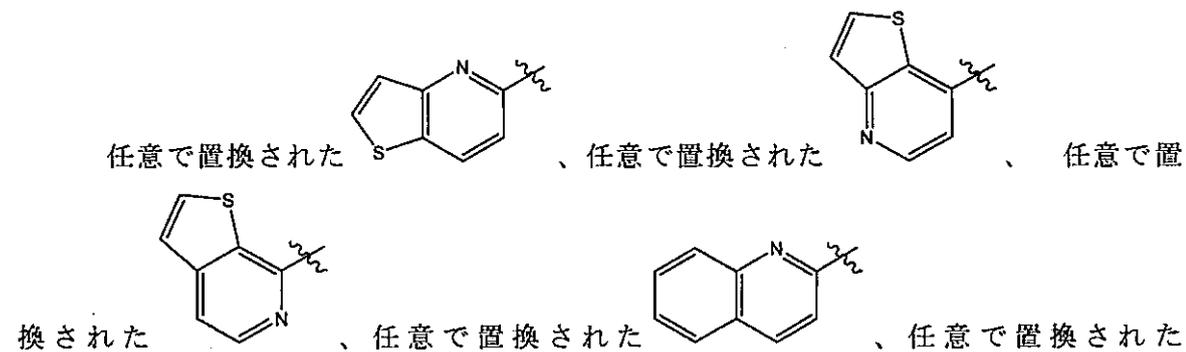
第 20 の実施形態では、第 19 の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、Ar は、任意で置換されたチエノピリジニル、任意で置換されたキノリニル、任意で置換されたイミダゾピリジニル、任意で置換されたイミダゾピリミジニル、任意で置換されたフロピリジニル、任意で置換されたピラゾロピラジニル、任意で置換されたイソキノリニル、任意で置換されたチエノピリミジニル、任意で置換されたキノキサリニル、任意で置換されたテトラヒドロキナゾリニル、任意で置換されたピラゾロピリジニル、トリアゾロピリダジニル、テトラヒドロキノリニル、トリアゾロピリミジニル、任意で置換されたキナゾリニル、任意で置換されたインダゾリル、任意で置換されたベンゾ [ d ] オキサゾリル、または任意で置換されたフロピリミジニルであり、式中、残りの変数は、第 19 の実施形態で定義されたとおりである。

30

【 0 0 3 6 】

第 21 の実施形態では、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18 もしくは第 19 の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、Ar は

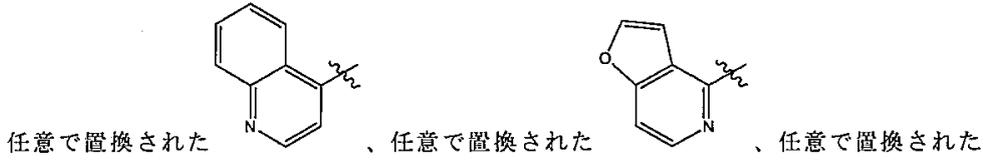
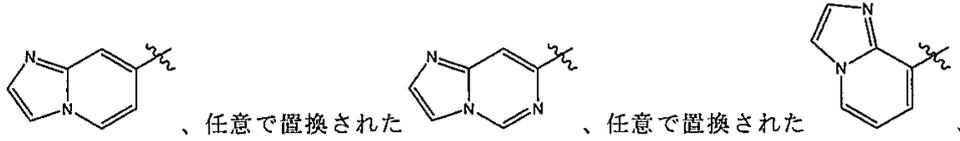
【 化 1 4 】



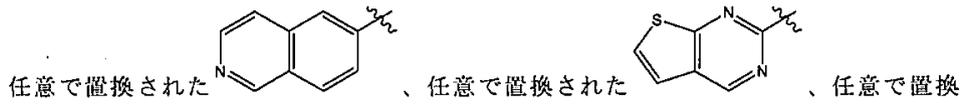
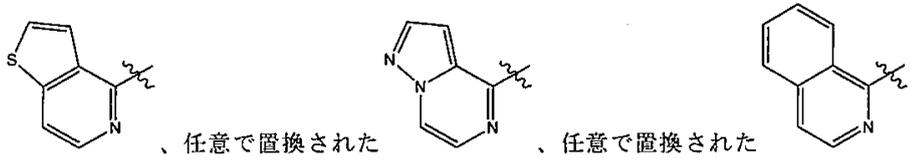
40

50

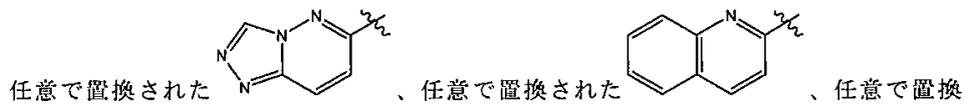
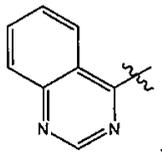
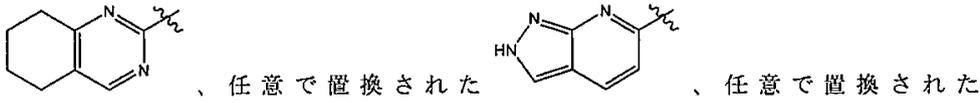
【化 15】



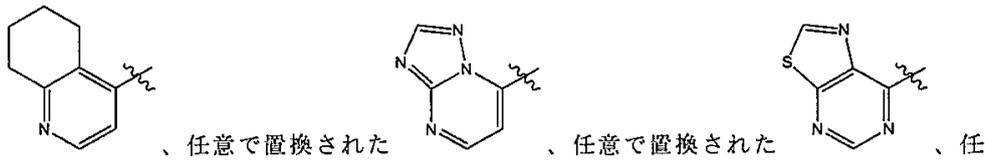
10



20

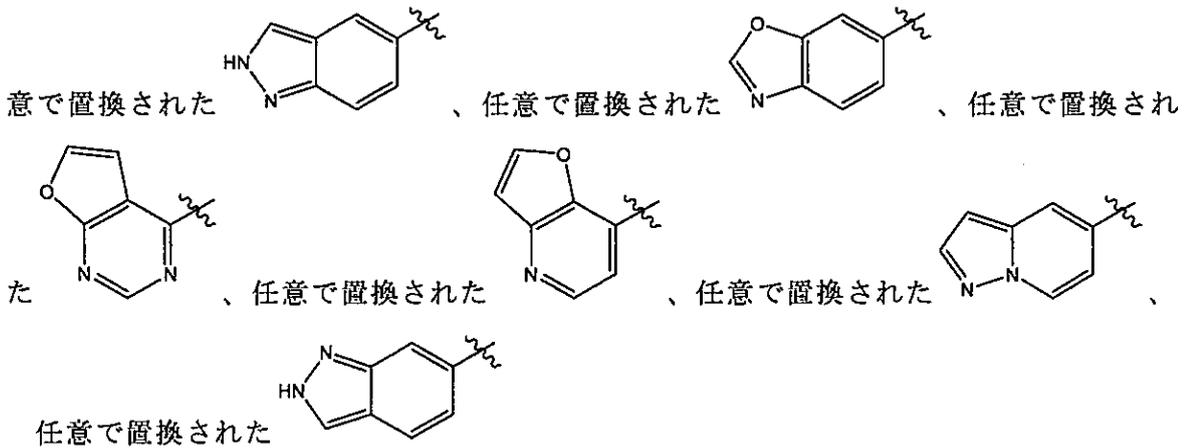


30



40

【化 1 6】



10

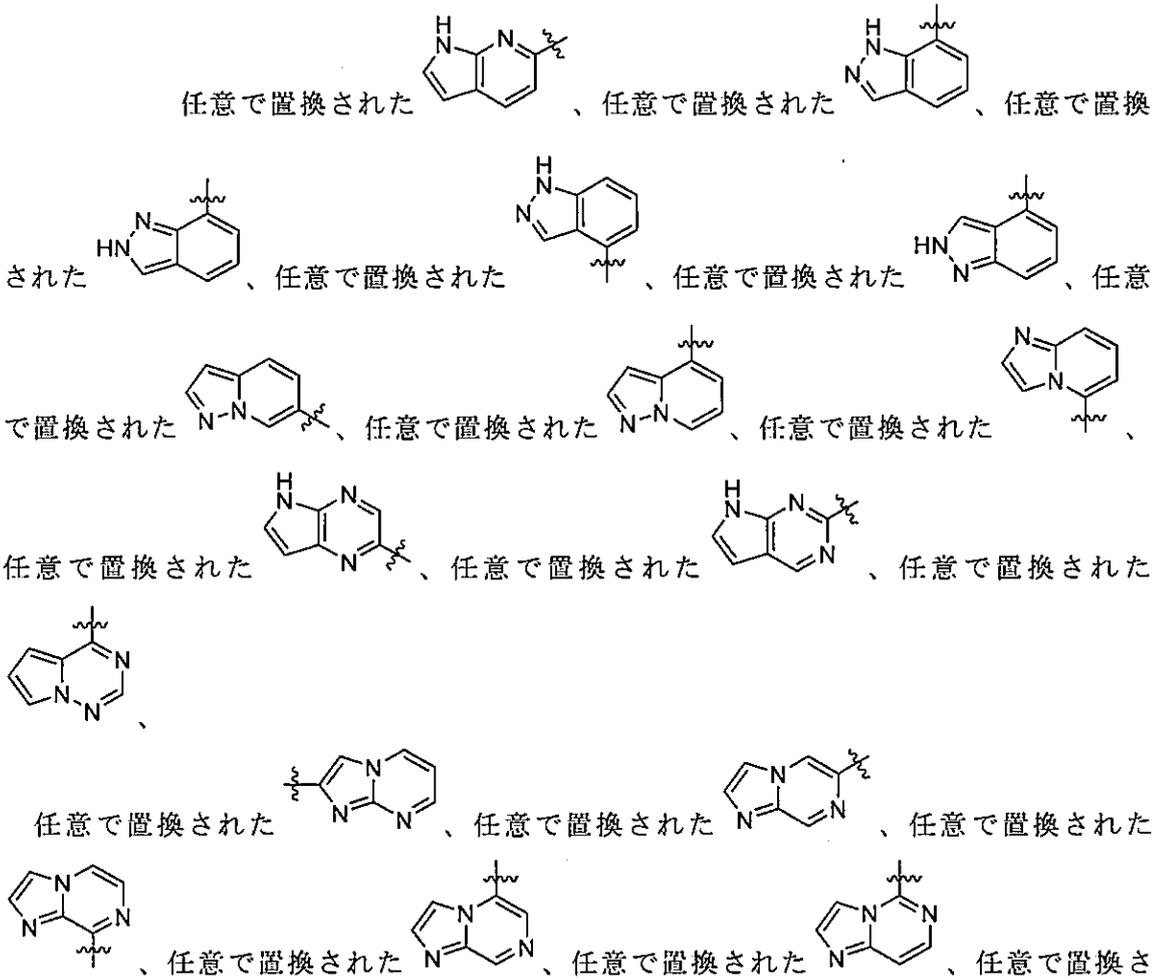
であり、式中、残りの変数は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、または第 19 の実施形態で定義されるとおりである。

【0037】

第 22 の実施形態では、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、もしくは第 19 の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、Ar は、

20

【化 1 7】

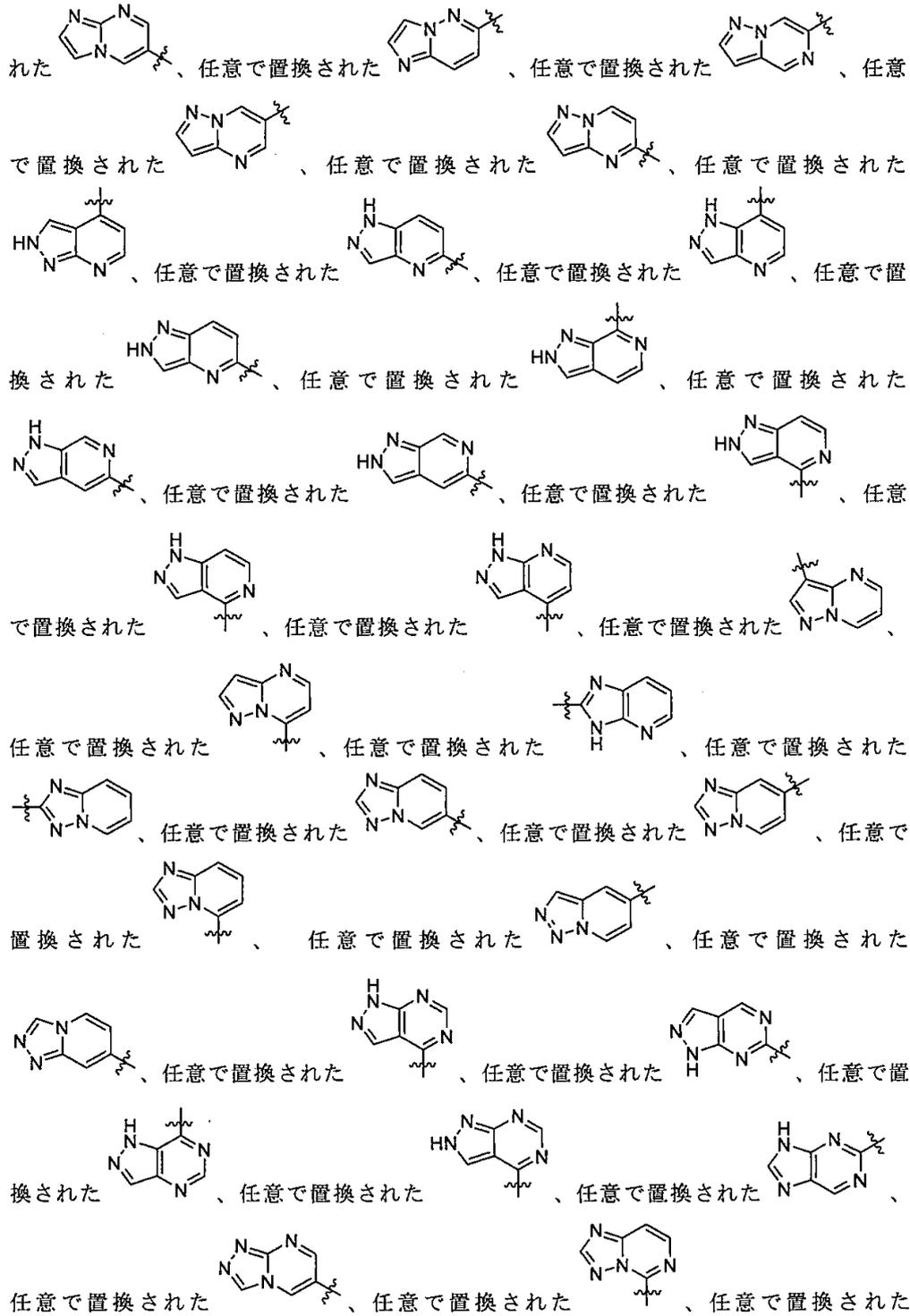


30

40

50

【化 1 8】



10

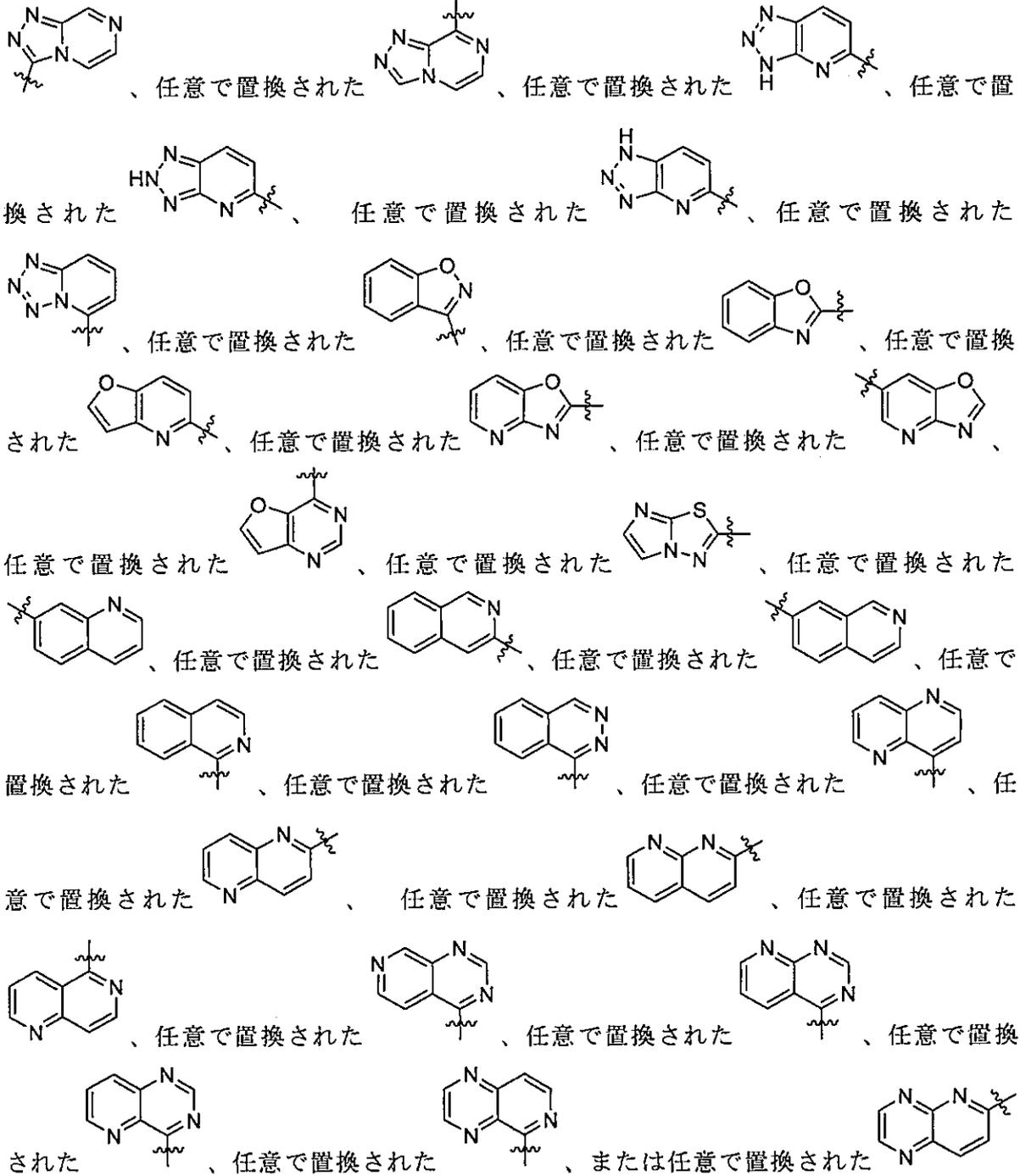
20

30

40

50

【化 19】



10

20

30

であり、式中、残りの変数は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、または第 19 の実施形態で定義される通りである。

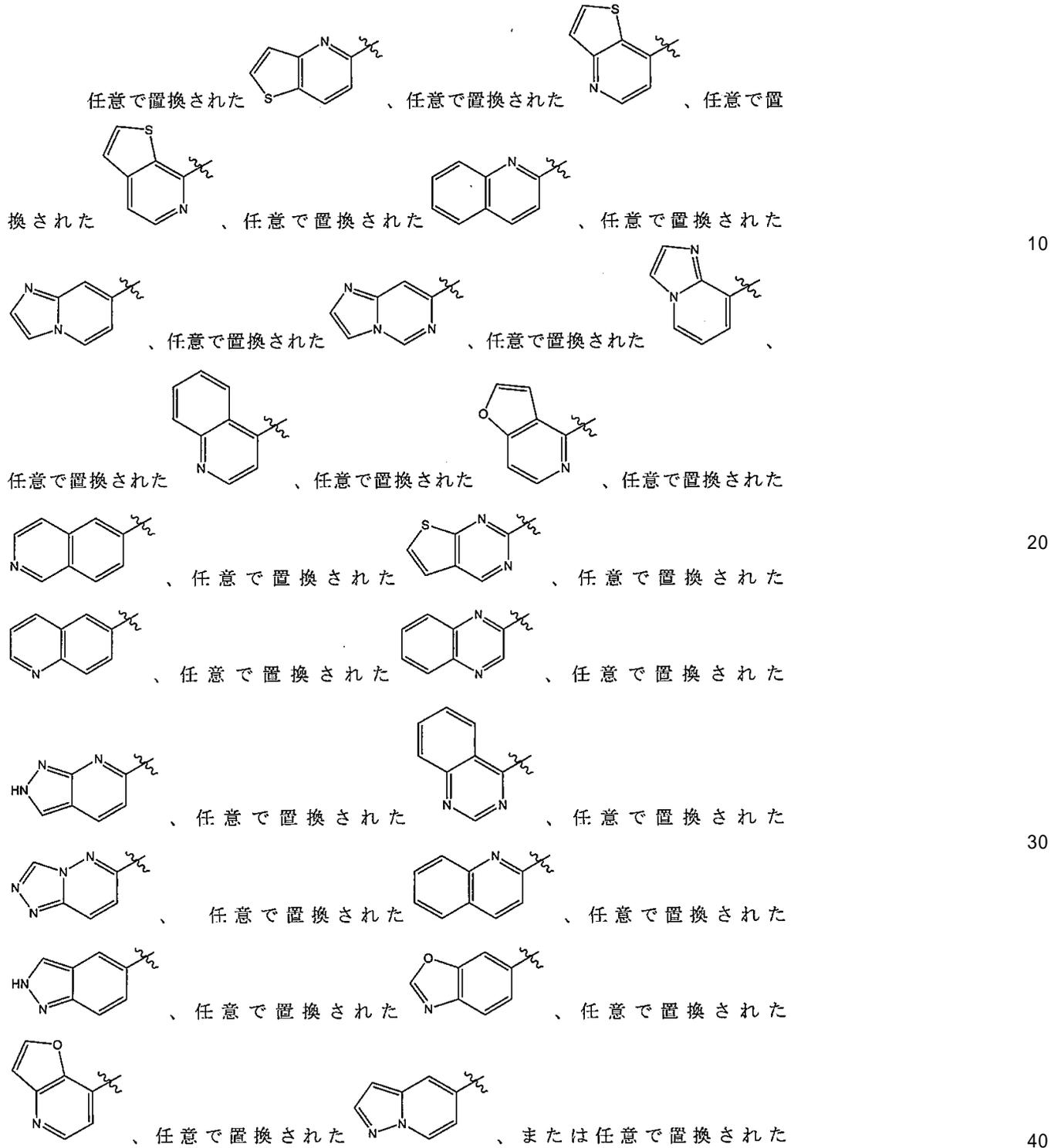
40

【0038】

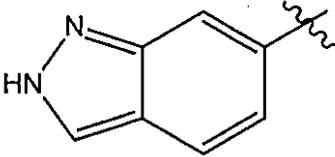
第 23 の実施形態では、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18 もしくは第 19 の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、Ar は、

50

【化 2 0】



【化 2 1】



であり、式中、残りの変数は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、または

10

20

30

40

50

第 19 の実施形態で定義されるとおりである。

【 0 0 3 9 】

第 24 の実施形態において、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、第 19、第 20、第 21、第 22 もしくは第 23 の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、Ar は、任意で、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> ヘテロシクリル、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>Z</sup>、-SR<sup>Z</sup>、-NR<sup>X</sup>RY、-S(O)<sub>i</sub>R<sup>X</sup>、-NR<sup>X</sup>S(O)<sub>i</sub>RY、-S(O)<sub>i</sub>NR<sup>X</sup>RY、-C(=O)OR<sup>X</sup>、-OC(=O)OR<sup>X</sup>、-C(=S)OR<sup>Y</sup>、-O(C=S)R<sup>X</sup>、-C(=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>C(=O)R<sup>Y</sup>、-C(=S)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>C(=S)R<sup>Y</sup>、-NR<sup>X</sup>(C=O)OR<sup>Y</sup>、-O(C=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=S)OR<sup>Y</sup>、-O(C=S)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=S)NR<sup>X</sup>RY、-C(=S)R<sup>X</sup>、-C(=O)R<sup>X</sup>、フェニル及び単環式ヘテロアリールから選択される 1 つ以上で置換され、式中、Ar 上の C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル置換基は、任意で -CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>Z</sup>、-NR<sup>X</sup>RY、-S(O)<sub>i</sub>R<sup>X</sup>、-NR<sup>X</sup>S(O)<sub>i</sub>RY、-S(O)<sub>i</sub>NR<sup>X</sup>RY、-C(=O)OR<sup>X</sup>、-OC(=O)OR<sup>X</sup>、-C(=S)OR<sup>X</sup>、-O(C=S)R<sup>X</sup>、-C(=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>C(=O)R<sup>Y</sup>、-C(=S)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>C(=S)R<sup>Y</sup>、-NR<sup>X</sup>(C=O)OR<sup>Y</sup>、-O(C=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=S)OR<sup>Y</sup>、-O(C=S)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=S)NR<sup>X</sup>RY、-C(=S)R<sup>X</sup>、及び -C(=O)R<sup>Y</sup>、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル（任意で、-CH<sub>3</sub>、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される 1 つ以上の基で置換）、単環式ヘテロアリール（任意で、-CH<sub>3</sub>、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択される 1 つ以上の基で置換）及びフェニル（任意で、-CH<sub>3</sub>、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される 1 つ以上の基で置換）で置換され、Ar 上の C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> ヘテロシクリル、フェニルまたは単環式ヘテロアリール置換基は、任意で、独立して、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>Z</sup>、-NR<sup>X</sup>RY、-S(O)<sub>i</sub>R<sup>X</sup>、-NR<sup>X</sup>S(O)<sub>i</sub>RY、-S(O)<sub>i</sub>NR<sup>X</sup>RY、-C(=O)OR<sup>X</sup>、-OC(=O)OR<sup>X</sup>、-C(=S)OR<sup>X</sup>、-O(C=S)R<sup>X</sup>、-C(=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>C(=O)R<sup>Y</sup>、-C(=S)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>C(=S)R<sup>Y</sup>、-NR<sup>X</sup>(C=O)OR<sup>Y</sup>、-O(C=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=S)OR<sup>Y</sup>、-O(C=S)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=S)NR<sup>X</sup>RY、-C(=S)R<sup>X</sup>、及び -C(=O)R<sup>X</sup>で置換され、式中、各 R<sup>X</sup> 及び各 R<sup>Y</sup> は、独立して -H、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、または C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキルであり、式中、R<sup>X</sup> または R<sup>Y</sup> によって表される C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルまたは C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキルは、任意でハロ、ヒドロキシル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル及びフェニルから選択される 1 つ以上の置換基で置換され（任意で、-CH<sub>3</sub>、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択される 1 つ以上の基で置換される）、R<sup>Z</sup> は -H、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキルまたは C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロシクリルであり、式中、R<sup>Z</sup> によって表される C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルまたは C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル基は、任意で -CN、ハロ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル及びフェニルから選択される 1 つ以上の置換基で置換され（任意で、-CH<sub>3</sub>、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される 1 つ以上の基で置換される）、及び i は 0、1、または 2 であり、式中、残りの変数は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10

、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第20、第21、第22、または第23の実施形態で定義されているとおりである。

【0040】

第25の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23もしくは第24の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、Arは、任意で、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>Z</sup>、-SR<sup>Z</sup>、-NR<sup>X</sup>S(O)<sub>i</sub>RY、-C(=O)OR<sup>X</sup>、-OC(=O)OR<sup>X</sup>、-C(=S)ORY、-O(C=S)R<sup>X</sup>、-C(=O)NR<sup>X</sup>RY、-C(=S)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>C(=S)RY、-NR<sup>X</sup>(C=O)ORY、-O(C=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=S)ORY、-O(C=S)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=S)NR<sup>X</sup>RY、-C(=S)R<sup>X</sup>、及び-C(=O)R<sup>X</sup>から選択される1つ以上で置換され、式中、各R<sup>X</sup>、各R<sup>Y</sup>及びR<sup>Z</sup>は、それぞれ独立して-HまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、式中、残りの変数は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、または第24の実施形態で定義される通りである。

【0041】

第26の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24もしくは第25の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、Arは、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、ハロ、-OR<sup>Z</sup>、-C(=O)NR<sup>X</sup>RY及び-CNから選択される1つ以上で置換され、式中、残りの変数は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、または第25の実施形態で定義されたとおりである。

【0042】

第27の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、第25もしくは第26の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、Arは、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-F、-Cl、-OCHF<sub>2</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CN、及びOCH<sub>3</sub>から選択される1つ以上で置換され、式中、残りの変数は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22、第23、第24、第25、または第26の実施形態で定義されたとおりである。

【0043】

第28の実施形態では、第27の実施形態による本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩において、Arは、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-F、-Cl、-OCHF<sub>2</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CN、及び-OCH<sub>3</sub>から選択される1つ以上で置換され、式中、残りの変数は、第27の実施形態で定義されたとおりである。

【0044】

第29の実施形態では、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩は、以下：N-(5-((2S, 4R)-4-((1-クロロイソキノリン-6-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、2-((3R, 5S)-1-((2-アセトアミドチアゾール-5-イル)メチル)-5-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)キノリン-6-カルボキサミド、N-(5-((2S, 4R)-2-メチル-4-((5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル

) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 5 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、  
 N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、  
 N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 7 - フルオロキノリン - 2 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、  
 N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 4 - クロロ - 7 - フルオロキノリン - 6 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

10

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( キノリン - 2 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 6 , 7 - ジフルオロキノキサリン - 2 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキナゾリン - 2 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( チエノ [ 2 , 3 - c ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

20

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチルキノリン - 4 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 7 - ( ジフルオロメトキシ ) キナゾリン - 4 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 2 - エチルフロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

30

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチルフロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 7 - フルオロキノリン - 4 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( キノリン - 4 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

40

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 7 , 8 - ジメチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

4 - ( ( ( 3 R , 5 S ) - 1 - ( ( 2 - アセトアミドチアゾール - 5 - イル ) メチル ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ) オキシ ) キノリン - 2 - カルボキサミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( フロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 6 - メチルキノリン - 4 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

50

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 4 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、  
4 - ( ( ( 3 R , 5 S ) - 1 - ( ( 2 - アセトアミドチアゾール - 5 - イル ) メチル ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ) オキシ ) フロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イソキノリン - 1 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 6 - フルオロイソキノリン - 1 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

10

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 3 - メチルキノリン - 2 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 7 - メチルイソキノリン - 1 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 2 - シアノキノリン - 3 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 3 - シアノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

20

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 4 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - ( トリフルオロメチル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 6 , 7 - ジフルオロキナゾリン - 4 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

30

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 2 - ( ジフルオロメチル ) チアゾロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 3 - シアノキノリン - 2 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 7 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - c ] ピリミジン - 7 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

40

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - c ] ピリミジン - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - ( トリフルオロメチル ) イミダゾ [ 1 , 2 - c ] ピリミジン - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

50







ド、

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - c ] ピリミジン - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

10

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

20

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 5 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 6 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 4 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

30

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 6 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 5 - メチル - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 7 - メチル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

40

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 5 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 9 - メチル - 9 H - プリン - 2 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル ) オキシ ) -

50

- 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル)アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 2 - メチル - 4 - (ピリド[3, 4 - b]ピラジン - 5 - イルオキシ)ピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 2 - メチル - 4 - (ピリド[3, 2 - d]ピリミジン - 4 - イルオキシ)ピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 2 - メチル - 4 - (ピリド[2, 3 - b]ピラジン - 6 - イルオキシ)ピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 2 - メチル - 4 - (ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イルオキシ)ピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 2 - メチル - 4 - (ピリド[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イルオキシ)ピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド、
- N - (5 - ((2S, 4R) - 4 - ((1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル)オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル)アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 4 - ((6 - メトキシピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 3 - イル)オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 4 - ((8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル)オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 4 - ((6 - フルオロキナゾリン - 4 - イル)オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 4 - ((5 - フルオロキナゾリン - 4 - イル)オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 4 - ((7 - フルオロ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イル)オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 4 - ((6 - フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール - 3 - イル)オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 4 - ((4 - フルオロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル)オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 4 - ((7 - フルオロ - 6 - メトキシキノリン - 4 - イル)オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 4 - ((7 - フルオロ - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル)オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 4 - ((6 - フルオロ - 7 - メトキシイソキノリン - 3 - イル)オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド、

10

20

30

40

50

- N - (4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 6 - フルオロ - 1 - メトキシイソキノリン - 3 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、
- N - (5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 1 - クロロ - 6 - メトキシイソキノリン - 7 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 6 - フルオロフタラジン - 1 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリジン - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、 10
- N - (4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリジン - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、 20
- N - (4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、 30
- N - (4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 4 - イル オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 6 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、 40
- N - (5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - c ] ピリミジン - 5 - イル オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、
- N - (5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピリジン - 7 - イル オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミド、
- N - (4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( テトラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 5 - イル オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イ 50

ル) アセトアミド、

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 8 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 3 - メチル - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

10

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 5 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 1 - ( ジフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 2 - ( ジフルオロメチル ) - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

20

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 6 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

30

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( オキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 7 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

40

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 7 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 6 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 6 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジ

50

- ン - 6 - イルオキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2  
 - イル)アセトアミド、
- N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピリミ  
 ジン - 6 - イルオキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - フルオロチ  
 アゾール - 2 - イル)アセトアミド、
- N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 7 - メトキシ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イ  
 ル)オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセ  
 トアミド、
- N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 7 - メトキシ - 1 , 8 - ナフチ  
 リジン - 2 - イル)オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 10  
 2 - イル)アセトアミド、
- N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチルオキサゾロ [ 4 , 5 -  
 b ] ピリジン - 6 - イル)オキシ)ピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イ  
 ル)アセトアミド、
- N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチルオキサ  
 ゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - イル)オキシ)ピロリジン - 1 - イル)メチル)チア  
 ザール - 2 - イル)アセトアミド、
- N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ピラゾロ [ 1 , 5 -  
 a ] ピリミジン - 6 - イルオキシ)ピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2  
 - イル)アセトアミド、 20
- N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ピラゾロ [ 1 , 5 -  
 a ] ピラジン - 6 - イルオキシ)ピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル  
 )アセトアミド、
- N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジ  
 ン - 6 - イルオキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - フルオロチア  
 ザール - 2 - イル)アセトアミド、
- N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - [ 1  
 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル)オキシ)ピロリジン - 1 - イ  
 ル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド、及び
- N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピラジ  
 ン - 3 - イルオキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - フルオロチア  
 ザール - 2 - イル)アセトアミド、 から選択される。 30

第 30 の実施形態では、本発明の化合物は、中性形態で実施形態 29 から選択される。

【 0 0 4 5 】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、完全に飽和した分岐または直鎖炭化水素部分を指す。特に明記しない限り、アルキルは、1 ~ 12 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 8 個の炭素原子、より好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子、または最も好ましくは 1 ~ 4 個の炭素原子を含む。アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル及び n - ヘキシルが挙げられるが、これらに限定 40  
 されない。

【 0 0 4 6 】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、R がアルキルまたはシクロアルキルである基 - OR を指し、その用語は上記で定義されている。アルコキシ基の非限定的な例としては、- OCH<sub>3</sub>、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、- OCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、- O - シクロプロピル、- O - シクロブチル、- O - シクロペンチル及び - O - シクロヘキシルが挙げられる。

【 0 0 4 7 】

本明細書で使用される場合、用語「アリール」、「アリール基」、「アリール環」、「芳香族基」及び「芳香族環」は、芳香族 5 ~ 12 員単環式または二環式炭素環系 (例えば、 50

縮合、スピロまたは架橋)を指すために互換的に使用される。単環式芳香族環系の例としては、フェニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。二環式芳香族環系の例には、ナフチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、二環式アリアルまたは二環式芳香族環系は、別の単環式アリアルに縮合した単環式アリアルが縮合した二環式環系、及び単環式アリアルが単環式脂環式環に縮合した二環式環系を含む。

【0048】

基中の炭素原子の数は、本明細書では接頭辞「C<sub>x</sub>-x<sub>x</sub>」によって指定され、ここで、x及びx<sub>x</sub>は整数である。例えば、「C<sub>1-4</sub>アルキル」は、1～4個の炭素原子を有するアルキル基である。

10

【0049】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードであり得る。

【0050】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、本明細書で定義される1つ以上のハロ基によって置換された本明細書で定義されるアルキルを指す。

【0051】

本明細書で使用される場合、「脂環式」、「脂環式基」または「脂環式環」という用語は、3～12個の環員を有する飽和(すなわち、以下でも定義されるシクロアルキルである。)、不飽和非芳香族、単環式または二環式(例えば、縮合、スピロまたは架橋)炭素環系を指すために互換的に使用される。単環式脂環式環系の例としては、シクロプロピル、シクロペンテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。二環式脂環式環系の例としては、オクタヒドロナフタレニル、デカリニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0052】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル基」、「複素環式」及び「複素環式環」という用語は、3～12個の環員、または特に3～6個の環員または5～7個の環員を有し、その少なくとも1つがヘテロ原子であり、その最大4個(例えば、1、2、3または4)がヘテロ原子であり得、このヘテロ原子は独立してO、S及びNから選択され、飽和、不飽和非芳香族、単環式または二環式(例えば、縮合、スピロまたは架橋)環系を指すために互換的に使用され、式中、Cは酸化されてよく(例えば、C(=O))、Nは酸化されてよく(例えば、N(O))または四級化されてよく(例えばN<sup>+</sup>)、及びSは場合によりスルホキシド及びスルホンに酸化され得る。単環式複素環系の例としては、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、ジヒドロフラニル、イミダゾリニル、ジヒドロピラニル、ヒダントイニル、ピロリジノニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリジニル、及びチオピラニルなどが挙げられる。二環式複素環系としては、ベンゾ[1,3]ジオキサソリル、テトラヒドロインドリル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニルなどが挙げられる。本明細書で使用される場合、二環式ヘテロシクリルまたは二環式複素環系としては、単環式ヘテロシクリルが別の単環式ヘテロシクリルに縮合している二環式環系、単環式ヘテロシクリルが脂環式環に縮合している二環式環系、及び単環式ヘテロシクリルがフェニル環に縮合している二環式環系が挙げられる。

30

40

【0053】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリアル」、「ヘテロアリアル基」、「ヘテロ芳香族」及び「ヘテロ芳香族環」という用語は、O、S及びNから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する芳香族5～12員単環式または二環式環系(例えば、縮合、スピロまたは架橋)を指すために互換的に使用され、式中、Nは酸化(例えば、N(O))ま

50

たは四級化されてよく、Sは場合によりスルホキシド及びスルホンに酸化され得る。「ヘテロアリアル」としては、別のヘテロ芳香環に縮合したヘテロ芳香環、フェニル環に縮合したヘテロ芳香環、脂環式環に縮合したヘテロ芳香環、またはテトラヒドロフラン、ピラン、ピロリジン、ペペリジンなどの非芳香族複素環に縮合したヘテロ芳香環が挙げられる。本明細書で使用される場合、ヘテロアリアル基Arは、開放原子価を有する任意の環で本発明の化合物の残りの部分に結合することができる。単環式ヘテロ芳香族環系の非限定的な例としては、ピロリル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、1-オキソ-ピリジル、チエニルなどが挙げられる。二環式ヘテロ芳香族環系の非限定的な例としては、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、シクロペンタイミダゾリル、シクロペンタトリアゾリル、フロピリジニル、イミダゾピリジル、イミダゾピリミジニル、インダゾリル、インドリジニル、インドリル、イソキノリニル、オキサゾロピリジニル、プリニル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロピラジニル、ピリドピラジニル、ピリドピリミジニル、ピロロ[2,3]ピリミジニル、ピロロピラゾリル、ピロロイミダゾリル、ピロロトリアゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、チアゾロピリジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、チエノピラジニル、ナフチリジニルなどが挙げられる。

10

20

#### 【0054】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、3～12個の炭素原子、3～6個の炭素原子もしくは5～7個の炭素原子の完全に飽和した単環式または二環式（例えば、縮合、スピロまたは架橋）脂環式基を指す。

#### 【0055】

本明細書で使用される場合、「ハロシクロアルキル」という用語は、本明細書で定義される1つ以上のハロ基によって置換されている本明細書で定義されるシクロアルキルを指す。

#### 【0056】

本明細書で使用される二環式環系を指す「縮合」という用語は、環の2個の隣接する原子がC、N、OまたはSから選択される1つ以上（好ましくは1～3個）の原子によって連結（架橋）されているカルボシクリルまたはヘテロシクリル環を有する二環式環系である。縮合環系は4～10個の環員を有し得る。

30

#### 【0057】

本明細書で使用される二環式環系を指す「スピロ」という用語は、カルボシクリルまたはヘテロシクリルからそれぞれ独立して選択される2つの環を有する二環式環系であり、ここで、2つの環構造は共通して1つの環原子を有する。スピロ環系は、5～7個の環員を有する。例示的なスピロ環カルボシクリル基としては、スピロ[2.2]ペンタニル及びスピロ[3.3]ヘプタニルが挙げられる。

#### 【0058】

本明細書で使用される二環式環系を指す「架橋された」という用語は、環の2個の非隣接原子がC、N、OまたはSから選択される1つ以上（好ましくは1～3個）の原子によって連結されている（架橋されている）カルボシクリルまたはヘテロシクリル環を有する二環式環系である。架橋された環系は、6～12個の環員を有し得る。例示的な架橋カルボシクリル基としては、デカヒドロ-2,7-メタノナフチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプテニル、トリシクロ[2.2.1.0<sup>2,6</sup>]ヘプタニル、6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチル、及び2,6,6トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチルが挙げられる。例示的な架橋ヘテロシクリル基としては、ヘテロビシクロ[2.2.1]ヘプテニル及びヘテロビシクロ[3.2.1]オクテニルが挙げられる。架橋ヘテロシクリル基の具体例とし

40

50

ては、(1S, 4R) - 2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 5 - エニル、(4S) - 2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 5 - エニル、(1R, 5S) - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタ - 2 - エニルが挙げられる。

【0059】

置換アルキル、フェニル、ヘテロアリール、非芳香族ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル基は、1つ以上の置換基を有するアルキル、フェニル、ヘテロアリール、非芳香族ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル基である。好適な置換基は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(IVA)、(IVB)、(V)、(VA)、(VB)、(VI)、(VIA)もしくは(VIB)の化合物(以下、まとめて式(I)~(VIB)のいずれか1つの化合物)またはその薬学的に許容される塩のO-GlcNAcアーゼ阻害活性を有意に低下させないものである。アルキル、フェニル、ヘテロアリール、非芳香族ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル基のための好適な置換基の例としては、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>Z</sup>、-NR<sup>X</sup>RY、-S(O)<sub>i</sub>R<sup>X</sup>、-NR<sup>X</sup>S(O)<sub>i</sub>RY、-S(O)<sub>i</sub>NR<sup>X</sup>RY、-C(=O)OR<sup>X</sup>、-OC(=O)OR<sup>X</sup>、-C(=S)ORY、-O(C=S)R<sup>X</sup>、-C(=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>C(=O)RY、-C(=S)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>C(=S)RY、-NR<sup>X</sup>(C=O)ORY、-O(C=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=S)ORY、-O(C=S)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=S)NR<sup>X</sup>RY、-C(=S)R<sup>X</sup>、-C(=O)R<sup>X</sup>、フェニル及び単環式ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基置換基は、任意で、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>Z</sup>、-NR<sup>X</sup>RY、-S(O)<sub>i</sub>R<sup>X</sup>、-NR<sup>X</sup>S(O)<sub>i</sub>RY、-S(O)<sub>i</sub>NR<sup>X</sup>RY、-C(=O)OR<sup>X</sup>、-OC(=O)OR<sup>X</sup>、-C(=S)OR<sup>X</sup>、-O(C=S)R<sup>X</sup>、-C(=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>C(=O)RY、-C(=S)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>C(=S)RY、-NR<sup>X</sup>(C=O)ORY、-O(C=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=S)ORY、-O(C=S)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=S)NR<sup>X</sup>RY、-C(=S)R<sup>X</sup>及び-C(=O)R<sup>X</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル(任意で、-CH<sub>3</sub>、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換)、単環式ヘテロアリール(任意で、-CH<sub>3</sub>、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換)及びフェニル(任意で、-CH<sub>3</sub>、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換)で置換される。C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、フェニル及び単環式ヘテロアリール基置換基は、任意で、独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>Z</sup>、-NR<sup>X</sup>RY、-S(O)<sub>i</sub>R<sup>X</sup>、-NR<sup>X</sup>S(O)<sub>i</sub>RY、-S(O)<sub>i</sub>NR<sup>X</sup>RY、-C(=O)OR<sup>X</sup>、-OC(=O)OR<sup>X</sup>、-C(=S)OR<sup>X</sup>、-O(C=S)RY、-C(=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>C(=O)RY、-C(=S)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>C(=S)RY、-NR<sup>X</sup>(C=O)ORY、-O(C=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=S)ORY、-O(C=S)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=O)NR<sup>X</sup>RY、-NR<sup>X</sup>(C=S)NR<sup>X</sup>RY、-C(=S)R<sup>X</sup>及び-C(=O)R<sup>X</sup>で置換される。これらの置換基において、各R<sup>X</sup>及び各R<sup>Y</sup>は、独立して、-H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルであり、式中、R<sup>X</sup>またはR<sup>Y</sup>によって表されるC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル及びフェニル(任意で、-CH<sub>3</sub>、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される)から選択される1つ以上の置換基で任意で置換される。これらの置換基において、R<sup>Z</sup>は、-H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキルであり、R<sup>Z</sup>によって表されるC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル基は、ハロ、ヒドロキシル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル及びフェニル(任意で、-CH<sub>3</sub>、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される)から選択される1つ以上の置換基で任意で置換される。これらの置換基において、iは0、1または2である。

10

20

30

40

50

## 【0060】

本明細書に開示される化合物の薬学的に許容される塩も本発明に含まれる。本明細書で提供される化合物が、安定な非毒性の酸塩または塩基塩を形成するのに十分に塩基性または酸性である場合、薬学的に許容される塩としての化合物の調製及び投与が適切であり得る。薬学的に許容される塩の例は、生理学的に許容されるアニオンを形成する酸を用いて形成される有機酸付加塩、例えば、トシレート、メタンスルホネート、アセテート、シトレート、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、 $\alpha$ -ケトグルタル酸塩または $\beta$ -グリセロホスフェートである。塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩及び炭酸塩などの無機塩も形成され得る。

## 【0061】

薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知の標準的な手順を使用して、例えば、アミンなどの十分に塩基性の化合物を適切な酸と反応させて、生理学的に許容されるアニオンを得ることによって得ることができる。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムまたはリチウム）塩またはアルカリ土類金属（例えばカルシウム）塩も作製され得る。

## 【0062】

薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基から調製することができる。好適な塩基としては、限定されないが、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩などが挙げられる。

## 【0063】

開示される化合物またはその薬学的に許容される塩のいくつかは、分子中に1つ以上の不斉中心を含有する。本開示によれば、立体化学を示さない任意の構造は、純粋または実質的に純粋な形態の全ての様々な立体異性体（例えば、ジアステレオマー及びエナンチオマー）、ならびにそれらの混合物（例えば、ラセミ混合物、またはエナンチオマー的に濃縮された混合物）を包含すると理解されるべきである。かかる光学活性形態を調製する方法は当技術分野で周知である（例えば、再結晶技術、光学活性出発物質からの合成、キラル合成またはキラル固定相を用いたクロマトグラフィー分離によるラセミ体の分割）。開示される化合物は互変異性形態及び混合物で存在してよく、別個の個々の互変異性体が企図される。さらに、いくつかの化合物は多型を示し得る。

## 【0064】

開示される方法で使用される化合物の特定の立体異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマーなど）が名称または構造によって示される場合、化合物の立体化学純度は、少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、97%、99%、99.5%または99.9%である。「立体化学純度」は、全ての立体異性体の合計重量に対する所望の立体異性体の重量パーセントを意味する。

## 【0065】

開示される化合物の立体化学が構造によって命名または示され、命名または図示された構造が2つ以上の立体異性体（例えば、ジアステレオマー対の場合のように）を包含する場合、包含される立体異性体の1つまたは包含される立体異性体の任意の混合物が含まれることを理解されたい。命名または示された立体異性体の立体異性体純度は、少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%または99.9重量%であることをさらに理解されたい。この場合の立体異性体純度は、名称または構造に含まれる立体異性体の混合物中の総重量を、全ての立体異性体の混合物中の総重量で割ることによって決定される。

## 【0066】

一実施形態では、水素によって占有される任意の位置は、重水素の天然存在量を超える重水素による濃縮も含むことを意味する。例えば、1つ以上の水素原子は、重水素の天然存在量の少なくとも3340倍である存在量で重水素で置き換えられ、この存在量は、0.015%（すなわち、重水素の少なくとも50.1%の取り込み）、少なくとも3500（各指定重水素原子における52.5%の重水素組み込み）、少なくとも4000（60

10

20

30

40

50

%の重水素組み込み)、少なくとも4500(67.5%の重水素組み込み)、少なくとも5000(75%の重水素)、少なくとも5500(82.5%の重水素組み込み)、少なくとも6000(90%の重水素組み込み)、少なくとも6333.3(95%の重水素組み込み)、少なくとも6466.7(97%の重水素組み込み)、少なくとも6600(99%の重水素組み込み)、または少なくとも6633.3(99.5%の重水素組み込み)である。一実施形態では、水素は、その天然存在量で全ての位置に存在する。本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩は、互変異性形態及び混合物で存在してもよく、別個の個々の互変異性体が企図される。

#### 【0067】

本発明の一態様は、細胞内のグリコシダーゼ及び/またはグリコシダーゼシグナル伝達経路を阻害する方法であって、その方法は、有効量の式(I)~(VIB)のいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩と細胞を接触させることを含む。グリコシダーゼは、好ましくはグリコシドヒドロラーゼ、より好ましくはファミリー84グリコシドヒドロラーゼ、さらにより好ましくはO-糖タンパク質-2-アセトアミド-2-デオキシ-3-D-グルコピラノシダーゼ(O-GlcNAcアーゼまたはOGA)、最も好ましくは哺乳動物O-GlcNAcアーゼである。一実施形態では、細胞をインビトロまたはインビボで接触させる。一実施形態では、細胞を接触させることは、化合物を対象に投与することを含む。

10

#### 【0068】

本発明の一態様は、グリコシダーゼ及び/またはグリコシダーゼシグナル伝達経路の阻害を必要とする対象におけるグリコシダーゼ及び/またはグリコシダーゼシグナル伝達経路の阻害方法であって、この方法は、治療有効量の式(I)~(VIB)のいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与し、それにより対象のグリコシダーゼを活性化することを含む。グリコシダーゼは、好ましくはグリコシドヒドロラーゼ、より好ましくはファミリー84グリコシドヒドロラーゼ、さらにより好ましくはO-糖タンパク質-2-アセトアミド-2-デオキシ-3-D-グルコピラノシダーゼ(O-GlcNAcアーゼまたはOGA)、最も好ましくは哺乳動物O-GlcNAcアーゼである。

20

#### 【0069】

本発明の一態様は、真核細胞(例えば、哺乳動物細胞)の生存を促進するまたは細胞の寿命を延ばす方法を含み、この方法は、治療有効量の式(I)~(VIB)のいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与し、それにより真核細胞の生存を促進するかまたは細胞の寿命を延ばすことを含む。

30

#### 【0070】

本発明の一態様は、対象においてO-GlcNAcアーゼ活性によって引き起こされ、媒介され、及び/または伝播する疾患または状態を治療する方法であって、この方法は、治療有効量の式(I)~(VIB)のいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。好ましくは、疾患または状態は、神経障害、糖尿病、がんまたはストレスである。より好ましくは、疾患または状態は神経障害である。一実施形態では、神経障害は、急性虚血性発作(AIS)、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALScI)、嗜銀顆粒性認知症、Bluit病、皮質基底変性(CBP)、ボクサー認知症、石灰化を伴う散在性神経原線維変化、ダウン症、てんかん、家族性英国認知症、家族性デンマーク認知症、第17染色体に関連するパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症(FTDP-17)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、グアドループパーキンソン症、ハレルフォルデン・スパッツ病(脳内鉄蓄積タイプ1を伴う神経変性)、虚血性発作、軽度認知障害(MCI)、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン・ピック病(C型)、淡蒼球-脳橋-黒質変性症、グアムのパーキンソン-認知症複合症、ピック病(PiD)、脳炎後パーキンソン症候群(PEP)、プリオン病、例えば、クロイツフェルト・ヤコブ病(GJD)、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)、致死性家族不眠症、クールー病、進行性皮質上グリオーシス、進行性核上麻痺(PSP)、スティーラー・リ

40

50

チャードソン - オルゼフスキー症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原繊維変化型認知症、ハンチントン病及びパーキンソン病から選択される1つ以上のタウオパチーである。別の実施形態では、神経障害は、急性虚血性発作 (A I S)、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症 (A L S c i)、嗜銀顆粒性認知症、てんかん、軽度認知障害 (M C I)、ハンチントン病、及びパーキンソン病から選択される1つ以上のタウオパチーである。さらに別の実施形態では、神経障害はアルツハイマー病である。

【0071】

本発明の一態様は、対象においてタウの過剰リン酸化 (例えば、脳におけるタウの過剰リン酸化) を特徴とする疾患または状態を治療する方法であって、この方法は、治療有効量の式 (I) ~ (V I B) のいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。一実施形態では、疾患または状態は、急性虚血性発作 (A I S)、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症 (A L S c i)、嗜銀顆粒性認知症、B l u i t病、皮質基底変性 (C B P)、ボクサー認知症、石灰化を伴う散在性神経原線維変化、ダウン症、てんかん、家族性英国認知症、家族性デンマーク認知症、第17染色体に関連するパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症 (F T D P - 17)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、グアドループパーキンソン症、ハレルフォルデン - スパッツ病 (脳内鉄蓄積タイプ1を伴う神経変性)、虚血性発作、軽度認知障害 (M C I)、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン・ピック病 (C型)、淡蒼球 - 脳橋 - 黒質変性症、グアムのパーキンソン - 認知症複合症、ピック病 (P i D)、脳炎後パーキンソン症候群 (P E P)、プリオン病 (クロイツフェルト・ヤコブ病 (G J D)、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (v C J D) 致死性家族不眠症、クールー病、進行性皮質上グリオーシス、進行性核上麻痺 (P S P)、スティーブル - リチャードソン - オルゼフスキー症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原繊維変化型認知症、ハンチントン病及びパーキンソン病から選択される。別の実施形態では、疾患または状態は、急性虚血性発作 (A I S)、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症 (A L S c i)、嗜銀顆粒性認知症、てんかん、虚血性発作、軽度認知障害 (M C I)、ハンチントン病、及びパーキンソン病から選択される。さらに別の実施形態では、疾患または状態はアルツハイマー病である。

10

20

30

【0072】

本明細書で使用される場合、「対象」及び「患者」という用語は、互換的に使用されてよく、治療を必要とする哺乳動物、例えばコンパニオンアニマル (例えば、イヌ、ネコなど)、家畜 (例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギなど) 及び実験動物 (例えば、ラット、マウス、モルモットなど) を意味する。典型的には、対象は、治療を必要とするヒトである。

【0073】

本明細書で使用される場合、「治療する」または「治療」という用語は、所望の薬理学的及び/または生理学的効果を得ることを指す。効果は治療的であってよく、これには、以下の結果の1つ以上を部分的または実質的に達成することが含まれる：疾患、障害または症候群の程度を減少させること、この障害に関連する臨床症状または指標を改善または向上すること、この疾患、障害または症候群の進行の可能性を阻害または減少させることを含む。

40

【0074】

用語「有効量」とは、対象に投与した場合の、式 (I) ~ (V I B) のいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩 (例えば、0.1 mg ~ 1000 mg / kg 体重) の量を意味し、対象に投与した場合に、臨床結果を含む有益なまたは所望の結果、すなわち、式 (I) ~ (V I B) のいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩によって治療可能な疾患または状態の進行を逆転、軽減、阻害、抑制、または遅延させ、対照と比較して、式 (I) ~ (V I B) のいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容され

50

る塩またはその1つ以上の症状（例えば、臨床症状によって決定される）によって治療可能な疾患または状態の再発の可能性を低下させる、結果をもたらす。「有効量」という表現はまた、正常な生理学的機能を増加させるのに有効な量、例えば、1日当たり0.01 mg/kg ~ 1日当たり500 mg/kgを包含する。

【0075】

本発明の別の実施形態は、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。

【0076】

本明細書に記載の1つ以上の疾患または状態を治療するための医薬品の製造において、式（I）～（VIB）のいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用も含まれる。本明細書に記載の1つ以上の疾患または状態を治療するための医薬品の製造において、式（I）～（VIB）のいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を、場合により薬学的に許容される担体と一緒に含む医薬組成物も本明細書に含まれる。本明細書に記載の1つ以上の疾患または状態を有する対象の治療に使用するための、式（I）～（VIB）のいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩も含まれる。本明細書に記載の1つ以上の疾患または状態の治療に使用するための、式（I）～（VIB）のいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩を、場合により薬学的に許容される担体と一緒に含む医薬組成物がさらに含まれる。

10

【0077】

「薬学的に許容される担体」という用語は、製剤化される化合物の薬理活性に悪影響を及ぼさず、ヒトでの使用にも安全な非毒性の担体、希釈剤、アジュバント、ビヒクルまたは賦形剤を指す。本開示の組成物に使用され得る薬学的に許容される担体としては、限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝液、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミンなどの塩または電解質、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質（例えば、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース一水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、及びクロスカルメロースナトリウム）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール及び羊毛脂が挙げられる。

20

30

【0078】

香味剤などの他の賦形剤、甘味料、防腐剤、例えば、メチル、エチル、プロピル及びブチルパラベンも含まれ得る。好適な賦形剤のより完全なリストは、Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th Ed., a Pharmaceutical Press (2005))に見出すことができる。当業者には、様々なタイプの投与経路に適した製剤を調製する方法が既知である。好適な製剤の選択及び調製のための従来の手順及び成分は、例えば、1999年に公開されたRemington's Pharmaceutical Sciences (2003, 20th edition)及びThe United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF 19)に記載されている。

40

【0079】

式（I）～（VIB）のいずれか1つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本教示の組成物は、例えば、経口、非経口、舌下、局所、直腸、鼻、頬側、膺、経皮、パッチ、ポンプ投与によって、または埋込みリザーバを介して投与されてよく、それに依りて医薬組成物が製剤化されるであろう。非経口投与としては、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経上皮、経鼻、肺内、髄腔内、直腸及び局所投与様式が挙げられる。非経口投与は、選択された期間にわたる連続注入によるものであり得る。

50

## 【0080】

本開示に含まれる他の投与形態は、WO2013/075083、WO2013/075084、WO2013/078320、WO2013/120104、WO2014/124418、WO2014/151142、及びWO2015/023915に記載されているとおりであり、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0081】

本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の有用な投与量は、それらのインビトロ活性及び動物モデルにおけるインビボ活性を比較することによって決定することができる。マウス及び他の動物における有効投与量をヒトに外挿するための方法は、当技術分野で公知であり、例えば、参照によりその全体が組み込まれる、米国特許第4,938,949号を参照されたい。

10

## 【実施例】

## 【0082】

一般的な方法

20~40µm(粒径)、250~400メッシュ、または400~632メッシュのシリカゲルを使用して、TeledyneISCOCombiflashRFまたはELSD精製システムを備えたGraceRevelerisX2のいずれかを使用して、シリカゲル上でクロマトグラフィーを行った。

## 【0083】

分析HPLC

20

酸性HPLC：以下の方法によって、水中2.75mL/4LのTFA(溶媒A)及びアセトニトリル中2.5mL/4LのTFA(溶媒B)で溶出するUltimate C183.0x50mm、3µmカラムを備えたShimadzu20A装置で実施した。

方法A：以下の溶出勾配0%~60%(溶媒B)を6分間にわたって使用し、1.2mL/分の流速で2分間60%で保持する。波長：UV220nm、215nm及び254nm。

方法B：以下の溶出勾配10%~80%(溶媒B)を6分間にわたって使用し、1.2mL/分の流速で2分間60%で保持する。波長：UV220nm、215nm及び254nm。

30

方法C：以下の溶出勾配30%~90%(溶媒B)を6分間にわたって使用し、1.2mL/分の流速で2分間60%で保持する。波長：UV220nm、215nm及び254nm。

塩基性HPLC：以下の方法によって、水(溶媒A)及びアセトニトリル(溶媒B)中2mL/4LのNH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>Oで溶出するXbridgeShieldRP-18、5µm、2.1x50mmカラムを用いてShimadzu20A装置で実施した：方法D：以下の溶出勾配0%~60%(溶媒B)を4.0分間にわたって使用し、

1.2mL/分の流速で2分間60%で保持する。

方法E：以下の溶出勾配10%~80%(溶媒B)を4.0分間にわたって使用し、1.2mL/分の流速で2分間60%で保持する。

40

方法F：以下の溶出勾配30%~90%(溶媒B)を4.0分間にわたって使用し、1.2mL/分の流速で2分間60%で保持する。

## 【0084】

分析用LCMS

酸性LCMS：Shimadzu2010シリーズ、Shimadzu020シリーズ、またはWatersAcquityUPLCBEHで実施した。水中1.5mL/4LのTFA(溶媒A)及びアセトニトリル中0.75mL/4LのTFA(溶媒B)で溶出するC18カラム(2.1mmx30mm、3.0mmまたは2.1mmx50mm、C18、1.7µm)を備えた(MSイオン化：ESI)装置を以下の方法で使用する：

## 【0085】

50

## 1.5分法：

一般的な方法：以下の溶出勾配5%～95%（溶媒B）を0.7分間にわたって使用し、1.5ml/分の流速で0.4分間95%で保持する。波長：UV220nm及び254nm。

## 【0086】

## 2分法：

方法A：以下の溶出勾配0%～60%（溶媒B）を0.9分間にわたって使用し、1.2ml/分の流速で0.6分間60%で保持する。波長：UV220nm及び254nm。

方法B：以下の溶出勾配10%～80%（溶媒B）を0.9分間にわたって使用し、1.2ml/分の流速で0.6分間60%で保持する。波長：UV220nm及び254nm。

10

方法C：以下の溶出勾配30%～90%（溶媒B）を0.9分間にわたって使用し、1.2ml/分の流速で0.6分間60%で保持する。波長：UV220nm及び254nm。

## 【0087】

## 3.5分法：

初期条件、溶媒A - 95%：溶媒B - 5%；最初に0.0～0.1分保持；溶媒A - 5%までの線形傾斜：溶媒B - 95% 0.1～3.25分；3.25～3.5分の間、溶媒A - 5%：溶媒B - 95%で保持する。ダイオードアレイ/MS検出。

20

## 【0088】

## 4分法：

方法A：以下の溶出勾配0%～60%（溶媒B）を3分間にわたって使用し、0.8ml/分の流速で0.5分間60%で保持する。波長：UV220nm及び254nm。方法B：以下の溶出勾配10%～80%（溶媒B）を3分間にわたって使用し、0.8ml/分の流速で0.5分間60%で保持する。波長：UV220nm及び254nm。

方法C：以下の溶出勾配30%～90%（溶媒B）を3分間にわたって使用し、0.8ml/分の流速で0.5分間60%で保持する。波長：UV220nm及び254nm。

## 【0089】

## 7分法：

方法A：以下の溶出勾配0%～60%（溶媒B）を6分間にわたって使用し、0.8ml/分の流速で0.5分間60%で保持する。波長：UV220nm及び254nm。

方法B：以下の溶出勾配10%～80%（溶媒B）を6分間にわたって使用し、0.8ml/分の流速で0.5分間60%で保持する。波長：UV220nm及び254nm。

方法C：以下の溶出勾配30%～90%（溶媒B）を6分間にわたって使用し、0.8ml/分の流速で0.5分間60%で保持する。波長：UV220nm及び254nm。

30

## 【0090】

## 塩基性LCMS：

以下の方法を使用して、水（溶媒A）及びアセトニトリル（溶媒B）中2ml/4L NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>Oで溶出する、X Bridge Shield RP18、5umカラム（2.1mm×30mm、内径3.0mm）または2.1mm×50mm、C18、1.7umカラムを装備した Shimadzu 2020 シリーズまたは Waters Acquity UPLC BEH (MSイオン化：ESI) 装置で実施した：

40

## 【0091】

## 3分法：

方法A：以下の溶出勾配0%～60%（溶媒B）を2分間にわたって使用し、1ml/分の流速で0.48分間60%で保持する。波長：UV220nm及び254nm。方法B：以下の溶出勾配10%～80%（溶媒B）を2分間にわたって使用し、1ml/分の流速で0.48分間60%で保持する。波長：UV220nm及び254nm。

50

方法 C : 以下の溶出勾配 30% ~ 90% (溶媒 B) を 2 分間にわたって使用し、1 ml / 分の流速で 0.48 分間 60% で保持する。波長 : UV 220 nm 及び 254 nm。

【0092】

3.5 分法 :

初期条件、溶媒 A - 95% : 溶媒 B - 5% ; 最初に 0.0 ~ 0.1 分保持 ; 溶媒 A - 5% までの線形傾斜 : 溶媒 B - 95% 0.1 ~ 3.25 分 ; 3.25 ~ 3.5 分の間、溶媒 A - 5% : 溶媒 B - 95% で保持する。ダイオードアレイ / MS 検出。

【0093】

7 分法 :

方法 A : 以下の溶出勾配 0% ~ 60% (溶媒 B) を 6 分間にわたって使用し、0.8 ml / 分の流速で 0.5 分間 60% で保持する。波長 : UV 220 nm 及び 254 nm。 10

方法 B : 以下の溶出勾配 10% ~ 80% (溶媒 B) を 6 分間にわたって使用し、0.8 ml / 分の流速で 0.5 分間 60% で保持する。波長 : UV 220 nm 及び 254 nm。

方法 C : 以下の溶出勾配 30% ~ 90% (溶媒 B) を 6 分間にわたって使用し、0.8 ml / 分の流速で 0.5 分間 60% で保持する。波長 : UV 220 nm 及び 254 nm。

【0094】

SFC 分析分離

装置 : Waters UPC2 分析用 SFC (SFC-H)。カラム : Chiral Cell OJ、150 x 4.6 mm、内径 3 μm。移動相 : CO<sub>2</sub> の場合は A、エタノール (0.05% DEA) の場合は B。勾配 : B 40%。流速 : 2.5 mL / 分。 20

背圧 : 100 バール。カラム温度 : 35。波長 : 220 nm。

【0095】

分取 HPLC 精製

一般的方法 : 分取 HPLC は、Gilson UV / VIS - 156 上で、220 / 254 nm Gilson 281 自動収集での UV 検出を用いて実施した。

酸性条件 : 使用される 2 つの酸等級付けシステム : 塩酸及びギ酸。

方法 A : 塩酸 : YMC - Actus Triart C18 150 x 30 mm x 5 μm、勾配は水及び対応する酸 (0.05% HCl) を含む 0 ~ 100% アセトニトリルを使用した。

方法 B : ギ酸 : Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm x 4 μm、勾配は 0 ~ 100% アセトニトリルと水及び対応する酸 (0.225% ギ酸) を使用し、勾配形状は個々の分離に最適化した。 30

中性条件 : Ximate C18 150 x 25 mm x 5 μm、勾配は 0 ~ 100% (水 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN) を使用し、勾配形状は個々の分離に最適化した。

塩基性条件 : Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 10 μm、勾配は 0 ~ 100% 水 (0.04% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O + 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - アセトニトリルを使用し、勾配形状は個々の分離に最適化した。

【0096】

分取 HPLC - MS 精製使用したカラム :

酸 : Waters SunFire Prep、C18 5 μm、OBD 19 x 100 mm 40

塩基 : Waters XSelect CSH Prep C18 5 μm OBD 19 x 100 mm

勾配プロファイル : 12 分実行 : 初期条件 : A - 95% : B - 5% ; 最初に 0.0 ~ 0.5 分保持 ; 0.5 ~ 7.5 分の間 A - 5% から可変 B - % (典型的な範囲は B - 40% ~ B - 75%) までの線形傾斜 ; 7.5 ~ 8.0 分に B - % から B - 95% までの線形傾斜 ; 8.0 ~ 10.0 分の間 A - 5% : B - 95% で保持 ; DAD / MS 検出終了 ; 10.0 ~ 10.5 分の間初期条件まで直線的に下降させ、初期条件で 1.5 分間保持する。

移動相 : 酸 : A : 水中 0.1% トリフルオロ酢酸 (v / v) ; 移動相 B : アセトニトリル 50

(v/v)中0.1%トリフルオロ酢酸。塩基：A：水中0.1%アンモニア(v/v)；移動相B：アセトニトリル中0.1%アンモニア(v/v)

【0097】

分取SFC精製

装置：MGI I I分取SFC(SFC-1)。カラム：ChiralCelOJ、250×30mm、内径5μm。移動相：CO<sub>2</sub>の場合はA、エタノール(0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)の場合はB。勾配：B50%。流速：40mL/分。背圧：100バール。カラム温度：38。波長：220nm。サイクル時間：約8分。

【0098】

<sup>1</sup>H-NMR

NMRスペクトルは、BrukerAvanceIIIHD500MHz、BrukerAvanceIII500MHz、BrukerAvanceIII400MHz、VarianUNITYplus400、Varian-400VNMRs、またはVarian-400MRで記録した。化学シフトは百万分率(ppm)単位で表す。結合定数(J)は、ヘルツ(Hz)の単位である。分割パターンは、見かけの多重度を表し、s(単一)、d(二重)、t(三重項)、dd(二重二重項)、dt(二重三重項)、dq(二重四重項)、m(多重項)、br(ブロード)と命名される。

【0099】

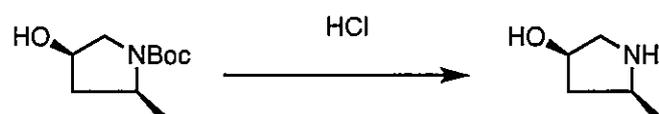
以下の一般的な反応スキーム1、2、3及び4は、本化合物を調製するための有用な詳細を提供する。必要な中間体は、場合によっては市販されているか、または文献の手順に従って調製することができる。例示的な反応スキームは、列挙された化合物によって、または例示目的のために使用される任意の特定の置換基によって限定されず、反応スキームに示される置換基標識(すなわち、R基)は、必ずしも特許請求の範囲で使用されるものと相関せず、多くの場合、明確にするために、単一の置換基が化合物に結合して示され、複数の置換基が上記の式(I)の定義の下で許容される。

【0100】

一般的手順

中間体1

【化22】

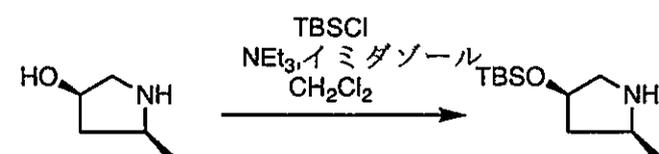


(3R,5S)-5-メチルピロリジン-3-オール塩酸塩：tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート(5.00g、24.8mmol)をHCl(ジオキサン中4M、48.0mL)で処理し、室温で16時間攪拌した。反応物を濃縮して、標記化合物(4.24g)を得た。LCMS(ESI)：[M+H]366。<sup>1</sup>HNMR：(500MHz,D<sub>2</sub>O)4.61(ddt,J=4.9,3.7,2.4Hz,1H),3.74-3.92(m,1H),3.26-3.37(m,2H),2.52(ddd,J=14.3,8.2,6.1Hz,1H),1.64-1.72(m,1H),1.42-1.48ppm(m,3H)。

【0101】

中間体2

【化23】



10

20

30

40

50

(2S, 4R) - 4 - ( ( tert - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン : ( 3R, 5S ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - オール ( 4 . 24 g, 30 . 8 mmol, 塩酸塩 ) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 100 mL ) 及びトリエチルアミン ( 3 . 12 g, 30 . 8 mmol ) に溶解し、10 分間攪拌した。イミダゾール ( 503 . 4 mg, 7 . 39 mmol ) 及び tert - ブチルククロジメチルシラン ( 5 . 57 g, 37 . 0 mmol ) を添加し、反応物を室温で16 時間攪拌した。反応物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> を添加した。層を分離し、水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、標記化合物 ( 6 . 64 g ) を得た。物質を精製せずに次のステップに直接運んだ。LCMS (ESI) : [ M + H ]

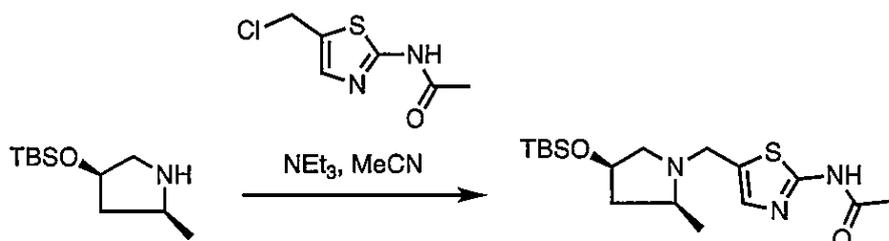
10

216。

【0102】

【化24】

中間体3



20

N - ( 5 - ( ( ( 2S, 4R ) - 4 - ( ( tert - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : ( 2S, 4R ) - 4 - ( ( tert - ブチルジメチルシリル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン ( 7 . 0 g, 27 . 8 mmol ) をアセトニトリル ( 100 mL ) 及びトリエチルアミン ( 11 . 25 g, 111 . 2 mmol ) に室温で溶解した。N - [ 5 - ( クロロメチル ) チアゾール - 2 - イル ] アセトアミド ( 5 . 30 g, 27 . 8 mmol ) を添加し、反応物を室温で16 時間攪拌した。反応物をセライトで濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー [ EtOAc / EtOH ( 3 : 1 ) : ヘプタン ( 0 ~ 50 % ) ] によって精製して、標記化合物 ( 7 . 2 g ) を得た。LCMS (ESI) : [ M + H ] 370。<sup>1</sup>H NMR : ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> )

30

7 . 21 ( s, 1H ), 4 . 25 ( brd, J = 6 . 7 Hz, 1H ), 4 . 0

3 - 4 . 08 ( m, 1H ), 3 . 61 ( d, J = 14 . 7 Hz, 1H ), 2 .

89 ( dd, J = 10 . 1, 2 . 1 Hz, 1H ), 2 . 45 - 2 . 59 ( m,

1H ), 2 . 32 ( s, 3H ), 2 . 25 ( dd, J = 7 . 0, 5 . 8 Hz,

1H ), 1 . 47 ( s, 1H ), 1 . 24 - 1 . 33 ( m, 2H ), 1 . 20

( d, J = 6 . 1 Hz, 3H ), 0 . 90 ( d, J = 6 . 7 Hz, 2H ), 0 . 87 ( s

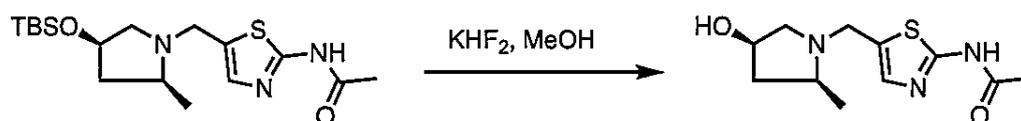
, 9H ), 0 . 00 - 0 . 03 ppm ( m, 6H ) .

【0103】

中間体4

40

【化25】



N - [ 5 - [ [ ( 2S, 4R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル ] メチル ] チアゾール - 2 - イル ] アセトアミド : N - [ 5 - [ [ ( 2S, 4R ) - 4 - [ tert - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イル ] メチル ] チアゾール - 2 - イル ] アセトアミド ( 11 . 05 g, 29 . 9 mmol ) を MeOH ( 119 . 6 mL ) に溶解し、KHF<sub>2</sub> ( 5 . 84 g, 74 . 7 mmol ) を添加し

50

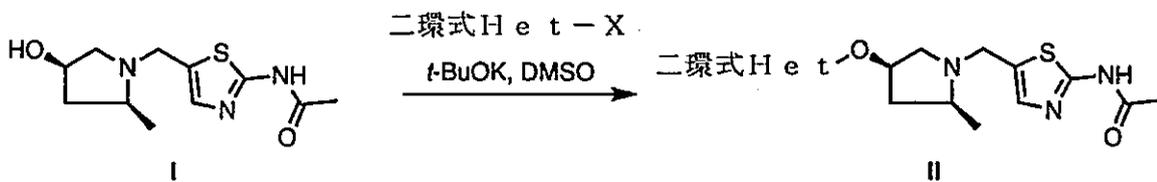
た。反応物を60 で16時間攪拌した。反応物をセライトで濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー [ EtOAc / EtOH ( 3 : 1 ) : ヘプタン ( 0 ~ 100 % ) ] によって精製して、標記化合物 ( 5 . 30 g、収率69% ) を得た。LCMS (ESI) : [ M + H ] 256。<sup>1</sup>H NMR : ( 500 MHz , メタノール - d<sub>4</sub> ) 7 . 24 ( s , 1 H ) , 4 . 20 ( d d d d , J = 7 . 6 , 6 . 0 , 4 . 4 , 1 . 5 Hz , 1 H ) , 4 . 06 - 4 . 10 ( m , 1 H ) , 3 . 48 ( d , J = 14 . 0 Hz , 1 H ) , 2 . 89 ( d , J = 10 . 4 Hz , 1 H ) , 2 . 34 - 2 . 49 ( m , 3 H ) , 2 . 19 ( s , 3 H ) , 1 . 39 - 1 . 46 ( m , 1 H ) , 1 . 21 ( d , J = 6 . 1 Hz , 3 H ) .

【0104】

10

スキーム1

【化26】



一般の手順1

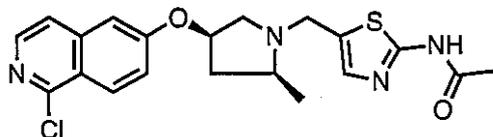
tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 当量 ) を DMSO ( 0 . 5 ml ) に溶解し、次いで、tBuOK ( 1 . 2 当量 ) を添加し、混合物を室温で30 ~ 40分間攪拌した。対応する二環式Het - X ( 1 . 2 当量 ) を添加し、混合物を60 で16 ~ 72時間攪拌した。混合物をAcOH ( 1 . 5 当量 ) の添加によって中和し、生成物をC18分取HPLC ( 勾配混合物MeOH / H<sub>2</sub>O ) によって精製して、所望の化合物を得た。

20

【0105】

実施例1

【化27】



30

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 1 - クロロイソキノリン - 6 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、1 - クロロ - 6 - フルオロイソキノリン及びN - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム1 ( 一般の手順1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [ M + H ] 417。<sup>1</sup>H NMR : ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 11 . 60 - 11 . 35 ( m , 1 H ) , 8 . 16 ( d d , J = 14 . 6 , 7 . 4 Hz , 2 H ) , 7 . 41 ( d , J = 5 . 7 Hz , 1 H ) , 7 . 26 ( d , J = 2 . 4 Hz , 1 H ) , 7 . 21 ( s , 1 H ) , 6 . 89 ( d , J = 2 . 5 Hz , 1 H ) , 4 . 88 - 4 . 76 ( m , 1 H ) , 4 . 14 ( d , J = 14 . 3 Hz , 1 H ) , 3 . 62 ( d , J = 14 . 3 Hz , 1 H ) , 3 . 24 ( d , J = 11 . 0 Hz , 1 H ) , 2 . 69 - 2 . 62 ( m , 1 H ) , 2 . 62 - 2 . 53 ( m , 2 H ) , 2 . 27 ( s , 3 H ) , 1 . 82 - 1 . 74 ( m , 1 H ) , 1 . 26 ( d , J = 5 . 4 Hz , 3 H ) .

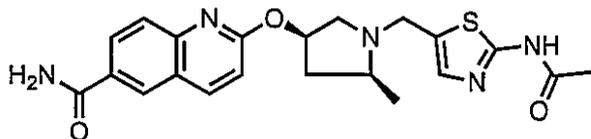
40

【0106】

実施例2

50

## 【化 2 8】



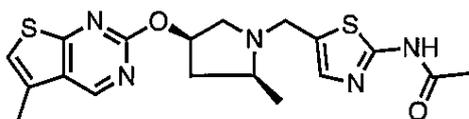
2 - ( ( ( 3 R , 5 S ) - 1 - ( ( 2 - アセトアミドチアゾール - 5 - イル ) メチル ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ) オキシ ) キノリン - 6 - カルボキサミド : 標記化合物を、2 - クロロキノリン - 6 - カルボニトリル及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドからスキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [ M + H ] 4 2 6 。

10

## 【 0 1 0 7】

## 実施例 3

## 【化 2 9】



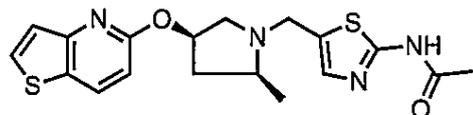
N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 5 - メチルチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、2 - クロロ - 5 - メチルチエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [ M + H ] 4 0 4 。

20

## 【 0 1 0 8】

## 実施例 4

## 【化 3 0】



30

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 5 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、5 - クロロチエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [ M + H ] 3 8 9 。 <sup>1</sup>H NMR : ( 4 0 0 MHz , DMSO + CDCl<sub>4</sub> ) 11 . 8 0 ( s , 1 H ) , 8 . 0 8 ( d , J = 8 . 8 Hz , 1 H ) , 7 . 7 7 ( d , J = 5 . 4 Hz , 1 H ) , 7 . 2 6 ( d , J = 5 . 5 Hz , 1 H ) , 7 . 1 2 ( s , 1 H ) , 6 . 7 3 ( d , J = 8 . 8 Hz , 1 H ) , 5 . 4 5 - 5 . 3 6 ( m , 1 H ) , 4 . 0 4 ( d , J = 1 4 . 1 Hz , 1 H ) , 3 . 4 6 ( d , J = 1 3 . 9 Hz , 1 H ) , 3 . 0 8 - 3 . 0 3 ( m , 1 H ) , 2 . 6 6 - 2 . 5 0 ( m , 3 H ) , 2 . 1 0 ( s , 3 H ) , 1 . 6 8 - 1 . 5 6 ( m , 1 H ) , 1 . 2 3 ( d , J = 5 . 5 Hz , 3 H ) 。

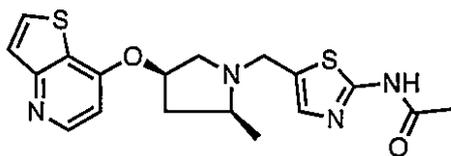
40

## 【 0 1 0 9】

50

## 【化 3 1】

## 実施例 5

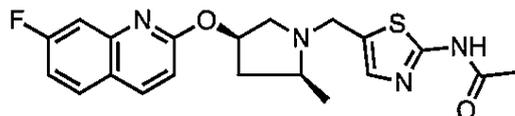


N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( チエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 10  
 標記化合物を、7 - プロモチエノ [ 3 , 2 - b ] ピリジン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LC  
 MS ( APCI ) : [ M + H ] 389。<sup>1</sup>H NMR : ( 400 MHz ,  
 DMSO + CDCl<sub>4</sub> ) 11.83 ( s , 1 H ) , 8.40 ( d , J = 5.3  
 Hz , 1 H ) , 7.81 ( d , J = 5.4 Hz , 1 H ) , 7.40 ( d , J  
 = 5.4 Hz , 1 H ) , 7.15 ( s , 1 H ) , 6.71 ( d , J = 5.4 Hz , 1 H )  
 , 5.07 - 4.98 ( m , 1 H ) , 4.05 ( d , J = 14.  
 1 Hz , 1 H ) , 3.58 ( d , J = 14.2 Hz , 1 H ) , 3.12 ( d , J = 11.  
 0 Hz , 1 H ) , 2.73 ( dd , J = 11.2 , 6.3 Hz , 20  
 1 H ) , 2.68 - 2.56 ( m , 2 H ) , 2.11 ( s , 3 H ) , 1.81  
 - 1.63 ( m , 1 H ) , 1.24 ( d , J = 5.2 Hz , 3 H ) .

## 【 0 1 1 0 】

## 実施例 6

## 【化 3 2】

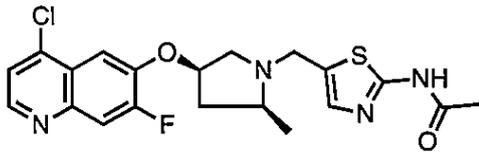


N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 7 - フルオロキノリン - 2 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記  
 化合物を、2 - クロロ - 7 - フルオロキノリン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 -  
 ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセト  
 アミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LC  
 MS ( APCI ) : [ M + H ] 401。<sup>1</sup>H NMR : ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 1  
 2.34 ( s , 1 H ) , 7.89 ( d , J = 8.8 Hz , 1 H ) , 7.67 - 7.58 ( m , 1 H ) , 7.37 ( d , J = 10.3 Hz , 1 H ) , 7.  
 20 ( s , 1 H ) , 7.09 ( td , J = 8.8 , 8.7 , 2.6 Hz , 1  
 H ) , 6.83 ( d , J = 8.9 Hz , 1 H ) , 5.56 - 5.45 ( m ,  
 1 H ) , 4.13 ( d , J = 14.3 Hz , 1 H ) , 3.58 ( d , J = 1  
 4.3 Hz , 1 H ) , 3.19 ( d , J = 11.2 Hz , 1 H ) , 2.68 -  
 2.49 ( m , 3 H ) , 2.28 ( s , 3 H ) , 1.78 - 1.70 ( m , 1  
 H ) , 1.25 ( d , J = 5.8 Hz , 3 H )

## 【 0 1 1 1 】

## 【化 3 3】

## 実施例 7

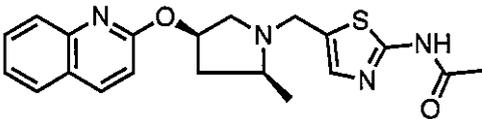


N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 4 - クロロ - 7 - フルオロキノリン - 6 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセト  
 アミド : 標記化合物を、4 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロキノリン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS ( APCI ) : [ M + H ] 435。

【0112】

## 実施例 8

## 【化 3 4】

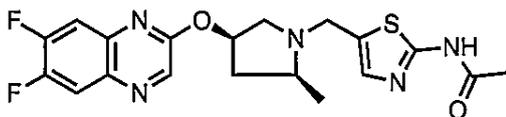


N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( キノリン - 2 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、2 - クロロキノリン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS ( APCI ) : [ M + H ] 383。<sup>1</sup>H NMR : ( 400 MHz , DMSO + CDCl<sub>4</sub> ) 11.79 ( s , 1 H ) , 8.05 ( d , J = 8.8 Hz , 1 H ) , 7.72 ( d , J = 8.0 Hz , 1 H ) , 7.67 ( d , J = 8.3 Hz , 1 H ) , 7.55 ( t , J = 7.7 , 7.7 Hz , 1 H ) , 7.32 ( t , J = 7.5 , 7.5 Hz , 1 H ) , 7.13 ( s , 1 H ) , 6.90 ( d , J = 8.8 Hz , 1 H ) , 5.55 - 5.49 ( m , 1 H ) , 4.05 ( d , J = 14.0 Hz , 1 H ) , 3.47 ( d , J = 14.0 Hz , 1 H ) , 3.07 ( d , J = 11.0 Hz , 1 H ) , 2.68 - 2.51 ( m , 3 H ) , 2.10 ( s , 3 H ) , 1.71 - 1.59 ( m , 1 H ) , 1.24 ( d , J = 5.7 Hz , 3 H ) .

【0113】

## 実施例 9

## 【化 3 5】



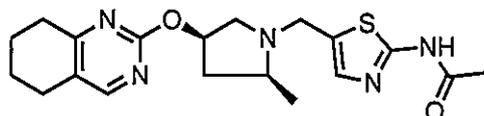
N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 6 , 7 - ジフルオロキノキサリン - 2 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、2 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロキノキサリン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS ( APCI ) : [ M + H ] 420。<sup>1</sup>H NMR :

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 12.09 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.49 - 5.44 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.55 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.24 (d, J = 5.9 Hz, 3H).

【0114】

実施例 10

【化 36】



10

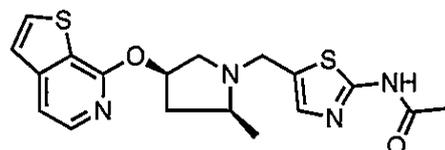
N-(5-((2S,4R)-2-メチル-4-((5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-2-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン及びN-(5-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム 1 (一般的手順 1) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [M+H] 388。

【0115】

20

【化 37】

実施例 11



N-(5-((2S,4R)-2-メチル-4-(チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、7-プロモチエノ[2,3-c]ピリジン及びN-(5-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム 1 (一般的手順 1) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [M+H] 389。<sup>1</sup>H NMR : (400 MHz, DMSO + CDCl<sub>4</sub>) 11.80 (s, 1H), 7.89 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.53 - 5.46 (m, 1H), 4.04 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.25 (d, J = 5.4 Hz, 3H)。

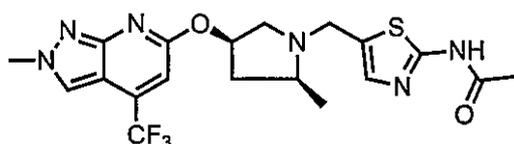
30

40

【0116】

実施例 12

【化 38】



50

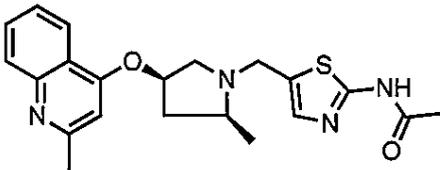
N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、 6 - クロロ - 2 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [M+H] 455。<sup>1</sup>H NMR : ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 12.09 ( s , 1 H ) , 7.83 ( s , 1 H ) , 7.17 ( s , 1 H ) , 6.86 ( s , 1 H ) , 5.49 - 5.44 ( m , 1 H ) , 4.13 ( s , 3 H ) , 3.55 ( d , J = 14.3 Hz , 1 H ) , 3.19 ( d , J = 11.3 Hz , 1 H ) , 2.67 - 2.58 ( m , 2 H ) , 2.55 - 2.49 ( m , 1 H ) , 2.28 ( s , 3 H ) , 1.78 - 1.67 ( m , 2 H ) , 1.24 ( d , J = 5.9 Hz , 3 H ) .

10

【0117】

【化39】

## 実施例 13



20

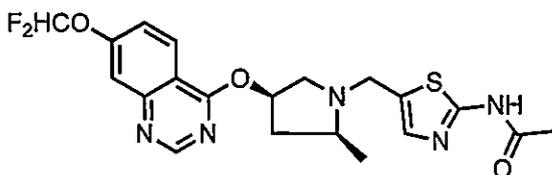
N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチルキノリン - 4 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、 4 - クロロ - 2 - メチルキノリン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [M+H] 397。<sup>1</sup>H NMR : ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 12.20 ( br s , 1 H ) , 8.14 ( d , J = 8.4 Hz , 1 H ) , 7.88 ( d , J = 8.4 Hz , 1 H ) , 7.61 ( t , J = 7.5 , 7.5 Hz , 1 H ) , 7.40 ( t , J = 7.5 , 7.5 Hz , 1 H ) , 7.21 ( s , 1 H ) , 6.40 ( s , 1 H ) , 4.92 - 4.82 ( m , 1 H ) , 4.12 ( d , J = 14.3 Hz , 1 H ) , 3.60 ( d , J = 14.4 Hz , 1 H ) , 3.28 ( d , J = 11.0 Hz , 1 H ) , 2.71 ( dd , J = 11.0 , 6.2 Hz , 1 H ) , 2.63 ( s , 3 H ) , 2.62 - 2.56 ( m , 2 H ) , 2.26 ( s , 3 H ) , 1.90 - 1.81 ( m , 1 H ) , 1.26 ( d , J = 5.4 Hz , 3 H ) .

30

【0118】

【化40】

## 実施例 14



40

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 7 - ( ジフルオロメトキシ ) キナゾリン - 4 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、 4 - クロロ - 7 - ( ジフルオロメトキシ ) キナゾリン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル )

50

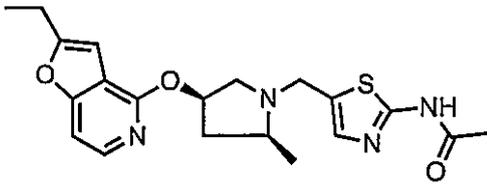
ル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1(一般的手順1)の方法と同様の方法で調製した。LCMS(APCI):[M+H]450。<sup>1</sup>H NMR:(400 MHz, DMSO+d<sub>6</sub>) 11.81(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.21(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.54-7.50(m, 1H), 7.48-7.19(m, 2H), 7.14(s, 1H), 5.60-5.55(m, 1H), 4.06(d, J=14.1 Hz, 1H), 3.53(d, J=14.1 Hz, 1H), 3.14(d, J=11.3 Hz, 1H), 2.68(dd, J=11.4, 6.2 Hz, 1H), 2.65-2.56(m, 2H), 2.10(s, 3H), 1.78-1.70(m, 1H), 1.26(d, J=5.6 Hz, 3H)。

10

【0119】

【化41】

## 実施例15



20

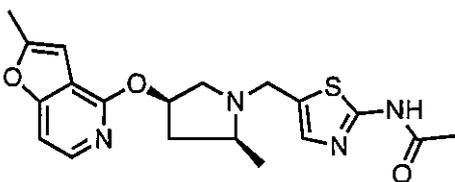
N-(5-((2S,4R)-4-(2-エチルフロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標記化合物を、4-クロロ-2-エチルフロ[3,2-c]ピリジン及びN-(5-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1(一般的手順1)の方法と同様の方法で調製した。LCMS(APCI):[M+H]401。<sup>1</sup>H NMR:(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 12.25(s, 1H), 7.82(d, J=5.9 Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 6.94(d, J=5.9 Hz, 1H), 6.45(s, 1H), 5.50-5.42(m, 1H), 4.11(d, J=14.2 Hz, 1H), 3.55(d, J=14.2 Hz, 1H), 3.19(d, J=11.1 Hz, 1H), 2.75(q, J=7.6, 7.6, 7.5 Hz, 2H), 2.67(dd, J=11.2, 6.7 Hz, 1H), 2.60-2.49(m, 2H), 2.27(s, 3H), 1.78-1.73(m, 1H), 1.29(t, J=7.5, 7.5 Hz, 3H), 1.25(d, J=5.4 Hz, 3H)。

30

【0120】

【化42】

## 実施例16



40

N-(5-((2S,4R)-2-メチル-4-(2-メチルフロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標記化合物を、4-クロロ-2-メチルフロ[3,2-c]ピリジン及びN-(5-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1(一般的手順1)の方法と同

50

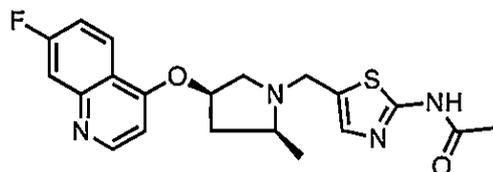
様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [M+H] 387。<sup>1</sup>H NMR : (400 MHz, DMSO + CDCl<sub>4</sub>) 11.79 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.96 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.46 - 5.39 (m, 1H), 4.03 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 1.23 (d, J = 5.3 Hz, 3H)。

【0121】

【化43】

10

### 実施例17



N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 7 - フルオロキノリン - 4 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、4 - クロロ - 7 - フルオロキノリン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム1 ( 一般的手順1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [M+H] 401。<sup>1</sup>H NMR : (400 MHz, DMSO + CDCl<sub>4</sub>) 11.83 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 9.2, 6.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 8.8, 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 1H), 4.06 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.25 (d, J = 5.3 Hz, 3H)。

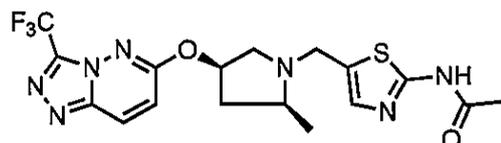
20

30

【0122】

### 実施例18

【化44】



N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 3 - ( トリフルオロメチル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、6 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム1 ( 一般的手順1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [M+H] 442。

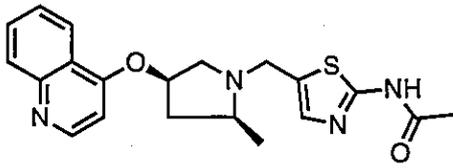
40

【0123】

50

## 【化 4 5】

## 実施例 19

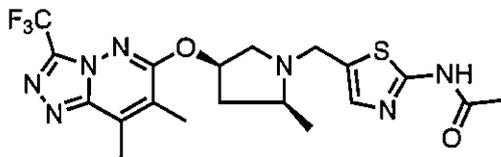


N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( キノリン - 4 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、4 - フルオロキノリン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [ M + H ] 383。<sup>1</sup>H NMR : ( 400 MHz , DMSO + CDCl<sub>4</sub> ) 11.83 ( s , 1 H ) , 8.59 ( d , J = 5.1 Hz , 1 H ) , 8.18 ( d , J = 8.3 Hz , 1 H ) , 7.87 ( d , J = 8.4 Hz , 1 H ) , 7.64 ( t , J = 7.5 , 7.5 Hz , 1 H ) , 7.47 ( t , J = 7.6 , 7.6 Hz , 1 H ) , 7.16 ( s , 1 H ) , 6.73 ( d , J = 5.2 Hz , 1 H ) , 5.04 - 4.96 ( m , 1 H ) , 4.07 ( d , J = 14.1 Hz , 1 H ) , 3.59 ( d , J = 14.1 Hz , 1 H ) , 3.19 - 3.16 ( m , 1 H ) , 2.79 - 2.71 ( m , 1 H ) , 2.70 - 2.58 ( m , 2 H ) , 2.11 ( s , 3 H ) , 1.80 - 1.66 ( m , 1 H ) , 1.26 ( d , J = 5.2 Hz , 3 H ) .

## 【 0 1 2 4 】

## 実施例 20

## 【化 4 6】

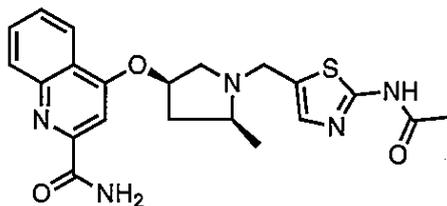


N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 7 , 8 - ジメチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン - 6 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、6 - クロロ - 7 , 8 - ジメチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリダジン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [ M + H ] 470。

## 【 0 1 2 5 】

## 【化 4 7】

## 実施例 21



4 - ( ( ( 3 R , 5 S ) - 1 - ( ( 2 - アセトアミドチアゾール - 5 - イル ) メチル ) -

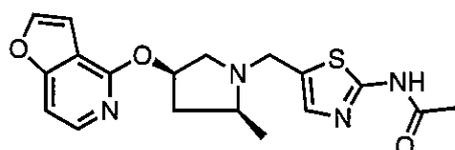
5 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) キノリン - 2 - カルボキサミド: 標記化合物を、4 - クロロキノリン - 2 - カルボニトリル及び N - (5 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから、スキーム 1 (一般的な手順 1) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI): [M+H] 426。<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO + CDCl<sub>4</sub>) 11.82 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.73 (t, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.16 - 5.09 (m, 1H), 4.08 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.26 (d, J = 5.9 Hz, 3H)。

10

【0126】

【化48】

## 実施例 22



20

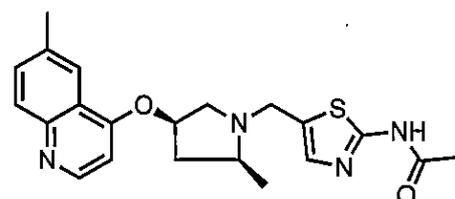
N - (5 - ((2S, 4R) - 4 - (フロ[3, 2 - c]ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド: 標記化合物を、4 - フルオロフロ[3, 2 - c]ピリジン及び N - (5 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから、スキーム 1 (一般的な手順 1) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI): [M+H] 373。<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO + CDCl<sub>4</sub>) 11.80 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.48 - 5.43 (m, 1H), 4.04 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.24 (d, J = 5.4 Hz, 3H)。

30

【0127】

【化49】

## 実施例 23



40

N - (5 - ((2S, 4R) - 2 - メチル - 4 - ((6 - メチルキノリン - 4 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド: 標記化合物を、4 - クロロ - 2 - メチルキノリン及び N - (5 - ((2S, 4R) - 4 - ヒド

50

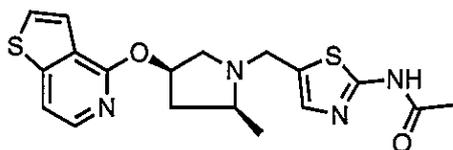
ロキシ - 6 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミドから、スキーム 1 (一般的な手順 1)の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [M+H] 397。<sup>1</sup>H NMR : (400 MHz, DMSO + CDCl<sub>3</sub>) 11.82 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.92 (m, 1H), 4.07 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 1.1, 6.3 Hz, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.26 (d, J = 5.4 Hz, 3H)。

10

【0128】

【化50】

## 実施例 24



20

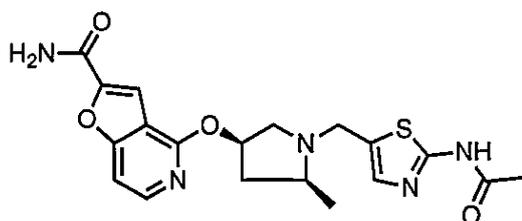
N - (5 - ((2S, 4R) - 2 - メチル - 4 - (チエノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 - イルオキシ)ピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド : 標記化合物を、4 - クロロチエノ [3, 2 - c] ピリジン及び N - (5 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミドから、スキーム 1 (一般的な手順 1)の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [M+H] 389。<sup>1</sup>H NMR : (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 12.27 (s, 1H), 7.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.52 - 5.43 (m, 1H), 4.11 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 1.2, 6.7 Hz, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.26 (d, J = 5.3 Hz, 3H)。

30

【0129】

【化51】

## 実施例 25



40

4 - ((3R, 5S) - 1 - ((2 - アセトアミドチアゾール - 5 - イル)メチル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル)オキシ)フロ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド : 標記化合物を、4 - クロロフロ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - カルボニトリル及び N - (5 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)

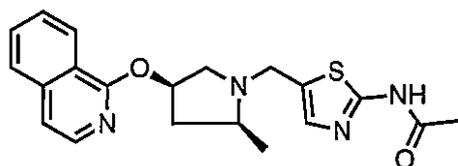
50

メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1(一般的手順1)の方法と同様の方法で調製した。LCMS(APCI):[M+H]416。

【0130】

【化52】

実施例26



10

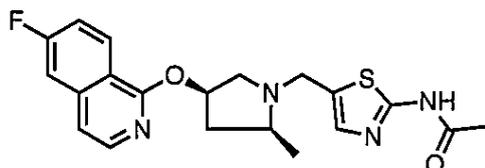
N-(5-((2S,4R)-4-(1-methylpyrrolidin-1-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methylthiazole-2-yl)acetamide: 標記化合物を、1-プロモイソキノリン及びN-(5-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1(一般的手順1)の方法と同様の方法で調製した。LCMS(APCI):[M+H]383。<sup>1</sup>H NMR:(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 12.38 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.56 - 5.48 (m, 1H), 4.12 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 11.2, 6.7 Hz, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.27 (d, J = 5.4 Hz, 3H)。

20

【0131】

【化53】

実施例27



30

N-(5-((2S,4R)-4-(6-fluoro-1-methylpyrrolidin-1-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methylthiazole-2-yl)acetamide: 標記化合物を、1-クロロ-6-フルオロイソキノリン及びN-(5-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1(一般的手順1)の方法と同様の方法で調製した。LCMS(APCI):[M+H]401。<sup>1</sup>H NMR:(400 MHz, DMSO + CDCl<sub>4</sub>) 11.80 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.33 (td, J = 8.7, 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.54 - 5.45 (m, 1H), 4.05 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.26 (d, J = 5.3 Hz, 3H)。

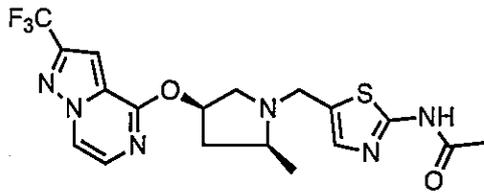
40

50

【 0 1 3 2 】

【 化 5 4 】

実施例 2 8



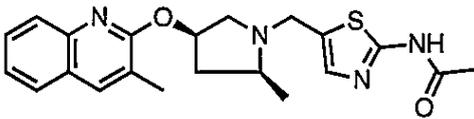
10

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - ( トリフルオロメチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 4 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、4 - クロロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS ( APCI ) : [ M + H ] 4 4 1 。

【 0 1 3 3 】

実施例 2 9

【 化 5 5 】



20

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 3 - メチルキノリン - 2 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、2 - クロロ - 3 - メチルキノリン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS ( APCI ) : [ M + H ] 3 9 7 。 <sup>1</sup>HNMR : ( 4 0 0 MHz , DMSO + CDCl<sub>4</sub> ) 11.78 ( s , 1 H ) , 7.81 ( s , 1 H ) , 7.63 ( d , J = 8.2 Hz , 2 H ) , 7.47 ( t , J = 7.8 , 7.8 Hz , 1 H ) , 7.28 ( t , J = 7.5 , 7.5 Hz , 1 H ) , 7.13 ( s , 1 H ) , 5.56 - 5.50 ( m , 1 H ) , 4.04 ( d , J = 14.0 Hz , 1 H ) , 3.52 ( d , J = 14.1 Hz , 1 H ) , 3.07 ( d , J = 11.2 Hz , 1 H ) , 2.72 ( dd , J = 11.2 , 6.8 Hz , 1 H ) , 2.63 - 2.53 ( m , 2 H ) , 2.33 ( s , 3 H ) , 2.10 ( s , 3 H ) , 1.74 - 1.63 ( m , 1 H ) , 1.24 ( d , J = 5.3 Hz , 3 H ) 。

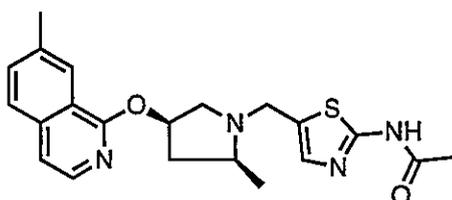
30

40

【 0 1 3 4 】

【 化 5 6 】

実施例 3 0



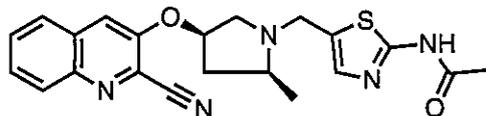
50

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 7 - メチルイソキノリン - 1 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、1 - クロロ - 7 - メチルイソキノリン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS ( APCI ) : [ M + H ] 397。<sup>1</sup>H NMR : ( 400 MHz , DMSO + CDCl<sub>4</sub> ) 11.79 ( s , 1 H ) , 7.97 ( s , 1 H ) , 7.79 ( d , J = 5.8 Hz , 1 H ) , 7.63 ( d , J = 8.3 Hz , 1 H ) , 7.48 ( d , J = 8.7 Hz , 1 H ) , 7.15 - 7.11 ( m , 2 H ) , 5.51 - 5.44 ( m , 1 H ) , 4.05 ( d , J = 14.0 Hz , 1 H ) , 3.53 ( d , J = 14.1 Hz , 1 H ) , 3.11 ( d , J = 11.2 Hz , 1 H ) , 2.70 ( dd , J = 11.0 , 6.8 Hz , 1 H ) , 2.64 - 2.55 ( m , 2 H ) , 2.54 ( s , 3 H ) , 2.09 ( s , 3 H ) , 1.80 - 1.69 ( m , 1 H ) , 1.27 ( d , J = 5.3 Hz , 3 H ) .

【 0135 】

実施例 31

【 化 57 】



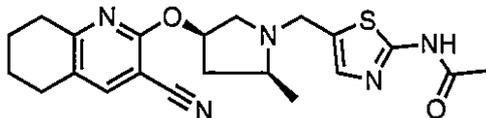
20

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 2 - シアノキノリン - 3 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、3 - プロモキノリン - 2 - カルボニトリル及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS ( APCI ) : [ M + H ] 408。

【 0136 】

実施例 32

【 化 58 】



30

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 3 - シアノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、2 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - カルボニトリル及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS ( APCI ) : [ M + H ] 412。

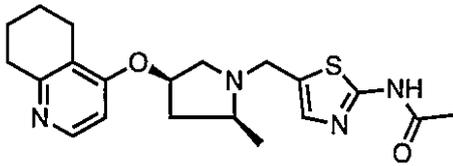
【 0137 】

40

50

## 【化 5 9】

## 実施例 3 3

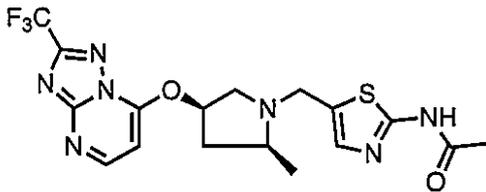


N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキ  
ノリン - 4 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) ア  
セトアミド : 標記化合物を、4 - クロロ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン及び N  
- ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチ  
ル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同  
様の方法で調製した。LCMS ( APCI ) : [ M + H ] 387。<sup>1</sup>H NMR : ( 400  
MHz , DMSO + CDCl<sub>4</sub> ) 11.81 ( s , 1 H ) , 8 .  
03 ( d , J = 5.6 Hz , 1 H ) , 7.12 ( s , 1 H ) , 6.47 ( d , J = 5.6  
Hz , 1 H ) , 4.77 - 4.72 ( m , 1 H ) , 4.00 ( d ,  
J = 14.1 Hz , 1 H ) , 3.54 ( d , J = 14.2 Hz , 1 H ) , 3 .  
00 - 2.94 ( m , 2 H ) , 2.75 - 2.70 ( m , 2 H ) , 2.68  
- 2.55 ( m , 4 H ) , 2.11 ( s , 3 H ) , 1.81 - 1.70 ( m , 4 H ) , 1  
.62 - 1.52 ( m , 1 H ) , 1.21 ( d , J = 5.5 Hz ,  
3 H ) .

## 【0138】

## 【化 6 0】

## 実施例 3 4

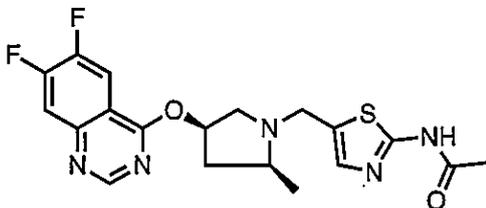


N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - ( トリフルオロメチル ) -  
[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン -  
1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、7 - クロロ -  
2 - ( トリフルオロメチル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン及び  
N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メ  
チル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と  
同様の方法で調製した。LCMS ( APCI ) : [ M + H ] 442。

## 【0139】

## 【化 6 1】

## 実施例 3 5



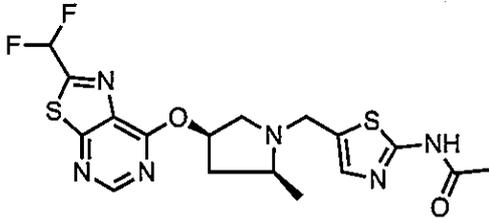
N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 6 , 7 - ジフルオロキナゾリン - 4 - イル ) オ

キシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド: 標記化合物を、4 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロキナゾリン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [ M + H ] 420 .

【0140】

【化62】

実施例 36



10

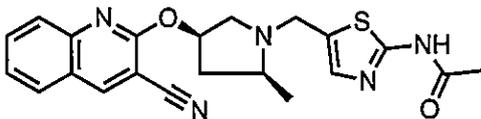
N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 2 - ( ジフルオロメチル) チアゾロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド: 標記化合物を、7 - クロロ - 2 - ( ジフルオロメチル) チアゾロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [ M + H ] x x x . <sup>1</sup>H NMR : ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 441 .

20

【0141】

実施例 37

【化63】



30

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 3 - シアノキノリン - 2 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド: 標記化合物を、2 - クロロキノリン - 3 - カルボニトリル及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [ M + H ] 408 . <sup>1</sup>H NMR : ( 400 MHz , DMSO + CDCl<sub>4</sub> ) 11 . 81 ( s , 1 H ) , 8 . 81 ( s , 1 H ) , 7 . 90 ( d , J = 8 . 1 Hz , 1 H ) , 7 . 77 - 7 . 72 ( m , 2 H ) , 7 . 49 - 7 . 44 ( m , 1 H ) , 7 . 15 ( s , 1 H ) , 5 . 61 - 5 . 52 ( m , 1 H ) , 4 . 06 ( d , J = 14 . 4 Hz , 1 H ) , 3 . 58 ( d , J = 14 . 2 Hz , 1 H ) , 3 . 13 ( d , J = 11 . 1 Hz , 1 H ) , 2 . 83 - 2 . 74 ( m , 1 H ) , 2 . 67 - 2 . 58 ( m , 2 H ) , 2 . 10 ( s , 3 H ) , 1 . 81 - 1 . 70 ( m , 1 H ) , 1 . 27 ( d , J = 5 . 4 Hz , 3 H ) .

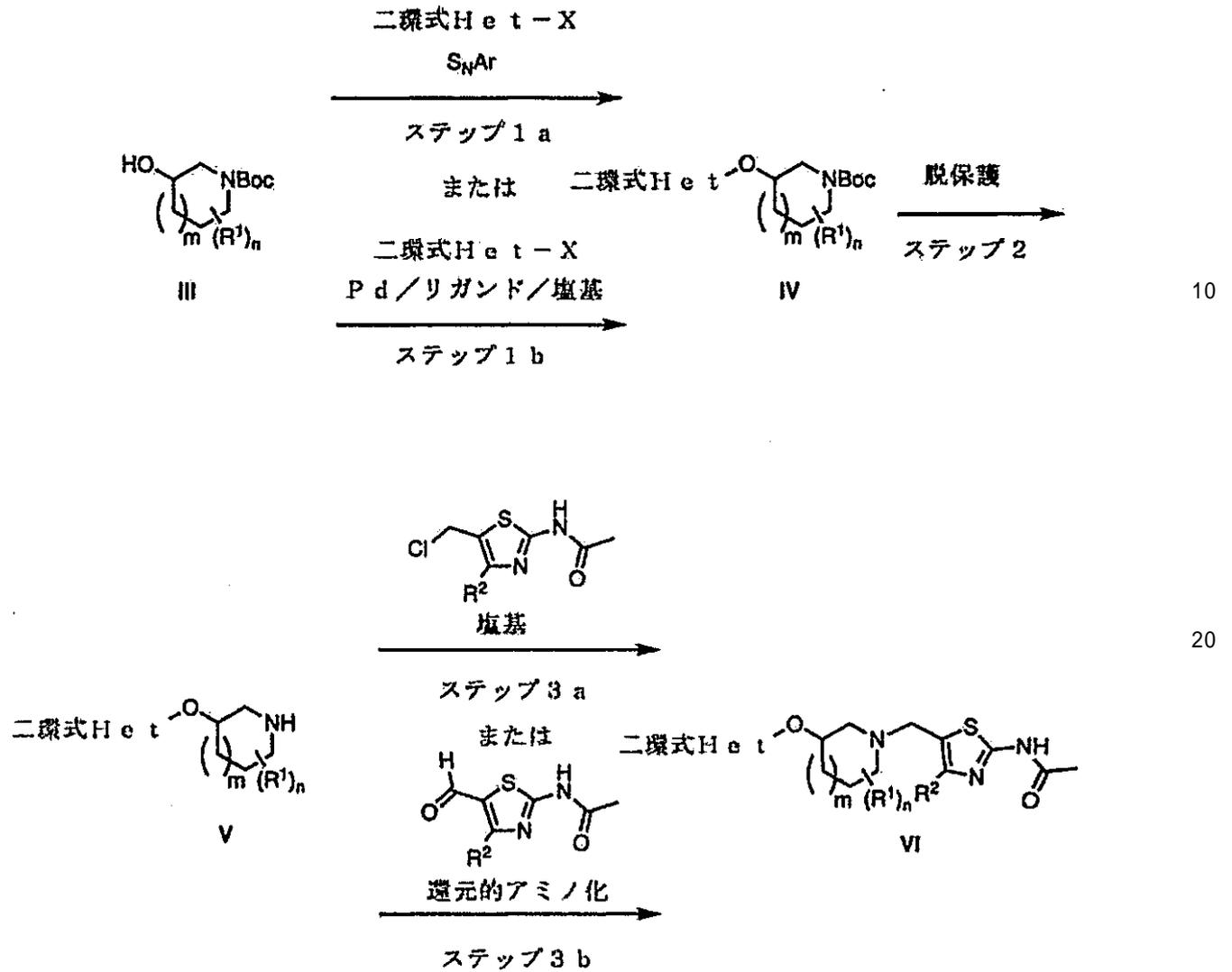
40

【0142】

スキーム 2

50

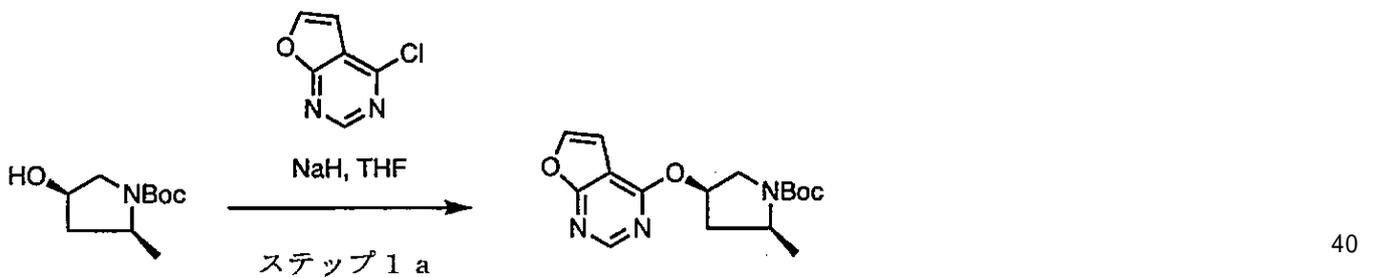
【化64】



【0143】

中間体5

【化65】



tert-ブチル(2S,4R)-4-(フロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート: tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート(0.2g、0.99mmol)のTHF溶液(5.0mL)に、水素化ナトリウム(79.5mg、1.99mmol、60%分散液)を0で添加した。反応物を20で0.5時間攪拌した。4-クロロフロ[2,3-d]ピリミジン(0.153g、0.99mmol)を添加し、反応物を20で2時間攪拌した。反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(2mL)でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥さ

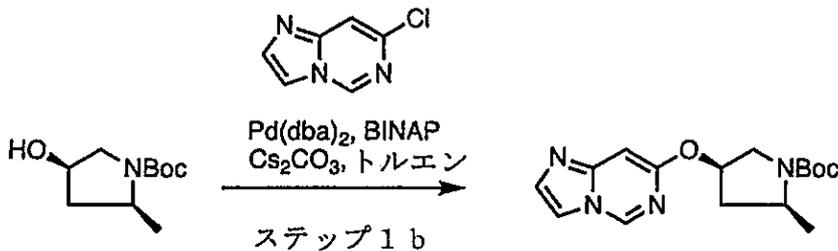
50

せ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOAc：3：1）によって精製して、標記化合物（0.201g、収率63%）を得た。<sup>1</sup>H NMR：（500MHz，メタノール-d<sub>4</sub>）8.52（s，1H），7.84（d，J=2.5Hz，1H），6.95（d，J=2.5Hz，1H），5.81-5.83（m，1H），4.07-4.08（m，1H），3.84-3.86（m，1H），3.63-3.66（m，1H），2.52-2.53（m，1H），2.05-2.08（m，1H），1.48（s，9H），1.38（d，J=6.5Hz，3H）

【0144】

中間体6

【化66】

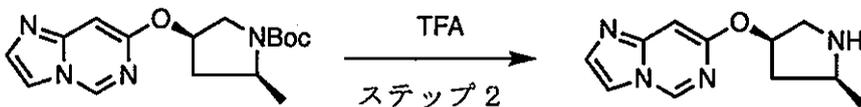


tert-ブチル（2S，4R）-4-（イミダゾ[1，2-c]ピリミジン-7-イルオキシ）-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート：7-クロロイミダゾ[1，2-c]ピリミジン（0.2g、1.30mmol）及びtert-ブチル（2S，4R）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート（0.341mg、1.69mmol）のトルエン溶液（6.0mL）に、Pd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（0.120mg、0.13mmol）、BINAP（55.3mg、0.13mmol）及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（0.848g、2.60mmol）を添加した。混合物をN<sub>2</sub>下、110℃で15時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOAc：10：1～1：2）によって精製して、標記化合物（86.00mg、収率21%）を得た。LC MS（ESI）：[M+H]<sup>+</sup>391。

【0145】

中間体7

【化67】



7-（（（3R，5S）-5-メチルピロリジン-3-イル）オキシ）イミダゾ[1，2-c]ピリミジン：tert-ブチル（2S，4R）-4-（イミダゾ[1，2-c]ピリミジン-7-イルオキシ）-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート（86.0mg、0.270mmol）のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液（5.0mL）に、TFA（1.0mL）を添加した。混合物を20℃で15時間撹拌した。混合物をNH<sub>4</sub>OH（水溶液）でpH8に調整し、次いで、H<sub>2</sub>O（4.0mL）で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標記化合物（53.0mg、収率90%）を得た。

【0146】

実施例38

10

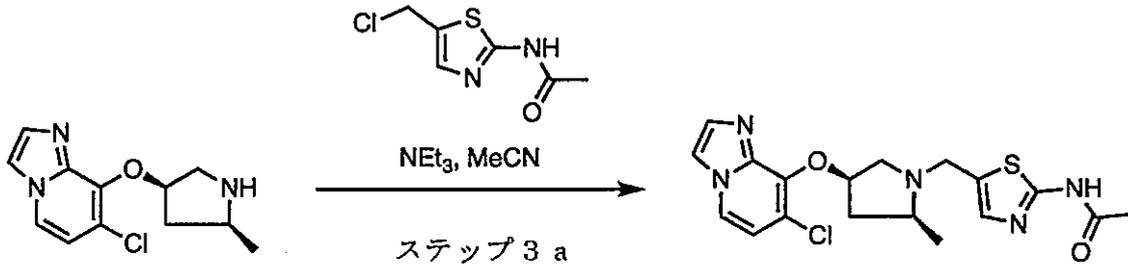
20

30

40

50

## 【化 6 8】



10

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 7 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 8 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 7 - クロロ - 8 - [ ( 3 R , 5 S ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ] オキシ - イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン ( 0 . 1 9 0 g 、 0 . 6 6 m m o l 、 塩酸塩 ) 及び N - [ 5 - ( クロロメチル ) チアゾール - 2 - イル ] アセトアミド ( 0 . 1 3 2 g 、 0 . 6 9 m m o l ) のアセトニトリル懸濁液 ( 3 . 3 0 m L ) にトリエチルアミン ( 0 . 2 0 g 、 1 . 9 8 m m o l ) を添加し、その後、これを一晚 5 5 に加温した。混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、NH<sub>4</sub>Cl水溶液で洗浄した。有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲル ( 1 2 g 、 0 ~ 1 0 0 % EtOAc : i Pr OH ( 3 : 1 v / v ) - ヘプタン ) で精製して、標記化合物 ( 1 6 . 0 0 m

20

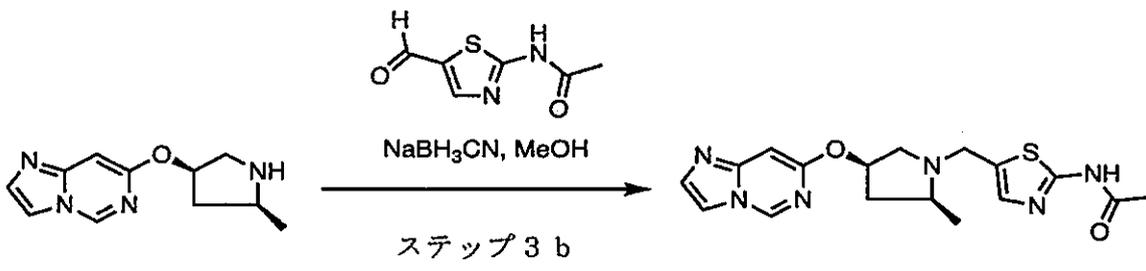
g 、 収率 6 % ) を得た。LCMS (ESI) : [ M + H ] 4 0 7 . <sup>1</sup>H NMR : ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 1 1 . 6 7 ( b r s , 1 H ) , 7 . 7 8 ( d , J = 6 . 7 1 H z , 1 H ) , 7 . 4 8 - 7 . 5 8 ( m , 2 H ) , 7 . 2 3 ( s , 1 H ) , 6 . 7 6 ( d , J = 7 . 3 2 H z , 1 H ) , 5 . 8 6 - 5 . 9 4 ( m , 1 H ) , 4 . 1 1 ( d , J = 1 4 . 6 5 H z , 1 H ) , 3 . 6 1 ( d , J = 1 4 . 0 4 H z , 1 H ) , 3 . 3 1 ( d , J = 1 0 . 9 9 H z , 1 H ) , 2 . 5 5 - 2 . 6 7 ( m , 2 H ) , 2 . 4 3 - 2 . 5 3 ( m , 1 H ) , 2 . 3 0 ( s , 3 H ) , 1 . 8 5 - 1 . 9 5 ( m , 1 H ) , 1 . 3 0 ( d , J = 6 . 1 0 H z , 3 H ) .

30

## 【 0 1 4 7】

## 実施例 3 9

## 【化 6 9】



N

40

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - c ] ピリミジン - 7 - イル オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 7 - ( ( ( ( 3 R , 5 S ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ) オキシ ) イミダゾ [ 1 , 2 - c ] ピリミジン ( 5 3 . 0 m g 、 0 . 2 4 3 m m o l ) の MeOH 溶液 ( 1 0 . 0 m L ) に、 N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミド ( 7 4 . 4 m g 、 0 . 4 3 7 m m o l ) を添加した。混合物を 3 0 で 0 . 5 時間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 3 0 . 5 m g 、 0 . 4 8 7 m m o l ) を添加し、混合物を 3 0 で 3 時間攪拌した。反応混合物を HPLC ( カラム : A g e l a D u r a s h e l l C 1 8 1 5 0 \* 3 0 5 u ; 条件 : 水 - A C N ; 開始 B : 1 9 ; 終了 B : 4 9 ; 勾配時間 ( 分 ) : 1 0 ; 1 0 0 % B 保持時間 ( 分 ) : 2 ; 流速 ( m l / 分 ) : 2 5 ) によって精製して、標記

50

化合物 ( 3 . 2 m g 、 収率 3 . 5 % ) を得た。 L

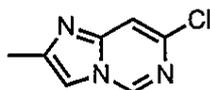
CMS (ESI) : [ M + H ] 373。  $^1\text{H NMR}$  : ( 500 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 10 . 64 ( br s , 1 H ) , 8 . 75 ( s , 1 H ) , 7 . 50 - 7 . 54 ( m , 2 H ) , 7 . 21 ( s , 1 H ) , 6 . 74 ( s , 1 H ) , 5 . 10 - 5 . 13 ( m , 1 H ) , 4 . 10 - 4 . 13 ( m , 1 H ) , 3 . 59 - 3 . 62 ( m , 1 H ) , 3 . 18 - 3 . 20 ( m , 1 H ) , 2 . 64 - 2 . 66 ( m , 1 H ) , 2 . 52 - 2 . 55 ( m , 2 H ) , 2 . 29 ( s , 3 H ) , 1 . 83 - 1 . 85 ( m , 1 H ) , 1 . 26 ( d ,  $J = 6 . 0 \text{ Hz}$  , 3 H ) .

【 0148 】

中間体 8

10

【 化 70 】



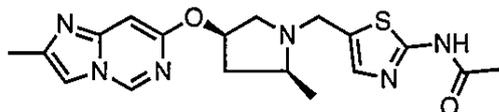
7 - クロロ - 2 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - c ] ピリミジン : 6 - クロロピリミジン - 4 - アミン ( 2 . 0 g 、 15 . 4 mmol ) 及び 1 - クロロプロパン - 2 - オン ( 18 . 0 g 、 194 . 5 mmol 、 15 . 5 mL ) のアセトニトリル溶液 ( 35 . 0 mL ) を 120 で 6 時間 攪拌 した。 反応 混合物 を 真 空 中 で 濃 縮 し、 残 渣 を シリカゲル の カラム クロマト グラフィー ( 石油 エーテル / EtOAc : 5 : 1 ~ 1 : 1 ) に よって 精 製 し、 標 記 化 合 物 ( 0 . 410 g 、 収 率 16 % ) を 得 た。  $^1\text{H NMR}$  : ( 400 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 8 . 78 ( s , 1 H ) , 7 . 52 ( s , 1 H ) , 7 . 44 ( s , 1 H ) , 2 . 46 ( s , 3 H ) .

20

【 0149 】

実施例 40

【 化 71 】



30

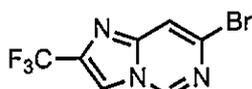
N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - c ] ピリミジン - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標 記 化 合 物 を、 7 - クロロ - 2 - メチルイミダゾ [ 1 , 2 - c ] ピリミジン、 tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート、 及び N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミド から、 スキーム 2 の 方法 と 同 様 の 方法 で 調 製 した。 LCMS (ESI) : [ M + H ] 387 . 1。  $^1\text{H NMR}$  : ( 500 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) 11 . 12 ( br . s , 1 H ) , 8 . 63 ( s , 1 H ) , 7 . 23 ( s , 1 H ) , 7 . 20 ( s , 1 H ) , 6 . 63 ( s , 1 H ) , 5 . 09 - 5 . 13 ( m , 1 H ) , 4 . 09 - 4 . 13 ( m , 1 H ) , 3 . 58 - 3 . 62 ( m , 1 H ) , 3 . 16 - 3 . 19 ( m , 1 H ) , 2 . 61 - 2 . 65 ( m , 1 H ) , 2 . 49 - 2 . 57 ( m , 2 H ) , 2 . 39 ( s , 3 H ) , 2 . 28 ( s , 3 H ) , 1 . 72 - 1 . 76 ( m , 1 H ) , 1 . 25 ( d ,  $J = 5 . 5 \text{ Hz}$  , 3 H ) .

40

【 0150 】

中間体 9

【 化 72 】



50

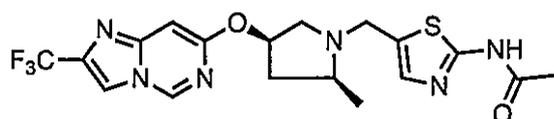
7 - プロモ - 2 - (トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン: 6 - クロロピリミジン - 4 - アミン (1.0 g、7.72 mmol) のジオキサン溶液 (50.0 mL) に、4 分子篩 (1.0 g)、3 - プロモ - 1,1,1 - トリフルオロプロパン - 2 - オン (10.3 g、54.0 mmol) を添加し、混合物を 90 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc : 10 : 1) によって精製して、標記化合物 (0.420 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR : (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.96 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (s, 1H) .

【0151】

10

実施例 4 1

【化 7 3】



N - (5 - ((2S, 4R) - 2 - メチル - 4 - ((2 - (トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン - 7 - イル)オキシ)ピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド: 標記化合物を、7 - プロモ - 2 - (トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-c]ピリミジン、tert - ブチル (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート、及び N - (5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル)アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 441.1. <sup>1</sup>H NMR : (400 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) 9.13 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.

20

2.7 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.22 - 5.25 (m, 1H),

4.13 - 4.17 (m, 1H), 3.55 - 3.59 (m, 1H), 3.1

3 - 3.20 (m, 1H), 2.30 - 2.71 (m, 3H), 2.19

(s, 3H), 1.68 - 1.74 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.

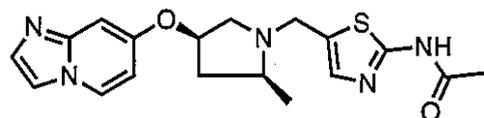
0 Hz, 3H) .

30

【0152】

実施例 4 2

【化 7 4】



N - (5 - ((2S, 4R) - 4 - (イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 7 - イルオキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド : 標記化合物を、7 - プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン、tert - ブチル (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート、及び N - (5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル)アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 372.0. <sup>1</sup>H NMR : (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.34 (br. s, 1H), 7.93 (d,

40

J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.

21 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.60 (d, J = 5.5 Hz,

1H), 4.65 - 4.76 (m, 1H), 4.12 - 4.16 (m, 1H),

3.56 - 3.60 (m, 1H), 3.21 - 3.24 (m, 1H), 2.4

9 - 2.64 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.69 - 1.77

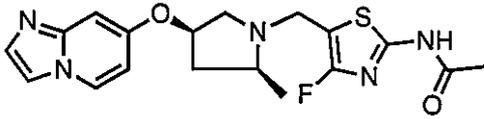
50

( m , 1 H ) , 1 . 2 6 ( d , J = 5 . 5 H z , 3 H ) .

【 0 1 5 3 】

実施例 4 3

【 化 7 5 】

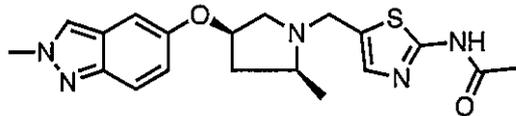


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン  
- 7 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル )  
アセトアミド : 標記化合物を、7 - プロモイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン、tert  
- ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレー  
ト、及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、  
スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M +  
H ] 3 9 0 . 1 。<sup>1</sup>H NMR : ( 4 0 0 MHz , メタノール - d<sub>4</sub> ) 8 . 1 5 -  
8 . 2 3 ( m , 1 H ) , 7 . 6 1 ( s , 1 H ) , 7 . 3 6 ( s , 1 H ) , 6 . 6  
9 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 6 . 5 7 - 6 . 6 0 ( m , 1 H ) , 4 .  
6 0 - 4 . 6 1 ( m , 1 H ) , 3 . 9 6 - 4 . 0 0 ( m , 1 H ) , 3 . 5 6  
- 3 . 6 3 ( m , 1 H ) , 3 . 1 9 - 3 . 2 1 ( m , 1 H ) , 2 . 6 1 - 2 .  
7 1 ( m , 3 H ) , 2 . 1 6 ( s , 3 H ) , 1 . 6 1 - 1 . 6 7 ( m , 1 H ) ,  
1 . 2 4 ( d , J = 5 . 6 Hz , 3 H ) .

【 0 1 5 4 】

実施例 4 4

【 化 7 6 】

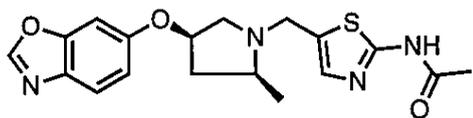


N - ( 5 - ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - インダゾール  
- 5 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトア  
ミド : 標記化合物を、5 - プロモ - 2 - メチル - 2 H - インダゾール、tert - ブチル  
( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート、及び  
N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様  
の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] 3 8 6 . 0 。<sup>1</sup>H NMR : ( 4 0 0  
MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 1 0 . 7 5 - 1 0 . 7 9 ( br , 1 H ) , 7 . 7 2 ( s , 1 H )  
, 7 . 5 5 - 7 . 5 8 ( m , 1 H ) , 7 . 2 6 -  
7 . 2 8 ( m , 1 H ) , 6 . 9 6 - 7 . 0 0 ( m , 1 H ) , 6 . 6 7 - 6 . 7  
7 ( m , 1 H ) , 4 . 7 0 - 4 . 7 1 ( m , 1 H ) , 4 . 1 2 - 4 . 1 6  
( s , 3 H ) , 4 . 1 5 - 4 . 1 6 ( m , 1 H ) , 3 . 6 0 - 3 . 7 0 ( m ,  
1 H ) , 3 . 2 6 - 3 . 2 8 ( m , 1 H ) , 2 . 5 8 - 2 . 6 7 ( m , 3 H ) ,  
2 . 2 9 ( s , 3 H ) , 1 . 4 8 - 1 . 5 9 ( m , 1 H ) , 1 . 2 3 - 1 . 2  
4 ( m , 3 H ) .

【 0 1 5 5 】

実施例 4 5

## 【化 77】



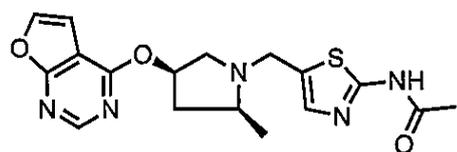
N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ベンゾ [ d ] オキサゾール - 6 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート、及び N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] 373。<sup>1</sup>H NMR : ( 400 MHz , メタノール - d<sub>4</sub> ) 8.32 ( s , 1 H ) , 7.58 ( d , J = 8.8 Hz , 1 H ) , 7.28 ( s , 1 H ) , 7.16 ( d , J = 2.4 Hz , 1 H ) , 6.97 ( dd , J = 2.4 , 8.8 Hz , 1 H ) , 4.81 - 4.84 ( m , 1 H ) , 4.13 - 4.17 ( m , 1 H ) , 3.56 - 3.60 ( m , 1 H ) , 3.15 - 3.18 ( m , 1 H ) , 2.60 - 2.68 ( m , 3 H ) , 2.19 ( s , 3 H ) , 1.64 - 1.70 ( m , 1 H ) , 1.26 ( d , J = 6.0 Hz , 3 H ) .

10

## 【0156】

## 【化 78】

## 実施例 46



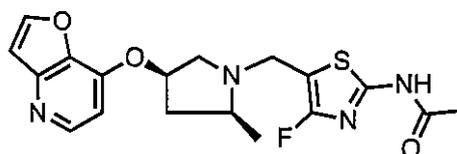
N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( フロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、4 - クロロフロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート、及び N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] 374。<sup>1</sup>H NMR : ( 400 MHz , メタノール - d<sub>4</sub> ) 8.45 ( s , 1 H ) , 7.79 ( d , J = 2.0 Hz , 1 H ) , 7.27 ( s , 1 H ) , 6.95 ( d , J = 2.0 Hz , 1 H ) , 5.58 - 5.59 ( m , 1 H ) , 4.14 - 4.17 ( m , 1 H ) , 3.56 - 3.59 ( m , 1 H ) , 3.20 - 3.22 ( m , 1 H ) , 2.60 - 2.70 ( m , 3 H ) , 2.18 ( s , 3 H ) , 1.73 - 1.74 ( m , 1 H ) , 1.27 ( d , J = 6.0 Hz , 3 H ) .

30

## 【0157】

## 【化 79】

## 実施例 47



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( フロ [ 3 , 2 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) ア

50

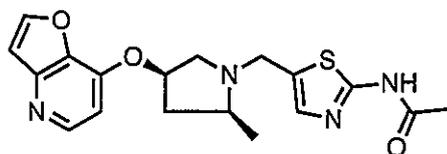
セトアミド：標記化合物を、7-クロロフルオロ[3,2-b]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] 391。<sup>1</sup>H NMR: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.11 (br. s, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.09 - 5.11 (m, 1H), 3.96 - 3.99 (m, 1H), 3.65 - 3.68 (m, 1H), 3.30 - 3.32 (m, 1H), 2.73 - 2.75 (m, 1H), 2.58 - 2.61 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.84 - 1.85 (m, 1H), 1.28 (d, J = 5.5 Hz, 3H)。

10

【0158】

【化80】

## 実施例48



20

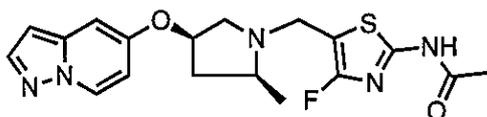
N-(5-((2S,4R)-4-((フルオロ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、7-クロロフルオロ[3,2-b]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] 373。<sup>1</sup>H NMR: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.98 (br s, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.07 - 5.10 (m, 1H), 4.11 - 4.14 (m, 1H), 3.61 - 3.64 (m, 1H), 3.27 - 3.28 (m, 1H), 2.67 - 2.71 (m, 1H), 2.57 - 2.61 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.84 - 1.85 (m, 1H), 1.28 (d, J = 5.5 Hz, 3H)。

30

【0159】

## 実施例49

【化81】



40

N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、5-プロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] 391。<sup>1</sup>H NMR: (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 8.32 (d, J = 7

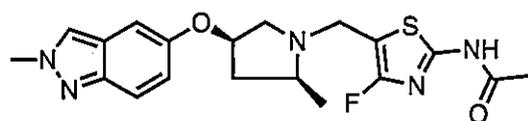
50

. 5 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.54 (dd, J = 2.5, 7.5 Hz, 1 H), 6.38 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.80 - 4.82 (m, 1 H), 3.97 - 3.99 (m, 1 H), 3.58 - 3.61 (m, 1 H), 3.20 - 3.31 (m, 1 H), 2.62 - 2.72 (m, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.63 - 1.67 (m, 1 H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 3 H).

【0160】

実施例 50

【化 82】



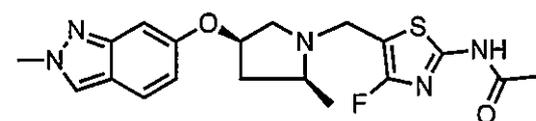
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、5-ブromo-2-メチル-2H-インダゾール、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：

[M+H] 404。<sup>1</sup>H NMR：(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.97 (br. s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.56 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 4.61 - 4.69 (m, 1 H), 4.16 (s, 3 H), 3.96 - 4.00 (m, 1 H), 3.67 - 3.71 (m, 1 H), 3.24 - 3.27 (m, 1 H), 2.64 - 2.68 (m, 1 H), 2.49 - 2.54 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.71 - 1.78 (m, 1 H), 1.26 (d, J = 5.2 Hz, 3 H)。

【0161】

実施例 51

【化 83】



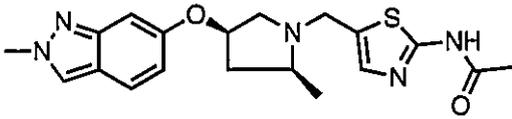
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、6-ブromo-2-メチル-2H-インダゾール、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：

[M+H] 404。<sup>1</sup>H NMR：(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.33 (br. s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.76 - 6.79 (m, 2 H), 4.71 - 4.73 (m, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 3.98 - 4.01 (m, 1 H), 3.66 - 3.69 (m, 1 H), 3.26 - 3.29 (m, 1 H), 2.66 - 2.69 (m, 1 H), 2.52 - 2.56 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.72 - 1.75 (m, 1 H), 1.25 (d, J = 5.0 Hz, 3 H)。

【 0 1 6 2 】

実施例 5 2

【 化 8 4 】

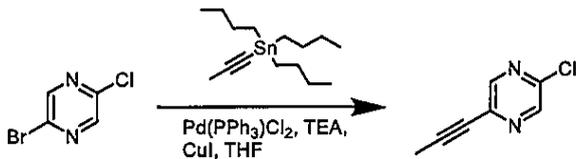


N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 6 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、6 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - インダゾール、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート、及び N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] 386 . <sup>1</sup>H NMR : ( 400 MHz , メタノール - d<sub>4</sub> ) 8 . 03 ( s , 1 H ) , 7 . 53 ( d , J = 9 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 33 ( s , 1 H ) , 6 . 71 - 6 . 74 ( m , 2 H ) , 4 . 46 - 4 . 48 ( m , 1 H ) , 4 . 23 - 4 . 26 ( m , 1 H ) , 4 . 12 ( s , 3 H ) , 3 . 55 - 3 . 80 ( m , 1 H ) , 3 . 18 - 3 . 30 ( m , 1 H ) , 2 . 52 - 2 . 85 ( m , 1 H ) , 2 . 19 ( s , 3 H ) , 1 . 64 - 1 . 84 ( m , 1 H ) , 1 . 30 ( d , J = 3 . 6 Hz , 3 H ) .

【 0 1 6 3 】

【 化 8 5 】

中間体 1 0

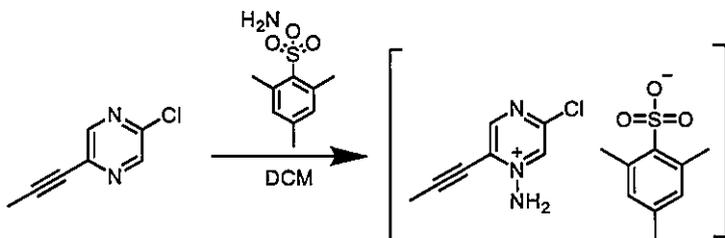


2 - クロロ - 5 - ( プロパ - 1 - イン - 1 - イル ) ピラジン : 2 - ブロモ - 5 - クロロピラジン ( 1 . 00 g , 5 . 17 mmol ) 及びトリブチル ( プロパ - 1 - イン - 1 - イル ) スタンナン ( 1 . 70 g , 5 . 17 mmol , 1 . 58 mL ) の THF 溶液 ( 10 mL ) に、CuI ( 0 . 197 g , 1 . 03 mmol ) 、Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 0 . 726 g , 1 . 03 mmol ) 及び TEA ( 1 . 05 g , 10 . 34 mmol , 1 . 43 mL ) を添加した。混合物を N<sub>2</sub> 下、70 °C で 16 時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルカラム ( 石油エーテル / EtOAc ; 10 : 1 ) のカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を黄色油状物として得た ( 750 mg , 95 % ) 。LCMS (ESI) : [ M + H ] 153 . 0

【 0 1 6 4 】

【 化 8 6 】

中間体 1 1



30

40

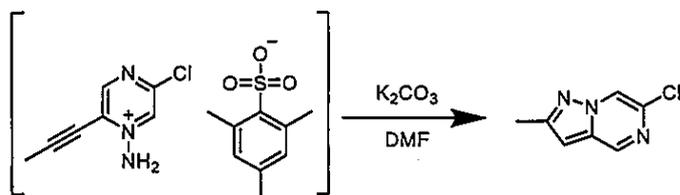
50

1 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル)ピラジン - 1 - イウム 2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホネート : DCM (30 mL) 中のアミノ 2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホネート (1.83 g、8.52 mmol) の混合物に、2 - クロロ - 5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル)ピラジン (650.0 mg、4.26 mmol) を添加した。混合物を 10 で 16 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) でクエンチし、DCM (30 mL) で抽出した。水層を凍結乾燥させ、標記化合物を褐色固体として得て (1.00 g、粗製物)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS (ESI) : [M] 168.0。

【0165】

【化87】

中間体12



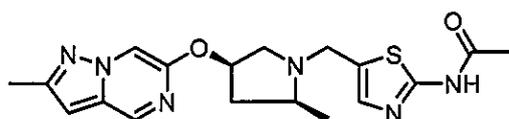
6 - クロロ - 2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a]ピラジン : 1 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル)ピラジン - 1 - イウム 2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホネート (1.00 g、5.93 mmol) の DMF 溶液 (30 mL) に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.46 g、17.79 mmol) を添加し、60 で 5 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 x 40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で蒸発乾固させた。残渣を分取 TLC (石油エーテル / EtOAc : 3 / 1) によって精製し、標記化合物を白色固体 (130.0 mg、13%) として得た。

20

【0166】

実施例 53

【化88】



30

N - (5 - ((2S, 4R) - 2 - メチル - 4 - ((2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a]ピラジン - 6 - イル)オキシ)ピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド : 標記化合物を、6 - クロロ - 2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a]ピラジン、tert - ブチル (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - (5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル)アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M + H] = 374.0。<sup>1</sup>H NMR : (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.79 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.19 - 5.22 (m, 1H), 4.11 - 4.14 (m, 1H), 3.60 - 3.63 (m, 1H), 3.18 - 3.20 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.53 - 2.55 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.73 - 1.75 (m, 1H), 1.26 (d, J = 5.5 Hz, 3H)。

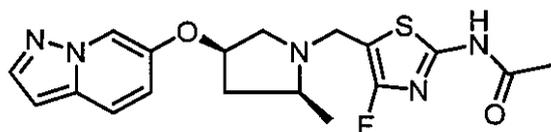
40

【0167】

実施例 54

50

## 【化 8 9】



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 6 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 6 - オール、tert - ブチル ( 2 S , 4 S ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 390 . 0。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8 . 28 ( br s , 1 H ) , 8 . 09 ( s , 1 H ) , 7 . 83 ( d , J = 2 . 5 Hz , 1 H ) , 7 . 56 ( d , J = 9 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 02 ( dd , J = 9 . 5 , 2 . 0 Hz , 1 H ) , 6 . 53 ( s , 1 H ) , 4 . 85 - 4 . 87 ( m , 1 H ) , 4 . 19 - 4 . 23 ( m , 1 H ) , 3 . 86 - 3 . 89 ( m , 1 H ) , 3 . 41 - 3 . 44 ( m , 1 H ) , 2 . 93 - 2 . 99 ( m , 2 H ) , 2 . 69 - 2 . 74 ( m , 1 H ) , 2 . 19 ( s , 3 H ) , 1 . 75 - 1 . 80 ( m , 1 H ) , 1 . 35 ( d , J = 6 . 0 Hz , 3 H ) .

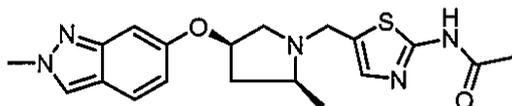
10

20

## 【 0 1 6 8】

## 実施例 5 5

## 【化 9 0】



N - ( 5 - ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 6 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、6 - プロモ - 2 - メチル - 2 H - インダゾール、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 386 . 0。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8 . 03 ( s , 1 H ) , 7 . 53 ( d , J = 9 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 33 ( s , 1 H ) , 6 . 71 - 6 . 74 ( m , 2 H ) , 4 . 46 - 4 . 48 ( m , 1 H ) , 4 . 23 - 4 . 26 ( m , 1 H ) , 4 . 12 ( s , 3 H ) , 3 . 55 - 3 . 80 ( m , 1 H ) , 3 . 18 - 3 . 30 ( m , 1 H ) , 2 . 52 - 2 . 85 ( m , 1 H ) , 2 . 19 ( s , 3 H ) , 1 . 64 - 1 . 84 ( m , 1 H ) , 1 . 30 ( d , J = 3 . 6 Hz , 3 H ) .

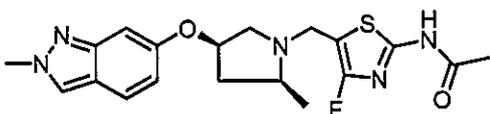
30

40

## 【 0 1 6 9】

## 実施例 5 6

## 【化 9 1】



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 6 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、6 - プロモ - 2 - メチル - 2 H - インダゾール、t

50

tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) :

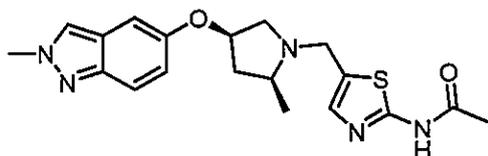
[ M + H ] = 404 . 1 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 10 . 33 ( br . s , 1 H ) , 7 . 75 ( s , 1 H ) , 7 . 47 ( d , J = 9 . 0 Hz , 1 H ) , 6 . 76 - 6 . 79 ( m , 2 H ) , 4 . 71 - 4 . 73 ( m , 1 H ) , 4 . 13 ( s , 3 H ) , 3 . 98 - 4 . 01 ( m , 1 H ) , 3 . 66 - 3 . 69 ( m , 1 H ) , 3 . 26 - 3 . 29 ( m , 1 H ) , 2 . 66 - 2 . 69 ( m , 1 H ) , 2 . 52 - 2 . 56 ( m , 2 H ) , 2 . 29 ( s , 3 H ) , 1 . 72 - 1 . 75 ( m , 1 H ) , 1 . 25 ( d , J = 5 . 0 Hz , 3 H ) .

10

【 0170 】

【 化 9 2 】

実施例 57



N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 5 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、5 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - インダゾール、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) :

20

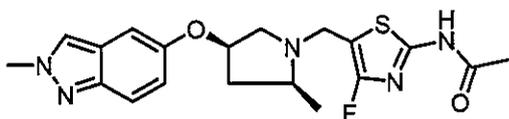
[ M + H ] = 386 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 10 . 79 - 10 . 75 ( m , 1 H ) , 7 . 72 ( s , 1 H ) , 7 . 58 - 7 . 55 ( m , 1 H ) , 7 . 28 - 7 . 26 ( m , 1 H ) , 7 . 00 - 6 . 96 ( m , 1 H ) , 6 . 77 - 6 . 67 ( m , 1 H ) , 4 . 71 - 4 . 70 ( m , 1 H ) , 4 . 16 - 4 . 12 ( m , 4 H ) , 3 . 70 - 3 . 60 ( m , 1 H ) , 3 . 28 - 3 . 26 ( m , 1 H ) , 2 . 67 - 2 . 58 ( m , 3 H ) , 2 . 29 ( s , 3 H ) , 1 . 59 - 1 . 48 ( m , 1 H ) , 1 . 24 - 1 . 23 ( m , 3 H ) .

30

【 0171 】

実施例 58

【 化 9 3 】



40

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 5 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、5 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H - インダゾール、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) :

[ M + H ] = 404 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 9 . 97 ( br . s , 1 H ) , 7 . 72 ( s , 1 H ) , 7 . 56 ( d , J = 9 . 6 Hz , 1 H ) , 6 . 98 ( dd , J = 2 . 4 , 9 . 6 Hz , 1 H ) , 6 . 71 ( s , 1 H ) , 4 . 61 - 4 . 69 ( m , 1 H ) , 4 . 16 ( s , 3 H ) , 3 . 96

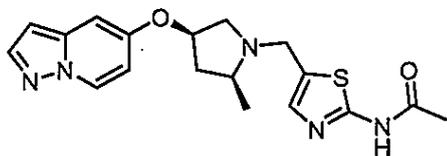
50

- 4.00 (m, 1H), 3.67 - 3.71 (m, 1H), 3.24 - 3.27 (m, 1H), 2.64 - 2.68 (m, 1H), 2.49 - 2.54 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.71 - 1.78 (m, 1H), 1.26 (d, J = 5.2 Hz, 3H).

【0172】

【化94】

実施例59



10

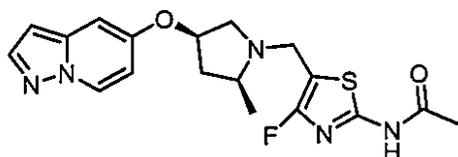
N-(5-((2S,4R)-2-methyl-4-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)acetamide: 標記化合物を、5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 372.0; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 8.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.80 - 4.83 (m, 1H), 4.15 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.58 - 2.68 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.64 - 1.69 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

20

【0173】

【化95】

実施例60



30

N-(4-fluoro-5-((2S,4R)-2-methyl-4-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)acetamide: 標記化合物を、5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 390.1; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 8.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 2.5, 7.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.80 - 4.82 (m, 1H), 3.97 - 3.99 (m, 1H), 3.58 - 3.61 (m, 1H), 3.20 - 3.31 (m, 1H), 2.62 - 2.72 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.63 - 1.67 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

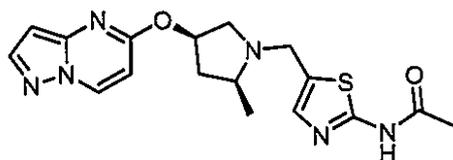
40

50

【 0 1 7 4 】

【 化 9 6 】

## 実施例 6 1



N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 5 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、5 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 373 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8 . 57 ( d , J = 7 . 5 Hz , 1 H ) , 7 . 94 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 28 ( s , 1 H ) , 6 . 44 ( d , J = 7 . 5 Hz , 1 H ) , 6 . 29 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 5 . 39 - 5 . 43 ( m , 1 H ) , 4 . 15 - 4 . 18 ( m , 1 H ) , 3 . 58 - 3 . 61 ( m , 1 H ) , 3 . 16 - 3 . 19 ( m , 1 H ) , 2 . 62 - 2 . 71 ( m , 3 H ) , 2 . 19 ( s , 3 H ) , 1 . 67 - 1 . 72 ( m , 1 H ) , 1 . 26 ( d , J = 5 . 5 Hz , 3 H ) .

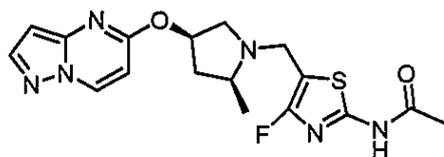
10

20

【 0 1 7 5 】

【 化 9 7 】

## 実施例 6 2



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 5 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、5 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 391 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8 . 58 ( d , J = 7 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 94 ( d , J = 1 . 6 Hz , 1 H ) , 6 . 45 ( d , J = 7 . 2 Hz , 1 H ) , 6 . 30 ( d , J = 1 . 6 Hz , 1 H ) , 5 . 38 - 5 . 42 ( m , 1 H ) , 3 . 98 ( d , J = 1 . 4 . 8 Hz , 1 H ) , 3 . 58 ( d , J = 1 . 4 . 8 Hz , 1 H ) , 3 . 18 - 3 . 21 ( m , 1 H ) , 2 . 55 - 2 . 73 ( m , 3 H ) , 2 . 17 ( s , 3 H ) , 1 . 64 - 1 . 70 ( m , 1 H ) , 1 . 25 ( d , J = 5 . 6 Hz , 3 H ) .

30

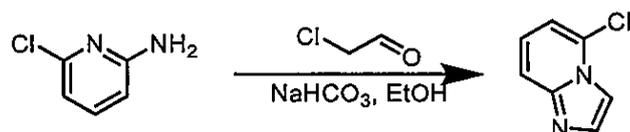
40

【 0 1 7 6 】

中間体 1 3

50

## 【化98】



5 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン : NaHCO<sub>3</sub> ( 980 . 4 mg、11 . 67 mmol ) 及び 2 - クロロアセトアルデヒド ( 1 . 22 g、15 . 56 mmol ) を、6 - クロロピリジン - 2 - アミン ( 1 . 0 g、7 . 78 mmol ) の EtOH 溶液 ( 15 mL ) に添加し、混合物を 90 で 16 時間 攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残渣を EtOAc ( 2 × 20 mL ) で抽出した。有機相をブライン ( 2 × 10 mL ) で洗浄し、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、真空中で蒸発乾固させた。残渣をカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル / EtOAc ; 1 : 1 ) によって精製して、標記化合物を黄色油状物として得た ( 524 mg、44% )。LCMS ( ESI ) : [ M + H ] = 153 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 7 . 97 - 7 . 99 ( m , 1 H ) , 7 . 70 - 7 . 73 ( m , 1 H ) , 7 . 59 ( d , J = 9 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 34 - 7 . 36 ( m , 1 H ) , 7 . 13 ( d , J = 7 . 0 Hz , 1 H ) .

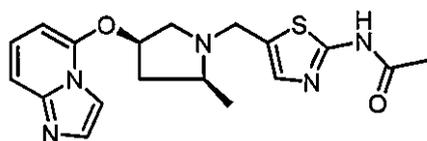
10

## 【0177】

## 実施例 63

20

## 【化99】



N - ( 5 - ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、5 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS ( ESI ) : [ M + H ] = 372 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 7 . 81 ( d , J = 1 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 51 ( d , J = 1 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 18 - 7 . 31 ( m , 2 H ) , 7 . 16 ( d , J = 9 . 5 Hz , 1 H ) , 6 . 21 ( d , J = 7 . 5 Hz , 1 H ) , 5 . 07 - 5 . 11 ( m , 1 H ) , 4 . 18 ( d , J = 14 . 0 Hz , 1 H ) , 3 . 63 ( d , J = 14 . 5 Hz , 1 H ) , 3 . 29 - 3 . 30 ( m , 1 H ) , 2 . 69 - 2 . 75 ( m , 3 H ) , 2 . 19 ( s , 3 H ) , 1 . 76 - 1 . 81 ( m , 1 H ) , 1 . 28 ( d , J = 6 . 0 Hz , 3 H ) .

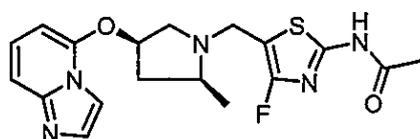
30

## 【0178】

40

## 実施例 64

## 【化100】



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、5 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン、tert

50

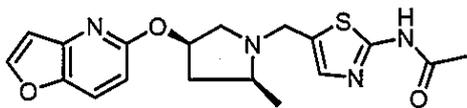
- ブチル (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M + H] = 390.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 7.84 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.10 - 5.11 (m, 1H), 4.03 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.63 - 2.80 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.75 - 1.80 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

10

【0179】

実施例65

【化101】



N - (5 - ((2S, 4R) - 4 - (フロ[3, 2 - b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド：標記化合物を、5 - クロロフルオロ[3, 2 - b]ピリジン、tert - ブチル (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - (5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M + H] = 373.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.32 - 5.35 (m, 1H), 4.14 - 4.17 (m, 1H), 3.57 - 3.61 (m, 1H), 3.13 - 3.16 (m, 1H), 2.61 - 2.71 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.67 - 1.71 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

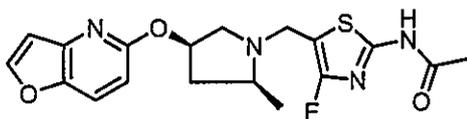
20

30

【0180】

実施例66

【化102】



40

N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 4 - (フロ[3, 2 - b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド：標記化合物を、5 - クロロフルオロ[3, 2 - b]ピリジン、tert - ブチル (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M + H] = 391.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.31 - 5.36 (m, 1H), 3.97 (d, J = 14.0 Hz, 1

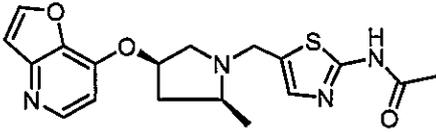
50

H), 3.57 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.15 - 3.18 (m, 1H), 2.72 - 2.74 (m, 1H), 2.58 - 2.61 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.63 - 1.68 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

【0181】

実施例 67

【化103】



10

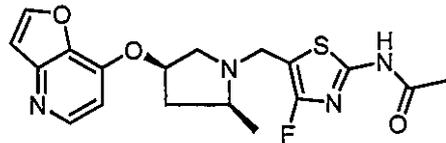
N-(5-((2S,4R)-4-(7-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzopyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)methylthiazole-2-yl)acetamide: 標記化合物を、7-クロロフルオロ[3,2-b]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 373.0; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.98 (brs, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.62 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.07 - 5.10 (m, 1H), 4.11 - 4.14 (m, 1H), 3.61 - 3.64 (m, 1H), 3.27 - 3.28 (m, 1H), 2.67 - 2.70 (m, 1H), 2.57 - 2.61 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.84 - 1.85 (m, 1H), 1.28 (d, J = 5.5 Hz, 3H).

20

【0182】

実施例 68

【化104】



30

N-(4-fluoro-5-((2S,4R)-4-(7-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzopyrrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)methylthiazole-2-yl)acetamide: 標記化合物を、7-クロロフルオロ[3,2-b]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 391.0; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.11 (brs, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.09 - 5.11 (m, 1H), 3.96 - 3.99 (m, 1H), 3.65 - 3.68 (m, 1H), 3.30 - 3.32 (m, 1H), 2.73 - 2.75 (m, 1H), 2.58 - 2.61 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.84 - 1.85 (m, 1H), 1.28 (d, J = 5.5 Hz, 3H).

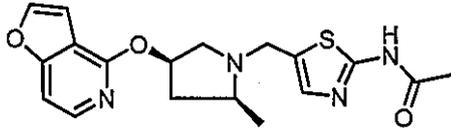
40

【0183】

実施例 69

50

## 【化105】



N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( フロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、4 - クロロフルオロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 373 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 12 . 90 ( br s , 1 H ) , 7 . 91 ( d , J = 6 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 52 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 21 ( s , 1 H ) , 7 . 04 ( d , J = 6 . 0 Hz , 1 H ) , 6 . 86 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 5 . 40 - 5 . 48 ( m , 1 H ) , 4 . 14 ( d , J = 14 . 5 Hz , 1 H ) , 3 . 58 ( d , J = 14 . 5 Hz , 1 H ) , 3 . 23 ( d , J = 11 . 5 Hz , 1 H ) , 2 . 68 - 2 . 72 ( m , 1 H ) , 2 . 53 - 2 . 62 ( m , 2 H ) , 2 . 29 ( s , 3 H ) , 1 . 77 - 1 . 82 ( m , 1 H ) , 1 . 28 ( d , J = 5 . 5 Hz , 3 H ) .

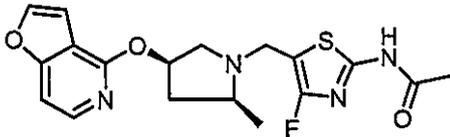
10

20

## 【0184】

実施例 70

## 【化106】



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( フロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、4 - クロロフルオロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 391 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 10 . 47 ( br s , 1 H ) , 7 . 93 ( d , J = 6 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 53 ( d , J = 2 . 5 Hz , 1 H ) , 7 . 21 ( s , 1 H ) , 7 . 05 ( d , J = 5 . 5 Hz , 1 H ) , 6 . 88 ( s , 1 H ) , 5 . 45 - 5 . 48 ( m , 1 H ) , 3 . 98 ( d , J = 14 . 5 Hz , 1 H ) , 3 . 64 ( d , J = 14 . 5 Hz , 1 H ) , 3 . 26 ( d , J = 10 . 5 Hz , 1 H ) , 2 . 73 - 2 . 79 ( m , 1 H ) , 2 . 51 - 2 . 63 ( m , 2 H ) , 2 . 26 ( s , 3 H ) , 1 . 77 - 1 . 78 ( m , 1 H ) , 1 . 27 ( d , J = 7 . 2 Hz , 3 H ) .

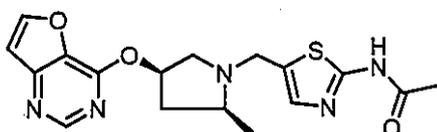
30

40

## 【0185】

実施例 71

## 【化107】



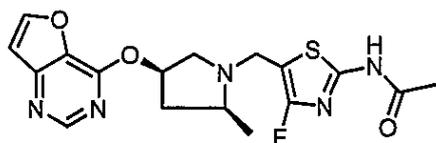
50

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( フロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、4 - クロロフロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 374 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 11 . 40 ( br s , 1 H ) , 8 . 56 ( s , 1 H ) , 7 . 84 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 6 . 91 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 5 . 55 - 5 . 59 ( m , 1 H ) , 4 . 13 ( d , J = 14 . 0 Hz , 1 H ) , 3 . 58 ( d , J = 14 . 0 Hz , 1 H ) , 3 . 25 - 3 . 27 ( m , 1 H ) , 2 . 70 - 2 . 73 ( m , 1 H ) , 2 . 60 - 2 . 63 ( m , 2 H ) , 2 . 28 ( s , 3 H ) , 1 . 84 - 1 . 85 ( m , 1 H ) , 1 . 28 ( d , J = 5 . 5 Hz , 3 H ) .

【 0186 】

実施例 7 2

【 化 108 】



20

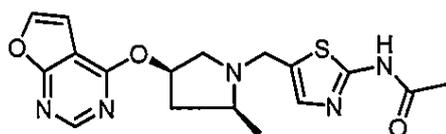
N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( フロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、4 - クロロフロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 392 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 10 . 88 ( br s , 1 H ) , 8 . 58 ( s , 1 H ) , 7 . 84 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 6 . 91 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 5 . 55 - 5 . 58 ( m , 1 H ) , 3 . 98 ( d , J = 14 . 0 Hz , 1 H ) , 3 . 64 ( d , J = 14 . 0 Hz , 1 H ) , 3 . 28 - 3 . 30 ( m , 1 H ) , 2 . 75 - 2 . 78 ( m , 1 H ) , 2 . 57 - 2 . 63 ( m , 2 H ) , 2 . 30 ( s , 3 H ) , 1 . 81 - 1 . 83 ( m , 1 H ) , 1 . 27 ( d , J = 5 . 5 Hz , 3 H ) .

30

【 0187 】

実施例 7 3

【 化 109 】



40

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( フロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、4 - クロロフロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 374 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8 . 45 ( s , 1 H ) , 7 . 79 ( d , J = 2 . 5 Hz , 1 H ) , 7 . 27 ( s , 1 H ) , 6 . 95 ( d , J = 2 . 5 Hz ,

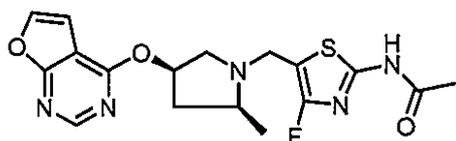
50

1 H), 5.58 - 5.59 (m, 1 H), 4.16 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 3.58 (d, J = 14.0 Hz, 1 H), 3.21 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 2.60 - 2.70 (m, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.73 - 1.74 (m, 1 H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

【0188】

実施例 74

【化110】



10

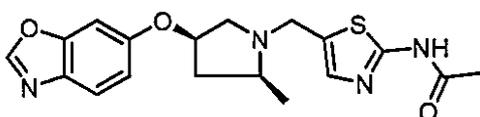
N-(4-(フルオロ-5-((2S,4R)-4-(フロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標記化合物を、4-クロロフロ[2,3-d]ピリミジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 392.0; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 8.47 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 5.58 - 5.62 (m, 1 H), 4.00 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 3.60 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 3.23 - 3.26 (m, 1 H), 2.59 - 2.78 (m, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 1.73 - 1.76 (m, 1 H), 1.27 (d, J = 5.5 Hz, 3 H).

20

【0189】

実施例 75

【化111】



30

N-(5-((2S,4R)-4-(ベンゾ[d]オキサゾール-6-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標記化合物を、6-クロロベンゾ[d]オキサゾール、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 373.0; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 8.32 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.16 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1 H), 4.81 - 4.84 (m, 1 H), 4.13 - 4.17 (m, 1 H), 3.56 - 3.60 (m, 1 H), 3.15 - 3.18 (m, 1 H), 2.60 - 2.68 (m, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 1.64 - 1.70 (m, 1 H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3 H).

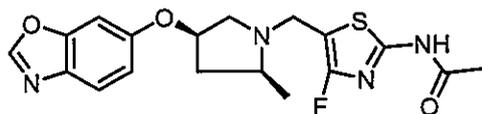
40

【0190】

実施例 76

50

## 【化 1 1 2】



N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ベンゾ [ d ] オキサゾール - 6 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、6 - クロロベンゾ [ d ] オキサゾール、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 391.0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8.33 ( s , 1 H ) , 7.59 ( d , J = 9.0 Hz , 1 H ) , 7.17 ( d , J = 2.0 Hz , 1 H ) , 6.98 ( dd , J = 9.0 , 2.0 Hz , 1 H ) , 4.83 - 4.85 ( m , 1 H ) , 3.97 - 4.01 ( m , 1 H ) , 3.58 - 3.61 ( m , 1 H ) , 3.18 - 3.21 ( m , 1 H ) , 2.60 - 2.71 ( m , 3 H ) , 2.18 ( s , 3 H ) , 1.63 - 1.67 ( m , 1 H ) , 1.25 ( d , J = 6.0 Hz , 3 H ) .

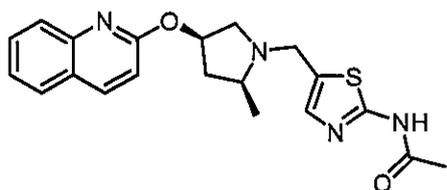
10

## 【0191】

20

## 【化 1 1 3】

## 実施例 77



N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( キノリン - 2 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、2 - クロロキノリン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 383.0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8.42 - 8.43 ( brs , 1 H ) , 8.09 - 8.11 ( m , 1 H ) , 7.7 - 7.77 ( m , 2 H ) , 7.59 - 7.63 ( m , 1 H ) , 7.39 - 7.43 ( m , 2 H ) , 6.92 - 6.94 ( m , 1 H ) , 5.61 - 5.6 ( m , 1 H ) , 4.40 - 4.43 ( m , 1 H ) , 3.95 - 3.99 ( m , 1 H ) , 3.40 - 3.43 ( m , 1 H ) , 3.06 - 3.31 ( m , 2 H ) , 2.78 - 2.81 ( m , 1 H ) , 2.19 ( s , 3 H ) , 1.84 - 1.89 ( m , 1 H ) , 1.37 ( d , J = 6.0 Hz , 3 H ) .

30

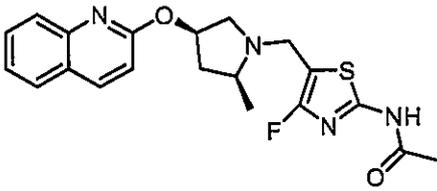
40

## 【0192】

50

## 【化 1 1 4】

## 実施例 7 8

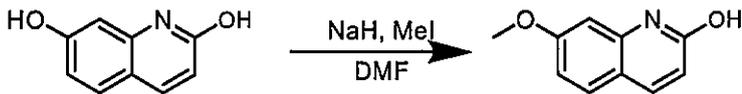


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( キノリン - 2 - イル  
 オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化  
 化合物を、2 - クロロキノリン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 -  
 メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾ  
 ール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS  
 (ESI) : [ M + H ] = 401 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOH - d 4 )  
 : 15 . 21 ( br s , 1 H ) , 8 . 20 - 8 . 22 ( m ,  
 1 H ) , 7 . 85 - 7 . 87 ( m , 1 H ) , 7 . 72 - 7 . 73 ( m , 1 H ) ,  
 7 . 65 - 7 . 66 ( m , 1 H ) , 7 . 41 - 7 . 44 ( m , 1 H ) , 6 . 9  
 8 - 7 . 00 ( m , 1 H ) , 5 . 45 - 5 . 49 ( m , 1 H ) , 3 . 92  
 ( d , J = 14 . 5 Hz , 1 H ) , 3 . 46 ( d , J = 14 . 5 Hz , 1  
 H ) , 3 . 05 - 3 . 07 ( m , 1 H ) , 2 . 59 - 2 . 68 ( m , 2 H ) ,  
 2 . 57 ( s , 3 H ) , 1 . 55 - 1 . 56 ( m , 1 H ) , 1 . 17 ( d , J  
 = 6 . 0 Hz , 3 H ) .

## 【0 1 9 3】

## 中間体 1 4

## 【化 1 1 5】

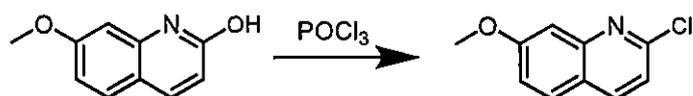


7 - メトキシキノリン - 2 - オール : K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 514 . 6 mg 、 3 . 72 mmol )  
 及びヨードメタン ( 528 . 4 mg 、 3 . 72 mmol ) を、キノリン - 2 , 7 - ジオー  
 ル ( 300 mg 、 1 . 86 mmol ) の DMF 溶液 ( 8 mL ) に添加し、混合物を 18  
 で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発乾固させ、残渣を EtOAc ( 15 mL ) と H  
 2O ( 15 mL ) との間で分配した。合わせた有機物を乾燥させ、蒸発乾固させて、標記  
 化合物を白色固体 ( 273 mg 、 収率 84 % ) として得た。LCMS  
 (ESI) : [ M + H ] = 176 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d 6 )  
 : 11 . 58 - 11 . 61 ( m , 1 H ) , 7 . 78 ( d , J = 10 . 0  
 Hz , 1 H ) , 7 . 54 ( d , J = 8 . 8 Hz , 1 H ) , 6 . 75 - 6 . 78  
 ( m , 2 H ) , 6 . 28 ( d , J = 9 . 2 Hz , 1 H ) , 3 . 78 ( s , 3  
 H ) .

## 【0 1 9 4】

## 中間体 1 5

## 【化 1 1 6】



2 - クロロ - 7 - メトキシキノリン : 7 - メトキシキノリン - 2 - オール ( 50 mg 、 0  
 . 285 mmol ) の DMF 溶液 ( 1 mL ) を三塩化ホスホリル ( 219 mg 、

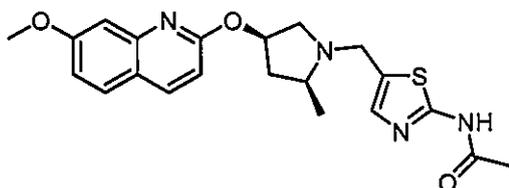
1.43 mmol) に添加し、70 で15時間攪拌した。混合物をH<sub>2</sub>O (20 mL) でクエンチし、固体Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>でpHをpH7に調整し、次いで、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空中で蒸発乾固させて、標記化合物を黄色固体 (51 mg) として得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS

(ESI) : [M + H] = 194.0

【0195】

実施例79

【化117】



10

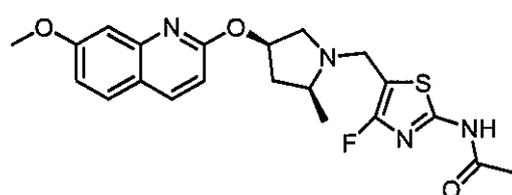
N-(5-((2S,4R)-4-((7-メトキシキノリン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、2-クロロ-7-メトキシキノリン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M + H] = 413.1 ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.95 (brs, 1H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.03 - 7.10 (m, 2H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.43 - 5.47 (m, 1H), 3.90 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.45 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.63 - 2.99 (m, 1H), 2.59 - 2.62 (m, 2H), 2.46 - 2.51 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.56 - 1.57 (m, 1H), 1.18 (d, J = 5.5 Hz, 3H).

20

【0196】

【化118】

実施例80



30

N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((7-メトキシキノリン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、2-クロロ-7-メトキシキノリン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M + H] = 431.0 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 - 7.09 (m, 2H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.43 - 5.44 (m, 1H), 3.86 - 3.87 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.43 - 3.46 (m, 1H), 3.01 - 3.04 (m, 1H), 2.56 - 2.66 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.53 - 1.54

40

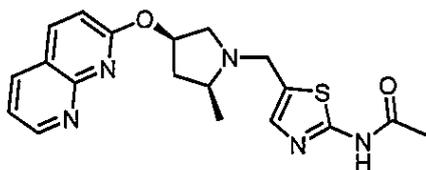
50

( m , 1 H ) , 1 . 1 5 ( d , J = 5 . 6 H z , 3 H ) .

【 0 1 9 7 】

実施例 8 1

【 化 1 1 9 】



N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、2 - クロロ - 1 , 8 - ナフチリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 3 8 4 . 0 ; <sup>1</sup>HNMR ( 4 0 0 MHz , MeOH - d 4 ) : 8 . 8 5 ( dd , J = 4 . 4 , 1 . 6 Hz , 1 H ) , 8 . 3 2 ( dd , J = 8 . 0 , 2 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 2 2 ( d , J = 8 . 8 Hz , 1 H ) , 7 . 4 7 ( dd , J = 8 . 4 , 4 . 8 Hz , 1 H ) , 7 . 3 5 ( s , 1 H ) , 7 . 0 8 ( d , J = 8 . 8 Hz , 1 H ) , 5 . 6 6 - 5 . 6 8 ( m , 1 H ) , 4 . 2 8 ( d , J = 1 4 . 4 Hz , 1 H ) , 3 . 7 5 ( d , J = 1 3 . 6 Hz , 1 H ) , 3 . 3 1 - 3 . 3 2 ( m , 1 H ) , 2 . 9 6 ( d , J = 5 . 6 Hz , 1 H ) , 2 . 7 5 - 2 . 8 1 ( m , 2 H ) , 2 . 1 8 ( s , 3 H ) , 1 . 7 7 - 1 . 8 1 ( m , 1 H ) , 1 . 3 3 ( d , J = 5 . 6 Hz , 3 H ) .

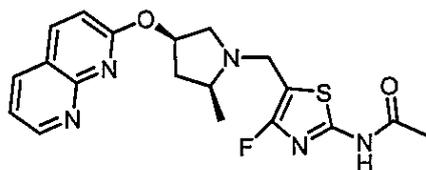
10

20

【 0 1 9 8 】

【 化 1 2 0 】

実施例 8 2



N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、2 - クロロ - 1 , 8 - ナフチリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 4 0 2 . 1 ; <sup>1</sup>HNMR ( 4 0 0 MHz , MeOH - d 4 ) : 8 . 8 4 ( dd , J = 4 . 8 , 2 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 3 2 ( dd , J = 8 . 0 , 1 . 6 Hz , 1 H ) , 8 . 2 1 ( d , J = 9 . 2 Hz , 1 H ) , 7 . 4 7 ( dd , J = 8 . 0 , 4 . 8 Hz , 1 H ) , 7 . 0 8 ( d , J = 8 . 8 Hz , 1 H ) , 5 . 6 0 - 5 . 6 5 ( m , 1 H ) , 4 . 0 0 ( d , J = 1 4 . 8 Hz , 1 H ) , 3 . 6 0 ( d , J = 1 4 . 4 Hz , 1 H ) , 3 . 2 5 ( d , J = 1 1 . 2 Hz , 1 H ) , 2 . 6 0 - 2 . 8 3 ( m , 3 H ) , 2 . 1 7 ( s , 3 H ) , 1 . 7 0 - 1 . 7 5 ( m , 1 H ) , 1 . 2 7 ( d , J = 6 . 4 Hz , 3 H ) .

30

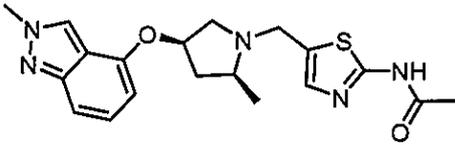
40

【 0 1 9 9 】

実施例 8 3

50

## 【化 1 2 1】



N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 4 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、4 - プロモ - 2 - メチル - 2 H - インダゾール、tert - ブチル ( 2 S , 4 S ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN

10

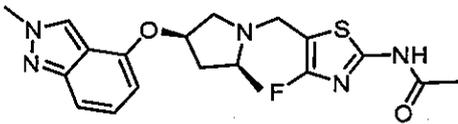
LCMS (ESI) : [ M + H ] = 386.1 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8.17 ( s , 1 H ) , 7.28 ( s , 1 H ) , 7.09 - 7.17 ( m , 2 H ) , 6.26 ( d , J = 7.2 Hz , 1 H ) , 4.92 - 4.93 ( m , 1 H ) , 4.18 - 4.21 ( m , 1 H ) , 4.15 ( s , 3 H ) , 3.56 - 3.60 ( m , 1 H ) , 3.22 - 3.25 ( m , 1 H ) , 2.62 - 2.70 ( m , 3 H ) , 2.19 ( s , 3 H ) , 1.73 - 1.77 ( m , 1 H ) , 1.27 ( d , J = 5.6 Hz , 3 H ) .

## 【 0 2 0 0 】

20

## 実施例 8 4

## 【化 1 2 2】



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 4 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、4 - プロモ - 2 - メチル - 2 H - インダゾール、tert - ブチル ( 2 S , 4 S ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 5 - ( クロロメチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 404.0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8.23 ( s , 1 H ) , 7.17 - 7.21 ( m , 1 H ) , 7.13 ( d , J = 8.5 Hz , 1 H ) , 6.30 ( d , J = 7.0 Hz , 1 H ) , 4.93

30

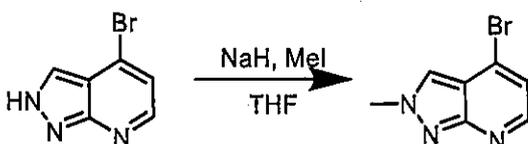
- 4.94 ( m , 1 H ) , 4.19 ( s , 3 H ) , 4.02 - 4.05 ( m , 1 H ) , 3.61 - 3.64 ( m , 1 H ) , 3.28 - 3.34 ( m , 1 H ) , 2.73 - 2.76 ( m , 1 H ) , 2.65 - 2.69 ( m , 2 H ) , 2.21 ( s , 3 H ) , 1.73 - 1.77 ( m , 1 H ) , 1.29 ( d , J = 6.0 Hz , 3 H ) .

40

## 【 0 2 0 1 】

## 中間体 1 6

## 【化 1 2 3】



4 - プロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン : 4 - プロモ - 2 H -

50

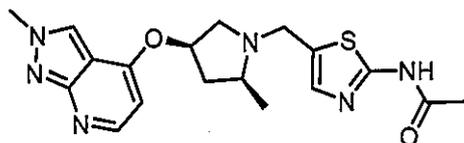
ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(800mg、4.04mmol)のTHF溶液(10mL)に、0でNaH(323.2mg、8.08mmol、純度60%)を添加し、混合物を20で1時間撹拌した。CH<sub>3</sub>I(860mg、6.06mmol)を添加し、混合物を20で3時間撹拌した。混合物をMeOH(4mL)及びH<sub>2</sub>O(1mL)でクエンチし、分取HPLC(Welch Xtimate C18 100×25mm3m;水-MeCN;勾配20~60%)によって精製し、標記化合物を黄色固体(612mg、71%)として得た。LCMS(ESI):[M+H]=213.9;<sup>1</sup>HNMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>):8.48(d,J=4.5Hz,1H),7.96(s,1H),7.25(d,J=4.5Hz,1H),4.28(s,3H).

10

【0202】

実施例85

【化124】



N-(5-((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド:標記化合物を、4-ブromo-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、tert-ブチル(2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI):[M+H]=387.0;<sup>1</sup>HNMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>):8.36(d,J=5.2Hz,1H),8.31(s,1H),7.28(s,1H),6.45(d,J=5.6Hz,1H),5.02-5.06(m,1H),4.19(s,3H),4.16-4.18(m,1H),3.57-3.61(m,1H),3.23-3.26(m,1H),2.64-2.73(m,3H),2.19(s,3H),1.73-1.74(m,1H),1.27(d,J=6.4Hz,3H).

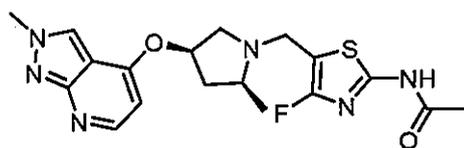
20

30

【0203】

実施例86

【化125】



N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド:標記化合物を、4-ブromo-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、tert-ブチル(2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI):[M+H]=404.0;<sup>1</sup>HNMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>):8.39(d,J=5.2Hz,1H),8.33(s,1H),6.49(d,J=5.2Hz,1H),5.10-5.12(m,1H),4.20(s,3H),4.12-4.18(m,1H),3.77-3.78(m,1H),3.38-3.41(m,1H),2.74-2.

40

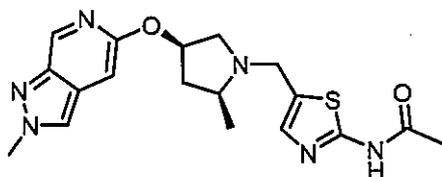
50

9.4 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.75 - 1.80 (m, 1H),  
1.30 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

【0204】

【化126】

実施例87



10

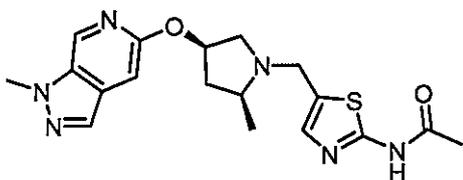
N-(5-((2S,4R)-2-methyl-4-((2-methyl-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、5-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン、tert-ブチル(2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 387.0; <sup>1</sup>HNMR(500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 8.77 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.09 - 5.12 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.15 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.68 (m, 1H), 2.57 - 2.62 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.67 - 1.73 (m, 1H), 1.27 (d, J = 5.5 Hz, 3H).

20

【0205】

【化127】

実施例88



30

N-(5-((2S,4R)-2-methyl-4-((1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン、tert-ブチル(2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 387.0; <sup>1</sup>HNMR(500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 8.63 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.24 - 5.25 (m, 1H), 4.17 - 4.20 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.61 - 3.64 (m, 1H), 3.17 - 3.20 (m, 1H), 2.59 - 2.72 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.69 - 1.74 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

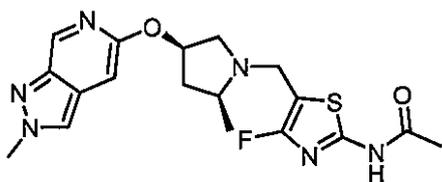
40

【0206】

50

## 【化 1 2 8】

## 実施例 8 9



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、5 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 S ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。  
 LCMS (ESI) : [ M + H ] = 405 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8 . 79 ( s , 1 H ) , 8 . 14 ( s , 1 H ) , 6 . 87 ( s , 1 H ) , 5 . 09 - 5 . 12 ( m , 1 H ) , 4 . 24 ( s , 3 H ) , 3 . 97 - 4 . 00 ( m , 1 H ) , 3 . 57 - 3 . 60 ( m , 1 H ) , 3 . 17 - 3 . 21 ( m , 1 H ) , 2 . 68 - 2 . 70 ( m , 1 H ) , 2 . 59 - 2 . 60 ( m , 2 H ) , 2 . 17 ( s , 3 H ) , 1 . 69 - 1 . 70 ( m , 1 H ) , 1 . 27 ( d , J = 5 . 0 Hz , 3 H ) .

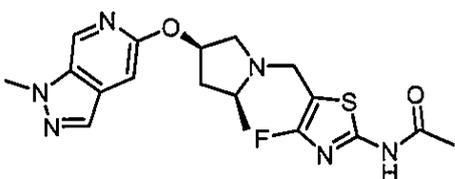
10

20

## 【 0 2 0 7】

## 【化 1 2 9】

## 実施例 9 0



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 S ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。  
 LCMS (ESI) : [ M + H ] = 405 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8 . 65 ( s , 1 H ) , 7 . 94 ( s , 1 H ) , 7 . 00 ( s , 1 H ) , 5 . 23 - 5 . 25 ( m , 1 H ) , 4 . 11 ( s , 3 H ) , 3 . 97 - 4 . 00 ( m , 1 H ) , 3 . 57 - 3 . 60 ( m , 1 H ) , 3 . 18 - 3 . 20 ( m , 1 H ) , 2 . 58 - 2 . 74 ( m , 3 H ) , 2 . 17 ( s , 3 H ) , 1 . 66 - 1 . 72 ( m , 1 H ) , 1 . 26 ( d , J = 5 . 5 Hz , 3 H ) .

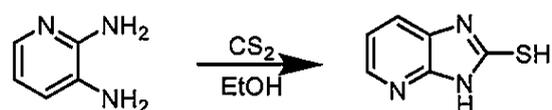
30

40

## 【 0 2 0 8】

中間体 1 7

## 【化 1 3 0】



50

3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-チオール：CS<sub>2</sub> (9.77 g、128 mmol)を、2,3-ジアミノピリジン (7 g、64.1 mmol)のEtOH溶液 (100 mL)に添加し、反応混合物を40 で16時間攪拌した。濾過によって黄色固体を回収し、濾過ケーキをEtOAc (3×25 mL)で洗浄して、標記化合物を黄色固体として得た (2.5 g、25%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 13.17 (brs, 1H), 12.71 (brs, 1H), 8.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1H)。

【0209】

中間体18

10

【化131】



3-メチル-2-(メチルチオ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン：NaH (635 mg、15.88 mmol、純度60%)を、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-チオール (1.20 g、7.94 mmol)のDMF溶液 (15 mL)に0 で添加し、反応混合物を20 で0.5時間攪拌した。MeI (2.59 g、18.26 mmol)を添加し、攪拌を2時間続けた。反応混合物をH<sub>2</sub>O (25 mL)でクエンチし、EtOAc (3×25 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH; 20:1)によって精製して、標記化合物を黄色油状物として得た (455 mg、32%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 8.24 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)。

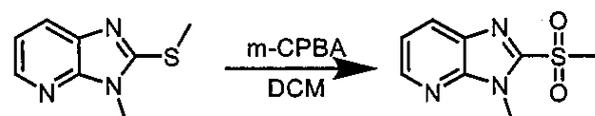
20

【0210】

中間体19

30

【化132】



3-メチル-2-(メチルスルホニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン：3-メチル-2-(メチルチオ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (100 mg、0.558 mmol)のDCM溶液 (5 mL)に、m-CPBA (249 mg、1.23 mmol、純度85%)を添加し、反応混合物を25 で10時間攪拌した。反応混合物を飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mL)でクエンチし、DCM (3×15 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で蒸発乾固させた。残渣を分取TLC (DCM/MeOH; 20:1)によって精製し、標記化合物を白色固体 (51 mg、43%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.58 (dd, J = 4.5, 1.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.40 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.55 (s, 3H)。

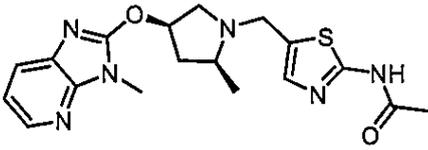
40

【0211】

50

## 【化 1 3 3】

## 実施例 9 1

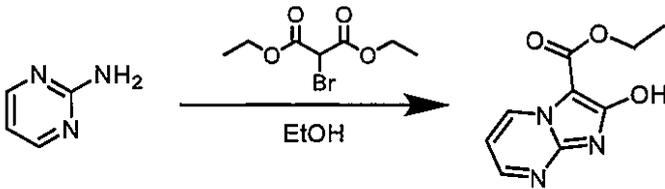


N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 3 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、 3 - メチル - 2 - ( メチルスルホニル ) - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン、 tert - ブチル ( 2 S , 4 S ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 387 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8 . 11 ( d , J = 4 . 5 Hz , 1 H ) , 7 . 74 ( d , J = 8 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 28 ( s , 1 H ) , 7 . 17 ( dd , J = 8 . 0 , 5 . 0 Hz , 1 H ) , 5 . 39 - 5 . 40 ( m , 1 H ) , 4 . 16 - 4 . 19 ( m , 1 H ) , 3 . 64 ( s , 3 H ) , 3 . 59 - 3 . 62 ( m , 1 H ) , 3 . 27 - 3 . 30 ( m , 1 H ) , 2 . 62 - 2 . 73 ( m , 3 H ) , 2 . 18 ( s , 3 H ) , 1 . 79 - 1 . 82 ( m , 1 H ) , 1 . 29 ( d , J = 6 . 0 Hz , 3 H ) .

## 【 0 2 1 2 】

## 【化 1 3 4】

## 中間体 2 0

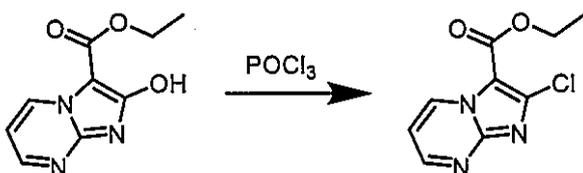


エチル 2 - ヒドロキシイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 3 - カルボキシレート : 2 - アミノピリミジン ( 5 g 、 52 . 6 mmol ) の EtOH 溶液 ( 50 mL ) に、ジエチル 2 - ブロモマロナート ( 15 . 08 g 、 63 . 1 mmol ) を添加し、得られた混合物を 12 時間還流した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( DCM / MeOH ; 10 : 1 ) によって精製して、標記化合物を黄色固体として得た ( 8 . 7 g 、 80 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 9 . 62 ( d , J = 6 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 54 ( d , J = 6 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 36 ( t , J = 6 . 0 Hz , 1 H ) , 4 . 36 ( q , J = 7 . 0 Hz , 2 H ) , 1 . 34 ( t , J = 7 . 0 Hz , 3 H ) .

## 【 0 2 1 3 】

## 中間体 2 1

## 【化 1 3 5】

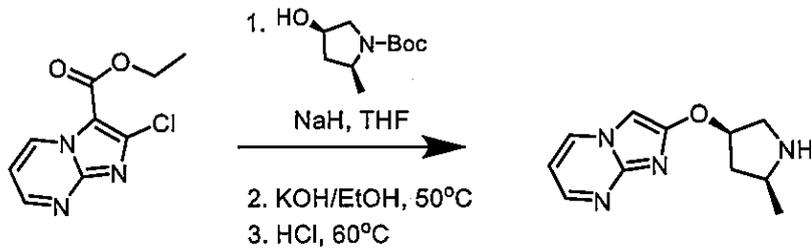


エチル 2 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 3 - カルボキシレート : P O C l  
 3 ( 37 . 0 g , 0 . 241 mol ) 中のエチル 2 - ヒドロキシイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピ  
 リミジン - 3 - カルボキシレート ( 5 . 0 g , 24 . 13 mmol ) の混合物を 8 時間還  
 流した。混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、E t O A c ( 3 × 50 mL ) で抽出した。  
 合わせた抽出物を乾燥させ ( N a 2 S O 4 ) 、真空中で蒸発乾固させて、標記化合物を黄  
 色固体 ( 2 . 3 g , 42 % ) として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 500 MHz , M e O H - d 4 )  
 : 9 . 64 - 9 . 67 ( m , 1 H ) , 8 . 76 - 8 . 79  
 ( m , 1 H ) , 7 . 34 - 7 . 37 ( m , 1 H ) , 4 . 48 ( q , J = 7 .  
 0 Hz , 2 H ) , 1 . 46 ( t , J = 6 . 0 Hz , 3 H ) .

【 0 2 1 4 】

【 化 1 3 6 】

中間体 2 2



10

20

2 - ( ( ( 3 R , 5 S ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ) オキシ ) イミダゾ [ 1 ,  
 2 - a ] ピリミジン : 第 1 部では、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ  
 - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 446 mg , 2 . 22 mmol ) の T  
 H F 溶液 ( 10 mL ) に、NaH ( 106 mg , 2 . 66 mmol 、純度 60 % ) 、次い  
 で、エチル 2 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 3 - カルボキシレート ( 50  
 0 mg , 2 . 22 mmol ) を添加し、得られた混合物を 90 で 12 時間攪拌した。反  
 応物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( P E / E t O A c ; 3 : 1 )  
 によって精製して、エチル 2 - ( ( ( 3 R , 5 S ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニ  
 ル ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ) オキシ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン -  
 3 - カルボキシレートを黄色固体 ( 352 mg , 40 % ) として得た。

30

第 2 部では、エチル 2 - ( ( ( 3 R , 5 S ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) -  
 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ) オキシ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 3  
 - カルボキシレート ( 352 mg , 0 . 902 mmol ) の E t O H ( 3 mL ) 及び H 2  
 O 溶液 ( 1 mL ) に、KOH ( 50 . 59 mg , 0 . 902 mmol ) を添加し、得られ  
 た混合物を 50 で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、2 - ( ( ( 3 R ,  
 5 S ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ) オ  
 キシ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 3 - カルボン酸を得、これをさらに精製する  
 ことなく使用した。

第 3 部では、2 - ( ( ( ( 3 R , 5 S ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 5 -  
 メチルピロリジン - 3 - イル ) オキシ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 3 - カルボ  
 ン酸 ( 233 mg , 0 . 643 mmol ) の E t O H 溶液 ( 4 mL ) に、H C l ( 2 mL  
 、 6 M ) を添加し、得られた混合物を 60 で 3 時間攪拌した。N H 4 O H を用いて混  
 合物の pH を 8 ~ 9 に調整し、混合物を分取 H P L C ( W e l c h X t i m a t e C 1 8 1  
 50 × 30 mm 5 μ m ; H 2 O ( 10 mM N H 4 H C O 3 ) - M e C N ; 8 ~ 32 % ) に  
 よって精製して、標記化合物を黄色固体 ( 50 mg , 36 % ) として得た。<sup>1</sup> H N M R ( 400 MHz , M e O H - d 4 ) : 8 . 76 ( d d , J  
 = 2 . 0 , 6 . 8 Hz , 1 H ) , 8 . 46 ( d d , J = 2 . 0 , 4 . 8 Hz ,  
 1 H ) , 7 . 33 ( s , 1 H ) , 7 . 06 ( d d , J = 4 . 4 , 6 . 8 Hz ,  
 1 H ) , 5 . 36 - 5 . 39 ( m , 1 H ) , 3 . 84 - 3 . 86 ( m , 1 H ) ,  
 3 . 66 - 3 . 69 ( m , 1 H ) , 3 . 58 - 3 . 62 ( m , 1 H ) , 2 . 7

40

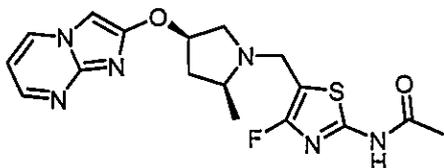
50

6 - 2 . 7 9 ( m , 1 H ) , 2 . 0 0 - 2 . 0 4 ( m , 1 H ) , 1 . 4 9  
( d , J = 6 . 8 H z , 3 H ) .

【 0 2 1 5 】

【 化 1 3 7 】

実施例 9 2



10

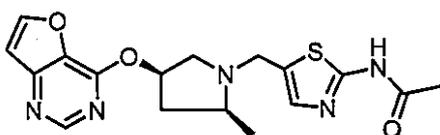
N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 2 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、 2 - ( ( 3 R , 5 S ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ) オキシ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 3 9 1 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , M e O H - d 4 ) : 8 . 6 9 ( d d , J = 2 . 0 , 6 . 0 H z , 1 H ) , 8 . 3 9 ( d d , J = 2 . 0 , 4 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 2 1 ( s , 1 H ) , 7 . 0 0 ( d d , J = 4 . 5 , 6 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 9 8 - 5 . 0 0 ( m , 1 H ) , 4 . 0 0 ( d , J = 1 5 . 0 H z , 1 H ) , 3 . 6 0 ( d , J = 1 4 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 2 5 - 3 . 2 8 ( m , 1 H ) , 2 . 6 2 - 2 . 7 3 ( m , 3 H ) , 2 . 1 7 ( s , 3 H ) , 1 . 6 9 - 1 . 7 5 ( m , 1 H ) , 1 . 2 7 ( d , J = 5 . 5 H z , 3 H ) .

20

【 0 2 1 6 】

実施例 9 3

【 化 1 3 8 】



30

N - ( 5 - ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( フロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、 4 - クロロフロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 3 7 4 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l 3 ) : 1 2 . 3 1 ( b r s , 1 H ) , 8 . 5 6 ( s , 1 H ) , 7 . 8 3 ( d , J = 2 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 2 2 ( s , 1 H ) , 6 . 9 1 ( d , J = 2 . 0 H z , 1 H ) , 5 . 5 6 - 5 . 5 8 ( m , 1 H ) , 4 . 1 3 ( d , J = 1 4 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 5 7 ( d , J = 1 4 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 2 5 - 3 . 2 7 ( m , 1 H ) , 2 . 7 1 - 2 . 7 3 ( m , 1 H ) , 2 . 5 9 - 2 . 6 3 ( m , 2 H ) , 2 . 2 9 ( s , 3 H ) , 1 . 8 4 - 1 . 8 5 ( m , 1 H ) , 1 . 2 8 ( d , J = 5 . 5 H z , 3 H ) .

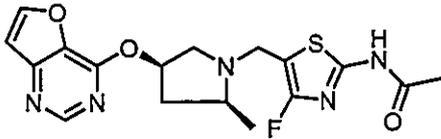
40

【 0 2 1 7 】

実施例 9 4

50

## 【化 1 3 9】

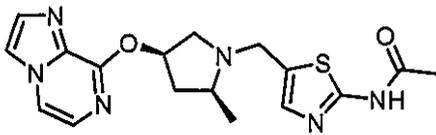


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( フロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、4 - クロロフロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ( クロロメチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 392 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 10 . 82 ( brs , 1 H ) , 8 . 58 ( s , 1 H ) , 7 . 84 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 6 . 91 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 5 . 56 - 5 . 58 ( m , 1 H ) , 3 . 96 - 3 . 99 ( d , J = 14 . 5 Hz , , 1 H ) , 3 . 62 - 3 . 65 ( d , J = 14 . 5 Hz , , 1 H ) , 3 . 28 - 3 . 30 ( m , 1 H ) , 2 . 75 - 2 . 79 ( m , 1 H ) , 2 . 57 - 2 . 63 ( m , 2 H ) , 2 . 29 ( s , 3 H ) , 1 . 81 - 1 . 83 ( m , 1 H ) , 1 . 27 ( d , J = 6 . 0 Hz , 3 H ) .

## 【 0 2 1 8】

## 実施例 9 5

## 【化 1 4 0】

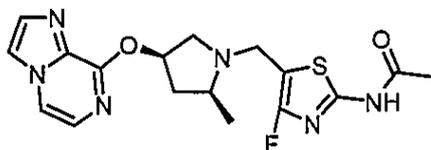


N - ( 5 - ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、8 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) から、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 373 . 1 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8 . 02 ( d , J = 4 . 5 Hz , 1 H ) , 7 . 89 ( s , 1 H ) , 7 . 59 ( s , 1 H ) , 7 . 36 ( d , J = 4 . 5 Hz , 1 H ) , 7 . 26 ( s , 1 H ) , 5 . 49 - 5 . 51 ( m , 1 H ) , 4 . 13 - 4 . 15 ( m , 1 H ) , 3 . 56 - 3 . 58 ( m , 1 H ) , 3 . 26 - 3 . 28 ( m , 1 H ) , 2 . 75 - 2 . 78 ( m , 1 H ) , 2 . 65 - 2 . 69 ( m , 2 H ) , 2 . 18 ( s , 3 H ) , 1 . 85 - 1 . 88 ( m , 1 H ) , 1 . 29 ( d , J = 6 . 0 Hz , 3 H ) .

## 【 0 2 1 9】

## 【化 1 4 1】

## 実施例 9 6

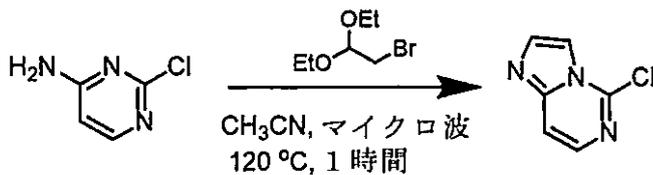


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、 8 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン、 tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、 スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。 LCMS (ESI) : [ M + H ] = 390.0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8.03 ( d , J = 4.8 Hz , 1 H ) , 7.90 ( s , 1 H ) , 7.59 ( s , 1 H ) , 7.37 ( d , J = 4.8 Hz , 1 H ) , 5.47 - 5.52 ( m , 1 H ) , 3.96 ( d , J = 14.4 Hz , 1 H ) , 3.56 ( d , J = 14.4 Hz , 1 H ) , 3.27 - 3.28 ( m , 1 H ) , 2.75 - 2.80 ( m , 1 H ) , 2.59 - 2.68 ( m , 2 H ) , 2.16 ( s , 3 H ) , 1.84 - 1.88 ( m , 1 H ) , 1.27 ( d , J = 5.6 Hz , 3 H ) .

【 0 2 2 0 】

中間体 2 4

【 化 1 4 2 】

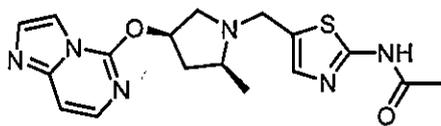


5 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - c ] ピリミジン : 2 - ブロモ - 1 , 1 - ジエトキシエタン ( 3.04 g、 15.44 mmol ) を、 2 - クロロピリミジン - 4 - アミン ( 500 mg、 3.86 mmol ) の CH<sub>3</sub>CN 溶液 ( 7 mL ) に添加し、混合物を 120 で 1 時間、マイクロ波条件下で撹拌した。混合物を濾過して、標記化合物を黄色固体として得た ( 560 mg ) 。 LCMS (ESI) : [ M + H ] = 153.9 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8.44 - 8.46 ( m , 1 H ) , 8.32 ( d , J = 6.0 Hz , 1 H ) , 8.25 - 8.26 ( m , 1 H ) , 8.01 ( d , J = 7.0 Hz , 1 H ) .

【 0 2 2 1 】

実施例 9 7

【 化 1 4 3 】



N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - c ] ピリミジン - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、 5 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - c ] ピリミジン、 tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、 スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。 LCMS (ESI) : [ M + H ] = 373.0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 7.80 - 7.81 ( m , 1 H ) , 7.68 ( d , J = 6.4 Hz , 1 H ) , 7.53 ( d , J = 1.6 Hz , 1 H ) , 7.28 ( s , 1 H ) , 7.11 ( d , J = 6.4 Hz , 1 H ) , 5.59 - 5.63 ( m , 1 H ) , 4.16 - 4.20 ( m , 1 H ) , 3.61 - 3.64 ( m , 1 H ) , 3.28 - 3.29 ( m , 1 H ) , 2.62 - 2.63 ( m , 1 H ) .

40

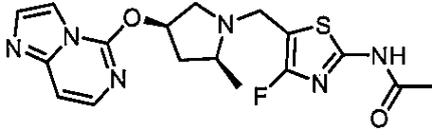
50

7.6 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.78 - 1.82 (m, 1H),  
1.29 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

【0222】

実施例 98

【化144】



10

N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 4 - (イミダゾ[1,2-c]ピリミジン - 5 - イルオキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド：標記化合物を、5 - クロロイミダゾ[1,2-c]ピリミジン、tert - ブチル(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：

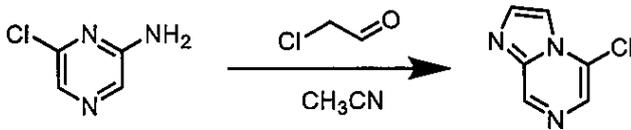
[M + H] = 391.0; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOH - d<sub>4</sub>) : 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.12 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.59 - 5.63 (m, 1H), 4.01 - 4.05 (m, 1H), 3.62 - 3.66 (m, 1H), 3.35 - 3.36 (m, 1H), 2.64 - 2.80 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.78 - 1.83 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

20

【0223】

中間体 25

【化145】



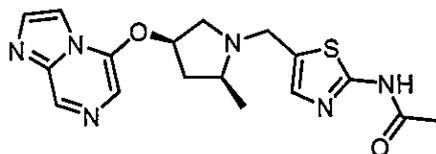
30

5 - クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン：6 - クロロピラジン - 2 - アミン(2g、15.44 mmol)及び2 - クロロアセトアルデヒド(12.1g、61.76 mmol)のCH<sub>3</sub>CN溶液(20 mL)を、光の非存在下、90 で16時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル / EtOAc)によって精製し、標記化合物を黄色固体として得た(720 mg、30%)。

【0224】

【化146】

実施例 99



40

N - (5 - ((2S, 4R) - 4 - (イミダゾ[1,2-a]ピラジン - 5 - イルオキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド：標記化合物を、5 - クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン、tert - ブチル(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - (5

50

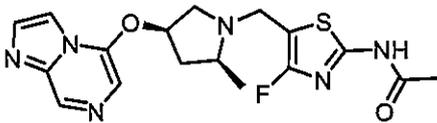
-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 373.0; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11.0(s, 1H), 8.77(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.75(d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.22(s, 2H), 4.96-5.02(m, 1H), 4.15(d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.58(d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.34(d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.59-2.71(m, 3H), 2.29(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.84-1.91(m, 1H), 1.29(d, J = 5.5 Hz, 3H).

【0225】

10

実施例100

【化147】



N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-5-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標記化合物を、5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 391.0; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.3(brs, 1H), 8.77(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.75(d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 4.96-5.02(m, 1H), 4.00(d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.62(d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.35-3.40(m, 1H), 2.57-2.77(m, 3H), 2.29(s, 3H), 1.83-1.91(m, 1H), 1.29(d, J = 5.0 Hz, 3H).

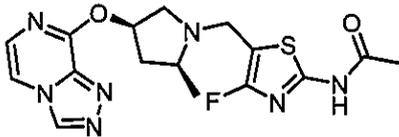
20

30

【0226】

実施例101

【化148】



N-(5-((2S,4R)-4-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-8-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾ[4,3-a]ピラジン-2-イル)アセトアミド: 標記化合物を、8-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 392.1; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 9.21(s, 1H), 8.04(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.42(d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.56-5.57(m, 1H), 3.95-3.99(m, 1H), 3.55-3.59(m, 1H), 3.31-3.34(m, 1H), 2.65-2.80(m, 3H), 2.16(s, 3H), 1.83-1.86(m, 1H), 1.28(d, J =

40

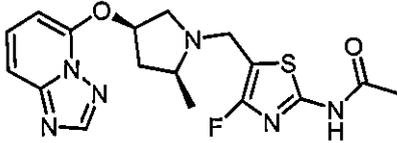
50

5.6 Hz, 3H).

【0227】

実施例102

【化149】

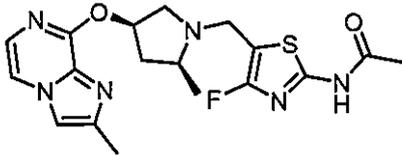


N-(5-((2S,4R)-4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-4-fluorochiazole-2-yl)acetamide: 標記化合物を、5-クロロ-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-methylpyrrolidin-1-カルボキシレート及びN-(5-(クロロメチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H]=391.0; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 8.41(s, 1H), 7.70(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.39(d, J=9.0 Hz, 1H), 6.58(d, J=8.0 Hz, 1H), 5.19-5.22(m, 1H), 4.01-4.04(m, 1H), 3.63-3.65(m, 1H), 3.39-3.42(m, 1H), 2.66-2.84(m, 3H), 2.20(s, 3H), 1.89-1.92(m, 1H), 1.30(d, J=6.0 Hz, 3H).

【0228】

実施例103

【化150】



N-(4-fluoro-5-((2S,4R)-2-methyl-4-((2-methylimidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazole-2-yl)acetamide: 標記化合物を、8-クロロ-2-methylimidazo[1,2-a]pyrazin、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-methylpyrrolidin-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H]=405.1; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 7.91(d, J=4.4 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.31(d, J=4.4 Hz, 1H), 5.44-5.48(m, 1H), 3.95(d, J=14.4 Hz, 1H), 3.53(d, J=14.4 Hz, 1H), 3.26-3.29(m, 1H), 2.73-2.77(m, 1H), 2.57-2.66(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.81-1.84(m, 1H), 1.26(d, J=6.0 Hz, 3H).

【0229】

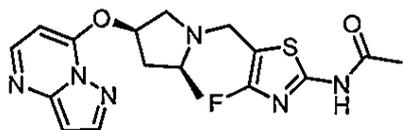
実施例104

30

40

50

## 【化151】



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、7 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 5 - ( クロロメチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 391.0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8.36 ( d , J = 4.8 Hz , 1 H ) , 8.11 ( d , J = 2.0 Hz , 1 H ) , 6.59 ( d , J = 2.4 Hz , 1 H ) , 6.43 ( d , J = 5.2 Hz , 1 H ) , 5.21 - 5.25 ( m , 1 H ) , 3.95 - 3.99 ( m , 1 H ) , 3.57 - 3.62 ( m , 1 H ) , 3.38 - 3.41 ( m , 1 H ) , 2.61 - 2.82 ( m , 3 H ) , 2.15 ( s , 3 H ) , 1.87 - 1.93 ( m , 1 H ) , 1.26 ( d , J = 6.0 Hz , 3 H ) .

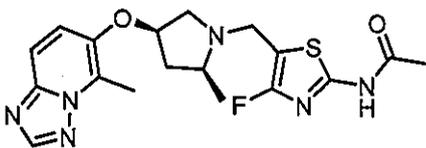
10

20

## 【0230】

実施例105

## 【化152】



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 5 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 6 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、6 - クロロ - 5 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 5 - ( クロロメチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 405.0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8.36 ( s , 1 H ) , 7.60 - 7.62 ( m , 2 H ) , 4.84 - 4.85 ( m , 1 H ) , 3.97 - 4.00 ( m , 1 H ) , 3.54 - 3.58 ( m , 1 H ) , 3.17 - 3.20 ( m , 1 H ) , 2.73 ( s , 3 H ) , 2.55 - 2.59 ( m , 3 H ) , 2.18 ( s , 3 H ) , 1.71 - 1.72 ( m , 1 H ) , 1.28 ( d , J = 6.0 Hz , 3 H ) .

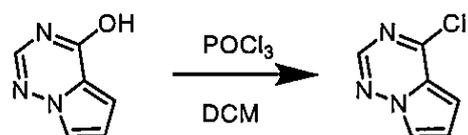
30

40

## 【0231】

中間体26

## 【化153】



4 - クロロピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン : ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 4 - オール ( 200 mg 、 1.48 mmol ) の三塩化ホスホリ

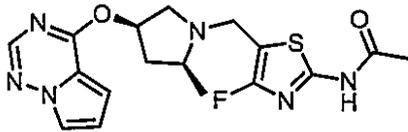
50

ル溶液 (5.0 g、32.28 mmol、3.0 mL) を 100 で 3 時間 攪拌 した。反 応 物 を H<sub>2</sub>O (10 mL) で 希 釈 し、DCM (3 × 10 mL) で 抽 出 した。合 わ せ た 有 機 層 を 乾 燥 さ せ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真 空 中 で 蒸 発 乾 固 さ せ て、標 記 化 合 物 を 黄 色 固 体 (83.0 mg、37%) と して 得 た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.22 (s, 1H), 7.86 - 7.87 (m, 1H), 6.99 - 7.00 (m, 1H), 6.97 - 6.99 (m, 1H)。

【0232】

実施例 106

【化154】

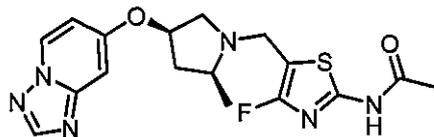


N - (4 - フルオロ - 5 - ( (2S, 4R) - 2 - メチル - 4 - (ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - イルオキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標 記 化 合 物 を、4 - クロロピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン、tert - ブチル (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート 及び N - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミド から、スキーム 2 の 方法 と 同 様 の 方法 で 調 製 した。LCMS (ESI) : [M+H] = 391.0 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH - d<sub>4</sub>) : 7.98 (s, 1H), 7.70 - 7.71 (m, 1H), 6.84 - 6.86 (m, 1H), 6.76 - 6.77 (m, 1H), 5.56 - 5.60 (m, 1H), 3.95 - 4.01 (m, 1H), 3.59 - 3.63 (m, 1H), 3.24 - 3.27 (m, 1H), 2.74 - 2.78 (m, 1H), 2.63 - 2.68 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.72 - 1.77 (m, 1H), 1.27 (d, J = 5.6 Hz, 3H)。

【0233】

実施例 107

【化155】



N - (5 - ( (2S, 4R) - 4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標 記 化 合 物 を、7 - クロロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン、tert - ブチル (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート 及び N - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミド から、スキーム 2 の 方法 と 同 様 の 方法 で 調 製 した。LCMS (ESI) : [M+H] = 391.0 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH - d<sub>4</sub>) : 8.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 4.93 - 4.98 (m, 1H), 4.03 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.25 - 3.28 (m, 1H), 2.63 - 2.78 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.68 - 1.72 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

【0234】

10

20

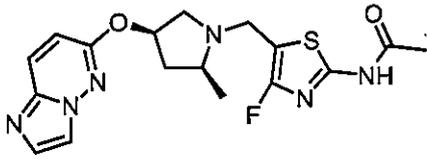
30

40

50

## 【化 1 5 6】

## 実施例 1 0 8

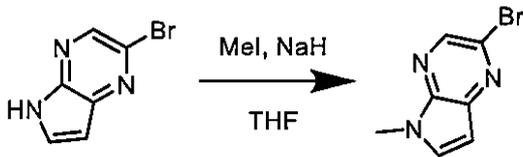


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 6 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、6 - クロロイミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) :  
 [ M + H ] = 391 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 7 . 91 ( s , 1 H ) , 7 . 85 ( d , J = 10 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 57 ( s , 1 H ) , 6 . 87 ( d , J = 10 . 0 Hz , 1 H ) , 5 . 31 - 5 . 32 ( m , 1 H ) , 4 . 00 - 4 . 03 ( d , J = 14 . 5 Hz , 1 H ) , 3 . 62 ( d , J = 14 . 5 Hz , 1 H ) , 3 . 25 - 3 . 27 ( m , 1 H ) , 2 . 66 - 2 . 76 ( m , 3 H ) , 2 . 20 ( s , 3 H ) , 1 . 70 - 1 . 74 ( m , 1 H ) , 1 . 28 ( d , J = 6 . 0 Hz , 3 H ) .

## 【 0 2 3 5】

## 【化 1 5 7】

## 中間体 2 7

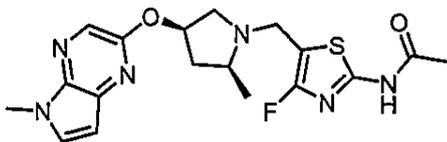


2 - ブロモ - 5 - メチル - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン : NaH ( 20 . 2 mg , 0 . 505 mmol , 純度 60% ) を、THF ( 6 mL ) 中の 2 - ブロモ - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン溶液 ( 50 mg , 0 . 253 mmol ) に 0 で添加し、混合物を 18 で 0 . 5 時間攪拌した。ヨードメタン ( 53 . 8 mg , 0 . 379 mmol ) を添加し、混合物を 18 で 2 時間攪拌した。反応物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 2 mL ) によってクエンチし、H<sub>2</sub>O ( 10 mL ) で希釈し、EtOAc ( 3 x 20 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、真空中で蒸発乾燥させた。残渣を分取 TLC ( 石油エーテル / EtOAc ; 15 : 1 ~ 5 : 1 ) によって精製し、標記化合物を黄色固体として得た ( 38 . 9 mg , 72% ) 。  
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 8 . 31 ( s , 1 H ) , 7 . 47 ( d , J = 3 . 2 Hz , 1 H ) , 6 . 62 ( d , J = 4 . 0 Hz , 1 H ) , 3 . 90 ( s , 3 H ) .

## 【 0 2 3 6】

## 実施例 1 0 9

## 【化 1 5 8】

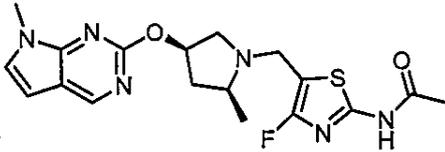


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 5 - メチル - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 2 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、 2 - ブロモ - 5 - メチル - 5 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピラジン、 tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M+H] = 405.0 ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 7.84 (s, 1H), 7.53 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.35 - 5.37 (m, 1H), 3.98 - 4.01 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 - 3.63 (m, 1H), 3.20 - 3.22 (m, 1H), 2.62 - 2.76 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.68 - 1.70 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

【0237】

実施例 110

【化159】

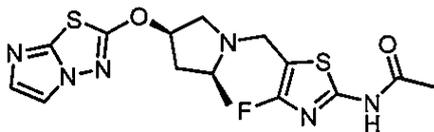


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 7 - メチル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、 2 - クロロ - 7 - メチル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン、 tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - (クロロメチル) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M+H] = 405.0 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 8.61 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.36 - 5.41 (m, 1H), 3.95 - 3.99 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55 - 3.59 (m, 1H), 3.22 - 3.25 (m, 1H), 2.62 - 2.82 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.72 - 1.76 (m, 1H), 1.25 (d, J = 5.6 Hz, 3H).

【0238】

実施例 111

【化160】



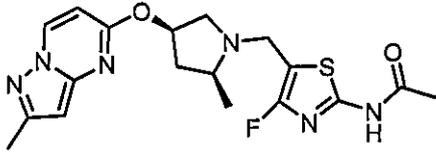
N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、 2 - ブロモイミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール、 tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M+H] = 397.0 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 7.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.16

50

(d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.40 - 5.41 (m, 1H), 4.02 - 4.05 (m, 1H), 3.64 - 3.67 (m, 1H), 3.36 - 3.39 (m, 1H), 2.68 - 2.73 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.78 - 1.79 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H).  
【0239】

【化161】

実施例112



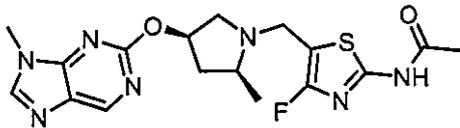
10

N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、5-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=405.1；<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)：11.15(brs, 1H), 8.26(d, J=7.2 Hz, 1H), 6.23(d, J=7.2 Hz, 1H), 6.07(s, 1H), 5.38-5.39(m, 1H), 3.97-4.00(m, 1H), 3.61-3.65(m, 1H), 3.19-3.21(m, 1H), 2.53-2.68(m, 3H), 2.41(s, 3H), 2.31(s, 3H), 1.69-1.71(m, 1H), 1.25(d, J=5.6 Hz, 3H).  
【0240】

20

実施例113

【化162】



30

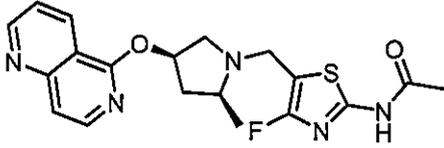
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((9-メチル-9H-プリン-2-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、2-クロロ-9-メチル-9H-プリン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=406.0；<sup>1</sup>HNMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>)：10.58(s, 1H), 8.82(s, 1H), 7.87(s, 1H), 5.33-5.38(m, 1H), 3.94(d, J=14.5 Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.62(d, J=14.5 Hz, 1H), 3.25(d, J=11.0 Hz, 1H), 2.74-2.79(m, 1H), 2.52-2.61(m, 2H), 2.29(s, 3H), 1.76-1.85(m, 1H), 1.25(d, J=5.5 Hz, 3H).  
【0241】

40

実施例114

50

## 【化 1 6 3】



N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 1 , 6 - ナフチリジン - 5 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、5 - クロロ - 1 , 6 - ナフチリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 4 0 2 .  
 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 1 0 . 5 8 ( br s , 1 H ) , 9 . 0 0 ( dd , J = 4 . 0 , 1 . 5 Hz 1 H ) , 8 . 6 0 ( dd , J = 8 . 0 , 1 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 1 5 ( d , J = 6 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 4 3 - 7 . 4 7 ( m , 2 H ) , 5 . 5 2 - 5 . 5 6 ( m , 1 H ) , 3 . 9 7 - 4 . 0 0 ( m , 1 H ) , 3 . 6 1 - 3 . 6 4 ( m , 1 H ) , 3 . 2 9 - 3 . 3 1 ( m , 1 H ) , 2 . 7 6 - 2 . 7 9 ( m , 1 H ) , 2 . 5 7 - 2 . 6 6 ( m , 2 H ) , 2 . 2 9 ( s , 3 H ) , 1 . 7 9 - 1 . 8 3 ( m , 1 H ) , 1 . 2 8 ( d , J = 6 . 0 Hz , 3 H ) .

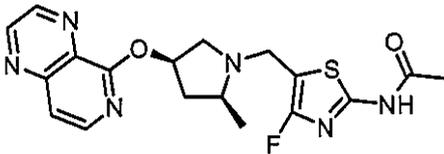
10

20

## 【 0 2 4 2】

## 【化 1 6 4】

## 実施例 1 1 5



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン - 5 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、5 - クロロピリド [ 3 , 4 - b ] ピラジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ( クロロメチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 4 0 3 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 9 . 0 3 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 9 0 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 2 7 ( d , J = 5 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 4 8 ( d , J = 6 . 0 Hz , 1 H ) , 5 . 5 5 - 5 . 6 0 ( m , 1 H ) , 3 . 9 6 - 4 . 0 0 ( m , 1 H ) , 3 . 5 6 - 3 . 6 1 ( m , 1 H ) , 3 . 3 2 - 3 . 3 5 ( m , 1 H ) , 2 . 8 0 - 2 . 8 5 ( m , 1 H ) , 2 . 6 1 - 2 . 7 2 ( m , 2 H ) , 2 . 1 6 ( s , 3 H ) , 1 . 8 8 - 1 . 9 2 ( m , 1 H ) , 1 . 2 9 ( d , J = 5 . 6 Hz , 3 H ) .

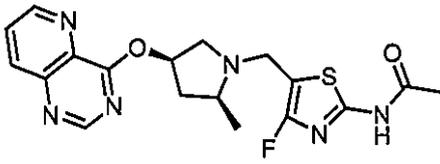
30

40

## 【 0 2 4 3】

## 【化 1 6 5】

## 実施例 1 1 6

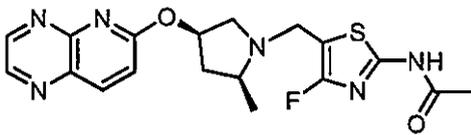


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、4 - クロロピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ( クロロメチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 403 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8 . 80 ( s , 1 H ) , 8 . 31 - 8 . 33 ( m , 1 H ) , 7 . 93 - 7 . 95 ( m , 1 H ) , 5 . 65 - 5 . 69 ( m , 1 H ) , 3 . 97 - 4 . 00 ( m , 1 H ) , 3 . 57 - 3 . 60 ( m , 1 H ) , 3 . 35 - 3 . 39 ( m , 1 H ) , 2 . 63 - 2 . 85 ( m , 3 H ) , 2 . 16 ( s , 3 H ) , 1 . 94 - 1 . 96 ( m , 1 H ) , 1 . 29 ( d , J = 6 . 0 Hz , 3 H ) .

## 【 0 2 4 4 】

## 実施例 1 1 7

## 【化 1 6 6】

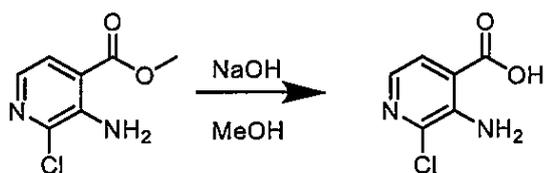


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン - 6 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、6 - クロロピリド [ 2 , 3 - b ] ピラジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 403 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8 . 91 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 84 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 36 ( d , J = 9 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 37 ( d , J = 9 . 0 Hz , 1 H ) , 5 . 64 - 5 . 67 ( m , 1 H ) , 4 . 02 - 4 . 05 ( m , 1 H ) , 3 . 62 - 3 . 65 ( m , 1 H ) , 3 . 29 - 3 . 31 ( m , 1 H ) , 2 . 76 - 2 . 85 ( m , 2 H ) , 2 . 65 - 2 . 67 ( m , 1 H ) , 2 . 20 ( s , 3 H ) , 1 . 75 - 1 . 79 ( m , 1 H ) , 1 . 31 ( d , J = 6 . 5 Hz , 3 H ) .

## 【 0 2 4 5 】

## 【化 1 6 7】

中間体 2 8



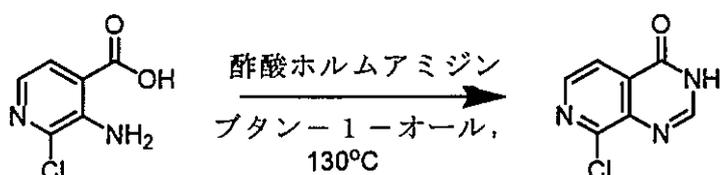
3 - アミノ - 2 - クロロイソニコチン酸 : NaOH ( 1 M、14.5 mL ) を、メチル 3 - アミノ - 2 - クロロイソニコチン酸塩 ( 900 mg、4.82 mmol ) の MeOH 溶液 ( 10 mL ) に添加し、混合物を 20 で 1 時間攪拌した。MeOH を真空中での蒸発により除去し、残りの水溶液を 1 M の HCl ( 水溶液 ) の添加により pH 5.5 に酸性化した。混合物を濾過し、標記化合物を白色固体 ( 767 mg、92% ) として回収した。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : 7.62 ( d, J = 5.0 Hz, 1 H ), 7.59 ( d, J = 5.5 Hz, 1 H ), 7.42 ( b r s, 2 H ) .

10

## 【 0 2 4 6】

中間体 2 9

## 【化 1 6 8】



20

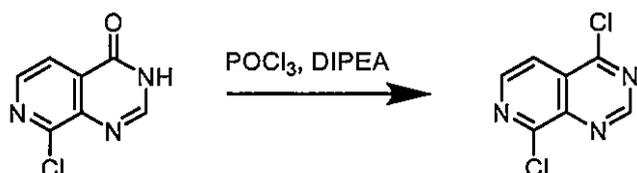
8 - クロロピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 ( 3 H ) - オン : 酢酸ホルムアミジン ( 1.75 g、16.80 mmol ) を、ブタン - 1 - オール中 ( 20 mL ) の 3 - アミノ - 2 - クロロイソニコチン酸 ( 580 mg、3.36 mmol ) の懸濁液に添加し、混合物を 130 で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、沈殿物を濾過によって回収して、標記化合物を灰白色固体 ( 520 mg、85% ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : 12.80 ( b r s, 1 H ), 8.42 ( d, J = 5.2 Hz, 1 H ), 8.32 ( s, 1 H ), 7.97 ( d, J = 5.2, Hz, 1 H ) .

30

## 【 0 2 4 7】

## 【化 1 6 9】

中間体 3 0



40

4 , 8 - ジクロロピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン : DIPEA ( 426.5 mg、3.3 mmol ) を、POCl<sub>3</sub> ( 13.20 g、86.1 mmol ) 中の 8 - クロロピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 ( 3 H ) - オン ( 400 mg、2.20 mmol ) の混合物に 0 で滴下し、混合物を 110 で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、水 ( 15 mL ) をゆっくりと加え、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で pH 8 に調整し、混合物を EtOAc ( 2 x 30 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 30 mL ) で洗浄し、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、真空中で蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルカラム ( 石油エーテル / EtOAc ; 3 : 1 ~ 0 : 1 ) によって精製して、標記化合物を白色固体 ( 50 mg、11

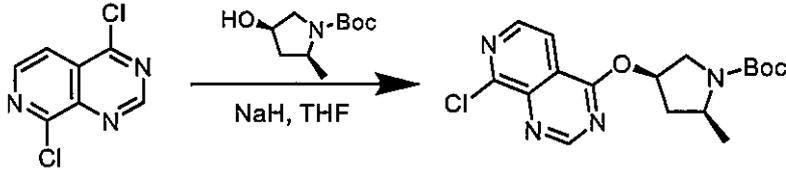
50

%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.38 (brs, 1H), 8.70 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H).

【0248】

【化170】

中間体31



10

tert-ブチル(2S,4R)-4-(8-クロロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート:水素化ナトリウム(31.2mg、0.780mmol、純度60%)を、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート(117.7mg、0.585mmol)のTHF溶液(8mL)に0で添加し、20分間攪拌した。これに、4,8-ジクロロピリド[3,4-d]ピリミジン(130mg、0.650mmol)のTHF溶液(1mL)を滴下し、混合物を20で3時間攪拌した。反応混合物を冷飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20mL)にゆっくりと注ぎ、EtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc;3:1)によって精製して、標記化合物を無色ゴムとして得た(161mg、68%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>):9.00(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),7.

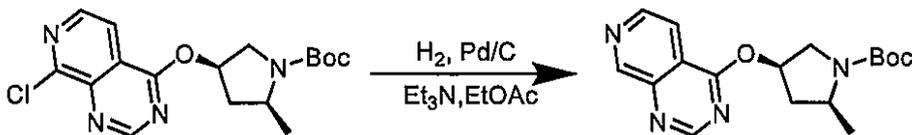
20

87(d,J=5.5Hz,1H),5.85-5.87(m,1H),4.09-4.19(m,1H),3.70-3.76(m,2H),2.50-2.53(m,1H),2.04-2.09(m,1H),1.48(s,9H),1.26(d,J=7.0Hz,3H).

【0249】

中間体32

【化171】



tert-ブチル(2S,4R)-2-メチル-4-(ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート:tert-ブチル(2S,4R)-4-(8-クロロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート(100mg、0.274mmol)のEtOAc溶液(10mL)に、Pd/C(40mg、0.0376mmol、純度10%)及びEt<sub>3</sub>N(83.2mg、0.822mmol)を添加した。混合物をH<sub>2</sub>(15psi)下、20で30分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で蒸発乾固させた。残渣を分取TLC(石油エーテル/EtOAc;1:1)によって精製し、標記化合物を無色ゴムとして得た(75mg、83%)。<sup>1</sup>H NMR(5

40

00MHz,CDCl<sub>3</sub>):9.42(s,1H),8.91(s,1H),8.75(d,J=5.5Hz,1H),7.90(d,J=5.5Hz,1H),5.85-5.86(m,1H),4.08-4.20(m,1H),3.70-3.88(m,2H),2.50-2.53(m,1H),2.0

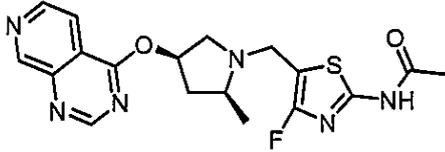
50

4 - 2 . 0 5 ( m , 1 H ) , 1 . 4 8 ( s , 9 H ) , 1 . 2 6 ( d , J = 6 . 0 H z , 3 H ) .

【 0 2 5 0 】

【 化 1 7 2 】

実施例 1 1 8



10

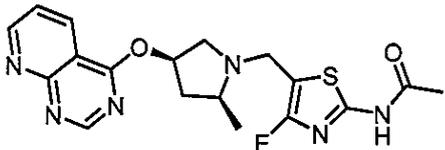
N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 4 0 3 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 9 . 3 0 ( s , 1 H ) , 8 . 9 2 ( s , 1 H ) , 8 . 7 4 ( d , J = 5 . 6 H z , 1 H ) , 8 . 1 2 ( d , J = 5 . 6 H z , 1 H ) , 5 . 8 2 - 5 . 8 3 ( m , 1 H ) , 4 . 2 8 - 4 . 2 9 ( m , 1 H ) , 3 . 9 6 - 3 . 9 7 ( m , 1 H ) , 3 . 6 3 - 3 . 6 4 ( m , 1 H ) , 3 . 1 4 - 3 . 3 2 ( m , 2 H ) , 2 . 8 8 - 2 . 9 0 ( m , 1 H ) , 2 . 2 0 ( s , 3 H ) , 1 . 9 5 - 2 . 0 1 ( m , 1 H ) , 1 . 4 4 ( d , J = 5 . 6 H z , 3 H ) .

20

【 0 2 5 1 】

【 化 1 7 3 】

実施例 1 1 9



30

N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、4 - クロロピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 4 0 3 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 9 . 1 3 ( dd , J = 4 . 4 , 2 . 0 H z , 1 H ) , 8 . 9 1 ( d , J = 5 . 2 H z , 1 H ) , 8 . 7 4 ( dd , J = 8 . 4 , 2 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 7 2 ( dd , J = 8 . 0 , 4 . 4 H z , 1 H ) , 5 . 6 8 - 5 . 7 2 ( m , 1 H ) , 4 . 0 4 - 4 . 0 8 ( m , 1 H ) , 3 . 6 5 - 3 . 6 9 ( m , 1 H ) , 3 . 3 8 - 3 . 3 9 ( m , 1 H ) , 2 . 7 2 - 2 . 8 5 ( m , 3 H ) , 2 . 1 8 ( s , 3 H ) , 1 . 8 0 - 1 . 8 6 ( m , 1 H ) , 1 . 3 1 ( d , J = 5 . 6 H z , 3 H ) .

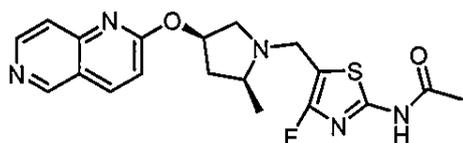
40

【 0 2 5 2 】

実施例 1 2 0

50

## 【化 1 7 4】



N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、2 - クロロ - 1 , 6 - ナフチリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 402 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 9 . 07 ( s , 1 H ) , 8 . 54 ( d , J = 2 . 5 Hz , 1 H ) , 8 . 30 ( d , J = 9 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 70 ( d , J = 6 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 09 ( d , J = 8 . 8 Hz , 1 H ) , 5 . 58 - 5 . 60 ( m , 1 H ) , 3 . 97 - 4 . 02 ( m , 1 H ) , 3 . 59 - 3 . 62 ( m , 1 H ) , 3 . 22 - 3 . 25 ( m , 1 H ) , 2 . 66 - 2 . 81 ( m , 3 H ) , 2 . 17 ( s , 3 H ) , 1 . 71 - 1 . 74 ( m , 1 H ) , 1 . 27 ( d , J = 6 . 0 Hz , 3 H ) .

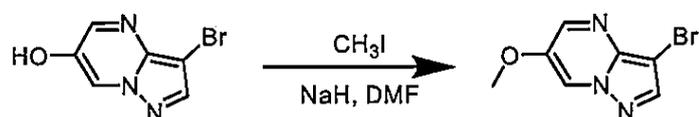
10

20

## 【 0 2 5 3】

中間体 3 3

## 【化 1 7 5】



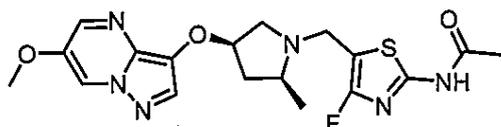
3 - ブロモ - 6 - メトキシピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン : NaH ( 67 . 2 mg 、 1 . 68 mmol 、 純度 60 % ) を、DMF ( 5 mL ) 中の 3 - ブロモピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 6 - オール ( 300 mg 、 1 . 40 mmol ) の混合物に 0 で添加し、続いて 10 分後、CH<sub>3</sub>I ( 239 mg 、 1 . 68 mmol ) を添加し、混合物を 20 で 2 時間攪拌した。混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 1 mL ) でクエンチし、混合物を真空中で蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( 石油エーテル / EtOAc ; 3 : 1 ) によって精製して、標記化合物を淡黄色固体として得た ( 301 mg 、 94 % ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8 . 94 ( d , J = 2 . 5 Hz , 1 H ) , 8 . 54 ( d , J = 3 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 23 ( s , 1 H ) , 3 . 88 ( s , 3 H ) .

30

## 【 0 2 5 4】

実施例 1 2 1

## 【化 1 7 6】



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 6 - メトキシピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 3 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、3 - ブロモ - 6 - メトキシピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 402 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 9 . 07 ( s , 1 H ) , 8 . 54 ( d , J = 2 . 5 Hz , 1 H ) , 8 . 30 ( d , J = 9 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 70 ( d , J = 6 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 09 ( d , J = 8 . 8 Hz , 1 H ) , 5 . 58 - 5 . 60 ( m , 1 H ) , 3 . 97 - 4 . 02 ( m , 1 H ) , 3 . 59 - 3 . 62 ( m , 1 H ) , 3 . 22 - 3 . 25 ( m , 1 H ) , 2 . 66 - 2 . 81 ( m , 3 H ) , 2 . 17 ( s , 3 H ) , 1 . 71 - 1 . 74 ( m , 1 H ) , 1 . 27 ( d , J = 6 . 0 Hz , 3 H ) .

50

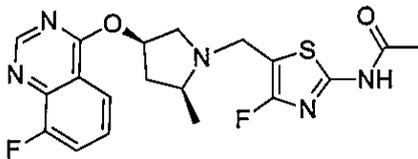
ル - 2 - イル) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M + H] = 421.1; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 9.89 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.95 - 4.97 (m, 1H), 3.96 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.52 - 2.56 (m, 2H), 2.46 - 2.49 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.81 - 1.85 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

【0255】

【化177】

10

### 実施例 122



N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 4 - ((8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標記化合物を、4 - クロロ - 8 - フルオロキナゾリン、tert - ブチル (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - (5 - (クロロメチル) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M + H] = 420.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH - d<sub>4</sub>) : 8.75 (s, 1H), 8.07 - 8.09 (m, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 2H), 5.66 - 5.70 (m, 1H), 4.00 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.33 - 3.38 (m, 1H), 2.66 - 2.83 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.75 - 1.79 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

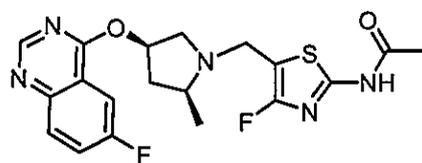
20

30

【0256】

【化178】

### 実施例 123



N - (4 - フルオロ - 5 - ((2S, 4R) - 4 - ((6 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標記化合物を、4 - クロロ - 6 - フルオロキナゾリン、tert - ブチル (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M + H] = 419.9; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH - d<sub>4</sub>) : 8.70 (s, 1H), 7.89 - 7.95 (m, 2H), 7.74 - 7.76 (m, 1H), 5.65 - 5.67 (m, 1H), 4.03 - 4.07 (m, 1H), 3.67 - 3.70 (m, 1H), 3.33 - 3.35 (m, 1H), 2.71 - 2.87 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.79 - 1.83 (m, 1H).

40

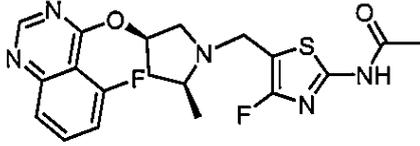
50

H), 1.31 (d, J = 5.5 Hz, 3H).

【0257】

実施例124

【化179】

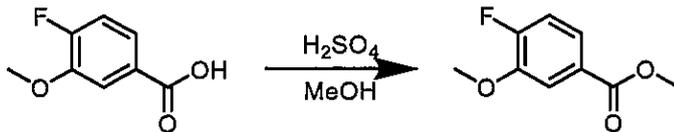


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((5-フルオロキナゾリン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標記化合物を、4-クロロ-5-フルオロキナゾリン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 420.0; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 8.68 (s, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 5.58-5.61 (m, 1H), 3.94-3.97 (m, 1H), 3.59-3.62 (m, 1H), 3.26-3.27 (m, 1H), 2.81-2.85 (m, 1H), 2.63-2.69 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.80-1.84 (m, 1H), 1.26 (d, J = 5.6 Hz, 3H).

【0258】

中間体34

【化180】

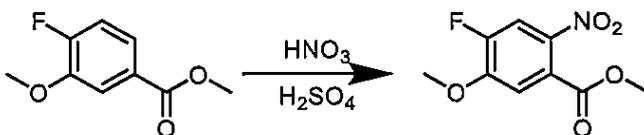


4-フルオロ-3-メトキシ安息香酸メチル: MeOH(20 mL)中の4-フルオロ-3-メトキシ安息香酸(2 g、12.04 mmol)の混合物に硫酸(2 mL)を0 で添加し、次いで、混合物を70 で10時間攪拌した。混合物を蒸発乾固し、残渣を水(15 mL)に溶解し、EtOAc(3 x 15 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発乾固させて、標記化合物を黄色固体(2.10 g、97%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.61-7.66 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H).

【0259】

中間体35

【化181】



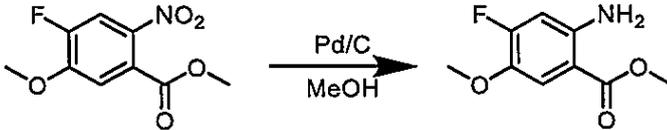
4-フルオロ-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチル: 硫酸(10 mL)中の4-フルオロ-3-メトキシ安息香酸メチル(2.10 g、11.40 mmol)の混合物に硝酸(1.38 g、21.89 mmol)を0 で滴下し、混合物を25 で1時間攪拌した。混合物を水(30 mL)に注ぎ、DCM(3 x 10 mL)で抽出した。合わせた有機

層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc; 10:1) によって精製して、標記化合物を黄色固体として得た (800 mg)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)。

【0260】

中間体 36

【化182】



10

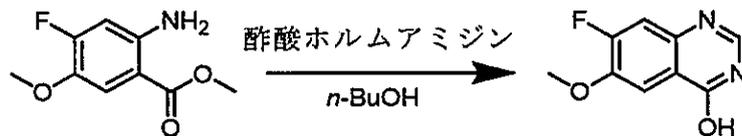
2-アミノ-4-フルオロ-5-メトキシ安息香酸メチル: MeOH (10 mL) 中、4-フルオロ-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチル (800 mg、3.49 mmol) 及び Pd/C (111.5 mg、純度 10%) を H<sub>2</sub> (15 psi) 下、25 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で蒸発乾固させた。残渣を分取 TLC (石油エーテル/EtOAc; 5:1) によって精製して、標記化合物を黄色固体として得た (392 mg、56%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。

20

【0261】

中間体 37

【化183】



30

7-フルオロ-6-メトキシキナゾリン-4-オール: n-ブタノール (5 mL) 中、2-アミノ-4-フルオロ-5-メトキシ安息香酸メチル (392 mg、1.97 mmol) 及び酢酸ホルムアミジン (205.1 mg、1.97 mmol) の混合物を 110 °C で 2 時間攪拌した。白色固体が沈殿し、TLC (石油エーテル/EtOAc = 5/1) は、出発物質が完全に消費されたことを示した。混合物を 25 °C に冷却し、固体を濾過によって回収し、標記化合物を白色固体 (320 mg、83%) として得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.44 (brs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.66 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H)。

40

【0262】

中間体 38

【化184】



4-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシキナゾリン: SOCl<sub>2</sub> (5 mL) 中、7-フルオロ-6-メトキシキナゾリン-4-オール (320 mg、1.65 mmol) の混合物に、DMF (0.300 mL) を添加し、混合物を 80 °C で 6 時間攪拌した。混合物を

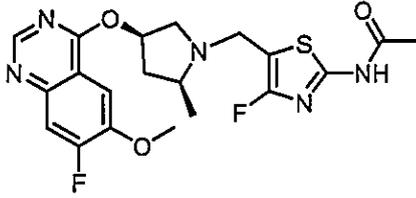
50

真空中で蒸発乾固させ、残渣をDCM(20mL)で洗浄し、濾過した。濾液を真空中で蒸発乾固させて、標記化合物を黄色固体(380mg)として得、これをさらに精製することなく直接使用した。

【0263】

【化185】

実施例125



10

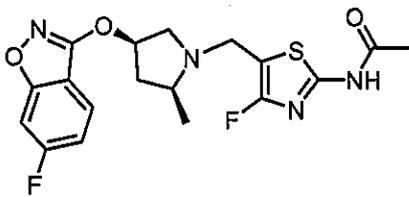
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((7-フルオロ-6-メトキシキナゾリン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、4-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシキナゾリン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI)：[M+H]=450.2；<sup>1</sup>HNMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>)：10.54(brs,1H),8.65(s,1H),7.55(d,J=11.5Hz,1H),7.52(d,J=9.5Hz,1H),5.57-5.62(m,1H),4.05(s,3H),3.99(d,J=14.5Hz,1H),3.30-3.33(m,1H),2.75-2.79(m,1H),2.62-2.67(m,2H),2.28(s,3H),1.82-1.84(m,1H),1.29(d,J=5.5Hz,3H)。

20

【0264】

【化186】

実施例126



30

N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((6-フルオロベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、3-クロロ-6-フルオロベンゾ[d]イソキサゾール、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-(クロロメチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=409.0；<sup>1</sup>HNMR(500MHz,MeOH-d<sub>4</sub>)：7.70(dd,J=9.0,5.5Hz,1H),7.27(dd,J=9.0,2.5Hz,1H),7.11-7.14(m,1H),5.18-5.22(m,1H),4.00(d,J=15.0Hz,1H),3.58(d,J=15.0Hz,1H),3.31-3.34(m,1H),2.58-2.72(m,3H),2.18(s,3H),1.75-1.79(m,1H),1.27(d,J=6.0Hz,3H)。

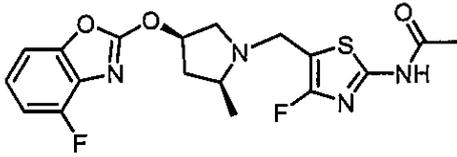
40

50

【 0 2 6 5 】

【 化 1 8 7 】

## 実施例 1 2 7

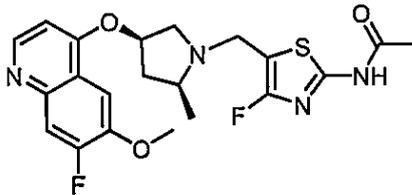


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 4 - フルオロベンゾ [ d ] オキサゾール - 2 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、2 - クロロ - 4 - フルオロベンゾ [ d ] オキサゾール、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 409 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 10 . 77 ( s , 1 H ) , 7 . 11 - 7 . 16 ( m , 2 H ) , 6 . 97 - 7 . 10 ( m , 1 H ) , 5 . 40 - 5 . 44 ( m , 1 H ) , 3 . 97 ( d , J = 14 . 5 Hz , 1 H ) , 3 . 63 ( d , J = 14 . 5 Hz , 1 H ) , 3 . 33 - 3 . 36 ( m , 1 H ) , 2 . 56 - 2 . 72 ( m , 3 H ) , 2 . 30 ( s , 3 H ) , 1 . 80 - 1 . 82 ( m , 1 H ) , 1 . 27 ( d , J = 6 . 0 Hz , 3 H ) .

【 0 2 6 6 】

【 化 1 8 8 】

## 実施例 1 2 8

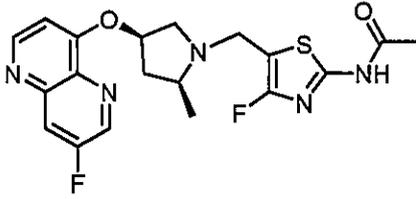


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 7 - フルオロ - 6 - メトキシキノリン - 4 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - メトキシキノリン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 449 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 9 . 97 ( b r s , 1 H ) , 8 . 57 ( d , J = 5 . 2 Hz , 1 H ) , 7 . 65 ( d , J = 12 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 55 ( d , J = 9 . 2 Hz , 1 H ) , 6 . 53 ( d , J = 5 . 6 Hz , 1 H ) , 4 . 88 - 4 . 90 ( m , 1 H ) , 4 . 04 ( s , 3 H ) , 4 . 00 ( d , J = 14 . 8 Hz , 1 H ) , 3 . 64 ( d , J = 14 . 4 Hz , 1 H ) , 3 . 35 ( d , J = 10 . 8 Hz , 1 H ) , 2 . 72 - 2 . 78 ( m , 1 H ) , 2 . 61 - 2 . 65 ( m , 2 H ) , 2 . 27 ( s , 3 H ) , 1 . 81 - 1 . 89 ( m , 1 H ) , 1 . 29 ( d , J = 5 . 6 Hz , 3 H ) .

【 0 2 6 7 】

## 実施例 1 2 9

## 【化 1 8 9】

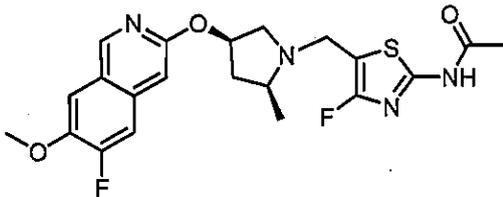


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 7 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチ  
 リジン - 4 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 10  
 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、 8 - クロロ - 3 - フルオロ - 1 , 5 - ナフチリ  
 ジン、 tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 -  
 カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセト  
 アミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H  
 ] = 420.2 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 1  
 0.73 ( s , 1 H ) , 8.81 ( d , J = 2.8 Hz , 1 H ) , 8.74  
 ( d , J = 5.2 Hz , 1 H ) , 7.93 ( dd , J = 2.4 , 8.8 Hz , 1 H ) , 6  
 .79 ( d , J = 5.2 Hz , 1 H ) , 4.94 - 5.03  
 ( m , 1 H ) , 3.97 ( d , J = 14.8 Hz , 1 H ) , 3.64 ( d , J = 14.8  
 Hz , 1 H ) , 3.47 ( d , J = 11.2 Hz , 1 H ) , 20  
 2.74 - 2.82 ( m , 1 H ) , 2.58 - 2.70 ( m , 2 H ) , 2.  
 26 ( s , 3 H ) , 1.85 - 1.90 ( m , 1 H ) , 1.26 ( d , J  
 = 5.6 Hz , 3 H ) .

## 【 0 2 6 8】

## 【化 1 9 0】

## 実施例 1 3 0

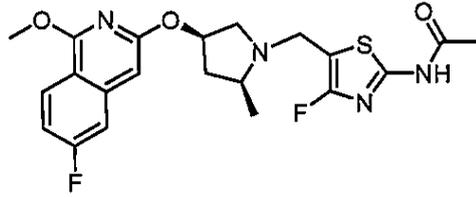


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 6 - フルオロ - 7 - メトキシイ  
 ソキノリン - 3 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール  
 - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、 3 - クロロ - 6 - フルオロ - 7 - メトキシ  
 イソキノリン、 tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジ  
 ン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール  
 - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS  
 (ESI) : [ M + H ] = 449.0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , MeOH - d  
 4 ) : 8.77 ( s , 1 H ) , 7.39 - 7.46 ( m , 2 H ) , 6.97  
 ( s , 1 H ) , 5.21 - 5.25 ( m , 1 H ) , 3.97 ( s , 3 H ) , 3.  
 94 - 3.96 ( m , 1 H ) , 3.54 - 3.58 ( m , 1 H ) , 3.16  
 - 3.19 ( m , 1 H ) , 2.57 - 2.72 ( m , 3 H ) , 2.15 ( s ,  
 3 H ) , 1.65 - 1.70 ( m , 1 H ) , 1.23 ( d , J = 6.0 Hz ,  
 3 H ) .

## 【 0 2 6 9】

## 実施例 1 3 1

## 【化 1 9 1】



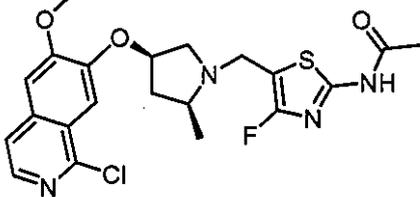
N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 6 - フルオロ - 1 - メトキシイソキノリン - 3 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、3 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - メトキシイソキノリン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ( クロロメチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。

LCMS (ESI) : [ M + H ] = 449 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8 . 12 ( dd , J = 9 . 2 , 5 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 28 ( dd , J = 10 . 4 , 2 . 4 Hz , 1 H ) , 7 . 07 ( dt , J = 9 . 2 , 2 . 4 Hz , 1 H ) , 6 . 53 ( s , 1 H ) , 5 . 26 - 5 . 29 ( m , 1 H ) , 4 . 08 ( s , 3 H ) , 3 . 98 ( d , J = 14 . 8 Hz , 1 H ) , 3 . 59 ( d , J = 14 . 4 Hz , 1 H ) , 3 . 21 - 3 . 24 ( m , 1 H ) , 2 . 75 - 2 . 79 ( m , 1 H ) , 2 . 60 - 2 . 65 ( m , 2 H ) , 2 . 18 ( s , 3 H ) , 1 . 69 - 1 . 73 ( m , 1 H ) , 1 . 24 ( d , J = 6 . 4 Hz , 3 H ) .

## 【 0 2 7 0 】

## 【化 1 9 2】

## 実施例 1 3 2



N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 1 - クロロ - 6 - メトキシイソキノリン - 7 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、1 , 7 - ジクロロ - 6 - メトキシイソキノリン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 465 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8 . 01 ( d , J = 5 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 61 ( d , J = 5 . 6 Hz , 1 H ) , 7 . 41 ( s , 1 H ) , 7 . 33 ( s , 1 H ) , 4 . 94 - 4 . 98 ( m , 1 H ) , 3 . 96 - 4 . 00 ( m , 4 H ) , 3 . 57 - 3 . 61 ( m , 1 H ) , 3 . 26 - 3 . 28 ( m , 1 H ) , 2 . 74 - 2 . 79 ( m , 1 H ) , 2 . 61 - 2 . 71 ( m , 2 H ) , 2 . 16 ( s , 3 H ) , 1 . 71 - 1 . 75 ( m , 1 H ) , 1 . 25 ( d , J = 6 . 0 Hz , 3 H ) .

## 【 0 2 7 1 】

## 実施例 1 3 3

10

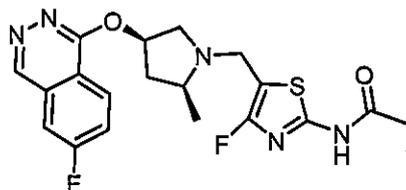
20

30

40

50

## 【化193】

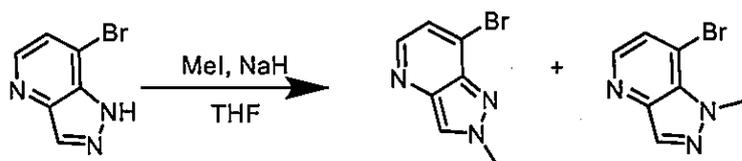


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 6 - フルオロフタラジン - 1 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、1 - クロロ - 6 - フルオロフタラジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M + H] = 420.0 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 10.64 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.61 (m, 1H), 7.45 - 7.48 (m, 1H), 5.66 - 5.73 (m, 1H), 4.00 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.35 - 3.39 (m, 1H), 2.77 - 2.84 (m, 1H), 2.67 - 2.76 (m, 1H), 2.56 - 2.65 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.78 - 1.88 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

## 【0272】

## 【化194】

中間体39及び40



7 - プロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリジン及び7 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリジン : 7 - プロモ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリジン ( 1.0 g、5.05 mmol ) 及び NaH ( 303 mg、7.58 mmol、純度 60% ) の THF 溶液 ( 15 mL ) を 0 で 15 分間攪拌した。ヨードメタン ( 788.5 mg、5.56 mmol ) を添加し、反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を水 ( 10 mL ) でクエンチし、EtOAc ( 3 x 20 mL ) で抽出し、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、真空中で蒸発乾固させた。これをカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル / EtOAc ; 3 : 1 ~ 1 : 2 ) によって精製して、7 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリジンを白色固体 ( 375 mg、35% ) として得、7 - プロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリジンを黄色固体 ( 351 mg、33% ) として得た。

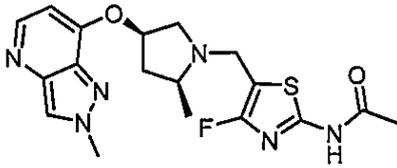
7 - プロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリジン : <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8.27 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.38 (s, 3H).

7 - プロモ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリジン : <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8.85 (s, 1H), 8.59 - 8.61 (m, 1H), 7.98 - 7.99 (m, 1H), 4.40 (s, 3H).

## 【0273】

## 【化 1 9 5】

## 実施例 1 3 4

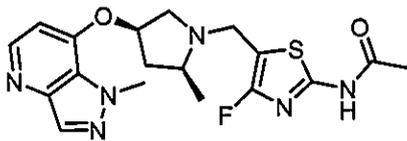


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H  
 - ピラゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリジン - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル  
 ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、7 - ブロモ - 2 - メチル - 2 H  
 - ピラゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ  
 - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミル  
 チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。  
 LCMS (ESI) : [ M + H ] = 405 . 1 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , MeOH -  
 d<sub>4</sub> ) : 8 . 32 ( s , 1 H ) , 8 . 29 ( d , J = 5 . 2 Hz , 1 H ) , 6 . 63 ( d , J = 5 . 2 Hz , 1 H ) , 5 . 13 - 5 . 1  
 7 ( m , 1 H ) , 4 . 22 ( s , 3 H ) , 3 . 98 ( d , J = 14 . 4 Hz ,  
 1 H ) , 3 . 57 ( d , J = 14 . 4 Hz , 1 H ) , 3 . 33 - 3 . 35 ( m ,  
 1 H ) , 2 . 61 - 2 . 79 ( m , 3 H ) , 2 . 17 ( s , 3 H ) , 1 . 78  
 - 1 . 83 ( m , 1 H ) , 1 . 27 ( d , J = 6 . 0 Hz , 3 H ) .

## 【 0 2 7 4 】

## 実施例 1 3 5

## 【化 1 9 6】

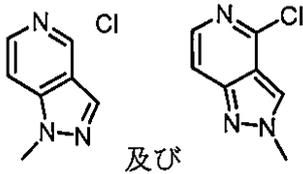


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H  
 - ピラゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリジン - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル  
 ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、7 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H  
 - ピラゾロ [ 4 , 3 - b ] ピリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ  
 - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミル  
 チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。  
 LCMS (ESI) : [ M + H ] = 405 . 1 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500  
 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 9 . 58 ( br s . , 1 H ) , 8 . 33 ( d , J =  
 5 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 10 ( s , 1 H ) , 6 . 45 ( d , J = 5 . 0 Hz ,  
 1 H ) , 4 . 88 - 4 . 92 ( m , 1 H ) , 4 . 32 ( s , 3 H ) , 3 . 97  
 ( d , J = 14 . 0 Hz , 1 H ) , 3 . 60 ( d , J = 15 . 0 Hz , 1  
 H ) , 3 . 33 ( d , J = 11 . 5 Hz , 1 H ) , 2 . 61 - 2 . 73 ( m ,  
 3 H ) , 2 . 28 ( s , 3 H ) , 1 . 79 - 1 . 81 ( m , 1 H ) , 1 . 27  
 ( d , J = 6 . 0 Hz , 3 H ) .

## 【 0 2 7 5 】

## 中間体 4 1 及び 4 2

## 【化 1 9 7】



4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン及び 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン：標記化合物を、4 - クロロ - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン及びヨードメタンから、中間体 3 9 及び 4 0 について記載される方法と同様の方法で調製した。

4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン、 $^1\text{H NMR}$  ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 8 . 1 9 ( d , J = 6 . 5 H z , 1 H ) , 8 . 1 3 ( s , 1 H ) , 7 . 2 4 ( d , J = 5 . 0 H z , 1 H ) , 4 . 1 0 ( s , 3 H ) .

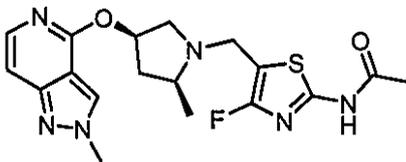
4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン、 $^1\text{H NMR}$  ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 8 . 1 1 ( s , 1 H ) , 8 . 0 4 ( d , J = 6 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 4 5 ( d , J = 6 . 0 H z , 1 H ) , 4 . 2 7 ( s , 3 H ) .

## 【 0 2 7 6 】

20

## 【化 1 9 8】

## 実施例 1 3 6



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド：標記化合物を、4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ( クロロメチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 4 0 5 . 0 ;  $^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z , M e O H - d <sub>4</sub> ) : 8 . 3 9 ( s , 1 H ) , 7 . 7 1 ( d , J = 6 . 4 H z , 1 H ) , 7 . 0 6 ( d , J = 6 . 4 H z , 1 H ) , 5 . 4 6 - 5 . 4 8 ( m , 1 H ) , 4 . 2 0 ( s , 3 H ) , 3 . 9 9 - 4 . 0 3 ( m , 1 H ) , 3 . 6 1 - 3 . 6 2 ( m , 1 H ) , 3 . 2 3 - 3 . 2 6 ( m , 1 H ) , 2 . 7 3 - 2 . 8 2 ( m , 1 H ) , 2 . 6 4 - 2 . 6 9 ( m , 2 H ) , 2 . 1 9 ( s , 3 H ) , 1 . 7 1 - 1 . 7 7 ( m , 1 H ) , 1 . 2 8 ( d , J = 6 . 0 H z , 3 H ) .

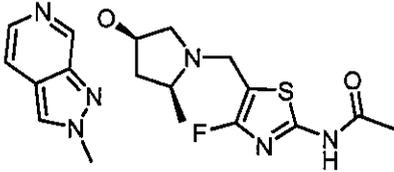
40

## 【 0 2 7 7 】

## 実施例 1 3 7

50

## 【化199】

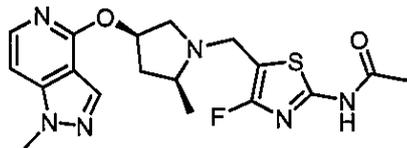


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、7 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M + H] = 405.0 ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH - d<sub>4</sub>) : 8.18 (s, 1H), 7.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.53 - 5.5 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.03 - 4.06 (m, 1H), 3.64 - 3.66 (m, 1H), 3.35 - 3.38 (m, 1H), 2.8 - 2.87 (m, 1H), 2.68 - 2.74 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.84 - 1.90 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 3H) .

## 【0278】

## 【化200】

## 実施例138



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 5 - (クロロメチル) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M + H] = 405.0 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH - d<sub>4</sub>) : 8.08 (s, 1H), 7.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.48 - 5.51 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.98 - 4.01 (m, 1H), 3.59 - 3.63 (m, 1H), 3.23 - 3.36 (m, 1H), 2.61 - 2.80 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.73 - 1.7 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H) .

## 【0279】

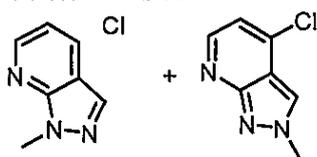
30

40

50

## 【化 2 0 1】

中間体 4 3 及び 4 4



4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン及び 4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン：標記化合物を、4 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン及びヨードメタンから、中間体 4 1 及び 4 2 について記載される方法と同様の方法で調製した。

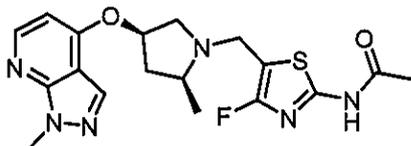
4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン、 $^1\text{H NMR}$  ( 5 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 8 . 4 2 ( d ,  $J = 4 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 8 . 0 ( s , 1 H ) , 7 . 1 3 ( d ,  $J = 5 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 4 . 1 6 ( s , 3 H ) .

4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン、 $^1\text{H NMR}$  ( 5 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 8 . 6 4 ( d ,  $J = 5 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 8 . 1 4 ( s , 1 H ) , 7 . 2 0 ( d ,  $J = 5 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 4 . 3 1 ( s , 3 H ) .

【 0 2 8 0 】

## 【化 2 0 2】

実施例 1 3 9



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド：標記化合物を、4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。

LCMS (ESI) :  $[M+H] = 405.1$  ;  $^1\text{H NMR}$  ( 5 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) : 9 . 8 5 ( s , 1 H ) , 8 . 3 4 ( d ,  $J = 5 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 8 . 0 4 ( s , 1 H ) , 6 . 3 2 ( d ,  $J = 5 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) ,

4 . 8 9 - 4 . 9 5 ( m , 1 H ) , 4 . 1 0 ( s , 3 H ) , 3 . 9 9 ( d ,  $J = 15 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 3 . 6 7 ( d ,  $J = 15 . 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 3 . 2

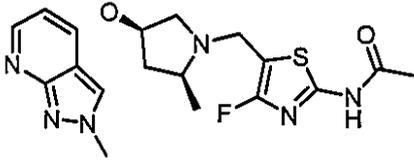
9 - 3 . 3 1 ( m , 1 H ) , 2 . 7 2 - 2 . 7 7 ( m , 1 H ) , 2 . 5 6 -

2 . 6 3 ( m , 2 H ) , 2 . 2 8 ( s , 3 H ) , 1 . 7 8 - 1 . 8 6 ( m , 1 H ) , 1 . 2 7 ( d ,  $J = 5 . 5 \text{ Hz}$  , 3 H ) .

【 0 2 8 1 】

実施例 1 4 0

## 【化 2 0 3】

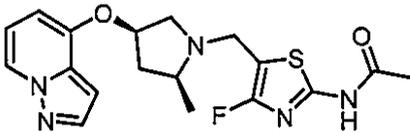


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 4 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、4 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 405 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8 . 41 ( d , J = 5 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 34 ( s , 1 H ) , 6 . 48 ( d , J = 5 . 0 Hz , 1 H ) , 5 . 04 - 5 . 10 ( m , 1 H ) , 4 . 22 ( s , 3 H ) , 4 . 03 ( d , J = 14 . 5 Hz , 1 H ) , 3 . 62 ( d , J = 14 . 5 Hz , 1 H ) , 3 . 29 - 3 . 34 ( m , 1 H ) , 2 . 62 - 2 . 80 ( m , 3 H ) , 2 . 20 ( s , 3 H ) , 1 . 70 - 1 . 77 ( m , 1 H ) , 1 . 29 ( d , J = 6 . 0 Hz , 3 H ) .

## 【 0 2 8 2】

実施例 1 4 1

## 【化 2 0 4】

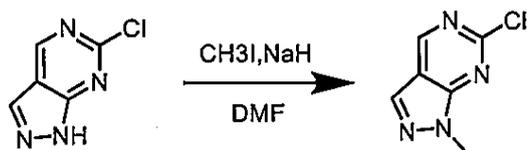


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 4 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、4 - プロモピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 389 . 9 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 10 . 29 ( br s , 1 H ) , 8 . 11 ( d , J = 7 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 85 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 6 . 66 ( d , J = 2 . 0 Hz , 1 H ) , 6 . 60 ( t , J = 7 . 0 Hz , 1 H ) , 6 . 18 ( d , J = 7 . 5 Hz , 1 H ) , 4 . 77 - 4 . 80 ( m , 1 H ) , 3 . 98 ( d , J = 14 . 5 Hz , 1 H ) , 3 . 66 ( d , J = 14 . 5 Hz , 1 H ) , 3 . 27 - 3 . 30 ( m , 1 H ) , 2 . 70 - 2 . 74 ( m , 1 H ) , 2 . 51 - 2 . 62 ( m , 2 H ) , 2 . 29 ( s , 3 H ) , 1 . 78 - 1 . 83 ( m , 1 H ) , 1 . 27 ( d , J = 5 . 5 Hz , 3 H ) .

## 【 0 2 8 3】

中間体 4 5

## 【化205】



6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン : 6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン ( 5 0 0 m g 、 3 . 2 3 m m o l ) の D M F 溶 液 ( 2 0 m L ) に、 0 で N a H ( 2 5 8 m g 、 6 . 4 6 m m o l 、 純 度 6 0 % ) を 添 加 し、 混 合 物 を 2 0 で 0 . 5 時 間 攪 拌 し た 。 C H 3 I ( 5 9 6 m g 、 4 . 2 0 m m o l ) を 添 加 し、 混 合 物 を 2 0 で 2 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 物 を 飽 和 N H 4 C l 水 溶 液 ( 2 0 m L ) で ク エ ン チ し、 E t O A c ( 3 0 m L x 3 ) で 抽 出 し た 。 混 合 物 を 真 空 中 で 蒸 発 乾 固 さ せ、 残 渣 を シ リ カ ゲ ル の カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー ( 石 油 エ ー テ ル / E t O A c ; 1 : 0 か ら 0 : 1 ) に よ っ て 精 製 し て、 標 記 化 合 物 を 黄 色 固 体 と し て 得 た ( 1 3 0 m g 、 2 4 % ) 。 <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , C D C l 3 ) : 9 . 0 3 ( s , 1 H ) , 8 . 1 4 ( s , 1 H ) , 4 . 1 5 ( s , 3 H ) .

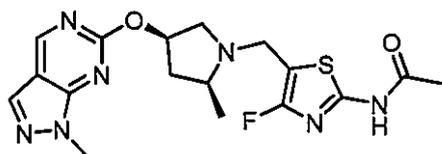
10

## 【0284】

## 【化206】

## 実施例142

20



N - ( 4 - フ ル オ ロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メ チ ル - 4 - ( ( 1 - メ チ ル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イ ル ) オ キ シ ) ピロリジン - 1 - イ ル ) メ チ ル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン、 t e r t - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ( クロロメチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で標記化合物を調製した。 L C M S ( E S I ) : [ M + H ] = 4 0 6 . 0 ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l 3 ) : 1 0 . 2 9 ( s , 1 H ) , 8 . 8 9 ( s , 1 H ) , 7 . 9 7 ( s , 1 H ) , 5 . 3 8 - 5 . 3 9 ( m , 1 H ) , 3 . 9 9 ( s , 3 H ) , 3 . 9 4 ( d , J = 1 4 . 4 H z , 1 H ) , 3 . 6 3 ( d , J = 1 4 . 4 H z , 1 H ) , 3 . 2 6 ( d , J = 1 0 . 8 H z , 1 H ) , 2 . 7 6 - 2 . 8 0 ( m , 1 H ) , 2 . 5 5 - 2 . 5 9 ( m , 2 H ) , 2 . 2 8 ( s , 3 H ) , 1 . 8 0 - 1 . 8 2 ( m , 1 H ) , 1 . 2 5 ( d , J = 5 . 6 H z , 3 H ) .

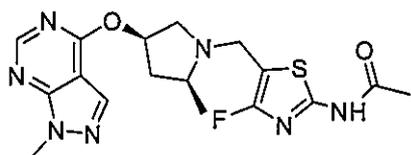
30

40

## 【0285】

## 【化207】

## 実施例143



N - ( 4 - フ ル オ ロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メ チ ル - 4 - ( ( 1 - メ チ ル - 1 H

50

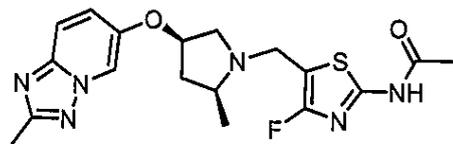
-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド:標記化合物を、4-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI):[M+H]=406.0;(400MHz,クロロホルム-d):9.84(brs,1H),8.48(s,1H),8.04(s,1H),5.55-5.58(m,1H),4.05(s,3H),3.98(d,J=14.4Hz,1H),3.63(d,J=14.8Hz,1H),3.27(d,J=10.8Hz,1H),2.74(dd,J=11.6,6.4Hz,1H),2.58-2.62(m,2H),2.26(s,3H),1.76-1.78(m,1H),1.26(d,J=6.0Hz,3H).

10

【0286】

【化208】

## 実施例144



20

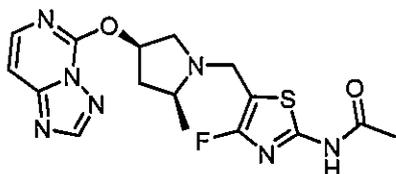
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド:標記化合物を、6-ブロモ-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI):[M+H]=405.0;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>):8.27(s,1H),7.56(d,J=9.6Hz,1H),7.42(dd,J=9.2,2.0Hz,1H),5.22-5.24(m,1H),4.16-4.17(m,1H),3.71-3.81(m,1H),3.38-3.48(m,1H),2.71-2.92(m,3H),2.50(s,3H),2.19(s,3H),1.74-1.75(m,1H),1.37(d,J=6.0Hz,3H).

30

【0287】

【化209】

## 実施例145



40

N-(5-((2S,4R)-4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド:標記化合物を、5-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチア

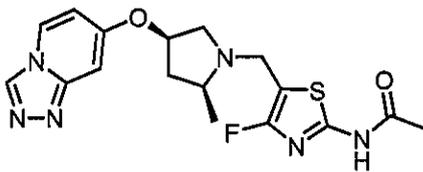
50

ゾール - 2 - イル) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M+H] = 392.0 ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 10.21 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.59 - 5.60 (m, 1H), 3.50 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.38 - 3.41 (m, 1H), 2.77 - 2.80 (m, 1H), 2.61 - 2.65 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.92 - 1.94 (m, 1H), 1.28 (d, J = 5.5 Hz, 3H) .

【0288】

【化210】

実施例 146

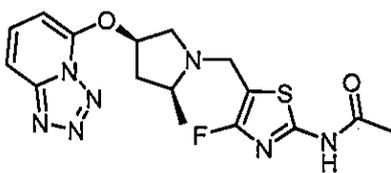


N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標記化合物を、7 - プロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ( クロロメチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M+H] = 391.2 ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH - d<sub>4</sub>) : 8.39 (s, 1H), 7.68 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 - 5.20 (m, 1H), 4.00 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.37 - 3.40 (m, 1H), 2.63 - 2.82 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.86 - 1.90 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 3H) .

【0289】

【化211】

実施例 147



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( テトラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 5 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標記化合物を、5 - クロロテトラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M+H] = 392.0 ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH - d<sub>4</sub>) : 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.44 - 5.47 (m,

10

20

30

40

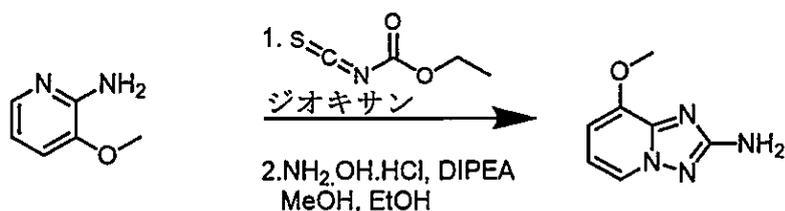
50

1 H), 4.36 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 4.04 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 3.50 - 3.53 (m, 1 H), 3.20 - 3.26 (m, 2 H), 2.78 - 2.82 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 1.85 - 1.89 (m, 1 H), 1.41 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

【0290】

中間体 46

【化212】



10

8 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - アミン : 第 1 部 ; O - エチルカルボニルイソチオシアネート ( 5 . 28 g、40 . 28 mmol ) を、3 - メトキシピリジン - 2 - アミン ( 5 . 0 g、40 . 28 mmol ) のジオキサソール溶液 ( 100 mL ) に添加し、混合物を 25 で 16 時間攪拌した。混合物を蒸発乾固させて、黄色固体 ( 10 g ) を黄色固体として得、これをさらに精製することなく第 2 部で使用した。

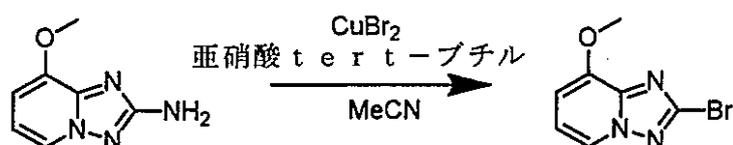
20

第 2 部 ; MeOH ( 60 mL ) 及び EtOH ( 60 mL ) 中の第 1 部の化合物 ( 10 g、39 . 2 mmol ) の懸濁液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 13 . 61 g、0 . 196 mmol )、続いて DIPEA ( 15 . 19 g、117 . 5 mmol ) を添加し、得られた混合物を 60 で 16 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 100 mL ) で処理した。得られた沈殿物を濾過によって回収し、乾燥させて、標記化合物を灰白色固体 ( 5 . 50 g、85% ) として得た。

【0291】

中間体 47

【化213】



30

2 - ブロモ - 8 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン : CuBr<sub>2</sub> ( 2 . 04 g、9 . 14 mmol ) 及び 亜硝酸 tert - ブチル ( 942 mg、9 . 14 mmol ) を MeCN ( 20 mL ) に溶解し、混合物を 60 で攪拌した。8 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - アミン ( 1 . 0 g、6 . 09 mmol ) を少しずつ添加し、混合物を 60 で 16 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 50 mL ) でクエンチし、EtOAc ( 2 × 150 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 150 mL ) で洗浄し、乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、真空中で蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル / EtOAc ; 1 : 1 ~ 0 : 1 ) によって精製して、標記化合物を白色固体として得た ( 556 mg、40% )。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 8.17 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 6.94 - 6.97 (m, 1 H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H)。

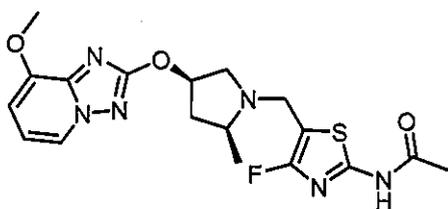
40

【0292】

50

## 【化 2 1 4】

## 実施例 1 4 8



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 8 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 2 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、2 - ブロモ - 8 - メトキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M + H] = 421.0 ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 10.42 (brs, 1H), 8.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.74 - 6.82 (m, 2H), 5.32 - 5.33 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.27 - 3.29 (m, 1H), 2.74 - 2.76 (m, 1H), 2.55 - 2.58 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.78 - 1.80 (m, 1H), 1.24 (d, J = 5.5 Hz, 3H) .

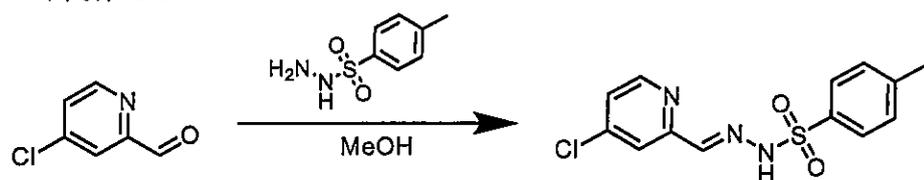
10

20

## 【0 2 9 3】

## 【化 2 1 5】

## 中間体 4 8



30

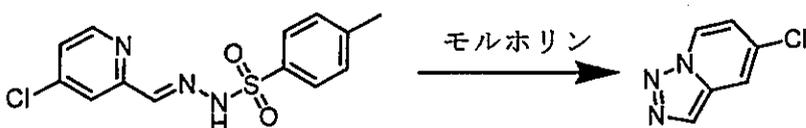
( E ) - N ' - ( ( 4 - クロロピリジン - 2 - イル ) メチレン ) - 4 - メチルベンゼンスルホノヒドラジド : MeOH ( 50 mL ) 中、4 - クロロピコリンアルデヒド ( 4 . 50 g、31 . 8 mmol ) 及び 4 - メチルベンゼンスルホノヒドラジド ( 5 . 92 g、31 . 8 mmol ) の混合物を 20 で 2 時間攪拌した。固体を濾過によって回収し、MeOH ( 3 mL ) で洗浄し、乾燥させて、標記化合物を白色固体 ( 9 . 4 g、95% ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : 11.96 (brs, 1H), 8.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H) .

40

## 【0 2 9 4】

## 中間体 4 9

## 【化 2 1 6】



50

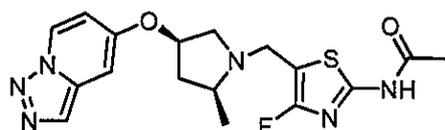
5 - クロロ - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン : モルホリン ( 9 0 m L ) 中、 ( E ) - N ' - ( ( 4 - クロロピリジン - 2 - イル ) メチレン ) - 4 - メチルベンゼンスルホノヒドラジド ( 9 . 4 g 、 3 0 . 3 5 m m o l ) の混合物を 1 3 0 ° C で 3 時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、EtOAc ( 1 0 0 m L ) で希釈し、H<sub>2</sub>O ( 2 × 5 0 m L ) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、真空中で蒸発乾固させて、標記化合物を白色固体 ( 2 . 1 g 、 4 5 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) : 8 . 6 7 ( d , J = 7 . 0 H z , 1 H ) , 8 . 0 1 ( s , 1 H ) , 7 . 7 2 ( d , J = 1 . 5 H z , 1 H ) , 6 . 9 4 ( d d , J = 7 . 5 , 2 . 0 H z , 1 H ) .

【 0 2 9 5 】

10

実施例 1 4 9

【 化 2 1 7 】



N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 5 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、5 - クロロ - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 3 9 1 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , M e O H - d<sub>4</sub> ) : 8 . 7 2 ( d , J = 7 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 8 8 ( s , 1 H ) , 7 . 0 6 ( d , J = 2 . 5 H z , 1 H ) , 6 . 8 2 ( d d , J = 7 . 5 , 2 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 8 6 - 4 . 8 7 ( m , 1 H ) , 3 . 9 9 ( d , J = 1 4 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 6 0 ( d , J = 1 4 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 2 1 - 3 . 2 4 ( m , 1 H ) , 2 . 6 0 - 2 . 7 3 ( m , 3 H ) , 2 . 1 8 ( s , 3 H ) , 1 . 6 3 - 1 . 6 8 ( m , 1 H ) , 1 . 2 6 ( d , J = 5 . 5 H z , 3 H ) .

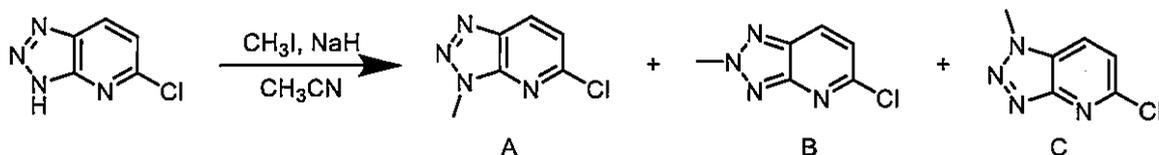
20

30

【 0 2 9 6 】

【 化 2 1 8 】

中間体 5 0 、 5 1 及び 5 2



40

5 - クロロ - 3 - メチル - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン、5 - クロロ - 2 - メチル - 2 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン及び 5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン : NaH ( 3 8 8 m g 、 9 . 7 0 m m o l 、 純度 6 0 % ) を、5 - クロロ - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ( 7 5 0 m g 、 4 . 8 5 m m o l ) の MeCN 溶液 ( 2 0 m L ) に 0 ° C で添加し、混合物を 2 0 ° C で 0 . 5 時間撹拌した。CH<sub>3</sub>I ( 1 . 0 3 g 、 7 . 2 7 m m o l ) を添加し、混合物を 2 0 ° C で 2 時間撹拌した。反応物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 2 0 m L ) でクエンチし、EtOAc ( 3 × 3 0 m L ) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル / EtOAc ; 1 : 0 ~ 1 :

50

1) によって精製して、5-クロロ-1-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン(中間体52)(210mg、25%)、ならびに5-クロロ-3-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン(中間体50)及び5-クロロ-2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン(中間体51)(300mg、37%)の混合物を黄色固体として得た。

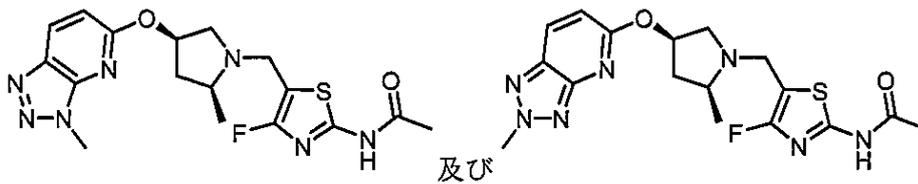
中間体48及び49(混合物)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.31(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.16(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34-7.37(m, 2H), 4.52(s, 3H), 4.37(s, 3H)。

中間体50。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.90(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47(d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.35(s, 3H)。

【0297】

【化219】

実施例150及び151



N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-(3-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド及びN-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標記化合物を、5-クロロ-3-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン(中間体50)及び5-クロロ-2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン(中間体4

9)、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-(クロロメチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドの混合物から、スキーム2と同様の方法で調製した。

N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-(3-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド(実施例150)。LCMS(ESI): [M+H] = 406.0; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 8.19(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87(d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.47-5.51(m, 1H), 4.21(s, 3H), 3.96(d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.58(d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.21-3.24(m, 1H), 2.61-2.81(m, 3H), 2.18(s, 3H), 1.67-1.73(m, 1H), 1.0(d, J = 6.0 Hz, 3H)。

N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-(2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド(実施例151)。LCMS(ESI): [M+H] = 406.0; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 8.11(d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.91(d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.41-5.43(m, 1H), 4.40(s, 3H), 3.99(d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.60(d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.21-3.24(m, 1H), 2.64-2.80

10

20

30

40

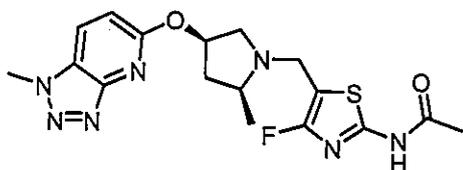
50

(m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.67 - 1.72 (m, 1H), 1.  
(d, J = 6.0 Hz, 3H).

【0298】

【化220】

実施例152



10

N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-(1-メチル-1H-  
[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-  
1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、5-クロロ-  
1-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン、tert-ブチル  
(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及び  
N-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム  
2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 406.0; <sup>1</sup>H  
NMR(400MHz, MeCN-d<sub>3</sub>) : 10.10 (brs, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.59 - 5.  
62 (m, 1H), 4.37 - 4.42

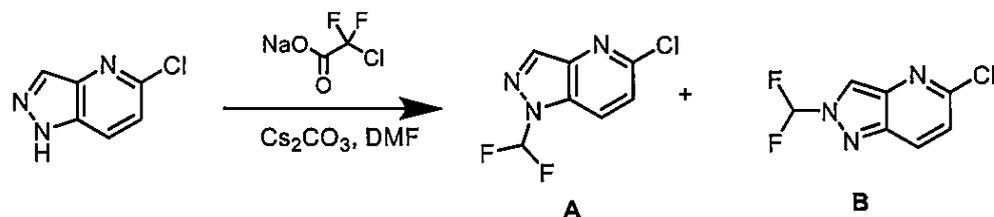
20

(m, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.13 - 4.15 (m, 1H), 3.  
65 - 3.67 (m, 1H), 3.37 - 3.41 (m, 2H), 2.80  
- 2.87 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.90 - 1.92 (m,  
1H), 1.46 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

【0299】

【化221】

中間体52及び53



30

5-クロロ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン及び5  
-クロロ-2-(ジフルオロメチル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン  
5-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(1.5g、9.77mmol)の  
DMF溶液(20mL)に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(9.55g、29.31mmol)及び2-  
クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム(4.5g、29.31mmol)を添加し  
、反応物を120 で6時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液をH<sub>2</sub>O  
(20mL)で希釈し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>  
O(20mL×3)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空  
中で蒸発乾固させた。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1  
0/1)によって精製して、5-クロロ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[  
4,3-b]ピリジン(異性体A; 535mg、27%)及び5-クロロ-2-(ジフル  
オロメチル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(異性体B; 432mg、22%  
)を白色固体として得た。

40

中間体52 <sup>1</sup>HNMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.25 (s, 1H),  
8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 59.5 Hz,

50

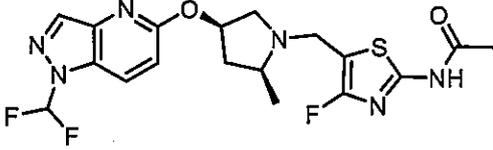
1 H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1 H).

中間体 531 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.48 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.39 (t, J = 60.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 9.5 Hz, 1 H).

【0300】

【化222】

実施例 153



10

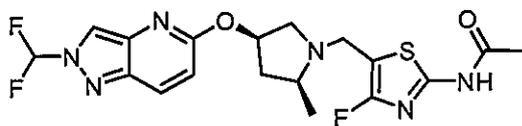
N - (5 - ((2S, 4R) - 4 - ((1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾロ[4, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル) アセトアミド。標記化合物を、5 - クロロ - 1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾロ[4, 3 - b]ピリジン、tert - ブチル(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M + H] = 441.0 ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 10.67 (br s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.37 (t, J = 59.5 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 5.36 - 5.42 (m, 1 H), 3.99 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 3.66 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 3.20 - 3.23 (m, 1 H), 2.66 - 2.74 (m, 1 H), 2.50 - 2.63 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.65 - 1.75 (m, 1 H), 1.26 (d, J = 5.5 Hz, 3 H)。

20

【0301】

実施例 154

【化223】



30

N - (5 - ((2S, 4R) - 4 - ((2 - (ジフルオロメチル) - 2H - ピラゾロ[4, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル) アセトアミド。標記化合物を、5 - クロロ - 2 - (ジフルオロメチル) - 2H - ピラゾロ[4, 3 - b]ピリジン、tert - ブチル(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート及びN - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M + H] = 441.0 ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 10.67 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 60.5 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 5.35 - 5.41 (m, 1 H), 3.99 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.65 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 3.22 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 2.67 - 2.72 (m, 1 H), 2.49 - 2.61 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.67 - 1.74 (m, 1 H), 1.26 (d, J = 5.5 Hz, 3 H)。

40

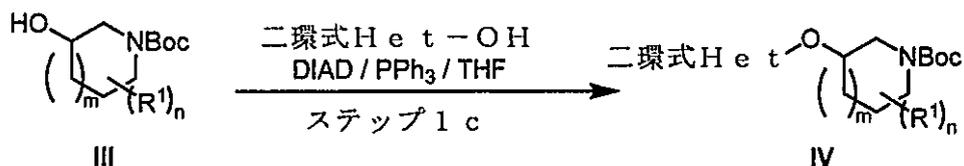
50

2.6 (d, J = 5.5 Hz, 3H).

【0302】

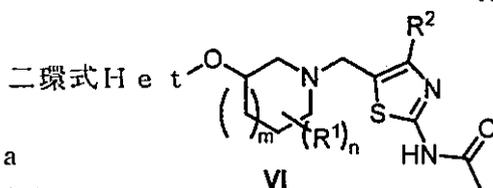
スキーム3あるいは、中間体IVは、スキーム3に記載される一般化学を使用して調製し得る。

【化224】



10

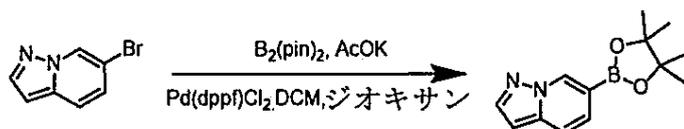
1. スキーム2、ステップ2
2. スキーム2、ステップ3 a  
またはスキーム2、ステップ3 b



【0303】

中間体54

【化225】



20

6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン:ジオキサン(20 mL)中、6-プロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.30 g、1.52 mmol)、酢酸カリウム(0.373 g、3.80 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.124 g、0.152 mmol)及びビス(ピナコラト)ジボロン(0.463 g、1.82 mmol)の混合物をN<sub>2</sub>下、100 で12時間攪拌した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、濾液を蒸発乾固させて、標記化合物が褐色油状物(400 mg)として得、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。LCMS(ESI):

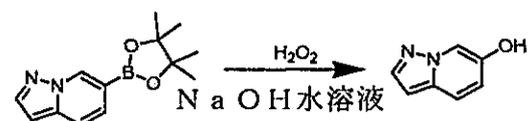
30

[M + H] = 245.2

【0304】

中間体55

【化226】



40

ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-オール:THF(10 mL)中、6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(400 mg、1.64 mmol)、過酸化水素(0.558 g、4.92 mmol、純度30%)及びNaOH水溶液(2 M、2.46 mL)を0 で3時間攪拌した。混合物をNa<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(飽和、5 mL)でクエンチし、DCM(3 x 5 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc; 1:1)によって精製して、標記化合物を褐色固体(105 mg、47%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 8.04 (d, J = 1.

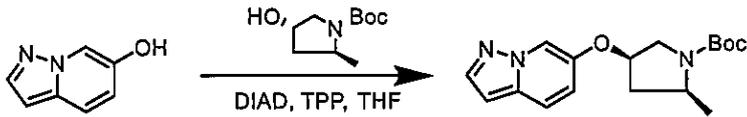
50

5 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 2.5 Hz, 1 H).

【0305】

中間体 56

【化227】



10

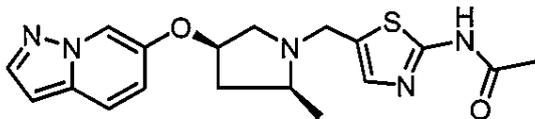
tert-ブチル(2S,4R)-2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート: THF(5mL)中、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-オール(240mg、1.79mmol)、tert-ブチル(2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート(300mg、1.49mmol)、DIAD(603mg、2.98mmol、585.27 $\mu$ L)及びトリフェニルホスフィン(782mg、2.98mmol)の混合物を55で12時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc;10:1)によって精製して、標記化合物を黄色油状物(220mg、46%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.03(s, 1H), 7.86(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45(d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.90(d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.47(s, 1H), 4.76-4.79(m, 1H), 3.95-4.10(m, 1H), 3.62-3.81(m, 2H), 2.31-2.37(m, 1H), 1.97-2.05(m, 1H), 1.47(s, 9H), 1.34-1.35(m, 3H).

20

【0306】

実施例 155

【化228】



30

N-(5-((2S,4R)-2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標記化合物を、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-オール、tert-ブチル(2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム3の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+Na] = 393.8. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 8.03(s, 1H), 7.80(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53(d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 6.99(dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 4.72-4.75(m, 1H), 4.13-4.18(m, 1H), 3.56-3.60(m, 1H), 3.17-3.21(m, 1H), 2.57-2.67(m, 3H), 2.19(s, 3H), 1.65-1.71(m, 1H), 1.26(d, J = 5.6 Hz, 3H).

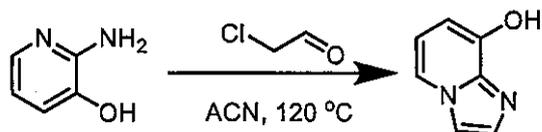
40

【0307】

中間体 57

50

## 【化229】



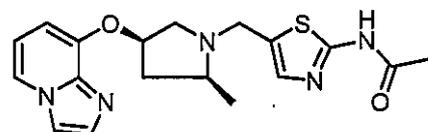
イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-オール：2-アミノピリジン-3-オール(5 g、45.41 mmol)のMeCN溶液(50 mL)に、2-クロロアセトアルデヒド(46 g、234.39 mmol)を添加し、反応混合物を光なしのN<sub>2</sub>雰囲気下、120で6時間撹拌した。混合物を真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(PE/EtOAc; 1/0~1/1)によって精製して、標記化合物を褐色固体(2.73 g、44%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.59 (brs, 1H), 7.59-7.68 (m, 2H), 6.67-6.77 (m, 2H).

10

## 【0308】

実施例156

## 【化230】



20

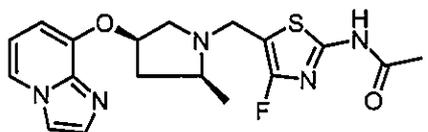
N-(5-((2S,4R)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-オール、tert-ブチル(2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム3の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 372.0; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 7.86 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.63 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.84-4.87 (m, 1H), 4.07-4.11 (m, 1H), 3.51-3.54 (m, 1H), 3.18-3.21 (m, 1H), 2.66-2.70 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

30

## 【0309】

実施例157

## 【化231】



40

N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-オール、tert-ブチル(2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム3の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 390.0; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 8.05

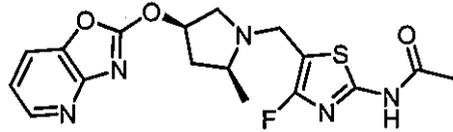
50

( d , J = 6 . 4 H z , 1 H ) , 7 . 8 1 ( d , J = 1 . 2 H z , 1 H ) ,  
 7 . 5 0 ( s , 1 H ) , 6 . 7 9 - 6 . 8 3 ( m , 1 H ) , 6 . 5 8 ( d , J  
 = 7 . 6 H z , 1 H ) , 4 . 9 7 - 4 . 9 9 ( m , 1 H ) , 4 . 0 1 ( d , J  
 = 1 4 . 8 H z , 1 H ) , 3 . 6 1 ( d , J = 1 4 . 8 H z , 1 H ) , 3 . 3  
 6 - 3 . 3 8 ( m , 1 H ) , 2 . 7 6 - 2 . 8 1 ( m , 1 H ) , 2 . 6 6 -  
 2 . 7 1 ( m , 2 H ) , 2 . 2 1 ( s , 3 H ) , 1 . 8 6 - 1 . 8 8 ( m , 1  
 H ) , 1 . 3 0 ( d , J = 5 . 6 H z , 3 H ) .

【 0 3 1 0 】

実施例 1 5 8

【 化 2 3 2 】



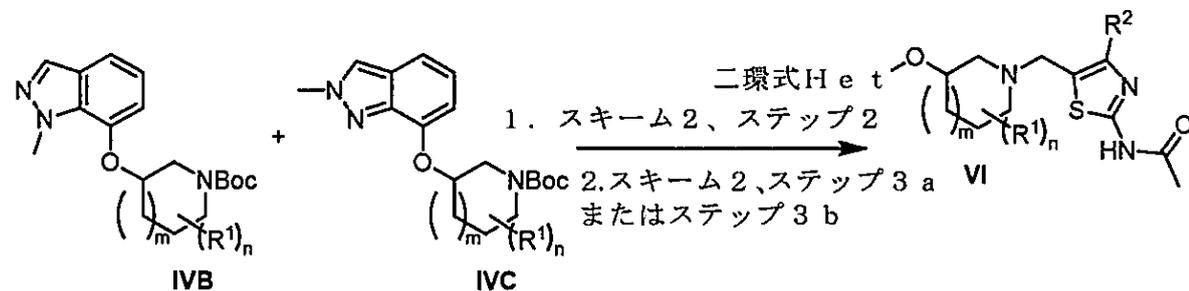
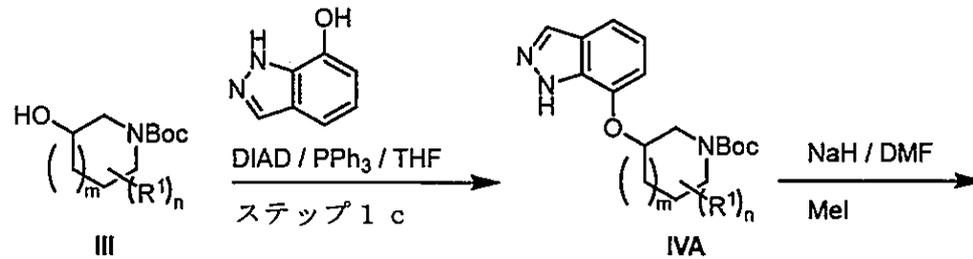
N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( オキサゾロ [ 4 ,  
 5 - b ] ピリジン - 2 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 -  
 イル ) アセトアミド : 標記化合物を、オキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - オール、  
 tert - ブチル ( 2 S , 4 S ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボ  
 キシレート及び N - ( 5 - ( クロロメチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセ  
 トアミドから、スキーム 3 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M +  
 H ] = 3 9 2 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8 . 1 7 ( d , J  
 = 4 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 7 4 ( dd , J = 8 . 0 ,  
 1 . 5 Hz , 1 H ) , 7 . 1 5 ( dd , J = 8 . 0 , 5 . 0 Hz , 1 H ) , 5 .  
 3 5 - 5 . 3 7 ( m , 1 H ) , 3 . 8 8 - 3 . 9 1 ( m , 1 H ) , 3 . 5 0 ( d , J = 1  
 4 . 5 Hz , 1 H ) , 3 . 2 6 ( d , J = 1 1 . 5 Hz , 1  
 H ) , 2 . 5 1 - 2 . 6 5 ( m , 3 H ) , 2 . 0 7 ( s , 3 H ) , 1 . 6 8 -  
 1 . 6 9 ( m , 1 H ) 1 . 1 7 ( d , J = 6 . 0 Hz , 3 H ) .

【 0 3 1 1 】

スキーム 4

式 I V の化合物 ( A , B , C ) は、スキーム 4 に記載される一般化学を使用して調製し得  
 る。

【 化 2 3 3 】



10

20

30

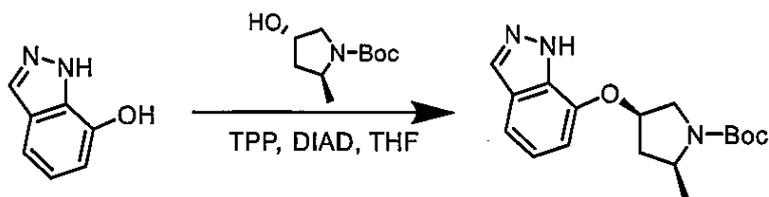
40

50

【 0 3 1 2 】

【 化 2 3 4 】

中間体 5 8



10

tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 1 H - インダゾール - 7 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート : 1 H - インダゾール - 7 - オール ( 2 5 0 m g , 1 . 8 6 m m o l ) 及 び tert - ブチル ( 2 S , 4 S ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 3 1 2 m g , 1 . 5 5 m m o l ) の T H F 溶 液 ( 2 5 m L ) に、 P P h <sub>3</sub> ( 8 1 3 m g , 3 . 1 0 m m o l ) 及 び D I A D ( 6 2 7 m g , 3 . 1 0 m m o l ) を 添 加 し、 混 合 物 を N <sub>2</sub> 下、 6 0 ° で 3 時 間 攪 拌 し た。 溶 媒 を 真 空 中 で 除 去 し、 残 渣 を シ リ カ ゲ ル の カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ( 石 油 エ ー テ ル / E t O A c ; 3 : 1 ) に よ っ て 精 製 し て、 標 記 化 合 物 を 黄 色 固 体 と し て 得 た

( 2 7 3 m g , 5 5 % )。 L C M S ( E S I ) : [ M + H ] = 3 1 8 . 0 ; 1 H N M

R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>4</sub> ) : 1 0 . 5 3 ( b r s , 1 H ) , 8 . 0 3

( s , 1 H ) , 7 . 3 3 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 0 3 - 7 . 0 7

( m , 1 H ) , 6 . 6 6 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 5 . 0 4 - 5 . 0 5

( m , 1 H ) , 4 . 0 9 - 4 . 1 4 ( m , 1 H ) , 3 . 7 9 - 3 . 8 2 ( m , 2 H ) , 2

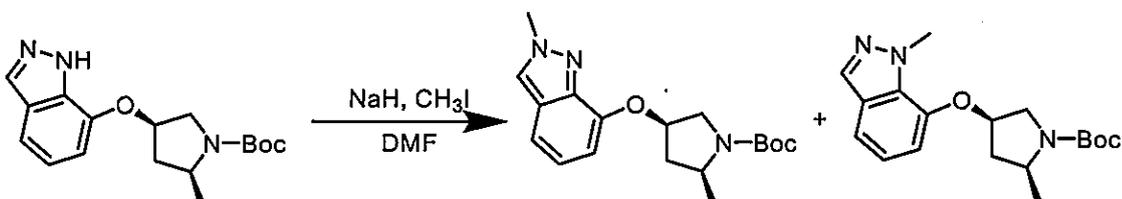
. 3 8 - 2 . 4 5 ( m , 1 H ) , 2 . 0 7 - 2 . 1 1 ( m , 1 H ) ,

1 . 4 7 ( s , 9 H ) , 1 . 3 6 ( d , J = 5 . 6 H z , 3 H ) .

【 0 3 1 3 】

【 化 2 3 5 】

中間体 5 9 及 び 6 0



30

tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート 及 び tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イル ) オキシ )

ピロリジン - 1 - カルボキシレート : tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 1 H - インダゾール - 7 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 2 0 0 0 m g , 0 . 6 3 0 m m o l ) の D M F 溶 液 ( 2 m L ) に、 N a H ( 5 0 . 5 m g , 1 . 2 6 m m o l 、 純 度 6 0 % ) を 添 加 し、 混 合 物 を 2 0 ° で 0 . 5 時 間 攪 拌 し た。 C H <sub>3</sub> I ( 1 0 7 . 3 m g , 0 . 7 5 6 m m o l ) を 添 加 し、 混 合 物 を 2 0 ° で 2 時 間 攪 拌 し、

H <sub>2</sub> O ( 5 m L ) で 希 釈 し、 E t O A c ( 3 × 5 m L ) で 抽 出 し た。 合 わ せ た 有 機 層 を 乾 燥 さ せ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、 分 取 T L C ( 石 油 エ ー テ ル / E t O A c ; 2 : 1 ) に よ っ て 精 製 し て、 tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを黄色の油状物 ( 2 1 m g , 1 0 % ) と し て 得、 tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 -

メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 2 0 m g , 5 7 % ) を 黄 色 の 油 状 物 と し て 得 た。 中 間 体 5 8 : tert - ブチル ( 2

1 2 0 m g , 5 7 % ) を 黄 色 の 油 状 物 と し て 得 た。 中 間 体 5 8 : tert - ブチル ( 2

40

50

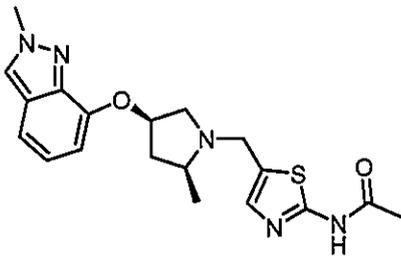
S, 4R) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.86 ( s, 1H ), 7.23 ( d, J = 8.8 Hz, 1H ), 6.96 - 7.00 ( m, 1H ), 6.53 ( d, J = 7.6 Hz, 1H ), 5.11 - 5.12 ( m, 1H ), 4.24 ( s, 3H ), 3.88 - 3.90 ( m, 1H ), 3.73 - 3.78 ( m, 1H ), 3.64 - 3.66 ( m, 1H ), 2.41 - 2.42 ( m, 1H ), 2.12 - 2.15 ( m, 1H ), 1.47 ( s, 9H ), 1.39 ( d, J = 6.4 Hz, 3H ). 及び

中間体 59 : tert - ブチル ( 2S, 4R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.90 ( s, 1H ), 7.27 ( d, J = 10.0 Hz, 1H ), 6.97 - 7.01 ( m, 1H ), 6.58 ( d, J = 8.0 Hz, 1H ), 4.99 - 5.02 ( m, 1H ), 4.08 - 4.13 ( m, 1H ), 3.76 - 3.90 ( m, 2H ), 3.70 ( s, 3H ), 2.43 - 2.50 ( m, 1H ), 2.09 - 2.12 ( m, 1H ), 1.48 ( s, 9H ), 1.35 - 1.37 ( m, 3H ).

【 0 3 1 4 】

【 化 2 3 6 】

#### 実施例 159



N - ( 5 - ( ( ( 2S, 4R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、 tert - ブチル ( 2S, 4R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 4 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 386.0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 10.85 ( br s, 1H ), 7.78 ( s, 1H ), 7.29 ( s, 1H ), 7.14 ( d, J = 8.4 Hz, 1H ), 6.86 - 6.90 ( m, 1H ), 6.39 ( d, J = 7.2 Hz, 1H ), 4.97 - 5.01 ( m, 1H ), 4.18 - 4.22 ( m, 1H ), 4.14 ( s, 3H ), 3.78 - 3.82 ( m, 1H ), 3.38 - 3.41 ( m, 1H ), 2.84 - 2.89 ( m, 2H ), 2.55 - 2.58 ( m, 1H ), 2.21 ( s, 3H ), 1.98 - 2.00 ( m, 1H ), 1.26 ( d, J = 6.0 Hz, 3H ).

【 0 3 1 5 】

#### 実施例 160

10

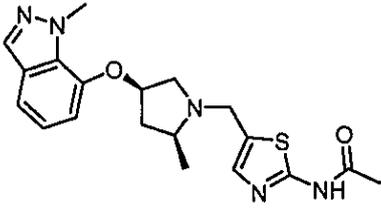
20

30

40

50

## 【化 2 3 7】

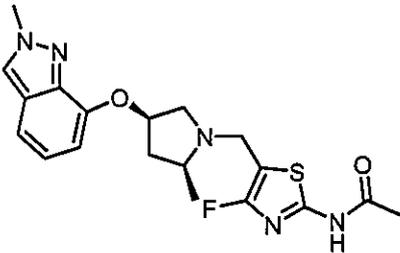


N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 4 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 386 . 1 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 7 . 96 ( s , 1 H ) , 7 . 74 ( s , 1 H ) , 7 . 35 ( d , J = 8 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 05 ( t , J = 8 . 0 Hz , 1 H ) , 6 . 78 ( d , J = 7 . 6 Hz , 1 H ) , 5 . 29 - 5 . 30 ( m , 1 H ) , 4 . 60 - 4 . 64 ( m , 1 H ) , 4 . 31 ( s , 3 H ) , 3 . 82 - 3 . 84 ( m , 3 H ) , 3 . 07 - 3 . 14 ( m , 1 H ) , 2 . 26 ( s , 3 H ) , 2 . 17 - 2 . 24 ( m , 2 H ) , 1 . 62 ( d , J = 6 . 8 Hz , 3 H ) .

## 【 0 3 1 6 】

## 【化 2 3 8】

## 実施例 161

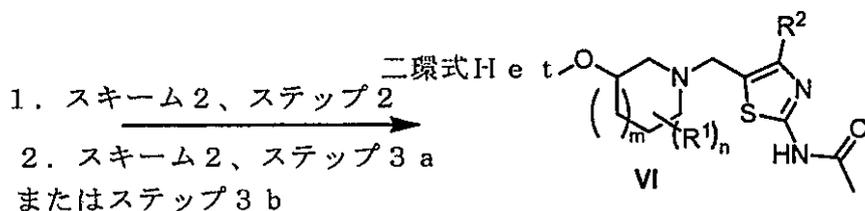
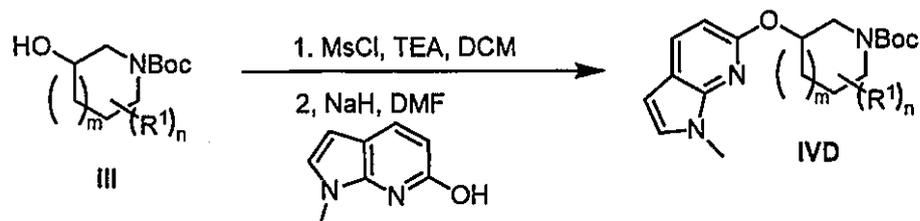


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - 2 H - インダゾール - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 4 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 404 . 1 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8 . 11 ( s , 1 H ) , 7 . 21 ( d , J = 8 . 5 Hz , 1 H ) , 6 . 96 ( t , J = 7 . 5 Hz , 1 H ) , 6 . 53 ( d , J = 7 . 5 Hz , 1 H ) , 4 . 99 - 5 . 01 ( m , 1 H ) , 4 . 18 ( s , 3 H ) , 4 . 01 - 4 . 03 ( m , 1 H ) , 3 . 60 - 3 . 63 ( m , 1 H ) , 3 . 32 - 3 . 37 ( m , 1 H ) , 2 . 64 - 2 . 81 ( m , 3 H ) , 2 . 20 ( s , 3 H ) , 1 . 85 - 1 . 88 ( m , 1 H ) , 1 . 29 ( d , J = 6 . 0 Hz , 3 H ) .

## 【 0 3 1 7 】

スキーム 5 あるいは、式 IV の化合物は、スキーム 4 に記載の化学を使用して調製し得る。

## 【化239】

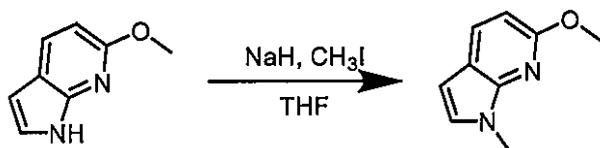


10

## 【0318】

中間体61

## 【化240】



20

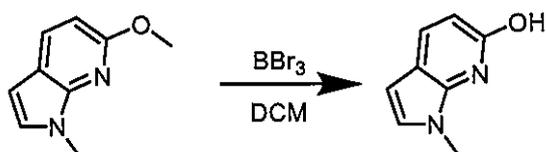
6 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン : 6 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 5 0 0 m g 、 3 . 3 7 m m o l ) の T H F 溶液 ( 1 5 m L ) に、 N a H ( 2 7 0 m g 、 6 . 7 5 m m o l 、 純度 6 0 % ) を添加し、混合物を 1 5 で 0 . 5 時間攪拌した。 C H <sub>3</sub> I ( 5 7 5 m g 、 4 . 0 5 m m o l ) を添加し、得られた混合物を 1 5 で 2 時間攪拌した。混合物を水 ( 1 0 m L ) で希釈し、 D C M ( 3 × 1 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で蒸発乾固させ、標記化合物を黄色油状物 ( 6 3 3 m g ) として得、これをさらに精製することなく使用した。 L C M S ( E S I ) : [ M + H ] = 1 6 3 . 0 ; <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 7 . 7 7 ( d , J = 8 . 5 H z , 1 H ) , 6 . 9 6 ( d , J = 3 . 0 H z , 1 H ) , 6 . 5 4 ( d , J = 8 . 5 H z , 1 H ) , 6 . 3 6 ( d , J = 3 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 0 0 ( s , 3 H ) , 3 . 8 1 ( s , 3 H ) .

30

## 【0319】

## 【化241】

中間体62



40

1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 6 - オール : 6 - メトキシ - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン ( 6 0 0 m g 、 3 . 7 0 m m o l ) の D C M 溶液 ( 1 0 m L ) に、 B B r <sub>3</sub> ( 9 2 7 m g 、 3 . 7 0 m m o l ) を添加し、混合物を 4 0 で 3 時間攪拌した。反応物を真空中で蒸発乾固させ、残渣を水 ( 1 0 m L ) で希釈し、 K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> で p H を p H 8 ~ 9 に調整した。混合物を D C M ( 3 × 1 0 m L ) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、真空中で蒸発乾固させて、標記化合物を黄色固体 ( 3 6 4 . 5 m g 、 6 6 % ) として得た。 <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , M e O H - d

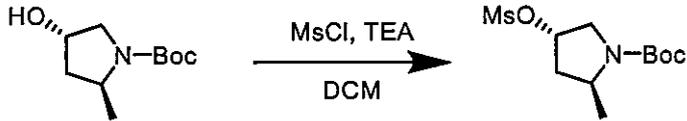
50

4) : 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).

【0320】

中間体63

【化242】



10

tert-ブチル(2S, 4S)-2-メチル-4-((メチルスルホニル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート: tert-ブチル(2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート(200mg、0.994mmol)及びTEA(201mg、1.99mmol)のDCM溶液(10mL)に、メタンスルホニルクロリド(228mg、1.99mmol)を0で添加した。添加後、混合物を18で2時間攪拌した。反応物をNaHCO<sub>3</sub>水溶液(8mL)でクエンチし、DCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発乾固させて、標記化合物を黄色油状物として得(243mg、87%)、これをさらに精製することなく使用した。

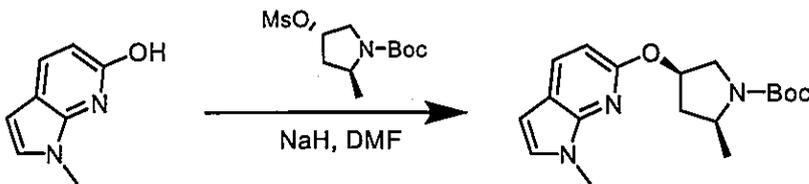
20

LCMS: ([M - Boc + H] = 163.0)。

【0321】

【化243】

中間体64



30

tert-ブチル(2S, 4R)-2-メチル-4-((1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート: 1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-オール(250mg、0.895mmol)及びNaH(71.6mg、1.79mmol、純度60%)のDMF溶液(10mL)を90で0.5時間攪拌した。これに、tert-ブチル(2S, 4S)-2-メチル-4-((メチルスルホニル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート(146mg、0.984mmol)を添加し、混合物を90で2時間攪拌した。反応物をH<sub>2</sub>O(10mL)でクエンチし、DCM(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフ(石油エーテル/EtOAc; 2:1)によって精製して、標記化合物を赤色油状物として得た(312mg)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.56 - 5.57 (m, 1H), 4.04 - 4.10 (m, 1H), 3.87 - 3.99 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.58 - 3.66 (m, 1H), 2.40 - 2.41 (m, 1H), 1.97 - 2.03 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.35 - 1.37 (m, 3H).

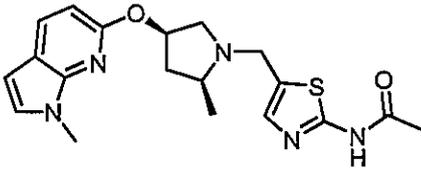
40

【0322】

50

## 【化 2 4 4】

## 実施例 1 6 2

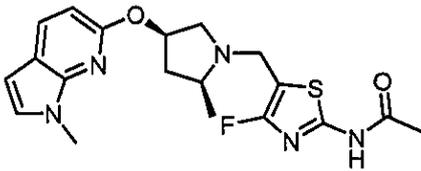


N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 6 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 6 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 5 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M + H] = 386.0 ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH - d<sub>4</sub>) : 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.38 - 5.42 (m, 1H), 4.14 - 4.17 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.57 - 3.60 (m, 1H), 3.17 - 3.19 (m, 1H), 2.74 - 2.77 (m, 1H), 2.60 - 2.66 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.69 - 1.73 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

## 【0323】

## 【化 2 4 5】

## 実施例 1 6 3



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 6 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 6 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 5 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M + H] = 404.0 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH - d<sub>4</sub>) : 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.37 - 5.41 (m, 1H), 3.97 - 4.00 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.58 - 3.62 (m, 1H), 3.20 - 3.23 (m, 1H), 2.78 - 2.82 (m, 1H), 2.61 - 2.65 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.68 - 1.72 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

## 【0324】

スキーム 6

10

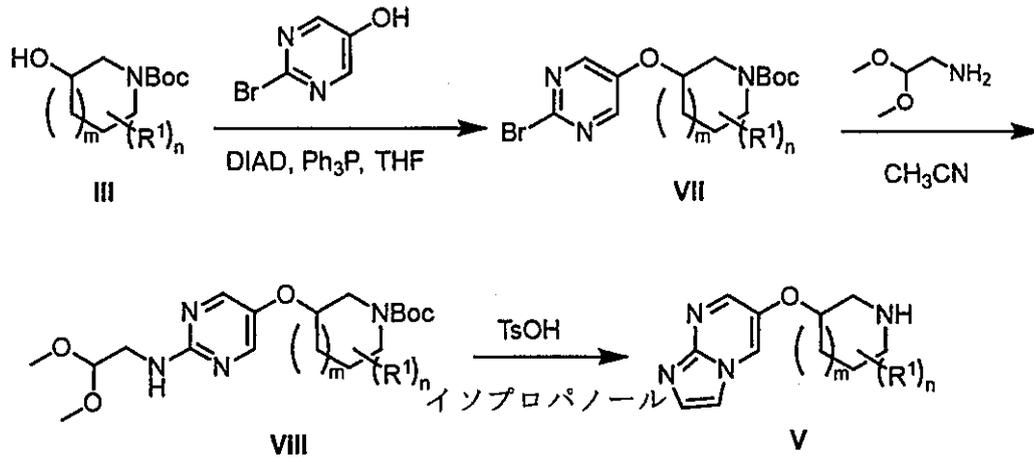
20

30

40

50

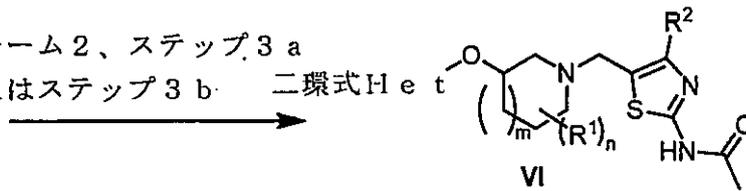
## 【化 2 4 6】



10

スキーム 2、ステップ 3 a

またはステップ 3 b

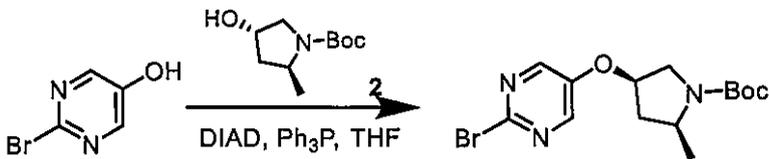


20

## 【 0 3 2 5】

## 【化 2 4 7】

中間体 6 5



tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 2 - プロモピリミジン - 5 - イル ) オキシ )  
 - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート : tert - ブチル ( 2 S , 4 S ) - 4  
 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 200 mg、  
 0 . 997 mmol ) 及び 2 - プロモピリミジン - 5 - オール ( 158 . 1 mg、0 . 9  
 03 mmol ) の THF 溶液 ( 8 mL ) に、DIAD ( 274 . 01 mg、1 . 36 mmol )  
 及び PPh<sub>3</sub> ( 284 mg、1 . 08 mmol ) を添加した。反応物を 40 °C で 1  
 6 時間攪拌した。反応物を蒸発乾固させ、残渣をカラムクロマトグラフィー  
 ( 石油エーテル / EtOAc ; 6 : 1 ) によって精製して、標記化合物を無色油状物 ( 2  
 43 mg、75% ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) :  
 8 . 22 ( s , 2 H ) , 4 . 87 - 4 . 92 ( m , 1 H ) , 3 . 97 - 4 . 1  
 1 ( m , 1 H ) , 3 . 73 - 3 . 85 ( m , 1 H ) , 3 . 55 - 3 . 70  
 ( m , 1 H ) , 2 . 35 - 2 . 45 ( m , 1 H ) , 1 . 95 ( d , J = 1  
 4 . 0 Hz , 1 H ) , 1 . 47 ( s , 9 H ) , 1 . 32 ( d , J = 6 . 5 Hz ,  
 3 H ) .

30

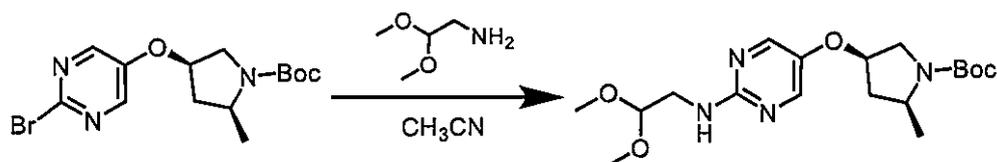
40

## 【 0 3 2 6】

50

## 【化 2 4 8】

## 中間体 6 6



tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジメトキシエチル ) アミノ )  
 ) ピリミジン - 5 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート : 2  
 , 2 - ジメトキシエタン - 1 - アミン ( 2 . 9 1 g , 2 7 . 7 m m o l ) を、tert -  
 ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 2 - ブロモピリミジン - 5 - イル ) オキシ ) - 2 - メチ  
 ルピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 5 0 m g , 0 . 4 1 9 m m o l ) の MeCN 溶  
 液 ( 2 m L ) に添加し、反応物をマイクロ波中、120 で2時間攪拌した。反応物を蒸  
 発乾固させ、残渣をカラムクロマトグラフィー ( 石油エーテル / EtOAc ; 5 : 1 ) に  
 よって精製して、標記化合物を無色油状物 ( 1 4 8 m g , 9 2 % ) として得た。<sup>1</sup>H N M  
 R ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 8 . 0 2 ( s , 2 H ) ,  
 5 . 1 0 ( t , J = 5 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 6 6 - 4 . 7 2 ( m , 1 H ) , 4 . 5 0 (   
 t , J = 5 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 9 0 - 4 . 1 0 ( m ,  
 1 H ) , 3 . 5 7 - 3 . 7 5 ( m , 2 H ) , 3 . 4 1 ( s , 6 H ) , 2 . 7  
 7 ( d d , J = 1 7 . 0 , 5 . 0 H z , 1 H ) , 2 . 2 3 - 2 . 3 2 ( m ,  
 1 H ) , 1 . 9 2 ( d , J = 1 4 . 0 H z , 1 H ) , 1 . 4 7 ( s , 9 H ) ,  
 1 . 3 4 ( d , J = 5 . 5 H z , 3 H ) .

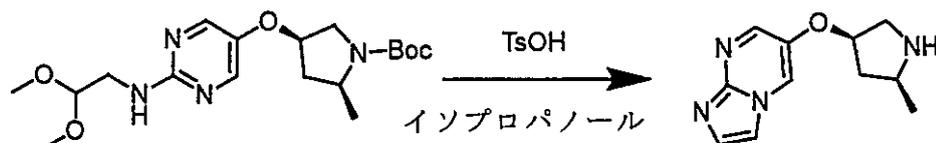
10

20

## 【0327】

## 中間体 6 7

## 【化 2 4 9】



30

6 - ( ( ( 3 R , 5 S ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ) オキシ ) イミダゾ [ 1 , 2  
 - a ] ピリミジン : tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジメト  
 キシエチル ) アミノ ) ピリミジン - 5 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カ  
 ルボキシレート ( 1 4 8 m g , 0 . 3 8 7 m m o l ) の IPA 溶液 ( 5 m L ) に、4 - メ  
 チルベンゼンスルホン酸 ( 2 0 0 m g , 1 . 1 6 m m o l ) を 2 0 で添加し、得られた  
 混合物を 1 0 0 で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残渣を分取  
 H P L C ( ( W e l c h X t i m a t e C 1 8 1 5 0 \* 2 5 m m \* 5 u m 、条件 : 水 ( 0  
 . 0 4 % N H <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O + 1 0 m M N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub> ) - A C N 、開始 B : 6 ; 終了 B : 3 6  
 、勾配時間 ( 分 ) : 1 0 , 1 0 0 % B 保持時間 ( 分 ) : 2 、流速  
 ( m l / 分 ) : 2 5 ) ) によって精製して、標記化合物を無色油状物 ( 2 4 m g , 2  
 8 % ) として得た。L C M S ( E S I ) : [ M + H ] = 2 1 8 . 9

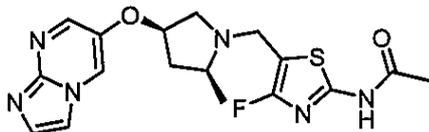
40

## 【0328】

## 実施例 1 6 4

50

## 【化250】



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 6 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、6 - ( ( ( 3 R , 5 S ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ) オキシ ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリミジン及び N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 6 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 391.0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , MeOH - d<sub>4</sub> ) : 8.47 ( d , J = 2.8 Hz , 1 H ) , 8.39 ( d , J = 2.8 Hz , 1 H ) , 7.73 ( d , J = 1.6 Hz , 1 H ) , 7.64 ( d , J = 1.6 Hz , 1 H ) , 4.75 - 4.82 ( m , 1 H ) , 4.06 ( d , J = 14.8 Hz , 1 H ) , 3.68 ( d , J = 14.4 Hz , 1 H ) , 3.27 - 3.30 ( m , 1 H ) , 2.74 - 2.79 ( m , 1 H ) , 2.62 - 2.79 ( m , 2 H ) , 2.17 ( s , 3 H ) , 1.67 - 1.76 ( m , 1 H ) , 1.29 ( d , J = 6.0 Hz , 3 H ) .

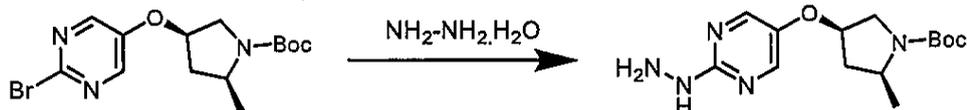
10

20

## 【0329】

中間体 68

## 【化251】



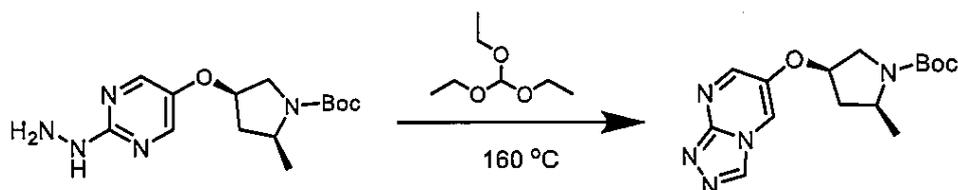
tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 2 - ヒドラジネイルピリミジン - 5 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート : ヒドラジン水和物 ( 5 mL 、 純度 85 % ) 中、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 2 - プロモピリミジン - 5 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 250 mg 、 0.698 mmol ) をマイクロ波反応器中、120 で 1 時間攪拌した。混合物をDCM ( 3 × 5 mL ) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、真空中で蒸発乾固させて、標記化合物を無色油状物 ( 120 mg 、 55 % ) として得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS (ESI) : [ M + H ] = 310.2

30

## 【0330】

## 【化252】

中間体 69



40

tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピリミジン - 6 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート : トリエトキシメタン ( 6 mL ) 中、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 2 - ヒドラジネイルピリミジン - 5 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 10

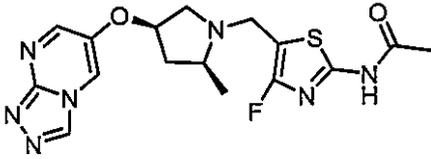
50

0 mg、0.323 mmol) を 160 で 5 時間 攪拌 した。混合物 を 真 空 中 で 蒸 発 乾 固 させ、残 渣 を 分 取 HPLC (カラム: Welch Xtimate C18 150 x 30 mm 5 μm; H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - MeCN; 25 ~ 55%) によ っ て 精 製 し て、標 記 化 合 物 を 白 色 固 体 (10 mg、9.7%) と し て 得 た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 9.01 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.97 - 5.01 (m, 1H), 4.04 - 4.09 (m, 1H), 3.78 - 3.83 (m, 1H), 3.66 - 3.70 (m, 1H), 2.46 - 2.49 (m, 1H), 2.07 - 2.11 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

【0331】

【化253】

### 実施例 165



N - (5 - ((2S, 4R) - 4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリミジン - 6 - イルオキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル) アセトアミド: 標 記 化 合 物 を、tert - ブチル (2S, 4R) - 4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリミジン - 6 - イルオキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート 及 び N - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミド から、スキーム 6 の 方 法 と 同 様 の 方 法 で 調 製 した。LCMS (ESI) : [M + H] = 392.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 8.83 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 5.17 - 5.19 (m, 1H), 4.01 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.25 - 3.29 (m, 1H), 2.65 - 2.73 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.67 - 1.90 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

【0332】

スキーム 7

10

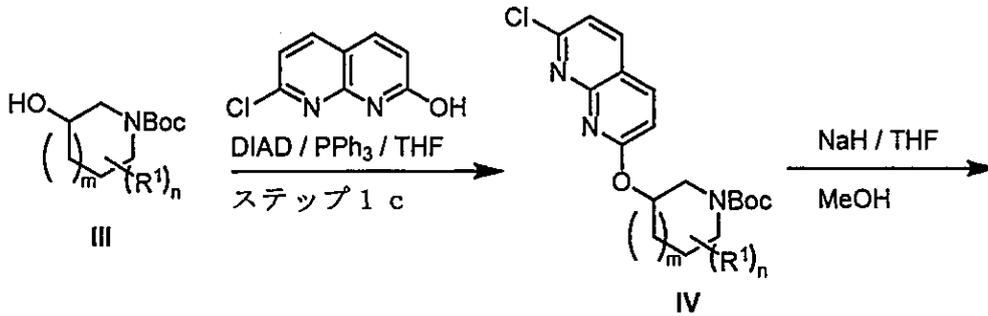
20

30

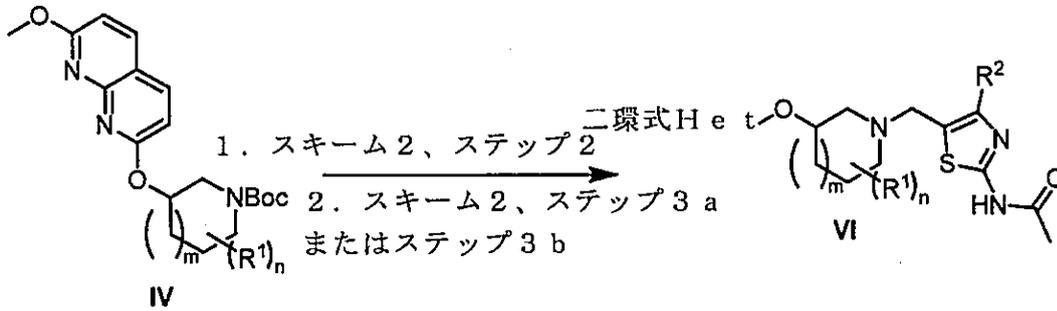
40

50

## 【化 2 5 4】



10

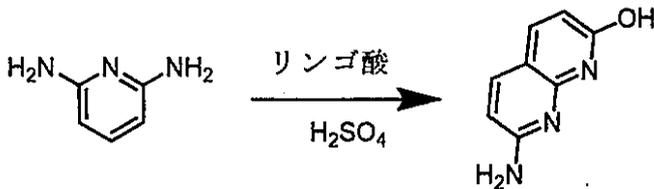


20

## 【 0 3 3 3】

中間体 7 0

## 【化 2 5 5】



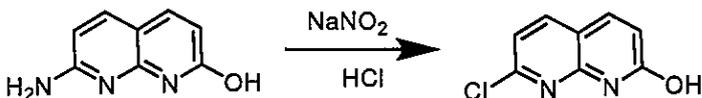
7 - アミノ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - オール : 2 , 6 - ジアミノピリジン ( 1 . 0 g 、 9 . 1 6 m m o l ) 及びリンゴ酸 ( 1 . 3 5 g 、 1 0 . 0 8 m m o l ) の混合物に硫酸 ( 6 m L ) を 0 で滴下し、混合物を 1 2 0 で 1 2 時間攪拌した。混合物を水 ( 2 0 m L ) に滴下し、NH<sub>4</sub>OH で pH 7 ~ 8 に調整し、固体を濾過によって回収して、標記化合物を淡黄色固体 ( 1 . 4 5 g 、 9 8 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d<sub>6</sub> ) : 1 1 . 7 2 ( b r s , 1 H ) , 7 . 6 4 ( d , J = 9 . 6 H z , 2 H ) , 6 . 8 8 ( s , 2 H ) , 6 . 3 3 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 1 0 ( d , J = 9 . 2 H z , 1 H ) .

30

## 【 0 3 3 4】

中間体 7 1

## 【化 2 5 6】



7 - クロロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - オール : 水 ( 1 m L ) 中の亜硝酸ナトリウム ( 3 8 9 . 3 m g 、 5 . 6 4 m m o l ) を、HCl ( 5 m L ) 中の 7 - アミノ - 1 , 8 - ナフチリジン - 2 - オール ( 7 0 0 . 0 m g 、 4 . 3 4 m m o l ) の混合物に 0 で滴下し、混合物をこの温度で 1 時間攪拌した。混合物を KOH ( 水溶液 ) で pH 6 ~ 7 に調整し、DCM ( 3 x 2 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、蒸発乾固させて、標記化合物を黄色固体 ( 1 2 0 m g 、 1 5 % ) として得た。

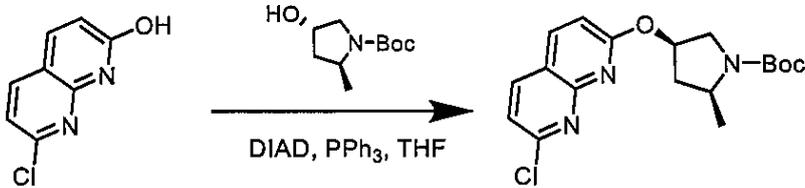
50

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.37 (brs, 1H), 8.16 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H).

【0335】

【化257】

中間体72



10

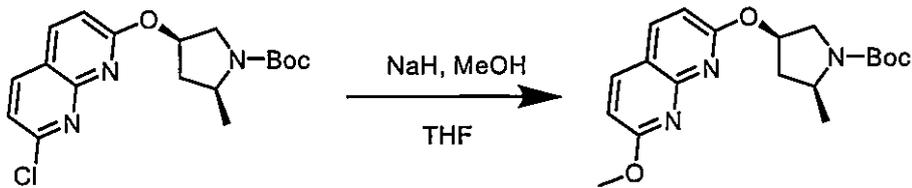
tert-ブチル(2S,4R)-4-((7-クロロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート: DIAD(241.1 mg、1.19 mmol)を、THF(5 mL)中の7-クロロ-1,8-ナフチリジン-2-オール(107.7 mg、0.596 mmol)、tert-ブチル(2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート(120 mg、0.596 mmol)及びPPh<sub>3</sub>(312.8 mg、1.19 mmol)の混合物に添加し、混合物を20℃で10時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc; 3:1)によって精製して、標記化合物を白色固体(180 mg)として得た。LCMS(ESI): [M+H] = 364.1

20

【0336】

【化258】

中間体73



30

tert-ブチル(2S,4R)-4-((7-メトキシ-1,8-ナフチリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート: NaH(59.4 mg、1.48 mmol、純度60%)を、THF(15 mL)中のtert-ブチル(2S,4R)-4-((7-クロロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート(180.0 mg、0.495 mmol)及びMeOH(47.6 mg、1.48 mmol)の混合物に添加し、混合物を50℃で0.5時間攪拌した。混合物をNH<sub>4</sub>Cl(飽和、5 mL)でクエンチし、EtOAc(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で蒸発乾固させ、残渣を分取TLC(石油エーテル/EtOAc; 2:1)によって精製して、標記化合物を白色固体として得た(99 mg、55%)。LCMS(ESI): [M+H] = 360.1;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.90 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.79 - 6.84 (m, 2H), 5.98 - 6.01 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.98 - 4.03 (m, 1H), 3.78 - 3.88 (m, 1H), 3.57 - 3.64 (m, 1H), 2.44 - 2.46 (m, 1H), 1.96 - 2.01 (m,

40

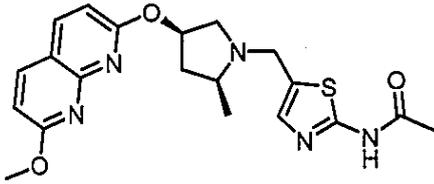
50

1 H), 1.47 (s, 9 H), 1.35 - 1.38 (m, 3 H).

【0337】

【化259】

実施例166



10

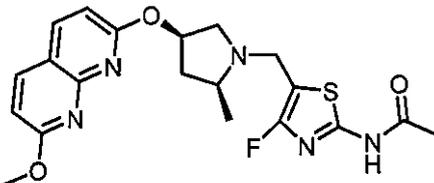
N-(5-((2S,4R)-4-((7-methoxy-1,8-naphthyridin-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、tert-ブチル(2S,4R)-4-((7-methoxy-1,8-naphthyridin-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-carboxylate及びN-(5-holmilchiazol-2-yl)acetamideから、スキーム7の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 414.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 5.57 - 5.61 (m, 1 H), 4.14 - 4.18 (m, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.57 - 3.60 (m, 1 H), 3.17 - 3.19 (m, 1 H), 2.59 - 2.77 (m, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.70 - 1.74 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3 H).

20

【0338】

【化260】

実施例167



30

N-(4-fluoro-5-((2S,4R)-4-((7-methoxy-1,8-naphthyridin-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、tert-ブチル(2S,4R)-4-((7-methoxy-1,8-naphthyridin-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-carboxylate及びN-(4-fluoro-5-holmilchiazol-2-yl)acetamideから、スキーム7の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 432.0; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 5.58 - 5.61 (m, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 3.98 - 4.01 (m, 1 H), 3.59 - 3.62 (m, 1 H), 3.20 - 3.23 (m, 1 H), 2.60 - 2.81 (m, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 1.68 - 1.72 (m, 1 H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3 H).

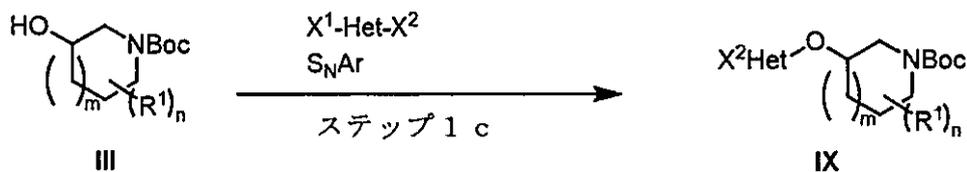
40

【0339】

スキーム8

50

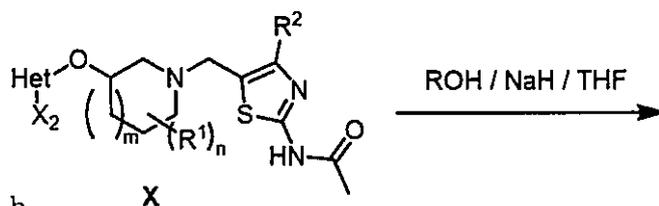
## 【化 2 6 1】



1. スキーム 2、ステップ 2

2. スキーム 2、ステップ 3 a

またはスキーム 2、ステップ 3 b



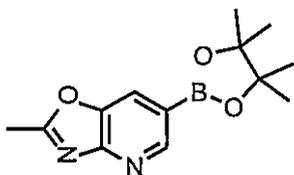
10

20

## 【 0 3 4 0 】

中間体 7 4

## 【化 2 6 2】



2 - メチル - 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) オキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン : ジオキサン ( 1 5 m L ) 中の 6 - ブロモ - 2 - メチル - オキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ( 1 . 0 g 、 4 . 7 m m o l ) 及び K O A c ( 9 2 1 m g 、 9 . 4 m m o l ) 、 P d ( d p p f ) C l <sub>2</sub> D C M ( 7 7 m g 、 9 4 u m o l ) 及び 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 2 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 1 . 7 9 g 、 7 . 0 m m o l ) の混合物を窒素で再び満たした。反応物を 1 0 0 で 2 時間加熱した。E t O A c で希釈し、混合物を短いシリカゲルプラグを通して濾過した。濾液を濃縮して、粗製の標記化合物 ( 2 . 6 g ) を褐色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS ( E S I ) : [ M + H ] 2 6 1 ; <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C H L O R O F O R M - d ) 8 . 8 9 ( d , J = 1 . 2 5 H z , 1 H ) , 8 . 1 2 ( d , J = 1 . 2 5 H z , 1 H ) , 2 . 7 3 ( s , 3 H ) , 1 . 3 8 ( s , 1 2 H ) .

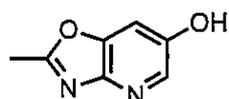
30

40

## 【 0 3 4 1 】

中間体 7 5

## 【化 2 6 3】



2 - メチルオキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - オール : 2 - メチル - 6 - ( 4 , 4

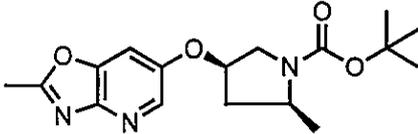
50

, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) オキサゾロ [ 4, 5 - b ] ピリジン ( 1.0 g、3.8 mmol ) の THF 溶液 ( 10 mL ) に、過酸化水素 ( 30 % 水溶液、1.0 mL ) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。全ての溶媒を除去し、残渣をエーテルで希釈し、形成された沈殿物を濾過し、乾燥させて、標記化合物 ( 448 mg、収率 78 % ) を黄褐色固体として得た。LCMS (ESI) : [ M + H ] 151 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, メタノール - d<sub>4</sub> ) 8.03 ( d, J = 2.2 Hz, 1 H ), 7.40 ( d, J = 2.51 Hz, 1 H ), 2.63 ( s, 3 H ) .

【 0342 】

中間体 76

【 化 264 】



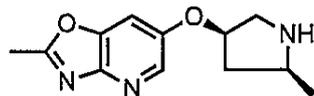
tert - ブチル ( 2 S, 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチルオキサゾロ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート : トリフェニルホスフィン ( 350 mg、1.33 mmol ) の THF 溶液 ( 6.0 mL ) に、DIAD ( 1.33 mmol、262  $\mu$ L ) を滴下した。淡黄色の沈殿物が 5 分後に形成された。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。tert - ブチル ( 2 S, 4 S ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 223 mg、1.11 mmol ) の THF 溶液 ( 2.0 mL ) を反応物に滴下し、続いて THF ( 2.0 mL ) 中の 2 - メチルオキサゾロ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 6 - オール ( 200 mg、1.33 mmol ) の混合物を滴下した。次いで、反応物を 40 °C で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 0 ~ 60 % EtOAc - EtOH 3 : 1、ヘプタン中 2 % NH<sub>4</sub>OH ) によって精製して、標記化合物 ( 252 mg、収率 68 % ) を得た。LCMS (ESI) : [ M + H ] 334 ; <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, メタノール - d<sub>4</sub> ) 8.17 ( d, J = 2.51 Hz, 1 H ), 7.73 ( d, J = 2.51 Hz, 1 H ), 5.05 - 5.1

3 ( m, 1 H ), 3.99 - 4.08 ( m, 1 H ), 3.78 ( dd, J = 5.02, 12.55 Hz, 1 H ), 3.57 - 3.66 ( m, 1 H ), 2.67 ( s, 3 H ), 2.44 ( brs, 1 H ), 1.94 - 2.02 ( m, 1 H ), 1.48 ( s, 9 H ), 1.35 ( d, J = 6.27 Hz, 3 H ) .

【 0343 】

中間体 77

【 化 265 】



2 - メチル - 6 - ( ( ( 3 R, 5 S ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ) オキシ ) オキサゾロ [ 4, 5 - b ] ピリジン : tert - ブチル ( 2 S, 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチルオキサゾロ [ 4, 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ) オキシ - ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 150 mg、450  $\mu$ mol ) の DCM 溶液 ( 4.0 mL ) に、TFA ( 344  $\mu$ L、4.50 mmol ) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。全ての溶媒を除去し、標記化合物 ( 278 mg ) を無色の油状物として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。LCMS (ESI) : [ M + H ] 234 .

【 0344 】

10

20

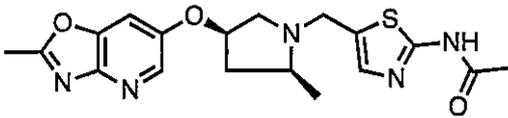
30

40

50

## 実施例 168

## 【化 266】

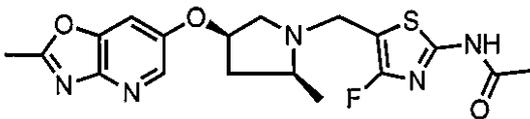


N - ( 5 - ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチルオキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : アセトニトリル ( 1 . 0 0 m L ) 及び DMF ( 2 0 0 u L ) 中の 2 - 10  
 メチル - 6 - [ ( 3 R , 5 S ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ] オキシ - オキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ( 5 0 m g 、 1 0 8 . 4 u m o l 、 T F A 塩 ) 及び N  
 - [ 5 - ( クロロメチル ) チアゾール - 2 - イル ] アセトアミド ( 4 1 . 3 m g 、 2 1 6 . 8 u m o l ) の混合物に、Hunigs 塩基 ( 1 1 4 u L 6 5 0 u m o l ) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。EtOAc で希釈し、水 ( 3 x ) 、次いでブラインで洗淨した。次いで、有機層を分離し、乾燥させ、濃縮した。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィ ( 溶媒 A : EtOAc 、溶媒 B : 0 ~ 6 0 % EtOAc - EtOH 3 : 1 、 2 % NH<sub>4</sub>OH ) によって精製して、標記化合物を白色粉末 ( 2 9 m g 、収率 6 9 % ) として得た。LCMS (ESI) : [ M + H ] 3 8 8 ; <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , メタノール - d<sub>4</sub> ) 8 . 1 2 ( d , J = 2 . 5 1 H z , 1 H ) , 7 . 20  
 6 2 ( d , J = 2 . 5 1 H z , 1 H ) , 7 . 3 2 ( s , 1 H ) , 4 . 9 1 ( b r d , J = 8 . 5 3 H z , 1 H ) , 4 . 2 4 ( b r d , J = 1 3 . 5 5 H z , 1 H ) , 3 . 6 8 ( b r s , 1 H ) , 3 . 1 8 - 3 . 2 9 ( m , 1 H ) , 2 . 6 7 - 2 . 8 4 ( m , 2 H ) , 2 . 6 5 ( s , 3 H ) , 2 . 1 9 ( s , 3 H ) , 1 . 7 2 ( b r t , J = 9 . 7 9 H z , 1 H ) , 1 . 3 0 ( d , J = 5 . 7 7 H z , 4 H ) .

## 【 0 3 4 5 】

## 実施例 169

## 【化 267】



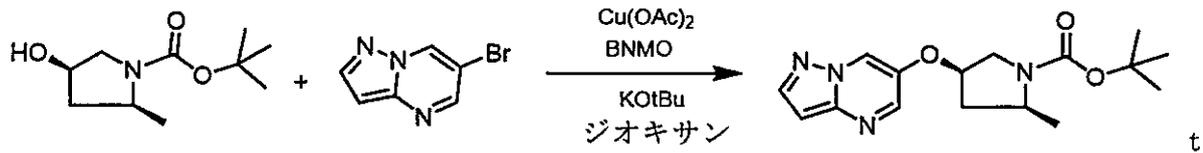
N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチルオキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 6 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 2 - メチル - 6 - [ ( 3 R , 5 S ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ] オキシ - オキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン ( 8 0 m g 、 1 3 9 u m o l 、 T F A 塩 ) の EtOAc 溶液 ( 2 . 0 m L ) に、Hunigs 塩基 ( 4 8 . 5 7 u L 、 2 7 8 . 1 0 u m o l ) を添加した。5 分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 8 8 m g 、 4 1 7 u m o l ) を添加し、続いて N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミル - チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド ( 5 2 m g 、 2 7 8 u m o l ) を添加した。反応物を 6 0 で 2 時間加熱した。冷却し、反応混合物を NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗淨し、有機層を分離し、乾燥させ、濃縮した。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィ ( 0 - 8 0 % EtOAc - EtOH 3 : 1 、ヘプタン中 2 % NH<sub>4</sub>OH ) によって精製して、標記化合物を白色粉末 ( 1 1 m g 、収率 2 0 % ) として得た。LCMS (ESI) : [ M + H ] 4 0 6 ; <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , メタノール - d<sub>4</sub> ) 8 . 1 2 ( d , J = 2 . 5 1 H z , 1 H ) , 7 . 6 1 ( d , J = 2 . 5 1 H z , 1 H ) , 4 . 8 7 - 4 . 9 2 ( m , 1 H ) , 4 . 0 2 ( d , J = 1 4 . 5 6 H z , 1 H ) , 3 . 6 3 ( d , J = 1 4 . 5 6 H z , 1 H ) , 40  
 50

3.23 (d, J = 11.04 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 5.90, 11.17 Hz, 1H), 2.63 - 2.66 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.61 - 1.73 (m, 1H), 1.18 - 1.37 (m, 4H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) -78.50 (s, 1F, TFA), -119.01 (s, 1F).

【0346】

中間体78

【化268】



10

tert-ブチル(2S, 4R)-2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート:ジオキサン(20 mL)中のtert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート(3 g、15 mmol)、6-プロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(983 mg、5 mmol)、KOtBu(836 mg、7.5 mmol)、N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-ビス(ナフタレン-1-イルメチル)オキサリアミド(BNMO)(183 mg、497 μmol)及びCu(OAc)<sub>2</sub>(45 mg、248 μmol)の混合物にN<sub>2</sub>をスパージした。反応物を90℃で一晩加熱した。反応物を希釈し(EtOAc)、洗浄した(NaHCO<sub>3</sub>(飽和))。有機層を真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルカラム(ヘプタンから3:1 EtOAc:EtOH)のカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物(109 mg)を得た。LCMS(ESI): [M

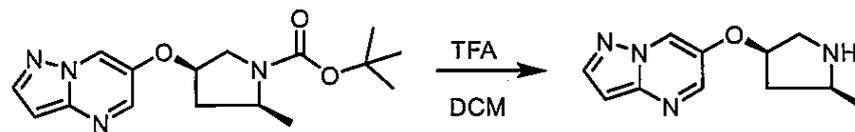
20

+ H] 319

【0347】

中間体79

【化269】



30

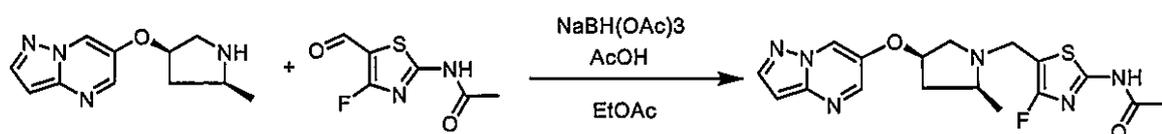
6-( ((3R, 5S)-5-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン: tert-ブチル(2S, 4R)-2-メチル-4-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イルオキシ-ピロリジン-1-カルボキシレート(109 mg、342 μmol)、TFA(6.5 mmol、500 μL)及びDCM(500 μL)の溶液を室温で攪拌した。3時間後、溶媒を除去して、標記化合物を得た。LCMS(ESI): [M + H] 219。

40

【0348】

実施例170

【化270】



N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-

50

イル)アセトアミド: N-(4-フルオロ-5-ホルミル-チアゾール-2-イル)アセトアミド(15.5mg、82.5 $\mu$ mol)を、EtOAc(3mL)中の6-[(3R,5S)-5-メチルピロリジン-3-イル]オキシピラゾロ[1,5-a]ピリミジン(15mg、69 $\mu$ mol)、酢酸(4 $\mu$ L)、及びNaBH(OAc)3(44mg、206 $\mu$ mol)の混合物に添加した。混合物を3時間加熱した(40)。反応物を抽出した(1NHCL)。合わせた水層を50%のNaOHで中和した。生成物をDCMで抽出し、有機層を蒸発させた。生成物を分取HPLC0.1%TFAによって精製し、標記化合物(12mg)を得た。LCMS(ESI):[M+H]391; <sup>1</sup>HNMR(500MHz,メタノール-d<sub>4</sub>) 8.68(d, J=7.48Hz,1H), 8.00(d, J=2.29Hz,1H), 6.50(d, J=7.48Hz,1H), 6.37(dd, J=0.69, 2.21Hz,1H), 5.67-5.73(m,1H), 4.70(brd, J=14.80Hz,1H), 4.48(d, J=14.80Hz,1H), 3.86(brd, J=12.66Hz,1H), 3.68-3.80(m, 2H), 3.00(td, J=7.61, 14.84Hz,1H), 2.21(s,3H), 2.00-2.13(m,1H), 1.57(d, J=6.56Hz,3H)。

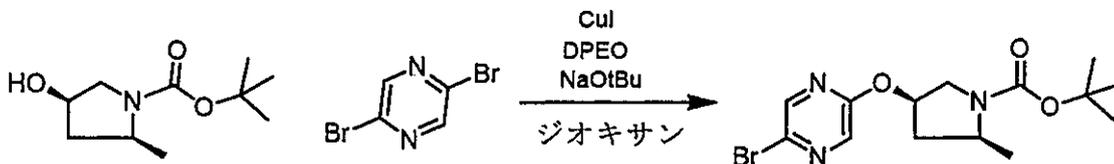
10

【0349】

中間体80

【化271】

20



(2S,4R)-4-((5-プロモピラジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸:ジオキサソル(5mL)を、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート(1g、5mmol)、2,5-ジプロモピラジン(1.2g、5mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(573mg、5.96mmol)、N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-ジフェネチルオキサリルアミド(DPEO)(147mg、497 $\mu$ mol)、CuI(96mg、497 $\mu$ mol)及び活性化3AMS(500mg)を含むバイアルに添加した。混合物にN<sub>2</sub>を10分間スパーズした後、反応物を一晩加熱(90)した。反応物を希釈し(EtOAc)、濾過した。有機層を真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルカラム(ヘプタンから3:1EtOAc:EtOH)のカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物(700mg、39%)を得た。LCMS(ESI):[M-tBu]304。

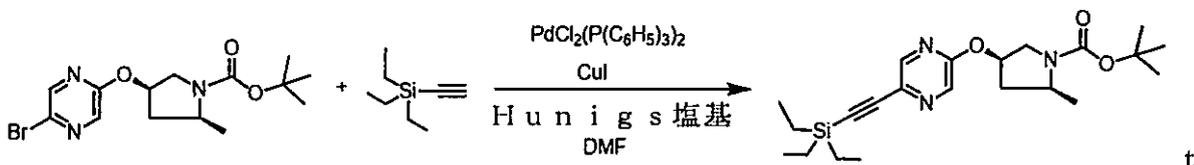
30

【0350】

中間体81

【化272】

40



tert-ブチル(2S,4R)-2-メチル-4-((5-((トリエチルシリル)エチニル)ピラジン-2-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート:DMF(8.8mL)を、tert-ブチル(2S,4R)-4-((5-プロモピラジン-2-

50

イル) オキシ - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 6 g 、 4 . 4 m m o l ) 、 C u I ( 8 4 m g 、 4 4 1  $\mu$  m o l ) 及びトランス - ジクロロビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 1 5 5 m g 、 2 2 1  $\mu$  m o l ) を含有する丸底フラスコに添加した。反応物に N<sub>2</sub> を 1 5 分間スパージし、トリエチル ( エチニル ) シラン ( 5 . 3 m m o l 、 9 5 2  $\mu$  L ) 及び H u n i g s 塩基 ( 5 . 3 m m o l 、 9 2 4  $\mu$  L ) を反応物に添加した。反応物に N<sub>2</sub> をさらに 1 0 分間スパージし、次いで、反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を希釈し ( E t O A c ) 、洗浄し ( 水、次いでブライン ) 、有機層を乾燥させた ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) 。有機層を真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィー ( ヘプタンから E t O A c ) によって精製して、標記化合物 ( 1 . 2 9 m g 、 7 0 % ) を褐色油状物として得た。LCMS ( E S I ) : [ M + H ] 4 1 8 。<sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , C H L O R O F O R M - d ) 8 . 2 4 ( s , 1 H ) , 8 . 1 7 ( s , 1 H ) , 5 . 4 7 - 5 . 5 4 ( m , 1 H ) , 3 . 9 8 - 4 . 1 7 ( m , 1 H ) , 3 . 8 1 ( b r s , 1 H ) , 3 . 5 8 ( b r s , 1 H ) , 2 . 3 6 - 2 . 4 9 ( m , 1 H ) , 1 . 9 4 ( b r d , J = 1 4 . 0 4 H z , 1 H ) , 1 . 4 9 ( s , 9 H ) , 1 . 3 6 ( b r d , J = 5 . 1 9 H z , 3 H ) , 1 . 0 1 - 1 . 1 2 ( m , 9 H ) , 0 . 7 3 ( q , J = 7 . 8 8 H z , 6 H ) .

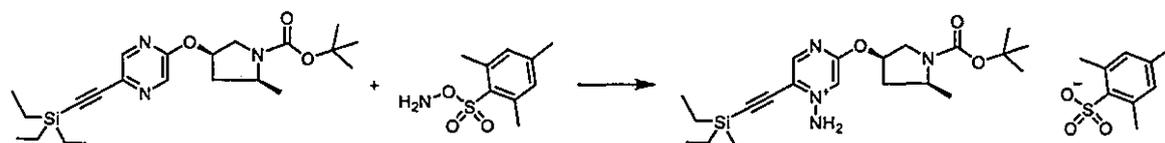
10

【 0 3 5 1 】

中間体 8 2

【 化 2 7 3 】

20



1 - アミノ - 5 - ( ( ( 3 R , 5 S ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ) オキシ ) - 2 - ( ( トリエチルシリル ) エチニル ) ピラジン - 1 - イウム 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホネート : tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - [ 5 - ( 2 - トリエチルシリルエチニル ) ピラジン - 2 - イル ] オキシ - ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 . 2 9 g 、 3 . 1 m m o l ) の D C M 溶液 ( 3 m L ) を、アミノ 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホネート ( 1 . 1 3 g 、 5 . 3 m m o l ) の D C M 溶液 ( 5 . 2 5 m L ) に滴下した。反応物を室温で一晩攪拌した後、溶媒を真空中で除去した。固体を M T B E に懸濁し、超音波処理した。得られた固体を濾過し、真空下 6 0 ° C で乾燥させた。LCMS ( E S I ) :

30

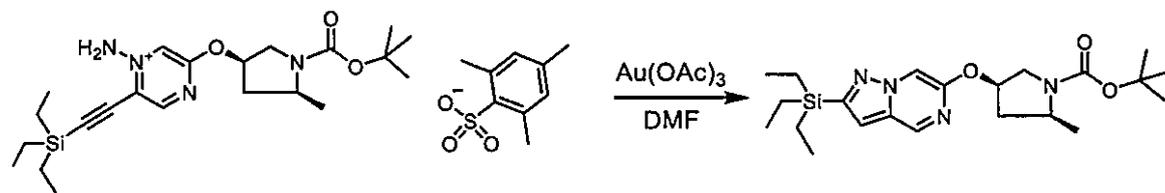
[ M ] 4 3 3 .

【 0 3 5 2 】

【 化 2 7 4 】

中間体 8 3

40



tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - ( トリエチルシリル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート : DMF ( 1 0 m L ) 中の 1 - アミノ - 5 - ( ( ( ( 3 R , 5 S ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ) オキシ ) - 2 - ( ( トリエチルシ

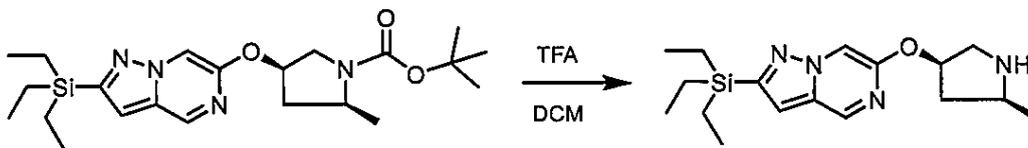
50

リル)エチニル)ピラジン - 1 - イウム 2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホネート (1.30 g) 及び Au(OAc)<sub>3</sub> (56 mg、150 μmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を希釈し (EtOAc)、洗浄した (水)。有機層を真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィー (ヘプタンから EtOAc) によって精製して、標記化合物を透明な油状物 (361 mg、28%) として得た。LCMS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> 433。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d) 8.76 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.07 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.39 (br t, J = 5.34 Hz, 1H), 3.94 - 4.18 (m, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.65 (br s, 1H), 2.37 (br s, 1H), 1.97 (br d, J = 13.43 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.39 (br d, J = 4.88 Hz, 3H), 0.99 - 1.08 (m, 9H), 0.83 - 0.94 (m, 6H)。

【0353】

【化275】

中間体 84

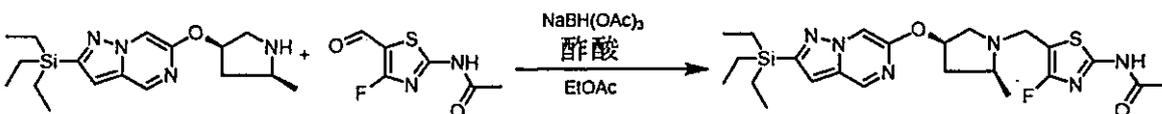


6 - ( ( ( (3R, 5S) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 - (トリエチルシリル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン: TFA (1.00 mL) を、tert-ブチル (2S, 4R) - 2 - メチル - 4 - (2 - トリエチルシリルピラゾロ[1,5-a]ピラジン - 6 - イル) オキシ - ピロリジン - 1 - カルボキシレート (361 mg、834 μmol) の DCM 溶液 (1 mL) に添加した。3 時間後、溶媒を除去して、標記化合物を得た。LCMS (ESI): [M+1]<sup>+</sup> 333。

【0354】

中間体 85

【化276】



N - (4 - フルオロ - 5 - ( ( (2S, 4R) - 2 - メチル - 4 - ( (2 - (トリエチルシリル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン - 6 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド: N - (4 - フルオロ - 5 - ホルミル - チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (157 mg、834 μmol) を、EtOAc (3 mL) 中のトリエチル - [6 - [ (3R, 5S) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル] オキシピラゾロ[1,5-a]ピラジン - 2 - イル] シラン (277 mg、834 μmol)、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (530 mg、2.5 mmol)、酢酸 (48 μL) の混合物に添加した。混合物を一晩攪拌した。生成物を 1N の HCl で抽出した。酸層を 50% の NaOH で中和し、抽出し (DCM)、次いで、有機層を蒸発させて、標記化合物が得られた。LCMS (ESI): [M+1]<sup>+</sup> 505。

【0355】

実施例 171

10

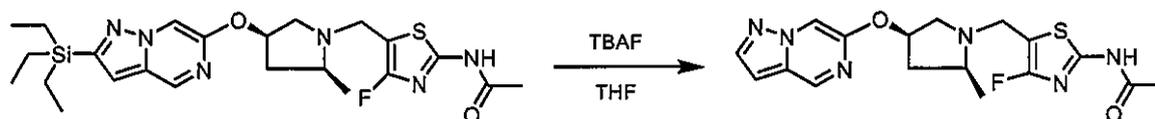
20

30

40

50

## 【化 2 7 7】



N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 粗 N - [ 4 - フルオロ - 5 - [ [ ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( 2 - トリエチルシリルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) オキシ - ピロリジン - 1 - イル ] メチル ] チアゾール - 2 - イル ] アセトアミド ( 4 2 0 . 9 1 m g , 8 3 4 . 0 0 u m o l ) 及び 1 M の T B A F の T H F 溶液 ( 1 M , 4 . 1 7 m L ) を 9 0 ° で加熱した。2 時間後、溶媒を除去した。残渣を 1 N の H C l に溶解し、エーテルで洗浄した。水層を 5 0 % の N a O H で中和し、E t O A c で抽出した。有機層を真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルカラム (ヘプタンから 3 : 1 E t O A c : E t O H 2 % N H 4 O H ) でのカラムクロマトグラフィーによって精製した。次いで、残渣を H P L C 5 % 2 0 % ( 0 . 1 % T F A ) によって再精製して、標記化合物 ( 6 0 m g ) を T F A 塩として得た。LCMS (ESI) : [ M + 1 ] 3 9

10

1 . <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , メタノール - d 4 ) 8 . 8 9 ( d , J = 1 . 3 7 H z , 1 H ) , 8 . 2 5 ( d , J = 0 . 9 2 H z , 1 H ) , 7 . 9 5 - 8 . 0 2 ( m , 1 H ) , 6 . 9 0 - 6 . 9 6 ( m , 1 H ) , 5 . 5 4 - 5 . 6 1 ( m , 1 H ) , 4 . 7 1 ( b r d , J = 1 4 . 8 0 H z , 1 H ) , 4 . 4 9 ( d , J = 1 4 . 8 0 H z , 1 H ) , 3 . 8 7 ( b r d , J = 1 2 . 6 6 H z , 1 H ) , 3 . 7 7 ( b r d , J = 6 . 7 1 H z , 1 H ) , 3 . 6 6 ( b r d , J = 7 . 7 8 H z , 1 H ) , 2 . 8 7 - 2 . 9 9 ( m , 1 H ) , 2 . 2 1 ( s , 3 H ) , 2 . 0 2 - 2 . 1 4 ( m , 1 H ) , 1 . 5 8 ( d , J = 6 . 7 1 H z , 3 H ) . <sup>19</sup> F N M R ( 4 7 1 M H z , メタノール - d 4 ) - 1 1 0 . 8 7 ( s , 1 F )

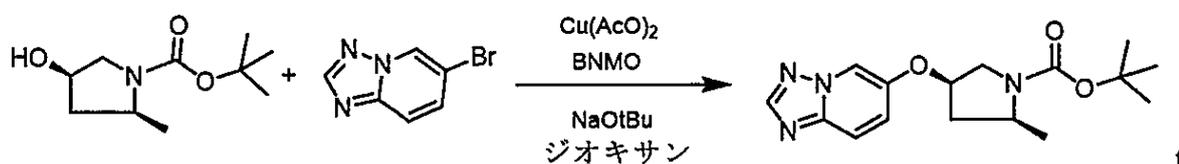
20

## 【 0 3 5 6】

中間体 8 6

30

## 【化 2 7 8】



t

t e r t - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 6 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート : ジオキサン ( 3 m L ) 中の t e r t - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 3 0 0 m g , 1 . 5 m m o l ) 、 6 - ブロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン ( 9 8 . 3 5 m g , 4 9 6 . 6 7 u m o l ) 、 N 1 , N 2 - ビス ( ナフタレン - 1 - イルメチル ) オキサリアミド ( B N M O ) ( 1 8 m g , 5 0 u m o l ) 、 ジアセトキシ銅 ( 4 . 5 m g , 2 4 . 8 3 u m o l ) 、 ナトリウム t e r t - ブトキシド ( 7 1 . 6 2 m g , 7 4 5 . 0 0 u m o l ) 、 及び 3 分子篩の混合物に N 2 をスパージした。混合物を 9 0 ° で一晩加熱した。反応物を E t O A c で希釈し、濾過した。有機層を真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルカラム (ヘプタンから 3 : 1 E t O A c : E t O H ) のカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物 ( 3 1 m g ) を得た。LCMS (ESI) : [ M + 1 ]

40

3 1 9 ; <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , C H L O R O F O R M - d ) 8 . 2 5 -

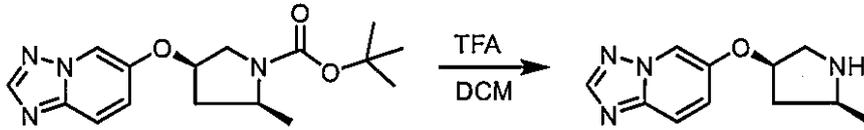
50

8.36 (m, 1H), 8.14 (brs, 1H), 7.64 - 7.76 (m, 1H), 7.29 (brs, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.62 - 3.91 (m, 2H), 2.40 (brs, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.42 - 1.56 (m, 9H), 1.20 - 1.33 (m, 6H)

【0357】

中間体 87

【化279】



10

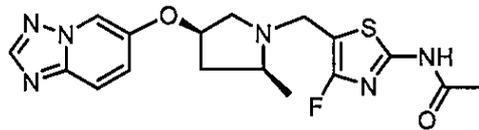
6 - ( ( ( ( 3 R , 5 S ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ) オキシ ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン : TFA ( 200 uL ) を、tert - ブチル ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 6 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 31 mg、97 umol ) の DCM 溶液 ( 200 uL ) に添加した。2 時間後、溶媒を除去して、標記化合物を得た。LCMS (ESI) : [ M + 1 ] 219。

【0358】

20

実施例 172

【化280】



N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 6 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : N - ( 4 - フルオロ - 5 - ホルミル - チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド ( 21.90 mg、116.40 umol ) を、EtOAc ( 3.81 g、43.25 mmol、4.23 mL ) 中の 6 - [ ( 3 R , 5 S ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ] オキシ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン ( 21.17 mg、97.00 umol ) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 61.67 mg、291.00 umol ) の混合物に添加した。混合物を一晩攪拌した。1 N の HCl を添加し、20 分間攪拌した。HCl を 50 % の NaOH で中和し、EtOAc で抽出した。有機層を真空中で蒸発乾固させ、残渣を HPLC ( 10 100 ( 2 % NH4OH ) ) によって精製して、標記化合物を 8 mg の透明な固体として得た。LCMS (ESI) : [ M + H ] 391 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CHLOROFORM - d ) 10.76 ( brs , 1 H ) , 8.28 ( s , 1 H ) , 8.04 ( d , J = 2.14 Hz , 1 H ) , 7.66 ( d , J = 9.77 Hz , 1 H ) , 7.32 ( dd , J = 2.29 , 9.61 Hz , 1 H ) , 4.58 - 4.67 ( m , 1 H ) , 4.02 ( d , J = 14.65 Hz , 1 H ) , 3.67 ( d , J = 14.65 Hz , 1 H ) , 3.30 ( d , J = 10.83 Hz , 1 H ) , 2.66 ( dd , J = 5.87 , 10.91 Hz , 1 H ) , 2.53 - 2.63 ( m , 2 H ) , 2.33 ( s , 3 H ) , 1.71 - 1.83 ( m , 1 H ) , 1.27 - 1.31 ( m , 3 H ) . <sup>19</sup>F NMR ( 471 MHz , CHLOROFORM - d ) - 116.07 ( brs , 1 F ) .

30

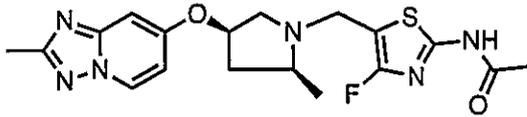
40

【0359】

実施例 173

50

## 【化 2 8 1】

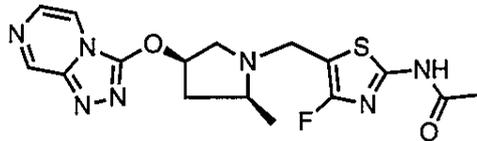


N - ( 4 - フルオロ - 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジン - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、7 - プロモ - 2 - メチル - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリジンから、実施例 1 7 2 と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 405。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) 11.79 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.52 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.38 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 2.57, 7.52 Hz, 1H), 4.67 - 4.75 (m, 1H), 3.99 (d, J = 14.67 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 14.86 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 11.00 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 5.96, 11.10 Hz, 1H), 2.54 - 2.60 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.65 - 1.78 (m, 1H), 1.27 (d, J = 5.32 Hz, 3H)。<sup>19</sup>NMR (565 MHz, CHLOROFORM-d) -115.83 (brs, 1F)。

## 【0360】

## 実施例 1 7 4

## 【化 2 8 2】



N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピラジン - 3 - イルオキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、3 - プロモ - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピラジンから、実施例 1 7 2 と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 392。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) 10.75 (brs, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.99 - 5.06 (m, 1H), 4.01 (d, J = 14.49 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 14.67 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 11.55 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 5.78, 11.46 Hz, 1H), 2.61 - 2.72 (m, 2H), 2.32 (s, 4H), 1.84 - 1.92 (m, 1H), 1.30 (d, J = 5.87 Hz, 4H)。<sup>19</sup>F NMR (565 MHz, CHLOROFORM-d) -115.92 (brs, 1F)。

## 【0361】

## OGA 酵素阻害生化学的アッセイ

組換え完全長ヒトOGA酵素はOrigeneから購入した。4-MUGlCNAc基質はSigmaから購入した。他の全ての試薬は、SigmaまたはFisherから購入した。アッセイ緩衝液は、McIlvaine緩衝系、pH 6.4 (0.1 Mクエン酸と混合した0.2 MのNa<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)及び0.01%のBSAからなる。反応物は、1 nMのOGA、100 μMの4-MUGlCNAc (K<sub>m</sub>)、及び化合物からなり、最終容量は10 μlである。反応物を室温で90分間インキュベートし、40 μlの3 Mグリシ

ン (pH 10) でクエンチし、PerkinElmer Envision プレートリーダー (Ex: 355 nm / Em: 460 nm) で読み取った。化合物を、4倍希釈で20 μM から出発する10点用量反応で試験した。以下の表1に示すように、可変勾配による4パラメータフィットを用いて、GraphPad Prism を使用してデータを当てはめた。

【表1-1】

表1 本発明の化合物のOGA酵素阻害活性  
OGA生化学 OGA生化学 OGA生化学  
IC50 IC50 IC50  
(nM) (nM) (nM)

実施例 1	<1.0	実施例 61	<1.0	実施例 121	<1.0
実施例 2	<1.0	実施例 62	<1.0	実施例 122	<1.0
実施例 3	<1.0	実施例 63	<1.0	実施例 123	4.1
実施例 4	<1.0	実施例 64	<1.0	実施例 124	<1.0
実施例 5	<1.0	実施例 65	<1.0	実施例 125	1.8
実施例 6	<1.0	実施例 66	<1.0	実施例 126	3.1
実施例 7	<1.0	実施例 67	<1.0	実施例 127	<1.0
実施例 8	<1.0	実施例 68	<1.0	実施例 128	<1.0
実施例 9	<1.0	実施例 69	2.7	実施例 129	<1.0
実施例 10	<1.0	実施例 70	1.2	実施例 130	<1.0
実施例 11	<1.0	実施例 71	<1.0	実施例 131	<1.0
実施例 12	<1.0	実施例 72	<1.0	実施例 132	<1.0
実施例 13	<1.0	実施例 73	<1.0	実施例 133	<1.0
実施例 14	<1.0	実施例 74	<1.0	実施例 134	<1.0
実施例 15	<1.0	実施例 75	<1.0	実施例 135	<1.0

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

実施例 16	<1.0	実施例 76	<1.0	実施例 136	<1.0
実施例 17	<1.0	実施例 77	<1.0	実施例 137	4.3
実施例 18	<1.0	実施例 78	<1.0	実施例 138	<1.0
実施例 19	1.3	実施例 79	<1.0	実施例 139	<1.0
実施例 20	1.6	実施例 80	<1.0	実施例 140	<1.0
実施例 21	1.9	実施例 81	<1.0	実施例 141	<1.0
実施例 22	2.1	実施例 82	<1.0	実施例 142	<1.0
実施例 23	2.4	実施例 83	1.1	実施例 143	<1.0
実施例 24	2.5	実施例 84	<1.0	実施例 144	<1.0
実施例 25	2.8	実施例 85	<1.0	実施例 145	<1.0
実施例 26	4.5	実施例 86	<1.0	実施例 146	<1.0
実施例 27	4	実施例 87	<1.0	実施例 147	<1.0
実施例 28	5.4	実施例 88	<1.0	実施例 148	<1.0

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

实施例 29	5.5	实施例 89	<1.0	实施例 149	<1.0
实施例 30	7.9	实施例 90	<1.0	实施例 150	<1.0
实施例 31	9.7	实施例 91	5	实施例 151	<1.0
实施例 32	11	实施例 92	<1.0	实施例 152	<1.0
实施例 33	16	实施例 93	<1.0	实施例 153	<1.0
实施例 34	22	实施例 94	<1.0	实施例 154	<1.0
实施例 35	110	实施例 95	5.3	实施例 155	<1.0
实施例 36	780	实施例 96	<1.0	实施例 156	<1.0
实施例 37	16	实施例 97	<1.0	实施例 157	<1.0
实施例 38	<1.0	实施例 98	<1.0	实施例 158	<1.0
实施例 39	<1.0	实施例 99	<1.0	实施例 159	<1.0
实施例 40	<1.0	实施例 100	<1.0	实施例 160	2.4
实施例 41	TBD	实施例 101	<1.0	实施例 161	<1.0
实施例 42	<1.0	实施例 102	<1.0	实施例 162	<1.0
实施例 43	<1.0	实施例 103	<1.0	实施例 163	<1.0
实施例 44	<1.0	实施例 104	3.8	实施例 164	<1.0
实施例 45	<1.0	实施例 105	<1.0	实施例 165	<1.0

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

実施例 46	1.1	実施例 106	<1.0	実施例 166	<1.0
実施例 47	<1.0	実施例 107	<1.0	実施例 167	<1.0
実施例 48	<1.0	実施例 108	<1.0	実施例 168	<1.0
実施例 49	<1.0	実施例 109	<1.0	実施例 169	<1.0
実施例 50	<1.0	実施例 110	<1.0	実施例 170	<1.0
実施例 51	<1.0	実施例 111	<1.0	実施例 171	<1.0
実施例 52	<1.0	実施例 112	<1.0	実施例 172	<1.0
実施例 53	<1.0	実施例 113	<1.0	実施例 173	<1.0
実施例 54	<1.0	実施例 114	<1.0	実施例 174	2.6
実施例 55	<1.0	実施例 115	3.8		
実施例 56	<1.0	実施例 116	2.6		
実施例 57	<1.0	実施例 117	<1.0		
実施例 58	<1.0	実施例 118	<1.0		
実施例 59	<1.0	実施例 119	1.1		
実施例 60	<1.0	実施例 120	<1.0		

10

20

30

40

## 【0362】

本発明のいくつかの実施形態を説明してきたが、本発明の基本的な実施例を変更して、本開示の化合物及び方法を利用する他の実施形態を提供することができることは明らかである。したがって、本開示の範囲は、例として表された特定の実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されるべきであることが理解されよう。

## 【0363】

本出願を通して引用された全ての参考文献（文献、発行された特許、公開された特許出願、及び同時係属中の特許出願を含む）の内容は、参照によりその全体が本明細書に明示的に組み込まれる。他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学

50

用語は、当業者に一般的に知られている意味と一致する。

10

20

30

40

50

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2020/016318
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D417/14 A61K31/4439 C07D471/04 C07D487/04 C07D491/04 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018/109202 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]) 21 June 2018 (2018-06-21) claims 1-15; table 1; compounds 13-19 -----	1-35
A	WO 2018/140299 A1 (LILLY CO ELI [US]) 2 August 2018 (2018-08-02) page 22 - page 24; claims 1-15; example 1 -----	1-35
A	WO 2016/030443 A1 (ASCENEURON SA [CH]) 3 March 2016 (2016-03-03) claims 1-15 -----	1-35
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
26 May 2020		09/06/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Rufet, Jacques

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/016318

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018109202 A1	21-06-2018	AU 2017378186 A1	13-06-2019
		CA 3045957 A1	21-06-2018
		CN 110300752 A	01-10-2019
		EP 3555087 A1	23-10-2019
		JP 2020503298 A	30-01-2020
		US 2020079766 A1	12-03-2020
		WO 2018109202 A1	21-06-2018
WO 2018140299 A1	02-08-2018	AR 110747 A1	02-05-2019
		AU 2018213029 A1	04-07-2019
		BR 112019013535 A2	07-01-2020
		CA 3049141 A1	02-08-2018
		CL 2019001978 A1	13-12-2019
		CN 110198940 A	03-09-2019
		CO 2019007711 A2	31-07-2019
		CR 20190320 A	27-08-2019
		DO P2019000187 A	15-08-2019
		EA 201991515 A1	16-01-2020
		EP 3573983 A1	04-12-2019
		JP 2020504142 A	06-02-2020
		KR 20190096421 A	19-08-2019
		PE 20191406 A1	04-10-2019
		PH 12019501707 A1	16-03-2020
		TW 201836607 A	16-10-2018
		US 2018215751 A1	02-08-2018
WO 2018140299 A1	02-08-2018		
WO 2016030443 A1	03-03-2016	AU 2015308437 A1	16-03-2017
		AU 2019200339 A1	07-02-2019
		BR 112017003658 A2	05-12-2017
		CA 2958966 A1	03-03-2016
		CN 107108601 A	29-08-2017
		EP 3186243 A1	05-07-2017
		JP 6563017 B2	21-08-2019
		JP 2017525775 A	07-09-2017
		JP 2019206554 A	05-12-2019
		KR 20170042790 A	19-04-2017
		SG 11201701315V A	30-03-2017
		US 2017298082 A1	19-10-2017
		US 2019367533 A1	05-12-2019
WO 2016030443 A1	03-03-2016		

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

C 0 7 D 513/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/22 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/20 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4725(2006.01)  
 A 6 1 K 31/519(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4365(2006.01)  
 A 6 1 K 31/517(2006.01)  
 A 6 1 K 31/498(2006.01)  
 A 6 1 K 31/437(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4709(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4355(2006.01)  
 A 6 1 K 31/5025(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4985(2006.01)  
 A 6 1 K 31/427(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4375(2006.01)  
 A 6 1 K 31/429(2006.01)  
 A 6 1 K 31/52 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/502(2006.01)

## F I

C 0 7 D 487/04 1 4 5  
 C 0 7 D 487/04 1 4 1  
 C 0 7 D 513/04 3 5 1  
 C 0 7 D 471/04 1 0 8 E  
 C 0 7 D 487/04 1 4 4  
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 A  
 C 0 7 D 487/04 1 4 2  
 C 0 7 D 471/04 1 1 4 A  
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 Z  
 C 0 7 D 471/04 1 0 7 A  
 C 0 7 D 471/04 1 0 1  
 C 0 7 D 487/04 1 4 0  
 C 0 7 D 513/04 3 2 5  
 C 0 7 D 471/04 1 1 3  
 C 0 7 D 471/04 1 2 0  
 C 0 7 D 471/04 1 1 7 Z  
 C 0 7 D 471/04 1 1 8 Z  
 C 0 7 D 487/04 1 4 3  
 C 0 7 D 487/04 1 4 6  
 C 0 7 D 498/04 1 0 3  
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z  
 A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 25/22  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 25/14  
 A 6 1 P 25/16  
 A 6 1 P 25/08  
 A 6 1 P 21/00  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 43/00 1 0 5  
 A 6 1 P 25/20  
 A 6 1 K 31/4725  
 A 6 1 K 31/519  
 A 6 1 K 31/4365  
 A 6 1 K 31/517  
 A 6 1 K 31/498  
 A 6 1 K 31/437  
 A 6 1 K 31/4709  
 A 6 1 K 31/4355  
 A 6 1 K 31/5025  
 A 6 1 K 31/4985  
 A 6 1 K 31/427  
 A 6 1 K 31/4375  
 A 6 1 K 31/429  
 A 6 1 K 31/52  
 A 6 1 K 31/502

## テーマコード(参考)

4 C 0 8 6

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N  
 E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,  
 CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K  
 G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N  
 I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,  
 TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 ジェナング, ネイサン  
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バ  
 イオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド
- (72)発明者 ガッキアン, ケビン・エム  
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バ  
 イオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド
- (72)発明者 ベッセルズ, ジェフリー  
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バ  
 イオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド
- (72)発明者 ジャーン, レイ  
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バ  
 イオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド
- (72)発明者 ジアナタッシオ, ライアン  
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バ  
 イオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド
- (72)発明者 リン, エドワード・イン・シアン  
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バ  
 イオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド
- (72)発明者 シン, ジリ  
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バ  
 イオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

F ターム (参考) 4C050 AA01 BB04 BB05 BB06 BB07 BB08 CC07 CC08 CC16 EE01  
 EE02 EE03 EE04 FF01 FF02 FF03 GG03 HH04  
 4C063 AA03 BB03 CC62 DD03 EE01  
 4C065 AA03 AA04 AA05 BB03 BB04 BB05 BB06 BB09 BB11 BB12  
 CC01 DD02 DD03 DD04 EE02 HH01 HH03 JJ01 JJ02 JJ03 KK01  
 KK09 KK10 LL01 LL03 LL10 PP10 PP17  
 4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 DD13 DD14 DD15 EE13 FF05 FF06  
 GG01 HH05 JJ04 JJ05 LL01  
 4C072 AA01 BB02 CC02 CC03 CC11 CC16 EE03 EE12 EE13 FF04  
 FF07 FF09 GG07 HH07 UU01  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 CB05 CB06 CB07 CB08 CB09 CB22  
 CB26 CB27 GA07 GA09 GA10 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02  
 ZA05 ZA06 ZA15 ZA16 ZA22 ZA36 ZA94 ZB21 ZB26 ZC20 ZC35

【要約の続き】

