

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7453916号
(P7453916)

(45)発行日 令和6年3月21日(2024.3.21)

(24)登録日 令和6年3月12日(2024.3.12)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14

C S P

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00

請求項の数 28 (全145頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-548963(P2020-548963)

(86)(22)出願日 平成31年3月13日(2019.3.13)

(65)公表番号 特表2021-518340(P2021-518340
A)

(43)公表日 令和3年8月2日(2021.8.2)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/021995

(87)国際公開番号 WO2019/178191

(87)国際公開日 令和1年9月19日(2019.9.19)

審査請求日 令和4年3月11日(2022.3.11)

(31)優先権主張番号 62/690,536

(32)優先日 平成30年6月27日(2018.6.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/699,443

(32)優先日 平成30年7月17日(2018.7.17)

最終頁に続く

(73)特許権者 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
ッツ州ケンブリッジ、ピニー・ストリー
ト225番

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100106208

弁理士 宮前 徹

(74)代理人

中西 基晴

(74)代理人 100188374

弁理士 一宮 維幸

最終頁に続く

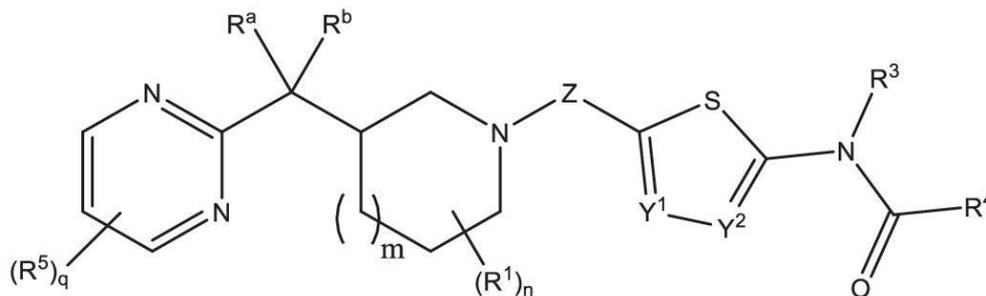
(54)【発明の名称】 O - 糖タンパク質 - 2 - アセトアミド - 2 - デオキシ - 3 - D - グリコピラノシダーゼ阻
害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の構造式によって表される化合物、

【化1】



(I I I)

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
 Y^1 及び Y^2 がそれぞれ、 CR^c または N であり、 Y^1 または Y^2 のうちの少なくとも1
 つが、 N であり、
 Z が、 CR^2R^2 、 $C(=O)$ 、 $(CR^2R^2)_2$ 、 $CH_2C(=O)$ または $C(=O)CH_2$ であり、

R^a 、 R^b 及び R^c がそれぞれ独立して、 $-H$ 、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルもしくは $C_1 - C_4$ アルコキシであるか、または R^a 及び R^b が、その介在する炭素原子と一体となって、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し、

m が、0または1であり、

n が、0または1~7の整数であり、

n が0以外のときには、 R^1 がそれぞれ独立して、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシであり、

R^2 がそれぞれ独立して、 $-H$ 、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルまたは $C_3 - C_{10}$ ハロシクロアルキルであるか、

あるいは、2つの R^2 が、それらと結合している炭素原子と一体となって、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルを形成し、

R^3 が、 $-H$ または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

R^4 が、 $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであるか、

あるいは、 R^3 及び R^4 が、その介在する原子と一体となって、任意に置換された5~7員のヘテロシクリルを形成し、

R^5 がそれぞれ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^z$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-S(O)_iR^x$ 、 $-NR^xS(O)_iR^y$ 、 $-S(O)_iNR^xR^y$ 、 $-C(=O)OR^x$ 、 $-OC(=O)OR^x$ 、 $-C(=S)OR^y$ 、 $-O(C=S)R^x$ 、 $-C(=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=O)R^y$ 、 $-C(=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=S)R^y$ 、 $-NR^x(C=O)OR^y$ 、 $-O(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)OR^y$ 、 $-O(C=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)NR^xR^y$ 、 $-C(=S)R^x$ 、 $-C(=O)R^x$ 、フェニル及び単環式ヘテロアリールから選択されており、

R^5 が、 $C_1 - C_4$ アルキル基であるときには、前記 $C_1 - C_4$ アルキル基が任意にかつ独立して、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^z$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-S(O)_iR^x$ 、 $-NR^xS(O)_iR^y$ 、 $-S(O)_iNR^xR^y$ 、 $-C(=O)OR^x$ 、 $-OC(=O)OR^x$ 、 $-C(=S)OR^x$ 、 $-O(C=S)R^x$ 、 $-C(=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=O)R^y$ 、 $-C(=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=S)R^y$ 、 $-NR^x(C=O)OR^y$ 、 $-O(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)OR^y$ 、 $-O(C=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)NR^xR^y$ 、 $-C(=S)R^x$ 及び $-C(=O)R^y$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル($-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)、単環式ヘテロアリール($-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)、ならびにフェニル($-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)で置換されており、

R^5 が、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニルまたは単環式ヘテロアリールであるときには、前記シクロアルキル、フェニルまたは単環式ヘテロアリールが任意にかつ独立して、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^z$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-S(O)_iR^x$ 、 $-NR^xS(O)_iR^y$ 、 $-S(O)_iNR^xR^y$ 、 $-C(=O)OR^x$ 、 $-OC(=O)OR^x$ 、 $-C(=S)OR^x$ 、 $-O(C=S)R^y$ 、 $-C(=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=O)R^y$ 、 $-C(=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=S)R^y$ 、 $-NR^x(C=O)OR^y$ 、 $-O(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)OR^y$ 、 $-O(C=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)NR^xR^y$ 、 $-C(=S)R^x$ 及び $-C(=O)R^x$ で置換されており、

各 R^x 及び各 R^y が独立して、 $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、 R^x または R^y によって表される前記 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルが任意に、ハロ、ヒドロキシル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル及びフェニル($-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)から選択した1つ以上の置換基で置換されており、

10

20

30

40

50

R^2 が、 $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、 R^2 によって表される前記 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキル基が任意に、ハロ、ヒドロキシル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル及びフェニル($-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)から選択した1つ以上の置換基で置換されており、

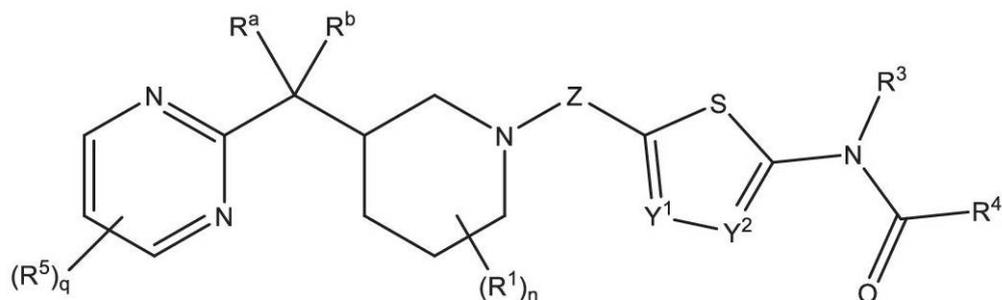
i が、0、1または2であり、

q が、0、1、2または3である、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

下記の構造式

【化2】



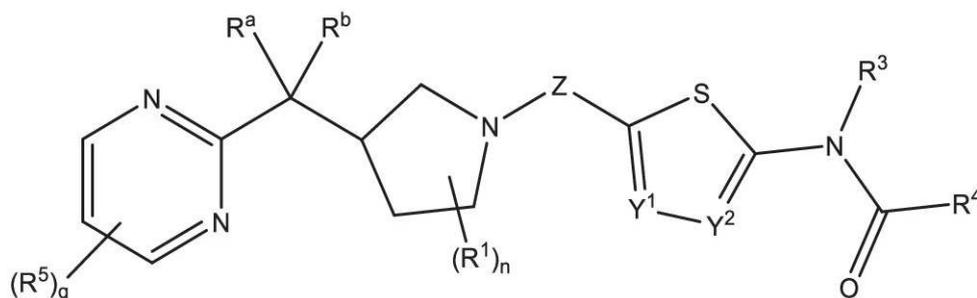
(III a)

によって表される、請求項1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3】

下記の構造式

【化3】



(III b)

によって表される、請求項1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4】

下記の構造式

10

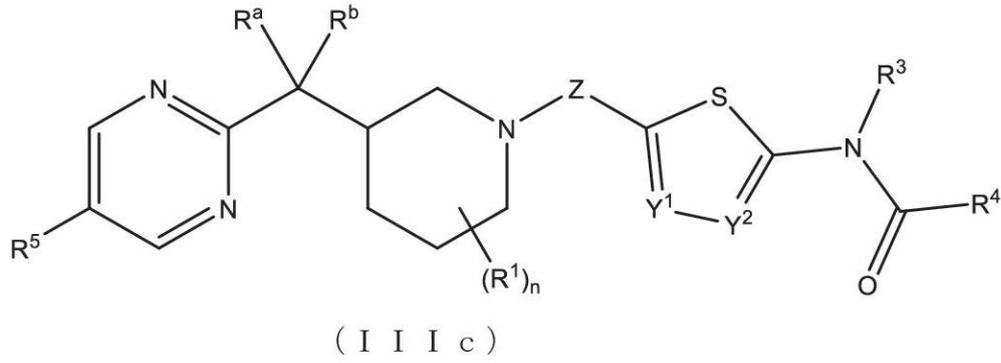
20

30

40

50

【化 4】



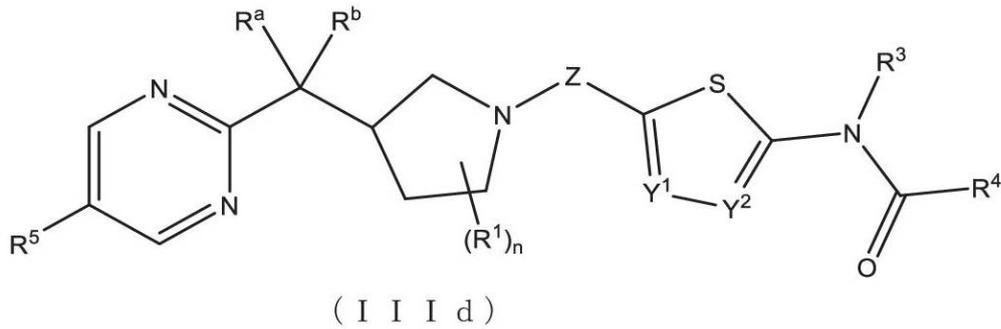
10

によって表される、請求項 1 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 5】

下記の構造式

【化 5】



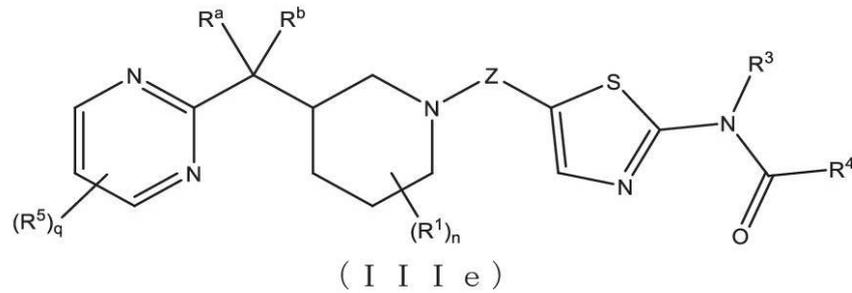
20

によって表される、請求項 1 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 6】

下記の構造式

【化 6】



30

によって表される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

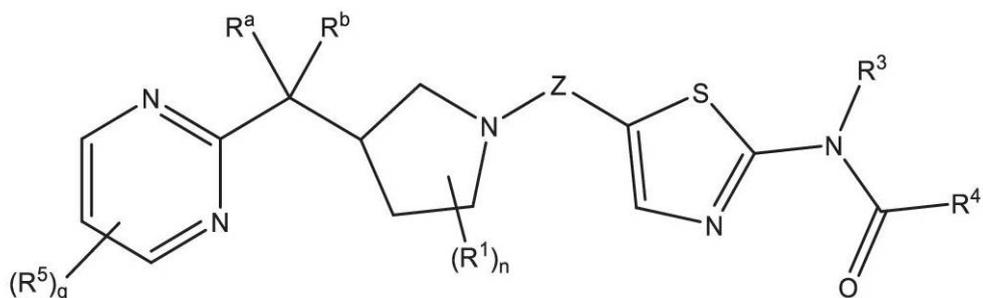
【請求項 7】

下記の構造式

40

50

【化 7】



(I I I f)

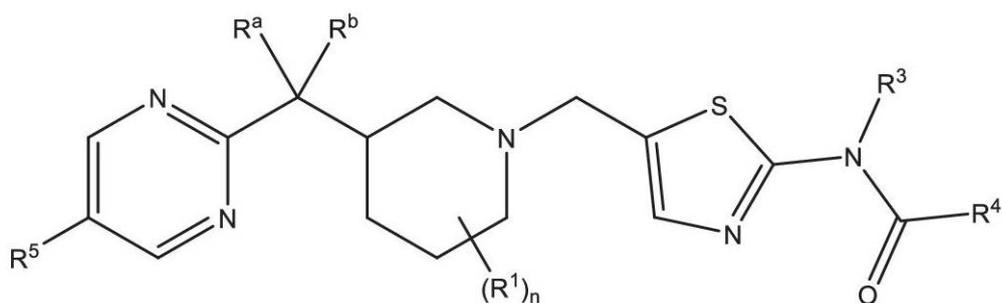
10

によって表される、請求項 1 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 8】

下記の構造式

【化 8】



(I I I g)

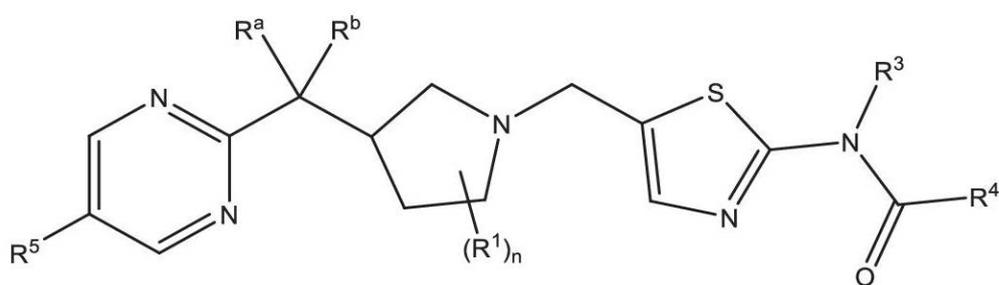
20

によって表される、請求項 1 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 9】

下記の構造式

【化 9】



(I I I h)

40

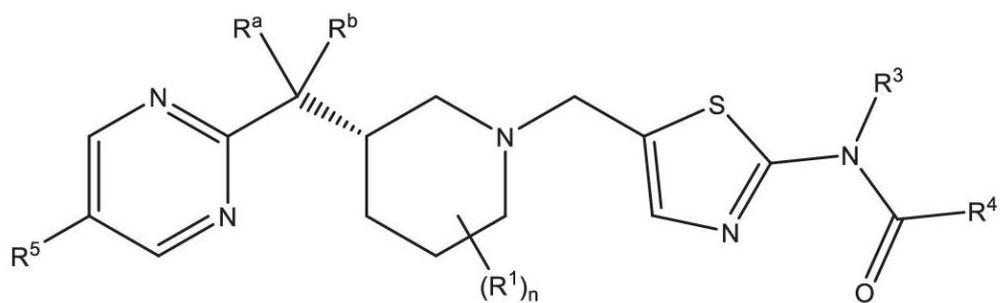
によって表される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

下記の構造式

50

【化 1 0】



(I I I i)

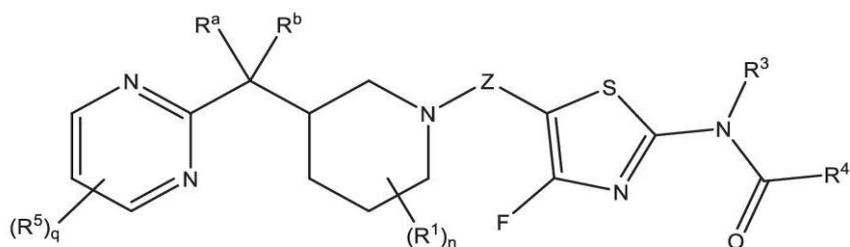
10

によって表される、請求項 1 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 1】

下記の構造式

【化 1 1】



(I I I e ')

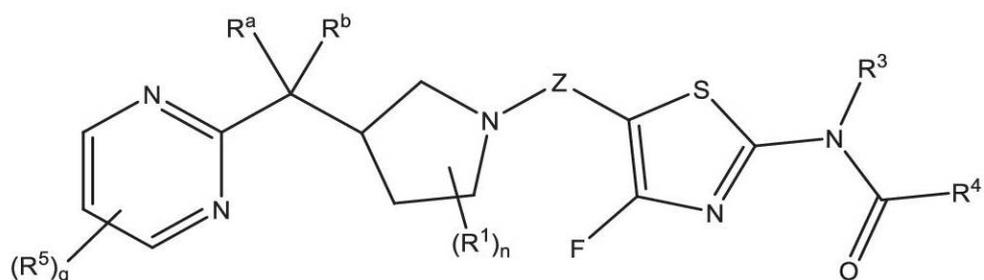
20

によって表される、請求項 1 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 2】

下記の構造式

【化 1 2】



(I I I f ')

30

によって表される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

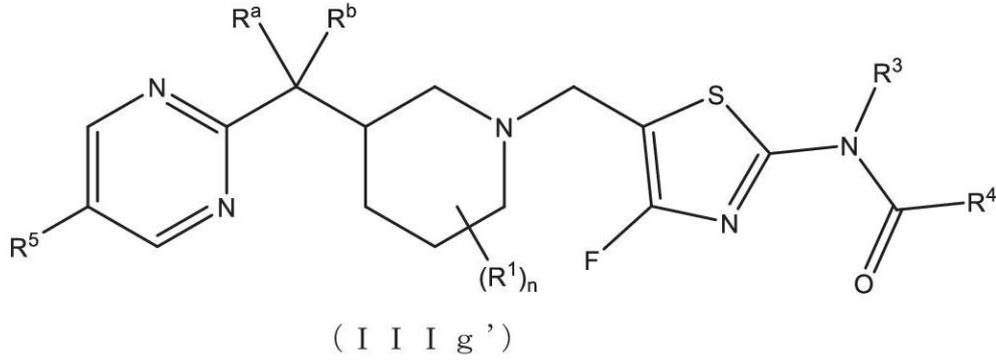
【請求項 1 3】

下記の構造式

40

50

【化 1 3】



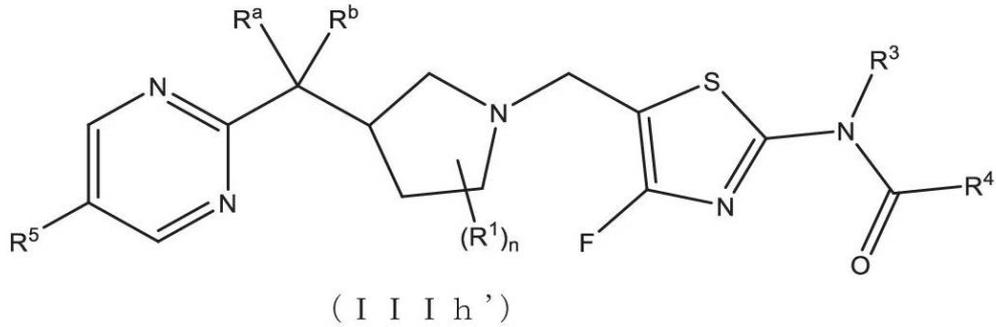
10

によって表される、請求項 1 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】

下記の構造式

【化 1 4】



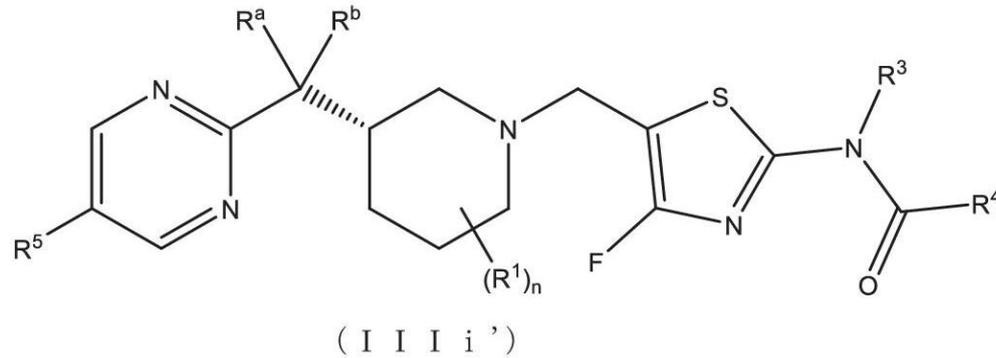
20

によって表される、請求項 1 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 5】

下記の構造式

【化 1 5】



30

40

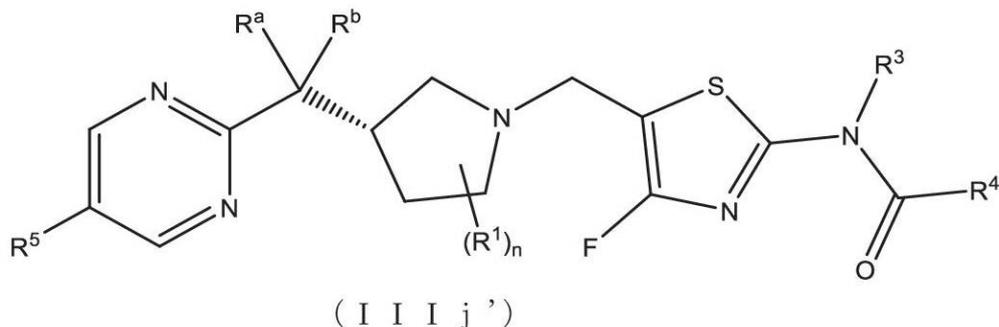
によって表される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

下記の構造式

50

【化 1 6】



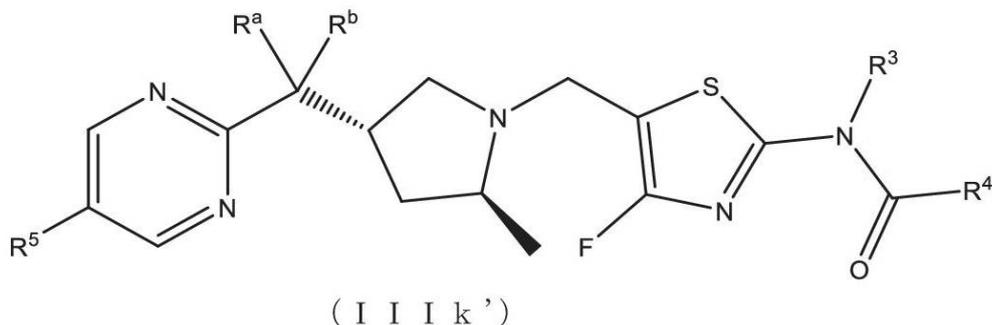
10

によって表される、請求項 1 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 7】

下記の構造式

【化 1 7】



20

によって表される、請求項 1 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】

式中、 R^3 が、 $-H$ 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。

30

【請求項 1 9】

式中、 R^4 が、 $-CH_3$ である、請求項 1 ~ 1 8 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 0】

式中、 R^5 が、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^z$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-C(=O)NR^xR^y$ 、 $-C(=S)NR^xR^y$ 、 $-O(C=O)NR^xR^y$ 、 $-O(C=S)NR^xR^y$ 、 $-C(=O)OR^x$ 、 $-NR^xC(=O)R^y$ フェニル、 $-C(=O)R^x$ 及び任意に置換された単環式ヘテロアールから選択されている、請求項 1 ~ 1 9 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 2 1】

式中、 R^5 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、シクロペンチル、シクロブチル、 $-F$ 、 $-Br$ 、 Cl 、 $-OCH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 及びチアゾリルから選択されている、請求項 1 ~ 2 0 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】

式中、 R^a 及び R^b のうちの 1 つが、 $-H$ であり、もう一方が、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 及び $-OCH_3$ から選択されている、請求項 1 ~ 2 1 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 3】

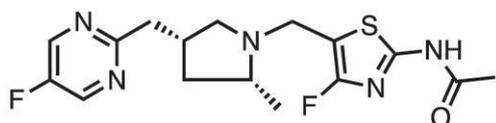
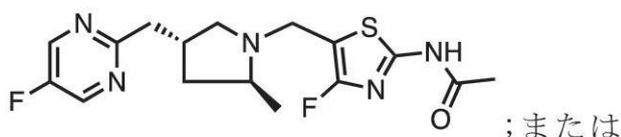
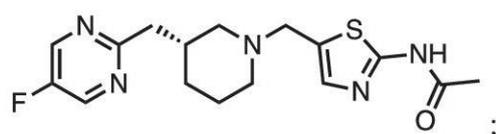
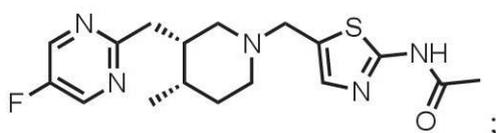
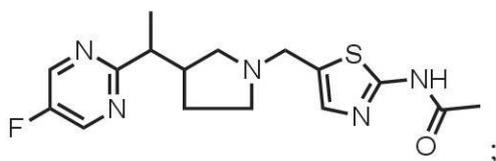
50

式中、nが、0または1である、請求項1～22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】

下記の構造式

【化18】



10

20

によって表される、請求項1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】

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と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む医薬組成物。

【請求項26】

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である対象の治療のための医薬組成物であって、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物を有効量、または請求項25に記載の医薬組成物を有効量含む、前記医薬組成物。

【請求項27】

O-GlcNAcaseを阻害する必要がある対象のO-GlcNAcaseの阻害のための医薬組成物であって、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物を有効量、または請求項25に記載の医薬組成物を有効量含む、前記医薬組成物。

【請求項28】

脳内のタウの過剰リン酸化によって特徴付けられる疾患または状態の治療のための医薬組成物であって、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物を有効量、または請求項25に記載の医薬組成物を有効量含む、前記医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2018年7月17日に出願した米国特許仮出願第62/699,443号、2018年6月27日に出願した米国特許仮出願第62/690,536号及び2018

30

40

50

年3月14日に出願した米国特許仮出願第62/642,932号に基づく優先権を主張するものであり、これらの仮出願はそれぞれ、参照により、その全体が本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

広範な細胞タンパク質は、核タンパク質及び細胞質タンパク質の両方とも、O-グリコシド結合を介して結合される単糖2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド(β-N-アセチルグルコサミン)の付加によって、翻訳後修飾が行われる。この単糖は概して、O結合N-アセチルグルコサミンまたはO-GlcNAcと称される。

β-N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)を多くの核-細胞質間タンパク質の所定のセリン残基及びトレオニン残基に翻訳後結合させるのを担う酵素は、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-β-D-グルコピラノシダーゼまたはO-GlcNAcase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、それにより、O-GlcNAc修飾は、タンパク質の寿命期間中に数回行われる動的サイクルとなる。

10

【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内シグナル伝達を含め、生命をつかさどる広範な細胞機能を調節する。O-GlcNAcは、ニューロン内にタンパク質及び栄養を分配するのに不可欠である、微小管の重要な細胞ネットワークの安定化を担う細胞骨格タンパク質「タウ」を含む多くの構造タンパク質でも見られる。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連付けられている。

20

【0004】

アルツハイマー病、ならびに進行性核上麻痺(PSP)及び筋萎縮性側索硬化症(ALS)を含む多くの関連タウオパチーが部分的には、神経原線維変化(NFT)の発現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、対らせん状細線維(PHF)の凝集体であり、異常型のタウで構成される。AD患者では、タウが過剰にリン酸化されることによって、タウの正常な機能が阻害され、PHFが形成され、最終的にはPHFが凝集してNFTが形成される。

30

【0005】

ヒトの脳内には、タウのアイソフォームが6個見られる。AD患者では、タウの6個のすべてのアイソフォームがNFTで見られ、いずれも顕著に過剰リン酸化されている。健常な脳組織内のタウには、リン酸基が2個または3個見られるが、AD患者の脳にあるタウには、平均で8個のリン酸基が見られる。

【0006】

リン酸化レベルの上昇により、O-GlcNAcレベルが低下し、逆に、O-GlcNAcレベルの上昇は、リン酸化レベルの低下と相関することが最近明らかになってきている。脳におけるグルコース利用率の低下によって、タウが過剰にリン酸化されることが示されている。グルコースの輸送及び代謝が徐々に低下すると、O-GlcNAcが低下し、タウ(及びその他のタンパク質)が過剰にリン酸化される。したがって、O-GlcNAcaseの阻害(O-GlcNAcがタウから除去されるのを防ぐことによって、タウの過剰リン酸化を防ぐ)により、健常な個体、及びアルツハイマー病または関連する神経変性疾患を罹患している患者の脳における加齢性のグルコース代謝低下が相殺されるはずである。

40

【0007】

しかしながら、O-GlcNAcaseを含む哺乳動物グリコシダーゼの機能をブロックするための阻害剤を開発する際の大きな課題は、高等真核生物の組織には、機能的に関連する酵素が多数存在することである。すなわち、このような機能的に関連する酵素が同時に阻害されることから、複合的な表現型が現れるので、1つの特定の酵素の細胞及び生

50

物における生理学的な役割を研究する際に非選択的な阻害剤を使用すると、厄介になる。

- N - アセチルグルコサミニダーゼの場合には、O - G l c N A c a s e の機能をブロックするように作用する既存の化合物は、非特異的であり、強力に作用して、リソソーム - ヘキソサミニダーゼを阻害する。

【 0 0 0 8 】

上記の技術的課題に鑑み、かつ A D、タウオパチー及びその他の神経疾患を治療するために O - G l c N A c a s e を調節することの可能性を考慮すると、強力かつ選択的な O - G l c N A c a s e 阻害剤の開発に対するニーズが依然として存在する。

【発明の概要】

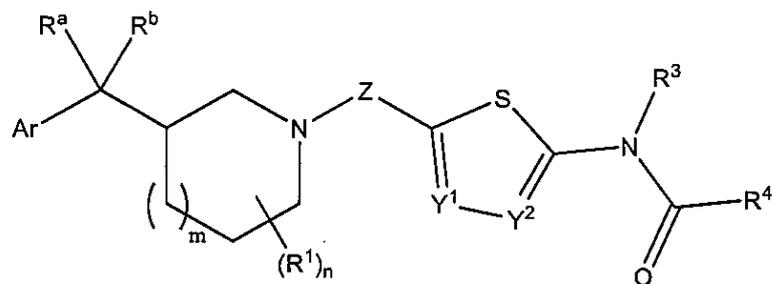
【 0 0 0 9 】

本明細書に記載されているのは、様々な疾患、障害及び病状の治療に有用である化合物であり、その疾患、障害及び病状としては、O - G l c N A c a s e によって修飾されるタンパク質と関連するものが挙げられるが、それに限らない。

【 0 0 1 0 】

本発明の化合物の第 1 の実施形態は、下記の構造式によって表されるか、

【化 1】



(I ')

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

A r は、任意に置換された 5 ~ 1 0 員のヘテロアリール、任意に置換されたフェニル、または任意に置換された 5 ~ 6 員の非芳香族複素環に縮合した任意に置換されたフェニルであり、

Y ¹ 及び Y ² はそれぞれ、C R ^c または N であり、Y ¹ または Y ² のうちの少なくとも 1 つは、N であり、

Z は、C R ² R ²、C (= O)、(C R ² R ²) ₂、C H ₂ C (= O) または C (= O) C H ₂ であり、

R ^a、R ^b 及び R ^c はそれぞれ独立して、- H、ハロ、C ₁ - C ₄ アルキル、C ₁ - C ₄ ハロアルキルもしくは C ₁ - C ₄ アルコキシであるか、または R ^a 及び R ^b は、その介在する炭素原子と一体となって、C ₃ - C ₆ シクロアルキルを形成し、

m は、0 または 1 であり、

n は、0 または 1 ~ 7 の整数であり、

n が 0 以外であるときには、R ¹ はそれぞれ独立して、ハロ、C ₁ - C ₄ アルキル、C ₁ - C ₄ ハロアルキル、C ₁ - C ₄ アルコキシまたは C ₁ - C ₄ ハロアルコキシであり、

R ² はそれぞれ独立して、- H、ハロ、C ₁ - C ₄ アルキル、C ₁ - C ₄ ハロアルキル、C ₃ - C ₁₀ シクロアルキルまたは C ₃ - C ₁₀ ハロシクロアルキルであるか、

あるいは、2 つの R ² は、それらと結合している炭素原子と一体となって、C ₃ - C ₁₀ シクロアルキルを形成し、

R ³ は、- H または C ₁ - C ₄ アルキルであり、

R ⁴ は、- H、C ₁ - C ₄ アルキル、C ₁ - C ₄ ハロアルキルまたは C ₃ - C ₆ シクロアルキルであるか、

あるいは、R ³ 及び R ⁴ は、その介在する原子と一体となって、任意に置換された 5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成する。

【 0 0 1 1 】

本明細書に記載されている化合物またはその薬学的に許容される塩を少なくとも1つと、薬学的に許容される賦形剤を少なくとも1つ含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 2 】

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である対象の治療方法であって、その対象に、本明細書に記載されている化合物もしくはその薬学的に許容される塩を有効量、または本明細書に記載されている化合物もしくはその薬学的に許容される塩を少なくとも1つと、薬学的に許容される賦形剤を少なくとも1つ含む医薬組成物を有効量投与することを含む方法も提供する。

【 0 0 1 3 】

O - G l c N A c a s e を阻害する必要がある対象の O - G l c N A c a s e の阻害方法であって、本明細書に記載されている化合物もしくはその薬学的に許容される塩を有効量、または本明細書に記載されている化合物もしくはその薬学的に許容される塩を少なくとも1つと、薬学的に許容される賦形剤を少なくとも1つ含む医薬組成物を有効量、その対象に投与することを含む方法も提供する。

【 0 0 1 4 】

脳内のタウの過剰リン酸化によって特徴付けられる疾患または状態の治療方法であって、本明細書に記載されている化合物もしくはその薬学的に許容される塩を有効量、または本明細書に記載されている化合物もしくはその薬学的に許容される塩を少なくとも1つと、薬学的に許容される賦形剤を少なくとも1つ含む医薬組成物を有効量、対象に投与することを含む方法も提供する。

【 発明を実施するための形態 】

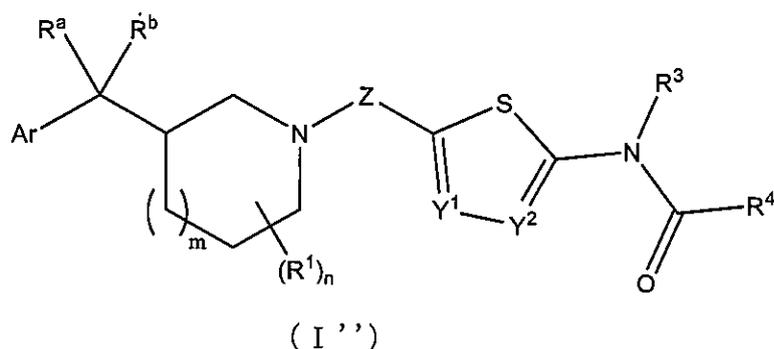
【 0 0 1 5 】

本明細書に記載されているのは、様々な疾患、障害及び病状の治療に有用である化合物であり、その疾患、障害及び病状としては、O - G l c N A c a s e によって修飾されるタンパク質と関連するものが挙げられるが、それに限らない。

【 0 0 1 6 】

第1の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、

【 化 2 】



またはその薬学的に許容される塩であり、式中、可変基は、上記の概要部分で定義したとおりである。

【 0 0 1 7 】

第2の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、

10

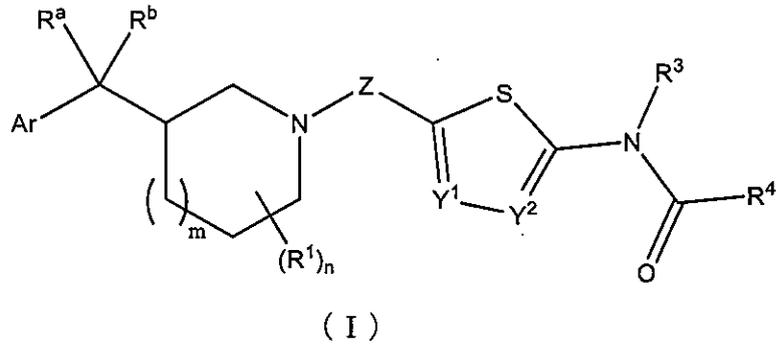
20

30

40

50

【化3】



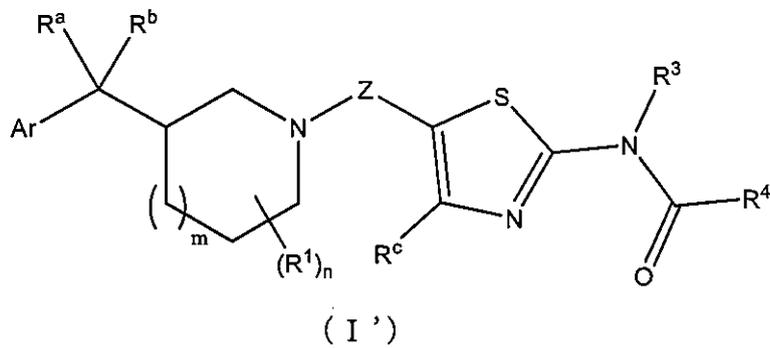
10

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^a 、 R^b 及び R^c はそれぞれ独立して、 $-H$ 、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキルもしくは $C_1 - C_4$ ハロアルキルであるか、または R^a 及び R^b は、その介在する炭素原子と一体となって、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し、残りの可変基は、第1の実施形態で定義したとおりである。

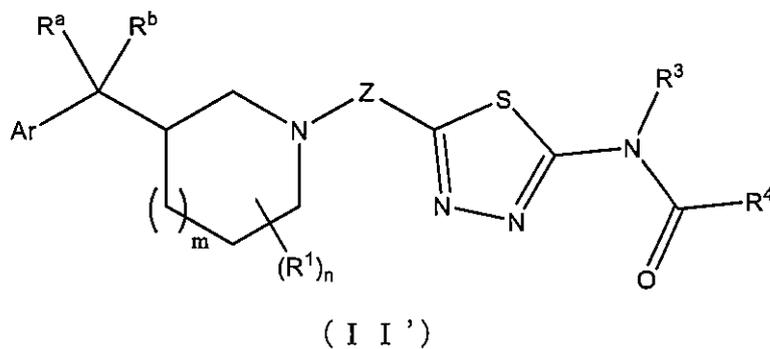
【0018】

第3の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、

【化4】



20



30

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、可変基は、第1または第2の実施形態で定義したとおりである。

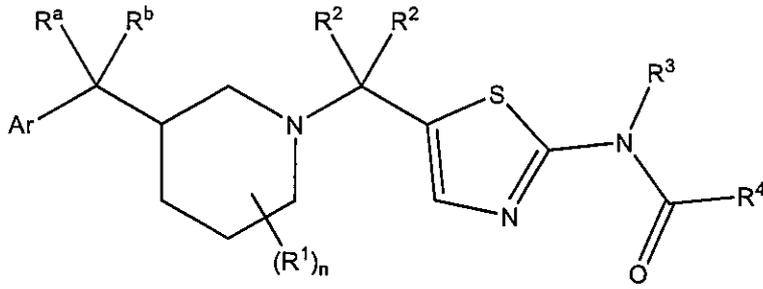
40

【0019】

第4の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、

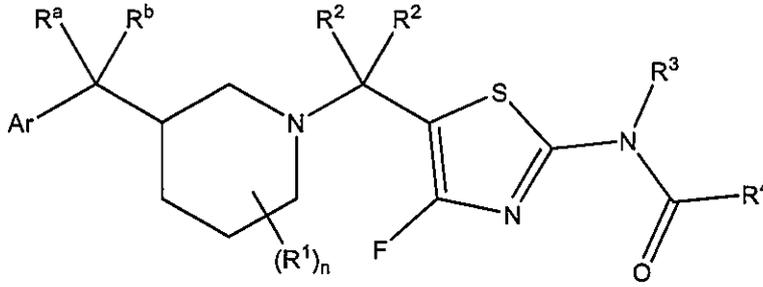
50

【化 5】



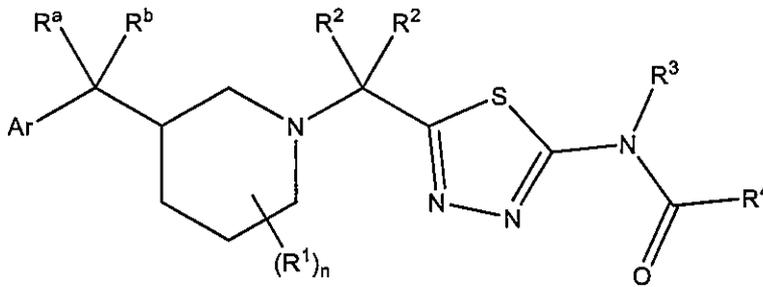
(I a)

10



(I a ')

20



(I I a)

30

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^a 及び R^b はそれぞれ独立して、 $-H$ または $C_1 - C_4$ アルキルであり、 R^2 はそれぞれ独立して、 $-H$ 、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキルであり、残りの可変基は、第1、第2または第3の実施形態で定義したとおりである。

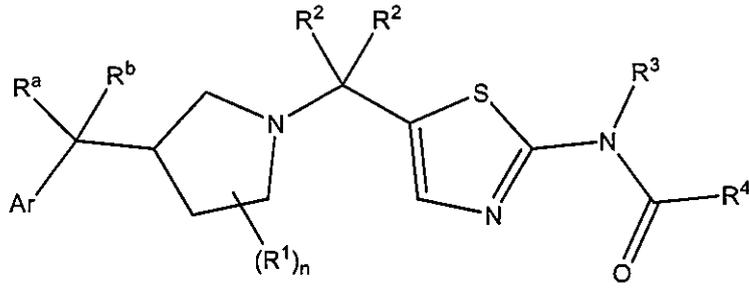
【 0 0 2 0 】

第5の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、

40

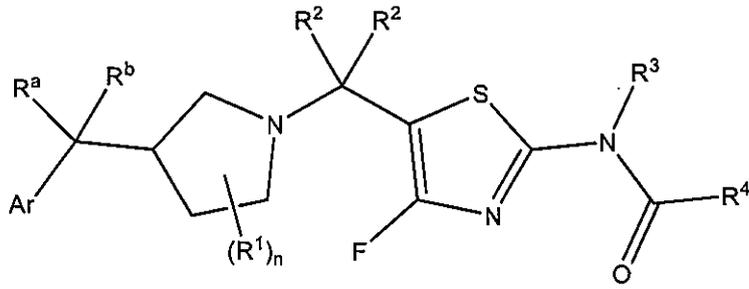
50

【化6】



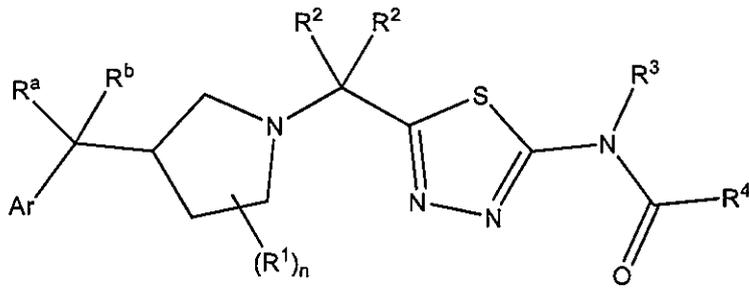
(I b)

10



(I b ')

20



(I I b)

30

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^2 はそれぞれ独立して、-H、ハロゲン、 $C_1 - C_4$ アルキルであり、残りの可変基は、第1、第2または第3の実施形態で定義したとおりである。

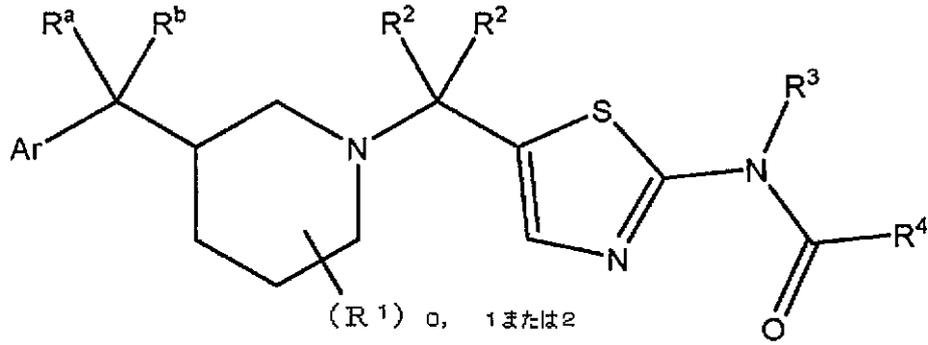
【0021】

第6の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、

40

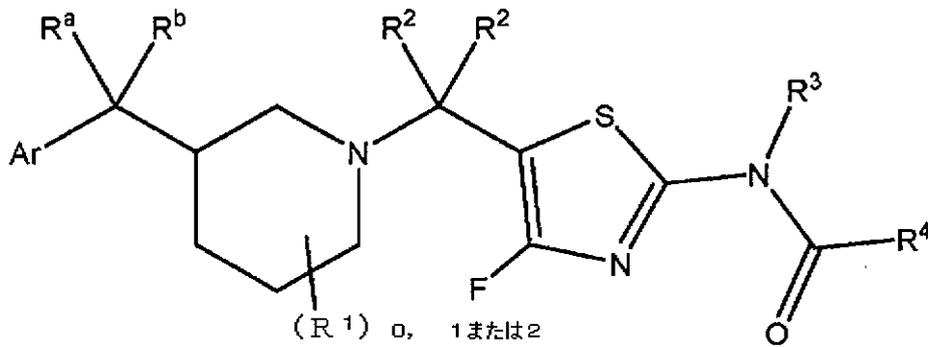
50

【化7】



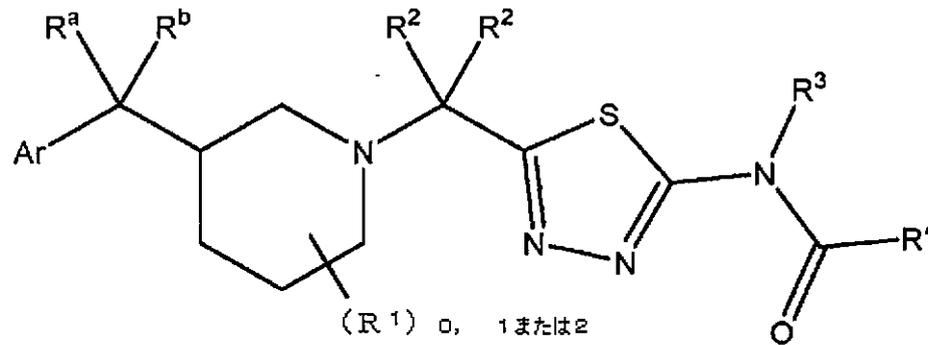
10

(I a 1)



20

(I a 1')



30

(I I a 1)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R^a及びR^bはそれぞれ独立して、-Hまたはメチルであり、R¹は、ハロ、C₁-C₄アルキルまたはC₁-C₄ハロアルキルであり、R²はそれぞれ独立して、-HまたはC₁-C₄アルキルであり、残りの可変基は、第1、第2、第3または第4の実施形態で定義したとおりである。

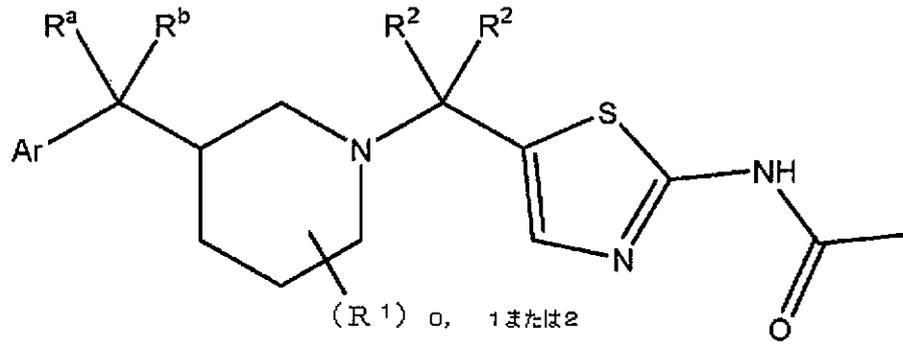
【0022】

40

第7の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、

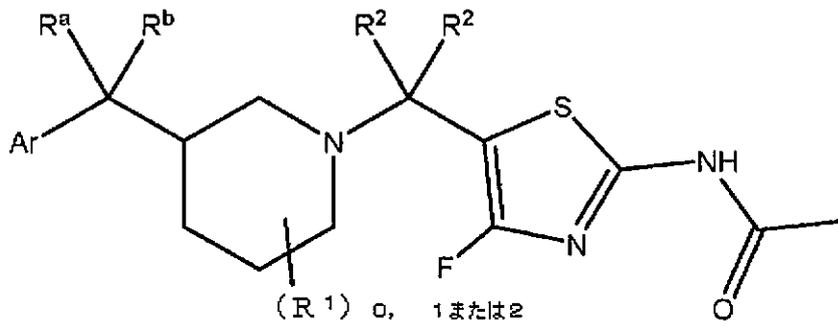
50

【化 8】



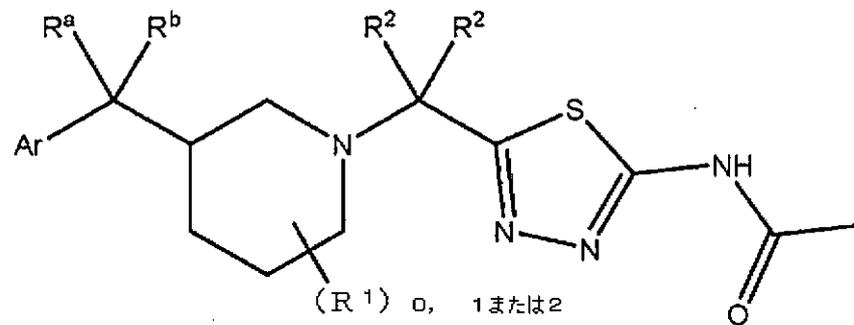
10

(I a 2)



20

(I a 2')



30

(I I a 2)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R^a及びR^bはそれぞれ独立して、-Hまたはメチルであり、R²はそれぞれ独立して、-Hまたはメチルであり、R¹は、-Fまたはメチルであり、残りの可変基は、第1、第2、第3、第4または第6の実施形態で定義したとおりである。

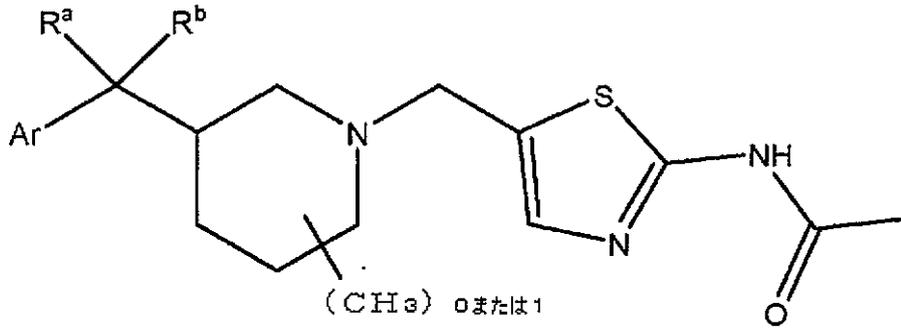
【0023】

第8の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、

40

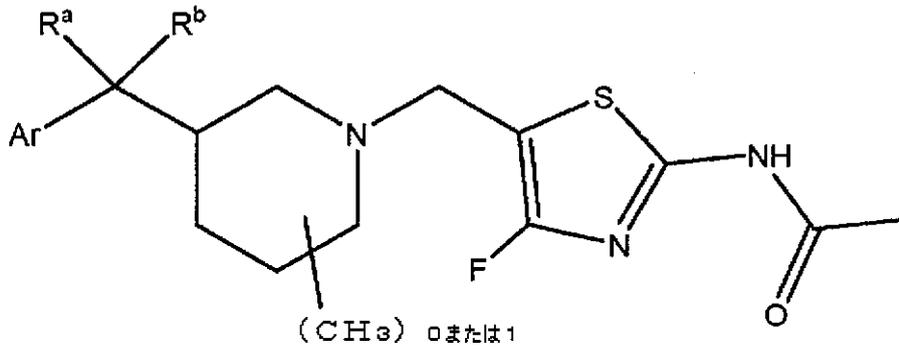
50

【化9】



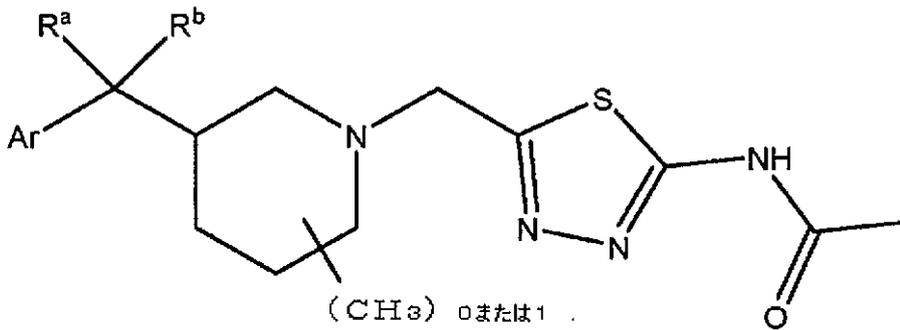
(I a 3)

10



(I a 3')

20



(I I a 3)

30

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Arは、第1、第2、第3、第4、第6または第7の実施形態で定義したとおりである。

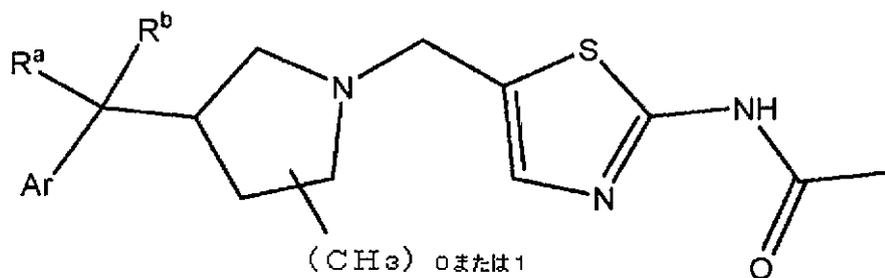
【0024】

第9の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、

40

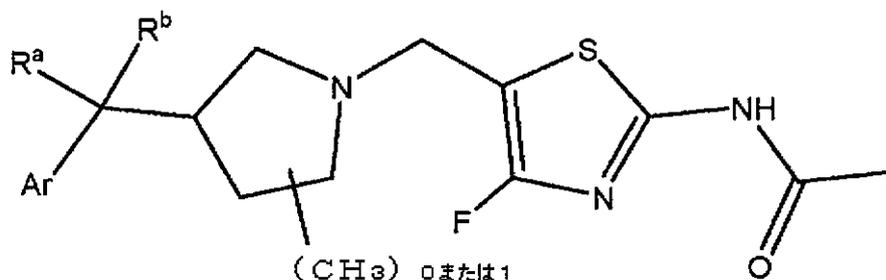
50

【化10】



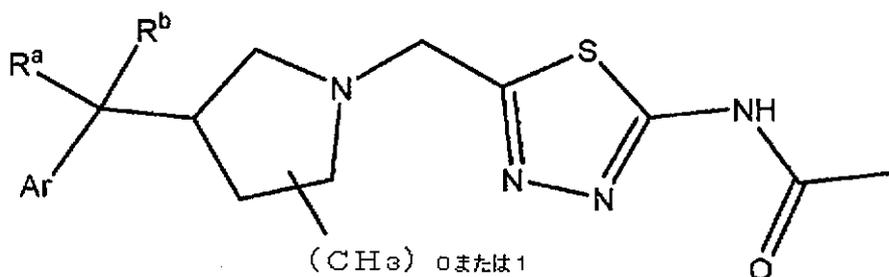
(I b 1)

10



(I b 1')

20



(I I b 1)

30

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Arは、第1、第2、第3または第5の実施形態で定義したとおりである。

【0025】

第10の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8もしくは第9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が、任意に置換されたピラゾリル、任意に置換されたイミダゾリル、任意に置換されたチアゾリル、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたピリジニル、任意に置換されたピリミジニル、任意に置換されたピラジニル、任意に置換されたイミダゾ[1,2-a]ピリジニル、任意に置換されたチエノ[2,3-d]ピリミジニル、または任意に置換されたチエノ[3,2-d]ピリミジニルである。第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8もしくは第9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、任意に置換されたオキサジアゾリル、任意に置換された1,2,3-トリアゾール-1-イル、任意に置換されたトリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル、または任意に置換された1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イルである。

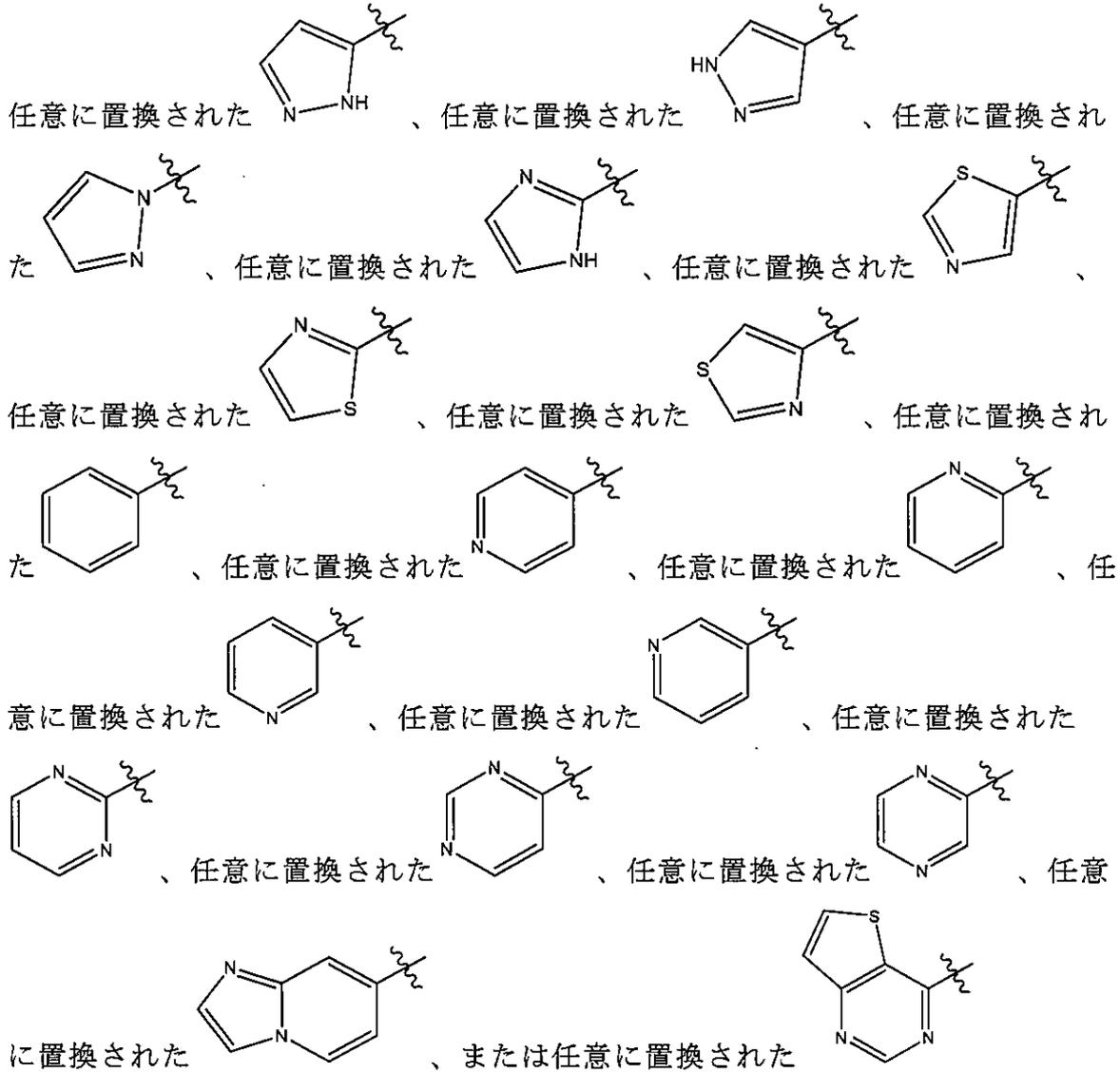
40

【0026】

第11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もしくは第10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が、

50

【化 1 1】



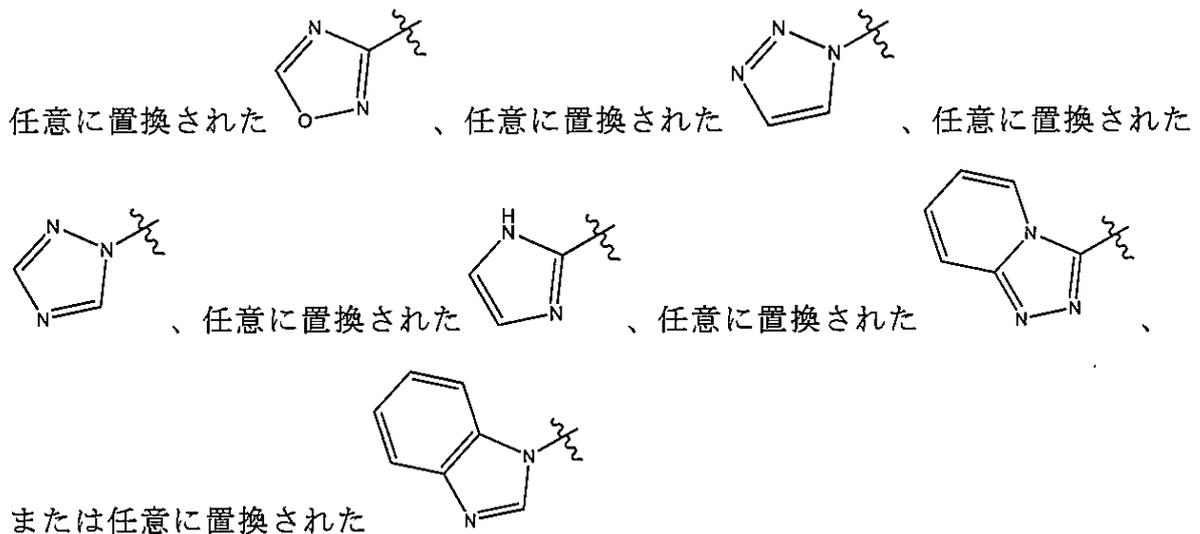
10

20

30

である。第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9 もしくは第 10 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 2】



40

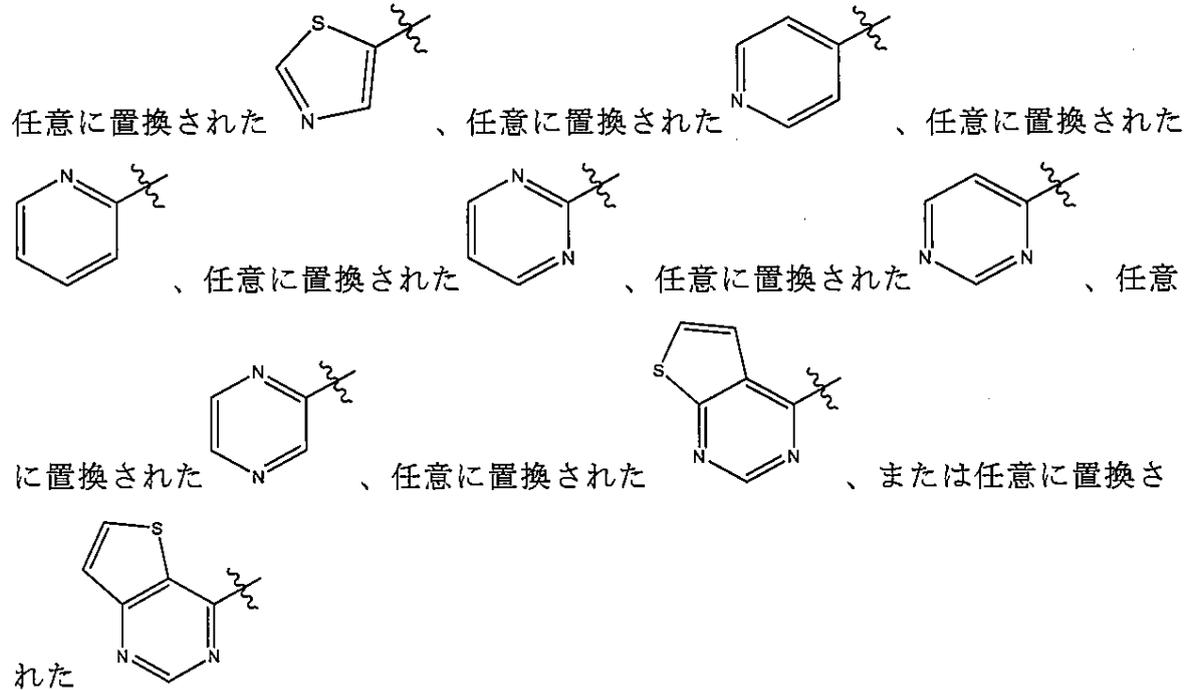
50

である。

【0027】

第12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もしくは第11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が、

【化13】

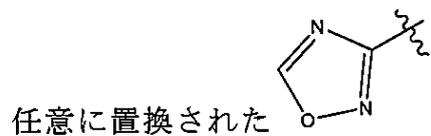


10

20

である。第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10もしくは第11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14】



30

である。

【0028】

第13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もしくは第12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が任意に、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)R^X$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、 $-C(=O)R^X$ 、フェニル及び単環式ヘテロアリアルから選択した1つ以上の基で置換されており、

40

式中、

Ar上の置換基 $C_1 - C_4$ アルキル基が任意に、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)$

50

)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x、-C(=O)R^y、C₃-C₆シクロアルキル(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)、単環式ヘテロアリール(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)、ならびにフェニル(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)で置換されており、

10

Ar上の置換基C₃-C₆シクロアルキル、フェニル及び単環式ヘテロアリール基が任意にかつ独立して、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)_iR^x、-NR^xS(O)_iR^y、-S(O)_iNR^xR^y、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^y、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x及び-C(=O)R^xで置換されており、

各R^x及び各R^yが独立して、-H、C₁-C₄アルキルまたはC₃-C₈シクロアルキルであり、R^xまたはR^yによって表されるC₁-C₄アルキルまたはC₃-C₈シクロアルキルが任意に、ハロ、ヒドロキシル、C₃-C₆シクロアルキル及びフェニル(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)から選択した1つ以上の置換基で置換されており、

20

R^zが、-H、C₁-C₄アルキルまたはC₃-C₈シクロアルキルであり、R^zによって表されるC₁-C₄アルキルまたはC₃-C₈シクロアルキル基が任意に、ハロ、ヒドロキシル、C₃-C₆シクロアルキル、ならびにフェニル(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)から選択した1つ以上の置換基で置換されており、

iが、0、1または2である。

【0029】

30

第14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もしくは第13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が任意に、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、ハロ、-CN、-OR^z、-NR^xR^y、-C(=O)NR^xR^y、-C(=S)NR^xR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-C(=O)OR^x、-NR^xC(=O)R^yフェニル、-C(=O)R^x及び任意に置換された単環式ヘテロアリールから選択した1つ以上の基で置換されている。

【0030】

第15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もしくは第14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が任意に、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、ハロ、-OR^z、-C(=O)R^x、ならびにC₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル及びハロで任意に置換された単環式ヘテロアリールから選択した1つ以上の基で置換されている。

40

【0031】

第16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もしくは第15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が、-CH₃、-CH₂CH₃、ハロメチル、シクロペンチル、シクロブチル、ハロ、-OR^z、-C(=O)R^x、ならびにS及びNから選択した1つまたは2つのヘテロ原子を含むとともに、C₁-C₄アルキルで

50

任意に置換された5または6員の単環式ヘテロアリアルから選択した1つ以上の基で任意に置換されており、式中、 R^x は、 $-H$ または $C_1 - C_4$ アルキルであり、 R^z は、任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキルである。

【0032】

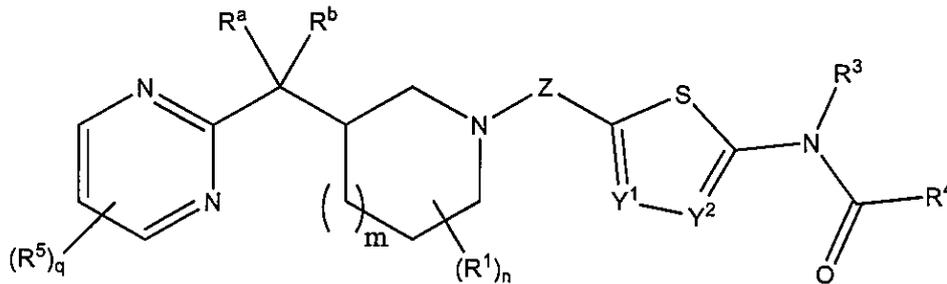
第17の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15もしくは第16の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、 Ar が任意に、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、シクロペンチル、シクロブチル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 及びチアゾリルから選択した1つ以上の基で置換されている。別の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15もしくは第16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 が任意に、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、シクロペンチル、シクロブチル、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 及びチアゾリルから選択した1つ以上の基で置換されている。

10

【0033】

第18の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、

【化15】



20

(III)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^5 はそれぞれ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^z$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-S(O)_iR^x$ 、 $-NR^xS(O)_iR^y$ 、 $-S(O)_iNR^xR^y$ 、 $-C(=O)OR^x$ 、 $-OC(=O)OR^x$ 、 $-C(=S)OR^y$ 、 $-O(C=S)R^x$ 、 $-C(=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=O)R^y$ 、 $-C(=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=S)R^y$ 、 $-NR^x(C=O)OR^y$ 、 $-O(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)OR^y$ 、 $-O(C=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)NR^xR^y$ 、 $-C(=S)R^x$ 、 $-C(=O)R^x$ 、フェニル及び単環式ヘテロアリアルから選択されており、

30

R^5 が、 $C_1 - C_4$ アルキル基であるときには、その $C_1 - C_4$ アルキル基は任意にかつ独立して、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^z$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-S(O)_iR^x$ 、 $-NR^xS(O)_iR^y$ 、 $-S(O)_iNR^xR^y$ 、 $-C(=O)OR^x$ 、 $-OC(=O)OR^x$ 、 $-C(=S)OR^y$ 、 $-O(C=S)R^x$ 、 $-C(=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=O)R^y$ 、 $-C(=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(=S)R^y$ 、 $-NR^x(C=O)OR^y$ 、 $-O(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)OR^y$ 、 $-O(C=S)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=O)NR^xR^y$ 、 $-NR^x(C=S)NR^xR^y$ 、 $-C(=S)R^x$ 、 $-C(=O)R^y$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル($-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)、単環式ヘテロアリアル($-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)、ならびにフェニル($-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)で置換されており、

40

R^5 が、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニルまたは単環式ヘテロアリアルであるときには、そのシクロアルキル、フェニルまたは単環式ヘテロアリアルは任意にかつ独立して、

50

$C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^X$ 、 $-O(C=S)R^Y$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 及び $-C(=O)R^X$ で置換されており、

各 R^X 及び各 R^Y は独立して、 $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、 R^X または R^Y によって表される $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルは任意に、ハロ、ヒドロキシル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル及びフェニル ($-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択した 1 つ以上の基で任意に置換されている) から選択した 1 つ以上の置換基で置換されており、

10

R^Z は、 $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、 R^Z によって表される $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキル基は任意に、ハロ、ヒドロキシル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ならびにフェニル ($-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択した 1 つ以上の基で任意に置換されている) から選択した 1 つ以上の置換基で置換されており、

i は、0、1 または 2 であり、

q は、0、1、2 または 3 であり、

残りの可変基は、第 1 の実施形態で定義したとおりである。

20

【0034】

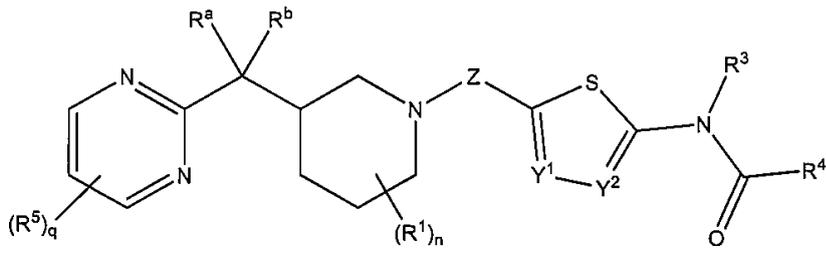
第 19 の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式のうちの 1 つによって表されるか、

30

40

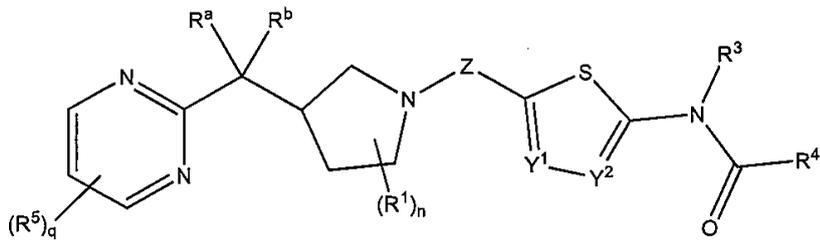
50

【化 1 6】

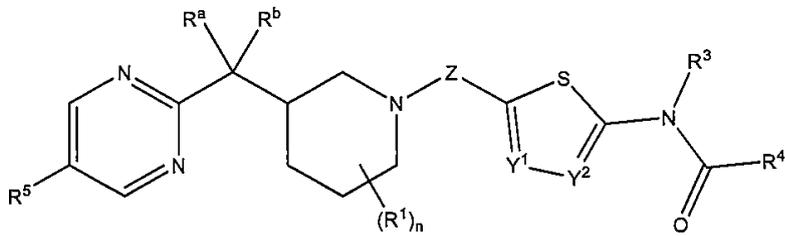


(III a)

10

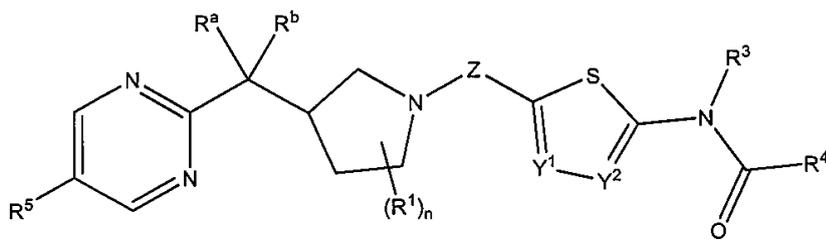


(III b)



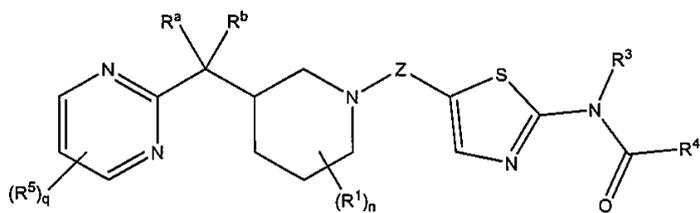
(III c)

20



(III d)

30

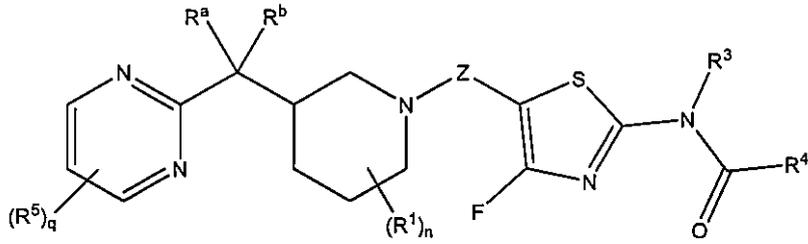


(III e)

40

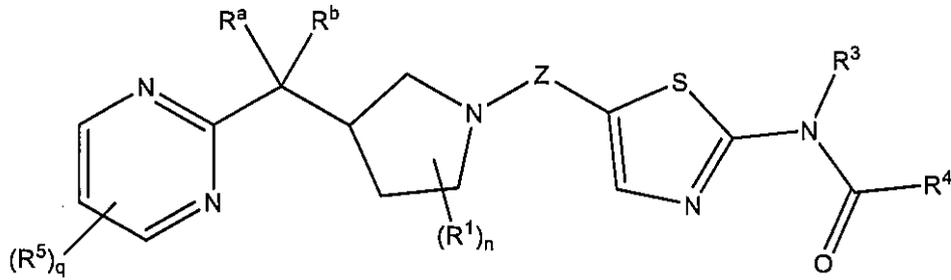
50

【化 1 7】



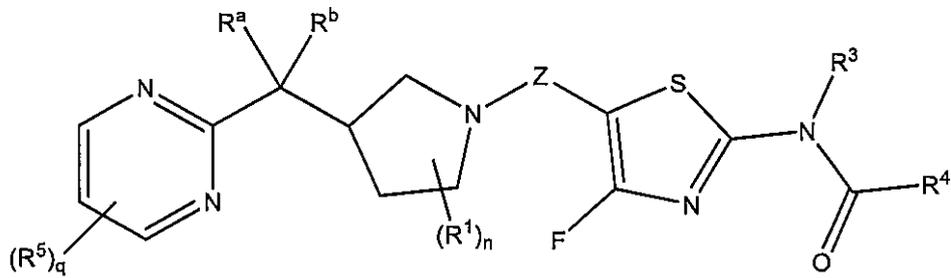
(III e')

10



(III f)

20



(III f')

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 q は、0、1、2 または 3 であり、残りの可変基は、第 18 の実施形態で定義したとおりである。

30

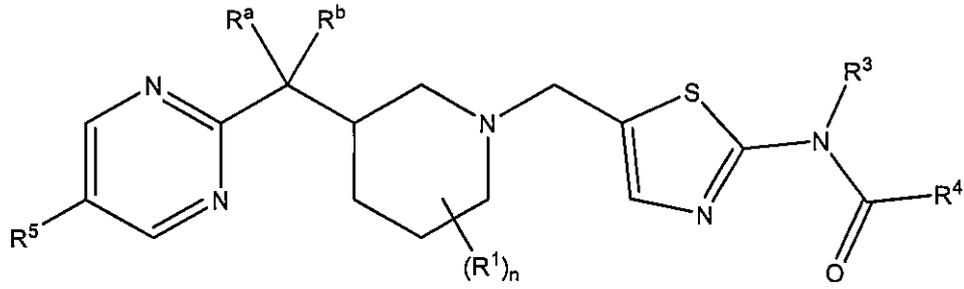
【0035】

第 20 の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式のうちの 1 つによって表されるか、

40

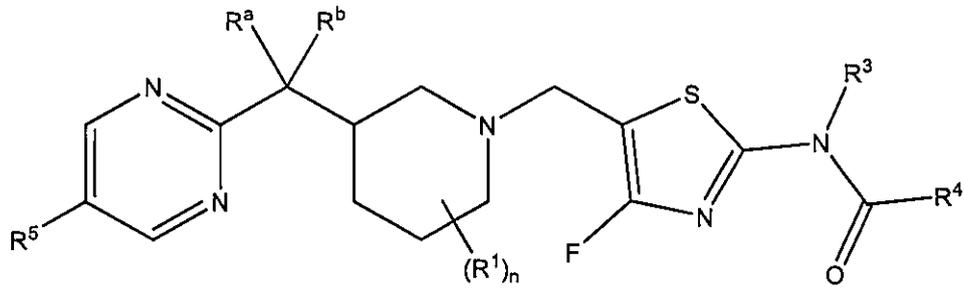
50

【化 1 8】



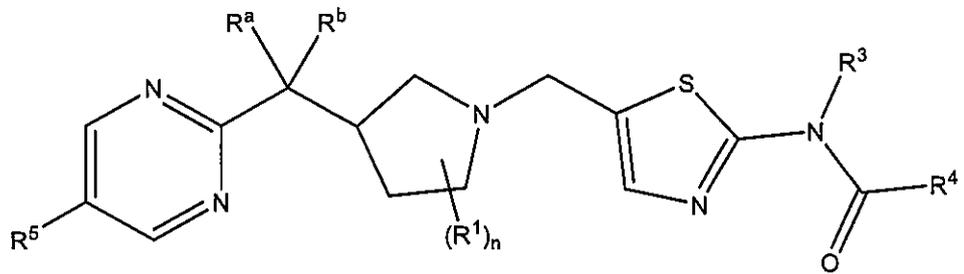
(III g)

10



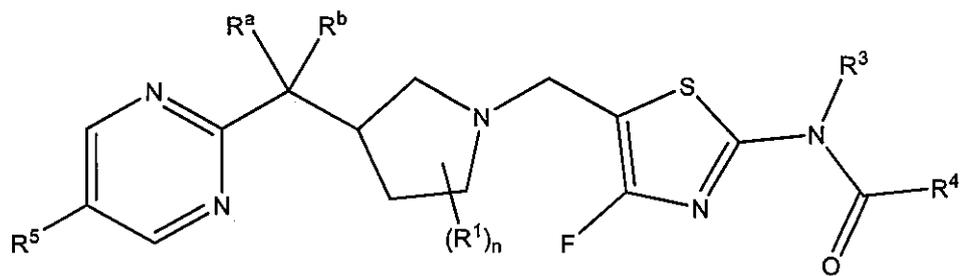
(III g')

20



(III h)

30



(III h')

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの可変基は、第 1 8 の実施形態で定義したとおりである。

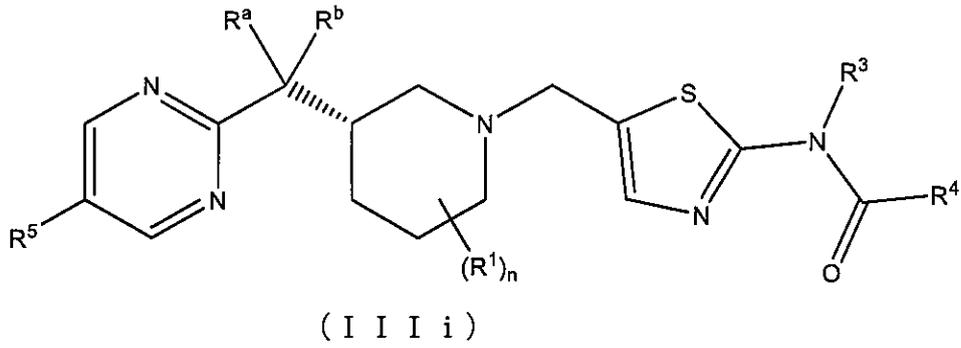
40

【0036】

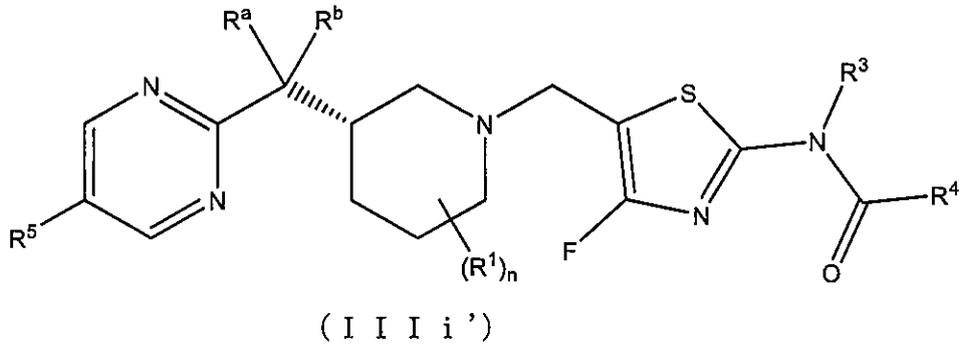
第 2 1 の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、

50

【化 1 9】



10



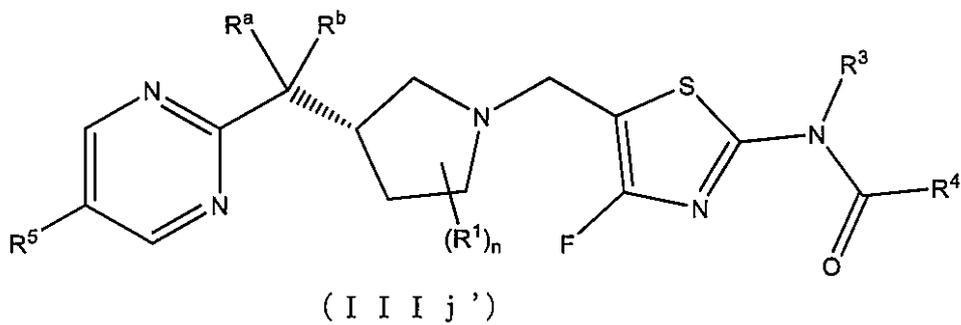
20

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの可変基は、第 18 の実施形態で定義したとおりである。

【 0 0 3 7】

第 22 の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、

【化 2 0】



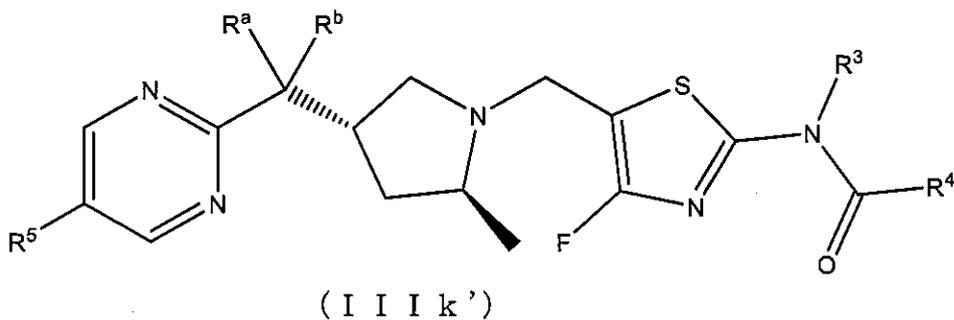
30

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの可変基は、第 18 の実施形態で定義したとおりである。

【 0 0 3 8】

第 23 の実施形態では、本発明の化合物は、下記の構造式によって表されるか、

【化 2 1】



50

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの可変基は、第18の実施形態で定義したとおりである。

【0039】

第24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、 R^3 が-H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、 R^4 が-CH₃である。

10

【0041】

第24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、 R^5 が、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、ハロ、-CN、-OR^z、-NR^xR^y、-C(=O)NR^xR^y、-C(=S)NR^xR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-C(=O)OR^x、-NR^xC(=O)R^yフェニル、-C(=O)R^x及び任意に置換された単環式ヘテロアリールから選択されている。

20

【0042】

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、 R^5 が、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、ハロ、-OR^z、-C(=O)R^x、ならびにC₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル及びハロで任意に置換された単環式ヘテロアリールから選択されている。

【0043】

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、 R^5 が、-CH₃、-CH₂CH₃、ハロメチル、シクロペンチル、シクロブチル、ハロ、-OR^z、-C(=O)R^x、ならびにS及びNから選択した1つまたは2つのヘテロ原子を含むとともに、C₁-C₄アルキルで任意に置換された5または6員の単環式ヘテロアリールから選択されており、式中、 R^x は、-HまたはC₁-C₄アルキルであり、 R^z は、任意に置換されたC₁-C₄アルキルである。

30

【0044】

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、 R^5 が、-CH₃、-CH₂CH₃、-CHF₂、-CF₃、シクロペンチル、シクロブチル、-F、-Br、-Cl、-OCH₃、-C(=O)CH₃及びチアゾリルから選択されている。

40

【0045】

第28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26もしくは第27の実施形態によ

50

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^5 が、 $-F$ 、 $-Br$ 及び $C1$ から選択されている。

【0046】

第29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26、第27もしくは第28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^a 及び R^b のうちの1つが、 $-H$ であり、もう一方が、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 及び $-OCH_3$ から選択されている。

【0047】

第30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26、第27、第28もしくは第29の実施形態による本発明の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩において、 n が、0または1である。

【0048】

一実施形態では、本発明の化合物は、その塩及び中性形態を含め、本明細書の実施例に記載されている化合物のうちのいずれか1つであってよい。

【0049】

本明細書で使用する場合、「アルキル」という用語は、完全飽和の分岐鎖または直鎖の炭化水素部分を指す。別段の定めのない限り、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、これらに限らない。

【0050】

本明細書で使用する場合、「アルコキシ」という用語は、 $-OR$ という基を指し、その R は、アルキルまたはシクロアルキルであり、その用語は、上で定義したとおりである。アルコキシ基の非限定的な例としては、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH(CH_2)_2$ 、 $-O$ -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。

【0051】

基内の炭素原子の数は、本明細書では、「 C_{x-x} 」という接頭語によって定められており、この x 及び x は、整数である。例えば、「 C_{1-4} アルキル」は、炭素原子を1~4個有するアルキル基である。

【0052】

本明細書で使用する場合、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブromoまたはヨードであってよい。

【0053】

本明細書で使用する場合、「ハロアルキル」という用語は、本明細書に定義されているようなアルキルが、本明細書に定義されているような1つ以上のハロ基によって置換されているものを指す。

【0054】

本明細書で使用する場合、「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、または特には、3~6個の環員もしくは5~7個の環員を有する飽和、不飽和の非芳香族である単環式または二環式（例えば縮合）環系であって、その環員のうちの少なくとも1つが、ヘテロ原子であり、その環員のうちの最大4個（例えば、1個、2個、3個または4個）が、ヘテロ原子であってよく、そのヘテロ原子が独立して、 O 、 S 及び N から選択されており、 C が、酸化されてい

10

20

30

40

50

ることができ（例えばC(=O)）、Nが、酸化されている（例えば、N(O)）かまたは四級化されている（例えばN⁺）ことができ、Sが任意に、スルホキシド及びスルホンに酸化されていることができる環系を指す目的で同義的に使用する。非芳香族ヘテロシクリルの例としては、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。二環式の非芳香族複素環式環系の例としては、ベンゾ[1,3]ジオキサリル、テトラヒドロインドリル及び2-アザスピロ[3.3]ヘプタニルなどが挙げられる。

10

【0055】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」、「ヘテロアリール基」、「複素芳香族」及び「複素芳香族環」という用語は、O、S及びNから独立して選択したヘテロ原子を1~4個を有する5~12員の単環式または二環式の芳香族環系であって、そのNが、酸化されている（例えば、N(O)）か、または四級化されていることができ、Sが、スルホキシド及びスルホンに任意に酸化されていることができる環系を指す目的で同義的に使用する。「ヘテロアリール」には、テトラヒドロフラン、ピラン、ピロリジン、ピペリジンなどのように、フェニル基または非芳香族複素環に縮合されている複素芳香族基が含まれる。本明細書で使用する場合、ヘテロアリール基Arは、未結合手を有するいずれかの環で、本発明の化合物の残部に結合できる。ヘテロアリールの例としては、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、イソオキサゾリル、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、オキサジニル、チアジニル、ジオキシニル、トリアジニル、テトラジニル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニル、チアゼピニル、1-オキソ-ピリジル、チエニル、バレロラクタミル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾ[1,4]ジオキシニル、ベンゾフリル、ベンゾイソオキサゾリル、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、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、インダゾリル、インドリジニル、インドリル、インキノリニル、オキサゾロピリジニル、プリニル、ピラゾロ[3,4]ピリミジニル、ピリドピリダジニル、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、キノリニル、チアゾロピリジニル、ナフチリジルなどが挙げられる。

20

30

【0056】

本明細書で使用する場合、「任意に置換された5~6員の非芳香族複素環に縮合した任意に置換されたフェニル」という用語は、化合物の残部に直接連結しているフェニル環である縮合環系を指す。

【0057】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」という用語は、炭素原子が3~12個、炭素原子が3~6個または炭素原子が5~7個である完全飽和の単環式または二環式（例えば縮合）炭化水素基を指す。

40

【0058】

本明細書で使用する場合、「ハロシクロアルキル」という用語は、本明細書に定義されているようなシクロアルキルが、本明細書に定義されているような1つ以上のハロ基によって置換されているものを指す。

【0059】

「縮合環系」という用語は、本明細書で使用する場合、少なくとも2つの環を有するとともに、その2つの環が2つの隣接する環原子を共有する環系である。

50

【0060】

置換されたアルキル基、フェニル基、ヘテロアリール基、非芳香族ヘテロシクリル基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基、フェニル基、ヘテロアリール基、非芳香族ヘテロシクリル基またはヘテロシクリル基である。好適な置換基は、式(I'')、(I)、(I')、(Ia)、(Ia')、(Ib)、(Ib')、(Ia1)、(Ia1')、(Ia2)、(Ia2')、(Ia3)、(Ia3')、(Ib1)、(Ib1')、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIa1)、(IIa2)、(IIa3)、(IIb1)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IIIe)、(IIIe')、(IIIf)、(IIIf')、(IIIg)、(IIIg')、(IIIh)、(IIIh')、(IIIi)、(IIIi')、(IIIj')、(IIIk') (以下では、「式(I'')~(IIIk')」と総称する)の化合物、またはその薬学的に許容される塩のO-GlcNAcase阻害活性を有意には低下させない置換基である。アルキル基、フェニル基、ヘテロアリール基、非芳香族ヘテロシクリル基またはヘテロシクリル基に適する置換基の例としては、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-OR^Z、-NR^XR^Y、-S(O)_iR^X、-NR^XS(O)_iR^Y、-S(O)_iNR^XR^Y、-C(=O)OR^X、-OC(=O)OR^X、-C(=S)OR^Y、-O(C=S)R^X、-C(=O)NR^XR^Y、-NR^XC(=O)R^Y、-C(=S)NR^XR^Y、-NR^XC(=S)R^Y、-NR^X(C=O)OR^Y、-O(C=O)NR^XR^Y、-NR^X(C=S)OR^Y、-O(C=S)NR^XR^Y、-NR^X(C=O)NR^XR^Y、-NR^X(C=S)NR^XR^Y、-C(=S)R^X、-C(=O)R^X、フェニル及び単環式ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限らない。置換基C₁-C₄アルキル基は任意に、-CN、-NO₂、-OR^Z、-NR^XR^Y、-S(O)_iR^X、-NR^XS(O)_iR^Y、-S(O)_iNR^XR^Y、-C(=O)OR^X、-OC(=O)OR^X、-C(=S)OR^X、-O(C=S)R^X、-C(=O)NR^XR^Y、-NR^XC(=O)R^Y、-C(=S)NR^XR^Y、-NR^XC(=S)R^Y、-NR^X(C=O)OR^Y、-O(C=O)NR^XR^Y、-NR^X(C=S)OR^Y、-O(C=S)NR^XR^Y、-NR^X(C=O)NR^XR^Y、-NR^X(C=S)NR^XR^Y、-C(=S)R^X、-C(=O)R^Y、C₃-C₆シクロアルキル(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)、単環式ヘテロアリール(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)、ならびにフェニル(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)で置換されている。置換基C₃-C₆シクロアルキル基、フェニル基及び単環式ヘテロアリール基は任意にかつ独立して、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-OR^Z、-NR^XR^Y、-S(O)_iR^X、-NR^XS(O)_iR^Y、-S(O)_iNR^XR^Y、-C(=O)OR^X、-OC(=O)OR^X、-C(=S)OR^X、-O(C=S)R^Y、-C(=O)NR^XR^Y、-NR^XC(=O)R^Y、-C(=S)NR^XR^Y、-NR^XC(=S)R^Y、-NR^X(C=O)OR^Y、-O(C=O)NR^XR^Y、-NR^X(C=S)OR^Y、-O(C=S)NR^XR^Y、-NR^X(C=O)NR^XR^Y、-NR^X(C=S)NR^XR^Y、-C(=S)R^X及び-C(=O)R^Xで置換されている。これらの置換基では、各R^X及び各R^Yは独立して、-H、C₁-C₄アルキルまたはC₃-C₈シクロアルキルであり、R^XまたはR^Yによって表されるC₁-C₄アルキルまたはC₃-C₈シクロアルキルは任意に、ハロ、ヒドロキシル、C₃-C₆シクロアルキル及びフェニル(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)から選択した1つ以上の置換基で置換されている。これらの置換基では、R^Zは、-H、C₁-C₄アルキルまたはC₃-C₈シクロアルキルであり、R^Zによって表されるC₁-C₄アルキルまたはC₃-C₈シクロアルキル基は任意に、ハロ、ヒドロキシル、C₃-C₆シクロアルキル及びフェニル(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)から選択した1つ以上の置換基で置換されている。

10

20

30

40

50

これらの置換基では、*i* は、0、1または2である。

【0061】

本明細書に開示されている化合物の薬学的に許容される塩も、本発明に含まれる。本発明で提供される化合物が、安定な非毒性の酸性塩または塩基性塩を形成させるのに十分なほど塩基性または酸性である場合、その化合物を薬学的に許容される塩として調製及び投与するのが適切なことがある。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と形成される有機酸付加塩、例えば、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、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、 α -ケトグルタル酸塩または α -グリセロリン酸塩である。塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩及び炭酸塩を含む無機塩も形成し得る。

10

【0062】

薬学的に許容される塩は、当該技術分野において周知の標準的な手順を用いて、例えば、アミンのように十分に塩基性である化合物と好適な酸を反応させ、生理学的に許容されるアニオンを得ることによって得てよい。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムもしくはリチウム）塩、またはアルカリ土類金属（例えばカルシウム）塩も作製できる。

【0063】

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できる。好適な塩基としては、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が、これらに限らない。

20

【0064】

開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩は、その分子に1つ以上の不斉中心を含むことができる。本開示によると、立体化学を指定していないいずれの構造も、純粋な形態または実質的に純粋な形態の様々な立体異性体のすべて（例えば、ジアステレオマー及び鏡像異性体）、ならびにそれらの混合物（ラセミ混合物、または鏡像異性体が濃縮された混合物など）を含むものとして理解するものとする。このような光学活性体の調製方法（例えば、再結晶化法によるラセミ体の分割、光学活性出発物質からのキラル合成による合成、またはキラル固定相を用いたクロマトグラフ分離）は、当該技術分野において周知である。開示されている化合物は、互変異性体で存在してよく、混合物及び分離した個々の互変異性体が企図されている。加えて、いくつかの化合物は、多形を示し得る。

30

【0065】

開示されている方法で使用する化合物の特定の立体異性体（例えば、鏡像異性体、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ているときには、その化合物の立体化学的純度は、少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、97%、99%、99.5%または99.9%である。「立体化学的純度」とは、すべての立体異性体の総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。

【0066】

開示されている化合物の立体化学が、命名または構造によって描写されており、その命名または描写されている構造に、2つ以上の立体異性体が含まれる場合（例えば、一対のジアステレオマーにおける場合）には、その含まれる立体異性体のうちの1つまたはその含まれる立体異性体のいずれの混合物も含まれると理解するものとする。さらに、その命名または描写されている立体異性体の立体化学的純度は、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%であると理解するものとする。この場合の立体化学的純度は、その名称または構造によって含まれる立体異性体の混合物中の総重量を、すべての立体異性体の混合物中の総重量で除することによって求める。

40

【0067】

「ピーク1」という用語は、本明細書で使用する場合、鏡像異性体及び/またはジアステレオマーの分離時の第1の溶出ピークを指し、その後溶出する「ピーク2」が続き、任意に、「ピーク3」及び「ピーク4」が続く。

50

【0068】

一実施形態では、水素によって占められるいずれの位置も、重水素の天然存在比を超えて、重水素が濃縮されていることも意図されている。例えば、1つ以上の水素原子は、重水素の天然存在比よりも、少なくとも3340倍多い存在比(0.015%(すなわち、少なくとも50.1%の重水素化率))、少なくとも3500倍(所定の各重水素原子における重水素化率52.5%)、少なくとも4000倍(重水素化率60%)、少なくとも4500倍(重水素化率67.5%)、少なくとも5000倍(重水素化率75%)、少なくとも5500倍(重水素化率82.5%)、少なくとも6000倍(重水素化率90%)、少なくとも6333.3倍(重水素化率95%)、少なくとも6466.7倍(重水素化率97%)、少なくとも6600倍(重水素化率99%)または少なくとも6633.3倍(重水素化率99.5%)の重水素で置き換えられている。一実施形態では、水素は、すべての位置において、その天然存在比で存在する。本明細書に記載されているような化合物またはその薬学的に許容される塩は、互変異性体で存在してよく、混合物及び分離した個々の互変異性体が企図されている。

10

【0069】

本発明の一態様には、細胞におけるグリコシダーゼ及び/またはグリコシダーゼのシグナル伝達経路の阻害方法であって、その細胞と、式(I')~(IIIk')のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を有効量接触させることを含む方法が含まれる。そのグリコシダーゼは、好ましくはグリコシドヒドロラーゼ、より好ましくはグリコシドヒドロラーゼファミリー84、さらに好ましくは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-GlcNAcaseまたはOGA)、最も好ましくは哺乳動物O-GlcNAcaseである。一実施形態では、その細胞は、in vitroまたはin vivoで接触させる。一実施形態では、その細胞を接触させるには、その化合物を対象に投与することが含まれる。

20

【0070】

本発明の一態様には、グリコシダーゼ及び/またはグリコシダーゼのシグナル伝達経路の阻害が必要な対象のグリコシダーゼ及び/またはグリコシダーゼのシグナル伝達経路の阻害方法であって、式(I')~(IIIk')のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を治療有効量、その対象に投与することによって、その対象のグリコシダーゼを活性化させることを含む方法が含まれる。そのグリコシダーゼは、好ましくはグリコシドヒドロラーゼ、より好ましくはグリコシドヒドロラーゼファミリー84、さらに好ましくは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-GlcNAcaseまたはOGA)、最も好ましくは哺乳動物O-GlcNAcaseである。

30

【0071】

本発明の一態様には、真核細胞(例えば哺乳動物細胞)の生存を促進するか、またはその細胞の寿命を延長する方法であって、式(I')~(IIIk')のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を治療有効量、対象に投与することによって、真核細胞の生存を促進するか、またはその細胞の寿命を延長することを含む方法が含まれる。

40

【0072】

本発明の一態様には、対象におけるO-GlcNAcaseの活性によって発症、媒介及び/または伝搬される疾患または状態の治療方法であって、式(I')~(IIIk')のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を治療有効量、その対象に投与することを含む方法が含まれる。好ましくは、その疾患または状態は、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、その疾患または状態は、神経障害である。一実施形態では、その神経障害は、急性虚血性脳卒中(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、大脳皮質基底核変性症(CBP)、闘拳家認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、てんかん、家族性

50

英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、17番染色体に連鎖する前頭側頭型認知症パーキンソニズム（FTDP-17）、ゲルストマン-ストロイスラー-シャインカー病、グアドループ型パーキンソニズム、ハラールフォルデン-シュパッツ病（脳の鉄沈着を伴う神経変性疾患（1型））、虚血性脳卒中、軽度認知障害（MCI）、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィ、ニーマンピック病（C型）、淡蒼球橋黒質変性症、グアムのパーキンソニズム認知症複合、ピック病（PiD）、脳炎後のパーキンソン病（PEP）、プリオン病（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）を含む）、致死性家族性不眠症、クールー病、進行性核上麻痺、進行性核上麻痺（PSP）、スティーラー-リチャードソン-オルスゼフスキー症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型老年認知症、ハンチントン病及びパーキンソン病から選択した1つ以上のタウオパチーである。別の実施形態では、その神経障害は、急性虚血性脳卒中（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（ALS ci）、嗜銀顆粒性認知症、てんかん、軽度認知障害（MCI）、ハンチントン病及びパーキンソン病から選択した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、その神経障害は、アルツハイマー病である。

10

【0073】

本発明の一態様には、対象のタウの過剰リン酸化（例えば、脳内のタウの過剰リン酸化）によって特徴付けられる疾患または状態の治療方法であって、式（I'）～（IIIk'）のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を治療有効量、その対象に投与することを含む方法が含まれる。一実施形態では、その疾患または状態は、急性虚血性脳卒中（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（ALS ci）、嗜銀顆粒性認知症、Bluit病、大脳皮質基底核変性症（CBP）、闘拳家認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、てんかん、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、17番染色体に連鎖する前頭側頭型認知症パーキンソニズム（FTDP-17）、ゲルストマン-ストロイスラー-シャインカー病、グアドループ型パーキンソニズム、ハラールフォルデン-シュパッツ病（脳の鉄沈着を伴う神経変性疾患（1型））、虚血性脳卒中、軽度認知障害（MCI）、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィ、ニーマンピック病（C型）、淡蒼球橋黒質変性症、グアムのパーキンソニズム認知症複合、ピック病（PiD）、脳炎後のパーキンソン病（PEP）、プリオン病（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）を含む）、致死性家族性不眠症、クールー病、進行性核上麻痺、進行性核上麻痺（PSP）、スティーラー-リチャードソン-オルスゼフスキー症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型老年認知症、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、その疾患または状態は、急性虚血性脳卒中（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（ALS ci）、嗜銀顆粒性認知症、てんかん、虚血性脳卒中、軽度認知障害（MCI）、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、その疾患または状態は、アルツハイマー病である。

20

30

【0074】

本明細書で使用する場合、「対象」及び「患者」という用語は、同義的に使用してよく、治療の必要な哺乳動物、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、その対象は、治療の必要なヒトである。

40

【0075】

本明細書で使用する場合、「治療すること」または「治療」という用語は、所望の薬理学的及び/または生理学的な効果を得ることを指す。その効果は、治療的効果であることができ、その効果には、疾患、障害または症候群の程度を部分的または完全に低減する成果、その障害と関連する臨床症状または指標を改善または好転させる成果、及びその疾患、障害または症候群の進行を遅延するか、阻害するか、またはその可能性を低下させる成

50

果のうちの1つ以上を部分的または実質的にあげることが含まれる。

【0076】

「有効量」という用語は、式(I')~(III k')のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩の量であって、対象に投与すると、臨床結果を含め、有益な結果または所望の結果が得られる、すなわち、式(I')~(III k')のうちのいずれか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させるか、緩和するか、阻害するか、低減するかまたは遅らせ、例えば、対照と比べて、臨床症状によって判断した場合に、式(I')~(III k')のうちのいずれか1つの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩によって治療可能な疾患もしくは状態、またはその1つ以上の症状の再発の可能性を低下させる量、例えば、体重1kg

10

【0077】

本発明の別の実施形態は、本明細書に記載されている化合物またはその薬学的に許容される塩を少なくとも1つと、薬学的に許容される担体を少なくとも1つ含む医薬組成物である。

【0078】

本明細書に記載されている1つ以上の疾患または状態を治療するための医薬の製造に、式(I')~(III k')のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を使用することも含まれる。本明細書には、任意に、薬学的に許容される担体とともに、式(I')~(III k')のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、本明細書に記載されている1つ以上の疾患または状態を治療するための医薬の製造における医薬組成物も含まれる。式(I')~(III k')のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、本明細書に記載されている1つ以上の疾患または状態である対象の治療に使用する化合物、またはその薬学的に許容される塩も含まれる。さらに、任意に、薬学的に許容される担体とともに、式(I')~(III k')のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、本明細書に記載されている1つ以上の疾患または状態の治療に使用する医薬組成物が含まれる。

20

【0079】

「薬学的に許容される担体」という用語は、その担体とともに調合される化合物の薬理的活性に悪影響を及ぼさないとともに、ヒトに使用する際に安全でもある非毒性の担体、希釈剤、アジュバント、ビヒクルまたは賦形剤を指す。本開示の組成物で用いてよい薬学的に許容される担体としては、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のような血清タンパク質、リン酸塩のような緩衝物質、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、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、亜鉛塩のような塩または電解質、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質(例えば、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース水和物、ラウリル硫酸ナトリウム及びクロスカルメロスナトリウム)、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸塩、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、ならびに羊毛脂が挙げられるが、これらに限らない。

30

【0080】

香味剤、甘味剤、ならびに保存剤(メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン及びブチルパラベンなど)のような他の賦形剤も含めることができる。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))に見ることができる。当業者であれば、様々な種類の投与経路に適する製剤の調製

40

50

方法をわかるであろう。好適な製剤を選択及び調製するための従来の手順及び成分は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (2003, 20th edition) 及び1999年に出版されたThe United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19)に記載されている。

【0081】

式(I')~(IIIk')のうちのいずれか1つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本発明の教示の組成物は、例えば、経口投与、非経口投与、舌下投与、局所投与、直腸投与、経鼻投与、口腔内投与、膈投与、経皮投与、パッチ投与、ポンプ投与、または移植リザーバーによって投与してよく、それに従って、医薬組成物を調合することになる。非経口投与としては、静脈内投与経路、腹腔内投与経路、皮下投与経路、筋肉内投与経路、経上皮投与経路、経鼻投与経路、肺内投与経路、髄腔内投与経路、直腸投与経路及び局所投与経路が挙げられる。非経口投与は、所定の期間にわたる持続注入によるものであることができる。

10

【0082】

本開示に含まれるその他の投与形態は、WO2013/075083、WO2013/075084、WO2013/078320、WO2013/120104、WO2014/124418、WO2014/151142及びWO2015/023915に記載されており、それらの内容は、参照により本明細書に援用される。

【0083】

本明細書に記載されているような化合物、またはその薬学的に許容される塩の有用な投与量は、その*in vitro*活性と、動物モデルにおける*in vivo*活性を比較することによって定めることができる。マウス及びその他の動物における有効投与量をヒトに対して変換する方法は、当該技術分野において知られており、例えば、米国特許第4,938,949号を参照するものとし、この特許は、参照により、その全体が本明細書に援用される。

20

【実施例】

【0084】

下記の一般的な反応スキームであるスキーム1~4には、本発明の化合物を調製するのに有用な詳細が示されている。必要な中間体は、場合によっては市販されており、あるいは文献における手順に従って調製できる。実例的な反応スキームは、列挙されている化合物または実例目的で用いられているいずれか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ているような置換基のラベル付け(すなわちR基)は、請求項で使用されているものと必ずしも相関せず、上記の式(I')~(IIIk')のうちのいずれか1つの定義の下で、複数の置換基が許容される場合、明瞭化のために、単一の置換基が、化合物に結合しているように示されていることが多い。

30

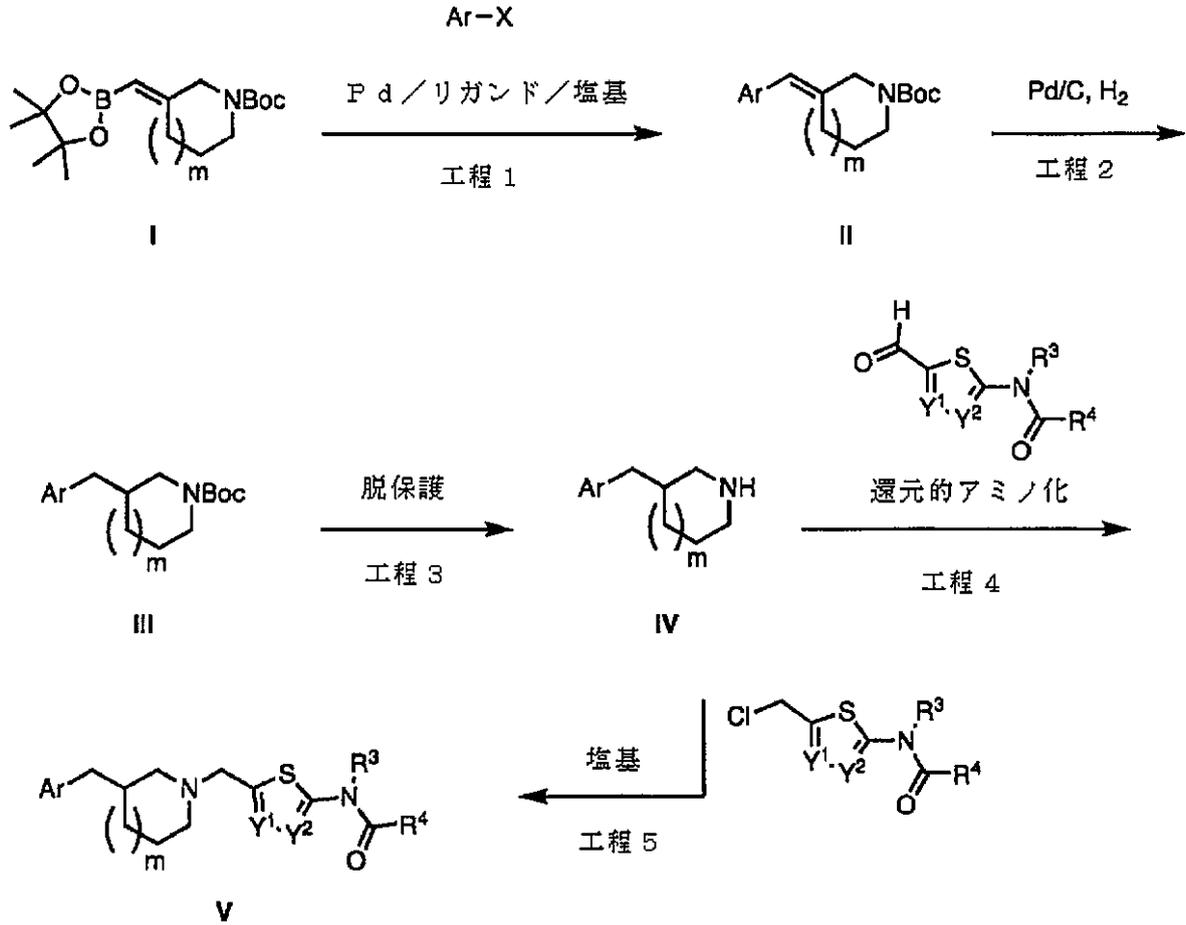
【0085】

スキーム1

40

50

【化22】



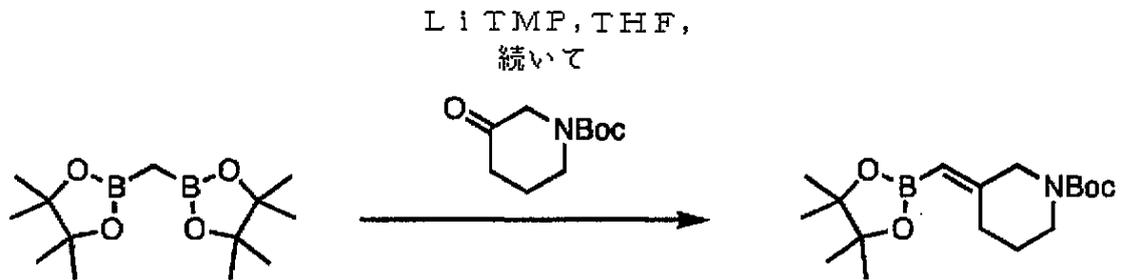
10

20

【0086】

中間体1

【化23】



tert-ブチル3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート:0 における無水THF (1000 mL)中の2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (85.0 g、602 mmol)の溶液に、ヘキサン (288 mL、720 mmol)中のn-BuLiの2.5 M溶液をアルゴン下で加えた。得られた混合物を10分攪拌した。THF (200 mL)中の4,4,5,5-テトラメチル-2-[(テトラメチル1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチル]-1,3,2-ジオキサボロラン (161 g、601 mmol)の溶液を0 で加えた。15分攪拌した後、その溶液を-78 まで冷却してから、THF (500 mL)中のtert-ブチル3-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (100 g、502 mmol)の溶液を滴加した。その反応物を1時間、-78 で攪拌してから、一晩0 で攪拌した。30% K₂CO₃ (水)溶液 (500 mL)を加え、有

40

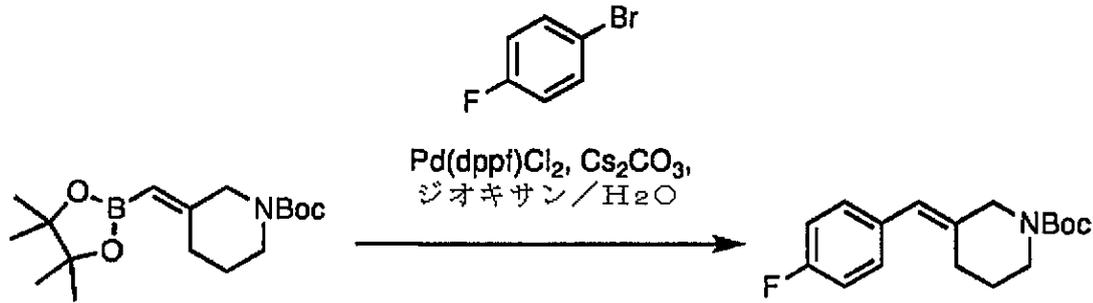
50

機層を分け、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣を SiO_2 （酢酸エチル/ペンタン）で精製して、標題化合物を得た（1.21 g、75%）。

【0087】

中間体2

【化24】



10

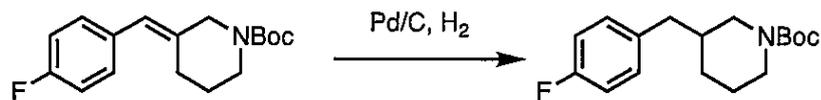
tert-ブチル3-(4-フルオロベンジリデン)ピペリジン-1-カルボキシレート：ジオキサン（8.0 mL）及び H_2O （2.0 mL）中の1-ブロモ-4-フルオロベンゼン（0.2 g、1.14 mmol）の溶液に、1 tert-ブチル3-（（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）メチレン）ピペリジン-1-カルボキシレート（0.405 g、1.26 mmol）、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （0.084 g、0.114 mmol）、 Cs_2CO_3 （0.745 g、2.29 mmol）を加えた。その混合物を90 で2.0時間、 N_2 下で撹拌した。その反応混合物を濾過し、真空で濃縮した。その残渣を SiO_2 （石油エーテル/ EtOAc ：15/1）で精製して、標題化合物を得た（0.120 g、36%）。LCMS（ESI）：[M+H] 292.

20

【0088】

中間体3

【化25】



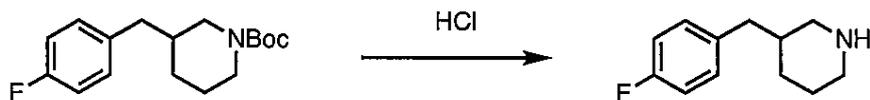
30

tert-ブチル3-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート：MeOH（15.0 mL）中のtert-ブチル3-(4-フルオロベンジリデン)ピペリジン-1-カルボキシレート（0.120 g、0.412 mmol）の溶液に、Pd/C（0.022 g、炭素上10%）を N_2 下に加えた。その混合物を20 で1時間、 H_2 （15 psi）下で撹拌した。その混合物を濾過し、真空で濃縮して、標題化合物を得た（0.082 g、68%）。LCMS（ESI）：[M+H] 294.

【0089】

中間体4

【化26】



40

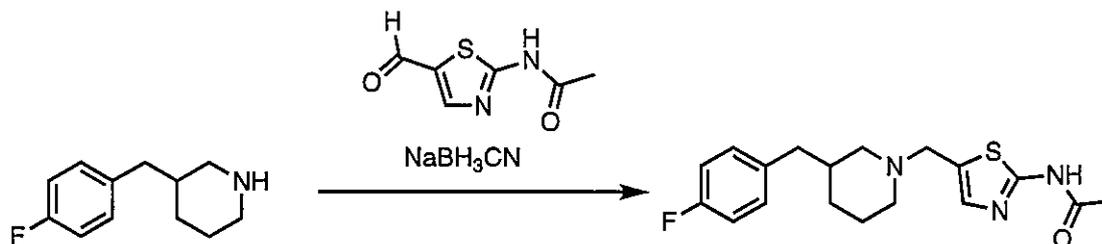
3-(4-フルオロベンジル)ピペリジン：tert-ブチル3-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート（0.082 g、0.280 mmol）を HCl/EtOAc 溶液（0.280 mmol、8.0 mL）に加えた。その混合物を18 で17時間撹拌した。その混合物を NH_4OH （水溶液）でpH 8に調整し、その混合物を真空で濃縮して、標題化合物を得た（0.054 g、99%）。LCMS（ESI）：[M+H] 194.

50

【0090】

実施例1-1

【化27】



10

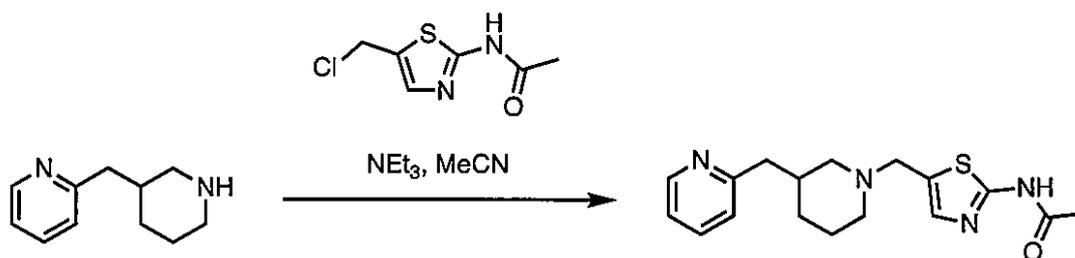
N-(5-(3-(4-fluorobenzyl)pyperidin-1-yl)methylthiazol-2-yl)acetamide: MeOH (15.0 mL) 中の3-(4-フルオロベンジル)ピペリジン(0.054 g、0.279 mmol)の溶液に、N-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミド(0.095 g、0.559 mmol)及び1滴のAcOHを加えた。その混合物を50℃で2時間撹拌した。NaBH₃CN(0.053 g、0.838 mmol)を加え、その混合物を50℃で17時間撹拌した。その混合物を分取HPLC{(カラム: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 5 μm、条件: 水(0.04% NH₃H₂O + 10 mMのNH₄HCO₃) - MeCN、開始時のB: 35、終了時のB: 65、グラジエント時間(分): 10、100% Bの保持時間(分): 2、流速(ml/分): 25}によって精製して、標題化合物を得た(0.038 g、39%)。LCMS: [M+H]⁺ 348. ¹H NMR: (400 MHz, Me₂SO-d₄) 7.19 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.94 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.48 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.82-1.66 (m, 4H), 1.57-1.47 (m, 1H), 0.99-0.91 (m, 1H).

20

【0091】

実施例1-2

【化28】



30

N-(5-(3-(pyridin-2-ylmethyl)pyperidin-1-yl)methylthiazol-2-yl)acetamide: MeCN (0.64 mL) 中の2-(3-ピペリジルメチル)ピリジンHCl(0.035 g、0.165 mol、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(0.032 g、0.165 mmol)の懸濁液に、トリエチルアミン(0.05 g、0.494 mol)を加え、その混合物を70℃まで一晩昇温した。その反応物を室温まで冷却し、その混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl(水溶液)で洗浄した。その有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣を分取HPLC{(カラム: Waters Xselect CSH Prep C18 5 μm OBD 19×100 mm、条件: 水: MeCNグラジエント55% ACN、7分かけてグラジエント、0.1体積%水酸化アンモニウム調整剤}によって精製して、標題化合物を得た(0.015 g、27%)。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 331. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) 11.

40

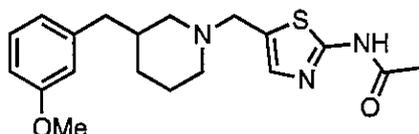
50

7.6 (br s, 1H), 8.45 (dd, $J = 1.8, 4.9$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J = 1.8, 7.9$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 4.6, 7.0$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 2.78 (br d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.02 - 0.91 (m, 1H).

【0092】

実施例 1 - 3

【化29】

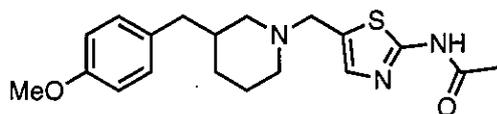


N-(5-((3-(3-メトキシベンジル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標題化合物をスキーム1と同様にして、tert-ブチル3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート、1-ブromo-3-メトキシベンゼン及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 360. ¹HNMR：(400 MHz, メタノール-d₄) 7.20 (s, 1H), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.71 - 6.69 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.48 - 2.46 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.88 - 1.66 (m, 4H), 1.58 - 1.48 (m, 1H), 1.00 - 0.92 (m, 1H).

【0093】

実施例 1 - 4

【化30】



N-(5-((3-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標題化合物をスキーム1と同様にして、tert-ブチル3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート、1-クロロ-4-メトキシベンゼン及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 360. ¹HNMR：(400 MHz, CDCl₃) 12.43 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 2.51 - 2.37 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.00 - 1.85 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 2H), 1.54 - 1.48 (m, 1H), 0.94 - 0.86 (m, 1H).

【0094】

実施例 1 - 5

10

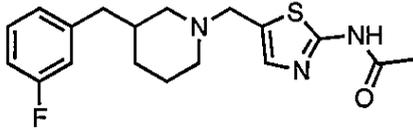
20

30

40

50

【化31】

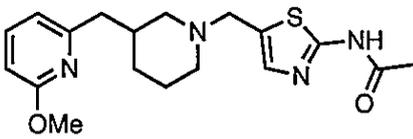


N - (5 - ((3 - (3 - フルオロベンジル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 1 と同様にして、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) メチレン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、1 - ブロモ - 3 - フルオロベンゼン及び N - (5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 348 . ¹H NMR : (400 MHz , メタノール - d₄) 7 . 26 - 7 . 20 (m , 2 H) , 6 . 94 (d , J = 7 . 6 Hz , 1 H) , 6 . 89 - 6 . 85 (m , 2 H) , 3 . 69 - 3 . 61 (m , 2 H) , 2 . 83 - 2 . 76 (m , 2 H) , 2 . 58 - 2 . 47 (m , 2 H) , 2 . 19 (s , 3 H) , 2 . 05 - 1 . 94 (m , 1 H) , 1 . 87 - 1 . 76 (m , 2 H) , 1 . 69 - 1 . 66 (m , 2 H) , 1 . 57 - 1 . 48 (m , 1 H) , 1 . 01 - 0 . 93 (m , 1 H) .

【0095】

実施例 1 - 6

【化32】

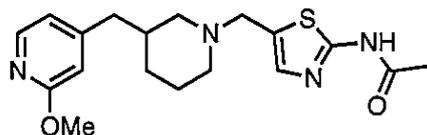


N - (5 - ((3 - ((6 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 1 と同様にして、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) メチレン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート及び 2 - クロロ - 6 - メトキシピリジンから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 361 . ¹H NMR : (400 MHz , CDCl₃) 12 . 41 (br s , 1 H) , 7 . 44 - 7 . 40 (m , 1 H) , 7 . 17 (s , 1 H) , 6 . 64 (d , J = 7 . 2 Hz , 1 H) , 6 . 51 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 3 . 88 (s , 3 H) , 3 . 69 - 3 . 60 (m , 2 H) , 2 . 83 - 2 . 77 (m , 2 H) , 2 . 62 - 2 . 50 (m , 2 H) , 2 . 30 (s , 3 H) , 2 . 16 - 2 . 12 (m , 1 H) , 2 . 04 - 1 . 99 (m , 1 H) , 1 . 87 - 1 . 82 (m , 1 H) , 1 . 68 - 1 . 62 (m , 2 H) , 1 . 55 - 1 . 52 (m , 1 H) , 1 . 01 - 0 . 92 (m , 1 H) .

【0096】

実施例 1 - 7

【化33】



N - (5 - ((3 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 1 と同様にして、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサ

10

20

30

40

50

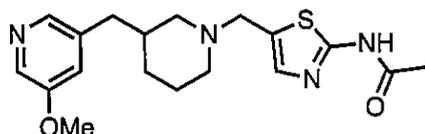
ボロラン - 2 - イル)メチレン)ピペリジン - 1 - カルボキシレート、4 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン及びN - (5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 361. ¹HNMR: (400 MHz, メタノール - d₄) 7.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 2H), 2.51 - 2.49 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.77 (m, 1H), 1.69 - 1.67 (m, 2H), 1.59 - 1.55 (m, 1H), 1.03 - 0.96 (m, 1H).

10

【0097】

実施例 1 - 8

【化34】



N - (5 - ((3 - ((5 - メトキシピリジン - 3 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド: 標題化合物をスキーム 1 と同様にして、tert - ブチル 3 - ((4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)メチレン)ピペリジン - 1 - カルボキシレート、3 - ブロモ - 5 - メトキシピリジン及びN - (5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 361. ¹HNMR: (400 MHz, CDCl₃) 11.18 (br s, 1H), 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64 - 3.63 (m, 2H), 2.78 - 2.76 (m, 2H), 2.53 - 2.46 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.02 - 1.98 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.67 - 1.63 (m, 2H), 1.55 - 1.50 (m, 1H), 0.96 - 0.94 (m, 1H).

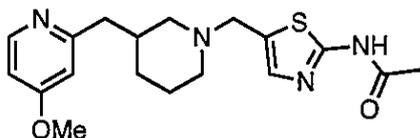
20

30

【0098】

実施例 1 - 9

【化35】



N - (5 - ((3 - ((4 - メトキシピリジン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド: 標題化合物をスキーム 1 と同様にして、tert - ブチル 3 - ((4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)メチレン)ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - ブロモ - 5 - メトキシピリジン及びN - (5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 361. ¹HNMR: (400 MHz, メタノール - d₄) 8.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.81 - 6.78 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.71 - 3.67 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 - 2.02 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.58 - 1.52 (m, 1H), 1.06 - 1.03 (m, 1H).

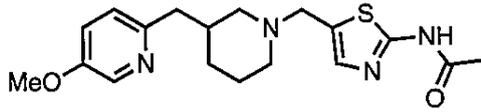
40

50

【0099】

実施例1-10

【化36】



N - (5 - ((3 - ((5 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド：標題化合物をスキーム1と同様にして、tert-ブチル3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート、2-ブロモ-5-メトキシピリジン及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 361. ¹HNMR : (400 MHz, CDCl₃) 12.31 (br s, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 7.03 - 7.01 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 2.76 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.03 - 2.00 (m, 2H), 1.87 - 1.85 (m, 1H), 1.65 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.62 - 1.02 (m, 1H), 0.99 - 0.97 (m, 1H).

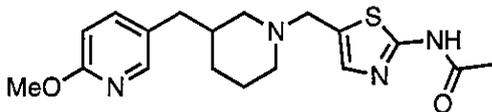
10

20

【0100】

実施例1-11

【化37】



N - (5 - ((3 - ((6 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド：標題化合物をスキーム1と同様にして、tert-ブチル3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート、3-ブロモ-5-メトキシピリジン及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 360. ¹HNMR : (400 MHz, メタノール-d₄) 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 2.88 - 2.71 (m, 2H), 2.46 - 2.44 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 1H), 1.05 - 0.88 (m, 1H).

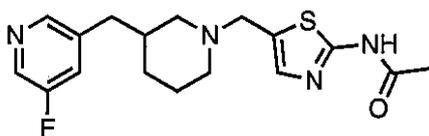
30

40

【0101】

実施例1-12

【化38】



N - (5 - ((3 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 1 -

50

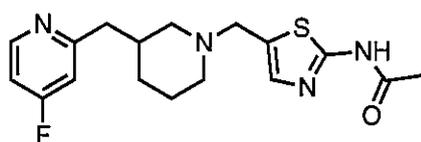
イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標題化合物をスキーム1と同様にして、tert-ブチル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート、3-プロモ-5-メトキシピリジン及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS(ESI): [M+H] 349. ¹HNMR: (400 MHz, CDCl₃) 11.88 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.63-2.47 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.03-0.93 (m, 1H).

10

【0102】

実施例1-13

【化39】



N-(5-((3-((4-フルオロピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標題化合物をスキーム1と同様にして、tert-ブチル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート、2-プロモ-4-フルオロピリジン及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS(ESI): [M+H] 349. ¹HNMR: (400 MHz, メタノール-d₄) 8.46 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.75-2.72 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 3H), 1.12-1.07 (m, 1H).

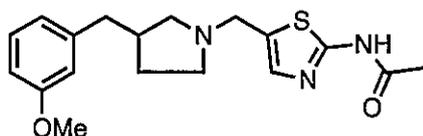
20

30

【0103】

実施例1-14

【化40】



N-(5-((3-(3-メトキシベンジル)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: 標題化合物をスキーム1と同様にして、tert-ブチル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピロリジン-1-カルボキシレート、1-プロモ-3-メトキシベンゼン及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS(ESI): [M+H] 346. ¹HNMR: (400 MHz, メタノール-d₄) 7.23 (s, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.77-6.66 (m, 3H), 3.83-3.66 (m, 5H), 2.73-2.55 (m, 5H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 1H).

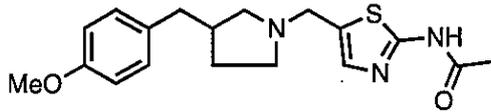
40

【0104】

50

実施例 1 - 15

【化 4 1】

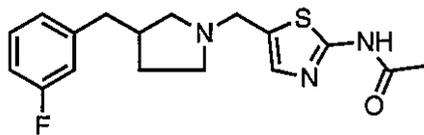


N - (5 - ((3 - (4 - メトキシベンジル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 1 と同様に、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) メチレン) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、1 - クロロ - 4 - メトキシベンゼン及び N - (5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 346 . ¹H NMR : (400 MHz , メタノール - d4) 7 . 24 (s , 1 H) , 7 . 07 (dd , J = 6 . 4 , 2 . 0 Hz , 2 H) , 6 . 81 (t , J = 2 . 8 Hz , 1 H) , 6 . 79 (d , J = 2 . 0 Hz , 1 H) , 3 . 79 - 3 . 73 (m , 5 H) , 2 . 74 - 2 . 69 (m , 2 H) , 2 . 65 - 2 . 58 (m , 3 H) , 2 . 50 - 2 . 42 (m , 1 H) , 2 . 29 - 2 . 24 (m , 1 H) , 2 . 19 (s , 3 H) , 1 . 96 - 1 . 89 (m , 1 H) , 1 . 55 - 1 . 51 (m , 1 H) .

【0105】

実施例 1 - 16

【化 4 2】

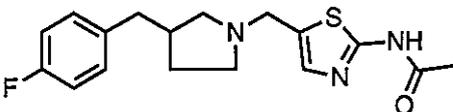


N - (5 - ((3 - (3 - フルオロベンジル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 1 と同様に、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) メチレン) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、1 - ブロモ - 3 - フルオロベンゼン及び N - (5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 334 . ¹H NMR : (400 MHz , DMSO - d6) 11 . 50 (br s , 1 H) , 7 . 32 - 7 . 26 (m , 1 H) , 7 . 22 (s , 1 H) , 7 . 04 - 6 . 97 (m , 3 H) , 3 . 72 - 3 . 63 (m , 2 H) , 3 . 32 (s , 2 H) , 2 . 69 - 2 . 58 (m , 2 H) , 2 . 58 - 2 . 52 (m , 3 H) , 2 . 45 - 2 . 35 (m , 1 H) , 2 . 17 - 2 . 14 (m , 1 H) , 2 . 10 (s , 3 H) , 1 . 88 - 1 . 79 (m , 1 H) , 1 . 45 - 1 . 37 (m , 1 H) .

【0106】

実施例 1 - 17

【化 4 3】



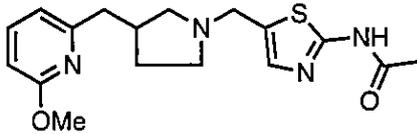
N - (5 - ((3 - (4 - フルオロベンジル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 1 と同様に、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) メチレン) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、1 - ブロモ - 4 - フルオロベンゼン及び N - (5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した。LCMS (ESI)

I) : [M+H] 334. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) 7.23 (s, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 2H), 2.71-2.67 (m, 5H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.28-2.26 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 1H).

【0107】

実施例 1 - 18

【化 4 4】



10

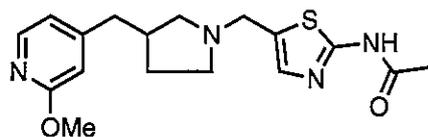
N-(5-((3-((6-メトキシピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標題化合物をスキーム 1 と同様にして、tert-ブチル 3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピロリジン-1-カルボキシレート、2-クロロ-6-メトキシピリジン及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 347. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) 7.55-7.50 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84-3.74 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 6H), 2.36-2.37 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H).

20

【0108】

実施例 1 - 19

【化 4 5】



30

N-(5-((3-((2-メトキシピリジン-4-イル)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: 標題化合物をスキーム 1 と同様にして、tert-ブチル 3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピロリジン-1-カルボキシレート、4-プロモ-2-メトキシピリジン及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 347. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) 7.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83-3.73 (m, 2H), 2.73-2.69 (m, 5H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.19-2.00 (m, 1H), 1.52-1.50 (m, 1H).

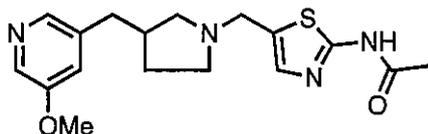
40

【0109】

実施例 1 - 20

50

【化 4 6】



N - (5 - ((3 - ((5 - メトキシピリジン - 3 - イル) 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 : 標題化合物をスキーム 1 と同様に
して、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサ
ボロラン - 2 - イル) メチレン) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、3 - プロモ - 5 -
メトキシピリジン及びN - (5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製
した。LCMS (ESI) : [M+H] 347. ¹HNMR : (400 MHz, CD
Cl₃) 12.36 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H),
8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.99 - 6
.98 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 - 3.71 (m, 2H),
2.70 - 2.62 (m, 5H), 2.53 - 2.44 (m, 1H), 2.30 (s,
3H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H),
1.54 - 1.46 (m, 1H).

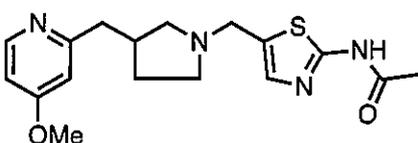
10

【0110】

実施例 1 - 2 1

20

【化 4 7】



N - (5 - ((3 - ((4 - メトキシピリジン - 2 - イル) 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 : 標題化合物をスキーム 1 と同様に
して、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサ
ボロラン - 2 - イル) メチレン) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 4 -
メトキシピリジン及びN - (5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製
した。LCMS (ESI) : [M+H] 347. ¹HNMR : (400 MHz, メタ
ノール - d₄) 8.22 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H)
, 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 - 6.80 (m, 1H),
3.86 (s, 3H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 2.79 (d, J =
7.6 Hz, 2H), 2.74 - 2.59 (m, 4H), 2.34 - 2.29 (m,
1H), 2.19 (s, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.62 - 1
.53 (m, 1H).

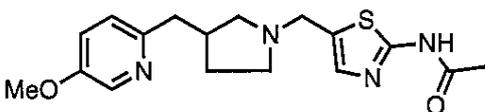
30

【0111】

実施例 1 - 2 2

40

【化 4 8】



N - (5 - ((3 - ((5 - メトキシピリジン - 2 - イル) 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 : 標題化合物をスキーム 1 と同様に
して、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサ
ボロラン - 2 - イル) メチレン) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 -
メトキシピリジン及びN - (5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製

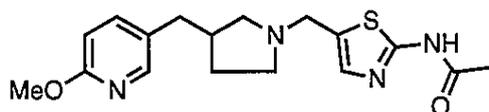
50

した。LCMS (ESI): [M+H] 347. ¹HNMR: (400 MHz, CDCl₃) 11.55 (br s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 7.05 - 7.03 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 2.79 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.78 - 2.60 (m, 4H), 2.31 - 2.29 (m, 4H), 1.97 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.52 (m, 1H).

【0112】

実施例 1 - 23

【化49】

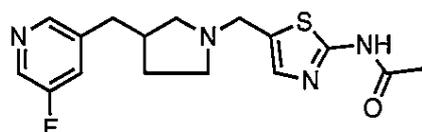


N-(5-((3-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標題化合物をスキーム1と同様にして、tert-ブチル3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピロリジン-1-カルボキシレート、5-プロモ-2-メトキシピリジン及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 347. ¹HNMR: (400 MHz, メタノール-d₄) 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 3H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.57 - 1.48 (m, 1H).

【0113】

実施例 1 - 24

【化50】



N-(5-((3-((5-フルオロピリジン-3-イル)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: 標題化合物をスキーム1と同様にして、tert-ブチル3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピロリジン-1-カルボキシレート、3-プロモ-5-フルオロピリジン及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 335. ¹HNMR: (400 MHz, CDCl₃) 12.44 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 5H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 - 2.26 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 1H).

【0114】

実施例 1 - 25

10

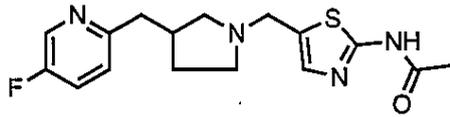
20

30

40

50

【化51】



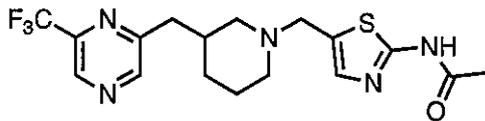
N - (5 - ((3 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 1 と同様に
して、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサ
ボロラン - 2 - イル) メチレン) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 -
フルオロピリジン及びN - (5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製
した。LCMS (ESI) : [M+H] 335 . ¹HNMR : (400 MHz , CD
Cl₃) 11.55 (s , 1H) , 8.36 (d , J = 3.2 Hz , 1H) ,
7.32 - 7.27 (m , 1H) , 7.19 (s , 1H) , 7.13 - 7.10 (m , 1H) , 3.80 - 3.72 (m , 2H) , 2.85 - 2.82 (m , 2H) ,
2.74 - 2.61 (m , 4H) , 2.32 - 2.30 (m , 1H) , 2.29 (s , 3H) , 2.00 - 1.95 (m , 1H) , 1.57 - 1.51 (m , 1H) .

10

【0115】

実施例 1 - 26

【化52】



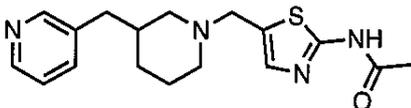
N - (5 - ((3 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) メチル) ピ
ペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキ
ーム 1 と同様にして、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3
 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) メチレン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2
 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピラジン及びN - [5 - (クロロメチル) チアゾ
ール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 400
 . ¹HNMR : (500 MHz , CDCl₃) 11.56 (br s , 1H) , 8
 . 78 (s , 1H) , 8.64 (s , 1H) , 7.18 (s , 1H) , 3.75 -
3.58 (m , 2H) , 2.95 - 2.68 (m , 3H) , 2.31 (s , 3H)
) , 2.23 - 2.09 (m , 2H) , 2.04 - 1.91 (m , 1H) , 1.
74 - 1.52 (m , 4H) , 1.09 (m , 1H) .

30

【0116】

実施例 1 - 27

【化53】



N - (5 - ((3 - (ピリジン - 3 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チ
アゾール - 2 - イル) アセトアミド

標題化合物をスキーム 1 と同様にして、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テ
トラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) メチレン) ピペリジン - 1 - カ
ルボキシレート 3 - プロモピリジン及びN - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イ
ル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 331 . ¹HNMR
 : (500 MHz , CDCl₃) 11.79 (br s , 1H) , 8.54 (d
 d , J = 1.8 , 4.9 Hz , 1H) , 7.59 (dt , J = 1.8 , 7.6 Hz

40

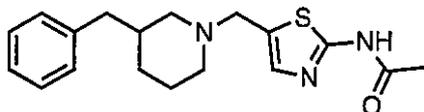
50

, 1 H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 3.75 - 3.56 (m, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.90 (brt, J = 10.4 Hz, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 1H), 1.12 - 0.96 (m, 1H).

【0117】

実施例 1 - 28

【化54】

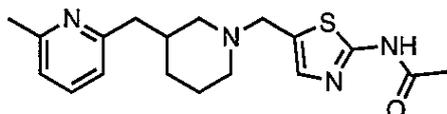


N-(5-((3-benzylpiperidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)アセトアミド：標題化合物をスキーム1と同様にして、tert-ブチル3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート、プロモベンゼン及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 330. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) 11.61 (brs, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.22 - 7.08 (m, 4H), 3.73 - 3.58 (m, 2H), 2.80 (brd, J = 7.9 Hz, 2H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.99 (brt, J = 10.4 Hz, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.00 - 0.87 (m, 1H).

【0118】

実施例 1 - 29

【化55】



N-(5-((6-methylpiperidin-2-yl)methyl)thiazol-2-yl)アセトアミド

標題化合物をスキーム1と同様にして、tert-ブチル3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート、2-プロモ-6-メチルピリジン及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 345. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) 12.11 (brs, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.64 (q, J = 14.0 Hz, 2H), 2.79 (brd, J = 8.5 Hz, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.02 (brt, J = 10.1 Hz, 1H), 1.86 (brt, J = 10.4 Hz, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 1H), 1.07 - 0.95 (m, 1H).

【0119】

実施例 1 - 30

10

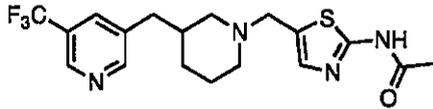
20

30

40

50

【化56】



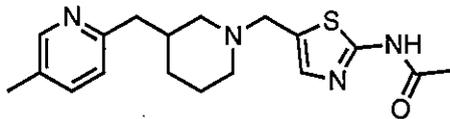
N-(5-((3-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標題化合物をスキーム1と同様にして、tert-ブチル3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート、3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピリジン及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから調製した。LCMS(ESI)：[M+H] 399。¹HNMR：(500 MHz, CDCl₃) 11.74 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 1H), 1.06 - 0.95 (m, 1H)。

10

【0120】

実施例1-31

【化57】



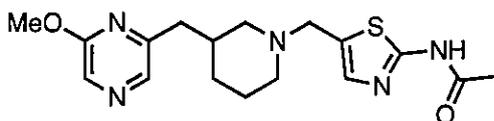
N-(5-((3-((5-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標題化合物をスキーム1と同様にして、tert-ブチル3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート、2-クロロ-5-メチルピリジン及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから調製した。LCMS(ESI)：[M+H] 345。¹HNMR：(500 MHz, CDCl₃) 11.94 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.38 (dd, J=1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.72 - 3.56 (m, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.65 (dq, J=7.3, 13.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.14 - 1.97 (m, 2H), 1.87 (br t, J=10.4 Hz, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 1H), 1.06 - 0.95 (m, 1H)。

30

【0121】

実施例1-32

【化58】



N-(5-((3-((6-メトキシピラジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標題化合物をスキーム1と同様にして、tert-ブチル3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート、2-ブromo-6-

40

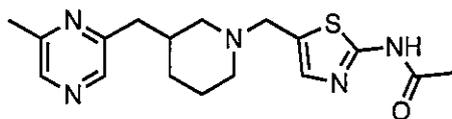
50

メトキシピラジン及びN - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 361 .

【 0 1 2 2 】

実施例 1 - 3 3

【 化 5 9 】

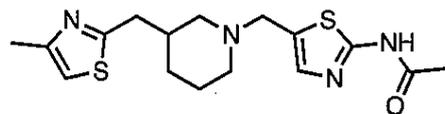


N - (5 - ((3 - ((6 - メチルピラジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 1 と同様に
して、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボ
ロラン - 2 - イル) メチレン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 6 - メ
チルピラジン及びN - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから
調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 346 . ¹H NMR : (500 MHz ,
CDCl₃) 11 . 80 (br s , 1 H) , 8 . 27 (s , 1 H) , 8 . 21
(s , 1 H) , 7 . 18 (s , 1 H) , 3 . 70 - 3 . 59 (m , 2 H) , 2 .
78 (br s , 2 H) , 2 . 67 (m , 2 H) , 2 . 54 (s , 3 H) , 2 . 31
(s , 3 H) , 2 . 18 - 2 . 00 (m , 2 H) , 1 . 94 - 1 . 85 (m , 1
H) , 1 . 65 (m , 2 H) , 1 . 54 (m , 1 H) , 1 . 13 - 0 . 96 (m ,
1 H) .

【 0 1 2 3 】

実施例 1 - 3 4

【 化 6 0 】

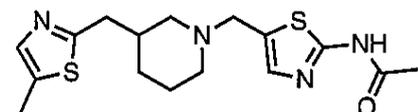


N - (5 - ((3 - ((4 - メチルチアゾール - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 -
イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 1 と同様に
して、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサ
ボロラン - 2 - イル) メチレン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 4 -
メチルチアゾール及びN - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミド
から調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 351 . ¹H NMR : (500 MH
z , メタノール - d₄) 7 . 54 (s , 1 H) , 7 . 04 (s , 1 H) , 4 . 8
8 - 4 . 99 (m , 1 H) , 4 . 46 - 4 . 56 (m , 2 H) , 4 . 41 (s , 1
H) , 3 . 51 (br d , J = 11 . 0 Hz , 2 H) , 2 . 84 - 3 . 05 (m ,
3 H) , 2 . 74 (br t , J = 12 . 2 Hz , 1 H) , 2 . 30 - 2 . 42 (m
, 3 H) , 2 . 18 - 2 . 25 (m , 4 H) , 1 . 92 - 2 . 06 (m , 1 H) ,
1 . 87 (br d , J = 14 . 0 Hz , 1 H) , 1 . 73 (br d , J = 13 . 4
Hz , 1 H) , 1 . 22 - 1 . 39 (m , 1 H) .

【 0 1 2 4 】

実施例 1 - 3 5

【 化 6 1 】



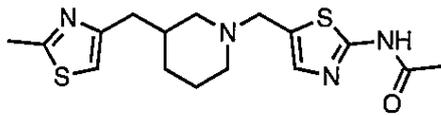
N - (5 - ((3 - ((5 - メチルチアゾール - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 -

イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標題化合物をスキーム1と同様にして、tert-ブチル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート、2-プロモ-5-メチルチアゾール及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから調製した。LCMS(ESI): [M+H] 351. ¹HNMR: (500 MHz, メタノール-d₄) 7.57 (s, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 4.94-5.04 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.53 (br d, J=10.4 Hz, 2H), 2.95-3.06 (m, 2H), 2.90 (br s, 1H), 2.77 (br t, J=11.9 Hz, 1H), 2.45 (d, J=1.2 Hz, 3H), 2.18-2.29 (m, 4H), 1.95-2.10 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H), 1.75 (br d, J=13.4 Hz, 1H), 1.42 (s, 1H), 1.21-1.37 (m, 1H).

【0125】

実施例1-36

【化62】

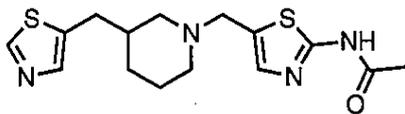


N-(5-(3-(2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標題化合物をスキーム1と同様にして、tert-ブチル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート、4-プロモ-2-メチルチアゾール及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから調製した。LCMS(ESI): [M+H] 351. ¹HNMR: (500 MHz, メタノール-d₄) 7.57 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.52 (br s, 2H), 3.44-3.56 (m, 2H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 6H), 2.18-2.23 (m, 4H), 1.94-2.03 (m, 1H), 1.86 (br d, J=13.4 Hz, 1H), 1.76 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 1.20-1.32 (m, 1H).

【0126】

実施例1-37

【化63】



N-(5-(3-(チアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標題化合物をスキーム1と同様にして、tert-ブチル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート、5-プロモチアゾール及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから調製した。LCMS(ESI): [M+H] 337. ¹HNMR: (500 MHz, DMSO-d₆) 1.93 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.04 (s, 6H), 3.50-3.64 (m, 3H), 2.64-2.82 (m, 5H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.11 (s, 4H), 1.91-2.00 (m, 1H), 1.69-1.80 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.36-1.44 (m, 1H), 0.94 (br d, J=9.8 Hz, 1H).

【0127】

10

20

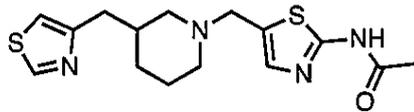
30

40

50

実施例 1 - 3 8

【化 6 4】

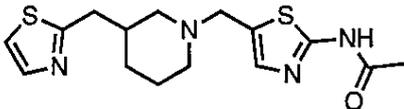


N - (5 - ((3 - (チアゾール - 4 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル)
チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 1 と同様にして、tert
- ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 -
イル) メチレン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、4 - プロモチアゾール及び N - [10
5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (E
S I) : [M + H] 337 . ¹H NMR : (500 MHz , DMSO - d 6) 1
1 . 92 (s , 1 H) , 8 . 99 (d , J = 1 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 30 (d ,
J = 1 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 21 (s , 1 H) , 4 . 04 (s , 5 H) , 3 . 4
9 - 3 . 63 (m , 2 H) , 2 . 59 - 2 . 74 (m , 5 H) , 2 . 11 (s , 4
H) , 1 . 87 - 1 . 99 (m , 2 H) , 1 . 75 (br t , J = 10 . 4 Hz ,
1 H) , 1 . 58 (br d , J = 10 . 4 Hz , 2 H) , 1 . 34 - 1 . 44 (m
1 H) , 0 . 92 (br d , J = 9 . 8 Hz , 1 H) .

【 0 1 2 8】

実施例 1 - 3 9

【化 6 5】

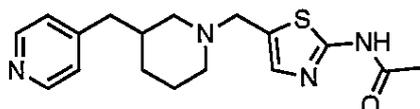


N - (5 - ((3 - (チアゾール - 2 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル)
チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 1 と同様にして、tert
- ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 -
イル) メチレン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモチアゾール及び N - [30
5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (E
S I) : [M + H] 337 . ¹H NMR : (500 MHz , メタノール - d 4)
7 . 66 (d , J = 3 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 44 (d , J = 3 . 7 Hz , 1 H)
, 7 . 21 (s , 1 H) , 3 . 67 (s , 2 H) , 2 . 96 (d , J = 7 . 3 Hz
z , 2 H) , 2 . 83 (br t , J = 11 . 6 Hz , 2 H) , 2 . 15 - 2 . 24
(m , 4 H) , 2 . 01 - 2 . 12 (m , 2 H) , 1 . 88 (br t , J = 10 .
4 Hz , 1 H) , 1 . 68 - 1 . 81 (m , 2 H) , 1 . 52 - 1 . 63 (m , 1
H) , 1 . 07 (br dd , J = 11 . 6 , 2 . 4 Hz , 1 H) .

【 0 1 2 9】

実施例 1 - 4 0

【化 6 6】



N - (5 - ((3 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チ
アゾール - 2 - イル) アセトアミド

標題化合物をスキーム 1 と同様にして、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テ
トラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) メチレン) ピペリジン - 1 - カ
ルボキシレート、4 - プロモピリジン及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 -
イル] アセトアミドから調製した。LCMS (E S I) : [M + H] 331 . ¹H N M 50

10

20

30

40

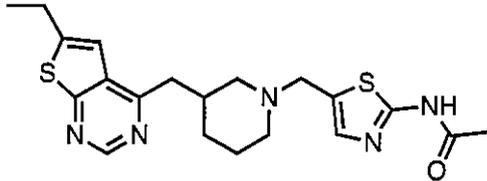
50

R : (5 0 0 M H z , メタノール - d 4) 8 . 3 8 (b r d , J = 5 . 5 H z , 2 H) , 7 . 2 3 - 7 . 2 9 (m , 2 H) , 7 . 2 0 (s , 1 H) , 3 . 6 6 (s , 2 H) , 2 . 6 9 - 2 . 8 7 (m , 2 H) , 2 . 4 9 - 2 . 6 8 (m , 2 H) , 2 . 2 1 (s , 3 H) , 2 . 0 0 - 2 . 1 2 (m , 2 H) , 1 . 9 3 (t d , J = 7 . 0 , 3 . 1 H z , 1 H) , 1 . 7 6 - 1 . 8 7 (m , 1 H) , 1 . 6 4 - 1 . 7 6 (m , 2 H) , 1 . 4 6 - 1 . 6 2 (m , 1 H) , 1 . 0 3 (b r d , J = 9 . 8 H z , 1 H) .

【 0 1 3 0 】

実施例 1 - 4 1

【 化 6 7 】

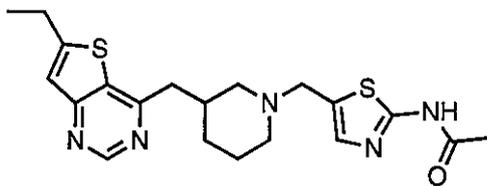


N - (5 - ((3 - ((6 - エチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 1 と同様にして、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) メチレン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、4 - クロロ - 6 - エチルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 416 . ¹H NMR : (5 0 0 M H z , メタノール - d 4) 8 . 8 1 - 8 . 9 0 (m , 1 H) , 7 . 5 5 (s , 1 H) , 7 . 3 2 (d d , J = 2 . 4 , 1 . 2 H z , 1 H) , 4 . 5 1 (b r d , J = 6 . 1 H z , 2 H) , 3 . 5 3 (b r d , J = 1 1 . 6 H z , 2 H) , 3 . 0 2 - 3 . 2 0 (m , 4 H) , 2 . 9 2 (b r s , 1 H) , 2 . 7 9 - 2 . 8 8 (m , 1 H) , 2 . 4 5 (b r s , 1 H) , 2 . 2 3 (s , 3 H) , 1 . 9 6 - 2 . 1 0 (m , 1 H) , 1 . 7 1 - 1 . 9 4 (m , 2 H) , 1 . 3 4 - 1 . 4 4 (m , 5 H) , 1 . 2 0 - 1 . 3 3 (m , 1 H) .

【 0 1 3 1 】

実施例 1 - 4 2

【 化 6 8 】



N - (5 - ((3 - ((6 - エチルチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 1 と同様にして、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) メチレン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、4 - クロロ - 6 - エチルチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 416 . ¹H NMR : (5 0 0 M H z , メタノール - d 4) 8 . 9 6 - 9 . 0 0 (m , 1 H) , 7 . 5 1 - 7 . 6 1 (m , 1 H) , 7 . 3 1 - 7 . 3 6 (m , 1 H) , 4 . 9 0 - 4 . 9 4 (m , 2 H) , 4 . 4 8 - 4 . 5 5 (m , 2 H) , 3 . 0 1 - 3 . 1 8 (m , 4 H) , 2 . 8 3 - 2 . 9 7 (m , 2 H) , 2 . 7 5 - 2 .

10

20

30

40

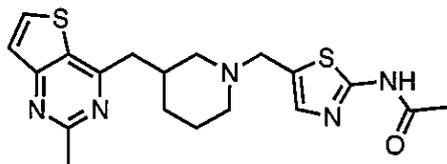
50

8.3 (m, 1H), 2.21 - 2.24 (m, 4H), 1.95 - 2.07 (m, 1H), 1.90 (br d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.68 - 1.84 (m, 2H), 1.35 - 1.50 (m, 5H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 1H).

【0132】

実施例 1 - 43

【化69】



10

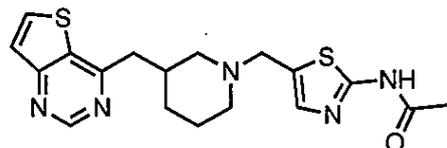
N-(5-((3-((2-methylthieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)methyl)piperidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標題化合物をスキーム1と同様にして、tert-ブチル3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート、4-クロロ-2-メチルチエノ[3,2-d]ピリミジン及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 402. ¹HNMR: (500 MHz, メタノール-d₄) 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.56 (br d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.60 - 3.74 (m, 1H), 3.52 - 3.59 (m, 1H), 3.11 - 3.18 (m, 1H), 3.03 - 3.11 (m, 1H), 2.91 - 3.01 (m, 1H), 2.79 - 2.90 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.52 - 2.62 (m, 1H), 2.23 (s, 4H).

20

【0133】

実施例 1 - 44

【化70】



30

N-(5-((3-(thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)methyl)piperidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標題化合物をスキーム1と同様にして、tert-ブチル3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート、4-クロロチエノ[3,2-d]ピリミジン及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 388. ¹HNMR: (500 MHz, メタノール-d₄) 9.06 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.63 (m, 3H), 2.63 - 2.67 (m, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.23 - 2.24 (m, 3H), 1.97 - 2.11 (m, 2H), 1.91 (br d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.78 (br d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.38 - 1.45 (m, 5H).

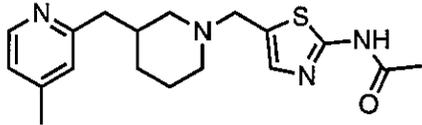
40

【0134】

実施例 1 - 45

50

【化71】

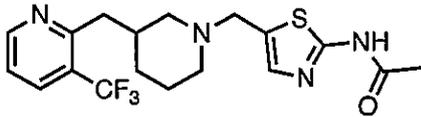


N - (5 - ((3 - ((4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 1 と同様にし
て、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボ
ロラン - 2 - イル) メチレン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 4 - メ
チルピリジン及びN - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから
調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 345 . ¹H NMR : (500 MHz ,
メタノール - d 4) 8 . 60 (d , J = 6 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 77 - 7 . 83
(m , 2 H) , 7 . 59 (s , 1 H) , 3 . 42 - 3 . 59 (m , 2 H) , 2 . 9
0 - 3 . 09 (m , 4 H) , 2 . 83 - 2 . 88 (m , 1 H) , 2 . 66 (d , J
= 1 . 8 Hz , 4 H) , 2 . 20 - 2 . 25 (m , 3 H) , 2 . 00 (br d , J
= 12 . 8 Hz , 1 H) , 1 . 81 (s , 1 H) , 1 . 79 (br s , 1 H) ,
1 . 24 - 1 . 44 (m , 1 H) .

【0135】

実施例 1 - 46

【化72】

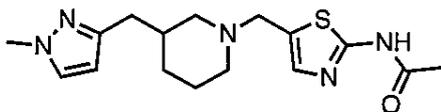


N - (5 - ((3 - ((3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル) ピ
ペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキ
ーム 1 と同様にし、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3
, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) メチレン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2
- プロモ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン及びN - [5 - (クロロメチル) チアゾ
ール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 399
. ¹H NMR : (500 MHz , メタノール - d 4) 8 . 74 (br dd , J =
7 . 9 , 4 . 9 Hz , 1 H) , 8 . 11 (t , J = 6 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 40
- 7 . 51 (m , 2 H) , 3 . 48 - 3 . 61 (m , 3 H) , 2 . 79 - 3 . 05
(m , 6 H) , 2 . 18 - 2 . 28 (m , 2 H) , 1 . 94 - 2 . 10 (m , 1 H
) , 1 . 87 (s , 1 H) , 1 . 84 (br s , 1 H) , 1 . 72 - 1 . 82 (m
, 1 H) , 1 . 28 - 1 . 43 (m , 1 H) .

【0136】

実施例 1 - 47

【化73】



N - (5 - ((3 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ピペリジ
ン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 1
と同様にし、tert - ブチル 3 - ((4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 -
ジオキサボロラン - 2 - イル) メチレン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、3 - プロ
モ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール及びN - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イ

10

20

30

40

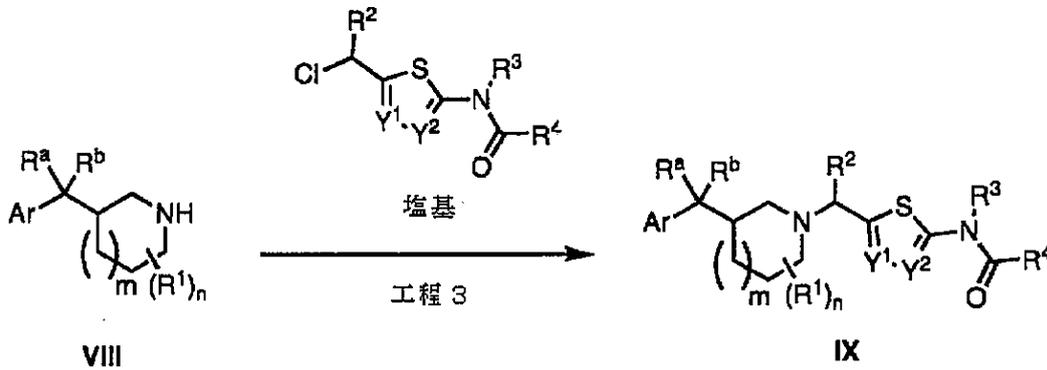
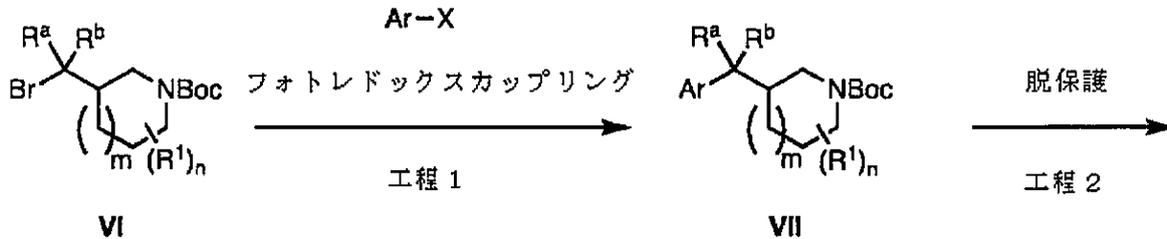
50

ル]アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 334. ¹H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) 7.42 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.04 (d, J=1.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.86 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 2.43-2.53 (m, 2H), 2.18-2.22 (m, 3H), 1.97-2.07 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 1.66-1.79 (m, 3H), 1.51-1.60 (m, 1H), 0.97 (br dd, J=11.9, 3.4 Hz, 1H).

【0137】

スキーム2

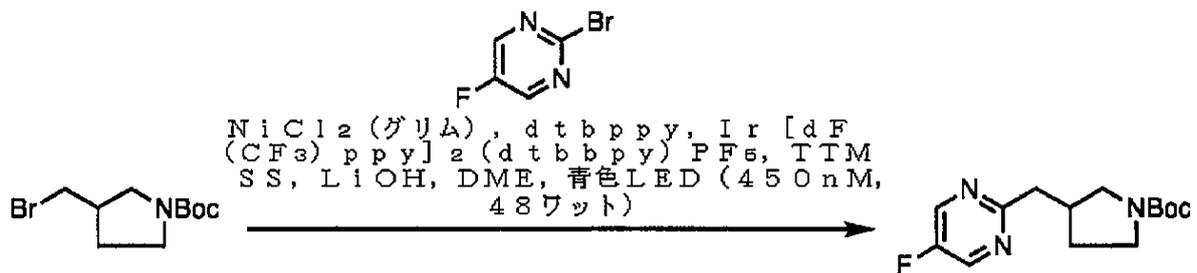
【化74】



【0138】

中間体5

【化75】



tert-ブチル 3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート: DME (80 mL) 中の NiCl₂ (グリム) (0.084 g, 0.384 mmol)、4-tert-ブチル-2-(4-tert-ブチル-2-ピリジル)ピリジン及び Ir{dF(CF₃)ppy}₂(dtbbpy)PF₆ (0.086 g, 0.077 mmol) の溶液に、N₂ を 15 分吹き込んだ。そのニッケル溶液を、tert-ブチル 3-(プロモメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (2.03 g, 7.68 mmol)、2-プロモ-5-フルオロ-ピリミジン (1.70 g, 9.61 mmol)、トリス(トリメチルシリル)シラン (2.87 g, 11.5 mmol, 3.54 mL) 及び水酸化リチウム (0.736 mg, 30.7 mmol) の混合物に加えた。そ

10

20

30

40

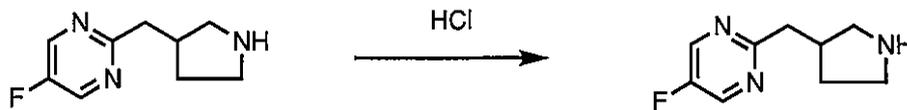
50

の混合物に N_2 を (1 5 分) 吹き込んだ後、その反応物に青色 LED (4 8 ワット、4 5 0 h v) を一晩、4 0 ° で照射した。セライトをその反応物に加え、その混合物を濾過し、真空で濃縮した。残渣を SiO_2 (0 - 1 0 0 % EtOAc : ヘプタン) で精製して、標題化合物を得た (0 . 7 6 0 g)。LCMS (ESI) : [M - t - Bu] 2 2 6 . 1H NMR : (5 0 0 MHz , $CDCl_3$) 8 . 3 9 (br d , $J = 9 . 4 6$ Hz , 2 H) , 3 . 3 0 - 3 . 4 6 (m , 2 H) , 3 . 1 0 - 3 . 2 1 (m , 1 H) , 2 . 8 5 - 2 . 9 6 (m , 3 H) , 2 . 5 4 - 2 . 6 6 (m , 1 H) , 1 . 8 0 - 1 . 9 1 (m , 1 H) , 1 . 4 2 - 1 . 5 7 (m , 1 H) , 1 . 2 7 - 1 . 3 5 (m , 9 H) .

【 0 1 3 9 】

中間体 6

【 化 7 6 】

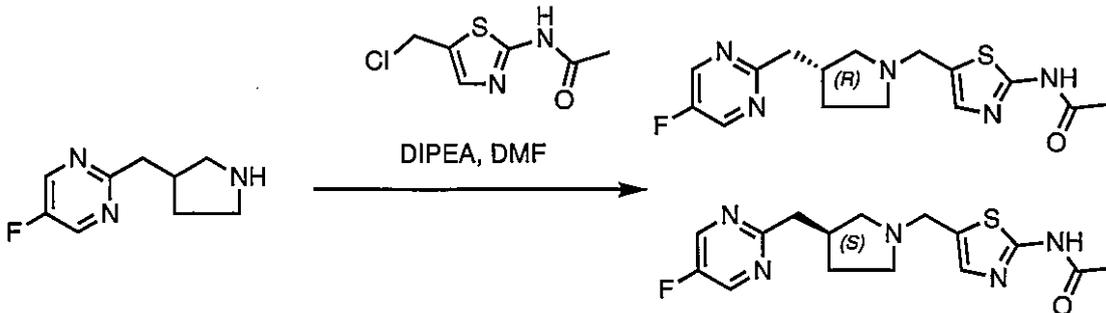


5 - フルオロ - 2 - (ピロリジン - 3 - イルメチル) ピリミジン塩酸塩 : ジオキサン中の HCl の溶液 (4 . 0 M 、 6 . 7 5 mL 、 2 7 . 0 mmol) を、 CH_2Cl_2 (4 0 . 0 mL) 中の tert - ブチル 3 - [(5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル] ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 7 6 0 g 、 2 . 7 0 mmol) の溶液に加えた。2 時間後、その溶液をデカンテーションで除去した。残渣を MeOH に溶解し、真空で濃縮して、標題化合物を得た。LCMS (ESI) : [M + H] 1 8 2 .

【 0 1 4 0 】

実施例 2 - 1 及び 2 - 2

【 化 7 7 】



(R) - N - (5 - ((3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド及び (S) - N - (5 - ((3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) 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 : 絶対配置は任意に割り当てた。N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミド (0 . 4 2 8 g 、 2 . 2 5 mmol) を、DMF (5 . 0 0 mL) 中の 5 - フルオロ - 2 - (ピロリジン - 3 - イルメチル) ピリミジン塩酸塩 (0 . 4 8 9 g 、 2 . 2 5 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (1 . 4 5 g 、 1 1 . 2 mmol 、 1 . 9 6 mL) の溶液に加えた。2 時間後、その混合物を真空で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 に溶解し、飽和 $NaHCO_3$ (水溶液) で洗浄し、真空で濃縮した。残渣を SiO_2 (4 0 g 、 0 - 1 5 % CH_2Cl_2 : MeOH) で精製して、標題化合物をラセミ混合物として得た (0 . 4 1 1 g 、 5 4 %)。キラル SFC を用いて、鏡像異性体を分離した。カラム : CHIRALPAK AD - H (3 0 × 2 5 0 mm 、 5 μ m) 、方法 : CO_2 中の 3 5 % イソプロパノール及び 0 . 1 % ジエチルアミン、1 0 0 mL / 分

ピーク 1 : 0 . 1 3 7 g 、 LCMS : [M + H] 3 3 6 . 1H NMR : (5 0 0 M

10

20

30

40

50

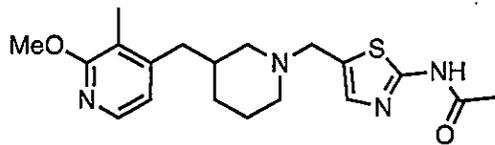
Hz, CDCl₃) 12.07 (br s, 1 H), 8.48 - 8.59 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 3.79 (s, 2 H), 3.05 (d, J = 7.32 Hz, 2 H), 2.74 - 2.88 (m, 2 H), 2.67 - 2.74 (m, 1 H), 2.58 - 2.64 (m, 1 H), 2.35 (dd, J = 8.39, 6.56 Hz, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.98 - 2.07 (m, 1 H), 1.61 (ddt, J = 12.63, 8.16, 6.16, 6.16 Hz, 1 H).

ピーク2: 0.124 g、LCMS: [M+H] 336. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) 11.56 (br s, 1 H), 8.53 (s, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 3.79 (s, 2 H), 3.05 (d, J = 7.17 Hz, 2 H), 2.75 - 2.87 (m, 2 H), 2.68 - 2.74 (m, 1 H), 2.60 (td, J = 8.58, 6.03 Hz, 1 H), 2.32 - 2.37 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.99 - 2.08 (m, 1 H), 1.57 - 1.65 (m, 1 H).

【0141】

実施例 2 - 3

【化78】

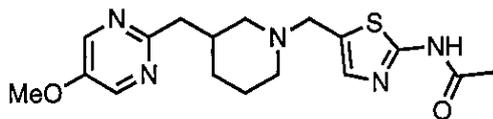


N-(5-((3-((2-メトキシ-3-メチルピリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標題化合物をスキーム2と同様にして、tert-ブチル3-(プロモメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート、4-プロモ-2-メトキシ-3-メチルピリジン及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 376. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) 7.79 (d, J = 5.49 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.70 (d, J = 4.88 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.67 (s, 1 H), 3.60 - 3.70 (m, 1 H), 2.71 - 2.89 (m, 2 H), 2.47 - 2.60 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.06 (br t, J = 11.29 Hz, 1 H), 1.79 - 1.93 (m, 2 H), 1.62 - 1.75 (m, 2 H), 1.46 - 1.60 (m, 1 H), 1.46 - 1.60 (m, 1 H), 0.94 - 1.12 (m, 1 H).

【0142】

実施例 2 - 4

【化79】



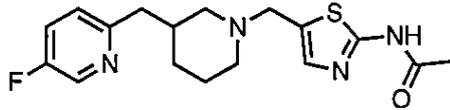
N-(5-((3-((5-メトキシピリミジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標題化合物をスキーム2と同様にして、tert-ブチル3-(プロモメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート、2-プロモ-5-メトキシピリミジン及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 362. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) 11.71 (br s, 1 H), 8.33 (s, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.73 - 3.56 (

m, 2 H), 2.95 - 2.70 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 2.27 - 2.16 (m, 1 H), 2.06 - 1.93 (m, 1 H), 1.93 - 1.83 (m, 1 H), 1.73 - 1.62 (m, 2 H), 1.56 (m, 1 H), 1.11 - 0.94 (m, 1 H).

【0143】

実施例 2 - 5

【化 8 0】



10

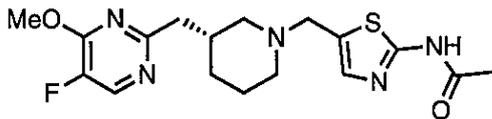
N - (5 - ((3 - ((5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 2 と同様にして、tert - ブチル 3 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - フルオロピリジン及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 349 . ¹H NMR : (500 MHz , CDCl₃) 12.58 (br s , 1 H) , 8.44 (d , J = 3.1 Hz , 1 H) , 7.58 (br d , J = 11.0 Hz , 1 H) , 7.51 (dt , J = 3.1 , 8.2 Hz , 1 H) , 7.29 (dd , J = 4.3 , 9.2 Hz , 1 H) , 4.52 - 4.25 (m , 2 H) , 3.70 - 3.43 (m , 2 H) , 2.92 - 2.75 (m , 1 H) , 2.63 - 2.41 (m , 2 H) , 2.36 (s , 3 H) , 2.24 (m , 1 H) , 2.18 - 2.05 (m , 1 H) , 2.05 - 1.83 (m , 3 H) , 1.34 - 1.13 (m , 1 H) .

20

【0144】

実施例 2 - 6

【化 8 1】



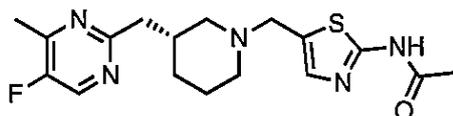
30

(R) - N - (5 - ((3 - ((5 - フルオロ - 4 - メトキシピリミジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 2 と同様にして、tert - ブチル (S) - 3 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - メトキシピリミジン及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 380 .

【0145】

実施例 2 - 7

【化 8 2】



40

(R) - N - (5 - ((3 - ((5 - フルオロ - 4 - メチルピリミジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 2 と同様にして、tert - ブチル (S) - 3 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - メチルピリミジン及び N -

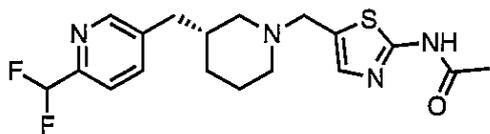
50

[5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 381 .

【 0146 】

実施例 2 - 8

【 化 83 】



10

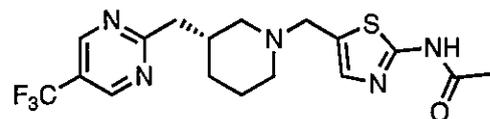
(R) - N - (5 - ((3 - ((6 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 2 と同様にして、tert - ブチル (S) - 3 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、5 - プロモ - 2 - (ジフルオロメチル) ピリジン及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 381 . ¹H NMR : (500 MHz , CDCl₃) 11.58 (br s , 1H) , 8.43 (d , J = 1.8 Hz , 1H) , 7.62 (dd , J = 2.4 , 7.9 Hz , 1H) , 7.58 - 7.53 (m , 1H) , 7.18 (s , 1H) , 6.63 (t , J = 55.5 Hz , 1H) , 3.71 - 3.57 (m , 2H) , 2.75 (br d , J = 7.9 Hz , 2H) , 2.64 (dd , J = 7.6 , 13.7 Hz , 1H) , 2.54 (dd , J = 7.6 , 13.7 Hz , 1H) , 2.31 (s , 3H) , 2.06 (br t , J = 10.1 Hz , 1H) , 1.98 - 1.79 (m , 2H) , 1.73 - 1.58 (m , 2H) , 1.56 - 1.46 (m , 1H) , 1.09 - 0.89 (m , 1H) .

20

【 0147 】

実施例 2 - 9

【 化 84 】



30

(R) - N - (5 - ((3 - ((5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 2 と同様にして、tert - ブチル (S) - 3 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 400 . ¹H NMR : (500 MHz , CDCl₃) 11.58 (br s , 1H) , 8.90 (s , 2H) , 7.18 (s , 1H) , 3.72 - 3.59 (m , 2H) , 3.02 - 2.91 (m , 2H) , 2.80 (br t , J = 11.3 Hz , 2H) , 2.30 (s , 3H) , 2.06 (br t , J = 10.1 Hz , 1H) , 1.94 (br t , J = 10.1 Hz , 1H) , 1.74 - 1.65 (m , 2H) , 1.64 - 1.52 (m , 2H) , 1.15 - 1.01 (m , 1H) .

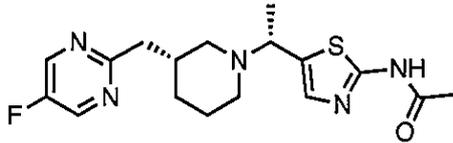
40

【 0148 】

実施例 2 - 10

50

【化 8 5】



N - (5 - ((R) - 1 - ((R) - 3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 相対配置は任意に割り当てた。標題化合物をスキーム 2 と同様にして、tert - ブチル (S) - 3 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン及び N - (5 - (1 - クロロエチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した。キラル分離方法 : カラム : CHIRALPAK IA (30 × 250 mm、5 μm)、方法 : CO₂ 中の 40 % エタノール及び 0 . 1 % ジエチルアミン (流速 : 100 mL / 分)、ABPR 120 パール、MBPR 40 psi。その生成物は、ピーク 1 であった。LCMS (ESI) : [M+H] 364 . ¹H NMR : (500 MHz , CDCl₃) 11 . 34 (br s , 1H) , 8 . 53 (s , 2H) , 7 . 10 (s , 1H) , 3 . 91 (q , J = 6 . 7 Hz , 1H) , 2 . 91 - 2 . 79 (m , 3H) , 2 . 70 (m , 1H) , 2 . 30 (s , 3H) , 2 . 27 - 2 . 18 (m , 1H) , 2 . 14 - 2 . 01 (m , 2H) , 1 . 71 - 1 . 50 (m , 4H) , 1 . 39 (d , J = 6 . 7 Hz , 3H) , 1 . 08 - 0 . 96 (m , 1H) .

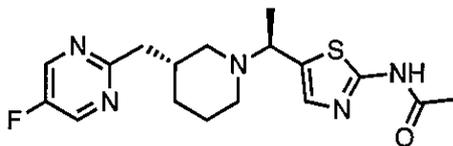
10

20

【0149】

実施例 2 - 11

【化 8 6】



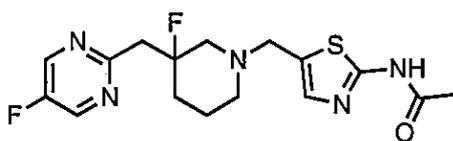
N - (5 - ((S) - 1 - ((R) - 3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 相対配置は任意に割り当てた。キラル分離方法 : カラム : CHIRALPAK IA (30 × 250 mm、5 μm)、方法 : CO₂ 中の 40 % エタノール及び 0 . 1 % ジエチルアミン (流速 : 100 mL / 分)、ABPR 120 パール、MBPR 40 psi。その生成物は、ピーク 2 であった。LCMS (ESI) : [M+H] 364 .

30

【0150】

実施例 2 - 12

【化 8 7】



N - (5 - ((3 - フルオロ - 3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 2 と同様にして、tert - ブチル 3 - (プロモメチル) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - フルオロピリミジン及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 368 . ¹H NMR : (500 MHz , CDCl₃) 12 . 24 (s , 1H) , 8 . 56 (s , 2H) , 7 . 23 (s , 1H) , 3 . 70 - 3 . 86

40

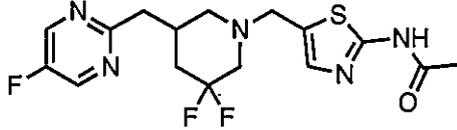
50

(m, 2 H), 3.30 - 3.52 (m, 2 H), 2.61 - 2.75 (m, 2 H), 2.51 (br s, 2 H), 1.80 - 1.89 (m, 1 H), 1.67 - 1.79 (m, 3 H).

【0151】

実施例 2 - 13

【化88】



10

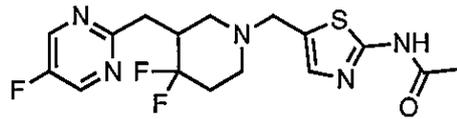
N-(5-((3,3-ジフルオロ-5-(5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標題化合物をスキーム2と同様にして、tert-ブチル5-(プロモメチル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート、2-プロモ-5-フルオロピリミジン及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 386. ¹HNMR：(500 MHz, CDCl₃) 12.23 (br s, 1 H), 8.54 (s, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 3.72 - 3.88 (m, 2 H), 2.98 - 3.08 (m, 2 H), 2.91 - 2.95 (m, 2 H), 2.52 - 2.65 (m, 1 H), 2.34 - 2.43 (m, 1 H), 2.11 - 2.21 (m, 1 H), 2.07 (t, J = 10.83 Hz, 1 H), 1.45 - 1.61 (m, 1 H).

20

【0152】

実施例 2 - 14

【化89】



30

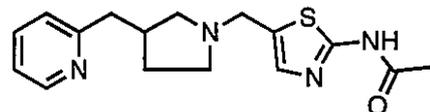
N-(5-((4,4-ジフルオロ-3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標題化合物をスキーム2と同様にして、tert-ブチル3-(プロモメチル)-4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート、2-プロモ-5-フルオロピリミジン及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 386. ¹HNMR：(500 MHz, CDCl₃) 12.25 (br s, 1 H), 8.32 - 8.35 (m, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 3.51 - 3.57 (m, 1 H), 3.43 - 3.48 (m, 1 H), 3.19 (dd, J = 14.96, 3.36 Hz, 1 H), 2.71 - 2.77 (m, 1 H), 2.55 - 2.68 (m, 3 H), 2.16 - 2.26 (m, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 1.76 - 1.97 (m, 2 H).

40

【0153】

実施例 2 - 15

【化90】

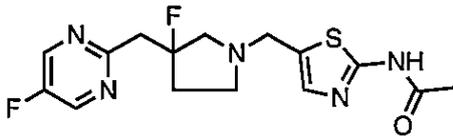


50

N - (5 - ((3 - (ピリジン - 2 - イルメチル) 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 : 標題化合物をスキーム 2 と同様にして、tert - ブチル 3 - (プロモメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモピリジン及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 317. ¹HNMR : (500 MHz, CDCl₃) 12.33 (br s, 1 H), 8.48 - 8.57 (m, 1 H), 7.59 (td, J = 7.63, 1.83 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.14 (d, J = 7.78 Hz, 1 H), 7.11 (ddd, J = 7.48, 4.88, 1.07 Hz, 1 H), 3.73 - 3.84 (m, 2 H), 2.87 (d, J = 7.48 Hz, 2 H), 2.60 - 2.80 (m, 4 H), 2.33 - 2.37 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.96 - 2.05 (m, 1 H), 1.57 (ddt, J = 12.66, 8.20, 6.28, 6.28 Hz, 1 H). 【0154】

実施例 2 - 16

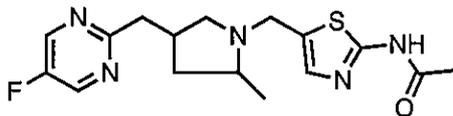
【化 9 1】



N - (5 - ((3 - フルオロ - 3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) 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 : 標題化合物をスキーム 2 と同様にして、tert - ブチル 3 - (プロモメチル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - フルオロピリミジン及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 354. ¹HNMR : (500 MHz, CDCl₃) 11.49 (br s, 1 H), 8.58 (s, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 3.83 (d, J = 1.83 Hz, 2 H), 3.38 - 3.53 (m, 2 H), 3.08 - 3.22 (m, 1 H), 2.79 - 2.94 (m, 2 H), 2.71 (td, J = 8.28, 4.35 Hz, 1 H), 2.31 - 2.34 (m, 3 H), 2.11 - 2.31 (m, 2 H). 【0155】

実施例 2 - 17

【化 9 2】



N - (5 - ((4 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 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 : 標題化合物をスキーム 2 と同様にして、tert - ブチル 4 - (プロモメチル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - フルオロピリミジン及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。キラル SFC を用いて、得られた鏡像異性体を分離した。LCMS (ESI) : [M+H] 350. ¹HNMR : (400 MHz, メタノール - d₄) 8.59 - 8.65 (m, 2 H), 7.23 (d, J = 5.52 Hz, 1 H), 4.03 - 4.09 (m, 1 H), 3.55 (t, J = 14.56 Hz, 1 H), 2.81 - 3.13 (m, 3 H), 2.45 - 2.80 (m, 3 H), 2.20 (d, J = 1.00 Hz, 3 H), 2.07 - 2.16 (m, 1 H), 1.60 - 1.86 (m, 1 H), 1.16 (dd, J = 6

10

20

30

40

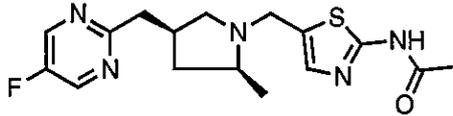
50

. 02, 8.28 Hz, 3H).

【0156】

実施例 2 - 18

【化93】



N - (5 - (((2 S , 4 S) - 4 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 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 :
 相対配置及び絶対配置は任意に割り当てた。キラル分離方法：カラム：CHIRALPAK AD - H、方法：CO₂中の40%エタノール及び0.1%ジエチルアミン（流速：100mL/分）、ABPR 120バール、MBPR 40psi。その生成物は、ピーク4であった。LCMS (ESI) : [M+H] 350. ¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) 12.28 (br s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.05 (dd, J = 14.27, 0.99 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 14.50 Hz, 1H), 3.00 - 3.10 (m, 2H), 2.87 (dd, J = 9.54, 3.89 Hz, 1H), 2.59 - 2.69 (m, 1H), 2.49 - 2.59 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.10 (ddd, J = 12.51, 8.24, 6.41 Hz, 1H), 1.27 - 1.35 (m, 1H), 1.17 (d, J = 5.95 Hz, 3H).

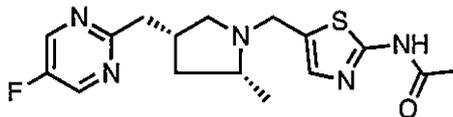
10

20

【0157】

実施例 2 - 19

【化94】



N - (5 - (((2 R , 4 R) - 4 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 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 :
 相対配置及び絶対配置は任意に割り当てた。用いたキラル分離方法：カラム：CHIRALPAK AD - H、方法：CO₂中の40%エタノール及び0.1%ジエチルアミン（流速：100mL/分）、ABPR 120バール、MBPR 40psi。その生成物は、ピーク3であった。LCMS (ESI) : [M+H] 350. ¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) 12.32 (br s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.06 (dd, J = 14.19, 0.92 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 14.19 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 9.00, 7.17 Hz, 1H), 2.91 - 3.03 (m, 2H), 2.69 - 2.80 (m, 1H), 2.57 - 2.66 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (t, J = 9.00 Hz, 1H), 1.72 - 1.79 (m, 2H), 1.64 - 1.72 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.10 Hz, 3H).

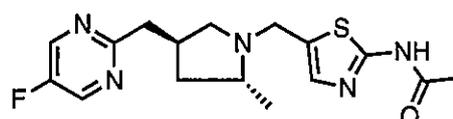
30

40

【0158】

実施例 2 - 20

【化95】



N - (5 - (((2 R , 4 S) - 4 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル

50

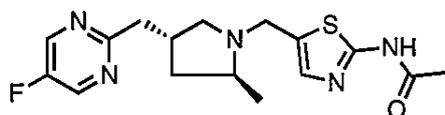
) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド：
 相対配置及び絶対配置は任意に割り当てた。キラル分離方法：カラム：CHIRALPA
 K AD - H、方法：CO₂中の40%エタノール及び0.1%ジエチルアミン（流速：
 100 mL / 分）、ABPR 120 パール、MBPR 40 psi。その生成物は、ピー
 ク2であった。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 350。¹H NMR：(500 MHz
 , CDCl₃) 12.50 (br s, 1 H), 8.50 (s, 2 H), 7.
 19 (s, 1 H), 4.05 (dd, J = 14.11, 1.14 Hz, 1 H),
 3.53 (d, J = 14.34 Hz, 1 H), 3.14 (dd, J = 9.08, 7
 .10 Hz, 1 H), 2.96 (d, J = 7.02 Hz, 2 H), 2.74 (d
 ddq, J = 9.92, 9.00, 7.10, 7.02, 7.02, 6.26 Hz,
 1 H), 2.62 (ddq, J = 7.78, 7.78, 6.10, 6.10, 6.
 10 Hz, 1 H), 2.30 - 2.34 (m, 3 H), 2.06 (t, J = 9.
 00 Hz, 1 H), 1.76 (ddd, J = 12.97, 7.78, 6.26 Hz
 , 1 H), 1.68 (ddd, J = 12.82, 9.92, 7.78 Hz, 1 H
), 1.15 (d, J = 5.95 Hz, 3 H)。

10

【0159】

実施例 2 - 2 1

【化 9 6】



20

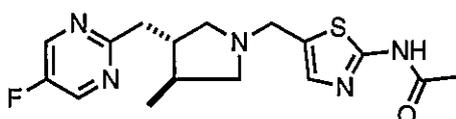
N - (5 - (((2 S , 4 R) - 4 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル)
) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド：
 相対配置及び絶対配置は任意に割り当てた。キラル分離方法：カラム：CHIRALPA
 K AD - H、方法：CO₂中の40%エタノール及び0.1%ジエチルアミン（流速：
 100 mL / 分）、ABPR 120 パール、MBPR 40 psi。その生成物は、ピー
 ク1であった。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 350。¹H NMR：(500 MHz
 , CDCl₃) 12.46 (br s, 1 H), 8.50 (d, J = 0.61
 Hz, 2 H), 7.18 (t, J = 0.99 Hz, 1 H), 4.03 (dd, J
 = 14.27, 1.14 Hz, 1 H), 3.53 (d, J = 14.50 Hz, 1
 H), 2.99 - 3.08 (m, 2 H), 2.57 - 2.67 (m, 1 H),
 2.55 (ddq, J = 9.46, 6.41, 6.10, 6.10, 6.10 Hz,
 1 H), 2.47 - 2.52 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.08
 (ddd, J = 12.47, 8.28, 6.41 Hz, 1 H), 1.29 (ddd
 , J = 12.66, 9.46, 7.32 Hz, 1 H), 1.15 (d, J = 6.1
 0 Hz, 3 H)。

30

【0160】

実施例 2 - 2 2

【化 9 7】



40

N - (5 - (((トランス) - 3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル)
) - 4 - 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
 題化合物をスキーム 2 と同様にして、tert - ブチル (トランス) - 3 - (プロモメチ
 ル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - フルオロピリミ
 ジン及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した
 。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 350。¹H NMR：(500 MHz, CDCl₃)

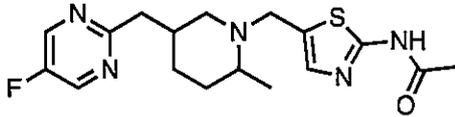
50

3) 12.36 (br s, 1 H), 8.44 (s, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 3.67 (q, $J = 13.89$ Hz, 2 H), 3.04 (dd, $J = 13.89, 5.95$ Hz, 1 H), 2.89 (dd, $J = 13.66, 9.08$ Hz, 1 H), 2.79 (t, $J = 8.24$ Hz, 1 H), 2.68 (t, $J = 8.62$ Hz, 1 H), 2.44 (dd, $J = 9.08, 6.79$ Hz, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.16 - 2.22 (m, 2 H), 1.93 (spt, $J = 6.99$ Hz, 1 H), 0.90 (d, $J = 6.71$ Hz, 3 H).

【0161】

実施例 2 - 23

【化98】

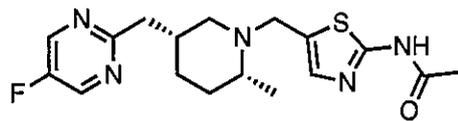


N-(5-((5-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標題化合物をスキーム2と同様にして、tert-ブチル5-(プロモメチル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート、2-プロモ-5-フルオロピリミジン及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから調製した。シスジアステレオマー及びトランスジアステレオマーは、シリカゲルで分離した。キラルSFCを用いて、得られた鏡像異性体を分離した。

【0162】

実施例 2 - 24

【化99】

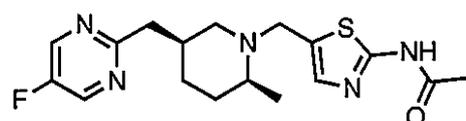


N-(5-((2R,5R)-5-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：絶対配置は任意に割り当てた。キラル分離方法：カラム：CHIRALPAK IA (30 × 250 mm、5 μm)、方法：CO₂中の40%エタノール及び0.1%ジエチルアミン(流速：100 mL/分)、ABPR 120バール、MBPR 40 psi。その生成物は、ピーク1であった。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 364. ¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) 8.59 (d, $J = 0.75$ Hz, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 3.84 (dd, $J = 0.75, 14.05$ Hz, 1 H), 3.63 (d, $J = 14.31$ Hz, 1 H), 2.89 - 3.04 (m, 2 H), 2.68 - 2.81 (m, 1 H), 2.46 - 2.55 (m, 1 H), 2.33 - 2.42 (m, 1 H), 2.22 - 2.31 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.63 - 1.74 (m, 1 H), 1.48 - 1.63 (m, 2 H), 1.36 - 1.47 (m, 1 H), 1.11 (d, $J = 6.53$ Hz, 3 H).

【0163】

実施例 2 - 25

【化100】



N-(5-(((2S,5S)-5-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド

10

20

30

40

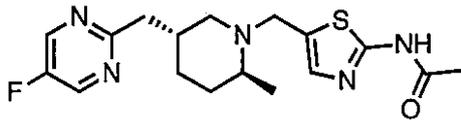
50

) - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド：絶対配置は任意に割り当てた。キラル分離方法：カラム：CHIRALPAK IA (30 × 250 mm、5 μm)、方法：CO₂中の40%エタノール及び0.1%ジエチルアミン(流速：100 mL/分)、ABPR 120バール、MBPR 40 psi。その生成物は、ピーク2であった。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 364。¹HNMR：(400 MHz, メタノール-d₄) 8.59 (d, J = 0.75 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.79 - 3.89 (m, 1H), 3.62 (d, J = 14.31 Hz, 1H), 2.89 - 3.04 (m, 2H), 2.68 - 2.80 (m, 1H), 2.46 - 2.54 (m, 1H), 2.34 - 2.41 (m, 1H), 2.22 - 2.32 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.63 - 1.74 (m, 1H), 1.48 - 1.63 (m, 2H), 1.36 - 1.48 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.53 Hz, 3H)。

【0164】

実施例 2 - 26

【化101】

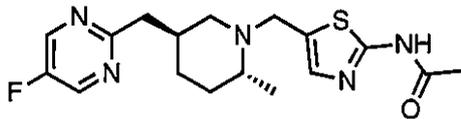


N - (5 - ((2S, 5R) - 5 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)メチル) - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド：絶対配置は任意に割り当てた。キラル分離方法：カラム：CHIRALPAK IA (30 × 250 mm、5 μm)、方法：CO₂中の40%エタノール及び0.1%ジエチルアミン(流速：100 mL/分)、ABPR 120バール、MBPR 40 psi。その生成物は、ピーク1であった。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 364。¹HNMR：(400 MHz, メタノール-d₄) 8.62 (d, J = 0.75 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.99 (d, J = 14.81 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 14.81 Hz, 1H), 2.72 - 2.86 (m, 3H), 2.11 - 2.33 (m, 5H), 1.87 - 1.97 (m, 1H), 1.63 - 1.74 (m, 2H), 1.28 - 1.44 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.02 Hz, 3H), 0.99 - 1.15 (m, 1H)。

【0165】

実施例 2 - 27

【化102】



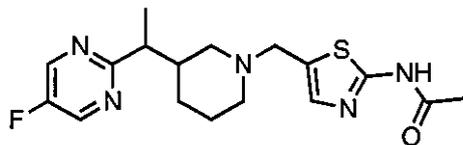
N - (5 - ((2R, 5S) - 5 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)メチル) - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド：絶対配置は任意に割り当てた。キラル分離方法：カラム：CHIRALPAK IA (30 × 250 mm、5 μm)、方法：CO₂中の40%エタノール及び0.1%ジエチルアミン(流速：100 mL/分)、ABPR 120バール、MBPR 40 psi。その生成物は、ピーク2であった。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 364。¹HNMR：(400 MHz, メタノール-d₄) 8.62 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.99 (d, J = 14.81 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 14.81 Hz, 1H), 2.73 - 2.85 (m, 3H), 2.12 - 2.33 (m, 5H), 1.87 - 1.96 (m, 1H), 1.63 - 1.73 (m, 2H), 1.2

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

【 0 1 6 6 】

実施例 2 - 2 8

【 化 1 0 3 】

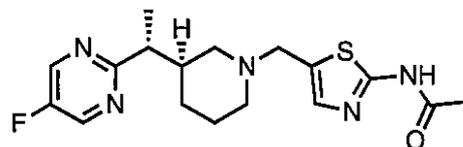


N - (5 - ((5 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 2 と同様にして、tert - ブチル 3 - (1 - プロモエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - フルオロピリミジン及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。キラル SFC を用いて、得られた鏡像異性体を分離した。

【 0 1 6 7 】

実施例 2 - 2 9

【 化 1 0 4 】

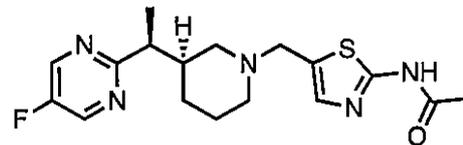


N - (5 - (((S) - 3 - ((R) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 相対配置及び絶対配置は任意に割り当てた。キラル分離方法 : カラム : CHIRALPAK IG (3 0 × 2 5 0 mm、5 μ m)、CO₂ 中の 3 0 % エタノール及び 0 . 1 % DEA (流速 : 1 0 0 mL / 分)、ABPR 1 2 0 パール、MBPR 4 0 p s i、カラム温度 4 0 。その生成物は、ピーク 1 であった。LCMS (ESI) : [M + H] 3 6 4 .

【 0 1 6 8 】

実施例 2 - 3 0

【 化 1 0 5 】



N - (5 - (((S) - 3 - ((S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 相対配置及び絶対配置は任意に割り当てた。用いたキラル分離方法 : カラム : CHIRALPAK IG (3 0 × 2 5 0 mm、5 μ m)、CO₂ 中の 3 0 % エタノール及び 0 . 1 % DEA (流速 : 1 0 0 mL / 分)、ABPR 1 2 0 パール、MBPR 4 0 p s i、カラム温度 4 0 。その生成物は、ピーク 2 であった。LCMS (ESI) : [M + H] 3 6 4 .

【 0 1 6 9 】

実施例 2 - 3 1

10

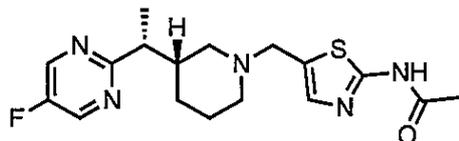
20

30

40

50

【化106】



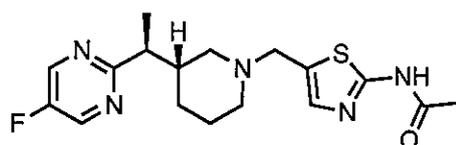
N - (5 - (((R) - 3 - ((R) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 相対配置及び絶対配置は任意に割り当てた。キラル分離方法 : CHIRALPAK IG (30 × 250 mm、5 μm)、CO₂ 中の 30 % エタノール及び 0 . 1 % DEA (流速 : 100 mL / 分)、ABPR 120 バール、MBPR 40 psi、カラム温度 40 。その生成物は、ピーク 3 であった。LCMS (ESI) : [M + H] 364 .

10

【0170】

実施例 2 - 3 2

【化107】



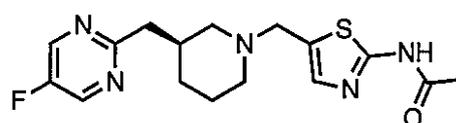
N - (5 - (((R) - 3 - ((S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 相対配置及び絶対配置は任意に割り当てた。キラル分離方法 : カラム : CHIRALPAK IG (30 × 250 mm、5 μm)、CO₂ 中の 30 % エタノール及び 0 . 1 % DEA (流速 : 100 mL / 分)、ABPR 120 バール、MBPR 40 psi、カラム温度 40 。その生成物は、ピーク 4 であった。LCMS (ESI) : [M + H] 364 .

20

【0171】

実施例 2 - 3 3

【化108】



30

N - [5 - [[(3 S) - 3 - [(5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル] - 1 - ピペリジル] メチル] チアゾール - 2 - イル] アセトアミド : 標題化合物をスキーム 2 と同様にして、tert - ブチル (R) - 3 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - フルオロ - ピリミジン及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 350 . ¹H NMR : (500 MHz , CDCl₃) 12 . 09 (br s , 1 H) , 8 . 52 (s , 2 H) , 7 . 18 (s , 1 H) , 3 . 59 - 3 . 71 (m , 2 H) , 2 . 86 (d , J = 6 . 71 Hz , 2 H) , 2 . 81 (br t , J = 10 . 68 Hz , 2 H) , 2 . 31 (s , 3 H) , 2 . 18 - 2 . 28 (m , 1 H) , 1 . 99 - 2 . 07 (m , 1 H) , 1 . 90 (br t , J = 10 . 38 Hz , 1 H) , 1 . 64 - 1 . 73 (m , 2 H) , 1 . 51 - 1 . 61 (m , 1 H) , 1 . 00 - 1 . 09 (m , 1 H) .

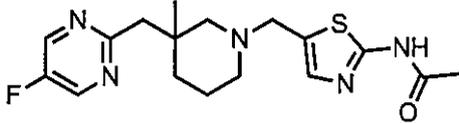
40

【0172】

実施例 2 - 3 4

50

【化109】



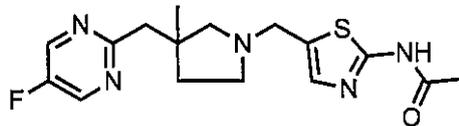
N - (5 - ((3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム2と同様にして、tert - ブチル3 - (プロモメチル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - フルオロピリミジン及びN - (5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した。LCMS : [M + H] 364 . ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) 8 . 57 - 8 . 63 (m , 2 H) , 7 . 17 (s , 1 H) , 3 . 85 (d , J = 14 . 31 Hz , 1 H) , 3 . 59 - 3 . 70 (m , 1 H) , 2 . 89 - 3 . 03 (m , 2 H) , 2 . 74 (br s , 1 H) , 2 . 45 - 2 . 56 (m , 1 H) , 2 . 33 - 2 . 43 (m , 1 H) , 2 . 26 (ddd , J = 3 . 76 , 7 . 53 , 11 . 29 Hz , 1 H) , 2 . 19 (s , 3 H) , 1 . 64 - 1 . 74 (m , 1 H) , 1 . 49 - 1 . 63 (m , 2 H) , 1 . 39 - 1 . 48 (m , 1 H) , 1 . 12 (d , J = 6 . 53 Hz , 3 H) .

10

【0173】

実施例2 - 35

【化110】



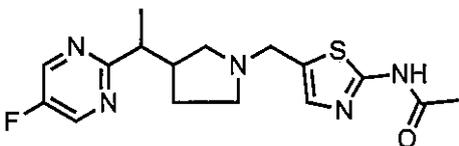
N - (5 - ((3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム2と同様にして、tert - ブチル3 - (プロモメチル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - フルオロピリミジン及びN - (5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 350 . ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) 8 . 64 (d , J = 0 . 75 Hz , 2 H) , 7 . 21 (s , 1 H) , 3 . 75 (s , 2 H) , 3 . 01 (s , 2 H) , 2 . 91 (d , J = 9 . 54 Hz , 1 H) , 2 . 63 (dt , J = 2 . 26 , 7 . 03 Hz , 2 H) , 2 . 34 (d , J = 9 . 54 Hz , 1 H) , 2 . 20 (s , 3 H) , 2 . 13 (td , J = 7 . 28 , 12 . 80 Hz , 1 H) , 1 . 58 (ddd , J = 6 . 15 , 7 . 22 , 12 . 99 Hz , 1 H) , 1 . 10 (s , 3 H) .

30

【0174】

実施例2 - 36

【化111】



N - (5 - ((3 - (1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル) 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 : 標題化合物をスキーム2と同様にして、tert - ブチル3 - (1 - プロモエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - フルオロピリミジン及びN - (5 - (クロロメチル) チアゾール

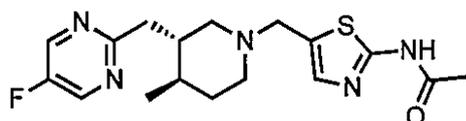
50

- 2 - イル) アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 350.1
¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.69 (s, 1H), 8.63 - 8.77 (m, 1H), 7.51 - 7.64 (m, 1H), 4.50 - 4.70 (m, 2H), 3.41 - 3.91 (m, 1H), 2.69 - 3.26 (m, 4H), 2.28 - 2.55 (m, 1H), 2.22 (d, J = 4.02 Hz, 3H), 1.91 - 2.12 (m, 1H), 1.54 - 1.87 (m, 1H), 1.26 - 1.42 (m, 3H).

【0175】

実施例 2 - 37

【化112】

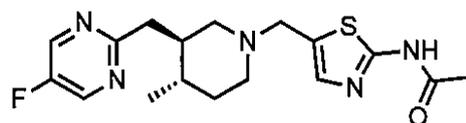


N - (5 - (((3 S , 4 R) - 3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 2 と同様にして、トランス - tert - ブチル 3 - (プロモメチル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - フルオロピリミジン及び N - (5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した後、キラル分離を行い、絶対配置を任意に割り当てた。用いたキラル分離方法：カラム：CHIRALPAK AD - H (30 × 250 mm、5 μm)、方法：CO₂中の0.1% ジエチルアミン中の40%エタノール(流速：100 mL/分)、ABPR 120 パール、MBPR 40 psi。その生成物は、ピーク 1 であった。LCMS (ESI): [M+H] 364.1
¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.56 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.66 (dd, J = 0.75, 14.05 Hz, 1H), 3.47 - 3.57 (m, 1H), 2.96 - 3.08 (m, 1H), 2.86 - 2.95 (m, 1H), 2.65 (br s, 1H), 2.28 - 2.52 (m, 3H), 2.20 (s, 4H), 1.79 (dt, J = 3.64, 7.34 Hz, 1H), 1.52 - 1.72 (m, 2H), 0.96 (d, J = 7.03 Hz, 3H).

【0176】

実施例 2 - 38

【化113】



N - (5 - (((3 R , 4 S) - 3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 2 と同様にして、トランス - tert - ブチル 3 - (プロモメチル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - フルオロピリミジン及び N - (5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した後、キラル分離を行い、絶対配置を任意に割り当てた。用いたキラル分離方法：カラム：CHIRALPAK AD - H (30 × 250 mm、5 μm)、方法：CO₂中の0.1% ジエチルアミン中の40%エタノール(流速：100 mL/分)、ABPR 120 パール、MBPR 40 psi。その生成物は、ピーク 2 であった。LCMS (ESI): [M+H] 364.1
¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.56 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.62 - 3.70 (m, 1H), 3.48 -

10

20

30

40

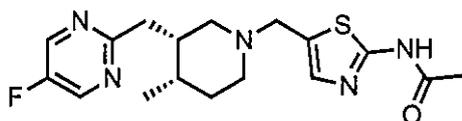
50

3.57 (m, 1H), 2.97 - 3.09 (m, 1H), 2.86 - 2.95 (m, 1H), 2.65 (br s, 1H), 2.27 - 2.50 (m, 3H), 2.20 (s, 4H), 1.80 (tt, J = 3.89, 7.40 Hz, 1H), 1.52 - 1.72 (m, 2H), 0.96 (d, J = 7.03 Hz, 3H).

【0177】

実施例 2 - 39

【化114】

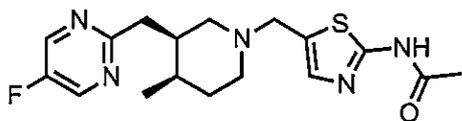


N - (5 - (((3 S , 4 S) - 3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 2 と同様にして、シス - tert - ブチル 3 - (プロモメチル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - フルオロピリミジン及び N - (5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した後、キラル分離を行い、絶対配置を任意に割り当てた。用いたキラル分離方法 : カラム : CHIRALPAK AD - H (30 x 250 mm , 5 μm) 。方法 : CO₂ 中の 40 % エタノール及び 0 . 1 % DEA (流速 : 100 mL / 分) 、 ABPR 120 パール、 MBPR 40 psi 。その生成物は、ピーク 1 であった。LCMS (ESI) : [M + H] 364 . ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) 8.56 (s , 2 H) , 7.15 (s , 1 H) , 3.62 - 3.73 (m , 1 H) , 3.53 (br d , J = 14.05 Hz , 1 H) , 2.96 - 3.09 (m , 1 H) , 2.86 - 2.95 (m , 1 H) , 2.66 (br s , 1 H) , 2.28 - 2.54 (m , 3 H) , 2.20 (s , 4 H) , 1.74 - 1.87 (m , 1 H) , 1.50 - 1.73 (m , 2 H) , 0.96 (d , J = 7.03 Hz , 3 H) .

【0178】

実施例 2 - 40

【化115】

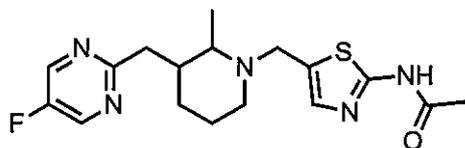


N - (5 - (((3 R , 4 R) - 3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 2 と同様にして、シス - tert - ブチル 3 - (プロモメチル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - フルオロピリミジン及び N - (5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した後、キラル分離を行い、絶対配置を任意に割り当てた。用いたキラル分離方法 : カラム : CHIRALPAK AD - H (30 x 250 mm , 5 μm) 。方法 : CO₂ 中の 40 % エタノール及び 0 . 1 % DEA (流速 : 100 mL / 分) 、 ABPR 120 パール、 MBPR 40 psi 。その生成物は、ピーク 2 であった。LCMS (ESI) : [M + H] 364 . ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) 8.56 (s , 2 H) , 7.15 (s , 1 H) , 3.62 - 3.72 (m , 1 H) , 3.49 - 3.57 (m , 1 H) , 2.97 - 3.10 (m , 1 H) , 2.85 - 2.95 (m , 1 H) , 2.66 (br s , 1 H) , 2.28 - 2.52 (m , 3 H) , 2.20 (s , 4 H) , 1.75 - 1.89 (m , 1 H) , 1.51 - 1.73 (m , 2 H) , 0.96 (d , J = 7.03 Hz , 3 H) .

【0179】

実施例 2 - 4 1

【化116】



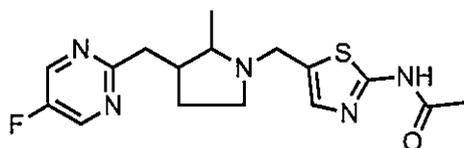
N - (5 - ((3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチルピ
ペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキ
ーム 2 と同様にして、tert - ブチル 3 - (プロモメチル) - 2 - メチルピペリジン -
1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - フルオロピリミジン及び N - (5 - (クロロメ
チル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M
+ H] 364. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 11.42 (br s,
1H), 8.44 - 8.59 (m, 2H), 7.19 (br d, J = 8.03 Hz
, 1H), 3.58 - 3.92 (m, 2H), 2.87 (br d, J = 7.28 Hz
, 3H), 2.47 (br d, J = 9.03 Hz, 3H), 2.30 (s, 3
H), 1.15 - 1.46 (m, 3H), 1.15 - 1.46 (m, 1H), 1.
03 (br s, 3H).

10

【0180】

実施例 2 - 4 2

【化117】



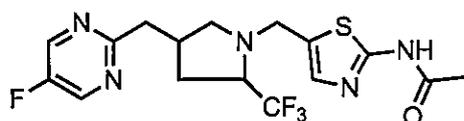
N - (5 - ((3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチルピ
ロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキ
ーム 2 と同様にして、tert - ブチル 3 - (プロモメチル) - 2 - メチルピロリジン -
1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - フルオロピリミジン及び N - (5 - (クロロメ
チル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M
+ H] 350. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 11.52 (br s,
1H), 8.52 (s, 2H), 7.22 (br s, 1H), 4.05 (br d,
J = 13.80 Hz, 1H), 3.72 (br s, 1H), 2.69 - 3.20 (m,
5H), 2.36 - 2.59 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.79
(br s, 1H), 1.59 (br s, 1H), 1.11 (br d, J = 5.02
Hz, 3H).

30

【0181】

実施例 2 - 4 3

【化118】



N - (5 - ((4 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 2 - (トリフ
ルオロメチル) 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 :
標題化合物をスキーム 2 と同様にして、tert - ブチル 4 - (プロモメチル) - 2 - (ト
リフルオロメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - フルオロピ
リミジン及び N - (5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製

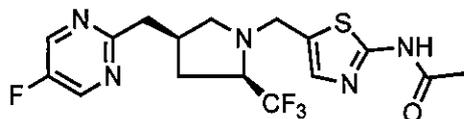
50

した。キラルSFCを用いて、得られた鏡像異性体を分離した。

【0182】

実施例2-44

【化119】



N-(5-((2R,4S)-4-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)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：相対配置及び絶対配置は任意に割り当てた。カラム：CHIRALPAK AD-H(30×250mm、5μm)、方法：CO₂中の0.1%ジエチルアミン中の40%エタノール(流速：100mL/分)、ABPR 120パール、MBPR 40psi。その生成物は、ピーク1であった。LCMS(ESI)：[M+H]⁺404. ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 11.89(br s, 1H), 8.51(s, 2H), 7.21(s, 1H), 3.92-4.23(m, 2H), 3.30-3.40(m, 1H), 3.13-3.20(m, 1H), 2.93-3.07(m, 2H), 2.77-2.90(m, 1H), 2.39(dd, J=10.07, 8.85 Hz, 1H), 2.32(s, 3H), 2.12(br dd, J=13.50, 6.94 Hz, 1H), 1.77(dt, J=13.58, 10.83 Hz, 1H).

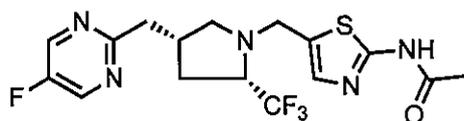
10

20

【0183】

実施例2-45

【化120】



N-(5-((2S,4R)-4-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-2-(トリフルオロメチル)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：相対配置及び絶対配置は任意に割り当てた。カラム：CHIRALPAK AD-H(30×250mm、5μm)、方法：CO₂中の0.1%ジエチルアミン中の40%エタノール(流速：100mL/分)、ABPR 120パール、MBPR 40psi。その生成物は、ピーク2であった。LCMS(ESI)：[M+H]⁺404. ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 11.97(br s, 1H), 8.52(s, 2H), 7.22(s, 1H), 3.96-4.23(m, 2H), 3.30-3.43(m, 1H), 3.18(dd, J=8.01, 6.48 Hz, 1H), 2.93-3.09(m, 2H), 2.78-2.91(m, 1H), 2.40(dd, J=10.07, 8.85 Hz, 1H), 2.30-2.36(m, 3H), 2.14(ddd, J=13.47, 7.06, 1.30 Hz, 1H), 1.78(dt, J=13.54, 10.78 Hz, 1H).

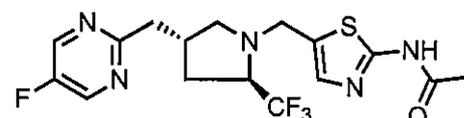
30

40

【0184】

実施例2-46

【化121】



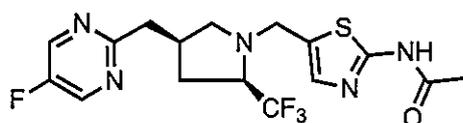
50

N - (5 - (((2 R , 4 R) - 4 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 2 - (トリフルオロメチル) 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 : 相対配置及び絶対配置は任意に割り当てた。カラム : CHIRALPAK AD - H (30 × 250 mm、5 μm)、方法 : CO₂ 中の 0 . 1 % ジエチルアミン中の 40 % エタノール (流速 : 100 mL / 分)、ABPR 120 パール、MBPR 40 psi。その生成物は、ピーク 3 であった。LCMS (ESI) : [M + H] 404 . ¹H NMR (500 MHz , CDCl₃) 10 . 69 (br s , 1 H) , 8 . 45 (s , 2 H) , 7 . 19 (s , 5 H) , 3 . 90 - 4 . 15 (m , 2 H) , 3 . 14 (qd , J = 7 . 43 , 2 . 59 Hz , 1 H) , 2 . 95 - 3 . 05 (m , 1 H) , 2 . 78 - 2 . 94 (m , 3 H) , 2 . 67 (td , J = 9 . 77 , 6 . 10 Hz , 1 H) , 2 . 23 (s , 3 H) , 1 . 99 (ddt , J = 12 . 57 , 10 . 59 , 7 . 34 , 7 . 34 Hz , 1 H) , 1 . 48 - 1 . 61 (m , 1 H) .

【 0185 】

実施例 2 - 47

【 化 122 】

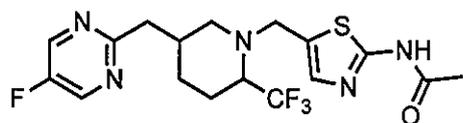


N - (5 - (((2 R , 4 S) - 4 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 相対配置及び絶対配置は任意に割り当てた。カラム : CHIRALPAK AD - H (30 × 250 mm、5 μm)、方法 : CO₂ 中の 0 . 1 % ジエチルアミン中の 40 % エタノール (流速 : 100 mL / 分)、ABPR 120 パール、MBPR 40 psi。その生成物は、ピーク 4 であった。LCMS (ESI) : [M + H] 404 . ¹H NMR (500 MHz , CDCl₃) 10 . 73 (br s , 1 H) , 8 . 45 (s , 2 H) , 7 . 17 - 7 . 22 (m , 5 H) , 3 . 90 - 4 . 15 (m , 2 H) , 3 . 14 (qd , J = 7 . 43 , 2 . 75 Hz , 1 H) , 2 . 97 - 3 . 04 (m , 1 H) , 2 . 78 - 2 . 95 (m , 3 H) , 2 . 67 (td , J = 9 . 77 , 6 . 10 Hz , 1 H) , 2 . 23 (s , 3 H) , 1 . 99 (ddt , J = 12 . 59 , 10 . 49 , 7 . 38 , 7 . 38 Hz , 1 H) , 1 . 57 (m , 1 H) .

【 0186 】

実施例 2 - 48

【 化 123 】

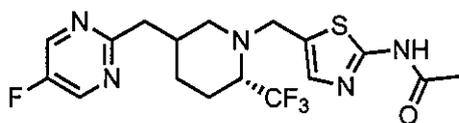


N - (5 - ((5 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 2 と同様にして、tert - ブチル 5 - (プロモメチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - プロモ - 5 - フルオロピリミジン及び N - (5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した。カラム : CHIRALPAK AD - H (30 × 250 mm、5 μm)、方法 : CO₂ 中の 0 . 1 % ジエチルアミン中の 30 % イソプロパノール (流速 : 100 mL / 分)、ABPR 120 パール、MBPR 40 psi を用いて、得られた異性体を分離した。

【0187】

実施例 2 - 49

【化124】



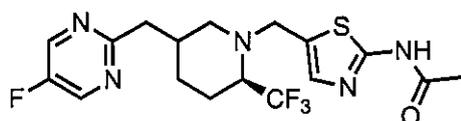
相対配置及び絶対配置は任意に割り当て、その生成物は、ピーク1であった。LCMS (ESI): [M+H] 487. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 12.15 (br s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 3.93 - 4.18 (m, 2H), 3.27 - 3.40 (m, 1H), 2.80 - 2.91 (m, 2H), 2.74 - 2.80 (m, 1H), 2.64 - 2.74 (m, 1H), 2.31 - 2.36 (m, 3H), 2.20 - 2.31 (m, 1H), 1.94 - 2.03 (m, 1H), 1.77 - 1.89 (m, 1H), 1.62 (br d, J = 12.21 Hz, 1H), 1.36 - 1.49 (m, 1H).

10

【0188】

実施例 2 - 50

【化125】



20

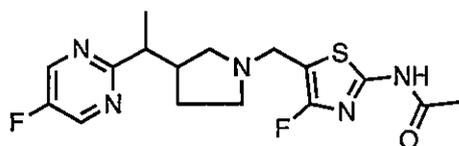
相対配置及び絶対配置は任意に割り当て、その生成物は、ピーク2であった。LCMS (ESI): [M+H] 487. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 12.15 (br s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 3.96 - 4.15 (m, 2H), 3.25 - 3.39 (m, 1H), 2.80 - 2.90 (m, 2H), 2.74 - 2.80 (m, 1H), 2.65 - 2.73 (m, 1H), 2.30 - 2.35 (m, 3H), 2.21 - 2.29 (m, 1H), 1.94 - 2.02 (m, 1H), 1.78 - 1.89 (m, 1H), 1.62 (br d, J = 12.21 Hz, 1H), 1.37 - 1.49 (m, 1H).

30

【0189】

実施例 2 - 51

【化126】



40

N-(4-フルオロ-5-(3-(1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル)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: 標題化合物を実施例 1-1と同様にして、5-フルオロ-2-(1-(ピロリジン-3-イル)エチル)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)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 368. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.66 (dd, J = 0.88, 1.63 Hz, 2H), 3.82 - 3.96 (m, 2H), 3.00 - 3.21 (m, 2H), 2.81 - 2.96 (m, 1H), 2.67 - 2.80 (m, 2H), 2.40 - 2.66 (m, 1H), 2.19 (d, J = 4.77 Hz, 3H), 1.72 - 1.83 (

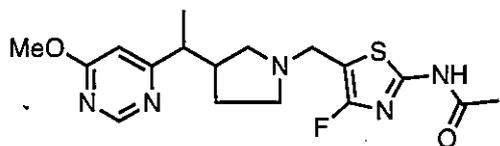
50

m, 1 H), 1.34 - 1.57 (m, 1 H), 1.30 (dd, J = 7.03, 11.29 Hz, 3 H).

【0190】

実施例 2 - 5 2

【化127】

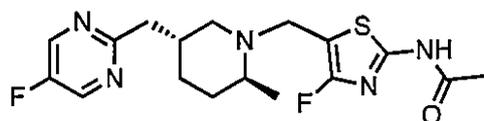


N-(4-フルオロ-5-((3-((1-(6-メトキシピリミジン-4-イル)エチル)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標題化合物をスキーム2と同様にして、4-メトキシ-6-(1-(ピロリジン-3-イル)エチル)ピリミジン及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 380. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.69 (s, 1 H), 6.75 - 6.85 (m, 1 H), 4.38 - 4.66 (m, 2 H), 3.99 (d, J = 0.75 Hz, 1 H), 3.96 - 4.06 (m, 1 H), 3.96 - 4.06 (m, 1 H), 3.39 - 3.92 (m, 2 H), 3.13 (td, J = 1.63, 3.26 Hz, 1 H), 2.84 (br d, J = 7.53 Hz, 2 H), 2.28 - 2.55 (m, 1 H), 2.18 - 2.25 (m, 3 H), 1.43 - 2.09 (m, 2 H), 1.30 (dd, J = 6.65, 9.91 Hz, 3 H).

【0191】

実施例 2 - 5 3

【化128】



N-(4-フルオロ-5-(((2S,5R)-5-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-2-メチルピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：スキーム2に記載されている一般の手順に従って、5-フルオロ-2-(((3R,6S)-6-メチルピペリジン-3-イル)メチル)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)アセトアミドを用いて、標題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 382. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) 8.66 (d, J = 1.00 Hz, 2 H), 3.72 - 3.96 (m, 2 H), 2.71 - 2.92 (m, 3 H), 2.13 - 2.38 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.92 - 2.07 (m, 1 H), 1.63 - 1.77 (m, 2 H), 1.28 - 1.47 (m, 1 H), 1.22 (d, J = 6.27 Hz, 3 H), 1.00 - 1.16 (m, 1 H).

【0192】

スキーム 3

10

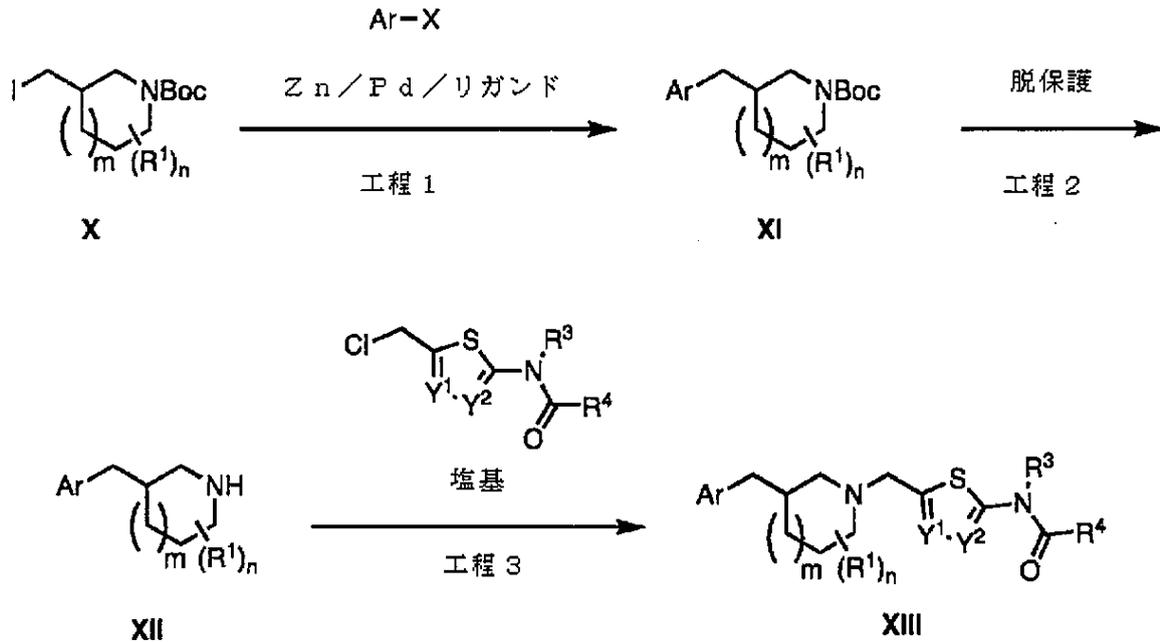
20

30

40

50

【化129】

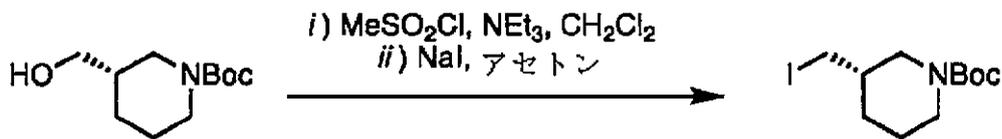


10

【0193】

中間体 7

【化130】



tert-ブチル(3S)-3-(ヨードメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート
: tert-ブチル(3S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレ
ート(20.0g、92.9mmol)をCH₂Cl₂(25.0mL)に溶解し、トリ
エチルアミン(11.3g、111.5mmol、15.5mL)を加えた。その混合物
を0℃まで冷却し、塩化メタンスルホニル(12.8g、111.5mmol、8.63
mL)をゆっくり加えた。加え終わったら、その反応物を室温まで昇温し、3時間攪拌し
た。その反応混合物をセライト濾過し、水(25mL)、飽和Na₂CO₃(水溶液)(
25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。得られた油に、
ヘプタン(25mL)を加えた。沈殿物を濾過し、別のヘプタン(70mL)で洗浄した
。その粗メシル酸塩をアセトン(150mL)に溶解し、ヨウ化ナトリウム(27.85
g、185.8mmol)をその混合物に加えてから、一晩、攪拌還流した。その反応混
合物を室温まで冷却し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をジエチルエーテル(300mL
)に溶解し、その溶液を水(50mL)、飽和Na₂CO₃(水溶液)(40mL)、5
%Na₂S₂O₃(水溶液)(40mL)及びブライン(40mL)で洗浄した。その溶液
をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空で濃縮して、標題化合物を得た(23.90g、
79%)。¹HNMR:(500MHz, CDCl₃) 3.93-4.27(m, 1H), 3.85(brd, J=13.43Hz, 1H), 3.09(brd, J=6.71Hz, 2H), 2.43-2.93(m, 2H), 1.93(brd, J=10.38Hz, 1H), 1.58-1.71(m, 2H), 1.40-1.54(m, 10H), 1.25(m, 1H)。

30

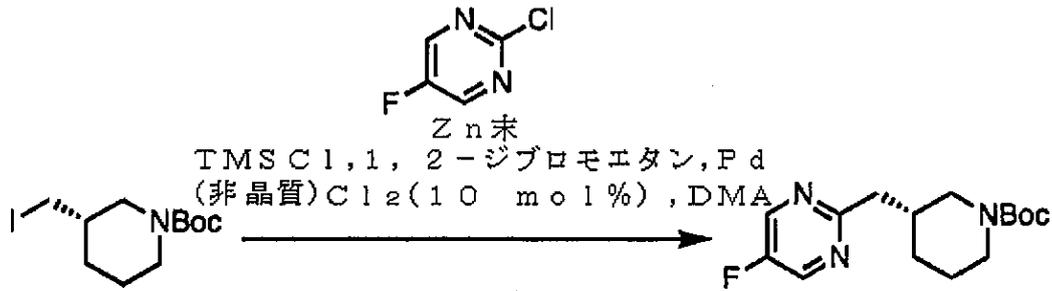
40

【0194】

中間体 8

50

【化131】



10

tert-ブチル(3R)-3-[(5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート: DMA (2 mL)中の亜鉛末(0.817 g、12.5 mmol)のスラリーに、10分の期間をかけて、TMS-Cl/1, 2-ジブロモエタンの混合物(7/5 (v/v)、0.24 mL)を加えた。その混合物を15分攪拌し、DMA (5 mL)中のtert-ブチル(3R)-3-(ヨードメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(3.25 g、10.0 mmol)の溶液をゆっくり加えた。攪拌を2時間続けた。その混合物に、2-クロロ-5-フルオロ-ピリミジン(0.884 g、6.67 mmol)及びPd(非晶質)Cl₂(0.473 g、0.667 mmol)を加えた。その混合物を80℃で一晩加熱した。室温まで冷却後、その混合物をEtOAcで希釈し、セライトパッドで濾過した。濾液を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をSiO₂(0-100% EtOAc/ヘプタン)で精製して、標題化合物を得た(1.78 g、90%)。LCMS (ESI): [(t-Bu)M+H] 240, [(-Boc)M+H] 196. ¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) 8.53 (s, 2H), 3.74-4.08 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 1H), 2.43-2.72 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.77 (br d, J=10.99 Hz, 1H), 1.62-1.70 (m, 1H), 1.42 (s, 10H), 1.17-1.31 (m, 1H).

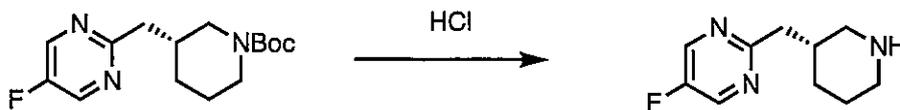
20

【0195】

中間体9

30

【化132】



5-フルオロ-2-[[[(3R)-3-ピペリジル]メチル]ピリミジン塩酸塩: 0℃で、激しく攪拌したMeOH (110 mL)に、塩化アセチル(15.8 g、201.5 mmol、14.4 mL)を10分かけて滴加し、その混合物をさらに20分攪拌した。そのメタノール性HCl溶液に、tert-ブチル(3R)-3-[(5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(5.95 g、20.15 mmol)を、MeOH (30 mL)中の溶液として、0℃で滴加した。得られた混合物を室温まで昇温し、さらに2時間攪拌した。その混合物を真空で濃縮して、標題化合物を得た(4.60 g、98%)。LCMS (ESI): [M+H] 232. ¹HNMR: (400 MHz, メタノール-d₄) 8.67-8.76 (m, 2H), 3.27-3.38 (m, 2H), 2.82-2.97 (m, 3H), 2.70-2.81 (m, 1H), 2.34-2.46 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.26-1.39 (m, 1H).

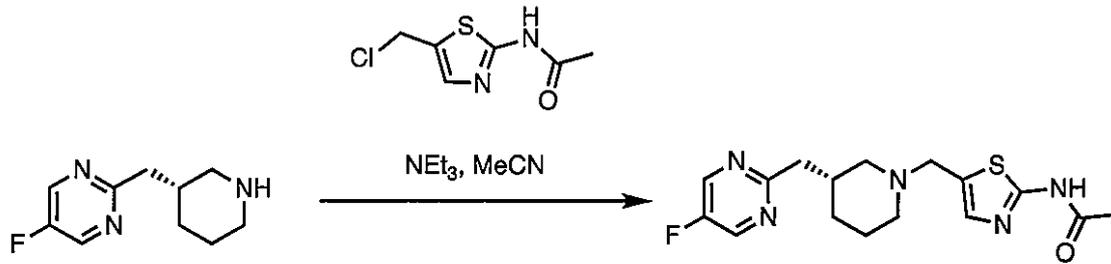
40

【0196】

実施例3-1

50

【化133】

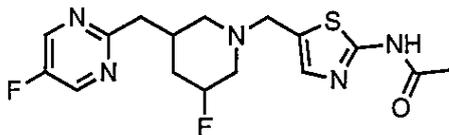


N - [5 - [[(3 R) - 3 - [(5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル] - 1 - ピペリジル] メチル] チアゾール - 2 - イル] アセトアミド : MeCN (170 mL) 中の 5 - フルオロ - 2 - [[(3 R) - 3 - ピペリジル] メチル] ピリミジン 塩酸塩 (7 . 90 g , 34 . 1 mmol) 及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミド (6 . 83 g , 35 . 8 mmol) の懸濁液に、トリエチルアミン (10 . 35 g , 102 mmol , 14 . 2 mL) を加えてから、70 °C まで一晩昇温した。その反応物を室温まで冷却し、その混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl (水溶液) で洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣を SiO₂ (24 g , 0 - 100 % EtOAc : iPrOH (3 : 1 (v / v)) - ヘプタン) で精製して、標題化合物を得た (8 . 24 g , 69 %) 。 LCMS (ESI) : [M + H] 350 . ¹H NMR : (500 MHz , CDCl₃) 11 . 89 (br s , 1 H) , 8 . 52 (s , 2 H) , 7 . 18 (s , 1 H) , 3 . 65 (q , J = 13 . 63 Hz , 2 H) , 2 . 86 (d , J = 7 . 33 Hz , 2 H) , 2 . 77 - 2 . 84 (m , 2 H) , 2 . 31 (s , 3 H) , 2 . 18 - 2 . 28 (m , 1 H) , 1 . 98 - 2 . 07 (m , 1 H) , 1 . 90 (br t , J = 10 . 38 Hz , 1 H) , 1 . 66 - 1 . 71 (m , 2 H) , 1 . 51 - 1 . 61 (m , 1 H) , 1 . 00 - 1 . 09 (m , 1 H) .

【0197】

実施例 3 - 2

【化134】



N - (5 - ((3 - フルオロ - 5 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 3 と同様にして、tert - ブチル 3 - フルオロ - 5 - (ヨードメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリミジン及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 368 . ¹H NMR : (500 MHz , CDCl₃) 11 . 96 (br s , 1 H) , 8 . 54 (s , 2 H) , 7 . 21 (s , 1 H) , 4 . 66 (tt , J = 9 . 99 , 4 . 73 Hz , 0 . 5 H) , 4 . 56 (tt , J = 9 . 96 , 4 . 77 Hz , 0 . 5 H) , 3 . 68 - 3 . 82 (m , 2 H) , 3 . 18 (dt , J = 9 . 99 , 4 . 92 Hz , 1 H) , 2 . 88 - 3 . 00 (m , 3 H) , 2 . 85 (br d , J = 10 . 53 Hz , 1 H) , 2 . 34 - 2 . 40 (m , 1 H) , 2 . 28 - 2 . 34 (m , 4 H) , 2 . 12 - 2 . 20 (m , 1 H) , 2 . 05 (td , J = 9 . 84 , 5 . 04 Hz , 1 H) , 1 . 90 (t , J = 10 . 68 Hz , 1 H) , 1 . 25 (quin , J = 11 . 48 Hz , 1 H) .

【0198】

10

20

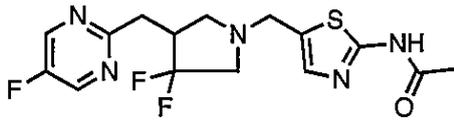
30

40

50

実施例 3 - 3

【化 1 3 5】

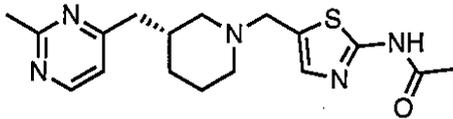


N - (5 - ((3 , 3 - ジフルオロ - 4 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 3 と同様にして、tert - ブチル 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - (ヨードメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、2 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリミジン及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS : [M + H] 372 . ¹H NMR : (500 MHz , CDCl₃) 12.17 (br s , 1 H) , 8.54 (s , 2 H) , 7.23 (t , J = 0.84 Hz , 1 H) , 3.82 (t , J = 0.92 Hz , 2 H) , 3.34 - 3.40 (m , 1 H) , 3.23 - 3.33 (m , 1 H) , 3.14 (td , J = 6.41 , 3.36 Hz , 2 H) , 3.04 (dd , J = 15.03 , 9.54 Hz , 1 H) , 2.81 - 2.91 (m , 1 H) , 2.44 - 2.50 (m , 1 H) , 2.30 - 2.36 (m , 3 H) .

【0199】

実施例 3 - 4

【化 1 3 6】

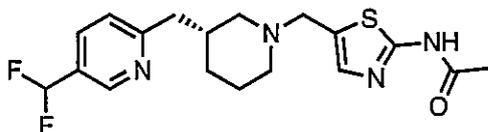


(R) - N - (5 - ((3 - ((2 - メチルピリミジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 3 と同様にして、tert - ブチル (S) - 3 - (ヨードメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、4 - クロロ - 2 - メチル - ピリミジン及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS : [M + H] 346 . ¹H NMR : (400 MHz , CDCl₃) 11.56 (br s , 1 H) , 8.48 (d , J = 5.02 Hz , 1 H) , 7.17 (s , 1 H) , 6.94 (d , J = 5.27 Hz , 1 H) , 3.57 - 3.71 (m , 2 H) , 2.76 (m , 2 H) , 2.70 (s , 3 H) , 2.57 - 2.68 (m , 2 H) , 2.31 (s , 3 H) , 2.06 - 2.18 (m , 2 H) , 1.89 (m , 1 H) , 1.67 (m , 2 H) , 1.50 - 1.63 (m , 1 H) , 0.99 - 1.11 (m , 1 H) .

【0200】

実施例 3 - 5

【化 1 3 7】



(R) - N - (5 - ((3 - ((5 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 3 と同様にして、tert - ブチル (S) - 3 - (ヨードメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - クロロ - 5 - (ジフルオロメチル) ピリジン及び N - [5

10

20

30

40

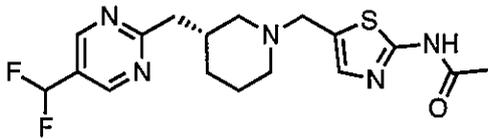
50

- (クロロメチル)チアゾール - 2 - イル]アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 381. ¹HNMR: (400 MHz, CDCl₃) 11.97 (br s, 1H), 8.64 (d, J=1.25 Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.76 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.03 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.68 (t, J=56.47 Hz, 1H), 3.57 - 3.72 (m, 2H), 2.70 - 2.85 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.03 - 2.19 (m, 2H), 1.90 (br t, J=10.29 Hz, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.48 - 1.60 (m, 1H), 0.99 - 1.13 (m, 1H).

【0201】

実施例 3 - 6

【化138】

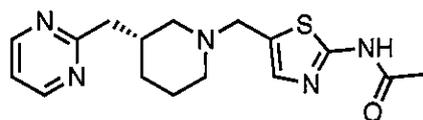


(R) - N - (5 - ((3 - ((5 - (ジフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド: 標題化合物をスキーム 3 と同様にして、tert - ブチル(S) - 3 - (ヨードメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - クロロ - 5 - (ジフルオロメチル)ピリミジン及びN - [5 - (クロロメチル)チアゾール - 2 - イル]アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 382. ¹HNMR: (400 MHz, CDCl₃) 11.69 (br s, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.73 (t, J=55.22 Hz, 1H), 3.59 - 3.71 (m, 2H), 2.93 (d, J=7.28 Hz, 2H), 2.81 (br t, J=9.91 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.01 - 2.11 (m, 1H), 1.93 (t, J=10.29 Hz, 1H), 1.52 - 1.74 (m, 4H), 1.02 - 1.14 (m, 1H).

【0202】

実施例 3 - 7

【化139】



(R) - N - (5 - ((3 - (ピリミジン - 2 - イルメチル)ピペリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド: 標題化合物をスキーム 3 と同様にして、tert - ブチル(S) - 3 - (ヨードメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート、2 - クロロピリミジン及びN - [5 - (クロロメチル)チアゾール - 2 - イル]アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 331. ¹HNMR: (400 MHz, CDCl₃) 11.39 (br s, 1H), 8.67 (d, J=5.02 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (t, J=4.89 Hz, 1H), 3.59 - 3.70 (m, 2H), 2.79 - 2.91 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.97 - 2.04 (m, 1H), 1.91 (t, J=10.42 Hz, 1H), 1.63 - 1.74 (m, 3H), 1.52 - 1.62 (m, 1H), 1.00 - 1.11 (m, 1H).

【0203】

実施例 3 - 8

10

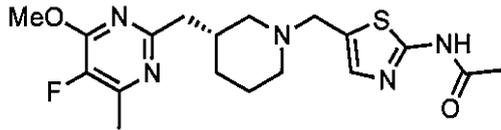
20

30

40

50

【化140】



(R)-N-(5-((3-((5-フルオロ-4-メトキシ-6-メチルピリミジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標題化合物をスキーム3と同様にして、tert-ブチル(S)-3-(ヨードメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート、2-ブromo-5-フルオロ-4-メトキシ-6-メチルピリミジン及びN-(5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 394. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 11.74 (br s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.80-2.91 (m, 2H), 2.66 (d, J=7.33 Hz, 2H), 2.40 (d, J=2.44 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17-2.27 (m, 1H), 2.01 (br t, J=10.38 Hz, 1H), 1.85 (br t, J=10.38 Hz, 1H), 1.53-1.73 (m, 3H), 0.97-1.07 (m, 1H).

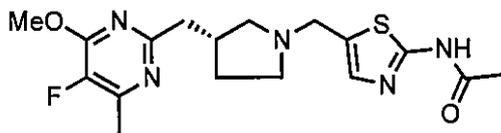
10

【0204】

実施例3-9

20

【化141】



(R)-N-(5-((3-((5-フルオロ-4-メトキシ-6-メチルピリミジン-2-イル)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：標題化合物をスキーム3と同様にして、tert-ブチル(S)-3-(ヨードメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート、2-ブromo-5-フルオロ-4-メトキシ-6-メチルピリミジン及びN-(5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 380. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 12.28 (br s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.73-3.85 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 3H), 2.68-2.81 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.40 (d, J=2.90 Hz, 3H), 2.31 (m, 4H), 1.99-2.09 (m, 1H), 1.58 (ddt, J=12.61, 8.14, 6.18, 6.18 Hz, 1H).

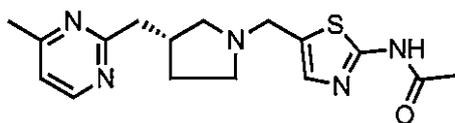
30

【0205】

実施例3-10

40

【化142】



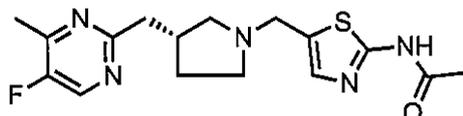
(R)-N-(5-((3-((4-メチルピリミジン-2-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標題化合物をスキーム3と同様にして、tert-ブチル(S)-3-(ヨードメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート、2-ブromo-4-メチルピリミジン及びN-(5-(クロロメチル)チアゾ

50

ール - 2 - イル) アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 332 . ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 12.18 (br s, 1H), 8.48 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 1H), 6.98 (d, J = 5.14 Hz, 1H), 3.84 (br s, 2H), 2.93 - 3.04 (m, 3H), 2.83 (dt, J = 14.95, 7.38 Hz, 2H), 2.66 (br s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.36 - 2.47 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.05 (br dd, J = 12.29, 5.87 Hz, 1H), 1.64 (br dd, J = 12.29, 6.24 Hz, 1H). 【0206】

実施例 3 - 11

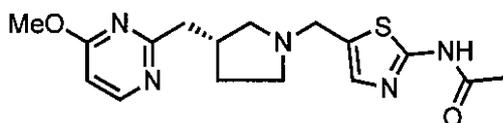
【化143】



(R) - N - (5 - ((3 - ((5 - フルオロ - 4 - メチルピリミジン - 2 - イル) 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: 標題化合物をスキーム 3 と同様にして、tert - ブチル (S) - 3 - (ヨードメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、2 - ブロモ - 5 - フルオロ - 4 - メチルピリミジン及び N - (5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 350 . ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 11.91 (br s, 1H), 8.35 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 1.07 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 0.61 Hz, 2H), 2.98 (dt, J = 7.25, 1.26 Hz, 2H), 2.83 - 2.87 (m, 1H), 2.70 - 2.82 (m, 2H), 2.58 (td, J = 8.66, 6.03 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 2.44 Hz, 3H), 2.29 - 2.35 (m, 4H), 1.98 - 2.07 (m, 1H), 1.60 (ddt, J = 12.51, 8.32, 6.14, 6.14 Hz, 1H). 【0207】

実施例 3 - 12

【化144】

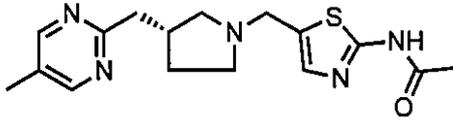


(R) - N - (5 - ((3 - ((4 - メトキシピリミジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド: 標題化合物をスキーム 3 と同様にして、tert - ブチル (S) - 3 - (ヨードメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、2 - ブロモ - 4 - メトキシピリミジン及び N - (5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 348 . ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 12.17 (br s, 1H), 8.24 (d, J = 5.80 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 1.07 Hz, 1H), 6.41 - 6.48 (m, 1H), 3.83 - 3.92 (m, 3H), 3.65 - 3.76 (m, 2H), 2.78 - 2.88 (m, 3H), 2.70 - 2.78 (m, 1H), 2.65 (td, J = 8.39, 5.80 Hz, 1H), 2.50 (td, J = 8.66, 6.18 Hz, 1H), 2.24 - 2.29 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.91 - 2.03 (m, 1H), 1.53 (ddt, J = 12.59, 8.28, 6.05, 6.05 Hz, 1H). 【0208】

【0208】

実施例3-13

【化145】



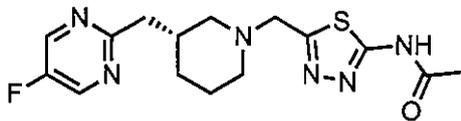
(R)-N-(5-((3-((5-メチルピリミジン-2-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標題化合物をスキーム3と同様にして、tert-ブチル(S)-3-(ヨードメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート、2-ブromo-5-メチルピリミジン及びN-(5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS(ESI): [M+H] 332. ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) 11.95 (br s, 1H), 8.48 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 2.94 - 3.03 (m, 2H), 2.75 - 2.87 (m, 2H), 2.72 (td, J = 8.32, 5.80 Hz, 1H), 2.57 (td, J = 8.54, 6.26 Hz, 1H), 2.30 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.95 - 2.07 (m, 1H), 1.94 - 2.05 (m, 1H), 1.54 - 1.65 (m, 1H).

10

【0209】

実施例3-14

【化146】



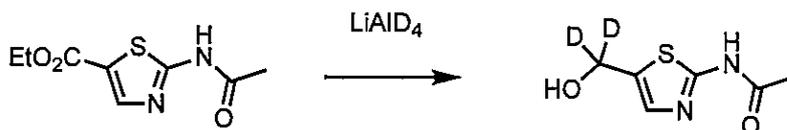
N-(5-((3-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アセトアミド：スキーム3に記載されている一般の手順に従って、5-フルオロ-2-(ピペリジン-3-イルメチル)ピリミジンHCl及びN-(5-ホルミル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アセトアミドを用いて、標題化合物を調製した。LCMS: [M+H] 351. ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) 8.63 (d, J = 0.75 Hz, 2H), 3.75 - 3.90 (m, 2H), 2.87 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.74 - 2.83 (m, 2H), 2.13 - 2.35 (m, 5H), 2.01 (t, J = 10.42 Hz, 1H), 1.50 - 1.80 (m, 3H), 0.99 - 1.19 (m, 1H).

30

【0210】

中間体10

【化147】



40

N-(5-(ヒドロキシメチル-d₂)チアゾール-2-イル)アセトアミド：THF(5 mL)中のエチル2-アセトアミドチアゾール-5-カルボキシレート(214 mg、1.00 mmol)の懸濁液に、THF(3 mL)中のLiAlD₄(250 mg、5.96 mmol)を0 で加えた。その反応混合物を攪拌し、室温までゆっくり昇温した。氷をその混合物に加えてから、1 NのHCl水溶液を加えた。その混合物をEtOAc

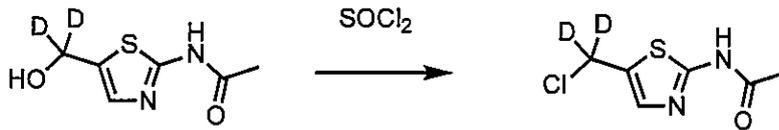
50

で抽出した (× 5、固体 NaCl を加えて、水層を飽和させた)。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。EtOAc で溶出する順相カラムによって、残渣を精製して、標題化合物を白色固体として得た (6.5 mg、3.7%)。LCMS: [M + H] 175. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.30 (s, 1H), 2.22 (s, 3H)。

【0211】

中間体 11

【化148】



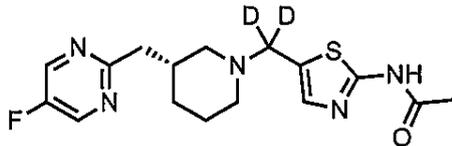
10

N-(5-(2,2-d₂-クロロメチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: DCM (1.00 mL) 中の N-(5-(2,2-d₂-ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド (6.50 mg、37.31 μmol) の溶液に、塩化チオニル (0.15 mL、2.06 mmol) を加えた。その混合物を 50 °C で 10 分攪拌した。その反応混合物を濃縮して、標題化合物を得た (7.2 mg、100%)。

【0212】

実施例 3 - 15

【化149】



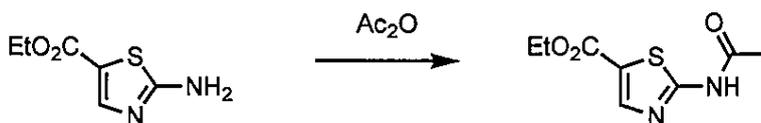
N-(5-(3-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アセトアミド: 標題化合物をスキーム 3 と同様にして、5-フルオロ-2-(ピペリジン-3-イルメチル)ピリミジン HCl 及び N-(5-(2,2-d₂-クロロメチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS: [M + H] 352. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 8.63 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 2.76 - 2.89 (m, 4H), 2.15 - 2.29 (m, 4H), 2.03 - 2.13 (m, 1H), 1.83 - 1.92 (m, 1H), 1.65 - 1.76 (m, 2H), 1.51 - 1.64 (m, 1H), 1.01 - 1.15 (m, 1H)。

30

【0213】

中間体 12

【化150】



40

エチル 2-アセトアミドチアゾール-5-カルボキシレート: ジクロロメタン (100 mL) 中のエチル 2-アミノチアゾール-5-カルボキシレート (10.00 g、58.1 mmol)、ピリジン (9.47 mL、117.3 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (200.0 mg、1.64 mmol) の攪拌溶液に、無水酢酸 (8.23 mL、87.1 mmol) を 0 °C で加えた。その反応物を 2 時間、加熱還流した。その反応混合物を減圧下で濃縮してから、塩酸溶液 (水中で 1.5 N、50 mL) を加えた。その混合物を 10 分攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、水 (250 mL) 及びヘプタン (50

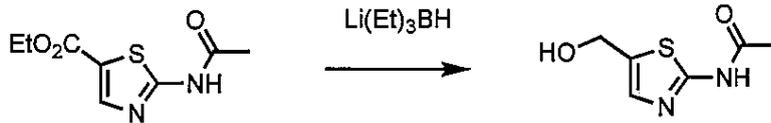
50

mL)で洗浄してから、高真空下で乾燥して、標題化合物を得た(11.82g、収率95.0%)。LCMS: [M+H] 215.0. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) 12.55 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.27 (q, J = 7.11 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.15 Hz, 3H).

【0214】

中間体13

【化151】



10

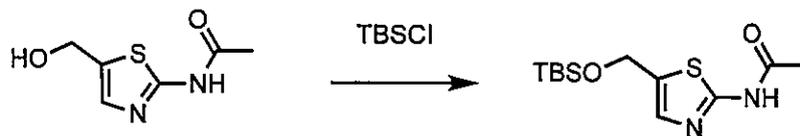
N-[5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミド: トルエン(24 mL)中のエチル2-アセトアミドチアゾール-5-カルボキシレート(1.00g、4.67 mmol)の攪拌溶液に、水素化トリエチルホウ素リチウム(テトラヒドロフラン中で1 M、9.39 mL、9.39 mmol)を0℃でゆっくり加えた。その反応混合物を室温で2.5時間攪拌した。その反応物を0℃まで冷却し、追加の水素化トリエチルホウ素リチウム(テトラヒドロフラン中で1 M、9.39 mL、9.39 mmol)をゆっくり加えた。その反応物を2時間、室温で攪拌してから、0℃まで冷却した。メタノール(2 mL)を非常にゆっくり加えたところ、気体が激しく発生した。5%クエン酸溶液を加え、混合物を10分、室温で攪拌した。その混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。ジクロロメタン中の0-10%メタノールを溶離液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって精製を行って、標題化合物を得た(319.7 mg、収率39.8%)。LCMS: [M+H] 172.9. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) 11.93 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.33 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 0.88, 5.65 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H).

20

【0215】

中間体14

【化152】



30

N-[5-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]チアゾール-2-イル]アセトアミド: 0℃のジクロロメタン(9.45 mL)中のN-[5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(319.7 mg、1.86 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(22.7 mg、186 μmol)及びトリエチルアミン(515 μL、3.71 mmol)の攪拌混合物に、tert-ブチル-クロロ-ジメチル-シラン(307.8 mg、2.04 mmol)を加えた。その反応物を室温で一晩攪拌した。その反応物を酢酸エチルで希釈し、5%クエン酸水溶液で洗浄し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。ヘプタン中の0-100%酢酸エチルを溶離液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製して、標題化合物を得た(451.6 mg、収率84.8%)。LCMS: [M+H] 286.9. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) 11.99 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.80 (d, J = 0.75 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

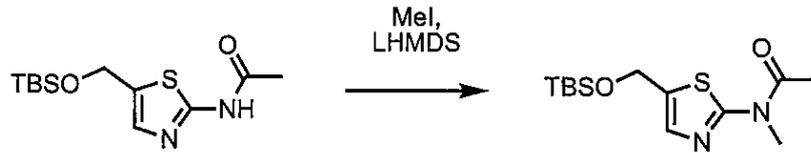
40

50

【0216】

中間体15

【化153】



N - [5 - [[t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] チアゾール - 2 - イル] - N - メチル - アセトアミド : 0 のテトラヒドロフラン (7 . 5 m L) 中の N - [5 - [[t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] チアゾール - 2 - イル] アセトアミド (5 8 4 . 7 m g , 2 . 0 4 m m o l) の溶液に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (テトラヒドロフラン中に 1 . 0 M、2 . 4 3 m L、2 . 4 3 m m o l) を加えた。得られた懸濁液を 1 時間、0 で攪拌した。その混合物に、ヨードメタン (4 2 1 μ L、3 . 0 6 m m o l) を加え、その混合物を室温まで昇温させた。4 時間攪拌した後、その混合物を酢酸エチルで希釈してから、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。その有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。ヘプタン中の 0 1 0 0 % 酢酸エチルを溶離液として用いたシリカゲルで、その物質を精製して、標題化合物を得た (3 3 5 . 2、収率 5 4 . 7 %)。LCMS : [M + H] 3 0 0 . 9 . ¹H NMR : (4 0 0 M H z , メタノール - d 4) 7 . 3 1 (s , 1 H) , 4 . 8 6 (d , J = 1 . 0 0 H z , 2 H) , 3 . 6 8 (s , 3 H) , 2 . 4 1 (s , 3 H) , 0 . 9 2 (s , 9 H) , 0 . 1 1 (s , 6 H) .

10

20

【0217】

中間体16

【化154】



N - [5 - (ヒドロキシメチル) チアゾール - 2 - イル] - N - メチル - アセトアミド : N - [5 - [[t e r t - ブチル (ジメチル) シリル]

オキシメチル] チアゾール - 2 - イル] - N - メチル - アセトアミド (3 3 5 . 2 m g , 1 . 1 2 m m o l) をテトラヒドロフラン (6 . 4 m L) に溶解した。これに、フッ化テトラブチルアンモニウム (テトラヒドロフラン中に 1 M、2 . 2 3 m L、2 . 2 3 m m o l) を 0 で滴加した。3 0 分後、その混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。塩化メチレン中の 0 1 0 % メタノールを溶離液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって、残渣を精製して、標題化合物を得た (1 5 9 . 8 m g、収率 7 6 . 6 %)。LCMS : [M + H] 1 8 6 . 9 . ¹H NMR : (4 0 0 M H z , メタノール - d 4) 7 . 3 5 (s , 1 H) , 4 . 7 1 (d , J = 0 . 7 5 H z , 2 H) , 3 . 6 8 (s , 3 H) , 2 . 4 1 (s , 3 H) .

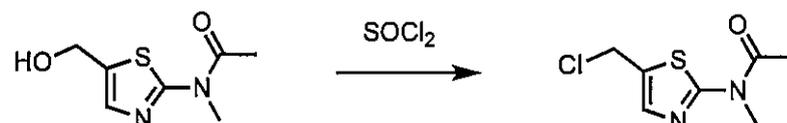
30

40

【0218】

中間体17

【化155】



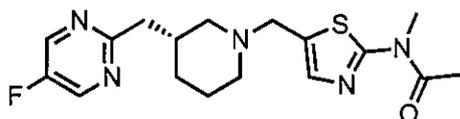
50

N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] - N - メチル - アセトアミド : ジクロロメタン (5 . 0 m L) 中の N - [5 - (ヒドロキシメチル) チアゾール - 2 - イル] - N - メチル - アセトアミド (5 0 . 0 m g , 2 6 8 μ m o l) の攪拌溶液に、塩化チオニル (6 0 . 0 μ L , 8 2 2 μ m o l) を 0 でゆっくり加えた。その反応物を 1 . 5 時間加熱還流した。その反応物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解してから、蒸発させて (繰り返す) 、標題化合物を得た。LCMS : メチルエーテルに対する [M + H] 2 0 1 . 1 (分析試料に対する溶媒 : M e O H)

【 0 2 1 9 】

実施例 3 - 1 6

【 化 1 5 6 】



10

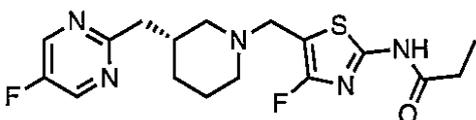
N - [5 - [[(3 R) - 3 - [(5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル] - 1 - ピペリジル] メチル] チアゾール - 2 - イル] - N - メチル - アセトアミド : 標題化合物をスキーム 3 と同様にして、5 - フルオロ - 2 - (ピペリジン - 3 - イルメチル) ピリミジン H C 1 及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] - N - メチル - アセトアミドから調製した。LCMS : [M + H] 3 6 4 . 2 . ¹H NMR (4 0 0 M H z , メタノール - d 4) 8 . 6 3 (d , J = 0 . 7 5 H z , 2 H) , 7 . 2 8 (s , 1 H) , 3 . 6 7 (s , 2 H) , 3 . 6 6 (s , 3 H) , 2 . 7 8 - 2 . 8 7 (m , 4 H) , 2 . 4 1 (s , 3 H) , 2 . 2 3 (m , 1 H) , 2 . 0 2 - 2 . 1 0 (m , 1 H) , 1 . 8 6 (t , J = 1 0 . 6 7 H z , 1 H) , 1 . 6 5 - 1 . 7 4 (m , 2 H) , 1 . 5 0 - 1 . 6 3 (m , 1 H) , 0 . 9 9 - 1 . 1 1 (m , 1 H) .

20

【 0 2 2 0 】

実施例 3 - 1 7

【 化 1 5 7 】



30

(R) - N - (4 - フルオロ - 5 - ((3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) プロピオンアミド : スキーム 3 に記載されている一般的手順に従って、(R) - 5 - フルオロ - 2 - (ピペリジン - 3 - イルメチル) 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) プロピオンアミドを用いて、標題化合物を調製した。LCMS (E S I) : [M + H] 3 8 2 . ¹H NMR : (4 0 0 M H z , メタノール - d 4) 8 . 6 4 (d , J = 0 . 7 5 H z , 2 H) , 3 . 6 4 (s , 2 H) , 2 . 7 3 - 3 . 0 0 (m , 4 H) , 2 . 4 6 (q , J = 7 . 5 3 H z , 2 H) , 2 . 0 8 - 2 . 3 1 (m , 2 H) , 1 . 9 1 - 2 . 0 4 (m , 1 H) , 1 . 4 9 - 1 . 7 9 (m , 3 H) , 1 . 1 9 (t , J = 7 . 5 3 H z , 3 H) , 0 . 9 8 - 1 . 1 3 (m , 1 H) .

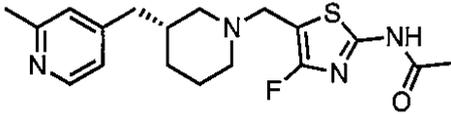
40

【 0 2 2 1 】

実施例 3 - 1 8

50

【化158】



(R)-N-(4-フルオロ-5-((3-((2-メチルピリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：スキーム3に記載されている一般的な手順に従って、(R)-2-メチル-4-(ピペリジン-3-イルメチル)ピリジン及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドを用いて、標題化合物を調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 363. ¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) 8.24 (d, J=5.27 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (dd, J=1.25, 5.27 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.69-2.92 (m, 2H), 2.54 (d, J=7.03 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.07-2.22 (m, 1H), 1.78-1.92 (m, 2H), 1.62-1.78 (m, 2H), 1.45-1.62 (m, 1H), 0.93-1.15 (m, 1H).

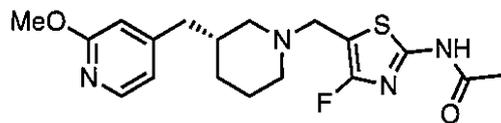
10

【0222】

実施例3-19

20

【化159】



(R)-N-(4-フルオロ-5-((3-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：スキーム3に記載されている一般的な手順に従って、(R)-2-メトキシ-4-(ピペリジン-3-イルメチル)ピリジン及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドを用いて、標題化合物を調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 379. ¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) 7.97 (d, J=5.27 Hz, 1H), 6.78 (dd, J=1.38, 5.40 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.68-2.88 (m, 2H), 2.43-2.57 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.01-2.12 (m, 1H), 1.76-1.96 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.46-1.61 (m, 1H), 0.89-1.11 (m, 1H).

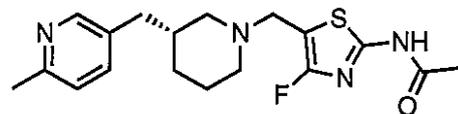
30

【0223】

実施例3-20

40

【化160】



(R)-N-(4-フルオロ-5-((3-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：スキーム3に記載されている一般的な手順に従って、(R)-2-メチル-5-(ピペリジン-3-イルメチル)ピリジン及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセ

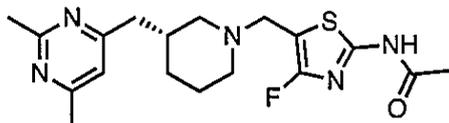
50

トアミドを用いて、標題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 363.
¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) 8.19 (d, J=1.76 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=2.26, 7.78 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.78 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.71-2.92 (m, 2H), 2.53 (br d, J=5.52 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.04-2.13 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 2H), 1.60-1.74 (m, 2H), 1.43-1.57 (m, 1H), 0.85-1.10 (m, 1H).

【0224】

実施例 3 - 21

【化161】

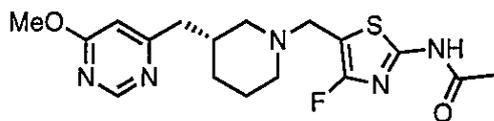


(R)-N-(5-(3-(2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド: スキーム 3 に記載されている一般の手順に従って、(R)-2,4-ジメチル-6-(ピペリジン-3-イルメチル)ピリミジン及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドを用いて、標題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 378. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) 7.05 (s, 1H), 3.48-3.67 (m, 2H), 2.68-2.88 (m, 2H), 2.52-2.65 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.97-2.16 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 1H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.47-1.61 (m, 1H), 0.96-1.16 (m, 1H).

【0225】

実施例 3 - 22

【化162】



(R)-N-(4-フルオロ-5-(3-(6-メトキシピリミジン-4-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: スキーム 3 に記載されている一般の手順に従って、(R)-4-メトキシ-6-(ピペリジン-3-イルメチル)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)アセトアミドを用いて、標題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 380. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) 8.61 (d, J=1.00 Hz, 1H), 6.71 (d, J=1.00 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.52-3.66 (m, 2H), 2.75-2.88 (m, 2H), 2.48-2.66 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.99-2.12 (m, 2H), 1.81-1.95 (m, 1H), 1.47-1.78 (m, 3H), 0.95-1.17 (m, 1H).

【0226】

実施例 3 - 23

10

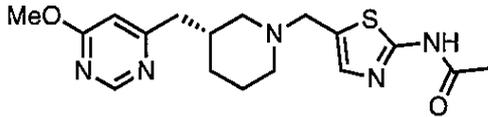
20

30

40

50

【化 1 6 3】



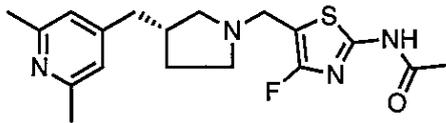
(R) - N - (5 - ((3 - ((6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : スキーム 3 に記載されている一般の手順に従って、(R) - 4 - メトキシ - 6 - (ピペリジン - 3 - イルメチル) ピリミジンを用いて、標題化合物を調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 362. ¹H NMR : (400 MHz , メタノール - d₄) 8.60 (d , J = 1.00 Hz , 1H) , 7.21 (s , 1H) , 6.71 (d , J = 1.00 Hz , 1H) , 3.96 (s , 3H) , 3.60 - 3.75 (m , 2H) , 2.67 - 2.90 (m , 2H) , 2.44 - 2.67 (m , 2H) , 2.20 (s , 3H) , 1.96 - 2.16 (m , 2H) , 1.76 - 1.95 (m , 1H) , 1.46 - 1.76 (m , 3H) , 0.96 - 1.15 (m , 1H) .

10

【0227】

実施例 3 - 2 4

【化 1 6 4】



20

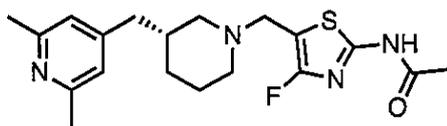
(S) - N - (5 - ((3 - ((2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 4 - フルオロチアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 3 と同様にして、(S) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - (ピロリジン - 3 - イルメチル) ピリジン及び N - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 363. ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) 6.93 (s , 2H) , 3.62 - 3.77 (m , 2H) , 2.60 - 2.77 (m , 5H) , 2.48 - 2.58 (m , 1H) , 2.44 (s , 6H) , 2.27 - 2.36 (m , 1H) , 2.18 (s , 3H) , 1.94 - 2.07 (m , 1H) , 1.47 - 1.58 (m , 1H) .

30

【0228】

実施例 3 - 2 5

【化 1 6 5】



40

(R) - N - (5 - ((3 - ((2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 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 : 標題化合物をスキーム 3 と同様にして、(R) - 2 , 6 - ジメチル - 4 - (ピペリジン - 3 - イルメチル) ピリジン及び N - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 377. ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) 6.89 (s , 2H) , 3.51 - 3.63 (m , 2H) , 2.82 (br d , J = 11.04 Hz , 1H) , 2.73 (br d , J = 9.79 Hz , 1H) , 2.49 (d , J = 7.03 Hz , 2H) , 2.43 (s , 6H) , 2.18 (s , 3H) , 2.05 - 2.15 (m , 1H) , 1

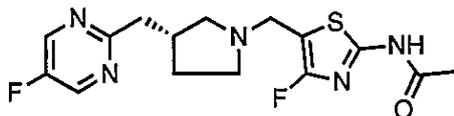
50

. 76 - 1.94 (m, 2H), 1.63 - 1.75 (m, 2H), 1.49 - 1.62 (m, 1H), 0.93 - 1.09 (m, 1H). LCMS (ESI): [M + H] 377.

【0229】

実施例 3 - 26

【化166】



10

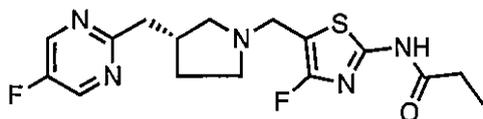
(R)-N-(4-fluoro-5-((3-((5-fluoropyrimidin-2-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標題化合物をスキーム3と同様にして、(R)-5-fluoro-2-(pyrrolidin-3-ylmethyl)pyrimidin及びN-(4-fluoro-5-holmilthiazol-2-yl)acetamideから調製した。LCMS (ESI): [M + H] 354. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.64 (d, J = 0.75 Hz, 2H), 3.65 - 3.79 (m, 2H), 3.02 (d, J = 7.53 Hz, 2H), 2.56 - 2.92 (m, 4H), 2.40 (dd, J = 6.78, 9.03 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.96 - 2.10 (m, 1H), 1.61 (tdd, J = 6.40, 8.28, 12.80 Hz, 1H).

20

【0230】

実施例 3 - 27

【化167】



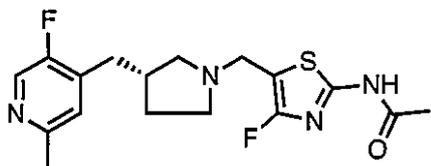
(R)-N-(4-fluoro-5-((3-((5-fluoropyrimidin-2-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)propanamide: 標題化合物をスキーム3と同様にして、(R)-5-fluoro-2-(pyrrolidin-3-ylmethyl)pyrimidin及びN-(4-fluoro-5-holmilthiazol-2-yl)propanamideから調製した。LCMS (ESI): [M + H] 368. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.69 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.50 - 3.92 (m, 2H), 3.35 - 3.49 (m, 1H), 2.89 - 3.28 (m, 4H), 2.50 (q, J = 7.53 Hz, 2H), 2.22 - 2.45 (m, 1H), 1.70 - 2.01 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.53 Hz, 3H).

30

【0231】

実施例 3 - 28

【化168】



(S)-N-(4-fluoro-5-((3-((5-fluoro-2-methylpyrimidin-4-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide

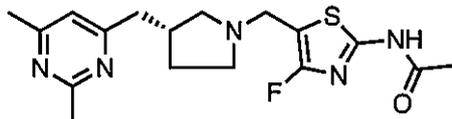
50

ド：標題化合物をスキーム3と同様にして、(S)-5-フルオロ-2-メチル-4-(ピロリジン-3-イルメチル)ピリジン及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 367. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.57 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.27 Hz, 1H), 4.49 - 4.57 (m, 2H), 3.44 - 3.78 (m, 3H), 2.97 - 3.08 (m, 2H), 2.75 - 2.93 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.15 - 2.36 (m, 5H), 1.80 - 2.00 (m, 1H).

【0232】

実施例3-29

【化169】

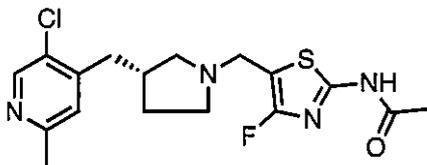


(R)-N-(5-((3-((2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド：標題化合物をスキーム3と同様にして、(R)-2,4-ジメチル-6-(ピロリジン-3-イルメチル)ピリミジン及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 364. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.42 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.36 - 3.85 (m, 4H), 2.94 - 3.08 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.24 - 2.39 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.80 - 1.99 (m, 1H).

【0233】

実施例3-30

【化170】



(S)-N-(5-((3-((5-クロロ-2-メチルピリジン-4-イル)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：標題化合物をスキーム3と同様にして、(S)-5-クロロ-2-メチル-4-(ピロリジン-3-イルメチル)ピリジン及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M+H] 383. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.52 (d, J = 1.51 Hz, 2H), 3.38 - 3.84 (m, 3H), 3.22 (br d, J = 8.03 Hz, 1H), 2.98 - 3.13 (m, 2H), 2.72 - 2.96 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.14 - 2.34 (m, 4H), 1.92 (br d, J = 16.06 Hz, 1H).

【0234】

実施例3-31

10

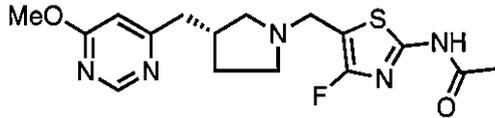
20

30

40

50

【化171】



(R)-N-(4-フルオロ-5-((3-((6-メトキシピリミジン-4-イル)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：標題化合物をスキーム3と同様にして、(R)-4-メトキシ-6-(ピロリジン-3-イルメチル)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)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 366。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.63 (d, J=0.75 Hz, 1H), 6.75 (d, J=0.75 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.82 (d, J=0.75 Hz, 2H), 2.91 (dd, J=7.53, 9.54 Hz, 1H), 2.75-2.85 (m, 4H), 2.65-2.73 (m, 1H), 2.47 (dd, J=7.15, 9.66 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.00-2.07 (m, 1H), 1.55-1.66 (m, 1H)。

10

【0235】

実施例3-32

【化172】



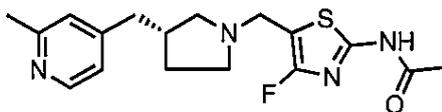
(S)-N-(4-フルオロ-5-((3-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標題化合物をスキーム3と同様にして、(S)-2-メトキシ-4-(ピロリジン-3-イルメチル)ピリジン及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 365。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.99 (d, J=5.27 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=1.25, 5.27 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (d, J=2.51 Hz, 2H), 2.89 (dd, J=7.40, 9.66 Hz, 1H), 2.74-2.85 (m, 2H), 2.68 (dd, J=2.38, 7.65 Hz, 2H), 2.56 (td, J=7.87, 15.12 Hz, 1H), 2.44 (dd, J=7.28, 9.54 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.96-2.03 (m, 1H), 1.51-1.66 (m, 1H)。

30

【0236】

実施例3-33

【化173】



(S)-N-(4-フルオロ-5-((3-((2-メチルピリジン-4-イル)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：標題化合物をスキーム3と同様にして、(S)-2-メトキシ-4-(ピロリジン-3-イルメチル)ピリジン及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 349。¹H NMR (400 MHz

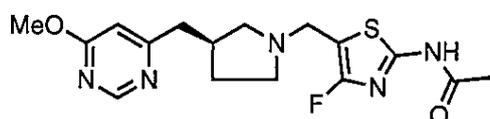
50

, メタノール - d₄) 8.26 (d, J = 5.27 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 1.00, 5.27 Hz, 1H), 3.62 - 3.78 (m, 2H), 2.62 - 2.79 (m, 5H), 2.50 - 2.60 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.31 (dd, J = 6.90, 9.41 Hz, 1H), 2.16 - 2.20 (m, 3H), 1.94 - 2.05 (m, 1H), 1.46 - 1.61 (m, 1H).

【0237】

実施例 3 - 34

【化174】



10

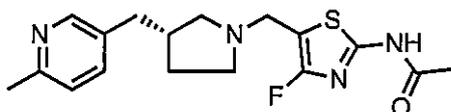
(S) - N - (4 - フルオロ - 5 - ((3 - ((6 - メトキシピリミジン - 4 - イル)メチル)ピロリジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド：標題化合物をスキーム3と同様にして、(S) - 4 - メトキシ - 6 - (ピロリジン - 3 - イルメチル)ピリミジン及びN - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 366. ¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 8.62 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.76 (d, J = 1.51 Hz, 2H), 2.85 (dd, J = 7.53, 9.54 Hz, 1H), 2.65 - 2.80 (m, 5H), 2.40 (dd, J = 6.90, 9.41 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.96 - 2.08 (m, 1H), 1.58 (tdd, J = 6.49, 8.16, 12.99 Hz, 1H).

20

【0238】

実施例 3 - 35

【化175】



30

(S) - N - (4 - フルオロ - 5 - ((3 - ((6 - メチルピリミジン - 3 - イル)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：標題化合物をスキーム3と同様にして、(S) - 4 - メトキシ - 6 - (ピロリジン - 3 - イルメチル)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)アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 349. ¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 8.23 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 2.38, 7.91 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 3.64 - 3.76 (m, 2H), 2.61 - 2.80 (m, 5H), 2.43 - 2.55 (m, 4H), 2.31 (dd, J = 6.78, 9.29 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.94 - 2.00 (m, 1H), 1.54 (tdd, J = 6.53, 8.22, 12.86 Hz, 1H).

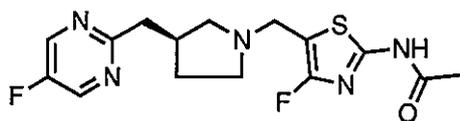
40

【0239】

実施例 3 - 36

50

【化176】



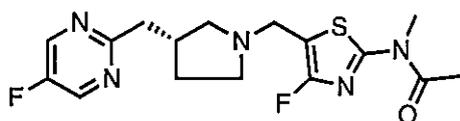
(S) - N - (4 - フルオロ - 5 - ((3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)
メチル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化
合物をスキーム3と同様にして、(S) - 5 - フルオロ - 2 - (ピロリジン - 3 - イルメ
チル) ピリミジン及びN - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセト
アミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 354 . ¹H NMR (400
MHz , メタノール - d₄) 8 . 65 (d , J = 0 . 75 Hz , 2H) , 3 . 8
9 (s , 2H) , 3 . 01 - 3 . 10 (m , 3H) , 2 . 78 - 2 . 95 (m , 3
H) , 2 . 58 (dd , J = 7 . 53 , 10 . 04 Hz , 1H) , 2 . 19 (s ,
3H) , 2 . 04 - 2 . 16 (m , 1H) , 1 . 60 - 1 . 74 (m , 1H) .

10

【0240】

実施例3-37

【化177】



20

(R) - N - (4 - フルオロ - 5 - ((3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)
メチル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) - N - メチルアセトア
ミド : THF (0 . 5 mL) 中の N - [4 - フルオロ - 5 - [[(3R) - 3 - [(5 -
フルオロピリミジン - 2 - イル) 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 (25 mg , 71 μmol) 及びメタノール (34 mg , 1 . 0
6 mmol) 、トリフェニルホスフィン (37 mg , 142 μmol) の混合物に、イソ
プロピル (NE) - N - イソプロポキシカルボニルイミノカルバメート (43 mg , 21
2 μmol) を加えた。続いて、その反応混合物を室温で一晩攪拌した。すべての溶媒を
除去した。その粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒A : EtOAc 、溶媒B :
2 % NH₄OH を含む 0 - 60 % EtOAc - EtOH (3 : 1)) によって精製して、
標題化合物を白色粉末として得た。LCMS (ESI) : [M+H] 368 . ¹H N
MR (400 MHz , メタノール - d₄) 8 . 64 (d , J = 0 . 75 Hz , 2
H) , 3 . 66 - 3 . 76 (m , 2H) , 3 . 59 - 3 . 64 (m , 3H) , 3 .
02 (d , J = 7 . 53 Hz , 2H) , 2 . 68 - 2 . 89 (m , 3H) , 2 . 6
4 (dt , J = 6 . 02 , 8 . 78 Hz , 1H) , 2 . 35 - 2 . 44 (m , 4H)
), 1 . 96 - 2 . 08 (m , 1H) , 1 . 61 (tdd , J = 6 . 31 , 8 . 2
8 , 12 . 74 Hz , 1H) .

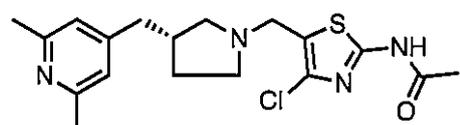
30

40

【0241】

実施例3-38

【化178】



(S) - N - (4 - クロロ - 5 - ((3 - ((2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル)
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 : 標題化

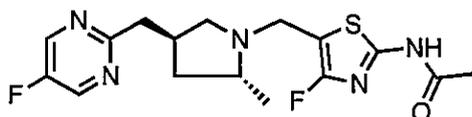
50

合物をスキーム 3 と同様にして、4 - メトキシ - 6 - (1 - (ピロリジン - 3 - イル) エチル) ピリミジン及び N - (4 - クロロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 379 . ¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 6.94 (s, 2H), 3.73 - 3.87 (m, 2H), 2.70 - 2.78 (m, 3H), 2.62 - 2.67 (m, 2H), 2.49 - 2.57 (m, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.36 (dd, J = 6.65, 9.41 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.95 - 2.00 (m, 1H), 1.47 - 1.60 (m, 1H) .

【0242】

実施例 3 - 39

【化179】

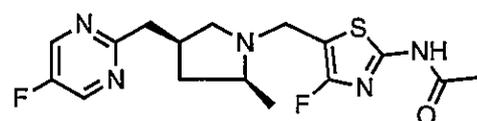


N - (4 - フルオロ - 5 - (((2 R , 4 S) - 4 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : スキーム 3 と同様にして、5 - フルオロ - 2 - ((5 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン及び N - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した混合物のキラル分離 (CHIRALPAK IG (30 × 250 mm、5 μm)、方法 : CO₂ 中の 30 % MeOH 及び 0 . 1 % DEA (流速 : 100 mL / 分、ABPR 120 パール、MBPR 40 psi、カラム温度 40)) を通じて、標題化合物を単離した。LCMS (ESI) : [M+H] 368 . ¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 8.63 (d, J = 0.75 Hz, 2H), 3.86 - 3.96 (m, 1H), 3.55 (d, J = 14.31 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 7.28, 9.29 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.53 - 2.83 (m, 2H), 2.11 - 2.24 (m, 4H), 1.73 - 1.85 (m, 1H), 1.64 (ddd, J = 8.28, 9.79, 12.80 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.02 Hz, 3H) .

【0243】

実施例 3 - 40

【化180】



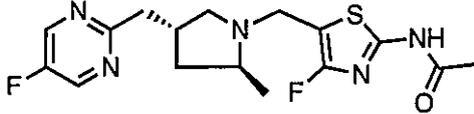
N - (4 - フルオロ - 5 - (((2 S , 4 S) - 4 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : スキーム 3 と同様にして、5 - フルオロ - 2 - ((5 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン及び N - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した混合物のキラル分離 (CHIRALPAK IG (30 × 250 mm、5 μm)、方法 : CO₂ 中の 30 % MeOH 及び 0 . 1 % DEA (流速 : 100 mL / 分、ABPR 120 パール、MBPR 40 psi、カラム温度 40)) を通じて、標題化合物を単離した。LCMS (ESI) : [M+H] 368 . ¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 8.63 (d, J = 0.75 Hz, 2H), 3.90 (dd, J = 1.00, 14.56 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 14.56 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 2.26, 7.28 Hz, 2H), 2.87 (dd, J = 3.64, 9.41 Hz, 1H), 2.52 - 2.70

(m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (ddd, J = 6.27, 8.28, 12.55 Hz, 1H), 1.21 - 1.29 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.02 Hz, 3H).

【0244】

実施例 3 - 4 1

【化181】



10

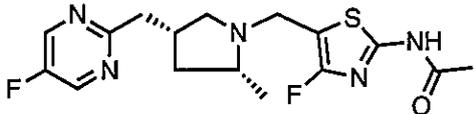
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：スキーム3と同様にして、5-フルオロ-2-(5-メチルピロリジン-3-イル)メチル)ピリミジン及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから調製した混合物のキラル分離(CHIRALPAK IG(30×250mm、5µm)、方法：CO₂中の30%MeOH及び0.1%DEA(流速：100mL/分、ABPR 120パール、MBPR 40psi、カラム温度40)を通じて、標題化合物を単離した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 368. ¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) 8.63(d,J=0.75Hz,2H), 3.91(dd,J=0.75,14.56Hz,1H), 3.55(d,J=14.56Hz,1H), 3.12(dd,J=7.03,9.29Hz,1H), 2.95(d,J=7.53Hz,2H), 2.67-2.80(m,1H), 2.57-2.67(m,1H), 2.12-2.22(m,4H), 1.79(ddd,J=5.77,7.65,13.18Hz,1H),

20

【0245】

実施例 3 - 4 2

【化182】



30

N-(4-フルオロ-5-((2R,4R)-4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-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：スキーム3と同様にして、5-フルオロ-2-(5-メチルピロリジン-3-イル)メチル)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)アセトアミドから調製した混合物のキラル分離(CHIRALPAK IG(30×250mm、5µm)、方法：CO₂中の30%MeOH及び0.1%DEA(流速：100mL/分、ABPR 120パール、MBPR 40psi、カラム温度40)を通じて、標題化合物を単離した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 368. ¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) 8.63(d,J=0.75Hz,1H), 8.55-8.71(m,1H), 3.90(dd,J=1.00,14.56Hz,1H), 3.52(d,J=14.31Hz,1H), 3.01(ddd,J=2.26,7.28Hz,2H), 2.87(dd,J=3.76,9.54Hz,1H), 2.59-2.71(m,1H), 2.51-2.59(m,2H), 2.18(s,3H), 2.11(ddd,J=6.40,8.22,12.49Hz,1H), 1.22-1.29(m,1H), 1.16(d,J=6.02Hz,3H).

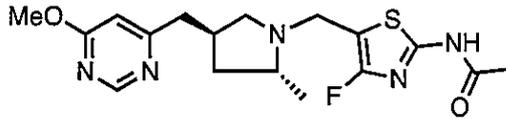
40

【0246】

50

実施例 3 - 4 3

【化 1 8 3】

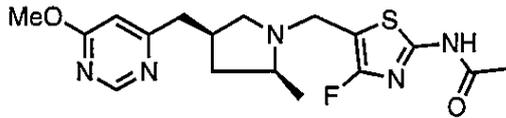


N - (4 - フルオロ - 5 - (((2 R , 4 S) - 4 - ((6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) メチル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : スキーム 3 と同様にして、4 - メトキシ - 6 - ((5 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) ピリミジン及び N - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから調製した混合物のキラル分離 (CHIRALPAK AD - H (30 × 250 mm、5 μm)、方法 : CO₂ 中の 45 % MeOH 及び 0 . 1 % DEA (流速 : 100 mL / 分、ABPR 120 バール、MBPR 40 psi、カラム温度 40) を通じて、標題化合物を単離した。LCMS (ESI) : [M+H]⁺ 380 . ¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 8 . 61 (d, J = 1 . 00 Hz, 1H), 6 . 73 (d, J = 1 . 00 Hz, 1H), 3 . 97 (s, 3H), 3 . 88 - 3 . 94 (m, 1H), 3 . 55 (d, J = 14 . 56 Hz, 1H), 3 . 07 (dd, J = 6 . 90, 9 . 16 Hz, 1H), 2 . 53 - 2 . 73 (m, 4H), 2 . 18 (s, 3H), 2 . 12 (t, J = 9 . 03 Hz, 1H), 1 . 68 - 1 . 79 (m, 1H), 1 . 55 - 1 . 66 (m, 1H), 1 . 14 (d, J = 6 . 02 Hz, 3H) .

【0247】

実施例 3 - 4 4

【化 1 8 4】



N - (4 - フルオロ - 5 - (((2 S , 4 S) - 4 - ((6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) メチル) - 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 : スキーム 3 と同様にして、4 - メトキシ - 6 - ((5 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) 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) アセトアミドから調製した混合物のキラル分離 (CHIRALPAK AD - H (30 × 250 mm、5 μm)、方法 : CO₂ 中の 45 % MeOH 及び 0 . 1 % DEA (流速 : 100 mL / 分、ABPR 120 バール、MBPR 40 psi、カラム温度 40) を通じて、標題化合物を単離した。LCMS (ESI) : [M+H]⁺ 380 . ¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 8 . 61 (d, J = 1 . 00 Hz, 1H), 6 . 72 (d, J = 1 . 00 Hz, 1H), 3 . 96 (s, 3H), 3 . 91 (dd, J = 1 . 00, 14 . 56 Hz, 1H), 3 . 51 (d, J = 14 . 31 Hz, 1H), 2 . 67 - 2 . 82 (m, 3H), 2 . 46 - 2 . 63 (m, 3H), 2 . 19 (s, 3H), 2 . 04 - 2 . 16 (m, 1H), 1 . 20 - 1 . 25 (m, 1H), 1 . 18 (d, J = 6 . 02 Hz, 3H) .

【0248】

実施例 3 - 4 5

10

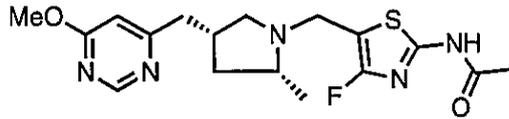
20

30

40

50

【化185】



N - (4 - フルオロ - 5 - (((2 R , 4 R) - 4 - ((6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) メチル) - 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 : スキーム 3 と同様に、4 - メトキシ - 6 - ((5 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) 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) アセトアミドから調製した混合物のキラル分離 (CHIRALPAK AD - H (30 × 250 mm、5 μm)、方法 : CO₂ 中の 45 % MeOH 及び 0 . 1 % DEA (流速 : 100 mL / 分、ABPR 120 バール、MBPR 40 psi、カラム温度 40) を通じて、標題化合物を単離した。LCMS (ESI) : [M + H] 380 . ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) 8 . 61 (d , J = 1 . 00 Hz , 1 H) , 6 . 72 (d , J = 1 . 00 Hz , 1 H) , 3 . 96 (s , 3 H) , 3 . 91 (dd , J = 1 . 13 , 14 . 43 Hz , 1 H) , 3 . 51 (d , J = 14 . 31 Hz , 1 H) , 2 . 68 - 2 . 81 (m , 3 H) , 2 . 46 - 2 . 61 (m , 3 H) , 2 . 19 (s , 3 H) , 2 . 05 - 2 . 15 (m , 1 H) , 1 . 19 - 1 . 24 (m , 1 H) , 1 . 17 (d , J = 6 . 02 Hz , 3 H) .

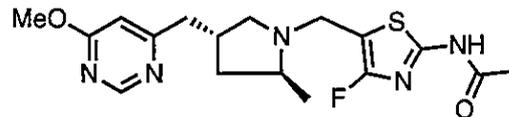
10

20

【0249】

実施例 3 - 46

【化186】



N - (4 - フルオロ - 5 - (((2 S , 4 R) - 4 - ((6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) メチル) - 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 : スキーム 3 と同様に、4 - メトキシ - 6 - ((5 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) 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) アセトアミドから調製した混合物のキラル分離 (CHIRALPAK AD - H (30 × 250 mm、5 μm)、方法 : CO₂ 中の 45 % MeOH 及び 0 . 1 % DEA (流速 : 100 mL / 分、ABPR 120 バール、MBPR 40 psi、カラム温度 40) を通じて、標題化合物を単離した。LCMS (ESI) : [M + H] 380 . ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) 8 . 61 (d , J = 1 . 00 Hz , 1 H) , 6 . 73 (d , J = 1 . 00 Hz , 1 H) , 3 . 97 (s , 3 H) , 3 . 88 - 3 . 94 (m , 1 H) , 3 . 55 (d , J = 14 . 56 Hz , 1 H) , 3 . 07 (dd , J = 6 . 90 , 9 . 16 Hz , 1 H) , 2 . 56 - 2 . 72 (m , 4 H) , 2 . 18 (s , 3 H) , 2 . 12 (t , J = 9 . 16 Hz , 1 H) , 1 . 69 - 1 . 79 (m , 1 H) , 1 . 56 - 1 . 67 (m , 1 H) , 1 . 14 (d , J = 6 . 02 Hz , 3 H) .

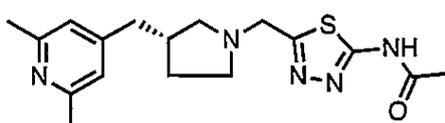
30

40

【0250】

実施例 3 - 47

【化187】



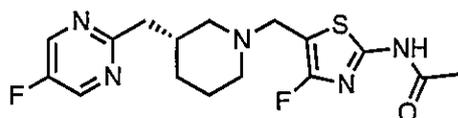
50

(S)-N-(5-((3-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アセトアミド：アセトニトリル(2.00 mL)及びDMF(1.0 mL)中の2,6-ジメチル-4-[[[(3S)-ピロリジン-3-イル]メチル]ピリジン(200 mg、0.31 mmol、トリフルオロ酢酸)及び5-(クロロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(91 mg、0.37 mmol、メタンスルホン酸)の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン(320 mg、2.48 mmol)を加えた。その反応物を室温で2時間撹拌した。その混合物を真空で濃縮し、EtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン中の2% NH₄OHを含む20/100% EtOAc-EtOH(3:1))によって精製して、5-[[[(3S)-3-[(2,6-ジメチル-4-ピリジル)メチル]ピロリジン-1-イル]メチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(26 mg、LCMS(ESI): [M+H]⁺ 304)を得、これをジクロロメタン(1.0 mL)に溶解し、室温で撹拌してから、ジイソプロピルエチルアミン(21 mg、0.17 mmol)を加えた後、無水酢酸(10 mg、0.99 mmol)を加え、その混合物を室温で一晩撹拌した。その混合物を真空で濃縮し、残渣を分取TLCによって精製して、標題化合物を得た(6 mg、収率26%)。LCMS(ESI): [M+H]⁺ 346. ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) 7.21 (br s, 2H), 4.09-4.25 (m, 2H), 3.72 (br d, J = 4.77 Hz, 1H), 2.93 (br d, J = 6.78 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.57-2.71 (m, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.25 (s, 2H), 2.24-2.26 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H), 1.60-1.68 (m, 1H).

【0251】

実施例3-48

【化188】

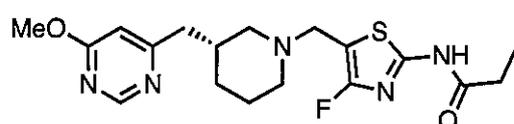


(R)-N-(4-フルオロ-5-((3-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：スキーム3に記載されている一般的な手順に従って、(R)-5-フルオロ-2-(ピペリジン-3-イルメチル)ピリミジン及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドを用いて、標題化合物を調製した。LCMS(ESI): [M+H]⁺ 368. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) 8.63 (d, J = 0.75 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.70-2.95 (m, 4H), 2.14-2.29 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.02-2.12 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H), 1.64-1.78 (m, 2H), 1.46-1.62 (m, 1H), 0.92-1.15 (m, 1H).

【0252】

実施例3-49

【化189】



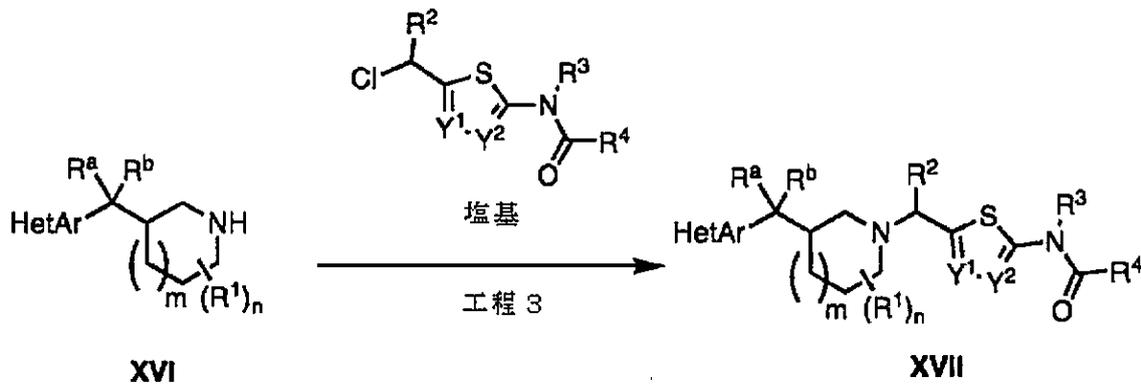
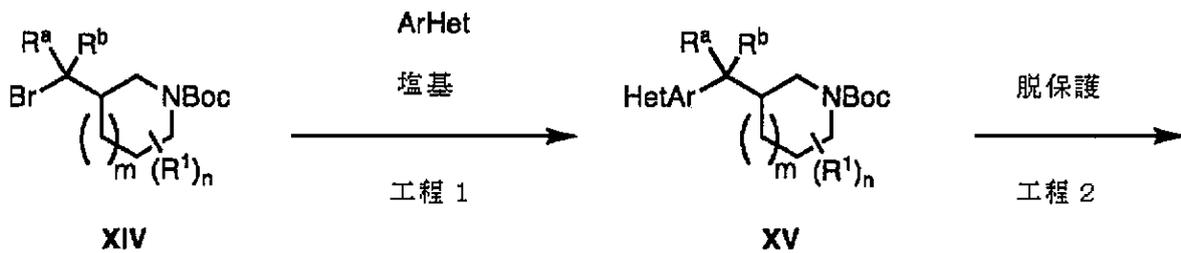
(R)-N-(4-フルオロ-5-((3-((6-メトキシピリミジン-4-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)プロピオンアミド：ス

キーム 3 に記載されている一般の手順に従って、(R) - 4 - メトキシ - 6 - (ピペリジン - 3 - イルメチル) 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) プロピオンアミドを用いて、標題化合物を調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 394. ¹H NMR : (400 MHz, メタノール - d₄) 8.61 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.70 - 2.91 (m, 2H), 2.51 - 2.67 (m, 2H), 2.39 - 2.52 (m, 2H), 2.00 - 2.23 (m, 2H), 1.82 - 1.97 (m, 1H), 1.44 - 1.77 (m, 3H), 1.19 (t, J = 7.53 Hz, 3H), 0.89 - 1.09 (m, 1H).

【0253】

スキーム 4

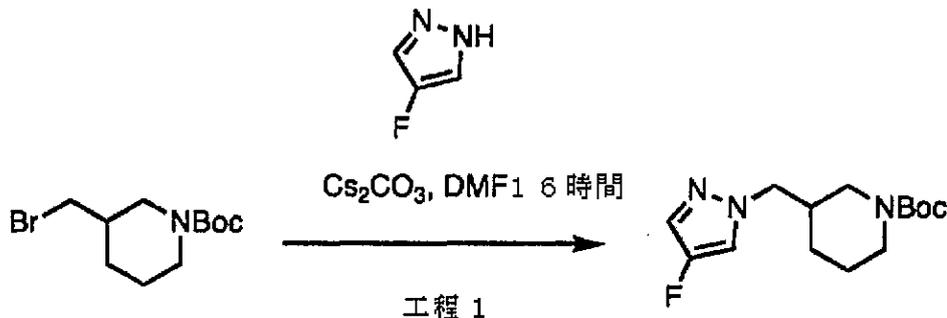
【化190】



【0254】

中間体 18

【化191】



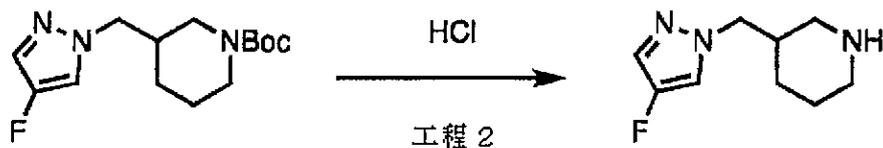
tert - ブチル 3 - ((4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート : 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール (0 . 1 0 g 、 1 . 1 6 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 . 1 4 g 、 3 . 5 0 m m o l) 及び tert - ブチル 3 - (ブロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 3 2 3 g 、 1 . 1 6 m m o l) を D M F (5 . 0 0 m L) に懸濁し、その混合物を 1 0 0 まで 1 6 時間加熱した。

その反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、真空で濃縮して、標題化合物を粗混合物として得た。LCMS (ESI): [M+H] 284.

【0255】

中間体19

【化192】



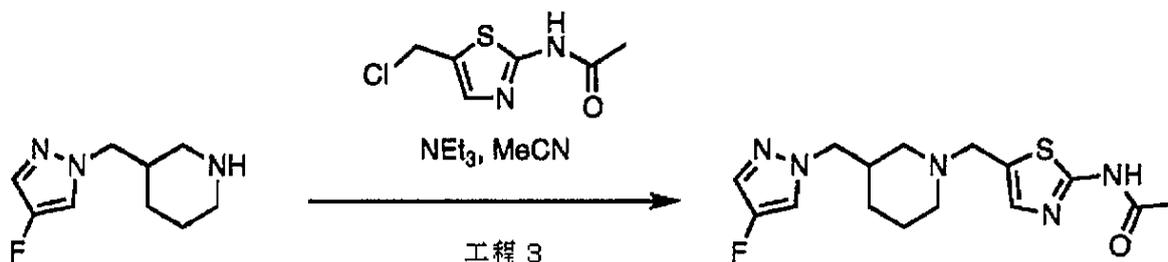
10

3-((4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン塩酸塩: 上記の工程から得たtert-ブチル3-((4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート粗混合物に、ジオキサン(4.0M、4.76mL、27.0mmol)中のHClの溶液を加え、その混合物を4時間、室温で撹拌した。その混合物を真空で濃縮して、標題化合物を粗混合物として得た。LCMS (ESI): [M+H] 184.

【0256】

実施例4-1

【化193】



20

N-(5-((3-((4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド

30

上記の工程から得た3-((4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピペリジン塩酸塩粗混合物をMeCN(4.00mL)に溶解した。その混合物に、トリエチルアミン(0.46g、4.56mmol、0.63mL)及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(0.145mg、0.760mmol)を加えた。その混合物を16時間、室温で撹拌した。その反応混合物を濾過し、真空で濃縮した。残渣を分取HPLC{(カラム: Waters Sunfire OBD(50×100mm、5µm)、条件: 0.1%TFA中の95%水/5%ACNで20分(流速: 80mL/分))}によって精製して、標題化合物を得た。LCMS (ESI): [M+H] 338. ¹HNMR: (500MHz, メタノール-d₄) 7.58 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.96 (d, J=7.3Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.78 (br d, J=11.0Hz, 1H), 2.64 (br d, J=9.8Hz, 1H), 2.12-2.21 (m, 5H), 1.90 (br t, J=10.4Hz, 1H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.52-1.64 (m, 2H), 1.01-1.10 (m, 1H).

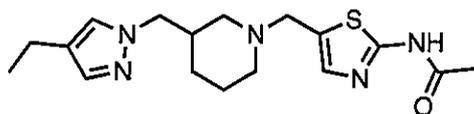
40

【0257】

実施例4-2

50

【化194】



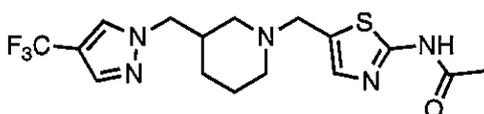
N - (5 - ((3 - ((4 - エチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 4 と同様にして、tert - ブチル 3 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、4 - エチル - 1 H - ピラゾール及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 348 . ¹H NMR : (500 MHz , メタノール - d₄) 7 . 55 (s , 1 H) , 7 . 41 (s , 1 H) , 7 . 32 - 7 . 36 (m , 1 H) , 4 . 52 (q , J = 14 . 4 Hz , 2 H) , 4 . 13 (br dd , J = 14 . 0 , 5 . 5 Hz , 1 H) , 4 . 02 (br dd , J = 14 . 0 , 7 . 9 Hz , 1 H) , 3 . 53 (br d , J = 12 . 2 Hz , 1 H) , 3 . 22 (br d , J = 11 . 6 Hz , 1 H) , 2 . 82 - 2 . 95 (m , 1 H) , 2 . 73 (br t , J = 12 . 2 Hz , 1 H) , 2 . 44 - 2 . 50 (m , 2 H) , 2 . 30 (br s , 1 H) , 2 . 22 - 2 . 24 (m , 3 H) , 1 . 92 - 2 . 10 (m , 1 H) , 1 . 68 - 1 . 87 (m , 2 H) , 1 . 14 - 1 . 19 (t , 3 H) .

10

【0258】

実施例 4 - 3

【化195】



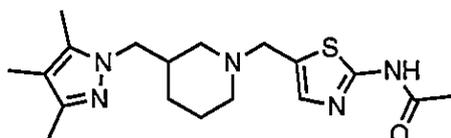
N - (5 - ((3 - ((4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 4 と同様にして、tert - ブチル 3 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 388 .

30

【0259】

実施例 4 - 4

【化196】



N - (5 - ((3 - ((3 , 4 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 4 と同様にして、tert - ブチル 3 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、3 , 4 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 363 .

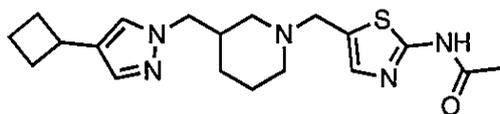
40

【0260】

実施例 4 - 5

50

【化197】



N - (5 - ((3 - ((4 - シクロブチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド：標題化合物をスキーム4と同様にして、tert - ブチル3 - (プロモメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート、4 - シクロブチル - 1 H - ピラゾール及びN - [5 - (クロロメチル)チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 375 . ¹H NMR : (500 MHz , メタノール - d4) 7 . 38 (s , 1 H) , 7 . 29 (s , 1 H) , 7 . 19 (s , 1 H) , 3 . 94 - 4 . 02 (m , 2 H) , 3 . 60 - 3 . 68 (m , 2 H) , 3 . 32 - 3 . 39 (m , 1 H) , 2 . 76 (br d , J = 10 . 4 Hz , 1 H) , 2 . 57 (br d , J = 10 . 4 Hz , 1 H) , 2 . 23 - 2 . 34 (m , 2 H) , 2 . 19 (s , 3 H) , 2 . 12 - 2 . 16 (m , 2 H) , 1 . 91 - 2 . 02 (m , 3 H) , 1 . 81 - 1 . 90 (m , 2 H) , 1 . 73 (dt , J = 12 . 8 , 4 . 0 Hz , 1 H) , 1 . 52 - 1 . 65 (m , 2 H) , 1 . 06 (br d , J = 11 . 0 Hz , 1 H) .

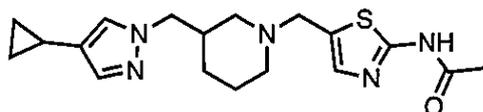
10

【0261】

実施例4 - 6

20

【化198】



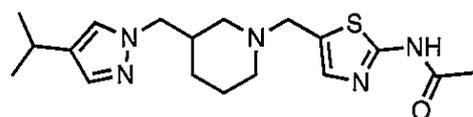
N - (5 - ((3 - ((4 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド：標題化合物をスキーム4と同様にして、tert - ブチル3 - (プロモメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート、4 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール及びN - [5 - (クロロメチル)チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 360 .

30

【0262】

実施例4 - 7

【化199】



N - (5 - ((3 - ((4 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド：標題化合物をスキーム4と同様にして、tert - ブチル3 - (プロモメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート、4 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール及びN - [5 - (クロロメチル)チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 363 . ¹H NMR : (500 MHz , メタノール - d4) 7 . 30 (s , 1 H) , 7 . 22 (s , 1 H) , 7 . 19 (s , 1 H) , 3 . 91 - 4 . 00 (m , 2 H) , 3 . 61 - 3 . 67 (m , 2 H) , 2 . 75 (br d , J = 10 . 4 Hz , 1 H) , 2 . 56 (br d , J = 9 . 8 Hz , 1 H) , 2 . 20 (s , 3 H) , 2 . 10 - 2 . 12 (m , 2 H) , 1 . 84 (br t , J = 10 . 1 Hz , 1 H) , 1 . 52 - 1 . 74 (m , 4 H) , 1 . 05 (br d , J = 11 . 0 Hz , 1 H) , 0 .

40

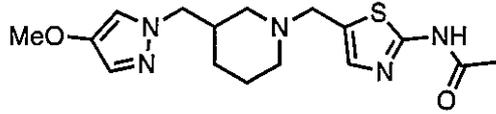
50

7.8 - 0.83 (m, 2H), 0.41 - 0.46 (m, 2H).

【0263】

実施例 4 - 8

【化200】

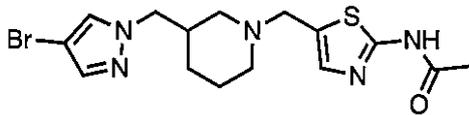


N - (5 - ((3 - ((4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 4 と同様にして、tert - ブチル 3 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 350.

【0264】

実施例 4 - 9

【化201】

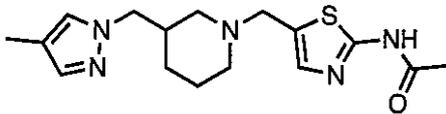


N - (5 - ((3 - ((4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 4 と同様にして、tert - ブチル 3 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 399.

【0265】

実施例 4 - 10

【化202】

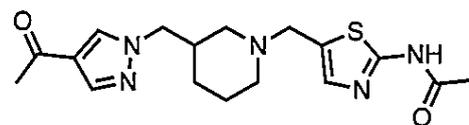


N - (5 - ((3 - ((4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 4 と同様にして、tert - ブチル 3 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、4 - メチル - 1 H - ピラゾール及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 334.

【0266】

実施例 4 - 11

【化203】



N - (5 - ((3 - ((4 - アセチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 標題化合物をスキーム 4 と同様にして、tert - ブチル 3 - (プロモメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、1 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) エタン - 1 - オン及び N - [5 - (クロロメ

10

20

30

40

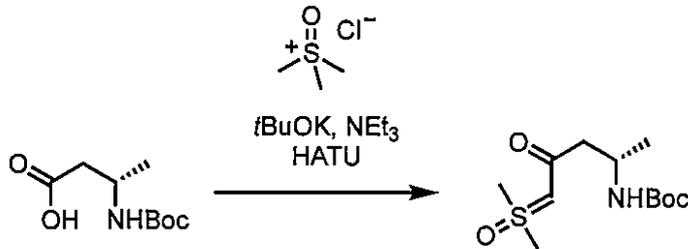
50

チル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから調製した。LCMS (ESI): [M + H] 362.

【0267】

中間体A

【化204】



10

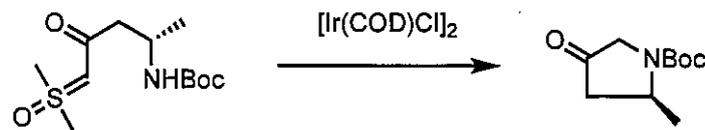
t-ブチル(S)-(5-(ジメチル(オキシ)-16-スルファニリデン)-4-オキソペンタン-2-イル)カルバメート: THF (370 mL)中の(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸(19 g、93.5 mmol)及びHATU(38.4 g、101 mmol)の懸濁液をTEA(55 mL、390 mmol)で処理し、得られた溶液を室温で16時間攪拌した。別のフラスコで、THF(370 mL)中のカリウムtert-ブトキシド(37.8 g、337 mmol)及び塩化トリメチルスルホキソニウム(43.3 g、337 mmol)の懸濁液を60 °Cで2時間加熱してから、氷水浴で15分間冷却した。続いて、活性化エステル溶液を0 °Cで、45分の期間をかけて滴加した。その反応混合物をさらに1時間攪拌した後、その反応物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン(1000 mL)及び水(1000 mL)で分液した。層の分離後、有機相を飽和NaCl水溶液(1000 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン中の0-5% MeOHというグラジエントを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで、粗物質を精製して、標題化合物を得た(14 g、収率56%)。

20

【0268】

中間体B

【化205】



30

t-ブチル(S)-2-メチル-4-オキソピロリジン-1-カルボキシレート: tert-ブチル(S)-(5-(ジメチル(オキシ)-16-スルファニリデン)-4-オキソペンタン-2-イル)カルバメート(14 g、50.5 mmol)を1,2-ジクロロエタン(500 mL)に溶解した。脱気後、ジ-μ-クロロビス-[1,5-シクロオクタ-1,5-ジエン]ジイリジウム(I)(1 g)をアルゴン雰囲気下で加えてから、温度を上昇させ、70 °Cで2時間反応させた。その反応混合物の溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にかけて、標題化合物を得た(6.12 g、収率62%)。

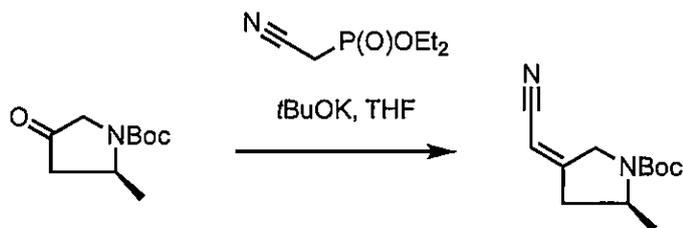
40

【0269】

中間体C

50

【化206】



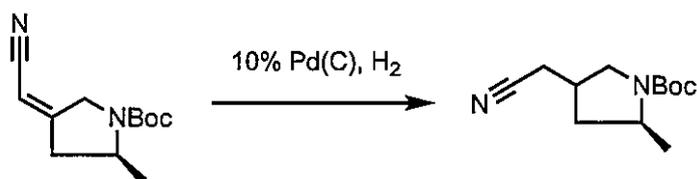
t - ブチル (S) - 4 - (シアノメチレン) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート：無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中のシアノメチルホスホン酸ジエチル (5.5 g、31 mmol) の溶液を窒素で脱気した。その後、カリウム tert - ブトキシド (3.5 g、31 mmol) を室温に加え、その反応混合物を窒素で脱気し、20分撹拌した。無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中の tert - ブチル (S) - 2 - メチル - 4 - オキソピロリジン - 1 - カルボキシレート (6.12 g、31 mmol) を加えた。20時間撹拌した後、その反応混合物を濃縮して、褐色油を得た。残渣をクロロホルム (500 mL) に懸濁し、飽和 NaHCO₃ (3 × 250 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空で濃縮して、標題化合物を褐色油として得た (5.16 g、収率 75%)。

10

【0270】

中間体 D

【化207】



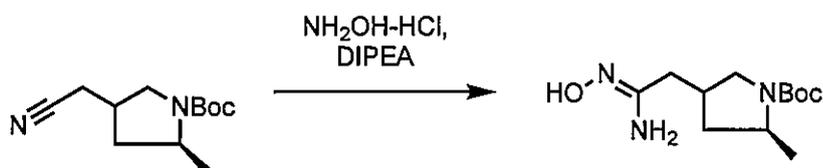
t - ブチル (2 S) - 4 - (シアノメチル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート：10% Pd炭素 (2 g) を含むメタノール (500 mL) 中の t - ブチル (S) - 4 - (シアノメチレン) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (5.16 g、23 mmol) の溶液を 60 psi の水素下で 24 時間撹拌した。その懸濁液をセライト濾過し、真空で濃縮し、15% EtOAc - ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって、残渣を精製して、標題化合物を得た (4.43 g、収率 86%)。

30

【0271】

中間体 E

【化208】



40

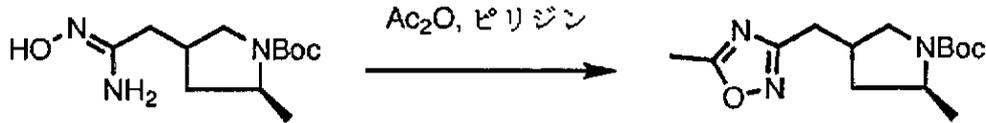
t - ブチル (2 S) - 4 - ((Z) - 2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシイミノ) エチル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート：t - ブチル (2 S) - 4 - (シアノメチル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (4.43 g、20 mmol) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.76 g、40 mmol) の混合物を EtOH (100 mL) に溶解して、無色の懸濁液を得た。続いて、DIPEA (5 g、47 mmol) を加え、得られた混合物を 100 で 6 時間撹拌した。粗反応混合物を真空で濃縮し、ヘキサン (50 mL) で洗浄して、標題化合物を得た (3.96 g、収率 77%)。

【0272】

中間体 F

50

【化209】



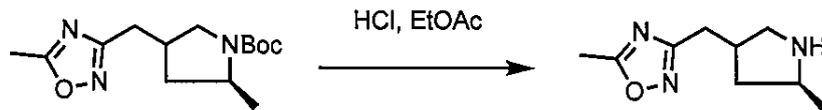
t - ブチル (2S) - 2 - メチル - 4 - ((5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート : t - ブチル (2S) - 4 - ((Z) - 2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシイミノ) エチル) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (3.96 g、15.4 mmol) をピリジン (50 mL) に溶解し、無水酢酸 (1.5 g、15 mmol) を加えてから、90 で24時間加熱した。残渣をジクロロメタン (1000 mL) 及び水 (1000 mL) で分液した。層の分離後、有機相を飽和 NaCl 水溶液 (1000 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。DCM : MeOH を溶離液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに、得られた残渣をかけ、標題化合物を得た (0.65 g、収率 17%)。

10

【0273】

中間体 G

【化210】



20

5 - メチル - 3 - (((5S) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール

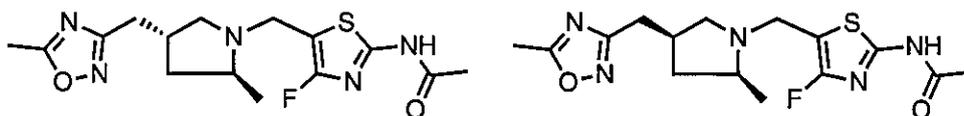
EtOAc (20 mL) 中の tert - ブチル (2S) - 2 - メチル - 4 - ((5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.65 g、2.3 mmol) の溶液に、EtOAc (10 mL) 中の 18 M の HCl を滴加した。4 時間、室温で攪拌した後、形成された沈殿物を濾過によって回収し、EtOAc (20 mL) で洗浄し、高真空で乾燥し、標題化合物を得た (0.305 g、収率 61%)。LC - MS (ESI) m/z [M+H]⁺ 182. ¹H NMR (400 MHz, d₂O) 1.25 (dd, J = 6.6, 3.2 Hz, 1.5 H), 1.29* (dd, J = 6.4, 3.1 Hz, 1.5 H), 1.35 (m, 0.5 H), 1.85 (m, 1 H), 2.28* (m, 0.5 H), 2.47 (s, 3 H), 2.80 (m, 3 H), 2.94 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 3.61 (m, 0.5 H), 3.76* (m, 0.5 H)

30

【0274】

実施例 4 - 12

【化211】



40

N - (4 - フルオロ - 5 - (((2S, 4R) - 2 - メチル - 4 - ((5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド及び N - (4 - フルオロ - 5 - (((2S, 4S) - 2 - メチル - 4 - ((5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) 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 : 実施例 1 - 1 に記載されている一般の手順に従って、5 - メチル - 3 - (((5S) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール及び N - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドを用いて、標題化合物を調製した。得られ

50

た異性体を SiO_2 (酢酸エチル 100%) で精製して、2つの異性体 (トランスまたはシス) を得、それらの異性体は任意に、以下のように割り当てた。

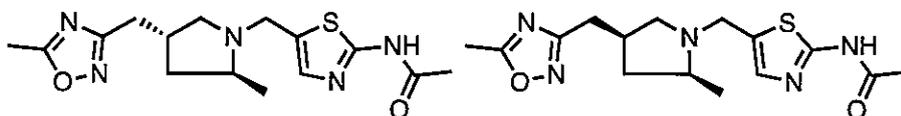
ピーク 1: LCMS (ESI): $[M+H]$ 354. $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, メタノール- d_4) 3.91 (dd, $J=1.13, 14.43$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J=14.31$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J=3.26, 9.54$ Hz, 1H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.43-2.59 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.09-2.24 (m, 1H), 1.19-1.27 (m, 1H), 1.17 (d, $J=6.27$ Hz, 3H)

ピーク 2: LCMS (ESI): $[M+H]$ 354. $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, メタノール- d_4) 3.86-3.96 (m, 1H), 3.54 (d, $J=14.56$ Hz, 1H), 3.11-3.21 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 2H), 2.54-2.66 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (t, $J=9.16$ Hz, 1H), 1.59-1.82 (m, 2H), 1.15 (d, $J=6.27$ Hz, 3H).

【0275】

実施例 4-13 及び 4-14

【化 212】



N-(5-(((2S,4R)-2-メチル-4-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド及びN-(5-(((2S,4S)-2-メチル-4-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)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: 実施例 1-2 に記載されている一般的手順に従って、5-メチル-3-(((5S)-5-メチルピロリジン-3-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾールを用いて、標題化合物を調製した。得られた異性体を SiO_2 (EtOAc/EtOH (3/1)) で精製して、以下のように2つの異性体 (トランスまたはシス) を得た。

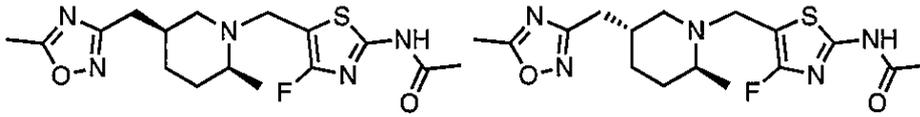
N-(5-(((2S,4R)-2-メチル-4-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド (初期画分): LCMS (ESI): $[M+H]$ 336. $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, メタノール- d_4) 7.23 (s, 1H), 4.07 (dd, $J=0.88, 14.18$ Hz, 1H), 3.47-3.57 (m, 1H), 2.72-2.84 (m, 3H), 2.41-2.61 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.10-2.24 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.20-1.32 (m, 1H), 1.17 (d, $J=6.02$ Hz, 3H).

N-(5-(((2S,4S)-2-メチル-4-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)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 (後期画分): LCMS (ESI): $[M+H]$ 336. $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, メタノール- d_4) 7.24 (s, 1H), 4.07 (dd, $J=0.88, 14.18$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J=14.31$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J=7.03, 9.29$ Hz, 1H), 2.53-2.72 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.08 (t, $J=9.29$ Hz, 1H), 1.63-1.83 (m, 2H), 1.15 (d, $J=6.02$ Hz, 3H).

【0276】

実施例 4-15 及び 4-16

【化 2 1 3】



N - (4 - フルオロ - 5 - (((2 S , 5 S) - 2 - メチル - 5 - ((5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 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 - (((2 S , 5 R) - 2 - メチル - 5 - ((5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド：実施例 1 - 1 に記載されている一般の手順に従って、5 - メチル - 3 - (((6 S) - 6 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール及びN - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドを用いて、標題化合物を調製した。得られた異性体を SiO₂ (EtOAc 100%) で精製して、以下のように 2 つの異性体 (シス及びトランス) を得た。

10

N - (4 - フルオロ - 5 - (((2 S , 5 S) - 2 - メチル - 5 - ((5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (初期画分) : LCMS (ESI) : [M + H] 368 . ¹H NMR : (400 MHz , メタノール - d₄) 3 . 59 - 3 . 81 (m , 2 H) , 2 . 68 - 2 . 76 (m , 3 H) , 2 . 43 - 2 . 60 (m , 2 H) , 2 . 53 (s , 3 H) , 2 . 18 (s , 3 H) , 2 . 04 - 2 . 13 (m , 1 H) , 1 . 60 - 1 . 75 (m , 1 H) , 1 . 49 - 1 . 58 (m , 2 H) , 1 . 35 - 1 . 47 (m , 1 H) , 1 . 11 (d , J = 6 . 27 Hz , 3 H) .

20

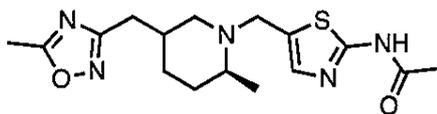
N - (4 - フルオロ - 5 - (((2 S , 5 R) - 2 - メチル - 5 - ((5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド (後期画分) : LCMS (ESI) : [M + H] 368 . ¹H NMR : (400 MHz , メタノール - d₄) 3 . 73 - 3 . 96 (m , 2 H) , 2 . 90 - 2 . 95 (m , 1 H) , 2 . 51 - 2 . 60 (m , 2 H) , 2 . 54 (s , 3 H) , 2 . 23 - 2 . 34 (m , 1 H) , 2 . 19 (s , 3 H) , 1 . 96 - 2 . 07 (m , 2 H) , 1 . 64 - 1 . 80 (m , 2 H) , 1 . 26 - 1 . 42 (m , 1 H) , 1 . 20 (d , J = 6 . 27 Hz , 3 H) , 0 . 95 - 1 . 14 (m , 1 H) .

30

【 0 2 7 7】

実施例 4 - 17

【化 2 1 4】



N - (5 - (((2 S) - 2 - メチル - 5 - ((5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド：実施例 1 - 2 に記載されている一般の手順に従って、5 - メチル - 3 - (((6 S) - 6 - メチルピペリジン - 3 - イル) メチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾールを用いて、標題化合物を調製した。LCMS (ESI) : [M + H] 350 . ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) 7 . 24 (s , 1 H) , 3 . 96 - 4 . 07 (m , 1 H) , 3 . 77 - 3 . 90 (m , 1 H) , 2 . 87 - 2 . 96 (m , 1 H) , 2 . 51 - 2 . 58 (m , 2 H) , 2 . 53 (s , 3 H) , 2 . 23 - 2 . 32 (m , 1 H) , 2 . 20 (s , 3 H) , 1 . 98 - 2 . 11 (m , 1 H) , 1 . 89 - 1 . 96 (m , 1 H) , 1 . 64 - 1 . 79 (m , 2 H) , 1 . 29 - 1

40

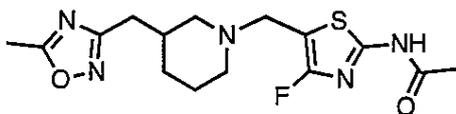
50

. 43 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.02 Hz, 3H), 0.93 - 1.10 (m, 1H).

【0278】

実施例 4 - 18

【化215】



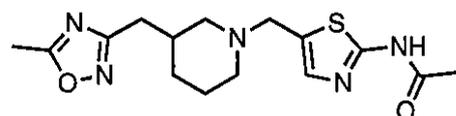
N-(4-フルオロ-5-((3-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：実施例1-1に記載されている一般の手順に従って、5-メチル-3-(ピペリジン-3-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドを用いて、標題化合物を調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 354. ¹HNMR：(400 MHz, メタノール-d₄) 3.64 (s, 2H), 2.78 - 2.95 (m, 2H), 2.62 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.03 - 2.16 (m, 2H), 1.89 - 2.00 (m, 1H), 1.67 - 1.79 (m, 2H), 1.50 - 1.65 (m, 1H), 0.95 - 1.14 (m, 1H).

10

【0279】

実施例 4 - 19

【化216】



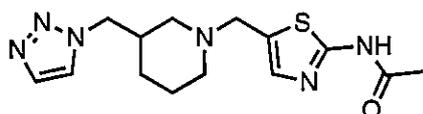
N-(5-((3-((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：実施例1-1に記載されている一般の手順に従って、5-メチル-3-(ピペリジン-3-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾールを用いて、標題化合物を調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 336. ¹HNMR：(400 MHz, DMSO-d₆) 11.80 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.58 (q, J = 13.9 Hz, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 5H), 2.11 (s, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.85 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 1.66 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.02 (t, J = 11.7 Hz, 1H).

30

【0280】

実施例 4 - 20

【化217】



N-(5-((3-((1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：実施例1-1に記載されている一般の手順に従って、3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)ピペリジンを用いて、標題化合物を調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 321.

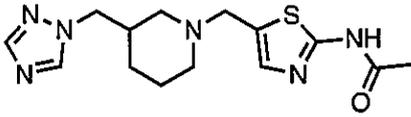
【0281】

40

50

実施例 4 - 2 1

【化 2 1 8】



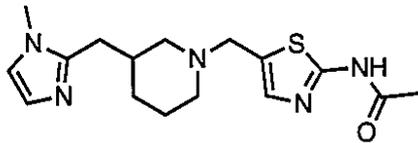
N - (5 - ((3 - ((1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 実施例 1 - 1 に記載されている一般の手順に従って、3 - ((1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジンをを用いて、標題化合物を調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 321. ¹H NMR : (400 MHz, クロロホルム - d) 12.25 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.18 (dd, J = 13.7, 7.5 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 2H), 2.66 - 2.48 (m, 2H), 2.35 - 2.16 (m, 4H), 2.03 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.64 - 1.49 (m, 2H), 1.22 - 1.07 (m, 2H).

10

【0282】

実施例 4 - 2 2

【化 2 1 9】



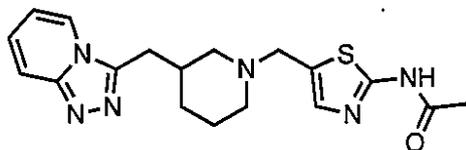
N - (5 - ((3 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 実施例 1 - 1 に記載されている一般の手順に従って、3 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) ピペリジンをを用いて、標題化合物を調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 334. ¹H NMR : (400 MHz, クロロホルム - d) 12.48 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.83 - 2.50 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.94 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.76 - 1.58 (m, 2H), 1.59 - 1.43 (m, 1H), 1.12 - 1.00 (m, 1H).

30

【0283】

実施例 4 - 2 3

【化 2 2 0】



N - (5 - ((3 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 実施例 1 - 1 に記載されている一般の手順に従って、3 - (ピペリジン - 3 - イルメチル) - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジンをを用いて、標題化合物を調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 371. ¹H NMR : (400 MHz, DMSO - d₆) 11.82 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.62

40

50

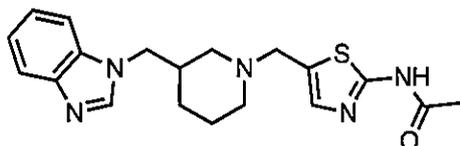
(d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.87 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 2H), 3.14 - 3.01 (m, 2H), 2.79 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.98 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.76 - 1.56 (m, 2H), 1.59 - 1.42 (m, 1H), 1.13 (d, J = 10.5 Hz, 1H).

【0284】

実施例 4 - 24

10

【化221】



N-(5-((3-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：実施例1-1に記載されている一般の手順に従って、1-(ピペリジン-3-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールを用いて、標題化合物を調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 370. ¹HNMR：(400 MHz, クロロホルム-d) 12.28 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.19 (dd, J = 14.3, 7.7 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.69 - 2.42 (m, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.56 - 1.40 (m, 1H), 1.22 - 1.07 (m, 1H).

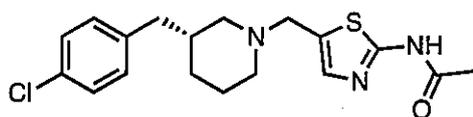
20

【0285】

実施例 4 - 25

30

【化222】



N-(5-((3-(4-クロロベンジル)ピペリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：実施例1-1に記載されている一般の手順に従って、3-(4-クロロベンジル)ピペリジンを用いて、標題化合物を調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 364. ¹HNMR：(400 MHz, DMSO-d₆) 11.80 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 3.54 (q, J = 13.8 Hz, 2H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.59 - 2.46 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 2H), 1.69 - 1.53 (m, 2H), 1.44 (dd, J = 23.5, 11.1 Hz, 1H), 0.93 (dd, J = 20.1, 8.6 Hz, 1H).

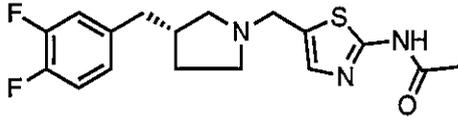
40

【0286】

実施例 4 - 26

50

【化 2 2 3】



N - (5 - ((3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) 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 : 実施例 1 - 1 に記載されている一般的手順に従っ
て、3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) ピロリジンを用いて、標題化合物を調製した。
LCMS (ESI) : [M+H] 352 .

10

【0287】

生物学的データ

OGA 酵素の阻害に関する生化学アッセイ

組み換え完全長ヒトOGA 酵素は、Origeneから購入した。4-MUGlcNAc 基質は、Sigmaから購入した。他の試薬はすべて、SigmaまたはFisherから購入した。アッセイ緩衝液は、pH 6.4のマッキルペイン緩衝液系(0.1Mのクエン酸と混合した0.2MのNa₂HPO₄)及び0.01%BSAからなる。反応物は、1nMのOGA、100µMの4-MUGlcNAc(K_m)、及び最終体積10µlの化合物からなる。反応物を90分、室温でインキュベートし、3Mのグリシン40µl(pH 10)でクエンチし、Perkin Elmer Envisionというプレートリーダー(Ex: 355nm/Em: 460nm)で読み取った。20µMから開始して4倍希釈を行う10点用量応答で、化合物を試験した。データは、可変勾配による4パラメーターフィットを用いたGraphPad Prismを用いてフィッティングした。

20

下記の表 1 には、本発明の化合物のうちのいくつかの活性データが示されている。

30

40

50

【表 1 - 1】

OGA IC ₅₀ (nm)		OGA IC ₅₀ (nm)		OGA IC ₅₀ (nm)		
実施例 1-1	60	実施例 2-11	1	実施例 3-20	< 1	
実施例 1-2	4	実施例 2-12	240	実施例 3-21	< 1	
実施例 1-3	33	実施例 2-13	450	実施例 3-22	< 1	10
実施例 1-4	8	実施例 2-14	12	実施例 3-23	1.3	
実施例 1-5	62	実施例 2-15	84	実施例 3-24	< 1	
実施例 1-6	2	実施例 2-16	880	実施例 3-25	< 1	
実施例 1-7	3	実施例 2-17	2	実施例 3-26	6.2	20
実施例 1-8	29	実施例 2-18	358	実施例 3-27	34	
実施例 1-9	12	実施例 2-19	1	実施例 3-28	8.3	
実施例 1-10	20	実施例 2-20	1	実施例 3-29	10	
実施例 1-11	4	実施例 2-21	108	実施例 3-30	5.1	
実施例 1-12	7	実施例 2-22	36	実施例 3-31	14	30
実施例 1-13	142	実施例 2-24	1100	実施例 3-32	8.9	
実施例 1-14	22	実施例 2-25	5	実施例 3-33	4.8	
実施例 1-15	46	実施例 2-26	990	実施例 3-34	8	
実施例 1-16	270	実施例 2-27	< 1	実施例 3-35	11	40

【表 1 - 2】

実施例 1-17	180	実施例 2-29	1	実施例 3-36	77
実施例 1-18	17	実施例 2-30	32	実施例 3-37	79
実施例 1-19	10	実施例 2-31	4	実施例 3-38	150
実施例 1-20	69	実施例 2-32	330	実施例 3-39	310
実施例 1-21	13	実施例 2-33	122	実施例 3-40	150
実施例 1-22	100	実施例 2-34	450	実施例 3-41	< 1
実施例 1-23	17	実施例 2-35	1600	実施例 3-42	< 1
実施例 1-24	31	実施例 2-36	1	実施例 3-43	87
実施例 1-25	220	実施例 2-37	2	実施例 3-44	< 1
実施例 1-26	30	実施例 2-38	27	実施例 3-45	4.4
実施例 1-27	11	実施例 2-39	1	実施例 3-46	< 1
実施例 1-28	52	実施例 2-40	27	実施例 3-47	130
実施例 1-29	2	実施例 2-41	510	実施例 3-48	< 1
実施例 1-30	30	実施例 2-42	250	実施例 3-49	2.2
実施例 1-31	5	実施例 2-44	> 20000	実施例 4-1	500
実施例 1-32	2	実施例 2-45	130	実施例 4-2	970
実施例 1-33	4	実施例 2-46	3900	実施例 4-3	960
実施例 1-34	5	実施例 2-47	1200	実施例 4-4	680
実施例 1-35	5	実施例 2-49	> 20000	実施例 4-5	660

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

実施例 1-36	30	実施例 2-50	270	実施例 4-6	540
実施例 1-37	4	実施例 2-51	1	実施例 4-7	380
実施例 1-38	31	実施例 2-52	1.7	実施例 4-8	360
実施例 1-39	11	実施例 2-53	9.2	実施例 4-9	310
実施例 1-40	4	実施例 3-1	1	実施例 4-10	230
実施例 1-41	1	実施例 3-2	11	実施例 4-11	15
実施例 1-42	2	実施例 3-3	920	実施例 4-12 ピーク 1	< 1
実施例 1-43	3	実施例 3-4	< 1	実施例 4-12 ピーク 2	< 1
実施例 1-44	2	実施例 3-5	2	実施例 4-13	1.9
実施例 1-45	24	実施例 3-6	2	実施例 4-14	3.8
実施例 1-46	25	実施例 3-7	2	実施例 4-15	1.6
実施例 1-47	16	実施例 3-8	1	実施例 4-16	< 1
実施例 2-1	7	実施例 3-9	< 1	実施例 4-17	< 1
実施例 2-2	114	実施例 3-10	14	実施例 4-18	6.6
実施例 2-3	2	実施例 3-11	11	実施例 4-19	9.3
実施例 2-4	2	実施例 3-12	9	実施例 4-20	55
実施例 2-5	23	実施例 3-13	14	実施例 4-21	38
実施例 2-6	8	実施例 3-14	12	実施例 4-22	43

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

実施例 2-7	3	実施例 3-15	4	実施例 4-23	27
実施例 2-8	18	実施例 3-16	19	実施例 4-24	58
実施例 2-9	30	実施例 3-17	1.2	実施例 4-25	8.9
実施例 2-10	29	実施例 3-18	< 1	実施例 4-26	56
		実施例 3-19	< 1		

10

【0288】

本開示の多くの実施形態を記載してきたが、基本的な実施例を変更して、本開示の化合物及び方法を用いる他の実施形態をもたらしてもよいことは明らかである。したがって、本開示の範囲は、例として示してきた具体的な実施形態ではなく、添付の請求項によって定義されることになることは明らかであろう。

【0289】

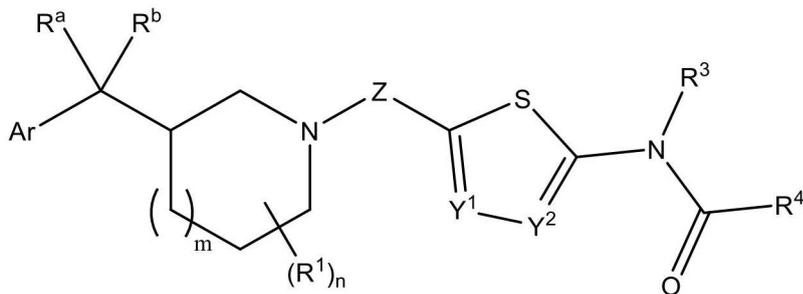
本願の全体を通じて引用されているすべての参考文献（参考文献、発行済み特許、公開済み特許出願及び同時係属特許出願を含む）の内容は、参照により、その全体が本明細書に明示的に援用される。別段の定義のない限り、本明細書で使用されているすべての技術的用語及び科学的用語には、当業者に一般的に知られている意味が付与される。

20

発明の態様

[態様 1] 下記の構造式によって表される化合物、

【化 224 - 1】



30

(I '')

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Ar が、任意に置換された 5 ~ 10 員のヘテロアリール、任意に置換されたフェニル、または任意に置換された 5 ~ 6 員の非芳香族複素環に縮合した任意に置換されたフェニルであり、

40

Y¹ 及び Y² がそれぞれ、CR^c または N であり、Y¹ または Y² のうちの少なくとも 1 つが、N であり、

Z が、CR²R²、C(=O)、(CR²R²)₂、CH₂C(=O) または C(=O)CH₂ であり、

R^a、R^b 及び R^c がそれぞれ独立して、-H、ハロ、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキルもしくは C₁-C₄アルコキシであるか、または R^a 及び R^b が、その介在する炭素原子と一体となって、C₃-C₆シクロアルキルを形成し、

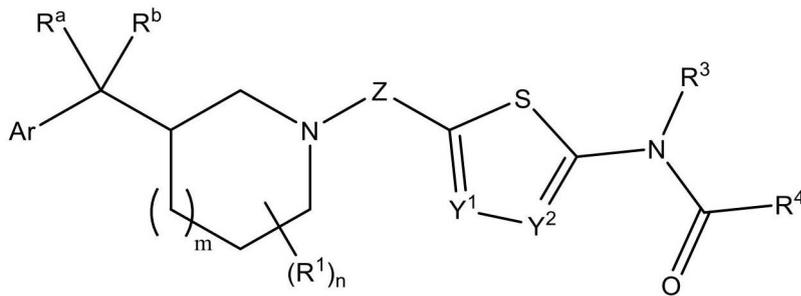
m が、0 または 1 であり、

50

n が、0 または 1 ~ 7 の整数であり、
 n が 0 以外のときには、 R^1 がそれぞれ独立して、八口、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシであり、
 R^2 がそれぞれ独立して、 $-H$ 、八口、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルまたは $C_3 - C_{10}$ ハロシクロアルキルであるか、
あるいは、2 つの R^2 が、それらと結合している炭素原子と一体となって、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルを形成し、
 R^3 が、 $-H$ または $C_1 - C_4$ アルキルであり、
 R^4 が、 $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであるか、
あるいは、 R^3 及び R^4 が、その介在する原子と一体となって、任意に置換された 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。

10

[態様 2] 下記の構造式によって表される、態様 1 に記載の化合物、
【化 2 2 4 - 2】



20

(I)

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
Ar が、任意に置換された 5 ~ 10 員のヘテロアリール、任意に置換されたフェニル、または任意に置換された 5 ~ 6 員の非芳香族複素環に縮合した任意に置換されたフェニルであり、
 Y^1 及び Y^2 がそれぞれ、 CR^c または N であり、 Y^1 または Y^2 のうちの少なくとも 1 つが、N であり、
Z が、 CR^2R^2 、 $C(=O)$ 、 $(CR^2R^2)_2$ 、 $CH_2C(=O)$ または $C(=O)CH_2$ であり、
 R^a 、 R^b 及び R^c がそれぞれ独立して、 $-H$ 、八口、 $C_1 - C_4$ アルキルもしくは $C_1 - C_4$ ハロアルキルであるか、または R^a 及び R^b が、その介在する炭素原子と一体となって、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し、
 m が、0 または 1 であり、
 n が、0 または 1 ~ 7 の整数であり、
 n が 0 以外のときには、 R^1 がそれぞれ独立して、八口、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシであり、
 R^2 がそれぞれ独立して、 $-H$ 、八口、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルまたは $C_3 - C_{10}$ ハロシクロアルキルであるか、
あるいは、2 つの R^2 が、それらと結合している炭素原子と一体となって、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルを形成し、
 R^3 が、 $-H$ または $C_1 - C_4$ アルキルであり、
 R^4 が、 $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであるか、
あるいは、 R^3 及び R^4 が、その介在する原子と一体となって、任意に置換された 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。

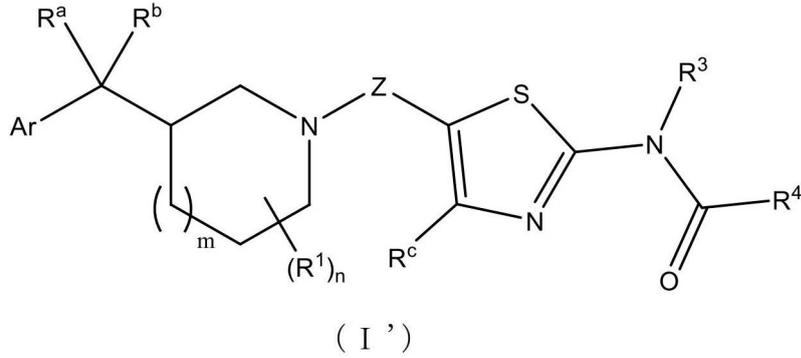
30

40

[態様 3] 下記の構造式によって表される、態様 1 及び 2 のいずれかに記載の化合物、

50

【化 2 2 4 - 3】

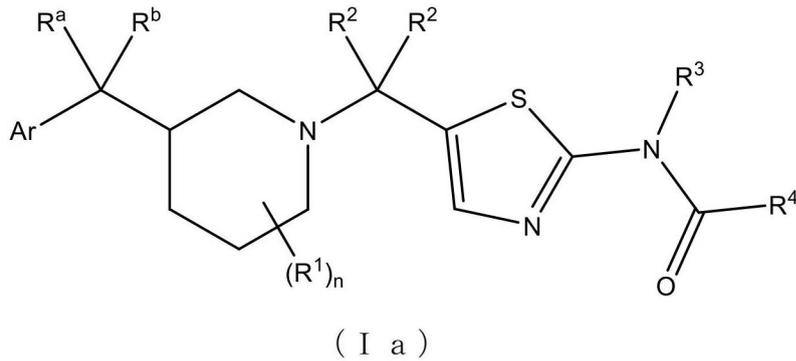


10

またはその薬学的に許容される塩。

[態様 4] 下記の構造式によって表される、態様 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物、

【化 2 2 4 - 4】



20

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

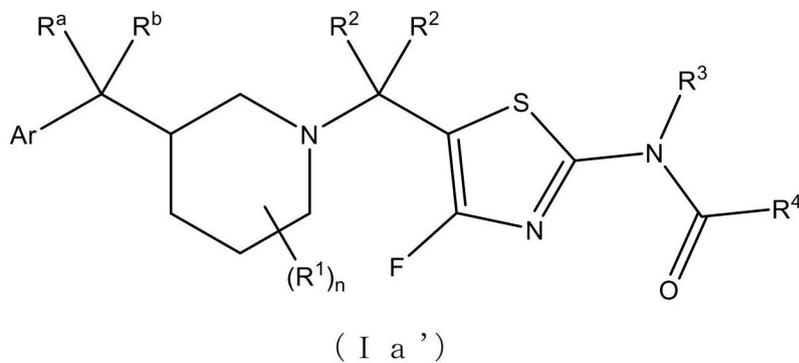
R^a 及び R^b がそれぞれ独立して、- H または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

R^2 がそれぞれ独立して、- H、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキルである、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

[態様 5] 下記の構造式によって表される、態様 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物、

【化 2 2 4 - 5】



40

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

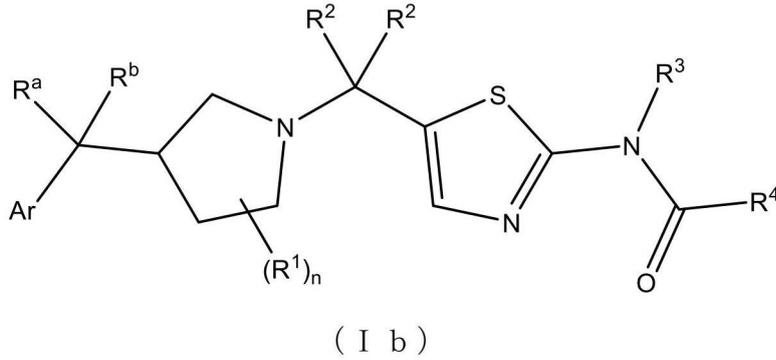
R^a 及び R^b がそれぞれ独立して、- H または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

R^2 がそれぞれ独立して、- H、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキルである、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様 6] 下記の構造式によって表される、態様 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物、

50

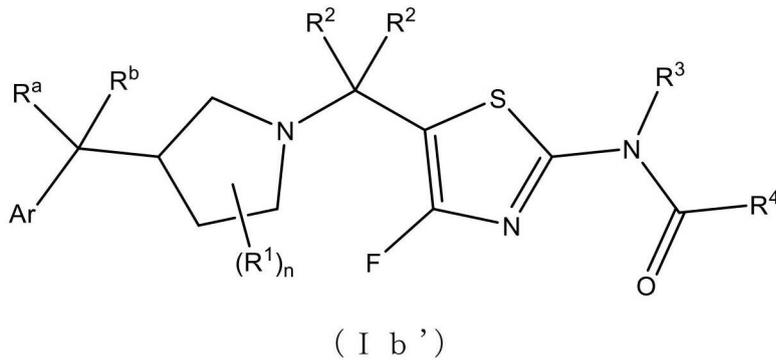
【化 2 2 4 - 6】



10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、 R^2 がそれぞれ独立して、 $-H$ 、 H 、 $C_1 - C_4$ アルキルである、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

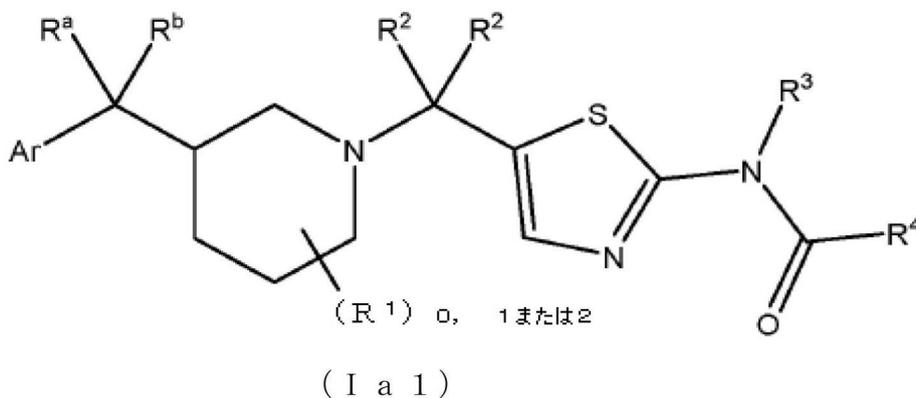
[態様 7] 下記の構造式によって表される、態様 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物、
【化 2 2 4 - 7】



20

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、 R^2 がそれぞれ独立して、 $-H$ 、 H 、 $C_1 - C_4$ アルキルである、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様 8] 下記の構造式によって表される、態様 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物、
【化 2 2 4 - 8】



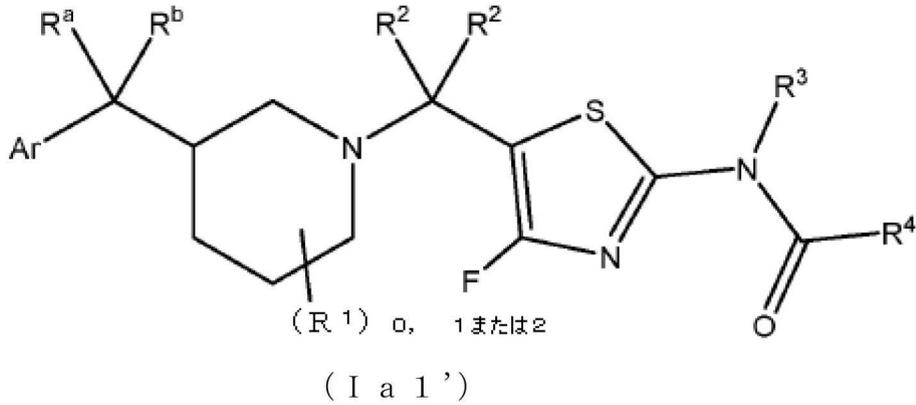
40

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
 R^a 及び R^b がそれぞれ独立して、 $-H$ またはメチルであり、
 R^1 が、 H 、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_1 - C_4$ ハロアルキルであり、
 R^2 がそれぞれ独立して、 $-H$ または $C_1 - C_4$ アルキルである、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様 9] 下記の構造式によって表される、態様 1 ~ 3 及び 5 のいずれかに記載の化合物、

50

【化 2 2 4 - 9】



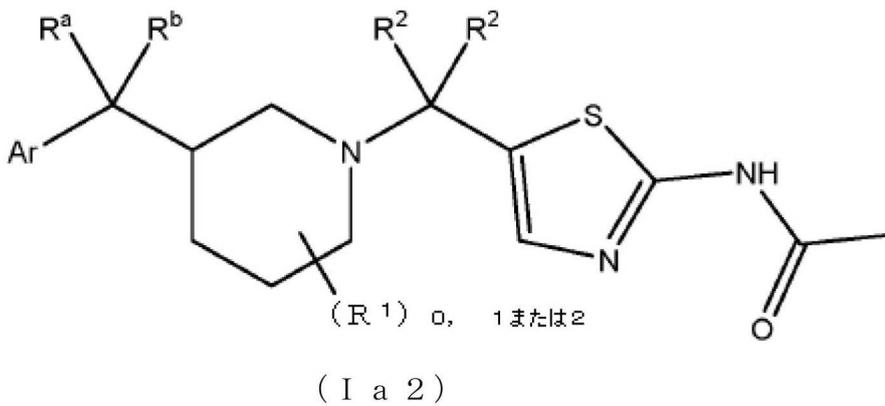
10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
 R^a及びR^bがそれぞれ独立して、-Hまたはメチルであり、
 R¹が、ハロ、C₁-C₄アルキルまたはC₁-C₄ハロアルキルであり、
 R²がそれぞれ独立して、-HまたはC₁-C₄アルキルである、前記化合物またはその
 薬学的に許容される塩。

[態様 1 0] 下記の構造式によって表される、態様 1 ~ 4 及び 8 のいずれかに記載の化合物、

20

【化 2 2 4 - 1 0】



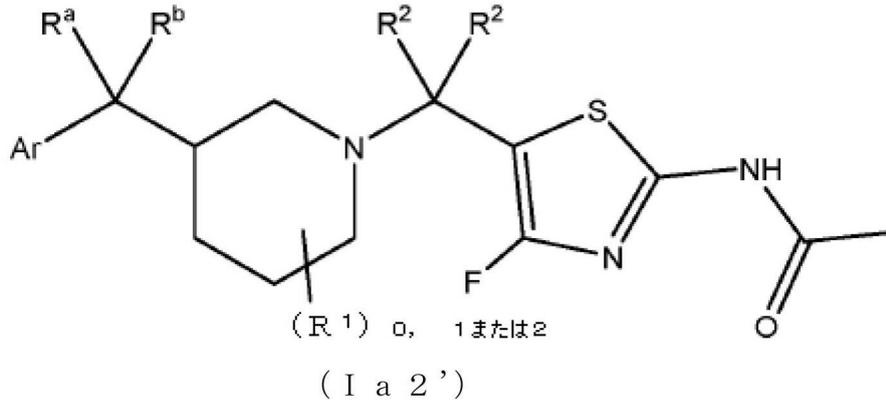
30

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
 R^a及びR^bがそれぞれ独立して、-Hまたはメチルであり、
 R²がそれぞれ独立して、-Hまたはメチルであり、
 R¹が、-Fまたはメチルである、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。
 [態様 1 1] 下記の構造式によって表される、態様 1 ~ 3、5 及び 9 のいずれかに記載の
 化合物、

40

50

【化 2 2 4 - 1 1】



10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

R^a 及び R^b がそれぞれ独立して、-H またはメチルであり、

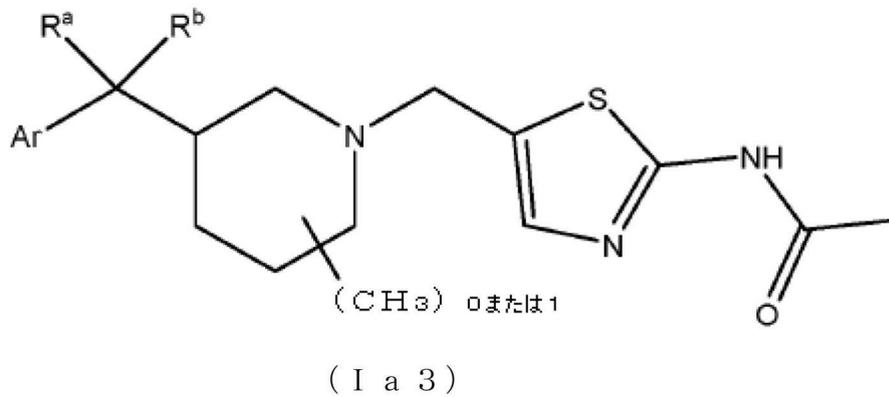
R^2 がそれぞれ独立して、-H またはメチルであり、

R^1 が、-F またはメチルである、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様 1 2] 下記の構造式によって表される、態様 1 ~ 4、8 及び 1 0 のいずれかに記載の化合物、

20

【化 2 2 4 - 1 2】



30

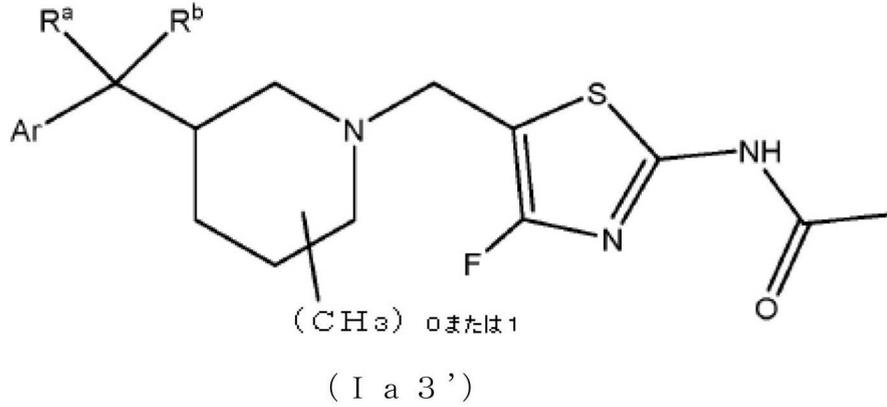
またはその薬学的に許容される塩。

[態様 1 3] 下記の構造式によって表される、態様 1 ~ 3、5、9 及び 1 1 のいずれかに記載の化合物、

40

50

【化 2 2 4 - 1 3】

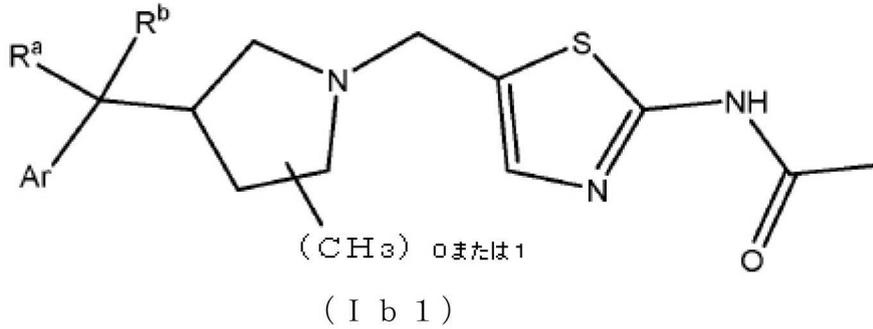


10

またはその薬学的に許容される塩。

[態様 1 4] 下記の構造式によって表される、態様 1 ~ 3 及び 6 のいずれかに記載の化合物、

【化 2 2 4 - 1 4】

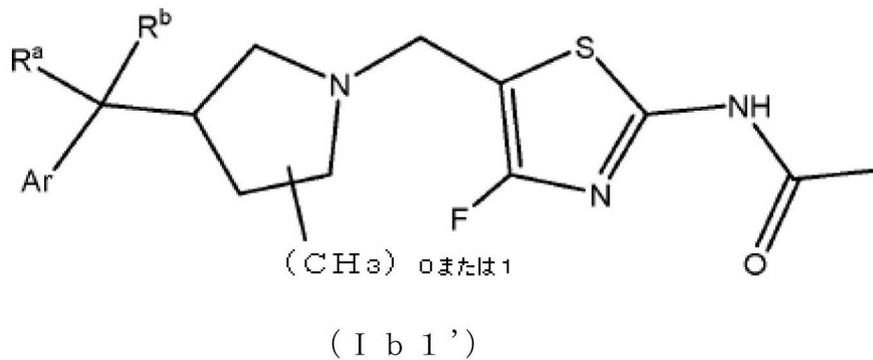


20

またはその薬学的に許容される塩。

[態様 1 5] 下記の構造式によって表される、態様 1 ~ 3 及び 6 のいずれかに記載の化合物、

【化 2 2 4 - 1 5】



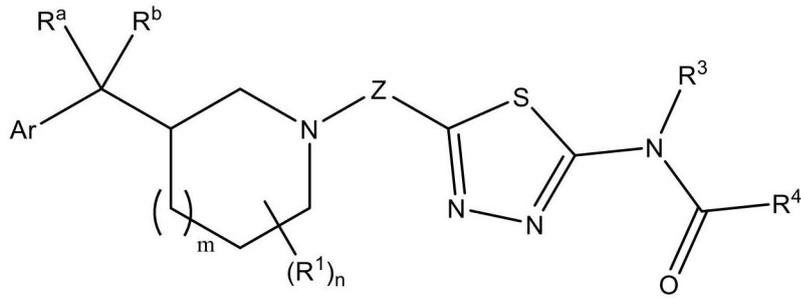
40

またはその薬学的に許容される塩。

[態様 1 6] 下記の構造式によって表される、態様 1 及び 2 のいずれかに記載の化合物、

50

【化 2 2 4 - 1 6】



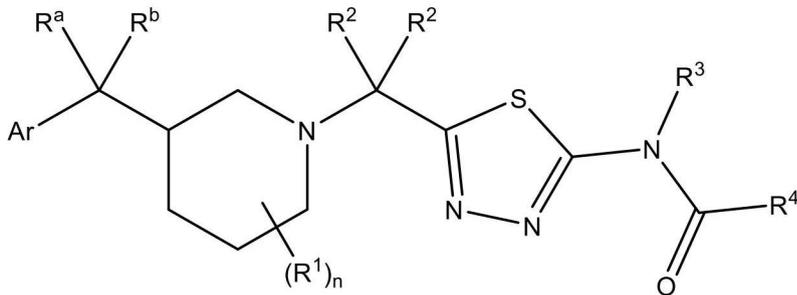
(I I ')

10

またはその薬学的に許容される塩。

[態様 1 7] 下記の構造式によって表される、態様 1、2 及び 1 6 のいずれかに記載の化合物、

【化 2 2 4 - 1 7】



(I I a)

20

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

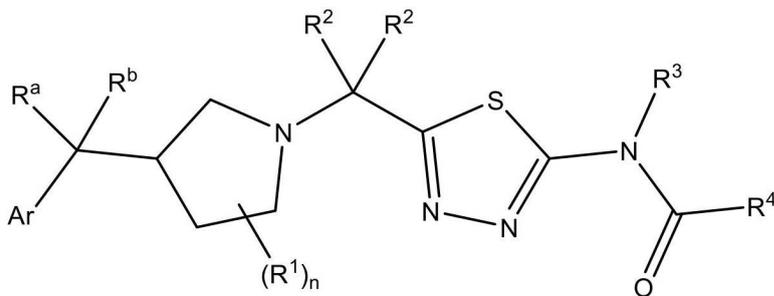
R^a 及び R^b がそれぞれ独立して、- H または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

R^2 がそれぞれ独立して、- H、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキルである、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

[態様 1 8] 下記の構造式によって表される、態様 1、2 及び 1 6 のいずれかに記載の化合物、

【化 2 2 4 - 1 8】



(I I b)

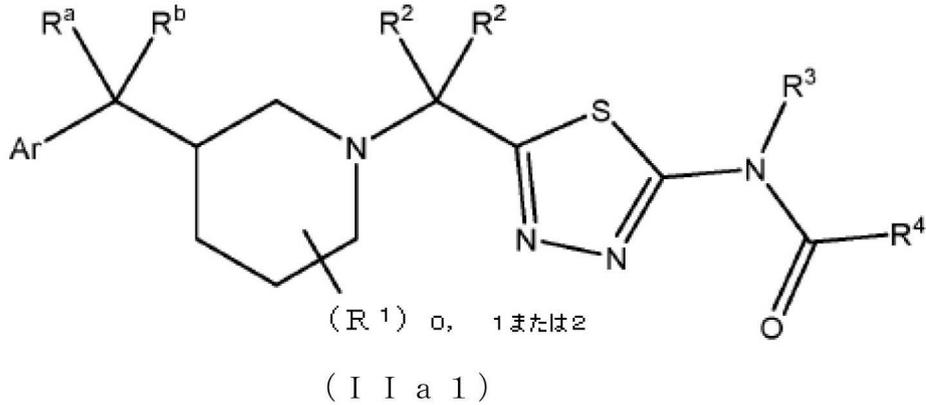
40

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、 R^2 がそれぞれ独立して、- H、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキルである、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様 1 9] 下記の構造式によって表される、態様 1、2、1 6 及び 1 7 のいずれかに記載の化合物、

50

【化 2 2 4 - 1 9】



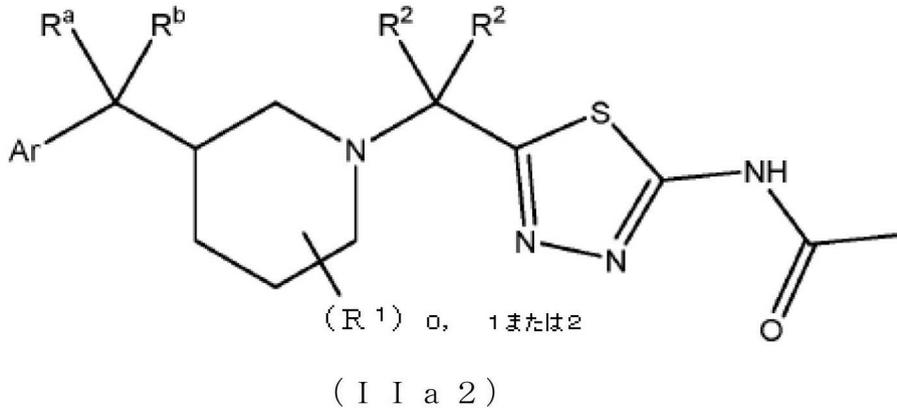
10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
 R^a及びR^bがそれぞれ独立して、-Hまたはメチルであり、
 R¹が、ハロ、C₁-C₄アルキルまたはC₁-C₄ハロアルキルであり、
 R²がそれぞれ独立して、-HまたはC₁-C₄アルキルである、前記化合物またはその
 薬学的に許容される塩。

[態様 2 0] 下記の構造式によって表される、態様 1、2、16、18及び19のいずれ
 かに記載の化合物、

20

【化 2 2 4 - 2 0】



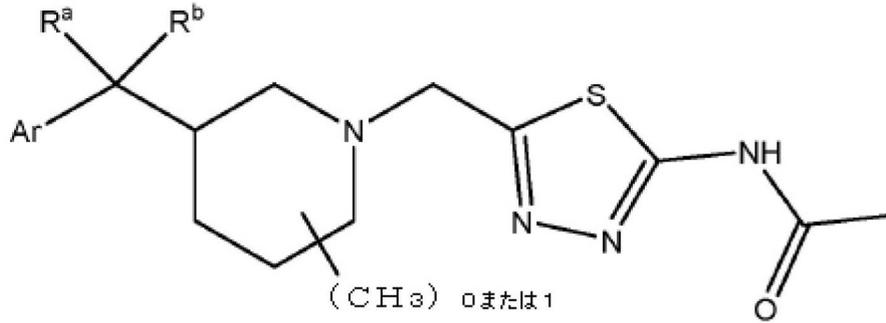
30

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
 R^a及びR^bがそれぞれ独立して、-Hまたはメチルであり、
 R²がそれぞれ独立して、-Hまたはメチルであり、
 R¹が、-Fまたはメチルである、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。
 [態様 2 1] 下記の構造式によって表される、態様 1、2、16、17、19及び20の
 いずれかに記載の化合物、

40

50

【化 2 2 4 - 2 1】



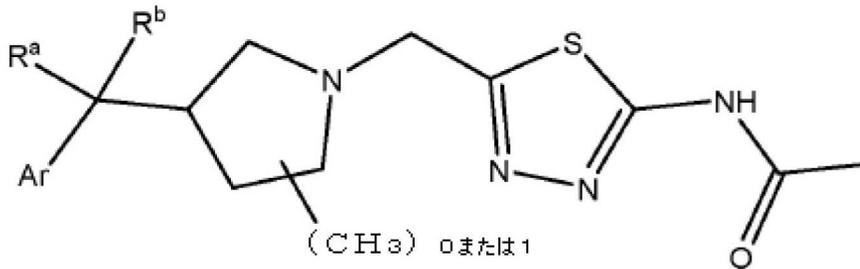
10

(I I a 3)

またはその薬学的に許容される塩。

[態様 2 2] 下記の構造式によって表される、態様 1、2、16 及び 18 のいずれかに記載の化合物、

【化 2 2 4 - 2 2】



20

(I I b 1)

またはその薬学的に許容される塩。

[態様 2 3] 式中、Ar が、任意に置換されたピラゾリル、任意に置換されたイミダゾリル、任意に置換されたチアゾリル、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたピリジニル、任意に置換されたピリミジニル、任意に置換されたピラジニル、任意に置換されたイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジニル、任意に置換されたチエノ [2 , 3 - d] ピリミジニル、または任意に置換されたチエノ [3 , 2 - d] ピリミジニルである、態様 1 ~ 2 2 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

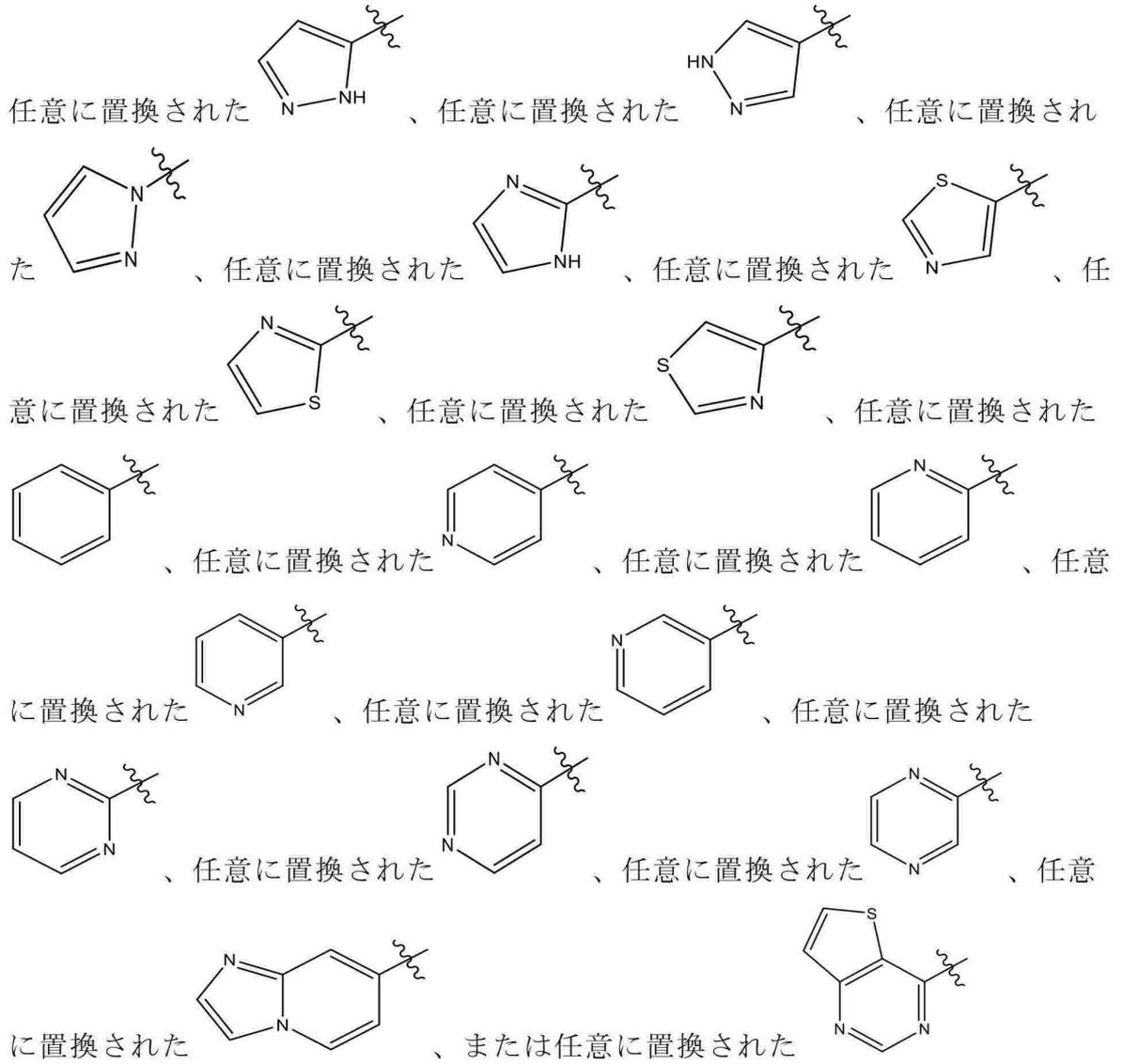
30

[態様 2 4] 式中、Ar が、任意に置換されたオキサジアゾリル、任意に置換された 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル、任意に置換されたトリアゾロ [4 , 3 - a] ピリジン - 3 - イル、または任意に置換された 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イルである、態様 1 ~ 2 2 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様 2 5] 式中、Ar が、

40

【化 2 2 4 - 2 3】



10

20

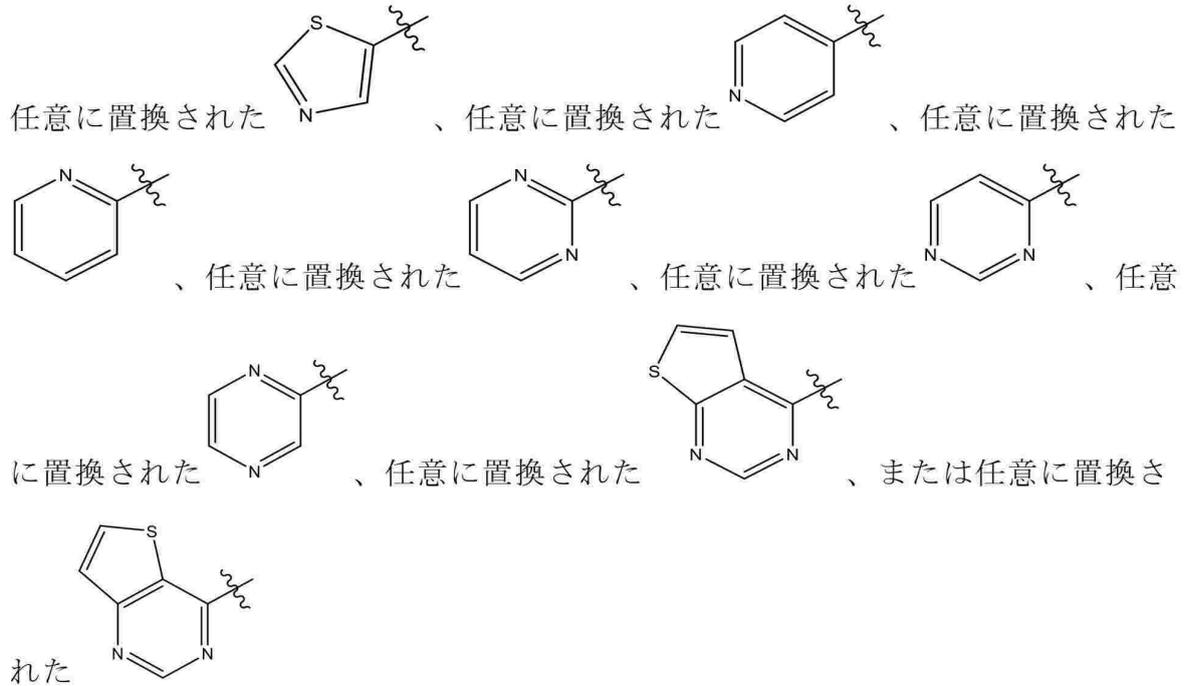
30

である、態様 1 ~ 2 3 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
 [態様 2 6] 式中、Ar が、

40

50

【化 2 2 4 - 2 4】



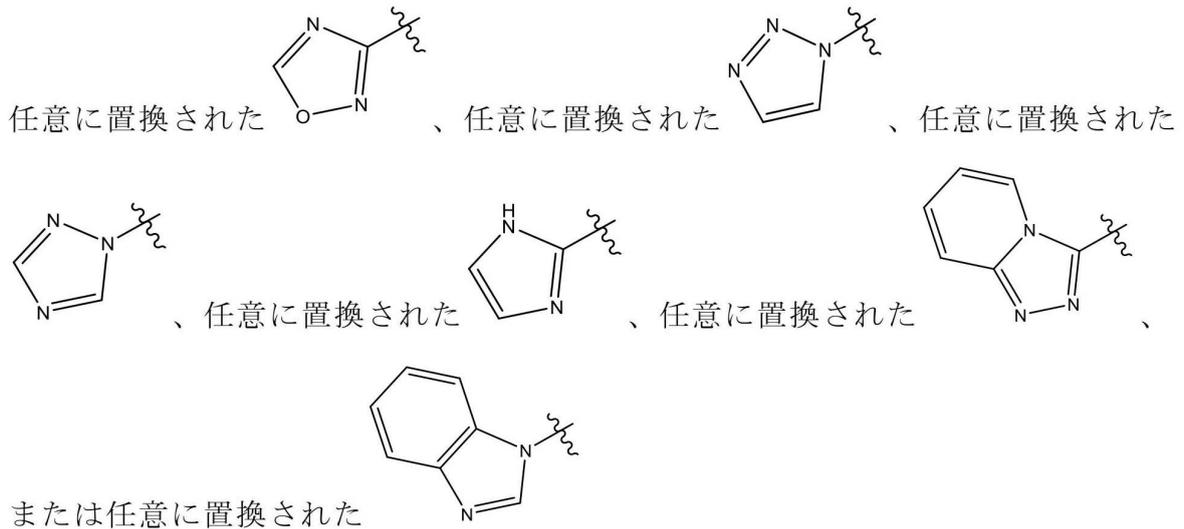
10

20

である、態様 1 ~ 2 3 及び 2 5 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様 2 7] 式中、Ar が、

【化 2 2 4 - 2 5】



30

40

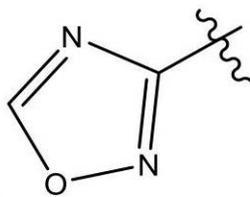
である、態様 1 ~ 2 2 及び 2 4 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様 2 8] 式中、Ar が、

50

【化 2 2 4 - 2 6】

任意に置換された



である、態様 1 ~ 2 2、2 4 及び 2 7 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

[態様 2 9] 式中、

Ar が任意に、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-OR^Z、-NR^XR^Y、-S(O)_iR^X、-NR^XS(O)_iR^Y、-S(O)_iNR^XR^Y、-C(=O)OR^X、-OC(=O)OR^X、-C(=S)OR^Y、-O(C=S)R^X、-C(=O)NR^XR^Y、-NR^XC(=O)R^Y、-C(=S)NR^XR^Y、-NR^XC(=S)R^Y、-NR^X(C=O)OR^Y、-O(C=O)NR^XR^Y、-NR^X(C=S)OR^Y、-O(C=S)NR^XR^Y、-NR^X(C=O)NR^XR^Y、-NR^X(C=S)NR^XR^Y、-C(=S)R^X、-C(=O)R^X、フェニル及び単環式ヘテロアリールから選択した 1 つ以上の基で置換されており、

20

Ar 上の置換基の前記 C₁ - C₄ アルキル基が任意に、-CN、-NO₂、-OR^Z、-NR^XR^Y、-S(O)_iR^X、-NR^XS(O)_iR^Y、-S(O)_iNR^XR^Y、-C(=O)OR^X、-OC(=O)OR^X、-C(=S)OR^X、-O(C=S)R^X、-C(=O)NR^XR^Y、-NR^XC(=O)R^Y、-C(=S)NR^XR^Y、-NR^XC(=S)R^Y、-NR^X(C=O)OR^Y、-O(C=O)NR^XR^Y、-NR^X(C=S)OR^Y、-O(C=S)NR^XR^Y、-NR^X(C=O)NR^XR^Y、-NR^X(C=S)NR^XR^Y、-C(=S)R^X、-C(=O)R^Y、C₃ - C₆ シクロアルキル(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択した 1 つ以上の基で任意に置換されている)、単環式ヘテロアリール(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択した 1 つ以上の基で任意に置換されている)、ならびにフェニル(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択した 1 つ以上の基で任意に置換されている)で置換されており、

30

Ar 上の置換基の前記 C₃ - C₆ シクロアルキル、フェニル及び単環式ヘテロアリール基が任意にかつ独立して、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-OR^Z、-NR^XR^Y、-S(O)_iR^X、-NR^XS(O)_iR^Y、-S(O)_iNR^XR^Y、-C(=O)OR^X、-OC(=O)OR^X、-C(=S)OR^X、-O(C=S)R^Y、-C(=O)NR^XR^Y、-NR^XC(=O)R^Y、-C(=S)NR^XR^Y、-NR^XC(=S)R^Y、-NR^X(C=O)OR^Y、-O(C=O)NR^XR^Y、-NR^X(C=S)OR^Y、-O(C=S)NR^XR^Y、-NR^X(C=O)NR^XR^Y、-NR^X(C=S)NR^XR^Y、-C(=S)R^X及び -C(=O)R^Xで置換されており、

40

各 R^X 及び各 R^Y が独立して、-H、C₁ - C₄ アルキルまたは C₃ - C₈ シクロアルキルであり、R^X または R^Y によって表される前記 C₁ - C₄ アルキルまたは C₃ - C₈ シクロアルキルが任意に、ハロ、ヒドロキシル、C₃ - C₆ シクロアルキル及びフェニル(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択した 1 つ以上の基で任意に置換されている)から選択した 1 つ以上の置換基で置換されており、

R^Z が、-H、C₁ - C₄ アルキルまたは C₃ - C₈ シクロアルキルであり、R^Z によって表される前記 C₁ - C₄ アルキルまたは C₃ - C₈ シクロアルキル基が任意に、ハロ、ヒドロキシル、C₃ - C₆ シクロアルキル及びフェニル(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択した 1 つ以上の基で任意に置換されている)から選択した

50

1つ以上の置換基で置換されており、

i が、0、1または2である、態様1~28のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

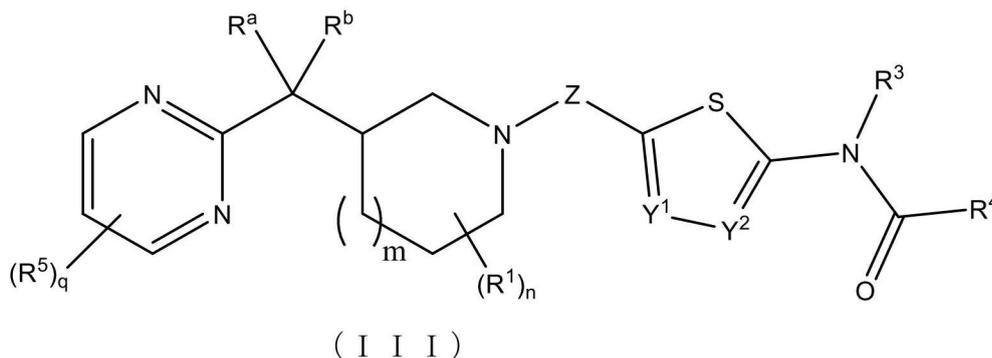
[態様30] 式中、 A_r が任意に、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^z$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-C(=O)NR^xR^y$ 、 $-C(=S)NR^xR^y$ 、 $-O(C=O)NR^xR^y$ 、 $-O(C=S)NR^xR^y$ 、 $-C(=O)OR^x$ 、 $-NR^xC(=O)R^y$ フェニル、 $-C(=O)R^x$ 及び任意に置換された単環式ヘテロアリールから選択した1つ以上の基で置換されている、態様1~29のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様31] 式中、 A_r が任意に、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ハロ、 $-OR^z$ 、 $-C(=O)R^x$ 、ならびに $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル及びハロで任意に置換された単環式ヘテロアリールから選択した1つ以上の基で置換されている、態様1~30のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様32] 式中、 A_r が任意に、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、ハロメチル、シクロペンチル、シクロブチル、ハロ、 $-OR^z$ 、 $-C(=O)R^x$ 、ならびにS及びNから選択した1つまたは2つのヘテロ原子を含むとともに、 $C_1 - C_4$ アルキルで任意に置換された5または6員の単環式ヘテロアリールから選択した1つ以上の基で置換されており、 R^x が、 $-H$ または $C_1 - C_4$ アルキルであり、 R^z が、任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキルである、態様1~31のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様33] 式中、 A_r が任意に、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、シクロペンチル、シクロブチル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 及びチアゾリルから選択した1つ以上の基で置換されている、態様1~23のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様34] 下記の構造式によって表される、態様1に記載の化合物、
【化224-27】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Y^1 及び Y^2 がそれぞれ、 CR^c またはNであり、 Y^1 または Y^2 のうちの少なくとも1つが、Nであり、

Z が、 CR^2R^2 、 $C(=O)$ 、 $(CR^2R^2)_2$ 、 $CH_2C(=O)$ または $C(=O)CH_2$ であり、

R^a 、 R^b 及び R^c がそれぞれ独立して、 $-H$ 、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルもしくは $C_1 - C_4$ アルコキシであるか、または R^a 及び R^b が、その介在する炭素原子と一体となって、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し、

m が、0または1であり、

n が、0または1~7の整数であり、

n が0以外のときには、 R^1 がそれぞれ独立して、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ ハロアルコキシであり、

R^2 がそれぞれ独立して、 $-H$ 、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、

$C_3 - C_{10}$ シクロアルキルまたは $C_3 - C_{10}$ ハロシクロアルキルであるか、

あるいは、2つの R^2 が、それらと結合している炭素原子と一体となって、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルを形成し、

R^3 が、 $-H$ または $C_1 - C_4$ アルキルであり、

R^4 が、 $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであるか、

あるいは、 R^3 及び R^4 が、その介在する原子と一体となって、任意に置換された5～7員のヘテロシクリルを形成し、

R^5 がそれぞれ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)R^X$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、 $-C(=O)R^X$ 、フェニル及び単環式ヘテロアリールから選択されており、

R^5 が、 $C_1 - C_4$ アルキル基であるときには、前記 $C_1 - C_4$ アルキル基が任意にかつ独立して、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^X$ 、 $-O(C=S)R^X$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 及び $-C(=O)R^Y$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル($-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)、単環式ヘテロアリール($-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)、ならびにフェニル($-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)で置換されており、

R^5 が、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニルまたは単環式ヘテロアリールであるときには、前記シクロアルキル、フェニルまたは単環式ヘテロアリールが任意にかつ独立して、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^X$ 、 $-O(C=S)R^Y$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 及び $-C(=O)R^X$ で置換されており、

各 R^X 及び各 R^Y が独立して、 $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、 R^X または R^Y によって表される前記 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルが任意に、ハロ、ヒドロキシル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル及びフェニル($-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)から選択した1つ以上の置換基で置換されており、

R^Z が、 $-H$ 、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、 R^Z によって表される前記 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキル基が任意に、ハロ、ヒドロキシル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル及びフェニル($-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択した1つ以上の基で任意に置換されている)から選択した1つ以上の置換基で置換されており、

i が、0、1または2であり、

q が、0、1、2または3である、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様 3 5] 下記の構造式によって表される、態様 3 4 に記載の化合物、

10

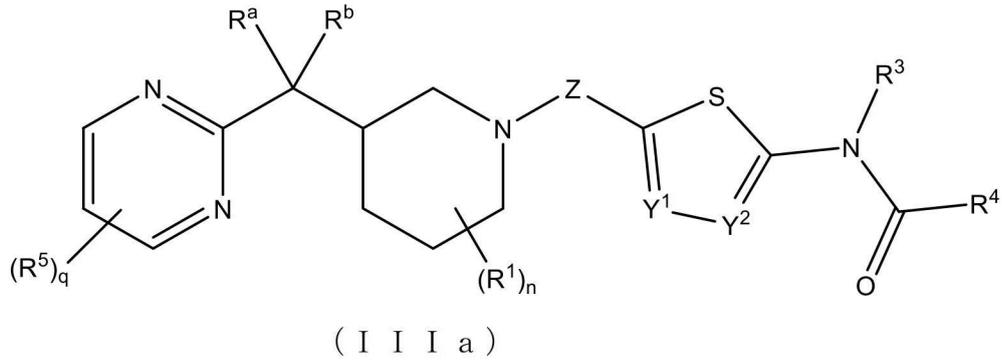
20

30

40

50

【化 2 2 4 - 2 8】

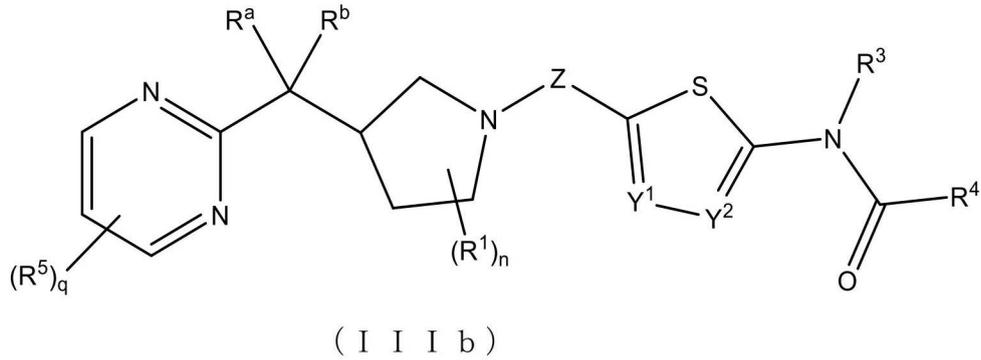


10

またはその薬学的に許容される塩。

[態様 3 6] 下記の構造式によって表される、態様 3 5 に記載の化合物、

【化 2 2 4 - 2 9】



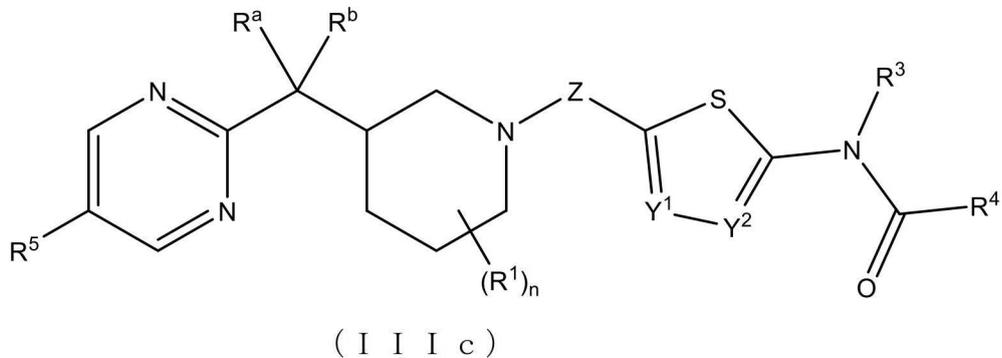
20

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、q が、0、1、2 または 3 である、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

[態様 3 7] 下記の構造式によって表される、態様 3 4 に記載の化合物、

【化 2 2 4 - 3 0】



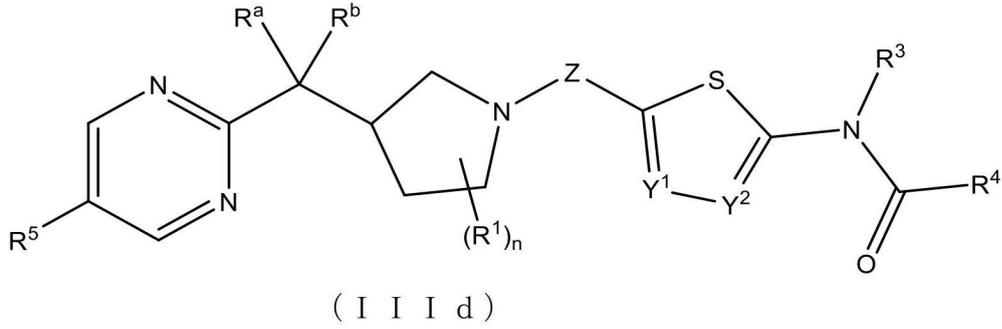
40

またはその薬学的に許容される塩。

[態様 3 8] 下記の構造式によって表される、態様 3 4 に記載の化合物、

50

【化 2 2 4 - 3 1】

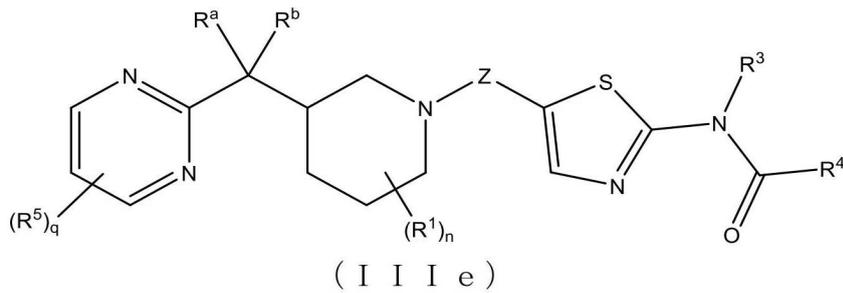


10

またはその薬学的に許容される塩。

[態様 3 9] 下記の式によって表される、態様 3 4 に記載の化合物、

【化 2 2 4 - 3 2】

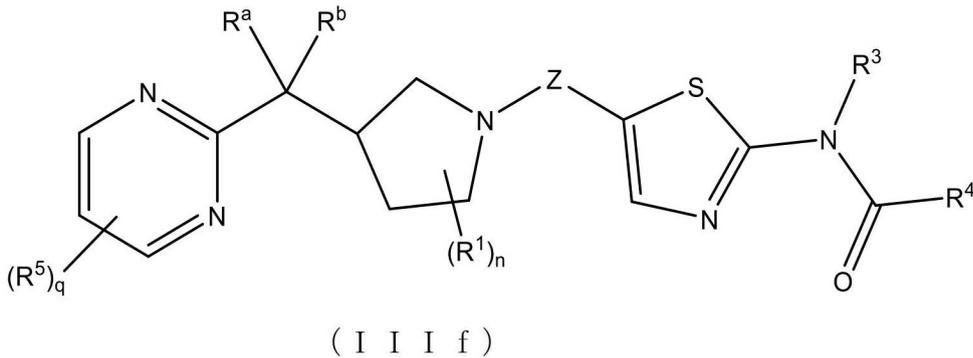


20

またはその薬学的に許容される塩。

[態様 4 0] 下記の式によって表される、態様 3 4 に記載の化合物、

【化 2 2 4 - 3 3】



30

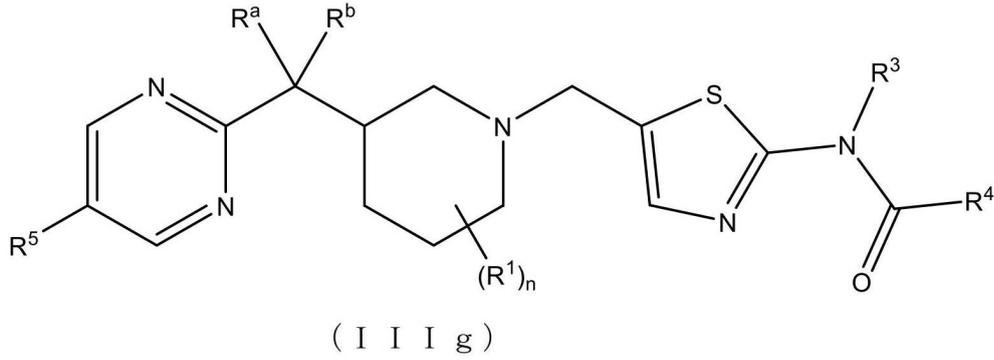
またはその薬学的に許容される塩であって、式中、q が、0、1、2 または 3 である、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

[態様 4 1] 下記の構造式によって表される、態様 3 4 に記載の化合物、

50

【化 2 2 4 - 3 4】

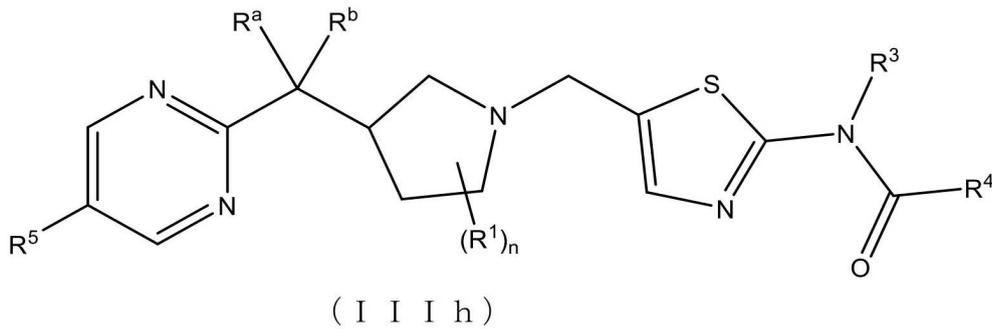


10

またはその薬学的に許容される塩。

[態様 4 2] 下記の構造式によって表される、態様 3 4 に記載の化合物、

【化 2 2 4 - 3 5】

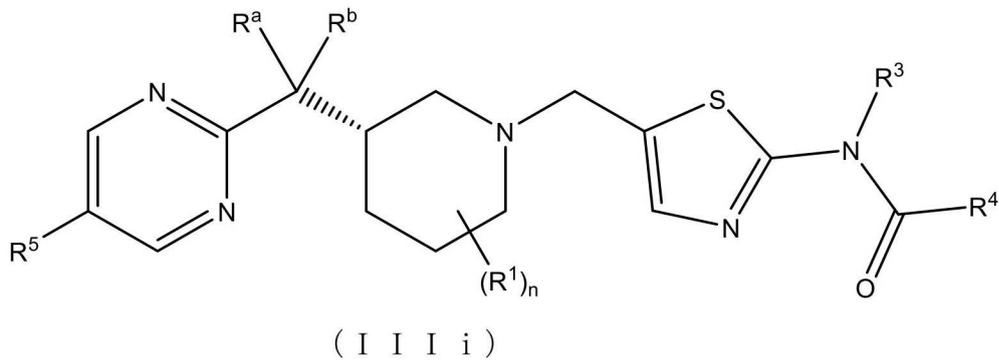


20

またはその薬学的に許容される塩。

[態様 4 3] 下記の構造式によって表される、態様 3 4 に記載の化合物、

【化 2 2 4 - 3 6】



30

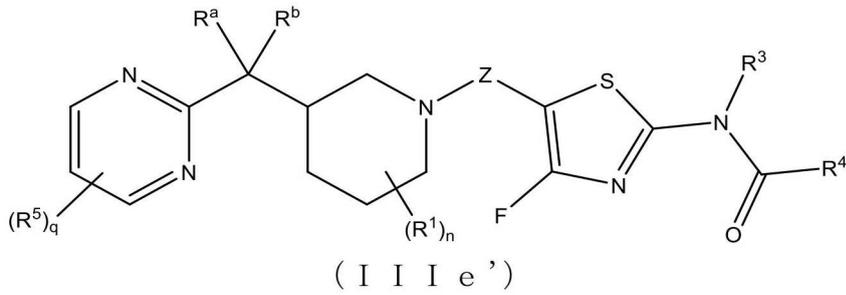
またはその薬学的に許容される塩。

[態様 4 4] 下記の式によって表される、態様 3 4 に記載の化合物、

40

50

【化 2 2 4 - 3 7】

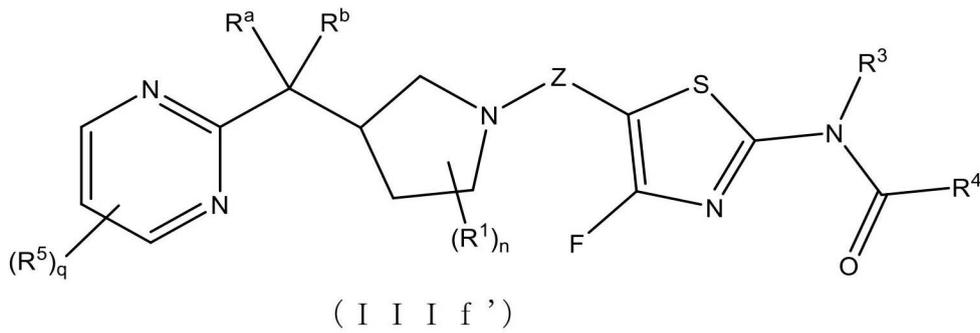


10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、 q が、0、1、2または3である、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様 4 5] 下記の式によって表される、態様 3 4 に記載の化合物、

【化 2 2 4 - 3 8】

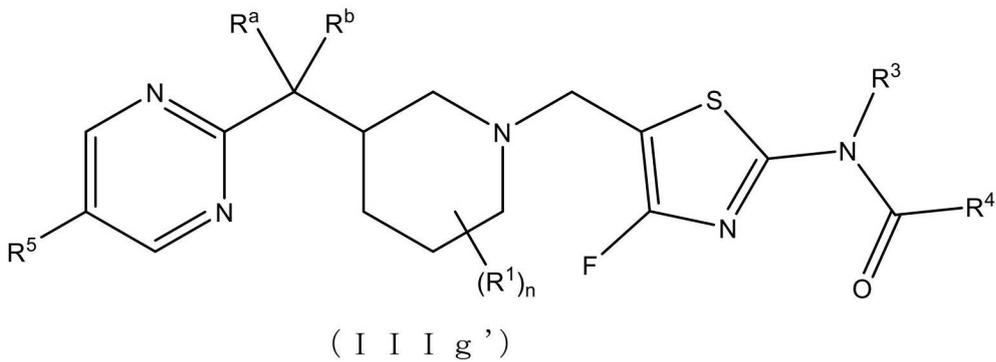


20

またはその薬学的に許容される塩。

[態様 4 6] 下記の構造式によって表される、態様 3 4 に記載の化合物、

【化 2 2 4 - 3 9】



30

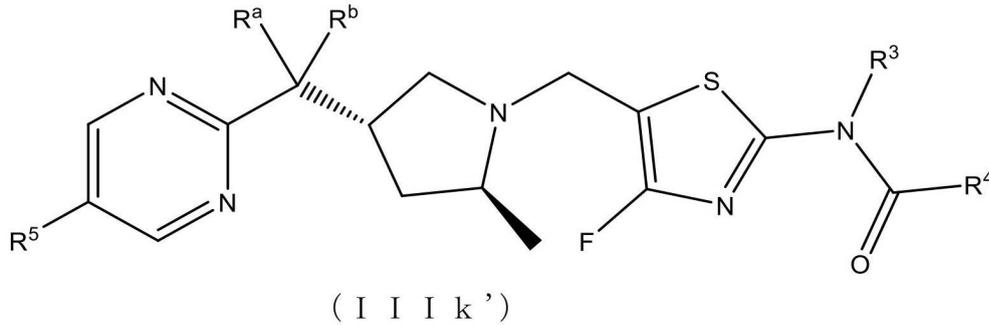
またはその薬学的に許容される塩。

[態様 4 7] 下記の構造式によって表される、態様 3 4 に記載の化合物、

40

50

【化 2 2 4 - 4 3】



10

またはその薬学的に許容される塩。

[態様 5 1] 式中、 R^3 が、 $-H$ である、態様 1 ~ 5 0 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様 5 2] 式中、 R^4 が、 $-CH_3$ である、態様 1 ~ 5 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様 5 3] 式中、 R^5 が、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^z$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-C(=O)NR^xR^y$ 、 $-C(=S)NR^xR^y$ 、 $-O(C=O)NR^xR^y$ 、 $-O(C=S)NR^xR^y$ 、 $-C(=O)OR^x$ 、 $-NR^xC(=O)R^y$ フェニル、 $-C(=O)R^x$ 及び任意に置換された単環式ヘテロアリールから選択されている、態様 1 ~ 5 2 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

[態様 5 4] 式中、 R^5 が、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ハロ、 $-OR^z$ 、 $-C(=O)R^x$ 、ならびに $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル及びハロで任意に置換された単環式ヘテロアリールから選択されている、態様 1 ~ 5 3 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様 5 5] 式中、 R^5 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、ハロメチル、シクロペンチル、シクロブチル、ハロ、 $-OR^z$ 、 $-C(=O)R^x$ 、ならびに S 及び N から選択した 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含むとともに、 $C_1 - C_4$ アルキルで任意に置換された 5 または 6 員の単環式ヘテロアリールから選択されており、 R^x が、 $-H$ または $C_1 - C_4$ アルキルであり、 R^z が、任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキルである、態様 1 ~ 5 4 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

[態様 5 6] 式中、 R^5 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、シクロペンチル、シクロブチル、 $-F$ 、 $-Br$ 、 Cl 、 $-OCH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 及びチアゾリルから選択されている、態様 1 ~ 5 5 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様 5 7] 式中、 R^5 が、 $-F$ 、 $-Br$ 及び Cl から選択されている、態様 1 ~ 5 6 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様 5 8] 式中、 R^a 及び R^b のうちの 1 つが、 $-H$ であり、もう一方が、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 及び $-OCH_3$ から選択されている、態様 1 ~ 5 7 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

[態様 5 9] 式中、 n が、0 または 1 である、態様 1 ~ 5 8 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様 6 0] 式中、 n が 0 である、態様 1 ~ 5 9 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[態様 6 1] 態様 1 ~ 6 0 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む医薬組成物。

[態様 6 2] 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である対象の治療方法であって、態様 1 ~ 6 0 のいずれかに記載の化合物を有効量、または態様 6 1 に記載の医薬組成物を有効量、前記対象に投与することを含む、

50

前記方法。

[態様 6 3] 前記疾患または状態が、急性虚血性脳卒中 (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、大脳皮質基底核変性症 (C B P)、闘拳家認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、てんかん、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、17番染色体に連鎖する前頭側頭型認知症パーキンソニズム (F T D P - 1 7)、ゲルストマン - ストロイスラー - シャインカー病、グアドループ型パーキンソニズム、ハラールフォルデン - シュパッツ病 (脳の鉄沈着を伴う神経変性疾患 (1 型))、虚血性脳卒中、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、ニーマンピック病 (C 型)、淡蒼球黒質変性症、グアムのパーキンソニズム認知症複合、ピック病 (P i D)、脳炎後のパーキンソン病 (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) を含む)、致死性家族性不眠症、クーラー病、進行性核上麻痺、進行性核上麻痺 (P S P)、スティール - リチャードソン - オルスゼフスキー症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維型老年認知症、ハンチントン病及びパーキンソン病から選択される、態様 6 2 に記載の方法。

10

[態様 6 4] 前記疾患または状態が、急性虚血性脳卒中 (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、虚血性脳卒中、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、態様 6 2 及び 6 3 のいずれかに記載の方法。

20

[態様 6 5] 前記疾患または状態が、アルツハイマー病である、態様 6 2 ~ 6 4 のいずれかに記載の方法。

[態様 6 6] O - G l c N A c a s e を阻害する必要がある対象の O - G l c N A c a s e の阻害方法であって、態様 1 ~ 6 0 のいずれかに記載の化合物を有効量、または態様 6 1 に記載の医薬組成物を有効量、前記対象に投与することを含む、前記方法。

[態様 6 7] 脳内のタウの過剰リン酸化によって特徴付けられる疾患または状態の治療方法であって、態様 1 ~ 6 0 のいずれかに記載の化合物を有効量、または態様 6 1 に記載の医薬組成物を有効量、対象に投与することを含む、前記方法。

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/642,932

(32)優先日 平成30年3月14日(2018.3.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(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

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 特表2020-503298(JP, A)

特表2020-503300(JP, A)

特表2020-509004(JP, A)

特表2016-517411(JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)