

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-514386
(P2025-514386A)

(43)公表日 令和7年5月2日(2025.5.2)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 6 A	4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/437(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 8 A	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	C 0 7 D	471/04	C S P	
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 K	31/437		
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全196頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-563863(P2024-563863)	(71)出願人	524395550		
(86)(22)出願日	令和5年4月26日(2023.4.26)		ムルジャ セラピューティクス, インク.		
(85)翻訳文提出日	令和6年12月25日(2024.12.25)		アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォル		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/066259		ニア州 エンシニータス サウス・ランチ		
(87)国際公開番号	WO2023/212612		ヨ・サンタ・フェ・ロード 1 6 2 スイ		
(87)国際公開日	令和5年11月2日(2023.11.2)		ート イー 7 0		
(31)優先権主張番号	63/335,687	(74)代理人	110003797		
(32)優先日	令和4年4月27日(2022.4.27)		弁理士法人清原国際特許事務所		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	チェン, シャンビン (シヨーン)		
(31)優先権主張番号	63/403,661		アメリカ合衆国 9 2 0 2 4 カリフォル		
(32)優先日	令和4年9月2日(2022.9.2)		ニア州 エンシニータス サウス・ランチ		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ヨ・サンタ・フェ・ロード 1 6 2 スイ		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ	F ターム (参考)	4C086 AA01 AA02 AA03 CB05		
	最終頁に続く		MA01 MA04 MA17 MA		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 特定の化学物質、組成物、および方法

(57)【要約】

c－K I Tキナーゼの阻害薬、この阻害性化合物を含む医薬組成物、ならびに、癌、炎症性、アレルギー性、または自己免疫性の疾患、および異常なc－K I T経路シグナル伝達を特徴とする他の障害の処置のためのc－K I Tキナーゼ阻害性化合物の使用方法が本明細書に提供される。

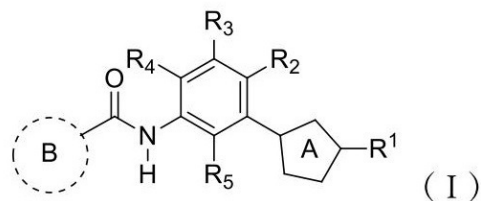
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であって、
式中、

環 A は、任意選択的に置換された 5 員窒素含有ヘテロアリールであり、

環 B は、任意選択的に置換された 9 員または 10 員二環式窒素含有ヘテロアリールであり、

R¹ は、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたカルボシクリル、任意選択的に置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアラルキルであり、

20

R² は、水素、ハロ、シアノ、または任意選択的に置換された C₁ - C₆ アルキルであり、

R³ は、ハロであり、

R⁴ は、任意選択的に置換された C₁ - C₆ アルキルであり、

R⁵ は、水素、ハロ、シアノ、または任意選択的に置換された C₁ - C₆ アルキルである、

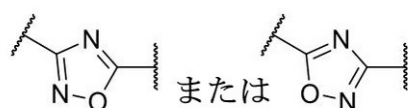
化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

環 A が、

30

【化 2】



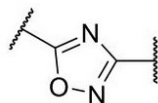
である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

環 A が、

【化 3】

40



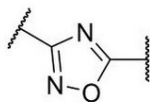
である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

環 A が、

50

【化 4】



である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

環 A が、

【化 5】



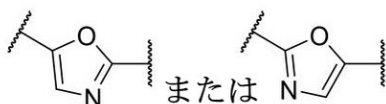
10

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

環 A が、

【化 6】



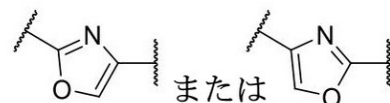
20

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

環 A が、

【化 7】



30

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

環 B が、任意選択的に置換された 9 員二環式窒素含有ヘテロアリアルである、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

環 B が、任意選択的に置換された 10 員二環式窒素含有ヘテロアリアルである、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

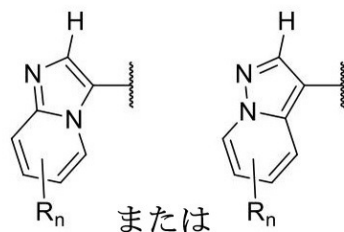
40

【請求項 10】

環 B が、

50

【化 8】



であり、

式中、 n は、 $0 \sim 4$ であり、各 R は、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アジド、アミノ、ニトロ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$ 、任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルコキシ、任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、任意選択的に置換された $\text{C}2-\text{C}6$ アルキニル、任意選択的に置換されたカルボシクリル、任意選択的に置換された $\text{C}2-\text{C}6$ アルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{12})-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、および $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ からなる群から独立して選択され、

各 R^{10} が、任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、任意選択的に置換された $\text{C}3-\text{C}8$ カルボシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

各 R^{11} が、水素、任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、任意選択的に置換された $\text{C}3-\text{C}8$ カルボシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

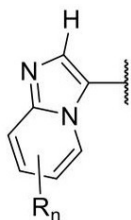
R^{12} が、 H または任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルキルである、

請求項 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 11】

環 B が、

【化 9】



であり、式中、 n は、 $0 \sim 4$ であり、各 R は、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アジド、アミノ、ニトロ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$ 、任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルコキシ、任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルキニル、任意選択的に置換されたカルボシクリル、任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{12})-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、および $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ からなる群から独立して選択され、

各 R^{10} が、任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルキル、任意選択的に置換された C 3 - C 8 カルボシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

各 R^{11} が、水素、任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルキル、任意選択的に置換された C 3 - C 8 カルボシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R^{12} が、H または任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルキルである、

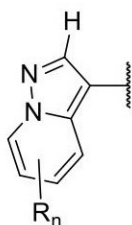
請求項 10 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

10

【請求項 12】

環 B が、

【化 10】



20

であり、式中、n は、0 ~ 4 であり、各 R は、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アジド、アミノ、ニトロ、 $-CO_2H$ 、 $-S(O)-R^{10}$ 、 $-S-R^{10}$ 、 $-S(O)_2-R^{10}$ 、任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルコキシ、任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルキル、任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルキニル、任意選択的に置換されたカルボシクリル、任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-CO-R^{10}$ 、 $-CO_2-R^{10}$ 、 $-CON(R^{11})_2$ 、 $-NR^{11}CO-R^{10}$ 、 $-NR^{11}CO_2-R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^{11})_2$ 、 $-C(=NR^{12})-N(R^{11})_2$ 、 $-NR^{11}CO-R^{10}$ 、 $-NR^{11}CO_2-R^{10}$ 、 $-NR^{11}CO-N(R^{10})_2$ 、および $-NR^{11}SO_2-N(R^{10})_2$ からなる群から独立して選択され、

30

各 R^{10} が、任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルキル、任意選択的に置換された C 3 - C 8 カルボシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

各 R^{11} が、水素、任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルキル、任意選択的に置換された C 3 - C 8 カルボシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、および任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R^{12} が、H または任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルキルである、

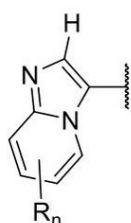
請求項 10 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項 13】

環 B が、

【化 11】



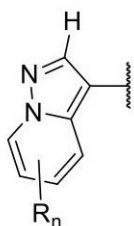
50

であり、式中、 n は0である、請求項10に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項14】

環Bが、

【化12】



10

であり、式中、 n は0である、請求項10に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項15】

R が、水素、ハロ、シアノ、 $-CONH_2$ 、またはヘテロシクリルである、請求項11または12に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項16】

R が、水素またはハロである、請求項11または12に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

20

【請求項17】

n が、1または2であり、各 R が、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、 $-CO_2H$ 、任意選択的に置換されたC1-C6アルコキシ、任意選択的に置換されたC1-C6アルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、または $-CON(R^{11})_2$ からなる群から独立して選択される、請求項11または12に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項18】

n が、1であり、 R が、任意選択的に置換されたヘテロシクリルである、請求項11または12に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項19】

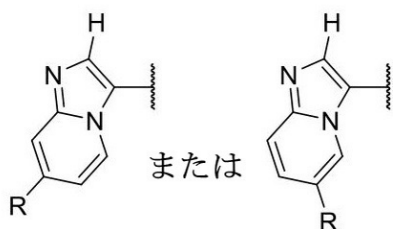
前記任意選択的に置換されたヘテロシクリルが、任意選択的に置換されたモルホリニルまたはピペラジニルである、請求項18に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

30

【請求項20】

R 基が、以下に示す位置異性体

【化13】



40

をもたらすように配置される、請求項18または19のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項21】

R^1 が、任意選択的に置換されたカルボシクリルである、請求項1～20のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項22】

50

前記任意選択的に置換されたカルボシクリルが、3員または4員の任意選択的に置換されたカルボシクリルである、請求項21に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項23】

R^1 が、任意選択的に置換されたヘテロシクリルである、請求項1～20のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項24】

R^1 が、任意選択的に置換されたアゼチジンまたは任意選択的に置換されたオキセタンである、請求項23に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項25】

R^1 が、任意選択的に置換されたピペラジンまたは任意選択的に置換されたモルホリンである、請求項23に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項26】

R^1 が、任意選択的に置換されたピロリジンである、請求項23に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項27】

前記任意選択的に置換されたアゼチジンが、任意選択的に置換されたアルキル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は、1または2である）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （式中、 t は、1または2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は、1または2である）、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は、1または2である）から選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換され、各 R^a は独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アラールキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）であるか、または任意選択的に、 $-N(R^a)_2$ 基において、 R^a 基の両方は、結合して窒素含有ヘテロシクリルを形成し得、各 R^b は独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、 R^a 、 R^b 、または R^c 置換基のそれぞれは、別段の指示がない限り、非置換である、請求項24に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項28】

前記任意選択的に置換されたアゼチジンが、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換され、各 R^a は独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、

10

20

30

40

50

シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）であるか、または任意選択的に、 $-N(R^a)_2$ 基において、 R^a 基の両方は、結合して窒素含有ヘテロシクリルを形成し得、各 R^b は独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、 R^a または R^b 置換基のそれぞれは、別段の指示がない限り、非置換である、請求項 24 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

10

【請求項 29】

前記任意選択的に置換されたアゼチジンが、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換され、各 R^a は独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、またはシクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）である、請求項 24 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

20

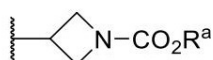
【請求項 30】

任意選択的な置換基が、ヘテロシクリル基の窒素に結合される、請求項 23 ～ 29 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 31】

R^1 が、

【化 14】



30

である、請求項 27、28、29、または 30 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 32】

R^1 が、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアラルキルである、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 33】

前記任意選択的に置換されたカルボシクリルが、少なくともハロゲンで置換される、請求項 21 または 22 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項 34】

R^2 が、水素またはハロである、請求項 1 ～ 33 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 35】

R^2 が、水素である、請求項 1 ～ 33 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 36】

R^3 が、フルオロである、請求項 1 ～ 35 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬

50

学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 37】

R^4 が、任意選択的に置換された C_{1-C2} アルキルである、請求項 1～36 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 38】

R^4 が、任意選択的に置換された C_1 アルキルである、請求項 1～36 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 39】

R^4 が、 CH_3 である、請求項 1～36 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

10

【請求項 40】

R^5 が、水素またはハロゲンである、請求項 1～39 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 41】

R^5 が、水素である、請求項 1～39 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 42】

R^5 が、フルオロである、請求項 1～39 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 43】

R^2 が水素であり、 R^3 がフルオロであり、 R^4 が CH_3 であり、 R^5 がフルオロである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

20

【請求項 44】

R^2 が水素であり、 R^3 がフルオロであり、 R^4 が CH_3 であり、 R^5 がフルオロである、請求項 4、10、11、13、20、24、または 31 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 45】

R^2 が水素であり、 R^3 がフルオロであり、 R^4 が CH_3 であり、 R^5 がフルオロである、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 46】

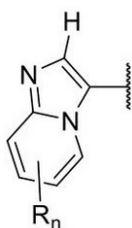
R^1 が、 $-C(O)OR^a$ で置換されたアゼチジンであり、 R^a は、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）である、請求項 45 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

30

【請求項 47】

環 B が、

【化 15】



40

であり、式中、 n は 0 である、請求項 45 または 46 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 48】

$N-(5-(5-(3,3\text{-ジフルオロシクロブチル})-1,2,4\text{-オキサジアゾール-3-イル})-3\text{-フルオロ-2-メチルフェニル})$ イミダゾ [1,2- a] ピリジン-3-カルボキサミド、

50

- N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 N - (5 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 N - (5 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - モルホリノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 6 - モルホリノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (6 - モルホリノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 N - (5 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 7 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (5 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - (3 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 N - (5 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 7 - モルホリノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 7 - モルホリノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (7 - モルホリノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - (7 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (7 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 7 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (5 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチル

フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(6-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-(ピペラジン-1-
 イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 エチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-
 カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(7-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(5-(5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a]
 ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(ピペラジン-1-
 イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(6-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル)-1, 2,
 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(7-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-(ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル)-1, 2, 4-オキサ
 ジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 シクロプロピル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)
 アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(5-(1-(メチルカルバモイル) アゼチジン-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-
 a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(5-(5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-
 イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(4-メチルピ
 ペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(3-(7-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキ

10

20

30

40

50

サミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 -
 イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - (6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1,
 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1,
 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カル
 ボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アゼ
 チジン - 1 - カルボキシレート、
 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (5 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシ
 クロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチル
 フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R
 , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)
 - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - (3 - (6 - カルバモイルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カ
 ルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール
 - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 2 - アミノエチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン
 - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 -
 イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 2 - メトキシエチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジ
 ン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5
 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - (7 - カルバモイルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カ
 ルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール
 - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 イソプロピル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3
 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル
) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 N - (5 - (5 - (1 - (エチルカルバモイル) アゼチジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 -
 オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2
 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - (1 - (イソプロピルカルバモイル) アゼチジン - 3 -
 イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1,
 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - (1 - ((2 - ヒドロキシエチル) カルバモイル) アゼ
 チジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル
) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (5 - (5 - (1 - (シクロプロピルカルバモイル) アゼチジン - 3 - イル) - 1,
 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ
 [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - (1 - ((2 - メトキシエチル) カルバモイル) アゼチ
 ジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)
 イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (5 - (5 - (1 - ((2 - アミノエチル) カルバモイル) アゼチジン - 3 - イル)
 - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イ
 ミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (5 - (1 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ア
 ゼチジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ
 [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (5 - (1 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (5 - (1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

メチル 3 - (3 - (3 - (6 - シアノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (6 - イソプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (3 - (3 - (6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (7 - イソプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (3 - (3 - (7 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 4 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 4 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 4 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - イソプロピルピペラジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 4 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 4 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - イソプロピルピペラジン - 1 - カルボキシレート、

N - (5 - (5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (5 - (5 - (4 - カルバモイルピペラジン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン -

10

20

30

40

50

3-カルボキサミド、

N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(5-(ピペラジン-1-イル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(5-モルホリノ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

6-フルオロ-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

6-クロロ-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

6-シアノ-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N3-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3,6-ジカルボキサミド、

N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

6-シクロプロピル-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

7-フルオロ-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

7-クロロ-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

7-シアノ-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N3-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3,7-ジカルボキサミド、

N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-イソプロピルイ

10

20

30

40

50

ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 7-シクロプロピル-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(6-フルオロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(6-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(6-シアノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(6-カルバモイルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(6-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(6-イソプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(6-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(5-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-

カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (5 - イソプロピルピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (5 - フルオロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - (5 - クロロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - (5 - シアノピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - (5 - カルバモイルピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (5 - (トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (5 - モルホリノピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (5 - (ピペラジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (6 - モルホリノピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 N - (5 - (3 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (3 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 イソプロピル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 シクロプロピル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

10

20

30

40

50

イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-(7-シアノイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキ
 サミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-(7-カルバモイルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カル
 ボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール
 -3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-(トリフルオロメチル)イ
 ミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサ
 ジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-モルホリノイミダゾ[1,
 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-
 3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-(ピペラジン-1-イル)
 イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキ
 サジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-(4-メチルピペラジン-
 1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2,
 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(3-モルホリノ-1, 2, 4-オキサジアゾー
 ル-5-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(3-(ピペラジン-1-イル)-1, 2, 4-
 オキサジアゾール-5-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボ
 キサミド、
 メチル 4-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カル
 ボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ピペ
 ラジン-1-カルボキシレート、
 メチル 4-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カル
 ボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2
 -メチルピペラジン-1-カルボキシレート、
 メチル 4-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カル
 ボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2
 -イソプロピルピペラジン-1-カルボキシレート、
 メチル 4-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カル
 ボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3
 -メチルピペラジン-1-カルボキシレート、
 メチル 4-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カル
 ボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3
 -イソプロピルピペラジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カル
 ボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)アゼ
 チジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(4-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カル
 ボキサミド)-4-メチルフェニル)オキサゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボ
 キシレート、
 メチル 3-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カル
 ボキサミド)-4-メチルフェニル)オキサゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボ
 キシレート、
 メチル 3-(2-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カル
 ボキサミド)-4-メチルフェニル)オキサゾール-4-イル)アゼチジン-1-カルボ

キシレート、

メチル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル (R) - 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、

N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 S, 2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 7 - モルホリノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

メチル 3 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) オキサゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル (R) - 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、

メチル (R) - 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、

メチル (S) - 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、

メチル (S) - 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、

N - (3 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2, 5 - ジフルオロ - 6 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2, 5 - ジフルオロ - 6 - メチルフェニル) - 7 - モルホリノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2, 5 - ジフルオロ - 6 - メチルフェニル) - 7 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 6 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (5 - ((1 S, 2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 6 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 6 - メチルフェニル) - 7 - モルホリノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (5 - ((1 S, 2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 6 - メチルフェニル) - 7 - モルホリノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (5 - ((1 S, 2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル

10

20

30

40

50

) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 6 - メチルフェニル) - 7 - メチルイ
 ミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (5 - ((1 S, 2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル
) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 6 - メチルフェニル) - 7 - メトキシ
 イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 - (7 - メチルイミダゾ [1
 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール
 - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (7 - メトキシイミダゾ [1, 2 - a]
 ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾー
 ル - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 - (7 - モルホリノイミダゾ
 [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾ
 ール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 - (7 - (ピペラジン - 1 -
 イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4
 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 - (7 - (4 - メチルピペラ
 ジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) -
 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 - (6 - メチルイミダゾ [1
 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール
 - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (6 - メトキシイミダゾ [1, 2 - a]
 ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾ
 ール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 - (6 - モルホリノイミダゾ
 [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾ
 ール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 - (6 - (ピペラジン - 1 -
 イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4
 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 - (6 - (4 - メチルピペラ
 ジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) -
 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 N - (3 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール
 - 3 - イル) - 2, 5 - ジフルオロ - 6 - メチルフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリ
 ジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル
) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 6 - メチルフェニル) ピラゾロ [1,
 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 - (ピラゾロ [1, 5 - a]
 ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル
) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 N - (3 - (3 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール
 - 5 - イル) - 2, 5 - ジフルオロ - 6 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリ
 ジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル
) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 6 - メチルフェニル) イミダゾ [1,
 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

メチル 3- (5- (2, 5-ジフルオロ-3- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (5- (2, 5-ジフルオロ-4-メチル-3- (7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (5- (2, 5-ジフルオロ-3- (7-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (5- (2, 5-ジフルオロ-4-メチル-3- (7-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、および

メチル 3- (5- (2, 5-ジフルオロ-4-メチル-3- (7- (ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート

からなる群から選択される、化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 49】

請求項 1～48 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 50】

請求項 1～48 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な担体とを混合する工程を含む、医薬組成物を調製する方法。

【請求項 51】

ヒトまたは動物の身体の処置方法において使用するための、請求項 1～48 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 52】

癌、炎症性、アレルギー性、または自己免疫性の疾患の処置方法において使用するための、請求項 1～48 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 53】

癌、炎症性、アレルギー性、または自己免疫性の疾患の処置のための薬剤の製造における、請求項 1～48 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 54】

c-KIT 媒介性疾患の処置方法において使用するための、請求項 1～48 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 55】

c-KIT 媒介性疾患の処置のための薬剤の製造における、請求項 1～48 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 56】

癌、炎症性、アレルギー性、または自己免疫性の疾患の処置を必要とする患者の癌、炎症性、アレルギー性、または自己免疫性の疾患を処置する方法であって、請求項 1～48 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を前記患者に投与する工程を含む、方法。

【請求項 57】

癌、炎症性、アレルギー性、または自己免疫性の疾患の処置を必要とする患者の癌、炎症性、アレルギー性、または自己免疫性の疾患を処置する方法であって、請求項 1～48 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を前記患者に投与する工程を含む、方法。

10

20

30

40

50

【請求項 58】

前記疾患が、肥満細胞症、喘息、慢性蕁麻疹、関節リウマチ、乾癬、アトピー性皮膚炎、神経線維腫症、多発性硬化症、および特発性肺線維症からなる群から選択される、請求項 56 もしくは 57 に記載の方法、または請求項 52 ～ 55 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 59】

c-KIT 媒介性疾患の処置を必要とする患者の c-KIT 媒介性疾患を処置する方法であって、請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を前記患者に投与する工程を含む、方法。

【請求項 60】

c-KIT 媒介性疾患の処置を必要とする患者の c-KIT 媒介性疾患を処置する方法であって、請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を前記患者に投与する工程を含む、方法。

【請求項 61】

c-KIT キナーゼ酵素を阻害する方法であって、前記 c-KIT キナーゼ酵素を請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載の化合物と接触させる工程を含み、c-KIT キナーゼは、*in vitro* 環境で接触させられる、方法。

【請求項 62】

c-KIT キナーゼ酵素を阻害する方法であって、前記 c-KIT キナーゼ酵素を請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載の化合物と接触させる工程を含み、c-KIT キナーゼは、*in vivo* 環境で接触させられる、方法。

【請求項 63】

癌を処置する方法において使用するための、請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 64】

癌の処置のための薬剤の製造における、請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 65】

癌の処置を必要とする患者の癌を処置する方法であって、請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を前記患者に投与する工程を含む、方法。

【請求項 66】

癌の処置を必要とする患者の癌を処置する方法であって、請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を前記患者に投与する工程を含む、方法。

【請求項 67】

前記癌が、白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、リンパ腫、胚細胞性腫瘍、造血器癌 (*hematopoietic cancer*)、消化管間質腫瘍、ぶどう膜黒色腫、大腸癌、乳癌、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、婦人科腫瘍 (*gynecological tumor*)、悪性中皮腫、乳頭状腎細胞癌、乳頭状腎癌 (*papillary renal carcinoma*)、肥満細胞症、マスト細胞白血病、胸腺癌、大腸癌、小細胞肺癌、および神経芽細胞腫からなる群から選択される、請求項 63 もしくは 64 に記載の使用または請求項 65 もしくは 66 に記載の方法。

【請求項 68】

前記癌が、消化管間質腫瘍である、請求項 67 に記載の使用または方法。

【請求項 69】

前記癌が、急性骨髄性白血病である、請求項 67 に記載の使用または方法。

【請求項 70】

前記癌が、黒色腫である、請求項 67 に記載の使用または方法。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2022年9月2日出願の米国特許出願第63／403，661号、および2022年4月27日出願の米国特許出願第63／335，687号の利益を主張し、これらのそれぞれは、参照によってその全体が本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

受容体チロシンキナーゼc-KITは、細胞の増殖および分化に重要な複数のシグナル伝達経路に参与する。多くのタイプの腫瘍において、c-KITは、過剰発現されるか、または変異され、c-KITの阻害は、有効な処置様式となっている。したがって、c-KITキナーゼ活性を標的とする療法は、癌、炎症性、アレルギー性、および自己免疫性の疾患、ならびに異常なc-KIT経路シグナル伝達を特徴とする他の障害の処置における使用に望ましい。

10

【発明の概要】

【0003】

c-KITキナーゼの阻害薬、当該阻害性化合物を含む医薬組成物、および疾患の処置のための当該阻害性化合物の使用方法が本明細書に提供される。

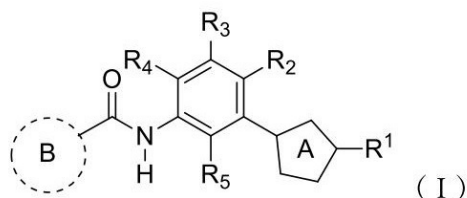
【0004】

20

一実施形態は、式(I)

【0005】

【化1】



30

の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であって、式中、

環Aは、任意選択的に置換された5員窒素含有ヘテロアリールであり、

環Bは、任意選択的に置換された9員または10員二環式窒素含有ヘテロアリールであり、

、

R¹は、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたカルボシクリル、任意選択的に置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアラキルであり、

40

R²は、水素、ハロ、シアノ、または任意選択的に置換されたC1-C6アルキルであり、

、

R³は、ハロであり、

R⁴は、任意選択的に置換されたC1-C6アルキルであり、

R⁵は、水素、ハロ、シアノ、または任意選択的に置換されたC1-C6アルキルである、

、

化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0006】

一実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

50

【0007】

一実施形態は、疾患または障害の処置を必要とする患者の疾患または障害を処置する方法を提供し、方法は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む。別の実施形態は、疾患または障害が、癌、炎症性、アレルギー性、または自己免疫性の疾患、および異常なc-KIT経路シグナル伝達を特徴とする他の障害である方法を提供する。

【0008】

参照による援用

本明細書で言及される全ての刊行物、特許、および特許出願は、本明細書で特定される特定の目的のために参照によって本明細書に援用される。

10

【発明を実施するための形態】

【0009】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「and」、「the」は、文脈から明らかにそうでない場合を除いて、複数の参照対象を含む。したがって、例えば、「薬剤（an agent）」への言及は、複数のそのような薬剤を含み、「細胞（the cell）」への言及は、1つ以上の細胞（または複数の細胞）および当業者に公知のその等価物への言及などを含む。範囲が、分子量などの物理的特性、または化学式などの化学的特性について本明細書で使用される場合、範囲およびその中の特定の実施形態のすべての組合せおよび部分的な組合せが含まれることが意図される。数または数値範囲に言及する場合、用語「約（about）」は、言及される数または数値範囲が、実験的変動性内（または統計的実験誤差内）の近似値であることを意味し、したがって、数または数値範囲は、場合によっては、記載される数または数値範囲の1%～15%の間で変動するであろう。用語「含む（comprising）」（および「含む（comprise）」または「含む（comprises）」または「有する（having）」または「含む（including）」などの関連する用語）は、他の特定の実施形態において、例えば、本明細書に記載される任意の組成物（composition of matter）、組成物（composition）、方法、またはプロセスなどの実施形態において、記載される特徴「からなる」または「から本質的になる」ことを除外することを意図しない。

20

【0010】

定義

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、特に明記しない限り、以下の用語は、以下に示される意味を有する。

30

【0011】

「アミノ」は、 $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0012】

「シアノ」は、 $-CN$ ラジカルを指す。

【0013】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ ラジカルを指す。

【0014】

「オキサ（Oxa）」は、 $-O-$ ラジカルを指す。

40

【0015】

「オキソ（Oxo）」は、 $=O$ ラジカルを指す。

【0016】

「チオキソ」は、 $=S$ ラジカルを指す。

【0017】

「イミノ」は、 $=N-H$ ラジカルを指す。

【0018】

「オキシモ」は、 $=N-OH$ ラジカルを指す。

【0019】

50

「ヒドラジノ」は、 $=N-NH_2$ ラジカルを指す。

【0020】

「アルキル」は、炭素および水素原子のみからなり、不飽和を含まず、1～15個の炭素原子を有する直鎖または分枝の鎖炭化水素鎖ラジカル（例えば、 C_1-C_{15} アルキル）を指す。特定の実施形態では、アルキルは、1～13個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_{13} アルキル）。特定の実施形態では、アルキルは、1～8個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_8 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは、1～5個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_5 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは、1～4個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_4 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは1～3個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_3 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは、1～2個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_2 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは1個の炭素原子を含む（例えば、 C_1 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは、5～15個の炭素原子を含む（例えば、 C_5-C_{15} アルキル）。他の実施形態では、アルキルは5～8個の炭素原子を含む（例えば、 C_5-C_8 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは、2～5個の炭素原子を含む（例えば、 C_2-C_5 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは、3～5個の炭素原子を含む（例えば、 C_3-C_5 アルキル）。他の実施形態では、アルキル基は、メチル、エチル、1-プロピル（*n*-プロピル）、1-メチルエチル（*i*s*o*-プロピル）、1-ブチル（*n*-ブチル）、1-メチルプロピル（*sec*-ブチル）、2-メチルプロピル（*i*s*o*-ブチル）、1, 1-ジメチルエチル（*ter*-ブチル）、1-ペンチル（*n*-ペンチル）から選択される。アルキルは、単結合によって残りの分子に結合する。本明細書において他に特に断りのない限り、アルキル基は、以下の置換基の1つ以上で任意選択的に置換され、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、*t*は、1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （式中、*t*は、1または2である）、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、*t*は、1または2である）、各 R^a は独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）であるか、または任意選択的に、 $-N(R^a)_2$ 基については、両方の R^a 基が結合して窒素含有ヘテロシクリルを形成し得る。特定の実施形態では、任意選択的に置換されたアルキルは、ハロアルキルである。他の実施形態では、任意選択的に置換されたアルキルは、フルオロアルキルである。他の実施形態では、任意選択的に置換されたアルキルは、 $-CF_3$ 基である。

【0021】

「アルコキシ」は、式 $-O-$ アルキルの酸素原子を介して結合したラジカルを指し、式中、アルキルは、上記に定義したアルキル鎖である。

【0022】

「アルケニル」は、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも1つの炭素-炭素二

重結合を含有し、2～12個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す。特定の実施形態では、アルケニルは、2～8個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルケニルは、2～4個の炭素原子を含む。アルケニルは、単結合、例えば、エテニル（すなわち、ビニル）、プロパー1-エニル（すなわち、アリール）、ブター1-エニル、ペンター1-エニル、ペンター1, 4-ジエニルなどによって残りの分子に結合する。本明細書において他に特に断りのない限り、アルケニル基は、以下の置換基の1つ以上で任意選択的に置換され、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tR^a$ （式中、 t は1または2である）、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は1または2である）、各 R^a は独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）であるか、または任意選択的に、 $N(R^a)_2$ 基については、両方の R^a 基が結合して窒素含有ヘテロシクリルを形成し得る。

【0023】

「アルキニル」は、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有し、2～12個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態では、アルキニルは、2～8個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは、2～6個の炭素原子を含む。アルキニルは、例えば、エテニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどの単結合によって残りの分子に結合する。本明細書において他に特に断りのない限り、アルキニル基は、以下の置換基の1つ以上によって任意選択的に置換され、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tR^a$ （式中、 t は1または2である）、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は1または2である）、各 R^a は独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）である）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリル

ルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）であるか、または任意選択的に、 $-N(R^a)_2$ 基については、両方の R^a 基は結合して窒素含有ヘテロシクリルを形成し得る。

【0024】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、炭素および水素のみからなり、不飽和を含まず、1～12個の炭素原子を有する、残りの分子をラジカル基に連結する直鎖または分枝鎖二価炭化水素鎖を指し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、 n -ブチレンなどである。アルキレン鎖は、単結合を介して残りの分子に結合しており、単結合を介してラジカル基に結合する。残りの分子およびラジカル基へのアルキレン鎖の結合点は、アルキレン鎖中の1つの炭素を介して、または鎖内の任意の2つの炭素を介したものである。特定の実施形態では、アルキレンは、1～8個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_8 アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは、1～5個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_5 アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは、1～4個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_4 アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは1～3個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_3 アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは、1～2個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_2 アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは1個の炭素原子を含む（例えば、 C_1 アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは5～8個の炭素原子を含む（例えば、 C_5-C_8 アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは、2～5個の炭素原子を含む（例えば、 C_2-C_5 アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは、3～5個の炭素原子を含む（例えば、 C_3-C_5 アルキレン）。本明細書において他に特に断りのない限り、アルキレン鎖は、以下の置換基の1つ以上で任意選択的に置換され、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tR^a$ （式中、 t は1または2である）、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は1または2である）、各 R^a は独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）である）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アラールキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）であるか、または任意選択的に、 $-N(R^a)_2$ 基については、両方の R^a 基は結合して窒素含有ヘテロシクリルを形成し得る。

【0025】

「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」は、炭素および水素のみからなり、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有し、2～12個の炭素原子を有する、残りの分子をラジカル基に連結する直鎖または分枝鎖二価炭化水素鎖を指す。アルケニレン鎖は、単結合を介して残りの分子に結合し、単結合を介してラジカル基に結合する。特定の実施形態

10

20

30

40

50

では、アルケニレンは、2～8個の炭素原子を含む（例えば、 C_2-C_8 アルケニレン）。他の実施形態では、アルケニレンは、2～5個の炭素原子を含む（例えば、 C_2-C_5 アルケニレン）。他の実施形態では、アルケニレンは、2～4個の炭素原子を含む（例えば、 C_2-C_4 アルケニレン）。他の実施形態では、アルケニレンは、2～3個の炭素原子を含む（例えば、 C_2-C_3 アルケニレン）。他の実施形態では、アルケニレンは2個の炭素原子を含む（例えば、 C_2 アルケニレン）。他の実施形態では、アルケニレンは、5～8個の炭素原子を含む（例えば、 C_5-C_8 アルケニレン）。他の実施形態では、アルケニレンは、3～5個の炭素原子を含む（例えば、 C_3-C_5 アルケニレン）。本明細書において他に特に断りのない限り、アルケニレン鎖は、以下の置換基の1つ以上で任意選択的に置換され、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tR^a$ （式中、 t は1または2である）、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は1または2である）、各 R^a は独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）である）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アラキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）であるか、または任意選択的に、 $N(R^a)_2$ 基については、両方の R^a 基が結合して窒素含有ヘテロシクリルを形成し得る。

【0026】

「アルキニレン」または「アルキニレン鎖」は、炭素および水素のみからなり、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有し、2～12個の炭素原子を有する、残りの分子をラジカル基に連結する直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖を指す。アルキニレン鎖は、単結合を介して残りの分子に結合し、単結合を介してラジカル基に結合する。特定の実施形態では、アルキニレンは2～8個の炭素原子を含む（例えば、 C_2-C_8 アルキニレン）。他の実施形態では、アルキニレンは、2～5個の炭素原子を含む（例えば、 C_2-C_5 アルキニレン）。他の実施形態では、アルキニレンは、2～4個の炭素原子を含む（例えば、 C_2-C_4 アルキニレン）。他の実施形態では、アルキニレンは、2～3個の炭素原子を含む（例えば、 C_2-C_3 アルキニレン）。他の実施形態では、アルキニレンは、2個の炭素原子を含む（例えば、 C_2 アルキニレン）。他の実施形態では、アルキニレンは、5～8個の炭素原子を含む（例えば、 C_5-C_8 アルキニレン）。他の実施形態では、アルキニレンは、3～5個の炭素原子を含む（例えば、 C_3-C_5 アルキニレン）。本明細書において他に特に断りのない限り、アルキニレン鎖は、以下の置換基の1つ以上で任意選択的に置換され、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tR^a$ （式中、 t は1または2である）、および $-S(O)_tN(R^a)_2$

(式中、 t は 1 または 2 である)、各 R^a は独立して、水素、アルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、フルオロアルキル、カルボシクリル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、カルボシクリルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、アリール (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、アラルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、ヘテロシクリル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、ヘテロシクリルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、ヘテロアリール (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、またはヘテロアリールアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される) であるか、または任意選択的に、 $-N(R^a)_2$ 基については、両方の R^a 基が結合して窒素含有ヘテロシクリルを形成し得る。

10

【0027】

「アリール」は、環炭素原子から水素原子を除去することによって芳香族単環式または多環式炭化水素環系から誘導されるラジカルを指す。芳香族単環式または多環式炭化水素環系は、5～18個の炭素原子の水素および炭素のみを含有し、環系中の環の少なくとも1つは、完全に不飽和であり、すなわち、それは、ヒッケル理論に従って、環式の非局在化 ($4n+2$) π -電子系を含有する。アリール基が誘導される環系としては、限定されないが、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリンおよびナフタレンなどの基が挙げられる。本明細書において他に特に断らない限り、用語「アリール」または接頭辞「ar-」(「アラルキル」など)は、以下から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されたアリールラジカルを含むことを意味し、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (式中、 t は 1 または 2 である 2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (式中、 t は 1 または 2 である 2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (式中、 t は 1 または 2 である 2)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (式中、 t は 1 または 2 である 2)、各 R^a は独立して、水素、アルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、フルオロアルキル、シクロアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、シクロアルキルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、アリール (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、アラルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、ヘテロシクリル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、ヘテロシクリルアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、ヘテロアリール (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、またはヘテロアリールアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される) であるか、または任意選択的に、 $-N(R^a)_2$ 基については、両方の R^a 基が結合して窒素含有ヘテロシクリルを形成し得、各 R^b は独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、 R^a 、 R^b 、または R^c 置換基のそれぞれは、別段

20

30

40

50

の指示がない限り、非置換である。

【0028】

「アラルキル」は、式 $-R^c$ -アリーのラジカル、例えば、メチレン、エチレンなどを指し、式中、 R^c は、上記に定義したアルキレン鎖である。アラルキルラジカルのアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上に記載されるように任意選択的に置換される。アラルキルラジカルのアリー部分、アリー基について上に記載されるように任意選択的に置換される。

【0029】

「アラルケニル」は、式 $-R^d$ -アリーのラジカルを指し、式中、 R^d は、上記に定義したアルケニレン鎖である。アラルケニルラジカルのアリー部分は、アリー基について上に記載されるように任意選択的に置換される。アラルケニルラジカルのアルケニレン鎖部分は、アルケニレン基について上記に定義したように任意選択的に置換される。

10

【0030】

「アラルキニル」は、式 $-R^e$ -アリーのラジカルを指し、式中、 R^e は、上記に定義したアルキニレン鎖である。アラルキニルラジカルのアリー部分は、アリー基について上に記載されるように任意選択的に置換される。アラルキニルラジカルのアルキニレン鎖部分は、アルキニレン鎖について上記に定義したように任意選択的に置換される。

【0031】

「アルコキシ」は、式 $-O-R^c$ -アリーの酸素原子を介して結合したラジカル、例えば、メチレン、エチレンなどを指し、式中、 R^c は、上記に定義したアルキレン鎖である。アラルキルラジカルのアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上に記載されるように任意選択的に置換される。アラルキルラジカルのアリー部分は、アリー基について上に記載されるように任意選択的に置換される。

20

【0032】

「カルボシクリル」は、炭素および水素原子のみからなる安定な非芳香族単環式または多環式炭化水素ラジカルを指し、3～15個の炭素原子を有する縮合または架橋環系を含む。特定の実施形態では、カルボシクリルは、3～10個の炭素原子を含む。他の実施形態では、カルボシクリルは、5～7個の炭素原子を含む。カルボシクリルは、単結合によって残りの分子に結合する。カルボシクリルは飽和（すなわち、単一のC-C結合のみを含む）または不飽和（1つ以上の二重結合または三重結合を含む）である。完全飽和カルボシクリルラジカルは、「シクロアルキル」とも称される。単環式シクロアルキルの例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられる。不飽和カルボシクリルは、「シクロアルケニル」とも称される。単環式シクロアルケニルの例としては、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルが挙げられる。多環式カルボシクリルラジカルとしては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル（すなわち、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル）、ノルボルニル、デカリニル、7,7-ジメチル-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。本明細書において特に明記しない限り、用語「カルボシクリル」は、以下から独立して選択される1つ以上の置換基によって任意に置換されたカルボシクリルラジカルを含むことを意味し、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、ハロ、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は1または2である）、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は1または2である）、各 R^a は独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、フルオロア

30

40

50

ルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）であるか、または任意選択的に、 $-N(R^a)_2$ 基については、両方の R^a 基が結合して窒素含有ヘテロシクリルを形成し得、各 R^b は独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、 R^a 、 R^b 、または R^c 置換基のそれぞれは、別段の指示がない限り、非置換である。

10

【0033】

「カルボシクリルアルキル」は、式 $-R^c$ - カルボシクリルのラジカルを指し、式中、 R^c は、上記に定義したアルキレン鎖である。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上記に定義したように任意選択的に置換される。

20

【0034】

「カルボシクリルアルキニル」は、式 $-R^c$ - カルボシクリルのラジカルを指し、式中、 R^c は、上記に定義したアルキニレン鎖である。アルキニレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上記に定義したように任意選択的に置換される。

【0035】

「カルボシクリルアルコキシ」は、式 $-O-R^c$ - カルボシクリルの酸素原子を介して結合したラジカルを指し、式中、 R^c は、上記に定義したアルキレン鎖である。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上記に定義したように任意選択的に置換される。

【0036】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロまたはヨード置換基を指す。

30

【0037】

「フルオロアルキル」は、上記に定義した1つ以上のフルオロラジカル、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル-1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどによって置換される、上記に定義したアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、フルオロアルキルラジカルのアルキル部分は、アルキル基について上記に定義したように任意選択的に置換される。

【0038】

「ヘテロシクリル」は、2～12個の炭素原子と、窒素、酸素および硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子とを含む安定な3～18員非芳香族環基を指す。本明細書において他に特に断りのない限り、ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、任意選択的に縮合または架橋環系を含む。ヘテロシクリルラジカル中のヘテロ原子は、任意選択的に酸化される。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、任意選択的に四級化される。ヘテロシクリルラジカルは、部分的または完全に飽和される。ヘテロシクリルは、環の任意の原子を介して残りの分子に結合する。このようなヘテロシクリルラジカルの例としては、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、

40

50

キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソーチオモルホリニル、および1, 1-ジオキソーチオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において他に特に断りのない限り、用語「ヘテロシクリル」は、以下から選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換された、上記に定義したヘテロシクリルラジカルを含むことを意味し、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (式中、 t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (式中、 t は1または2である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (式中、 t は1または2である)、各 R^a は独立して、水素、アルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、フルオロアルキル、シクロアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、シクロアルキルアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、アリール(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、アラルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、ヘテロシクリル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、ヘテロシクリルアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、ヘテロアリール(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、またはヘテロアリールアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)であるか、または任意選択的に、 $-N(R^a)_2$ 基については、両方の R^a 基が結合して窒素含有ヘテロシクリルを形成し得、各 R^b は独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、 R^a 、 R^b 、または R^c 置換基のそれぞれは、別段の指示がない限り、非置換である。

10

20

30

40

【0039】

「N-ヘテロシクリル」または「N-結合ヘテロシクリル」は、少なくとも1つの窒素を含有する、上記に定義したヘテロシクリルラジカルを指し、残りの分子へのヘテロシクリルラジカルの結合点は、ヘテロシクリルラジカル中の窒素原子を介する。N-ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上記に記載したように任意選択的に置換される。このようなN-ヘテロシクリルラジカルの例としては、1-モルホリニル、1-ペリジニル、1-ピペラジニル、1-ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、およびイミダゾリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0040】

「C-ヘテロシクリル」または「C-結合ヘテロシクリル」は、少なくとも1つのヘテロ原子を含有する、上記に定義したヘテロシクリルラジカルを指し、残りの分子へのヘテロシクリルラジカルの結合点は、ヘテロシクリルラジカル中の炭素原子を介する。C-ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上記に記載したように任意選択的に置換される。このようなC-ヘテロシクリルラジカルの例としては、2-モルホリニル、2-または3-または4-ペリジニル、2-ピペラジニル、2-または3-ピロリジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0041】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式 $-R^c$ -ヘテロシクリルのラジカルを指し、式中、

50

R^cは、上記に定義したアルキレン鎖である。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子においてアルキルラジカルに任意選択的に結合する。ヘテロシクリルアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記に定義したように任意選択的に置換される。ヘテロシクリルアルキルラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上記に定義したように任意選択的に置換される。

【0042】

「ヘテロシクリルアルコキシ」は、式-O-R^c-ヘテロシクリルの酸素原子を介して結合したラジカルを指し、式中、R^cは、上記に定義したアルキレン鎖である。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子においてアルキルラジカルに任意選択的に結合する。ヘテロシクリルアルコキシラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記に定義したように任意選択的に置換される。ヘテロシクリルアルコキシラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上記に定義したように任意選択的に置換される。

10

【0043】

「ヘテロアリール」は、2～17個の炭素原子と、窒素、酸素および硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子とを含む3～18員芳香環ラジカルから誘導されるラジカルを指す。本明細書で使用される場合、ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式環系であり、環系中の環の少なくとも1つは、完全に不飽和であり、すなわち、それは、ヒッケル理論に従って、環式の非局在化(4n+2)π-電子系を含有する。ヘテロアリールは、縮合または架橋環系を含む。ヘテロアリールラジカル中のヘテロ原子は、任意選択的に酸化される。1つ以上の窒素原子は、存在する場合、任意選択的に四級化される。ヘテロアリールは、環の任意の原子を介して残りの分子に結合する。ヘテロアリールの例としては、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾインドリル、1,3-ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、ベンゾ[b][1,4]オキサジニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル(ベンゾチオフエニル)、ベンゾチエノ[3,2-d]ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ[d]ピリミジニル、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジニル、5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、5,6-ジヒドロベンゾ[h]シンノリニル、6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2-c]ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、フロ[3,2-c]ピリジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリミジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリダジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、5,8-メタノー5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル、1,6-ナフチリルジノニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、5,6,6a,7,8,9,10,10a-オクタヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、ピリジニル、ピリド[3,2-d]ピリミジニル、ピリド[3,4-d]ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリニル、5,6,7,8-テトラヒドロベンゾ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジニル、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジニル、5,6,7,

20

30

40

50

8-テトラヒドロピリド [4, 5-c] ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラアゾリル、トリアジニル、チエノ [2, 3-d] ピリミジニル、チエノ [3, 2-d] ピリミジニル、チエノ [2, 3-c] プリジニル、およびチオフェニル（すなわちチエニル）が挙げられる。本明細書において他に特に断りのない限り、用語「ヘテロアリール」は、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、ハロ、任意選択的に置換されたフルオロアルキル、任意選択的に置換されたハロアルケニル、任意選択的に置換されたハロアルキニル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は 1 または 2 である）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （式中、 t は 1 または 2 である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は 1 または 2 である）、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は 1 または 2 である）から選択される 1 つ以上の置換基によって任意選択的に置換された、上記に定義したヘテロアリールラジカルを含むことを意味し、各 R^a は独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）であるか、または任意選択的に、 $-N(R^a)_2$ 基については、両方の R^a 基が結合して窒素含有ヘテロシクリルを形成し得、各 R^b は独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖または分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、 R^a 、 R^b 、または R^c 置換基のそれぞれは、別段の指示がない限り、非置換である。

【0044】

「N-ヘテロアリール」は、少なくとも 1 つの窒素を含有する、上記に定義したヘテロアリールラジカルを指し、残りの分子へのヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカル中の窒素原子を介する。N-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上記に記載したように任意選択的に置換される。

【0045】

「C-ヘテロアリール」は、上記に定義したヘテロアリールラジカルを指し、ヘテロアリールラジカル中の残りの分子への結合点は、ヘテロアリールラジカル中の炭素原子を介する。C-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上記に記載したように任意選択的に置換される。

【0046】

「ヘテロアリールアルキル」は、式 $-R^c$ -ヘテロアリールのラジカルを指し、式中、 R^c は、上記に定義したアルキレン鎖である。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは、窒素原子においてアルキルラジカルに任意選択的に結合する。ヘテロアリールアルキルラジカル中のアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記に定義したように任意選択的に置換される。ヘテロアリールアルキルラジカル中のヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上記に定義したように任意選択的に置換される。

【0047】

「ヘテロアリールアルコキシ」は、式 $-O-R^c-$ ヘテロアリールの酸素原子を介して結合したラジカルを指し、式中、 R^c は、上記に定義したアルキレン鎖である。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは、窒素原子においてアルキルラジカルに任意選択的に結合する。ヘテロアリールアルコキシラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上記に定義したように任意選択的に置換される。ヘテロアリールアルコキシラジカルのヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上記に定義したように任意選択的に置換される。

【0048】

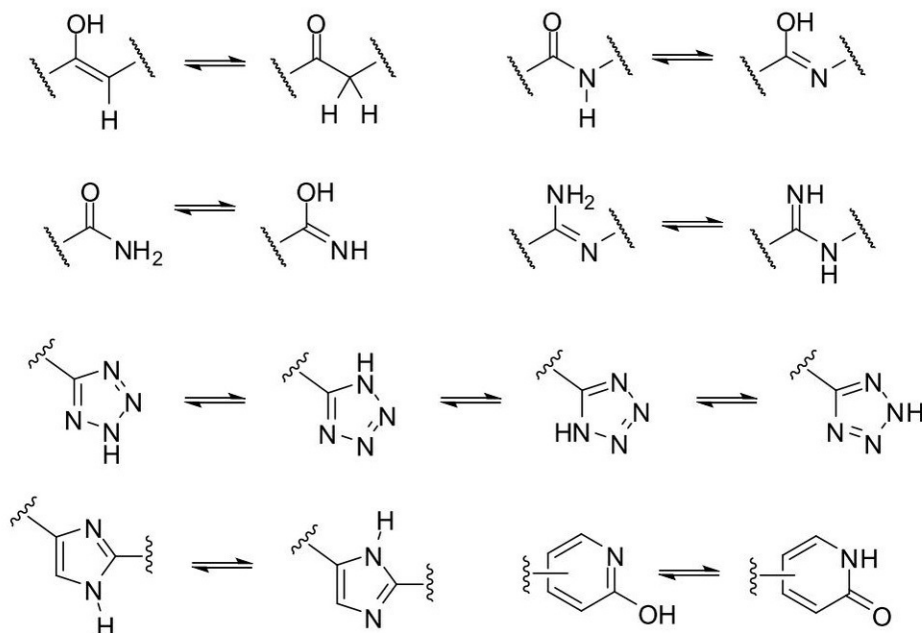
本明細書に開示される化合物は、いくつかの実施形態では、1つ以上の不斉中心を含有し、したがって、(R) - または (S) - として、絶対立体化学に関して定義される鏡像異性体、ジアステレオマー、および他の立体異性体形態を生じさせる。特に明記しない限り、本明細書に開示される化合物の全ての立体異性体形態が本開示によって企図されることが意図される。本明細書に記載される化合物がアルケン二重結合を含有する場合、特に明記しない限り、本開示は、E および Z 幾何異性体（例えば、シスまたはトランス）の両方を含むことが意図される。用語「位置異性体」は、ベンゼン環の周囲のオルト異性体、メタ異性体、およびパラ異性体などの、中心環の周囲の構造異性体を指す。

【0049】

「互変異性体」は、分子のある原子から同じ分子の別の原子へのプロトンシフトが可能である分子を指す。本明細書に提示される化合物は、特定の実施形態では、互変異性体として存在する。互変異性化が可能である状況では、互変異性体の化学平衡が存在する。互変異性体の正確な比率は、物理的状态、温度、溶媒、および pH を含むいくつかの因子に依存する。互変異性平衡のいくつかの例には、以下が含まれる。

【0050】

【化2】



【0051】

本明細書に開示される化合物は、いくつかの実施形態では、異なる富化同位体形態で使用され、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C および / または ^{14}C の含有量で富化される。1つの特定の実施形態では、化合物は、少なくとも1つの位置で重水素化される。このような重水素化形態は、米国特許第5,846,514号および第6,334,997号に記載の手順によって作製することができる。米国特許第5,846,514号および第

6, 334, 997号に記載されるように、重水素化は、代謝安定性および／または有効性を改善し、したがって、薬物の作用の持続期間を増加させることができる。

【0052】

特に明記しない限り、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体富化原子の存在のみが異なる化合物を含むことが意図される。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置換、または ^{13}C もしくは ^{14}C 富化炭素による炭素の置換を除いて、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。

【0053】

本開示の化合物は、任意選択的に、そのような化合物を構成する1つ以上の原子に不自然な割合の原子同位体を含有する。例えば、化合物は、例えば重水素(^2H)、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)または炭素-14(^{14}C)などの同位体で標識することができる。 ^2H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}C 、 ^{12}N 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{14}F 、 ^{15}F 、 ^{16}F 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、 ^{125}I による同位体置換がすべて企図される。いくつかの実施形態では、 ^{18}F による同位体置換が企図される。本発明の化合物の全ての同位体変化は、放射性であろうとなかろうと、本発明の範囲内に包含される。

10

【0054】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、 ^4H 原子のいくつかまたは全てが ^2H 原子で置換される。重水素含有化合物の合成方法は、当技術分野において公知であり、非限定的な例としてのみ、以下の合成方法を含む。

20

【0055】

重水素置換化合物は、以下に記載されるような種々の方法を使用して合成される。Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; および Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

30

【0056】

重水素化された出発物質は容易に入手可能であり、重水素含有化合物の合成を提供するために本明細書に記載の合成方法に供される。例えば、アルドリッチケミカルなどの、多数の重水素含有試薬およびビルディングブロックが、化学ベンダーから市販されている。

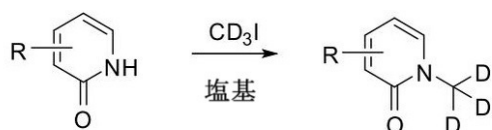
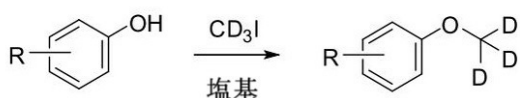
【0057】

求核置換反応における使用に適した重水素移動試薬(Deuterium-transfer reagent)、例えばヨードメタン- d_3 (CD_3I)は容易に入手可能であり、求核置換反応条件下で重水素置換炭素原子を反応基質に移動させるために用いることができる。 CD_3I の使用は、単なる例として、以下の反応スキームにおいて例示される。

40

【0058】

【化 3】



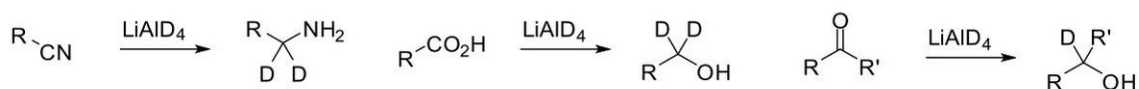
10

【0059】

重水素移動試薬、例えば重水素化リチウムアルミニウム (LiAlD_4) を用いて、重水素を還元条件下で反応基質に移動させる LiAlD_4 の使用は、単なる例として、以下の反応スキームにおいて例示される。

【0060】

【化 4】



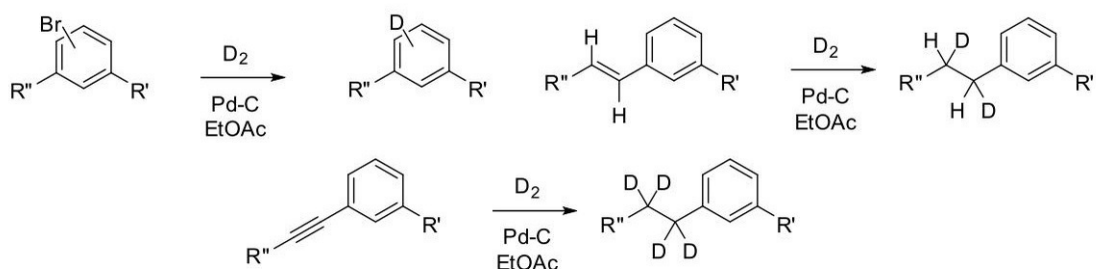
20

【0061】

重水素ガスおよびパラジウム触媒を用いて、不飽和炭素-炭素結合を還元し、以下の反応スキームに例示するアリール炭素-ハロゲン結合の還元的置換を行う。

【0062】

【化 5】



30

【0063】

一実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1つの重水素原子を含有する。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、2個の重水素原子を含有する。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、3個の重水素原子を含有する。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、4個の重水素原子を含有する。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、5個の重水素原子を含有する。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、6個の重水素原子を含有する。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、6個を超える重水素原子を含有する。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、重水素原子で完全に置換されており、非交換性水素原子を含有しない。一実施形態では、重水素取り込みのレベルは、重水素化合成ビルディングブロックが出発物質として使用される合成方法によって決定される。

40

【0064】

50

「薬学的に許容可能な塩」は、酸付加塩および塩基付加塩の両方を含む。本明細書に記載される c-KIT キナーゼ阻害性化合物のいずれか 1 つの薬学的に許容可能な塩は、任意のおよび全ての薬学的に適切な塩形態を包含することが意図される。本明細書に記載の化合物の好ましい薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩および薬学的に許容可能な塩基付加塩である。

【0065】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的にまたは他の方法で望ましくなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸を用いて形成される塩を指す。有機酸、例えば脂肪族モノおよびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカンジオン酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸などと形成される塩も含まれ、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。したがって、例示的な塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩、モノ水素リン酸塩、ジ水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソブチレート、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホネート、トルエンスルホネート、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、アルギン酸塩、グルコン酸塩、およびガラクトロネートなどが挙げられる（例えば、Berge S. M. ら、「Pharmaceutical Salts」Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19 (1997) を参照）などのアミノ酸の塩も企図される。塩基性化合物の酸付加塩は、いくつかの実施形態では、当業者が精通している方法および技術に従って、遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させて塩を生成することによって調製される。

【0066】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」とは、生物学的にまたは他の点で望ましくなく、遊離酸の生物学的有効性および特性を保持する塩を指す。これらの塩は、無機塩基または有機塩基の遊離酸への添加から調製される。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、いくつかの実施形態では、アルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミンなどの金属またはアミンと形成される。無機塩基に由来する塩としては、限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基に由来する塩としては、第一級アミン、第二級アミンおよび第三級アミンの塩、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N, N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ペペリジン、N-エチルペペリジン、ポリアミン樹脂などが挙げられるが、これらに限定されない（Berge ら、上記を参照）。

【0067】

「薬学的に許容可能な溶媒和物」は、溶媒付加形態である物質の組成物を指す。いくつかの実施形態では、溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量のいずれかの溶媒を含有し、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いて作製するプロセス中に形成さ

10

20

30

40

50

れる。水和物は、溶媒が水であるときに形成され、またはアルコールは、溶媒がアルコールであるときに形成される。本明細書に記載の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載のプロセス中に都合よく調製または形成される。本明細書に提供される化合物は、非溶媒和形態または溶媒和形態のいずれかで存在する。

【0068】

用語「対象」または「患者」は、哺乳動物を包含する。哺乳動物の例としては、以下の哺乳動物クラスの任意のメンバーが挙げられるが、これらに限定されない、ヒト、チンパンジーなどの非ヒト霊長類、ならびに他の類人猿およびサル種、家畜、例えばウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、家畜、例えばウサギ、イヌおよびネコ、ラット、マウスおよびモルモットなどのげっ歯類を含む実験動物。一態様では、哺乳動物はヒトである。

10

【0069】

本明細書で使用される場合、「処置 (treatment)」または「処置する (treating)」または「緩和する」または「改善する」は、互換的に使用される。これらの用語は、治療的利益および／または予防的利益を含むがこれらに限定されない有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチを指す。「治療的利益」とは、処置される基礎疾患の根絶または改善を意味する。また、治療上の利益は、患者が依然として基礎疾患に罹患しているにもかかわらず、患者において改善が観察されるように、基礎疾患に関連する生理学的症状の1つ以上の根絶または改善によって達成される。予防的利益について、組成物は、疾患の診断がなされていない場合であっても、いくつかの実施形態では、特定の疾患を発症するリスクがある患者、または疾患の生理学的症状の1つ以上を報告する患者に投与される。

20

【0070】

c-KITキナーゼ

c-KITは、III型受容体チロシンキナーゼとして分類されるサイトカイン受容体である。これは、c-kit遺伝子によってコードされ、メラノサイト、Cajalの間質細胞、および造血細胞（例えば、幹細胞、造血前駆細胞、および肥満細胞）を含む多くの細胞型の表面上で発現される。癌原遺伝子c-KIT (CD117、肥満／幹細胞増殖因子受容体KIT、pl45 c-kit、PBT、ピーバルド形質タンパク質、SFCE、v-kit Hardy Zuckerman 4ネコ肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログとも称される)は、ヒト染色体4q11-4q13上に位置する。c-KITの転写を調節する因子には、転写因子SCLE (例えば、転写因子SCLE/Tall)、runt関連転写因子1 (RUNX1)、および遠上流結合タンパク質1 (FUBP1)が含まれる。それは複数のmRNA転写物として発現される。この遺伝子のタンパク質産物は、受容体チロシンキナーゼであるc-KITである。

30

【0071】

構造的には、c-KITはグリコシル化膜貫通タンパク質であるが、タンパク質は可溶性であってもよい。c-KITは、約145 kDaの分子量を有する。c-KITは、5個の免疫グロブリン様ドメイン、疎水性膜貫通ドメイン、膜近傍ドメイン、およびC末端細胞内チロシンキナーゼ領域を有するN末端細胞外領域を含み、約80のアミノ酸の親水性挿入配列によって2つのドメインに分割される。RNAの選択的スプライシングによって形成される4つのc-KITアイソフォームがヒトにおいて同定されている。これらのアイソフォームは、(1)細胞内キナーゼ挿入配列におけるセリン残基の存在、および(2)細胞外ドメインにおける4つのアミノ酸の配列の存在によって区別される。4つのアイソフォームは、シグナル伝達および腫瘍形成を誘導する異なる能力を示す。4つのアイソフォームのうち、テトラペプチドを欠くアイソフォームは、最も強いシグナル伝達および腫瘍形成能力を示す。

40

【0072】

機能的には、c-KITは、細胞生存、増殖、分化、遊走、および／またはアポトーシスに重要な複数のシグナル伝達経路に関与する。c-KITは、III型受容体チロシンキナーゼである。c-KITによるシグナル伝達は、他の受容体チロシンキナーゼのシグ

50

ナル伝達の典型である。c-KITのサイトカインリガンドは幹細胞因子（SCF）と称される。SCFのc-KITへの結合は、c-KITの二量体化を誘発する。二量体化は、シグナル伝達のための複数の細胞内タンパク質のリン酸化に向けてc-KITを活性化する。c-KITを含む以下の4つのシグナル伝達経路は、少なくとも部分的に解明されている、PI3-キナーゼ、Srcファミリーキナーゼ、Ras-Erk、およびJAK/STAT。活性化に続いて、c-KITはユビキチン化され、それによってリソソームにおける破壊についてマークされる。

【0073】

c-KITは、幹細胞の分化および維持、例えば、造血、配偶子形成、メラニン形成、ならびに肥満細胞の発達、遊走、および機能に主に関与すると考えられている。c-KITは、特に、非対称的に分裂する造血幹細胞において発現される。造血幹細胞の分裂は、骨髓系（例えば、単球およびマクロファージ、好中球、好塩基球、好酸球、赤血球、巨核球／血小板、および樹状細胞）およびリンパ系（例えば、T細胞、B細胞、およびNK細胞）系列への自己再生または分化をもたらす。分化中、自己再生および幹細胞性が減少し、c-KITの発現は有意に減少するか、またはほぼ消失さえし得る。生殖細胞において、c-KITは、アポトーシス、細胞遊走、および増殖に関与する。c-KITはまた、Cajalの間質細胞の発生および機能に関与し、脳の損傷領域への神経幹細胞（神経増殖細胞）の移動に関与している。

【0074】

SCF（「骨因子」としても知られる）、c-KITサイトカインリガンドは、細胞の成長および移動を刺激する、2～35 kDaの分子量を有するグリコシル化タンパク質である。SCFは、c-KITの第2および第3の免疫グロブリンドメインに結合する。可溶性SCFは約18.5 kDaの重量を有し、ダイマーを形成する。SCFをコードする遺伝子は、12q21-32に位置する。SCFは、3.3 ng/mLの濃度で正常ヒト血清中に見出される。SCFは主に線維芽細胞および骨髓間質細胞に存在する。SCFは、造血、精子形成、およびメラニン形成に関与する。可溶性SCFおよび膜貫通SCFの両方が、正常な造血機能のために存在しなければならず、これらの異種形態は、同じRNA転写物の選択的スプライシングによって産生される。エキソン6において、可溶性SCFは、タンパク質の細胞外部分の放出を引き起こす切断であるタンパク質分解切断部位を含有する。SCFは、（例えば、KITに結合することによって）造血幹細胞をそれらの幹細胞ニッチに誘導し、これらの細胞の維持に関与すると仮定されている。同様に、発生中、SCFは、メラニン芽細胞をそれらの最終位置に誘導することによってメラニン細胞を局在化するのに役立ち、精子形成中、SCFは、生殖細胞を体内のそれらの適切な位置に誘導する。SCFに加えて、c-KITは、AP5、BCR、CD63、CD81、CD9、CRK、CRKL、DOK1、FES、GRB10、GRB2、KITLG-1NK-1YN、MATK、MPDZ、PIK3R1、PTPN11、PTPN6、STAT1、SOCS1、SOCS6、SRC、およびTECと相互作用する。

【0075】

c-KITは癌原遺伝子であるため、この遺伝子の調節解除（例えば、機能獲得、機能喪失、過剰発現、および点突然変異による）は癌につながり得る。癌の発生および進行におけるc-KITの正確な役割は完全には解明されていない。c-KITプロトオンコジーンにおける突然変異は、骨髓腫、消化管間質腫瘍（GIST）、黒色腫、全身性肥満細胞症、肥満細胞疾患、白血病（急性骨髓性、コア因子結合、および肥満細胞）、ならびに副鼻腔ナチュラルキラー／T細胞リンパ腫（NK-TCL）、セミノーマ、肺腺癌、結腸腺癌、従来型の多形性膠芽腫、および頭蓋内および卵巢異形成を含む他の癌と関連付けられている。

【0076】

多くのタイプの腫瘍において、c-KITは過剰発現または突然変異する。例えば、セミノーマ（精巣生殖細胞腫瘍の一種）は、しばしば、エキソン17での突然変異、増幅、および／またはc-KITの過剰発現を示す。他の腫瘍（例えば、黒色腫、甲状腺癌、お

よび乳癌)は、c-KITの機能喪失突然変異と関連し得るが、機能獲得突然変異が、癌の進行をもたらす主な事象であると考えられる。c-KITの機能獲得突然変異の例には、膜近傍ドメインに位置するD816V、およびチロシンキナーゼドメインに位置するV560Gが含まれる。これらのドメインのいずれかにおける点突然変異は、c-KITの二量体化、したがって活性化も誘導することができる。前述の疾患におけるc-KITの役割は、c-KITの阻害が癌治療の標的となり得るという概念を推進しており、c-KIT阻害は、GIST、急性骨髄性白血病、黒色腫、および他の癌の処置のための有望な結果を示している。c-KITを標的とする薬物としては、アキシチニブ、ダサチニブ、イマチニブ、イメテルスタット、ミドスタウリン、パゾパニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、およびタシंगा(ニロチニブ)が挙げられるが、これらに限定されない。c-KITキナーゼ阻害薬を開示する選択刊行物には、WO2013033167、WO2013033116、WO2013/033203、およびUS9199981が含まれる。

10

【0077】

いくつかの課題は、癌の処置のためのc-KITの標的化に関連する。c-KITの突然変異は、c-KIT突然変異と最も一般的に関連する腫瘍でさえ、腫瘍に常に存在するわけではない。例えば、精巣精上皮腫の26%のみがc-KIT突然変異に関連することが見出されている。さらに、c-KIT突然変異に最も関連する癌については、これらの突然変異は腫瘍形成に充分ではないと思われる。さらに、主な懸念は、薬物に対する耐性の発達である。このような耐性は、所与の薬物に対するc-KIT結合親和性を減少させる突然変異、所与の薬物の細胞内濃度を減少させる輸送タンパク質の過剰発現、またはその両方に由来し得る。慢性骨髄性白血病におけるイマチニブに対する耐性は、薬物結合にも特異的であるキナーゼドメインの突然変異、およびBer-Ablの過剰発現の両方に起因すると考えられている。c-KIT阻害薬に基づく癌処置の開発のためのさらなる交絡因子は、正常な非癌性組織、例えば乳房上皮、血管内皮、汗腺および網膜星状細胞におけるc-KITの発生である。したがって、c-KITの標的化は、c-KIT突然変異が癌を「駆動する」場合にのみ、癌の処置に有効である。癌治療の膨大な複雑性を考慮すると、新規なc-KIT阻害薬が、癌の処置を補助するために必要とされる。

20

【0078】

c-KITキナーゼ阻害性化合物

一態様では、c-KITキナーゼ阻害性化合物が本明細書に提供される。

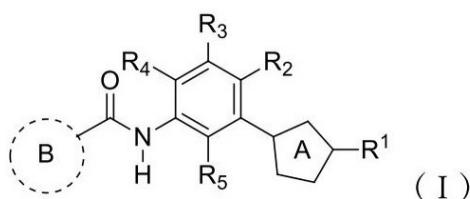
30

【0079】

一実施形態は、式(I)

【0080】

【化6】



40

の構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、式中、

環Aは、任意選択的に置換された5員窒素含有ヘテロアリアルであり、

環Bは、任意選択的に置換された9員または10員二環式窒素含有ヘテロアリアルであり、

、

R¹は、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたカルボシクリル、任意選択的に置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたアリアル、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリアル、または任

50

意選択的に置換されたヘテロアラルキルであり、
 R^2 は、水素、ハロ、シアノ、または任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルキルであり、
 R^3 はハロであり、
 R^4 は、任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルキルであり、
 R^5 は、水素、ハロ、シアノ、または任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルキルである。

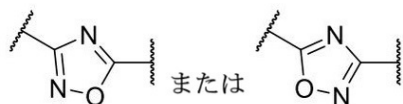
【 0 0 8 1 】

別の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環 A は、

10

【 0 0 8 2 】

【 化 7 】



である。

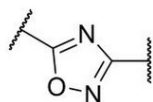
【 0 0 8 3 】

20

別の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環 A は、

【 0 0 8 4 】

【 化 8 】



である。

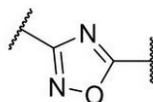
30

【 0 0 8 5 】

別の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環 A は、

【 0 0 8 6 】

【 化 9 】



40

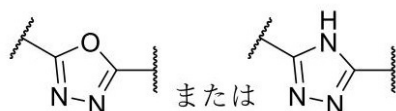
である。

【 0 0 8 7 】

別の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環 A は、

【 0 0 8 8 】

【 化 1 0 】



50

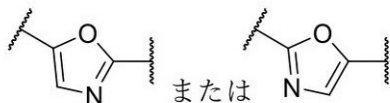
である。

【0089】

別の実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環Aは、

【0090】

【化11】



10

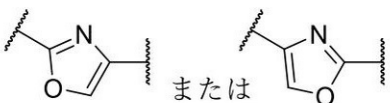
である。

【0091】

別の実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環Aは、

【0092】

【化12】



20

である。

【0093】

別の実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環Bは、任意選択的に置換された9員二環式窒素含有ヘテロアリールである。

【0094】

別の実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環Bは、任意選択的に置換された10員二環式窒素含有ヘテロアリールである。

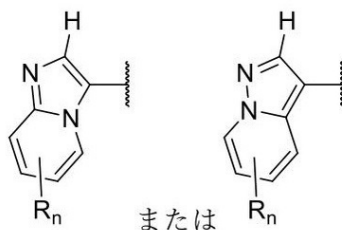
30

【0095】

別の実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環Bは、

【0096】

【化13】



40

であり、

式中、 n は、0～4であり、各Rは、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アジド、アミノ、ニトロ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$ 、任意選択的に置換されたC1-C6アルコキシ、任意選択的に置換されたC1-C6アルキル、任意選択的に置換されたC1-C6アルキニル、任意選択的に置換されたカルボシクリル、任意選択的に置換されたC1-C6アルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{11})_2$ 、-

50

$\text{NR}^{11}\text{CO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{12})-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、および $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ からなる群から独立して選択され、

各 R^{10} は独立して、任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、任意選択的に置換された $\text{C}3-\text{C}8$ カルボシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

各 R^{11} は独立して、水素、任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、任意選択的に置換された $\text{C}3-\text{C}8$ カルボシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

10

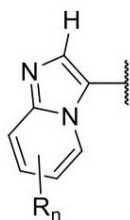
R^{12} は、 H または任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルキルである。

【0097】

別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環Bは、

【0098】

【化14】



20

であり、式中、 n は、 $0\sim 4$ であり、各 R は、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アジド、アミノ、ニトロ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$ 、任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルコキシ、任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルキニル、任意選択的に置換されたカルボシクリル、任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{12})-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、および $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ からなる群から独立して選択され、

30

各 R^{10} は独立して、任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、任意選択的に置換された $\text{C}3-\text{C}8$ カルボシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

各 R^{11} は独立して、水素、任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、任意選択的に置換された $\text{C}3-\text{C}8$ カルボシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

40

R^{12} は、 H または任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルキルである。

別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R は、水素、ハロ、シアノ、 $-\text{CONH}_2$ 、またはヘテロシクリルである。別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R は、水素またはハロである。別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 n は、 1 または 2 であり、各 R は、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、任意選択的に置換された $\text{C}1-\text{C}6$ アルコキシ、任意選

50

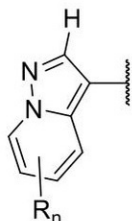
択的に置換された C 1 - C 6 アルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、または $-\text{CON}(\text{R}^{11})_2$ からなる群から独立して選択される。別の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、n は 1 であり、R は、任意選択的に置換されたヘテロシクリルである。別の実施形態は、化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、任意選択的に置換されたヘテロシクリルは、任意選択的に置換されたモルホリニルまたはピペラジニルである。

【0099】

別の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環 B は、

【0100】

【化15】



であり、n は、0 ~ 4 であり、各 R は、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アジド、アミノ、ニトロ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$ 、任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルコキシ、任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルキル、任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルキニル、任意選択的に置換されたカルボシクリル、任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{12})-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、および $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ からなる群から独立して選択され、

各 R^{10} は独立して、任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルキル、任意選択的に置換された C 3 - C 8 カルボシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

各 R^{11} は独立して、水素、任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルキル、任意選択的に置換された C 3 - C 8 カルボシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

R^{12} は、H または任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルキルである。

別の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、R は、水素、ハロ、シアノ、 $-\text{CONH}_2$ 、またはヘテロシクリルである。別の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、R は、水素またはハロである。別の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、n は、1 または 2 であり、各 R は、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルコキシ、任意選択的に置換された C 1 - C 6 アルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、または $-\text{CON}(\text{R}^{11})_2$ からなる群から独立して選択される。

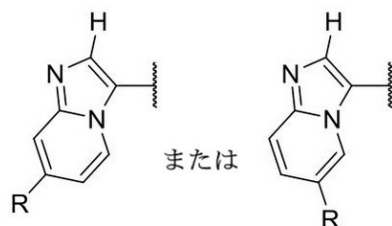
別の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、n は 1 であり、R は、任意選択的に置換されたヘテロシクリルである。別の実施形態は、化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、任意選択的に置換されたヘテロシクリルは、任意選択的に置換されたモルホリニルまたはピペラジニルである。

【0101】

別の実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、R基は、以下に示される位置異性体を提供するように配置される。

【0102】

【化16】



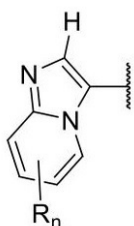
10

【0103】

別の実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環Bは、

【0104】

【化17】



20

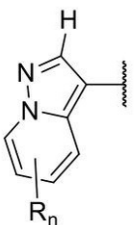
であり、式中、nは0である。

【0105】

別の実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環Bは、

【0106】

【化18】



30

であり、式中、nは0である。

【0107】

別の実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、R¹は、任意選択的に置換されたカルボシクリルである。別の実施形態は、化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、任意選択的に置換されたカルボシクリルは、3員または4員の任意選択的に置換されたカルボシクリルである。別の実施形態は、化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、任意選択的に置換されたカルボシクリルは、少なくともハロゲンで置換される。

40

【0108】

別の実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、R¹は、任意選択的に置換されたヘテロシクリルである。別の実施形態は、化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、R¹は、任意選択的に

50

置換されたアゼチジンまたは任意選択的に置換されたオキセタンである。別の実施形態は、化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R^1 は、任意選択的に置換されたピペラジンまたは任意選択的に置換されたモルホリンである。別の実施形態は、化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R^1 は、任意選択的に置換されたピロリジンである。別の実施形態は、任意の置換基がヘテロシクリル基の窒素に結合する、化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0109】

別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R^1 は、任意選択的に置換されたアゼチジンであり、アゼチジンは、任意選択的に置換されたアルキル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (式中、 t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (式中、 t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (式中、 t は1または2である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (式中、 t は1または2である)から選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換され、各 R^a は独立して、水素、アルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、フルオロアルキル、シクロアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、シクロアルキルアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、アリール(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、アラルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、ヘテロシクリル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、ヘテロシクリルアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、ヘテロアリール(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、またはヘテロアリールアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)であるか、または任意選択的に、 $-N(R^a)_2$ 基については、両方の R^a 基が結合して窒素含有ヘテロシクリルを形成し得、各 R^b は独立して、直接結合または直鎖もしくは分岐鎖のアルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖または分岐鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、 R^a 、 R^b 、または R^c 置換基のそれぞれは、別段の指示がない限り、非置換である。別の実施形態は、任意の置換基がヘテロシクリル基の窒素に結合する、化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0110】

別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R^1 は、任意選択的に置換されたアゼチジンであり、アゼチジンは、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換され、各 R^a は独立して、水素、アルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、フルオロアルキル、シクロアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、シクロアルキルアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、アリール(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、アラルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、ヘテロシクリル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、

アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、ヘテロシクリルアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、ヘテロアリール(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)、またはヘテロアリールアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)であるか、または任意選択的に、 $-N(R^a)_2$ 基については、両方の R^a 基が結合して窒素含有ヘテロシクリルを形成し得、各 R^b は独立して、直接結合または直鎖もしくは分岐鎖アルキレンもしくはアルケニレン鎖であり、 R^a または R^b 置換基のそれぞれは、別段の指示がない限り、非置換である。別の実施形態は、任意の置換基がヘテロシクリル基の窒素に結合する、化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供する。

10

【0111】

別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R^1 は、任意選択的に置換されたアゼチジンであり、アゼチジンは、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ から選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換され、各 R^a は独立して、水素、アルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)またはシクロアルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)である。別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R^1 は、 $-C(O)OR^a$ で置換された置換アゼチジンであり、 R^a は、アルキル(ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される)である。別の実施形態は、任意の置換基がヘテロシクリル基の窒素に結合する、化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供する。

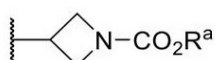
20

【0112】

別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R^1 は、

【0113】

【化19】



30

である。

【0114】

別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R^1 は、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクリルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアラルキルである。

【0115】

別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R^2 は、水素またはハロである。別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R^2 は水素である。

40

【0116】

別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R^3 はフルオロである。

【0117】

別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R^4 は、任意選択的に置換されたC1-C2アルキルである。別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R^4 は、任意選択的に置換されたC1アルキルである。別の実施形態は、式(I)の化合物また

50

はその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R^4 はCHである。

【0118】

別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R^5 は、水素またはハロである。別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R^5 は水素である。別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R^5 はフルオロである。

【0119】

別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、 R^2 は水素であり、 R^3 はフルオロであり、 R^4 はCH₃であり、 R^5 はフルオロである。

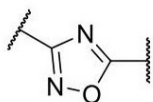
10

【0120】

別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環Aは、

【0121】

【化20】



20

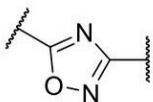
であり、 R^2 は水素であり、 R^3 はフルオロであり、 R^4 はCH₃であり、 R^5 はフルオロである。

【0122】

別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環Aは、

【0123】

【化21】



30

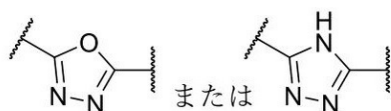
であり、 R^2 は水素であり、 R^3 はフルオロであり、 R^4 はCH₃であり、 R^5 はフルオロである。

【0124】

別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環Aは、

【0125】

【化22】



40

であり、 R^2 は水素であり、 R^3 はフルオロであり、 R^4 はCH₃であり、 R^5 はフルオロである。

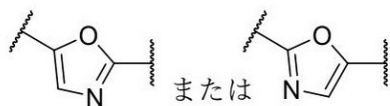
【0126】

別の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環Aは、

【0127】

50

【化 2 3】



であり、 R^2 は水素であり、 R^3 はフルオロであり、 R^4 は CH_3 であり、 R^5 はフルオロである。

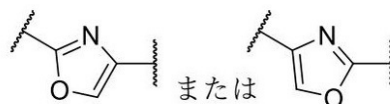
【0128】

別の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環 A は、

10

【0129】

【化 2 4】



であり、 R^2 は水素であり、 R^3 はフルオロであり、 R^4 は CH_3 であり、 R^5 はフルオロである。

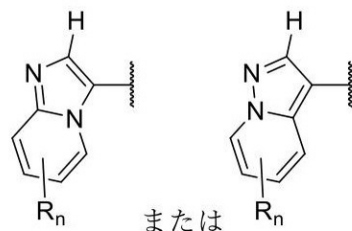
20

【0130】

別の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環 B は、

【0131】

【化 2 5】



30

であり、式中、 n は、0～4であり、各 R は、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アジド、アミノ、ニトロ、 $-CO_2H$ 、 $-S(O)-R^{10}$ 、 $-S-R^{10}$ 、 $-S(O)_2-R^{10}$ 、任意選択的に置換された C1-C6 アルコキシ、任意選択的に置換された C1-C6 アルキル、任意選択的に置換された C1-C6 アルキニル、任意選択的に置換されたカルボシクリル、任意選択的に置換された C1-C6 アルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-CO-R^{10}$ 、 $-CO_2-R^{10}$ 、 $-CON(R^{11})_2$ 、 $-NR^{11}CO-R^{10}$ 、 $-NR^{11}CO_2-R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^{11})_2$ 、 $-C(=NR^{12})-N(R^{11})_2$ 、 $-NR^{11}CO-R^{10}$ 、 $-NR^{11}CO_2-R^{10}$ 、 $-NR^{11}CO-N(R^{10})_2$ 、および $-NR^{11}SO_2-N(R^{10})_2$ からなる群から独立して選択され、

40

各 R^{10} は、任意選択的に置換された C1-C6 アルキル、任意選択的に置換された C3-C8 カルボシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

各 R^{11} は、水素、任意選択的に置換された C1-C6 アルキル、任意選択的に置換された C3-C8 カルボシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から独立し

50

て選択され、

R^{12} は、H または任意選択的に置換された C1-C6 アルキルであり、

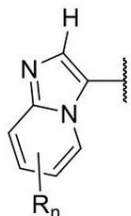
R^2 は水素であり、 R^3 はフルオロであり、 R^4 は CH_3 であり、 R^5 はフルオロである。

【0132】

別の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環 B は、

【0133】

【化26】



10

であり、式中、n は、0~4 であり、各 R は、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アジド、アミノ、ニトロ、 $-CO_2H$ 、 $-S(O)-R^{10}$ 、 $-S-R^{10}$ 、 $-S(O)_2-R^{10}$ 、任意選択的に置換された C1-C6 アルコキシ、任意選択的に置換された C1-C6 アルキル、任意選択的に置換された C1-C6 アルキニル、任意選択的に置換されたカルボシクリル、任意選択的に置換された C1-C6 アルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-CO-R^{10}$ 、 $-CO_2-R^{10}$ 、 $-CON(R^{11})_2$ 、 $-NR^{11}CO-R^{10}$ 、 $-NR^{11}CO_2-R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^{11})_2$ 、 $-C(=NR^{12})-N(R^{11})_2$ 、 $-NR^{11}CO-R^{10}$ 、 $-NR^{11}CO_2-R^{10}$ 、 $-NR^{11}CO-N(R^{10})_2$ 、および $-NR^{11}SO_2-N(R^{10})_2$ からなる群から独立して選択され、

20

各 R^{10} は独立して、任意選択的に置換された C1-C6 アルキル、任意選択的に置換された C3-C8 カルボシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

各 R^{11} は独立して、水素、任意選択的に置換された C1-C6 アルキル、任意選択的に置換された C3-C8 カルボシクリル、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され、

30

R^{12} は、H または任意選択的に置換された C1-C6 アルキルであり、

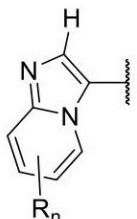
R^2 は水素であり、 R^3 はフルオロであり、 R^4 は CH_3 であり、 R^5 はフルオロである。

【0134】

別の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環 B は、

【0135】

【化27】



40

であり、式中、n は 0 であり、 R^2 は水素であり、 R^3 はフルオロであり、 R^4 は CH_3 であり、 R^5 はフルオロである。

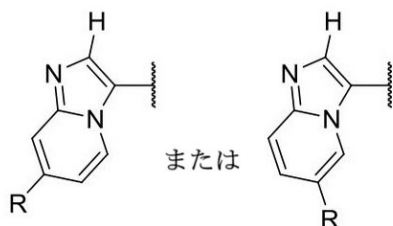
【0136】

50

別の実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、R基は、以下に示される位置異性体を提供するように配置され、

【0137】

【化28】



10

R²は水素であり、R³はフルオロであり、R⁴はCH₃であり、R⁵はフルオロである。

【0138】

別の実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、R¹は、任意選択的に置換されたアゼチジンまたは任意選択的に置換されたオキセタンであり、R²は水素であり、R³はフルオロであり、R⁴はCH₃であり、R⁵はフルオロである。

【0139】

別の実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、R¹は、任意選択的に置換されたアゼチジンであり、R²は水素であり、R³はフルオロであり、R⁴はCH₃であり、R⁵はフルオロである。

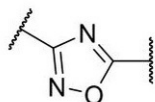
20

【0140】

別の実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環Aは、

【0141】

【化29】



30

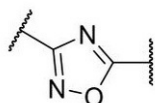
であり、R¹は、-C(O)OR^aで置換された置換アゼチジンであり、R^aはアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）であり、R²は水素であり、R³はフルオロであり、R⁴はCH₃であり、R⁵はフルオロである。

【0142】

別の実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環Aは、

【0143】

【化30】



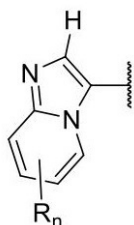
40

であり、R¹は、-C(O)OR^aで置換された置換アゼチジンであり、R^aはアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される）であり、R²は水素であり、R³はフルオロであり、R⁴はCH₃であり、R⁵はフルオロであり、環Bは、

【0144】

50

【化 3 1】



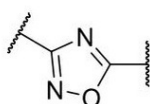
であり、式中、 n は 0 である。

【0 1 4 5】

別の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、環 A は、

【0 1 4 6】

【化 3 2】



であり、 R^1 は、 $-C(O)OR^a$ で置換された置換アゼチジンであり、 R^a はアルキル (ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ、またはトリフルオロメチルで任意選択的に置換される) であり、 R^3 はフルオロである。

【0 1 4 7】

一実施形態は、 $N-(5-(5-(3,3\text{-ジフルオロシクロブチル})-1,2,4\text{-オキサジアゾール}-3\text{-イル})-3\text{-フルオロ}-2\text{-メチルフェニル})$ イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

$N-(3\text{-フルオロ}-5-(5-(1R, 2S)-2\text{-フルオロシクロプロピル})-1,2,4\text{-オキサジアゾール}-3\text{-イル})-2\text{-メチルフェニル})$ イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

$N-(5-(5-(3,3\text{-ジフルオロシクロブチル})-1,2,4\text{-オキサジアゾール}-3\text{-イル})-3\text{-フルオロ}-2\text{-メチルフェニル})$ ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

$N-(3\text{-フルオロ}-5-(5-(1R, 2S)-2\text{-フルオロシクロプロピル})-1,2,4\text{-オキサジアゾール}-3\text{-イル})-2\text{-メチルフェニル})$ ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

$N-(5-(5-(3,3\text{-ジフルオロシクロブチル})-1,2,4\text{-オキサジアゾール}-3\text{-イル})-3\text{-フルオロ}-2\text{-メチルフェニル})-6\text{-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、}$

$N-(3\text{-フルオロ}-5-(5-(1R, 2S)-2\text{-フルオロシクロプロピル})-1,2,4\text{-オキサジアゾール}-3\text{-イル})-2\text{-メチルフェニル})-6\text{-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、}$

メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

$N-(5-(5-(3,3\text{-ジフルオロシクロブチル})-1,2,4\text{-オキサジアゾール}$

10

20

30

40

50

- 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 7 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (5 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - (3 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 N - (5 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 7 - モルホリノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 7 - モルホリノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (7 - モルホリノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - (7 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (7 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 7 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (5 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (6 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 7 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 エチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (7 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 N - (5 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-5- (6-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-4-メチル-5- (6- (4-メチルピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-5- (7-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-4-メチル-5- (7- (ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

シクロプロピル 3- (3- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

N- (3-フルオロ-2-メチル-5- (5- (1- (メチルカルバモイル) アゼチジン-3-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- (5- (5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-フルオロ-2-メチルフェニル) -6- (4-メチルピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- (3-フルオロ-5- (5- ((1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル) -6- (4-メチルピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

メチル 3- (3- (3- (7-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -5-フルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3- (6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -5-フルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (5- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -N- (5- (5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-フルオロ-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

6- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -N- (3-フルオロ-5- (5- ((1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

メチル 3- (3- (3- (6-カルバモイルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -5-フルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

2-アミノエチル 3- (3- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

2-メトキシエチル 3- (3- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3- (7-カルバモイルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -5-フルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール

10

20

30

40

50

- 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 イソプロピル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 N - (5 - (5 - (1 - (エチルカルバモイル) アゼチジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - (1 - (イソプロピルカルバモイル) アゼチジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - (1 - ((2 - ヒドロキシエチル) カルバモイル) アゼチジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (5 - (5 - (1 - (シクロプロピルカルバモイル) アゼチジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - (1 - ((2 - メトキシエチル) カルバモイル) アゼチジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (5 - (5 - (1 - ((2 - アミノエチル) カルバモイル) アゼチジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (5 - (1 - (モルホリン - 4 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (5 - (1 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (5 - (1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - (3 - (6 - シアノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (6 - イソプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - (3 - (6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (7 - イソプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - (7 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (7 - (4 - メチルピペラジン -

1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 4-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート、
 メチル 4-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート、
 メチル 4-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-2-イソプロピルピペラジン-1-カルボキシレート、
 メチル 4-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート、
 メチル 4-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-3-イソプロピルピペラジン-1-カルボキシレート、
 N-(5-(5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(5-(5-(4-カルバモイルピペラジン-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(5-(ピペラジン-1-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(5-モルホリノ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 6-フルオロ-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 6-クロロ-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 6-シアノ-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N3-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3, 6-ジカルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1

10

20

30

40

50

, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 2-メチルフェニル) - 6-イソプロピルイ
 ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 6-シクロプロピル-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロ
 シクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 7-フルオロ-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロ
 プロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル) イミダ
 ズ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 7-クロロ-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプ
 ロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル) イミダゾ
 [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1
 , 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロ
 メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 7-シアノ-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプ
 ロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル) イミダゾ
 [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N3-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1
 , 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a]
] ピリジン-3, 7-ジカルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1
 , 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-メチルイミダゾ
 [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1
 , 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-イソプロピルイ
 ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 7-シクロプロピル-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロ
 シクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1
 , 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピ
 ペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-(トリフルオロメチル) イ
 ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル)-1, 2, 4-オキサ
 ジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1
 , 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a]
] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1
 , 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a]
] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1
 , 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a]
] ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(6-フルオロピラゾロ [1, 5-a] ピリジ
 ン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5
 -イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(6-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキ
 サミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

10

20

30

40

50

メチル 3- (3- (3- (6-シアノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキ
 サミド) -5-フルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3- (6-カルバモイルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カル
 ボキサミド) -5-フルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール
 -5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-4-メチル-5- (6- (トリフルオロメチル) ピ
 ラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサ
 ジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-5- (6-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジ
 ン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5
 -イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-5- (6-イソプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピ
 リジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール
 -5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3- (6-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-
 カルボキサミド) -5-フルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾー
 ル-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-4-メチル-5- (6-メチルピラゾロ [1, 5-
 a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-4-メチル-5- (5-メチルピラゾロ [1, 5-
 a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3- (5-シクロプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-
 カルボキサミド) -5-フルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾー
 ル-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-5- (5-イソプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピ
 リジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール
 -5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-5- (5-フルオロピラゾロ [1, 5-a] ピリジ
 ン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5
 -イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3- (5-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキ
 サミド) -5-フルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3- (5-シアノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキ
 サミド) -5-フルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3- (5-カルバモイルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カル
 ボキサミド) -5-フルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール
 -5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-4-メチル-5- (5- (トリフルオロメチル) ピ
 ラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサ
 ジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-4-メチル-5- (5-モルホリノピラゾロ [1,
 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-
 5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-4-メチル-5- (5- (ピペラジン-1-イル)
 ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキ

10

20

30

40

50

サジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-モルホリノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(ピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(5-(3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(3-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 イソプロピル 3-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 シクロプロピル 3-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(3-(1-(メチルカルバモイル)アゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(3-(1-(モルホリン-4-カルボニル)アゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(3-(1-(ピペラジン-1-カルボニル)アゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(5-(3-フルオロ-5-(6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-(6-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-(6-カルバモイルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、

- a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
- メチル 3-(5-(3-フルオロ-5-(6-イソプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) - 4-メチルフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
- メチル 3-(5-(3-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) - 5-フルオロ-4-メチルフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
- メチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
- メチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
- メチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
- メチル 3-(5-(3-フルオロ-5-(7-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) - 4-メチルフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
- メチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
- メチル 3-(5-(3-(7-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) - 5-フルオロ-4-メチルフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
- メチル 3-(5-(3-(7-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) - 5-フルオロ-4-メチルフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
- メチル 3-(5-(3-(7-カルバモイルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) - 5-フルオロ-4-メチルフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
- メチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
- メチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
- メチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-(ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
- メチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-(4-メチルピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
- N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(3-モルホリノ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
- N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(3-(ピペラジン-1-イル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
- メチル 4-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カル

ボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピペ
ラジン - 1 - カルボキシレート、
メチル 4 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カル
ボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2
- メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート、
メチル 4 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カル
ボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2
- イソプロピルピペラジン - 1 - カルボキシレート、
メチル 4 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カル
ボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3
- メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート、
メチル 4 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カル
ボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3
- イソプロピルピペラジン - 1 - カルボキシレート、
メチル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カル
ボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) アゼ
チジン - 1 - カルボキシレート、
メチル 3 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カル
ボキサミド) - 4 - メチルフェニル) オキサゾール - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボ
キシレート、
メチル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カル
ボキサミド) - 4 - メチルフェニル) オキサゾール - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボ
キシレート、
メチル 3 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カル
ボキサミド) - 4 - メチルフェニル) オキサゾール - 4 - イル) アゼチジン - 1 - カルボ
キシレート、
メチル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カル
ボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ア
ゼチジン - 1 - カルボキシレート、
メチル (R) - 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3
- カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル
) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、
N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - (1 S, 2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1
, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 7 - モルホリノイミ
ダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
メチル 3 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カル
ボキサミド) - 4 - メチルフェニル) オキサゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボ
キシレート、
メチル 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3
- カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル
) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
メチル (R) - 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジ
ン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5
- イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、
メチル (R) - 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジ
ン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5
- イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、
メチル (S) - 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジ
ン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5
- イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、

10

20

30

40

50

50

ルー5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-(6-モルホリノイミダゾ
 [1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾ
 ール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-(6-(ピペラジン-1-
 イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-
 オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-(6-(4-メチルピペラ
 ジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-
 1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(3-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール
 -3-イル)-2,5-ジフルオロ-6-メチルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリ
 ジン-3-カルボキサミド、
 N-(2,5-ジフルオロ-3-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル
)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6-メチルフェニル)ピラゾロ[1,
 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-(ピラゾロ[1,5-a]
 ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル
)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(3-(3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール
 -5-イル)-2,5-ジフルオロ-6-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリ
 ジン-3-カルボキサミド、
 N-(2,5-ジフルオロ-3-(3-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル
)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-メチルフェニル)イミダゾ[1,
 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(5-(2,5-ジフルオロ-3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-
 カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル
)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-(7-メチルイミダゾ[1,
 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール
 -3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(2,5-ジフルオロ-3-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]
 ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾ
 ール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-(7-モルホリノイミダゾ
 [1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾ
 ール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、および
 メチル 3-(5-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-(7-(ピペラジン-1-
 イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-
 オキサジアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
 からなる群から選択される、c-KIT阻害性化合物またはその薬学的に許容可能な塩も
 しくは溶媒和物を提供する。

【0148】

本明細書に記載される合成化学反応において使用される化合物は、市販の化学物質およ
 び／または化学文献に記載される化合物から出発して、当業者に公知の有機合成技術に従
 って作製される。「市販の化学物質」は、Acros Organics(ペンシルベニ
 ア州、ピッツバーグ)、Aldrich Chemical(Milwaukee、WI
 、Sigma ChemicalおよびFlukaを含む)、Apin Chemicals-ltd.(英国、ミルトンパーク)、Avocado Research(英国、
 ランカシャー)、BDH Inc.(カナダ、トロント)、Bionet(英国、コーン

ウォール)、Chemservice Inc. (ペンシルベニア州、ウェストチェスター)、Crescent Chemical Co. (ニューヨーク州、Hauppauge)、Eastman Organic Chemicals、Eastman Kodak Company (ニューヨーク州、Rochester)、Fisher Scientific Co. (ペンシルベニア州、ピッツバーグ)、Fisons Chemicals (英国、レスターシャー)、Frontier Scientific (ユタ州、ローガン)、ICN Biomedicals, Inc. (カリフォルニア州、コストメサ)、Key Organics (英国、コーンウォール) – Lancaster Synthesis (ニューハンプシャー州、ウィンダム)、Maybridge Chemical Co. – Ltd. (英国、コーンウォール)、Parish Chemical Co. (ユタ州、オレム)、Pfaltz & Bauer, Inc. (コネチカット州、ウォーターベリー)、Polyorganix (テキサス州、ヒューストン)、Pierce Chemical Co. (イリノイ州、ロックフォード)、Riedel de Haen AG (独国、ハノーファー)、Spectrum Quality Product, Inc. (ニュージャージー州、ニューブランズウィック)、TCI America (オレゴン州、ポートランド)、Trans World Chemicals, Inc. (メリーランド州、ロックビル)、およびWako Chemicals USA, Inc. (バージニア州、リッチモンド)を含む標準的な商業的供給源から得られる。

10

20

30

40

50

【0149】

本明細書に記載される化合物の調製において有用な反応物の合成を詳述するか、または調製を記載する論文への言及を提供する好適な参考文献および論文としては、例えば、“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler, et al., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992が挙げられる。本明細書に記載される化合物の調製において有用な反応物の合成を詳述するか、または調製を記載する論文への言及を提供する、さらなる好適な参考文献および論文としては、例えば、Furhop, J. and Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, Second, RevisedおよびEnlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffmann, R. V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5-1; Arock, R. C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S

．“Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN : 0-471-93022-9 ; Solomons, T. W. G. “Organic Chemistry” 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN : 0-471-19095-0 ; Stowell, J. C. , “Intermediate Organic Chemistry” 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN : 0-471-57456-2 ; “Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia” (1999) John Wiley & Sons, ISBN : 3-527-29645-X, in 8 volumes ; “Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes ; および “Chemistry of Functional Groups” John Wiley & Sons, in 73 volumes が挙げられる。

10

【0150】

特異的および類似の反応物質は、大部分の公共および大学のライブラリにおいて入手可能である、American Chemical SocietyのChemical Abstract Serviceによって調製された既知の化学物質の指数を通して、ならびにオンラインデータベース（詳細については、American Chemical Society、ワシントン州、D. C. に連絡されたい）を通して任意選択的に同定される。既知であるがカタログで市販されていない化学物質は、カスタム化学合成ハウスによって任意選択的に調製され、標準的な化学物質供給ハウスの多く（例えば、上に列挙したもの）がカスタム合成サービスを提供する。本明細書に記載される化合物の薬学的な塩の調製および選択に有用な参考文献は、P. H. Stahl & C. G. Wermuth “Handbook of Pharmaceutical Salts”, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002である。

20

【0151】

医薬組成物

特定の実施形態では、本明細書に記載されるc-KITキナーゼ阻害性化合物は、純粋な化学物質として投与される。他の実施形態では、本明細書に記載されるc-KITキナーゼ阻害性化合物は、選択された投与経路および例えばRemingtonに記載されるような標準的な薬務に基づいて選択される薬学的に適切または許容可能な担体（本明細書では、薬学的に適切な（または許容可能な）賦形剤、生理学的に適切な（または許容可能な）賦形剤、または生理学的に適切な（または許容可能な）担体とも称される）と組み合わせられる、The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))。

30

【0152】

本明細書には、1つ以上の薬学的に許容可能な担体と共に、本明細書に記載される少なくとも1つのc-KITキナーゼ阻害性化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を含む医薬組成物が提供される。担体（または賦形剤）は、担体が組成物の他の成分と適合性であり、組成物のレシピエント（すなわち、対象または患者）に有害でない場合に許容可能であるか、または適切である。

40

【0153】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、医薬組成物に製剤化される。具体的な実施形態では、医薬組成物は、医薬として使用することができる調製物への活性化合物の処理を容易にする賦形剤および助剤を含む1つ以上の生理学的に許容可能な担体を用いて従来の様式で製剤化される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。任意の薬学的に許容可能な技術、担体

50

、および賦形剤が、本明細書に記載される医薬組成物を製剤化するのに好適なものとして使用される、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975-Lieberman, H. A. and-Lachman-L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)。
【0154】

10

本明細書には、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な希釈剤、賦形剤、または担体とを含む医薬組成物が提供される。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が、併用療法におけるように、他の活性成分と混合される医薬組成物として投与される。具体的な実施形態では、この医薬組成物は、1種以上の式(I)の化合物、またはその医薬として許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む。

【0155】

20

医薬組成物は、本明細書で使用される場合、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、および／または賦形剤などの他の化学成分との混合物を指す。特定の実施形態では、医薬組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される処置または使用の方法の実施において、治療有効量の本明細書に提供される式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、処置される疾患または疾病を有する哺乳動物に医薬組成物で投与される。具体的な実施形態では、哺乳動物はヒトである。特定の実施形態では、治療有効量は、疾患の重症度、対象の年齢および相対的な健康状態、使用される化合物の効力および他の因子に応じて変化する。本明細書に記載される化合物は、単独で、または混合物の成分として1つ以上の治療剤と組み合わせて使用される。

30

【0156】

一実施形態では、1つ以上の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、水溶液中で製剤化される。特定の実施形態では、水溶液は、単なる例として、生理学的に適合性の緩衝液、例えばハンス液、リンゲル液、または生理食塩水緩衝液から選択される。他の実施形態では、1つ以上の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、経粘膜投与用に製剤化される。特定の実施形態では、経粘膜製剤は、透過されるバリアに適切な浸透剤を含む。本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が他の非経口注射用に製剤化されるさらに他の実施形態では、適切な製剤は、水溶液または非水溶液を含む。特定の実施形態では、このような溶液は、生理学的に適合性の緩衝液および／または賦形剤を含む。

40

【0157】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、経口投与用に製剤化される。式(I)の化合物を含む、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、活性化合物を、例えば、薬学的に許容可能な担体または賦形剤と組み合わせることによって製剤化される。様々な実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、単なる例として、錠剤、散剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー剤、懸濁剤などを含む経口剤形に製剤化される。

【0158】

50

特定の実施形態では、経口使用のための医薬調製物は、1つ以上の固体賦形剤を、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の1つ以上と混合し、任意選択的に、得られた混合物を粉碎し、必要に応じて、適切な助剤を添加した後、顆粒の混合物を加工して、錠剤または糖衣錠コアを得ることによって得られる。適切な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖などの充填剤；例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、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、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース調製物；または、ポリビニルピロリドン（PVPまたはポビドン）またはリン酸カルシウムである。特定の実施形態では、崩壊剤を任意選択的に添加する。崩壊剤としては、単なる例として、架橋クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩が挙げられる。

10

【0159】

一実施形態では、糖衣錠コアおよび錠剤などの剤形は、1つ以上の適切なコーティングとともに提供される。特定の実施形態では、剤形をコーティングするために濃縮糖溶液が使用される。糖溶液は、任意選択的に、単なる例として、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに好適な有機溶媒または溶媒混合物などの追加の成分を含有する。染料および／または顔料もまた、識別目的でコーティングに任意選択的に添加される。さらに、染料および／または顔料は、活性化合物用量の異なる組み合わせを特徴付けるために任意選択的に利用される。

20

【0160】

特定の実施形態では、治療有効量の本明細書に記載される化合物の少なくとも1つ、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、他の経口剤形に製剤化される。経口剤形には、ゼラチン製のプッシュフィットカプセル、ならびにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤製の軟質密封カプセルが含まれる。特定の実施形態では、プッシュフィットカプセルは、1つ以上の充填剤との混合物中に活性成分を含有する。充填剤としては、単なる例として、ラクトース、デンプンなどの結合剤、および／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、ならびに任意選択的に安定剤が挙げられる。他の実施形態では、軟カプセル剤は、好適な液体に溶解または懸濁される1つ以上の活性化合物を含有する。好適な液体としては、単なる例として、1つ以上の脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールが挙げられる。さらに、安定剤が任意選択的に添加される。

30

【0161】

他の実施形態では、治療有効量の本明細書に記載される化合物の少なくとも1つ、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、頬側または舌下投与用に製剤化される。頬側または舌下投与に適した製剤としては、単なる例として、錠剤、ロゼンジ剤、またはゲル剤が挙げられる。さらに他の実施形態では、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、ボーラス注射または持続注入に適した製剤を含む、非経口注射用に製剤化される。具体的な実施形態では、注射用製剤は、単位剤形（例えば、アンプル）または複数回用量容器で提供される。任意選択的に、防腐剤を注射製剤に添加する。さらに他の実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の医薬組成物は、油性または水性ビヒクル中の滅菌懸濁液、溶液またはエマルジョンとして、非経口注射に適した形態で製剤化される。非経口注射製剤は、懸濁化剤、安定化剤および／または分散剤などの製剤化剤を任意選択的に含有する。特定の実施形態では、非経口投与用の医薬製剤は、水溶性形態の活性化合物の水溶液を含む。さらなる実施形態では、活性化合物の懸濁液は、適切な油性注射懸濁液として調製される。本明細書に記載される医薬組成物における使用に適した親油性溶媒またはビヒクルとしては、単なる例として、ゴマ油などの脂肪油、またはオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、またはリポソームが挙げられる。ある特定の実施形

40

50

態では、水性注射懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの懸濁液の粘度を増加させる物質を含有する。任意選択的に、懸濁液は、化合物の溶解度を増加させて高濃度溶液の調製を可能にする適切な安定剤または薬剤を含有する。あるいは、他の実施形態では、活性成分は、使用前に好適なビヒクル、例えば、発熱物質を含まない滅菌水で構成するための粉末形態である。

【0162】

さらに他の実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、局所的に投与される。本明細書に記載される化合物は、溶液、懸濁液、ローション、ゲル、ペースト、薬用スティック、バーム、クリーム、または軟膏などの様々な局所投与可能な組成物に製剤化される。このような医薬組成物は、任意選択的に、可溶化剤、安定剤、等張化促進剤、緩衝剤、および保存剤を含有する。

10

【0163】

さらに他の実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、経皮投与用に製剤化される。特定の実施形態では、経皮製剤は、経皮送達デバイスおよび経皮送達パッチを使用し、ポリマーまたは接着剤に溶解および／または分散した親油性エマルジョンまたは緩衝水溶液であり得る。様々な実施形態では、そのようなパッチは、医薬品の連続送達、拍動送達、またはオンデマンド送達のために構築される。さらなる実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の経皮送達は、イオン導入パッチなどの手段によって達成される。ある特定の実施形態では、経皮パッチは、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の制御送達を提供する。特定の実施形態では、吸収速度は、速度制御膜を使用することによって、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲル内に捕捉することによって遅くなる。代替的な実施形態では、吸収を増大させるために吸収促進剤が使用される。吸収促進剤または担体は、皮膚を通過するのを助ける吸収性の薬学的に許容可能な溶媒を含む。例えば、一実施形態では、経皮デバイスは、裏当て部材と、任意選択的に担体と共に化合物を含有するリザーバと、任意選択的に、長期間にわたって制御された所定の速度で化合物を宿主の皮膚に送達するための速度制御バリアと、デバイスを皮膚に固定するための手段とを含む包帯の形態である。

20

【0164】

他の実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、吸入による投与のために製剤化される。吸入による投与に適した様々な形態としては、エアロゾル、ミスト、または粉末が挙げられるが、これらに限定されない。式（I）の医薬組成物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、好都合には、加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレー提示の形態で、適切な噴射剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガスである）を使用して送達される。特定の実施形態では、加圧エアロゾルの投与単位は、計量された量を送達するための弁を提供することによって決定される。ある特定の実施形態では、吸入器または注入器で使用するための、単なる例として、ゼラチンなどのカプセルおよびカートリッジは、化合物とラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末基剤との粉末混合物を含有するように製剤化される。

30

40

【0165】

さらに他の実施形態では、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、カカオバターまたは他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤、ならびにポリビニルピロリドン、PEGなどの合成ポリマーを含有する、浣腸剤、直腸ゲル剤、直腸泡剤、直腸エアロゾル剤、坐剤、ゼリー坐剤、または停留浣腸剤などの直腸組成物に製剤化される。組成物の坐剤形態では、限定されないが、脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ワックスを、任意選択的にカカオバターと組み合わせて最初に融解させる。

【0166】

特定の実施形態では、医薬組成物は、医薬的に使用され得る調製物への活性化合物の処理を容易にする賦形剤および助剤を含む1つ以上の生理学的に許容可能な担体を使用して

50

、任意の従来の様式で製剤化される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。任意の薬学的に許容可能な技術、担体、および賦形剤が、必要に応じて適当に使用される。式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物は、従来の様式で、例えば、単なる例として、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、粉末化、乳化、カプセル化、封入または圧縮プロセスによって製造される。

【0167】

医薬組成物は、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤と、活性成分として本明細書に記載される少なくとも1つの式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物とを含む。活性成分は、遊離酸もしくは遊離塩基形態、または薬学的に許容可能な塩形態である。さらに、本明細書に記載される方法および医薬組成物は、A-オキシド、結晶形態（多形体としても知られる）、ならびに同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝物の使用を含む。本明細書に記載される化合物の全ての互変異性体は、本明細書に提示される化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態ならびに水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒との溶媒和形態を包含する。本明細書に提示される化合物の溶媒和形態もまた、本明細書に開示されると考えられる。さらに、医薬組成物は、他の医薬品または医薬品、担体、保存剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤などのアジュバント、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩、緩衝剤、および／または他の治療的に価値のある物質を任意選択的に含む。

10

【0168】

本明細書に記載される化合物を含む組成物の調製方法は、固体、半固体または液体を形成するために、1つ以上の不活性な薬学的に許容可能な賦形剤または担体を用いて化合物を製剤化する工程を含む。固体組成物には、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシエ剤、および坐剤が含まれるが、これらに限定されない。液体組成物には、化合物が溶解している溶液、化合物を含むエマルジョン、または本明細書に開示される化合物を含むリポソーム、ミセル、もしくはナノ粒子を含有する溶液が含まれる。半固体組成物には、ゲル、懸濁液、およびクリームが含まれるが、これらに限定されない。本明細書に記載される医薬組成物の形態は、液体溶液もしくは懸濁液、使用前の液体中の溶液もしくは懸濁液に適した固体形態、またはエマルジョンを含む。これらの組成物はまた、少量の非毒性の補助物質、例えば湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤などを任意選択的に含有する。

20

30

【0169】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、少なくとも1つの式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含み、例示的には、薬剤が溶液中、懸濁液中、またはその両方に存在する液体の形態をとる。典型的には、組成物が溶液または懸濁液として投与される場合、薬剤の第1の部分は溶液中に存在し、薬剤の第2の部分は液体マトリックス中の懸濁液中に粒子形態で存在する。いくつかの実施形態では、液体組成物はゲル製剤を含む。他の実施形態では、液体組成物は水性である。

【0170】

特定の実施形態では、有用な水性懸濁液は、懸濁剤として1種以上のポリマーを含有する。有用なポリマーとしては、水溶性ポリマー、例えばセルロース系ポリマー、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、および水不溶性ポリマー、例えば架橋カルボキシル含有ポリマーが挙げられる。本明細書に記載される特定の医薬組成物は、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸／ブチルアクリレート共重合体、アルギン酸ナトリウムおよびデキストランから選択される粘膜付着性ポリマーを含む。

40

【0171】

有用な医薬組成物はまた、任意選択的に、式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の溶解度を補助する可溶化剤を含む。用語「可溶化剤」は、概して、薬剤のミセル溶液または真の溶液の形成をもたらす薬剤を含む。特定の許容可能な非

50

イオン性界面活性剤、例えばポリソルベート 80 は、眼科的に許容可能なグリコール、ポリグリコール、例えばポリエチレングリコール 400、およびグリコールエーテルと同様に可溶化剤として有用である。

【0172】

さらに、有用な医薬組成物は、任意選択的に、酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸および塩酸などの酸；水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ砂、ナトリウムシトレート、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウムおよびトリスーヒドロキシメチルアミノメタンなどの塩基；ならびにクエン酸／デキストロース、重炭酸ナトリウムおよび塩化アンモニウムなどの緩衝剤を含む 1 つ以上の pH 調整剤または緩衝剤を含む。このような酸、塩基および緩衝剤は、組成物の pH を許容可能な範囲に維持するのに必要な量で含まれる。

10

【0173】

さらに、有用な組成物はまた、任意選択的に、組成物の重量オスモル濃度を許容可能な範囲にするのに必要な量の 1 種以上の塩を含む。このような塩としては、ナトリウム、カリウムまたはアンモニウムカチオンおよび塩化物、クエン酸、アスコルビン酸、ホウ酸、リン酸、重炭酸、スルファート、チオスルファートまたは亜硫酸水素アニオンを有するものが挙げられ；適切な塩としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ナトリウムチオスルファート、亜硫酸水素ナトリウムおよび硫酸アンモニウムが挙げられる。

【0174】

他の有用な医薬組成物は、微生物活性を阻害するために 1 種以上の保存剤を任意選択的に含む。適切な防腐剤としては、水銀含有物質、例えばメルフェンおよびチオメルサール；安定化二酸化塩素；およびベンザルコニウムクロリド、セチルトリメチルアンモニウムブロミドおよびセチルピリジニウムクロリドなどの第四級アンモニウム化合物が挙げられる。

20

【0175】

さらに他の有用な組成物は、物理的安定性を高めるために、または他の目的のために、1 種以上の界面活性剤を含む。好適な非イオン性界面活性剤としては、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリドおよび植物油、例えば、ポリオキシエチレン（60）硬化ヒマシ油；ならびにポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびアルキルフェニルエーテル、例えば、オクトキシノール 10、オクトキシノール 40 が挙げられる。

【0176】

さらに他の有用な組成物は、必要とされる場合、化学的安定性を高めるために 1 種以上の抗酸化剤を含む。好適な抗酸化剤としては、単なる例として、メタ重亜硫酸アスコルビン酸およびナトリウムが挙げられる。

30

【0177】

特定の実施形態では、水性懸濁液組成物は、単回用量の再閉鎖不可能な容器に包装される。あるいは、複数回用量の再閉鎖可能な容器が使用され、その場合、組成物中に防腐剤を含むことが典型的である。

【0178】

代替的な実施形態では、疎水性医薬化合物のための他の送達系が用いられる。リポソームおよびエマルジョンは、本明細書において有用な送達ビヒクルまたは担体の例である。特定の実施形態では、A-メチルピロリドンなどの有機溶媒も使用される。さらなる実施形態では、本明細書に記載される化合物は、治療剤を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスなどの徐放系を用いて送達される。様々な徐放性材料が本明細書において有用である。いくつかの実施形態では、徐放性カプセルは、数週間から 100 日超まで化合物を放出する。治療試薬の化学的性質および生物学的安定性に応じて、タンパク質安定化のためのさらなる戦略が用いられる。

40

【0179】

特定の実施形態では、本明細書に記載される製剤は、1 種以上の抗酸化剤、金属キレート剤、チオール含有化合物および／または他の一般的な安定化剤を含む。このような安定化剤の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない。（a）約 0.5 % ～ 約

50

2 % w / v のグリセロール、(b) 約 0.1 % ~ 約 1 % w / v のメチオニン、(c) 約 0.1 % ~ 約 2 % w / v のモノチオグリセロール、(d) 約 1 mM ~ 約 10 mM の EDTA、(e) 約 0.01 % ~ 約 2 % w / v のアスコルビン酸、(f) 0.003 % ~ 約 0.02 % w / v のポリソルベート 80、(g) 0.001 % ~ 約 0.05 % w / v のポリソルベート 20、(h) アルギニン、(i) ヘパリン、(j) 硫酸デキストラン、(k) シクロデキストリン、(l) ペントサンポリサルフェートおよび他のヘパリノイド、(m) マグネシウムおよび亜鉛などの二価カチオン、または (n) これらの組合せである。

【0180】

投与経路

適切な投与経路には、経口、静脈内、直腸、エアロゾル、非経口、眼、肺、経粘膜、経皮、膈、耳、鼻、および局所投与が含まれるが、これらに限定されない。さらに、単なる例として、非経口送達には、筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射、ならびに髄腔内、直接脳室内、腹腔内、リンパ内、および鼻腔内注射が含まれる。

10

【0181】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、全身よりもむしろ局所様式で、例えば、しばしばデポ調製物または持続放出製剤中で、化合物を臓器に直接注射することによって投与される。特定の実施形態では、長時間作用型製剤は、移植（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与される。さらに、他の実施形態では、薬物は、標的化薬物送達系において、例えば、臓器特異的抗体でコーティングされたリポソームにおいて送達される。このような実施形態では、リポソームは、臓器を標的とし、臓器によって選択的に取り込まれる。さらに他の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、急速放出製剤の形態で、持続放出製剤の形態で、または中間放出製剤の形態で提供される。さらに他の実施形態では、本明細書に記載される化合物は局所投与される。

20

【0182】

一実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤および式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、N - (5 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
N - (5 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
N - (5 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - モルホリノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 6 - モルホリノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

30

40

50

メチル 3- (3- (3-フルオロ-4-メチル-5- (6-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

N- (5- (5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-フルオロ-2-メチルフェニル) -7- (ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- (5- (5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-フルオロ-2-メチルフェニル) -7- (4-メチルピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

メチル 3- (3- (3- (6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -5-フルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

N- (5- (5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-フルオロ-2-メチルフェニル) -7-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

N- (3-フルオロ-5- (5- (1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル) -7-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-4-メチル-5- (7-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3- (7-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -5-フルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-4-メチル-5- (7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

7- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -N- (5- (5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-フルオロ-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-5- (6-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-4-メチル-5- (6- (ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-4-メチル-5- (6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

N- (3-フルオロ-5- (5- (1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル) -7- (ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

エチル 3- (3- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (3-フルオロ-5- (7-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

N- (5- (5- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-フルオロ-2-メチルフェニル) -6- (ピペラジン-1-イル) イ

10

20

30

40

50

ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(6-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(7-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-(ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 シクロプロピル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(5-(1-(メチルカルバモイル) アゼチジン-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(5-(5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(3-(7-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(6-(4-アセチルピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(5-(5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(3-(6-カルバモイルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 2-アミノエチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 2-メトキシエチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジ

ン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(7-カルバモイルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カル
 ボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール
 -5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 イソプロピル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-
 カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル
) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(5-(5-(1-(エチルカルバモイル) アゼチジン-3-イル)-1, 2, 4-
 オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2
 -a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1-(イソプロピルカルバモイル) アゼチジン-3-
 イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル) イミダゾ [1,
 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1-(2-ヒドロキシエチル) カルバモイル) アゼ
 チジン-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル
) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(5-(5-(1-(シクロプロピルカルバモイル) アゼチジン-3-イル)-1,
 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル) イミダゾ
 [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1-(2-メトキシエチル) カルバモイル) アゼチ
 ジン-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)
 イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(5-(5-(1-(2-アミノエチル) カルバモイル) アゼチジン-3-イル)-
 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル) イ
 ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(5-(1-(モルホリン-4-カルボニル) ア
 ゼチジン-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル) イミダゾ
 [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(5-(1-(ピペラジン-1-カルボニル) ア
 ゼチジン-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル) イミダゾ
 [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(5-(1-(4-メチルピペラジン-1-カル
 ボニル) アゼチジン-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニル
) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(3-(6-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキ
 サミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル) イ
 ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル)-1, 2, 4-オキサ
 ジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(6-イソプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピ
 リジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール
 -5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-
 カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾ
 ール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(7-イソプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピ
 リジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾ
 ール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

- メチル 3 - (3 - (3 - (7 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
- メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
- メチル 4 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート、
- メチル 4 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート、
- メチル 4 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - イソプロピルピペラジン - 1 - カルボキシレート、
- メチル 4 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート、
- メチル 4 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - イソプロピルピペラジン - 1 - カルボキシレート、
- N - (5 - (5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- N - (5 - (5 - (4 - カルバモイルピペラジン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- N - (3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- N - (3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- N - (3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (5 - モルホリノ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- 6 - フルオロ - N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- 6 - クロロ - N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- 6 - シアノ - N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
- N 3 - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3, 6 - ジカルボキサミド、
- N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 6 - メチルイミダゾ
 [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 6 - イソプロピルイ
 ミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 6 - シクロプロピル - N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロ
 シクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)
 イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 7 - フルオロ - N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロ
 プロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダ
 ゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 7 - クロロ - N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロブ
 ロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ
 [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 7 - (トリフルオロ
 メチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 7 - シアノ - N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロブ
 ロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ
 [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N 3 - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 -
 a] ピリジン - 3, 7 - ジカルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 7 - メチルイミダゾ
 [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 7 - イソプロピルイ
 ミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 7 - シクロプロピル - N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロ
 シクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)
 イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 7 - (4 - メチルピ
 ペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (7 - (トリフルオロメチル) イ
 ミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサ
 ジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 S, 2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a]
] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a]
] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a]
] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (6 - フルオロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジ
 ン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5

ーイル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(6-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキ
 サミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(6-シアノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキ
 サミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(6-カルバモイルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カル
 ボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール
 -5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル)ピ
 ラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサ
 ジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(6-メトキシピラゾロ[1, 5-a]ピリジ
 ン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5
 -イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(6-イソプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピ
 リジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール
 -5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(6-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-
 カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾー
 ル-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-メチルピラゾロ[1, 5-
 a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(5-メチルピラゾロ[1, 5-
 a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-
 カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾー
 ル-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(5-イソプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピ
 リジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール
 -5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(5-フルオロピラゾロ[1, 5-a]ピリジ
 ン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5
 -イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(5-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキ
 サミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(5-シアノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキ
 サミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-
 イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(5-カルバモイルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カル
 ボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール
 -5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)ピ
 ラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサ
 ジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(5-モルホリノピラゾロ[1,

10

20

30

40

50

5-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(5-(ピペラジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(ピペラジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(5-(3-(3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -3-フルオロ-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(3-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a]] ピリジン-3-カルボキサミド、
 イソプロピル 3-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 シクロプロピル 3-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(3-(1-(メチルカルバモイル) アゼチジン-3-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a]] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(3-(1-(モルホリン-4-カルボニル) アゼチジン-3-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a]] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(3-(1-(ピペラジン-1-カルボニル) アゼチジン-3-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a]] ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(5-(3-フルオロ-5-(6-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -5-フルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-(6-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -5-フルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-(6-カルバモイルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -5-フルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

10

20

30

40

50

[illegible]

N - (3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (3 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

メチル 4 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 4 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 4 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルピペラジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 4 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 4 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - イソプロピルピペラジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (4 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) オキサゾール - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) オキサゾール - 2 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) オキサゾール - 4 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル (R) - 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート、

N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 S, 2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 7 - モルホリノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

メチル 3 - (2 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) オキサゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル (R) - 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート、

メチル (R) - 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5

10

20

30

40

50

-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート、
 メチル (S)-3-(3-(2,5-ジフルオロ-3-(イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート、
 メチル (S)-3-(3-(2,5-ジフルオロ-3-(イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート、
 N-(3-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2,5-ジフルオロ-6-メチルフェニル) イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2,5-ジフルオロ-6-メチルフェニル)-7-モルホリノイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2,5-ジフルオロ-6-メチルフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(2,5-ジフルオロ-3-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6-メチルフェニル) イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(2,5-ジフルオロ-3-(5-(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6-メチルフェニル) イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(2,5-ジフルオロ-3-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6-メチルフェニル)-7-モルホリノイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(2,5-ジフルオロ-3-(5-(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6-メチルフェニル)-7-モルホリノイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(2,5-ジフルオロ-3-(5-(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6-メチルフェニル)-7-メチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(2,5-ジフルオロ-3-(5-(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6-メチルフェニル)-7-メトキシイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-(7-メチルイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-3-(7-メトキシイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-(7-モルホリノイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-(7-(ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-(7-(4-メチルピペラジン-1-イル) イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-(6-メチルイミダゾ [1

, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2, 5-ジフルオロ-3-(6-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) - 4-メチルフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2, 5-ジフルオロ-4-メチル-3-(6-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2, 5-ジフルオロ-4-メチル-3-(6-(ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(3-(5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 2, 5-ジフルオロ-6-メチルフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(2, 5-ジフルオロ-3-(5-((1R, 2S) - 2-フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) - 6-メチルフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(2, 5-ジフルオロ-4-メチル-3-(ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(3-(3-(3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 2, 5-ジフルオロ-6-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(2, 5-ジフルオロ-3-(3-((1R, 2S) - 2-フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) - 6-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(5-(2, 5-ジフルオロ-3-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) - 4-メチルフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(2, 5-ジフルオロ-4-メチル-3-(7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(2, 5-ジフルオロ-3-(7-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) - 4-メチルフェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(2, 5-ジフルオロ-4-メチル-3-(7-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、および
 メチル 3-(5-(2, 5-ジフルオロ-4-メチル-3-(7-(ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、またはこれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される。

【0183】

一実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な担体とを混合する工程を含む、医薬組成物を調製する方法を提供する。

【0184】

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、式（Ⅰ）によって記載されるc-KITキナーゼ阻害性化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、約5%未満、または約2%未満、または約1%未満、または約0.5%未満、または約0.1%未満の、例えば、合成方法の工程の1つ以上において生成される未反応中間体または合成副生成物などの他の有機小分子を含有するという点で実質的に純粋である。

【0185】

好適な経口剤形としては、例えば、錠剤、丸剤、サシェ剤、または硬質もしくは軟質ゼラチン、メチルセルロース、または消化管に容易に溶解する別の好適な材料のカプセル剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、例えば、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどを含む好適な非毒性固体担体が使用される。（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))を参照）。

10

【0186】

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）によって記載されるc-KITキナーゼ阻害性化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、注射による投与のために製剤化される。いくつかの例では、注射製剤は水性製剤である。いくつかの例では、注射製剤は非水性製剤である。いくつかの例では、注射製剤は、ゴマ油などの油ベースの製剤である。

20

【0187】

本明細書に記載される少なくとも1つのc-KITキナーゼ阻害性化合物を含む組成物の用量は、対象または患者（例えば、ヒト）の状態に応じて異なる。いくつかの実施形態では、そのような要因は、全身の健康状態、年齢、および他の要因を含む。

【0188】

医薬組成物は、処置（または予防）される疾患に適切な様式で投与される。適切な用量ならびに適切な投与の持続時間および頻度は、患者の状態、患者の疾患の種類および重症度、活性成分の特定の形態、ならびに投与方法などの因子によって決定される。一般に、適切な用量および処置レジメンは、治療的および／または予防的利益（（例えば、より頻繁な完全寛解もしくは部分寛解、またはより長い無病生存期間および／もしくは全生存期間、または症状の重症度の軽減などの臨床転帰の改善））を提供するのに十分な量で組成物を提供する。

30

【0189】

経口用量は、典型的には、約1.0mg～約1000mgの範囲であり、1日当たり1～4回、またはそれ以上の回数である。

【0190】

処置方法

一実施形態は、ヒトまたは動物の身体の処置方法において使用するための、式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0191】

一実施形態は、癌、炎症性、アレルギー性、または自己免疫性の疾患の処置方法において使用するための、式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供する。

40

【0192】

一実施形態は、癌、炎症性、アレルギー性、または自己免疫性の疾患の処置のための医薬の製造における、式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0193】

一実施形態は、c-KIT媒介性疾患の処置方法において使用するための、式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供する。

50

【0194】

一実施形態は、c-KIT 媒介性疾患の処置のための医薬の製造における、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0195】

一実施形態は、癌、炎症性、アレルギー性、および自己免疫性の疾患の処置を必要とする患者の癌、炎症性、アレルギー性、および自己免疫性の疾患を処置する方法であって、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む、方法を提供する。

【0196】

ある実施形態は、癌、炎症性、アレルギー性、または自己免疫性の疾患の処置を必要とする患者の癌、炎症性、アレルギー性、または自己免疫性の疾患を処置する方法であって、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を患者に投与する工程を含む、方法を提供する。

10

【0197】

一実施形態は、肥満細胞症、喘息、慢性蕁麻疹、関節リウマチ、乾癬、アトピー性皮膚炎、神経線維腫症、多発性硬化症、および特発性肺線維症からなる群から選択される疾患の処置方法において使用するための、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0198】

一実施形態は、肥満細胞症、喘息、慢性蕁麻疹、関節リウマチ、乾癬、アトピー性皮膚炎、神経線維腫症、多発性硬化症、および特発性肺線維症からなる群から選択される疾患の処置方法において使用するための、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

20

【0199】

一実施形態は、肥満細胞症、喘息、慢性蕁麻疹、関節リウマチ、乾癬、アトピー性皮膚炎、神経線維腫症、多発性硬化症、および特発性肺線維症からなる群から選択される疾患の処置のための医薬の製造における、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0200】

一実施形態は、癌を処置する方法において使用するための式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供し、癌は、白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、リンパ腫、胚細胞性腫瘍、造血器癌（hematopoietic cancer）、消化管間質腫瘍、ぶどう膜黒色腫、大腸癌、乳癌、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、婦人科腫瘍（gynecological tumor）、悪性中皮腫、乳頭状腎細胞癌、乳頭状腎癌（papillary renal carcinoma）、肥満細胞症、マスト細胞白血病、胸腺癌、大腸癌、小細胞肺癌、および神経芽細胞腫からなる群から選択される。

30

【0201】

一実施形態は、癌の処置のための医薬の製造における式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の使用を提供し、癌は、白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、リンパ腫、胚細胞性腫瘍、造血器癌、消化管間質腫瘍、ぶどう膜黒色腫、大腸癌、乳癌、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、婦人科腫瘍、悪性中皮腫、乳頭状腎細胞癌、乳頭状腎癌、肥満細胞症、マスト細胞白血病、胸腺癌、大腸癌、小細胞肺癌、および神経芽細胞腫からなる群から選択される。

40

【0202】

一実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む、癌の処置を必要とする患者の癌を処置する方法を提供する。一実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を患者に投与する工程を含む、癌の処置を必要とする患者の癌を処置する方法を提供する。別の実施形態は、白血病、急性骨髄性白

50

血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、リンパ腫、胚細胞性腫瘍、造血器癌、消化管間質腫瘍、ぶどう膜黒色腫、大腸癌、乳癌、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、婦人科腫瘍、悪性中皮腫、乳頭状腎細胞癌、乳頭状腎癌、肥満細胞症、マスト細胞白血病、胸腺癌、大腸癌、小細胞肺癌、および神経芽細胞腫からなる群から選択される癌を処置する方法を提供する。別の実施形態は、癌が消化管間質腫瘍である、癌を処置する方法を提供する。別の実施形態は、癌が急性骨髄性白血病である、癌を処置する方法を提供する。別の実施形態は、癌が黒色腫である、癌を処置する方法を提供する。

【0203】

医薬組成物が経口投与される方法が本明細書に提供される。医薬組成物が注射によって投与される方法が本明細書に提供される。医薬組成物が吸入によって投与される方法が本明細書に提供される。

10

【0204】

一実施形態は、c-KITキナーゼを式(I)の化合物と接触させる工程を含む、c-KITキナーゼを阻害する方法を提供する。別の実施形態は、c-KITキナーゼを阻害する方法を提供し、c-KITキナーゼは、インビボ設定で接触させられる。別の実施形態は、c-KITキナーゼを阻害する方法を提供し、c-KITキナーゼは、インビトロ設定で接触させられる。

【0205】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、

20

N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、

N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

30

N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、

N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

40

N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、

N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、

50

N - (5 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール
 - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 7 - (4 - メチルピペラジン - 1
 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - (3 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキ
 サミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 -
 イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 N - (5 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール
 - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 7 - モルホリノイミダゾ [1, 2
 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1
 , 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 7 - モルホリノイミ
 ダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (7 - モルホリノイミダゾ [1,
 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール -
 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - (7 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキ
 サミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 -
 イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (7 - メチルイミダゾ [1, 2 -
 a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 -
 イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 7 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - N - (5 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシ
 クロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチル
 フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (6 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジ
 ン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5
 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル)
 イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキ
 サジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (6 - メチルイミダゾ [1, 2 -
 a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 -
 イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1
 , 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 7 - (ピペラジン -
 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 エチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カル
 ボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼ
 チジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (7 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジ
 ン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5
 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 N - (5 - (5 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール
 - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) イ
 ミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1
 , 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 6 - (ピペラジン -
 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (6 - メトキシイミダゾ [1, 2 - a] ピリジ
 ン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5

10

20

30

40

50

-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 シクロプロピル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(5-(1-(メチルカルバモイル)アゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(3-(7-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(3-(6-カルバモイルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 2-アミノエチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 2-メトキシエチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(7-カルバモイルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 イソプロピル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3

-カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル
) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 N - (5 - (5 - (1 - (エチルカルバモイル) アゼチジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 -
 オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2
 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - (1 - (イソプロピルカルバモイル) アゼチジン - 3 -
 イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a]
 ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - (1 - ((2 - ヒドロキシエチル) カルバモイル) アゼ
 チジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル 10
) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (5 - (5 - (1 - (シクロプロピルカルバモイル) アゼチジン - 3 - イル) - 1,
 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ
 [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - (1 - ((2 - メトキシエチル) カルバモイル) アゼチ
 ジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル)
 イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (5 - (5 - (1 - ((2 - アミノエチル) カルバモイル) アゼチジン - 3 - イル)
 - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イ
 ミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、 20
 N - (3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (5 - (1 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ア
 ゼチジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ
 [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (5 - (1 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) ア
 ゼチジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ
 [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 N - (3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (5 - (1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カル
 ボニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル
) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 3 - (3 - (3 - (6 - シアノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキ
 サミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 -
 イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、 30
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (6 - (トリフルオロメチル) イ
 ミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサ
 ジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (6 - イソプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピ
 リジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール
 - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - (6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 -
 カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール 40
 - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (7 - イソプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピ
 リジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール
 - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - (7 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 -
 カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール
 - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、
 メチル 3 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (7 - (4 - メチルピペラジン -
 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2
 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、 50

メチル 4 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ペペラジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 4 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 4 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - イソプロピルピペラジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 4 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 4 - (3 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 3 - イソプロピルピペラジン - 1 - カルボキシレート、

N - (5 - (5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (5 - (5 - (4 - カルバモイルピペラジン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (5 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (5 - モルホリノ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

6 - フルオロ - N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

6 - クロロ - N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

6 - シアノ - N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N 3 - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3, 6 - ジカルボキサミド、

N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 6 - イソプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

6-シクロプロピル-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 7-フルオロ-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 7-クロロ-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 7-シアノ-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N3-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3, 7-ジカルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-イソプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 7-シクロプロピル-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(5-(1S, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(6-フルオロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(6-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(6-シアノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-

- イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(6-カルバモイルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(6-メトキシピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(6-イソプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(5-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(5-シクロプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(5-イソプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(5-フルオロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(5-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(5-シアノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-(5-カルバモイルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(5-モルホリノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(5-(ピペラジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(5-(4-メチルピペラジン-

1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-モルホリノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(ピペラジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(5-(3-(3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -3-フルオロ-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-5-(3-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 イソプロピル 3-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 シクロプロピル 3-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(3-(1-(メチルカルバモイル) アゼチジン-3-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(3-(1-(モルホリン-4-カルボニル) アゼチジン-3-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(3-(1-(ピペラジン-1-カルボニル) アゼチジン-3-イル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(5-(3-フルオロ-5-(6-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -5-フルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-(6-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -5-フルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-(6-カルバモイルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -5-フルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

10

20

30

40

50

メチル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (6 - イソプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (5 - (3 - (6 - シクロプロピルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (6 - モルホリノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

10

メチル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (7 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (7 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

20

メチル 3 - (5 - (3 - (7 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (5 - (3 - (7 - シアノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (5 - (3 - (7 - カルバモイルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 5 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

30

メチル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (7 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (7 - モルホリノイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (7 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

メチル 3 - (5 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (7 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート、

40

N - (3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (3 - モルホリノ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

N - (3 - フルオロ - 2 - メチル - 5 - (3 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド、

メチル 4 - (5 - (3 - フルオロ - 5 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート、

50

メチル 4- (5- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート、

メチル 4- (5- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-イソプロピルピペラジン-1-カルボキシレート、

メチル 4- (5- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート、

メチル 4- (5- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3-イソプロピルピペラジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (5- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (4- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) オキサゾール-2-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (5- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) オキサゾール-2-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (2- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) オキサゾール-4-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (5- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル (R) -3- (3- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート、

N- (3-フルオロ-5- (5- (1S, 2R) -2-フルオロシクロプロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2-メチルフェニル) -7-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、

メチル 3- (2- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) オキサゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル 3- (3- (2, 5-ジフルオロ-3- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、

メチル (R) -3- (3- (2, 5-ジフルオロ-3- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート、

メチル (R) -3- (3- (2, 5-ジフルオロ-3- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート、

メチル (S) -3- (3- (2, 5-ジフルオロ-3- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート、

メチル (S) -3- (3- (2, 5-ジフルオロ-3- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート、

-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート、
 N-(3-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2,5-ジフルオロ-6-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2,5-ジフルオロ-6-メチルフェニル)-7-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(3-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2,5-ジフルオロ-6-メチルフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(2,5-ジフルオロ-3-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(2,5-ジフルオロ-3-(5-(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(2,5-ジフルオロ-3-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6-メチルフェニル)-7-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(2,5-ジフルオロ-3-(5-(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6-メチルフェニル)-7-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(2,5-ジフルオロ-3-(5-(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6-メチルフェニル)-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(2,5-ジフルオロ-3-(5-(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-6-メチルフェニル)-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-(7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-3-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-(7-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-(7-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-(7-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-3-(6-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-(6-モルホリノイミダゾ

[1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2, 5-ジフルオロ-4-メチル-3-(6-(ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(3-(2, 5-ジフルオロ-4-メチル-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(3-(5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -2, 5-ジフルオロ-6-メチルフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(2, 5-ジフルオロ-3-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -6-メチルフェニル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(3-(2, 5-ジフルオロ-4-メチル-3-(ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 N-(3-(3-(3, 3-ジフルオロシクロブチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -2, 5-ジフルオロ-6-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 N-(2, 5-ジフルオロ-3-(3-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -6-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド、
 メチル 3-(5-(2, 5-ジフルオロ-3-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(2, 5-ジフルオロ-4-メチル-3-(7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(2, 5-ジフルオロ-3-(7-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、
 メチル 3-(5-(2, 5-ジフルオロ-4-メチル-3-(7-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート、および
 メチル 3-(5-(2, 5-ジフルオロ-4-メチル-3-(7-(ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート
 からなる群から選択される。

10

20

30

40

【0206】

他の実施形態および使用は、本開示に照らして当業者には明らかであろう。以下の実施例は、様々な実施形態の単なる例示として提供され、決して本発明を限定するものと解釈されるべきではない。

【実施例】

【0207】

I. 化学合成

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される c-KIT キナーゼ阻害性化合物は、以下の実施例に従って合成される。以下で使用される場合、および本発明の説明全体を通して、以下の略語は、別段の指示がない限り、以下の意味を有すると理解されるものとする。

50

°C	摂氏～度
δ H	テトラメチルシランからの百万分率での化学シフト
DCM	ジクロロメタン (CH_2Cl_2)
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EA	酢酸エチル
ESI	エレクトロスプレーイオン化
Et	エチル
g	～グラム
h	～時間
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hz	～ヘルツ
J	カップリング定数 (NMR 分析)
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析
μ	マイクロ
m	マルチプレット (スペクトル)、メートル、ミリ
M	モル
M^+	親分子イオン
Me	メチル
MHz	メガヘルツ
min	分
mol	モル、分子 (モル重量として)
mL	ミリリットル
MS	質量分析
nm	ナノメートル
NMR	核磁気共鳴
PE	石油エーテル
pH	水素の電位、水溶液の酸性度または塩基性度の尺度
RT	室温
s	シングレット (スペクトル)
t	トリプレット (スペクトル)
T	温度
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン

10

20

30

40

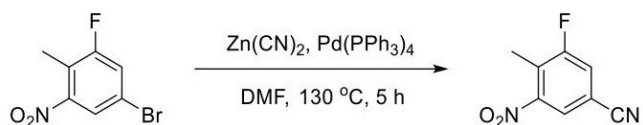
50

【0208】

実施例 1：N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの調製

【0209】

【化33】



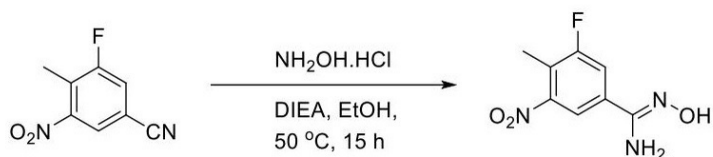
【0210】

DMF (1000 mL) 中の 5-ブロモ-1-フルオロ-2-メチル-3-ニトロベンゼン (50 g、213.7 mmol、1.0 当量) の溶液に、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (37.5 g、320.5 mmol、1.5 当量) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12.4 g、10.6 mmol、0.05 当量) を添加した。混合物を 130°C で 5 時間攪拌し、次いで反応混

合物を水（2000 mL）で希釈し、EtOAc（500 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（300 mL×2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc=10/1、v/v）により精製して、3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロベンゾニトリルを黄色固形物として得た（25.1 g、65.7%）。

【0211】

【化34】



10

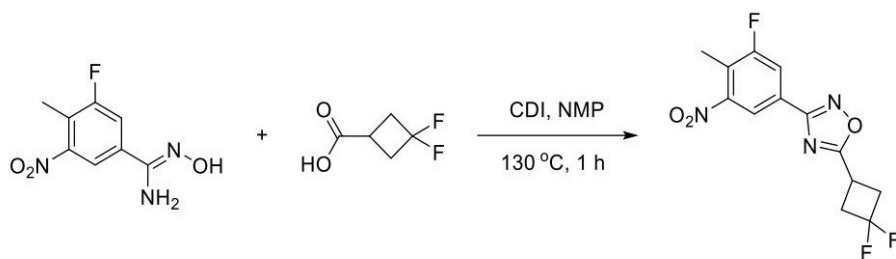
【0212】

EtOH（300 mL）中の3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロベンゾニトリル（25.1 g、139.4 mmol、1.0当量）、NH₂OH・HCl（14.5 g、209.2 mmol、1.5当量）、およびDIEA（48.6 mL、278.9 mmol、2.0当量）の混合物を50 °Cで15時間加熱した。溶媒を真空下で濃縮し、粗生成物を水で洗浄し、固形物を真空濾過によって収集し、真空下で乾燥させて、3-フルオロ-N'-ヒドロキシ-4-メチル-5-ニトロベンズイミダミドを白色固形物として得た（23.2 g、79.3%）。LRMS（M+H⁺）m/z 計算値214.1、実測値214.2。¹H NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）δ 10.03（s, 1H）、8.15（s, 1H）、7.85（dd, 1H）、6.09（s, 2H）、2.39（d, 3H）。

20

【0213】

【化35】



30

【0214】

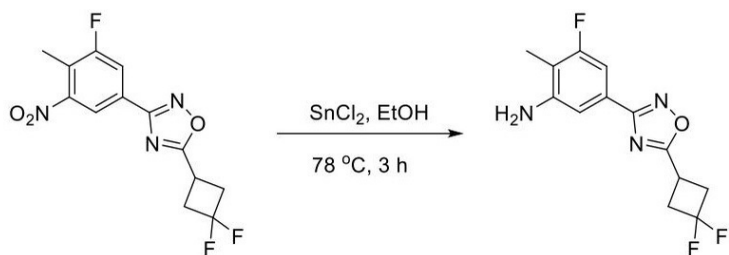
無水NMP（80 mL）中の3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボン酸（4.0 g、29.6 mmol、1.0当量）の溶液に、CDI（7.2 g、44.4 mmol、1.5当量）を添加した。反応物を15分間攪拌し、3-フルオロ-N'-ヒドロキシ-4-メチル-5-ニトロベンズイミダミド（4.2 g、19.7 mmol、0.7当量）を添加し、反応物を25分間攪拌した。反応物を130 °Cで1時間攪拌した。粗生成物をEtOAc（200 mL）で希釈した。有機層を水（200 mL）およびブライン（200 mL）で洗浄した。混合物を真空下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc=5/1、v/v）により精製して、5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-3-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾールを黄色固形物として得た（5.5 g、88.7%）。

40

【0215】

50

【化 3 6】



10

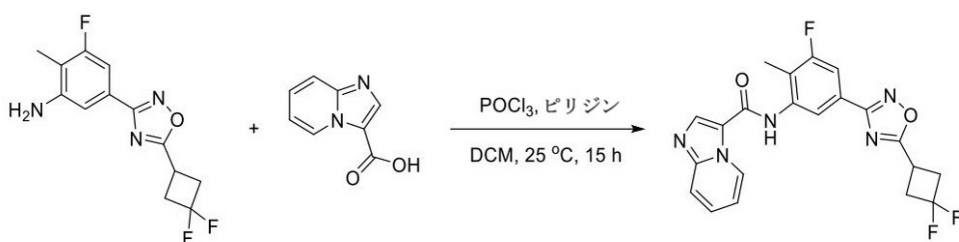
【0 2 1 6】

EtOH (90 mL) 中の 5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル (5.5 g、17.6 mmol、1.0 当量) の懸濁液に、SnCl₂ (10.0 g、52.7 mmol、3.0 当量) を添加した。反応混合物を 78 °C で 3 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、溶媒を部分的に濃縮した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (90 mL) で pH をわずかに塩基性に調整した。得られた白色懸濁液を濾過し、水 (90 mL) および EtOAc (90 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (150 mL × 2) で抽出し、合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1、v/v) により精製して、5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルアニリンを白色固形物として得た (2.3 g、46.9%)。LRMS (M+H⁺) m/z 計算値 284.1、実測値 284.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.18 (d, 1H)、6.88 (dd, 1H)、5.582 (s, 2H)、3.84-3.85 (m, 1H)、3.03-3.20 (m, 4H)、2.01 (d, 3H)。

20

【0 2 1 7】

【化 3 7】



30

【0 2 1 8】

DCM (30 mL) 中の 5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルアニリン (300 mg、1.1 mmol、1.0 当量)、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 (196.1 mg、1.2 mmol、1.1 当量)、およびピリジン (0.4 mL、5.3 mmol、5.0 当量) の溶液に、POCl₃ (0.3 mL、3.2 mmol、3.0 当量) を氷上で添加した。反応混合物を 25 °C で 15 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈した。水層を DCM (50 mL × 2) で抽出し、合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を真空下で濃縮し、逆相 HPLC (MeCN/H₂O = 7/3、v/v) により精製して、N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドを白色固形物として得た (72.7 mg、15.9%)。LRMS (M+H⁺) m/z 計算

40

50

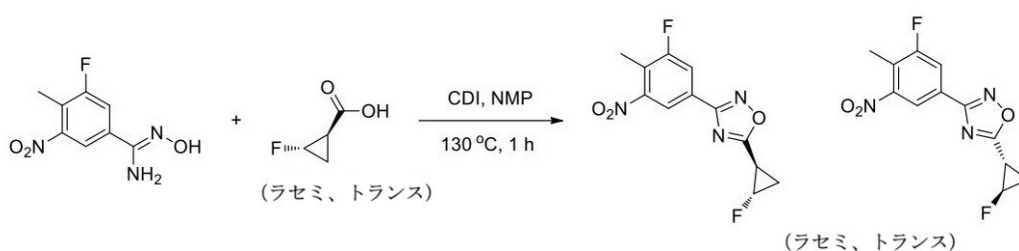
値 428.1、実測値 428.0。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.22 (brs, 1H)、9.45 (d, 1H)、8.60 (s, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.79 (d, 1H)、7.65 (d, 1H)、7.51–7.56 (m, 1H)、7.19 (t, 1H)、3.87–3.97 (m, 1H)、3.02–3.26 (m, 4H)、2.25 (s, 3H)。

【0219】

実施例2：N-(3-フルオロ-5-(5-((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミドおよびN-(3-フルオロ-5-(5-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ラセミ、トランス)の調製

【0220】

【化38】

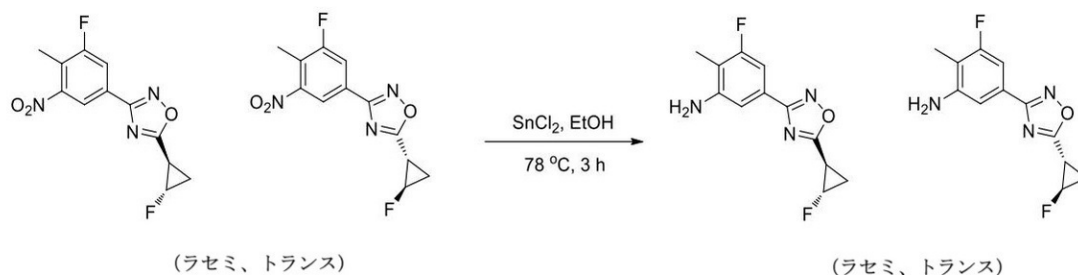


【0221】

無水NMP(80 mL)中の(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸および(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸(ラセミ、トランス、3.1 g、29.6 mmol、1.0当量)の溶液に、CDI(7.2 g、44.4 mmol、1.5当量)を添加した。反応物を15分間攪拌し、次いで3-フルオロ-N'-ヒドロキシ-4-メチル-5-ニトロベンズイミダミド(4.2 g、19.7 mmol、0.7当量)を添加し、反応物を25分間攪拌した。次に、反応物を130 °Cで1時間攪拌した。粗生成物をEtOAc(200 mL)で希釈した。有機物を水(200 mL)およびブライン(200 mL)で洗浄した。混合物を真空下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=5/1、v/v)により精製して、3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-5-((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾールおよび3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-5-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール(ラセミ、トランス)を黄色油状物として得た(5.3 g、96.3%)。

【0222】

【化39】



【0223】

10

20

30

40

50

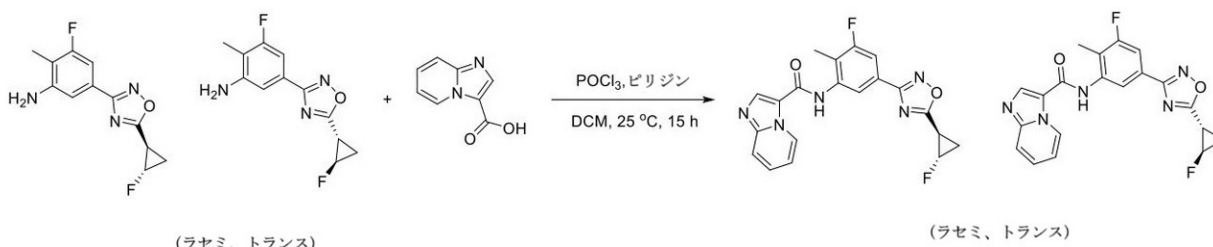
EtOH (90 mL) 中の 3-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-5-((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾールおよび 3-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-5-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール (ラセミ、トランス、5.3 g、18.9 mmol、1.0 当量) の懸濁液に、SnCl₂ (10.7 g、56.5 mmol、3.0 当量) を添加した。反応混合物を 78 °C で 3 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で部分的に濃縮した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液で pH をわずかに塩基性に調整した。得られた白色懸濁液を濾過し、水および EtOAc で洗浄した。水層を EtOAc (150 mL × 2) で抽出し、水 (150 mL) で洗浄し、合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を真空下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 5/1、v/v) により精製して、3-フルオロ-5-(5-((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルアニリンおよび 3-フルオロ-5-(5-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルアニリン (ラセミ、トランス) を白色固形物として得た (1.8 g、38.3%)。LRMS (M+H⁺) m/z 計算値 252.1、実測値 252.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.12 (d, 1H)、6.82 (dd, 1H)、5.56 (brs, 2H)、5.32-5.35 (m, 0.5H)、5.16-5.19 (m, 0.5H)、2.97-3.06 (m, 1H)、2.00 (d, 3H)、1.87-1.98 (m, 1H)、1.51-1.60 (m, 1H)。

10

20

【0224】

【化40】



30

【0225】

DCM (30 mL) 中の 3-フルオロ-5-(5-((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルアニリンおよび 3-フルオロ-5-(5-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルアニリン (ラセミ、トランス、300 mg、1.2 mmol、1.0 当量)、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (213.8 mg、1.3 mmol、1.1 当量)、およびピリジン (0.5 mL、6.0 mmol、5.0 当量) の溶液に、POCl₃ (0.3 mL、3.6 mmol、3.0 当量) を氷浴中で添加した。反応混合物を 25 °C で 15 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈した。水層を DCM (50 mL × 2) で抽出し、合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を逆相 HPLC (MeCN/H₂O = 7/3、v/v) により精製して、N-(3-フルオロ-5-(5-((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミドおよび N-(3-フルオロ-5-(5-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (ラセミ) を白色固形物として得た (102.4 mg、21.2%)。LRMS (M+H⁺) m

40

50

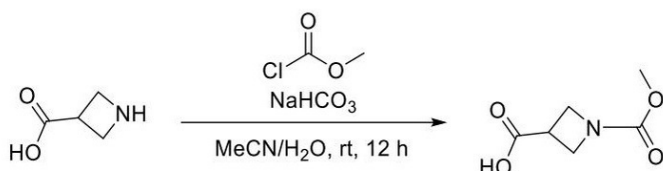
／z 計算値 396.1、実測値 396.0。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.22 (brs, 1H)、9.44 (d, 1H)、8.60 (s, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.79 (d, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.53 (t, 1H)、7.19 (t, 1H)、5.20–5.38 (m, 1H)、3.03–3.12 (m, 1H)、2.25 (s, 3H)、1.90–2.01 (m, 1H)、1.55–1.64 (m, 1H)。

【0226】

実施例3：メチル 3-((3-((3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート)の調製

【0227】

【化41】

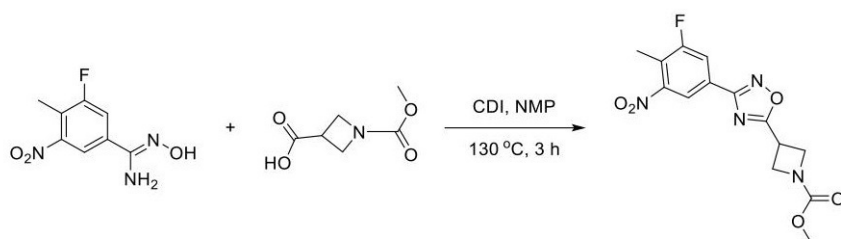


【0228】

アゼチジン-3-カルボン酸 (25 g、247.5 mmol、1.0 当量) および NaHCO₃ (31.2 g、371.3 mmol、1.5 当量) を MeCN (300 mL) および水 (30 mL) に溶解した。メチルカルボノクロリデート (23.3 mL、297.0 mmol、1.2 当量) を MeCN (20 mL) に溶解し、氷浴中で反応混合物に滴下した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、真空中で蒸発させた。残渣に水 (100 mL) を加え、水相を EtOAc (2×200 mL) で抽出した。水相を濃 HCl (12 M) で pH=2 まで酸性化し、DCM (200 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、1-(メトキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸を黄色固形物として得た (20 g、51.3%)。LRMS (M+H⁺) m/z 計算値 160.1、実測値 160.2。¹H-NMR (CD₃OD) δ 4.07–4.18 (m, 4H)、3.65 (s, 3H)、3.39–3.50 (m, 1H)。

【0229】

【化42】



【0230】

無水 NMP (80 mL) 中の 1-(メトキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸 (5.6 g、35.2 mmol、1.0 当量) の溶液に、CDI (8.6 g、52.8 mmol、1.5 当量) を添加した。反応物を 15 分間攪拌した。3-フルオロ-N'-ヒドロキシ-4-メチル-5-ニトロベンズイミドアミド (5.0 g、23.5 mmol、0.7 当量) を添加し、反応物を 25 分間攪拌した。反応物を 130 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈した。有機層を水 (200 mL) および

10

20

30

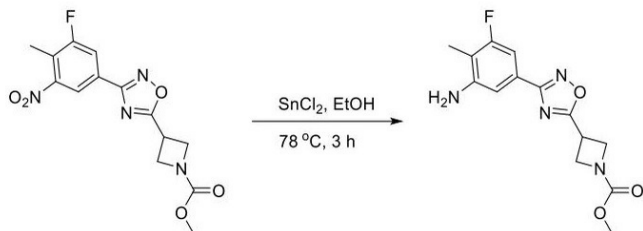
40

50

ブライン (200 mL) で洗浄した。混合物を濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/E A = 5/1、v/v) により精製して、メチル 3- (3- (3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (5.5 g、69.6%) を黄色固形物として得た (5.5 g、69.6%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 計算値 337.1、実測値 337.1。

【0231】

【化43】



10

【0232】

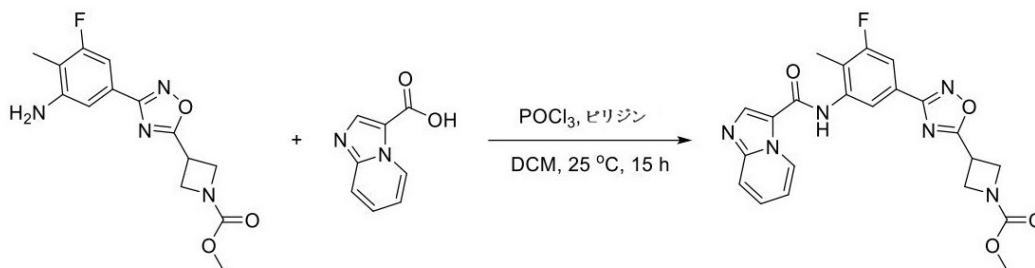
EtOH (60 mL) 中のメチル 3- (3- (3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (5.5 g、16.4 mmol、1.0 当量) の懸濁液に、SnCl₂ (9.3 g、49.1 mmol、3.0 当量) を添加した。反応混合物を 78 °C で 3 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で部分的に濃縮した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液で pH をわずかに塩基性に調整した。得られた白色懸濁液を濾過し、水 (60 mL) および EtOAc (60 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (150 mL × 2) で抽出し、合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を真空下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/E A = 5/1、v/v) により精製して、5- (5- (3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルアニリンを白色固形物として得た (2.5 g、50.0%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 計算値 307.1、実測値 307.1。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.195 (s, 1H)、6.87–6.89 (m, 1H)、5.58 (brs, 2H)、4.10–4.36 (m, 5H)、3.60 (s, 3H)、2.01 (d, 3H)。

20

30

【0233】

【化44】



40

【0234】

DCM (80 mL) 中のメチル 3- (3- (3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (1.5 g、4.9 mmol、1.0 当量)、イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (873.5 mg、5.4 mmol、1.1 当量)、およびピリジン (1.9 mL、24.5 mmol、5.0 当量) の溶液に、POCl₃ (1.4 mL、14.7 mmol、3.0 当量) を氷浴中で添加した。反応混合物を 25 °C で 15 時間攪拌した。

50

反応混合物を水（50 mL）で希釈した。水層をDCM（50 mL×2）で抽出し、合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を濃縮し、得られた残渣を逆相HPLC（MeCN/H₂O=7/3、v/v）により精製して、メチル 3-（3-（3-フルオロ-5-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド）-4-メチルフェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）アゼチジン-1-カルボキシラートを白色固形物として得た（249.1 mg、11.3%）。LRMS（M+H⁺）m/z 計算値451.1、実測値451.1。¹H NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）δ 10.22（s, 1H）、9.45（d, 1H）、8.61（s, 1H）、7.99（s, 1H）、7.79（d, 1H）、7.67（d, 1H）、7.54（t, 1H）、7.19（m, 1H）、4.18-4.38（m, 5H）、3.60（s, 3H）、2.26（s, 3H）。

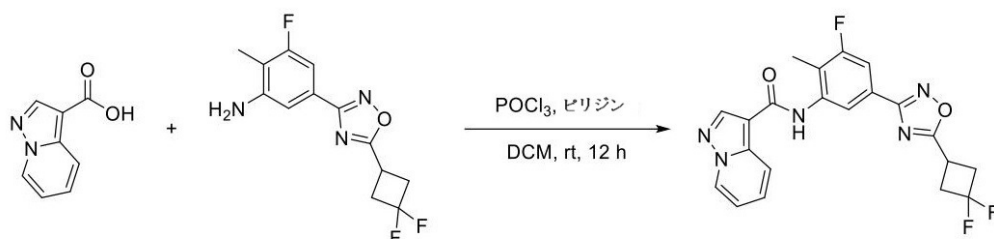
10

【0235】

実施例4：N-（5-（5-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-3-フルオロ-2-メチルフェニル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミドの調製

【0236】

【化45】



20

【0237】

DCM（50 mL）中の5-（5-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-3-フルオロ-2-メチルアニリン（349.4 mg、1.2 mmol、1.0当量）、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸（200 mg、1.2 mmol、1.0当量）、およびピリジン（0.5 mL、6.2 mmol、5.0当量）の溶液に、POCl₃（0.3 mL、3.7 mmol、3.0当量）を氷上で添加した。反応混合物を25℃で15時間攪拌した。反応混合物を水（50 mL）で希釈した。水層をDCM（80 mL×2）で抽出し、水（50 mL）で洗浄し、合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を分取HPLCにより精製して、N-（5-（5-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-3-フルオロ-2-メチルフェニル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミドを得た（59.3 mg、11.0%）。LRMS（M+H⁺）m/z 計算値428.1、実測値428.1。¹H NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）δ 9.95（s, 1H）、8.86（d, 1H）、8.79（s, 1H）、8.23（d, 1H）、7.99（s, 1H）、7.63（d, 1H）、7.55（t, 1H）、7.14（t, 1H）、3.87-3.91（m, 1H）、3.04-3.32（m, 4H）、2.25（s, 3H）。

30

40

【0238】

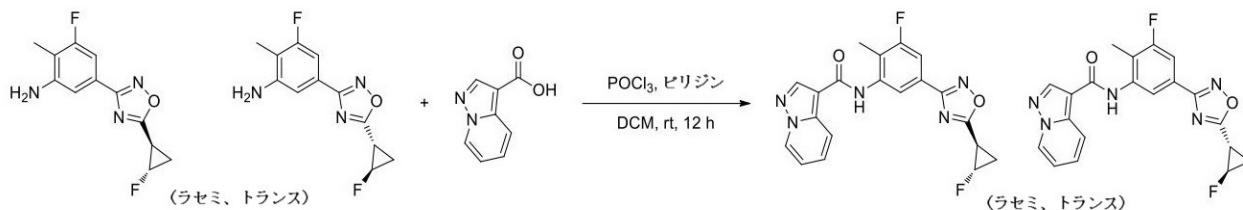
実施例5：N-（3-フルオロ-5-（5-（（1R,2S）-2-フルオロシクロプロピル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミドおよびN-（3-フルオロ-5-（5-（（1S,2R）-2-フルオロシクロプロピル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド（

50

ラセミ、トランス) の調製

【0239】

【化46】



10

【0240】

DCM (30 mL) 中の 3-フルオロ-5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルアニリンおよび 3-フルオロ-5-(5-((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルアニリン (ラセミ、トランス、309.9 mg、1.2 mmol、1.0 当量)、ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-3-カルボン酸 (200.0 mg、1.2 mmol、1.1 当量)、およびピリジン (0.5 mL、6.2 mmol、5.0 当量) の溶液に、 POCl_3 (0.3 mL、3.7 mmol、3.0 当量) を氷上で添加した。反応混合物を 25℃ で 15 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈した。水層を DCM (50 mL × 2) で抽出し、水 (150 mL) で洗浄し、合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC によって精製して、N-(3-フルオロ-5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-3-カルボキサミドおよび N-(3-フルオロ-5-(5-((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-3-カルボキサミド (ラセミ、トランス) を白色固形物として得た (91.0 mg、18.7%)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 計算値 396.1、実測値 396.0。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 9.94 (s, 1H)、8.86 (d, 1H)、8.78 (s, 1H)、8.22 (d, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.59 (d, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.14 (t, 1H)、5.20–5.40 (m, 1H)、3.03–3.11 (m, 1H)、2.24 (s, 3H)、1.90–2.01 (m, 1H)、1.55–1.64 (m, 1H)。

20

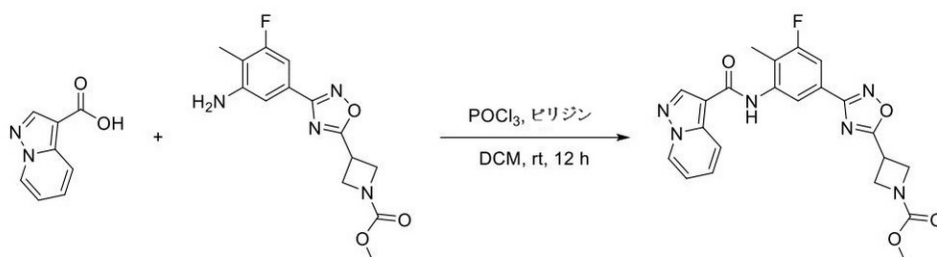
30

【0241】

実施例 6：メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(ピラゾロ [1,5-a] ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

【0242】

【化47】



40

50

【0243】

DCM (50 mL) 中のメチル 3-(3-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (188.9 mg、0.62 mmol、1.0 当量)、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸 (100.0 mg、0.62 mmol、1.0 当量)、およびピリジン (0.3 mL、3.1 mmol、5.0 当量) の溶液に、POCl₃ (0.2 mL、1.9 mmol、3.0 当量) を氷上で添加した。反応混合物を 25℃ で 15 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈した。水層を DCM (50 mL × 2) で抽出し、合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC によって精製して、メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固形物として得た (13.3 mg、4.7%)。LRMS (M+H⁺) m/z 計算値 451.1、実測値 451.0。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.89 (s, 1H)、8.86 (d, 1H)、8.79 (s, 1H)、8.24 (d, 1H)、8.01 (s, 1H)、7.63 (d, 1H)、7.54 (t, 1H)、7.14 (t, 1H)、4.20-4.38 (m, 5H)、3.60 (s, 3H)、2.25 (d, 3H)。

10

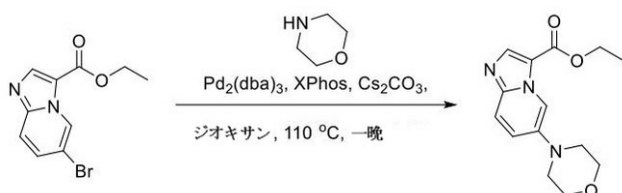
【0244】

実施例 7: N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの調製

20

【0245】

【化 48】



30

【0246】

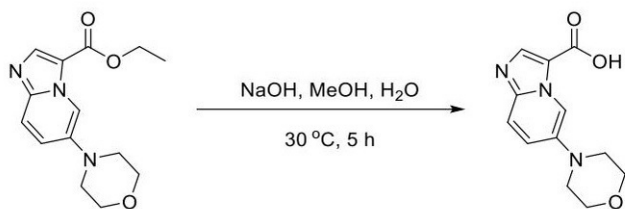
ジオキサン (100 mL) 中のエチル 6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (3 g、11.2 mmol、1.0 当量)、モルホリン (2.9 mL、33.6 mmol、3.0 当量)、CS₂CO₃ (7.3 g、22.4 mmol、2.0 当量)、XPhos (648.1 mg、1.1 mmol、0.1 当量)、および Pd₂(dba)₃ (512.7 mg、0.6 mmol、0.05 当量) の混合物を 110℃ で終夜攪拌した。次いで、反応混合物を真空下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/E A=5/1、v/v) により精製して、エチル 6-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレートを黄色固形物として得た (2.6 g、83.8%)。LRMS (M+H⁺) m/z 計算値 276.1、実測値 276.0。

40

【0247】

50

【化 4 9】

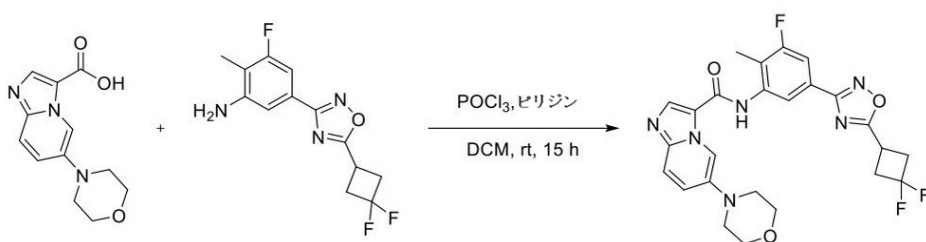


【0248】

MeOH/H₂O (30 mL / 5 mL) 中のエチル 6-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (1 g、3.6 mmol、1.0 当量) および NaOH (218.2 mg、5.5 mmol、1.5 当量) の溶液を 30 °C で 5 時間攪拌し、溶媒を真空下で部分的に濃縮した。pH を濃 HCl で pH 5 に調整し、次いで固形物を真空濾過によって収集し、真空下で乾燥させて、6-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸を白色固形物として得た (780 mg、86.6%)。LRMS (M+H⁺) m/z 計算値 248.1、実測値 248.0。

【0249】

【化 5 0】



【0250】

DCM (50 mL) 中の 6-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (100.0 mg、0.40 mmol、1.0 当量)、5-(5-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルアニリン (114.6 mg、0.40 mmol、1.0 当量)、およびピリジン (0.2 mL、2.0 mmol、5.0 当量) の溶液に、POCl₃ (0.1 mL、1.2 mmol、3.0 当量) を氷上で添加した。反応混合物を 25 °C で 15 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈した。水層を DCM (50 mL × 2) で抽出し、合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC により精製して、N-(3-フルオロ-5-(5-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミドを白色固形物として得た (6.5 mg、3.1%)。LRMS (M+H⁺) m/z 計算値 513.2、実測値 513.1。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.94 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.64、7.71 (m, 2H)、7.55 (d, 1H)、3.86-3.92 (m, 1H)、3.74-3.77 (m, 4H)、3.16-3.23 (m, 2H)、3.04-3.23 (m, 6H)、2.25 (s, 3H)。

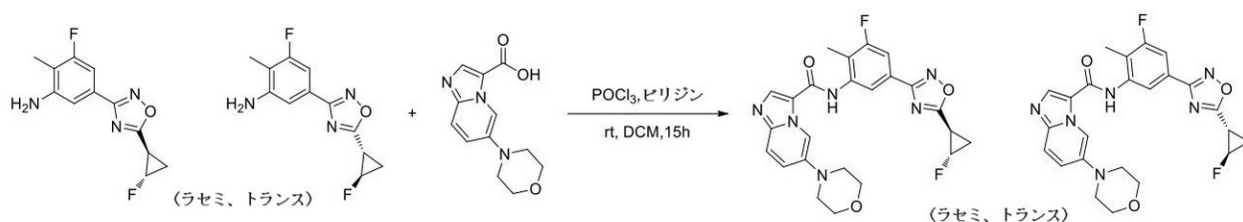
【0251】

実施例 8：N-(3-フルオロ-5-(5-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミドおよび N-(3-フルオロ-5-(5-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサ

ジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (ラセミ、トランス) の調製

【0252】

【化51】



10

【0253】

DCM (30 mL) 中の 3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルアニリンおよび 3-フルオロ-5-(5-(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルアニリン (ラセミ、トランス、101.6 mg、0.40 mmol、1.0 当量)、6-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (100.0 mg、0.40 mmol、1.0 当量)、およびピリジン (0.2 mL、2.0 mmol、5.0 当量) の溶液に、POCl₃ (0.1 mL、1.2 mmol、3.0 当量) を氷上で添加した。反応混合物を 25℃ で 15 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈した。水層を DCM (50 mL × 2) で抽出し、合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC によって精製して、N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミドおよび N-(3-フルオロ-5-(5-(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (ラセミ、トランス) を白色固形物として得た (11.7 mg、6.1%)。LR MS (M+H⁺) m/z 計算値 481.2、実測値 481.1。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.94 (d, 1H)、8.50 (s, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.68 (d, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.55 (d, 1H)、5.35-5.23 (m, 1H)、3.74-3.79 (m, 4H)、3.03-3.09 (m, 5H)、2.24 (s, 3H)、1.90-2.02 (m, 1H)、1.55-1.64 (m, 1H)。

20

30

【0254】

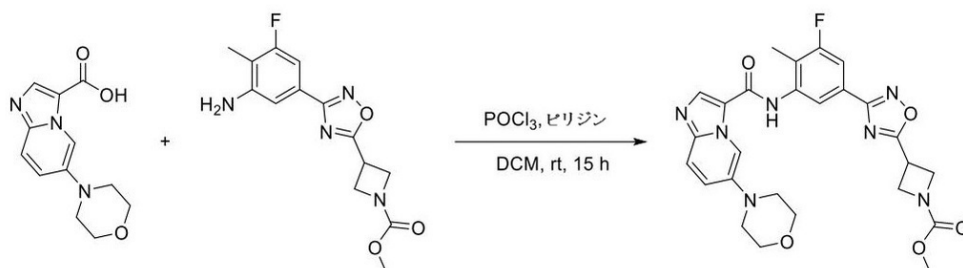
実施例 9：メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

40

【0255】

50

【化 5 2】



10

【0 2 5 6】

DCM (50 mL) 中の 6-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (150 mg、0.61 mmol、1.0 当量)、メチル 3-(3-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (185.8 mg、0.61 mmol、1.0 当量)、およびピリジン (0.3 mL、3.0 mmol、5.0 当量) の溶液に、 POCl_3 (0.2 mL、1.8 mmol、3.0 当量) を氷上で添加した。反応混合物を 25℃で 15 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈した。水層を DCM (50 mL $\times$ 2) で抽出し、水 (100 mL) で洗浄し、合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (47.9 mg、14.7%) を得た。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 計算値 536.2、実測値 536.1。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 10.13 (s, 1H)、8.94 (d, 1H)、8.51 (s, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.65–7.70 (m, 2H)、7.55 (d, 1H)、4.20–4.38 (m, 5H)、3.75–3.79 (m, 4H)、3.60 (s, 3H)、3.06–3.09 (m, 4H)、2.25 (d, 3H)。

20

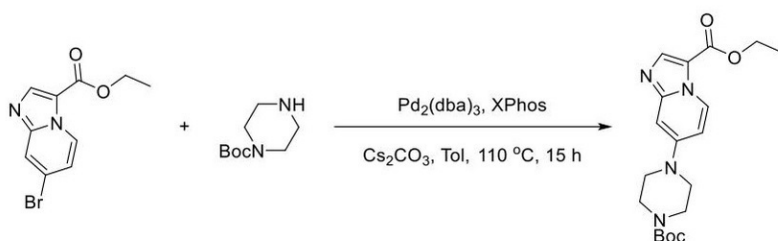
【0 2 5 7】

実施例 10：N-(5-(5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミドの調製

30

【0 2 5 8】

【化 5 3】



40

【0 2 5 9】

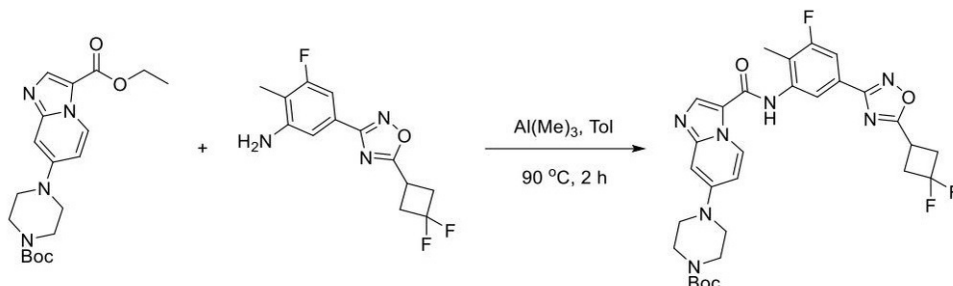
トルエン (100 mL) 中のエチル 7-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (1 g、3.7 mmol、1.0 当量)、tert-ブチルピペラジン-カルボキシレート (2.1 g、11.2 mmol、3.0 当量)、 CS_2CO_3 (2.4 g、7.5 mmol、2.0 当量)、XPhos (216 mg、0.37 mmol、0.1 当量)、および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (170.9 mg、0.2 mmol、0.05

50

当量)の混合物を110℃で終夜攪拌し、次いで反応混合物を真空下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA=5/1、v/v)により精製して、エチル 7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(1.3g、92.8%)。LRMS (M+H⁺) m/z 計算値375.2、実測値375.2。

【0260】

【化54】



10

【0261】

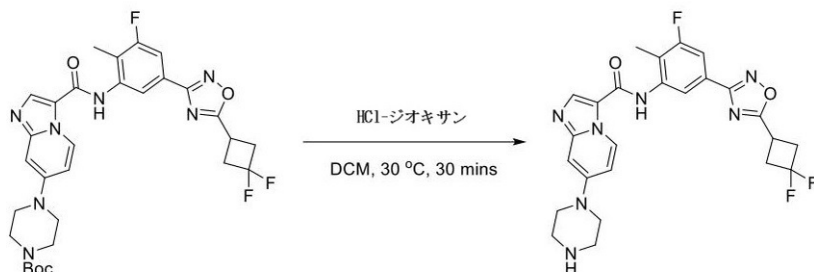
トルエン(50mL)中のエチル 7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(600mg、1.6mmol、1.0当量)および5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルアニリン(454.0mg、1.6mmol、1.0当量)の溶液に、Al(Me)₃(トルエン中2M、4.8mL、4.8mmol、3.0当量)を氷上で添加した。反応混合物を90℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA=2/1、v/v)により精製して、tert-ブチル4-(3-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(450mg、45.9%)。LRMS (M+H⁺) m/z 計算値612.2、実測値612.1。

20

30

【0262】

【化55】



40

【0263】

DCM(10mL)中のtert-ブチル 4-(3-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(100mg、0.16mmol、1.0当量)の溶液に、4N HCl/ジオキサン(5mL)を添加した。反応物を30℃で30分間攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を分取HPLCにより精製して、N-(5-(5-(3,

50

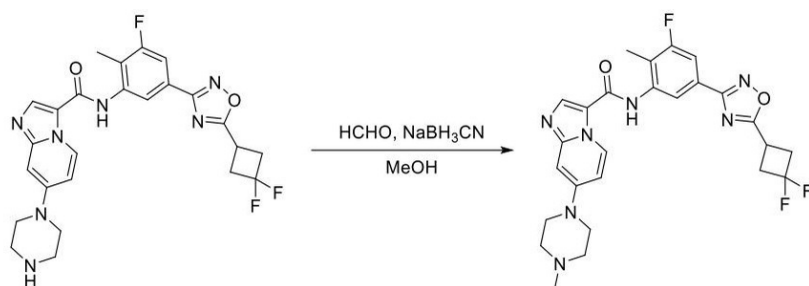
3-ジチオクロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-チオロ-2-メチルフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(35.4mg、42.1%)を白色固形物として得た。LRMS ($M+H^+$) m/z 計算値512.2、実測値512.1。 ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 9.25 (d, 1H)、8.42 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.62 (d, 1H)、7.48 (d, 1H)、6.87 (d, 1H)、6.78 (d, 1H)、3.63-3.68 (m, 1H)、3.32-3.34 (m, 4H)、3.03-3.17 (m, 8H)、2.30 (s, 3H)。

【0264】

実施例11：N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの調製

【0265】

【化56】



【0266】

MeOH (15mL) 中のN-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(140mg、0.27mmol、1.0当量)の溶液に、ホルムアルデヒド(37重量%水溶液、0.2mL、2.7mmol、10.0当量)およびNaBH₃CNを添加した。溶液を室温で2時間攪拌し、次いでDCM(20mL)と飽和NaHCO₃溶液(20mL)との間で分配した。水層をDCM(2×20mL)で抽出した。有機画分を濃縮し、分取HPLCにより精製して、N-(5-(5-(3,3-ジチオクロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-チオロ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドを白色固形物として得た(9.4mg、6.5%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 計算値526.2、実測値526.1。 ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 9.30 (d, 1H)、8.33-8.39 (m, 2H)、7.63 (d, 1H)、6.91 (s, 1H)、6.79 (d, 1H)、3.63-3.68 (m, 1H)、3.41-3.48 (m, 4H)、3.08-3.16 (m, 4H)、2.70-2.73 (m, 4H)、2.45 (s, 3H)、2.34 (s, 1H)。

【0267】

実施例12：メチル 3-(3-(3-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

【0268】

10

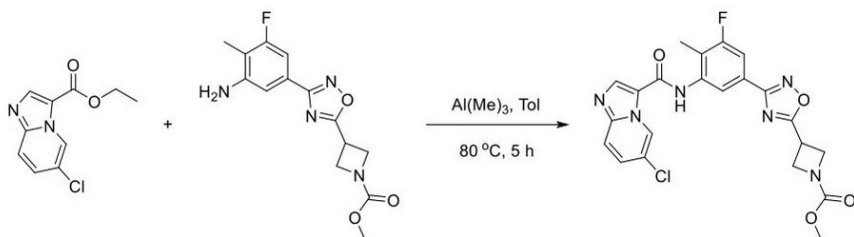
20

30

40

50

【化 5 7】



10

【0269】

トルエン（50 mL）中のエチル 6-クロロイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボキシレート（250 mg、1.1 mmol、1.0 当量）およびメチル 3-（3-（3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート（341.5 mg、1.1 mmol、1.0 当量）の溶液に、 $\text{Al}(\text{Me})_3$ （トルエン中 2 M、1.6 mL、3.3 mmol、3.0 当量）を氷上で添加した。反応混合物を 80 °C で 5 時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。得られた残渣を DCM（100 mL）と飽和 NaHCO_3 溶液（100 mL）との間で分配し、濾過し、水層を DCM（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル 3-（3-（3-（6-クロロイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボキサミド）-5-フルオロ-4-メチルフェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固形物として得た（61.0 mg、11.2%）。LRMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z 計算値 485.1、実測値 485.0。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 10.34 (brs, 1H)、9.53 (d, 1H)、8.64 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.86 (d, 1H)、7.68 (d, 1H)、7.62 (d, 1H)、4.21–4.41 (m, 5H)、3.61 (s, 3H)、2.25 (s, 3H)。

20

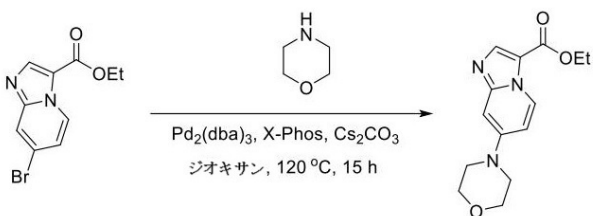
【0270】

実施例 13：N-（5-（5-（3,3-ジフルオロシクロブチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-3-フルオロ-2-メチルフェニル）-7-モルホリノイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボキサミド）の調製

30

【0271】

【化 5 8】



40

【0272】

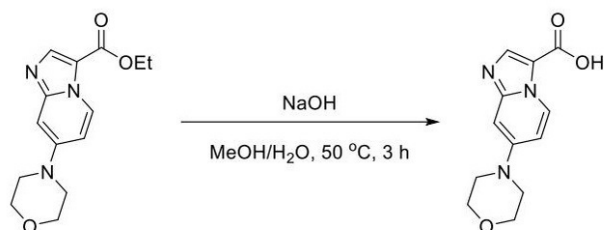
ジオキサン（40 mL）中のエチル 7-ブロモイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-カルボキシレート（1.00 g、3.71 mmol、1.0 当量）の溶液に、モルホリン（1.61 g、18.5 mmol、5 当量）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （169 mg、0.185 mmol、0.05 当量）、X-Phos（267 mg、0.556 mmol、0.15 当量）、および Cs_2CO_3 （2.42 g、7.42 mmol、2 当量）を添加した。反応混合物を 120 °C で 15 時間撹拌し、水（100 mL）で希釈し、 EtOAc （80 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL×2）で洗浄し、無

50

水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（E A）により精製して、エチル 7-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート（950 mg、92.5%）。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 276.1、実測値 276.1。

【0273】

【化59】



10

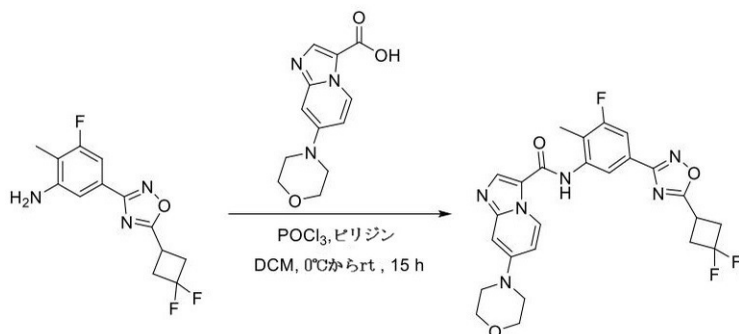
【0274】

MeOH/H₂O (15 mL / 5 mL) 中のエチル 7-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (800 mg、3.6 mmol、1.0 当量) および NaOH (218.2 mg、5.5 mmol、3 当量) の溶液を 50 °C で 3 時間攪拌し、溶媒を真空下で部分的に除去した。希釈 HCl で pH を 5 に調整した。沈殿物を濾過により回収し、乾燥させて、7-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸を白色固形物として得た (390 mg、54.3%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 248.1、実測値 248.1。

20

【0275】

【化60】



30

【0276】

DCM (50 mL) 中の 7-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (100.0 mg、0.40 mmol、1.0 当量)、5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルアニリン (114.6 mg、0.40 mmol、1.0 当量)、およびピリジン (0.2 mL、2.0 mmol、5.0 当量) の溶液に、POCl₃ (0.1 mL、1.2 mmol、3.0 当量) を 0 °C で添加した。反応混合物を室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミドを白色固形物として得た (69.5 mg、33.6%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 計算値 513.2、実測値 513.1。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ

40

50

9.98 (s, 1H)、9.17 (d, 1H)、8.42 (s, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.62 (d, 1H)、7.09 (dd, 1H)、6.91 (s, 1H)、3.86–3.92 (m, 1H)、3.74–3.77 (m, 4H)、3.16–3.23 (m, 4H)、3.04–3.23 (m, 4H)、2.25 (s, 3H)。

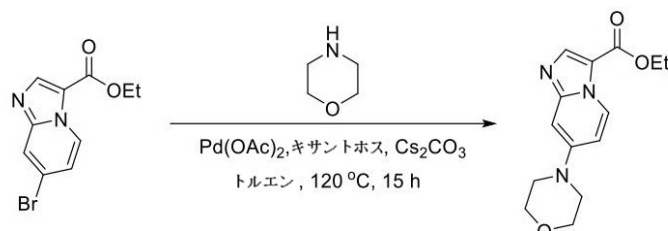
【0277】

実施例14：N-(3-フルオロ-5-(5-((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-モルホリノイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの調製

【0278】

【化61】

10



【0279】

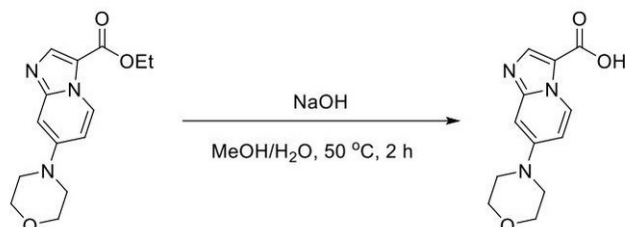
20

トルエン(50 mL)中のエチル 7-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(2.5 g、9.3 mmol、1.0当量)、モルホリン(1.6 g、18.6 mmol、2.0当量)、酢酸パラジウム(II)(154.0 mg、0.93 mmol、0.1当量)、キサントホス(538.5 mg、0.93 mmol、0.1当量)、およびCs₂CO₃(6.0 g、18.6 mmol、2.0当量)の混合物をN₂下120 °Cで15時間撹拌した。H₂O(100 mL)を添加することによって反応物をクエンチし、EtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=2/1、v/v)により精製して、エチル 7-モルホリノイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレートを淡黄色固形物として得た(2.3 g、89.8%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値276.1、実測値276.1。

30

【0280】

【化62】



40

【0281】

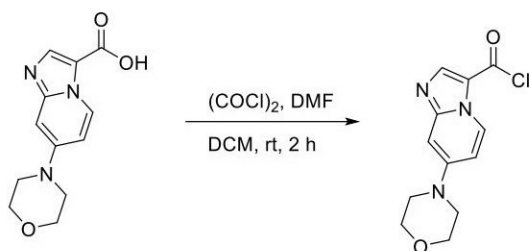
MeOH(30.0 mL)およびH₂O(10 mL)中のエチル 7-モルホリノイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(2.3 g、8.4 mmol、1.0当量)およびNaOH(1.0 g、25.2 mmol、3.0当量)の混合物を50 °Cで2時間撹拌した。混合物を濃縮し、H₂Oで希釈し、1N HClを添加することによってpH 2.0に酸性化した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、7-モルホリノイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸を淡黄色固形物として得た(1.1 g、55.0

50

%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 248.1、実測値 248.1。

【0282】

【化63】



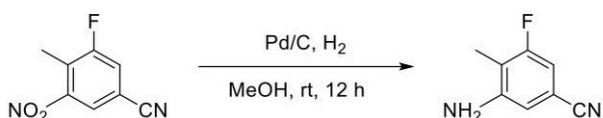
10

【0283】

DCM (20.0 mL) 中の 7-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (1.1 g、4.5 mmol、1.0 当量) の溶液に、4 滴の DMF および塩化オキサリル (2.9 g、22.5 mmol、5.0 当量) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮して、粗製の 7-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボニルクロリドを淡黄色固形物として得 (1.2 g、定量的)、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0284】

【化64】



20

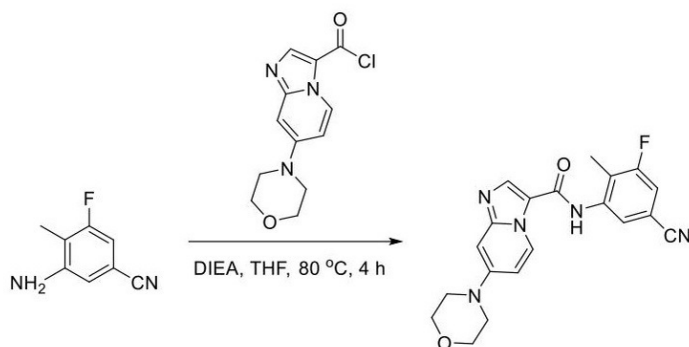
【0285】

MeOH (30.0 mL) 中の 3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロベンゾニトリル (2.5 g、13.9 mmol、1.0 当量) および 250 mg Pd/C の混合物を H_2 流下、室温で 12 時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 2/1、v/v) により精製して、3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルベンゾニトリルを黄色固形物として得た (1.2 g、57.1%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 151.1、実測値 151.1。

30

【0286】

【化65】



40

【0287】

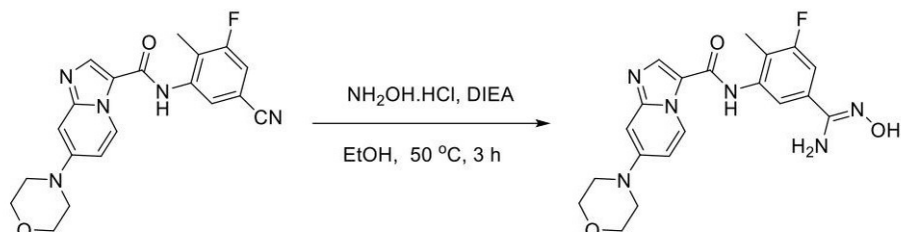
THF (10.0 mL) 中の 3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルベンゾニトリル (600.0 mg、4.0 mmol、1.0 当量) および DIEA (1.5 g、12.0 mmol、3.0 当量) の溶液に、モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カル

50

ボニルクロリド (2.1 g、8.0 mmol、2.0 当量) を 0 °C で添加した。得られた溶液を 80 °C で 4 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1、v/v) により精製して、N-(5-シアノ-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドを黄色固形物として得た (200.0 mg、13.3%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 380.1、実測値 380.1。

【0288】

【化66】



10

【0289】

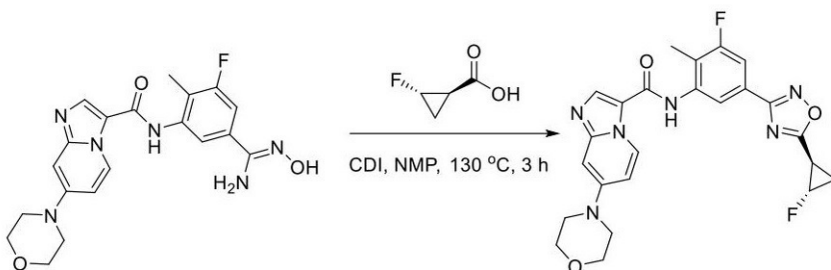
EtOH (10.0 mL) 中の N-(5-シアノ-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (200.0 mg、0.53 mmol、1.0 当量)、ヒドロキシカルバミン塩酸塩 (75.9 mg、1.1 mmol、2.0 当量)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (341.9 mg、2.7 mmol、5.0 当量) の混合物を 50 °C で 3 時間攪拌した。反応物を H₂O (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1、v/v) により精製して、(Z)-N-(3-フルオロ-5-(N'-ヒドロキシカルバミドイル)-2-メチルフェニル)-7-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドを淡黄色固形物として得た (250.0 mg、定量的)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 413.2、実測値 413.2。

20

30

【0290】

【化67】



40

【0291】

NMP (5.0 mL) 中の (1R,2S)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 (47.3 mg、0.45 mmol、1.5 当量) の混合物に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (72.9 mg、0.45 mmol、1.5 当量) を添加した。混合物を 40 °C で 2.0 時間攪拌した。次いで、(Z)-N-(3-フルオロ-5-(N'-ヒドロキシカルバミドイル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (125.0 mg、0.3 mmol、1.0 当量) を添加し、130 °C で 3 時間攪拌を続けた。反応物を H₂O (50.0 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水

50

硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製して、N-(3-フルオロ-5-(5-(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-モルホリノイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)を白色固形物として得た(29.5mg、20.0%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値481.2、実測値481.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.96 (s, 1H)、9.14-9.16 (d, 1H)、8.40 (s, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.56-7.59 (m, 1H)、7.08-7.10 (m, 1H)、6.90-6.91 (d, 1H)、5.20-5.21 (t, 1H)、3.74-3.77 (t, 4H)、3.25-3.31 (t, 4H)、3.06-3.08 (m, 1H)、2.23-2.24 (d, 3H)、1.92-1.98 (m, 1H)、1.56-1.61 (m, 1H)。

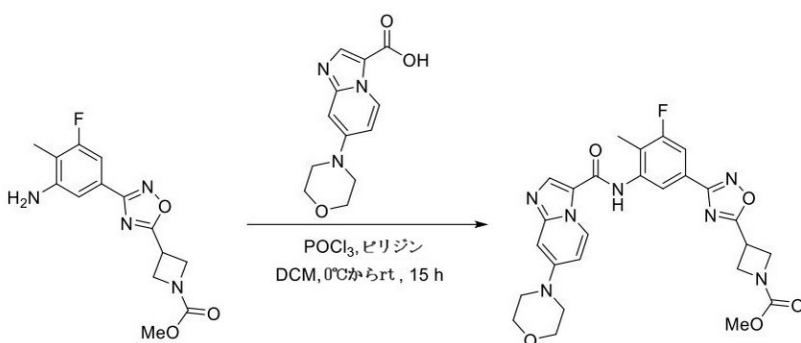
10

【0292】

実施例15：メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-モルホリノイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

【0293】

【化68】



20

【0294】

DCM (30mL) 中の7-モルホリノイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸(120.0mg、0.486mmol、1.0当量)、メチル 3-(3-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(148.7mg、0.486mmol、1.0当量)、およびピリジン(0.2mL、2.43mmol、5.0当量)の溶液に、POCl₃(0.1mL、1.46mmol、3.0当量)を0℃で添加した。反応混合物を室温で15時間攪拌した。反応が完了したら、反応物を水(50mL)で希釈し、DCM(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製して、メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-モルホリノイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(59.4mg、22.9%)を得た。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値536.2、実測値536.1。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 9.97 (s, 1H)、9.17 (d, 1H)、8.42 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.64 (d, 1H)、7.09 (dd, 1H)、6.91 (d, 1H)、4.45-4.33 (m, 2H)、4.33-4.24 (m, 1H)、4.24-4.13 (m, 2H)、3.81-3.70 (m, 4H)、3.60 (s, 3H)、3.26-3.32 (m, 4H)、2.25 (d, 3H)。

30

40

【0295】

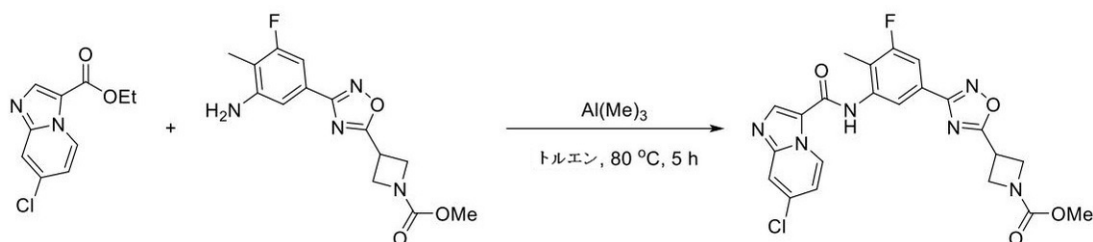
実施例16：メチル 3-(3-(3-(7-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジ

50

アゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

【0296】

【化69】



10

【0297】

トルエン (50 mL) 中のエチルエチル 7-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (250 mg、1.1 mmol、1.0 当量) およびメチル 3-(3-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (341.5 mg、1.1 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、Al (Me)₃ (トルエン中 2 M、1.6 mL、3.3 mmol、3.0 当量) を 0 °C で添加した。反応混合物を 80 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。得られた残渣を DCM (100 mL) と飽和 NaHCO₃ 溶液 (100 mL) との間で分配した。水層を DCM (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル 3-(3-(3-(7-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固形物として得た (58.2 mg、10.7%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 485.1、実測値 485.0。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.29 (s, 1H)、9.42 (d, 1H)、8.61 (s, 1H)、7.98–8.00 (m, 2H)、7.66 (dd, 1H)、7.27 (dd, 1H)、4.19–4.38 (m, 5H)、3.60 (s, 3H)、2.25 (d, 3H)。

20

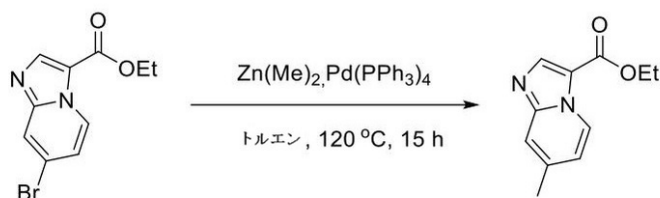
30

【0298】

実施例 17：メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

【0299】

【化70】



40

【0300】

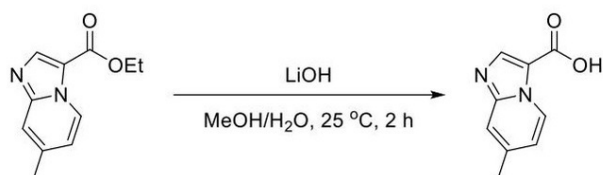
トルエン (30 mL) 中のエチル 7-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (500 mg、1.9 mmol、1.0 当量) および Pd (PPh₃)₄ (214.9 mg、0.19 mmol、0.1 当量) の攪拌溶液に、Zn (Me)₂ (トルエン中 1 M、5.6 mL、5.6 mmol、3.0 当量) を 0 °C で添加した。反応物を 120 °C で 15 時間攪拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー

50

(PE/EA = 2/1、v/v) により精製して、エチル 7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(190 mg、50.0%)を得た。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 205.1、実測値 205.0。

【0301】

【化71】



10

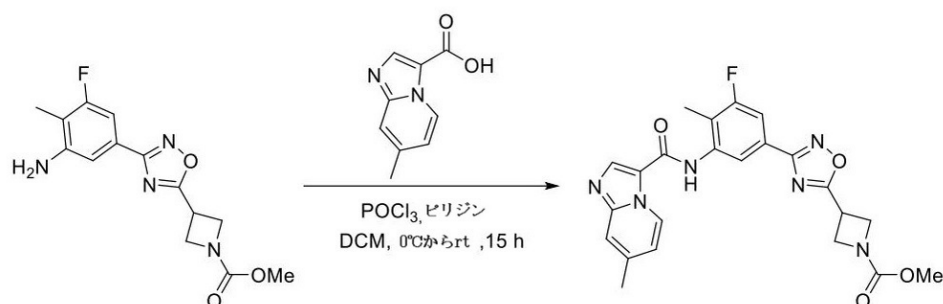
【0302】

MeOH/H₂O (30 mL/5 mL) 中のエチル 7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(170 mg、0.83 mmol、1.0 当量)およびLiOH(40.0 mg、1.7 mmol、2.0 当量)の溶液を25 °Cで2時間攪拌した。溶媒を真空下で部分的に除去した。pHを濃HClで5に調整した。白色固形物を濾過によって収集し、真空下で乾燥させて、7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸を白色固形物として得た(120.0 mg、81.6%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 177.1、実測値 177.0。

20

【0303】

【化72】



30

【0304】

DCM (30 mL) 中の7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(120.0 mg、0.68 mmol、1.0 当量)、メチル 3-(3-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(208.6 mg、0.68 mmol、1.0 当量)、およびピリジン(0.3 mL、3.4 mmol、5.0 当量)の溶液に、POCl₃(0.2 mL、2.0 mmol、3.0 当量)を0 °Cで添加した。反応混合物を25 °Cで15時間攪拌した。反応物を水(50 mL)で希釈し、DCM(50 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製して、メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(16.0 mg、5.1%)を得た。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 465.2、実測値 465.1。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.14 (s, 1H)、9.31 (d, 1H)、8.53 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.66 (d, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.04 (d, 1H)、4.18–4.38 (m, 5H)、3.60 (s, 3H)、2.46 (s, 3H)、

40

50

【0310】

トルエン (50 mL) 中のエチル 6-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (300 mg、1.4 mmol、1.0 当量) およびメチル 3-(3-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (441.3 mg、1.4 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、 $\text{Al}(\text{Me})_3$ (トルエン中 2 M、2.2 mL、4.3 mmol、3.0 当量) を 0 °C で添加した。反応混合物を 80 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、DCM (100 mL) と飽和 NaHCO_3 溶液 (100 mL) との間で分配し、濾過した。水層を DCM (100 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(6-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固形物として得た (203.9 mg、30.0%)。LCMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z 計算値 469.1、実測値 469.0。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 10.35 (s, 1H)、9.48 (d, 1H)、8.69 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.92 (dd, 1H)、7.67–7.74 (m, 2H)、4.20–4.39 (m, 5H)、3.61 (s, 3H)、2.26 (s, 3H)。

10

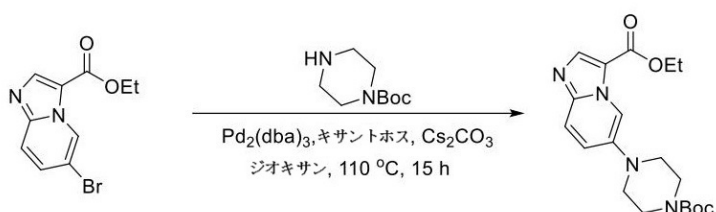
【0311】

実施例 20：メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

20

【0312】

【化 75】



30

【0313】

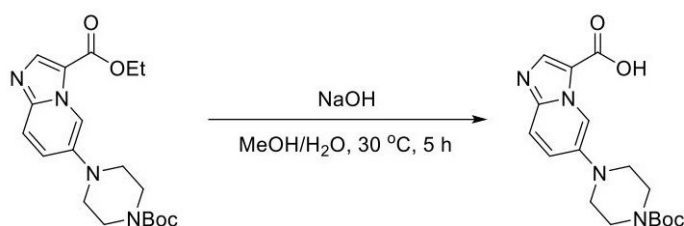
ジオキサン (100 mL) 中のエチル 6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (5 g、18.6 mmol、1.0 当量)、tert-ブチルピペラジン-カルボキシレート (10.4 g、55.8 mmol、3.0 当量)、 CS_2CO_3 (12.1 g、37.2 mmol、2.0 当量)、XantPhos (1.1 g、1.9 mmol、0.1 当量)、および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (851.3 mg、0.9 mmol、0.05 当量) の混合物を 110 °C で終夜攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 5/1、v/v) により精製して、エチル 6-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレートを黄色固形物として得た (6.5 g、92.8%)。LCMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z 計算値 375.2、実測値 375.1。

40

【0314】

50

【化 7 6】



10

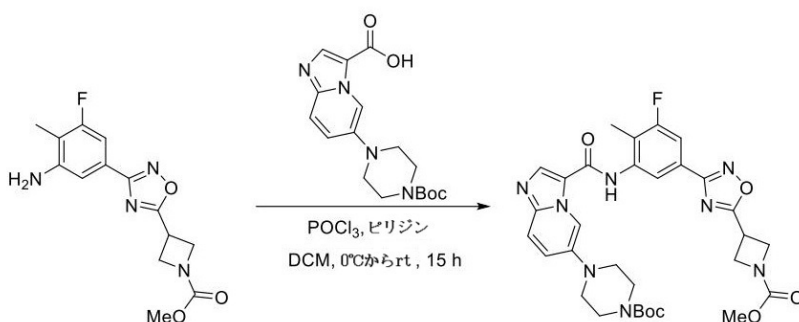
【0315】

MeOH/H₂O (30 mL/5 mL) 中のエチル 6-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (5 g、13.3 mmol、1.0 当量) および NaOH (802.1 mg、20.1 mmol、1.5 当量) の溶液を 30 °C で 5 時間攪拌し、溶媒を真空下で部分的に除去した。pH を濃 HCl で 6 に調整した。固形物を濾過により回収し、乾燥させて、6-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸を白色固形物として得た (4.0 g、87.0%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 347.2、実測値 347.1。

【0316】

20

【化 7 7】



30

【0317】

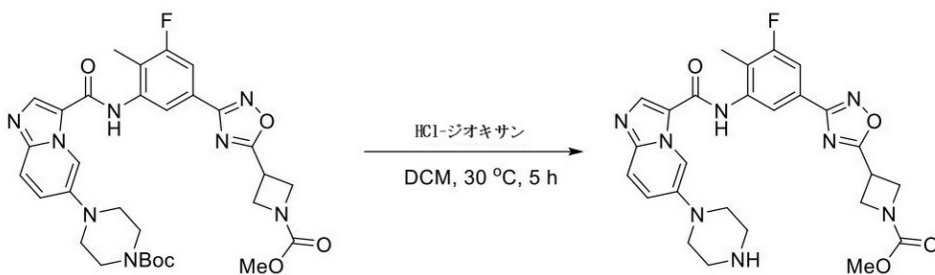
DCM (50 mL) 中の 6-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 (1 g、2.9 mmol、1.0 当量)、メチル 3-(3-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (884.4 mg、2.9 mmol、1.0 当量)、およびピリジン (1.2 mL、24.5 mmol、5.0 当量) の溶液に、POCl₃ (0.8 mL、1.2 mmol、3.0 当量) を 0 °C で添加した。反応混合物を室温で 15 時間攪拌し、水 (50 mL) で希釈した。水層を DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル 4-(3-(3-フルオロ-5-(5-(1-(メトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを黄色固形物として得た (1.2 g、66.7%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 635.3、実測値 635.2。

40

【0318】

50

【化 7 8】



10

【0319】

DCM (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(3-(3-フルオロ-5-(5-(1-(メトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 (100 mg、0.16 mmol、1 当量) の攪拌溶液に、4 N HCl / Di オキサン (5 mL) を添加した。反応物を 30 °C で 5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC により精製して、メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートとして得た (24.9 mg、29.8%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 535.2、実測値 535.1。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.14 (s, 1H)、8.93 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.65–7.69 (m, 2H)、7.54 (d, 1H)、4.20–4.38 (m, 5H)、3.59 (s, 3H)、2.98–3.09 (m, 8H)、2.25 (s, 3H)。

20

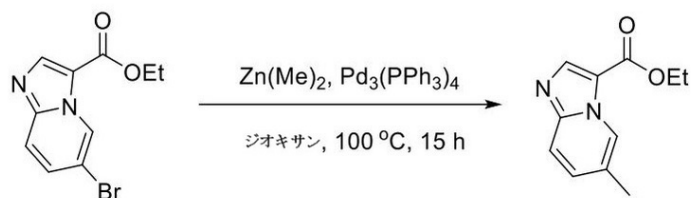
【0320】

実施例 21：メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

30

【0321】

【化 7 9】



40

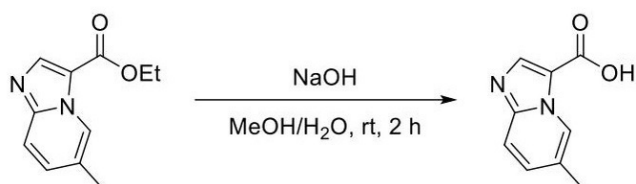
【0322】

ジオキサン (30 mL) 中のエチルエチル 6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (200 mg、0.74 mmol、1.0 当量) および Pd(PPh_3)₄ (85.9 mg、0.074 mmol、0.1 当量) の攪拌溶液に、Zn(Me)₂ (トルエン中 1 M、2.2 mL、2.2 mmol、3.0 当量) を 0 °C で添加した。反応混合物を 100 °C で 15 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 2/1、v/v) により精製して、エチル 6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレートを黄色固形物として得た (190 mg、定量的)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 205.1、実測値 205.0。

50

【0323】

【化80】

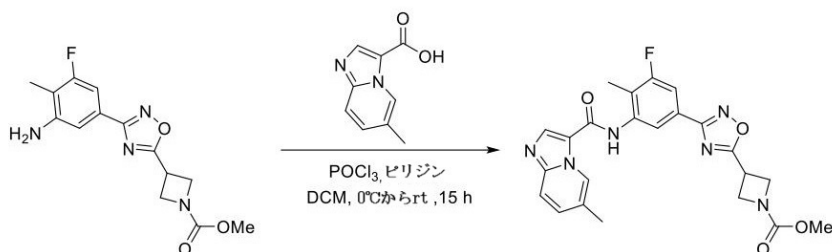


【0324】

MeOH/H₂O (30 mL / 5 mL) 中のエチル 6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (190 mg、0.93 mmol、1.0 当量) および NaOH (74.5 mg、1.9 mmol、2.0 当量) の溶液を室温で2時間攪拌し、溶媒を真空下で部分的に除去した。pHを濃HClで5に調整した。沈殿物を濾過により回収し、乾燥させて、6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸を白色固形物として得た (150.0 mg、91.4%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 177.1、実測値 177.0。

【0325】

【化81】



【0326】

DCM (30 mL) 中の 6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (150.0 mg、0.85 mmol、1.0 当量)、メチル 3-(3-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (260.8 mg、0.85 mmol、1.0 当量)、およびピリジン (0.4 mL、4.3 mmol、5.0 当量) の溶液に、POCl₃ (0.24 mL、2.0 mmol、3.0 当量) を 0°C で添加した。反応混合物を室温で15時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製して、メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (9.7 mg、2.5%) を得た。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 465.2、実測値 465.1。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.17 (s, 1H)、9.28 (d, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.65-7.72 (m, 2H)、7.39 (dd, 1H)、4.20-4.38 (m, 5H)、3.60 (s, 3H)、2.46 (s, 3H)、2.25 (s, 3H)。

【0327】

実施例 22: N-(3-フルオロ-5-(5-((1R, 2S) -2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミドおよび

10

20

30

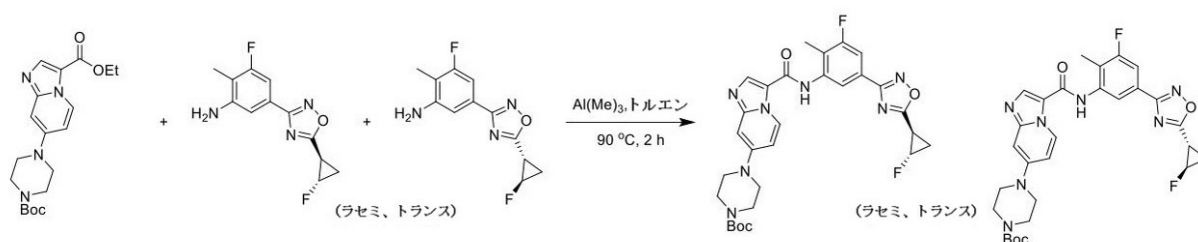
40

50

N - (3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 S , 2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 7 - (ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (ラセミ、トランス) の調製

【 0 3 2 8 】

【 化 8 2 】



10

【 0 3 2 9 】

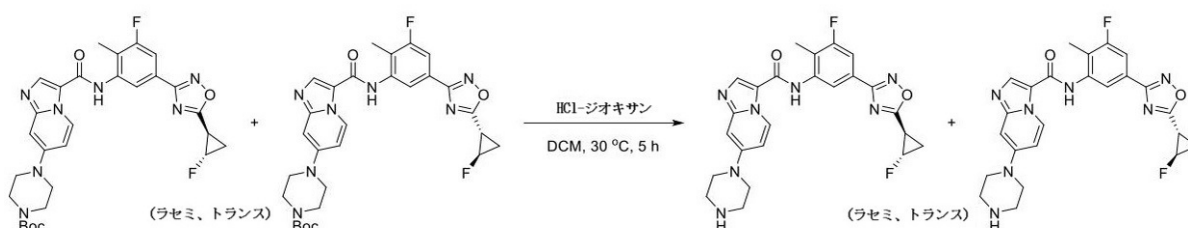
トルエン (5 0 m L) 中のエチル 7 - (4 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキシレート (5 0 0 m g 、 1 . 3 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルアニリン、および 3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 S , 2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルアニリン (ラセミ、トランス、 3 3 5 . 6 m g 、 1 . 3 m m o l 、 1 . 0 当量) の攪拌溶液に、A l (M e)₃ (トルエン中 2 M 、 2 . 0 m L 、 4 . 0 m m o l 、 3 . 0 当量) を 0 ° C で添加した。反応混合物を 9 0 ° C で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、D C M (1 0 0 m L) と飽和 N a H C O₃ 溶液 (1 0 0 m L) との間で分配した。水層を D C M (1 0 0 m L × 2) で抽出し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D C M / M e O H = 5 0 / 1 、 v / v) により精製して、t e r t - ブチル 4 - (3 - ((3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) カルバモイル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートおよび t e r t - ブチル 4 - (3 - ((3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 S , 2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) カルバモイル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (ラセミ、トランス) を白色固形物として得た (3 0 0 . 0 m g 、 3 8 . 7 %) 。 L C M S (M + H⁺) m / z 計算値 5 8 0 . 2 、実測値 5 8 0 . 1 。

20

30

【 0 3 3 0 】

【 化 8 3 】



40

【 0 3 3 1 】

D C M (1 0 m L) 中の t e r t - ブチル 4 - (3 - ((3 - フルオロ - 5 - (5 - ((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル) カルバモイル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 7 -

50

イル) ピペラジン-1-カルボキシレートおよび *tert*-ブチル) 4-(3-(3-チオロ-5-(5-(1*S*, 2*R*)-2-チオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)カルバモイル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(ラセミ、トランス、300 mg、0.52 mmol、1.0 当量)の攪拌溶液に、4*N* HCl/ジオキサン(5 mL)を添加した。反応物を30℃で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、*N*-(3-フルオロ-5-(5-(1*R*, 2*S*)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-カルボキサミドおよび *N*-(3-フルオロ-5-(5-(1*S*, 2*R*)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-カルボキサミド(ラセミ、トランス)を白色固形物として得た(189.5 mg、76.4%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値480.2、実測値480.1。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 9.95 (s, 1H)、9.13 (d, 1H)、8.39 (s, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.57 (d, 1H)、7.09 (dd, 1H)、6.87 (d, 1H)、5.20–5.38 (m, 1H)、3.29 (m, 8H)、2.66–2.68 (m, 1H)、2.23 (s, 3H)、1.90–2.00 (m, 1H)、1.57–1.62 (m, 1H)。

10

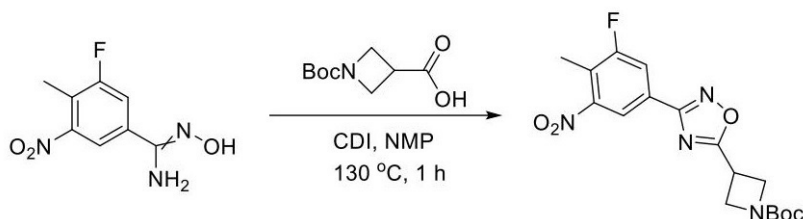
20

【0332】

実施例23：エチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

【0333】

【化84】



30

【0334】

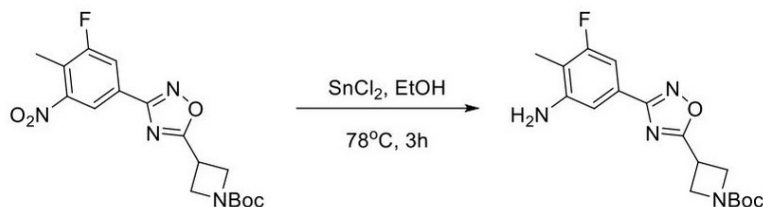
無水NMP(180 mL)中の3,3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボン酸(55.0 g、258.2 mmol、1.0 当量)の溶液に、CDI(62.7 g、287.3 mmol、1.5 当量)を添加した。反応物を15分間攪拌した。1-(*tert*-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸(51.9 g、258.2 mmol、1.0 当量)を添加し、反応物を25分間攪拌した。反応物を130℃で1時間攪拌した。粗生成物をEtOAc(300 mL)で希釈した。有機層を水(200 mL)およびブライン(200 mL)で洗浄した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=5/1、*v/v*)により精製して、*tert*-ブチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを黄色固形物として得た(100 g、約100%)。

40

【0335】

50

【化 8 5】

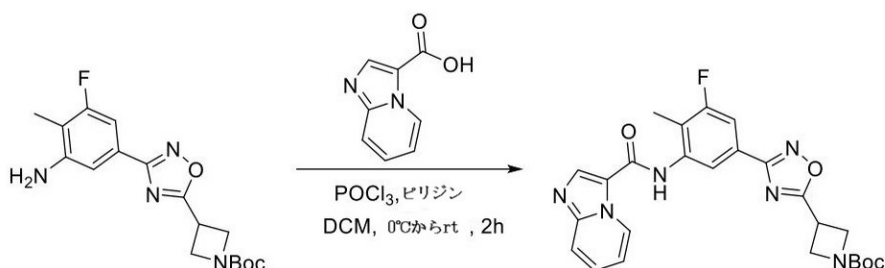


【0336】

EtOH (190 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (100.0 g、264.6 mmol、1.0 当量) の攪拌懸濁液に、 SnCl_2 (150.5 g、793.7 mmol、3.0 当量) を添加した。反応混合物を 78℃ で 3 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、溶媒を部分的に濃縮した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (190 mL) で pH をわずかに塩基性に調整した。得られた白色懸濁液を濾過し、水 (190 mL) および EtOAc (190 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (250 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (250 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1、v/v) により精製して、*tert*-ブチル 3-(3-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固形物として得た (45.0 g、48.9%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 349.2、実測値 349.1。

【0337】

【化 8 6】

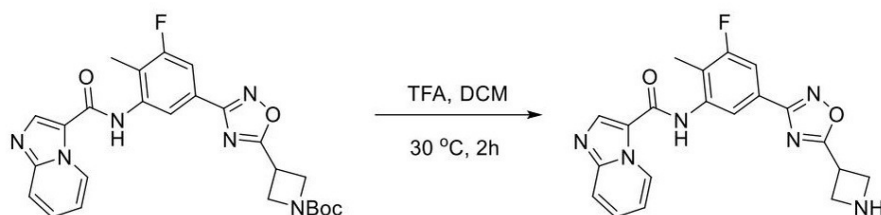


【0338】

DCM (30 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(3-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (45 g、129.3 mmol、1.0 当量)、イミダゾ [1,2-*a*]ピリジン-3-カルボン酸 (20.9 g、129.3 mmol、1.0 当量)、およびピリジン (52.1 mL、646.6 mmol、5.0 当量) の攪拌溶液に、 POCl_3 (36.0 mL、387.9 mmol、3.0 当量) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (150 mL) で希釈し、DCM (250 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 50/1、v/v) により精製して、*tert*-ブチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1,2-*a*]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固形物として得た (16.0 mg、25.1%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 493.2、実測値 493.1。

【0339】

【化87】



10

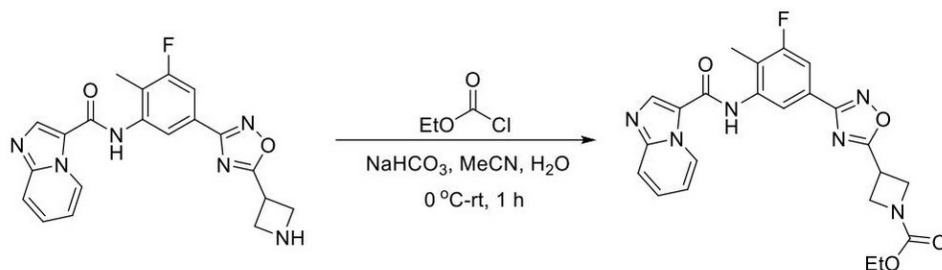
【0340】

DCM (50 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (16 g、32.5 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、TFA (30 mL) を添加した。反応物を 30 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮して、N-(5-(5-(アゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-カルボキサミドを黄色油状物として得た (25.0 g、定量的)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 392.2、実測値 392.1。

【0341】

20

【化88】



30

【0342】

N-(5-(5-(アゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-カルボキサミド (500 mg、1.3 mmol、1.0 当量) および NaHCO₃ (535.7 mg、6.4 mmol、5.0 当量) を MeCN (50 mL) および水 (5 mL) に溶解させた。エチルカルボノクロリデート (165.3 mg、1.5 mmol、1.2 当量) を MeCN (20 mL) に溶解し、次いで 0 °C で反応混合物に滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、エチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た (65.3 mg、11.0%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 465.2、実測値 465.1。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.53 (d, 1H)、8.42 (s, 1H)、8.23 (s, 1H)、7.76 (d, 1H)、7.62–7.69 (m, 2H)、7.43–7.48 (m, 1H)、7.05–7.08 (m, 1H)、4.36–4.47 (m, 4H)、4.08–4.18 (m, 3H)、2.34 (d, 3H)、1.27 (t, 3H)。

40

【0343】

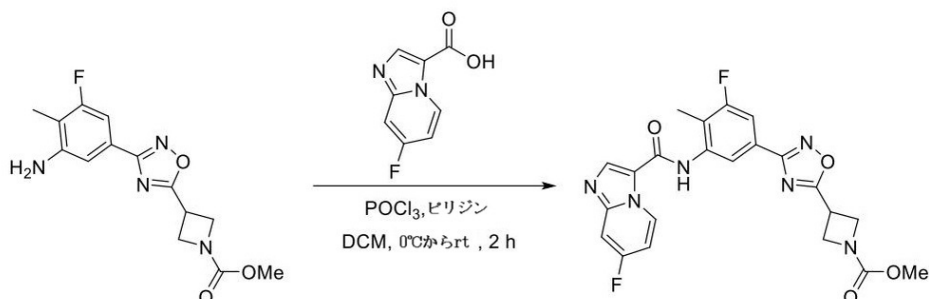
実施例 24：メチル 3-(3-(3-チオロ-5-(7-フルオロイミダゾ[1,2-

50

－a] ピリジン－3－カルボキサミド)－4－メチルフェニル)－1, 2, 4－オキサジアゾール－5－イル) アゼチジン－1－カルボキシレート) の調製

【0344】

【化89】



10

【0345】

DCM (30 mL) 中の 7-チオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン－3－カルボン酸 (100.0 mg、0.56 mmol、1.0 当量)、メチル 3-(3-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (170.0 mg、0.56 mmol、1.0 当量)、およびピリジン (0.20 mL、2.8 mmol、5.0 当量) の溶液に、POCl₃ (0.15 mL、1.7 mmol、3.0 当量) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(7-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートを得た (33.6 mg、13.1%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 469.1、実測値 469.0。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.25 (s, 1H)、9.47 (t, 1H)、8.59 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.69 (t, 2H)、7.26 (t, 1H)、4.19–4.40 (m, 5H)、3.60 (s, 3H)、2.25 (d, 3H)。

20

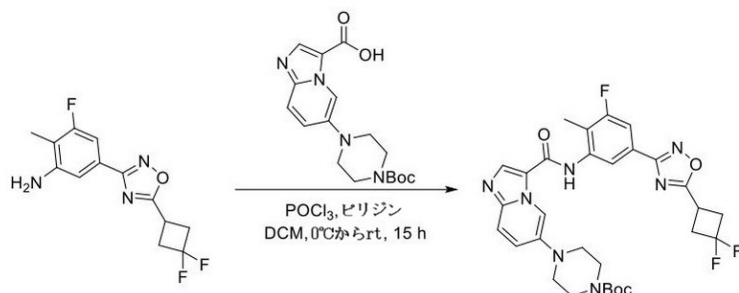
30

【0346】

実施例 25：N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミドの調製

【0347】

【化90】



40

【0348】

DCM (30 mL) 中の 6-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (500.0 mg、1.4 mmol、1.0 当量)、メチル 3-(3-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートを得た (33.6 mg、13.1%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 469.1、実測値 469.0。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.25 (s, 1H)、9.47 (t, 1H)、8.59 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.69 (t, 2H)、7.26 (t, 1H)、4.19–4.40 (m, 5H)、3.60 (s, 3H)、2.25 (d, 3H)。

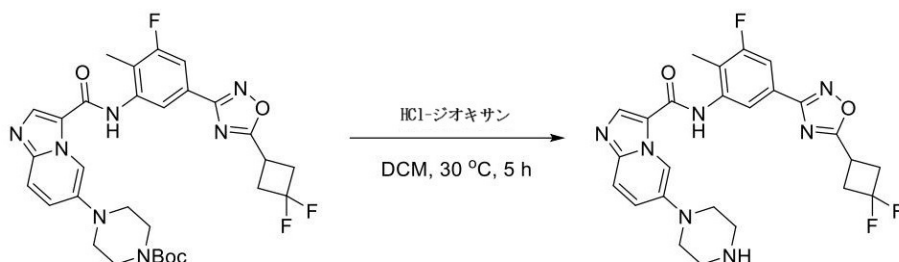
50

mol、1.0当量)、5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルアニリン(409.0mg、1.4mmol、1.0当量)、およびピリジン(0.60mL、7.2mmol、5.0当量)の溶液に、POCl₃(0.40mL、4.3mmol、3.0当量)を0℃で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水(50mL)で希釈し、DCM(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル 4-(3-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た(250.0mg、28.3%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値612.2、実測値612.1。

10

【0349】

【化91】



20

【0350】

DCM(10mL)中のtert-ブチル 4-(3-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(250mg、0.41mmol、1.0当量)の攪拌溶液に、4N HCl/ジオキサン(10mL)を添加した。反応物を30℃で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドを白色固形物として得た(11.0mg、5.3%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値512.2、実測値512.1。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.13 (s, 1H)、8.91 (d, 1H)、8.49 (s, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.64 (d, 2H)、7.52 (dd, 1H)、3.87-3.92 (m, 1H)、2.97-3.24 (m, 8H)、2.84-2.87 (m, 4H)、2.25 (d, 3H)。

30

【0351】

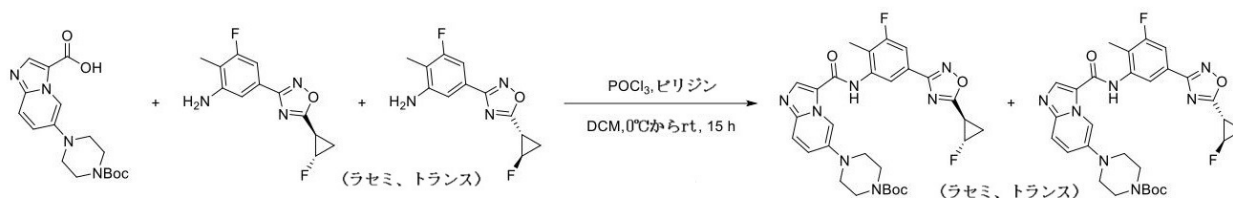
実施例26：N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドおよびN-(3-フルオロ-5-(5-(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ラセミ、トランス)

40

【0352】

50

【化 9 2】

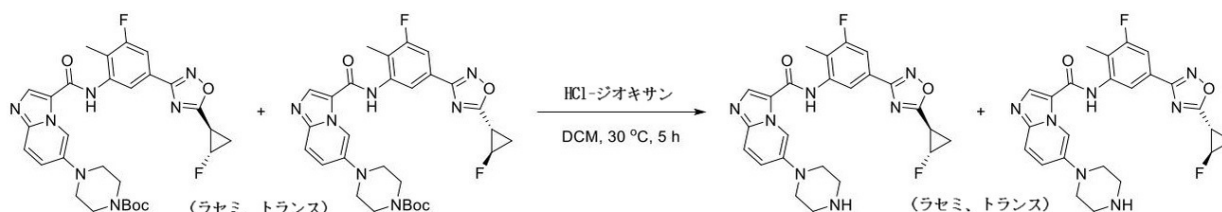


【0353】

DCM (50 mL) 中の 6-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸 (1 g、2.9 mmol、1.0 当量)、3-フルオロ-5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルアニリン、3-フルオロ-5-(5-((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルアニリン (ラセミ体、トランス、725.4 mg、2.9 mmol、1.0 当量)、およびピリジン (1.2 mL、14.4 mmol、5.0 当量) の溶液に、POCl₃ (0.80 mL、8.7 mmol、3.0 当量) を 0℃ で添加した。反応混合物を 25℃ で 15 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル 4-(3-((3-フルオロ-5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよび tert-ブチル 4-(3-((3-フルオロ-5-(5-((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た (ラセミ、トランス、460.0 mg、27.1%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 580.2、実測値 580.1。

【0354】

【化 9 3】



【0355】

DCM (10 mL) 中の tert-ブチル 4-(3-((3-フルオロ-5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよび tert-ブチル 4-(3-((3-フルオロ-5-(5-((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)カルバモイル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (ラセミ、トランス、300 mg、0.79 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、ジオキサン (5 mL) 中の 4 N HCl を添加した。反応物を 30℃ で 5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC により精製して、N-(3-フルオロ-5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドおよび

N-(3-フルオロ-5-(5-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ラセミ、トランス)を白色固形物として得た(20.2mg、5.3%)。LCMS(M+H⁺)m/z 計算値480.2、実測値480.1。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.11(s, 1H)、8.91(d, 1H)、8.48(s, 1H)、7.89(s, 1H)、7.64(d, 1H)、7.59(d, 1H)、7.51(dd, 1H)、5.20-5.38(m, 1H)、2.97-3.11(m, 6H)、2.83-2.87(m, 4H)、2.24(s, 3H)、1.90-2.00(m, 1H)、1.57-1.62(m, 1H)。

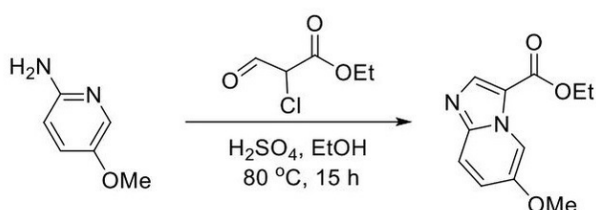
10

【0356】

実施例27：メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(6-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

【0357】

【化94】



20

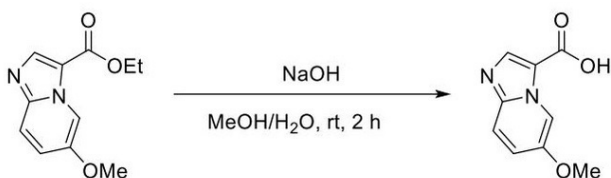
【0358】

EtOH(20mL)中のエチル 2-クロロ-3-オキソプロパノエート(2.4g、16.1mmol、4.0当量)および5-メトキシピリジン-2-アミン(500mg、4.0mmol、1.0当量)の溶液に、濃H₂SO₄(0.3mL)を添加した。反応混合物を80℃で15時間攪拌し、濃縮した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液でpHをわずかに塩基性に調整した。得られた溶液をEtOAc(80mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(70mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EA=2/1、v/v)により精製して、エチル 6-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレートを黄色固形物として得た(669mg、75.4%)。LCMS(M+H⁺)m/z 計算値221.1、実測値221.0。

30

【0359】

【化95】



40

【0360】

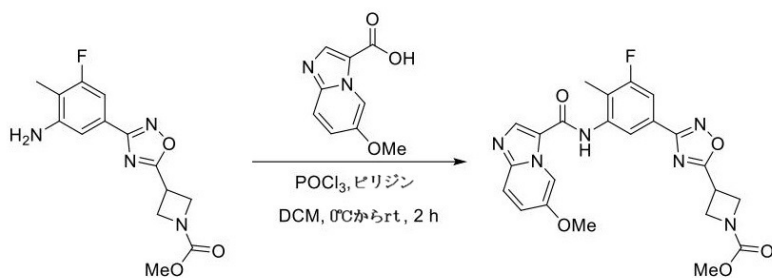
MeOH/H₂O(30mL/5mL)中のエチル 6-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート(669mg、3.0mmol、1.0当量)およびNaOH(243.3mg、6.1mmol、2.0当量)の溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空下で部分的に除去した。pHを濃HClで5に調整した。沈殿物を濾過により回収し、乾燥させて、6-メトキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸を白色固形物として得た(386.0mg、66.2%)。LCMS(M+H⁺)m

50

／ z 計算値 193.1、実測値 193.0。

【0361】

【化96】



10

【0362】

DCM (20 mL) 中の 6-メトキシイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (150.0 mg、0.78 mmol、1.0 当量)、メチル 3-(3-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (239.1 mg、0.78 mmol、1.0 当量)、およびピリジン (0.31 mL、3.9 mmol、5.0 当量) の溶液に、POCl₃ (0.21 mL、2.3 mmol、3.0 当量) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、水 (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(6-メトキシイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た (93.7 mg、25.0%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 481.2、実測値 481.1。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.19 (s, 1H)、9.10 (d, 1H)、8.55 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.72 (d, 1H)、7.67 (d, 1H)、7.32 (dd, 1H)、4.20-4.38 (m, 5H)、3.83 (s, 3H)、3.60 (s, 3H)、2.26 (s, 3H)。

20

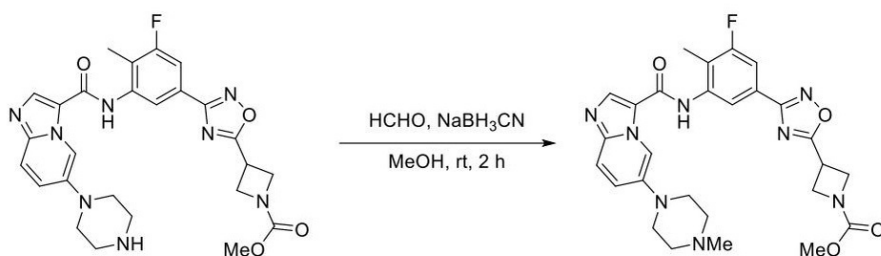
30

【0363】

実施例 28：メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

【0364】

【化97】



40

【0365】

MeOH (15 mL) 中のメチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (50 mg、0.094 mmol、1.0 当量) の溶液に、ホルムアルデヒド (37 重

50

量%水溶液、0.1 mL、0.94 mmol、10.0 当量) および NaBH_3CN (17.7 mg、0.28 mmol、3.0 当量) を添加した。溶液を室温で2時間攪拌し、次いで DCM (20 mL) と飽和 NaHCO_3 溶液 (20 mL) との間で分配した。水層を DCM (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相を真空下で濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン)-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固形物として得た (12.4 mg、24.3%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 549.2、実測値 549.1。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 10.12 (s, 1H)、8.92 (d, 1H)、8.49 (s, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.67 (d, 2H)、7.53 (dd, 1H)、4.20–4.38 (m, 5H)、3.59 (s, 3H)、3.07–3.11 (m, 4H)、2.50–2.53 (m, 4H)、2.25 (s, 3H)、2.22 (s, 3H)。

10

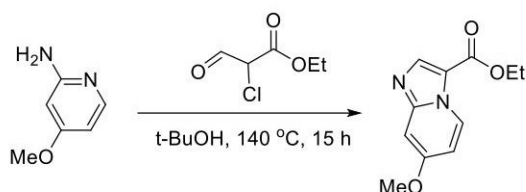
【0366】

実施例 29：メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

【0367】

【化98】

20



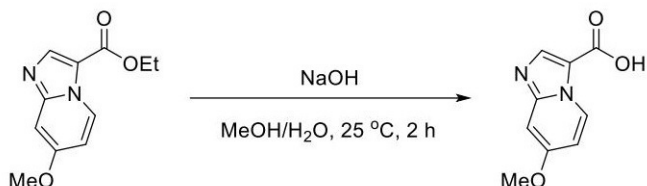
【0368】

t-BuOH (20 mL) 中の 4-メトキシピリジン-2-アミン (2.4 g、16.1 mmol、4.0 当量) および 5-メトキシピリジン-2-アミン (500 mg、4.0 mmol、1.0 当量) の溶液を 140 °C で 15 時間攪拌し、真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 2/1、v/v) により精製して、エチル 7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレートを黄色固形物として得た (320 mg、36.1%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 221.1、実測値 221.0。

30

【0369】

【化99】



40

【0370】

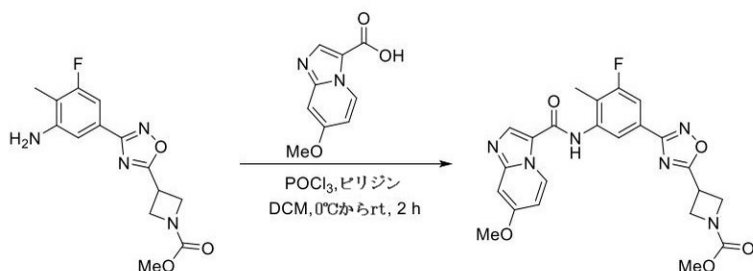
MeOH/H₂O (30 mL/5 mL) 中のエチル 7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキシレート (320 mg、1.5 mmol、1.0 当量) および NaOH (116.3 mg、2.9 mmol、2.0 当量) の溶液を 25 °C で 2 時間攪拌し、溶媒を真空下で部分的に除去した。pH を濃 HCl で 5 に調整した。沈殿物を濾過により回収し、乾燥させて、7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸を白色固形物として得た (250.0 mg、89.6%)。LCMS ($M+H^+$) m

50

／ z 計算値 193.1、実測値 193.0。

【0371】

【化100】



10

【0372】

DCM (20 mL) 中の 7-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (250.0 mg、1.3 mmol、1.0 当量)、メチル 3-(3-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (398.4 mg、1.3 mmol、1.0 当量)、およびピリジン (0.52 mL、6.5 mmol、5.0 当量) の溶液に、POCl₃ (0.36 mL、3.9 mmol、3.0 当量) を 0℃ で添加した。反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(7-メトキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートを得た (189.5 mg、30.3%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 481.2、実測値 481.1。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.10 (s, 1H)、9.25 (d, 1H)、8.47 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.65 (dd, 1H)、7.17 (d, 1H)、6.87 (dd, 1H)、4.20-4.38 (m, 5H)、3.90 (s, 3H)、3.60 (s, 3H)、2.25 (d, 3H)。

20

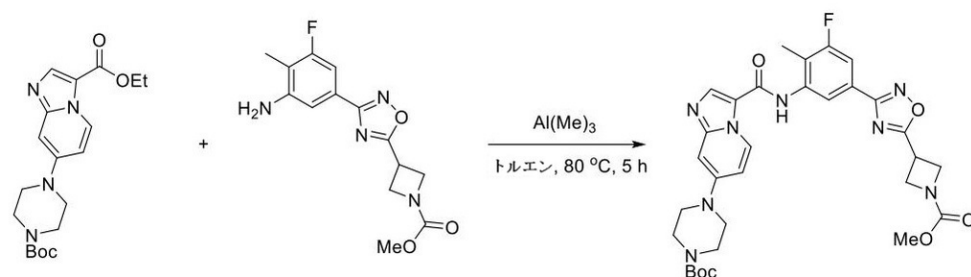
30

【0373】

実施例 30：メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

【0374】

【化101】



40

【0375】

トルエン (50 mL) 中のエチル 7-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (500 mg、1.3 mmol、1.0 当量) およびメチル 3-(3-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1

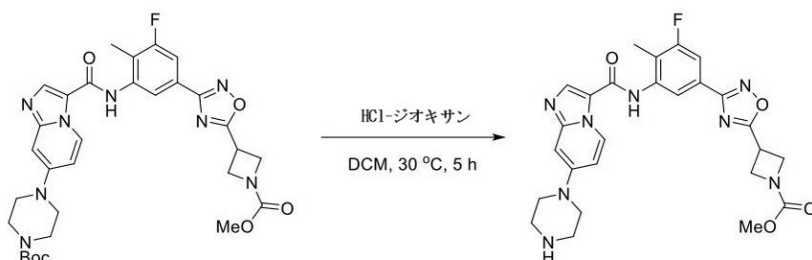
50

ーカルボキシレート（409.1mg、1.3mmol、1.0当量）の攪拌溶液に、 $\text{Al}(\text{Me})_3$ （トルエン中2M、2.0mL、4.0mmol、3.0当量）を0℃で添加した。反応混合物を80℃で5時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。得られた残渣をDCM（100mL）と飽和 NaHCO_3 溶液（100mL）との間で分配した。水層をDCM（100mL×2）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=50/1、v/v）により精製して、tert-ブチル 4-（3-（（3-フルオロ-5-（5-（1-（メトキシカルボニル）アゼチジン-3-イル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）カルバモイル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル）ピペラジン-1-カルボキシレートを黄色固形物として得た（200.6mg、23.6%）。LCMS（ $\text{M} + \text{H}^+$ ） m/z 計算値635.3、実測値635.2。

10

【0376】

【化102】



20

【0377】

DCM（10mL）中のtert-ブチル 4-（3-（（3-フルオロ-5-（5-（1-（メトキシカルボニル）アゼチジン-3-イル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）カルバモイル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（200mg、0.32mmol、1.0当量）の攪拌溶液に、ジオキサン（5mL）中の4N HClを添加した。反応物を30℃で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して、メチル 3-（3-（3-フルオロ-4-メチル-5-（7-（ピペラジン-1-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド）フェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固形物として得た（8.8mg、5.3%）。LCMS（ $\text{M} + \text{H}^+$ ） m/z 計算値535.2、実測値535.1。 ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$, 400MHz） δ 9.94（s, 1H）、9.13（d, 1H）、8.39（s, 1H）、7.98（s, 1H）、7.62（dd, 1H）、7.06（dd, 1H）、6.84（d, 1H）、4.19-4.38（m, 5H）、3.59（s, 3H）、3.22-3.31（m, 4H）、2.82-2.85（m, 4H）、2.24（s, 3H）。

30

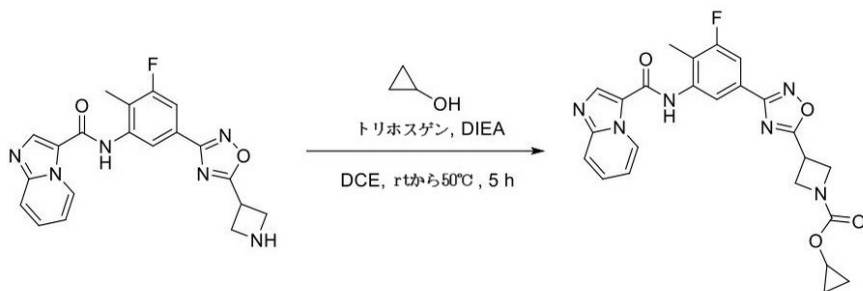
【0378】

実施例31：シクロプロピル 3-（3-（3-チオロ-5-）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド）-4-メチルフェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

40

【0379】

【化 1 0 3】



10

【0 3 8 0】

DCE (10 mL) 中のシクロプロパノール (29.6 mg、0.51 mmol、1.0 当量)、TEA (515.3 mg、5.1 mmol、10.0 当量) の溶液に、トリホスゲン (151.5 mg、0.51 mmol、1.0 当量) を 0℃ で添加した。溶液を室温に加温し、1 時間攪拌し、N-(5-(5-(アゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (200.0 mg、0.51 mmol、1.0 当量) を添加した。得られた溶液を 50℃ で 1 時間加熱した。室温に冷却した後、溶液を DCM (50 mL) で希釈した。得られた溶液をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、シクロプロピル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートとして得た (15.2 mg、6.3%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 477.2、実測値 477.0。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.52 (d, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.02 (s, 1H)、7.69-7.76 (m, 2H)、7.58 (dd, 1H)、7.18 (t, 1H)、4.41-4.46 (m, 2H)、4.22-4.30 (m, 3H)、4.03 (t, 1H)、2.31 (s, 3H)、0.67-0.69 (m, 4H)。

20

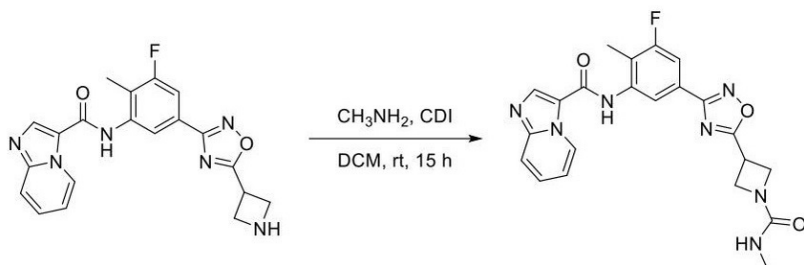
【0 3 8 1】

実施例 32：N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(5-(1-(メチルカルバモイル)アゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドの調製

30

【0 3 8 2】

【化 1 0 4】



40

【0 3 8 3】

THF (10 mL) 中の CDI (330.1 mg、2.0 mmol、4.0 当量) およびメチルアミン (THF 中 1 M、2.0 mL、2.0 mmol、4.0 当量) の溶液を室温で 15 分間攪拌した。次いで、N-(5-(5-(アゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (200.0 mg、0.51 mmol、1.0

50

当量)を添加し、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水(15 mL)で希釈し、EtOAc(20 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取HPLCによって精製して、N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(5-(1-(メチルカルバモイル)アゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドを白色固形物として得た(25.6 mg、11.2%)。LCMS(M+H⁺)m/z 計算値450.2、実測値450.0。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz)δ 10.22(s, 1H)、9.45(d, 1H)、8.61(s, 1H)、7.99(s, 1H)、7.79(d, 1H)、7.67(dd, 1H)、7.54(dd, 1H)、7.19(t, 1H)、6.43(d, 1H)、4.22-4.24(m, 3H)、4.05-4.07(m, 2H)、2.55(s, 3H)、2.25(d, 3H)。

10

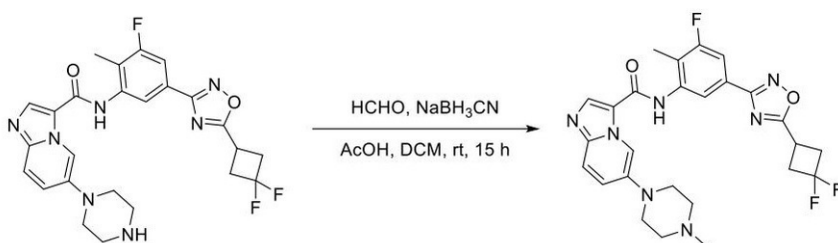
【0384】

実施例33：N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)の調製

【0385】

【化105】

20



【0386】

MeOH(10 mL)中のメチル N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(40 mg、0.078 mmol、1.0当量)の溶液に、ホルムアルデヒド(37重量%水溶液、0.1 mL、0.78 mmol、10.0当量)、NaBH₃CN(14.6 mg、0.23 mmol、3.0当量)、およびAcOH(1滴)を添加した。溶液を室温で15時間攪拌し、次いでDCM(20 mL)と飽和NaHCO₃溶液(20 mL)との間で分配した。水層をDCM(20 mL×2)で抽出し、合わせた有機相を濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製して、N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドを白色固形物として得た(5.2 mg、12.7%)。LCMS(M+H⁺)m/z 計算値526.2、実測値526.1。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz)δ 9.08(s, 1H)、8.34(s, 1H)、8.17(s, 1H)、7.63-7.67(m, 3H)、7.32(d, 1H)、3.64-3.69(m, 1H)、3.37(s, 4H)、3.08-3.17(m, 4H)、2.87(s, 4H)、2.55(s, 3H)、2.33(d, 3H)。

30

40

【0387】

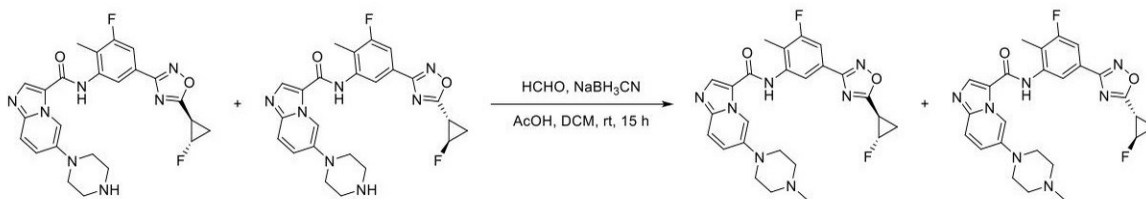
実施例34：N-(3-フルオロ-5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド

50

ミド) および N-(3-フルオロ-5-(5-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ラセミ、トランス)の調製

【0388】

【化106】



10

【0389】

MeOH(10mL)中のN-(3-フルオロ-5-(5-((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミドおよびN-(3-フルオロ-5-(5-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ラセミ、トランス、100mg、0.21mmol、1.0当量)の溶液に、ホルムアルデヒド(水中の37重量%溶液、0.3mL、2.1mmol、10.0当量)、NaBH₃CN(39.5mg、0.63mmol、3.0当量)、およびAcOH(2滴)を添加した。溶液を室温で15時間攪拌し、次いでDCM(20mL)と飽和NaHCO₃溶液(20mL)との間で分配した。水層をDCM(20mL×2)で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製して、N-(3-フルオロ-5-(5-((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミドおよびN-(3-フルオロ-5-(5-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド(ラセミ、トランス)を白色固形物として得た(11.7mg、11.7%)。LCMS(M+H⁺)m/z 計算値494.2、実測値494.0。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 9.06(d, 1H)、8.29(s, 1H)、8.14(s, 1H)、7.59-7.65(m, 3H)、7.31(dd, 1H)、4.96-5.15(m, 1H)、3.31(s, 4H)、2.68-2.77(m, 4H)、2.50(s, 3H)、2.32(d, 3H)、1.58-1.90(m, 3H)。

20

30

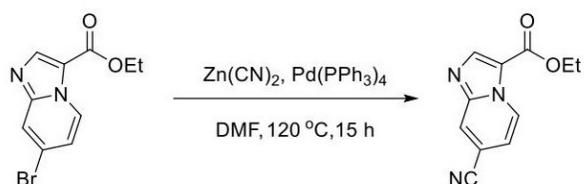
【0390】

実施例35：メチル 3-(3-(3-(7-シアノイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

40

【0391】

【化107】



50

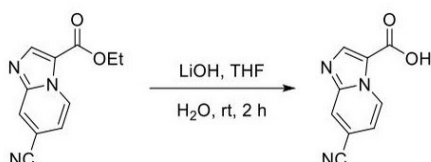
【0392】

DMF (50 mL) 中のエチル 7-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (1 g、3.7 mmol、1.0 当量) の溶液に、Zn (CN)₂ (654.9 mg、5.6 mmol、1.5 当量) および Pd (PPh₃)₄ (431.3 mg、0.37 mmol、0.1 当量) を添加した。混合物を 120 °C で 15 時間攪拌し、次いで反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/Ea = 3/1、v/v) により精製して、エチル 7-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレートを黄色固形物として得た (600.0 g、74.8%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 216.1、実測値 216.0。

10

【0393】

【化108】



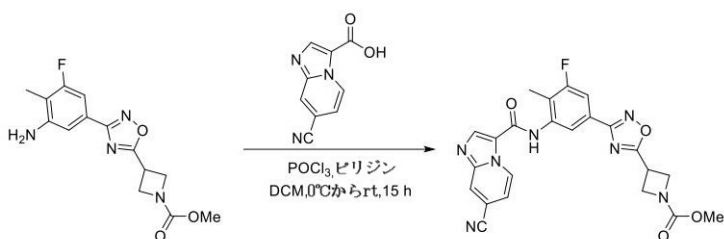
【0394】

THF/H₂O (30 mL/5 mL) 中のエチル 7-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキシレート (600.0 mg、2.8 mmol、1.0 当量) および LiOH (134.0 mg、5.6 mmol、2.0 当量) の溶液を室温で 2 時間攪拌し、溶媒を真空下で部分的に除去した。pH を濃 HCl で 5 に調整した。沈殿物を真空濾過によって収集し、真空下で乾燥させて、7-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸を白色固形物として得た (500.0 mg、95.9%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 188.0、実測値 187.9。

20

【0395】

【化109】



30

【0396】

DCM (50.0 mL) 中の 7-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (500.0 mg、2.7 mmol、1.0 当量)、メチル 3-(3-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (818.2 mg、2.7 mmol、1.0 当量)、およびピリジン (1.1 mL、13.4 mmol、5.0 当量) の溶液に、POCl₃ (0.75 mL、3.9 mmol、3.0 当量) を 0 °C で添加した。反応混合物を室温で 15 時間攪拌し、水 (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル 3-(3-(3-(7-シアノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た (54.0 mg、4.3%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 476.

40

50

1、実測値 476.0。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.45 (s, 1H)、9.52 (d, 1H)、8.78 (s, 1H)、8.58 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.68 (dd, 1H)、7.47 (dd, 1H)、4.19–4.38 (m, 5H)、3.60 (s, 3H)、2.25 (d, 3H)。

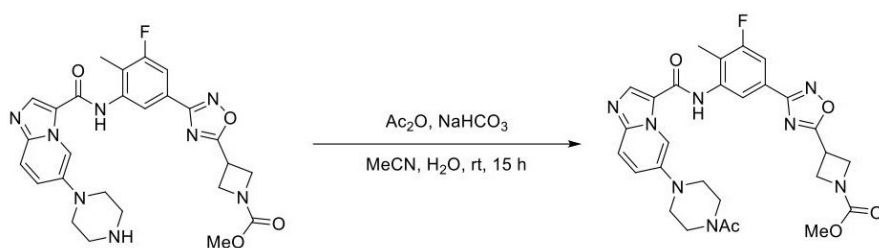
【0397】

実施例 36：メチル 3-（3-（3-（6-（4-アセチルピペラジン-1-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド）-5-フルオロ-4-メチルフェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

【0398】

【化110】

10



20

【0399】

MeCN/H₂O (15 mL / 3 mL) 中のメチル 3-（3-（3-（6-（4-アセチルピペラジン-1-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド）フェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート (40 mg、0.075 mmol、1.0 当量) の溶液に、無水酢酸 (38.2 mg、0.37 mmol、5.0 当量) および NaHCO₃ (62.9 mg、0.75 mmol、10.0 当量) を添加した。溶液を室温で 15 時間攪拌し、次いで EtOAc (20 mL) と飽和 NaHCO₃ 溶液 (20 mL) との間で分配した。水層を EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を真空下で濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル 3-（3-（3-（6-（4-アセチルピペラジン-1-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド）-5-フルオロ-4-メチルフェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固形物として得た (1.8 mg、4.2%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 577.2、実測値 577.1。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.13 (s, 1H)、8.95 (d, 1H)、8.51 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.68 (t, 2H)、7.58 (d, 1H)、4.19–4.38 (m, 5H)、3.59–3.62 (m, 7H)、3.04–3.12 (m, 4H)、2.25 (s, 3H)、2.04 (s, 3H)。

30

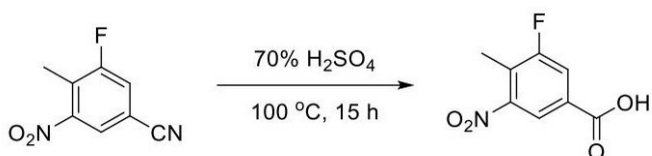
【0400】

実施例 37：メチル 3-（5-（3-フルオロ-5-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド）-4-メチルフェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル）アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

40

【0401】

【化111】



50

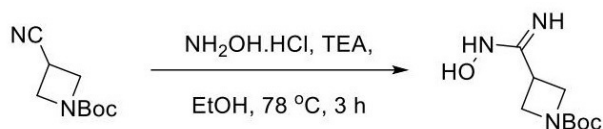
【0402】

50 mL の H_2SO_4 (H_2O 中 70%) 中の 3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロベンズニトリル (5.0 g、27.8 mmol、1.0 当量) の混合物を 100°C で 15 時間攪拌した。混合物を氷水 (180 mL) に注ぎ、飽和水性 Na_2CO_3 を添加することによって pH = 5 に調整した。形成された沈殿物を濾過し、乾燥させて、3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロ安息香酸を明灰色固形物として得た (3.1 g、56.3%)。LCMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z 計算値 200.0、実測値 199.9。

【0403】

【化112】

10



【0404】

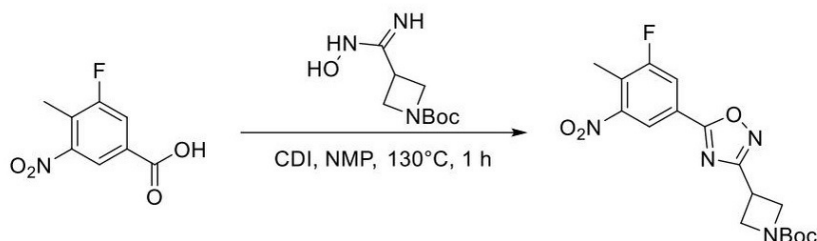
EtOH (30 mL) 中の tert-ブチル 3-シアノアゼチジン-1-カルボキシレート (5.0 mg、27.5 mmol、1.0 当量)、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (2.9 g、41.2 mmol、1.5 当量)、および TEA (17.6 mL、54.9 mmol、2.0 当量) の溶液を、78°C で 3 時間攪拌し、溶媒を真空下で部分的に除去した。粗生成物を EtOAc (200 mL) で希釈した。有機層を水 (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄した。混合物を真空下で濃縮して、tert-ブチル 3-(N-ヒドロキシカルバミイミドイル)アゼチジン-1-カルボキシレートを黄色固形物として得た (5.5 g、93.2%)。LCMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z 計算値 216.1、実測値 216.0。

20

【0405】

【化113】

30



【0406】

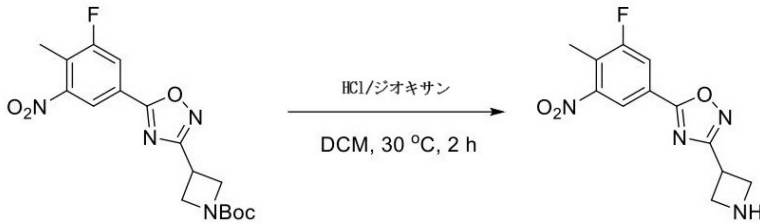
無水 NMP (80 mL) 中の 3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロ安息香酸 (2.0 g、10.1 mmol、1.0 当量) の溶液に、CDI (2.5 g、15.1 mmol、1.5 当量) を室温で添加した。反応物を 15 分間攪拌し、tert-ブチル 3-(N-ヒドロキシカルバミイミドイル)アゼチジン-1-カルボキシレート (2.2 g、10.1 mmol、1.0 当量) を添加した。反応物を 25 分間攪拌し、次いで 130°C で 1 時間攪拌した。粗生成物を EtOAc (200 mL) で希釈した。有機層を水 (200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、適合させ、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 5/1、v/v) により精製して、tert-ブチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを黄色固形物として得た (1.2 g、31.6%)。LCMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z 計算値 379.1、実測値 379.0。

40

【0407】

50

【化 1 1 4】

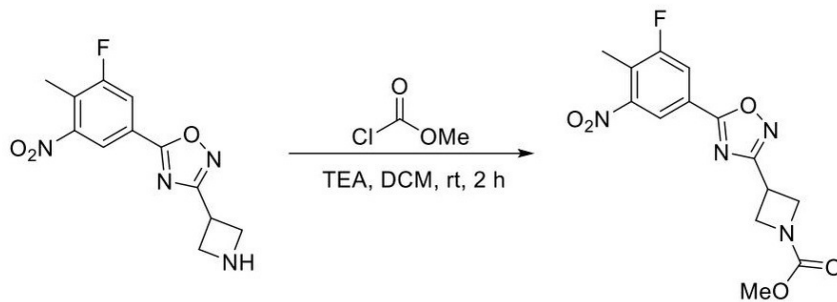


【0 4 0 8】

DCM (10 mL) 中の tert-ブチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (1.2 g、3.2 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、ジオキサン (5 mL) 中の 4 N HCl を添加した。反応物を 30 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮して、3-(アゼチジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾールを黄色固形物として得た (1.2 g、定量的)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 279.1、実測値 279.0。

【0 4 0 9】

【化 1 1 5】

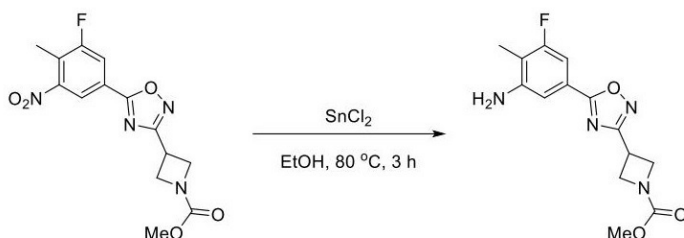


【0 4 1 0】

DCM (50 mL) 中の 3-(アゼチジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール (1.2 g、4.3 mmol、1.0 当量) の溶液に、メチルカルボノクロリデート (486.9 mg、5.2 mmol、1.2 当量) および TEA (3.0 mL、21.6 mmol、5.0 当量) を添加した。溶液を室温で 2 時間攪拌し、次いで DCM (20 mL) と飽和 NaHCO₃ 溶液 (20 mL) との間で分配した。水層を DCM (20 mL × 2) で抽出し、有機層を濃縮して、メチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートを黄色固形物として得た (900.0 mg、60.0%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 337.1、実測値 337.0。

【0 4 1 1】

【化 1 1 6】

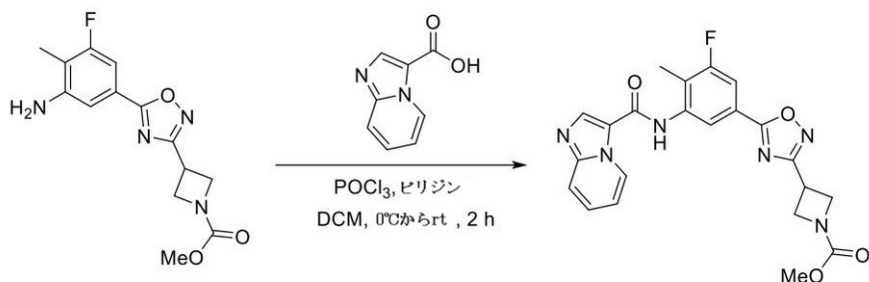


【0412】

EtOH (50 mL) 中のメチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (900 mg、2.7 mmol、1.0 当量) の攪拌懸濁液に、SnCl₂ (1.5 g、8.1 mmol、3.0 当量) を添加した。反応混合物を 80 °C で 3 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、溶媒を部分的に濃縮した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (90 mL) で pH をわずかに塩基性に調整した。得られた白色懸濁液を濾過し、水 (90 mL) および EtOAc (90 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (150 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 5/1, v/v) により精製して、メチル 3-(5-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固形物として得た (550 mg、63.5%)。LCMS (M + H⁺) m/z 計算値 307.1、実測値 307.0。

【0413】

【化117】



【0414】

DCM (30 mL) 中のメチル 3-(5-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.65 mmol、1.0 当量)、イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (116.5 mg、0.72 mmol、1.1 当量)、およびピリジン (0.3 mL、1.3 mmol、5.0 当量) の溶液に、POCl₃ (0.2 mL、2.0 mmol、3.0 当量) を 0 °C で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈した。水層を DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル 3-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固形物として得た (33.4 mg、11.2%)。LCMS (M + H⁺) m/z 計算値 451.1、実測値 451.1。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.45 (d, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.12 (s, 1H)、7.79–7.83 (m, 2H)、7.54 (dd, 1H)、7.19 (t, 1H)、4.12–4.36 (m, 5H)、3.60 (s, 3H)、2.29 (s, 3H)。

【0415】

実施例 38: 6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミドの調製

【0416】

10

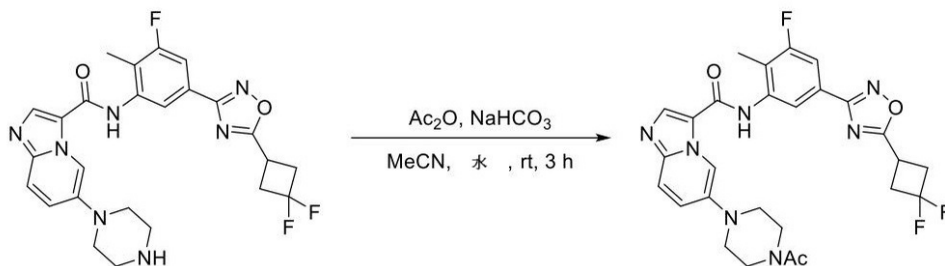
20

30

40

50

【化 1 1 8】



10

【0 4 1 7】

MeCN/H₂O (15 mL / 3 mL) 中の N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (40 mg、0.078 mmol、1.0 当量) の溶液に、無水酢酸 (39.9 mg、0.39 mmol、5.0 当量) および NaHCO₃ (65.7 mg、0.78 mmol、10.0 当量) を添加した。溶液を室温で 15 時間攪拌し、次いで EtOAc (20 mL) と飽和 NaHCO₃ 溶液 (20 mL) との間で分配した。水層を EtOAc (20 mL × 2) で抽出し、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドを白色固形物として得た (17.6 mg、40.6%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 554.2、実測値 554.1。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.18 (s, 1H)、8.75 (s, 1H)、8.59 (s, 1H)、8.25 (s, 1H)、7.77 (d, 1H)、7.67 (d, 1H)、7.44 (d, 1H)、3.64-3.82 (m, 5H)、3.08-3.19 (m, 8H)、2.36 (s, 3H)、2.15 (s, 3H)。

20

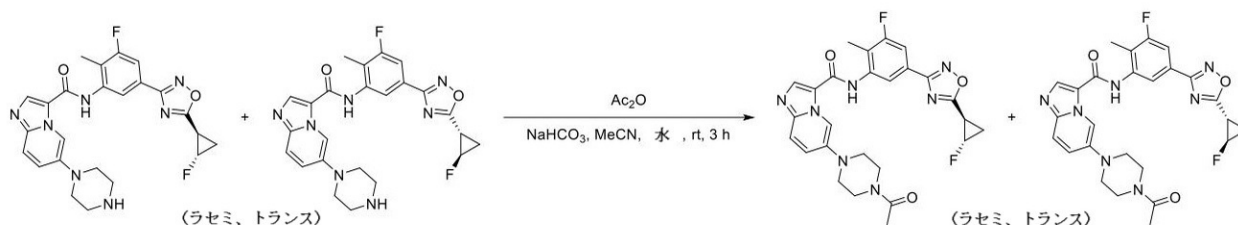
【0 4 1 8】

実施例 39：6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)の調製

30

【0 4 1 9】

【化 1 1 9】



40

【0 4 2 0】

MeCN/H₂O (15 mL / 3 mL) 中の N-(3-フルオロ-5-(5-(1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミドおよび N-(3-フルオロ-5-(5-(1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (ラセミ、トランス、100 mg、0.21 mmol、1.0 当量) の溶液

50

に、無水酢酸（106.5mg、1.0mmol、5.0当量）およびNaHCO₃（175.4mg、2.1mmol、10.0当量）を添加した。溶液を室温で3時間攪拌し、次いでEtOAc（20mL）と飽和NaHCO₃溶液（20mL）との間で分配した。水層をEtOAc（2×20mL）で抽出し、合わせた有機層を真空下で濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製して、6-（4-アセチルピペラジン-1-イル）-N-（3-フルオロ-5-（5-（（1R, 2S）-2-フルオロシクロプロピル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミドおよび6-（4-アセチルピペラジン-1-イル）-N-（3-フルオロ-5-（5-（（1S, 2R）-2-フルオロシクロプロピル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド（ラセミ、トランス）を白色固形物として得た（43.3mg、39.8%）。LCMS（M+H⁺）m/z 計算値522.2、実測値522.1。¹H NMR（CDCl₃, 400MHz）δ 9.06（d, 1H）、8.30（s, 1H）、8.15（s, 1H）、7.59-7.68（m, 3H）、7.33（dd, 1H）、4.97-5.15（m, 1H）、3.63-3.82（m, 5H）、3.12-3.17（m, 4H）、2.70-2.73（m, 1H）、2.32（d, 3H）、2.15（s, 3H）、1.82-1.89（m, 1H）、1.59-1.67（m, 1H）。

10

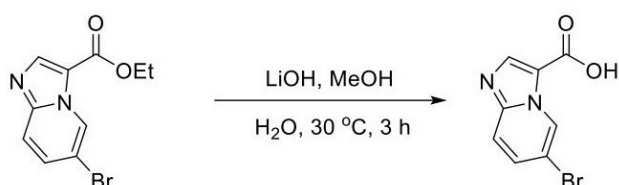
【0421】

実施例40：メチル 3-（3-（3-（6-カルバモイルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド）-5-フルオロ-4-メチルフェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル）アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

20

【0422】

【化120】



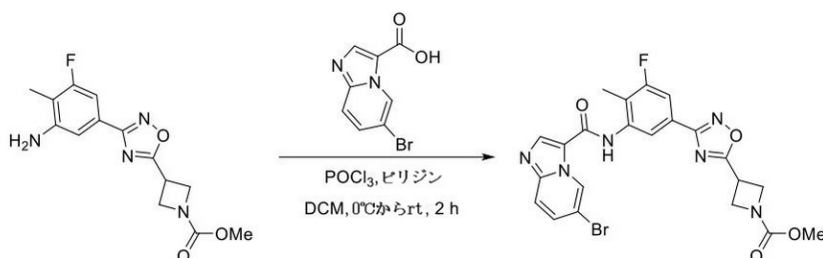
30

【0423】

MeOH/H₂O（30mL/5mL）中のエチルエチル 6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキシレート（1.0g、3.7mmol、1.0当量）およびLiOH（178.4mg、7.4mmol、2.0当量）の溶液を30℃で3時間攪拌し、溶媒を真空下で部分的に除去した。pHを濃HClで5に調整した。次いで固形物を真空濾過によって回収し、真空下で乾燥させて、6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボン酸を白色固形物として得た（950.0mg、定量的）。LCMS（M+H⁺）m/z 計算値242.0、実測値241.9。

【0424】

【化121】



40

50

【0425】

DCM (30 mL) 中のメチル 3-(3-(3-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.2 g、4.0 mmol、1.0 当量)、6-ブロモイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (950.0 mg、4.0 mmol、1.0 当量)、およびピリジン (1.6 mL、19.8 mmol、5.0 当量) の溶液に、POCl₃ (1.1 mL、11.9 mmol、3.0 当量) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、水 (50 mL) で希釈した。水層を DCM (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 50/1) により精製して、メチル 3-(3-(3-(6-ブロモイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを黄色固形物として得た (800.0 mg、38.3%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 529.1、実測値 529.0。

10

【0426】

【化122】



20

【0427】

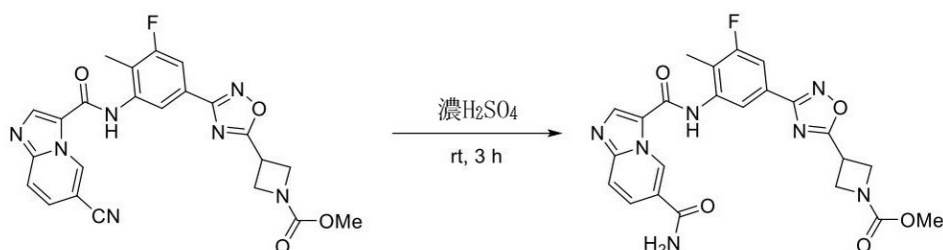
DMF (20 mL) 中のメチル 3-(3-(3-(3-(6-ブロモイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (300 mg、0.57 mmol、1.0 当量) の溶液に、Zn(CN)₂ (100.1 mg、0.85 mmol、1.5 当量) および Pd(PPh₃)₄ (65.7 mg、0.056 mmol、0.1 当量) を添加した。混合物を 130℃ で 5 時間攪拌し、次いで反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル 3-(3-(3-(3-(6-シアノイミダゾ [1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固形物として得た (54.6 mg、20.4%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 476.1、実測値 476.0。

30

40

【0428】

【化123】



50

【0429】

5 mLの H_2SO_4 (H_2O 中98%)中のメチル 3-(3-(3-(6-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (40.0 mg、0.084 mmol、1.0当量)の混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を氷水(30 mL)に注ぎ、飽和水性 Na_2CO_3 を添加することによってpH 9に調整した。水層をEtOAc (50 mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製して、メチル 3-(3-(3-(6-カルバモイルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固形物として得た(1.0 mg、2.4%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値494.2、実測値494.0。 ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 10.31 (s, 1H)、9.96 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.24 (s, 1H)、8.01 (s, 1H)、7.95 (d, 1H)、7.83 (d, 1H)、7.68 (d, 1H)、7.62 (s, 1H)、4.20-4.38 (m, 5H)、3.60 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)。

10

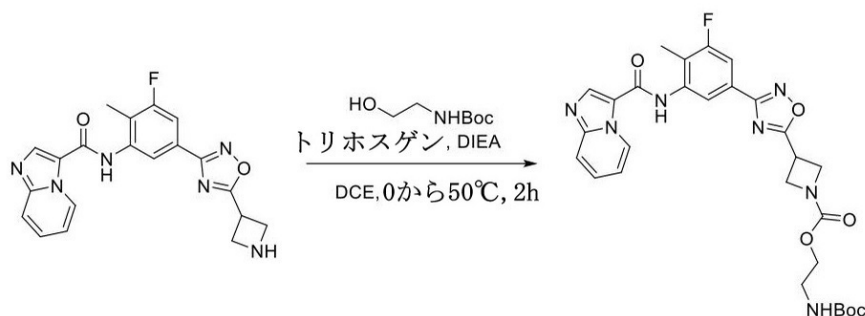
【0430】

実施例41：2-アミノエチル 3-(3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

20

【0431】

【化124】



30

【0432】

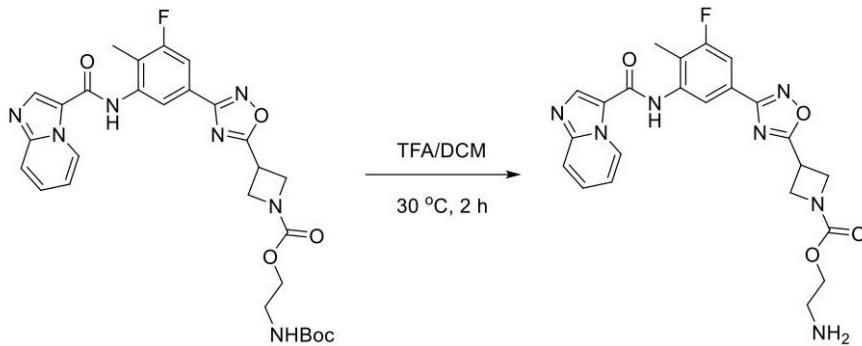
DCE (10 mL)中のtert-ブチル (2-ヒドロキシエチル)カルバメート (82.1 mg、0.51 mmol、1.0当量)、TEA (515.3 mg、5.1 mmol、10.0当量)の溶液に、トリホスゲン(151.5 mg、0.51 mmol、1.0当量)を0°Cで添加した。溶液を室温に加温し、1時間攪拌し、次いでN-(5-(5-(アゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (200.0 mg、0.51 mmol、1.0当量)を添加した。得られた溶液を50°Cで2時間加熱した。室温に冷却した後、溶液をDCM (50 mL)で希釈した。得られた溶液をブライン(30 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=100/1、v/v)により精製して、2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル 3-(3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを黄色固形物として得た(100.0 mg、33.9%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値580.2、実測値580.1。

40

【0433】

50

【化 1 2 5】



10

【0 4 3 4】

DCM (10 mL) 中の 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.17 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に、TFA (5 mL) を添加した。反応物を 30 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC により精製して、2-アミノエチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固形物として得た (22.1 mg、26.8%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 480.2、実測値 480.0。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.45 (d, 1H)、8.61 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.79 (d, 1H)、7.67 (dd, 1H)、7.51–7.56 (m, 1H)、7.19 (t, 1H)、4.19–4.38 (m, 5H)、3.93–3.99 (m, 2H)、3.15–3.23 (m, 2H)、2.55–2.72 (m, 2H)、2.24 (d, 3H)。

20

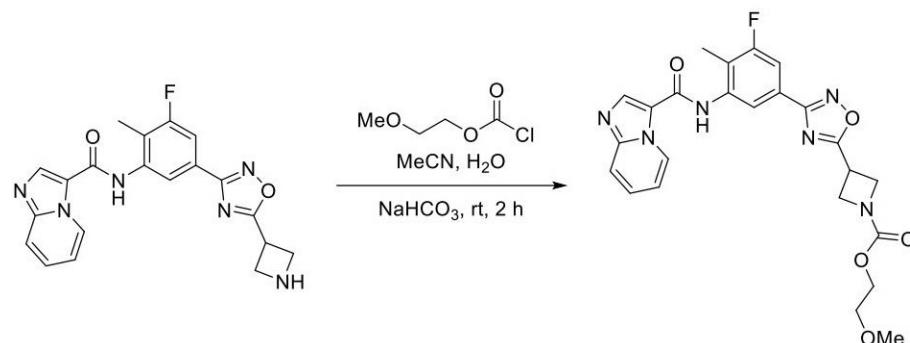
【0 4 3 5】

実施例 42：2-メトキシエチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

30

【0 4 3 6】

【化 1 2 6】



40

【0 4 3 7】

MeCN/H₂O (15 mL/3 mL) 中の N-(5-(5-(アゼチジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド (100 mg、0.26 mmol、1.0 当量) の溶液に、2-メトキシエチルカルボノクロリデート (52.8 mg、0.38 mmol、1.5 当量) および NaHCO₃ (214.2 mg、2.6 mmol、

50

10.0当量)を添加した。溶液を室温で2時間攪拌し、次いでEtOAc(20mL)と飽和NaHCO₃溶液(20mL)との間で分配した。水層をEtOAc(20mL×2)で抽出した。有機層を濃縮し、分取HPLCにより精製して、2-メトキシエチル3-(3-(3-チオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート)を白色固形物として得た(18.1mg、14.4%)。LCMS(M+H⁺)m/z 計算値495.2、実測値495.2。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.26(s, 1H)、9.54(d, 1H)、8.55(s, 1H)、8.06(s, 1H)、7.76(d, 1H)、7.59(d, 1H)、7.51(t, 1H)、7.15(t, 1H)、4.10-4.38(m, 7H)、3.49-3.52(m, 2H)、3.26(s, 3H)、2.25(d, 3H)。

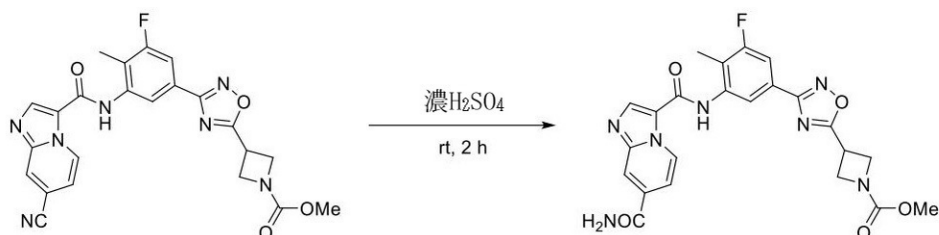
10

【0438】

実施例43：メチル 3-(3-(3-(7-カルバモイルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

【0439】

【化127】



20

【0440】

5mLのH₂SO₄(H₂O中98%)中のメチル 3-(3-(3-(7-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(40.0mg、0.084mmol、1.0当量)の混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を氷水(30mL)に注ぎ、飽和Na₂CO₃水溶液を添加することによってpH9に調整した。水層をEtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製して、メチル 3-(3-(3-(7-カルバモイルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固形物として得た(15.4mg、36.5%)。LCMS(M+H⁺)m/z 計算値494.2、実測値494.0。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.32(s, 1H)、9.45(d, 1H)、8.70(s, 1H)、8.30-8.33(m, 2H)、8.00(s, 1H)、7.40-7.70(m, 3H)、4.20-4.38(m, 5H)、3.60(s, 3H)、2.26(s, 3H)。

30

40

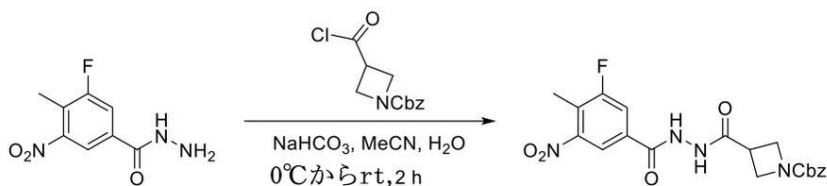
【0441】

実施例44：メチル 3-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

【0442】

50

【化 1 2 8】

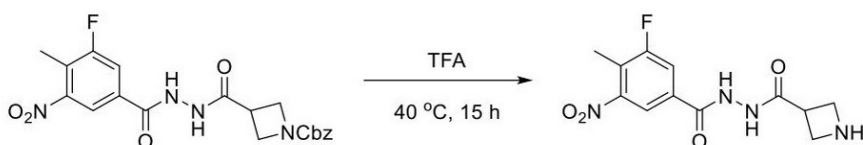


【0 4 4 3】

MeCN (9.0 mL) および H₂O (3.0 mL) 中の 3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロ安息香酸ヒドラジド (800.0 mg、3.8 mmol、1.0 当量) および NaHCO₃ (957.6 mg、11.4 mmol、3.0 当量) の溶液に、MeCN (3.0 mL) 中のベンジル 3-(キノカルボニル) アゼチジン-1-カルボキシレート (1.9 g、7.6 mmol、2.0 当量) を 0℃ で添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応物を水 (50.0 mL) で希釈し、水層を DCM (50.0 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1、v/v) により精製して、ベンジル 3-(2-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロベンゾイル) ヒドラジン-1-カルボニル) アゼチジン-1-カルボキシレートを淡黄色固形物として得た (961.0 mg、60.0%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 431.1、実測値 431.1。

【0 4 4 4】

【化 1 2 9】

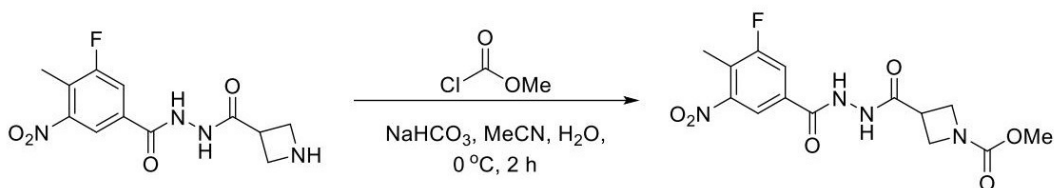


【0 4 4 5】

TFA (2.0 mL) 中のベンジル 3-(2-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロベンゾイル) ヒドラジン-1-カルボニル) アゼチジン-1-カルボキシレート (961.0 mg、2.2 mmol、1.0 当量) の混合物を 40℃ で 15 時間攪拌した。混合物を濃縮し、その残渣を粗製 N'-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロベンゾイル) アゼチジン-3-カルボヒドラジドとして淡黄色固形物として得 (1.2 g、定量的)、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 297.1、実測値 297.1。

【0 4 4 6】

【化 1 3 0】



【0 4 4 7】

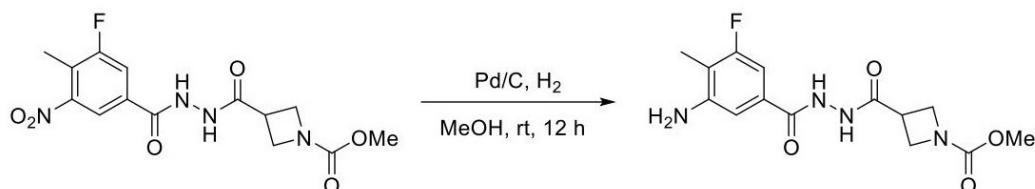
MeCN (15.0 mL) および H₂O (5.0 mL) 中の N'-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロベンゾイル) アゼチジン-3-カルボヒドラジド (1.2 g、4.1 mmol、1.0 当量) および NaHCO₃ (1.0 g、12.3 mmol、3.0 当

量)の溶液に、MeCN (5.0 mL) 中のメチルカルボノクロリデート (789.6 mg、8.4 mmol、2.0 当量)の溶液を0℃で添加し、室温で2.0時間攪拌した。反応物を水 (30 mL) で希釈し、水層をDCM (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1、v/v) により精製して、メチル 3- (2- (3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロベンゾイル) ヒドラジン-1-カルボニル) アゼチジン-1-カルボキシレート (370.0 mg、26.4%) を淡黄色固形物として得た (LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 355.1、実測値 355.1)。

【0448】

【化131】

10



【0449】

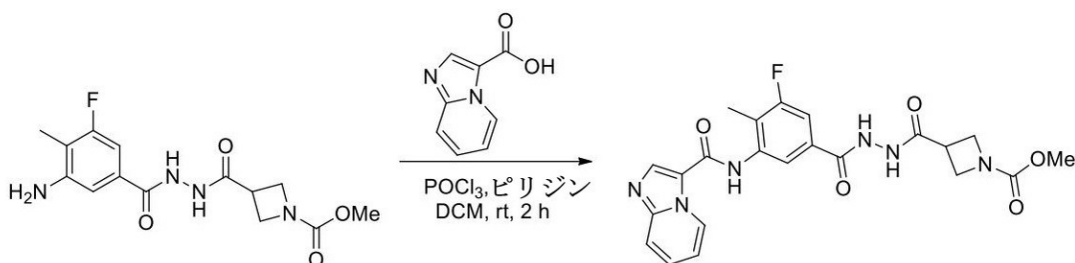
MeOH (10.0 mL) 中のメチル 3- (2- (3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロベンゾイル) ヒドラジン-1-カルボニル) アゼチジン-1-カルボキシレート (370.0 mg、1.0 mmol、1.0 当量) および 50.0 mg の Pd/C の混合物を H₂ の装入物中、室温で12時間攪拌した。混合物を濾過して Pd/C を除去し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1、v/v) により精製して、メチル 3- (2- (3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルベンゾイル) ヒドラジン-1-カルボニル) アゼチジン-1-カルボキシレートを黄色固形物として得た (200.0 mg、54.2%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 325.1、実測値 325.1。

【0450】

【化132】

20

30



【0451】

DCM (5.0 mL) 中のイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (100.4 mg、0.62 mmol、1.0 当量)、メチル 3- (2- (3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルベンゾイル) ヒドラジン-1-カルボニル) アゼチジン-1-カルボキシレート (200.0 mg、0.62 mmol、1.0 当量)、およびピリジン (244.9 mg、3.1 mmol、5.0 当量) の攪拌溶液に、POCl₃ (284.6 mg、1.9 mmol、3.0 当量) を室温で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水 (10 mL) で希釈した。水層をDCM (20 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/2、v/v

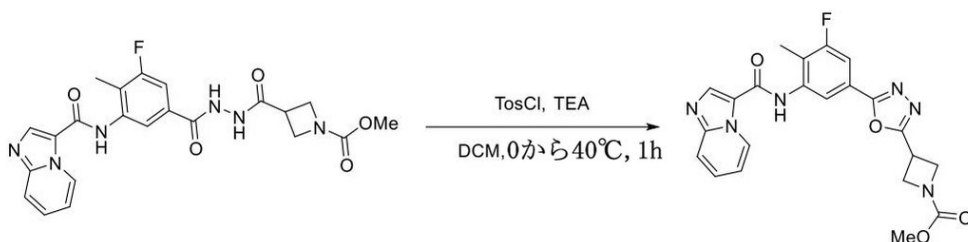
40

50

により精製して、メチル 3- (2- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルベンゾイル) ヒドラジン-1-カルボニル) アゼチジン-1-カルボキシラートを得た (120.0 mg、45.3%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 469.2、実測値 469.2。

【0452】

【化133】



10

【0453】

DCM (5.0 mL) 中のメチル 3- (2- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルベンゾイル) ヒドラジン-1-カルボニル) アゼチジン-1-カルボキシラート (120.0 mg、0.26 mmol、1.0 当量)、TEA (131.3 mg、1.3 mmol、5.0 当量) の攪拌溶液に、TosCl (148.2 mg、0.78 mmol、3.0 当量) を 0°C で添加した。反応混合物を 40°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル 3- (5- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル) アゼチジン-1-カルボキシラートを得た (11.3 mg、9.8%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 451.1、実測値 451.2。 ^1H NMR (MeOD- d_4 , 400 MHz) δ 9.50–9.52 (d, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.68–7.76 (m, 2H)、7.56–7.60 (m, 1H)、7.16–7.20 (m, 1H)、4.43–4.47 (m, 2H)、4.31–4.34 (m, 2H)、4.25–4.25 (m, 1H)、3.69 (s, 3H)、2.32–2.33 (d, 3H)。

20

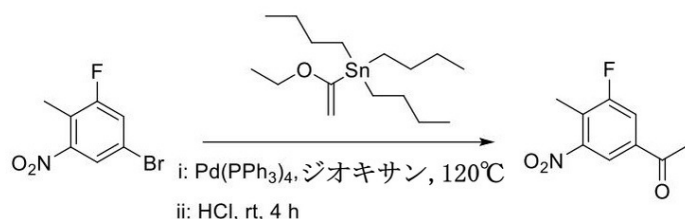
30

【0454】

実施例 45：メチル 3- (4- (3-フルオロ-5- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) オキサゾール-2-イル) アゼチジン-1-カルボキシラートの調製

【0455】

【化134】



40

【0456】

ジオキサン (500.0 mL) 中の 5-ブロモ-1-フルオロ-2-メチル-3-ニトロベンゼン (10.0 g、42.9 mmol、1.0 当量)、トリブチル (−1-エトキ

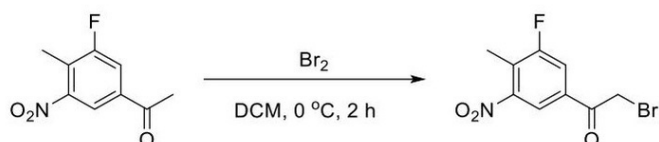
50

シビニル) スタンナン (31.1 g、85.8 mmol、2.0 当量)、および Pd (PPh₃)₄ (4.9 g、4.3 mmol、0.1 当量) の溶液を 120 °C で 12 時間撹拌した。1 N HCl (50 mL) を加え、室温で 4.0 時間撹拌した。反応混合物を H₂O (500 mL) に注ぎ、EtOAc (500 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (500 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1、v/v) により精製して、1-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル) エタン-1-オンを淡黄色固形物として得た (9.0 g、99.0%)。

【0457】

【化135】

10



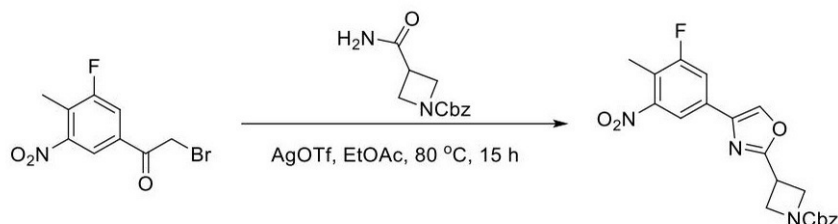
【0458】

DCM (100.0 mL) 中の 1-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル) エタン-1-オン (9.0 g、45.7 mmol、1.0 当量) の溶液に、ジブロミン (7.9 g、50.3 mmol、1.1 当量) を 0 °C で添加し、混合物を 0 °C で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 3/1、v/v) により精製して、2-ブロモ-1-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル) エタン-1-オンを黄色固形物として得た (4.7 g、37.6%)。

20

【0459】

【化136】



30

【0460】

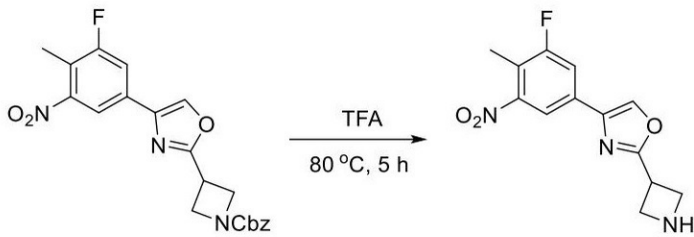
EtOAc (10.0 mL) 中の 2-ブロモ-1-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル) エタン-1-オン (500.0 mg、1.8 mmol、1.0 当量)、ベンジル 3-カルバモイルアゼチジン-1-カルボキシレート (842.4 mg、3.6 mmol、2.0 当量) および Ag (SO₃CF₃) (466.2 mg、1.8 mmol、1.0 当量) の溶液を 8 °C で 15 時間撹拌した。反応混合物を H₂O (30.0 mL) に注ぎ、EtOAc (50.0 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1、v/v) により精製して、ベンジル 3-(4-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル) オキサゾール-2-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートを淡黄色固形物として得た (200.0 mg、27.0%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 412.1、実測値 412.1。

40

【0461】

50

【化 1 3 7】



10

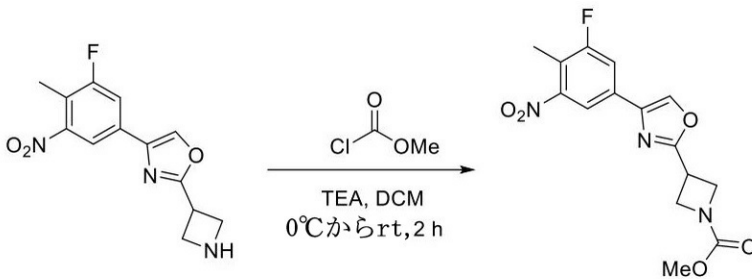
【0 4 6 2】

TFA (2.0 mL) 中のベンジル 3-(4-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)オキサゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (200.0 mg、0.49 mmol、1.0 当量) の混合物を 80 °C で 5 時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗製 2-(アゼチジン-3-イル)-4-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)オキサゾールを淡黄色固形物として得 (120.0 mg、89.6%)、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 278.1、実測値 278.1。

【0 4 6 3】

【化 1 3 8】

20



30

【0 4 6 4】

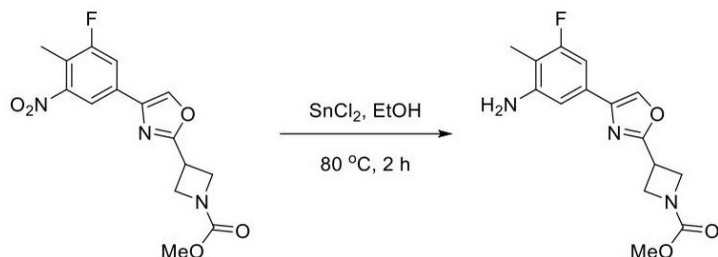
DCM (5.0 mL) 中の 2-(4-(3-(4-fluoro-4-methyl-5-nitrophenyl)oxazol-2-yl)-1H-imidazolidin-3-yl)-4-(3-fluoro-4-methyl-5-nitrophenyl)oxazole (120.0 mg、0.43 mmol、1.0 当量) および TEA (131.3 mg、1.3 mmol、3.0 当量) の溶液に、メチルカルボノクロリデート (80.9 mg、0.86 mmol、2.0 当量) を 0 °C で添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1、v/v) により精製して、メチル 3-(4-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)オキサゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを黄色固形物として得た (120.0 mg、82.8%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 336.1、実測値 336.1。

40

【0 4 6 5】

50

【化 1 3 9】



10

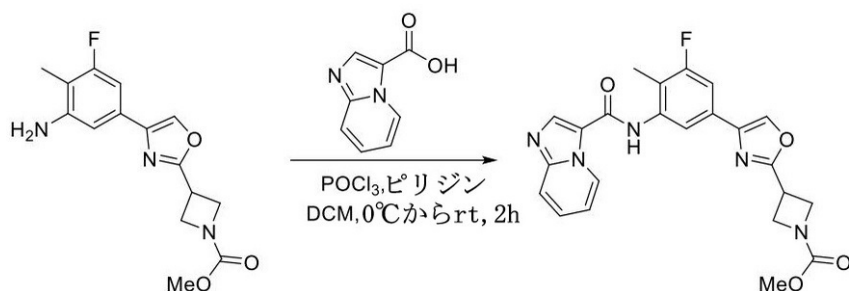
【0 4 6 6】

EtOH (5.0 mL) 中のメチル 3-(4-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)オキサゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (120.0 mg、0.36 mmol、1.0 当量) の懸濁液に、SnCl₂ (204.2 mg、1.1 mmol、3.0 当量) を添加した。反応混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、溶媒を部分的に除去した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液で pH をわずかに塩基性に調整した。得られた白色懸濁液を濾過し、水 (30 mL) および EtOAc (30 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1、v/v) により精製して、メチル 3-(4-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)オキサゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを黄色固形物として得た (80.0 mg、73.4%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 306.1、実測値 306.1。

20

【0 4 6 7】

【化 1 4 0】



30

【0 4 6 8】

DCM (5.0 mL) 中のイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (42.5 mg、0.26 mmol、1.0 当量)、メチル 3-(4-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)オキサゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (80.0 mg、0.26 mmol、1.0 当量)、およびピリジン (102.7 mg、1.3 mmol、5.0 当量) の攪拌溶液に、POCl₃ (119.3 mg、0.78 mmol、3.0 当量) を 0 °C で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (10.0 mL) で希釈した。水層を DCM (20 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル 3-(4-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)オキサゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た (23.3 mg、19.7%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 450.1、実測値 450.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.15 (s, 1H)、9.44

40

50

－ 9.46 (m, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.59 (s, 1H)、7.77－7.79 (m, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.50－7.54 (m, 2H)、7.16－7.19 (m, 1H)、4.28－4.31 (m, 2H)、4.04－4.13 (m, 3H)、3.58 (s, 3H)、2.19 (s, 3H)。

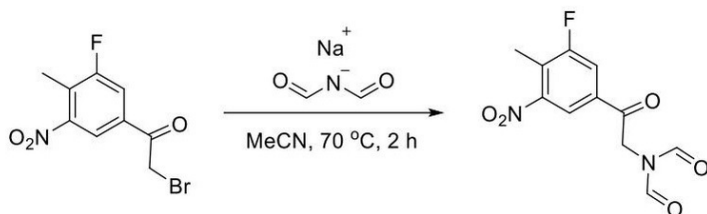
【0469】

実施例46：メチル 3－（5－（3－フルオロ－5－（イミダゾ[1,2-a]ピリジン－3－カルボキサミド）－4－メチルフェニル）オキサゾール－2－イル）アゼチジン－1－カルボキシレート の調製

【0470】

【化141】

10



【0471】

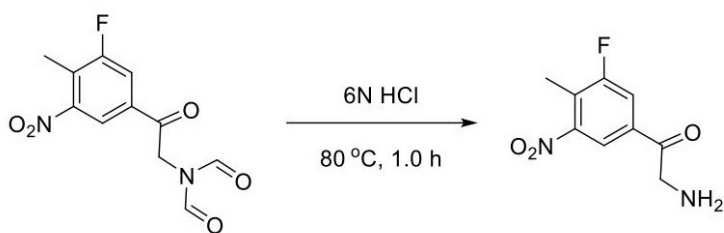
MeCN (10.0 mL) 中の 2－ブロモ－1－（3－フルオロ－4－メチル－5－ニトロフェニル）エタン－1－オン (1.0 g、3.6 mmol、1.0 当量) およびナトリウム N－ホルミルホルムアミド (959.5 mg、10.1 mmol、3.0 当量) の溶液を 70 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 3/1、v/v) により精製して、N－（2－（3－フルオロ－4－メチル－5－ニトロフェニル）－2－オキソエチル）－N－ホルミルホルムアミドを黄色固形物として得た (348.0 mg、35.7%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 269.1、実測値 269.1。

20

【0472】

【化142】

30



【0473】

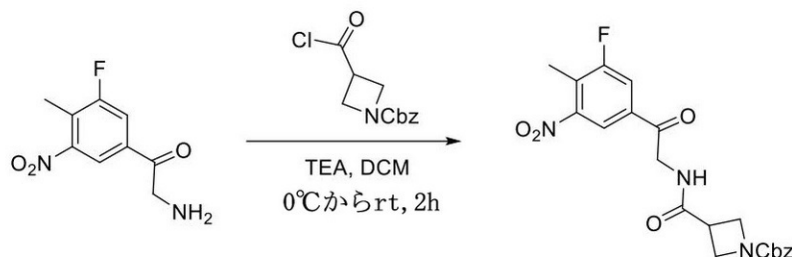
6N HCl (5.0 mL) 中の N－（2－（3－フルオロ－4－メチル－5－ニトロフェニル）－2－オキソエチル）－N－ホルミルホルムアミド (348.0 mg、1.3 mmol、1.0 当量) の溶液を 80 °C で 1.0 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1、v/v) により精製して、2－アミノ－1－（3－フルオロ－4－メチル－5－ニトロフェニル）エタン－1－オンを黄色固形物として得た (400.0 mg、定量的)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 213.1、実測値 213.1。

40

【0474】

50

【化 1 4 3】



10

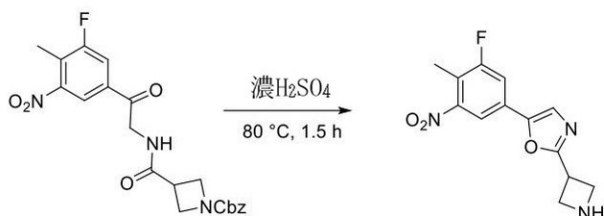
【0 4 7 5】

DCM (5.0 mL) 中の 2-アミノ-1-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)エタン-1-オン (400.0 mg、1.9 mmol、1.0 当量) および TEA (575.7 mg、5.7 mmol、3.0 当量) の溶液に、ベンジル 3-(クロロカルボニル)アゼチジン-1-カルボキシレート (961.4 mg、3.8 mmol、2.0 当量) を 0℃ で添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1、v/v) により精製して、ベンジル 3-((2-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-2-オキソエチル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレートを黄色固形物として得た (438.0 mg、61.8%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 430.1、実測値 430.1。

20

【0 4 7 6】

【化 1 4 4】



30

【0 4 7 7】

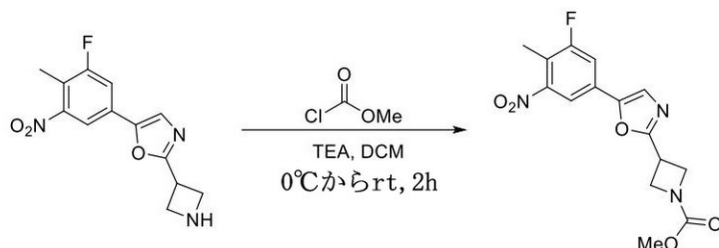
濃 H_2SO_4 (2.0 mL) 中のベンジル 3-((2-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-2-オキソエチル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート (438.0 mg、1.0 mmol、1.0 当量) の混合物を 80℃ で 1.5 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、飽和水性 Na_2CO_3 を添加することによって pH を 10.0 に調整した。混合物を DCM/MeOH (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 10/1、v/v) により精製して、2-(アゼチジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)オキサゾールを淡黄色固形物として得た (180.0 mg、64.2%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 278.1、実測値 278.1。

40

【0 4 7 8】

50

【化 1 4 5】



10

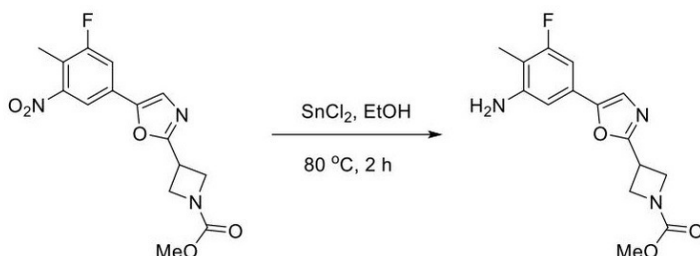
【0 4 7 9】

DCM (5.0 mL) 中の 2-(アゼチジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)オキサゾール (180.0 mg、0.65 mmol、1.0 当量) および TEA (196.9 mg、1.9 mmol、3.0 当量) の溶液に、メチルカルボノクロリデート (122.2 mg、1.3 mmol、2.0 当量) を 0°C で添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1、v/v) により精製して、メチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)オキサゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た (180.0 mg、79.2%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 336.1、実測値 336.1。

20

【0 4 8 0】

【化 1 4 6】



30

【0 4 8 1】

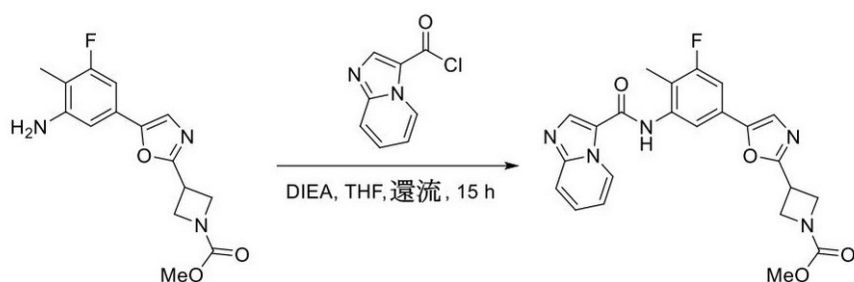
EtOH (5.0 mL) 中のメチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)オキサゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (180.0 mg、0.54 mmol、1.0 当量) の懸濁液に、SnCl₂ (306.3 mg、1.6 mmol、3.0 当量) を添加した。反応混合物を 80°C で 2 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で部分的に除去した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液で pH をわずかに塩基性に調整した。得られた白色懸濁液を濾過し、水 (30 mL) および EtOAc (30 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1、v/v) により精製して、メチル 3-(5-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)オキサゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを黄色固形物として得た (82.0 mg、49.0%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 306.1、実測値 306.1。

40

【0 4 8 2】

50

【化 1 4 7】



10

【0 4 8 3】

THF (5.0 mL) 中のメチル 3-(5-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)オキサゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (82.0 mg、0.26 mmol、1.0 当量) および DIEA (101.5 mg、0.79 mmol、3.0 当量) の溶液に、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボニルクロリド (93.6 mg、0.52 mmol、2.0 当量) を 0℃ で添加し、混合物を還流で 15 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC により精製して、メチル 3-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)オキサゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固形物として得た (51.1 mg、42.0%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 450.1、実測値 450.2。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.17 (s, 1H)、9.45-9.46 (d, 1H)、8.59 (s, 1H)、7.77-7.80 (d, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.60 (s, 1H)、7.19-7.54 (m, 2H)、7.16-7.19 (m, 1H)、4.29-4.31 (m, 2H)、4.06-4.15 (m, 3H)、3.58 (s, 3H)、2.19 (s, 3H)。

20

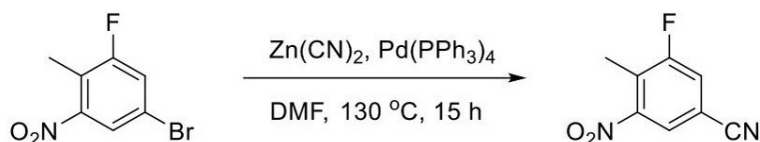
【0 4 8 4】

実施例 47：メチル 3-(2-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)オキサゾール-4-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

30

【0 4 8 5】

【化 1 4 8】



【0 4 8 6】

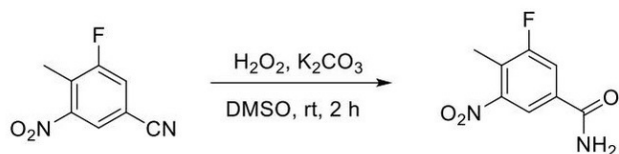
DMF (300.0 mL) 中の 5-ブロモ-1-フルオロ-2-メチル-3-ニトロベンゼン (15.0 g、64.3 mmol、1.0 当量)、Zn(CN)₂ (15.0 g、128.6 mmol、2.0 当量)、および Pd(PPh₃)₄ (7.4 g、6.4 mmol、0.1 当量) の溶液を 130℃ で 15 時間攪拌した。反応混合物をブライン (2000 mL) に注ぎ、EtOAc (500 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1000 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1、v/v) により精製して、3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロベンズニトリルを淡黄色固形物として得た (10.0 g、86.0%)。

40

【0 4 8 7】

50

【化 1 4 9】



【0 4 8 8】

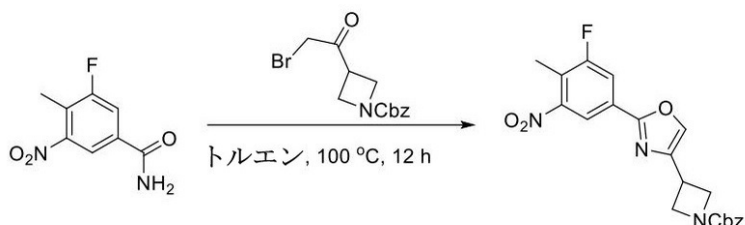
DMSO (200.0 mL) 中の 3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロベンゾニトリル (10.0 g、55.6 mmol、1.0 当量)、 K_2CO_3 (15.3 g、111.2 mmol、2.0 当量) の混合物に、20.0 mL の H_2O_2 を添加し、室温で 2.0 時間攪拌した。反応混合物をブライン (2000 mL) に注ぎ、EtOAc (500 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1000 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1、v/v) により精製して、3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロベンズアミドを淡黄色固形物として得た (5.2 g、47.3%)。LCMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z 計算値 199.1、実測値 199.1。

10

【0 4 8 9】

【化 1 5 0】

20



【0 4 9 0】

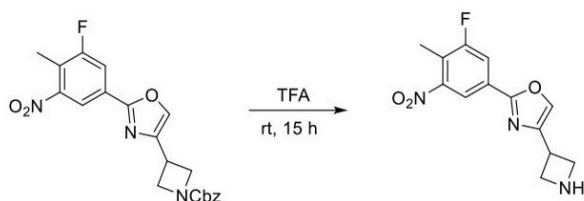
トルエン (10.0 mL) 中の 3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロベンズアミド (890.0 mg、4.5 mmol、1.0 当量) およびベンジル 3-(2-ブロモアセチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.7 g、5.4 mmol、1.2 当量) の溶液を 100 °C で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 2/1、v/v) により精製して、LCMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z 計算値 412.1、実測値 412.1。

30

【0 4 9 1】

【化 1 5 1】

40



【0 4 9 2】

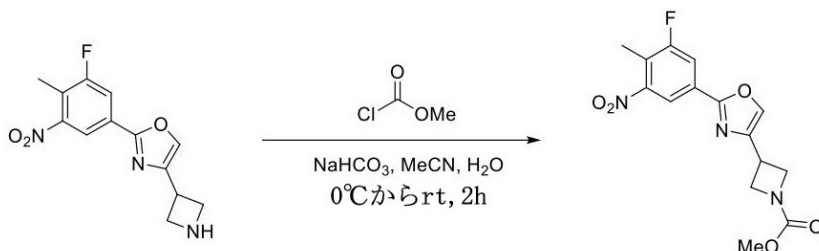
TFA (2.0 mL) 中のベンジル 3-(2-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)オキサゾール-4-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (120.0 mg、0.29 mmol、1.0 当量) の混合物を室温で 15.0 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を粗製 4-(アゼチジン-3-イル)-2-(3-フルオロ-4-メチ

50

ル-5-ニトロフェニル) オキサゾールとして淡黄色固形物として得 (150.0 mg、定量的)、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 278.1、実測値 278.1。

【0493】

【化152】



10

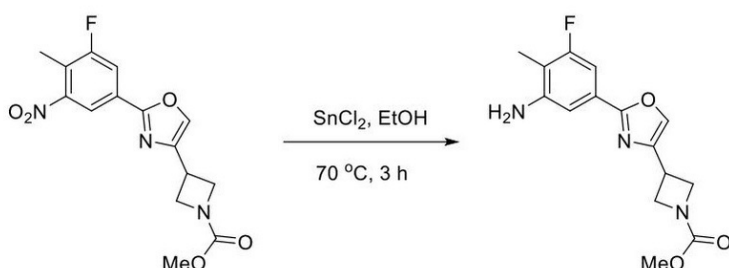
【0494】

MeCN (3.0 mL) および H₂O (1.0 mL) 中の 4-(アゼチジン-3-イル)-2-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル) オキサゾール (150.0 mg、0.54 mmol、1.0 当量) および NaHCO₃ (136.1 mg、1.6 mmol、3.0 当量) の溶液に、メチルカルボノクロリデート (103.4 mg、1.1 mmol、2.0 当量) の MeCN (1.0 mL) 溶液を 0°C で添加し、室温で 2.0 時間攪拌した。反応物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1、v/v) により精製して、メチル 3-(2-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル) オキサゾール-4-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートを得た (80.0 mg、44.0%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 336.1、実測値 336.1。

20

【0495】

【化153】



30

【0496】

EtOH (50.0 mL) 中のメチル 3-(2-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル) オキサゾール-4-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (80.0 mg、0.24 mmol、1.0 当量) の懸濁液に、SnCl₂ (136.8 mg、0.72 mmol、3.0 当量) を添加した。反応混合物を 70°C で 3 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で部分的に除去した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液で pH をわずかに塩基性に調整した。得られた白色懸濁液を濾過し、水 (30.0 mL) および EtOAc (30 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1、v/v) により精製して、メチル 3-(2-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル) オキサゾール-4-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートを黄

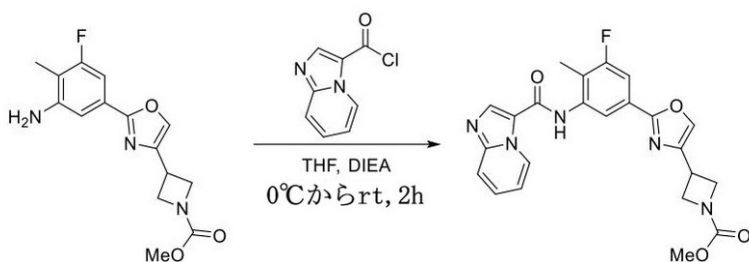
40

50

色固形物として得た (60.0 mg、83.0%) - LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 306.1、実測値 306.1。

【0497】

【化154】



10

【0498】

THF (5.0 mL) 中のメチル 3-(2-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)オキサゾール-4-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (60.0 mg、0.2 mmol、1.0 当量) および DIEA (77.4 mg、0.6 mmol、3.0 当量) の溶液に、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボニルクロリド (72.0 mg、0.4 mmol、2.0 当量) を 0°C で添加した。反応物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC により精製して、メチル 3-(2-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)オキサゾール-4-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固形物として得た (4.3 mg、4.9%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 450.1、実測値 450.2。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.18 (s, 1H)、9.44-9.46 (d, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.94 (s, 1H)、7.78-7.80 (d, 1H)、7.60-7.63 (d, 1H)、7.51-7.55 (m, 2H)、7.16-7.20 (t, 1H)、4.23-4.25 (m, 2H)、3.96-3.99 (m, 2H)、3.86-3.88 (m, 1H)、3.58 (s, 3H)、2.32 (s, 3H)。

20

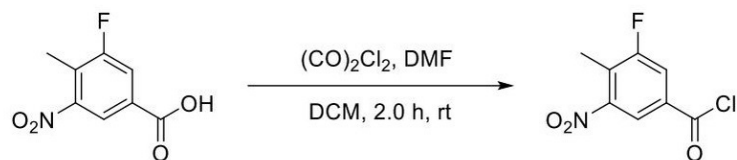
【0499】

実施例 48：メチル 3-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

30

【0500】

【化155】



40

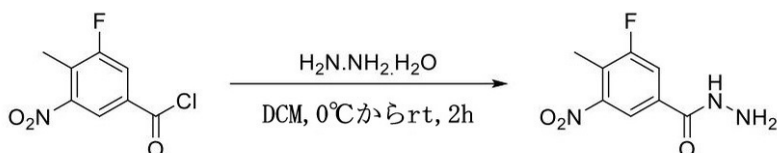
【0501】

DCM (50.0 mL) 中の 3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロ安息香酸 (3.8 g、19.1 mmol、1.0 当量) の溶液に、5 滴の DMF および塩化オキサリル (12.1 g、95.5 mmol、5.0 当量) を添加した。反応物を室温で 2.0 時間撹拌した。混合物を濃縮して、粗製 3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロベンゾイルクロリドを淡黄色固形物として得 (4.1 g、定量的)、これをさらに精製することなく次の工程で使用了。

【0502】

50

【化 1 5 6】

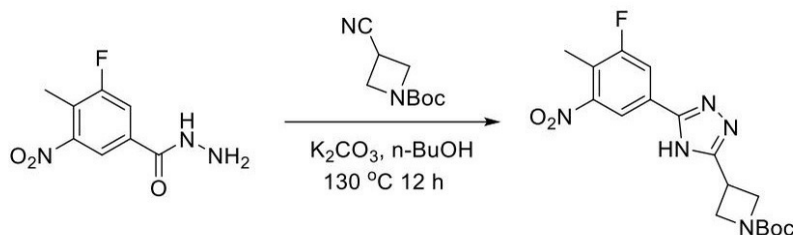


【0 5 0 3】

ヒドラジン水和物 (40.0 mL) の溶液に、DCM (30.0 mL) 中の 3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロベンゾイルクロリド (4.1 g、18.9 mmol、1.0 当量) を 0°C で添加した。次いで、混合物を室温に加温し、2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、 H_2O (100 mL) で希釈した。沈殿物が形成され、濾過した。濾液ケーキを乾燥させて、3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロ安息香酸ヒドラジドを淡黄色固形物として得た (3.4 g、85.0%)。LCMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z 計算値 214.1、実測値 214.1。

【0 5 0 4】

【化 1 5 7】

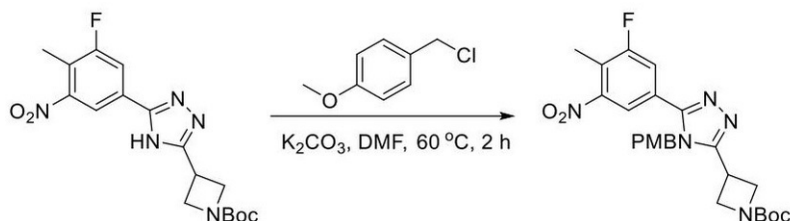


【0 5 0 5】

$n\text{-BuOH}$ (40.0 mL) 中の 3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロ安息香酸ヒドラジド (2.3 g、10.8 mmol、1.0 当量)、tert-ブチル 3-シアノアゼチジン-1-カルボキシレート (3.9 g、21.6 mmol、2.0 当量) および K_2CO_3 (4.5 g、32.4 mmol、3.0 当量) の溶液を 130°C で 12 時間攪拌した。反応混合物を H_2O (100 mL) に注ぎ、EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1, v/v) により精製して、tert-ブチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを淡黄色固形物として得た (1.4 g、44.0%)。

【0 5 0 6】

【化 1 5 8】



【0 5 0 7】

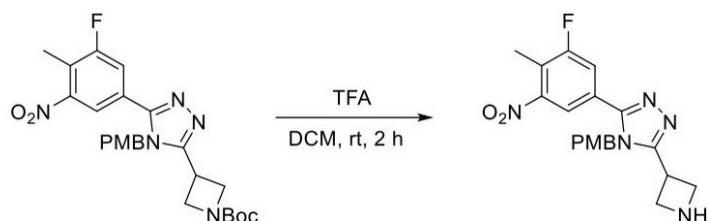
DMF (10.0 mL) 中の tert-ブチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アゼチジン-

1-カルボキシレート (900.0 mg、2.4 mmol、1.0 当量)、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (748.8 mg、4.8 mmol、2.0 当量) および K_2CO_3 (993.6 mg、7.2 mmol、3.0 当量) の溶液を 60℃ で 2.0 時間撹拌した。反応混合物をブライン (100 mL) に注ぎ、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1、v/v) により精製して、tert-ブチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシラートを淡黄色固形物として得た (800.0 mg、67%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 498.2、実測値 498.2。

10

【0508】

【化159】



20

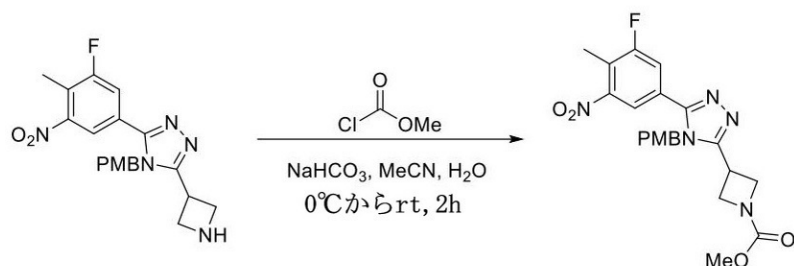
【0509】

DCM (5.0 mL) 中の tert-ブチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (350.0 mg、0.7 mmol、1.0 当量) および TFA (400.0 mg、3.5 mmol、5.0 当量) の混合物を室温で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮して、粗製 3-(アゼチジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾールを淡黄色固形物として得 (200.0 mg、71.0%)、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 398.2、実測値 398.2。

30

【0510】

【化160】



40

【0511】

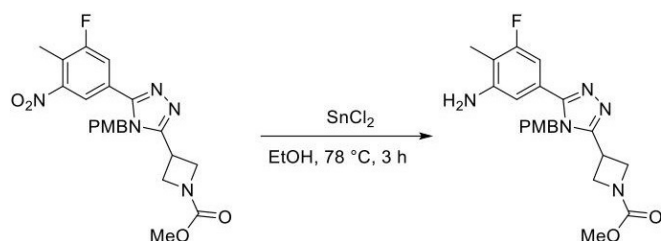
MeCN (3.0 mL) および H_2O (1.0 mL) 中の 3-(アゼチジン-3-イル)-5-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール (200.0 mg、0.5 mmol、1.0 当量) および $NaHCO_3$ (126.0 mg、1.5 mmol、3.0 当量) の溶液に、MeCN (1.0 mL) 中のメチルカルボノクロリデート (94.0 mg、1.0 mmol、2.0 当量) を 0℃ で添加した。反応物を室温で 2.0 時間撹拌した。反応混合物を水

50

(10.0 mL)で希釈し、水層をDCM(20 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/1、v/v)で精製して、メチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(220.0 mg、定量的)。LCMS(M+H⁺)m/z 計算値456.2、実測値456.2。

【0512】

【化161】



10

【0513】

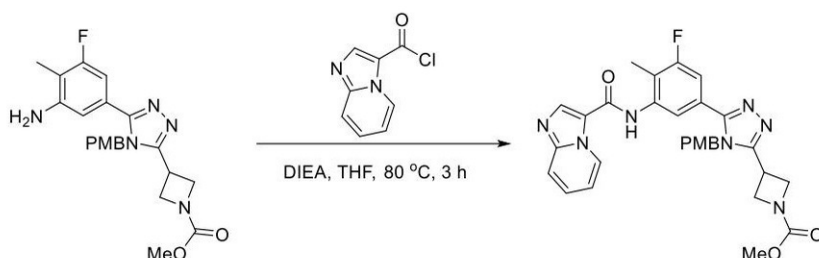
EtOH(10.0 mL)中のメチル 3-(5-(3-フルオロ-4-メチル-5-ニトロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(220.0 mg、0.48 mmol、1.0当量)の懸濁液に、SnCl₂(273.6 mg、1.4 mmol、3.0当量)を添加した。反応混合物を78 °Cで3時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空中で部分的に除去した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液でpHをわずかに塩基性に調整した。得られた白色懸濁液を濾過し、水(50 mL)およびEtOAc(50 mL)で洗浄した。水層をEtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/1、v/v)により精製して、メチル 3-(5-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを黄色固形物として得た(150.0 mg、73.2%)。LCMS(M+H⁺)m/z 計算値426.2、実測値426.2。

20

30

【0514】

【化162】



40

【0515】

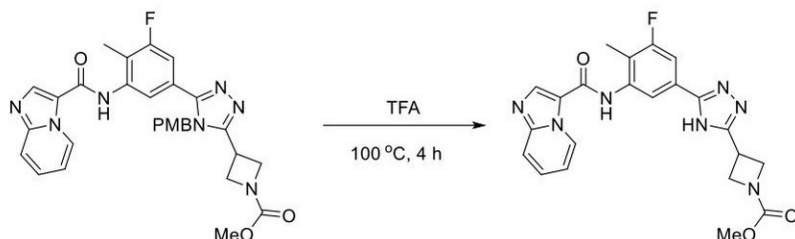
THF(5.0 mL)中のメチル 3-(5-(3-アミノ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(150.0 mg、0.35 mmol、1.0当量)およびDIEA(136.6 mg、10.5 mmol、3.0当量)の溶液に、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニルクロリド(126.0 mg、0.7 mmol、2.0当量)を0 °Cで添加し、混合物を80 °Cで3時間攪拌した。混合物を濃縮し

50

、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc=1/1、v/v）により精製して、メチル 3-（5-（3-フルオロ-5-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド）-4-メチルフェニル）-4-（4-メトキシベンジル）-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）アゼチジン-1-カルボキシレートを得た（150.0mg、75%）。LCMS（M+H⁺）m/z 計算値570.2、実測値570.2。

【0516】

【化163】



10

【0517】

TFA（2.0mL）中のメチル 3-（5-（3-フルオロ-5-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド）-4-メチルフェニル）-4-（4-メトキシベンジル）-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート（150.0mg、0.26mmol、1.0当量）の混合物を100℃で4時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、分取HPLCにより精製して、メチル 3-（5-（3-フルオロ-5-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド）-4-メチルフェニル）-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固形物として得た（77.6mg、65.8%）。LCMS（M+H⁺）m/z 計算値450.2、実測値450.2。¹H NMR（DMSO-d₆, 400MHz）δ 10.17（s, 1H）、9.43-9.46（m, 1H）、8.59-8.61（d, 1H）、7.92（s, 1H）、7.78-7.80（d, 1H）、7.63-7.67（m, 1H）、7.50-7.55（m, 1H）、7.16-7.20（m, 1H）、4.26-4.31（m, 2H）、3.95-4.10（m, 3H）、3.56-3.58（d, 3H）、2.18-2.20（d, 3H）。

20

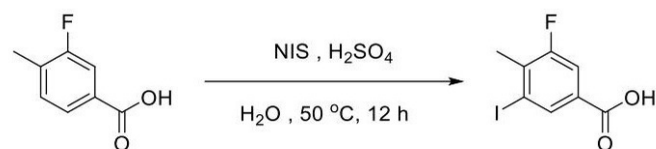
30

【0518】

実施例49：メチル（R）-3-（3-（3-チオロ-5-）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド）-4-メチルフェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【0519】

【化164】



40

【0520】

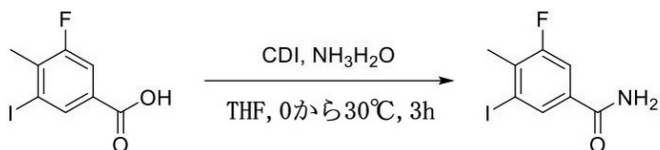
濃H₂SO₄（50.0mL）およびH₂O（50.0mL）中の3-フルオロ-4-メチル安息香酸（10.0g、64.9mmol、1.0当量）の混合物に、N-ヨードスクシンイミド（17.5g、77.9mmol、1.2当量）を添加し、混合物を50℃で12時間攪拌した。混合物を氷水に注いだ。沈殿物を濾過し、乾燥させて、3-フルオロ-5-ヨード-4-メチル安息香酸を淡黄色固形物として得た（7.1g、40.0

50

%)。LCMS ($M-H^+$) m/z 計算値 278.9、実測値 279.1。

【0521】

【化165】

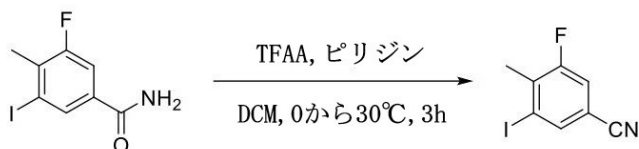


【0522】

THF (100.0 mL) 中の 3-フルオロ-5-ヨード-4-メチル安息香酸 (7.1 g、25.5 mmol、1.0 当量) の溶液に、1-1'-カルボニルジイミダゾール (6.2 g、38.3 mmol、1.5 当量) を添加し、混合物を 30°C で 3.0 時間撹拌した。反応混合物を 0°C で 26% の $NH_3 \cdot H_2O$ (200 mL) に添加し、30°C で 3.0 時間撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、沈殿物を形成した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、3-フルオロ-5-ヨード-4-メチルベンズアミドを淡黄色固形物として得た (6.0 g、86.0%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 280.0、実測値 280.1。

【0523】

【化166】

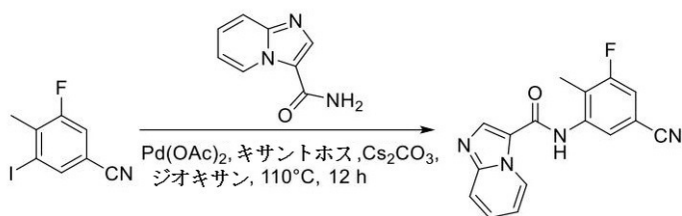


【0524】

3-フルオロ-5-ヨード-4-メチルベンズアミド (6.0 g、21.5 mmol、1.0 当量) およびピリジン (8.5 g、107.5 mmol、5.0 当量) の混合物に、DCM (200.0 mL) 中のトリフルオロ酢酸無水物 (9.0 g、43.0 mmol、2.0 当量) を 0°C で添加し、混合物を 30°C で 3 時間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1、v/v) により精製して、3-フルオロ-5-ヨード-4-メチルベンズニトリルを淡黄色固形物として得た (3.5 g、62.5%)。

【0525】

【化167】



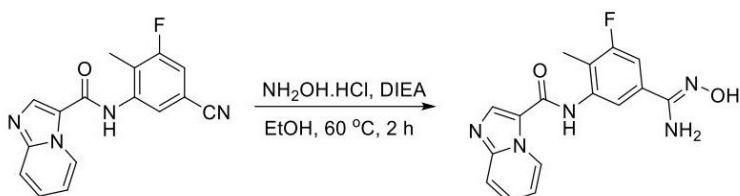
【0526】

ジオキサソ (100.0 mL) 中の 3-フルオロ-5-ヨード-4-メチルベンズニトリル (3.5 g、13.4 mmol、1.0 当量)、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (2.2 g、13.4 mmol、1.0 当量)、酢酸パラジウム (II) (216.0 mg、1.3 mmol、0.1 当量)、キサントホス (776.0 mg、1.3 mmol、0.1 当量)、および Cs_2CO_3 (8.7 g、26.8 mmol、2.0 当量) の混合物を 110°C で 12 時間撹拌した。 H_2O (100 mL) を添加する

ことによって反応物をクエンチし、混合物をEtOAc (150 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc = 2 / 1、v / v) により精製して、N- (5-シアノ-3-フルオロ-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミドを淡黄色固形物として得た (1.9 g、48.7%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 295.1、実測値 295.1。

【0527】

【化168】



10

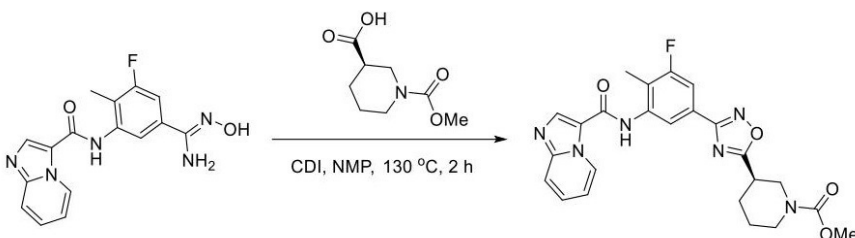
【0528】

EtOH (30.0 mL) 中の N- (5-シアノ-3-フルオロ-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (1.9 g、6.4 mmol、1.0 当量)、ヒドロキシカルバミン塩酸塩 (892.0 mg、12.8 mmol、2.0 当量)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (4.1 g、12.0 mmol、5.0 当量) の混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。H₂O (100 mL) を添加することによって反応物をクエンチし、EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc = 2 / 1、v / v) により精製して、(Z)-N- (3-チオロ-5- (N'-ヒドロキシカルバミドイミドイル) -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミドを淡黄色固形物として得た (700.0 mg、42.0%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 328.1、実測値 328.1。

20

【0529】

【化169】



30

【0530】

NMP (10.0 mL) 中の (R)-1- (メトキシカルボニル) ピペリジン-3-カルボン酸 (299.0 mg、1.6 mmol、1.5 当量) の混合物に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (260.0 mg、1.6 mmol、1.5 当量) を添加し、混合物を 40 °C で 2 時間攪拌した。(Z)-N- (3-フルオロ-5- (N'-ヒドロキシカルバミドイミドイル) -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (350.0 mg、1.1 mmol、1.0 当量) を上記混合物に添加し、130 °C で 2 時間攪拌した。H₂O (100 mL) を添加することによって反応物をクエンチし、混合物をEtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製して、メチル (R)-3- (3- (3-フルオロ-5- (イミ

40

50

ダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート) を白色固形物として得た (148.9 mg、29.1%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 479.2、実測値 479.2。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.22 (s, 1H)、9.43-9.45 (d, 1H)、8.60 (s, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.78-7.80 (d, 1H)、7.63-7.65 (d, 1H)、7.51-7.55 (t, 1H)、7.17-7.20 (t, 1H)、4.12-4.16 (m, 1H)、3.74-3.77 (m, 1H)、3.59 (s, 3H)、3.36-3.37 (m, 2H)、3.05-3.27 (m, 1H)、2.31-2.32 (d, 3H)、2.18-2.25 (m, 1H)、1.85-1.88 (m, 1H)、1.57-1.72 (m, 1H)、1.50-1.57 (m, 1H)。

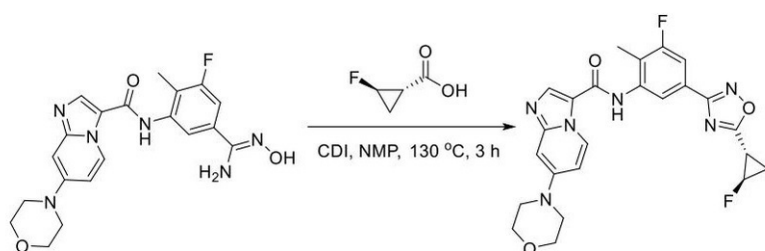
10

【0531】

実施例 50：N-(3-フルオロ-5-(5-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) の調製

【0532】

【化170】



20

【0533】

NMP (5.0 mL) 中の (1S, 2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 (47.3 mg、0.45 mmol、1.5 当量) の混合物に、1-1'-カルボニルジイミダゾール (72.9 mg、0.45 mmol、1.5 当量) を添加し、混合物を 40 °C で 2.0 時間攪拌した。(Z)-N-(3-フルオロ-5-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)-2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (125.0 mg、0.3 mmol、1.0 当量) を上記混合物に添加し、130 °C で 3 時間攪拌した。 H_2O (50 mL) を添加することによって反応物をクエンチし、混合物を EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、N-(3-フルオロ-5-(5-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-モルホリノイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミドを白色固形物として得た (28.3 mg、19.5%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 481.2、実測値 481.2。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.96 (s, 1H)、9.14-9.16 (d, 1H)、8.40 (s, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.56-7.58 (d, 1H)、7.08-7.10 (m, 1H)、6.90-6.91 (d, 1H)、5.20-5.21 (m, 1H)、3.74-3.77 (t, 4H)、3.31-3.32 (t, 4H)、3.05-3.09 (m, 1H)、2.23-2.24 (d, 3H)、1.92-1.98 (m, 1H)、1.57-1.61 (m, 1H)。

30

40

【0534】

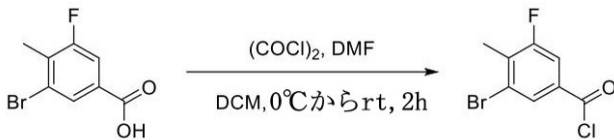
実施例 51：メチル 3-(2-(3-フルオロ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル) オキサゾール-5-イル) アゼチジ

50

シー１－カルボキシレートの調製

【０５３５】

【化１７１】

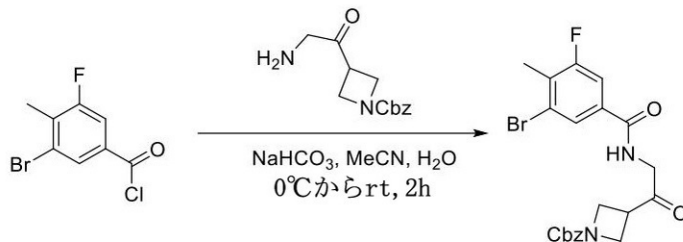


【０５３６】

DCM (5.0 mL) 中の 3-ブromo-5-フルオロ-4-メチル安息香酸 (200.0 mg、0.86 mmol、1.0 当量) および 2 滴の DMF の溶液に、塩化オキサリル (546.0 mg、4.3 mmol、5.0 当量) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮して、粗製 3-ブromo-5-フルオロ-4-メチルベンゾイルクロリドを淡黄色固形物として得 (250.0 mg、定量的)、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【０５３７】

【化１７２】

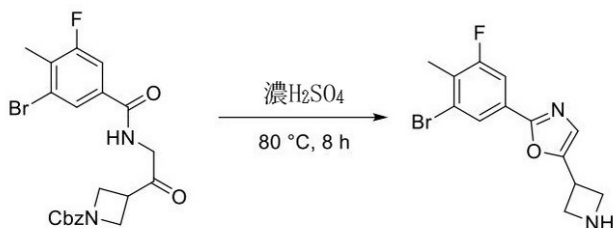


【０５３８】

MeCN (3.0 mL) および H_2O (1.0 mL) 中のベンジル 3-グリシルアゼチジン-1-カルボキシレート (248.0 mg、1.0 mmol、1.0 当量) および NaHCO_3 (252.0 mg、3.0 mmol、3.0 当量) の溶液に、MeCN (3.0 mL) 中の 3-ブromo-5-フルオロ-4-メチルベンゾイルクロリド (250.0 mg、1.0 mmol、1.0 当量) を 0°C で添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応物を水 (20 mL) で希釈し、水層を DCM (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 2/1、v/v) により精製して、ベンジル 3-((3-ブromo-5-フルオロ-4-メチルベンゾイル)グリシル)アゼチジン-1-カルボキシレートを白色固形物として得た (110.0 mg、50.0%)。LCMS ($\text{M} + \text{H}^+$) m/z 計算値 463.1、実測値 463.1。

【０５３９】

【化１７３】



【０５４０】

10

20

30

40

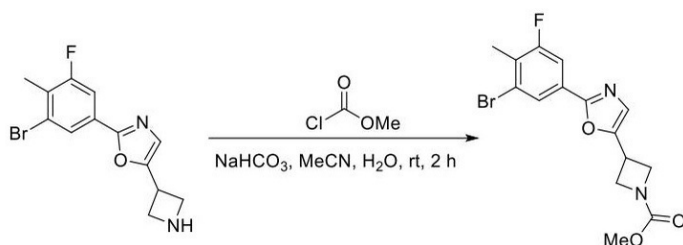
50

濃 H_2SO_4 (2.0 mL) 中のベンジル 3-((3-ブロモ-5-フルオロ-4-メチルベンゾイル)グリシル)アゼチジン-1-カルボキシレート (110.0 mg、0.24 mmol、1.0 当量) の混合物を 80°C で 8 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、飽和 Na_2CO_3 水溶液を添加することによって pH を 10.0 に調整した。混合物を DCM/MeOH (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{DCM}/\text{MeOH}=10/1$, v/v) により精製して、5-(アゼチジン-3-イル)-2-(3-ブロモ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)オキサゾールを淡黄色固形物として得た (60.0 mg、83.0%)。LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 計算値 311.0、実測値 311.1。

10

【0541】

【化174】



20

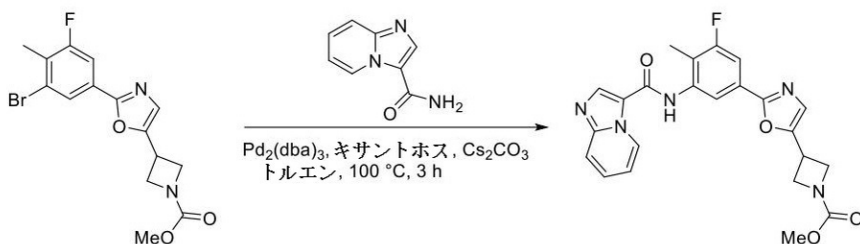
【0542】

MeCN (1.0 mL) および H_2O (0.5 mL) 中の 5-(アゼチジン-3-イル)-2-(3-ブロモ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)オキサゾール (60.0 mg、0.19 mmol、1.0 当量) および NaHCO_3 (47.0 mg、0.58 mmol、3.0 当量) の溶液に、 MeCN (1.0 mL) 中のメチルカルボノクロリデート (54.5 mg、0.58 mmol、1.0 当量) の溶液を 0°C で添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応物を水 (10 mL) で希釈し、水層を DCM (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{PE}/\text{EtOAc}=1/1$, v/v) により精製して、メチル 3-(2-(3-ブロモ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)オキサゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを淡黄色固形物として得た (50.0 mg、53.0%)。LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 計算値 369.0、実測値 369.1。

30

【0543】

【化175】



40

【0544】

トルエン (2.0 mL) 中のメチル 3-(2-(3-ブロモ-5-フルオロ-4-メチルフェニル)オキサゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (50.0 mg、0.14 mmol、1.0 当量)、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド (21.8 mg、0.14 mmol、1.0 当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12

50

． 8 mg、0.014 mmol、0.1 当量）、キサントホス（8.1 mg、0.014 mmol、0.1 当量）、および CS_2CO_3 （106.4 mg、0.28 mmol、2.0 当量）の混合物を 100℃で 3 時間撹拌した。 H_2O （5.0 mL）を添加することによって反応物をクエンチし、混合物を EtOAc （20 mL×2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル 3-（2-（3-チオロ-5-（イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド）-4-メチルフェニル）オキサゾール-5-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート）を白色固形物として得た（1.0 mg、1.6%）。LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 計算値 450.1、実測値 450.2。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 10.21 (s, 1H)、9.44–9.45 (d, 1H)、8.59 (s, 1H)、7.88 (s, 1H)、7.78–7.80 (d, 1H)、7.61–7.64 (t, 1H)、7.51–7.55 (m, 1H)、7.31 (s, 1H)、7.16–7.18 (t, 1H)、4.27–4.29 (m, 2H)、4.07–4.09 (m, 3H)、3.58 (s, 3H)、2.32–2.33 (d, 3H)。

10

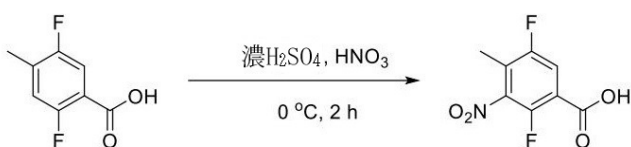
【0545】

実施例 52：メチル 3-（3-（2, 5-ジフルオロ-3-（イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド）-4-メチルフェニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル）アゼチジン-1-カルボキシレートの調製

20

【0546】

【化 176】



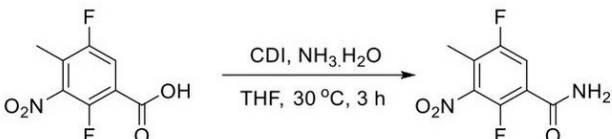
【0547】

濃 H_2SO_4 （50.0 mL）中の 2, 5-ジフルオロ-4-メチル安息香酸（10.0 g、58.1 mmol、1.0 当量）の混合物に、発煙 HNO_3 （10.0 mL）を 0℃で添加し、混合物を 2.0 時間撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、沈殿物を形成した。混合物を濾過し、固形物を乾燥させて、2, 5-ジフルオロ-4-メチル-3-ニトロ安息香酸を淡黄色固形物として得た（8.0 g、63.0%）。LCMS ($\text{M}-\text{H}^+$) m/z 計算値 216.1、実測値 216.1。

30

【0548】

【化 177】



40

【0549】

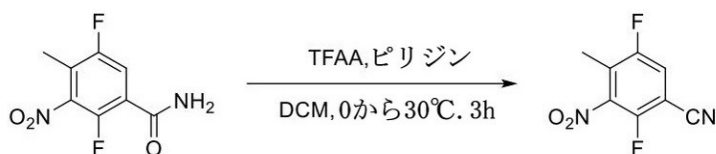
THF（200.0 mL）中の 2, 5-ジフルオロ-4-メチル-3-ニトロ安息香酸（8.0 g、47.1 mmol、1.0 当量）の混合物に、1-1'-カルボニルジイミダゾール（8.9 g、55.2 mmol、1.5 当量）を添加し、混合物を 30℃で 3.0 時間撹拌した。反応混合物を 26%の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ （200.0 mL）に 0℃で添加し、0℃で 3.0 時間撹拌した。混合物を氷水に注いだ。沈殿物を濾過し、乾燥させて、2, 5-ジフルオロ-4-メチル-3-ニトロベンズアミドを淡黄色固形物として得た（

50

5.2 g、65.8%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 217.1、実測値 217.1。

【0550】

【化178】



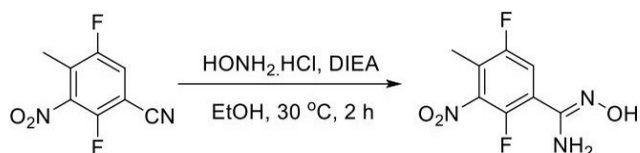
10

【0551】

DCM (200.0 mL) 中の 2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-ニトロベンズアミド (5.2 g、24.1 mmol、1.0 当量) およびピリジン (9.5 g、120.5 mmol、5.0 当量) の混合物に、無水トリフルオロ酢酸 (10.1 g、48.2 mmol、2.0 当量) を 0°C で添加し、混合物を 30°C で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1、v/v) により精製して、2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-ニトロベンゾニトリルを淡黄色固形物として得た (4.2 g、87.5%)。

【0552】

【化179】



20

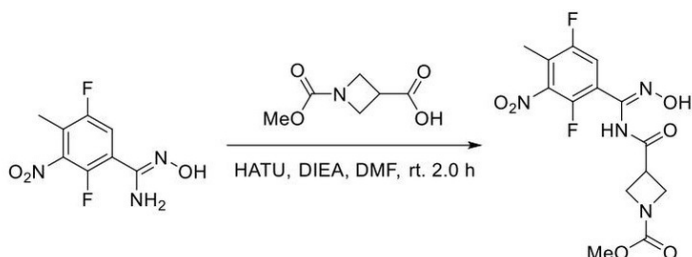
【0553】

EtOH (40.0 mL) 中の 2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-ニトロベンゾニトリル (2.0 g、10.1 mmol、1.0 当量)、ヒドロキシシルアミン塩酸塩 (1.4 g、20.2 mmol、2.0 当量)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (6.5 g、50.5 mmol、5.0 当量) の混合物を 30°C で 2 時間攪拌した。H₂O (100.0 mL) を添加することによって反応物をクエンチし、混合物を EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 2/1、v/v) により精製して、(Z)-2,5-ジフルオロ-N'-ヒドロキシ-4-メチル-3-ニトロベンズイミダミドを淡黄色固形物として得た (1.5 g、65.2%)。LCMS ($M+H^+$) m/z 計算値 232.1、実測値 232.1。

30

【0554】

【化180】



40

【0555】

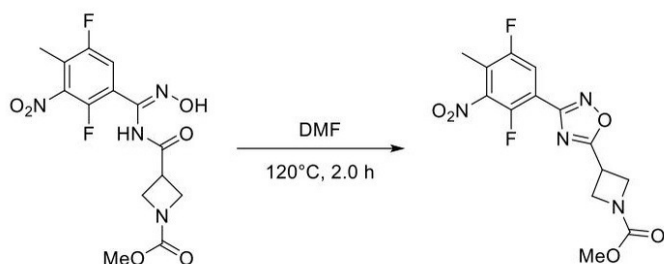
50

DMF (20.0 mL) 中の (Z)-2,5-ジフルオロ-N'-ヒドロキシ-4-メチル-3-ニトロベンズイミダミド (1.4 g、6.1 mmol、1.0 当量)、1-(メトキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸 (356 mg、6.1 mmol、1.0 当量)、および HATU (4.6 g、12.2 mmol、2.0 当量) の混合物に DIEA (2.3 g、18.3 mmol、3.0 当量) を 0℃ で添加し、混合物を室温で 2.0 時間攪拌した。H₂O (100 mL) を添加することによって反応をクエンチし、混合物を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1、v/v) により精製して、メチル (Z)-3-((2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-ニトロフェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.5 g、65.2%) を淡黄色固形物として得た (1.5 g、65.2%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 373.1、実測値 373.1。

10

【0556】

【化181】



20

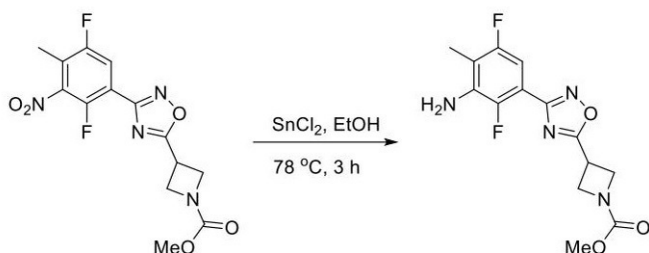
【0557】

DMF (20.0 mL) 中のメチル (Z)-3-((2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-ニトロフェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.5 g、4.0 mmol、1.0 当量) の混合物を 120℃ で 2.0 時間攪拌した。混合物をブライン (200.0 mL) に注ぎ、EtOAc (100.0 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1、v/v) により精製して、メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを淡黄色油状物として得た (1.1 g、78.5%)。

30

【0558】

【化182】



40

【0559】

EtOH (20.0 mL) 中のメチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.1 g、3.1 mmol、1.0 当量) の懸濁液に、SnCl₂ (

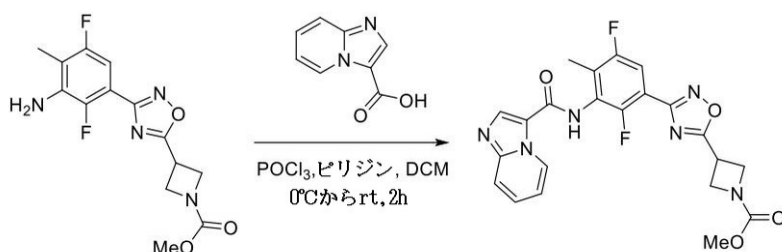
50

1.8 g、9.3 mmol、3.0 当量) を添加した。反応混合物を 78 °C で 3 時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で部分的に除去した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液で pH をわずかに塩基性に調整した。得られた白色懸濁液を濾過し、水 (30 mL) および EtOAc (30 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc = 1 / 1、v / v) により精製して、メチル 3- (3- (3-アミノ-2, 5-ジフルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートを得た (800.0 mg、80.0 %)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 325.1、実測値 325.1。

10

【0560】

【化183】



20

【0561】

DCM (15.0 mL) 中のイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (275.0 mg、1.7 mmol、1.0 当量)、メチル 3- (3- (3-アミノ-2, 5-ジフルオロ-4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (550.0 mg、1.7 mmol、1.0 当量)、およびピリジン (829.5 mg、10.5 mmol、5.0 当量) の撹拌溶液に、POCl₃ (780.3 mg、5.1 mmol、3.0 当量) を 0 °C で添加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌し、水 (30 mL) で希釈した。水層を DCM (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル 3- (3- (2, 5-ジフルオロ-3- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートを得た (170.0 mg、21.4 %)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 469.1、実測値 469.1。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.30 (s, 1H)、9.40-9.42 (d, 1H)、8.63 (s, 1H)、7.77-7.82 (m, 2H)、7.53-7.57 (m, 1H)、7.18-7.21 (t, 1H)、4.34-4.38 (m, 2H)、4.30-4.33 (m, 1H)、4.21-4.22 (m, 2H)、3.60 (s, 3H)、2.26-2.27 (d, 3H)。

30

40

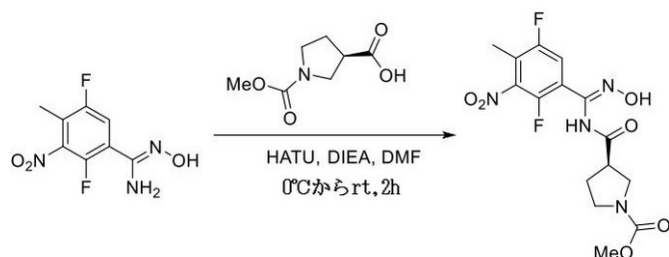
【0562】

実施例 53：メチル (R) -3- (3- (2, 5-ジフルオロ-3- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド) -4-メチルフェニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピロリジン-1-カルボキシレートの調製

【0563】

50

【化 1 8 4】



10

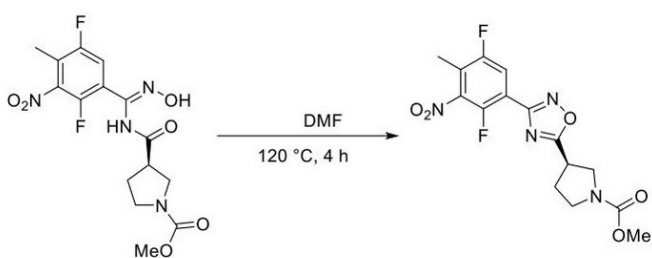
【0 5 6 4】

DMF (20.0 mL) 中の (Z) - 2, 5 - ジフルオロ - N' - ヒドロキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロベンズイミダミド (900.0 mg、3.9 mmol、1.0 当量)、1 - (メトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 (674.0 mg、3.9 mmol、1.0 当量)、および HATU (2.9 g、7.8 mmol、2.0 当量) の混合物に DIEA (1.1 g、8.7 mmol、3.0 当量) を 0℃ で添加し、混合物を室温で 2 時間撹拌した。H₂O (100 mL) を添加することによって反応をクエンチし、混合物を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc = 1 / 1、v / v) により精製して、メチル (R, Z) - 3 - ((2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) (ヒドロキシイミノ) メチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを得た (900.0 mg、60.0%)。LCMS (M + H⁺) m/z 計算値 387.1、実測値 387.1。

20

【0 5 6 5】

【化 1 8 5】



30

【0 5 6 6】

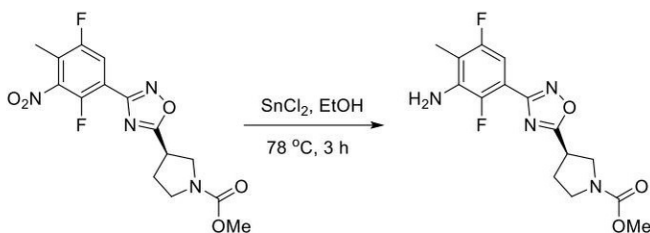
DMF (20.0 mL) 中のメチル (R, Z) - 3 - ((2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) (ヒドロキシイミノ) メチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (900.0 mg、2.3 mmol、1.0 当量) の混合物を 120℃ で 4 時間撹拌した。混合物をブライン (200 mL) に注ぎ、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc = 1 / 1、v / v) により精製して、メチル (R) - 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを得た (700.0 mg、81.6%)。LCMS (M + H⁺) m/z 計算値 369.1、実測値 369.1。

40

【0 5 6 7】

50

【化 1 8 6】

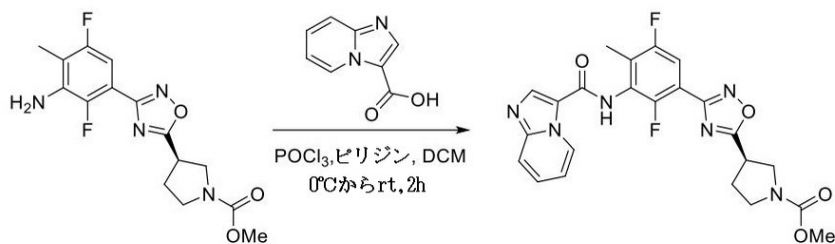


【0 5 6 8】

EtOH (20.0 mL) 中のメチル (R) - 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (700.0 mg、1.9 mmol、1.0 当量) の懸濁液に、SnCl₂ (1.1 g、5.7 mmol、3.0 当量) を添加した。反応混合物を 78 °C で 3 時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で部分的に除去した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液で pH をわずかに塩基性に調整した。得られた白色懸濁液を濾過し、水 (30 mL) および EtOAc (30 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc = 1 / 1、v / v) により精製して、メチル (R) - 3 - (3 - (3 - アミノ - 2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを黄色固形物として得た (500.0 mg、77.8%)。LCMS (M + H⁺) m/z 計算値 339.1、実測値 339.1。

【0 5 6 9】

【化 1 8 7】



【0 5 7 0】

DCM (15.0 mL) 中のイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸 (240.0 mg、1.5 mmol、1.0 当量)、メチル (R) - 3 - (3 - (3 - アミノ - 2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (500.0 mg、1.5 mmol、1.0 当量)、およびピリジン (592.5 mg、7.5 mmol、5.0 当量) の撹拌溶液に、POCl₃ (688.5 mg、4.5 mmol、3.0 当量) を 0 °C で添加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈した。水層を DCM (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル (R) - 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを (94.6 mg、13.3%) を得た。LCMS (M + H⁺) m/z 計算値 483.2、実測値 483.2。¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) δ 10.56 (s, 1H)、9.49 - 9.50 (d, 1H

)、8.83 (s, 1H)、7.92–7.94 (d, 1H)、7.74–7.76 (t, 2H)、7.36–7.39 (t, 1H)、3.95–3.98 (m, 1H)、3.37–3.83 (m, 2H)、3.61 (s, 3H)、3.42–3.50 (m, 2H)、2.32–2.43 (m, 2H)、2.27–2.28 (d, 3H)。

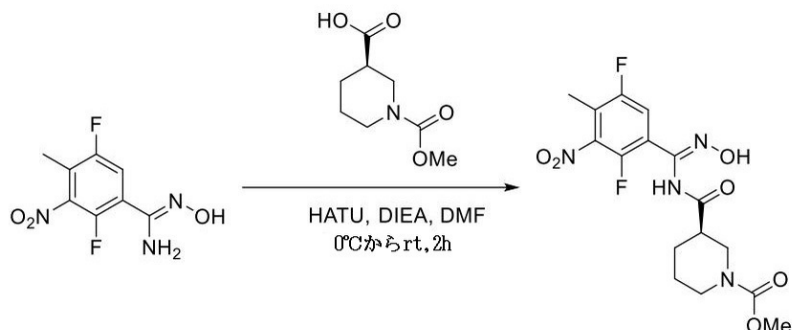
【0571】

実施例54：メチル(R)–3–(3–(2,5–ジフルオロ–3–(イミダゾ[1,2–a]ピリジン–3–カルボキサミド)–4–メチルフェニル)–1,2,4–オキサジアゾール–5–イル)ピペリジン–1–カルボキシレート2の調製

【0572】

【化188】

10



20

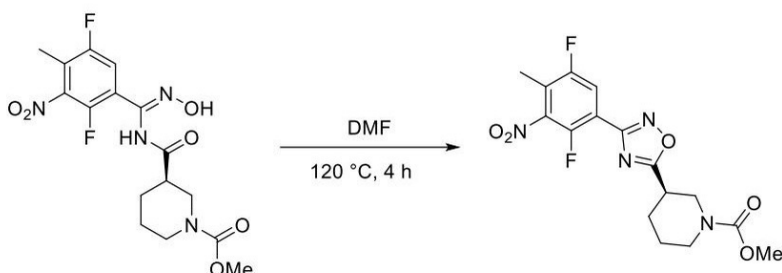
【0573】

DMF (10.0 mL) 中の(Z)–2,5–ジフルオロ–N′–ヒドロキシ–4–メチル–3–ニトロベンズイミダミド(300.0 mg、1.3 mmol、1.0 当量)の混合物に、(R)–1–(メトキシカルボニル)ピペリジン–3–カルボン酸(242.0 mg、1.3 mmol、1.0 当量)、およびHATU(988 mg、2.6 mmol、2.0 当量)の溶液にDIEA(503.0 mg、3.9 mmol、3.0 当量)を0℃で添加し、混合物を室温で2時間撹拌した。H₂O(50 mL)を添加することによって反応をクエンチし、混合物をEtOAc(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/1、v/v)により精製して、メチル(R,Z)–3–((2,5–ジフルオロ–4–メチル–3–ニトロフェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル)カルバモイル)ピペリジン–1–カルボキシレートを淡黄色固形物として得た(350.0 mg、67.0%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値401.1、実測値401.1。

30

【0574】

【化189】



40

【0575】

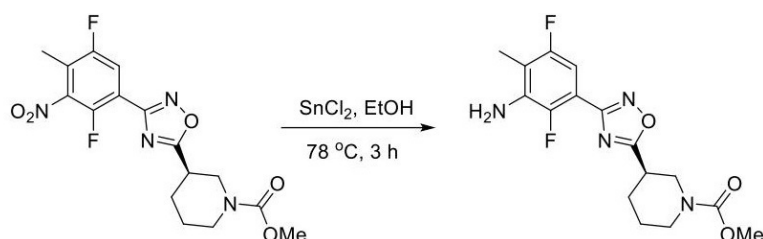
DMF (10.0 mL) 中のメチル(R,Z)–3–((2,5–ジフルオロ–4–メチル–3–ニトロフェニル)(ヒドロキシイミノ)メチル)カルバモイル)ピペリジン–1–カルボキシレート(350.0 mg、0.87 mmol、1.0 当量)の混合物を120℃で4時間撹拌した。混合物をブライン(100 mL)に注ぎ、EtOAc(50

50

mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/1、v/v)により精製して、メチル(R)-3-(3-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシラートを淡黄色油状物として得た(300.0mg、89.0%)。LCMS(M+H⁺)m/z 計算値383.1、実測値383.1。

【0576】

【化190】



10

【0577】

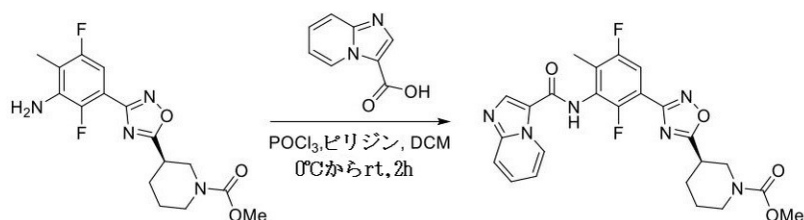
EtOH(10.0mL)中のメチルメチル(R)-3-(3-(2,5-ジフルオロ-4-メチル-3-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(300.0mg、0.79mmol、1.0当量)の懸濁液に、SnCl₂(447.6mg、2.4mmol、3.0当量)を添加した。反応混合物を78℃で3時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で部分的に除去した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液でpHをわずかに塩基性に調整した。得られた白色懸濁液を濾過し、水(50mL)およびEtOAc(50mL)で洗浄した。水層をEtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/1、v/v)により精製して、メチル(R)-3-(3-(3-アミノ-2,5-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシラートを黄色固形物として得た(230.0mg、83.0%)。LCMS(M+H⁺)m/z 計算値353.1、実測値353.1。

20

30

【0578】

【化191】



40

【0579】

DCM(10.0mL)中のイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(105.9mg、0.65mmol、1.0当量)、メチル(R)-3-(3-(3-アミノ-2,5-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(230.0mg、0.65mmol、1.0当量)、およびピリジン(256.8mg、3.3mmol、5.0当量)の攪拌溶液に、POCl₃(298.4mg、1.9mmol、3.0当量)を0℃で添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)で希釈した。水層をDCM(

50

50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル (R) - 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た (31.6 mg、9.8%)。LCMS (M + H⁺) m/z 計算値 497.2、実測値 497.2。¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) δ 10.37 (s, 1H)、9.50 - 9.52 (d, 1H)、8.55 (s, 1H)、7.75 - 7.78 (d, 1H)、7.61 - 7.64 (m, 1H)、7.47 - 7.51 (t, 1H)、7.13 - 7.16 (t, 1H)、4.14 - 4.15 (m, 1H)、3.73 - 3.76 (m, 1H)、3.60 (s, 3H)、3.41 - 3.45 (m, 2H)、3.07 - 3.14 (m, 1H)、2.23 - 2.24 (d, 3H)、2.17 - 2.20 (m, 1H)、1.77 - 1.91 (m, 1H)、1.71 - 1.75 (m, 1H)、1.49 - 1.58 (m, 1H)。

10

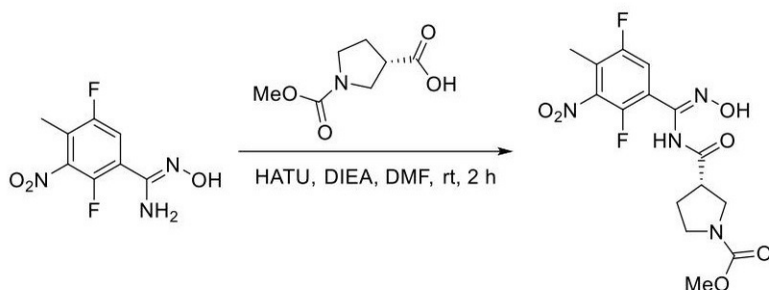
【0580】

実施例 55：メチル (S) - 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 3 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【0581】

【化192】

20



【0582】

DMF (40.0 mL) 中の (Z) - 2, 5 - ジフルオロ - N' - ヒドロキシ - 4 - メチル - 3 - ニトロベンズイミダミド (2.0 g、8.7 mmol、1.0 当量)、1 - (メトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 (1.5 g、8.7 mmol、1.0 当量)、および HATU (6.6 g、17.4 mmol、2.0 当量) の混合物に、DIEA (3.4 g、26.1 mmol、3.0 当量) を 0 °C で添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。H₂O (100 mL) を添加することによって反応をクエンチし、混合物を EtOAc (150 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc = 1 / 1、v / v) により精製して、メチル (S, Z) - 3 - (((2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) (ヒドロキシイミノ) メチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを淡黄色固形物として得た (2.4 g、72.0%)。LCMS (M + H⁺) m/z 計算値 387.1、実測値 387.1。

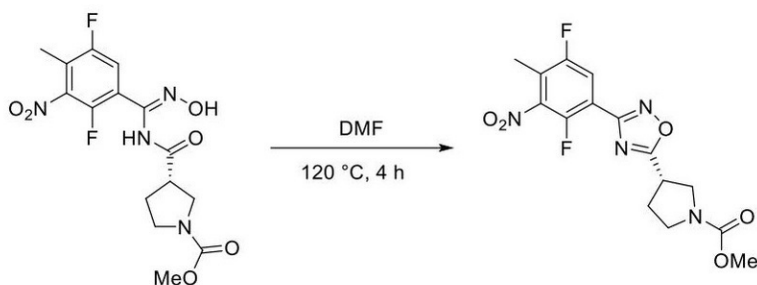
30

40

【0583】

50

【化 1 9 3】



10

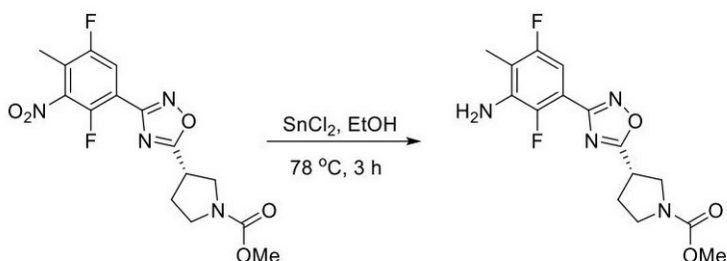
【0 5 8 4】

DMF (30.0 mL) 中のメチル (S, Z) - 3 - ((2, 5 - ジチオロ - 4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) (ヒドロキシイミノ) メチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (2.4 g、6.2 mmol、1.0 当量) の混合物を 120 °C で 4 時間撹拌した。混合物をブライン (300 mL) に注ぎ、EtOAc (150 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc = 1 / 1、v / v) により精製して、メチル (S) - 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを淡黄色油状物として得た (2.0 g、86.0%)。LCMS (M + H⁺) m/z 計算値 369.1、実測値 369.1。

20

【0 5 8 5】

【化 1 9 4】



30

【0 5 8 6】

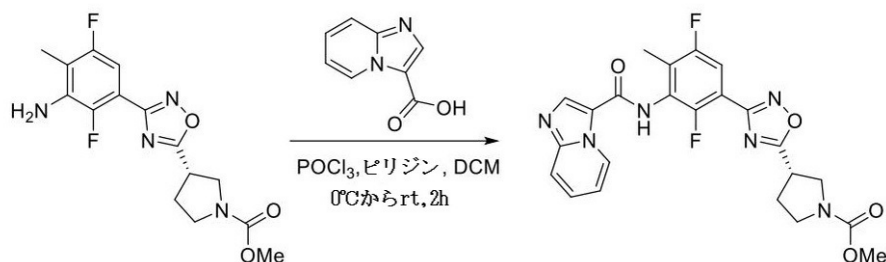
EtOH (20.0 mL) 中のメチル (S) - 3 - (3 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (2.0 g、5.4 mmol、1.0 当量) の懸濁液に、SnCl₂ (3.1 g、16.2 mmol、3.0 当量) を添加した。反応混合物を 78 °C で 3 時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で部分的に除去した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液で pH をわずかに塩基性に調整した。得られた白色懸濁液を濾過し、水 (50.0 mL) および EtOAc (50.0 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc = 1 / 1、v / v) により精製して、メチル (S) - 3 - (3 - (3 - アミノ - 2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートを黄色固形物として得た (1.4 g、77.0%)。LCMS (M + H⁺) m/z 計算値 339.1、実測値 339.1。

40

【0 5 8 7】

50

【化 1 9 5】



10

【0 5 8 8】

DCM (20.0 mL) 中のイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボン酸 (664.2 mg、4.1 mmol、1.0 当量)、メチル (R)-3-(3-(3-アミノ-2, 5-ジフルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピロリジン-1-カルボキシレート (1.4 g、4.1 mmol、1.0 当量) およびピリジン (1.6 g、20.5 mmol、5.0 当量) の攪拌溶液に、POCl₃ (1.9 g、12.3 mmol、3.0 当量) を 0°C で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (50.0 mL) で希釈した。水層を DCM (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル (S)-3-(3-(2, 5-ジフルオロ-3-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピロリジン-1-カルボキシレートを得た (744.6 mg、37.2%)。LCMS (M+H⁺) m/z 計算値 483.2、実測値 483.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.29 (s, 1H)、9.40-9.42 (d, 1H)、8.63 (s, 1H)、7.79-7.82 (d, 1H)、7.72-7.76 (t, 1H)、7.52-7.56 (m, 1H)、7.18-7.21 (t, 1H)、3.93-3.98 (m, 1H)、3.79-3.84 (m, 1H)、3.66-3.70 (m, 1H)、3.61 (s, 3H)、3.42-3.53 (m, 2H)、2.39-2.44 (m, 2H)、2.07-2.08 (d, 3H)。

20

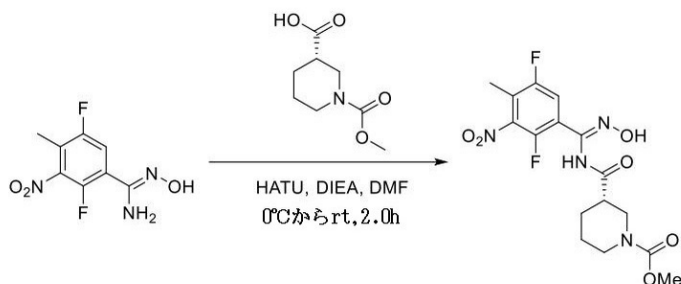
30

【0 5 8 9】

実施例 56：メチル (S)-3-(3-(2, 5-ジフルオロ-3-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【0 5 9 0】

【化 1 9 6】



40

【0 5 9 1】

DMF (10.0 mL) 中の (Z)-2, 5-ジフルオロ-N'-ヒドロキシ-4-メチル-3-ニトロベンズイミダミド (500.0 mg、2.2 mmol、1.0 当量)、(S)-1-(メトキシカルボニル) ピペリジン-3-カルボン酸 (411.4 mg、2

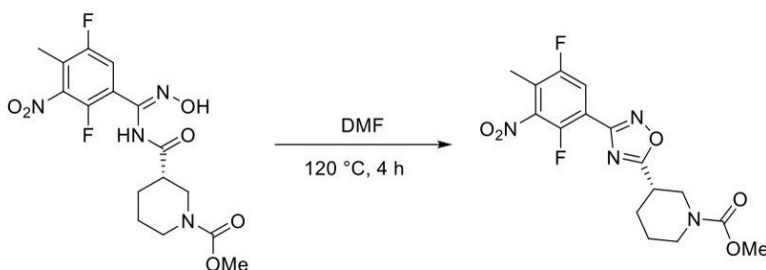
50

． 2 mmol、1.0 当量)、および HATU (1.7 g、4.4 mmol、2.0 当量) の混合物に、DIEA (851.4 mg、6.6 mmol、3.0 当量) を 0℃ で添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。H₂O (50 mL) を添加することによって反応をクエンチし、混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc = 1 / 1、v / v) により精製して、メチル (S, Z) - 3 - ((2, 5 - ジチオロ - 4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) (ヒドロキシイミノ) メチル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート) を淡黄色固形物として得た (600.0 mg、69.4%)。LCMS (M + H⁺) m / z 計算値 401.1、実測値 401.1。

10

【0592】

【化197】



20

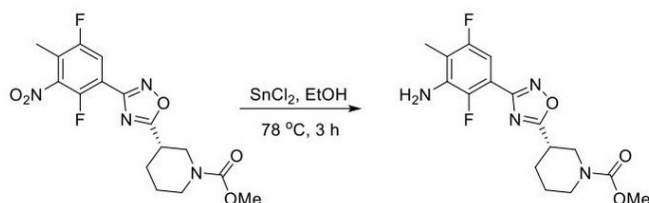
【0593】

DMF (10.0 mL) 中のメチル (S, Z) - 3 - ((2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) (ヒドロキシイミノ) メチル) カルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (600.0 mg、1.5 mmol、1.0 当量) の混合物を 120℃ で 4 時間攪拌した。混合物をブライン (100 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc = 1 / 1、v / v) により精製して、メチル (S) - 3 - ((3 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート) を淡黄色油状物として得た (500.0 mg、87.3%)。LCMS (M + H⁺) m / z 計算値 383.1、実測値 383.1。

30

【0594】

【化198】



40

【0595】

EtOH (10.0 mL) 中のメチルメチル (S) - 3 - ((3 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート) (500.0 mg、1.3 mmol、1.0 当量) の懸濁液に、SnCl₂ (741.0 mg、3.9 mmol、3.0 当量) を添加した。反応混合物を 78℃ で 3 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で部分的に除去した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液で pH をわずかに塩基性に調整した。得られた白色懸濁

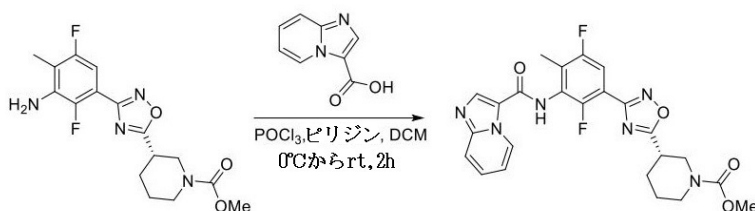
50

液を濾過し、水（50 mL）および EtOAc（50 mL）で洗浄した。水層を EtOAc（50 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE / EtOAc = 1 / 1、v / v）により精製して、メチル（S）-3-（3-（3-アミノ-2,5-ジフルオロ-4-メチルフェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（500.0 mg、定量的）。LCMS（M+H⁺）m/z 計算値 353.1、実測値 353.1。

【0596】

【化199】

10



【0597】

DCM（10.0 mL）中のイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸（230.0 mg、1.4 mmol、1.0 当量）、メチル（S）-3-（3-（3-アミノ-2,5-ジフルオロ-4-メチルフェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート（500.0 mg、1.4 mmol、1.0 当量）、およびピリジン（553.0 mg、7.0 mmol、5.0 当量）の攪拌溶液に、POCl₃（642.6 mg、4.2 mmol、3.0 当量）を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 2.0 時間攪拌し、水（50 mL）で希釈した。水層を DCM（50 mL × 3）で抽出し、合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC により精製して、メチル（S）-3-（3-（2,5-ジフルオロ-3-（イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド）-4-メチルフェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ピペリジン-1-カルボキシレートを得た（77.0 mg、10.9%）。LCMS（M+H⁺）m/z 計算値 497.2、実測値 497.2。¹H NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）δ 10.41（s, 1H）、9.45-9.46（d, 1H）、8.71（s, 1H）、7.86-7.89（d, 1H）、7.73-7.75（t, 1H）、7.64-7.68（t, 1H）、7.28-7.31（t, 1H）、4.13-4.16（m, 1H）、3.75-3.76（m, 1H）、3.60（s, 3H）、3.33-3.35（m, 2H）、3.08-3.14（m, 1H）、2.32-2.33（d, 3H）、2.17-2.21（m, 1H）、1.86-1.89（m, 1H）、1.73-1.76（m, 1H）、1.52-1.56（m, 1H）。

20

30

【0598】

40

II. 生物学的評価

実施例 1. 生化学的アッセイ

【0599】

c-KIT に対する阻害活性を、ADP-Glo アッセイを用いて測定した。各濃度の化合物における阻害パーセント（%）を、各アッセイプレート内に含有される Max および Min 対照ウェルにおける発光シグナルに基づいて、およびそれに対して計算する。Max 対照ウェルは、0% 阻害として酵素および基質を含有し、Min 対照ウェルは、100% 阻害として酵素を含まない基質のみを含有する。試験化合物の濃度および阻害%値をプロットし、50% 阻害に必要な化合物の濃度（IC₅₀）を 4 パラメータロジスティック用量反応方程式で決定する。表 1 の化合物が c-KIT を阻害する能力を決定した。

50

【 0 6 0 0 】

【 表 1 - 1 】

表 1

化合物 No.	化学名
C001	N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フル ロオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
C002	N-(3-フルオロ-5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾ ール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
C003	メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4- メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレ ート
C004	N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フル ロオロ-2-メチルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド
C005	N-(3-フルオロ-5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾ ール-3-イル)-2-メチルフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド
C006	メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサ ミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレ ート
C007	N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フル ロオロ-2-メチルフェニル)-6-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキ サミド
C008	N-(3-フルオロ-5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾ ール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カ ルボキサミド
C009	メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カ ルボキシレート
C010	N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フル ロオロ-2-メチルフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3- カルボキサミド
C011	N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フル ロオロ-2-メチルフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピ リジン-3-カルボキサミド
C012	メチル 3-(3-(3-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フル オロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボ キシレート
C013	N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フル ロオロ-2-メチルフェニル)-7-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキ サミド

10

20

30

40

【 0 6 0 1 】

50

【表 1 - 2】

化合物 No.	化学名
C014	N-(3-フルオロ-5-(5-((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-モルホリノイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
C015	メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-モルホリノイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C016	メチル 3-(3-(3-(7-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C017	メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C018	7-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(5-(5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
C019	メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(6-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C020	メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C021	メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C022	N-(3-フルオロ-5-(5-((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
C023	エチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C024	メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(7-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C025	N-(5-(5-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
C026	N-(3-フルオロ-5-(5-((1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボキサミド

【 0 6 0 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物 No.	化学名
C027	メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(6-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキ サミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カ ルボキシレート
C028	メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダ ゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イ ル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C029	メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキ サミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カ ルボキシレート
C030	メチル 3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(7-(ピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a] ピリジン-3-カルボキサミド)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチ ジン-1-カルボキシレート
C031	シクロプロピル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサ ミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カル ボキシレート
C032	N-(3-フルオロ-2-メチル-5-(5-(1-(メチルカルバモイル)アゼチジン-3-イル)- 1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボ キサミド
C033	N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フ ルオロ-2-メチルフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピ リジン-3-カルボキサミド
C034	N-(3-フルオロ-5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾ ール-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
C035	メチル 3-(3-(3-(7-シアノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フル オロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボ キシレート
C036	メチル 3-(3-(3-(6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン- 3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5- イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C037	メチル 3-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4- メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレ ート
C038	6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(5-(5-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)- 1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2- a]ピリジン-3-カルボキサミド
C039	6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(3-フルオロ-5-(5-((1R,2S)-2-フルオロシ クロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド

【 0 6 0 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

化合物 No.	化学名
C040	メチル 3-(3-(3-(6-カルバモイルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C041	2-アミノエチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C042	2-メトキシエチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C043	メチル 3-(3-(3-(7-カルバモイルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C044	メチル 3-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C045	メチル 3-(4-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)オキサゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C046	メチル 3-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)オキサゾール-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C047	メチル 3-(2-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)オキサゾール-4-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C048	メチル 3-(5-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C049	メチル (R)-3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート
C050	N-(3-フルオロ-5-(5-((1S,2R)-2-フルオロシクロプロピル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)-7-モルホリノイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド
C051	メチル 3-(2-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)オキサゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C052	メチル 3-(3-(2,5-ジフルオロ-3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート
C053	メチル (R)-3-(3-(2,5-ジフルオロ-3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【 0 6 0 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

化合物 No.	化学名
C054	メチル (R)-3-(3-(2,5-ジフルオロ-3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート
C055	メチル (S)-3-(3-(2,5-ジフルオロ-3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート
C056	メチル (S)-3-(3-(2,5-ジフルオロ-3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

10

【0605】

表 2 は、ADP-Glo アッセイを用いた c-KIT に対する本発明のいくつかの化合物の IC₅₀ データを示す。IC₅₀ データは以下の範囲内で指定される、A : $\leq 0.10 \mu\text{M}$ 、B : $> 0.10 \mu\text{M} \sim \leq 1 \mu\text{M}$ 、C : $> 1 \mu\text{M} \sim \leq 20 \mu\text{M}$

20

【0606】

【表 2】

表 2

化合物	c-KIT IC ₅₀
C003, C015, C029, C036, C038, C039, C040, C041, C043, C052	A
C005, C006, C007, C009, C010, C011, C012, C013, C014, C016, C017, C018, C019, C021, C023, C024, C025, C026, C027, C028, C030, C033, C034, C037, C042, C045, C047, C048, C049, C050, C054, C055, C056	B
C001, C002, C004, C008, C020, C022, C031, C032, C035, C044, C046, C051, C053	C

30

【0607】

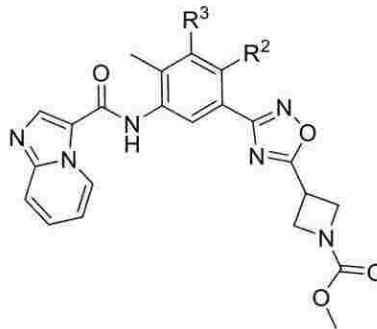
表 3 は、2つの先行技術化合物 (WO2013/033167) と本開示の実施例 3 (C003) との間の c-KIT ADP-Glo アッセイにおける比較データを提供する。

40

【0608】

【表 3】

表 3



化学名	R ²	R ³	c-KIT IC ₅₀ (nM)
メチル 3-(3-(2-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート	F	H	4952.0
メチル 3-(3-(3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート	H	H	171.6
メチル 3-(3-(3-フルオロ-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボキサミド)-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート	H	F	43.0

【0609】

I I I . 医薬剤形の調製

実施例 1 : 経口カプセル

【0610】

活性成分は、式 (I) もしくは表 1 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。経口投与用のカプセル剤は、1 ~ 1000 mg の活性成分をデンプンまたは他の適切な粉末ブレンドと混合することによって調製される。混合物は、経口投与に適した硬ゼラチンカプセルなどの経口投与単位に組み込まれる。

【0611】

実施例 2 : 注射用溶液

【0612】

活性成分は、式 (I) もしくは表 1 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、ゴマ油中の 50 mg ~ eq / mL の濃度の溶液として製剤化される。

【0613】

本明細書に記載される実施例および実施形態は、例示目的のみのためであり、当業者に提案される種々の修正または変更は、本出願の趣旨および範囲ならびに添付の特許請求の範囲内に含まれるべきである。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/066259

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - INV. - C07D 471/04; A61P 29/00, 35/02, 37/02, 37/08 (2023.01) ADD. CPC - INV. - C07D 471/04; A61P 29/00, 35/02, 37/02, 37/08 (2023.08) ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2015/0011508 A1 (LIU et al.) 08 January 2015 (08.01.2015) entire document	1, 2, 4, 8, 10, 11, 13
A	US 2010/0048539 A1 (CHIANELLI et al.) 25 February 2010 (25.02.2010) entire document	1, 2, 4, 8, 10, 11, 13
A	US 2019/0127386 A1 (LIFESCI PHARMACEUTICALS INC) 02 May 2019 (02.05.2019) entire document	1, 2, 4, 8, 10, 11, 13
P, A	WO 2022/109595 A1 (THIRD HARMONIC BIO INC) 27 May 2022 (27.05.2022) entire document	1, 2, 4, 8, 10, 11, 13
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 September 2023		Date of mailing of the international search report OCT 17 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Talna Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/066259

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 15-42, 44, 49-70
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 2, 4, 8, 10, 11, 13

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/066259

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-14, 43, and 45-48 are drawn to compounds, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, having the structure of Formula (I): wherein ring A is a 5-membered nitrogen-containing heteroaryl, wherein Ring A is represented by the first structure shown in claim 2 of the instant Application PCT/US2023/066259; Ring B is a 9-membered bicyclic nitrogen-containing heteroaryl, wherein ring B is represented by the first structure shown in claim 10 of the instant Application PCT/US2023/066259, wherein n is 0, and R is absent; R1 is alkyl, wherein R1 is methyl unsubstituted; R2 is hydrogen; R3 is halo, wherein R3 is fluoro; R4 is C1 alkyl, wherein R4 is methyl unsubstituted; and R5 is hydrogen; and a compound or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. It is believed that claims 1, 2, 4, 8, 10, 11, and 13 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, having the structure of Formula (I): wherein ring A is a 5-membered nitrogen-containing heteroaryl, wherein Ring A is represented by the second structure shown in claim 2 of the instant Application PCT/US2023/066259; Ring B is a 9-membered bicyclic nitrogen-containing heteroaryl, wherein ring B is represented by the first structure shown in claim 10 of the instant Application PCT/US2023/066259, wherein n is 0, and R is absent; R1 is alkyl, wherein R1 is methyl unsubstituted; R2 is hydrogen; R3 is halo, wherein R3 is fluoro; R4 is C1 alkyl, wherein R4 is methyl unsubstituted; and R5 is hydrogen; and a compound or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables Ring A, Ring B, R1, R2, R3, R4, and R5, and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, having the core structure of Formula (I); and a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by US 2015/0011508 A1 to Liu et al.

US 2015/0011508 A1 to Liu et al. teach a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, having the core structure of Formula (I) (Para. [0667], Table 1, Compound No. F1, see shown structure); and a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof (Para. [0667], Table 1, Compound No. F1, see shown structure).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
C 1 2 N	9/99	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
			A 6 1 P	37/08	
			A 6 1 P	29/00	1 0 1
			C 1 2 N	9/99	

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

F ターム (参考)

37 NA14 ZA01 ZA59 ZA89 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15
ZB26 ZC02 ZC20