

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7607562号
(P7607562)

(45)発行日 令和6年12月27日(2024.12.27)

(24)登録日 令和6年12月19日(2024.12.19)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14

C S P

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/551(2006.01)

A 6 1 K 31/551

A 6 1 K 31/553(2006.01)

A 6 1 K 31/553

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

請求項の数 17 (全108頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-531906(P2021-531906)

(86)(22)出願日 令和1年12月4日(2019.12.4)

(65)公表番号 特表2022-510430(P2022-510430
A)

(43)公表日 令和4年1月26日(2022.1.26)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/064514

(87)国際公開番号 WO2020/117961

(87)国際公開日 令和2年6月11日(2020.6.11)

審査請求日 令和4年12月2日(2022.12.2)

(31)優先権主張番号 62/775,558

(32)優先日 平成30年12月5日(2018.12.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 514198367

バイオジェン・エムエイ・インコーポレ
イテッド

Biogen MA Inc.

アメリカ合衆国02142マサチューセ
ッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリー
ト225番

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100106208

弁理士 宮前 徹

(74)代理人 100196508

弁理士 松尾 淳一

(74)代理人 100187540

弁理士 國枝 由紀子

最終頁に続く

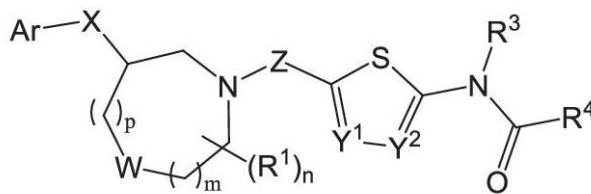
(54)【発明の名称】 モルホリニル、ピペラジニル、オキサゼパニル及びジアゼパニルO-糖タンパク質-2-
アセトアミド-2-デオキシ-3-D-グルコピラノシダーゼ阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造式によって表される化合物：

【化1】



(I)

またはその薬学的に許容される塩であって、式中：

Arが、任意置換の5～10員アリールまたは任意置換の5～10員ヘテロアリールで
あり、Arが、mとpの合計が1である場合、1～4個の窒素原子を有する9員二環式ヘ
テロアリールではなく；Wが、Oまたは-NR^dであり；Xが、-CR²R²、-(CR²R²)₂、-(CR²R²)O-または-O(CR²R²)₂-であり；

Y^1 及び Y^2 が、それぞれ CR^c または N であり、 Y^1 または Y^2 の少なくとも一方が N であり；

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

R^c が、 $-H$ 、ハロ、 $-C_1-C_4$ アルキル、または $-C_1-C_4$ ハロアルキルであり、

R^d が、 $-H$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、または $-C(=O)C_1-C_4$ アルキルであり；

m が、1 または 2 であり；

m と p の合計が 3 でない限り、 p が 0 または 1 であり；

n が、0 または 1～9 の整数であり；

n が 0 以外である場合、 R^1 が、それぞれ独立して、ハロ、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_1-C_4$ ハロアルキル、または $-C_1-C_4$ アルコキシであり；

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

あるいは、2 つの R^2 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-C_3-C_{10}$ シクロアルキルを形成し；

R^3 が、 $-H$ または $-C_1-C_4$ アルキルであり；そして、

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

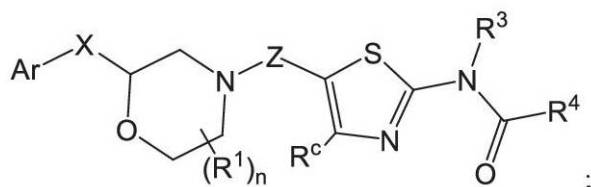
あるいは、 R^3 及び R^4 が、それらの介在原子と一緒にあって、任意置換の 5～7 員ヘテロシクリルを形成する、

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

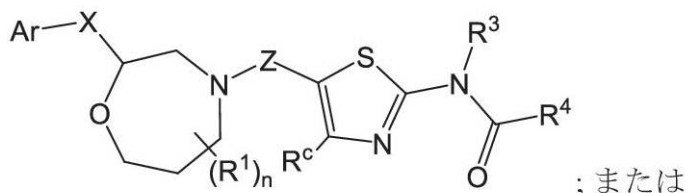
【請求項 2】

前記化合物が、以下の構造式：

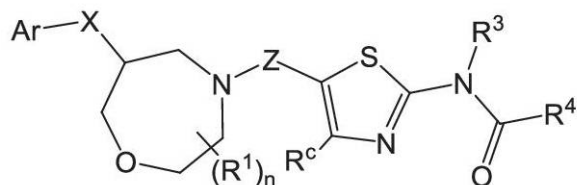
【化 2】



(IIA)



(IIB)



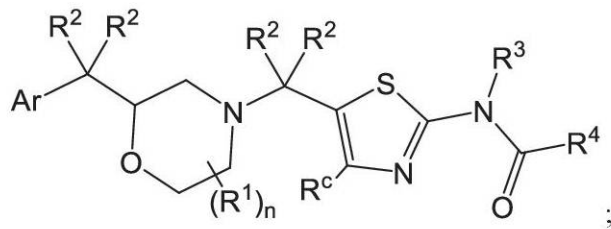
(IIB')

またはその薬学的に許容される塩で表され；式中、 R^1 が、ハロまたは $-C_1-C_4$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

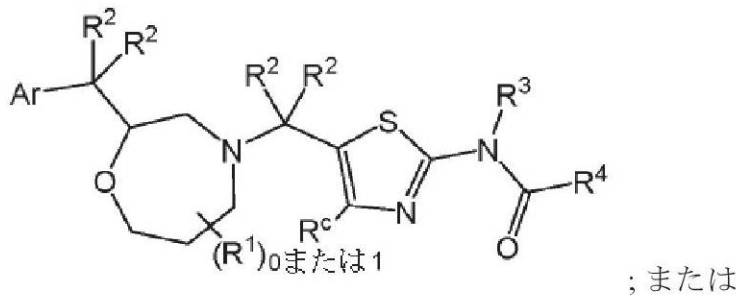
前記化合物が、以下の構造式：

【化 3】



(IIIA)

10



(IIIB)

20



(IIIB')

30

またはその薬学的に許容される塩で表され；式中、R²が、それぞれ独立して、-Hまたは-C₁-C₄アルキルである、請求項1または2に記載の化合物。

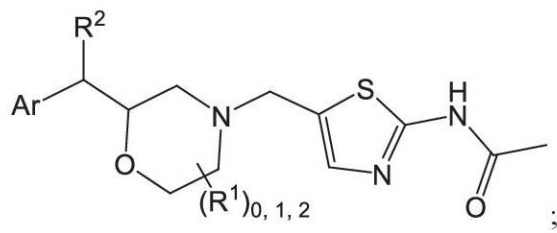
【請求項 4】

前記化合物が、以下の構造式：

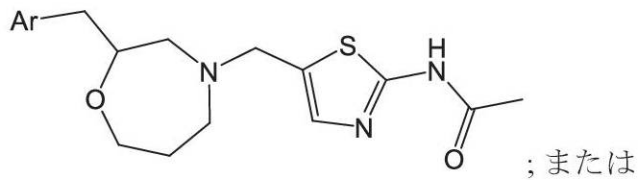
40

50

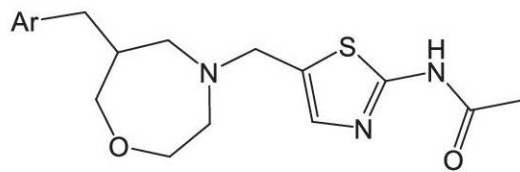
【化 4】



(IVA)



(IVB)



(IVB')

またはその薬学的に許容される塩で表され；式中、 R^1 が $-C_1-C_4$ アルキルであり、 R^2 が、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

前記化合物が：

10

20

30

40

50

【化 5】

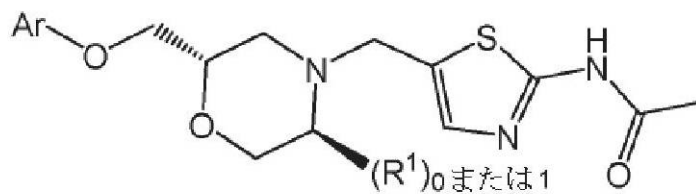


(VA)

10

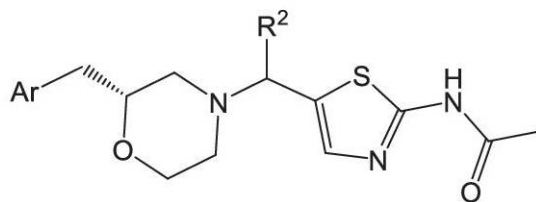


(VA-1)



(VA-2)

20



(VA-3)

30

から選択される構造式またはその薬学的に許容される塩で表され；式中、 R^1 が $-\text{CH}_3$ であり； R^2 が、 $-\text{H}$ または $-\text{CH}_3$ である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

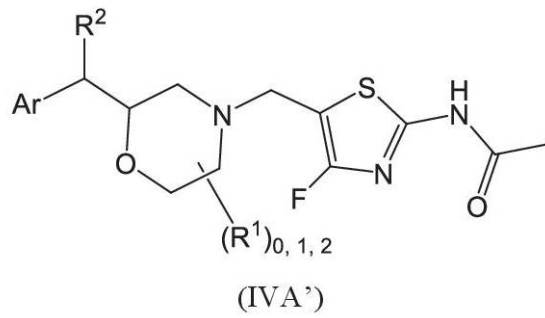
【請求項 6】

前記化合物が、以下の構造式：

40

50

【化 6】



10

またはその薬学的に許容される塩で表され；式中、 R^1 が $-C_1-C_4$ アルキルであり、 R^2 が、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

前記化合物が：

20

30

40

50

【化 7】



(VA')

10

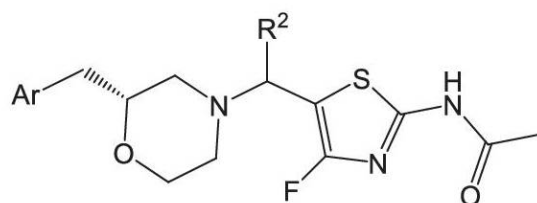


(VA'-1)

20



(VA'-2)



(VA'-3)

30

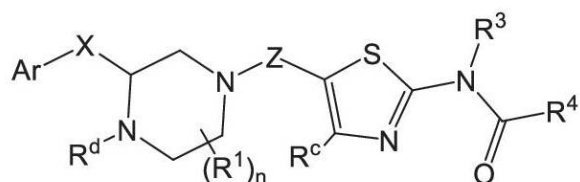
から選択される構造式またはその薬学的に許容される塩で表され；式中、 R^1 が $-CH_3$ であり、 R^2 が、 $-H$ または $-CH_3$ である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

40

前記化合物が、以下の構造式：

【化 8】



(IIC)

50

またはその薬学的に許容される塩で表され；式中、 R^1 が、ハロまたは $-C_1-C_4$ アルキルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

前記化合物が、以下の構造式の1つ：

【化9】



(IIC-1)



(IIC-2)

またはその薬学的に許容される塩で表され；式中：

R^d が、 $-H$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル、または $-C(=O)-C_1-C_4$ アルキルであり；

R^1 が、 $-C_1-C_4$ アルキルであり；

R^2 が、それぞれ独立して、 $-H$ または C_1-C_4 アルキルである、

請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

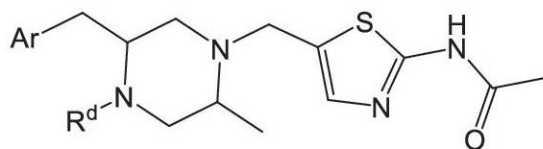
【請求項10】

R^c が、ハロ、 $-C_1-C_4$ アルキル、または $-C_1-C_4$ ハロアルキルである、請求項1、2、3、8、および9のいずれか一項に記載の化合物。

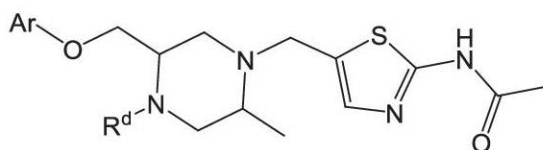
【請求項11】

前記化合物が、以下の構造式の1つ：

【化10】



(IVC-1) もしくは



(IVC-2)

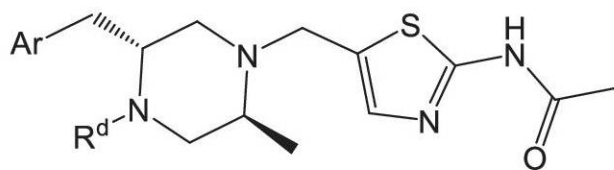
またはその薬学的に許容される塩で表され；式中、 R^d が、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、または $-C(=O)CH_3$ である、請求項1、8及び9のいずれか一項に記載の化合

物。

【請求項 1 2】

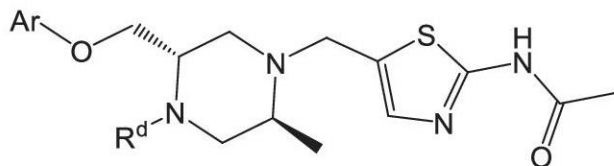
前記化合物が、以下の構造式の 1 つ：

【化 1 1】



(VC-1)

10



(VC-2)

またはその薬学的に許容される塩で表される、請求項 1 及び 8 ～ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 1 3】

式中、

(i) Ar が、任意置換の 5 員または 6 員単環式ヘテロアリールであるか；

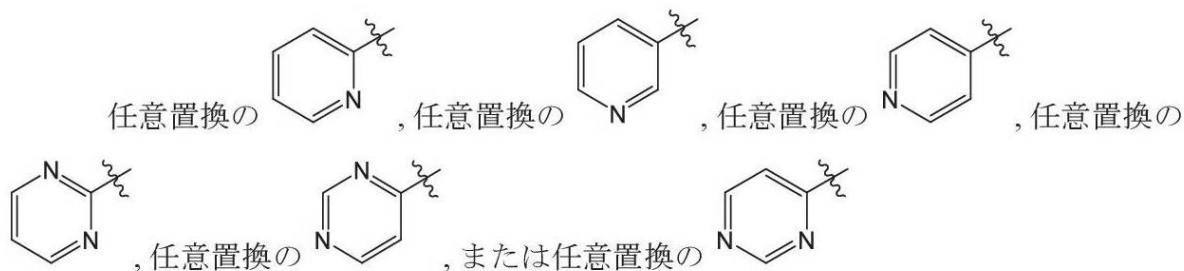
(i i) Ar が、1 つ以上の窒素原子を含む、任意置換の 6 員単環式ヘテロアリールであるか；

(i i i) Ar が、任意置換のピリジニル、任意置換のピリミジニル、または任意置換のピラジニルであるか；

(i v) Ar が、

【化 1 2】

30



40

であるか；あるいは

(v) Ar が、

【化 1 3】



であり、

50

任意選択で、(i) ~ (v) における Ar が C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₃ - C₆ ヘテロシクリル、ハロ、-CN、-NO₂、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)_iR^x、-NR^xS(O)_iR^y、-S(O)_iNR^xR^y、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^y、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x、-C(=O)R^x、フェニル及び単環式ヘテロアリー

ルから選択される 1 つ以上の基で任意に置換され；

式中、

Ar 上の前記 C₁ - C₄ アルキル基置換基が、-CN、-NO₂、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)_iR^x、-NR^xS(O)_iR^y、-S(O)_iNR^xR^y、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x、及び -C(=O)R^y、C₃ - C₆ シクロアルキル (-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される 1 つ以上の基で任意に置換される)、単環式ヘテロアリール (-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択される 1 つ以上の基で任意に置換される) 及びフェニル (-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される 1 つ以上の基で任意に置換される) で任意に置換され；

Ar 上の前記 C₃ - C₆ シクロアルキル、C₃ - C₆ ヘテロシクリル、フェニル及び単環式ヘテロアリール基置換基が、任意選択で、かつ独立して、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)_iR^x、-NR^xS(O)_iR^y、-S(O)_iNR^xR^y、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x、及び -C(=O)R^x で置換され；

各 R^x 及び各 R^y が、独立して、-H、C₁ - C₄ アルキル、または C₃ - C₈ シクロアルキルであり；R^x または R^y で表される前記 C₁ - C₄ アルキルまたは C₃ - C₈ シクロアルキルが、ハロ、ヒドロキシル、C₃ - C₆ シクロアルキル及びフェニル (-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択される 1 つ以上の基で任意に置換される) から選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；

R^z が、-H、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₃ - C₈ シクロアルキル、または C₃ - C₈ ヘテロシクリルであり；R^z で表される前記 C₁ - C₄ アルキルまたは C₃ - C₈ シクロアルキル基が、-CN、ハロ、ヒドロキシル、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₃ - C₆ シクロアルキル、及びフェニル (-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される 1 つ以上の基で任意に置換される) から選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；そして

i が、0、1、または 2 である、

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

式中、

(i) Ar が、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルキル、ハロ、-CN、-OR^z、及び -NR^xR^y から選択される 1 つ以上の基で任意に置換されるか；

(ii) Ar が、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ハロアルキル、-F、-Cl、-CN、及び -OR^z から選択される 1 つ以上の基で任意に置換され、R^z が、1 つ以上のハロ基

で任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキルであるか；あるいは

(i i i)、Ar が、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-F$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、及び $-OCH_2CF_3$ から選択される 1 つ以上の基で任意に置換される、

請求項 13 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

前記化合物が以下：

【表 1 - 1】

実施 例番 号	化合物名	実施 例番 号	化合物名
実施 例 1-1	(R) -N- (5- ((2- ((5-フル オロピリミジン-2-イル) メチル) モル ホリノ) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド	実施 例 1-2	(S) -N- (5- ((2- ((5-フル オロピリミジン-2-イル) メチル) モル ホリノ) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド
実施 例 1-3	(R) -N- (5- ((2- ((2-メト キシピリジン-4-イル) メチル) モルホ リノ) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド	実施 例 1-4	(S) -N- (5- ((2- ((2-メト キシピリジン-4-イル) メチル) モルホ リノ) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド
実施 例 1-5	(R) -N- (5- ((2- ((2-メト キシ-3-メチルピリジン-4-イル) メ チル) モルホリノ) メチル) チアゾール- 2-イル) アセトアミド	実施 例 1-6	(R) -N- (5- ((2- ((4-フルオ ロ-3-メトキシベンジル) モルホリノ) メチル) チアゾール-2-イル) アセトア ミド
実施 例 1-7	(R) -N- (5- ((2- ((2-メト キシピリミジン-4-イル) メチル) モル ホリノ) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド	実施 例 1-8	(R) -N- (5- ((2- ((6-メト キシピリミジン-4-イル) メチル) モル ホリノ) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド
実施 例 1-9	(R) -N- (5- ((2- ((2- (トリ フルオロメチル) ピリミジン-4-イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾ ール-2-イル) アセトアミド	実施 例 1-10	(R) -N- (5- ((2- ((2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピ リジン-4-イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール-2-イル) アセトア ミド
実施 例 1-11	(R) -N- (5- ((2- ((2-エト キシピリジン-4-イル) メチル) モルホ リノ) メチル) チアゾール-2-イル) アセ トアミド	実施 例 1-12	(R) -N- (5- ((2- ((2-イソ プロポキシピリジン-4-イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール-2-イ ル) アセトアミド
実施 例 1-13	(R) -N- (5- ((2- ((2- (ジ フルオロメチル) ピリジン-4-イル) メ チル) モルホリノ) メチル) チアゾール- 2-イル) アセトアミド	実施 例 1-14	(R) -N- (5- ((2- ((2-メチ ルピリミジン-4-イル) メチル) モルホ リノ) メチル) チアゾール-2-イル) アセ トアミド
実施 例 1-15	(R) -N- (5- ((2- ((3-フル オロ-2-メトキシピリジン-4-イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール -2-イル) アセトアミド	実施 例 1-16	(R) -N- (5- ((2- ((5-メチ ルピリジン-2-イル) メチル) モルホリ ノ) メチル) チアゾール-2-イル) アセ トアミド
実施 例 1-17	(R) -N- (5- ((2- ((2- (ジ フルオロメトキシ) ピリジン-4-イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール -2-イル) アセトアミド	実施 例 1-18	(R) -N- (5- ((2- ((5-フル オロ-4-メチルピリジン-2-イル) メ チル) モルホリノ) メチル) チアゾール- 2-イル) アセトアミド
実施 例 1-19	(R) -N- (5- ((2- ((6-メチ ルピリジン-3-イル) メチル) モルホリ ノ) メチル) チアゾール-2-イル) アセ トアミド	実施 例 1-20	(R) -N- (5- ((2- ((2-メチ ルピリジン-4-イル) メチル) モルホリ ノ) メチル) チアゾール-2-イル) アセ トアミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

実施 例. 1-21	(R) - N - (5 - ((2 - ((2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	実施 例. 1-22	N - (5 - (- 1 - ((R) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) モルホリノ) エチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	10
実施 例. 1-23a	N - (5 - ((R) - 1 - ((R) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) モルホリノ) エチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	実施 例. 1-23b	N - (5 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) モルホリノ) エチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	
実施 例. 1-24	N - (5 - ((2 - (1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	実施 例. 1-25a	N - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	
実施 例. 1-25b	N - (5 - (((R) - 2 - ((S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	実施 例. 1-25c	N - (5 - (((S) - 2 - ((S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	
実施 例. 1-25d	N - (5 - (((S) - 2 - ((R) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	実施 例. 1-26	N - (5 - (((2R, 5S) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 - メチルモルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	20
実施 例. 1-27	N - (5 - (((2R, 5R) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 - メチルモルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	実施 例. 1-28	N - (5 - (((2S, 5S) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 - メチルモルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	
実施 例. 1-29	N - (5 - (((2S, 5R) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 5 - メチルモルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	実施 例. 1-30	N - (5 - (((2R, 5S) - 2 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル) メチル) - 5 - メチルモルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	
実施 例. 1-31	N - (5 - (((2R, 5S) - 2 - ((2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) メチル) - 5 - メチルモルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	実施 例. 1-32	N - (5 - (((2R, 5S) - 5 - メチル - 2 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	
実施 例. 1-33	N - (5 - (((2R, 5S) - 5 - メチル - 2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	実施 例. 1-34	N - (5 - (((cis) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 6 - メチルモルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	30
実施 例. 1-35a	N - (5 - (((2R, 6S) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 6 - メチルモルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	実施 例. 1-35b	N - (5 - (((2S, 6R) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) - 6 - メチルモルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

実施例. 1-48	(R) - N - (4-フルオロ-5-((2-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)モルホリノ)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド	実施例. 1-49	N - (4-フルオロ-5-((2R, 5S) - 5-メチル-2-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)モルホリノ)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド
実施例. 2-1	N - (5-((2S, 5R) - 2-メチル-5-((2-メチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド	実施例. 2-2	N - (5-((2S, 5R) - 2, 4-ジメチル-5-((2-メチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド
実施例. 2-3	N - (5-((2S, 5R) - 4-エチル-2-メチル-5-((2-メチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド	実施例. 2-4	N - (5-((2S, 5R) - 4-アセチル-2-メチル-5-((2-メチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド
実施例. 2-5	N - (5-((2S, 5R) - 5-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド	実施例. 2-6	N - (5-((2S, 5R) - 5-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド
実施例. 2-7	N - (5-((2S, 5R) - 4-アセチル-5-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド	実施例. 2-8	N - (5-((2S, 5R) - 5-((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド
実施例. 2-9	N - (5-((2S, 5R) - 2-メチル-5-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド	実施例. 2-10	N - (5-((2S, 5R) - 5-((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)-2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド
実施例. 2-11	N - (5-((2S, 5R) - 2, 4-ジメチル-5-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド	実施例. 2-12	N - (5-((2S, 5R) - 4-エチル-2-メチル-5-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド
実施例. 2-13	N - (5-((2S, 5R) - 5-((2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド	実施例. 2-14	N - (5-((2S, 5R) - 5-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド
実施例. 2-15	N - (5-((2S, 5R) - 4-アセチル-5-((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド	実施例. 2-16	N - (5-((2S, 5R) - 4-アセチル-2-メチル-5-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

実施例. 2-17	N- (5- (((2 S, 5 R) - 5- ((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) メチル) - 2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド	実施例. 2-18	N- (5- (((2 S, 5 R) - 5- ((2-メトキシピリジン-4-イル) メチル) - 2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド
実施例. 2-19	N- (5- ((3- ((5-フルオロピリミジン-2-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド	実施例. 2-20a	(R) - N- (5- ((3- ((5-フルオロピリミジン-2-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド
実施例. 2-20b	(S) - N- (5- ((3- ((5-フルオロピリミジン-2-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド	実施例. 2-21	N- (5- ((3- ((2-メトキシピリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド
実施例. 2-22a	(R) - N- (5- ((3- ((2-メトキシピリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド	実施例. 2-22b	(S) - N- (5- ((3- ((2-メトキシピリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド
実施例. 3-1	N- (5- (((2 S, 5 S) - 5- (((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) オキシ) メチル) - 2-メチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド	実施例. 3-2	N- (5- (((2 S, 5 S) - 5- (((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) オキシ) メチル) - 2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド
実施例. 3-3	N- (5- (((2 S, 5 S) - 4-アセチル-5- (((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) オキシ) メチル) - 2-メチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド	実施例. 3-4	N- (5- (((2 S, 5 S) - 2- (((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) オキシ) メチル) - 5-メチルモルホリノ) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド
実施例. 4-1	(R) - N- (5- ((3- ((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド塩酸塩	実施例. 4-2	(S) - N- (5- ((3- ((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド塩酸塩
実施例. 4-3	(R) - N- (5- ((3- ((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) メチル) - 4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド	実施例. 4-4	(S) - N- (5- ((3- ((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) メチル) - 4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド
実施例. 4-5	N- (5- ((3- (4-フルオロ-3-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド	実施例. 4-6a	(R) - N- (5- ((3- (4-フルオロ-3-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド
実施例. 4-6b	(S) - N- (5- ((3- (4-フルオロ-3-メトキシベンジル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド	実施例. 4-7	N- (5- ((3- ((2-メチルピリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

実施例. 4-8a	(R) -N- (5- ((3- ((2-メチルピリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド	実施例. 4-8b	(S) -N- (5- ((3- ((2-メチルピリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド
実施例. 4-9	(R) -N- (5- ((4-メチル-3- ((2-メチルピリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド	実施例. 4-10	(S) -N- (5- ((4-メチル-3- ((2-メチルピリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド
実施例. 4-11	N- (5- ((3- ((2-メトキシピリジン-4-イル) メチル) -4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド	実施例. 4-12a	(R) -N- (5- ((3- ((2-メトキシピリジン-4-イル) メチル) -4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド
実施例. 4-12b	(S) -N- (5- ((3- ((2-メトキシピリジン-4-イル) メチル) -4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド	実施例. 4-13	N- (5- ((3- ((6-メチルピリジン-3-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド
実施例. 4-14a	(R) -N- (5- ((3- ((6-メチルピリジン-3-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド	実施例. 4-14b	(S) -N- (5- ((3- ((6-メチルピリジン-3-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド
実施例. 4-15	(R) -N- (5- ((4-メチル-3- ((6-メチルピリジン-3-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド	実施例. 4-16	(S) -N- (5- ((4-メチル-3- ((6-メチルピリジン-3-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド
実施例. 4-17	N- (5- ((3- ((3-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド	実施例. 4-18a	(R) -N- (5- ((3- ((3-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド
実施例. 4-18b	(S) -N- (5- ((3- ((3-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド		

10

20

30

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項 1 6】

請求項 1 ～ 1 5 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される塩と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む医薬組成物。

【請求項 1 7】

神経変性疾患、タウオパチー、糖尿病、がん及びストレスから選択される疾患または病態を有する対象の治療のための、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 1 6 に記載の医薬組成物であって、任意選択で、
(i) 前記疾患または病態が、急性虚血性脳卒中 (A I S)、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症 (A L S c i)、嗜銀顆粒性認知症、B l u i t 病、皮質基底核変性症 (C B P)、ボクサー認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、てんかん、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、1 7 番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症 (F T D P - 1 7)、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、グアドループ型パーキンソニズム、ハラールホルデン・スパッツ病 (脳内鉄蓄積を伴う神経変性症 1 型)、虚血性脳卒中、軽度認知障害 (M C I)、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン・ピック病 (C 型)、淡蒼球・脳橋・黒質変性症、グアム型パーキンソニズムー認知症症候群、ピック病 (P i D)、脳炎後パーキンソニズム (P E P)、プリオン病 (クロイツフェルト・ヤコブ病 (G J D) を含む)、バリエント型クロイツフェルト・ヤコ

40

50

ブ病（ $vCJD$ ）、致死性家族性不眠症、クーラー病、進行性超皮質性グリオーシス、進行性核上性麻痺（ PSP ）、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症、ハンチントン病、及びパーキンソン病から選択されるか；

（ ii ）前記疾患または病態が、急性虚血性脳卒中（ AIS ）、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症（ ALS ）、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症（ $ALSc i$ ）、嗜銀顆粒性認知症、てんかん、虚血性脳卒中、軽度認知障害（ MCI ）、ハンチントン病、及びパーキンソン病から選択されるか；あるいは

（ iii ）前記疾患または病態がアルツハイマー病である、
前記化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、米国特許法第35条§119（e）に基づいて、出願日2018年12月5日に出願された米国仮出願第62／775,558号の出願日の優先権を主張し、その全内容は参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

核及び細胞質の両方における広範囲の細胞タンパク質が、 O -グリコシド結合を介して結合する単糖2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド（ β -N-アセチルグルコサミン）の付加によって翻訳後修飾される。この単糖は、一般的に O -結合型N-アセチルグルコサミンまたは O -GlcNAcと呼ばれる。 β -N-アセチルグルコサミン（GlcNAc）を多数の核細胞質タンパク質の特定のセリン及びスレオニン残基に翻訳後結合させる酵素は、 O -GlcNAcトランスフェラーゼ（ $OGTase$ ）である。 O -糖タンパク質-2-アセトアミド-2-デオキシ-3-D-グルコピラノシダーゼまたは O -GlcNAcaseまたは OGA として知られる第2の酵素は、この翻訳後修飾を除去してタンパク質を遊離させ、その結果、 O -GlcNAc修飾は、タンパク質の存続期間中に数回発生する動的サイクルとなる。

20

【0003】

O -GlcNAc修飾タンパク質は、例えば、転写、プロテアソーム分解及び細胞シグナル伝達を含む広範囲の重要な細胞機能を調節する。 O -GlcNAcは、ニューロン内にタンパク質と栄養素を分配するために不可欠な微小管の重要な細胞ネットワークの安定化に関与する細胞骨格タンパク質「タウ」を含む、多くの構造タンパク質にも認められる。重要なことに、タウは、タウオパチー、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知症、及びがんを含むいくつかの疾患の病因に明確に関係している。

30

【0004】

アルツハイマー病及び進行性核上性麻痺（ PSP ）及び筋萎縮性側索硬化症（ ALS ）を含む多くの関連するタウオパチーは、部分的に、神経原線維変化（ NFT ）の発症を特徴とすることが十分に確立されている。これらの NFT は、対らせん状細線維（ PHF ）の集合体であり、異常な形態のタウからなる。AD患者では、タウは過剰リン酸化され、それによってその正常な機能が破壊され、 PHF を形成し、最終的に凝集して NFT を形成する。

40

【0005】

タウの6つのアイソフォームがヒトの脳において認められる。AD患者では、 NFT においてタウの6つすべてのアイソフォームが認められ、すべてが著しく過剰リン酸化される。健康な脳組織内のタウは、2つまたは3つのリン酸基しか有さないが、一方、AD患者の脳に認められるタウは平均して8つのリン酸基を有する。

【0006】

リン酸化レベルの増加は、 O -GlcNAcレベルの減少をもたらし、逆に、 O -Glc

50

c N A c レベルの増加は、リン酸化レベルの減少と相関することが最近明らかになった。脳内のグルコースの利用可能性の低下は、タウの過剰リン酸化をもたらすことが示されている。グルコースの輸送と代謝が徐々に損なわれると、O-GlcNAc が減少し、タウ（及び他のタンパク質）の過剰リン酸化が起こる。したがって、O-GlcNAcase の阻害は、タウからの O-GlcNAc の除去を防ぐことによってタウの過剰リン酸化を防止するが、これにより、健康な個体及びアルツハイマー病または関連する神経変性疾患に罹患している患者の、加齢に伴う脳内のグルコース代謝障害を相補するはずである。

【0007】

しかしながら、O-GlcNAcase を含む哺乳動物グリコシダーゼの機能を遮断するための阻害剤を開発する際の主要な課題は、高等真核生物の組織には多数の機能的に関連する酵素が存在していることである。したがって、ある特定の酵素の細胞及び生物の生理学的役割を研究する際に、非選択的阻害剤を使用すると、そのような機能的に関連する酵素が同時に阻害されることにより複雑な表現型が生じるため、複雑になる。β-N-アセチルグルコサミニダーゼの場合、O-GlcNAcase 機能を遮断するように作用する既存の化合物は非特異的であり、リソソームのβ-ヘキソサミニダーゼを阻害するように強力に作用する。

【0008】

前述の技術的課題を考慮し、そしてAD、タウオパチー及び他の神経学的疾患を治療するためのO-GlcNAcaseの調節の可能性を考えると、強力で選択的なO-GlcNAcase阻害剤を開発する必要性が残されている。

【発明の概要】

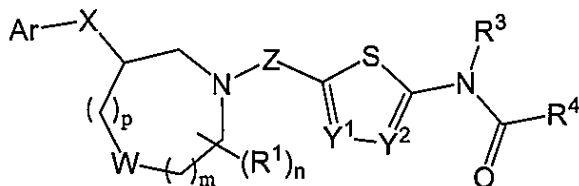
【0009】

本明細書において、O-GlcNAcaseによって修飾されるタンパク質に関連するものを含むがこれらに限定されない、様々な疾患、障害、及び病状の治療に有用な化合物を記載する。

【0010】

本発明の化合物の第1の実施形態は、以下の構造式：

【化1】



(I)

またはその薬学的に許容される塩で表され、式中：

Arは、任意置換の5～10員アリールまたは任意置換の5～10員ヘテロアリールであり、Arは、mとpの合計が1である場合、1～4個の窒素原子を有する9員二環式ヘテロアリールではなく；

Wは、Oまたは-NR^dであり；

Xは、-CR²R²、-(CR²R²)₂、-(CR²R²)O-または-O(CR²R²)₂であり；

Y¹及びY²は、それぞれCR^cまたはNであり、Y¹またはY²の少なくとも一方はNであり；

Zは、-CR²R²、-C(=O)、-(CR²R²)₂、または-CH₂C(=O)であり；

R^cは、-H、ハロ、-C₁-C₄アルキル、または-C₁-C₄ハロアルキルであり、

R^dは、-H、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、または-C(=O)C₁-C₄アルキルであり；

mは、1または2であり；

mとpの合計が3でない限り、pは0または1であり；

nは、0または1～9の整数であり；

nが0以外である場合、 R^1 は、それぞれ独立して、ハロ、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_1-C_4$ ハロアルキル、または $-C_1-C_4$ アルコキシであり；

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

あるいは、2つの R^2 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $-C_3-C_{10}$ シクロアルキルを形成し；

R^3 は、 $-H$ または $-C_1-C_4$ アルキルであり；そして、

R^4 は、 $-H$ 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_1-C_4$ ハロアルキル、または $-C_3-C_6$ シクロアルキルであり；

あるいは、 R^3 及び R^4 は、それらの介在原子と一緒にあって、任意置換の5～7員ヘテロシクリルを形成する。

【0011】

本明細書に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0012】

有効量の本明細書に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に記載の少なくとも1つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む有効量の医薬組成物を対象に投与することを含む、神経変性疾患、タウオパチー、糖尿病、がん及びストレスから選択される疾患または病態を有する対象の治療方法も提供する。

【0013】

また、有効量の本明細書に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または少なくとも1つの本明細書に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む有効量の医薬組成物を対象に投与することを含む、それを必要とする対象におけるO-GlcNAcaseの阻害方法も提供する。

【0014】

有効量の本明細書に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書に記載の少なくとも1つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む有効量の医薬組成物を対象に投与することを含む、脳におけるタウの過剰リン酸化を特徴とする疾患または病態の治療方法も提供する。一実施形態では、脳におけるタウの過剰リン酸化を特徴とする疾患または病態は、アルツハイマー病である。

【発明を実施するための形態】

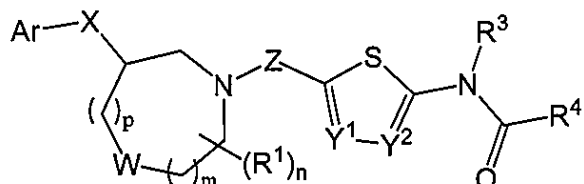
【0015】

本明細書において、O-GlcNAcaseにより修飾されるタンパク質に関連するものを含むがこれらに限定されない、様々な疾患、障害及び病状の治療に有用な化合物を記載する。

【0016】

第一の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式(I)：

【化2】



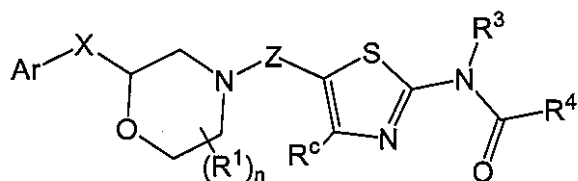
(I)

またはその薬学的に許容される塩で表され、式中、変数は、式（ⅠＡ）によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩について、要約において上記で定義されたとおりである。

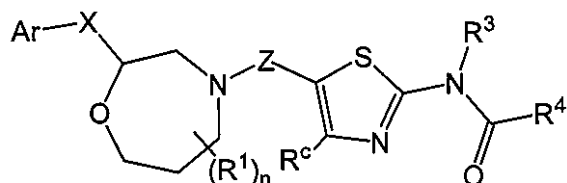
【００１７】

第２の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式（ⅠⅠＡ）、（ⅠⅠＢ）、（ⅠⅠＢ'）もしくは（ⅠⅠＣ）のうちの１つ：

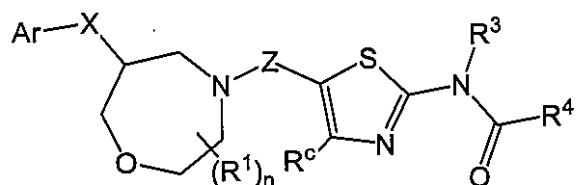
【化３】



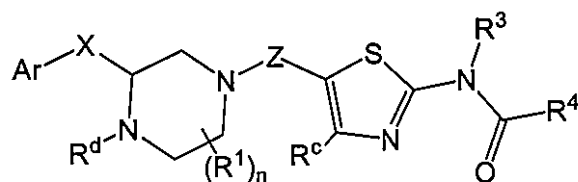
(ⅠⅠＡ)



(ⅠⅠＢ)



(ⅠⅠＢ')



(ⅠⅠＣ)

またはその薬学的に許容される塩で表され；式中、R¹は、ハロまたは-C₁-C₄アルキルであり、残りの変数は、第１の実施形態で定義されたとおりである。

【００１８】

第３の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式（ⅠⅠⅠＡ）、（ⅠⅠⅠＢ）、及び（ⅠⅠⅠＢ'）のうちの１つ：

10

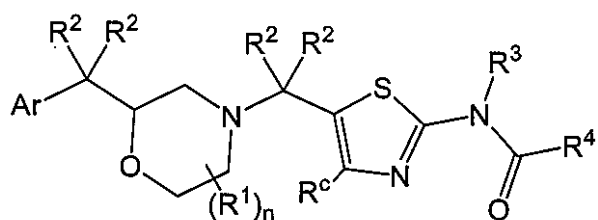
20

30

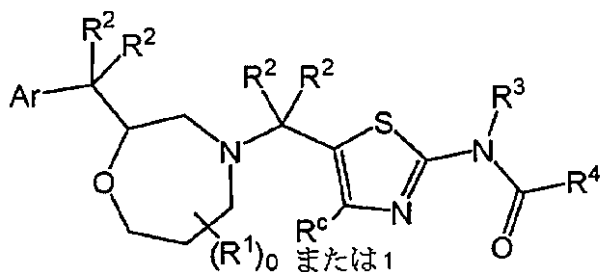
40

50

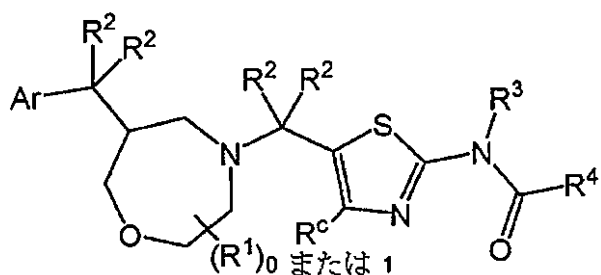
【化 4】



(I I I A)



(I I I B)



(I I I B')

またはその薬学的に許容される塩で表され；式中、 R^2 は、それぞれ独立して、 $-H$ または $C_1 - C_4$ アルキルであり；残りの変数は、第 1 または第 2 の実施形態で定義されたとおりである。

【 0 0 1 9 】

第 4 の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式 (I I I C - 1) 及び (I I I C - 2) のうちの 1 つ：

10

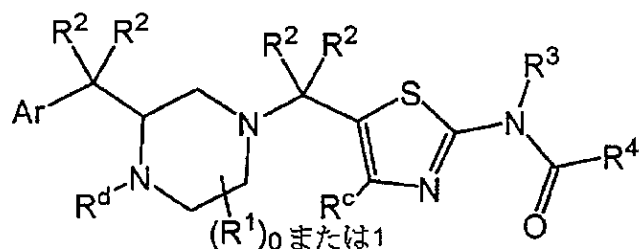
20

30

40

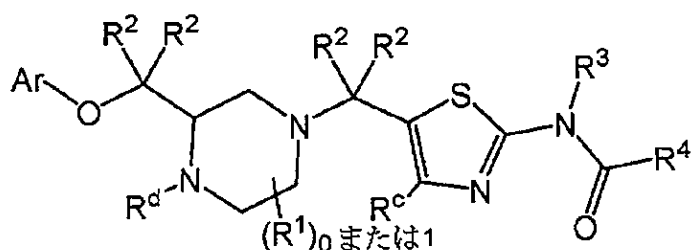
50

【化 5】



(I I I C-1)

10



(I I I C-2)

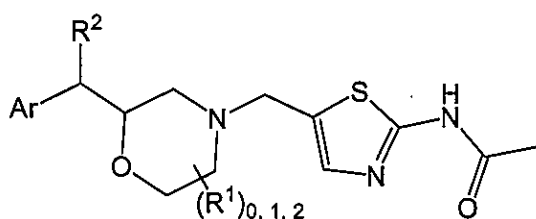
またはその薬学的に許容される塩で表され；式中、R^dは、-H、-C₁-C₄アルキル、または-C(=O)C₁-C₄アルキルであり；R¹は-C₁-C₄アルキルであり；R²は、それぞれ独立して、-HまたはC₁-C₄アルキルであり；残りの変数は、第1または第2の実施形態で定義されたとおりである。

20

【0020】

第5の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式（I V A）：

【化 6】



(I V A)

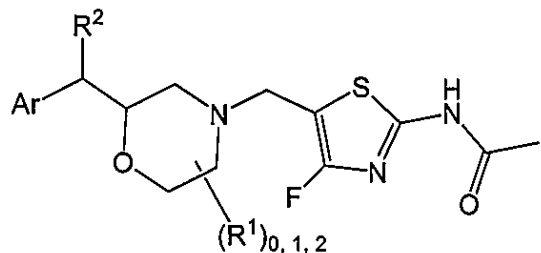
30

またはその薬学的に許容される塩で表され；式中、R¹は-C₁-C₄アルキルであり、R²は、-H、-CH₃または-CH₂CH₃であり；残りの変数は、第1、第2、または第3の実施形態で定義されたとおりである。

【0021】

第6の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式（I V A'）：

【化 7】



(I V A')

40

またはその薬学的に許容される塩で表され；式中、R¹は、-C₁-C₄アルキルであり、

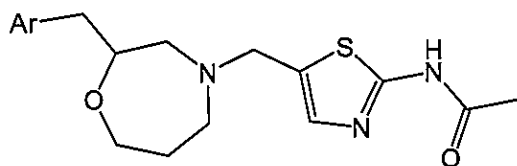
50

R^2 は、 $-H$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2CH_3$ であり；残りの変数は、第 1、第 2、または第 3 の実施形態で定義されたとおりである。

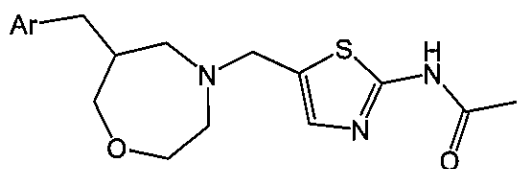
【0022】

第 7 の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式 (IVB) 及び (IVB') のうちの 1 つ：

【化 8】



(IVB)



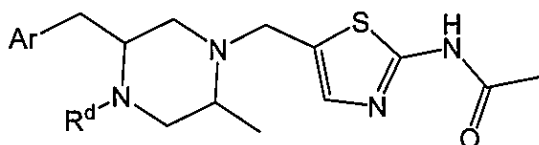
(IVB')

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

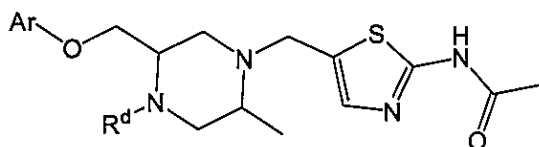
【0023】

第 8 の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式 (IVC-1) 及び (IVC-2) のうちの 1 つ：

【化 9】



(IVC-1) もしくは



(IVC-2)

またはその薬学的に許容される塩で表され；式中、 R^d は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、または $-C(=O)CH_3$ であり；残りの変数は、第 1、第 2、または第 4 の実施形態で定義されたとおりである。

【0024】

第 9 の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式 (VA)、(VA-1)、(VA-2)、(VA-3)、(VC-1) 及び (VC-2)：

10

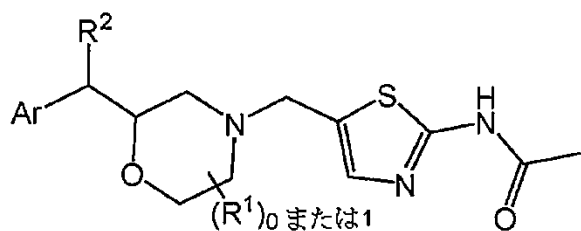
20

30

40

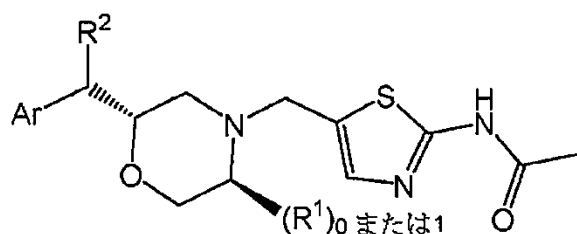
50

【化 10】

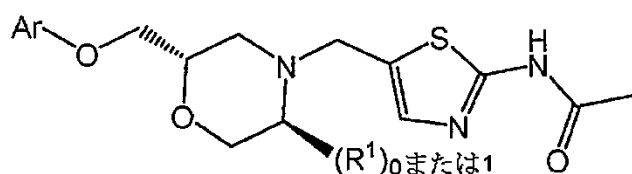


(VA)

10

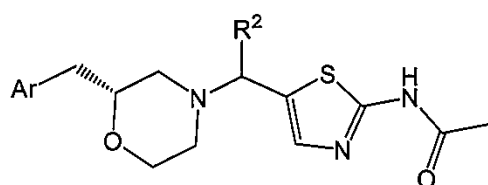


(VA-1)



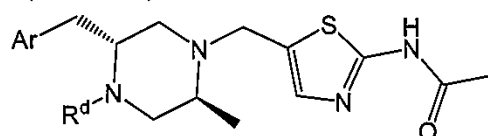
(VA-2)

20

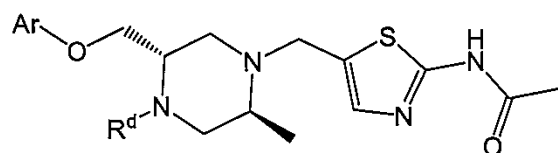


(VA-3)

30



(VC-1)



(VC-2)

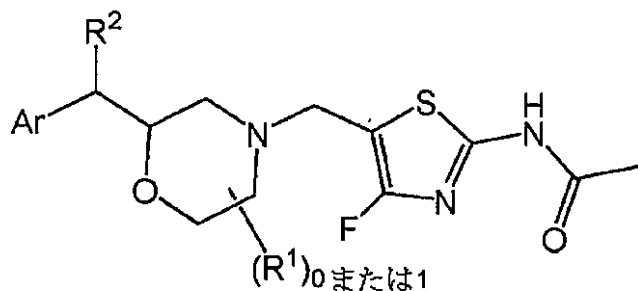
40

またはその薬学的に許容される塩で表され；式中、 R^1 は $-CH_3$ であり； R^2 は、 $-H$ または $-CH_3$ であり；Arは、第1、第2、第4、または第8の実施形態で定義されたとおりである。

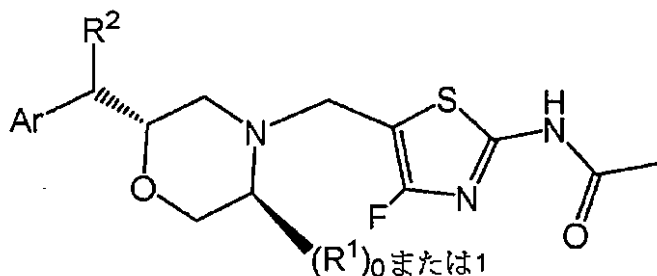
【0025】

第10の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式(VA')、(VA'-1)、(VA'-2)、(VA'-3)のうちの1つ：

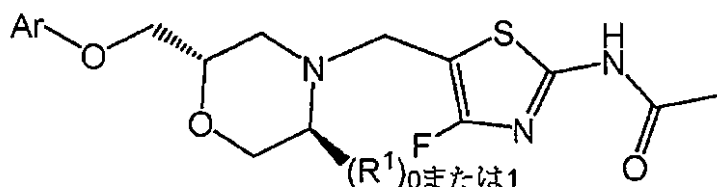
【化 11】



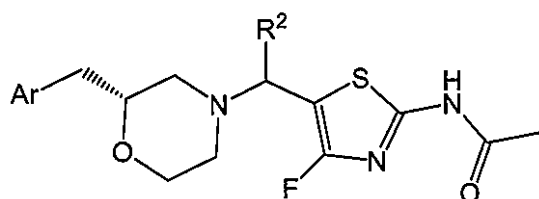
(VA')



(VA' - 1)



(VA' - 2)



(VA' - 3)

またはその薬学的に許容される塩で表され；式中、R¹は-CH₃であり；R²は、-Hまたは-CH₃であり；Arは、第1または第2の実施形態で定義されたとおりである。

【0026】

第11の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9または第10の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、Arは、任意置換の5員または6員単環式ヘテロアリールである。

【0027】

第12の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10または第11の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、Arは、1つ以上の窒素原子を含む、任意置換の6員単環式ヘテロアリールである。

【0028】

第13の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11または第12の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、Arは、任意置換のピリジニル、任意置換のピリミジニル、または任意置換のピラジニルである。

【0029】

第14の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、または第10の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、Arは、1つ以上の窒素原子を含む、任意置換の単環式ヘテロアリールである。

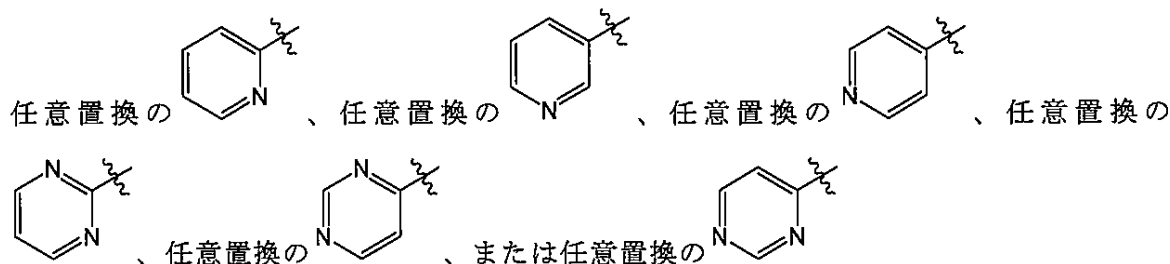
【0030】

第15の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、または第13の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、Arは、ピリジニル、任意置換のピリミジニル、または任意置換のピラジニルである。

【0031】

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

【化12】

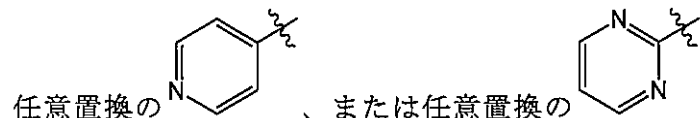


である。

【0032】

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

【化13】



である。

【0033】

第18の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16または第17の実施形態による本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩において、Arは、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_3-C_6 ヘテロシクリル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)R^X$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、 $-C(=O)R^X$ 、フェニル及び単環式ヘテロアリールから選択される1つ以上（例えば、2つ、3つ、4つなど）の基で任意に置換され；

式中、

Ar上の C_1-C_4 アルキル基置換基は、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^X$ 、 $-O(C=S)R^X$ 、 $-C(=O)NR^X$

R^Y 、 $-NR^XC(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^XR^Y$ 、 $-NR^XC(=S)R^Y$ 、 $-NR^X(C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^XR^Y$ 、 $-NR^X(C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^XR^Y$ 、 $-NR^X(C=O)NR^XR^Y$ 、 $-NR^X(C=S)NR^XR^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、及び $-C(=O)R^Y$ 、 C_3-C_6 シクロアルキル($-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で任意に置換される)、単環式ヘテロアリール($-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択される1つ以上の基で任意に置換される)及びフェニル($-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で任意に置換される)で任意に置換され;

Ar 上の C_3-C_6 シクロアルキル、 C_3-C_6 ヘテロシクリル、フェニル及び単環式ヘテロアリール基置換基は、任意選択で、かつ独立して、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^XR^Y$ 、 $-S(O)_iR^X$ 、 $-NR^XS(O)_iR^Y$ 、 $-S(O)_iNR^XR^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^X$ 、 $-O(C=S)R^Y$ 、 $-C(=O)NR^XR^Y$ 、 $-NR^XC(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^XR^Y$ 、 $-NR^XC(=S)R^Y$ 、 $-NR^X(C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^XR^Y$ 、 $-NR^X(C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^XR^Y$ 、 $-NR^X(C=O)NR^XR^Y$ 、 $-NR^X(C=S)NR^XR^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、及び $-C(=O)R^X$ で置換され;

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

R^Z は、 $-H$ 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_8 シクロアルキル、または C_3-C_8 ヘテロシクリルであり; R^Z で表される C_1-C_4 アルキルまたは C_3-C_8 シクロアルキル基は、 $-CN$ 、ハロ、ヒドロキシル、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル、及びフェニル($-CH_3$ 、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で任意に置換される)から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され;そして

i は、0、1、または2である。

【0034】

第19の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17または第18の実施形態に記載の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、 Ar は、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^Z$ 、及び $-NR^XR^Y$ から選択される1つ以上の基で任意に置換される。

【0035】

第20の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、または第18の実施形態に記載の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、 Ar は、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、及び $-OR^Z$ から選択される1つ以上(例えば、2つ、3つ、4つなど)の基で任意に置換され; R^Z は、1つ以上のハロ基で任意に置換された C_1-C_4 アルキルである。

【0036】

第21の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、または第19の実施形態に記載の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、 Ar は、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-F$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、及び $-OCH_2CF_3$ から選択される1つ以上(例えば、2つ、3つ、4つなど)の基で任意に置換される。

【0037】

別の実施形態では、本発明の化合物は、本明細書の例示に記載の化合物から選択される。これには、その薬学的に許容される塩及び中性形態が含まれる。

【0038】

本発明の別の実施形態は、以下からなる群から選択される化合物である：

(R) - N - (5 - ((2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

(R) - N - (5 - ((2 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

(R) - N - (5 - ((2 - ((2 - メトキシ - 3 - メチルピリジン - 4 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

(R) - N - (5 - ((2 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

(R) - N - (5 - ((2 - ((2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

(R) - N - (5 - ((2 - ((6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

(R) - N - (5 - ((2 - ((2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 4 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

(R) - N - (5 - ((2 - ((2 - エトキシピリジン - 4 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

(R) - N - (5 - ((2 - ((2 - イソプロポキシピリジン - 4 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

(R) - N - (5 - ((2 - ((2 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

(R) - N - (5 - ((2 - ((2 - メチルピリミジン - 4 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

(R) - N - (5 - ((2 - ((3 - フルオロ - 2 - メトキシピリジン - 4 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

(R) - N - (5 - ((2 - ((5 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

(R) - N - (5 - ((2 - ((2 - (ジフルオロメトキシ) ピリジン - 4 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

(R) - N - (5 - ((2 - ((5 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

(R) - N - (5 - ((2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

(R) - N - (5 - ((2 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

(R) - N - (5 - ((2 - ((2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

N - (5 - ((R) - 1 - ((R) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) モルホリノ) エチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

N - (5 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) モルホリノ) エチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

N - (5 - (((R) - 2 - ((R) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

N - (5 - (((R) - 2 - ((S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド；

N - (5 - (((S) - 2 - ((S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エ

10

20

30

40

50

50

ゼパン-4-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

(S) - N - (5 - ((6 - ((2 - メトキシピリジン-4-イル) メチル) - 1, 4 - オキサゼパン-4-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

(R) - N - (5 - ((6 - ((2 - メトキシピリジン-4-イル) メチル) - 1, 4 - オキサゼパン-4-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

(R) - N - (4 - フルオロ-5 - ((2 - ((6 - メチルピリジン-3-イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

N - (4 - フルオロ-5 - (((2 R, 5 S) - 5 - メチル-2 - ((6 - メチルピリジン-3-イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

N - (5 - (((2 S, 5 R) - 2 - メチル-5 - ((2 - メチルピリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

N - (5 - (((2 S, 5 R) - 2, 4 - ジメチル-5 - ((2 - メチルピリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

N - (5 - (((2 S, 5 R) - 4 - エチル-2 - メチル-5 - ((2 - メチルピリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

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

N - (5 - (((2 S, 5 R) - 5 - ((5 - フルオロピリミジン-2-イル) メチル) - 2, 4 - ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

N - (5 - (((2 S, 5 R) - 5 - ((2, 6 - ジメチルピリジン-4-イル) メチル) - 2 - メチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

N - (5 - (((2 S, 5 R) - 2 - メチル-5 - ((6 - メチルピリジン-3-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

N - (5 - (((2 S, 5 R) - 5 - ((2, 6 - ジメチルピリジン-4-イル) メチル) - 2, 4 - ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

N - (5 - (((2 S, 5 R) - 2, 4 - ジメチル-5 - ((6 - メチルピリジン-3-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

N - (5 - (((2 S, 5 R) - 4 - エチル-2 - メチル-5 - ((6 - メチルピリジン-3-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

N - (5 - (((2 S, 5 R) - 5 - ((2, 6 - ジメチルピリミジン-4-イル) メチル) - 2 - メチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

N - (5 - (((2 S, 5 R) - 5 - ((2 - メトキシピリジン-4-イル) メチル) - 2 - メチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

N - (5 - (((2 S, 5 R) - 5 - ((2, 6 - ジメチルピリミジン-4-イル) メチル) - 2, 4 - ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

N - (5 - (((2 S, 5 R) - 5 - ((2 - メトキシピリジン-4-イル) メチル) - 2, 4 - ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

N - (5 - ((3 - ((5 - フルオロピリミジン-2-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

N - (5 - ((3 - ((2 - メトキシピリジン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド;

N - (5 - (((2 S, 5 S) - 5 - (((2, 6 - ジメチルピリジン-4-イル) オキシ) メチル) - 2 - メチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) ア

10

20

30

40

50

セトアミド；

N-(5-((2S, 5S)-5-((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド；

N-(5-((2S, 5S)-2-((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-5-メチルモルホリノ)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド；

N-(5-((2S, 5S)-2-((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル)オキシ)メチル)-5-メチルモルホリノ)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド；

(S)-N-(5-((3-((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド塩酸塩；

(S)-N-(5-((3-((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド；

N-(5-((3-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド；

(R)-N-(5-((3-((2-メチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド；

(S)-N-(5-((3-((2-メチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド；及び

(S)-N-(5-((4-メチル-3-((2-メチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド；

またはその薬学的に許容される塩。

【0039】

本明細書中で使用する場合、用語「アルキル」とは、完全飽和の分岐または直鎖炭化水素部分を指す。特に明記しない限り、アルキルは、1～12個の炭素原子、好ましくは1～8個の炭素原子、より好ましくは1～6個の炭素原子、または最も好ましくは1～4個の炭素原子を含む。アルキルの代表例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル及びn-ヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0040】

本明細書中で使用する場合、用語「アルコキシ」とは、基-ORを指し、式中、Rは、アルキルまたはシクロアルキルであり、この用語は上で定義されているとおりである。アルコキシ基の非限定的な例として、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH(CH₂)₂、-O-シクロプロピル、-O-シクロブチル、-O-シクロペンチル及び-O-シクロヘキシルが挙げられる。

【0041】

本明細書中で使用する場合、用語「アリール」、「アリール基」、「アリール環」、「芳香族基」及び「芳香族環」は、同じ意味で用いられ、芳香族の5～12員単環式または二環式炭素環系を指す。単環式アリール系の例として、シクロペンタ-1, 3-ジエン-1-イル、フェニル、ナフチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0042】

基中の炭素原子の数は、本明細書中では接頭辞「C_{x-x}」によって指定され、x及びxは整数である。例えば、「C₁₋₄アルキル」は、1～4個の炭素原子を有するアルキル基である。

【0043】

本明細書中で使用する場合、用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、フルオロ、クロロ、ブromoまたはヨードであり得る。

【0044】

本明細書中で使用する場合、用語「ハロアルキル」とは、本明細書中で定義する1つ以上のハロ基によって置換された、本明細書中で定義するアルキルを指す。

【0045】

10

20

30

40

50

本明細書中で使用する場合、用語「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル基」、「複素環式」及び「複素環式環」は、同じ意味で用いられ、飽和、不飽和、非芳香族、単環式または二環式（例えば、縮合）環系を指す。3～12環員、特に3～6環員または5～7環員を有し、その少なくとも1つがヘテロ原子であり、最大4つ（例えば、1つ、2つ、3つまたは4つ）がヘテロ原子であってもよく、ヘテロ原子は、O、S及びNから独立して選択され、Cは酸化することができ（例えば、C(=O)）、Nは酸化（例えば、N(O)）または四級化（例えば、N⁺）することができ、Sは、任意選択で、スルホキシド及びスルホンに酸化することができる。非芳香族ヘテロシクリルの例として、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、イソキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、ジヒドロフラニル、イミダゾリニル、ジヒドロピラニル、ヒダントイニル、ピロリジノニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリジニル、及びチオピラニルなどが挙げられる。二環式非芳香族複素環系の例として、ベンゾ[1,3]ジオキサソリル、テトラヒドロインドリル、及び2-アザスピロ[3.3]ヘプタニルなどが挙げられる。

【0046】

本明細書中で使用する場合、用語「ヘテロアリール」、「ヘテロアリール基」、「ヘテロ芳香族」及び「ヘテロ芳香族環」は、同じ意味で用いられ、O、S、及びNから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する、芳香族5～12員単環式または二環式環系を指し、Nは、酸化（例えば、N(O)）または四級化することができ、Sは、任意選択で、スルホキシド及びスルホンに酸化することができる。「ヘテロアリール」には、フェニル基または非芳香族複素環、例えば、テトラヒドロフラン、ピラン、ピロリジン、ピペリジンなどに融合した複素芳香族基が含まれる。本明細書中で使用する場合、ヘテロアリール基Arは、空の原子価を有する任意の環において、本発明の化合物の残りに結合することができる。ヘテロアリールの例として、ピロリル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、1-オキソピリジル、チエニル、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、シクロペンタイミダゾリル、シクロペンタトリアゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、インダゾリル、インドリジニル、インドリル、イソキノリニル、オキサロピリジニル、プリニル、ピラゾロ[3,4]ピリミジニル、ピリドピラジニル、ピリドピリミジニル、ピロロ[2,3]ピリミジニル、ピロロピラゾリル、ピロロイミダゾリル、ピロロトリアゾリル、キナゾリニル、キノリニル、チアゾロピリジニル、ナフチリジニルなどが挙げられる。

【0047】

本明細書中で使用する場合、用語「シクロアルキル」とは、3～12個の炭素原子、3～6個の炭素原子または5～7個の炭素原子の完全飽和単環式または二環式（例えば、縮合）炭化水素基を指す。

【0048】

本明細書中で使用する場合、用語「ハロシクロアルキル」とは、本明細書中で定義する1つ以上のハロ基によって置換された、本明細書中で定義されるシクロアルキルを指す。

【0049】

置換されたアルキル、フェニル、ヘテロアリール、非芳香族ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル基とは、1つ以上の置換基を有するアルキル、フェニル、ヘテロアリール、非芳香族ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル基である。適切な置換基は、式(I)、(IIA)、(IIB)、(IIB')、(IIC)、(IIIA)、(IIIB)、(IIIB')、(IIIC-1)、(IIIC-2)、(IVA)、(IVA')、(IVB)、

10

20

30

40

50

(IVB')、(IVC-1)、(IVC-2)、(VA)、(VA')、(VA-1)、(VA'-1)、(VA-2)、(VA'-2)、(VA-3)、(VA'-3)、(VC-1)、(VC-2)の化合物(これ以降、まとめて、式(I)~(VC-2)のいずれか1つの化合物と称する)、またはその薬学的に許容される塩のO-GlcNAcase阻害活性を有意に低下させない置換基である。アルキル、フェニル、ヘテロアリール、非芳香族ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル基の適切な置換基の例として、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)_iR^x、-NR^xS(O)_iR^y、-S(O)_iNR^xR^y、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^y、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x、-C(=O)R^x、フェニル及び単環式ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。C₁-C₄アルキル基の置換基は、-CN、-NO₂、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)_iR^x、-NR^xS(O)_iR^y、-S(O)_iNR^xR^y、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^x、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x、及び-C(=O)R^y、C₃-C₆シクロアルキル(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で任意に置換される)、単環式ヘテロアリール(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択される1つ以上の基で任意に置換される)及びフェニル(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で任意に置換される)で任意に置換される。C₃-C₆シクロアルキル、フェニル及び単環式ヘテロアリール基の置換基は、任意選択で、かつ独立して、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ハロアルキル、ハロ、-CN、-NO₂、-OR^z、-NR^xR^y、-S(O)_iR^x、-NR^xS(O)_iR^y、-S(O)_iNR^xR^y、-C(=O)OR^x、-OC(=O)OR^x、-C(=S)OR^x、-O(C=S)R^y、-C(=O)NR^xR^y、-NR^xC(=O)R^y、-C(=S)NR^xR^y、-NR^xC(=S)R^y、-NR^x(C=O)OR^y、-O(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)OR^y、-O(C=S)NR^xR^y、-NR^x(C=O)NR^xR^y、-NR^x(C=S)NR^xR^y、-C(=S)R^x、及び-C(=O)R^xで置換される。これらの置換基において、各R^x及び各R^yは、独立して、-H、C₁-C₄アルキル、またはC₃-C₈シクロアルキルであり、R^xまたはR^yによって表されるC₁-C₄アルキルまたはC₃-C₈シクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、C₃-C₆シクロアルキル及びフェニル(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択される1つ以上の基で任意に置換される)から選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。これらの置換基において、R^zは、-H、C₁-C₄アルキル、またはC₃-C₈シクロアルキルであり、R^zで表されるC₁-C₄アルキルまたはC₃-C₈シクロアルキル基は、ハロ、ヒドロキシル、C₃-C₆シクロアルキル及びフェニル(-CH₃、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で任意に置換される)から選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。これらの置換基において、iは、0、1、または2である。

[0050]

本明細書に開示する化合物の薬学的に許容される塩も本発明に含まれる。本明細書で提供する化合物が、安定な非毒性の酸または塩基の塩を形成するのに十分な塩基性または酸性である場合、薬学的に許容される塩として化合物を調製し、投与することが適切であり得る。薬学的に許容される塩の例は、生理学的に許容される陰イオンを形成する酸と形成される有機酸付加塩、例えば、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、α-ケトグルタル

酸塩または α -グリセロリン酸塩である。塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩及び炭酸塩を含む無機塩も形成され得る。

【0051】

薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知の標準的な手順を使用して、例えば、アミンなどの十分に塩基性の化合物を適切な酸と反応させることによって取得し；生理学的に許容される陰イオンを提供してもよい。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム、またはリチウム）またはアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）の塩を作成することもできる。

【0052】

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

【0053】

開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の一部は、分子中に1つ以上の不斉中心を含む。本開示によれば、立体化学を指定しない任意の構造には、純粋なまたは実質的に純粋な形態のすべての様々な立体異性体（例えば、ジアステレオマー及びエナンチオマー）、及びそれらの混合物（例えば、ラセミ混合物、または鏡像異性的に濃縮された混合物）が包含されることを理解されたい。そのような光学活性形態を調製する方法（例えば、再結晶技術によるラセミ体の分割、光学活性出発物質からの合成、キラル合成またはキラル固定相を使用するクロマトグラフィー分離による）は当技術分野で周知である。開示される化合物は、互変異性形態及び混合物で存在し得、別個の個々の互変異性体が企図される。また、いくつかの化合物は多形性を示し得る。

【0054】

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

【0055】

開示される化合物の立体化学が構造によって命名または描写され、命名または描写される構造が複数の立体異性体を包含する場合（例えば、ジアステレオマーペアのように）、包含される立体異性体のうちの1つまたは包含される立体異性体の任意の混合物が含まれることを理解されたい。命名または描写される立体異性体の立体異性体純度は、少なくとも60%、70%、80%、90%、99%、または99.9重量%であることをさらに理解されたい。この場合の立体異性体純度は、名称または構造に包含される立体異性体の混合物中の総重量を、すべての立体異性体の混合物中の総重量で割ることによって決定される。

【0056】

本明細書中で使用する用語「ピーク1」とは、エナンチオマー及び／またはジアステレオマーの分離中の第1の溶出ピークを指し、続いて溶出される「ピーク2」、ならびに任意選択で「ピーク3」、及び「ピーク4」がその後に続く。

【0057】

一実施形態では、水素が占める任意の位置には、重水素の天然存在量を超過する重水素による濃縮も含まれることを意味する。例えば、1つ以上の水素原子は、重水素の天然存在量の少なくとも3340倍（0.015%（すなわち、少なくとも50.1%の重水素取り込み））、少なくとも3500倍（指定された各重水素原子での52.5%の重水素取り込み）、少なくとも4000倍（60%重水素取り込み）、少なくとも4500倍（67.5%重水素取り込み）、少なくとも5000倍（75%重水素）、少なくとも5500倍（82.5%重水素取り込み）、少なくとも6000倍（90%重水素取り込み）、少なくとも6333.3倍（95%重水素取り込み）、少なくとも6466.7倍（9

10

20

30

40

50

7%重水素取り込み)、少なくとも6600倍(99%重水素取り込み)、または少なくとも6633.3倍(99.5%重水素取り込み)の存在量で重水素に置き換えられる。一実施形態では、水素は、その天然存在量ですべての位置に存在する。本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩は、互変異性体の形態及び混合物で存在し得、別個の個々の互変異性体が企図される。

【0058】

本発明の一態様は、細胞内のグリコシダーゼ及び／またはグリコシダーゼシグナル伝達経路の阻害方法を含み、方法は、細胞を、有効量の式(I)～(VC-2)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む。グリコシダーゼは、好ましくはグリコシドヒドロラーゼ、より好ましくはファミリー84グリコシドヒドロラーゼ、さらにより好ましくはO-グリコプロテイン-2-アセトアミド-2-デオキシ-3-D-グルコピラノシダーゼ(O-GlcNAcaseまたはOGA)、最も好ましくは哺乳動物O-GlcNAcaseである。一実施形態では、細胞を、*in vitro*または*in vivo*で接触させる。一実施形態では、細胞を接触させることは、化合物を対象に投与することを含む。

10

【0059】

本発明の一態様は、それを必要とする対象におけるグリコシダーゼ及び／またはグリコシダーゼシグナル伝達経路の阻害方法を含み、方法は、治療有効量の式(I)～(VC-2)、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与し、それにより対象のグリコシダーゼを活性化することを含む。グリコシダーゼは、好ましくはグリコシドヒドロラーゼ、より好ましくはファミリー84グリコシドヒドロラーゼ、さらにより好ましくはO-グリコプロテイン-2-アセトアミド-2-デオキシ-3-D-グルコピラノシダーゼ(O-GlcNAcaseまたはOGA)、最も好ましくは哺乳動物O-GlcNAcaseである。

20

【0060】

本発明の一態様は、真核細胞(例えば、哺乳動物細胞)の生存の促進方法、またはその細胞の寿命の延長方法を含み、方法は、治療有効量の式(I)～(VC-2)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与し、それにより真核細胞の生存を促進するか、またはその細胞の寿命を延長することを含む。

【0061】

本発明の一態様は、対象におけるO-GlcNAcase活性によって引き起こされ、媒介され、及び／または伝播される疾患または病態の治療方法を含み、方法は、治療有効量の式(I)～(VC-2)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。好ましくは、疾患または病態は、神経障害、糖尿病、がんまたはストレスである。より好ましくは、疾患または病態は神経学的障害である。一実施形態では、神経障害は、急性虚血性脳卒中(AIS)、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALSc i)、嗜銀顆粒性認知症、Bluit病、皮質基底核変性症(CBP)、ボクサー認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、てんかん、家族性英国型認知症、家族性デニマーク型認知症、17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症(F T D P-17)、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、グアドループ型パーキンソニズム、ハラールホルデン・スパッツ病(脳内鉄蓄積を伴う神経変性症1型)、虚血性脳卒中、軽度認知障害(MCI)、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン・ピック病(C型)、淡蒼球・脳橋・黒質変性症、グアム型パーキンソニズム-認知症症候群、ピック病(P i D)、脳炎後パーキンソニズム(P E P)、プリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病(G J D)を含む)、バリエーション型クロイツフェルト・ヤコブ病(v C J D)、致死性家族性不眠症、クールー病、進行性超皮質性グリオーシス、進行性核上性麻痺(P S P)、スティール・リチャードソン・オルゼウス症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症、ハンチントン病、及びパーキンソン病から選択される1つ以上のタウオパシーである。別の実施形態では、神経障害は、急性虚血性脳卒中(

30

40

50

A I S)、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症(A L S)、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症(A L S c i)、嗜銀顆粒性認知症、てんかん、軽度認知症(M C I)、ハンチントン病、及びパーキンソン病から選択される1つ以上のタウオパシーである。さらに別の実施形態では、神経障害はアルツハイマー病である。

【0062】

本発明の一態様は、対象におけるタウの過剰リン酸化(例えば、脳におけるタウの過剰リン酸化)を特徴とする疾患または病態の治療方法を含み、方法は、治療有効量の式(I)~(V C-2)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。一実施形態では、疾患または病態は、急性虚血性脳卒中(A I S)、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症(A L S)、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症(A L S c i)、嗜銀顆粒性認知症、B l u i t病、皮質基底核変性症(C B P)、ボクサー認知症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、てんかん、家族性英国型認知症、家族性デンマーク型認知症、17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症(F T D P-17)、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、グアドループ型パーキンソニズム、ハラールホルデン・スパッツ病(脳内鉄蓄積を伴う神経変性症1型)、虚血性脳卒中、軽度認知障害(M C I)、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン・ピック病(C型)、淡蒼球・脳橋・黒質変性症、グアム型パーキンソニズム-認知症症候群、ピック病(P i D)、脳炎後パーキンソニズム(P E P)、プリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病(G J D)を含む)、バリエント型クロイツフェルト・ヤコブ病(v C J D)、致死性家族性不眠症、クーラー病、進行性超皮質性グリオーシス、進行性核上性麻痺(P S P)、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症、ハンチントン病、及びパーキンソン病から選択される。別の実施形態では、疾患または病態は、急性虚血性脳卒中(A I S)、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症(A L S)、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症(A L S c i)、嗜銀顆粒性認知症、てんかん、脳卒中、軽度認知症(M C I)、ハンチントン病、及びパーキンソン病から選択される。さらに別の実施形態では、疾患または病態はアルツハイマー病である。

【0063】

本明細書中で使用する場合、用語「対象」及び「患者」は、同じ意味で用いられ、治療を必要とする哺乳動物、例えば伴侶動物(例えば、イヌ、ネコなど)、家畜(例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギなど)及び実験動物(例えば、ラット、マウス、モルモットなど)を意味する。通常、対象は、治療を必要とするヒトである。

【0064】

本明細書中で使用する場合、用語「治療すること」または「治療」とは、所望の薬理学的及び／または生理学的効果を得ることを指す。効果は治療的であり、以下の結果のうちの1つ以上を、部分的または実質的に達成することを含む：疾患、障害または症候群の程度の軽減；障害に関連する臨床症状または指標の改善または向上；疾患、障害または症候群の進行の可能性の遅延、阻害、または低減。

【0065】

用語「有効量」とは、対象に投与する場合に、臨床効果、すなわち、対照と比較して、式(I)~(V C-2)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩によって治療可能な疾患または病態の進行を逆転、緩和、阻害、低下または遅延させ、あるいは、式(I)~(V C-2)のいずれか1つの化合物によって治療可能な疾患もしくは病態、または、例えば臨床症状によって決定される1つ以上症状の発症可能性を低下させる、式(I)~(V C-2)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩の量、例えば、0.1mg~1000mg/kg体重を意味する。表現「有効量」はまた、正常な生理学的機能を増加させるのに有効な量、例えば、1日あたり0.01mg/kg~1日あたり500mg/kgを包含する。

【0066】

本発明の別の実施形態は、少なくとも1つの本明細書に記載の化合物、またはその薬学

的に許容される塩、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。

【0067】

本明細書に記載の1つ以上の疾患または病態を治療するための医薬品の製造における、式(I)～(VC-2)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用もまた、含まれる。本明細書ではまた、本明細書に記載の1つ以上の疾患または病態を治療するための医薬品の製造における、式(I)～(VC-2)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を、任意選択で薬学的に許容される担体と共に含む医薬組成物が含まれる。本明細書に記載の1つ以上の疾患または病態を有する対象の治療に使用するための式(I)～(VC-2)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もまた、含まれる。さらに、式(I)～(VC-2)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を、任意選択で薬学的に許容される担体と共に含む、本明細書に記載の1つ以上の疾患または病態の治療に使用するための医薬組成物も含まれる。

10

【0068】

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

20

【0069】

他の賦形剤、例えば、香味剤；甘味料；ならびにメチル、エチル、プロピル、及びブチルパラベンなどの防腐剤もまた、含めることができる。適切な賦形剤のより完全なリストは、Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th Ed., a Pharmaceutical Press (2005))に記載されている。当業者であれば、様々なタイプの投与経路に適した製剤の調製方法を理解しているであろう。適切な製剤の選択及び調製のための従来の手順及び成分は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (2003, 20th edition) 及び1999年に公開されたThe United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF 19)に記載されている。

30

【0070】

式(I)～(VC-2)のいずれか1つの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または本開示の組成物は、例えば、経口、非経口、舌下、局所、直腸内、鼻噴、頬側、膺内、経皮、パッチ、ポンプ投与、または移植リザーバを介して投与してもよく、それに応じて医薬組成物を製剤化する。非経口投与には、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経上皮、鼻噴、肺内、髄腔内、直腸内及び局所投与様式が含まれる。非経口投与は、選択された期間にわたる持続注入によるものであり得る。

40

【0071】

本開示に含まれる他の投与形態は、WO 2013/075083、WO 2013/075084、WO 2013/078320、WO 2013/120104、WO 2014/124418、WO 2014/151142、及びWO 2015/023915に記載さ

50

れており、その内容は参照により本明細書に援用される。

【0072】

本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の有用な用量は、動物モデルにおけるそれらの *in vitro* 活性及び *in vivo* 活性を比較することによって決定することができる。マウス及び他の動物における有効用量をヒトに外挿する方法は当技術分野で公知であり；例えば、参照によりその全体が援用される米国特許第4,938,949号を参照されたい。

【実施例】

【0073】

一般的な方法

Teledyne ISCO Combiflash RFまたはELSD精製システムを備えたGrace Reveleris X2のいずれかを使用して、20~40 μ M（粒子サイズ）、250~400メッシュ、または400~632メッシュのシリカゲルを使用して、シリカゲルクロマトグラフィーを実施した。

【0074】

分析用HPLC

酸性HPLC：2.75 mL / 4 L TFA水溶液（溶媒A）及び2.5 mL / 4 L TFAアセトニトリル（溶媒B）で溶出するUltimate C18 3.0 $\times$ 50 mm、3 μ mカラムを備えたShimadzu 20A装置を使用して、以下の方法により実施した：

方法A：以下の溶出勾配を使用 1.2 mL / 分の流速で、0%~60%（溶媒B）で6分間、60%で2分間保持。波長：UV220 nm、215 nm及び254 nm。

方法B：以下の溶出勾配を使用 1.2 mL / 分の流速で、10%~80%（溶媒B）で6分間、60%で2分間保持。波長：UV220 nm、215 nm及び254 nm。

方法C：以下の溶出勾配を使用 1.2 mL / 分の流速で、30%~90%（溶媒B）で6分間、60%で2分間保持。波長：UV220 nm、215 nm及び254 nm。

塩基性HPLC：2 mL / 4 L NH₃H₂O水溶液（溶媒A）及びアセトニトリル（溶媒B）で溶出するXbridge Shield RP-18、5 μ m、2.1 $\times$ 50 mmカラムを備えたShimadzu 20A装置を使用して、以下の方法により実施した：

方法D：以下の溶出勾配を使用 1.2 mL / 分の流速で、0%~60%（溶媒B）で4.0分間、60%で2分間保持。

方法E：以下の溶出勾配を使用 1.2 mL / 分の流速で、10%~80%（溶媒B）で4.0分間、60%で2分間保持。

方法F：以下の溶出勾配を使用 1.2 mL / 分の流速で、30%~90%（溶媒B）で4.0分間、60%で2分間保持。

【0075】

分析用LCMS

酸性LCMS：1.5 mL / 4 L TFA水溶液（溶媒A）及び0.75 mL / 4 L TFAアセトニトリル溶液（溶媒B）で溶出するC18カラム（2.1 mm $\times$ 30 mm、3.0 mmまたは2.1 mm $\times$ 50 mm、C18、1.7 μ m）を備えたShimadzu 2010シリーズ、Shimadzu 020シリーズ、またはWaters Acquity UPLC BEH.（MSイオン化：ESI）装置で、以下の方法を使用して実施した：

1.5分間の方法：

一般的な方法：以下の溶出勾配を使用 1.5 mL / 分の流速で、5%~95%（溶媒B）で0.7分間、95%で0.4分間保持。波長：UV220 nm及び254 nm。

【0076】

2分間の方法：

方法A：以下の溶出勾配を使用 1.2 mL / 分の流速で、0%~60%（溶媒B）で0.9分間、60%で0.6分間保持。波長：UV220 nm及び254 nm。

方法B：以下の溶出勾配を使用 1.2 mL/分の流速で、10%～80%（溶媒B）で0.9分間、60%で0.6分間保持。波長：UV220 nm及び254 nm。

方法C：以下の溶出勾配を使用 1.2 mL/分の流速で、30%～90%（溶媒B）で0.9分間、60%で0.6分間保持。波長：UV220 nm及び254 nm。

【0077】

3.5分間の方法：

初期条件、溶媒A－95%：溶媒B－5%；0.0～0.1分は、初期値を保持；0.1～3.25分は、溶媒A－5%：溶媒B－95%へ直線傾斜；3.25～3.5分は、溶媒A－5%：溶媒B－95%を保持；ダイオードアレイ/MS検出。

【0078】

4分間の方法：

方法A：以下の溶出勾配を使用 0.8 mL/分の流速で、0%～60%（溶媒B）で3分間、60%で0.5分間保持。波長：UV220 nm及び254 nm。

方法B：以下の溶出勾配を使用 0.8 mL/分の流速で、10%～80%（溶媒B）で3分間、60%で0.5分間保持。波長：UV220 nm及び254 nm。

方法C：以下の溶出勾配を使用 0.8 mL/分の流速で、30%～90%（溶媒B）で3分間、60%で0.5分間保持。波長：UV220 nm及び254 nm。

【0079】

7分間の方法：

方法A：以下の溶出勾配を使用 0.8 mL/分の流速で、0%～60%（溶媒B）で6分間、60%で0.5分間保持。波長：UV220 nm及び254 nm。

方法B：以下の溶出勾配を使用 0.8 mL/分の流速で、10%～80%（溶媒B）で6分間、60%で0.5分間保持。波長：UV220 nm及び254 nm。

方法C：以下の溶出勾配を使用 0.8 mL/分の流速で、30%～90%（溶媒B）で6分間、60%で0.5分間保持。波長：UV220 nm及び254 nm。

【0080】

塩基性LCMS：2 mL/4 L NH₃・H₂O水溶液（溶媒A）及びアセトニトリル（溶媒B）で溶出するX Bridge Shield RP18、5 µmカラム（2.1 mm×30 mm、内径3.0 mm）または2.1 mm×50 mm、C18、1.7 µmカラムを備えたShimadzu 2020シリーズまたはWaters Acquity UPLC BEH（MSイオン化：ESI）装置で、以下の方法を使用して実施。

3分間の方法：

方法A：以下の溶出勾配を使用 1 mL/分の流速で、0%～60%（溶媒B）で2分間、60%で0.48分間保持。波長：UV220 nm及び254 nm。

方法B：以下の溶出勾配を使用 1 mL/分の流速で、10%～80%（溶媒B）で2分間、60%で0.48分間保持。波長：UV220 nm及び254 nm。

方法C：以下の溶出勾配を使用 1 mL/分の流速で、30%～90%（溶媒B）で2分間、60%で0.48分間保持。波長：UV220 nm及び254 nm。

【0081】

3.5分間の方法：

初期条件、溶媒A－95%：溶媒B－5%；0.0～0.1分は、初期値を保持；0.1～3.25分は、溶媒A－5%：溶媒B－95%へ直線傾斜；3.25～3.5分は、溶媒A－5%：溶媒B－95%を保持；ダイオードアレイ/MS検出。

【0082】

7分間の方法：

方法A：以下の溶出勾配を使用 0.8 mL/分の流速で、0%～60%（溶媒B）で6分間、60%で0.5分間保持。波長：UV220 nm及び254 nm。

方法B：以下の溶出勾配を使用 0.8 mL/分の流速で、10%～80%（溶媒B）で6分間、60%で0.5分間保持。波長：UV220 nm及び254 nm。

方法C：以下の溶出勾配を使用 0.8 mL/分の流速で、30%～90%（溶媒B）

10

20

30

40

50

で6分間、60%で0.5分間保持。波長：UV 220 nm及び254 nm。

【0083】

SFC分析分離

装置：Waters UPC2 analytical SFC (SFC-H)。カラム：ChiralCel OJ、150×4.6 mm I.D.、3 μm。移動相：CO₂にはA、エタノール (0.05% DEA) にはB。濃度勾配：B 40%。流速：2.5 mL/分。背圧：100バール。カラム温度：35℃。波長：220 nm

【0084】

分取HPLC精製

一般的方法：分取HPLCは、220/254 nm UV検出 Gilson 281自動収集を備えたGilson UV/VIS-156で実施した。

酸性条件：使用する2つの酸等級系：塩酸及びギ酸。

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

方法B：ギ酸：Phenomenex Synergi C18 150×30 mm×4 μm、勾配は、水及び対応する酸 (0.225% ギ酸) を含む0~100%のアセトニトリルを使用し、勾配の形状は、個々の分離について最適化した。

中性条件：Xtimate C18 150×25 mm×5 μm、勾配は、0~100% (水 (10 mM NH₄HCO₃) - ACN) を使用し、勾配の形状は、個々の分離について最適化した。

塩基性条件：Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 10 μm、勾配は、0~100%の水 (0.04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃) - アセトニトリルを使用し、勾配の形状は、個々の分離について最適化した。

【0085】

分取HPLC-MS精製

使用するカラム：

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

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

濃度勾配特性：12分間の実行：初期条件：A-95%：B-5%；0.0~0.5分は、初期値を保持；0.5~7.5分は、A-5%から可変B-% (通常の範囲はB-40%~B-75%) への直線傾斜；7.5~8.0分は、B-%~B-95%への直線傾斜；8.0~10.0分は、A-5%：B-95%で保持；DAD/MS検出の終了；10.0~10.5分は、初期条件まで直線傾斜で下落させ、初期条件で1.5分間保持。

移動相：酸：A：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液 (v/v)；移動相B：0.1%トリフルオロ酢酸のアセトニトリル溶液 (v/v)。塩基：A：0.1%アンモニア水溶液 (v/v)；移動相B：0.1%アンモニアのアセトニトリル溶液 (v/v)

【0086】

分取SFC精製

装置：MGII分取SFC (SFC-1)。カラム：ChiralCel OJ、250×30 mm I.D.、5 μm。移動相：CO₂にはA、エタノール (0.1% NH₃H₂O) にはB。濃度勾配：B 50%。流速：40 mL/分。背圧：100バール。カラム温度：38℃。波長：220 nm。サイクル時間：約8分。

【0087】

¹H-NMR

NMRスペクトルは、Bruker Avance III HD 500 MHz、Bruker Avance III 500 MHz、Bruker Avance III 400 MHz、Varian-400 VNMRs、またはVarian-400 MRで記録した。化学シフトは、百万分率 (ppm) 単位で表す。結合定数 (J) の単位はヘルツ

10

20

30

40

50

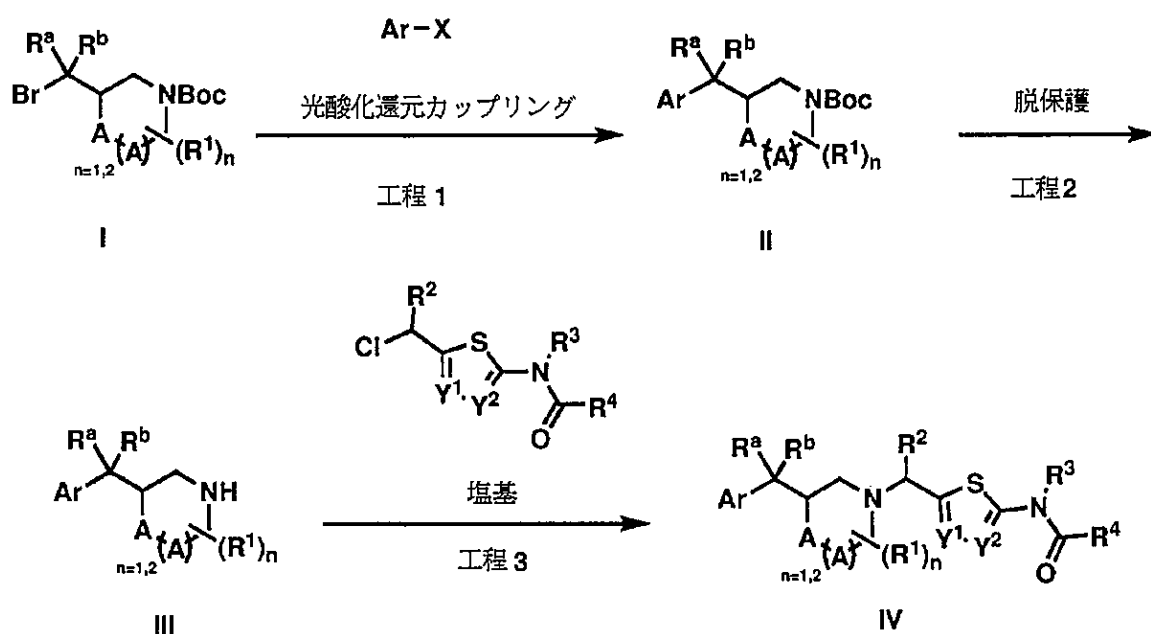
(H z)である。分割パターンは見かけの多重度を表し、s (シングル)、d (ダブル)、t (トリプレット)、dd (ダブル ダブレット)、dt (ダブル トリプレット)、dq (ダブル カルテット)、m (マルチプレット)、br (ブロード)として指定される。
【0088】

以下の一般的な反応スキーム1、2、3、及び4は、本化合物を調製するための有用な詳細を提供する。必要な中間体は、いくつかの場合では市販されているか、文献の手順に従って調製することができる。例示的な反応スキームは、列挙される化合物によって、または例示の目的で用いる特定の置換基によって制限されず、反応スキームに示される置換基のラベル (すなわち R 基) は、特許請求の範囲において使用される置換基と必ずしも相関せず、多くの場合、明確化のために、上記の式 (I) の定義の下で複数の置換基が許容される化合物に、単一の置換基を結合させて示す。

【0089】

スキーム 1

【化14】

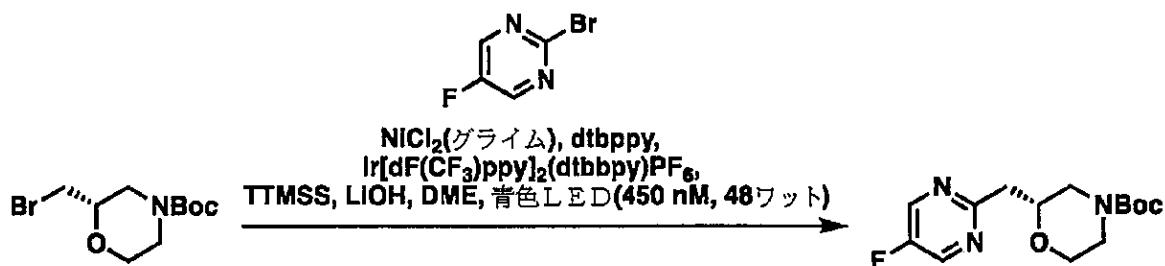


A = O, CH₂, CHR¹
独立して置換

【0090】

中間体 1

【化15】



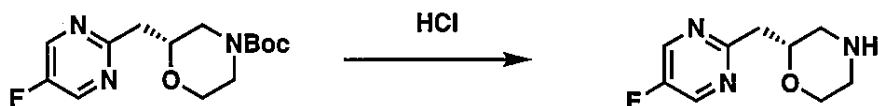
tert-ブチル (R) - 2 - ((5-フルオロピリミジン-2-イル) メチル) モルホリン-4-カルボキシレート: DME (8.9 mL) 中の NiCl₂ (グライム) (0.039 g、0.178 mmol)、4-tert-ブチル-2-(4-tert-ブチル-2-ピリジル) ピリジン (0.048 g、0.178 mmol)、及び Ir {dF (CF₃) ppy} ₂ (dtbpy) PF₆ (0.020 g、0.018 mmol) の溶液に、

N₂を15分間注入した。ニッケル溶液を、tert-ブチル (S)-2-(ブロモメチル) モルホリン-4-カルボキシレート (0.499 g、1.78 mmol)、2-ブロモ-5-フルオロピリミジン (0.315 g、1.78 mmol)、トリス(トリメチルシリル) シラン (0.575 g、2.31 mmol、0.71 mL)、及び水酸化リチウム (0.170 g、7.12 mmol) の混合物に加えた。混合物にN₂を注入 (15分間) した後、反応物に青色LED (48ワット、450 hν) を一晩照射した。セライトを反応物に加え、混合物をEtOAcで希釈し、濾過した。有機層をNH₄Cl (水溶液) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc : ヘプタン) で精製して、表題化合物 (0.10 g、収率19%) を得た。LCMS (ESI) : [M+H (-t-Bu)] 242.

【0091】

中間体2

【化16】



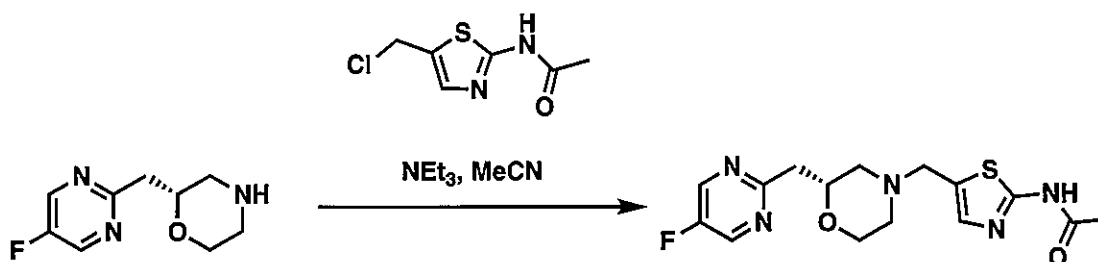
【0092】

(R)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル) メチル) モルホリン塩酸塩 : HCl のジオキサン溶液 (4.0 M、0.840 mL、3.36 mmol) を、tert-ブチル (R)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル) メチル) モルホリン-4-カルボキシレート (0.100 g、0.336 mmol) のCH₂Cl₂ 溶液 (1.68 mL) に加えた。2時間後、混合物を真空中で濃縮して、表題化合物 (0.078 g、収率99%) を得た。LCMS (ESI) : [M+H] 198.

【0093】

実施例1-1

【化17】



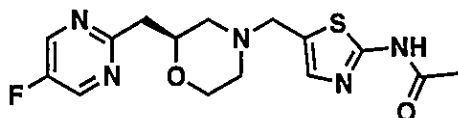
(R)-N-(5-((2-((5-フルオロピリミジン-2-イル) メチル) モルホリン) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド : (R)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル) メチル) モルホリン塩酸塩 (0.039 g、0.198 mmol) 及び N-[5-(クロロメチル) チアゾール-2-イル] アセトアミド (0.040 g、0.208 mmol) のアセトニトリル懸濁液 (1.0 mL) に、トリエチルアミン (0.082 mL、0.593 mmol) を加え、混合物を一晩、55℃に加温した。反応物を室温に冷却し、混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl (水溶液) で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (10~70% EtOAc : エタノール (3:1 v/v) / ヘプタン) で精製して、表題化合物 (0.030 g 収率43%) を得た。LCMS : [M+H] 352. ¹H NMR : (500 MHz, CDCl₃) 12.09 (br s, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 3.67-3.71 (m, 2H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.16 (dd, J=7.94, 14.04 Hz, 1H), 3.04 (dd, J=4.27, 14.04 Hz, 1H), 2.90 (br d, J=10

. 99 Hz, 1H), 2.71 (br d, $J=10.99$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (dt, $J=2.75, 11.14$ Hz, 1H), 2.10 (br t, $J=10.38$ Hz, 1H).

【0094】

実施例 1-2

【化 18】



10

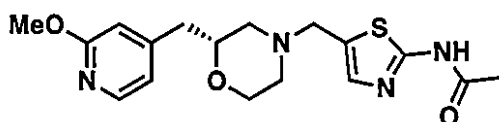
(S)-N-(5-((2-((5-fluoropyrimidin-2-yl)methyl)morpholin-2-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: tert-butyl (R)-2-(bromomethyl)morpholin-4-carboxylate, 2-bromo-5-fluoropyrimidin, and N-[5-(chloromethyl)thiazol-2-yl]acetamide from Scheme 1 and the same method as the method for the title compound were used to synthesize the title compound. LCMS (ESI): [M+H] 352. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.87 (br s, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.08-4.20 (m, 1H), 3.81-3.88 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.62 (dt, $J=2.44, 11.29$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J=7.94, 14.04$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J=4.88, 14.04$ Hz, 1H), 2.89 (br d, $J=10.99$ Hz, 1H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (dt, $J=3.36, 11.14$ Hz, 1H), 2.08 (t, $J=10.38$ Hz, 1H).

20

【0095】

実施例 1-3

【化 19】



30

(R)-N-(5-((2-((2-methoxypyrimidin-4-yl)methyl)morpholin-2-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: tert-butyl (S)-2-(bromomethyl)morpholin-4-carboxylate, 4-bromo-2-methoxypyrimidin, and N-[5-(chloromethyl)thiazol-2-yl]acetamide from Scheme 1 and the same method as the method for the title compound were used to synthesize the title compound. LCMS (ESI): [M+H] 363. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.87 (s, 1H), 8.06 (d, $J=5.27$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.75 (dd, $J=1.51, 5.27$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 3.54-3.71 (m, 3H), 2.73-2.82 (m, 2H), 2.70 (br d, $J=11.04$ Hz, 1H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (dt, $J=3.26, 11.17$ Hz, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H).

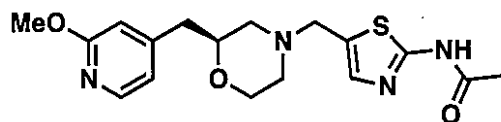
40

【0096】

実施例 1-4

50

【化20】

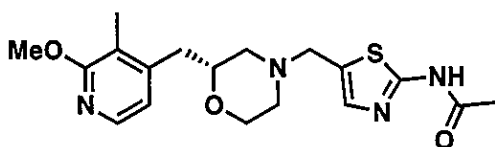


(S)-N-(5-((2-((2-methylpyridin-4-yl)methyl)morpholin-2-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: tert-butyl (R)-2-(bromomethyl)morpholin-4-carboxylate, 4-bromo-2-methylpyridine, and N-[5-(chloromethyl)]thiazol-2-yl]acetamide from Scheme 1 and the same method to synthesize the title compound. LCMS (ESI): [M+H] 363. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.59 (br s, 1H), 8.06 (d, J=5.49 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.75 (dd, J=1.22, 4.88 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82-3.87 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 3H), 2.73-2.81 (m, 2H), 2.70 (br d, J=10.99 Hz, 1H), 2.62 (dd, J=5.49, 14.04 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (dt, J=3.36, 11.14 Hz, 1H), 1.97 (t, J=10.38 Hz, 1H).

【0097】

実施例1-5

【化21】

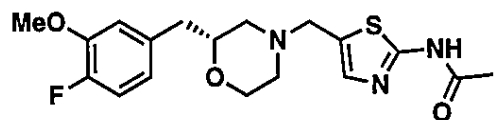


(R)-N-(5-((2-((2-methyl-3-methylpyridin-4-yl)methyl)morpholin-2-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: tert-butyl (S)-2-(bromomethyl)morpholin-4-carboxylate, 4-bromo-2-methyl-3-methylpyridine, and N-[5-(chloromethyl)]thiazol-2-yl]acetamide from Scheme 1 and the same method to synthesize the title compound. LCMS (ESI): [M+H] 377. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.19 (br s, 1H), 7.90 (d, J=5.49 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.70 (d, J=4.88 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.81-3.88 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.56-3.71 (m, 3H), 2.83 (dd, J=7.33, 14.04 Hz, 1H), 2.75 (br d, J=10.99 Hz, 1H), 2.61-2.71 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.02 (t, J=10.38 Hz, 1H).

【0098】

実施例1-6

【化22】



(R)-N-(5-((2-((4-fluoro-3-methylphenyl)methyl)morpholin-2-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: tert-butyl (S)-2-(bromomethyl)morpholin-4-carboxylate, 4-bromo-1-fluoro-2-methylbenzene

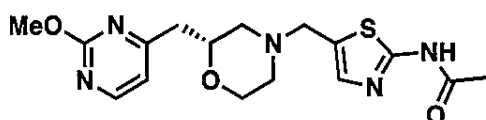
ゼン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 380. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.88 (br s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.97 (dd, J=7.94, 10.99 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=1.83, 7.94 Hz, 1H), 6.68-6.73 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 3H), 2.74-2.83 (m, 2H), 2.66-2.73 (m, 1H), 2.63 (dd, J=5.49, 14.04 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (dt, J=3.05, 11.29 Hz, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H).

10

【0099】

実施例1-7

【化23】



(R)-N-(5-((2-((2-methoxypyrimidin-4-yl)methyl)morpholino)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: tert-butyl (S)-2-(bromomethyl)morpholin-4-carboxylate, 4-chloro-2-methoxypyrimidine, and N-[5-(chloromethyl)thiazol-2-yl]acetamide from Scheme 1 and the same method to synthesize the title compound. LCMS (ESI): [M+H] 364. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.22 (br s, 1H), 8.39 (d, J=4.88 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.86 (d, J=4.88 Hz, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H), 2.82-2.93 (m, 2H), 2.74-2.80 (m, 1H), 2.71 (br d, J=10.99 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (dt, J=3.36, 11.14 Hz, 1H), 1.96-2.09 (m, 1H).

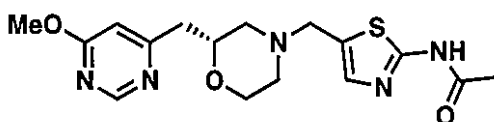
20

30

【0100】

実施例1-8

【化24】



(R)-N-(5-((2-((6-methoxypyrimidin-4-yl)methyl)morpholino)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: tert-butyl (S)-2-(bromomethyl)morpholin-4-carboxylate, 4-chloro-6-methoxypyrimidine, and N-[5-(chloromethyl)thiazol-2-yl]acetamide from Scheme 1 and the same method to synthesize the title compound. LCMS (ESI): [M+H] 364. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.59 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.93-4.01 (m, 4H), 3.79-3.89 (m, 1H), 3.67 (d, J=2.44 Hz, 2H), 3.63 (dt, J=2.44, 11.29 Hz, 1H), 2.80-2.92 (m, 2H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.70 (br d, J=11.60 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (dt, J=

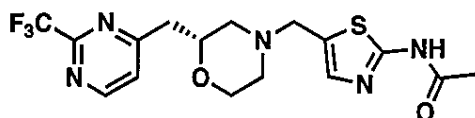
40

50

3.36, 11.14 Hz, 1H), 2.04 (t, J=10.38 Hz, 1H).
【0101】

実施例 1-9

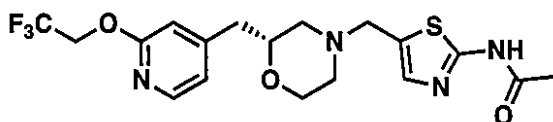
【化25】



(R)-N-(5-((2-((2-(tert-butylthio)thiazol-4-yl)methyl)morpholin-4-yl)methyl)pyrimidin-4-yl)methyl acetate: tert-butyl (S)-2-((2-((2-(tert-butylthio)thiazol-4-yl)methyl)morpholin-4-yl)methyl)pyrimidin-4-yl)methyl acetate, 4-chloro-2-(tert-butylthio)thiazol-4-yl)methyl acetate, and N-[5-(tert-butylthio)thiazol-4-yl)methyl acetate from scheme 1 and the same method to synthesize the target compound. LCMS (ESI): [M+H] 402. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.66 (br s, 1H), 8.75 (d, J=4.88 Hz, 1H), 7.44 (d, J=4.88 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.94-4.03 (m, 1H), 3.80 (dd, J=1.53, 9.46 Hz, 1H), 3.64-3.73 (m, 2H), 3.60 (dt, J=2.44, 11.29 Hz, 1H), 2.91-3.03 (m, 2H), 2.88 (br d, J=10.99 Hz, 1H), 2.71 (br d, J=11.60 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22 (dt, J=3.36, 11.14 Hz, 1H), 1.97-2.08 (m, 1H).
【0102】

実施例 1-10

【化26】



(R)-N-(5-((2-((2-(2,2,2-trifluoroethoxy)thiazol-4-yl)methyl)morpholin-4-yl)methyl)pyrimidin-4-yl)methyl acetate: tert-butyl (S)-2-((2-((2-(2,2,2-trifluoroethoxy)thiazol-4-yl)methyl)morpholin-4-yl)methyl)pyrimidin-4-yl)methyl acetate, 4-bromo-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)thiazol-4-yl)methyl acetate, and N-[5-(tert-butylthio)thiazol-4-yl)methyl acetate from scheme 1 and the same method to synthesize the target compound. LCMS (ESI): [M+H] 431. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.55 (br s, 1H), 8.03 (d, J=4.88 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.84 (dd, J=1.22, 5.49 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.74 (q, J=8.95 Hz, 2H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 3.59-3.71 (m, 3H), 2.74-2.83 (m, 2H), 2.71 (br d, J=10.99 Hz, 1H), 2.62-2.68 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (dt, J=3.05, 11.29 Hz, 1H), 1.98 (t, J=10.38 Hz, 1H).
【0103】

実施例 1-11

10

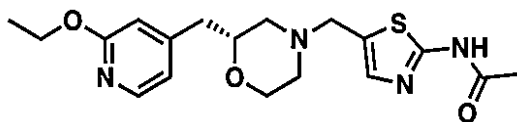
20

30

40

50

【化27】



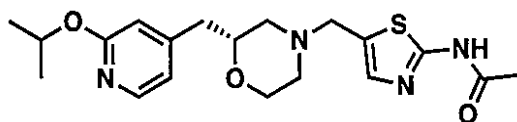
【0104】

(R)-N-(5-((2-((2-エトキシピリジン-4-イル)メチル)モルホリノ)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: *tert*-ブチル(S)-2-(ブROMOMETHYL)モルホリン-4-カルボキシレート、4-ブROMO-2-エトキシピリジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS(ESI): [M+H] 377. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.47 (br s, 1H), 8.04 (d, J=4.88 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.73 (dd, J=1.22, 5.49 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.34 (q, J=7.33 Hz, 2H), 3.83-3.92 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.58-3.70 (m, 3H), 2.73-2.83 (m, 2H), 2.70 (br d, J=10.99 Hz, 1H), 2.61 (dd, J=5.49, 14.04 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (dt, J=3.05, 11.29 Hz, 1H), 1.97 (t, J=10.38 Hz, 1H), 1.39 (t, J=7.02 Hz, 3H).

【0105】

実施例1-12

【化28】

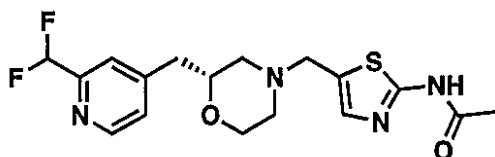


(R)-N-(5-((2-((2-イソプロポキシピリジン-4-イル)メチル)モルホリノ)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: *tert*-ブチル(S)-2-(ブROMOMETHYL)モルホリン-4-カルボキシレート、4-ブROMO-2-イソプロポキシピリジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS(ESI): [M+H] 391. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.50 (br s, 1H), 8.03 (d, J=5.49 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.70 (dd, J=1.22, 5.49 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.27 (spt, J=6.10 Hz, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.59-3.71 (m, 3H), 2.67-2.82 (m, 3H), 2.60 (dd, J=5.49, 14.04 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (dt, J=3.66, 11.29 Hz, 1H), 1.97 (t, J=10.68 Hz, 1H), 1.34 (d, J=6.10 Hz, 6H).

【0106】

実施例1-13

【化29】



10

20

30

40

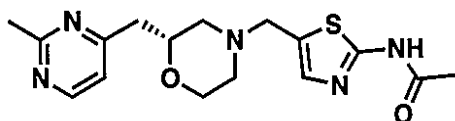
50

(R)-N-(5-((2-((2-(ジフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メチル)モルホリノ)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：tert-ブチル(S)-2-(ブロモメチル)モルホリン-4-カルボキシレート、4-ブromo-2-(ジフルオロメチル)ピリジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 383. ¹H NMR：(500 MHz, CDCl₃) δ 11.62 (br s, 1H), 8.55 (d, J=4.88 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.63 (t, J=54.33 Hz, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.77-3.83 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.62 (dt, J=2.44, 11.29 Hz, 1H), 2.82-2.89 (m, 1H), 2.69-2.81 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.22 (dt, J=3.05, 11.29 Hz, 1H), 1.96-2.02 (m, 1H).

【0107】

実施例1-14

【化30】

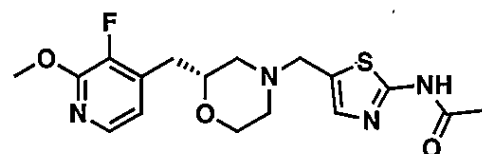


(R)-N-(5-((2-((2-(2-methylpyrimidin-4-yl)methyl)morpholino)methyl)thiazol-2-yl)acetamide)methyl morpholine-4-carboxylate：tert-ブチル(S)-2-(ブロモメチル)モルホリン-4-カルボキシレート、4-クロロ-2-メチルピリミジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 348.

【0108】

実施例1-15

【化31】



(R)-N-(5-((2-((2-(3-fluoro-2-methoxypyrimidin-4-yl)methyl)morpholino)methyl)thiazol-2-yl)acetamide)methyl morpholine-4-carboxylate：tert-ブチル(S)-2-(ブロモメチル)モルホリン-4-カルボキシレート、4-ブromo-3-フルオロ-2-メトキシピリジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 381. ¹H NMR：(500 MHz, CDCl₃) δ 11.83 (br s, 1H), 7.82 (d, J=4.88 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.79 (t, J=4.58 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.75-3.89 (m, 2H), 3.58-3.72 (m, 3H), 2.73-2.88 (m, 3H), 2.69 (dd, J=1.53, 11.29 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.20 (dt, J=3.36, 11.14 Hz, 1H), 2.01 (t, J=10.38 Hz, 1H).

【0109】

実施例1-16

10

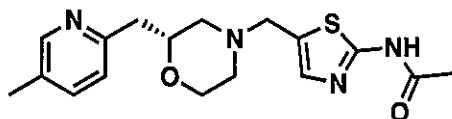
20

30

40

50

【化32】

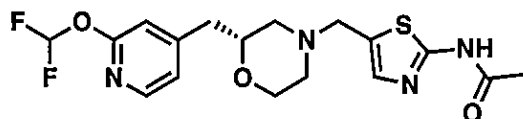


(R)-N-(5-((2-((5-メチルピリジン-2-イル)メチル)モルホリノ)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: tert-ブチル(S)-2-(ブロモメチル)モルホリン-4-カルボキシレート、2-ブromo-5-メチルピリジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 347. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.45 (br s, 1H), 8.33 (d, J=1.83 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=2.44, 7.94 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (d, J=7.94 Hz, 1H), 3.84 (br d, J=11.60 Hz, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.65 (d, J=3.05 Hz, 2H), 3.57-3.63 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 2H), 2.69 (br d, J=11.60 Hz, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (dt, J=3.05, 11.29 Hz, 1H), 1.97 (t, J=10.38 Hz, 1H).

【0110】

実施例1-17

【化33】

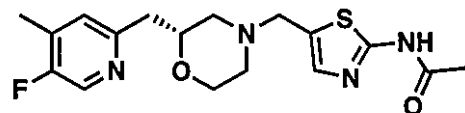


(R)-N-(5-((2-((2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-4-イル)メチル)モルホリノ)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: tert-ブチル(S)-2-(ブロモメチル)モルホリン-4-カルボキシレート、4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 399. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.21 (br s, 1H), 8.08 (d, J=5.49 Hz, 1H), 7.45 (t, J=72.60 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.96 (dd, J=1.53, 5.19 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.62 (dt, J=2.44, 11.29 Hz, 1H), 2.66-2.85 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (dt, J=3.66, 11.29 Hz, 1H), 1.98 (dd, J=9.77, 10.99 Hz, 1H).

【0111】

実施例1-18

【化34】



(R)-N-(5-((2-((5-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)メチル

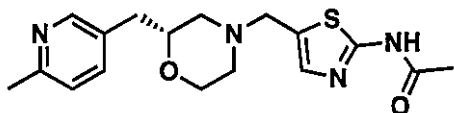
）モルホリノ）メチル）チアゾール－２－イル）アセトアミド：tert-ブチル（S）－２－（ブロモメチル）モルホリン－４－カルボキシレート、２－クロロ－５－フルオロ－４－メチルピリジン、及びN－〔５－（クロロメチル）チアゾール－２－イル〕アセトアミドから、スキーム１と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS（ESI）：

〔M+H〕 365.

〔0112〕

実施例１－１９

〔化３５〕



10

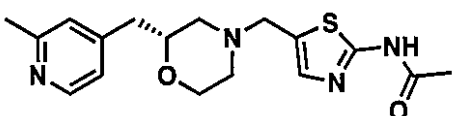
（R）－N－（５－（（２－（（６－メチルピリジン－３－イル）メチル）モルホリノ）メチル）チアゾール－２－イル）アセトアミド：tert-ブチル（S）－２－（ブロモメチル）モルホリン－４－カルボキシレート、５－ブromo－２－メチルピリジン、及びN－〔５－（クロロメチル）チアゾール－２－イル〕アセトアミドから、スキーム１と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS（ESI）：〔M+H〕 347. ¹H NMR：（500 MHz, CDCl₃） 12.03 (br s, 1H), 8.33 (d, J=1.83 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=2.44, 7.94 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.94 Hz, 1H), 3.80–3.88 (m, 1H), 3.67–3.75 (m, 1H), 3.64 (d, J=2.44 Hz, 2H), 3.57–3.63 (m, 1H), 2.72–2.83 (m, 2H), 2.69 (dd, J=1.22, 10.99 Hz, 1H), 2.62–2.67 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (dt, J=3.05, 11.29 Hz, 1H), 1.91–2.01 (m, 1H).

20

〔0113〕

実施例１－２０

〔化３６〕



30

（R）－N－（５－（（２－（（２－メチルピリジン－４－イル）メチル）モルホリノ）メチル）チアゾール－２－イル）アセトアミド：tert-ブチル（S）－２－（ブロモメチル）モルホリン－４－カルボキシレート、４－ブromo－２－メチルピリジン、及びN－〔５－（クロロメチル）チアゾール－２－イル〕アセトアミドから、スキーム１と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS（ESI）：〔M+H〕 347. ¹H NMR：（500 MHz, CDCl₃） δ 11.60 (br s, 1H), 8.39 (d, J=4.88 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, J=4.88 Hz, 1H), 3.83–3.90 (m, 1H), 3.75–3.81 (m, 1H), 3.59–3.69 (m, 3H), 2.67–2.83 (m, 3H), 2.63 (dd, J=4.88, 14.04 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (dt, J=3.36, 11.14 Hz, 1H), 1.97 (t, J=10.38 Hz, 1H).

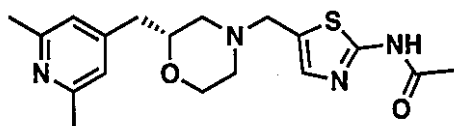
40

〔0114〕

実施例１－２１

50

【化 3 7】

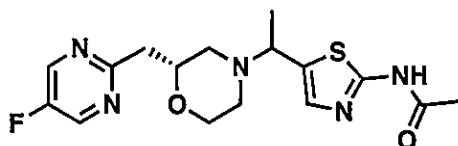


(R) - N - (5 - ((2 - ((2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : tert - ブチル (S) - 2 - (ブロモメチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート、4 - ブロモ - 2 , 6 - ジメチルピリジン、及び N - [5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル] アセトアミドから、スキーム 1 と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI) : [M+H] 361 . ¹H NMR : (500 MHz , CDCl₃) δ 11.39 (br s , 1H) , 7.20 (s , 1H) , 6.82 (s , 2H) , 3.82 - 3.91 (m , 1H) , 3.75 - 3.80 (m , 1H) , 3.59 - 3.69 (m , 3H) , 2.67 - 2.79 (m , 3H) , 2.58 (dd , J = 5.49 , 14.04 Hz , 1H) , 2.49 (s , 6H) , 2.31 (s , 3H) , 2.21 (dt , J = 3.36 , 11.14 Hz , 1H) , 1.97 (dd , J = 9.77 , 10.99 Hz , 1H) .

【0115】

実施例 1 - 2 2

【化 3 8】

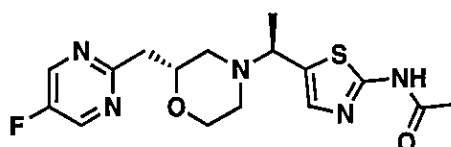
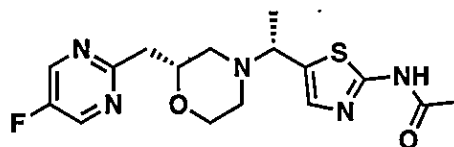


N - (5 - (- 1 - ((R) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) モルホリノ) エチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : tert - ブチル (S) - 2 - (ブロモメチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート、2 - ブロモ - 5 - フルオロピリミジン、及び N - (5 - (1 - クロロエチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから、スキーム 1 と同様の方法で表題化合物を調製した。

【0116】

実施例 1 - 2 3

【化 3 9】



実施例 1 - 2 2 から得られたジアステレオマーの混合物、すなわち N - (5 - ((R) - 1 - ((R) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) モルホリノ) エチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドと N - (5 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) メチル) モルホリノ) エチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドを、以下の条件を使用して分離した：カラム：CHIRALPAK AD - H 30 × 250 mm、5 μm。方法：CO₂ 中の 0.1 % ジエチルアミンを含む 30 % イソプロパノール (流速：100 mL / 分)、ABPR 120 バール、MBPR 60 psi :

ピーク 1 : LCMS (ESI) : [M+H] 366 . LCMS (ESI) : [M+H] 366 .

ピーク 2 : LCMS (ESI) : [M+H] 366 .

【0117】

10

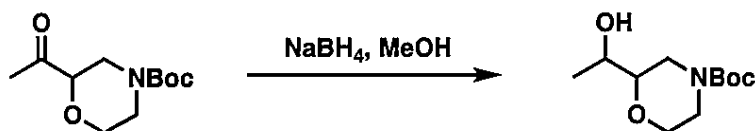
20

30

40

50

中間体 3
【化 4 0】

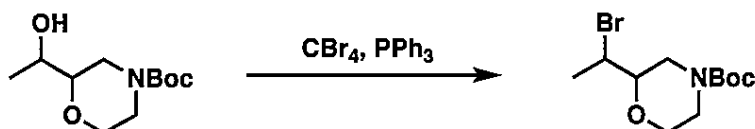


【0118】

tert-ブチル 2-(1-ヒドロキシエチル) モルホリン-4-カルボキシレート：tert-ブチル 2-アセチルモルホリン-4-カルボキシレート (1.01 g、4.40 mmol) のエタノール (22.00 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.250 mg、6.60 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水で希釈した。混合物を 5% 硫酸水素ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、表題化合物 (1.00 g、収率 98%) を得た。

【0119】

中間体 4
【化 4 1】

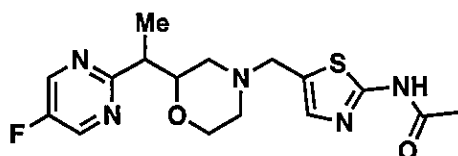


【0120】

tert-ブチル 2-(1-ブロモエチル) モルホリン-4-カルボキシレート：tert-ブチル 2-(1-ヒドロキシエチル) モルホリン-4-カルボキシレート (1.00 g、4.40 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.54 g、9.68 mmol)、及びピリジン (1.74 g、22.0 mmol) のアセトニトリル (22.0 mL) 攪拌溶液に、テトラブロモメタン (3.21 g、9.68 mmol) のアセトニトリル (22.0 mL) 溶液を加えた。得られた反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に Et₂O (100 mL) を加え、生じた沈殿物を濾過により除去した。濾液を水及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣を SiO₂ (0~50% EtOAc：ヘプタン) で精製して、表題化合物 (0.54 g、収率 41%) を得た。LCMS (ESI)：[M+H (-tBu)] 238.

【0121】

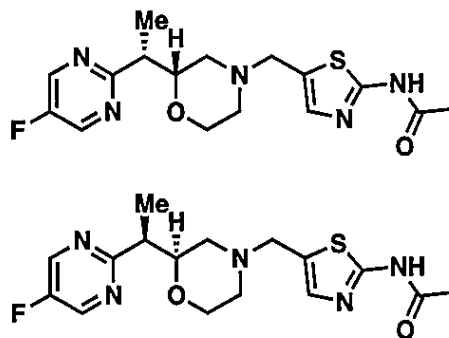
実施例 1-24
【化 4 2】



N-(5-((2-(1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル)モルホリノ)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド；tert-ブチル 2-(1-ブロモエチル)モルホリン-4-カルボキシレート、2-ブロモ-5-フルオロ-ピリミジン、及び N-[5-(クロロメチル)]チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム 1 と同様の方法で表題化合物を調製した。

【0122】

実施例 1-25



ピーク1: LCMS (ESI): [M+H] 366. ¹H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.64 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.88 (ddd, J=1.83, 3.36, 11.29 Hz, 1H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.60 (d, J=1.22 Hz, 2H), 3.11-3.21 (m, 1H), 2.66-2.71 (m, 1H), 2.41-2.46 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.14-2.18 (m, 1H), 1.92 (dd, J=9.77, 11.60 Hz, 1H), 1.36 (d, J=7.33 Hz, 3H).

ピーク2: LCMS (ESI): [M+H] 366. ¹H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.64 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 3H), 3.15 (dd, J=7.02, 8.24 Hz, 1H), 2.64-2.73 (m, 1H), 2.41-2.46 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.13-2.22 (m, 1H), 1.92 (dd, J=9.77, 11.60 Hz, 1H), 1.36 (d, J=7.33 Hz, 3H).

ピーク3: LCMS (ESI): [M+H] 366. ¹H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.65 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.65-3.79 (m, 3H), 3.48 (dt, J=2.44, 11.29 Hz, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 2.98-3.05 (m, 1H), 2.67 (dd, J=1.83, 10.99 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.14-2.20 (m, 1H), 2.05 (dd, J=10.07, 11.29 Hz, 1H), 1.22 (d, J=7.33 Hz, 3H).

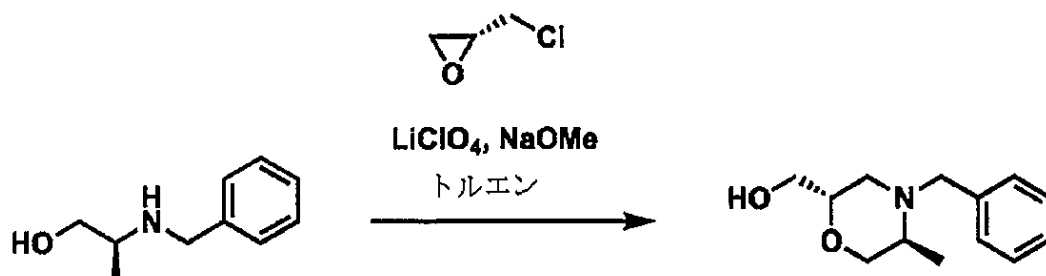
ピーク4: LCMS (ESI): [M+H] 366. ¹H NMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.65 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.66-3.79 (m, 3H), 3.48 (dt, J=2.44, 11.29 Hz, 1H), 3.15-3.24 (m, 1H), 3.02 (d, J=10.99 Hz, 1H), 2.67 (dd, J=1.83, 11.60

H z, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.14–2.19 (m, 1 H), 2.05 (dd, J=9.77, 10.99 Hz, 1 H), 1.22 (d, J=7.33 Hz, 3 H).

【0123】

中間体 5

【化44】



10

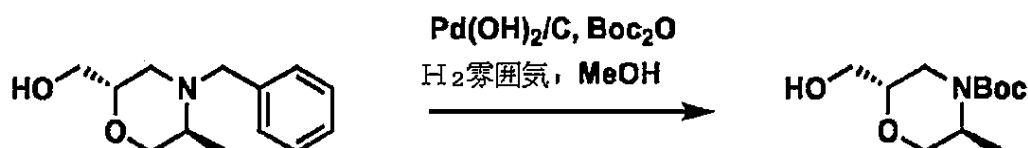
((2S, 5S) -4-ベンジル-5-メチルモルホリン-2-イル) メタノール: (S) -2-(ベンジルアミノ) プロパン-1-オール (3.0 g) をトルエン (57.6 mL) に溶解し、(2R) -2-(クロロメチル) オキシラン (2.50 g、27.1 mmol、2.12 mL) を加えた。過塩素酸リチウム (2.88 g、27.1 mmol) を加え、混合物を室温で16時間攪拌した。NaOH (2.14 g、53.6 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解し、混合物をゆっくりと加え、室温で36時間攪拌した。反応物を濃縮し、CH₂Cl₂ に溶解し、水を加えた。層を分離し、有機層をNa₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~5% CH₂Cl₂:MeOH) で精製して、表題化合物 (3.70 g、収率92%) を得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 222. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 7.24–7.35 (m, 5 H), 3.75–3.83 (m, 1 H), 3.51–3.63 (m, 2 H), 3.30–3.49 (m, 5 H), 2.58 (dd, J=11.6, 2.4 Hz, 1 H), 2.40 (ddd, J=9.9, 6.3, 3.4 Hz, 1 H), 1.09 (d, J=6.1 Hz, 3 H).

20

【0124】

中間体 6

【化45】



30

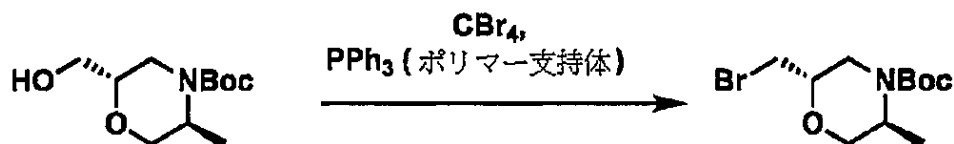
tert-ブチル (2S, 5S) -2-(ヒドロキシメチル) -5-メチルモルホリン-4-カルボキシレート: ((2S, 5S) -4-ベンジル-5-メチルモルホリン-2-イル) メタノール (3.70 g、16.72 mmol) をメタノール (100.0 mL) に溶解した。水酸化パラジウム炭素 (1.88 g、2.68 mmol、20% w/w) を加え、続いてBoc無水物 (3.65 g、16.7 mmol) を加えた。反応物をH₂雰囲気下で16時間攪拌した。反応物をセライトで濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~10% CH₂Cl₂:MeOH) で精製して、表題化合物 (2.32 g、収率59%) を得た。¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 4.03 (br d, J=6.7 Hz, 1 H), 3.78–3.94 (m, 3 H), 3.65 (dd, J=14.0, 2.4 Hz, 1 H), 3.56 (s, 1 H), 3.33–3.48 (m, 3 H), 1.45–1.47 (m, 9 H), 1.24 (d, J=6.7 Hz, 3 H).

40

【0125】

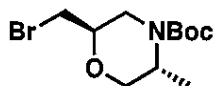
50

中間体 7
【化 4 6】



tert-ブチル (2S, 5S) - 2 - (ブロモメチル) - 5 - メチルモルホリン - 4 - カルボキシレート: tert-ブチル (2S, 5S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルモルホリン - 4 - カルボキシレート (939 mg、4.06 mmol) を CH_2Cl_2 (16.2 mL) に溶解した。混合物を 0℃ に冷却し、トリフェニルホスフィン (ポリマー支持体) (3.19 g、12.2 mmol) を加え、続いて四臭化炭素 (2.69 g、8.12 mmol) を加えた。反応物を周囲温度に到達させ、室温で 16 時間攪拌した。反応物をシリカとセライトのパッドで濾過し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~50% EtOAc : ヘプタン) で精製して、表題化合物 (405 mg、収率 33%) を得た。LCMS (ESI): [M-Boc] 194. ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3) δ 4.08 (dt, $J=6.9, 3.6$ Hz, 1H), 3.89-4.00 (m, 2H), 3.83 (dd, $J=11.9, 4.0$ Hz, 1H), 3.47-3.55 (m, 2H), 3.37-3.42 (m, 2H), 1.46-1.49 (m, 9H), 1.24 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) [0126]

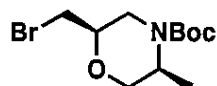
中間体 8
【化 4 7】



tert-ブチル (2R, 5R) - 2 - (ブロモメチル) - 5 - メチルモルホリン - 4 - カルボキシレート: (2S) - 2 - (ベンジルアミノ) プロパン - 1 - オール及び (2S) - 2 - (クロロメチル) オキシランから、中間体 7 の方法と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M-Boc] 194. ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3) δ 4.08 (dt, $J=6.7, 3.4$ Hz, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.92 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J=11.9, 4.0$ Hz, 1H), 3.47-3.54 (m, 2H), 3.37-3.41 (m, 2H), 1.46-1.55 (m, 9H), 1.24 (d, $J=7.3$ Hz, 3H).

[0127]

中間体 9
【化 4 8】



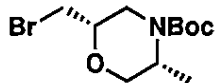
tert-ブチル (2R, 5S) - 2 - (ブロモメチル) - 5 - メチルモルホリン - 4 - カルボキシレート: (2S) - 2 - (ベンジルアミノ) プロパン - 1 - オール及び (2S) - 2 - (クロロメチル) オキシランから、中間体 7 の方法と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M-Boc] 194. ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3) δ 4.12 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.81-4.03 (m, 2H), 3.66-3.77 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.44-1

. 49 (m, 9 H), 1.19–1.34 (m, 3 H).

【0128】

中間体10

【化49】

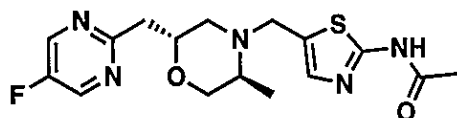


tert-ブチル (2S, 5R) - 2 - (ブロモメチル) - 5 - メチルモルホリン - 4 - カルボキシレート: (2R) - 2 - (ベンジルアミノ) プロパン - 1 - オール及び (2R) - 2 - (クロロメチル) オキシランから、中間体7の方法と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M-Boc] 194. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.67–3.86 (m, 2H), 3.56 (br s, 1H), 3.35–3.41 (m, 2H), 2.86 (br s, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.45–1.51 (m, 9H), 1.23 (d, J=6.7 Hz, 3H).

【0129】

実施例1-26

【化50】

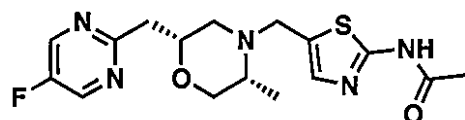


N-(5-((2R, 5S)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-5-メチルモルホリノ)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: tert-ブチル (2S, 5S) - 2 - (ブロモメチル) - 5 - メチルモルホリン - 4 - カルボキシレート、2-ブロモ-5-フルオロ-ピリミジン、及び N-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1の方法と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 366. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 10.95 (br s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.27–7.38 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.05–4.13 (m, 2H), 3.68 (dd, J=11.0, 3.1 Hz, 1H), 3.58–3.63 (m, 1H), 3.23 (t, J=11.0 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=14.0, 8.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=14.3, 4.6 Hz, 1H), 2.83 (dd, J=11.3, 2.1 Hz, 1H), 2.44 (ddd, J=9.9, 6.3, 3.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.12–2.17 (m, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.04–1.09 (m, 4H).

【0130】

実施例1-27

【化51】



N-(5-((2R, 5R)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-5-メチルモルホリノ)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: tert-ブチル (2S, 5R) - 2 - (ブロモメチル) - 5 - メチルモルホリン - 4 - カルボキシレ

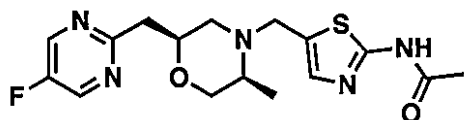
ート、2-ブロモ-5-フルオロ-ピリミジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1の方法と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 366. ¹HNMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.65 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.17 (dd, J=4.9, 3.7 Hz, 1H), 3.79-3.84 (m, 1H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.58-3.70 (m, 3H), 3.25 (dd, J=14.0, 7.9 Hz, 1H), 3.07 (dd, J=14.0, 5.5 Hz, 1H), 2.77-2.82 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.30 (s, 1H), 1.11 (d, J=6.7 Hz, 3H).

10

【0131】

実施例1-28

【化52】



N-(5-(((2S,5S)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-5-メチルモルホリノ)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: tert-ブチル(2R,5S)-2-(ブromoメチル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシレート、2-ブロモ-5-フルオロ-ピリミジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1の方法と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 366. ¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 10.76 (br s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.61-3.77 (m, 4H), 3.24-3.43 (m, 1H), 3.02 (dd, J=14.0, 4.3 Hz, 1H), 2.77-2.84 (m, 1H), 2.53-2.58 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.26 (t, J=7.0 Hz, 1H), 1.08 (d, J=6.7 Hz, 3H).

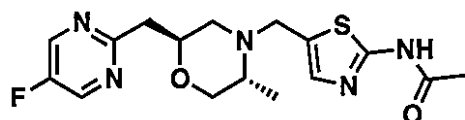
20

30

【0132】

実施例1-29

【化53】



N-(5-(((2S,5R)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-5-メチルモルホリノ)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: tert-ブチル(2R,5R)-2-(ブromoメチル)-5-メチルモルホリン-4-カルボキシレート、2-ブロモ-5-フルオロ-ピリミジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1の方法と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 366. ¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.44 (br s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.05-4.14 (m, 2H), 3.68 (dd, J=11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.60 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.09 (dd, J=14.0, 8.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=14.0, 4.3 Hz, 1H), 2.84 (dd, J=11.6, 1.8

40

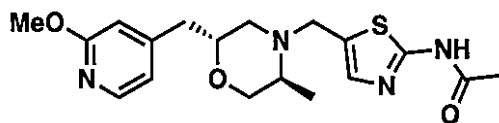
50

H z, 1 H), 2.40–2.47 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.14 (dd, J=11.6, 10.4 Hz, 1 H), 2.04 (s, 1 H), 1.58 (br s, 1 H), 1.22–1.32 (m, 2 H), 1.05 (d, J=6.1 Hz, 3 H)

【0133】

実施例 1–30

【化 5 4】



10

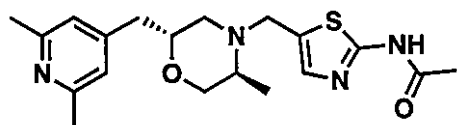
N–(5–((2R, 5S)–2–((2–メトキシピリジン–4–イル)メチル)–5–メチルモルホリノ)メチル)チアゾール–2–イル)アセトアミド：tert–ブチル(2S, 5S)–2–(ブロモメチル)–5–メチルモルホリン–4–カルボキシレート、4–ブロモ–2–メトキシピリジン、及びN–[5–(クロロメチル)チアゾール–2–イル]アセトアミドから、スキーム1の方法と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 377. ¹H NMR：(500 MHz, CDCl₃) δ 11.57 (br s, 1 H), 8.03 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.17–7.25 (m, 1 H), 6.74 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 3.89–3.94 (m, 3 H), 3.62–3.81 (m, 6 H), 2.77–2.85 (m, 2 H), 2.67 (dd, J=14.3, 5.2 Hz, 1 H), 2.38–2.46 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.06 (d, J=6.7 Hz, 3 H)

20

【0134】

実施例 1–31

【化 5 5】



30

N–(5–((2R, 5S)–2–((2, 6–ジメチルピリジン–4–イル)メチル)–5–メチルモルホリノ)メチル)チアゾール–2–イル)アセトアミド：tert–ブチル(2S, 5S)–2–(ブロモメチル)–5–メチルモルホリン–4–カルボキシレート、4–ブロモ–2, 6–ジメチルピリジン、及びN–[5–(クロロメチル)チアゾール–2–イル]アセトアミドから、スキーム1の方法と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 375. ¹H NMR：(500 MHz, CDCl₃) δ 12.12–12.33 (m, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.79 (s, 2 H), 4.06 (d, J=14.7 Hz, 1 H), 3.74–3.79 (m, 1 H), 3.60 (d, J=14.7 Hz, 1 H), 3.24 (t, J=10.7 Hz, 1 H), 2.62–2.75 (m, 2 H), 2.50–2.60 (m, 1 H), 2.47 (s, 6 H), 2.34–2.45 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.01–2.08 (m, 2 H), 1.06 (d, J=6.1 Hz, 3 H)

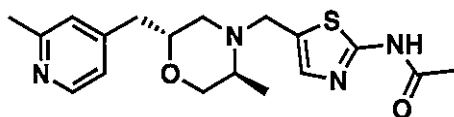
40

【0135】

実施例 1–32

50

【化 5 6】

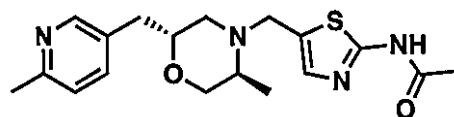


N-((5-((2R,5S)-5-methyl-2-((2-methylpyridin-4-yl)methyl)morpholinomethyl)thiazol-2-yl)acetamide: tert-butyl (2S,5S)-2-(bromomethyl)-5-methylmorpholin-4-carboxylate, 4-bromo-2-methylpyridine, and N-[5-(chloromethyl)thiazol-2-yl]acetamide from, Scheme 1 of the method and the same method to synthesize the title compound. LC MS (ESI): [M+H] 361. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 12.06 (br s, 1H), 8.23 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.91-4.01 (m, 1H), 3.59-3.66 (m, 1H), 3.57 (dd, J=11.6, 3.1 Hz, 1H), 3.46 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.10 (t, J=10.7 Hz, 1H), 2.50-2.64 (m, 2H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (ddd, J=9.9, 6.3, 3.4 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.83-1.98 (m, 2H), 1.04-1.21 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.1 Hz, 3H)

【0136】

実施例 1-33

【化 5 7】

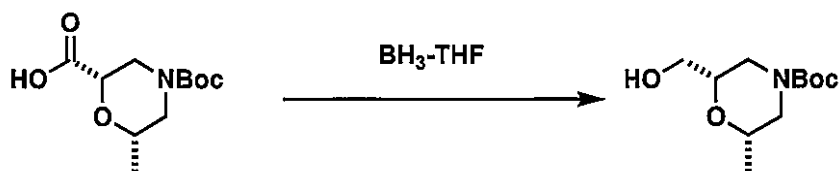


N-(5-((2R,5S)-5-methyl-2-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)morpholinomethyl)thiazol-2-yl)acetamide: tert-butyl (2S,5S)-2-(bromomethyl)-5-methylmorpholin-4-carboxylate, 5-bromo-2-methylpyridine, and N-[5-(chloromethyl)thiazol-2-yl]acetamide from, Scheme 1 of the method and the same method to synthesize the title compound. LC MS (ESI): [M+H] 361. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 2.33 (br s, 1H), 12.27 (br s, 1H), 8.30 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.05 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.66-3.72 (m, 2H), 3.60 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.21 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.58-2.75 (m, 3H), 2.50-2.55 (m, 3H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.29-2.38 (m, 3H), 2.01-2.09 (m, 2H), 1.05 (d, J=6.1 Hz, 3H)

【0137】

中間体 11

【化 5 8】



10

20

30

40

50

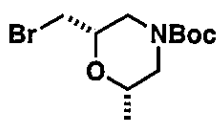
tert-ブチル cis-2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルモルホリン-4-カルボキシレート: cis-4-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メチルモルホリン-2-カルボン酸 (0.75 g、3.06 mmol) を THF (10.0 mL) に溶解し、0℃に冷却した。BH₃-THF (1.0 M、5.51 mL) の溶液を25分かけて滴下した。反応物を室温まで加温し、MeOH:酢酸 (9:1、5 mL) でクエンチした。混合物を減圧下で濃縮し、次の変換に持ち越した。LCMS (ESI): [M+H (-tBu)] 176. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.77-3.99 (m, 2H), 3.68 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 3.57 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 2.64 (br s, 1H), 2.48 (br s, 1H), 1.69 (br s, 1H), 1.42-1.48 (m, 9H), 1.18 (d, J=6.7 Hz, 3H).

10

【0138】

中間体12

【化59】



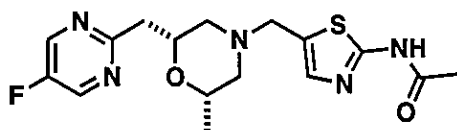
tert-ブチル (cis)-2-(ブロモメチル)-6-メチルモルホリン-4-カルボキシレート: tert-ブチル cis-2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルモルホリン-4-カルボキシレートから、中間体7と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M]⁺ 293. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.08 (dt, J=6.9, 3.6 Hz, 1H), 3.89-4.00 (m, 2H), 3.83 (dd, J=11.9, 4.0 Hz, 1H), 3.47-3.55 (m, 2H), 3.37-3.42 (m, 2H), 1.46-1.49 (m, 9H), 1.24 (d, J=6.7 Hz, 3H).

20

【0139】

実施例1-34

【化60】



30

N-(5-(((cis)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-6-メチルモルホリン)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: tert-ブチル (cis)-2-(ブロモメチル)-6-メチルモルホリン-4-カルボキシレート、2-ブロモ-5-フルオロピリミジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 366. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (br s, 1H), 8.53 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 3H), 3.19 (dd, J=14.3, 7.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, J=14.0, 6.7 Hz, 1H), 2.85 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 2.73 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 2.29-2.31 (m, 3H), 1.98 (t, J=10.7 Hz, 1H), 1.80 (t, J=10.4 Hz, 1H), 1.25 (d, J=7.3 Hz, 1H), 1.08 (d, J=6.1 Hz, 3H).

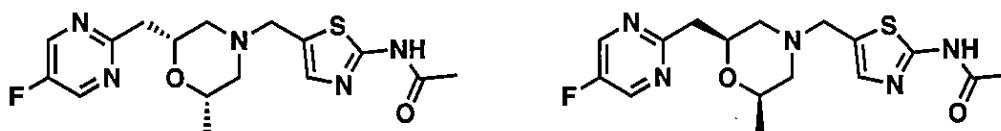
40

【0140】

50

実施例 1-35

【化 6 1】



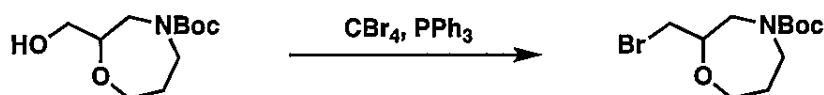
実施例 1-34 のエナンチオマーの混合物、すなわち N-(5-((2R,6S)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-6-メチルモルホリノ)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドと N-(5-((2S,6R)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-6-メチルモルホリノ)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドを、以下の条件を使用して分離した：カラム：CHIRALPAK IC 30×250mm、5μm。方法：CO₂中の0.1%ジエチルアミンを含む40%MeOH（流速：100mL/分）、ABPR 120バール、MBPR 40psi：ピーク1：LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 366。¹H NMR：(500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.65 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.04-3.13 (m, 1H), 2.95-3.04 (m, 1H), 2.87 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.69-2.81 (m, 3H), 2.07-2.25 (m, 3H), 1.93 (t, J=10.7 Hz, 1H), 1.79 (t, J=10.7 Hz, 1H), 1.18 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.1 Hz, 3H)

ピーク2：LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 366。¹H NMR：(500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.65 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.58-3.67 (m, 1H), 2.96-3.17 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.71-2.83 (m, 3H), 2.16-2.28 (m, 3H), 1.93 (t, J=10.7 Hz, 1H), 1.79 (t, J=10.7 Hz, 1H), 1.13-1.27 (m, 3H), 1.05 (d, J=6.1 Hz, 3H)

【0141】

中間体 13

【化 6 2】

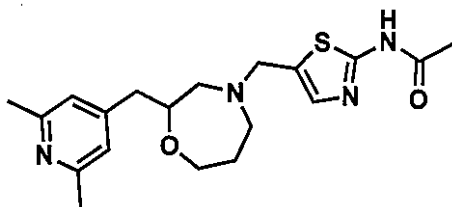


tert-ブチル 2-(ブロモメチル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート：tert-ブチル 2-(ヒドロキシメチル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート (3.00g、12.9mmol) の CH₂Cl₂ (65mL) 溶液に、0℃でトリフェニルホスフィン (ポリマー支持体) (10.21g、38.9mmol) を加え、続いて四臭化炭素 (8.60g、25.9mmol) を加えた。混合物を室温まで加温し、72時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~70% EtOAc：ヘプタン) で精製して、表題化合物 (2.26g、収率59%) を得た。LCMS (ESI)：[M-tBu]⁺ 237。¹H NMR：(500 MHz, CDCl₃) δ 4.04-4.18 (m, 1H), 3.91-4.04 (m, 1H), 3.64-3.81 (m, 2H), 3.45-3.58 (m, 1H), 3.20-3.43 (m, 3H), 2.98-3.12 (m, 1H), 1.85-1.98 (m, 2H), 1.46 (d, J=3.05 Hz, 9H)

【0142】

実施例 1-36

【化 6 3】

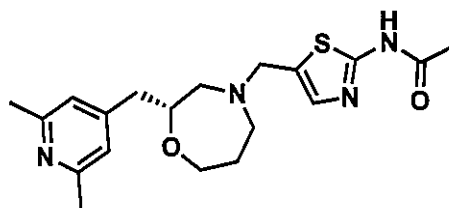
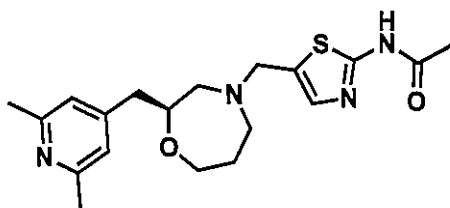


N- (5- ((2- ((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) メチル) -1, 4-オキサゼパン-4-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド: tert-ブチル 2- (ブROMOMETHYL) -1, 4-オキサゼパン-4-カルボキシレート、4-ブROMO-2, 6-ジメチルピリジン、及びN- [5- (クロロメチル) チアゾール-2-イル] アセトアミドから、スキーム1と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 375. ¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 11.95 (br s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 3.81-3.90 (m, 2H), 3.79 (d, J=3.66 Hz, 2H), 3.66-3.74 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 2H), 2.69 (dd, J=7.94, 14.04 Hz, 1H), 2.63 (ddd, J=4.27, 8.55, 12.82 Hz, 1H), 2.52 (dd, J=5.80, 13.73 Hz, 1H), 2.47 (s, 6H), 2.43 (dd, J=9.16, 13.43 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.89-1.97 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 1H).

【0143】

実施例1-37

【化 6 4】

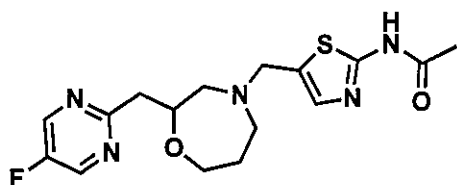


実施例1-36のエナンチオマーの混合物、すなわち(S)-N-(5-((2-((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) メチル) -1, 4-オキサゼパン-4-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド及び(R)-N-(5-((2-((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) メチル) -1, 4-オキサゼパン-4-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミドを、以下の条件を使用して分離した: カラム: CHIRALPAK AD-H 30×250mm、5µm。方法: 30% IPA w/ CO₂ 中の0.1% ジエチルアミン (流速: 100mL/分、ABPR 120バール、MBPR 60psi、ピーク1及びピーク2として。

【0144】

実施例1-38

【化 6 5】



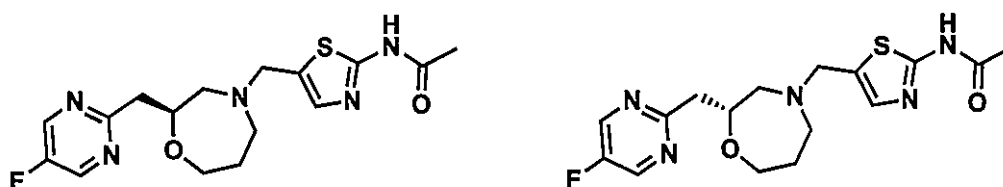
N- (5- ((2- ((5-フルオロピリミジン-2-イル) メチル) -1, 4-オキサ

ゼパン-4-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド:tert-ブチル2-(ブロモメチル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート、2-ブロモ-5-フルオロピリミジン及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS(ESI):[M+H]⁺ 366. ¹H NMR:(500 MHz, CDCl₃) δ 11.67 (br s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.26 (q, J=7.33 Hz, 1H), 3.77-3.91 (m, 3H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.13 (dd, J=7.94, 14.04 Hz, 1H), 2.87-3.02 (m, 3H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.55 (dd, J=8.85, 13.12 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.90-2.01 (m, 1H), 1.80-1.88 (m, 1H).

【0145】

実施例1-39

【化66】

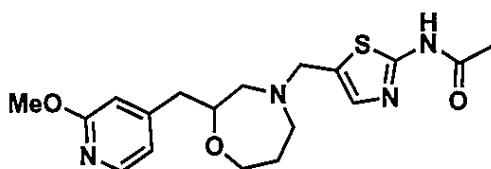


実施例1-38のエナンチオマーの混合物、すなわち(S)-N-(5-((2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-1,4-オキサゼパン-4-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド及び(R)-N-(5-((2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-1,4-オキサゼパン-4-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドを、以下の条件を使用して分離した:カラム:CHIRALPAK IC 30×250mm, 5µm。方法:CO₂中の0.1%ジエチルアミンを含む40%EtOH(流速:100mL/分)、ABPR 120バー、MBPR 40psi、ピーク1及びピーク2として。

【0146】

実施例1-40

【化67】



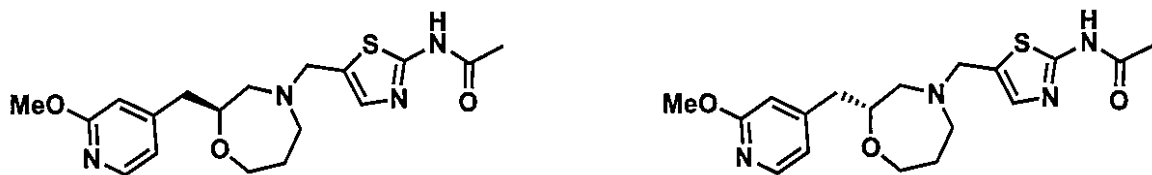
N-(5-((2-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)-1,4-オキサゼパン-4-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド:tert-ブチル2-(ブロモメチル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート、4-ブロモ-2-メトキシピリジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS(ESI):[M+H]⁺ 377. ¹H NMR:(500 MHz, CDCl₃) δ 12.10 (br s, 1H), 8.03 (d, J=4.88 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.72 (dd, J=1.22, 5.49 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.88 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.65-3.73 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 2H), 2.72 (dd, J=7.94, 14.04 Hz, 1H), 2.60-2.67 (m, 1H), 2.56 (dd, J=5.49, 14.04 Hz, 1H), 2.45 (dd, J=8.85, 13.12 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.80-1.96

(m, 2 H) .

【0147】

実施例1-41

【化68】



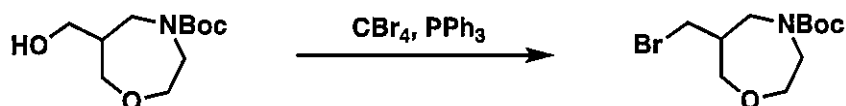
10

実施例1-40のエナントオマーの混合物、すなわち(S)-N-(5-((2-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)-1,4-オキサゼパン-4-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド及び(R)-N-(5-((2-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)-1,4-オキサゼパン-4-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドを、以下の条件を使用して分離した：カラム：CHIRALPAK AD-H 30×250mm、5µm。方法：CO₂中の0.1%ジエチルアミンを含む35%IPA（流速：100mL/分）、ABPR 120バール、MBPR 60psi、ピーク1及びピーク2として。

【0148】

中間体14

【化69】



20

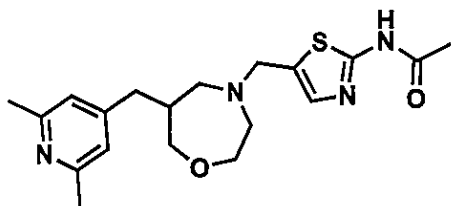
tert-ブチル6-(ブロモメチル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート：tert-ブチル6-(ヒドロキシメチル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート(3.18g、13.7mmol)のCH₂Cl₂(65mL)溶液に、0℃でトリフェニルホスフィン(ポリマー支持体)(10.82g、41.2mmol)を加え、続いて四臭化炭素(9.12g、27.5mmol)を加えた。混合物を室温まで加温し、72時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~20% EtOAc：ヘプタン)で精製して、表題化合物(2.71g、収率67%)を得た。¹H NMR：(500 MHz, CDCl₃) δ 3.56-3.79 (m, 6H), 3.31-3.45 (m, 4H), 2.35-2.47 (m, 1H), 1.61 (d, J=4.3 Hz, 1H), 1.48 ppm (br d, J=10.4 Hz, 9H)。

30

【0149】

実施例1-42

【化70】



40

N-(5-((6-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)-1,4-オキサゼパン-4-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：tert-ブチル6-(ブロモメチル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート、4-ブromo-2-メトキシピリジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトア

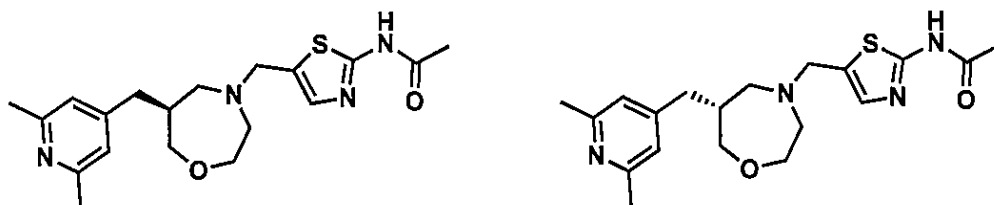
50

ミドから、スキーム1と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 375. ¹HNMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.16 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.68-3.82 (m, 5H), 3.42-3.51 (m, 1H), 2.76-2.91 (m, 1H), 2.69 (dq, J=12.9, 3.6 Hz, 2H), 2.45-2.56 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.27-2.39 (m, 3H), 2.24 (s, 3H).

【0150】

実施例1-43

【化71】

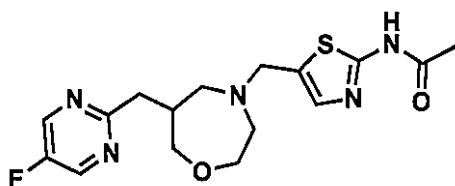


実施例1-42のエナンチオマーの混合物、すなわち(S)-N-(5-((6-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)-1,4-オキサゼパン-4-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド及び(R)-N-(5-((6-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)-1,4-オキサゼパン-4-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドを、以下の条件を使用して分離した：カラム：CHIRALPAK AD-H 30×250mm、5μm。方法：CO₂中の0.1%ジエチルアミンを含む40%IPA（流速：100mL/分）、ABPR 120バル、MBPR 40psi、ピーク1及びピーク2として。

【0151】

実施例1-44

【化72】



N-(5-((6-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-1,4-オキサゼパン-4-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：tert-ブチル6-(ブロモメチル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート、2-ブロモ-5-フルオロ-ピリミジン及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 366. ¹HNMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.53 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.97 (dd, J=11.9, 5.8 Hz, 1H), 3.67-3.84 (m, 5H), 3.49-3.58 (m, 1H), 2.79-2.87 (m, 2H), 2.60-2.77 (m, 5H), 2.46 (dd, J=13.1, 7.6 Hz, 1H), 2.20-2.28 (m, 4H).

【0152】

実施例1-45

10

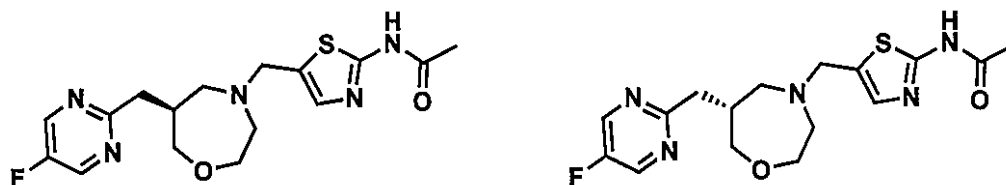
20

30

40

50

【化 7 3】

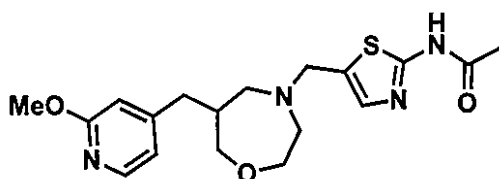


実施例 1-44 のエナンチオマーの混合物、すなわち (S)-N-(5-((6-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-1,4-オキサゼパン-4-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド及び (R)-N-(5-((6-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-1,4-オキサゼパン-4-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドを、以下の条件を使用して分離した：カラム：CHIRALPAK AD-H 30×250mm、5µm。方法：CO₂中の0.1%ジエチルアミンを含む40%IPA（流速：100mL/分）、ABPR 120バール、MBPR 60psi、ピーク1及びピーク2として。

【0153】

実施例 1-46

【化 7 4】

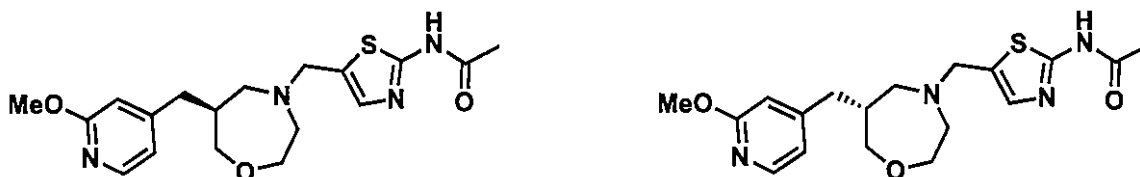


N-(5-((6-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)-1,4-オキサゼパン-4-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：tert-ブチル 6-(ブromoメチル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート、4-ブromo-2-メトキシピリジン、及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、スキーム1と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 377。¹H NMR：(500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.93 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.71 (dd, J=5.5, 1.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.86-3.88 (m, 3H), 3.70-3.81 (m, 4H), 3.49 (dd, J=12.2, 7.9 Hz, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.67-2.75 (m, 2H), 2.49-2.56 (m, 1H), 2.40-2.47 (m, 2H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.24 (s, 3H)。

【0154】

実施例 1-47

【化 7 5】



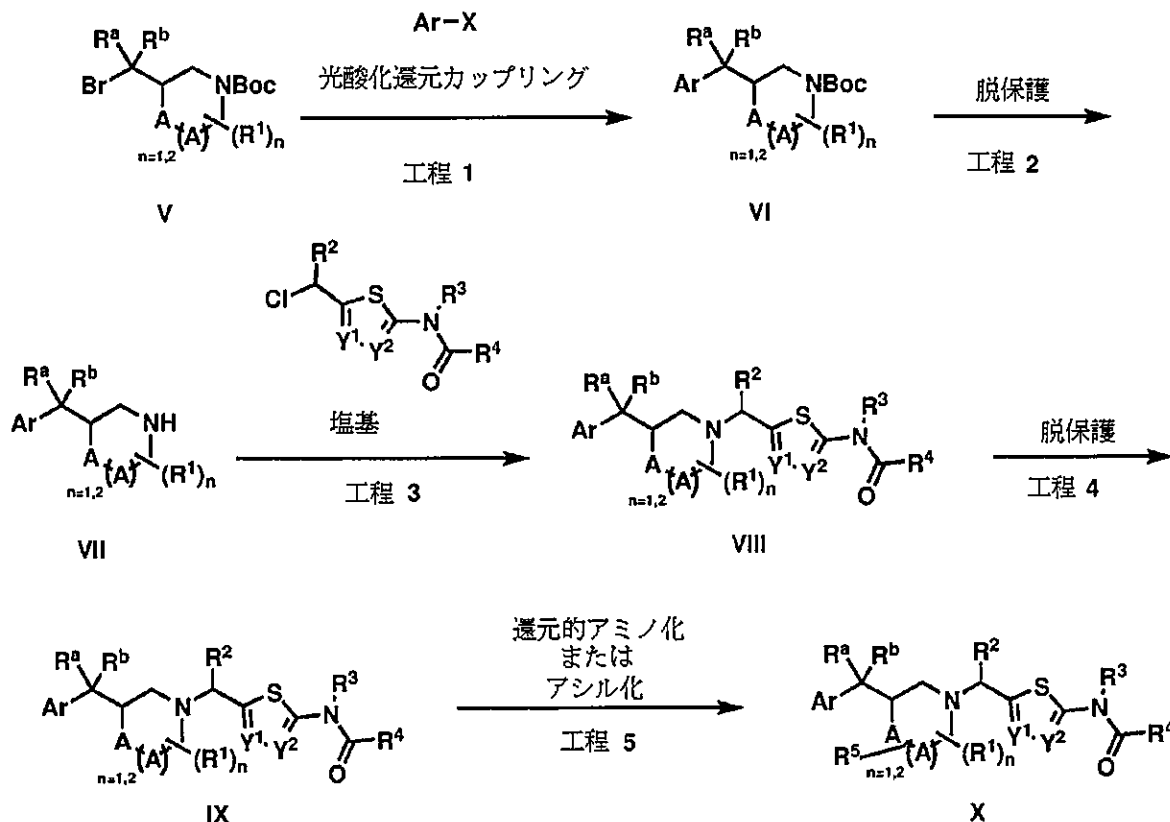
実施例 1-46 のエナンチオマーの混合物、すなわち (S)-N-(5-((6-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)-1,4-オキサゼパン-4-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド及び (R)-N-(5-((6-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)-1,4-オキサゼパン-4-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドを、以下の条件を使用して分離した：カラム：CHIRALP

AK IC 30×250mm、5 μm。方法：CO₂中の0.1%ジエチルアミンを含む40%IPA（流速：100mL/分）、ABPR 120バール、MBPR 40psi、ピーク1及びピーク2として。

【0155】

スキーム2

【化76】



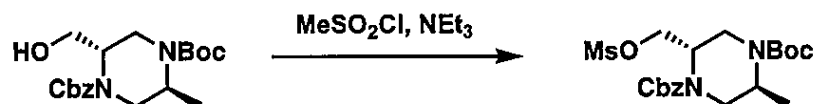
A = NPg, CH₂, CHR¹

独立して置換

【0156】

中間体15

【化77】



1-ベンジル4-(tert-ブチル)(2S,5S)-5-メチル-2-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)-ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート: メタンスルホニルクロリド(6.0g、53mmol、4.1mL)を、1-ベンジル4-(tert-ブチル)(2S,5S)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピペラジン-1,4-ジカルボキシレート(16g、43.9mmol)及びトリエチルアミン(9.1g、90mmol、12.5mL)のエーテル(200mL)溶液に0℃で滴下した。次いで、反応物を室温で2時間攪拌した。反応溶液を水、ブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮して、表題化合物を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。LCMS(ESI): [M+Na] 465 (M+Na)。

【0157】

中間体16

10

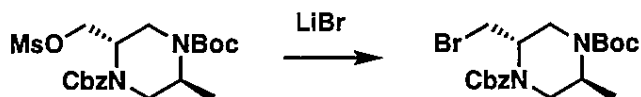
20

30

40

50

【化 78】

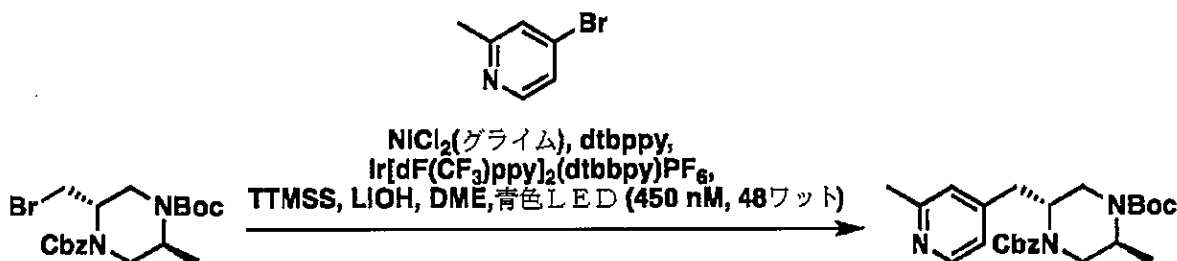


1-ベンジル4-(tert-ブチル)(2S, 5S)-2-(ブロモメチル)-5-メチルピペラジン-1, 4-ジカルボキシレート: 1-ベンジル4-(tert-ブチル)(2S, 5S)-5-メチル-2-((メチルスルホニル)オキシ)メチル-ピペラジン-1, 4-ジカルボキシレート (19 g、42.9 mmol) の THF (200 mL) 溶液に、LiBr (29.8 g、343.4 mmol) を加えた。反応物を3時間加熱還流した。3時間後、さらに5 g の LiBr を加えた。混合物を1時間加熱還流した後、さらに5 g を加えた。反応をさらに1時間還流状態に維持した。混合物を室温に冷却し、固体を濾別し、濾液を真空で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc:ヘプタン) で精製して、表題化合物 (12.5 g、収率68%) を得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 観察されず、327 & 329 (M-Boc) を観察。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.43 (m, 5H), 5.09-5.26 (m, 2H), 3.99-4.62 (m, 3H), 3.69-3.92 (m, 1H), 3.33-3.58 (m, 2H), 3.10-3.30 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.07-1.21 (m, 3H).

【0158】

中間体 17

【化 79】



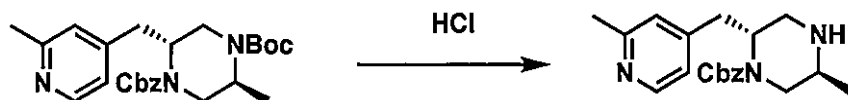
1-ベンジル4-(tert-ブチル)(2R, 5S)-5-メチル-2-(2-メチルピリジン-4-イル)メチルピペラジン-1, 4-ジカルボキシレート: DME (20 mL) 中の NiCl₂ グライム (17.9 mg、81.4 μmol)、Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ (18 mg、16.3 μmol) 及び BBBPY (21.8 mg、81.4 μmol) の混合物を、窒素で10分間パージした。別のバイアルにおいて、DME (6 mL) 中の 4-ブromo-2-メチルピリジン (280 mg、1.6 mmol)、1-ベンジル4-(tert-ブチル)(2S, 5S)-2-(ブロモメチル)-5-メチルピペラジン1, 4-ジカルボキシレート (696 mg、1.6 mmol)、水酸化リチウム (156 mg、6.5 mmol) 及びビス(トリメチルシリル)シリルトリメチルシラン (810 mg、3.3 mmol、1.0 mL) の混合物を、窒素で10分間パージした。窒素下で第1の溶液を第2の溶液に加えた。次いで、反応混合物を 2×blue Kessel Lamp (青色光) で 40℃、一晩照射した。反応混合物を木炭で処理し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (10~100% EtOAc:ヘプタン) で精製して、表題化合物 (323 mg、収率45%) を得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 440. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21-8.61 (m, 1H), 7.34-7.48 (m, 3H), 7.29 (br d, J=2.51 Hz, 2H), 7.16-7.26 (m, 1H), 6.84-7.13 (m, 1H), 4.86-5.19 (m, 2H), 4.17-4.61 (m, 2H), 3.56-4.00 (m, 2H), 3.27 (br d, J=12.80 Hz, 1H), 3.06-3.21 (m, 1H), 2.8

2-3.00 (m, 2H), 2.65-2.81 (m, 2H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.49 (br d, $J=13.30$ Hz, 9H), 1.17 (br dd, $J=6.78, 19.32$ Hz, 3H).

【0159】

中間体18

【化80】



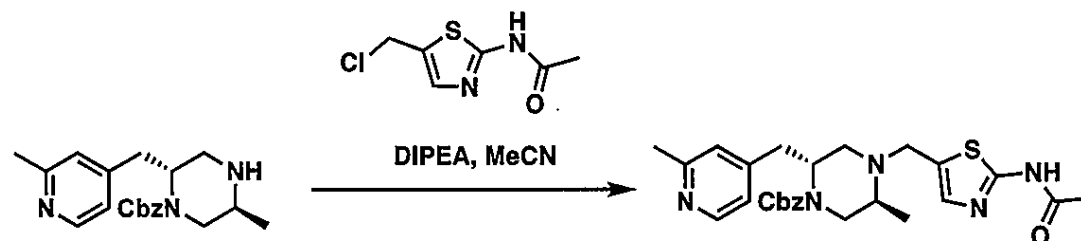
10

ベンジル(2R, 5S)-5-メチル-2-((2-メチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート: 1-ベンジル4-(tert-ブチル)(2R, 5S)-5-メチル-2-((2-メチルピリジン-4-イル)-メチル)ピペラジン-1, 4-ジカルボキシレート(320mg、0.728mmol)のCH₂Cl₂(5.0mL)溶液に、HClのジオキサン(4M、0.910mL)溶液を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、精製せずに次の工程で使用した。LCMS(ESI): [M+H]⁺ 340.

【0160】

中間体19

【化81】



20

ベンジル(2R, 5S)-4-((2-アセトアミドチアゾール-5-イル)メチル)-5-メチル-2-((2-メチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート: ベンジル(2R, 5S)-5-メチル-2-[(2-メチル-4-ピリジル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート(270mg、0.718mmol、塩酸塩)及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(164mg、0.862mmol)のアセトニトリル(5.0mL)中の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン(0.557g、4.3mmol、0.753mL)を加えた。反応物を室温で1時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~80% EtOAc-EtOH(3:1 v/v 2% NH₄OH):ヘプタン)で精製して、表題化合物(316mg、収率89%)を得た。LCMS(ESI): [M+H]⁺ 494; ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.12 (br s, 1H), 7.28-7.39 (m, 3H), 7.16-7.27 (m, 3H), 6.97 (br s, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.35 (br s, 1H), 3.75-3.89 (m, 2H), 3.65 (d, $J=14.05$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J=3.39, 13.18$ Hz, 1H), 3.18 (br s, 1H), 3.01 (br s, 2H), 2.66 (br dd, $J=3.64, 11.92$ Hz, 1H), 2.36 (br s, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.00 (d, $J=6.53$ Hz, 3H).

30

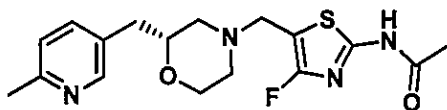
40

【0161】

実施例1-48

50

【化 8 2】

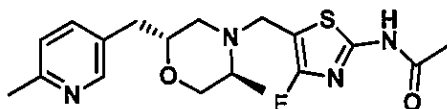


(R) - N - (4 - フルオロ - 5 - ((2 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : tert - ブチル (S) - 2 - (ブロモメチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート、5 - ブロモ - 2 - メチルピリジン、及び N - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから、スキーム 1 及び中間体 26 と同様の方法で表題化合物を調製した (WO 2018 / 140299 A 1 に記載の文献手順に従って調製した)。LCMS (ESI) : [M+H] 364. ¹H NMR : (500 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 8.41 (dd, J=8.24, 2.14 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 4.51 (s, 2 H) 4.12 (dd, J=13.43, 3.05 Hz, 1 H) 3.97 - 4.06 (m, 2 H) 3.70 - 3.79 (m, 1 H) 3.62 - 3.69 (m, 1 H) 3.50 (br d, J=12.21 Hz, 1 H) 3.10 - 3.21 (m, 2 H) 2.97 - 3.08 (m, 3 H) 2.79 (s, 3 H) 2.23 - 2.25 (m, 3 H) .

【0162】

実施例 1 - 49

【化 8 3】

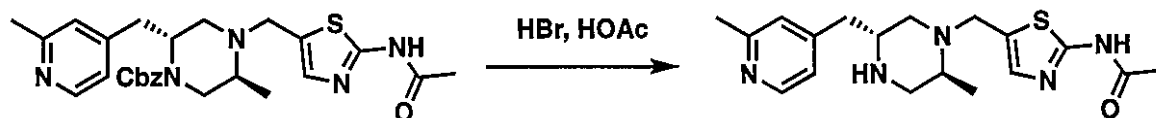


N - (4 - フルオロ - 5 - (((2 R , 5 S) - 5 - メチル - 2 - ((6 - メチルピリジン - 3 イル) メチル) モルホリノ) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : tert - ブチル (2 S , 5 S) - 2 - (ブロモメチル) - 5 - メチルモルホリン - 4 - カルボキシレート、5 - ブロモ - 2 - メチルピリジン、及び N - (4 - フルオロ - 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから、スキーム 1 及び中間体 26 と同様の方法で表題化合物を調製した (WO 2018 / 140299 A 1 に記載の文献手順に従って調製した)。LCMS (ESI) : [M+H] 378.1. ¹H NMR : (500 MHz, CDCl₃) δ 11.67 (br s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.46 (dd, J=7.94, 1.83 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=7.94 Hz, 1 H) 3.56 - 3.75 (m, 5 H) 2.75 - 2.88 (m, 2 H) 2.70 (dd, J=14.34, 5.19 Hz, 1 H) 2.57 (s, 1 H) 2.52 (s, 3 H) 2.41 - 2.49 (m, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 1.07 (d, J=6.71 Hz, 3 H)

【0163】

実施例 2 - 1

【化 8 4】



N - (5 - (((2 S , 5 R) - 2 - メチル - 5 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : ベンジル (2 R , 5 S) - 4 - [(2 - アセトアミドチアゾール - 5 - イル) メチル] - 5 - メチル - 2 - [(2 - メチル - 4 - ピリジル) メチル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート

(300mg、0.607mmol) 及び HBr (HOAc 中 33%、1.0mL) の混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物をエーテルで希釈し、生じた沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄した後、真空中で乾燥させて、表題化合物 (282mg、収率 105%、HBr 塩) を得た。LCMS (ESI): [M+H] 360. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.69 (d, J=6.27 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, J=6.02 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.60 (d, J=14.81 Hz, 1H), 4.38 (br d, J=8.53 Hz, 1H), 3.65-3.88 (m, 3H), 3.37-3.53 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.59 (d, J=6.27 Hz, 3H).

10

[0164]

実施例 2-2

[化 85]



N-(5-((2S,5R)-2,4-ジメチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: N-[5-[[(2S,5R)-2-メチル-5-[(2-メチル-4-ピリジル)メチル]ピペラジン-1-イル]メチル]チアゾール-2-イル]アセトアミド (50mg、0.114mmol、臭化水素酸塩)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (48mg、0.227mmol) 及びホルムアルデヒド (水中 37%、1.00mL) の混合物にトリエチルアミン (23mg、0.227mmol、31μL) を加えた。次いで、反応溶液をマイクロ波中、80℃で 20 分間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、HPLC により精製して、表題化合物 (24mg、収率 43%、TFA 塩) を得た。(ESI): [M+H] 374. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.61 (d, J=6.27 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (br d, J=6.02 Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 4.13-4.27 (m, 1H), 3.85 (d, J=14.81 Hz, 1H), 3.60 (br d, J=11.29 Hz, 2H), 3.47 (d, J=10.04 Hz, 1H), 3.00-3.23 (m, 2H), 2.84-2.99 (m, 5H), 2.75 (s, 3H), 2.40-2.53 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.26-1.35 (m, 3H).

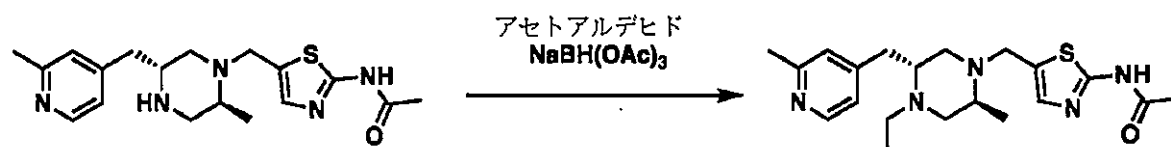
20

30

[0165]

実施例 2-3

[化 86]



40

N-(5-((2S,5R)-4-エチル-2-メチル-5-(2-メチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: N-[5-[[(2S,5R)-2-メチル-5-[(2-メチル-4-ピリジル)メチル]ピペラジン-1-イル]メチル]チアゾール-2-イル]アセトアミド (50mg、0.114mmol、臭化水素酸塩)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (48mg、0.227mmol)、アセトアルデヒド (0.3mL) 及び水 (0.6mL) の混合物に、トリエチルアミン (57mg、0.568mmol、79μL) を加えた

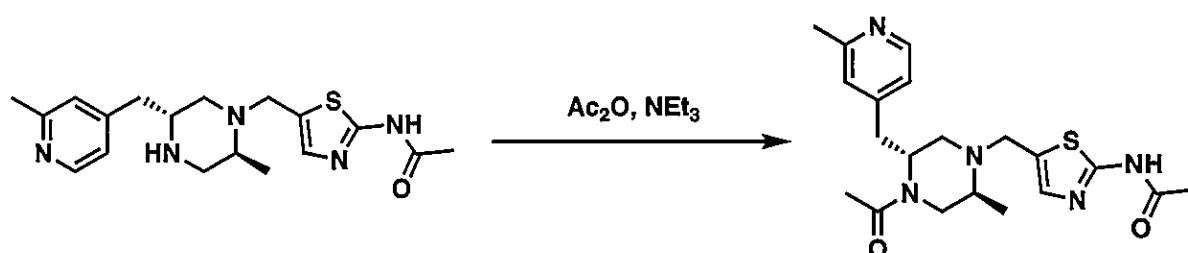
50

。次いで、反応溶液をマイクロ波中、80℃で20分間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCで精製して、表題生成物（19mg、収率33%、TFA塩）を得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 388。¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.62（d，J=6.27 Hz，1H），7.84（s，1H），7.79（d，J=6.27 Hz，1H），7.26（s，1H），4.18（br d，J=14.81 Hz，1H），3.85（d，J=14.56 Hz，1H），3.72-3.81（m，1H），3.65（br dd，J=4.27，14.05 Hz，1H），3.45-3.60（m，2H），3.06-3.26（m，2H），2.95（br d，J=9.54 Hz，2H），2.89（dd，J=3.01，13.30 Hz，1H），2.75（s，3H），2.54（dd，J=10.54，13.30 Hz，1H），2.22（s，3H），1.37（t，J=7.28 Hz，3H），1.33（d，J=5.52 Hz，3H）。

【0166】

実施例2-4

【化87】

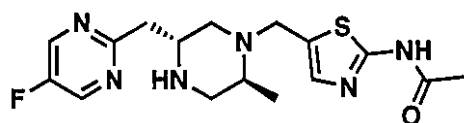


N-（5-（（（2S，5R）-4-アセチル-2-メチル-5-（（2-メチルピリジン-4-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：N-〔5-〔〔（2S，5R）-2-メチル-5-〔（2-メチル-4-ピリジル）メチル〕ピペラジン-1-イル〕メチル〕チアゾール-2-イル〕アセトアミド（50mg、0.114mmol、臭化水素酸塩）のCH₂Cl₂（1.0mL）溶液に、無水酢酸（116mg、1.1mmol、107μL）、及びトリエチルアミン（57mg、0.567mmol、79μL）を加えた。反応物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、HPLCで精製して、表題化合物（34mg、収率58%、TFA塩）を得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 402。¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.53（br d，J=5.77 Hz，1H），7.72-7.82（m，2H），7.54（s，1H），5.12（br s，1H），4.24-4.48（m，2H），3.82-4.06（m，2H），3.69（br d，J=6.78 Hz，1H），3.37-3.58（m，1H），3.25（br s，1H），3.08（br d，J=12.55 Hz，1H），2.72（s，3H），2.23（s，3H），1.99（br s，3H），1.81-1.96（m，1H），1.19-1.43（m，3H）。

【0167】

実施例2-5

【化88】



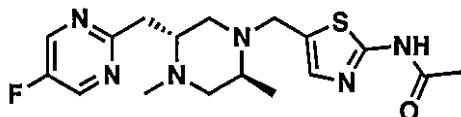
N-（5-（（（2S，5R）-5-（（5-フルオロピリミジン-2-イル）メチル）-2-メチルピペラジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：2-ブromo-5-フルオロピリミジン、1-ベンジル4-（tert-ブチル）（2S，5

S) - 2 - (ブロモメチル) - 5 - メチルピペラジン - 1, 4 - ジカルボキシレート及び N - (5 - (クロロメチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミドから、スキーム 2 と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 365. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.74 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 4.96 (d, J=14.81 Hz, 1H), 4.69 (d, J=14.56 Hz, 1H), 4.34-4.46 (m, 1H), 3.76-3.93 (m, 3H), 3.41-3.60 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.67 (d, J=6.27 Hz, 3H).

【0168】

実施例 2 - 6

【化 89】

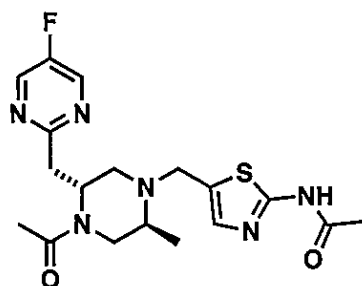


N - (5 - ((2S, 5R) - 5 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)メチル) - 2, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド: N - (5 - ((2S, 5R) - 5 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)メチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミドから、実施例 2 - 2 と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 379. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.68 (d, J=0.75 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.21 (d, J=14.56 Hz, 1H), 3.71-3.91 (m, 2H), 3.35-3.52 (m, 3H), 3.02-3.12 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.82 (br s, 1H), 2.46 (dd, J=11.29, 13.30 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.30 (d, J=6.27 Hz, 3H).

【0169】

実施例 2 - 7

【化 90】

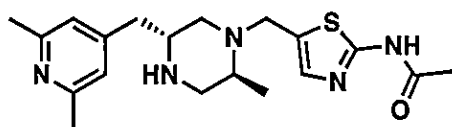


N - (5 - ((2S, 5R) - 4 - アセチル - 5 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)メチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミド: N - (5 - ((2S, 5R) - 5 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)メチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル)アセトアミドから、実施例 2 - 4 と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 407. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.61 (br s, 2H), 7.61 (s, 1H), 5.06-5.44 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.93 (br s, 1H), 3.79 (br d, J=6.78 Hz, 1H), 3.33-3.63 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 2.01-2.14 (m, 3H), 1.32-1.54 (m, 3H).

【0170】

実施例 2-8

【化 9 1】

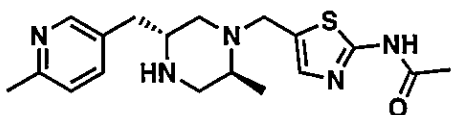


N-((5-((2S, 5R)-5-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：4-ブromo-2,6-ジメチルピリジン、1-ベンジル4-(tert-ブチル)(2S, 5S)-2-(ブromoメチル)-5-メチルピペラジン-1,4-ジカルボキシレート及びN-(5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 373. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 4.92-4.97 (m, 1H), 4.68 (d, J=14.81 Hz, 1H), 4.33-4.45 (m, 1H), 3.82-3.93 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 2H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.39 (d, J=7.03 Hz, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.53 Hz, 3H).

【0171】

実施例 2-9

【化 9 2】

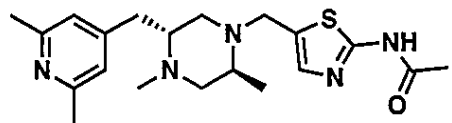


N-(5-((2S, 5R)-2-メチル-5-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：5-ブromo-2-メチルピリジン、1-ベンジル4-(tert-ブチル)(2S, 5S)-2-(ブromoメチル)-5-メチルピペラジン-1,4-ジカルボキシレート及びN-(5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 360. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.86 (d, J=1.76 Hz, 1H), 8.57 (dd, J=2.01, 8.28 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.28 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.91-4.96 (m, 1H), 4.67 (d, J=14.56 Hz, 1H), 4.30-4.43 (m, 1H), 3.70-3.95 (m, 3H), 3.43-3.57 (m, 2H), 3.41 (d, J=7.53 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.53 Hz, 3H).

【0172】

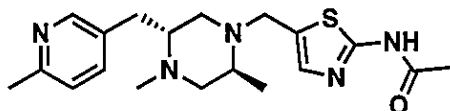
実施例 2-10

【化 9 3】

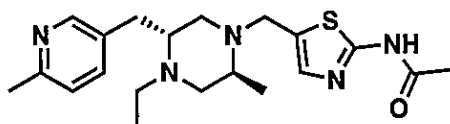


N-(5-((2S, 5R)-5-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：N-(5-((2S, 5R)-5-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)

【化 9 4】



【化 9 5】

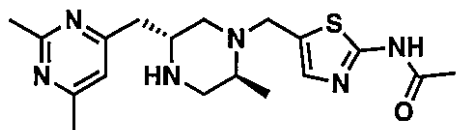


N-(5-((2S, 5R)-4-エチル-2-メチル-5-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: N-(5-((2S, 5R)-2-メチル-5-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、実施例2-3と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 388. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.67 (d, J=1.76 Hz, 1H), 8.35 (dd, J=2.01, 8.28 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.53 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.15 (br d, J=14.56 Hz, 1H), 3.84 (d, J=14.81 Hz, 1H), 3.45-3.73 (m, 4H), 3.21 (q, J=7.28 Hz, 2H), 2.97-3.09 (m, 1H), 2.85-2.96 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.49 (dd, J=10.42, 13.18 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.28 Hz, 3H), 1.31-1.34 (m, 3H).

【0175】

実施例2-13

【化96】

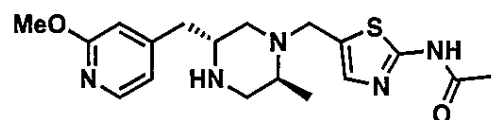


N-(5-((2S,5R)-5-((2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：4-ブromo-2,6-ジメチルピリミジン、1-ベンジル4-(tert-ブチル)(2S,5S)-2-(ブromoメチル)-5-メチルピペラジン-1,4-ジカルボキシレート及びN-(5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 375. ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.80(s, 1H), 7.73(s, 1H), 4.78-4.84(m, 1H), 4.49-4.61(m, 1H), 4.37(br s, 1H), 3.83(br d, J=13.05 Hz, 1H), 3.63-3.78(m, 2H), 3.37-3.53(m, 3H), 3.32-3.37(m, 1H), 2.87(s, 3H), 2.75(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.58(d, J=6.27 Hz, 3H).

【0176】

実施例2-14

【化97】

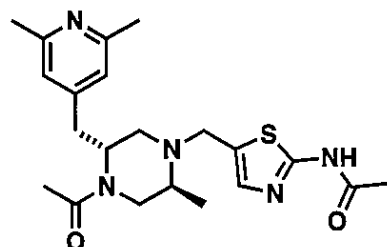


N-(5-((2S,5R)-5-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：4-ブromo-2-メトキシピリジン、1-ベンジル4-(tert-ブチル)(2S,5S)-2-(ブromoメチル)-5-メチルピペラジン-1,4-ジカルボキシレート及びN-(5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 376. ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34(d, J=6.27 Hz, 1H), 7.63-7.75(m, 2H), 7.49(dd, J=1.38, 6.15 Hz, 1H), 4.77(br d, J=14.81 Hz, 1H), 4.44-4.54(m, 1H), 4.21-4.42(m, 4H), 3.55-3.73(m, 3H), 3.33-3.44(m, 3H), 3.19-3.29(m, 1H), 2.27(s, 3H), 1.56(d, J=6.27 Hz, 3H).

【0177】

実施例2-15

【化98】

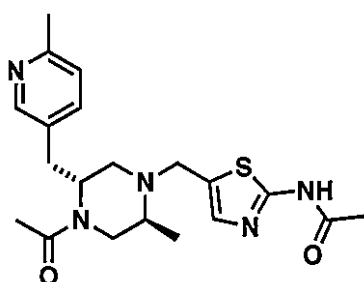


N- (5- (((2S, 5R) -4-アセチル-5- ((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) メチル) -2-メチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド: N- (5- (((2S, 5R) -5- ((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) メチル) -2-メチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミドから、実施例2-4と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 416. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.55 (d, J=4.27 Hz, 3H), 5.09 (br s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.26-4.47 (m, 2H), 3.80-3.98 (m, 2H), 3.71 (br d, J=6.02 Hz, 1H), 3.13-3.28 (m, 2H), 3.06 (br d, J=12.55 Hz, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.92-2.10 (m, 3H), 1.22-1.44 (m, 3H).

【0178】

実施例2-16

【化99】

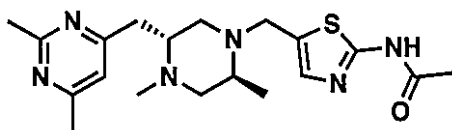


N- (5- (((2S, 5R) -4-アセチル-2-メチル-5- ((6-メチルピリジン-3-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド: N- (5- (((2S, 5R) -2-メチル-5- ((6-メチルピリジン-3-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミドから、実施例2-4と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 402. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.60 (d, J=1.76 Hz, 1H), 8.32 (dd, J=2.01, 8.28 Hz, 1H), 7.78 (br d, J=8.03 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.13-4.37 (m, 2H), 3.72-3.96 (m, 2H), 3.57 (br s, 1H), 3.35-3.48 (m, 1H), 3.06-3.25 (m, 2H), 2.99 (br d, J=12.80 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.14-1.39 (m, 3H).

【0179】

実施例2-17

【化100】



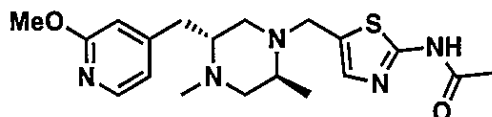
N- (5- (((2S, 5R) -5- ((2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル) メチル) -2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド: N- (5- (((2S, 5R) -5- ((2, 6-ジメチルピリミジン-4-イル) メチル) -2-メチルピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミドから、実施例2-2と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI)

: [M+H] 389. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.61 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.19 (br d, $J=15.06$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=14.81$ Hz, 1H), 3.43–3.66 (m, 3H), 2.83–3.04 (m, 7H), 2.70 (s, 6H), 2.39–2.53 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.30 (d, $J=6.02$ Hz, 3H).

【0180】

実施例 2-18

【化101】

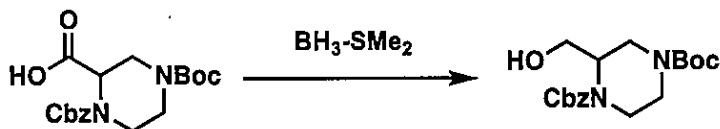


N-(5-((2S,5R)-5-((2-methoxypyridin-4-yl)methyl)-2,4-dimethylpiperazin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: N-(5-((2S,5R)-5-((2-methoxypyridin-4-yl)methyl)-2-methylpiperazin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamideから、実施例 2-2 と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 390. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.01 (d, $J=5.27$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.81 (dd, $J=1.38, 5.40$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.16 (d, $J=14.31$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (d, $J=14.56$ Hz, 1H), 3.42–3.57 (m, 2H), 3.36 (br dd, $J=3.89, 13.68$ Hz, 1H), 2.92–3.04 (m, 4H), 2.81 (dd, $J=2.89, 13.43$ Hz, 2H), 2.59–2.72 (m, 1H), 2.18–2.31 (m, 4H), 1.27 (d, $J=6.27$ Hz, 3H).

【0181】

中間体 20

【化102】



1-ベンジル 4-(tert-ブチル) 2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1, 4-ジカルボキシレート: THF (50.0 mL) 中の 1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-4-(tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-2-カルボン酸 (3.05 g、8.37 mmol) の混合物に、ボランジメチルスルフィド複合体 (10 M、1.67 mL) を 0℃ で滴下し、次いで混合物を 70℃ で 1 時間攪拌した。混合物を 0℃ に冷却し、MeOH でクエンチし、70℃ でさらに 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 3/1) で精製して、表題化合物 (1.01 g、収率 34%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.37 (m, 5H), 5.10–5.17 (m, 2H), 4.17–4.33 (m, 1H), 3.92–4.02 (m, 2H), 3.62–3.73 (m, 2H), 2.75–3.34 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

【0182】

中間体 21

10

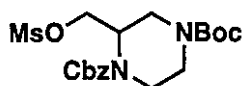
20

30

40

50

【化 103】

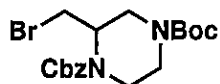


1-ベンジル 4-(tert-ブチル) 2-((メチルスルホニル) オキシ) メチル) ピペラジン-1, 4-ジカルボキシレート：中間体 15 と同様の方法で表題化合物を調製した。得られた粗製物質を、さらに精製せずに次の工程で使用した。

【0183】

中間体 22

【化 104】

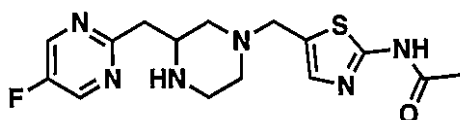


1-ベンジル 4-(tert-ブチル) 2-(ブロモメチル) ピペラジン-1, 4-ジカルボキシレート：中間体 16 と同様の方法で表題化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.39 (m, 5H), 5.14-5.18 (m, 2H), 4.22-4.48 (m, 2H), 3.83-4.01 (m, 2H), 3.35-3.47 (m, 2H), 2.82-3.07 (m, 3H), 1.47 (s, 9H)。

【0184】

実施例 2-19

【化 105】

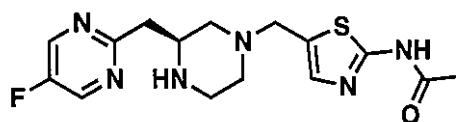
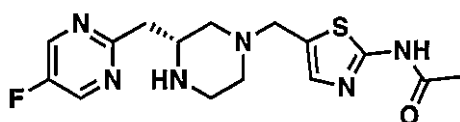


N-(5-((3-((5-フルオロピリミジン-2-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド：2-ブromo-5-フルオロピリミジン、1-ベンジル 4-(tert-ブチル) 2-(ブロモメチル) ピペラジン-1, 4-ジカルボキシレート及び N-(5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で表題化合物を調製した。

【0185】

実施例 2-20

【化 106】



実施例 2-19 のエナンチオマーの混合物、すなわち (R)-N-(5-((3-((5-フルオロピリミジン-2-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド及び (S)-N-(5-((3-((5-フルオロピリミジン-2-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミドを分離した。光学分離法：SFC、カラム：CHIRALPAK IC 250×30 mm、10 μm；0.1% NH₃H₂O EtOH、流速 (mL/分)：80。生成物は以下であった：

ピーク 1：LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 351. ¹H NMR (400 MHz,

10

20

30

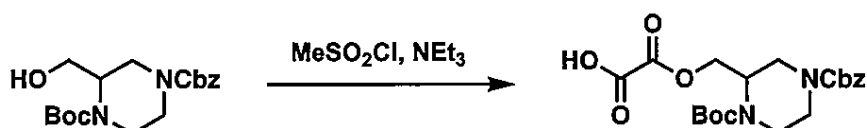
40

50

D₂O) δ 8.65 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 3.70–3.80 (m, 2H), 3.24–3.26 (m, 1H), 3.00–3.02 (m, 3H), 2.87–2.95 (m, 1H), 2.76–2.84 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20–2.23 (m, 1H), 1.95–2.00 (m, 1H).
ピーク2: LCMS (ESI): [M+H] 351. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 8.65 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 3.70–3.80 (m, 2H), 3.24–3.26 (m, 1H), 3.00–3.02 (m, 3H), 2.87–2.95 (m, 1H), 2.76–2.84 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20–2.23 (m, 1H), 1.95–2.00 (m, 1H).
【0186】

中間体 23

【化107】

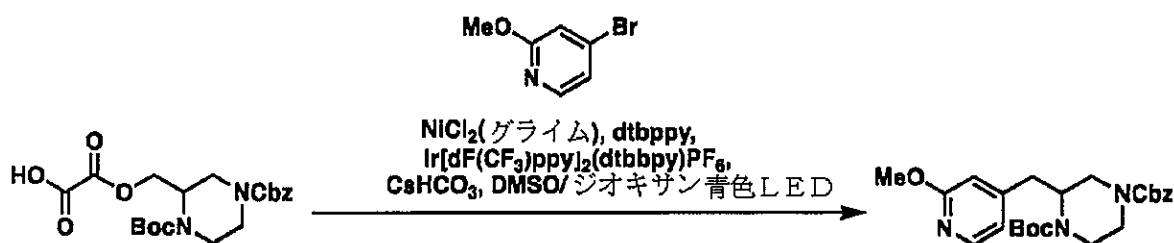


2-((4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-イル)メトキシ)-2-オキソ酢酸: 丸底フラスコに4-ベンジル1-(tert-ブチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート (8.0 g、22.83 mmol) を入れ、続いてジエチルエーテル (35.0 mL) を加えた。溶液を0℃に冷却した。塩化オキサリル (5.8 g、45.66 mmol、2.0当量) を滴下した。均一な反応混合物を28℃まで加温し、18時間攪拌した。反応を0℃に冷却し、H₂O (90 mL) をゆっくりと加えることによりクエンチした。25℃で1時間攪拌した後、得られた混合物を分液漏斗に移し、水層の混合物をEtOAc (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (3.0 g、収率31%) を得た。LCMS (ESI): [M-Boc+H] 323.

【0187】

中間体 24

【化108】



4-ベンジル1-(tert-ブチル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート: ジオキサン (16.0 mL) 及び DMSO (4.0 mL) 中の4-ブromo-2-メトキシピリジン (50.0 mg、0.265 mmol) 及び2-((4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-イル)メトキシ)-2-オキソ酢酸 (112.3 mg、0.265 mmol、1.0当量) の懸濁液に、NiCl₂グライム (5.8 mg、26.59 μmol)、Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ (3.0 mg、2.66 μmol)、4-tert-ブチル-2-(4-tert-ブチル-2-ピリジル)ピリジン (10.7 mg、39.89 μmol) 及び CsHCO₃ (154.7 mg、797.79 μmol) を加えた。混合物を攪拌し、N₂下、60℃で青色LEDを60時間照射した。反応混合物を濃縮し、残渣を水 (20 mL) で処理し、EtOAc (

10

20

30

40

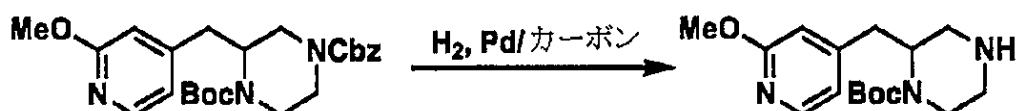
50

2×20 mL)で抽出した。合わせた有機相を水(2×20 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を分取TLC(石油エーテル:EtOAc=3:1)で精製して不純な生成物20 mgを得、分取HPLC(0.04% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃) ; 移動相B:アセトニトリル ; カラム:water Xbridge Prep OBD C18 150×30×5 μm ; 検出波長:220 nm)で精製して表題化合物(5.0 mg、収率4.26%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.07–7.93 (m, 1H), 7.36–7.33 (m, 5H), 6.74–6.53 (m, 2H), 5.29–5.11 (m, 2H), 4.11–3.92 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.08–2.95 (m, 3H), 2.72–2.71 (m, 2H), 1.43 (s, 9H) .

【0188】

中間体25

【化109】

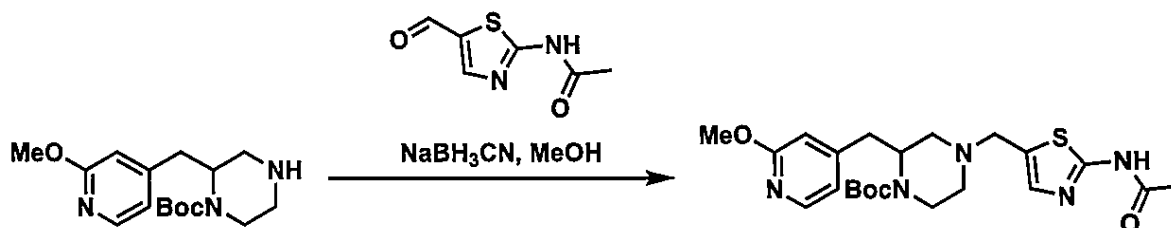


tert-ブチル2-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート:4-ベンジル1-(tert-ブチル)2-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート(80.0 mg、0.181 mmol)のMeOH(5.0 mL)溶液に、Pd/C(28.9 mg、0.271 mmol)を加えた。反応混合物を、40 psiのH₂(g)下、30℃で3時間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物(50.0 mg、収率89%)を得た。LCMS(ESI): [M+H]⁺ 308.

【0189】

中間体26

【化110】



tert-ブチル4-((2-アセトアミドチアゾール-5-イル)メチル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート:tert-ブチル2-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(50.0 mg、0.162 mmol)及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミド(41.52 mg、0.244 mmol)のMeOH(5.0 mL)溶液を50℃で0.5時間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(25.6 mg、0.406 mmol)を加え、混合物を50℃で16時間攪拌した。反応混合物を分取TLC(石油エーテル/EtOAc=1/1)で精製して、表題化合物(70.0 mg、収率93%)を得た。LCMS(ESI): [M+H]⁺ 462.

【0190】

実施例2-21

10

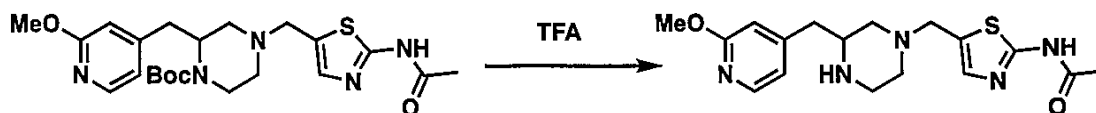
20

30

40

50

【化111】



N-((5-((3-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド:tert-ブチル4-((2-アセトアミドチアゾール-5-イル)メチル)-2-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(70.0mg、0.151mmol)のDCM(10.0mL)溶液に、TFA(1.0mL)を加えた。反応混合物を30℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、NH₃・H₂OでpH9まで塩基性化した。残渣を分取HPLC(移動相:水(10mM NH₄HCO₃)-ACN;カラム:ximate prep OBD C₁₈ 150×25mm×5μm;検出波長:220nm)で精製して表題化合物(30.0mg、収率54%)を得た。LCMS(ESI):[M+H]⁺ 362。得られたエナンチオマーを、キラルSFCを使用して分離した。

【0191】

実施例2-22

【化112】



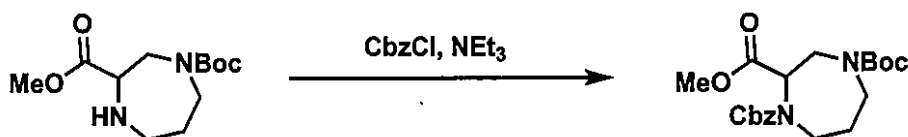
実施例2-21のエナンチオマーの混合物、すなわち(R)-N-((5-((3-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド及び(S)-N-((5-((3-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドを分離した。光学分離法:SFC、カラム:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm、10μm);CO₂中のエタノール(0.1% NH₃・H₂O)。生成物は以下であった:

ピーク1:LCMS(ESI):[M+H]⁺ 351.¹H NMR(400MHz, D₂O) δ 8.65(s, 2H), 7.30(s, 1H), 3.70-3.80(m, 2H), 3.24-3.26(m, 1H), 3.00-3.02(m, 3H), 2.87-2.95(m, 1H), 2.76-2.84(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.20-2.23(m, 1H), 1.95-2.00(m, 1H).
ピーク2:LCMS(ESI):[M+H]⁺ 351.¹H NMR(400MHz, D₂O) δ 8.65(s, 2H), 7.30(s, 1H), 3.70-3.80(m, 2H), 3.24-3.26(m, 1H), 3.00-3.02(m, 3H), 2.87-2.95(m, 1H), 2.76-2.84(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.20-2.23(m, 1H), 1.95-2.00(m, 1H).

【0192】

中間体27

【化113】

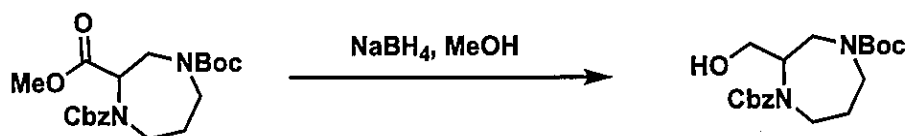


1-ベンジル4-(tert-ブチル)2-メチル1,4-ジアゼパン-1,2,4-トリカルボキシレート:1-(tert-ブチル)3-メチル1,4-ジアゼパン-1,3

ージカルボキシレート (5.00 g、19.36 mmol) 及びトリエチルアミン (4.11 g、41 mmol、5.6 mL) のジクロロメタン (120 mL) 攪拌溶液に、0℃でベンジルカルボノクロリデート (3.63 g、21.3 mmol、3.0 mL) を滴下した。得られた混合物を室温まで加温し、室温で1時間攪拌した。次いで、水の添加により反応をクエンチした。有機層を、水、次いでブラインで洗浄した。次いで有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン中の0~100% EtOAc) で精製して、表題化合物 (6.80 g、収率89%) を得た。LCMS (ESI): [M-Boc] 293. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.23-7.43 (m, 5H), 5.15-5.25 (m, 1H), 4.99-5.13 (m, 2H), 4.15-4.32 (m, 1H), 3.84-4.07 (m, 2H), 3.65-3.77 (m, 3H), 3.11-3.29 (m, 2H), 2.72-3.02 (m, 1H), 1.69-1.89 (m, 1H), 1.51-1.67 (m, 1H), 1.33-1.45 (m, 9H). [0193]

中間体 28

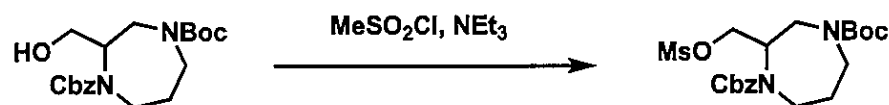
[化114]



1-ベンジル4-(tert-ブチル)2-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジアゼパン-1,4-ジカルボキシレート: 1-ベンジル4-(tert-ブチル)2-メチル1,4-ジアゼパン-1,2,4-トリカルボキシレート (1.00 g、2.55 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (145 mg、3.82 mmol) を少しずつ加えた。反応物を室温で2時間攪拌した。次いで水素化ホウ素ナトリウム (50 mg) を加えた。反応物を30分間攪拌した。さらに水素化ホウ素ナトリウム (50 mg) を加えた。さらに30分間攪拌した。反応物をブラインでクエンチした。混合物を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘプタン中の0~100% EtOAc) で精製して、表題化合物 (855 mg、収率92%) を得た。LCMS (ESI): [M+Na] 387. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.22-7.42 (m, 5H), 5.03-5.23 (m, 2H), 4.45-4.69 (m, 1H), 3.88-4.10 (m, 3H), 3.51-3.65 (m, 2H), 3.16-3.27 (m, 1H), 2.97-3.14 (m, 1H), 2.71-2.93 (m, 1H), 1.76 (br s, 1H), 1.48-1.61 (m, 1H), 1.33-1.45 (m, 9H). [0194]

中間体 29

[化115]



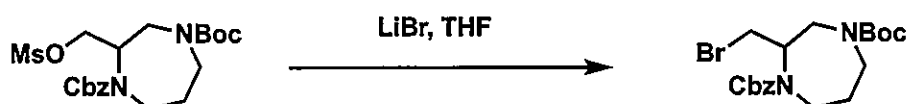
1-ベンジル4-(tert-ブチル)2-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)-1,4-ジアゼパン-1,4-ジカルボキシレート: 1-ベンジル4-(tert-ブチル)2-(ヒドロキシメチル)-1,4-ジアゼパン-1,4-ジカルボキシレート (850 mg、2.33 mmol) 及びトリエチルアミン (589 mg、5.83 mmol、807 µL) のエーテル (10 mL) 溶液に、塩化メタンサルホニル (320 mg、2.80 mmol、216 µL) を0℃で滴下した。次いで反応物を室温まで加温した。2

時間後、反応物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させて、表題化合物（880mg、収率85%）を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。LCMS（ESI）： $[\text{M}+\text{Na}]$ 465； $^1\text{H NMR}$ （400 MHz，メタノール- d_4 ） δ 7.22–7.50（m，5H），5.01–5.28（m，2H），4.15–4.47（m，2H），3.79–4.12（m，3H），3.38–3.79（m，1H），3.14–3.26（m，1H），2.95–3.12（m，3H），2.72–2.94（m，1H），1.73–1.94（m，1H），1.51–1.65（m，1H），1.28–1.50（m，9H）。

【0195】

中間体30

【化116】

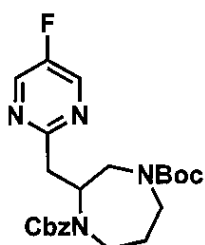


1-ベンジル4-(tert-ブチル)2-(ブロモメチル)-1,4-ジアゼパン-1,4-ジカルボキシレート：1-ベンジル4-(tert-ブチル)2-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)-1,4-ジアゼパン-1,4-ジカルボキシレート 870mg、1.97mmol)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液に、臭化リチウム(1.37g、15.76mmol)を加えた。次いで反応混合物を50℃で6時間加熱し、室温まで冷却し、続いて真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈し、白色の沈殿物を形成させ、濾過により除去した。溶出液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン中0~100% EtOAc)で精製して、表題化合物(125mg、収率15%)を得た。LCMS（ESI）： $[\text{M}+\text{Na}]$ 449/451。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz，クロロホルム- d ） δ 7.29–7.45（m，5H），5.06–5.26（m，2H），4.57–4.89（m，1H），3.91–4.25（m，3H），3.29–3.58（m，2H），2.64–3.27（m，3H），1.67–2.00（m，2H），1.36–1.53（m，9H）。

【0196】

中間体31

【化117】

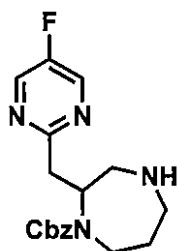


1-ベンジル4-(tert-ブチル)2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼパン-1,4-ジカルボキシレート：2-ブロモ-5-フルオロピリミジン及び1-ベンジル4-(tert-ブチル)2-(ブロモメチル)-1,4-ジアゼパン-1,4-ジカルボキシレートから、中間体1と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS（ESI）： $[\text{M}+\text{H}]$ 445。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz，メタノール- d_4 ） δ 8.31–8.51（m，2H），7.09–7.44（m，5H），4.88–5.10（m，2H），4.68–4.80（m，1H），3.84–4.12（m，3H），3.12–3.26（m，1H），2.93–3.08（m，3H），2.76–2.92（m，1H），1.73–1.93（m，1H），1.58（br s，1H），1.33–1.44（m，9H）。

【0197】

中間体32

【化118】



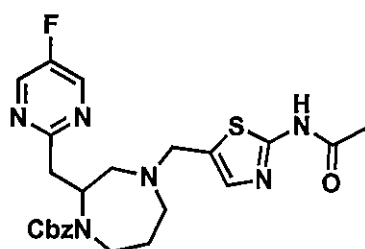
10

ベンジル 2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート塩酸塩: 1-ベンジル 4-(tert-ブチル) 2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼパン-1,4-ジカルボキシレートから、中間体2と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 345.

【0198】

中間体33

【化119】



20

ベンジル 4-((2-アセトアミドチアゾール-5-イル)メチル)-2-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート: ベンジル 2-[(5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート塩酸塩及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミドから、中間体19と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 499; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.27-8.46 (m, 2H), 7.26-7.41 (m, 4H), 7.14-7.24 (m, 2H), 4.96-5.07 (m, 1H), 4.89-4.94 (m, 0.5H), 4.73-4.79 (m, 0.5H), 4.49-4.66 (m, 1H), 3.72-3.92 (m, 3H), 3.07-3.21 (m, 2H), 2.81-3.05 (m, 3H), 2.51-2.69 (m, 2H), 2.20 (d, J=2.76 Hz, 3H), 1.77-1.97 (m, 1H), 1.63 (br d, J=10.54 Hz, 1H).

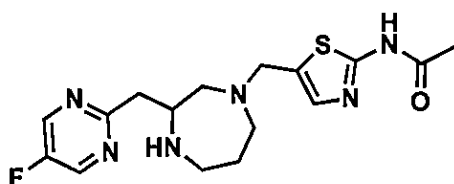
30

40

【0199】

実施例2-23

【化120】



N-((5-((3-((5-フルオロピリミジン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼ

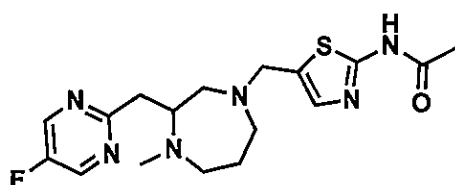
50

パンー１－イル)メチル)チアゾールー２－イル)アセトアミド:ベンジル４－((２－アセトアミドチアゾールー５－イル)メチル)－２－((５－フルオロピリミジンー２－イル)メチル)－１,４－ジアゼパンー１－カルボキシレートから、実施例２－１と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS(ESI):[M+H] 365. ¹H NMR(400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.67(s, 2H), 7.73(s, 1H), 4.69-4.80(m, 2H), 4.58(br s, 1H), 4.00(dd, J=8.53, 15.31 Hz, 1H), 3.74-3.87(m, 2H), 3.48-3.70(m, 5H), 2.40-2.56(m, 2H), 2.26(s, 3H).

【0200】

実施例２－２４

【化１２１】

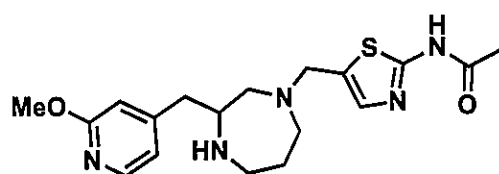


N-(5-((3-((5-fluoropyrimidin-2-yl)methyl)-4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: N-[5-[[3-[(5-fluoropyrimidin-2-yl)methyl]-1,4-diazepan-1-yl]methyl]thiazol-2-yl]acetamideから、実施例２－２と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS(ESI):[M+H] 379. ¹H NMR(400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.59(s, 2H), 7.15(s, 1H), 3.92(br s, 1H), 3.78-3.88(m, 2H), 3.52-3.63(m, 2H), 3.40(d, J=6.78 Hz, 2H), 3.01-3.11(m, 5H), 2.80-2.97(m, 2H), 2.08-2.27(m, 5H).

【0201】

実施例２－２５

【化１２２】

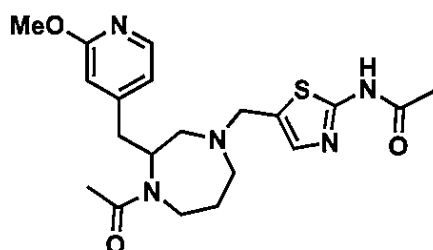


N-(5-((3-((2-methoxypyridin-4-yl)methyl)-1,4-diazepan-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 4-ブロモ-2-メトキシピリジン、1-ベンジル４-(tert-ブチル)２-(ブロモメチル)－１,４－ジアゼパンー１,４－ジカルボキシレート及びN-(5-(クロロメチル)チアゾールー２－イル)アセトアミドから、スキーム２と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS(ESI):[M+H] 376. ¹H NMR(400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.32(d, J=6.02 Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.59(d, J=5.77 Hz, 1H), 4.70(s, 2H), 4.31(s, 3H), 3.94-4.05(m, 1H), 3.76(br dd, J=6.65, 13.43 Hz, 1H), 3.56-3.72(m, 3H), 3.44-3.56(m, 3H), 3.36-3.43(m, 1H), 2.52(br t, J=8.91 Hz, 1H), 2.36-2.45(m, 1H), 2.27(s, 3H).

【0202】

実施例2-26

【化123】



10

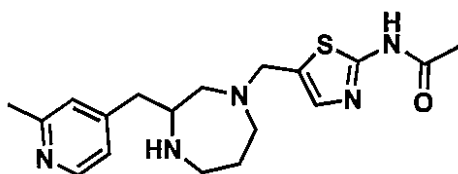
N-(5-((4-(4-(2-methoxypyridin-4-yl)methyl)-1,4-diazepan-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: N-(5-((3-((2-methoxypyridin-4-yl)methyl)-1,4-diazepan-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide hydrochloride salt from Example 2-4 and the same method to synthesize the title compound. LCMS (ESI): [M+H]⁺ 418. ¹H NMR (400 MHz, Me₂SO-d₆) δ 7.90–8.02 (m, 1H), 7.11–7.23 (m, 1H), 6.72–6.78 (m, 1H), 6.59 (d, J=7.53 Hz, 1H), 4.54–4.74 (m, 1H), 3.99–4.19 (m, 1H), 3.86 (d, J=2.01 Hz, 3H), 3.67–3.84 (m, 2H), 3.14 (dd, J=6.40, 15.18 Hz, 1H), 2.85–3.03 (m, 2H), 2.45–2.80 (m, 3H), 2.20 (d, J=1.76 Hz, 3H), 1.92–2.16 (m, 4H), 1.77–1.90 (m, 1H), 1.58 (br d, J=12.55 Hz, 1H).

20

【0203】

実施例2-27

【化124】



30

N-(5-((3-((2-methylpyridin-4-yl)methyl)-1,4-diazepan-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 4-bromo-2-methylpyridine, 1-benzyl-4-(tert-butyl)-2-(bromomethyl)-1,4-diazepan-1-yl acetate and N-(5-(chloromethyl)thiazol-2-yl)acetamide from Scheme 2 and the same method to synthesize the title compound. LCMS (ESI): [M+H]⁺ 360. ¹H NMR (400 MHz, Me₂SO-d₆) δ 8.67 (d, J=6.02 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (br d, J=6.02 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.64–4.76 (m, 2H), 4.01 (dd, J=9.03, 15.56 Hz, 1H), 3.70–3.79 (m, 1H), 3.59–3.70 (m, 2H), 3.40–3.59 (m, 5H), 2.83 (s, 3H), 2.46–2.60 (m, 1H), 2.34–2.45 (m, 1H), 2.26 (s, 3H).

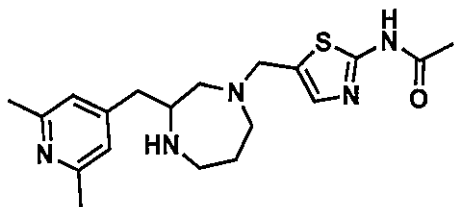
40

【0204】

実施例2-28

50

【化 1 2 5】

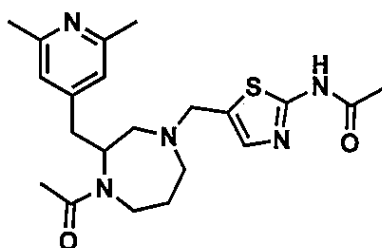


N-(5-((3-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：4-ブromo-2,6-ジメチルピリジン、1-ベンジル4-(tert-ブチル)2-(ブromoメチル)-1,4-ジアゼパン-1,4-ジカルボキシレート及びN-(5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 374. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.86 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 4.78-4.85 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.03 (dd, J=8.91, 15.43 Hz, 1H), 3.77 (br dd, J=6.53, 13.55 Hz, 1H), 3.64 (dt, J=3.01, 7.03 Hz, 2H), 3.45-3.59 (m, 3H), 3.33-3.39 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.48-2.64 (m, 1H), 2.33-2.46 (m, 1H), 2.25-2.32 (m, 3H).

【0 2 0 5】

実施例 2-29

【化 1 2 6】



N-(5-((4-アセチル-3-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：N-(5-((3-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、実施例2-4と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 416. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.16 (d, J=18.57 Hz, 1H), 6.91 (d, J=19.58 Hz, 2H), 4.00-4.69 (m, 1H), 3.63-3.93 (m, 3H), 2.91-3.16 (m, 2H), 2.65-2.91 (m, 2H), 2.41-2.61 (m, 9H), 2.20 (s, 3H), 2.01-2.15 (m, 3H), 1.78-1.90 (m, 2H).

【0 2 0 6】

実施例 2-30

10

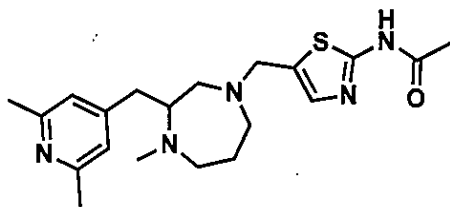
20

30

40

50

【化 1 2 7】



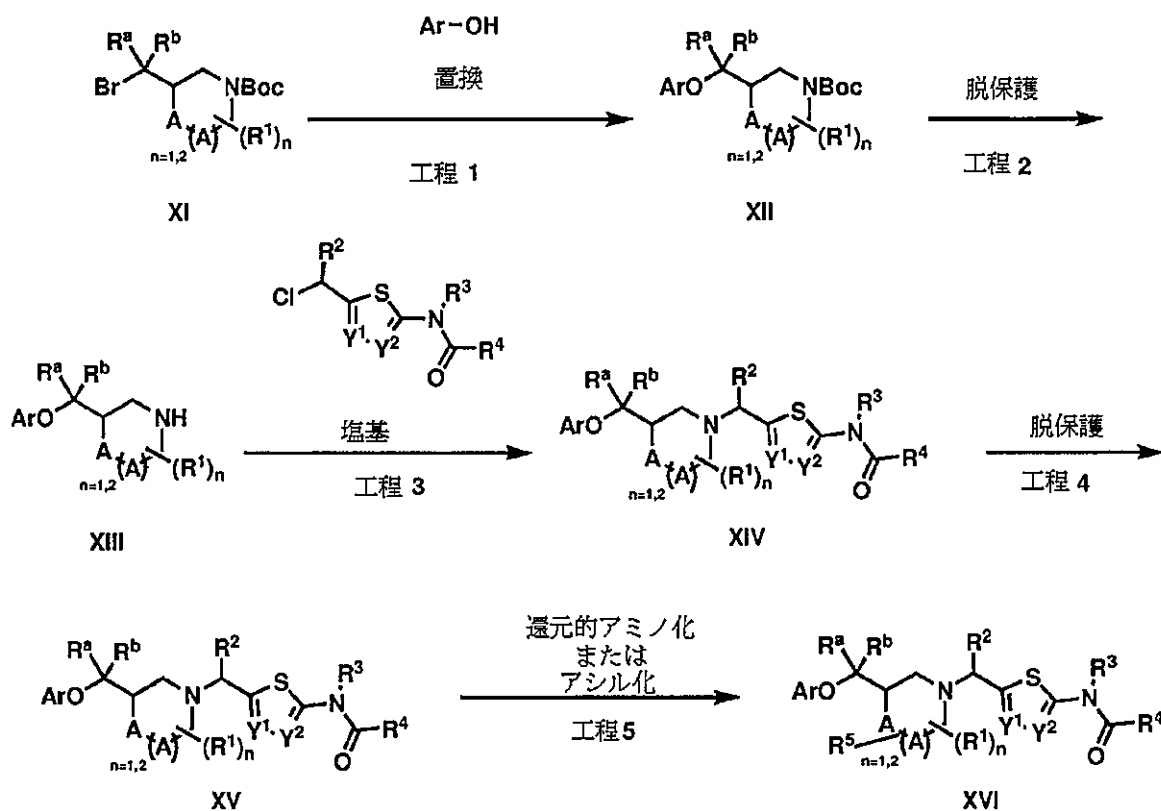
【0 2 0 7】

N-(5-((3-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)-4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：N-(5-((3-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム 2 と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 388。

【0 2 0 8】

スキーム 3

【化 1 2 8】

A = O, NPG, CH₂, CHR¹

独立して置換

【0 2 0 9】

中間体 3 4

10

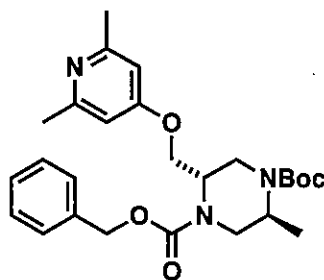
20

30

40

50

【化 1 2 9】

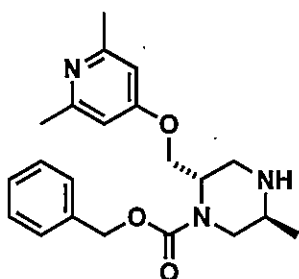


1-ベンジル 4-(tert-ブチル) (2S, 5S) - 2-((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) オキシ) メチル) - 5-メチルピペラジン-1, 4-ジカルボキシレート: DMF (2 mL) 中の 2, 6-ジメチルピリジン-4-オール (255 mg、2.1 mmol、193 μ L) 及び K_2CO_3 (572 mg、4.2 mmol) の混合物に、1-ベンジル 4-(tert-ブチル) (2S, 5S) - 2-(プロモメチル) - 5-メチルピペラジン-1, 4-ジカルボキシレート (885 mg、2.1 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を加えた。次いで、反応混合物を 80°C で 2 時間加熱した。真空下ですべての溶媒を除去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc : ヘプタン) で精製して、表題生成物 (116 mg、収率 12%) を得た。LCMS (ESI): [M+H] 470. 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.25-7.44 (m, 5H), 6.50-6.75 (m, 2H), 5.04-5.24 (m, 2H), 4.43-4.70 (m, 1H), 4.21-4.42 (m, 1H), 4.14-4.21 (m, 1H), 3.93-4.07 (m, 1H), 3.81 (br, d, =13.55 Hz, 1H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 1H), 2.40 (br, d, =15.56 Hz, 6H), 1.29-1.51 (m, 9H), 1.17 (t, =7.53 Hz, 3H).

【0 2 1 0】

中間体 3 5

【化 1 3 0】



ベンジル (2S, 5S) - 2-((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) オキシ) メチル) - 5-メチルピペラジン-1-カルボキシレート: 1-ベンジル 4-(tert-ブチル) (2S, 5S) - 2-((2, 6-ジメチルピリジン-4-イル) オキシ) メチル) - 5-メチルピペラジン-1, 4-ジカルボキシレートから、スキーム 3 と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 370.

【0 2 1 1】

中間体 3 6

10

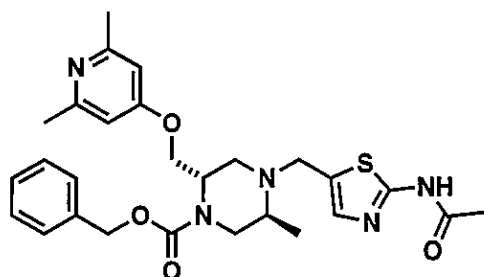
20

30

40

50

【化 1 3 1】

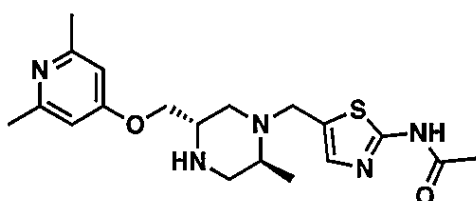


ベンジル (2S, 5S) - 4 - ((2 - アセトアミドチアゾール - 5 - イル) メチル) - 2 - (((2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) オキシ) メチル) - 5 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート: ベンジル (2S, 5S) - 2 - (((2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) オキシ) メチル) - 5 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート及びN - (5 - (クロロメチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミドから、スキーム 3 と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 524.

【0 2 1 2】

実施例 3 - 1

【化 1 3 2】

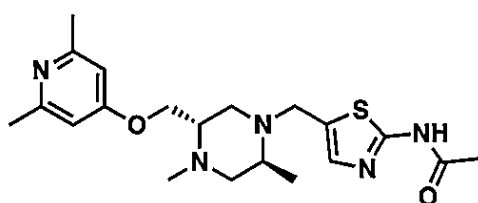


N - (5 - (((2S, 5S) - 5 - (((2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) オキシ) メチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド: ベンジル (2S, 5S) - 4 - ((2 - アセトアミドチアゾール - 5 - イル) メチル) - 2 - (((2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) オキシ) メチル) - 5 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレートから、スキーム 3 と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI): [M+H] 390. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.74 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 4.82 (br d, J=14.56 Hz, 1H), 4.58-4.72 (m, 2H), 4.46 (br d, J=14.56 Hz, 1H), 4.26 (br d, J=8.78 Hz, 1H), 3.73 (dt, J=3.01, 13.43 Hz, 3H), 3.33-3.51 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.59 (d, J=6.27 Hz, 3H).

【0 2 1 3】

実施例 3 - 2

【化 1 3 3】



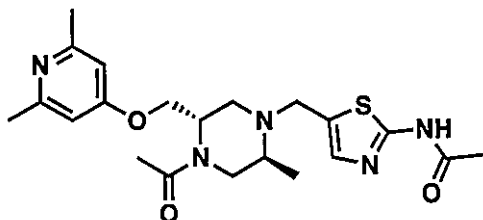
N - (5 - (((2S, 5S) - 5 - (((2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) オキシ) メチル) - 2, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル

) アセトアミド：N-（5-（（（2S，5S）-5-（（（2，6-ジメチルピリジン-4-イル）オキシ）メチル）-2-メチルピペラジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミドから、実施例2-2と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 404. ¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ.

【0214】

実施例3-3

【化134】



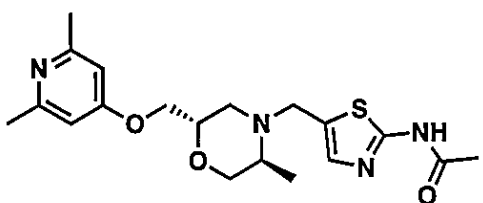
10

N-（5-（（（2S，5S）-4-アセチル-5-（（（2，6-ジメチルピリジン-4-イル）オキシ）メチル）-2-メチルピペラジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：N-（5-（（（2S，5S）-5-（（（2，6-ジメチルピリジン-4-イル）オキシ）メチル）-2-メチルピペラジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミドから、実施例2-4と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 432. ¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ.

【0215】

実施例3-4

【化135】



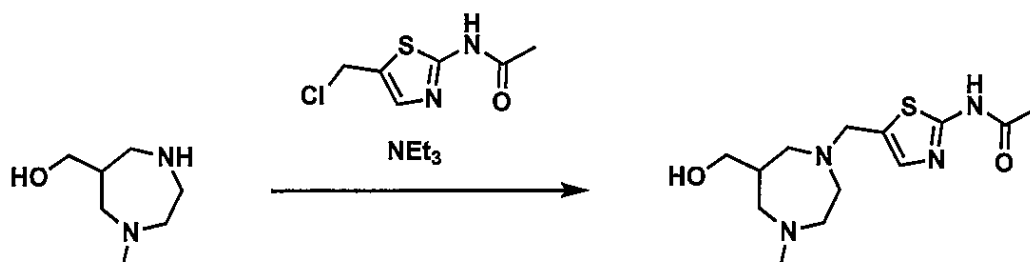
30

N-（5-（（（2S，5S）-2-（（（2，6-ジメチルピリジン-4-イル）オキシ）メチル）-5-メチルモルホリノ）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：（（2S，5S）-2-（（（2，6-ジメチルピリジン-4-イル）オキシ）メチル）-5-メチルモルホリン）N-〔5-（クロロメチル）チアゾール-2-イル〕アセトアミドから、スキーム3と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 391. ¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ.

【0216】

中間体37

【化136】



40

N-（5-（（6-（ヒドロキシメチル）-4-メチル-1，4-ジアゼパン-1-イル

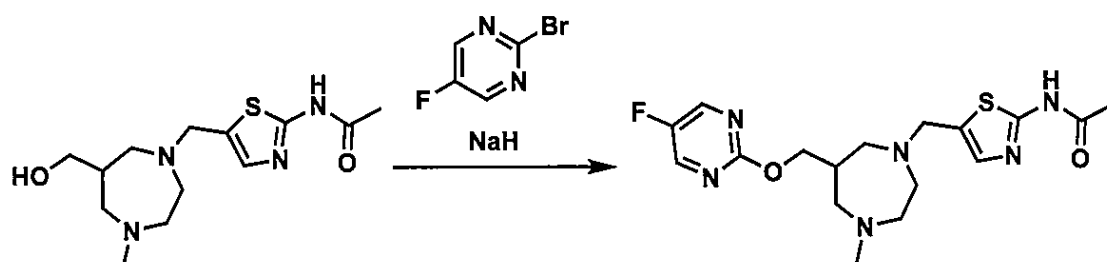
50

メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド:アセトニトリル(20mL)及びDMF(1.0mL)中の(1-メチル-1,4-ジアゼパン-6-イル)メタノール(1.0g、6.6mmol)及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(1.26g、6.6mmol)の混合物に、ヒューニツヒ塩基(1.70g、13.18mmol、2.30mL)を加えた。反応物を室温で4時間攪拌した。混合物を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(50~100% EtOAc-EtOH 3:1、ヘプタン中の2% NH₄OH)で精製して、表題化合物(1.2g、収率55%)を得た。LCMS(ESI): [M+H]⁺ 299. ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.23 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.36-3.45 (m, 2H), 2.81-2.92 (m, 3H), 2.61-2.80 (m, 4H), 2.56 (dd, J=8.78, 12.55 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06-2.16 (m, 1H).

【0217】

実施例3-5

【化137】



N-(5-((6-((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: N-[5-[[6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル]メチル]チアゾール-2-イル]アセトアミド(100mg、335μmol)及び2-ブromo-5-フルオロ-ピリミジン(59mg、335μmol)のTHF(2.00mL)及びDMF(0.5mL)溶液に、NaH(20.11mg、503μmol、純度60%)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物にメタノールを加え、続いて真空で濃縮した。残渣をHPLCで精製して、表題化合物(8mg、収率5%)をトリフルオロ酢酸塩として得た。LCMS(ESI): [M+H]⁺ 395. ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.53 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.26-4.42 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.51-3.65 (m, 3H), 3.38-3.48 (m, 1H), 3.15-3.27 (m, 3H), 2.96-3.06 (m, 4H), 2.73-2.84 (m, 1H), 2.21 (s, 3H).

【0218】

スキーム4

10

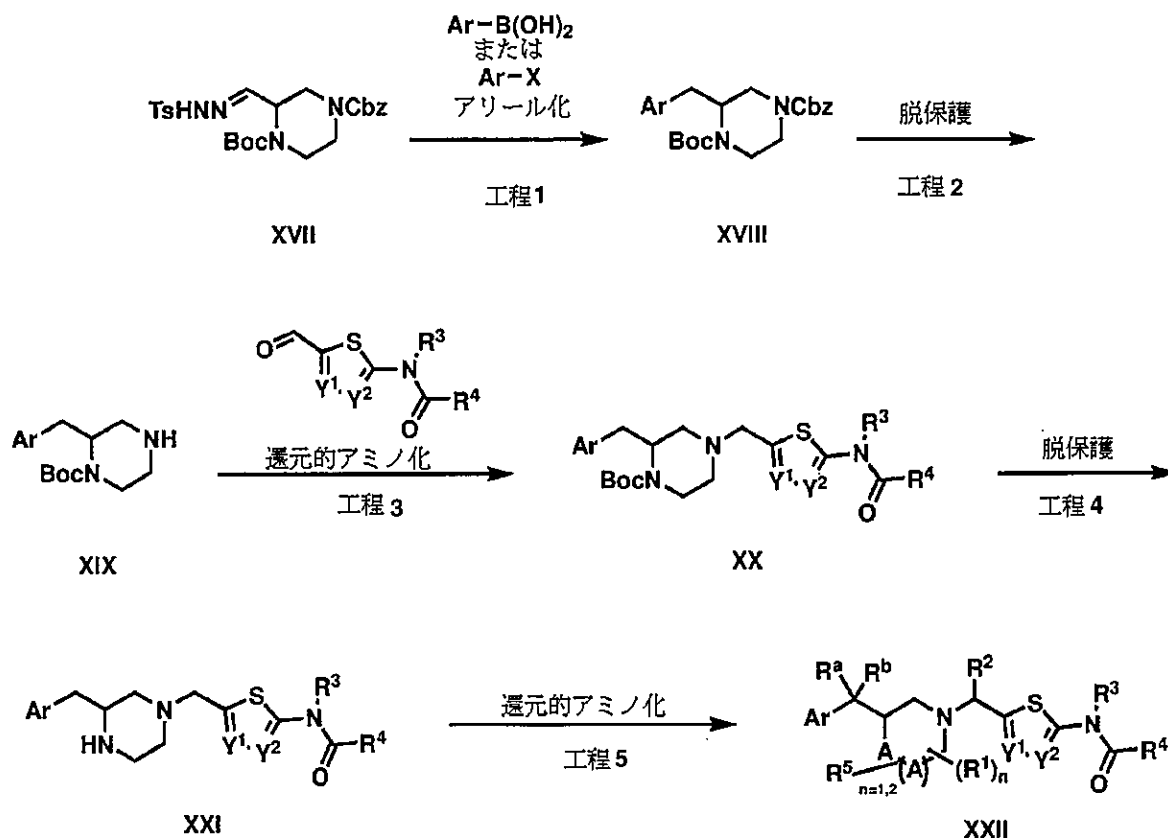
20

30

40

50

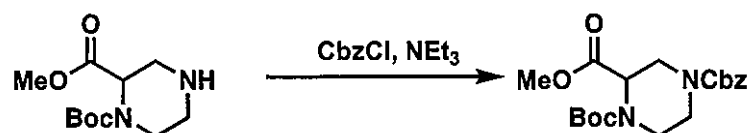
【化 1 3 8】



【 0 2 1 9】

中間体 3 8

【化 1 3 9】



4-ベンジル 1-(tert-ブチル) 2-メチルピペラジン-1, 2, 4-トリカルボキシレート: 1-(tert-ブチル) 2-メチルピペラジン-1, 2-ジカルボキシレート (10.0 g、40.9 mmol) 及び Et₃N (4.56 g、45.0 mmol) の DCM (100.0 mL) 溶液に、N₂ 下、0℃ で Cbz-Cl (7.68 g、45.0 mmol) を滴下した。添加すると溶液が濁り、混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。反応物を 30℃ まで 10 時間加温した。反応物を NH₄Cl 水溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (3×60 mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン (2×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。次いで、混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 5/1) で精製して、表題化合物 (10.5 g、収率 67.79%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.36 (m, 5H), 5.07–5.17 (m, 2H), 4.56–4.76 (m, 3H), 3.59–3.87 (m, 4H), 3.28–2.90 (m, 3H), 1.47 (s, 9H)。

【 0 2 2 0】

中間体 3 9

10

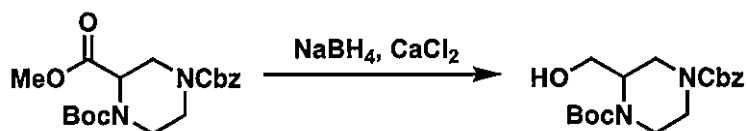
20

30

40

50

【化140】

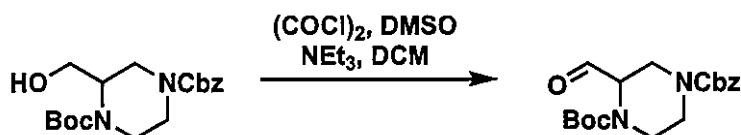


4-ベンジル1-(tert-ブチル)2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート：4-ベンジル1-(tert-ブチル)2-メチルピペラジン-1,2,4-トリカルボキシレート(7.0g、18.5mmol)のTHF(30.0mL)及びEtOH(30.0mL)溶液に、CaCl₂(3.29g、29.6mmol)を加え、塩が溶解するまで30℃で攪拌した。得られた混合物を0℃に冷却し、NaBH₄(3.5g、92.5mmol)を加えた。反応物を0℃で30分間攪拌し、次いで30℃まで加温し、4時間攪拌した。反応物をHCl(2M、10mL)でクエンチし、発泡が止むまで攪拌した。次いで、混合物をEtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(2×30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=1/1)で精製して、表題化合物(5.12g、収率79%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.29–7.39(m, 5H), 5.16(s, 2H), 3.85–4.19(m, 4H), 3.59(brs, 2H), 3.00(brs, 3H), 1.46(s, 9H)。

【0221】

中間体40

【化141】

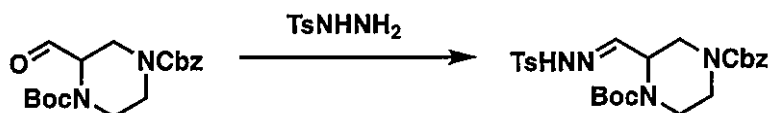


4-ベンジル1-(tert-ブチル)2-ホルミルピペラジン-1,4-ジカルボキシレート：(COCl)₂(17.39g、137.00mmol)のDCM(120mL)溶液に、DMSO(16.06g、205.5mmol)を-70℃で滴下し、30分間攪拌した。4-ベンジル1-(tert-ブチル)2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート(12.0g、34.25mmol)のDCM(100mL)溶液を滴下し、混合物を-70℃で1時間攪拌した。Et₃N(27.7g、274.0mmol)を-70℃で滴下し、混合物を-70℃で1時間攪拌し、次いで0℃まで加温し、さらに1時間攪拌した。反応物を水(200mL)でゆっくりとクエンチし、DCM(2×200mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(200mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(石油エーテル/EtOAc=10/1~5/1)で精製して、表題化合物(8.20g、収率68%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.57(brs, 1H), 7.32–7.36(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.48–4.64(m, 2H), 3.94–4.09(m, 2H), 2.98–3.21(m, 3H), 1.47(s, 9H)。

【0222】

中間体41

【化142】



10

20

30

40

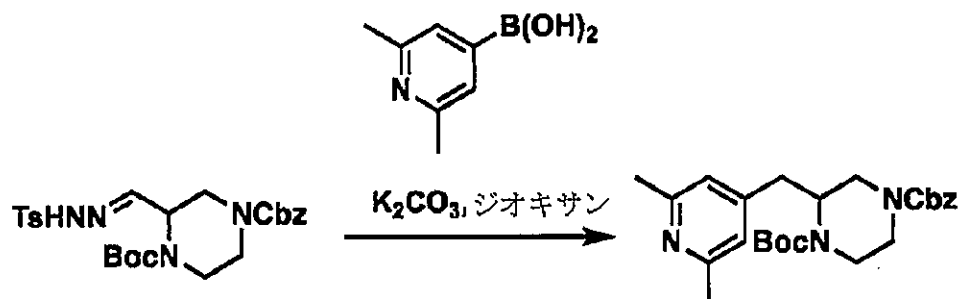
50

4-ベンジル1-(tert-ブチル)-2-((2-トシルヒドラジネリデン)メチル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート: 4-ベンジル1-(tert-ブチル)-2-ホルミルピペラジン-1,4-ジカルボキシレート (8.20 g、23.54 mmol) の MeOH (150 mL) 溶液に、TsNHNH₂ (4.34 g、23.54 mmol) を加えた。混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル/EtOAc = 10:1 ~ 5:1、次いで 3:1) で精製して、表題化合物 (11.50 g、収率 95%) を得た。LCMS (ESI): [M+H (-Boc)] 417.

【0223】

中間体 42

【化143】



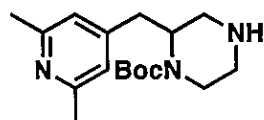
【0224】

4-ベンジル1-(tert-ブチル)-2-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート: 4-ベンジル1-(tert-ブチル)-2-((2-トシルヒドラジネリデン)メチル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート (1.00 g、1.94 mmol) のジオキサン (10.0 mL) 溶液に、(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)ボロン酸 (292.23 mg、1.94 mmol) 及び K₂CO₃ (802.60 mg、5.81 mmol) を加えた。混合物を 110 °C で 5 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水 (20 mL) で処理し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル/EtOAc = 3/1 ~ 1/1) で精製して、表題化合物 (500.0 mg、収率 59%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.36 (m, 5H), 6.75–6.80 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.93–4.20 (m, 4H), 2.95–3.15 (m, 3H), 2.43–2.48 (m, 2H), 2.27–2.38 (m, 6H), 1.46 (s, 9H).

【0225】

中間体 43

【化144】



tert-ブチル 2-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート: 中間体 25 と同様の方法で表題化合物を調製した。

【0226】

中間体 44

10

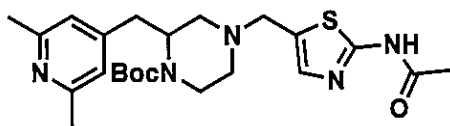
20

30

40

50

【化 1 4 5】



tert-ブチル 4-((2-アセトアミドチアゾール-5-イル)メチル)-2-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート：中間体 26 と同様の方法で表題化合物を調製した。得られたエナンチオマーを、キラル SFC を使用して分離した。

【0 2 2 7】

中間体 4 5

【化 1 4 6】

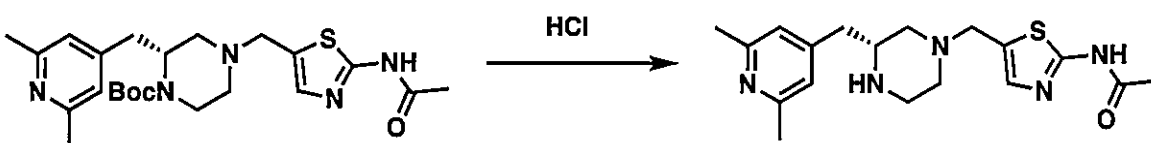


中間体 4 4 のエナンチオマーの混合物、すなわち tert-ブチル (R)-4-((2-アセトアミドチアゾール-5-イル)メチル)-2-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート及び tert-ブチル (S)-4-((2-アセトアミドチアゾール-5-イル)メチル)-2-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレートを、SFC (カラム：REGIS (s, s) WHEELK-O1 (250mm×30mm, 5μm)；条件：0.1% NH₃H₂O EtOH) で分離して、表題化合物 (100.0mg、収率 31、R_t=4.56 分) をピーク 1 及びピーク 2 として得た。

【0 2 2 8】

実施例 4-1

【化 1 4 7】



【0 2 2 9】

(R)-N-(5-((3-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド塩酸塩：tert-ブチル (R)-4-((2-アセトアミドチアゾール-5-イル)メチル)-2-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート；中間体 4 5 (100.0mg、0.217mmol) に HCl のジオキサン (0.217mmol、1.00mL) 溶液を加え、混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を水 (5mL) で処理し、凍結乾燥して、表題化合物 (80.0mg、塩酸塩) を得た。LCMS (ESI)：[M+H]⁺ 360. ¹H NMR：(500 MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.20-4.22 (m, 1H), 3.62-3.71 (m, 3H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.25 (s, 3H)。

【0 2 3 0】

実施例 4-2

10

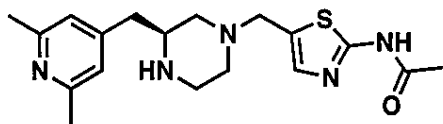
20

30

40

50

【化148】

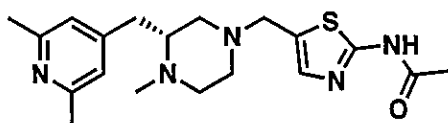


(S)-N-(5-((3-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド塩酸塩：tert-ブチル(S)-4-((2-アセトアミドチアゾール-5-イル)メチル)-2-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート；中間体46から、実施例4-1と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 360. ¹H NMR：(500 MHz, MeOD) δ 7.76 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.20-4.23 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 3H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.26 (s, 3H).

【0231】

実施例4-3

【化149】

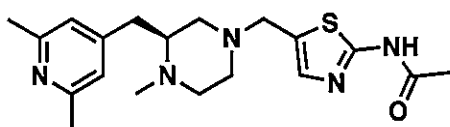


(R)-N-(5-((3-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：(R)-N-(5-((3-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド塩酸塩；実施例4-1から、実施例2-2と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 374. ¹H NMR：(500 MHz, CDCl₃) δ 12.01 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 3.48-3.64 (m, 2H), 2.93-2.96 (m, 1H), 2.77-2.79 (m, 1H), 2.63-2.66 (m, 1H), 2.33-2.53 (m, 14H), 2.29 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H).

【0232】

実施例4-4

【化150】



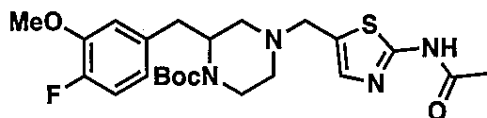
(S)-N-(5-((3-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：(S)-N-(5-((3-((2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド塩酸塩；実施例4-2から、実施例2-2と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 374. ¹H NMR：(500 MHz, CDCl₃) δ 12.23 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 3.48-3.64 (m, 2H), 2.93-2.95 (m, 1H), 2.76-2.79 (m, 1H), 2.63-2.66 (m, 1H), 2.32-2.53 (m, 14H), 2.28 (s, 3H),

2.01–2.08 (m, 1H).

【0233】

中間体47

【化151】

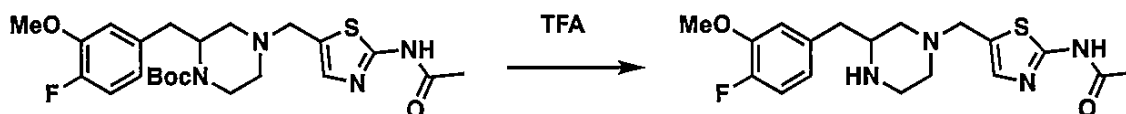


tert-ブチル4-((2-アセトアミドチアゾール-5-イル)メチル)-2-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート：4-ベンジル1-(tert-ブチル)2-((2-トシルヒドラジネリデン)メチル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート、(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)ボロン酸、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、中間体26と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI)：[M+H] 479.

【0234】

実施例4-5

【化152】



N-(5-((3-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：tert-ブチル4-((2-アセトアミドチアゾール-5-イル)メチル)-2-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート (80.0mg、0.167mmol) のDCM (5.0mL) 溶液に、TFA (2.98g、2.0mL) を加えた。反応混合物を28℃で1時間攪拌した。混合物をNH₃・H₂OでpH8に調整した。水 (5mL) を加え、DCM (10mL×2) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られたエナンチオマーをSFC (カラム：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D.、3µm 移動相：A：CO₂ B：エタノール (0.05% DEA)) で分離して、実施例4-6を得た。

【0235】

実施例4-6

【化153】



実施例4-5のエナンチオマーの混合物、すなわち(R)-N-(5-((3-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド及び(S)-N-(5-((3-(4-フルオロ-3-メトキシベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドを、以下のように分離した。

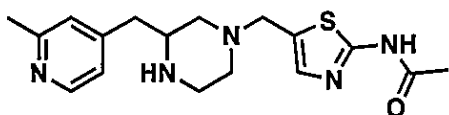
ピーク1：LCMS (ESI)：[M+H] 379. ¹H NMR：(500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.20 (s, 1H), 6.96–6.98 (m, 1H), 6.88–6.90 (m, 1H), 6.70–6.71 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 2.92–2.96 (m, 2H), 2.76–2.79 (m, 3H), 2.61–2.65 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)

), 2.17-2.18 (m, 1H), 1.82-1.87 (m, 1H).
 ピーク2: LCMS (ESI): [M+H] 379. ¹HNMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.22 (s, 1H), 6.91-6.99 (m, 2H), 6.72-6.75 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.10-3.13 (m, 2H), 2.83-2.96 (m, 3H), 2.72-2.74 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.98-2.03 (m, 1H).

【0236】

実施例4-7

【化154】

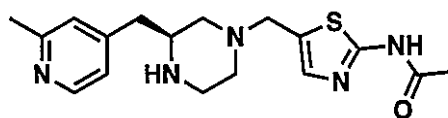
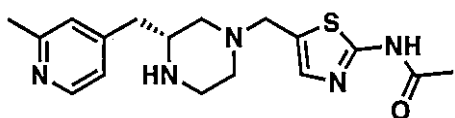


4-ベンジル1-(tert-ブチル)-2-((2-トシルヒドラジネリデン)メチル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート、(2-メチルピリジン-4-イル)ボロン酸、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、実施例4-6と同様の方法で表題化合物を調製した。

【0237】

実施例4-8

【化155】



得られた実施例4-7のエナンチオマーの混合物、すなわち(R)-N-(5-((3-((2-メチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド及び(S)-N-(5-((3-((2-メチルピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドを、SFC(カラム:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm、5μm)、条件:0.1%NH₃H₂O EtOH、流速(ml/分):50):
 ピーク1: LCMS (ESI): [M+H] 346. ¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 10.61 (br s, 1H), 8.39 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.94 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.83-2.85 (m, 1H), 2.78-2.81 (m, 3H), 3.66-2.67 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.18-2.29 (m, 1H), 1.96-1.98 (m, 1H).

ピーク2: LCMS (ESI): [M+H] 346. ¹HNMR: (500 MHz, CDCl₃) δ 10.95 (s, 1H), 8.38 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.94 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.96-3.05 (m, 1H), 2.83-2.85 (m, 1H), 2.78-2.81 (m, 3H), 3.66-2.67 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.18-2.29 (m, 1H), 1.95-1.98 (m, 1H).

【0238】

実施例4-9

10

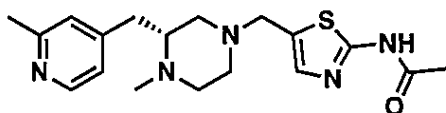
20

30

40

50

【化 1 5 6】

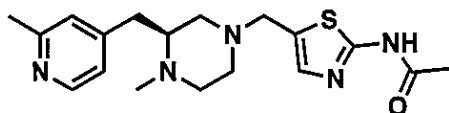


(R) - N - (5 - ((4 - メチル - 3 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル) メチル)
 ピペラジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : (R) - N - (5 -
 ((3 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチ
 ル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド ; 実施例 4 - 8 から、実施例 2 - 2 と同様の方
 法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI) : [M+H]⁺ 360. ¹H NMR :
 (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.21 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.59 - 3.64 (m, 2H), 3.08 - 3.11 (m, 1H), 2.85 - 2.86 (m, 1H), 2.83 - 2.84 (m, 1H), 2.68 - 2.69 (m, 2H), 2.44 - 2.55 (m, 9H), 2.42 (s, 3H), 1.99 - 2.19 (m, 1H).

【0239】

実施例 4 - 10

【化 1 5 7】

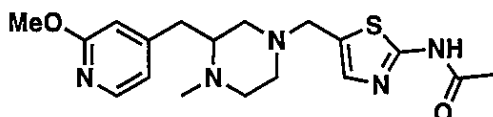


(S) - N - (5 - ((4 - メチル - 3 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル) メチル)
 ピペラジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : (S) - N - (5 -
 ((3 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) メチ
 ル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド ; 実施例 4 - 9 から、実施例 2 - 2 と同様の方
 法で表題化合物を調製した。LCMS (ESI) : [M+H]⁺ 360. ¹H NMR :
 (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.55 - 3.64 (m, 2H), 3.09 - 3.12 (m, 1H), 2.85 - 2.86 (m, 1H), 2.83 - 2.84 (m, 1H), 2.68 - 2.69 (m, 2H), 2.44 - 2.54 (m, 9H), 2.42 (s, 3H), 1.99 - 2.19 (m, 1H).

【0240】

実施例 4 - 11

【化 1 5 8】

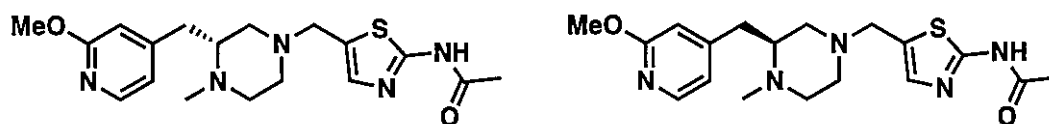


N - (5 - ((3 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル) メチル) - 4 - メチルピペラ
 ジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド : 4 - ベンジル 1 - (t
 e r t - ブチル) 2 - ((2 - トシルヒドラジネリデン) メチル) ピペラジン - 1 , 4 -
 ジカルボキシレート、(2 - メトキシピリジン - 4 - イル) ボロン酸、及び N - (5 - ホ
 ルミルチアゾール - 2 - イル) アセトアミドから、実施例 4 - 10 と同様の方法で表題化
 合物を調製した。

【0241】

実施例4-12

【化159】



実施例4-12から得られたエナンチオマーの混合物、すなわち(R)-N-(5-((3-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド及び(S)-N-(5-((3-((2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドを、(カラム:DAICEL CHIRALPAK IC (250mm×30mm、10μm)、条件:0.1%NH₃・H₂O EtOH)によって分離した:

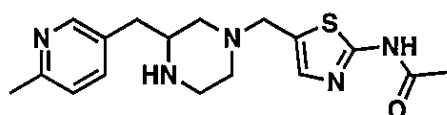
ピーク1: LCMS (ESI): [M+H] 376. ¹HNMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.78 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.55-3.66 (s, 2H), 3.06-3.08 (m, 1H), 2.84-2.85 (m, 1H), 2.81-2.83 (m, 1H), 2.40-2.60 (m, 8H), 2.19 (s, 3H), 1.99-2.02 (m, 1H).

ピーク2: LCMS (ESI): [M+H] 376. ¹HNMR: (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.56-3.69 (m, 2H), 3.07-3.09 (m, 1H), 2.85-2.89 (m, 1H), 2.69-2.72 (m, 1H), 2.44-2.60 (m, 8H), 2.19 (s, 3H), 1.99-2.02 (m, 1H).

【0242】

実施例4-13

【化160】



N-(5-((3-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 4-ベンジル1-(tert-ブチル)2-((2-トシルヒドラジネリデン)メチル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート、(2-メチルピリジン-4-イル)ボロン酸、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、実施例4-6と同様の方法で表題化合物を調製した。

【0243】

実施例4-14

【化161】



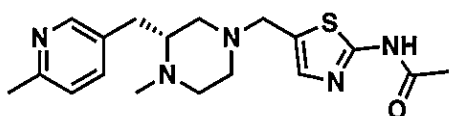
実施例4-14から得られたエナンチオマーの混合物、すなわち(R)-N-(5-((3-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド及び(S)-N-(5-((3-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドを、(カラム:DAICEL CHIRALPAK IC (250mm×30mm、10μm)、条件:0.1%NH₃・H₂O EtOH)によって分離した:

3-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド及び(S)-N-(5-((3-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドを、SFC(DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm、5μm)；開始 B:45%；終了 B:45%；流速(ml/分:50)で分離した：ピーク1：LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 346. ¹H NMR：(500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.80 (s, 1H), 8.51-8.52 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.05-4.06 (m, 1H), 3.31-3.65 (m, 6H), 3.16-3.17 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). ピーク2：LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 346. ¹H NMR：(500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.83 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.19-4.18 (m, 1H), 3.66-3.69 (m, 3H), 3.38-3.52 (m, 5H), 2.81 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

【0244】

実施例4-15

【化162】

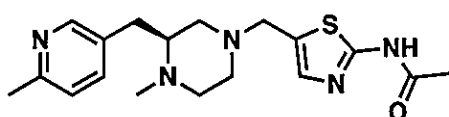


(R)-N-(5-((4-メチル-3-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：(R)-N-(5-((3-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド；実施例4-14から、実施例2-2と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 360. ¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.21 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.10-3.13 (m, 1H), 2.86 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.34-2.50 (m, 11H), 2.19 (s, 3H), 1.94-1.97 (m, 1H).

【0245】

実施例4-16

【化163】



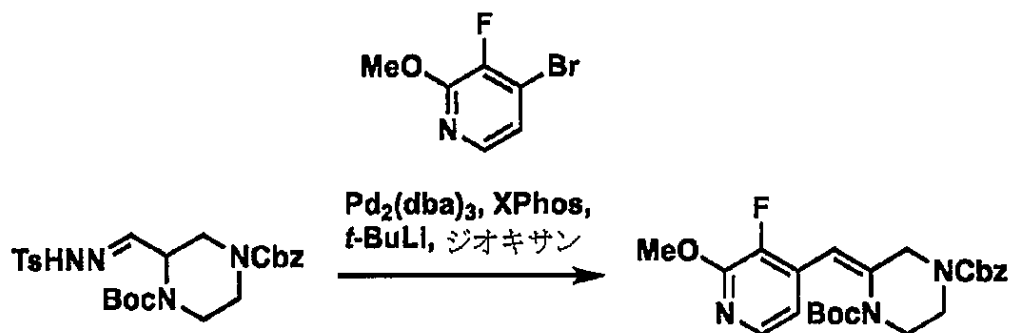
(S)-N-(5-((4-メチル-3-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：(S)-N-(5-((3-((6-メチルピリジン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド；実施例4-15から、実施例2-2と同様の方法で表題化合物を調製した。LCMS(ESI)：[M+H]⁺ 360. ¹H NMR：(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.21 (s, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.12 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.85-2.88 (m, 1H), 2.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.34-2.54 (m, 11H), 2.19

(s, 3H), 1.98–1.97 (m, 1H).

【0246】

中間体48

【化164】



10

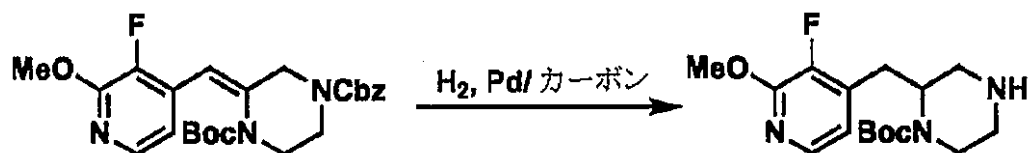
4-ベンジル1-(tert-ブチル)(Z)-2-((3-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)メチレン)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート: 4-ベンジル1-(tert-ブチル)(Z)-2-((2-トシルヒドラジネリデン)メチル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート (1.0g, 1.94mmol) 及び4-ブromo-3-フルオロ-2-メトキシピリジン (0.599g, 2.91mmol) のジオキサン (10.0mL) 溶液に、Pd₂(dba)₃ (0.177g, 0.194mmol)、XPhos (0.092g, 0.194mmol) 及びリチウム2-メチルプロパン-2-オレート (0.465g, 5.82mmol) を加えた。混合物を、N₂下、80℃で2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 (石油エーテル/EtOAc=5/1) で精製して、表題化合物 (118mg、収率13%) を得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 458.

20

【0247】

中間体49

【化165】



30

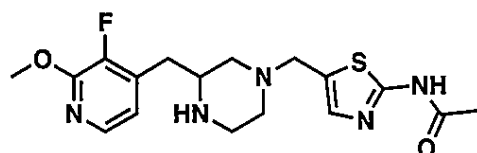
tert-ブチル2-((3-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート: 4-ベンジル1-(tert-ブチル)(Z)-2-((3-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)メチレン)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート (94mg, 0.205mmol) のMeOH (5.0mL) 溶液に、N₂雰囲気下、Pd(OH)₂/C (29mg, 0.021mmol, 10%純度) を加えた。懸濁液を脱気し、H₂で3回パージした。混合物をH₂ (40Psi) 下、30℃で2時間攪拌した。混合物を濾過し、溶出液を減圧下で濃縮して残渣を取得し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=1/2) で精製して、表題化合物 (32.0mg、収率48%) を得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ 326.

40

【0248】

実施例4-17

【化166】



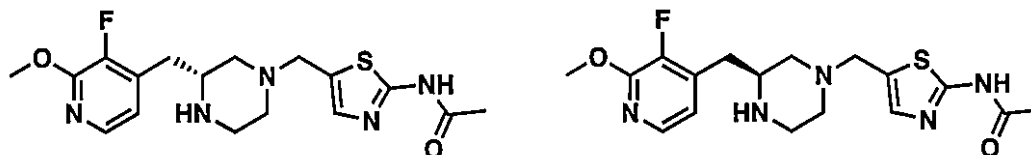
50

N-（5-（（3-（（3-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：tert-ブチル2-（（3-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル）メチル）ピペラジン-1-カルボキシレート（中間体X；上記）及びN-（5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、実施例2-22と同様の方法で表題化合物を調製した。

【0249】

実施例4-18

【化167】



10

実施例4-18から得られたエナンチオマーの混合物、すなわち（R）-N-（5-（（3-（（3-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド及び（S）-N-（5-（（3-（（3-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル）メチル）ピペラジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミドを、SFC（装置：SFC-14；条件：0.1% NH₃H₂O IPA）；カラム：DAICEL CHIRALPAK AD-H（250mm×30mm，5μm）；開始 B：35%；終了 B：35%；流速（mL/分）：50）で分離した：

20

ピーク1：LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 380. ¹H NMR：（400 MHz，メタノール-d₄）δ 7.80（d，J = 5.2 Hz，1H），7.22（s，1H），6.83（t，J = 4.8 Hz，1H），3.96（s，3H），3.69-3.72（m，2H），3.04-3.08（m，1H），2.95-2.98（m，1H），2.75-2.84（m，5H），2.20（s，3H），2.14-2.19（m，1H），1.91-1.96（m，1H）。

ピーク2：LCMS（ESI）：[M+H]⁺ 380. ¹H NMR：（400 MHz，メタノール-d₄）δ 7.86（d，J = 4.8 Hz，1H），7.24（s，1H），6.86（t，J = 4.8 Hz，1H），3.98（s，3H），3.73-3.81（m，2H），3.46-3.47（m，1H），3.25-3.26（m，1H），3.07-3.10（m，1H），2.93-2.97（m，4H），2.24-2.38（m，1H），2.21-2.23（m，1H），2.20（s，3H）。

30

【0250】

生物学的データ

【0251】

OGA酵素阻害生化学アッセイ

組換え完全長ヒトOGA酵素はOrigeneから購入した。4-MUGlcNAc基質はSigmaから購入した。その他の試薬はすべてSigmaまたはFisherから購入した。アッセイ緩衝液は、McIlvaine緩衝系、pH 6.4（0.2 M Na₂HPO₄を0.1 M クエン酸と混合）及び0.01% BSAからなる。反応物は、1 nM OGA、100 μM 4-MUGlcNAc（K_m）、及び最終容量10 μLの化合物からなる。反応物を室温で90分間インキュベートし、40 μLの3 M グリシン、pH 10でクエンチし、Perkin Elmer Envisionプレートリーダーで読み取った（Ex：355 nm/Em：460 nm）。化合物は、4倍希釈で20 μMから開始する10ポイントの用量反応で試験した。データは、GraphPad Prismを使用して、可変勾配の4パラメータフィッティングを使用してフィッティングした。

40

50

【表 1】

	OGA IC ₅₀ (nM)
実施例1-1	16
実施例1-2	4400
実施例1-3	43
実施例1-4	11000
実施例1-5	61
実施例1-6	100
実施例1-7	110
実施例1-8	130
実施例1-9	1500
実施例1-10	160
実施例1-11	130
実施例1-12	270
実施例1-13	260
実施例1-14	180
実施例1-15	56
実施例1-16	160
実施例1-17	136
実施例1-18	200
実施例1-19	110
実施例1-20	84
実施例1-21	38
実施例1-23 ピーク1	19
実施例1-23 ピーク2	360
実施例1-25 ピーク1	5.3

	OGA IC ₅₀ (nM)
実施例2-1	7.4
実施例2-2	9.8
実施例2-3	26
実施例2-4	7500
実施例2-5	19
実施例2-6	17
実施例2-7	9600
実施例2-8	9.1
実施例2-9	45
実施例2-10	34
実施例2-11	45
実施例2-12	180
実施例2-13	22
実施例2-14	7.5
実施例2-15	5900
実施例2-16	20000
実施例2-17	41
実施例2-18	4.9
実施例2-19	検出されず
実施例2-20 ピーク1	560
実施例2-20 ピーク2	>20000
実施例2-21	検出されず
実施例2-22 ピーク1	18000
実施例2-22 ピーク2	850

	OGA IC ₅₀ (nM)
実施例3-1	21
実施例3-2	38
実施例3-3	11000
実施例3-4	17
実施例3-5	>20000
実施例4-1	7000
実施例4-2	350
実施例4-3	1600
実施例4-4	200
実施例4-5	検出されず
実施例4-6 ピーク1	11000
実施例4-6 ピーク2	4100
実施例4-8 ピーク1	6700
実施例4-8 ピーク2	490
実施例4-9	>20000
実施例4-10	660
実施例4-12 ピーク1	950
実施例4-12 ピーク2	>20000
実施例4-14 ピーク1	>20000
実施例4-14 ピーク2	4400
実施例4-15	>20000
実施例4-16	2000
実施例4-18 ピーク1	14000

10

20

30

40

50

10

203040

【表 3】

実施例1-44	32
実施例1-45 ピーク1	1600
実施例1-45 ピーク2	14
実施例1-46	42
実施例1-47 ピーク1	1000
実施例1-47 ピーク2	17
実施例1-48	140
実施例1-49	170

10

【0252】

いくつかの実施形態を記載してきたが、基本的な実施例を変更して、本開示の化合物及び方法を利用する他の実施形態を提供してもよいことは明らかである。したがって、本開示の範囲は、例として示された特定の実施形態ではなく、むしろ添付の特許請求の範囲によって定義されることが理解されよう。

20

【0253】

本出願を通じて引用したすべての参考文献（参考文献、発行済み特許、公開特許出願、及び同時係属中の特許出願を含む）の内容は、参照によりその全体が本明細書に明示的に援用される。別段の定義がない限り、本明細書中で使用するすべての技術用語及び科学用語は、当業者に一般的に知られている意味に従う。

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	417/06	(2006.01)	C 0 7 D	417/06	

(72)発明者 ジェナング, ネイサン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ガッキアン, ケビン・エム

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ベッセルズ, ジェフリー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ジャーン, レイ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 ジアナタッシオ, ライアン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 リン, エドワード・イン・シアン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

(72)発明者 シン, ジリ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02142, ケンブリッジ, ビニー・ストリート 225, バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド

審査官 坂口 岳志

(56)参考文献 国際公開第2018/109202 (WO, A1)

国際公開第2018/109198 (WO, A1)

国際公開第2018/154133 (WO, A1)

国際公開第2018/140299 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

CAplus/REGISTRY (STN)