

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7504898号  
(P7504898)

(45)発行日 令和6年6月24日(2024.6.24)

(24)登録日 令和6年6月14日(2024.6.14)

(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

C 0 7 D 495/04 (2006.01)

C 0 7 D 495/04

1 0 5 Z

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 495/04

1 0 5 A

C 0 7 D 491/048 (2006.01)

C 0 7 D 471/04

1 0 6 C

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 491/048

請求項の数 15 (全178頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-545744(P2021-545744)

(86)(22)出願日 令和2年2月3日(2020.2.3)

(65)公表番号 特表2022-519639(P2022-519639  
A)

(43)公表日 令和4年3月24日(2022.3.24)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/016318

(87)国際公開番号 WO2020/163193

(87)国際公開日 令和2年8月13日(2020.8.13)

審査請求日 令和5年2月1日(2023.2.1)

(31)優先権主張番号 62/800,827

(32)優先日 平成31年2月4日(2019.2.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(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

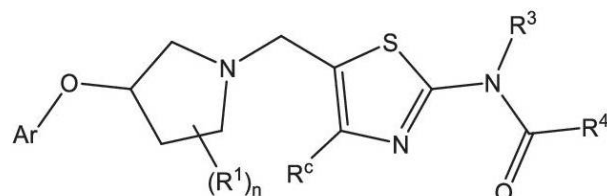
(54)【発明の名称】 二環式エーテルO-糖タンパク質-2-アセトアミド-2-デオキシ-3-D-グルコピ  
ラノシダーゼ阻害剤

(57)【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】

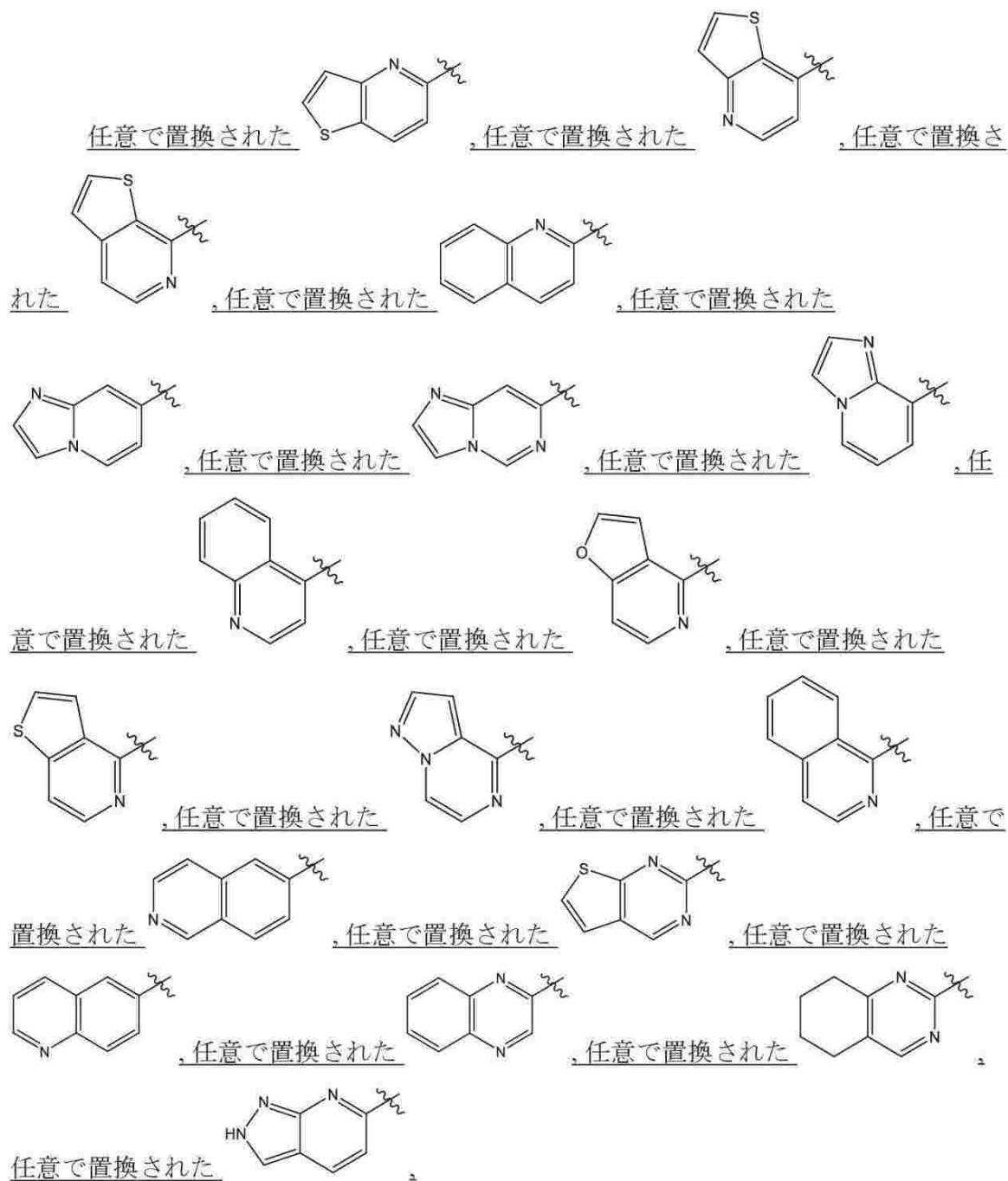


(IV)

またはその薬学的に許容される塩であって、式中：

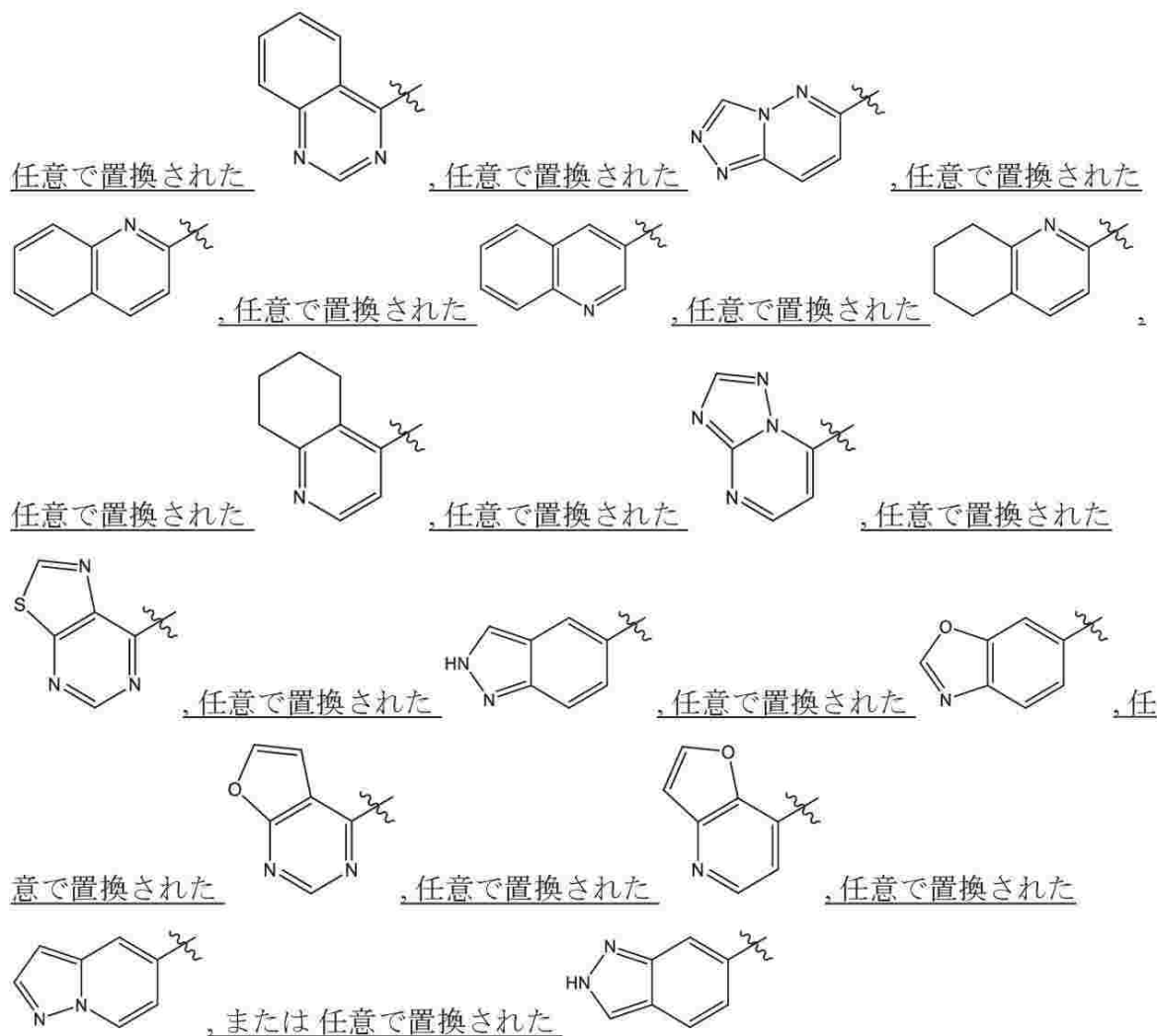
A r は、

【化 2】



50

## 【化 3】



10

20

30

であり、

 $R^C$  は  $-H$ 、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、

 $n$  は 0 または 1 ~ 8 の整数であり、

 $n$  が 0 以外の場合、 $R^1$  は、出現ごとに、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、

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

 $R^4$  は  $-H$ 、 $C_1-C_4$  アルキル、 $C_1-C_4$  ハロアルキル、または  $C_3-C_6$  シクロアルキルであり、あるいは、 $R^3$  及び  $R^4$  は、それらの介在原子と一緒に、任意で置換された 5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成する、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

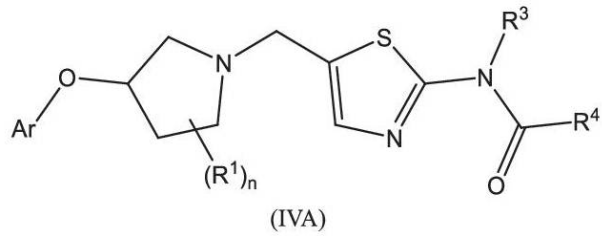
## 【請求項 2】

前記化合物が以下の構造式で表される、請求項 1 に記載の化合物：

(i)

50

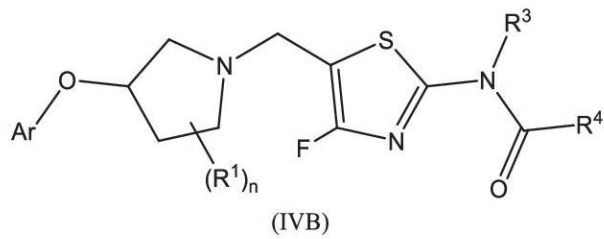
## 【化 4】



もしくはその薬学的に許容される塩；または

( i i )

## 【化 5】



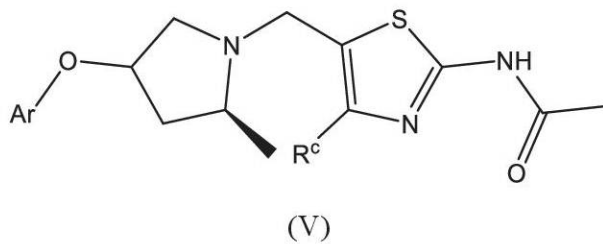
もしくはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

前記化合物が以下の構造式で表される、請求項 1 または 2 に記載の化合物：

( i )

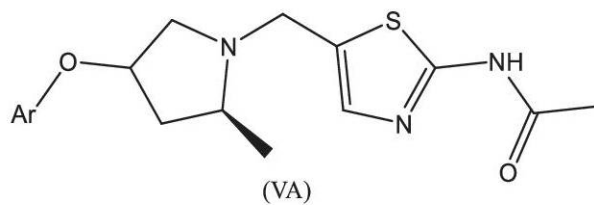
## 【化 6】



もしくはその薬学的に許容される塩；

( i i )

## 【化 7】



もしくはその薬学的に許容される塩；または

( i i i )

10

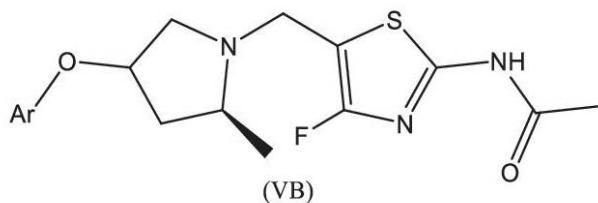
20

30

40

50

## 【化 8】



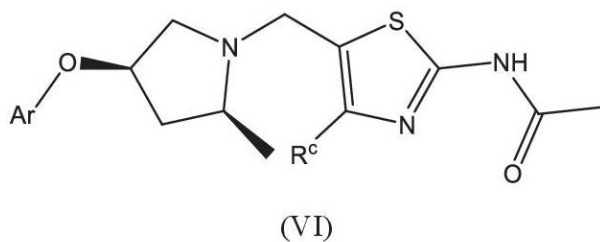
もしくはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 4】

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

( i )

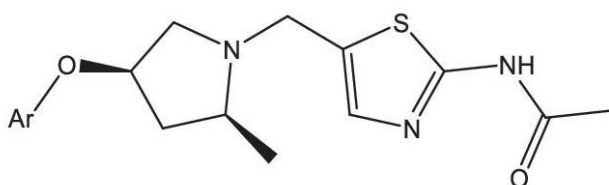
## 【化 9】



もしくはその薬学的に許容される塩；

( i i )

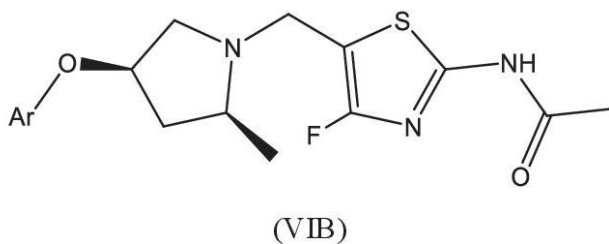
## 【化 10】



もしくはその薬学的に許容される塩；または

( i i i )

## 【化 11】



もしくはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 5】

$R^1$  がハロまたは  $C_1 - C_4$  アルキルであり、 $R^c$  が  $-H$  またはハロであり、 $R^4$  が  $-H$  または  $C_1 - C_4$  アルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 6】

10

20

30

40

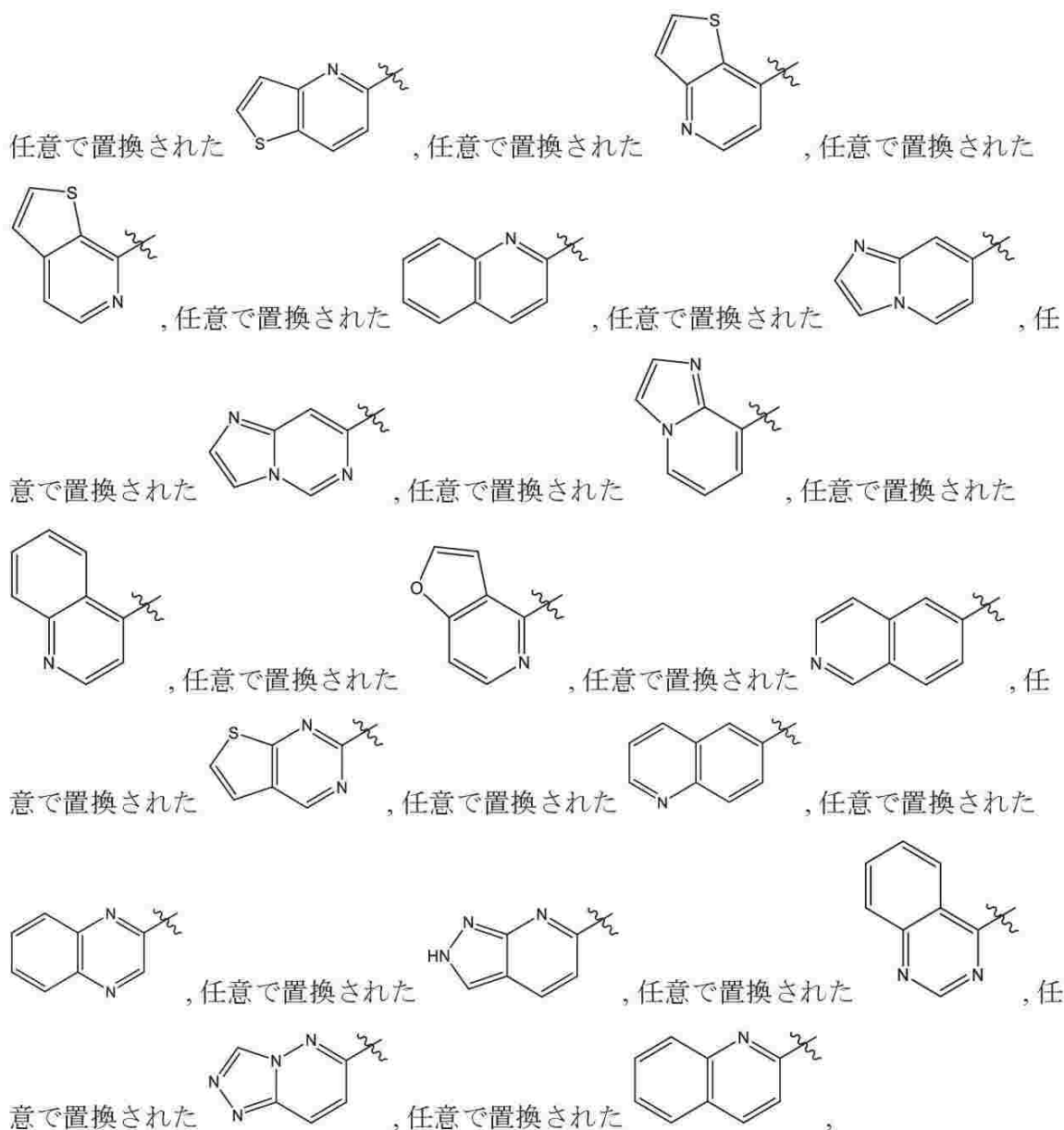
50

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

【請求項7】

A<sup>r</sup>が

【化12】



10

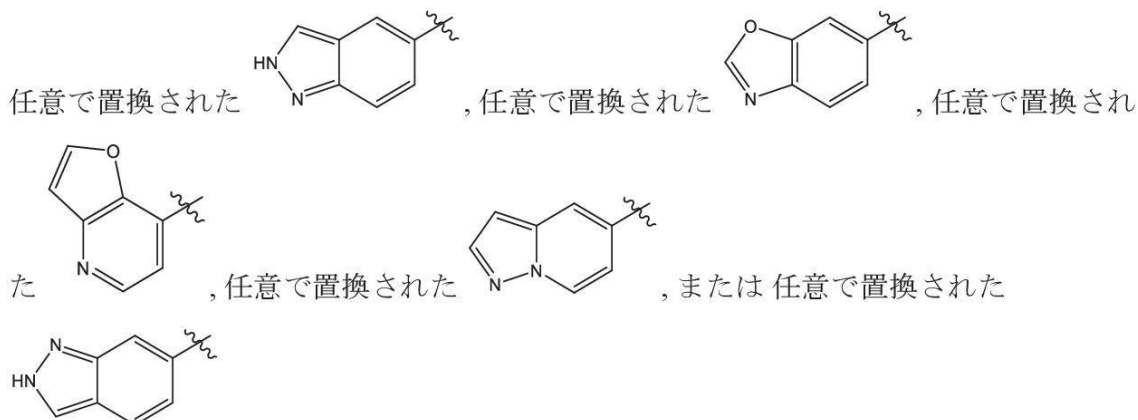
20

30

40

50

## 【化 13】



10

である、

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 8】

Ar が、任意で、 $C_1-C_4$  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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-SR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)R^X$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、 $-C(=O)R^X$ 、フェニル及び単環式ヘテロアリールから選択される 1 つ以上で置換され、式中、

20

Ar 上の  $C_1-C_4$  アルキル置換基は、任意で  $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^X$ 、 $-O(C=S)R^X$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、及び  $-C(=O)R^Y$ 、 $C_3-C_6$  シクロアルキル（任意で、 $-CH_3$ 、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 つ以上の基で置換）、単環式ヘテロアリール（任意で、 $-CH_3$ 、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 つ以上の基で置換）及びフェニル（任意で、 $-CH_3$ 、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 つ以上の基で置換）で置換され、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、フェニルまたは単環式ヘテロアリール置換基は、任意で、独立して、 $C_1-C_4$  アルキル、 $C_1-C_4$  ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^X$ 、 $-O(C=S)R^Y$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、及び  $-C(=O)R^X$  で置換され、

30

40

式中、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、

式中、 $R^X$  または  $R^Y$  によって表される  $C_1-C_4$  アルキルまたは  $C_3-C_8$  シクロアルキルは、任意でハロ、ヒドロキシル、 $C_3-C_6$  シクロアルキル及びフェニルから選択され

50

る1つ以上の置換基で置換され（任意で、 $-CH_3$ 、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つ以上の基で置換される）、

$R^Z$ 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、式中、 $R^Z$ によって表される $C_1-C_4$ アルキルまたは $C_3-C_8$ シクロアルキル基は、任意で $-CN$ 、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から選択される1つ以上の置換基で置換され（任意で、 $-CH_3$ 、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つ以上の基で置換される）、及び

$i$ は0、1、または2である、

請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項9】

$Ar$ が、任意で、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-SR^Z$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)R^X$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、及び $-C(=O)R^X$ から選択される1つ以上で置換され、式中、各 $R^X$ 、各 $R^Y$ 及び $R^Z$ 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1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項10】

$Ar$ が、任意で、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^Z$ 及び $-C(=O)NR^X R^Y$ から選択される1つ以上で置換される、

請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

$Ar$ が、任意で、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 及び $OCH_3$ から選択される1つ以上で置換される、

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

$Ar$ が、任意で、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CONH_2$ 、及び $-CN$ から選択される1つ以上で置換される、

請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項13】

請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項14】

神経変性疾患、タウオパチー、糖尿病、がん及びストレスから選択される疾患または状態を有する対象を治療するための医薬組成物であって、有効量の請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物または有効量の請求項13に記載の医薬組成物を含む、前記医薬組成物。

40

【請求項15】

(i) 前記疾患または状態が、急性虚血性発作(AIS)、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、認識障害を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALSc i)、嗜銀顆粒性認知症、Bl u i t病、皮質基底変性(CBP)、ボクサー認知症、石灰化を伴う散在性神経原線維変化、ダウン症、てんかん、家族性英国認知症、家族性デンマーク認知症、第17染色体に関連するパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症(FTDP-17)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、グアドループパーキンソン症、ハレルフォルデンスパッツ病(脳内鉄蓄積タイプ1を伴う神経変性)、虚血性発作、軽度認識障害(MCI)、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン・ピック病(C型)、淡蒼球-脳橋-黒質変性症、グアムのパーキンソン-認知症複合症、ピック病

50

(P i D)、脳炎後パーキンソン症候群(P E P)、プリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病(G J D)、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(v C J D)致死性家族不眠症、クールー病、進行性皮質上グリオーシス、進行性核上麻痺(P S P)、スティールーリチャードソンーオルゼフスキー症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原繊維変化型認知症、ハンチントン病及びパーキンソン病から選択されるか；

(i i) 前記疾患または状態が、急性虚血性発作(A I S)、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症(A L S)、認識障害を伴う筋萎縮性側索硬化症(A L S c i)、嗜銀顆粒性認知症、てんかん、虚血性発作、軽度認知障害(M C I)、ハンチントン病、及びパーキンソン病から選択されるか；あるいは

(i i i) 前記疾患または状態が、アルツハイマー病である、  
請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、その全内容が参照により本明細書に組み込まれる、2 0 1 9 年 2 月 4 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 8 0 0 , 8 2 7 号の、米国特許法第 1 1 9 条 ( e ) に基づく出願日の利益を主張する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

核及び細胞質の両方の広範囲の細胞タンパク質は、O-グリコシド結合を介して結合している単糖 2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド(β-N-アセチルグルコサミン)の添加によって翻訳後修飾される。この単糖は、一般に、O結合型N-アセチルグルコサミンまたはO-GlcNAcと呼ばれる。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トレオニン残基に翻訳後に連結することに関与する酵素は、O-GlcNAcトランスフェラーゼ(OGTase)である。O-糖タンパク質-2-アセトアミド-2-デオキシ-3-D-グルコピラノシダーゼまたはO-GlcNAcアーゼまたはOGAとして知られる第2の酵素は、この翻訳後修飾を除去してタンパク質を遊離させ、O-GlcNAc修飾をタンパク質の寿命の間に数回生じる動的サイクルにする。

【0 0 0 3】

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

【0 0 0 4】

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

【0 0 0 5】

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

【0 0 0 6】

10

20

30

40

50

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

【0007】

しかしながら、O-GlcNAcアーゼを含む哺乳動物グリコシダーゼの機能を遮断するための阻害剤の開発における主要な課題は、高等真核生物の組織に存在する多数の機能的に関連する酵素である。したがって、ある特定の酵素の細胞及び生物の生理学的役割を研究する際、非選択的阻害剤の使用は、そのような機能的に関連する酵素の同時阻害から複雑な表現型が生じるため、複雑である。β-N-アセチルグルコサミニダーゼの場合、O-GlcNAcアーゼ機能を遮断するように作用する既存の化合物は非特異的であり、リソソーム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、AD、タウオパチー及び他の神経疾患の治療のためのO-GlcNAcアーゼの調節の可能性を考慮すると、強力かつ選択的なO-GlcNAcアーゼ阻害剤の開発が依然として必要とされている。

【発明の概要】

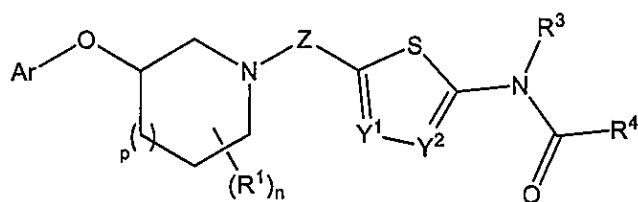
【0009】

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

【0010】

本発明の化合物の第1の実施形態は、以下の構造式によって表される：

【化1】



(I)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中：

Arは、任意で置換された二環式アリール、任意で置換された二環式ヘテロアリール、任意で置換された二環式脂環式、または任意で置換された二環式ヘテロシクリルであり、Y<sup>1</sup>及びY<sup>2</sup>はそれぞれCR<sup>c</sup>またはNであり、式中、Y<sup>1</sup>またはY<sup>2</sup>の少なくとも1つはNであり、

ZはCR<sup>2</sup>R<sup>2</sup>、C(=O)、(CR<sup>2</sup>R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、または-CH<sub>2</sub>C(=O)であり、R<sup>c</sup>は-H、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルであり、pは0または1であり、

nは0または1～8の整数であり、

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

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

を形成し、

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

$R^4$  は  $-H$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  ハロアルキル、または  $C_3 - C_6$  シクロアルキルであり、あるいは、 $R^3$  及び  $R^4$  は、それらの介在原子と一緒に、任意で置換された 5 ～ 7 員のヘテロシクリルを形成する。

【0011】

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

【0012】

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

10

【0013】

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

20

【0014】

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

【発明を実施するための形態】

【0015】

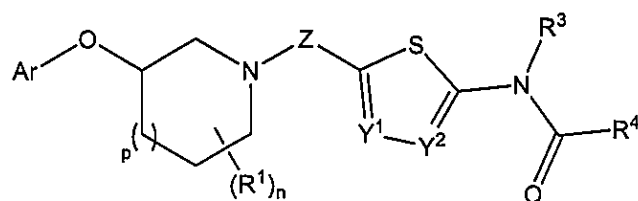
限定されないが、 $O - GlcNAc$  アーゼによって修飾されたタンパク質に関連するものを含む、様々な疾患、障害及び医学的状态を治療するのに有用な化合物が本明細書に記載される。

30

【0016】

第 1 の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式 (I) :

【化 2】



40

(I)

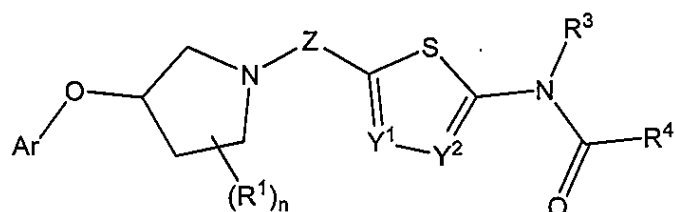
によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数は、式 (I) によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩についての概要において上で定義されたとおりである。

【0017】

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

50

【化 3】



( I I )

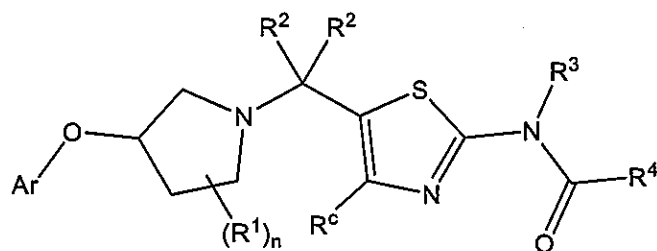
によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの変数は、第 1 の実施形態について上で定義されたとおりである。

10

【 0 0 1 8】

第 3 の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式 ( I I I ) :

【化 4】



( I I I )

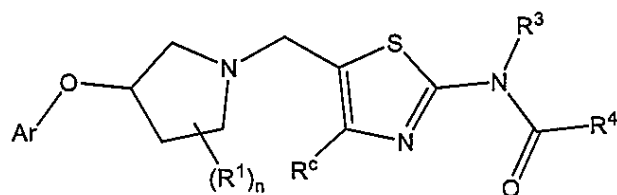
20

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

【 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 V ) :

【化 5】



( I V )

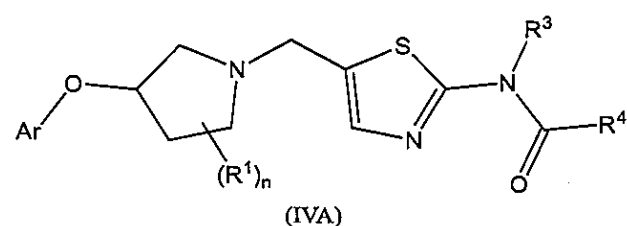
30

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

【 0 0 2 0】

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)

40

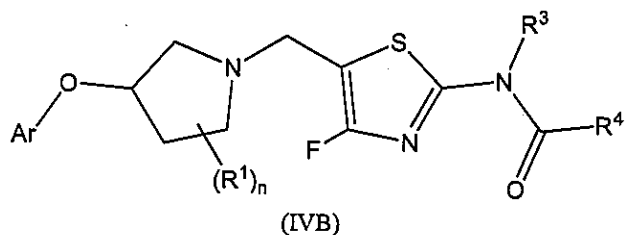
によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの変数は第 4 の実施形態で定義されたとおりである。

50

【 0 0 2 1 】

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 B ) :

【化 7 】



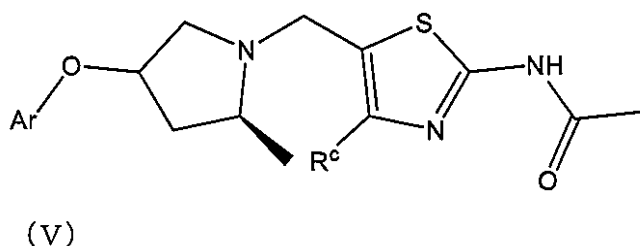
10

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

【 0 0 2 2 】

第 7 の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式 ( V ) :

【化 8 】



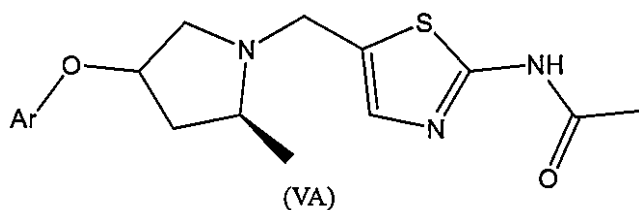
20

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

【 0 0 2 3 】

第 8 の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式 ( V A ) :

【化 9 】



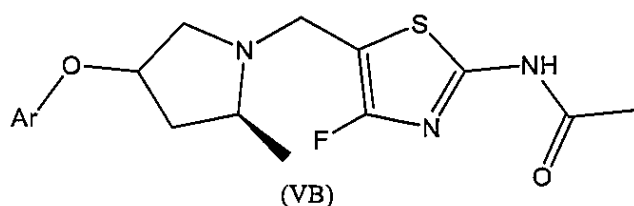
30

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

【 0 0 2 4 】

第 9 の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式 ( V B ) :

【化 1 0 】



40

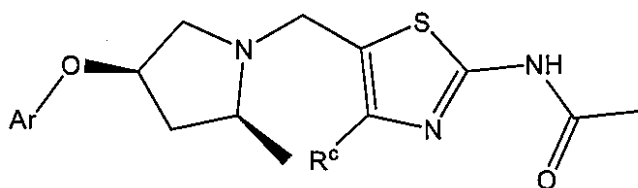
によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの変数は第 7 の実施形態で定義されたとおりである。

50

【0025】

第10の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式（V I）：

【化11】

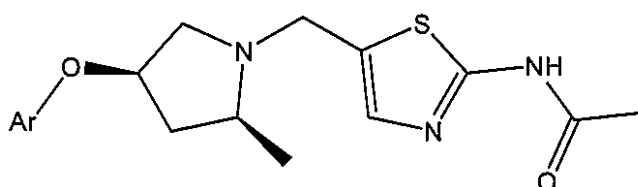


によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、残りの変数は第1、第2、第3、第4、または第7の実施形態で定義されたとおりである。

【0026】

第11の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式（V I A）：

【化12】



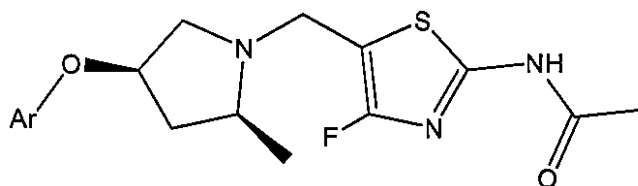
(V I A)

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

【0027】

第12の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造式（V I B）：

【化13】



(V I B)

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

【0028】

第13の実施形態では、第1、第2、もしくは第3の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、 $R^2$ は、出現ごとに、独立して、 $-H$ または $C_1-C_4$ アルキルであり、式中、残りの変数は、第1、第2、または第3の実施形態で定義されたとおりである。

【0029】

第14の実施形態では、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、 $R^2$ は、出現ごとに、独立して、 $-H$ であり、式中、残りの変数は、第13の実施形態で定義されたとおりである。

【0030】

第15の実施形態では、第1、第2、第3、第4、第13、もしくは第14の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、 $R^1$ は、ハロまたは $C_1-C_4$ アルキルであり、 $R^c$ は $-H$ またはハロであり、 $R^4$ は、 $-H$ または $C_1-C_4$

アルキルであり、式中、残りの変数は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 13、または第 14 の実施形態で定義されたとおりである。

【0031】

第 16 の実施形態では、第 1、第 2、第 3、第 4、第 13、第 14、もしくは第 15 の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、 $R^c$  は、好ましくは  $-H$  またはフルオロであり、式中、残りの変数は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 13、第 14、または第 15 の実施形態で定義されたとおりである。

【0032】

第 17 の実施形態では、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、もしくは第 16 の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、 $Ar$  は、任意で置換された二環式ヘテロアリールであり、式中、残りの変数は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、または第 16 の実施形態で定義されたとおりである。

【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、もしくは第 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、二環式ヘテロアリールは、別の単環式ヘテロアリールに縮合した単環式ヘテロアリール、フェニルに縮合した単環式ヘテロアリール、またはシクロアルキルに縮合した単環式ヘテロアリールであり、式中、残りの変数は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、または第 17 の実施形態で定義されたとおりである。

【0034】

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

【0035】

第 20 の実施形態では、第 19 の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、 $Ar$  は、任意で置換されたチエノピリジニル、任意で置換されたキノリニル、任意で置換されたイミダゾピリジニル、任意で置換されたイミダゾピリミジ

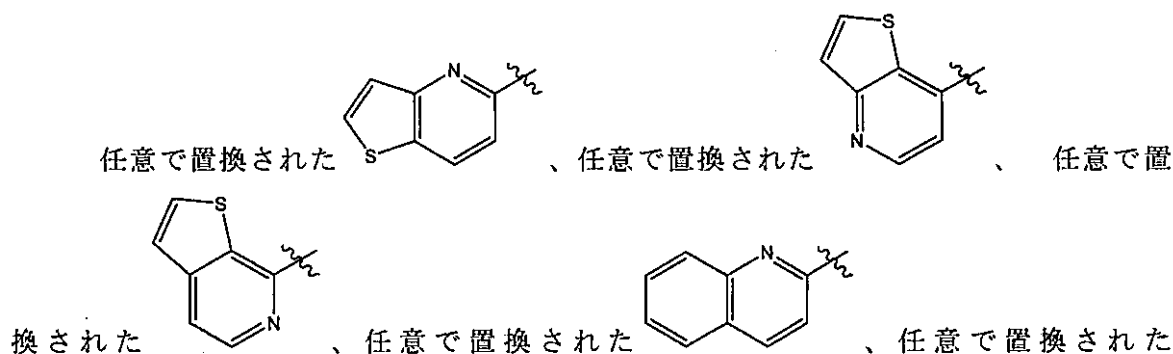
ニル、任意で置換されたフロピリジニル、任意で置換されたピラゾロピラジニル、任意で置換されたイソキノリニル、任意で置換されたチエノピリミジニル、任意で置換されたキノキサリニル、任意で置換されたテトラヒドロキナゾリニル、任意で置換されたピラゾロピリジニル、トリアゾロピリダジニル、テトラヒドロキノリニル、トリアゾロピリミジニル、任意で置換されたキナゾリニル、任意で置換されたインダゾリル、任意で置換されたベンゾ[d]オキサゾリル、または任意で置換されたフロピリミジニルであり、式中、残りの変数は、第19の実施形態で定義されたとおりである。

【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もしくは第19の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、

Arは

【化14】



10

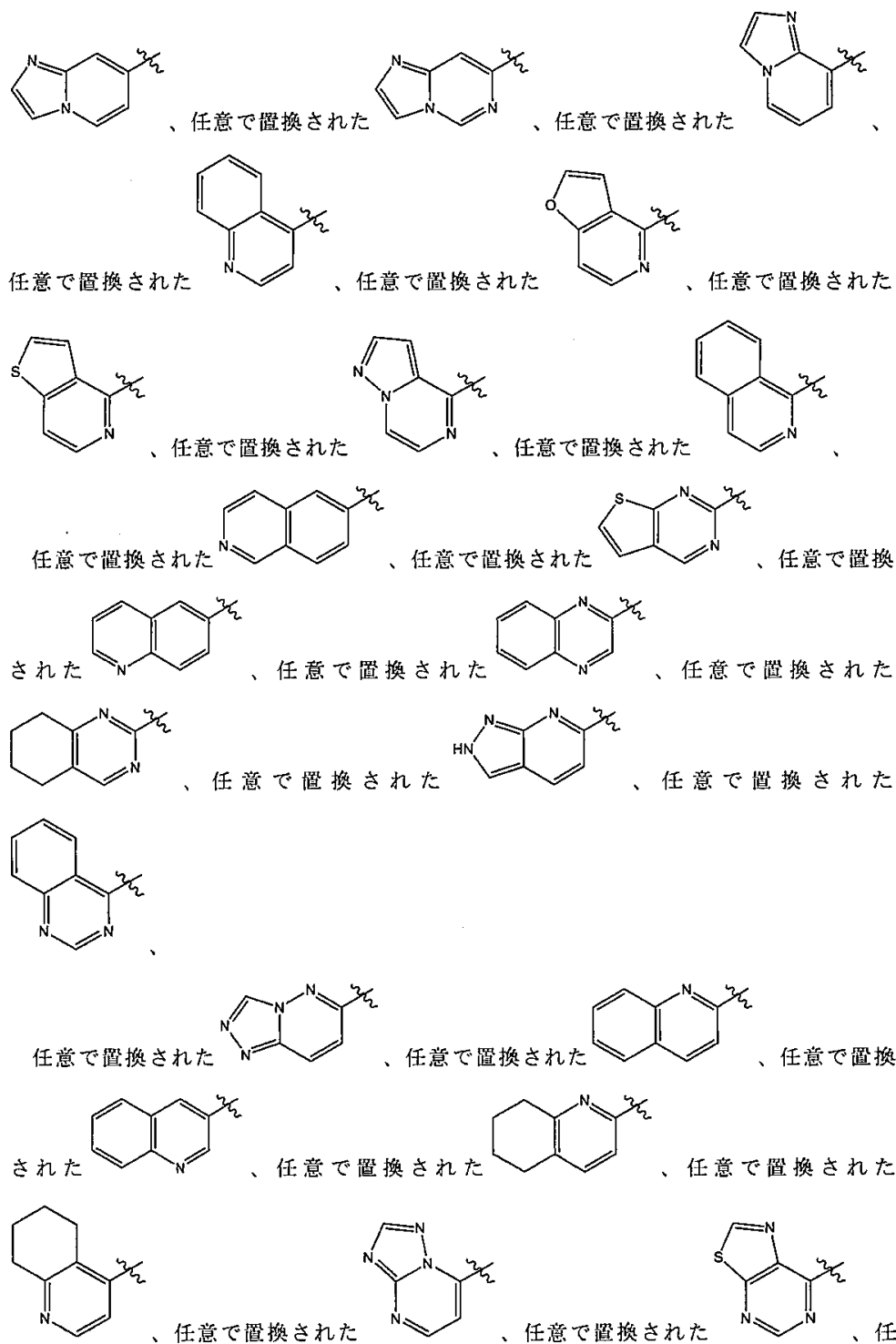
20

30

40

50

## 【化 15】



10

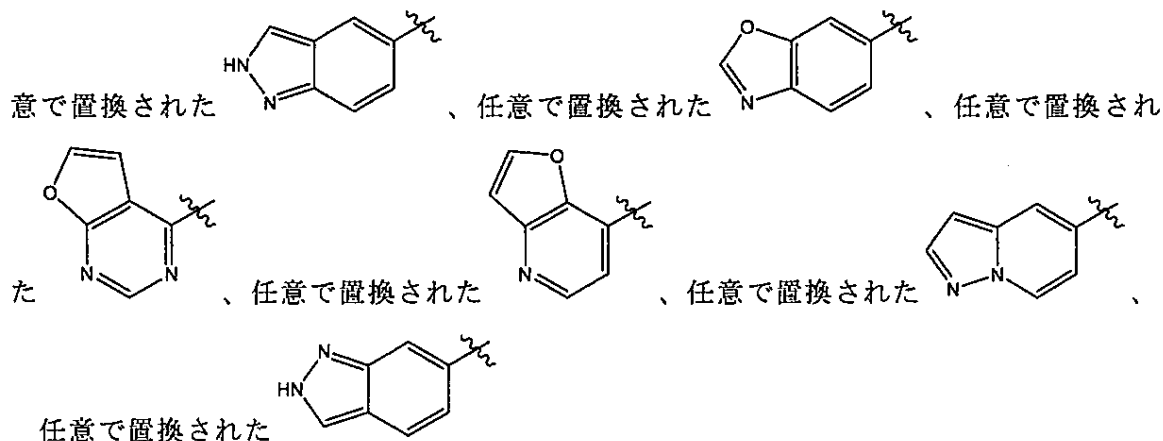
20

30

40

50

## 【化 16】



10

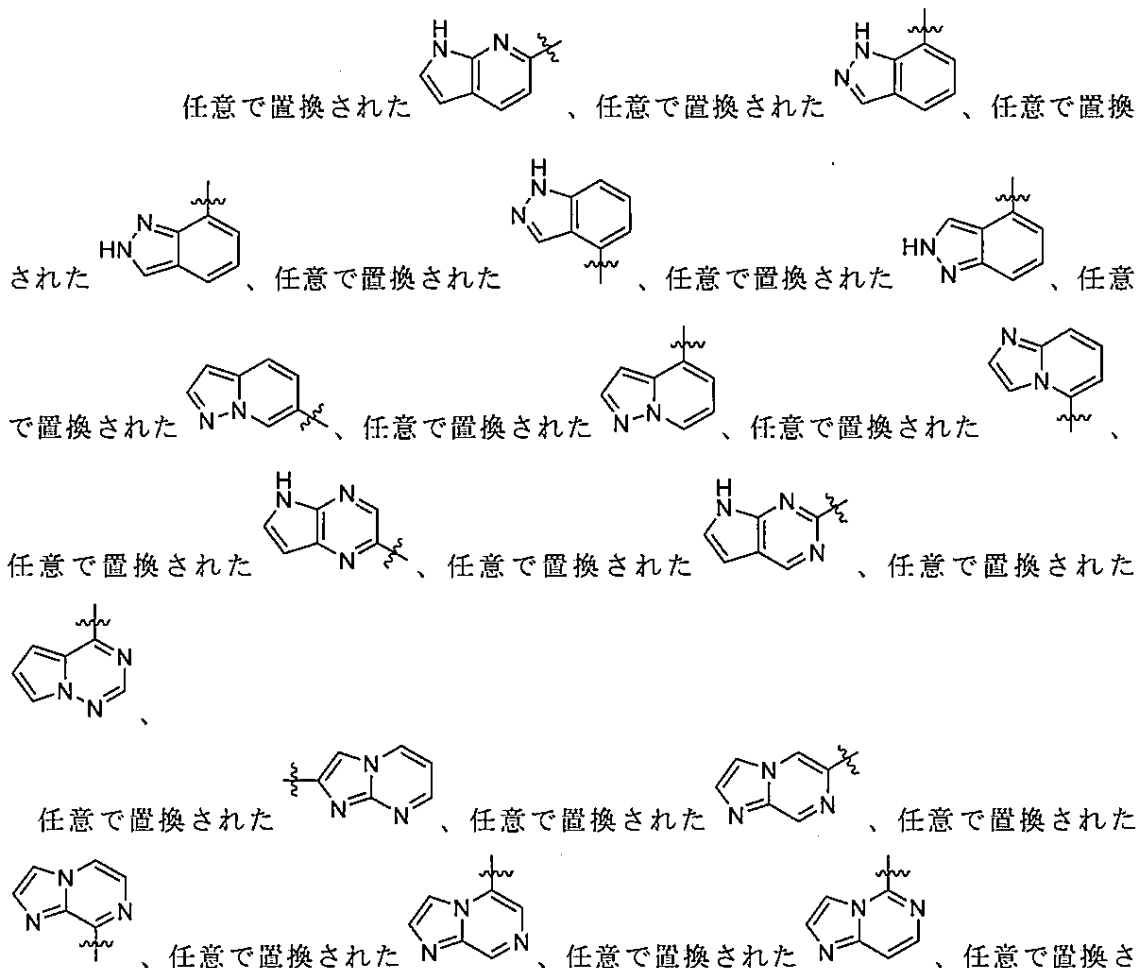
であり、式中、残りの変数は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5、第 6、第 7、第 8、第 9、第 10、第 11、第 12、第 13、第 14、第 15、第 16、第 17、第 18、または第 19 の実施形態で定義されるとおりである。

## 【0037】

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

20

## 【化 17】

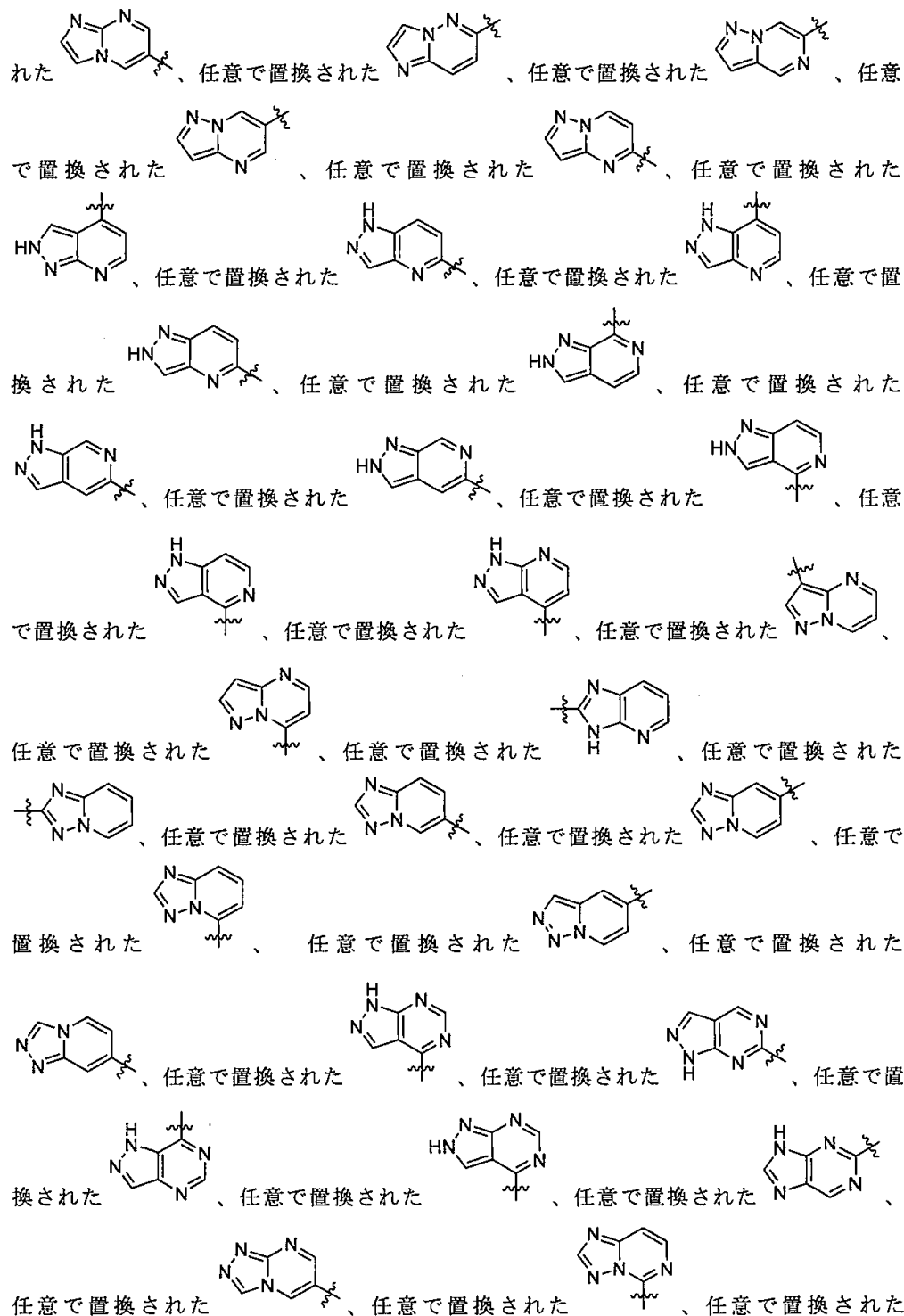


30

40

50

## 【化 18】



10

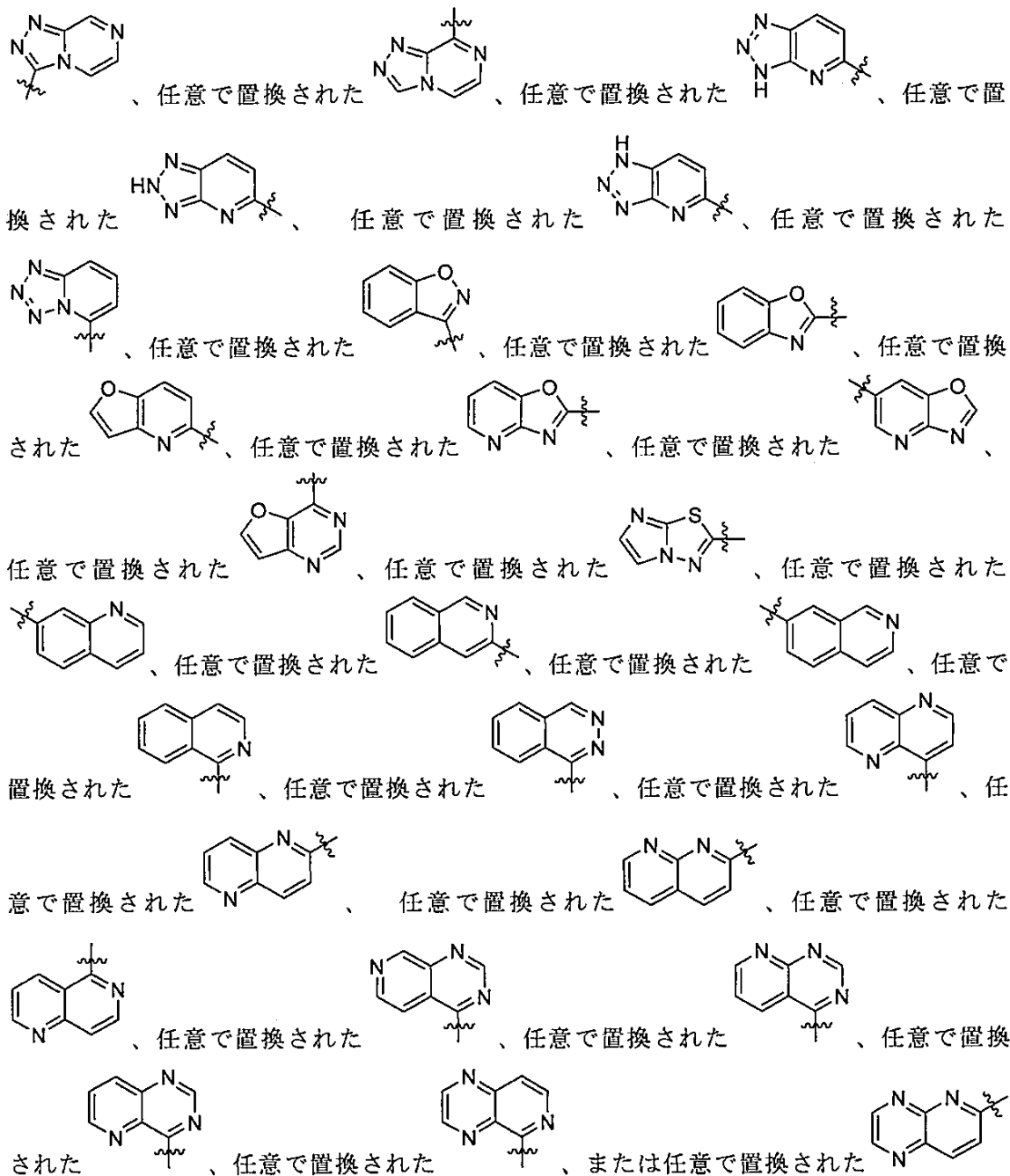
20

30

40

50

## 【化 19】



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

## 【0038】

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

10

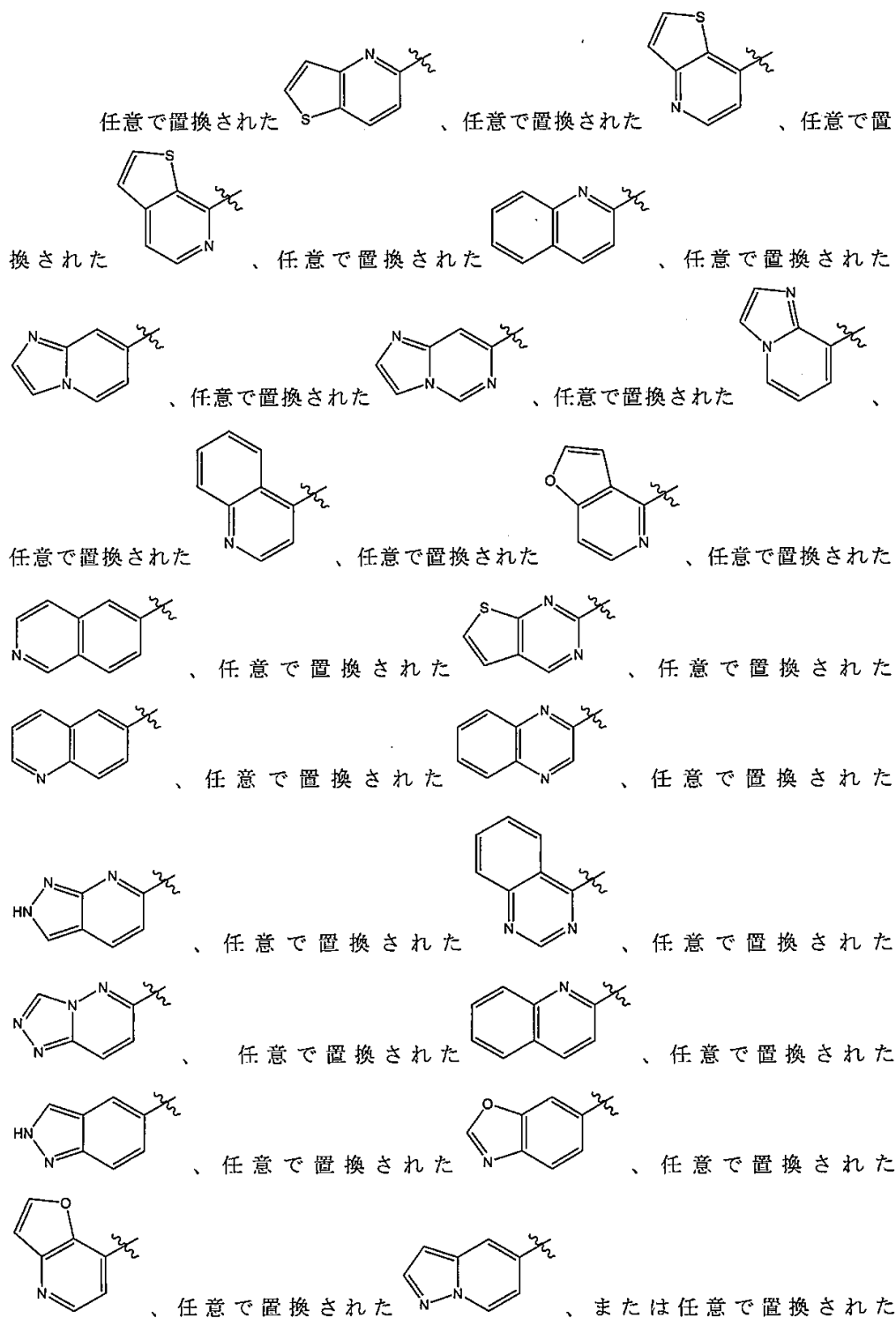
20

30

40

50

## 【化 20】



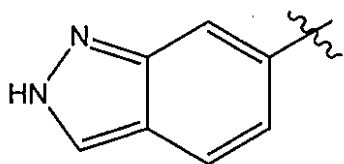
10

20

30

40

## 【化 21】



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

50

第19の実施形態で定義されるとおりである。

【0039】

第24の実施形態において、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第21、第22もしくは第23の実施形態による本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩において、Arは、任意で、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>ハロアルキル、C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>ヘテロシクリル、ハロ、–CN、–NO<sub>2</sub>、–OR<sup>z</sup>、–SR<sup>z</sup>、–NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–S(O)<sub>i</sub>R<sup>x</sup>、–NR<sup>x</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>y</sup>、–S(O)<sub>i</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–C(=O)OR<sup>x</sup>、–OC(=O)OR<sup>x</sup>、–C(=S)OR<sup>y</sup>、–O(C=S)R<sup>x</sup>、–C(=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–NR<sup>x</sup>C(=O)R<sup>y</sup>、–C(=S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–NR<sup>x</sup>C(=S)R<sup>y</sup>、–NR<sup>x</sup>(C=O)OR<sup>y</sup>、–O(C=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–NR<sup>x</sup>(C=S)OR<sup>y</sup>、–O(C=S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–NR<sup>x</sup>(C=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–NR<sup>x</sup>(C=S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–C(=S)R<sup>x</sup>、–C(=O)R<sup>x</sup>、フェニル及び単環式ヘテロアリールから選択される1つ以上で置換され、式中、

Ar上のC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル置換基は、任意で–CN、–NO<sub>2</sub>、–OR<sup>z</sup>、–NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–S(O)<sub>i</sub>R<sup>x</sup>、–NR<sup>x</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>y</sup>、–S(O)<sub>i</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–C(=O)OR<sup>x</sup>、–OC(=O)OR<sup>x</sup>、–C(=S)OR<sup>x</sup>、–O(C=S)R<sup>x</sup>、–C(=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–NR<sup>x</sup>C(=O)R<sup>y</sup>、–C(=S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–NR<sup>x</sup>C(=S)R<sup>y</sup>、–NR<sup>x</sup>(C=O)OR<sup>y</sup>、–O(C=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–NR<sup>x</sup>(C=S)OR<sup>y</sup>、–O(C=S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–NR<sup>x</sup>(C=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–NR<sup>x</sup>(C=S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–C(=S)R<sup>x</sup>、及び–C(=O)R<sup>y</sup>、C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>シクロアルキル（任意で、–CH<sub>3</sub>、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換）、単環式ヘテロアリール（任意で、–CH<sub>3</sub>、ハロメチル、ハロ、メトキシまたはハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換）及びフェニル（任意で、–CH<sub>3</sub>、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換）で置換され、Ar上のC<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>ヘテロシクリル、フェニルまたは単環式ヘテロアリール置換基は、任意で、独立して、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>ハロアルキル、ハロ、–CN、–NO<sub>2</sub>、–OR<sup>z</sup>、–NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–S(O)<sub>i</sub>R<sup>x</sup>、–NR<sup>x</sup>S(O)<sub>i</sub>R<sup>y</sup>、–S(O)<sub>i</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–C(=O)OR<sup>x</sup>、–OC(=O)OR<sup>x</sup>、–C(=S)OR<sup>x</sup>、–O(C=S)R<sup>y</sup>、–C(=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–NR<sup>x</sup>C(=O)R<sup>y</sup>、–C(=S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–NR<sup>x</sup>C(=S)R<sup>y</sup>、–NR<sup>x</sup>(C=O)OR<sup>y</sup>、–O(C=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–NR<sup>x</sup>(C=S)OR<sup>y</sup>、–O(C=S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–NR<sup>x</sup>(C=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–NR<sup>x</sup>(C=S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>、–C(=S)R<sup>x</sup>、及び–C(=O)R<sup>x</sup>で置換され、

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

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

R<sup>z</sup>は–H、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>–C<sub>8</sub>シクロアルキルまたはC<sub>3</sub>–C<sub>8</sub>ヘテロシクリルであり、式中、R<sup>z</sup>によって表されるC<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>–C<sub>8</sub>シクロアルキル基は、任意で–CN、ハロ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>シクロアルキル及びフェニルから選択される1つ以上の置換基で置換され（任意で、–CH<sub>3</sub>、ハロメチル、ハロ、メトキシ及びハロメトキシから選択される1つ以上の基で置換される）、及びiは0、1、または2であり、

式中、残りの変数は、第1、第2、第3、第4、第5、第6、第7、第8、第9、第10、第11、第12、第13、第14、第15、第16、第17、第18、第19、第20、第20、第21、第22、または第23の実施形態で定義されているとおりである。

【0040】

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

【0041】

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

【0042】

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

【0043】

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

【0044】

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

10

20

30

40

50

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

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

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

10

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

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

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

20

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

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

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

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

30

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

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

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

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

40

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

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

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

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

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

50

5-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキ  
サミド、

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

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

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

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

10

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

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

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

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

20

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

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

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

30

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

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

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

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

40

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

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

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

N-(5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(2-メチル-2H-インダゾール

50



a] ピリミジン-5-イルオキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

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

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

10

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

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

20

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

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

30

N-(5-((2S, 4R)-4-(ベンゾ[d]オキサゾール-6-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、N-(5-((2S, 4R)-4-(ベンゾ[d]オキサゾール-6-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド、

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

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

40

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

N-(5-((2S, 4R)-4-(1, 8-ナフチリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド、N-(5-((2S, 4R)-4-(1, 8-ナフチリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセト

50

アミド、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N- (4-フルオロ-5- ( ( (2S, 4R) -4- (イミダゾ [1, 2-a] ピラジン

10

20

30

40

50

－５－イルオキシ）－２－メチルピロリジン－１－イル）メチル）チアゾール－２－イル）アセトアミド、

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

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

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

10

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

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

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

20

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

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

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

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

30

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

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

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

40

N－（５－（（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（（１，６－ナフチリジン－５－イル）オキシ）－２－メチルピロリジン－１－イル）メチル）－４－フルオロチアゾール－２－イル）アセトアミド、

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

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

50

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

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

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

N- (5- ( ( (2S, 4R) -4- ( (1, 6-ナフチリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

10

N- (4-フルオロ-5- ( ( (2S, 4R) -4- ( (6-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- ( ( (2S, 4R) -4- ( (8-フルオロキナゾリン-4-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

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

20

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

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

N- (4-フルオロ-5- ( ( (2S, 4R) -4- ( (6-フルオロベンゾ [d] イソオキサゾール-3-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

30

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

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

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

N- (4-フルオロ-5- ( ( (2S, 4R) -4- ( (6-フルオロ-7-メトキシイソキノリン-3-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

40

N- (4-フルオロ-5- ( ( (2S, 4R) -4- ( (6-フルオロ-1-メトキシイソキノリン-3-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (5- ( ( (2S, 4R) -4- ( (1-クロロ-6-メトキシイソキノリン-7-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、

N- (4-フルオロ-5- ( ( (2S, 4R) -4- ( (6-フルオロフタラジン-1-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) ア

50

セトアミド、

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

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

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

10

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

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

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

20

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

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

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

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

30

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

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

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

40

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

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

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

N- (4-フルオロ-5- ( ( (2S, 4R) -2-メチル-4- ( (3-メチル-3H

50

- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、  
 N- (4-フルオロ-5- ( ( (2S, 4R) -2-メチル-4- ( (2-メチル-2H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、  
 N- (4-フルオロ-5- ( ( (2S, 4R) -2-メチル-4- ( (1-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、  
 N- (5- ( ( (2S, 4R) -4- ( (1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、  
 N- (5- ( ( (2S, 4R) -4- ( (2- (ジフルオロメチル) -2H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、  
 N- (5- ( ( (2S, 4R) -2-メチル-4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イルオキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、  
 N- (5- ( ( (2S, 4R) -4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イルオキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、  
 N- (4-フルオロ-5- ( ( (2S, 4R) -4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イルオキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、  
 N- (4-フルオロ-5- ( ( (2S, 4R) -2-メチル-4- (オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-2-イルオキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、  
 N- (5- ( ( (2S, 4R) -2-メチル-4- ( (2-メチル-2H-インダゾール-7-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、  
 N- (5- ( ( (2S, 4R) -2-メチル-4- ( (1-メチル-1H-インダゾール-7-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、  
 N- (4-フルオロ-5- ( ( (2S, 4R) -2-メチル-4- ( (2-メチル-2H-インダゾール-7-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、  
 N- (5- ( ( (2S, 4R) -2-メチル-4- ( (1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、  
 N- (4-フルオロ-5- ( ( (2S, 4R) -2-メチル-4- ( (1-メチル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、  
 N- (4-フルオロ-5- ( ( (2S, 4R) -4- (イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-6-イルオキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、  
 N- (5- ( ( (2S, 4R) -4- ( [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-6-イルオキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド、  
 N- (5- ( ( (2S, 4R) -4- ( (7-メトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド、  
 N- (4-フルオロ-5- ( ( (2S, 4R) -4- ( (7-メトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-

10

20

30

40

50

2-イル) アセトアミド、

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 【0045】

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

#### 【0046】

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

#### 【0047】

本明細書で使用される場合、用語「アリール」、「アリール基」、「アリール環」、「芳香族基」及び「芳香族環」は、芳香族5~12員単環式または二環式炭素環系(例えば、縮合、スピロまたは架橋)を指すために互換的に使用される。単環式芳香族環系の例としては、フェニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。二環式芳香族環系の例には、ナフチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、二環式アリールまたは二環式芳香族環系は、別の単環式アリールに縮合した単環式アリールが縮合した二環式環系、及び単環式アリールが単環式脂環式環に縮合した二環式環系を含む。

#### 【0048】

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

10

20

30

40

50

## 【0049】

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

## 【0050】

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

## 【0051】

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

## 【0052】

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

## 【0053】

本明細書で使用される場合、「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」という用語は、O、S及びNから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する芳香族5～12員単環式または二環式環系（例えば、縮合、スピロまたは架橋）を指すために互換的に使用され、式中、Nは酸化（例えば、N(O)）または四級化されてよく、Sは場合によりスルホキシド及びスルホンに酸化され得る。「ヘテロアリール」としては、別のヘテロ芳香環に縮合したヘテロ芳香環、フェニル環に縮合したヘテロ芳香環、脂環式環に縮合したヘテロ芳香環、またはテトラヒドロフラン、ピラン、ピロリジン、ピペリジンなどの非芳香族複素環に縮合したヘテロ芳香環が挙げられる。本明細書で使用される場合、ヘテロアリール基Arは、開放原子価を有する任意の環で本発明の化合物の残りの部分に結合することができる。単環式ヘテロ芳香族環系の非限定的な例としては、ピロリル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、1-オキソピリジル、チエニルなどが挙げられる。二環式ヘテロ

10

20

30

40

50

芳香族環系の非限定的な例としては、アザインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、シクロペンタイミダゾリル、シクロペンタトリアゾリル、フロピリジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、インダゾリル、インドリジニル、インドリル、イソキノリニル、オキサゾロピリジニル、プリニル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロピラジニル、ピリドピラジニル、ピリドピリミジニル、ピロロ〔2, 3〕ピリミジニル、ピロロピラゾリル、ピロロイミダゾリル、ピロロトリアゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、チアゾロピリジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、チエノピラジニル、ナフチリジニルなどが挙げられる。

10

## 【0054】

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

## 【0055】

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

## 【0056】

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

20

## 【0057】

本明細書で使用される二環式環系を指す「スピロ」という用語は、カルボシクリルまたはヘテロシクリルからそれぞれ独立して選択される2つの環を有する二環式環系であり、ここで、2つの環構造は共通して1つの環原子を有する。スピロ環系は、5～7個の環員を有する。例示的なスピロ環カルボシクリル基としては、スピロ〔2, 2〕ペンタニル及びスピロ〔3, 3〕ヘプタニルが挙げられる。

## 【0058】

本明細書で使用される二環式環系を指す「架橋された」という用語は、環の2個の非隣接原子がC、N、OまたはSから選択される1つ以上（好ましくは1～3個）の原子によって連結されている（架橋されている）カルボシクリルまたはヘテロシクリル環を有する二環式環系である。架橋された環系は、6～12個の環員を有し得る。例示的な架橋カルボシクリル基としては、デカヒドロ-2, 7-メタノナフチル、ビシクロ〔2, 2, 1〕ヘプチル、ビシクロ〔2, 1, 1〕ヘキシル、ビシクロ〔2, 2, 1〕ヘプテニル、トリシクロ〔2, 2, 1, 0<sup>2, 6</sup>〕ヘプタニル、6, 6-ジメチルビシクロ〔3, 1, 1〕ヘプチル、及び2, 6, 6-トリメチルビシクロ〔3, 1, 1〕ヘプチルが挙げられる。例示的な架橋ヘテロシクリル基としては、ヘテロビシクロ〔2, 2, 1〕ヘプテニル及びヘテロビシクロ〔3, 2, 1〕オクテニルが挙げられる。架橋ヘテロシクリル基の具体例としては、(1S, 4R)-2-アザビシクロ〔2, 2, 1〕ヘプター-5-エニル、(4S)-2-アザビシクロ〔2, 2, 1〕ヘプター-5-エニル、(1R, 5S)-8-アザビシクロ〔3, 2, 1〕オクター-2-エニルが挙げられる。

30

## 【0059】

置換アルキル、フェニル、ヘテロアリール、非芳香族ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル基は、1つ以上の置換基を有するアルキル、フェニル、ヘテロアリール、非芳香族ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル基である。好適な置換基は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(IVA)、(IVB)、(V)、(VA)、(VB)、(VI)、(VIA)もしくは(VIB)の化合物（以下、まとめて式(I)～(VIB)のいずれか1つの化合物）またはその薬学的に許容される塩のO-GlcNAcアーゼ阻害活性

40

50

を有意に低下させないものである。アルキル、フェニル、ヘテロアリール、非芳香族ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル基のための好適な置換基の例としては、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ ハロアルキル、 $C_3-C_6$ シクロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)R^X$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、 $-C(=O)R^X$ 、フェニル及び単環式ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。 $C_1-C_4$ アルキル基置換基は、任意で、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)R^X$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、及び $-C(=O)R^Y$ 、 $C_3-C_6$ シクロアルキル（任意で、 $-CH_3$ 、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つ以上の基で置換）、単環式ヘテロアリール（任意で、 $-CH_3$ 、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つ以上の基で置換）及びフェニル（任意で、 $-CH_3$ 、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つ以上の基で置換）で置換される。 $C_3-C_6$ シクロアルキル、フェニル及び単環式ヘテロアリール基置換基は、任意で、独立して、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)R^Y$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、及び $-C(=O)R^X$ で置換される。これらの置換基において、各 $R^X$ 及び各 $R^Y$ は、独立して、 $-H$ 、 $C_1-C_4$ アルキルまたは $C_3-C_8$ シクロアルキルであり、式中、 $R^X$ または $R^Y$ によって表される $C_1-C_4$ アルキルまたは $C_3-C_8$ シクロアルキルは、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（任意で、 $-CH_3$ 、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つ以上の基で置換される）から選択される1つ以上の置換基で任意で置換される。これらの置換基において、 $R^Z$ は、 $-H$ 、 $C_1-C_4$ アルキルまたは $C_3-C_8$ シクロアルキルであり、 $R^Z$ によって表される $C_1-C_4$ アルキルまたは $C_3-C_8$ シクロアルキル基は、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（任意で、 $-CH_3$ 、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つ以上の基で置換される）から選択される1つ以上の置換基で任意で置換される。これらの置換基において、 $i$ は0、1または2である。

#### 【0060】

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

#### 【0061】

薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知の標準的な手順を使用して、例えば、アミ

ンなどの十分に塩基性の化合物を適切な酸と反応させて、生理学的に許容されるアニオンを得ることによって得ることができる。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムまたはリチウム）塩またはアルカリ土類金属（例えばカルシウム）塩も作製され得る。

#### 【0062】

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

#### 【0063】

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

#### 【0064】

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

#### 【0065】

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

#### 【0066】

一実施形態では、水素によって占有される任意の位置は、重水素の天然存在量を超える重水素による濃縮も含むことを意味する。例えば、1つ以上の水素原子は、重水素の天然存在量の少なくとも3340倍である存在量で重水素で置き換えられ、この存在量は、0.015%（すなわち、重水素の少なくとも50.1%の取り込み）、少なくとも3500（各指定重水素原子における52.5%の重水素組み込み）、少なくとも4000（60%の重水素組み込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素組み込み）、少なくとも5000（75%の重水素）、少なくとも5500（82.5%の重水素組み込み）、少なくとも6000（90%の重水素組み込み）、少なくとも6333.3（95%の重水素組み込み）、少なくとも6466.7（97%の重水素組み込み）、少なくとも6600（99%の重水素組み込み）、または少なくとも6633.3（99.5%の重水素組み込み）である。一実施形態では、水素は、その天然存在量で全ての位置に存在する。本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩は、互変異性形態及び混合物で存在してもよく、別個の個々の互変異性体が企図される。

#### 【0067】

本発明の一態様は、細胞内のグリコシダーゼ及び／またはグリコシダーゼシグナル伝達経路を阻害する方法であって、その方法は、有効量の式（I）～（VIB）のいずれか1

10

20

30

40

50

つの化合物またはその薬学的に許容される塩と細胞を接触させることを含む。グリコシダーゼは、好ましくはグリコシドヒドロラーゼ、より好ましくはファミリー 84 グリコシドヒドロラーゼ、さらにより好ましくは O-糖タンパク質-2-アセトアミド-2-デオキシ-3-D-グルコピラノシダーゼ (O-GlcNAcアーゼまたは OGA)、最も好ましくは哺乳動物 O-GlcNAcアーゼである。一実施形態では、細胞をインビトロまたはインビボで接触させる。一実施形態では、細胞を接触させることは、化合物を対象に投与することを含む。

#### 【0068】

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

#### 【0069】

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

#### 【0070】

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

#### 【0071】

本発明の一態様は、対象においてタウの過剰リン酸化 (例えば、脳におけるタウの過剰リン酸化) を特徴とする疾患または状態を治療する方法であって、この方法は、治療有効量の式 (I) ~ (VIB) のいずれか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩を対

10

20

30

40

50

象に投与することを含む。一実施形態では、疾患または状態は、急性虚血性発作（A I S）、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、認識障害を伴う筋萎縮性側索硬化症（A L S c i）、嗜銀顆粒性認知症、B l u i t 病、皮質基底変性（C B P）、ボクサー認知症、石灰化を伴う散在性神経原線維変化、ダウン症、てんかん、家族性英国認知症、家族性デンマーク認知症、第 17 染色体に関連するパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症（F T D P - 17）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、グアドループパーキンソン症、ハレルフォルデンスパッツ病（脳内鉄蓄積タイプ 1 を伴う神経変性）、虚血性発作、軽度認知障害（M C I）、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン・ピック病（C 型）、淡蒼球－脳橋－黒質変性症、グアムのパーキンソン－認知症複合症、ピック病（P i D）、脳炎後パーキンソン症候群（P E P）、プリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病（G J D）、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（v C J D）致死性家族不眠症、クールー病、進行性皮質上グリオーシス、進行性核上麻痺（P S P）、スティーラー・リチャードソン・オルゼフスキー症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原繊維変化型認知症、ハンチントン病及びパーキンソン病から選択される。別の実施形態では、疾患または状態は、急性虚血性発作（A I S）、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、認識障害を伴う筋萎縮性側索硬化症（A L S c i）、嗜銀顆粒性認知症、てんかん、虚血性発作、軽度認知障害（M C I）、ハンチントン病、及びパーキンソン病から選択される。さらに別の実施形態では、疾患または状態はアルツハイマー病である。

#### 【0072】

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

#### 【0073】

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

#### 【0074】

用語「有効量」とは、対象に投与した場合の、式（I）～（V I B）のいずれか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩（例えば、0.1 mg ～ 1000 mg / kg 体重）の量を意味し、対象に投与した場合に、臨床結果を含む有益なまたは所望の結果、すなわち、式（I）～（V I B）のいずれか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩によって治療可能な疾患または状態の進行を逆転、軽減、阻害、抑制、または遅延させ、対照と比較して、式（I）～（V I B）のいずれか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩またはその 1 つ以上の症状（例えば、臨床症状によって決定される）によって治療可能な疾患または状態の再発の可能性を低下させる、結果をもたらす。「有効量」という表現はまた、正常な生理学的機能を増加させるのに有効な量、例えば、1 日当たり 0.01 mg / kg ～ 1 日当たり 500 mg / kg を包含する。

#### 【0075】

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

#### 【0076】

本明細書に記載の 1 つ以上の疾患または状態を治療するための医薬品の製造において、式（I）～（V I B）のいずれか 1 つの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用も

10

20

30

40

50

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

#### 【0077】

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

#### 【0078】

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

#### 【0079】

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

#### 【0080】

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に記載されているとおりであり、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0081】

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

10

20

30

40

50

## 【実施例】

## 【0082】

## 一般的な方法

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

## 【0083】

## 分析HPLC

酸性HPLC：以下の方法によって、水中2.75mL/4LのTFA（溶媒A）及びアセトニトリル中2.5mL/4LのTFA（溶媒B）で溶出するUltimate

10

C183.0×50mm、3 $\mu$ mカラムを備えたShimadzu20A装置で実施した。

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

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

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

20

塩基性HPLC：以下の方法によって、水（溶媒A）及びアセトニトリル（溶媒B）中2mL/4LのNH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>Oで溶出するXbridgeShieldRP-18、5 $\mu$ m、2.1×50mmカラムを用いてShimadzu20A装置で実施した：方法D：以下の溶出勾配0%~60%（溶媒B）を4.0分間にわたって使用し、

1.2mL/分の流速で2分間60%で保持する。

方法E：以下の溶出勾配10%~80%（溶媒B）を4.0分間にわたって使用し、

1.2mL/分の流速で2分間60%で保持する。

方法F：以下の溶出勾配30%~90%（溶媒B）を4.0分間にわたって使用し、

1.2mL/分の流速で2分間60%で保持する。

30

## 【0084】

## 分析用LCMS

酸性LCMS：Shimadzu2010シリーズ、Shimadzu020シリーズ、またはWatersAcquityUPLCBEHで実施した。水中1.5mL/4LのTFA（溶媒A）及びアセトニトリル中0.75mL/4LのTFA（溶媒B）で溶出するC18カラム（2.1mm×30mm、3.0mmまたは2.1mm×50mm、C18、1.7 $\mu$ m）を備えた（MSイオン化：ESI）装置を以下の方法で使用する：

## 【0085】

## 1.5分法：

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

40

## 【0086】

## 2分法：

方法A：以下の溶出勾配0%~60%（溶媒B）を0.9分間にわたって使用し、

1.2mL/分の流速で0.6分間60%で保持する。波長：UV220nm及び254nm。

方法B：以下の溶出勾配10%~80%（溶媒B）を0.9分間にわたって使用し、

1.2mL/分の流速で0.6分間60%で保持する。波長：UV220nm及び254nm。

50

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

【0087】

3.5分法：

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

【0088】

4分法：

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

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

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

【0089】

7分法：

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

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

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

【0090】

塩基性LCMS：

以下の方法を使用して、水（溶媒A）及びアセトニトリル（溶媒B）中2mL／4L NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>Oで溶出する、XBridgeShieldRP18、5μmカラム

（2.1mm×30mm、内径3.0mm）または2.1mm×50mm、C18、

1.7μmカラムを装備したShimadzu2020シリーズまたはWaters AcuityUPLCBEH（MSイオン化：ESI）装置で実施した：

【0091】

3分法：

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

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

方法C：以下の溶出勾配30%～90%（溶媒B）を2分間にわたって使用し、1mL／分の流速で0.48分間60%で保持する。波長：UV220nm及び254nm。

【0092】

3.5分法：

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

【0093】

7分法：

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

方法B：以下の溶出勾配10%～80%（溶媒B）を6分間にわたって使用し、0.8m

10

20

30

40

50

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

【0094】

#### SFC 分析分離

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

背圧：100 バール。カラム温度：35 °C。波長：220 nm。

【0095】

#### 分取 HPLC 精製

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

酸性条件：使用される 2 つの酸等級付けシステム：塩酸及びギ酸。

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

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

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

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

【0096】

#### 分取 HPLC-MS 精製使用したカラム：

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

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

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

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

【0097】

#### 分取 SFC 精製

装置：MGII 分取 SFC (SFC-1)。カラム：Chiral Cell OJ、250 × 30 mm、内径 5 μm。移動相：CO<sub>2</sub> の場合は A、エタノール (0.1 % NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) の場合は B。勾配：B 50 %。流速：40 mL / 分。背圧：100 バール。カラム温度：38 °C。波長：220 nm。サイクル時間：約 8 分。

【0098】

#### <sup>1</sup>H-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 UNITY plus 400、Varian-400 V

10

20

30

40

50

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

【0099】

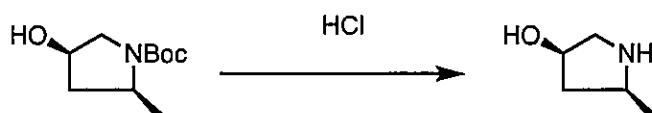
以下の一般的な反応スキーム1、2、3及び4は、本化合物を調製するための有用な詳細を提供する。必要な中間体は、場合によっては市販されているか、または文献の手順に従って調製することができる。例示的な反応スキームは、列挙された化合物によって、または例示目的のために使用される任意の特定の置換基によって限定されず、反応スキームに示される置換基標識 (すなわち、R基) は、必ずしも特許請求の範囲で使用されるものと相関せず、多くの場合、明確にするために、単一の置換基が化合物に結合して示され、複数の置換基が上記の式 (I) の定義の下で許容される。

【0100】

一般的手順

中間体1

【化22】

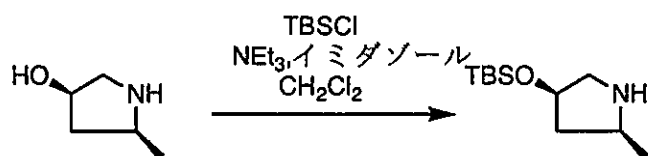


(3R, 5S) - 5 - メチルピロリジン - 3 - オール塩酸塩: tert - ブチル (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート (5.00g、24.8mmol) をHCl (ジオキサン中4M、48.0mL) で処理し、室温で16時間攪拌した。反応物を濃縮して、標記化合物 (4.24g) を得た。LCMS (ESI): [M+H] 366。<sup>1</sup>H NMR: (500MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4.61 (ddt, J = 4.9, 3.7, 2.4 Hz, 1H), 3.74 - 3.92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

【0101】

中間体2

【化23】



(2S, 4R) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン: (3R, 5S) - 5 - メチルピロリジン - 3 - オール (4.24g、30.8mmol、塩酸塩) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) 及びトリエチルアミン (3.12g、30.8mmol) に溶解し、10分間攪拌した。イミダゾール (503.4mg、7.39mmol) 及びtert - ブチルククロジメチルシラン (5.57g、37.0mmol) を添加し、反応物を室温で16時間攪拌した。反応物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>を添加した。層を分離し、水層をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、標記化合物 (6.64g) を得た。物質を精製せずに次のステップに直接運んだ。LCMS (ESI): [M+H] 216。

【0102】

10

20

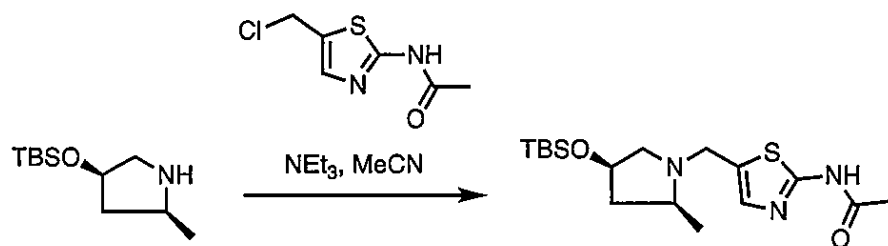
30

40

50

## 【化 2 4】

中間体 3

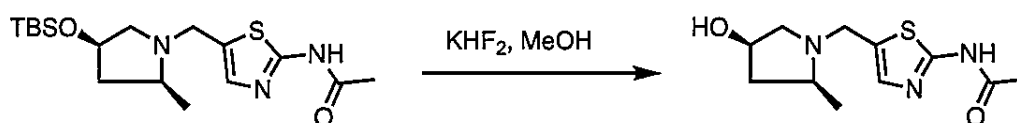


N-〔5-〔〔(2S, 4R)-4-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕-2-メチルピロリジン-1-イル〕メチル〕チアゾール-2-イル〕アセトアミド：(2S, 4R)-4-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕-2-メチルピロリジン (7.0 g、27.8 mmol) をアセトニトリル (100 mL) 及びトリエチルアミン (11.25 g、111.2 mmol) に室温で溶解した。N-〔5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル〕アセトアミド (5.30 g、27.8 mmol) を添加し、反応物を室温で16時間攪拌した。反応物をセライトで濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー [EtOAc/EtOH (3:1) : ヘプタン (0~50%)] によって精製して、標記化合物 (7.2 g) を得た。LCMS (ESI) : [M+H] 370. <sup>1</sup>H NMR : (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21 (s, 1H), 4.25 (brd, J=6.7 Hz, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.61 (d, J=14.7 Hz, 1H), 2.89 (dd, J=10.1, 2.1 Hz, 1H), 2.45-2.59 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (dd, J=7.0, 5.8 Hz, 1H), 1.47 (s, 1H), 1.24-1.33 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.7 Hz, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.00-0.03 ppm (m, 6H) .

【0103】

中間体 4

## 【化 2 5】

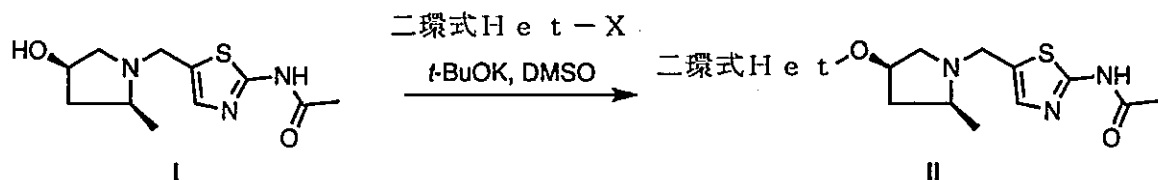


N-〔5-〔〔(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチル-ピロリジン-1-イル〕メチル〕チアゾール-2-イル〕アセトアミド：N-〔5-〔〔(2S, 4R)-4-〔tert-ブチル(ジメチル)シリル〕オキシ-2-メチル-ピロリジン-1-イル〕メチル〕チアゾール-2-イル〕アセトアミド (11.05 g、29.9 mmol) を MeOH (119.6 mL) に溶解し、KHF<sub>2</sub> (5.84 g、74.7 mmol) を添加した。反応物を 60℃ で16時間攪拌した。反応物をセライトで濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー [EtOAc/EtOH (3:1) : ヘプタン (0~100%)] によって精製して、標記化合物 (5.30 g、収率69%) を得た。LCMS (ESI) : [M+H] 256. <sup>1</sup>H NMR : (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 7.24 (s, 1H), 4.20 (dddd, J=7.6, 6.0, 4.4, 1.5 Hz, 1H), 4.06-4.10 (m, 1H), 3.48 (d, J=14.0 Hz, 1H), 2.89 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.34-2.49 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.39-1.46 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.1 Hz, 3H) .

【0104】

スキーム 1

## 【化 26】



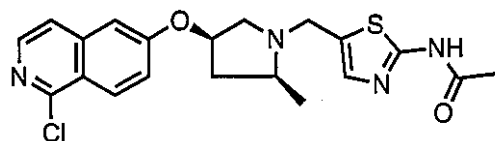
## 一般的手順 1

tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1 当量) を DMSO (0.5 ml) に溶解し、次いで、tBuOK (1.2 当量) を添加し、混合物を室温で 30 ~ 40 分間攪拌した。対応する二環式H e t-X (1.2 当量) を添加し、混合物を 60 °C で 16 ~ 72 時間攪拌した。混合物を AcOH (1.5 当量) の添加によって中和し、生成物を C18 分取 HPLC (勾配混合物 MeOH / H<sub>2</sub>O) によって精製して、所望の化合物を得た。

## 【0105】

## 実施例 1

## 【化 27】



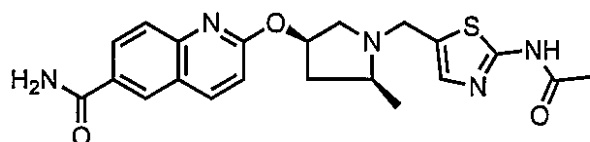
N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 1 - クロロイソキノリン - 6 - イル ) オキシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、1-クロロ-6-フルオロイソキノリン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 (一般的手順 1) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [M+H] 417. <sup>1</sup>H NMR : (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.60 - 11.35 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.

26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.88 - 4.76 (m, 1H), 4.14 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.26 (d, J = 5.4 Hz, 3H).

## 【0106】

## 実施例 2

## 【化 28】



2 - ( ( ( 3 R , 5 S ) - 1 - ( ( 2 - アセトアミドチアゾール - 5 - イル ) メチル ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ) オキシ ) キノリン - 6 - カルボキサミド : 標記化合物を、2-クロロキノリン-6-カルボニトリル及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドからスキーム 1 (一般的手順 1) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [M+H] 426.

## 【0107】

10

20

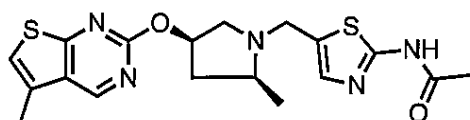
30

40

50

## 実施例 3

## 【化 29】

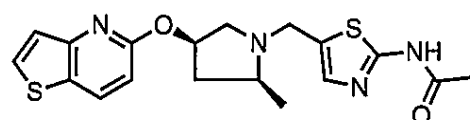


N-(5-((2S, 4R)-2-methyl-4-((5-methylthieno[2,3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、2-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン及びN-(5-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1（一般的手順1）の方法と同様の方法で調製した。LCMS（APCI）：[M+H] 404。

## 【0108】

## 実施例 4

## 【化 30】

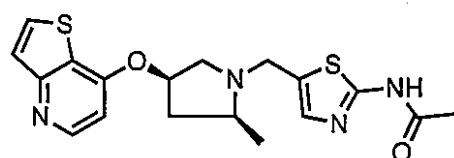


N-(5-((2S, 4R)-2-methyl-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-5-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、5-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン及びN-(5-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1（一般的手順1）の方法と同様の方法で調製した。LCMS（APCI）：[M+H] 389。<sup>1</sup>H NMR：(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>+CCl<sub>4</sub>) δ 11.80 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.45-5.36 (m, 1H), 4.04 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.46 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.23 (d, J=5.5 Hz, 3H)。

## 【0109】

## 【化 31】

## 実施例 5



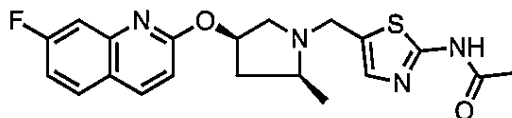
N-(5-((2S, 4R)-2-methyl-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、7-ブロモチエノ[3,2-b]ピリジン及びN-(5-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1（一般的手順1）の方法と同様の方法で調製した。LCMS（APCI）：[M+H] 389。<sup>1</sup>H NMR：(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>+CCl<sub>4</sub>) δ 11.83 (s, 1H), 8.40 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.71 (d, J=5.4 Hz, 1H)

, 5.07–4.98 (m, 1H), 4.05 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.58 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.12 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, J=11.2, 6.3 Hz, 1H), 2.68–2.56 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.81–1.63 (m, 1H), 1.24 (d, J=5.2 Hz, 3H).

【0110】

#### 実施例 6

【化32】

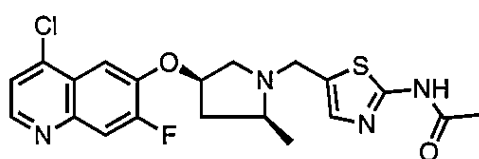


N-(5-((2S,4R)-4-((7-フルオロキノリン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、2-クロロ-7-フルオロキノリン及びN-(5-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1（一般的手順1）の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI)：[M+H]<sup>+</sup> 401。<sup>1</sup>H NMR：(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.34 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.67–7.58 (m, 1H), 7.37 (d, J=10.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (td, J=8.8, 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.56–5.45 (m, 1H), 4.13 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.58 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.19 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.68–2.49 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.78–1.70 (m, 1H), 1.25 (d, J=5.8 Hz, 3H)

【0111】

【化33】

#### 実施例 7

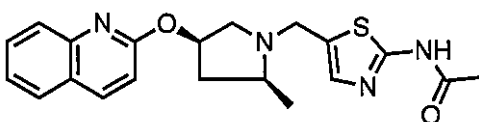


N-(5-((2S,4R)-4-((4-クロロ-7-フルオロキノリン-6-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、4-クロロ-6,7-ジフルオロキノリン及びN-(5-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1（一般的手順1）の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI)：[M+H]<sup>+</sup> 435。

【0112】

#### 実施例 8

【化34】



N-(5-((2S,4R)-2-メチル-4-(キノリン-2-イルオキシ)ピロリ

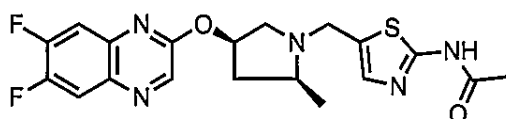
ジーン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、2-クロロキノリン及びN-(5-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1

(一般的手順1)の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [M+H] 383。<sup>1</sup>H NMR : (400 MHz, DMSO + CDCl<sub>3</sub>) δ 11.79 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55-5.49 (m, 1H), 4.05 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 2.68-2.51 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.24 (d, J = 5.7 Hz, 3H)。

【0113】

#### 実施例9

【化35】



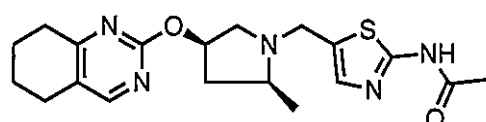
N-(5-((2S, 4R)-4-((6,7-ジフルオロキノキサリン-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、2-クロロ-6,7-ジフルオロキノキサリン及びN-(5-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1(一般的手順1)の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [M+H] 420。<sup>1</sup>H NMR :

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

【0114】

#### 実施例10

【化36】



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

【0115】

10

20

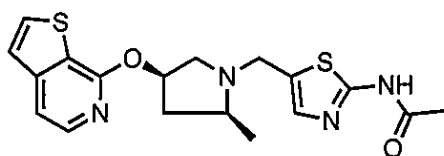
30

40

50

## 【化 37】

## 実施例 11

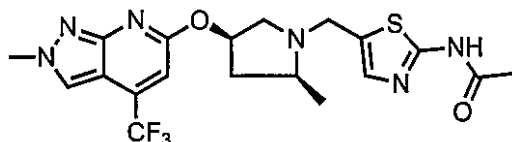


N-(5-(((2S,4R)-2-methyl-4-(thieno[2,3-c]pyridin-7-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、7-ブロモチエノ[2,3-c]ピリジン及びN-(5-(((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamideから、スキーム1(一般的手順1)の方法と同様の方法で調製した。LCMS(APCI): [M+H] 389. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.80 (s, 1H), 7.89 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.53-5.46 (m, 1H), 4.04 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.53 (d, J=11.1 Hz, 1H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.25 (d, J=5.4 Hz, 3H).

## 【0116】

## 実施例 12

## 【化 38】



N-(5-(((2S,4R)-2-methyl-4-((2-methyl-4-(trifluoromethyl)-2H-pyrazol-6-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、6-クロロ-2-methyl-4-(trifluoromethyl)-2H-pyrazol-6-yl及びN-(5-(((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamideから、スキーム1(一般的手順1)の方法と同様の方法で調製した。LCMS(APCI): [M+H] 455. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.09 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.49-5.44 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.55 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.19 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.24 (d, J=5.9 Hz, 3H).

## 【0117】

10

20

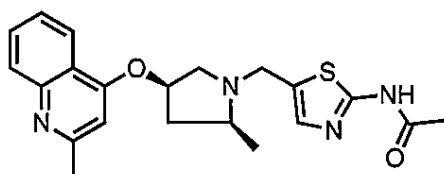
30

40

50

## 【化 3 9】

## 実施例 1 3

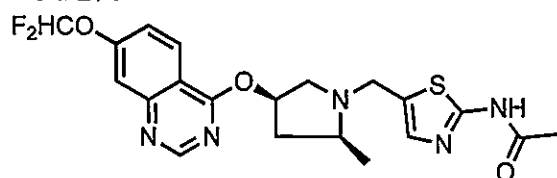


N-(5-((2S, 4R)-2-メチル-4-((2-メチルキノリン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、4-クロロ-2-メチルキノリン及びN-(5-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1（一般的手順1）の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI)：[M+H] 397。<sup>1</sup>H NMR：(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.20 (brs, 1H), 8.14 (d, J=8.4 Hz, 1H),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

【0118】

## 【化 4 0】

## 実施例 1 4



N-(5-((2S, 4R)-4-((7-(ジフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、4-クロロ-7-(ジフルオロメトキシ)キナゾリン及びN-(5-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1（一般的手順1）の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI)：[M+H] 450。<sup>1</sup>H NMR：(400 MHz, DMSO+CCl<sub>4</sub>) δ 11.81 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.48-7.19 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.60-5.55 (m, 1H), 4.06 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.53 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.14 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.68 (dd, J=11.4, 6.2 Hz, 1H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.26 (d, J=5.6 Hz, 3H)。

【0119】

10

20

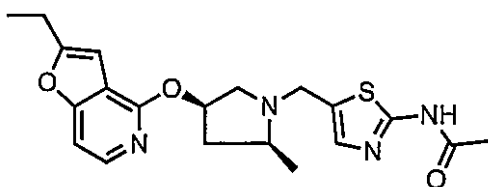
30

40

50

## 【化 4 1】

## 実施例 1 5



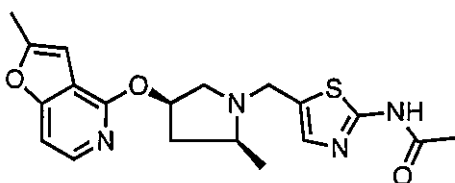
N-((5-(((2S,4R)-4-((2-エチルフロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、4-クロロ-2-エチルフロ[3,2-c]ピリジン及びN-((5-(((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1（一般的手順1）の方法と同様の方法で調製した。LCMS（APCI）：[M+H]<sup>+</sup> 401。<sup>1</sup>H NMR

MR：(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.25 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.94 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.50-5.42 (m, 1H), 4.11 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.75 (q, J = 7.6, 7.6, 7.5 Hz, 2H), 2.67 (dd, J = 11.2, 6.7 Hz, 1H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.5, 7.5 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 5.4 Hz, 3H)。

【0120】

## 【化 4 2】

## 実施例 1 6



N-((5-(((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチルフロ[3,2-c]ピリジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、4-クロロ-2-メチルフロ[3,2-c]ピリジン及びN-((5-(((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1（一般的手順1）の方法と同様の方法で調製した。LCMS（APCI）：[M+H]<sup>+</sup> 387。<sup>1</sup>H NMR：(400 MHz, DMSO + CCl<sub>4</sub>) δ 11.79 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.96 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.46-5.39 (m, 1H), 4.03 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.59-2.47 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.23 (d, J = 5.3 Hz, 3H)。

【0121】

10

20

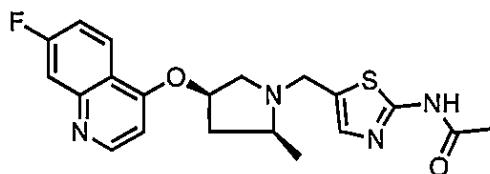
30

40

50

## 【化 4 3】

## 実施例 1 7

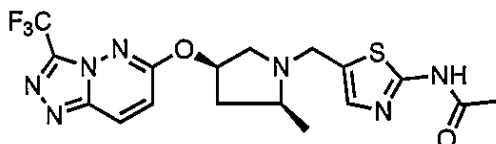


N-((5-((2S,4R)-4-((7-fluoroquinolin-4-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、4-クロロ-7-フルオロキノリン及びN-((5-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1(一般的手順1)の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI): [M+H] 401. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.83 (s, 1H), 8.60 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J=9.2, 6.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=10.4, 2.6 Hz, 1H), 7.30 (td, J=8.8, 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.73 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.06 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.57 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J=11.1 Hz, 1H), 2.74-2.59 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.25 (d, J=5.3 Hz, 3H).

## 【0122】

## 実施例 1 8

## 【化 4 4】

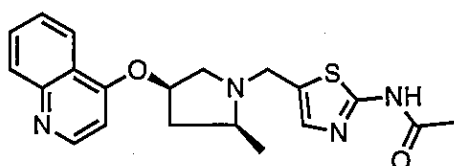


N-((5-((2S,4R)-2-methyl-4-((3-(trifluoromethyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン及びN-((5-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1(一般的手順1)の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI):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

## 【0123】

## 【化 4 5】

## 実施例 1 9



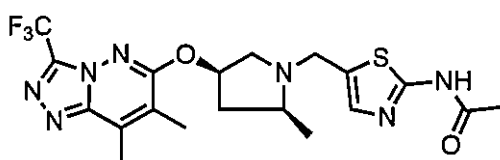
N-((5-((2S,4R)-2-methyl-4-(quinolin-4-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、4-フルオロキノリン及びN-((5-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリ

ジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1 (一般的手順1)の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI): [M+H] 383。<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO+CCl<sub>4</sub>) δ 11.83 (s, 1H), 8.59 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J=7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.73 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.04-4.96 (m, 1H), 4.07 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.59 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.26 (d, J=5.2 Hz, 3H)。

【0124】

実施例20

【化46】

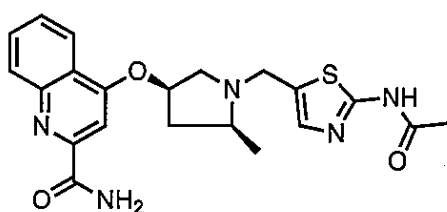


N-(5-((2S, 4R)-4-((7, 8-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標記化合物を、6-クロロ-7, 8-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン及びN-(5-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1 (一般的手順1)の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI): [M+H] 470。

【0125】

【化47】

実施例21



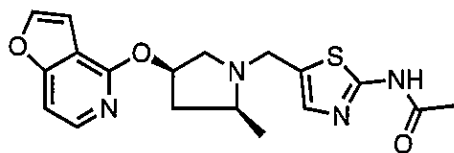
4-((3R, 5S)-1-(2-アセトアミドチアゾール-5-イル)メチル)-5-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)キノリン-2-カルボキサミド: 標記化合物を、4-クロロキノリン-2-カルボニトリル及びN-(5-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1 (一般的手順1)の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI): [M+H] 426。<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO+CCl<sub>4</sub>) δ 11.82 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.3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

H), 2.79–2.68 (m, 2H), 2.68–2.61 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.81–1.71 (m, 1H), 1.26 (d, J = 5.9 Hz, 3H).

【0126】

【化48】

#### 実施例22



10

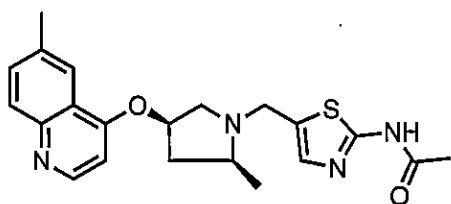
N-(5-(((2S, 4R)-4-(4-(2-methylpyrrolidin-1-yl)oxy)pyridin-3-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)-2-methylthiazole-2-carboxamide: 標記化合物を、4-フルオロフロ[3, 2-c]ピリジン及びN-(5-(((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-methylpyrrolidin-1-yl)oxy)-2-methylthiazole-2-carboxamide)から、スキーム1 (一般的手順1) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI): [M+H] 373. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.80 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.48–5.43 (m, 1H), 4.04 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.70–2.62 (m, 1H), 2.58–2.52 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.73–1.66 (m, 1H), 1.24 (d, J = 5.4 Hz, 3H).

20

【0127】

【化49】

#### 実施例23



30

N-(5-(((2S, 4R)-2-methyl-4-(6-methylpyridin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)-2-methylthiazole-2-carboxamide: 標記化合物を、4-クロロ-2-methylpyrrolidine及びN-(5-(((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-6-methylpyrrolidin-1-yl)oxy)-2-methylthiazole-2-carboxamide)から、スキーム1 (一般的手順1) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI): [M+H] 397. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.82 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.00–4.92 (m, 1H), 4.07 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 2.68–2.59 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.81–1.70 (m, 1H), 1.

40

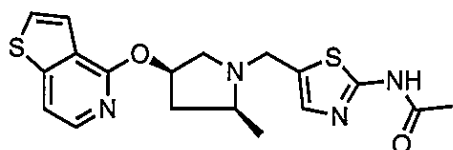
50

2 6 (d, J = 5.4 Hz, 3 H) .

【0128】

【化50】

実施例 2 4



10

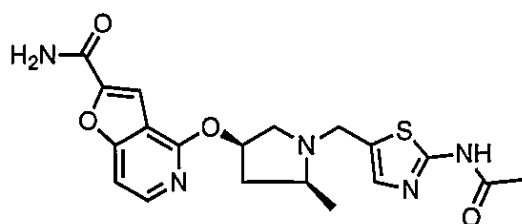
N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 4 - イルオキシ ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、4-クロロチエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [M+H] 389. <sup>1</sup>H NMR : (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.27 (s, 1H), 7.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.52-5.43 (m, 1H), 4.11 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 11.2, 6.7 Hz, 1H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.26 (d, J = 5.3 Hz, 3H) .

20

【0129】

【化51】

実施例 2 5



30

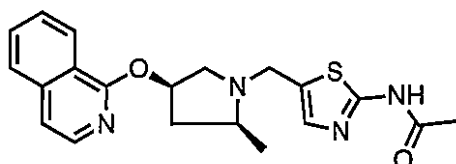
4 - ( ( ( 3 R , 5 S ) - 1 - ( ( 2 - アセトアミドチアゾール - 5 - イル ) メチル ) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル ) オキシ ) フロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - カルボキサミド : 標記化合物を、4-クロロフロ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 2 - カルボニトリル及び N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [M+H] 416 .

40

【0130】

【化52】

実施例 2 6



50

【化 5 3】

C[C@H]1CN(C[C@@H]1Oc2cnc3ccc(F)cc32)Cc4cnc(NC(=O)c5ccc(F)cc5)s4

【化 5 4】

CC(=O)Nc1nc(CN2[C@H](C)CC[C@@H]2Oc3cc(F)(F)Fnc4ccncc34)cs1

N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - (トリフルオロメチル) ピラ

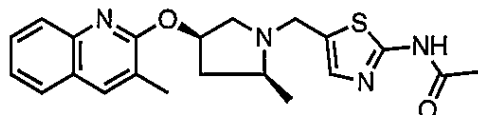
ゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド：標記化合物を、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル) ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン及び N-(5-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミドから、スキーム 1 (一般的手順 1) の方法と同様の方法で調製した。LCMS

(APCI) : [M+H] 441.

【0133】

#### 実施例 29

【化 55】

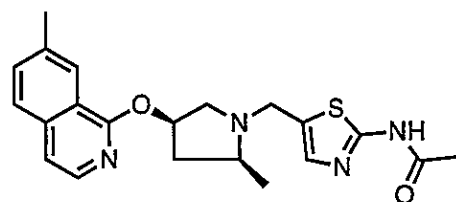


N-(5-((2S, 4R)-2-メチル-4-((3-メチルキノリン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド：標記化合物を、2-クロロ-3-メチルキノリン及び N-(5-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミドから、スキーム 1 (一般的手順 1) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [M+H] 397. <sup>1</sup>H NMR : (400 MHz, DMSO + CDCl<sub>4</sub>) δ 11.78 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.56-5.50 (m, 1H), 4.04 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 11.2, 6.8 Hz, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.24 (d, J = 5.3 Hz, 3H).

【0134】

【化 56】

#### 実施例 30



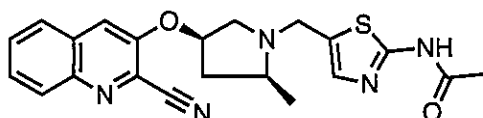
N-(5-((2S, 4R)-2-メチル-4-((7-メチルイソキノリン-1-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド：標記化合物を、1-クロロ-7-メチルイソキノリン及び N-(5-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミドから、スキーム 1 (一般的手順 1) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI) : [M+H] 397. <sup>1</sup>H NMR : (400 MHz, DMSO + CDCl<sub>4</sub>) δ 11.79 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 5.51-5.44 (m, 1H), 4.05 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 11.2, 6.8 Hz, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.24 (d, J = 5.3 Hz, 3H).

1. 2 Hz, 1H), 2. 70 (dd, J=11.0, 6.8 Hz, 1H),  
2. 64–2. 55 (m, 2H), 2. 54 (s, 3H), 2. 09 (s, 3H),  
1. 80–1. 69 (m, 1H), 1. 27 (d, J=5.3 Hz, 3H).

【0135】

### 実施例 3 1

【化 5 7】



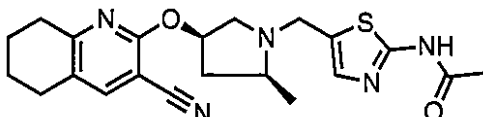
10

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

【0136】

### 実施例 3 2

【化 5 8】



20

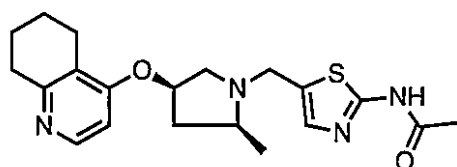
N-(5-(((2S, 4R)-4-((3-cyano-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、2-クロロ-5,6,7,8-tetrahydroキノリン-3-カルボニトリル及びN-(5-(((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム 1 (一般的手順 1) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI): [M+H] 412。

30

【0137】

【化 5 9】

### 実施例 3 3



40

N-(5-(((2S, 4R)-2-methyl-4-((5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、4-クロロ-5,6,7,8-tetrahydroキノリン及びN-(5-(((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム 1 (一般的手順 1) の方法と同様の方法で調製した。LCMS (APCI): [M+H] 387. <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+CCl<sub>4</sub>) δ 11.81 (s, 1H), 8.03 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.47 (d, J=5.6

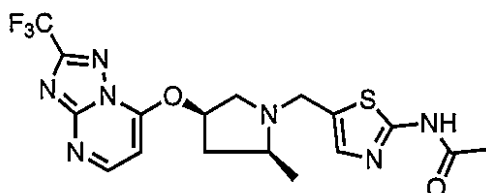
50

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

【 0 1 3 8 】

【 化 6 0 】

実施例 3 4

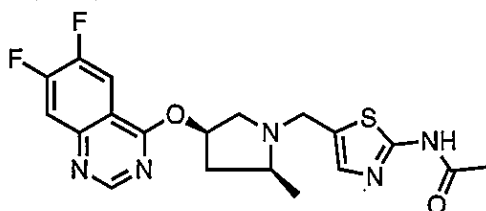


N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( 2 - ( トリフルオロメチル ) -  
[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) オキシ ) ピロリジン -  
1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミド : 標記化合物を、7 - クロロ -  
2 - ( トリフルオロメチル ) - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン及び  
N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ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

【 0 1 3 9 】

【 化 6 1 】

実施例 3 5

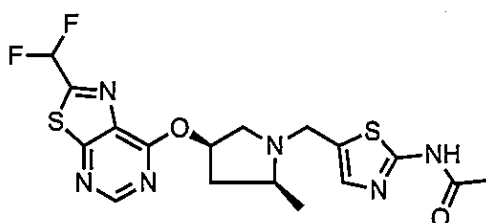


N - ( 5 - ( ( ( 2 S , 4 R ) - 4 - ( ( 6 , 7 - ジフルオロキナゾリン - 4 - イル ) オ  
キシ ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) アセトアミ  
ド : 標記化合物を、4 - クロロ - 6 , 7 - ジフルオロキナゾリン及び N - ( 5 - ( ( ( 2  
S , 4 R ) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル ) メチル ) チアゾール -  
2 - イル ) アセトアミドから、スキーム 1 ( 一般的手順 1 ) の方法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

【 0 1 4 0 】

【 化 6 2 】

実施例 3 6



10

20

30

40

50

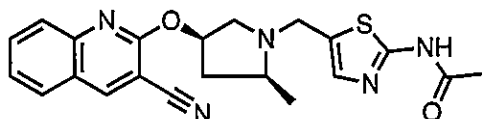
N-((2S, 4R)-4-((2-(ジフルオロメチル)チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-7-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、7-クロロ-2-(ジフルオロメチル)チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン及びN-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム1（一般的手順1）の方法と同様の方法で調製した。LCMS

(APCI)：[M+H]<sup>+</sup> xxx。<sup>1</sup>H NMR：(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.41.

【0141】

実施例37

【化63】



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

(APCI)：[M+H]<sup>+</sup> 408。<sup>1</sup>H NMR：(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+CCl<sub>4</sub>) δ 11.81 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.9

0 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.

49-7.44 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.61-5.52

(m, 1H), 4.06 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.58 (d, J

=14.2 Hz, 1H), 3.13 (d, J=11.1 Hz, 1H), 2.8

3-2.74 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.10

(s, 3H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.27 (d, J=5.

4 Hz, 3H).

【0142】

スキーム2

10

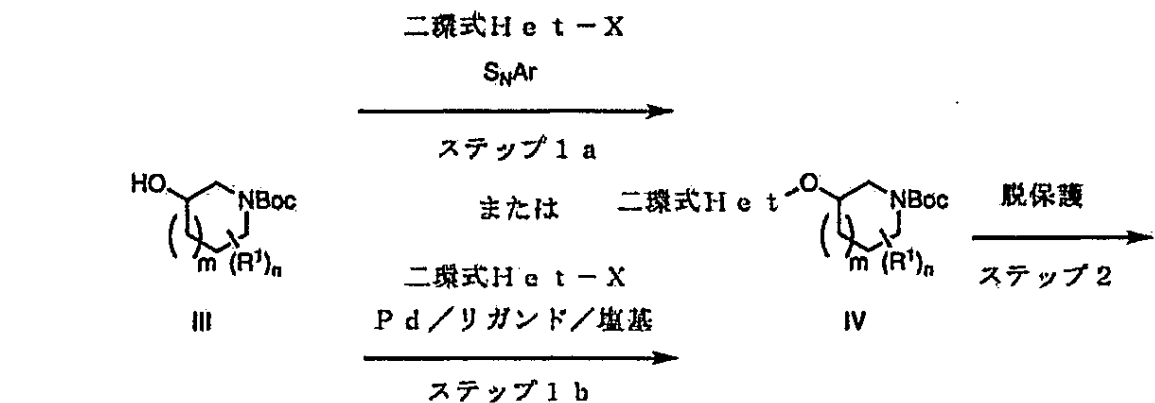
20

30

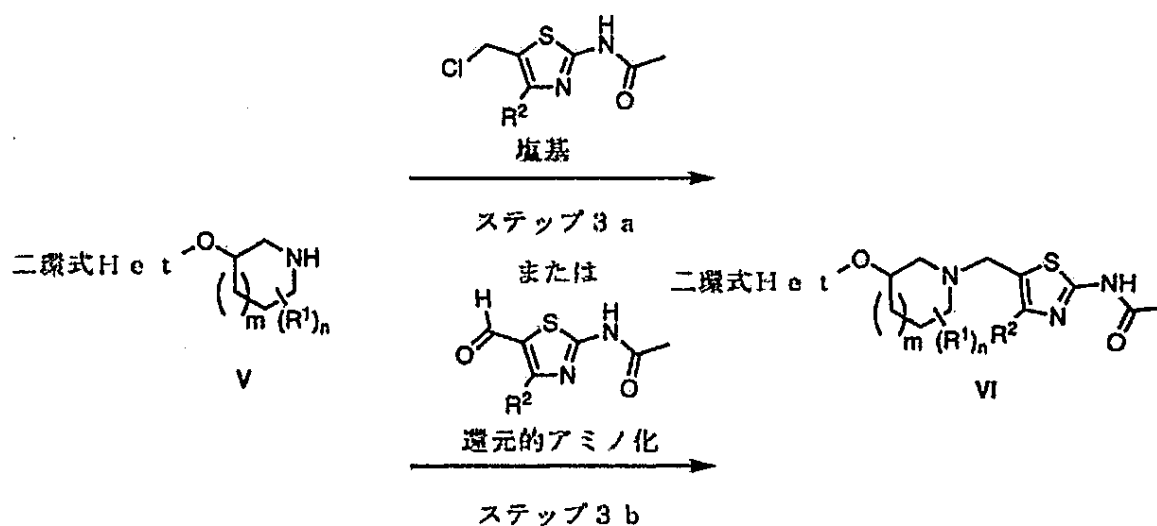
40

50

## 【化 6 4】



10

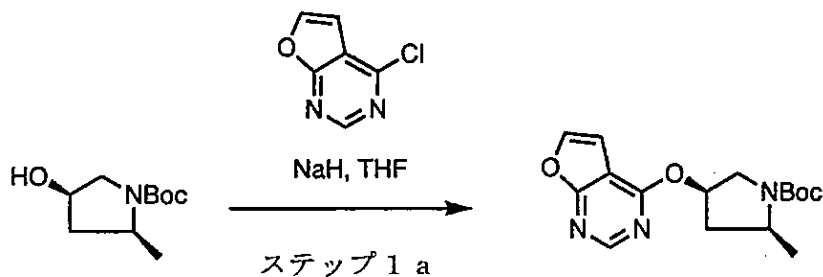


20

## 【 0 1 4 3】

中間体 5

## 【化 6 5】



40

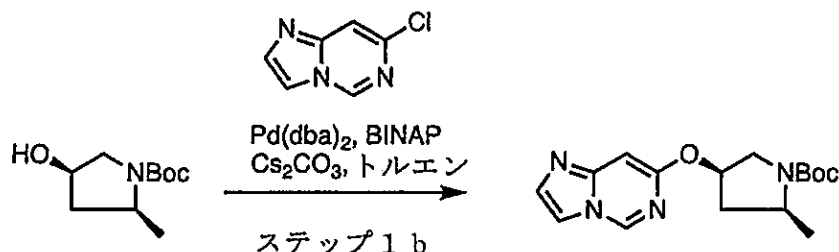
tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - (フロ [2, 3-d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート: tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.2 g、0.99 mmol) の THF 溶液 (5.0 mL) に、水素化ナトリウム (79.5 mg、1.99 mmol、60% 分散液) を 0℃ で添加した。反応物を 20℃ で 0.5 時間攪拌した。4 - クロロフロ [2, 3-d] ピリミジン (0.153 g、0.99 mmol) 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

50

せ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc：3：1）によって精製して、標記化合物（0.201 g、収率63%）を得た。<sup>1</sup>H NMR：（500 MHz，メタノール-*d*<sub>4</sub>） $\delta$  8.52（s，1H），7.84（d，*J* = 2.5 Hz，1H），6.95（d，*J* = 2.5 Hz，1H），5.81–5.83（m，1H），4.07–4.08（m，1H），3.84–3.86（m，1H），3.63–3.66（m，1H），2.52–2.53（m，1H），2.05–2.08（m，1H），1.48（s，9H），1.38（d，*J* = 6.5 Hz，3H）。  
【0144】

中間体6

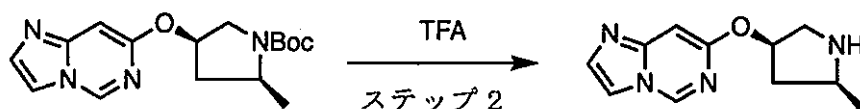
【化66】



tert-ブチル（2*S*，4*R*）-4-（イミダゾ[1，2-*c*]ピリミジン-7-イルオキシ）-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート：7-クロロイミダゾ[1，2-*c*]ピリミジン（0.2 g、1.30 mmol）及びtert-ブチル（2*S*，4*R*）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート（0.341 mg、1.69 mmol）のトルエン溶液（6.0 mL）に、Pd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（0.120 mg、0.13 mmol）、BINAP（55.3 mg、0.13 mmol）及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（0.848 g、2.60 mmol）を添加した。混合物をN<sub>2</sub>下、110℃で15時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc：10：1～1：2）によって精製して、標記化合物（86.00 mg、収率21%）を得た。LC MS（ESI）：[M+H]<sup>+</sup> 391。  
【0145】

中間体7

【化67】



7-（（（3*R*，5*S*）-5-メチルピロリジン-3-イル）オキシ）イミダゾ[1，2-*c*]ピリミジン：tert-ブチル（2*S*，4*R*）-4-（イミダゾ[1，2-*c*]ピリミジン-7-イルオキシ）-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート（86.0 mg、0.270 mmol）のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液（5.0 mL）に、TFA（1.0 mL）を添加した。混合物を20℃で15時間攪拌した。混合物をNH<sub>4</sub>OH（水溶液）でpH8に調整し、次いで、H<sub>2</sub>O（4.0 mL）で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標記化合物（53.0 mg、収率90%）を得た。  
【0146】

実施例38

10

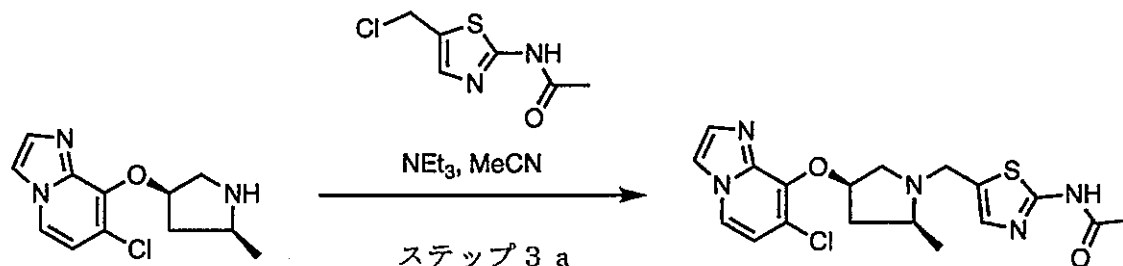
20

30

40

50

## 【化68】



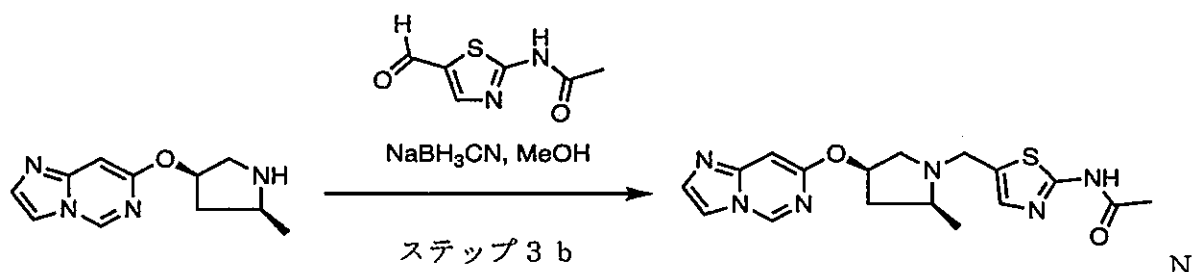
N-((5-((2S, 4R)-4-((7-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-8-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：7-クロロ-8-[(3R, 5S)-5-メチルピロリジン-3-イル]オキシ-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン(0.190g、0.66mmol、塩酸塩)及びN-[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(0.132g、0.69mmol)のアセトニトリル懸濁液(3.30mL)にトリエチルアミン(0.20g、1.98mmol)を添加し、その後、これを一晩55℃に加温した。混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、NH<sub>4</sub>Cl水溶液で洗浄した。有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲル(12g、0~100%EtOAc:iPrOH(3:1v/v)-ヘプタン)で精製して、標記化合物(16.00mg、収率6%)を得た。LCMS(ESI): [M+H]

407. <sup>1</sup>H NMR: (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.67 (brs, 1H), 7.78 (d, J=6.71Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.76 (d, J=7.32Hz, 1H), 5.86-5.94 (m, 1H), 4.11 (d, J=14.65Hz, 1H), 3.61 (d, J=14.04Hz, 1H), 3.31 (d, J=10.99Hz, 1H), 2.55-2.67 (m, 2H), 2.43-2.53 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.10Hz, 3H).

【0147】

## 実施例39

## 【化69】



N-((5-((2S, 4R)-4-(イミダゾ[1, 2-c]ピリミジン-7-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：7-(((3R, 5S)-5-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)イミダゾ[1, 2-c]ピリミジン(53.0mg、0.243mmol)のMeOH溶液(10.0mL)に、N-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミド(74.4mg、0.437mmol)を添加した。混合物を30℃で0.5時間攪拌した。シアノ化ホウ素ナトリウム(30.5mg、0.487mmol)を添加し、混合物を30℃で3時間攪拌した。反応混合物をHPLC(カラム: Agela Durashell C18 150\*305u; 条件: 水-ACN; 開始B: 19; 終了B: 49; 勾配時間(分): 10; 100%B保持時間(分): 2; 流速(mL/分): 25)によって精製して、標記

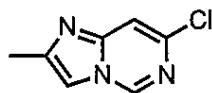
化合物 (3.2 mg、収率 3.5%) を得た。L

CMS (ESI): [M+H] 373. <sup>1</sup>H NMR: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.64 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.50–7.54 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.10–5.13 (m, 1H), 4.10–4.13 (m, 1H), 3.59–3.62 (m, 1H), 3.18–3.20 (m, 1H), 2.64–2.66 (m, 1H), 2.52–2.55 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.83–1.85 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.0 Hz, 3H).

【0148】

中間体 8

【化 70】

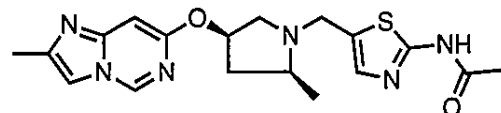


7-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン: 6-クロロピリミジン-4-アミン (2.0 g、15.4 mmol) 及び 1-クロロプロパン-2-オン (18.0 g、194.5 mmol、15.5 mL) のアセトニトリル溶液 (35.0 mL) を 120℃ で 6 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc: 5:1~1:1) によって精製して、標記化合物 (0.410 g、収率 16%) を得た。 <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).

【0149】

実施例 40

【化 71】

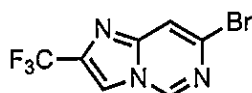


N-(5-((2S, 4R)-2-methyl-4-((2-methylイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン-7-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド: 標記化合物を、7-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-c] ピリミジン、tert-ブチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及び N-(5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H] 387.1. <sup>1</sup>H NMR: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.12 (br. s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.09–5.13 (m, 1H), 4.09–4.13 (m, 1H), 3.58–3.62 (m, 1H), 3.16–3.19 (m, 1H), 2.61–2.65 (m, 1H), 2.49–2.57 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.72–1.76 (m, 1H), 1.25 (d, J=5.5 Hz, 3H).

【0150】

中間体 9

【化 72】



10

20

30

40

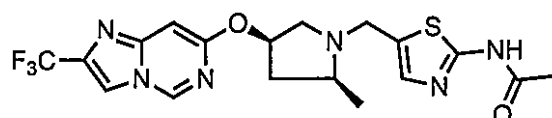
50

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

【0151】

実施例 4 1

【化 7 3】



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

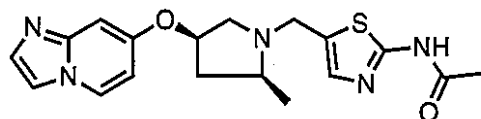
2.7 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.22-5.25 (m, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.13-3.20 (m, 1H), 2.30-2.71 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.

0 Hz, 3H)。

【0152】

実施例 4 2

【化 7 4】



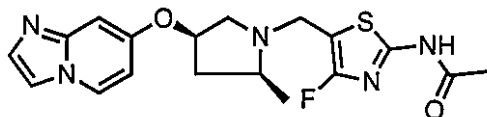
N-(5-((2S,4R)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]<sup>+</sup> 372.0。<sup>1</sup>H NMR：(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.34 (br. s, 1H), 7.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.60 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.65-4.76 (m, 1H), 4.12-4.16 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.21-3.24 (m, 1H), 2.49-2.64 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.69-1.77

(m, 1H), 1.26 (d, J = 5.5 Hz, 3H).

【0153】

#### 実施例 43

【化75】

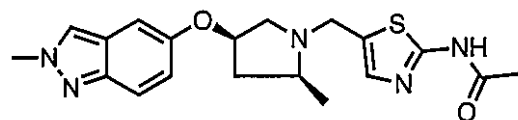


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H] 390.1。<sup>1</sup>H NMR：(400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 8.15-8.23 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.57-6.60 (m, 1H), 4.60-4.61 (m, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.19-3.21 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.61-1.67 (m, 1H), 1.24 (d, J = 5.6 Hz, 3H).

【0154】

#### 実施例 44

【化76】



N-(5-((2S,4R)-2-メチル-4-(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、5-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H] 386.0。<sup>1</sup>H NMR：(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.75-10.79 (br, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 6.67-6.77 (m, 1H), 4.70-4.71 (m, 1H), 4.12-4.16 (s, 3H), 4.15-4.16 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.26-3.28 (m, 1H), 2.58-2.67 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.48-1.59 (m, 1H), 1.23-1.24 (m, 3H).

【0155】

#### 実施例 45

10

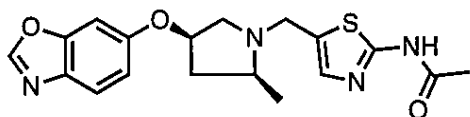
20

30

40

50

【化 77】

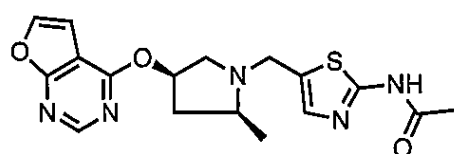


N-(5-((2S,4R)-4-(ベンゾ[d]オキサゾール-6-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、6-クロロベンゾ[d]オキサゾール、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。  
LCMS(ESI)：[M+H]<sup>+</sup> 373。<sup>1</sup>H NMR：(400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 8.32 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.81-4.8 (m, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.15-3.18 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.0 Hz, 3H)。

【0156】

【化 78】

実施例 46

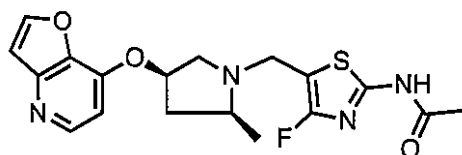


N-(5-((2S,4R)-4-(フロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、4-クロロフロ[2,3-d]ピリミジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]<sup>+</sup> 374。<sup>1</sup>H NMR：(400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 8.45 (s, 1H), 7.79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

【0157】

【化 79】

実施例 47



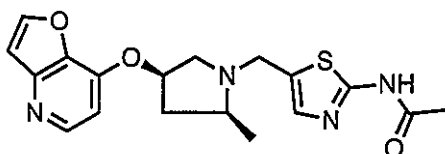
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-(フロ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)ア

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

【0158】

【化80】

実施例48

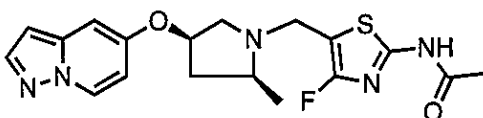


N-(5-((2S, 4R)-4-(7-(tert-butyl(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、7-クロロフルオロ[3, 2-b]ピリジン、tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]<sup>+</sup> 373。<sup>1</sup>H NMR：(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.98 (br.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

【0159】

実施例49

【化81】



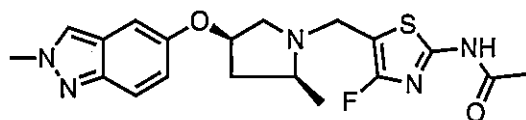
N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、5-ブロモピラゾロ[1, 5-a]ピリジン、tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]<sup>+</sup> 391。<sup>1</sup>H NMR：(500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>)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

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

【0160】

実施例 50

【化 82】



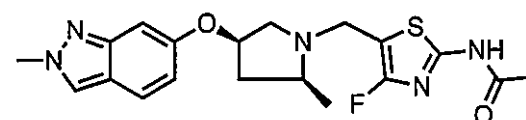
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、5-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：

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

【0161】

実施例 51

【化 83】



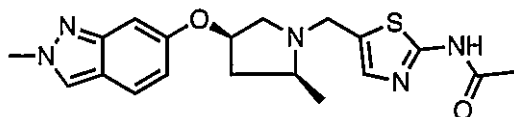
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、6-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：

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

【0162】

実施例52

【化84】



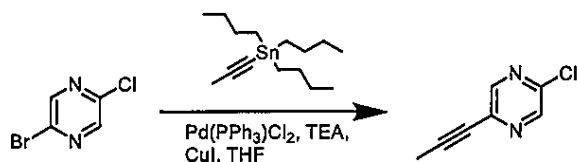
N-(5-((2S, 4R)-2-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、6-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール、tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート、及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H] 386。<sup>1</sup>H NMR

R：(400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) δ 8.03 (s, 1H), 7.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.71-6.74 (m, 2H), 4.46-4.48 (m, 1H), 4.23-4.26 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.55-3.80 (m, 1H), 3.18-3.30 (m, 1H), 2.52-2.85 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.64-1.84 (m, 1H), 1.30 (d, J=3.6 Hz, 3H)。

【0163】

【化85】

中間体10

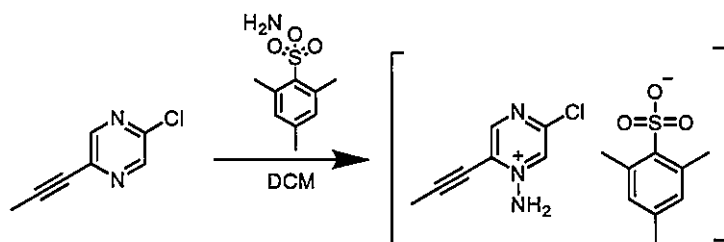


2-クロロ-5-(プロパー-1-イン-1-イル)ピラジン：2-ブロモ-5-クロロピラジン(1.00 g、5.17 mmol)及びトリブチル(プロパー-1-イン-1-イル)スタナン(1.70 g、5.17 mmol、1.58 mL)のTHF溶液(10 mL)に、CuI(0.197 g、1.03 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.726 g、1.03 mmol)及びTEA(1.05 g、10.34 mmol、1.43 mL)を添加した。混合物をN<sub>2</sub>下、70℃で16時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルカラム(石油エーテル/EtOAc; 10:1)のカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を黄色油状物として得た(750 mg、95%)。LCMS(ESI)：[M+H] 153.0

【0164】

【化86】

中間体11



10

20

30

40

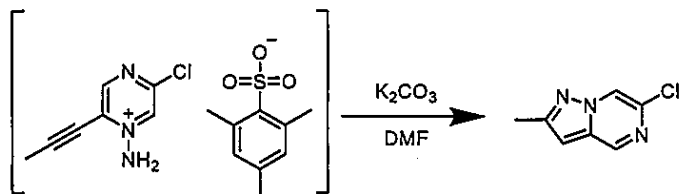
50

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

【0165】

【化87】

中間体12

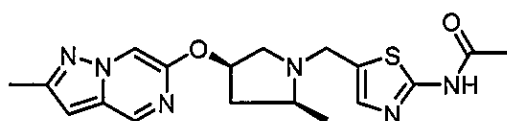


6-クロロ-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン: 1-アミノ-5-クロロ-2-(プロパー-1-イン-1-イル)ピラジン-1-イウム2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホネート (1.00 g、5.93 mmol) のDMF溶液 (30 mL) に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.46 g、17.79 mmol) を添加し、60℃で5時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2×40 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4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

【0166】

実施例53

【化88】



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

【0167】

実施例54

10

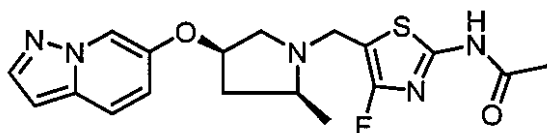
20

30

40

50

## 【化 89】



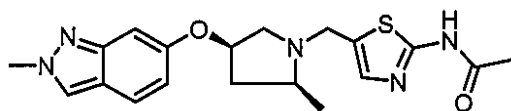
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-オール、tert-ブチル(2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=390.0。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ：8.28(brs, 1H), 8.09(s, 1H), 7.83(d, J=2.5Hz, 1H), 7.56(d, J=9.0Hz, 1H), 7.02(dd, J=9.

5, 2.0Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 4.85-4.87(m, 1H), 4.19-4.23(m, 1H), 3.86-3.89(m, 1H), 3.41-3.44(m, 1H), 2.93-2.99(m, 2H), 2.69-2.74(m, 1H), 2.19(s, 3H), 1.75-1.80(m, 1H), 1.35(d, J=6.0Hz, 3H)。

## 【0168】

## 実施例55

## 【化 90】



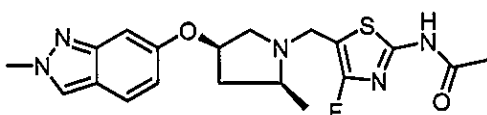
N-(5-((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、6-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=386.0。<sup>1</sup>H N

MR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ：8.03(s, 1H), 7.53(d, J=9.6Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 6.71-6.74(m, 2H), 4.46-4.48(m, 1H), 4.23-4.26(m, 1H), 4.12(s, 3H), 3.55-3.80(m, 1H), 3.18-3.30(m, 1H), 2.52-2.85(m, 1H), 2.19(s, 3H), 1.64-1.84(m, 1H), 1.30(d, J=3.6Hz, 3H)。

## 【0169】

## 実施例56

## 【化 91】



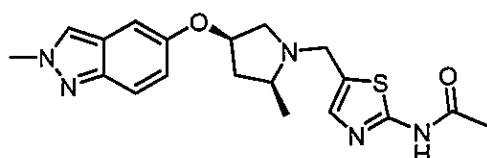
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-6-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、6-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール、t

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

[M+H] = 404.1;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.33 (br. s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47 (d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , 1H), 6.76-6.79 (m, 2H), 4.71-4.73 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.66-3.69 (m, 1H), 3.26-3.29 (m, 1H), 2.66-2.69 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.72-1.75 (m, 1H), 1.25 (d,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 3H).  
【0170】

【化92】

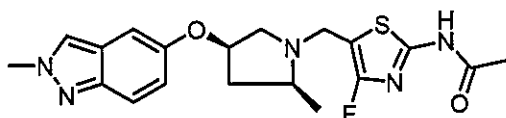
実施例57



N-(5-((2S, 4R)-2-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標記化合物を、5-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール、tert-ブチル (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M+H] = 386.0;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.79-10.75 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.77-6.67 (m, 1H), 4.71-4.70 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 4H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.28-3.26 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.24-1.23 (m, 3H).  
【0171】

実施例58

【化93】



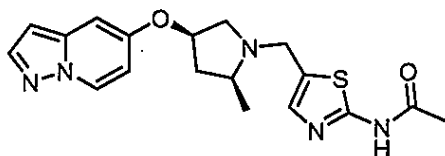
N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標記化合物を、5-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール、tert-ブチル (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M+H] = 404.0;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.97 (br. s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d,  $J=9.6\text{ Hz}$ , 1H), 6.98 (dd,  $J=2.4, 9.6\text{ Hz}$ , 1H), 6.71 (s, 1H), 4.61-4.69 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.96

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

【0172】

【化94】

実施例59

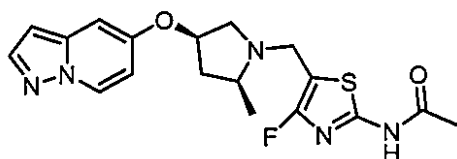


N-(5-((2S,4R)-2-methyl-4-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl-2-azetidinyl)acetamide: 標記化合物を、5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H]=372.0; <sup>1</sup>HNMR(500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: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

【0173】

【化95】

実施例60

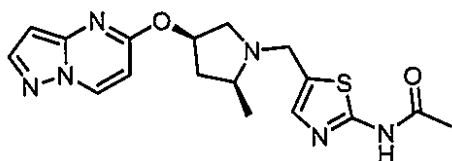


N-(4-fluoro-5-((2S,4R)-2-methyl-4-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl-2-azetidinyl)acetamide: 標記化合物を、5-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H]=390.1; <sup>1</sup>HNMR(500MHz, MeOH-d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

【0174】

【化96】

実施例61



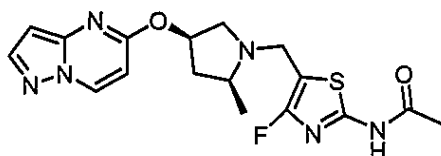
N-(5-((2S,4R)-2-methyl-4-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methylthiazole-2-yl)acetamide: 標記化合物を、5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H]=373.0; <sup>1</sup>HNMR(500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8.57(d, J=7.5Hz, 1H), 7.94(d, J=2.0Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 6.44(d, J=7.5Hz, 1H), 6.29(d, J=2.0Hz, 1H), 5.39-5.43(m, 1H), 4.15-4.18(m, 1H), 3.58-3.61(m, 1H), 3.16-3.19(m, 1H), 2.62-2.71(m, 3H), 2.19(s, 3H), 1.67-1.72(m, 1H), 1.26(d, J=5.5Hz, 3H).

10

【0175】

【化97】

実施例62



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

[M+H]=391.0; <sup>1</sup>HNMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8.58(d, J=7.6Hz, 1H), 7.94(d, J=1.6Hz, 1H), 6.45(d, J=7.2Hz, 1H), 6.30(d, J=1.6Hz, 1H), 5.38-5.42(m, 1H), 3.98(d, J=14.8Hz, 1H), 3.58(d, J=14.8Hz, 1H), 3.18-3.21(m, 1H), 2.55-2.73(m, 3H), 2.17(s, 3H), 1.64-1.70(m, 1H), 1.25(d, J=5.6Hz, 3H).

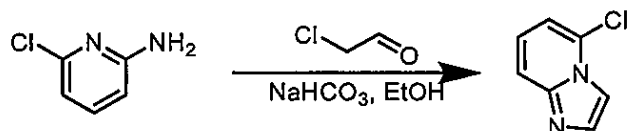
40

【0176】

中間体13

50

## 【化 9 8】

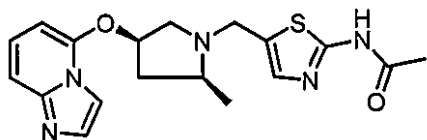


5-クロロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン：NaHCO<sub>3</sub>（980.4mg、11.67mmol）及び2-クロロアセトアルデヒド（1.22g、15.56mmol）を、6-クロロピリジン-2-アミン（1.0g、7.78mmol）のEtOH溶液（15mL）に添加し、混合物を90℃で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残渣をEtOAc（2×20mL）で抽出した。有機相をブライン（2×10mL）で洗浄し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、真空中で蒸発乾固させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc；1：1）によって精製して、標記化合物を黄色油状物として得た（524mg、44%）。LCMS（ESI）：[M+H]<sup>+</sup>=153.0；<sup>1</sup>HNMR（500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>）δ：7.97-7.99（m, 1H）, 7.70-7.73（m, 1H）, 7.59（d, J=9.0Hz, 1H）, 7.34-7.36（m, 1H）, 7.13（d, J=7.0Hz, 1H）。

## 【0177】

## 実施例 6 3

## 【化 9 9】

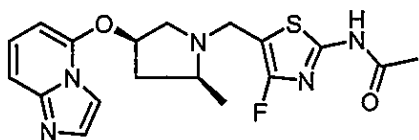


N-（5-（（（2S, 4R）-4-（イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-5-イルオキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：標記化合物を、5-クロロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン、tert-ブチル（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-（5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS（ESI）：[M+H]<sup>+</sup>=372.0；<sup>1</sup>HNMR（500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>）δ：7.81（d, J=1.0Hz, 1H）, 7.51（d, J=1.0Hz, 1H）, 7.18-7.31（m, 2H）, 7.16（d, J=9.5Hz, 1H）, 6.21（d, J=7.5Hz, 1H）, 5.07-5.11（m, 1H）, 4.18（d, J=14.0Hz, 1H）, 3.63（d, J=14.5Hz, 1H）, 3.29-3.30（m, 1H）, 2.69-2.75（m, 3H）, 2.19（s, 3H）, 1.76-1.81（m, 1H）, 1.28（d, J=6.0Hz, 3H）。

## 【0178】

## 実施例 6 4

## 【化 1 0 0】



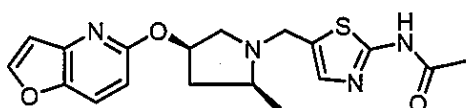
N-（4-フルオロ-5-（（（2S, 4R）-4-（イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-5-イルオキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：標記化合物を、5-クロロイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン、tert

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

【0179】

#### 実施例65

【化101】

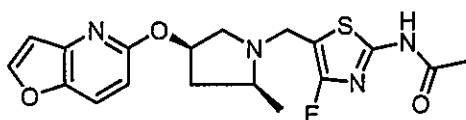


N-(5-((2S, 4R) - 4-(フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イルオキシ) - 2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド: 標記化合物を、5-クロロフルオロ [3, 2-b] ピリジン、tert-ブチル (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H] = 373.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 7.91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

【0180】

#### 実施例66

【化102】



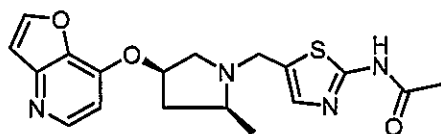
N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R) - 4-(フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イルオキシ) - 2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド: 標記化合物を、5-クロロフルオロ [3, 2-b] ピリジン、tert-ブチル (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H] = 391.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4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

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

【0181】

実施例 67

【化103】

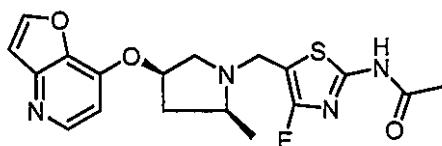


N-(5-((2S,4R)-4-(7-(7-oxabicyclo[3.2.1]oct-7-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methylthiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、7-クロロフルオロ[3,2-b]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H]=373.0; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.98 (brs, 1H), 8.33 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.62 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.07–5.10 (m, 1H), 4.11–4.14 (m, 1H), 3.61–3.64 (m, 1H), 3.27–3.28 (m, 1H), 2.67–2.70 (m, 1H), 2.57–2.61 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.84–1.85 (m, 1H), 1.28 (d, J=5.5 Hz, 3H).

【0182】

実施例 68

【化104】



N-(4-fluoro-5-((2S,4R)-4-(7-(7-oxabicyclo[3.2.1]oct-7-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methylthiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、7-クロロフルオロ[3,2-b]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-fluoro-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H]=391.0; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.11 (brs, 1H), 8.35 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J=5.5 Hz, 1H), 5.09–5.11 (m, 1H), 3.96–3.99 (m, 1H), 3.65–3.68 (m, 1H), 3.30–3.32 (m, 1H), 2.73–2.75 (m, 1H), 2.58–2.61 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.84–1.85 (m, 1H), 1.28 (d, J=5.5 Hz, 3H).

【0183】

実施例 69

10

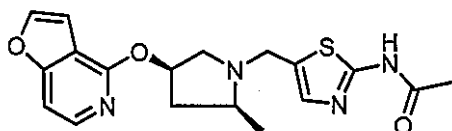
20

30

40

50

## 【化105】



N-(5-((2S,4R)-4-(4-(3,2-c)ピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、4-クロロフルオロ[3,2-c]ピリジン、tert-ブチル

(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=373.0；<sup>1</sup>HNMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ：12.90(b r s, 1H), 7.91(d, J=6.0Hz, 1H), 7.52(d, J=2.0Hz, 1H), 7.21

(s, 1H), 7.04(d, J=6.0Hz, 1H), 6.86(d, J=2.0Hz, 1H), 5.40-5.48(m, 1H), 4.14(d, J=14.5Hz, 1H), 3.58(d, J=14.5Hz, 1H), 3.23(d, J=11.5Hz, 1H), 2.68-2.72(m, 1H), 2.

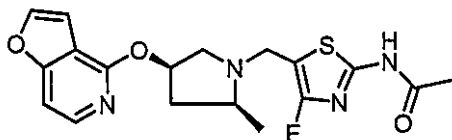
53-2.62(m, 2H), 2.29(s, 3H), 1.77-1.82

(m, 1H), 1.28(d, J=5.5Hz, 3H)。

【0184】

## 実施例70

【化106】



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

=391.0；<sup>1</sup>HNMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ：10.47(b r s, 1H), 7.93(d, J=6.0Hz, 1H), 7.53(d, J=2.5Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 7.05(d, J=5.5Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 5.45-5.48(m, 1H), 3.98

(d, J=14.5Hz, 1H), 3.64(d, J=14.5Hz, 1

H), 3.26(d, J=10.5Hz, 1H), 2.73-2.79(m,

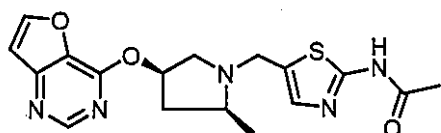
1H), 2.51-2.63(m, 2H), 2.26(s, 3H), 1.77

-1.78(m, 1H), 1.27(d, J=7.2Hz, 3H)。

【0185】

## 実施例71

【化107】



10

20

30

40

50

N-（5-（（（2S, 4R）-4-（フロ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルオキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：標記化合物を、4-クロロフロ[3, 2-d]ピリミジン、tert-ブチル（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-（5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS（ESI）：[M+H] = 374.0；<sup>1</sup>HNMR（500MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ：11.40（brs, 1H），8.56（s, 1H），7.84（d, J = 2.0Hz, 1H），7.22（s, 1H），6.

91（d, J = 2.0Hz, 1H），5.55-5.59（m, 1H），4.

13（d, J = 14.0Hz, 1H），3.58（d, J = 14.0Hz, 1H），3.

25-3.27（m, 1H），2.70-2.73（m, 1H），

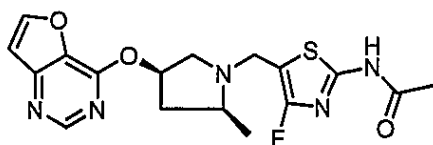
2.60-2.63（m, 2H），2.28（s, 3H），1.84-1.8

5（m, 1H），1.28（d, J = 5.5Hz, 3H）.

【0186】

実施例72

【化108】



N-（4-フルオロ-5-（（（2S, 4R）-4-（フロ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルオキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：標記化合物を、4-クロロフロ[3, 2-d]ピリミジン、tert-ブチル（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-（4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS（ESI）：[M+H] = 392.0；<sup>1</sup>HNMR（500MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ：10.88（brs, 1H），8.58（s, 1H），7.84（d, J = 2.0Hz, 1H），6.

91（d, J = 2.0Hz, 1H），5.55-5.58（m, 1H），3.

98（d, J = 14.0Hz, 1H），3.64（d, J = 14.0Hz, 1H），3.28-3.30（m, 1H），2.75-2.78（m, 1H），

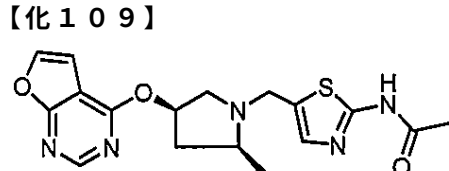
2.57-2.63（m, 2H），2.30（s, 3H），1.81-1.8

3（m, 1H），1.27（d, J = 5.5Hz, 3H）.

【0187】

実施例73

【化109】



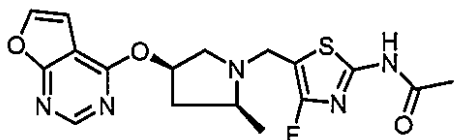
N-（5-（（（2S, 4R）-4-（フロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イルオキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：標記化合物を、4-クロロフロ[2, 3-d]ピリミジン、tert-ブチル（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-（5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS（ESI）：[M+H] = 374.0；<sup>1</sup>HNMR（400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>）δ：8.45（s, 1H），7.79（d, J = 2.5Hz, 1H），7.27（s, 1H），6.95（d, J = 2.5Hz,

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

【0188】

#### 実施例 74

【化110】

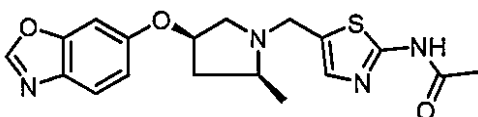


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-(フロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、4-クロロフロ[2,3-d]ピリミジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=392.0；<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ：8.47 (s, 1 H),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

【0189】

#### 実施例 75

【化111】



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

【0190】

#### 実施例 76

10

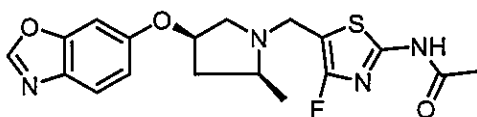
20

30

40

50

## 【化 1 1 2】



N-(5-((2S,4R)-4-(ベンゾ[d]オキサゾール-6-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、6-クロロベンゾ[d]オキサゾール、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=391.0；<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ：8.33(s, 1H), 7.

59(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.17(d, J=2.0 Hz, 1H), 6.98(dd, J=9.0, 2.0 Hz, 1H), 4.83-4.8

5(m, 1H), 3.97-4.01(m, 1H), 3.58-3.61

(m, 1H), 3.18-3.21(m, 1H), 2.60-2.71(m,

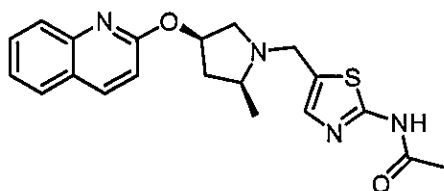
3H), 2.18(s, 3H), 1.63-1.67(m, 1H), 1.25

(d, J=6.0 Hz, 3H)。

## 【0191】

## 【化 1 1 3】

## 実施例 77



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

[M+H]=383.0；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ：8.

42-8.43(b r s, 1H), 8.09-8.11(m, 1H), 7.7

-7.77(m, 2H), 7.59-7.63(m, 1H), 7.39-

7.43(m, 2H), 6.92-6.94(m, 1H), 5.61-5.6

(m, 1H), 4.40-4.43(m, 1H), 3.95-3.99

(m, 1H), 3.40-3.43(m, 1H), 3.06-3.31(m,

2H), 2.78-2.81(m, 1H), 2.19(s, 3H), 1.84

-1.89(m, 1H), 1.37(d, J=6.0 Hz, 3H)。

## 【0192】

10

20

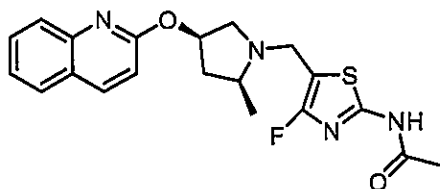
30

40

50

## 【化114】

## 実施例78

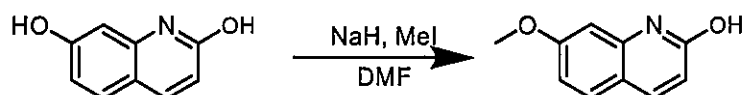


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-(キノリン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、2-クロロキノリン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=401.0；<sup>1</sup>HNMR(500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ：15.21(brs, 1H), 8.20-8.22(m, 1H), 7.85-7.87(m, 1H), 7.72-7.73(m, 1H), 7.65-7.66(m, 1H), 7.41-7.44(m, 1H), 6.98-7.00(m, 1H), 5.45-5.49(m, 1H), 3.92(d, J=14.5Hz, 1H), 3.46(d, J=14.5Hz, 1H), 3.05-3.07(m, 1H), 2.59-2.68(m, 2H), 2.57(s, 3H), 1.55-1.56(m, 1H), 1.17(d, J=6.0Hz, 3H)。

## 【0193】

## 中間体14

## 【化115】

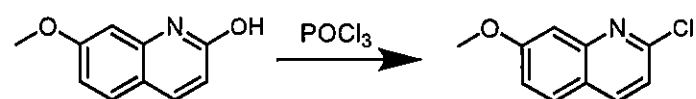


7-メトキシキノリン-2-オール：K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(514.6mg、3.72mmol)及びヨードメタン(528.4mg、3.72mmol)を、キノリン-2,7-ジオール(300mg、1.86mmol)のDMF溶液(8mL)に添加し、混合物を18℃で2時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発乾固させ、残渣をEtOAc(15mL)とH<sub>2</sub>O(15mL)との間で分配した。合わせた有機物を乾燥させ、蒸発乾固させて、標記化合物を白色固体(273mg、収率84%)として得た。LCMS(ESI)：[M+H]=176.0；<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ：11.58-11.61(m, 1H), 7.78(d, J=10.0Hz, 1H), 7.54(d, J=8.8Hz, 1H), 6.75-6.78(m, 2H), 6.28(d, J=9.2Hz, 1H), 3.78(s, 3H)。

## 【0194】

## 中間体15

## 【化116】



2-クロロ-7-メトキシキノリン：7-メトキシキノリン-2-オール(50mg、0.285mmol)のDMF溶液(1mL)を三塩化ホスホリル(219mg、

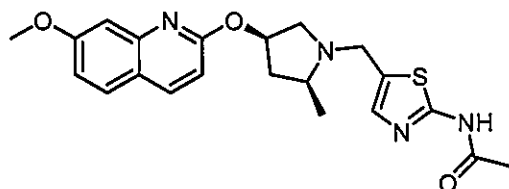
1.43 mmol) に添加し、70℃で15時間攪拌した。混合物をH<sub>2</sub>O (20 mL) でクエンチし、固体Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>でpHをpH7に調整し、次いで、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空中で蒸発乾固させて、標記化合物を黄色固体 (51 mg) として得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS

(ESI): [M+H] = 194.0

【0195】

#### 実施例79

【化117】

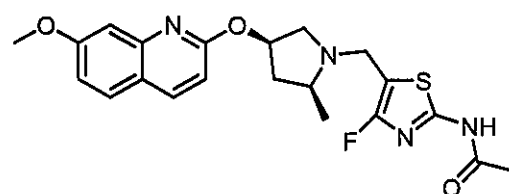


N-(5-((2S,4R)-4-((7-methoxynorbornan-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methylthiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、2-クロロ-7-メトキシキノリン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H] = 413.1; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.95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

【0196】

【化118】

#### 実施例80



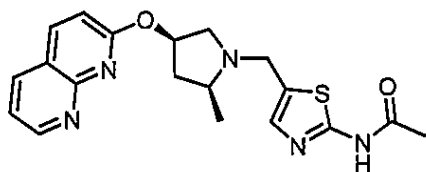
N-(4-fluoro-5-((2S,4R)-4-((7-methoxynorbornan-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methylthiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、2-クロロ-7-メトキシキノリン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H] = 431.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6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

(m, 1H), 1.15 (d, J = 5.6 Hz, 3H).

【0197】

# 実施例 81

【化119】

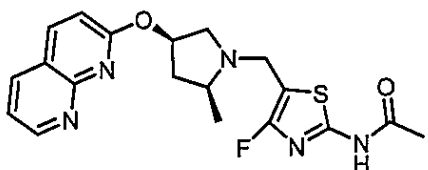


N-(5-((2S,4R)-4-((1,8-naphthylidene-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-thiazoleacetamide: 標記化合物を、2-クロロ-1,8-naphthylidene、tert-butyl (2S,4R)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidine-1-carboxylate 及び N-(5-holmethylazool-2-yl) acetamide から、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H] = 384.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8.85 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.66-5.68 (m, 1H), 4.28 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.31-3.32 (m, 1H), 2.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.75-2.81 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.77-1.81 (m, 1H), 1.33 (d, J = 5.6 Hz, 3H).

【0198】

【化120】

# 実施例 82

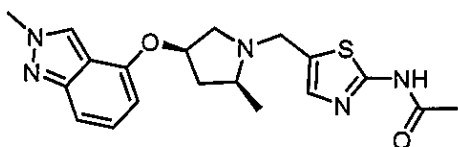


N-(5-((2S,4R)-4-((1,8-naphthylidene-2-yl)oxy)-2-methyl-4-fluoropyrrolidin-1-yl)methyl)-2-thiazoleacetamide: 標記化合物を、2-クロロ-1,8-naphthylidene、tert-butyl (2S,4R)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidine-1-carboxylate 及び N-(4-fluoro-5-holmethylazool-2-yl) acetamide から、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H] = 402.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8.84 (dd, J = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.60-5.65 (m, 1H), 4.00 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.60-2.83 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.70-1.75 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

【0199】

# 実施例 83

## 【化 1 2 1】

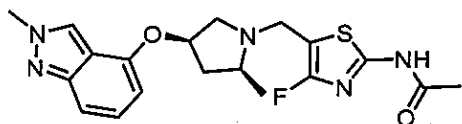


N-((5-((2S, 4R)-2-methyl-4-((2-methyl-2H-indazol-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、4-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール、tert-ブチル(2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-((5-ホルミルチアゾール-2-yl)acetamideから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H] = 386.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8.17 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.09-7.17 (m, 2H), 6.26 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.92-4.93 (m, 1H), 4.18-4.21 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.22-3.25 (m, 1H), 2.62-2.70 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.73-1.77 (m, 1H), 1.27 (d, J=5.6 Hz, 3H).

## 【0 2 0 0】

## 実施例 8 4

## 【化 1 2 2】

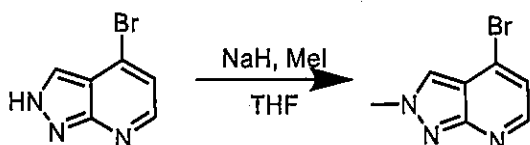


N-(4-fluoro-5-((2S, 4R)-2-methyl-4-((2-methyl-2H-indazol-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、4-ブロモ-2-メチル-2H-インダゾール、tert-ブチル(2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-(クロロメチル)-4-フルオロチアゾール-2-yl)acetamideから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H] = 404.0; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8.23 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.93-4.94 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.02-4.05 (m, 1H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.28-3.34 (m, 1H), 2.73-2.76 (m, 1H), 2.65-2.69 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.73-1.77 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.0 Hz, 3H).

## 【0 2 0 1】

## 中間体 1 6

## 【化 1 2 3】



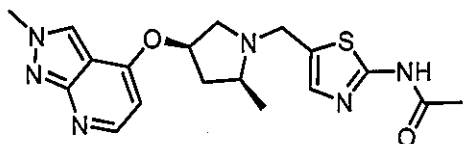
4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン: 4-ブロモ-2H-

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

【0202】

#### 実施例 85

【化124】

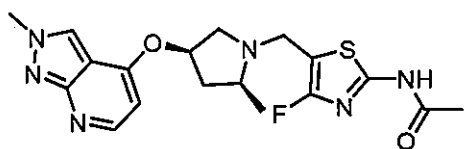


N-(5-((2S, 4R)-2-methyl-4-((2-methyl-2H-pyrazolo [3, 4-b] ピリジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド: 標記化合物を、4-ブロモ-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、tert-ブチル (2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H] = 387.0; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, MeOH-d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

【0203】

#### 実施例 86

【化125】



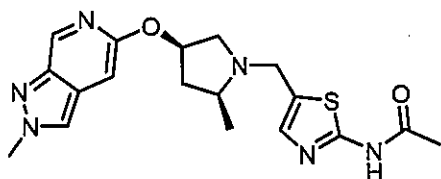
N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-methyl-4-((2-methyl-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド: 標記化合物を、4-ブロモ-2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン、tert-ブチル (2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H] = 404.0; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8.39 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.49 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.10-5.12 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.12-4.18 (m, 1H), 3.77-3.78 (m, 1H), 3.38-3.41 (m, 1H), 2.74-2.75 (m, 3H).

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

【0204】

【化126】

実施例 87



10

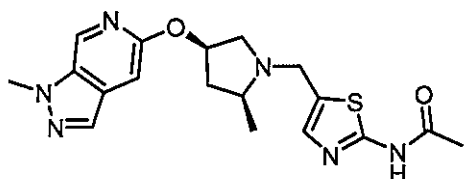
N-(5-(((2S, 4R)-2-methyl-4-((2-methyl-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、5-クロロ-2-methyl-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridin、tert-butyl (2S, 4S)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-1-carboxylate及びN-(5-holmilthiazol-2-yl)acetamideから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H]<sup>+</sup>=387.0; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8.77 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.09–5.12 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.15 (d, J=14.0 Hz, 1H), 3.57 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.17 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.65–2.68 (m, 1H), 2.57–2.62 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.67–1.73 (m, 1H), 1.27 (d, J=5.5 Hz, 3H).

20

【0205】

【化127】

実施例 88



30

N-(5-(((2S, 4R)-2-methyl-4-((1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、5-クロロ-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin、tert-butyl (2S, 4S)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-1-carboxylate及びN-(5-holmilthiazol-2-yl)acetamideから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H]<sup>+</sup>=387.0; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8.63 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.24–5.25 (m, 1H), 4.17–4.20 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.61–3.64 (m, 1H), 3.17–3.20 (m, 1H), 2.59–2.72 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.69–1.74 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.0 Hz, 3H).

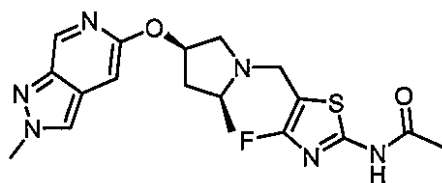
40

【0206】

50

## 【化 1 2 8】

## 実施例 8 9



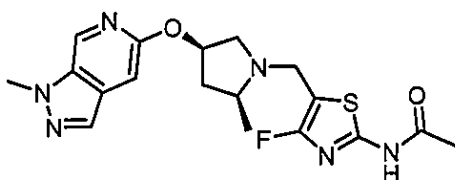
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、5-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン、tert-ブチル(2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。

LCMS(ESI)：[M+H]<sup>+</sup>=405.0；<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ：8.79(s, 1H), 8.14(s, 1H), 6.87(s, 1H), 5.09-5.12(m, 1H), 4.24(s, 3H), 3.97-4.00(m, 1H), 3.57-3.60(m, 1H), 3.17-3.21(m, 1H), 2.68-2.70(m, 1H), 2.59-2.60(m, 2H), 2.17(s, 3H), 1.69-1.70(m, 1H), 1.27(d, J=5.0 Hz, 3H)。

## 【0207】

## 【化 1 2 9】

## 実施例 9 0



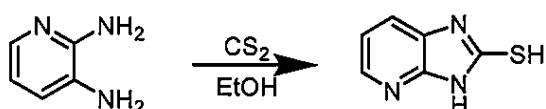
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン、tert-ブチル(2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。

LCMS(ESI)：[M+H]<sup>+</sup>=405.0；<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ：8.65(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.00(s, 1H), 5.23-5.25(m, 1H), 4.11(s, 3H), 3.97-4.00(m, 1H), 3.57-3.60(m, 1H), 3.18-3.20(m, 1H), 2.58-2.74(m, 3H), 2.17(s, 3H), 1.66-1.72(m, 1H), 1.26(d, J=5.5 Hz, 3H)。

## 【0208】

## 中間体 1 7

## 【化 1 3 0】



10

20

30

40

50

3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-チオール： $\text{CS}_2$  (9.77 g、128 mmol) を、2,3-ジアミノピリジン (7 g、64.1 mmol) の EtOH 溶液 (100 mL) に添加し、反応混合物を 40℃ で 16 時間攪拌した。濾過によって黄色固体を回収し、濾過ケーキを EtOAc (3×25 mL) で洗浄して、標記化合物を黄色固体として得た (2.5 g、25%)。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.17 (brs, 1H), 12.71 (brs, 1H), 8.10 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J=7.5, 5.0$  Hz, 1H)。

【0209】

中間体 18

【化131】



3-メチル-2-(メチルチオ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン： $\text{NaH}$  (635 mg、15.88 mmol、純度 60%) を、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-チオール (1.20 g、7.94 mmol) の DMF 溶液 (15 mL) に 0℃ で添加し、反応混合物を 20℃ で 0.5 時間攪拌した。MeI (2.59 g、18.26 mmol) を添加し、攪拌を 2 時間続けた。反応混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL) でクエンチし、EtOAc (3×25 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空中で蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH; 20:1) によって精製して、標記化合物を黄色油状物として得た (455 mg、32%)。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$ : 8.24 (dd,  $J=5.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J=8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J=8.0, 5.0$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)。

【0210】

中間体 19

【化132】



3-メチル-2-(メチルスルホニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン：3-メチル-2-(メチルチオ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (100 mg、0.558 mmol) の DCM 溶液 (5 mL) に、m-CPBA (249 mg、1.23 mmol、純度 85%) を添加し、反応混合物を 25℃ で 10 時間攪拌した。反応混合物を飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 mL) でクエンチし、DCM (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空中で蒸発乾固させた。残渣を分取 TLC (DCM/MeOH; 20:1) によって精製し、標記化合物を白色固体 (51 mg、43%) として得た。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.58 (dd,  $J=4.5, 1.0$  Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J=8.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.37–7.40 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.55 (s, 3H)。

【0211】

10

20

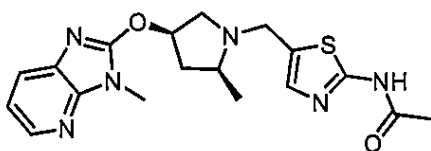
30

40

50

## 【化 1 3 3】

## 実施例 9 1

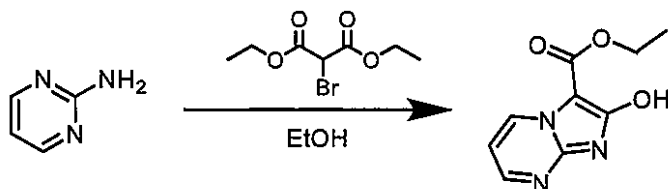


N-(5-(((2S,4R)-2-methyl-4-((3-methyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、3-methyl-2-(methylsulfonyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine、tert-butyl (2S,4S)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidine-1-carboxylate及びN-(5-hormylthiazol-2-yl)acetamideから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H] = 387.0; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 5.39-5.40 (m, 1H), 4.16-4.19 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.59-3.62 (m, 1H), 3.27-3.30 (m, 1H), 2.62-2.73 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.79-1.82 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

## 【0 2 1 2】

## 【化 1 3 4】

## 中間体 2 0

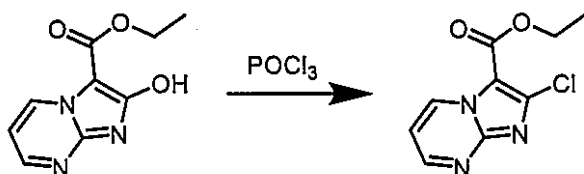


エチル 2-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシレート: 2-アミノピリミジン (5 g, 52.6 mmol) の EtOH 溶液 (50 mL) に、ジエチル 2-ブロモマロネート (15.08 g, 63.1 mmol) を添加し、得られた混合物を 12 時間還流した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH; 10:1) によって精製して、標記化合物を黄色固体として得た (8.7 g, 80%)。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9.62 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

## 【0 2 1 3】

## 中間体 2 1

## 【化 1 3 5】



10

20

30

40

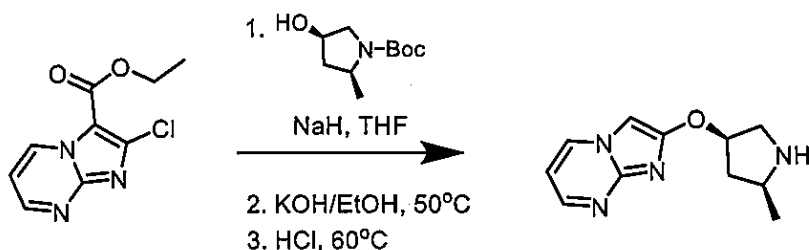
50

エチル 2-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート:  $\text{POCl}_3$  (37.0 g、0.241 mol) 中のエチル 2-ヒドロキシイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (5.0 g、24.13 mmol) の混合物を 8 時間還流した。混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、 $\text{EtOAc}$  (3×50 mL) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空中で蒸発乾固させて、標記化合物を黄色固体 (2.3 g、42%) として得た。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$ : 9.64–9.67 (m, 1H), 8.76–8.79 (m, 1H), 7.34–7.37 (m, 1H), 4.48 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.46 (t,  $J=6.0$  Hz, 3H).

【0214】

【化136】

中間体 22



2-((3R, 5S)-5-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン: 第1部では、tert-ブチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (446 mg、2.22 mmol) の THF 溶液 (10 mL) に、NaH (106 mg、2.66 mmol、純度 60%)、次いで、エチル 2-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (500 mg、2.22 mmol) を添加し、得られた混合物を 90°C で 12 時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc; 3:1) によって精製して、エチル 2-((3R, 5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (352 mg、40%) として得た。

第2部では、エチル 2-((3R, 5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (352 mg、0.902 mmol) の EtOH (3 mL) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  溶液 (1 mL) に、KOH (50.59 mg、0.902 mmol) を添加し、得られた混合物を 50°C で 2 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、2-((3R, 5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸を得、これをさらに精製することなく使用した。

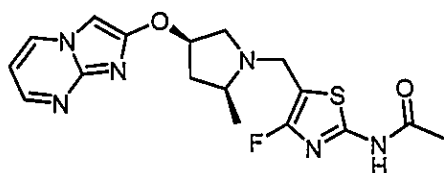
第3部では、2-((3R, 5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (233 mg、0.643 mmol) の EtOH 溶液 (4 mL) に、HCl (2 mL、6 M) を添加し、得られた混合物を 60°C で 3 時間撹拌した。 $\text{NH}_4\text{OH}$  を用いて混合物の pH を 8~9 に調整し、混合物を分取 HPLC (Welch Xtimate C18 150×30 mm 5  $\mu\text{m}$ ;  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-MeCN; 8~32%) によって精製して、標記化合物を黄色固体 (50 mg、36%) として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$ : 8.76 (dd,  $J=2.0, 6.8$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J=2.0, 4.8$  Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.06 (dd,  $J=4.4, 6.8$  Hz, 1H), 5.36–5.39 (m, 1H), 3.84–3.86 (m, 1H), 3.66–3.69 (m, 1H), 3.58–3.62 (m, 1H), 2.7

6-2.79 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 1H), 1.49 (d, J=6.8 Hz, 3H).

【0215】

【化137】

実施例92



10

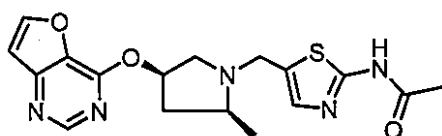
N-(4-fluoro-5-((2S,4R)-4-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)oxy-2-methylpyrrolidin-1-yl)methylthiazole-3-yl)acetamide: 標記化合物を、2-((3R,5S)-5-methylpyrrolidin-3-yl)oxy)imidazo[1,2-a]pyrimidin及びN-(4-fluoro-5-hydroxymethylthiazole-2-yl)acetamideから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H]=391.0; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8.69 (dd, J=2.0, 6.0 Hz, 1H), 8.39 (dd, J=2.0, 4.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.00 (dd, J=4.5, 6.5 Hz, 1H), 4.98-5.00 (m, 1H), 4.00 (d, J=15.0 Hz, 1H), 3.60 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.25-3.28 (m, 1H), 2.62-2.73 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.69-1.75 (m, 1H), 1.27 (d, J=5.5 Hz, 3H).

20

【0216】

実施例93

【化138】



30

N-(5-((2S,4R)-4-(furo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy-2-methylpyrrolidin-1-yl)methylthiazole-3-yl)acetamide: 標記化合物を、4-クロロフロ[3,2-d]ピリミジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-methylpyrrolidin-1-carboxylate及びN-(5-hydroxymethylthiazole-2-yl)acetamideから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H]=374.0; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12.31 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.83 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.91 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.56-5.58 (m, 1H), 4.13 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.57 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.25-3.27 (m, 1H), 2.71-2.73 (m, 1H), 2.59-2.63 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.84-1.85 (m, 1H), 1.28 (d, J=5.5 Hz, 3H).

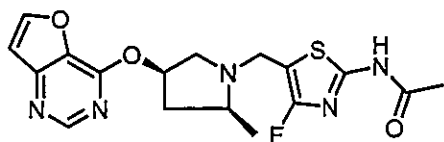
40

【0217】

実施例94

50

## 【化139】

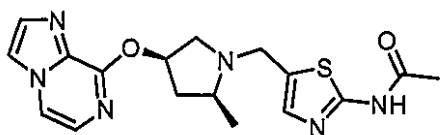


N-(4-フルオロ-5-(((2S,4R)-4-(フロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、4-クロロフロ[3,2-d]ピリミジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-(クロロメチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=392.0；<sup>1</sup>HNMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ：10.82 (brs, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.84 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.56-5.58 (m, 1H), 3.96-3.99 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.62-3.65 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.28-3.30 (m, 1H), 2.75-2.79 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.81-1.83 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.0 Hz, 3H)。

## 【0218】

## 実施例95

## 【化140】

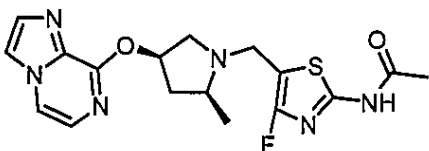


N-(5-(((2S,4R)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、8-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)から、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=373.1；<sup>1</sup>HNMR(500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ：8.02 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.49-5.51 (m, 1H), 4.13-4.15 (m, 1H), 3.56-3.58 (m, 1H), 3.26-3.28 (m, 1H), 2.75-2.78 (m, 1H), 2.65-2.69 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.85-1.88 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.0 Hz, 3H)。

## 【0219】

## 【化141】

## 実施例96



10

20

30

40

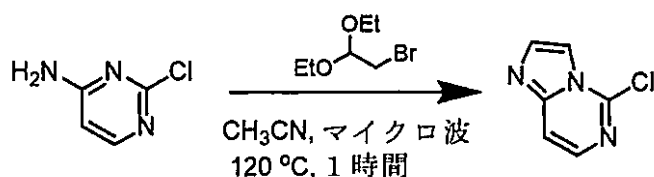
50

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

【0220】

中間体24

【化142】

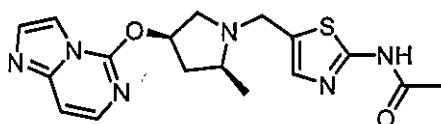


5-クロロイミダゾ[1, 2-c]ピリミジン：2-ブromo-1, 1-ジエトキシエタン(3.04 g、15.44 mmol)を、2-クロロピリミジン-4-アミン(500 mg、3.86 mmol)のCH<sub>3</sub>CN溶液(7 mL)に添加し、混合物を120 °Cで1時間、マイクロ波条件下で攪拌した。混合物を濾過して、標記化合物を黄色固体として得た(560 mg)。LCMS(ESI)：[M+H]=153.9；<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ：8.44-8.46 (m, 1H), 8.32 (d, J=6.0 Hz, 1H),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

【0221】

実施例97

【化143】



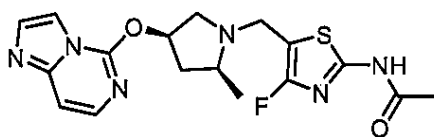
N-(5-((2S, 4R)-4-(イミダゾ[1, 2-c]ピリミジン-5-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、5-クロロイミダゾ[1, 2-c]ピリミジン、tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=373.0；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ：7.80-7.81 (m, 1H), 7.68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

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

【0222】

実施例 98

【化144】



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

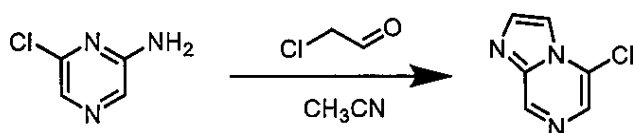
[M+H] = 391.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 7.

82 (s, 1H), 7.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.12 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.59–5.63 (m, 1H), 4.01–4.05 (m, 1H), 3.62–3.66 (m, 1H), 3.35–3.36 (m, 1H), 2.64–2.80 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.78–1.83 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

【0223】

中間体 25

【化145】

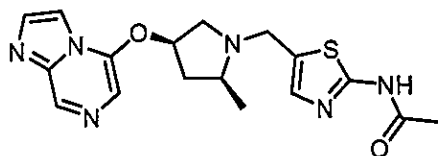


5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン：6-クロロピラジン-2-アミン(2g、15.44 mmol)及び2-クロロアセトアルデヒド(12.1g、61.76 mmol)のCH<sub>3</sub>CN溶液(20 mL)を、光の非存在下、90℃で16時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル／EtOAc)によって精製し、標記化合物を黄色固体として得た(720 mg、30%)。

【0224】

【化146】

実施例 99



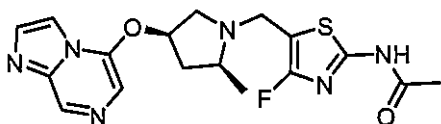
N-(5-((2S,4R)-4-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-5-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5

ーホルミルチアゾールー２－イル) アセトアミドから、スキーム２の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI):  $[M+H] = 373.0$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.0 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=1.0$  Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 4.96–5.02 (m, 1H), 4.15 (d,  $J=14.0$  Hz, 1H), 3.58 (d,  $J=15.0$  Hz, 1H), 3.34 (d,  $J=11.5$  Hz, 1H), 2.59–2.71 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.84–1.91 (m, 1H), 1.29 (d,  $J=5.5$  Hz, 3H).

【0225】

実施例 100

【化 147】

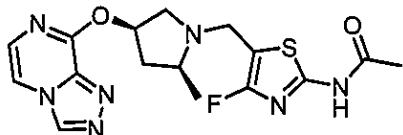


N-(4-fluoro-5-((2S,4R)-4-(1-methyl-1H-imidazo[1,2-a]pyrazin-5-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)-N-methylacetamide: 標記化合物を、5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピラジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾールー２－イル)アセトアミドから、スキーム２の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI):  $[M+H] = 391.0$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.3 (brs, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=1.0$  Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.96–5.02 (m, 1H), 4.00 (d,  $J=14.5$  Hz, 1H), 3.62 (d,  $J=14.5$  Hz, 1H), 3.35–3.40 (m, 1H), 2.57–2.77 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.83–1.91 (m, 1H), 1.29 (d,  $J=5.0$  Hz, 3H).

【0226】

実施例 101

【化 148】



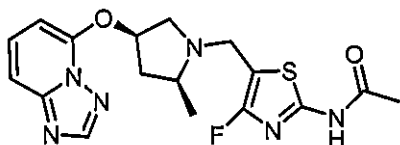
N-(5-((2S,4R)-4-([1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-8-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)-N-methyl-4-fluorochloracetamide: 標記化合物を、8-クロロ-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾールー２－イル)アセトアミドから、スキーム２の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI):  $[M+H] = 392.1$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$ : 9.21 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J=4.4$  Hz, 1H), 5.56–5.57 (m, 1H), 3.95–3.99 (m, 1H), 3.55–3.59 (m, 1H), 3.31–3.34 (m, 1H), 2.65–2.80 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.83–1.86 (m, 1H), 1.28 (d,  $J=$

5.6 Hz, 3H).

【0227】

# 実施例102

【化149】

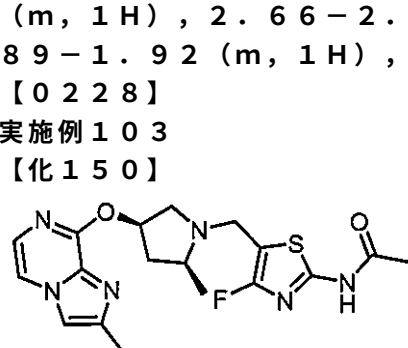


N-(5-((2S,4R)-4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-4-fluorochlorazool-2-yl)acetamide: 標記化合物を、5-クロロ-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-methylpyrrolidin-1-carboxylate及びN-(5-(クロロメチル)-4-fluorochlorazool-2-yl)acetamideから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 391.0; <sup>1</sup>H NMR(500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8.41(s, 1H), 7.70(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.39(d, J=9.0 Hz, 1H), 6.58(d, J=8.0 Hz, 1H), 5.19-5.22(m, 1H), 4.01-4.04(m, 1H), 3.63-3.65(m, 1H), 3.39-3.42(m, 1H), 2.66-2.84(m, 3H), 2.20(s, 3H), 1.89-1.92(m, 1H), 1.30(d, J=6.0 Hz, 3H).

【0228】

実施例103

【化150】



N-(4-fluoro-5-((2S,4R)-2-methyl-4-((2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)acetamide: 標記化合物を、8-クロロ-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-methylpyrrolidin-1-carboxylate及びN-(4-fluoro-5-holmilchazool-2-yl)acetamideから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 405.1; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 7.91(d, J=4.4 Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.31(d, J=4.4 Hz, 1H), 5.44-5.48(m, 1H), 3.95(d, J=14.4 Hz, 1H), 3.53(d, J=14.4 Hz, 1H), 3.26-3.29(m, 1H), 2.73-2.77(m, 1H), 2.57-2.66(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.81-1.84(m, 1H), 1.26(d, J=6.0 Hz, 3H).

【0229】

実施例104

【0229】

# 実施例104

10

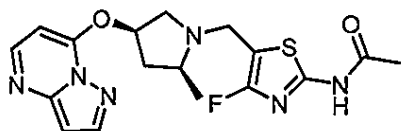
20

30

40

50

## 【化151】



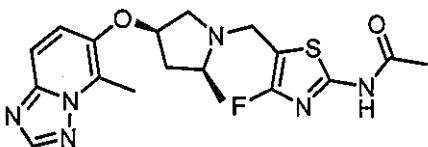
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-(クロロメチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]<sup>+</sup>=391.0；<sup>1</sup>HNMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)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

(m, 1H), 3.57-3.62(m, 1H), 3.38-3.41(m, 1H), 2.61-2.82(m, 3H), 2.15(s, 3H), 1.87-1.93(m, 1H), 1.26(d, J=6.0Hz, 3H)。

## 【0230】

## 実施例105

## 【化152】

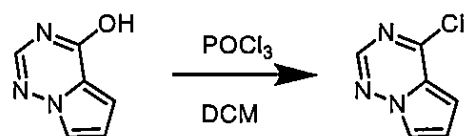


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((5-メチル-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、6-クロロ-5-メチル-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-(クロロメチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]<sup>+</sup>=405.0；<sup>1</sup>HNMR(400MHz,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

## 【0231】

## 中間体26

## 【化153】



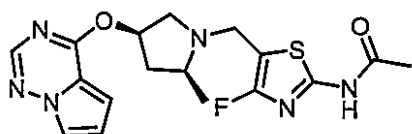
4-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン：ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール(200mg、1.48mmol)の三塩化ホスホリ

ル溶液（5.0 g、32.28 mmol、3.0 mL）を100℃で3時間攪拌した。反応物をH<sub>2</sub>O（10 mL）で希釈し、DCM（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、真空中で蒸発乾固させて、標記化合物を黄色固体（83.0 mg、37%）として得た。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ：8.22（s, 1H）, 7.86–7.87（m, 1H）, 6.99–7.00（m, 1H）, 6.97–6.99（m, 1H）。

【0232】

実施例106

【化154】

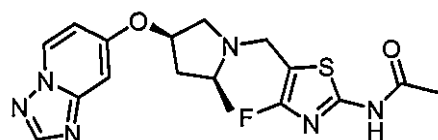


N-（4-フルオロ-5-（（2S,4R）-2-メチル-4-（ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イルオキシ）ピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：標記化合物を、4-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン、tert-ブチル（2S,4R）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-（4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS（ESI）：[M+H]<sup>+</sup>=391.0；<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>）δ：7.98（s, 1H）, 7.70–7.71（m, 1H）, 6.84–6.86（m, 1H）, 6.76–6.77（m, 1H）, 5.56–5.60（m, 1H）, 3.95–4.01（m, 1H）, 3.59–3.63（m, 1H）, 3.24–3.27（m, 1H）, 2.74–2.78（m, 1H）, 2.63–2.68（m, 2H）, 2.18（s, 3H）, 1.72–1.77（m, 1H）, 1.27（d, J=5.6 Hz, 3H）。

【0233】

実施例107

【化155】



N-（5-（（（2S,4R）-4-（[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イルオキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）-4-フルオロチアゾール-2-イル）アセトアミド：標記化合物を、7-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン、tert-ブチル（2S,4R）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-（4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS（ESI）：[M+H]<sup>+</sup>=391.0；<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>）δ：8.60（d, J=7.6 Hz, 1H）, 8.26（s, 1H）, 6.99（d, J=2.4 Hz, 1H）, 6.86（dd, J=7.6, 2.8 Hz, 1H）, 4.93–4.98（m, 1H）, 4.03（d, J=14.8 Hz, 1H）, 3.63（d, J=14.8 Hz, 1H）, 3.25–3.28（m, 1H）, 2.63–2.78（m, 3H）, 2.20（s, 3H）, 1.68–1.72（m, 1H）, 1.29（d, J=6.0 Hz, 3H）。

【0234】

10

20

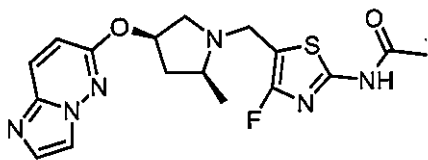
30

40

50

## 【化 1 5 6】

## 実施例 1 0 8



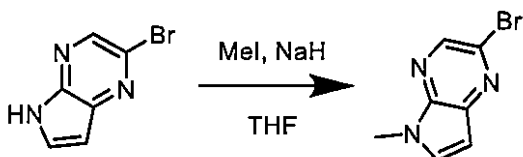
N- (4-フルオロ-5- ( ( (2S, 4R) -4- (イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-イルオキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド：標記化合物を、6-クロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン、tert-ブチル (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN- (4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI)：

[M+H] = 391.0 ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  : 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.87 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.31-5.32 (m, 1H), 4.00-4.03 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.62 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.25-3.27 (m, 1H), 2.66-2.76 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.70-1.74 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.0 Hz, 3H).

## 【0 2 3 5】

## 【化 1 5 7】

## 中間体 2 7



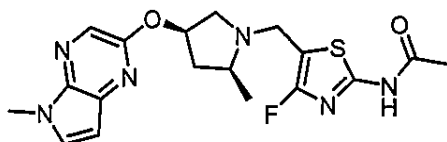
2-ブromo-5-メチル-5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン：NaH (20.2 mg、0.505 mmol、純度60%) を、THF (6 mL) 中の2-ブromo-5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン溶液 (50 mg、0.253 mmol) に0℃で添加し、混合物を18℃で0.5時間攪拌した。ヨードメタン (53.8 mg、0.379 mmol) を添加し、混合物を18℃で2時間攪拌した。反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (2 mL) によってクエンチし、H<sub>2</sub>O (10 mL) で希釈し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で蒸発乾固させた。残渣を分取TLC (石油エーテル/EtOAc; 15:1~

5:1) によって精製し、標記化合物を黄色固体として得た (38.9 mg、72%)。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.31 (s, 1H), 7.47 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

## 【0 2 3 6】

## 実施例 1 0 9

## 【化 1 5 8】



10

20

30

40

50

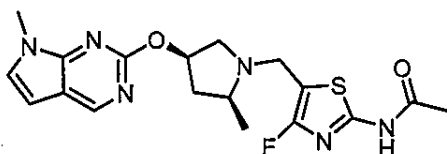
N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-((5-メチル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、2-ブロモ-5-メチル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン、tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=405.0；<sup>1</sup>HNMR(500MHz, MeOH-d<sub>4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

(m, 1H), 3.98-4.01(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.60-3.63(m, 1H), 3.20-3.22(m, 1H), 2.62-2.76(m, 3H), 2.19(s, 3H), 1.68-1.70(m, 1H), 1.27(d, J=6.0Hz, 3H).

【0237】

実施例110

【化159】

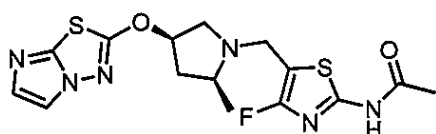


N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-((7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、2-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-(クロロメチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=405.0；<sup>1</sup>HNMR(400MHz, MeOH-d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

【0238】

実施例111

【化160】



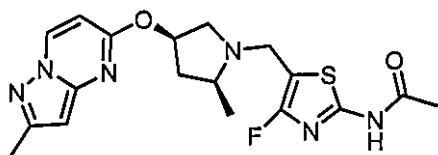
N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-(イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、2-ブロモイミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール、tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=397.0；<sup>1</sup>HNMR(400MHz, MeOH-d<sub>4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

(d,  $J=1.5\text{ Hz}$ , 1H), 5.40–5.41 (m, 1H), 4.02–4.05 (m, 1H), 3.64–3.67 (m, 1H), 3.36–3.39 (m, 1H), 2.68–2.73 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.78–1.79 (m, 1H), 1.28 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 3H).

【0239】

【化161】

#### 実施例112

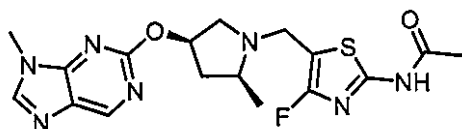


N-(4-フルオロ-5-(((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、5-クロロ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=405.1； $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ：11.15 (brs, 1H), 8.26 (d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 1H), 6.23 (d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 1H), 6.07 (s, 1H), 5.38–5.39 (m, 1H), 3.97–4.00 (m, 1H), 3.61–3.65 (m, 1H), 3.19–3.21 (m, 1H), 2.53–2.68 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.69–1.71 (m, 1H), 1.25 (d,  $J=5.6\text{ Hz}$ , 3H).

【0240】

#### 実施例113

【化162】



N-(4-フルオロ-5-(((2S,4R)-2-メチル-4-((9-メチル-9H-プリン-2-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、2-クロロ-9-メチル-9H-プリン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=406.0； $^1\text{H NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ：10.58 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.33–5.38 (m, 1H), 3.94 (d,  $J=14.5\text{ Hz}$ , 1H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (d,  $J=14.5\text{ Hz}$ , 1H), 3.25 (d,  $J=11.0\text{ Hz}$ , 1H), 2.74–2.79 (m, 1H), 2.52–2.61 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.76–1.85 (m, 1H), 1.25 (d,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 3H).

【0241】

#### 実施例114

10

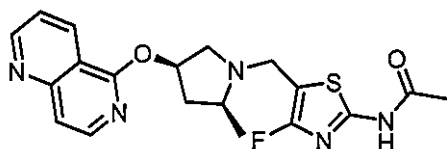
20

30

40

50

## 【化 1 6 3】



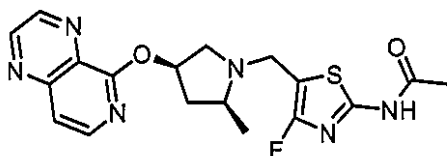
N-((5-((2S, 4R)-4-((1, 6-naphthridin-5-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-4-fluorothiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、5-クロロ-1, 6-naphthridin、tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-methylpyrrolidin-1-carboxylate及びN-(4-fluoro-5-hormilthiazol-2-yl)acetamideから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 402.

0;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.58 (brs, 1H), 9.00 (dd,  $J=4.0, 1.5\text{ Hz}$ , 1H), 8.60 (dd,  $J=8.0, 1.0\text{ Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 5.52-5.56 (m, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.29-3.31 (m, 1H), 2.76-2.79 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.79-1.83 (m, 1H), 1.28 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 3H).

【0 2 4 2】

## 【化 1 6 4】

## 実施例 1 1 5



N-(4-fluoro-5-((2S, 4R)-2-methyl-4-(pyrido[3, 4-b]pyridin-5-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)-4-fluorothiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、5-クロロピリド[3, 4-b]ピラジン、tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-methylpyrrolidin-1-carboxylate及びN-(5-(クロロメチル)-4-fluorothiazol-2-yl)acetamideから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M

+H] = 403.0;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$ : 9.03 (d,  $J=2.0\text{ Hz}$ , 1H), 8.90 (d,  $J=2.0\text{ Hz}$ , 1H), 8.27 (d,  $J=5.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.48 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 1H), 5.55-5.60 (m, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.56-3.61 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.61-2.72 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.88-1.92 (m, 1H), 1.29 (d,  $J=5.6\text{ Hz}$ , 3H).

【0 2 4 3】

10

20

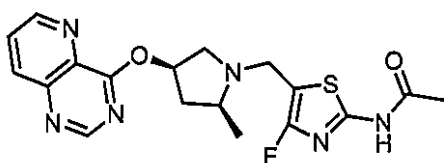
30

40

50

## 【化 1 6 5】

## 実施例 1 1 6



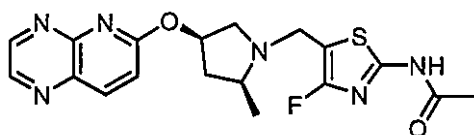
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-(ピリド[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、4-クロロピリド[3,2-d]ピリミジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-(クロロメチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=403.0；<sup>1</sup>HNMR(500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ：8.

8.0-8.95(m, 1H), 8.80(s, 1H), 8.31-8.33(m, 1H), 7.93-7.95(m, 1H), 5.65-5.69(m, 1H), 3.97-4.00(m, 1H), 3.57-3.60(m, 1H), 3.35-3.39(m, 1H), 2.63-2.85(m, 3H), 2.16(s, 3H), 1.94-1.96(m, 1H), 1.29(d, J=6.0Hz, 3H).

## 【0 2 4 4】

## 実施例 1 1 7

## 【化 1 6 6】



N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-(ピリド[2,3-b]ピラジン-6-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、6-クロロピリド[2,3-b]ピラジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=403.0；<sup>1</sup>HNMR(500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ：8.91(d, J=2.0Hz, 1H), 8.84(d, J=2.0Hz, 1H), 8.36(d, J=9.0Hz, 1H), 7.37(d, J=9.0Hz, 1H), 5.64-5.67(m, 1H), 4.02-4.05(m, 1H), 3.62-3.65(m, 1H), 3.29-3.31(m, 1H), 2.76-2.85(m, 2H), 2.65-2.67(m, 1H), 2.20(s, 3H), 1.75-1.79(m, 1H), 1.31(d, J=6.5Hz, 3H).

## 【0 2 4 5】

10

20

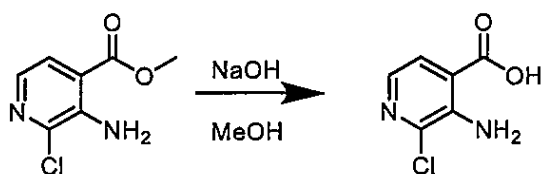
30

40

50

## 【化167】

中間体28



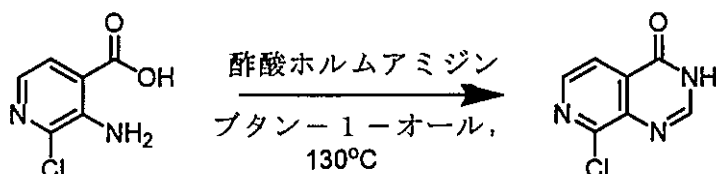
3-アミノ-2-クロロイソニコチン酸：NaOH（1M、14.5mL）を、メチル3-アミノ-2-クロロイソニコチン酸塩（900mg、4.82mmol）のMeOH溶液（10mL）に添加し、混合物を20℃で1時間攪拌した。MeOHを真空中での蒸発により除去し、残りの水溶液を1MのHCl（水溶液）の添加によりpH5.5に酸性化した。混合物を濾過し、標記化合物を白色固体（767mg、92%）として回収した。

$^1\text{H NMR}$ （500MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$ ：7.62（d，J=5.0Hz，1H），7.59（d，J=5.5Hz，1H），7.42（brs，2H）。

## 【0246】

中間体29

## 【化168】

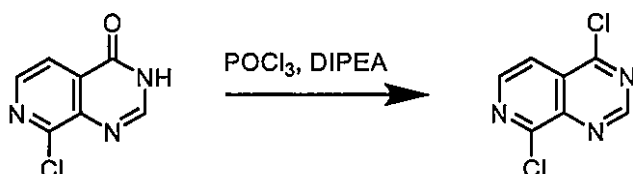


8-クロロピリド[3，4-d]ピリミジン-4（3H）-オン：酢酸ホルムアミジン（1.75g、16.80mmol）を、ブタン-1-オール中（20mL）の3-アミノ-2-クロロイソニコチン酸（580mg、3.36mmol）の懸濁液に添加し、混合物を130℃で16時間攪拌した。反応混合物を冷却し、沈殿物を濾過によって回収して、標記化合物を灰白色固体（520mg、85%）として得た。 $^1\text{H NMR}$ （400MHz，DMSO- $d_6$ ） $\delta$ ：12.80（brs，1H），8.42（d，J=5.2Hz，1H），8.32（s，1H），7.97（d，J=5.2，Hz，1H）。

## 【0247】

## 【化169】

中間体30



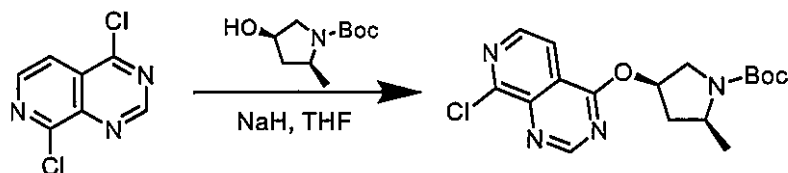
4，8-ジクロロピリド[3，4-d]ピリミジン：DIPEA（426.5mg、3.3mmol）を、POCl<sub>3</sub>（13.20g、86.1mmol）中の8-クロロピリド[3，4-d]ピリミジン-4（3H）-オン（400mg、2.20mmol）の混合物に0℃で滴下し、混合物を110℃で2時間攪拌した。溶媒を除去し、水（15mL）をゆっくりと加え、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でpH8に調整し、混合物をEtOAc（2×30mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30mL）で洗浄し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、真空中で蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルカラム（石油エーテル／EtOAc；3：1～0：1）によって精製して、標記化合物を白色固体（50mg、11

%)として得た。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 9.38 (brs, 1H), 8.70 (d,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 1H), 8.17 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 1H).

【0248】

【化170】

中間体31

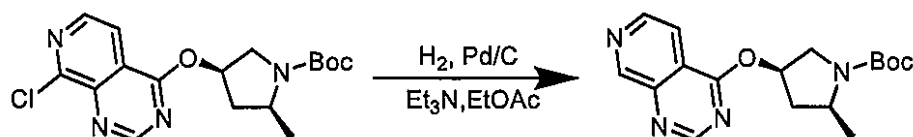


tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ( (8-クロロピリド [3, 4-d] ピリミジン - 4-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート: 水素化ナトリウム (31.2 mg、0.780 mmol、純度60%) を、tert-ブチル (2S, 4R) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (117.7 mg、0.585 mmol) の THF 溶液 (8 mL) に 0°C で添加し、20 分間撹拌した。これに、4, 8-ジクロロピリド [3, 4-d] ピリミジン (130 mg、0.650 mmol) の THF 溶液 (1 mL) を滴下し、混合物を 20°C で 3 時間撹拌した。反応混合物を冷飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (20 mL) にゆっくりと注ぎ、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空中で蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc; 3:1) によって精製して、標記化合物を無色ゴムとして得た (161 mg、68%)。  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.00 (s, 1H), 8.49 (d,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 1H), 5.85-5.87 (m, 1H), 4.09-4.19 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 2H), 2.50-2.53 (m, 1H), 2.04-2.09 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (d,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 3H).

【0249】

中間体32

【化171】



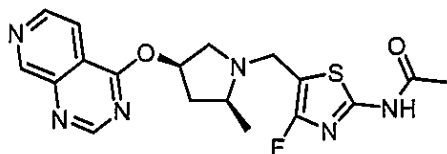
tert-ブチル (2S, 4R) - 2-メチル-4- (ピリド [3, 4-d] ピリミジン - 4-イルオキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート: tert-ブチル (2S, 4R) - 4- ( (8-クロロピリド [3, 4-d] ピリミジン - 4-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.274 mmol) の EtOAc 溶液 (10 mL) に、Pd/C (40 mg、0.0376 mmol、純度10%) 及び  $\text{Et}_3\text{N}$  (83.2 mg、0.822 mmol) を添加した。混合物を  $\text{H}_2$  (15 psi) 下、20°C で 30 分間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で蒸発乾固させた。残渣を分取 TLC (石油エーテル/EtOAc; 1:1) によって精製し、標記化合物を無色ゴムとして得た (75 mg、83%)。  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.42 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.75 (d,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.90 (d,  $J=5.5\text{ Hz}$ , 1H), 5.85-5.86 (m, 1H), 4.08-4.20 (m, 1H), 3.70-3.88 (m, 2H), 2.50-2.53 (m, 1H), 2.0

4-2.05 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

【0250】

【化172】

実施例118



10

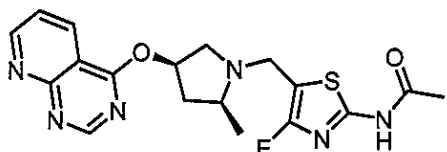
N-(4-fluoro-5-((2S,4R)-2-methyl-4-((pyridin-3-ylidene)pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl-2-yl)acetamide: 標記化合物を、tert-ブチル(2S,4R)-2-methyl-4-((pyridin-3-ylidene)pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylate及びN-(4-fluoro-5-hydroxymethyl-2-yl)acetamideから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 403.0; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9.30 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.82-5.83 (m, 1H), 4.28-4.29 (m, 1H), 3.96-3.97 (m, 1H), 3.63-3.64 (m, 1H), 3.14-3.32 (m, 2H), 2.88-2.90 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.95-2.01 (m, 1H), 1.44 (d, J = 5.6 Hz, 3H).

20

【0251】

【化173】

実施例119



30

N-(4-fluoro-5-((2S,4R)-2-methyl-4-((pyridin-2-ylidene)pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl-2-yl)acetamide: 標記化合物を、4-クロロピリド[2,3-d]ピリミジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-1-carboxylate及びN-(4-fluoro-5-hydroxymethyl-2-yl)acetamideから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 403.0; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9.13 (dd, J = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 5.68-5.72 (m, 1H), 4.04-4.08 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.38-3.39 (m, 1H), 2.72-2.85 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.80-1.86 (m, 1H), 1.31 (d, J = 5.6 Hz, 3H).

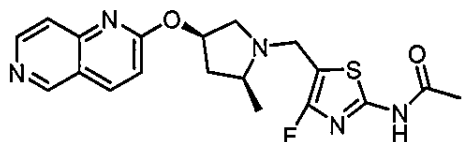
40

【0252】

実施例120

50

## 【化174】



N-((5-((2S, 4R)-4-((1,6-naphthylidene-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-4-fluorochiazole-2-yl)acetamide: 標記化合物を、2-クロロ-1,6-naphthylidene、tert-butyl

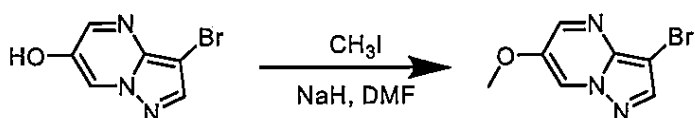
((2S, 4R)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-1-carboxylate) 及び N-((4-fluoro-5-hydroxymethylchiazole-2-yl)acetamide) から、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H] = 402.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9.07 (s, 1H), 8.54 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.8

Hz, 1H), 5.58-5.60 (m, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 3.59-3.62 (m, 1H), 3.22-3.25 (m, 1H), 2.66-2.81 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.71-1.74 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.0 Hz, 3H).

## 【0253】

中間体 33

## 【化175】



3-bromo-6-methoxypyrazolo[1,5-a]pyrimidine: NaH (67.2 mg, 1.68 mmol, 純度 60%) を、DMF (5 mL) 中の 3-bromopyrazolo

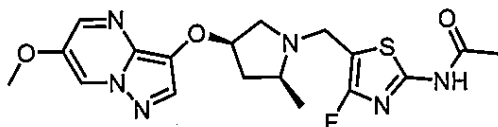
[1,5-a]pyrimidine-6-ol (300 mg, 1.40 mmol) の混合物に 0 °C で添加し、続いて 10 分後、CH<sub>3</sub>I (239 mg, 1.68 mmol) を添加し、混合物を 20 °C で 2 時間攪拌した。混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (1 mL) でクエンチし、混合物を真空中で蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc; 3:1) によって精製して、標記化合物を淡黄色固体として得た (301 mg, 94%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ:

8.94 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.54 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

## 【0254】

実施例 121

## 【化176】

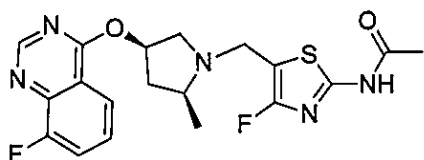


N-((4-fluoro-5-((2S, 4R)-4-((6-methoxypyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-4-fluorochiazole-2-yl)acetamide: 標記化合物を、3-bromo-6-methoxypyrazolo [1,5-a]pyrimidine、tert-butyl ((2S, 4R)-4-hydroxy-2-methylpyrrolidin-1-carboxylate) 及び N-((4-fluoro-5-hydroxymethylchiazole-2-yl)acetamide) から、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H] = 418.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9.07 (s, 1H), 8.54 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.8

ル-2-イル) アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI):  $[M+H] = 421.1$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.89 (s, 1H), 8.18 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.95-4.97 (m, 1H), 3.96 (d,  $J=15.0$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (d,  $J=14.5$  Hz, 1H), 3.30 (d,  $J=10.5$  Hz, 1H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.46-2.49 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.26 (d,  $J=6.0$  Hz, 3H).  
 【0255】  
 【化177】

10

## 実施例122

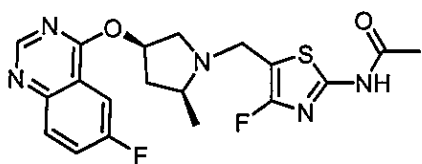


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((8-フルオロキナゾリン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標記化合物を、4-クロロ-8-フルオロキナゾリン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-(クロロメチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI):  $[M+H] = 420.0$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$ : 8.75 (s, 1H), 8.07-8.09 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 2H), 5.66-5.70 (m, 1H), 4.00 (d,  $J=14.4$  Hz, 1H), 3.61 (d,  $J=14.8$  Hz, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 2.66-2.83 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.29 (d,  $J=6.0$  Hz, 3H).  
 【0256】  
 【化178】

20

30

## 実施例123



N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((6-フルオロキナゾリン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標記化合物を、4-クロロ-6-フルオロキナゾリン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI):  $[M+H] = 419.9$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{MeOH}-d_4$ )  $\delta$ : 8.70 (s, 1H), 7.89-7.95 (m, 2H), 7.74-7.76 (m, 1H), 5.65-5.67 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 1H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.33-3.35 (m, 1H), 2.71-2.87 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.79-1.83 (m, 1H).

40

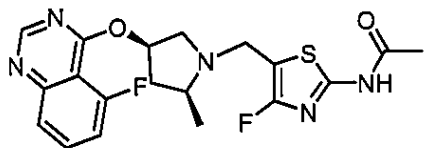
50

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

【0257】

#### 実施例 124

【化179】

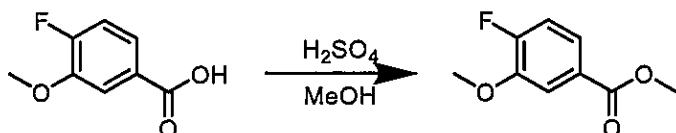


N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-4-((5-フルオロキナゾリン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、4-クロロ-5-フルオロキナゾリン、tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 420.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8.68 (s,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

【0258】

#### 中間体 34

【化180】

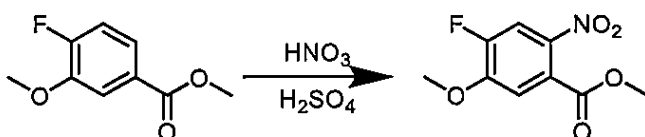


4-フルオロ-3-メトキシ安息香酸メチル：MeOH (20 mL) 中の4-フルオロ-3-メトキシ安息香酸 (2 g、12.04 mmol) の混合物に硫酸 (2 mL) を0℃で添加し、次いで、混合物を70℃で10時間攪拌した。混合物を蒸発乾固し、残渣を水 (15 mL) に溶解し、EtOAc (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発乾固させて、標記化合物を黄色固体 (2.10 g、97%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.61–7.66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

【0259】

#### 中間体 35

【化181】



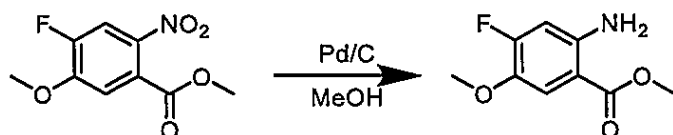
4-フルオロ-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチル：硫酸 (10 mL) 中の4-フルオロ-3-メトキシ安息香酸メチル (2.10 g、11.40 mmol) の混合物に硝酸 (1.38 g、21.89 mmol) を0℃で滴下し、混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物を水 (30 mL) に注ぎ、DCM (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機

層を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空中で蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/ $\text{EtOAc}$ ; 10:1) によって精製して、標記化合物を黄色固体として得た (800mg)。 $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.79 (d,  $J=10.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.17 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)。

【0260】

中間体36

【化182】



10

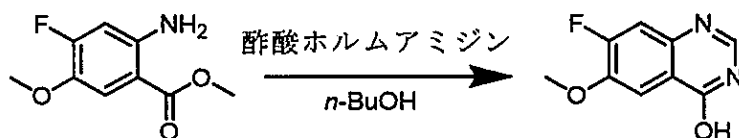
2-アミノ-4-フルオロ-5-メトキシ安息香酸メチル:  $\text{MeOH}$  (10mL) 中、4-フルオロ-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸メチル (800mg、3.49mmol) 及び  $\text{Pd/C}$  (111.5mg、純度10%) を  $\text{H}_2$  (15psi) 下、25℃で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で蒸発乾固させた。残渣を分取TLC (石油エーテル/ $\text{EtOAc}$ ; 5:1) によって精製して、標記化合物を黄色固体として得た (392mg、56%)。  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.44 (d,  $J=9.5\text{ Hz}$ , 1H), 6.42 (d,  $J=12.5\text{ Hz}$ , 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。

20

【0261】

中間体37

【化183】



30

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

$^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12.44 (brs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.66 (d,  $J=9.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J=12.0\text{ Hz}$ , 1H), 3.96 (s, 3H)。

【0262】

中間体38

【化184】



40

4-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシキナゾリン:  $\text{SOCl}_2$  (5mL) 中、7-フルオロ-6-メトキシキナゾリン-4-オール (320mg、1.65mmol) の混合物に、 $\text{DMF}$  (0.300mL) を添加し、混合物を80℃で6時間攪拌した。混合物を

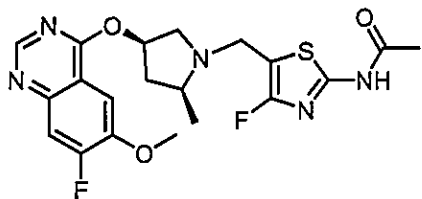
50

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

【0263】

【化185】

実施例125



10

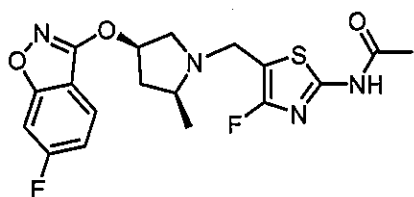
N-（4-フルオロ-5-（（（2S，4R）-4-（（7-フルオロ-6-メトキシキナゾリン-4-イル）オキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：標記化合物を、4-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシキナゾリン、tert-ブチル（2S，4R）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-（4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS（ESI）：[M+H]=450.2；<sup>1</sup>HNMR（500MHz，CDCl<sub>3</sub>）δ：10.54（brs，1H），8.65（s，1H），7.55（d，J=11.5Hz，1H），7.52（d，J=9.5Hz，1H），5.57-5.62（m，1H），4.05（s，3H），3.99（d，J=4.5Hz，1H），3.62（d，J=14.5Hz，1H），3.30-3.33（m，1H），2.75-2.79（m，1H），2.62-2.67（m，2H），2.28（s，3H），1.82-1.84（m，1H），1.29（d，J=5.5Hz，3H）。

20

【0264】

【化186】

実施例126



30

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

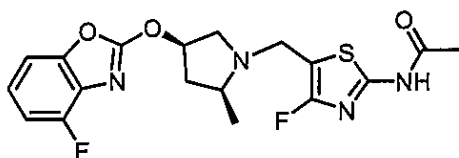
40

50

【0265】

【化187】

実施例127

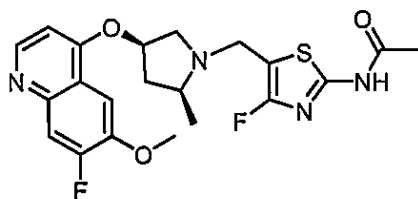


N-(4-フルオロ-5-(((2S,4R)-4-((4-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、2-クロロ-4-フルオロベンゾ[d]オキサゾール、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=409.0；<sup>1</sup>HNMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ：10.77(s, 1H), 7.11-7.16(m, 2H), 6.97-7.10(m, 1H), 5.40-5.44(m, 1H), 3.97(d, J=14.5Hz, 1H), 3.63(d, J=14.5Hz, 1H), 3.33-3.36(m, 1H), 2.56-2.72(m, 3H), 2.30(s, 3H), 1.80-1.82(m, 1H), 1.27(d, J=6.0Hz, 3H)。

【0266】

【化188】

実施例128



N-(4-フルオロ-5-(((2S,4R)-4-((7-フルオロ-6-メトキシキノリン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、4-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシキノリン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=449.0；<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ：9.97(brs, 1H), 8.57(d, J=5.2Hz, 1H), 7.65(d, J=12.0Hz, 1H), 7.55(d, J=9.2Hz, 1H), 6.53(d, J=5.6Hz, 1H), 4.88-4.90(m, 1H), 4.04(s, 3H), 4.00(d, J=14.8Hz, 1H), 3.64(d, J=14.4Hz, 1H), 3.35(d, J=10.8Hz, 1H), 2.72-2.78(m, 1H), 2.61-2.65(m, 2H), 2.27(s, 3H), 1.81-1.89(m, 1H), 1.29(d, J=5.6Hz, 3H)。

【0267】

実施例129

10

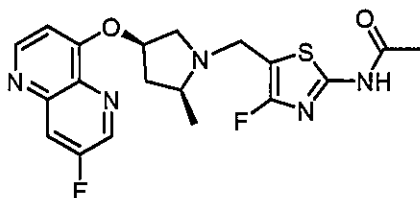
20

30

40

50

## 【化189】



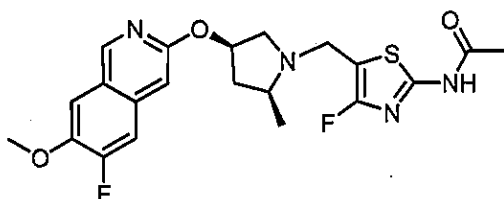
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((7-フルオロ-1,5-ナフチリジン-4-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、8-クロロ-3-フルオロ-1,5-ナフチリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]  
10

=420.2；<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ：10.73(s, 1H), 8.81(d, J=2.8Hz, 1H), 8.74(d, J=5.2Hz, 1H), 7.93(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 6.79(d, J=5.2Hz, 1H), 4.94-5.03(m, 1H), 3.97(d, J=14.8Hz, 1H), 3.64(d, J=14.8Hz, 1H), 3.47(d, J=11.2Hz, 1H), 2.74-2.82(m, 1H), 2.58-2.70(m, 2H), 2.26(s, 3H), 1.85-1.90(m, 1H), 1.26(d, J=5.6Hz, 3H)。  
20

## 【0268】

## 【化190】

## 実施例130

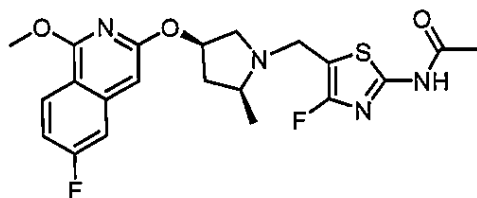


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((6-フルオロ-7-メトキシイソキノリン-3-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、3-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシイソキノリン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=449.0；<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d  
40  
4) δ：8.77(s, 1H), 7.39-7.46(m, 2H), 6.97(s, 1H), 5.21-5.25(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.94-3.96(m, 1H), 3.54-3.58(m, 1H), 3.16-3.19(m, 1H), 2.57-2.72(m, 3H), 2.15(s, 3H), 1.65-1.70(m, 1H), 1.23(d, J=6.0Hz, 3H)。

## 【0269】

## 実施例131

## 【化191】



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

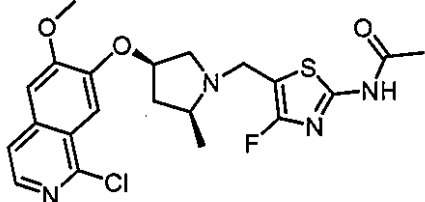
LCMS(ESI)：[M+H]=449.0；<sup>1</sup>HNMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ：8.12(dd, J=9.2, 5.6 Hz, 1H), 7.2

8(dd, J=10.4, 2.4 Hz, 1H), 7.07(dt, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 5.26-5.29(m, 1H), 4.08(s, 3H), 3.98(d, J=14.8 Hz, 1H), 3.59(d, J=14.4 Hz, 1H), 3.21-3.24(m, 1H), 2.75-2.79(m, 1H), 2.60-2.65(m, 2H), 2.18(s, 3H), 1.69-1.73(m, 1H), 1.24(d, J=6.4 Hz, 3H)。

## 【0270】

## 【化192】

## 実施例132



N-(5-((2S,4R)-4-((1-クロロ-6-メトキシイソキノリン-7-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、1,7-ジクロロ-6-メトキシイソキノリン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=465.0；<sup>1</sup>HNMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ：8.01(d, J=5.6 Hz, 1H), 7.61(d, J=5.6 Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 7.33(s, 1H), 4.94-4.

98(m, 1H), 3.96-4.00(m, 4H), 3.57-3.61(m, 1H), 3.26-3.28(m, 1H), 2.74-2.79(m, 1H), 2.61-2.71(m, 2H), 2.16(s, 3H), 1.71-1.75(m, 1H), 1.25(d, J=6.0 Hz, 3H)。

## 【0271】

## 実施例133

10

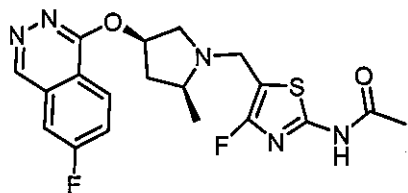
20

30

40

50

## 【化193】

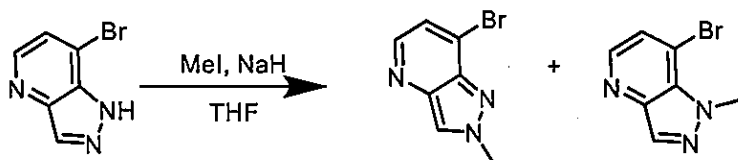


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-4-((6-フルオロフタラジン-1-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、1-クロロ-6-フルオロフタラジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=420.0；<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ：10.64(b r s, 1H), 9.11(s,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

## 【0272】

## 【化194】

中間体39及び40



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

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

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

## 【0273】

10

20

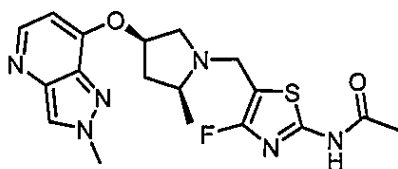
30

40

50

## 【化 1 9 5】

## 実施例 1 3 4

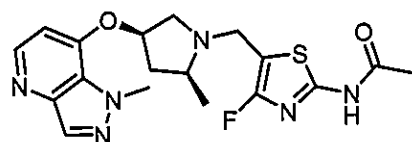


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、7-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。  
LCMS(ESI)：[M+H]=405.1；<sup>1</sup>HNMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ：8.32(s, 1H), 8.29(d, J=5.2Hz, 1H), 6.63(d, J=5.2Hz, 1H), 5.13-5.17(m, 1H), 4.22(s, 3H), 3.98(d, J=14.4Hz, 1H), 3.57(d, J=14.4Hz, 1H), 3.33-3.35(m, 1H), 2.61-2.79(m, 3H), 2.17(s, 3H), 1.78-1.83(m, 1H), 1.27(d, J=6.0Hz, 3H)。

## 【0 2 7 4】

## 実施例 1 3 5

## 【化 1 9 6】



N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-7-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、7-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。  
LCMS(ESI)：[M+H]=405.1；<sup>1</sup>HNMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ：9.58(brs, 1H), 8.33(d, J=5.0Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 6.45(d, J=5.0Hz, 1H), 4.88-4.92(m, 1H), 4.32(s, 3H), 3.97(d, J=14.0Hz, 1H), 3.60(d, J=15.0Hz, 1H), 3.33(d, J=11.5Hz, 1H), 2.61-2.73(m, 3H), 2.28(s, 3H), 1.79-1.81(m, 1H), 1.27(d, J=6.0Hz, 3H)。

## 【0 2 7 5】

## 中間体 4 1 及び 4 2

10

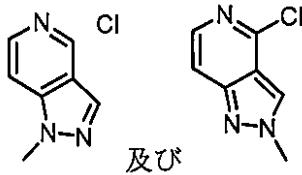
20

30

40

50

## 【化 197】



4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及び4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン：標記化合物を、4-クロロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン及びヨードメタンから、中間体39及び40について記載される方法と同様の方法で調製した。

10

4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.19 (d,  $J=6.5\text{ Hz}$ , 1H), 8.13 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 1H), 4.10 (s, 3H)。

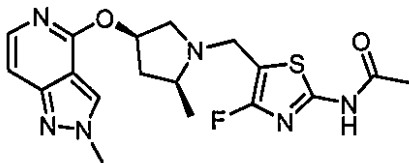
4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.11 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.45 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 1H), 4.27 (s, 3H)。

20

## 【0276】

## 【化 198】

## 実施例 136



N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-(クロロメチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI)：[M+H] = 405.0； $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$ : 8.39 (s, 1H), 7.71 (d,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.06 (d,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 1H), 5.46-5.48 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.99-4.03 (m, 1H), 3.61-3.62 (m, 1H), 3.23-3.26 (m, 1H), 2.73-2.82 (m, 1H), 2.64-2.69 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.71-1.77 (m, 1H), 1.28 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 3H)。

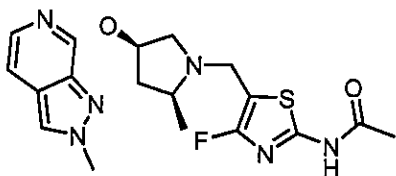
30

40

## 【0277】

## 実施例 137

## 【化199】

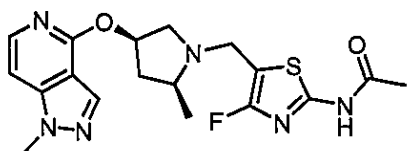


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、7-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=405.0；<sup>1</sup>HNMR(500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)δ：8.18(s,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

## 【0278】

## 【化200】

## 実施例138



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

## 【0279】

10

20

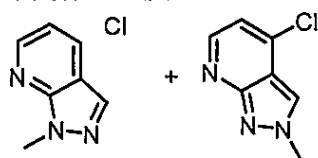
30

40

50

## 【化 2 0 1】

中間体 4 3 及び 4 4



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

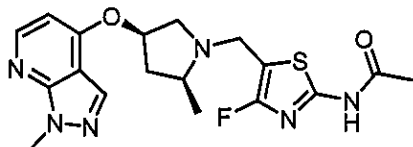
4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.42 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.13 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 4.16 (s, 3H)。

4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.64 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 4.31 (s, 3H)。

## 【0 2 8 0】

## 【化 2 0 2】

実施例 1 3 9



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

LCMS (ESI):  $[M+H] = 405.1$ ;  $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.85 (s, 1H), 8.34 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.32 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H), 4.89-4.95 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.99 (d,  $J=15.0$  Hz, 1H), 3.67 (d,  $J=15.0$  Hz, 1H), 3.29-3.31 (m, 1H), 2.72-2.77 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.78-1.86 (m, 1H), 1.27 (d,  $J=5.5$  Hz, 3H)。

## 【0 2 8 1】

実施例 1 4 0

10

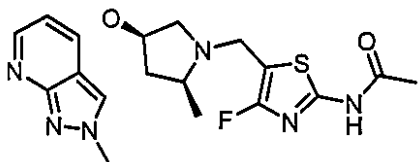
20

30

40

50

## 【化 2 0 3】

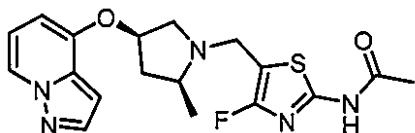


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、4-クロロ-2-メチル-2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=405.0；<sup>1</sup>HNMR(500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ：8.41(d, J=5.0Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 6.48(d, J=5.0Hz, 1H), 5.04-5.10(m, 1H), 4.22(s, 3H), 4.03(d, J=14.5Hz, 1H), 3.62(d, J=14.5Hz, 1H), 3.29-3.34(m, 1H), 2.62-2.80(m, 3H), 2.20(s, 3H), 1.70-1.77(m, 1H), 1.29(d, J=6.0Hz, 3H)。

## 【0282】

## 実施例141

## 【化 2 0 4】



N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、4-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=389.9；<sup>1</sup>HNMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ：10.29(b r s, 1H), 8.11(d, J=7.0Hz, 1H), 7.85(d, J=2.0Hz, 1H), 6.66(d, J=2.0Hz, 1H), 6.60(t, J=7.0Hz, 1H), 6.18(d, J=7.5Hz, 1H), 4.77-4.80(m, 1H), 3.98(d, J=14.5Hz, 1H), 3.66(d, J=14.5Hz, 1H), 3.27-3.30(m, 1H), 2.70-2.74(m, 1H), 2.51-2.62(m, 2H), 2.29(s, 3H), 1.78-1.83(m, 1H), 1.27(d, J=5.5Hz, 3H)。

## 【0283】

## 中間体45

10

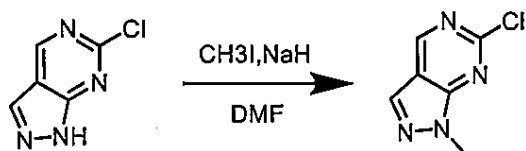
20

30

40

50

## 【化 2 0 5】

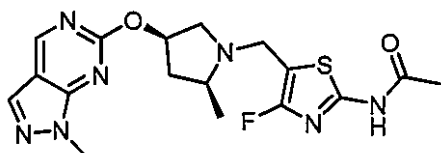


6-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン：6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン（500mg、3.23mmol）のDMF溶液（20mL）に、0℃でNaH（258mg、6.46mmol、純度60%）を添加し、混合物を20℃で0.5時間攪拌した。CH<sub>3</sub>I（596mg、4.20mmol）を添加し、混合物を20℃で2時間攪拌した。反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液（20mL）でクエンチし、EtOAc（30mL×3）で抽出した。混合物を真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc；1：0から0：1）によって精製して、標記化合物を黄色固体として得た（130mg、24%）。<sup>1</sup>H NMR（500MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ：9.03（s, 1H）, 8.14（s, 1H）, 4.15（s, 3H）。

## 【0 2 8 4】

## 【化 2 0 6】

## 実施例 1 4 2

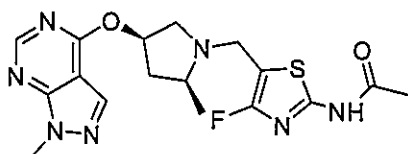


N-（4-フルオロ-5-（（（2S, 4R）-2-メチル-4-（（1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル）オキシ）ピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：6-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、tert-ブチル（2S, 4R）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-（5-（クロロメチル）-4-フルオロチアゾール-2-イル）アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で標記化合物を調製した。LCMS（ESI）：[M+H] = 406.0；<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ：10.29（s, 1H）, 8.89（s, 1H）, 7.97（s, 1H）, 5.38-5.39（m, 1H）, 3.99（s, 3H）, 3.94（d, J=14.4Hz, 1H）, 3.63（d, J=14.4Hz, 1H）, 3.26（d, J=10.8Hz, 1H）, 2.76-2.80（m, 1H）, 2.55-2.59（m, 2H）, 2.28（s, 3H）, 1.80-1.82（m, 1H）, 1.25（d, J=5.6Hz, 3H）。

## 【0 2 8 5】

## 【化 2 0 7】

## 実施例 1 4 3



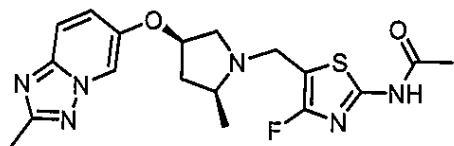
N-（4-フルオロ-5-（（（2S, 4R）-2-メチル-4-（（1-メチル-1H

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

【0286】

【化208】

実施例144

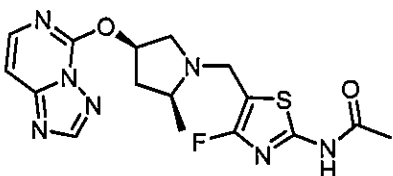


N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R) -2-メチル-4-((2-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イル) オキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド：標記化合物を、6-ブロモ-2-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン、tert-ブチル (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル) アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI) : [M+H] = 405.0 ;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

【0287】

【化209】

実施例145



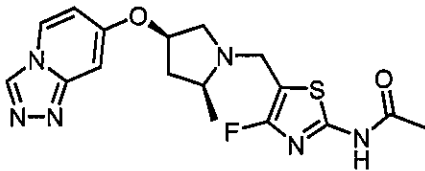
N-(5-((2S, 4R) -4-([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン-5-イルオキシ) -2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) -4-フルオロチアゾール-2-イル) アセトアミド：標記化合物を、5-クロロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-c] ピリミジン、tert-ブチル (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチア

ゾール-2-イル) アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI):  $[M+H] = 392.0$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.21 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J=6.5$  Hz, 1H), 5.59–5.60 (m, 1H), 3.50 (d,  $J=15.0$  Hz, 1H), 3.63 (d,  $J=14.5$  Hz, 1H), 3.38–3.41 (m, 1H), 2.77–2.80 (m, 1H), 2.61–2.65 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.92–1.94 (m, 1H), 1.28 (d,  $J=5.5$  Hz, 3H).

【0288】

【化210】

実施例146

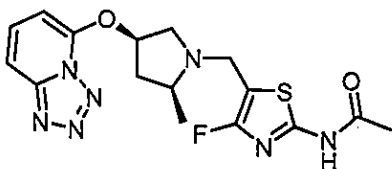


N-(5-((2S,4R)-4-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド: 標記化合物を、7-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-(クロロメチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI):  $[M+H] = 391.2$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$ : 8.39 (s, 1H), 7.68 (t,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 5.16–5.20 (m, 1H), 4.00 (d,  $J=14.5$  Hz, 1H), 3.62 (d,  $J=14.5$  Hz, 1H), 3.37–3.40 (m, 1H), 2.63–2.82 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.86–1.90 (m, 1H), 1.29 (d,  $J=6.0$  Hz, 3H).

【0289】

【化211】

実施例147



N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-(テトラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標記化合物を、5-クロロテトラゾロ[1,5-a]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI):  $[M+H] = 392.0$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$ : 7.64 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 5.44–5.47 (m,

10

20

30

40

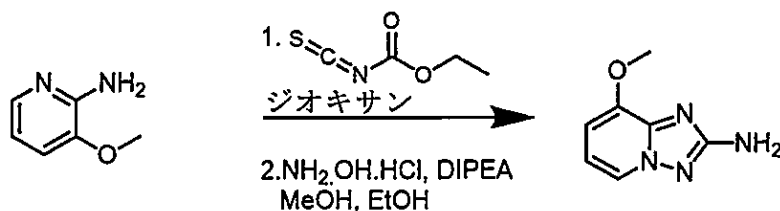
50

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

【0290】

中間体 46

【化212】



10

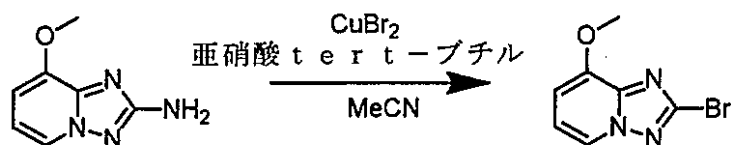
8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン：第1部；O-エチルカルボニルイソチオシアネート（5.28 g、40.28 mmol）を、3-メトキシピリジン-2-アミン（5.0 g、40.28 mmol）のジオキサン溶液（100 mL）に添加し、混合物を25℃で16時間撹拌した。混合物を蒸発乾固させて、黄色固体（10 g）を黄色固体とし得、これをさらに精製することなく第2部で使用した。第2部；MeOH（60 mL）及びEtOH（60 mL）中の第1部の化合物（10 g、39.2 mmol）の懸濁液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩（13.61 g、0.196 mmol）、続いてDIPEA（15.19 g、117.5 mmol）を添加し、得られた混合物を60℃で16時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液（100 mL）で処理した。得られた沈殿物を濾過によって回収し、乾燥させて、標記化合物を灰白色固体（5.50 g、85%）として得た。

20

【0291】

中間体 47

【化213】



30

2-ブロモ-8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン：CuBr<sub>2</sub>（2.04 g、9.14 mmol）及び亜硝酸tert-ブチル（942 mg、9.14 mmol）をMeCN（20 mL）に溶解し、混合物を60℃で撹拌した。8-メトキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン（1.0 g、6.09 mmol）を少しずつ添加し、混合物を60℃で16時間撹拌した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液（50 mL）でクエンチし、EtOAc（2×150 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（150 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、真空中で蒸発乾固させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOAc；1：1～0：1）によって精製して、標記化合物を白色固体として得た（556 mg、40%）。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ：8.17 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 6.94–6.97 (m, 1 H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H).

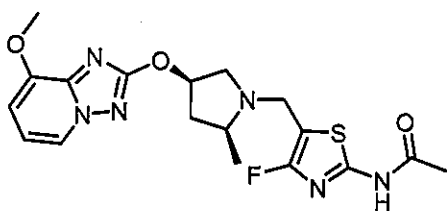
40

【0292】

50

## 【化 2 1 4】

## 実施例 1 4 8

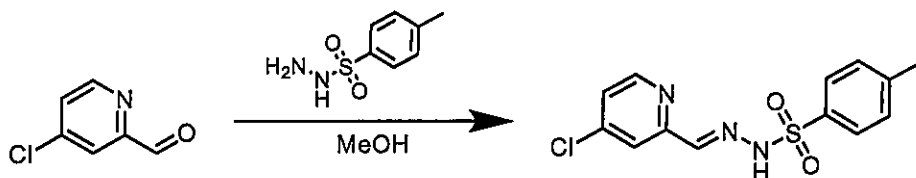


N - (4 - フルオロ - 5 - ( ( (2 S, 4 R) - 4 - ( (8 - メトキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メチル) チアゾール - 2 - イル) アセトアミド：標記化合物を、2 - ブロモ - 8 - メトキシ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン、tert - ブチル (2 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸及び N - (4 - フルオロ - 5 - ホル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

## 【0 2 9 3】

## 【化 2 1 5】

## 中間体 4 8

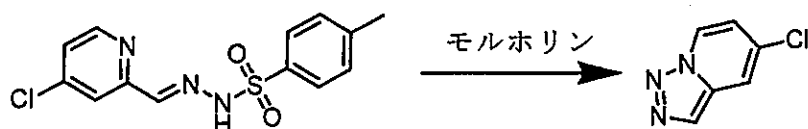


(E) - N' - ( (4 - クロロピリジン - 2 - イル) メチレン) - 4 - メチルベンゼンスルホノヒドラジド：MeOH (50 mL) 中、4 - クロロピコリンアルデヒド (4.50 g、31.8 mmol) 及び 4 - メチルベンゼンスルホノヒドラジド (5.92 g、31.8 mmol) の混合物を 20 °C で 2 時間攪拌した。固体を濾過によって回収し、MeOH (3 mL) で洗浄し、乾燥させて、標記化合物を白色固体 (9.4 g、95%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ : 11.96 (br s, 1H), 8.52 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H) .

## 【0 2 9 4】

## 中間体 4 9

## 【化 2 1 6】



10

20

30

40

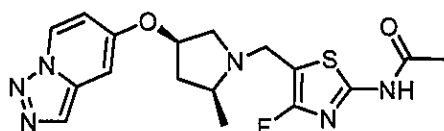
50

5-クロロ- [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン：モルホリン (90 mL) 中、(E)-N'-((4-クロロピリジン-2-イル)メチレン)-4-メチルベンゼンスルホノヒドラジド (9.4 g、30.35 mmol) の混合物を 130℃で 3 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、EtOAc (100 mL) で希釈し、H<sub>2</sub>O (2×50 mL) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で蒸発乾固させて、標記化合物を白色固体 (2.1 g、45%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.67 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H)。

【0295】

実施例 149

【化217】

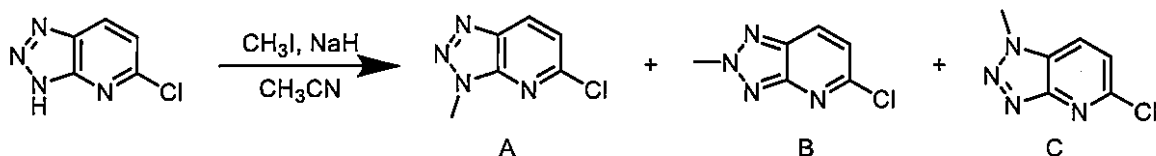


N-(5-(((2S, 4R)-4-([1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、5-クロロ- [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン、tert-ブチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及び N-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム 2 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H] = 391.0; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8.72 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.06 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=7.5, 2.5 Hz, 1H), 4.86-4.87 (m, 1H), 3.99 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.60 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.21-3.24 (m, 1H), 2.60-2.73 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.63-1.68 (m, 1H), 1.26 (d, J=5.5 Hz, 3H)。

【0296】

【化218】

中間体 50、51 及び 52



5-クロロ-3-メチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン、5-クロロ-2-メチル-2H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン及び 5-クロロ-1-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン：NaH (388 mg、9.70 mmol、純度 60%) を、5-クロロ-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン (750 mg、4.85 mmol) の MeCN 溶液 (20 mL) に 0℃で添加し、混合物を 20℃で 0.5 時間攪拌した。

CH<sub>3</sub>I (1.03 g、7.27 mmol) を添加し、混合物を 20℃で 2 時間攪拌した。反応物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc; 1:0~1:

10

20

30

40

50

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

中間体48及び49(混合物)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.

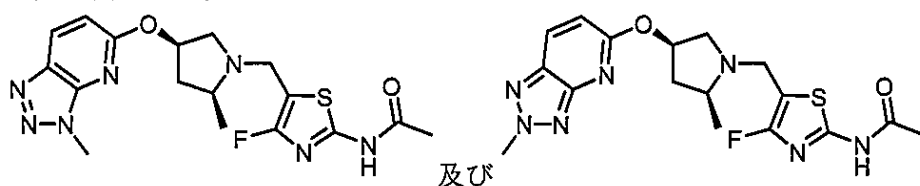
31(d, J=8.5Hz, 1H), 8.16(d, J=9.0Hz, 1H), 7.34-7.37(m, 2H), 4.52(s, 3H), 4.37(s, 3H)。

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

【0297】

【化219】

実施例150及び151



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

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

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

(m, 3H), 2.18(s, 3H), 1.67-1.73(m, 1H), 1.1(d, J=6.0Hz, 3H)。

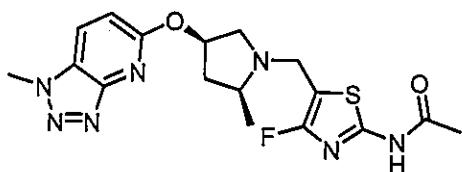
N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチル-2H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド(実施例151)。LCMS(ESI): [M+H]=406.0; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8.11(d, J=9.2Hz, 1H), 6.91(d, J=9.2Hz, 1H), 5.41-5.43(m, 1H), 4.40(s, 3H), 3.99(d, J=15.2Hz, 1H), 3.60(d, J=14.8Hz, 1H), 3.21-3.24(m, 1H), 2.64-2.80

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

【0298】

【化220】

実施例152



10

N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((1-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、5-クロロ-1-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H] = 406.0；<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeCN-d<sub>3</sub>) δ：10.10(brs, 1H), 8.03(d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.95(d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.59–5.62(m, 1H), 4.37–4.42

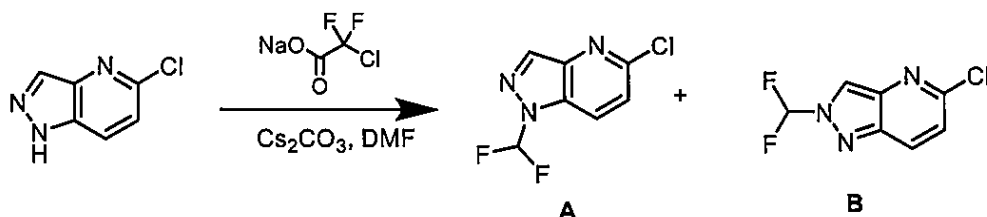
20

(m, 1H), 4.25(s, 3H), 4.13–4.15(m, 1H), 3.65–3.67(m, 1H), 3.37–3.41(m, 2H), 2.80–2.87(m, 1H), 2.16(s, 3H), 1.90–1.92(m, 1H), 1.46(d, J = 6.0 Hz, 3H).

【0299】

【化221】

中間体52及び53



30

5-クロロ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン及び5-クロロ-2-(ジフルオロメチル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン  
5-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(1.5g、9.77mmol)のDMF溶液(20mL)に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(9.55g、29.31mmol)及び2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム(4.5g、29.31mmol)を添加し、反応物を120℃で6時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液をH<sub>2</sub>O

40

(20mL)で希釈し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をH<sub>2</sub>O(20mL×3)、ブライン(20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で蒸発乾固させた。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1)によって精製して、5-クロロ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(異性体A；535mg、27%)及び5-クロロ-2-(ジフルオロメチル)-2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(異性体B；432mg、22%)を白色固体として得た。

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

50

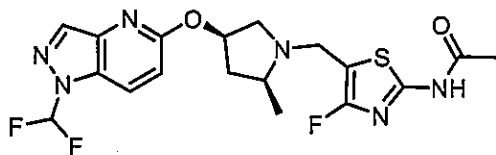
1 H), 7.44 (d, J=8.5 Hz, 1 H).

中間体 53  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.48 (s, 1 H), 8.01 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 7.39 (t, J=60.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=9.5 Hz, 1 H).

【0300】

【化222】

実施例 153



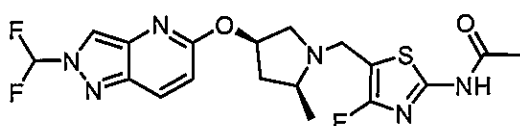
N-(5-(((2S,4R)-4-((1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド。標記化合物を、5-クロロ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム2の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI):  $[M+H] = 441.0$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.67 (brs, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.93 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.

37 (t, J=59.5 Hz, 1 H), 6.93 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 5.36-5.42 (m, 1 H), 3.99 (d, J=14.5 Hz, 1 H), 3.66 (d, J=14.5 Hz, 1 H), 3.20-3.23 (m, 1 H), 2.66-2.74 (m, 1 H), 2.50-2.63 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.65-1.75 (m, 1 H), 1.26 (d, J=5.5 Hz, 3 H).

【0301】

実施例 154

【化223】



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

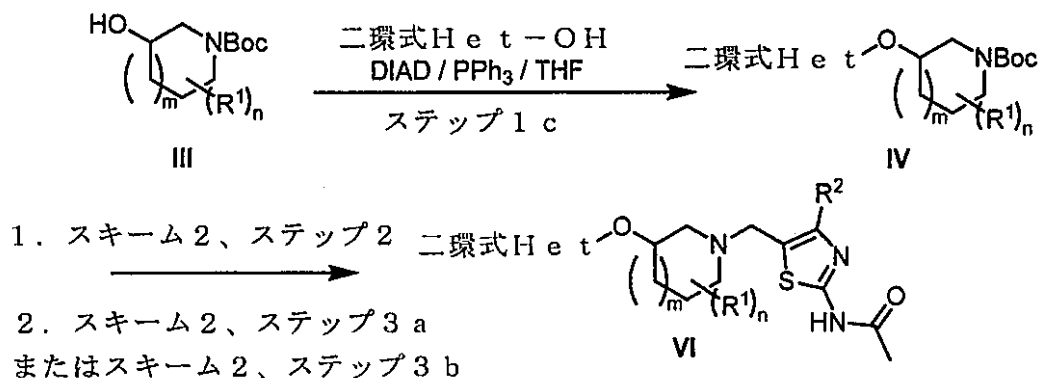
41.0;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.67 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.87 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.35 (t, J=60.5 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 5.35-5.41 (m, 1 H), 3.99 (d, J=15.0 Hz, 1 H), 3.65 (d, J=15.0 Hz, 1 H), 3.22 (d, J=15.5 Hz, 1 H), 2.67-2.72 (m, 1 H), 2.49-2.61 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.67-1.74 (m, 1 H), 1.

26 (d,  $J = 5.5$  Hz, 3H).

【0302】

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

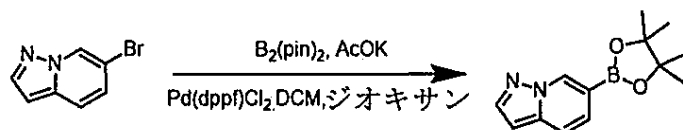
【化224】



【0303】

中間体54

【化225】



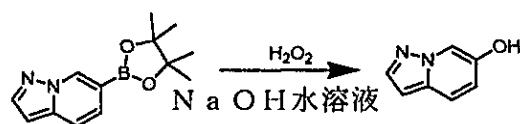
6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン：ジオキサン(20mL)中、6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリジン(0.30g、1.52mmol)、酢酸カリウム(0.373g、3.80mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.124g、0.152mmol)及びビス(ピナコラト)ジボロン(0.463g、1.82mmol)の混合物をN<sub>2</sub>下、100℃で12時間攪拌した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、濾液を蒸発乾固させて、標記化合物が褐色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

$[M+H] = 245.2$

【0304】

中間体55

【化226】



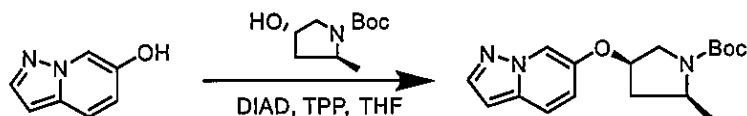
ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-オール：THF(10mL)中、6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン(400mg、1.64mmol)、過酸化水素(0.558g、4.92mmol、純度30%)及びNaOH水溶液(2M、2.46mL)を0℃で3時間攪拌した。混合物をNa<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(飽和、5mL)でクエンチし、DCM(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ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

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

【0305】

中間体 56

【化227】



10

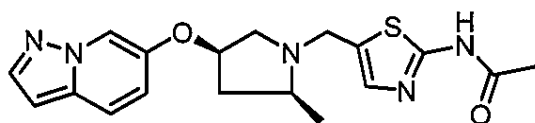
tert-ブチル (2S, 4R) - 2-メチル-4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イルオキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート: THF (5 mL) 中、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-オール (240 mg、1.79 mmol)、tert-ブチル (2S, 4S) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (300 mg、1.49 mmol)、DIAD (603 mg、2.98 mmol、585.27  $\mu$ L) 及びトリフェニルホスフィン (782 mg、2.98 mmol) の混合物を 55°C で 12 時間攪拌した。混合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

20

【0306】

実施例 155

【化228】



30

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

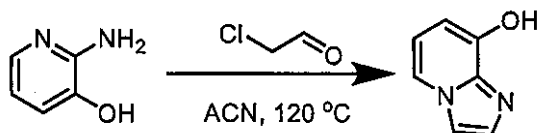
40

【0307】

中間体 57

50

## 【化 2 2 9】

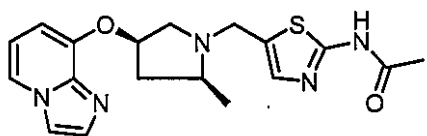


イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-オール：2-アミノピリジン-3-オール（5 g、45.41 mmol）の MeCN 溶液（50 mL）に、2-クロロアセトアルデヒド（46 g、234.39 mmol）を添加し、反応混合物を光なしの N<sub>2</sub> 雰囲気下、120 °C で 6 時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE/EtOAc；1/0～1/1）によって精製して、標記化合物を褐色固体（2.73 g、44%）として得た。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ：8.59 (br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

## 【0308】

## 実施例 156

## 【化 2 3 0】

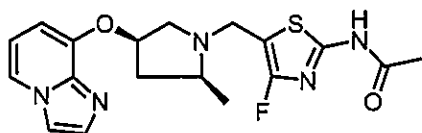


N-（5-（（（2S, 4R）-4-（イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イルオキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：標記化合物を、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-オール、tert-ブチル（2S, 4S）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及び N-（5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、スキーム 3 の方法と同様の方法で調製した。LCMS（ESI）：[M+H] = 372.0；<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>）δ：7.86 (d, J =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

## 【0309】

## 実施例 157

## 【化 2 3 1】



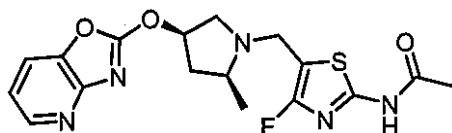
N-（4-フルオロ-5-（（（2S, 4R）-4-（イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イルオキシ）-2-メチルピロリジン-1-イル）メチル）チアゾール-2-イル）アセトアミド：標記化合物を、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-オール、tert-ブチル（2S, 4S）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及び N-（4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル）アセトアミドから、スキーム 3 の方法と同様の方法で調製した。LCMS（ESI）：[M+H] = 390.0；<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>）δ：8.05

(d,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.81 (d,  $J = 1.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.50 (s, 1H), 6.79–6.83 (m, 1H), 6.58 (d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 4.97–4.99 (m, 1H), 4.01 (d,  $J = 14.8 \text{ Hz}$ , 1H), 3.61 (d,  $J = 14.8 \text{ Hz}$ , 1H), 3.36–3.38 (m, 1H), 2.76–2.81 (m, 1H), 2.66–2.71 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.86–1.88 (m, 1H), 1.30 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 3H).

【0310】

実施例158

【化232】



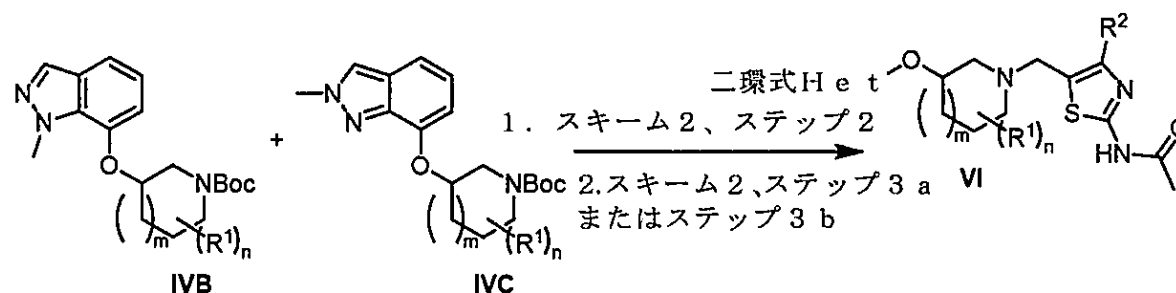
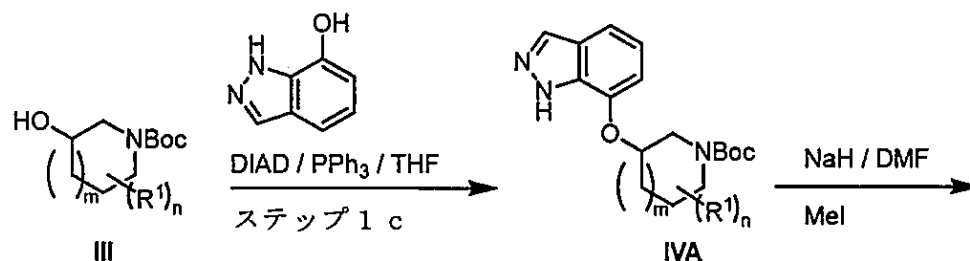
N-(4-フルオロ-5-((2S, 4R)-2-メチル-4-(オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、オキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-オール、tert-ブチル(2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-(クロロメチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム3の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H]=392.0； $^1\text{H NMR}$ (500MHz, MeOH- $d_4$ ) $\delta$ ：8.17 (d,  $J = 4.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.74 (dd,  $J = 8.0$ , 1.5 Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.0$ , 5.0 Hz, 1H), 5.35–5.37 (m, 1H), 3.88–3.91 (m, 1H), 3.50 (d,  $J = 14.5 \text{ Hz}$ , 1H), 3.26 (d,  $J = 11.5 \text{ Hz}$ , 1H), 2.51–2.65 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.68–1.69 (m, 1H) 1.17 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 3H).

【0311】

スキーム4

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

【化233】



10

20

30

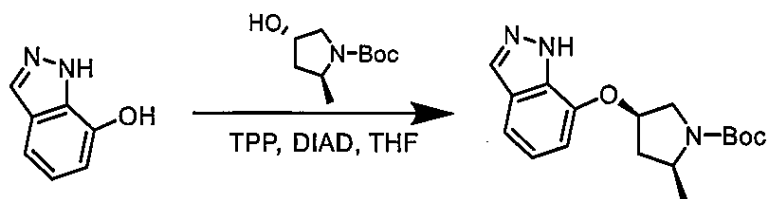
40

50

【0312】

【化234】

中間体58



10

tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ( (1H-インダゾール-7-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート: 1H-インダゾール-7-オール (250mg、1.86mmol) 及び tert-ブチル (2S, 4S) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (312mg、1.55mmol) の THF 溶液 (25mL) に、PPh<sub>3</sub> (813mg、3.10mmol) 及び DIAD (627mg、3.10mmol) を添加し、混合物を N<sub>2</sub> 下、60℃で3時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフ (石油エーテル/EtOAc; 3:1) によって精製して、標記化合物を黄色固体として得た

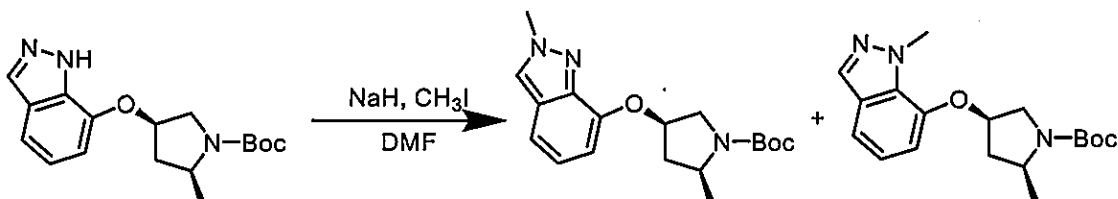
(273mg、55%)。LCMS (ESI): [M+H] = 318.0; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.53 (brs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 6.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.04-5.05 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 1H), 3.79-3.82 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.07-2.11 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.36 (d, J=5.6Hz, 3H)。

20

【0313】

【化235】

中間体59及び60



30

tert-ブチル (2S, 4R) - 2-メチル-4 - ( (2-メチル-2H-インダゾール-7-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート及び tert-ブチル (2S, 4R) - 2-メチル-4 - ( (1-メチル-1H-インダゾール-7-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート: tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ( (1H-インダゾール-7-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (200mg、0.630mmol) の DMF 溶液 (2mL) に、NaH (50.5mg、1.26mmol、純度60%) を添加し、混合物を20℃で0.5時間攪拌した。CH<sub>3</sub>I (107.3mg、0.756mmol) を添加し、混合物を20℃で2時間攪拌し、H<sub>2</sub>O (5mL) で希釈し、EtOAc (3×5mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、分取TLC (石油エーテル/EtOAc; 2:1) によって精製して、tert-ブチル (2S, 4R) - 2-メチル-4 - ( (2-メチル-2H-インダゾール-7-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレートを黄色の油状物 (21mg、10%) として得、tert-ブチル (2S, 4R) - 2-メチル-4 - ( (1-メチル-1H-インダゾール-7-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート (120mg、57%) を黄色の油状物として得た。中間体58: tert-ブチル (2

40

50

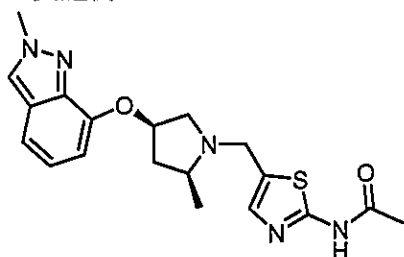
S, 4R) - 2-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-7-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.86 (s, 1H), 7.23 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.96–7.00 (m, 1H), 6.53 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 5.11–5.12 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.88–3.90 (m, 1H), 3.73–3.78 (m, 1H), 3.64–3.66 (m, 1H), 2.41–2.42 (m, 1H), 2.12–2.15 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.39 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H). 及び

中間体 59: tert-ブチル (2S, 4R) - 2-メチル-4-((1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.90 (s, 1H), 7.27 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 6.97–7.01 (m, 1H), 6.58 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.99–5.02 (m, 1H), 4.08–4.13 (m, 1H), 3.76–3.90 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.43–2.50 (m, 1H), 2.09–2.12 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.35–1.37 (m, 3H).

【0314】

【化236】

実施例 159



N-(5-(((2S, 4R) - 2-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-7-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: 標記化合物を、tert-ブチル (2S, 4R) - 2-メチル-4-((2-メチル-2H-インダゾール-7-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート及びN-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム4の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI):  $[M+H] = 386.0$ ;  $^1\text{H}$

NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.85 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.86–6.90 (m, 1H), 6.39 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.97–5.01 (m, 1H), 4.18–4.22 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.78–3.82 (m, 1H), 3.38–3.41 (m, 1H), 2.84–2.89 (m, 2H), 2.55–2.58 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.98–2.00 (m, 1H), 1.26 (d,  $J=6.0$  Hz, 3H).

【0315】

実施例 160

10

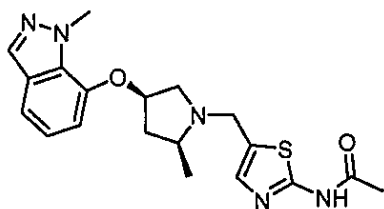
20

30

40

50

## 【化 2 3 7】



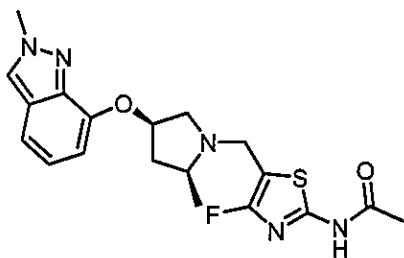
N-((5-(((2S, 4R)-2-methyl-4-((1-methyl-1H-indazol-7-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、tert-ブチル((2S, 4R)-2-methyl-4-((1-methyl-1H-indazol-7-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylate)及びN-((5-holmilchiazol-2-yl)acetamide)から、スキーム4の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 386.1; <sup>1</sup>H

NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 7.96(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.35(d, J=8.0Hz, 1H), 7.05(t, J=8.0Hz, 1H), 6.78(d, J=7.6Hz, 1H), 5.29-5.30(m, 1H), 4.60-4.64(m, 1H), 4.31(s, 3H), 3.82-3.84(m, 3H), 3.07-3.14(m, 1H), 2.26(s, 3H), 2.17-2.24(m, 2H), 1.62(d, J=6.8Hz, 3H).

## 【0316】

## 【化 2 3 8】

## 実施例 161



N-(4-fluoro-5-(((2S, 4R)-2-methyl-4-((2-methyl-2H-indazol-7-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、tert-ブチル((2S, 4R)-2-methyl-4-((2-methyl-2H-indazol-7-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylate)及びN-(4-fluoro-5-holmilchiazol-2-yl)acetamide)から、スキーム4の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI):

[M+H]<sup>+</sup> = 404.1; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8.11(s, 1H), 7.21(d, J=8.5Hz, 1H), 6.96(t, J=7.5Hz, 1H), 6.53(d, J=7.5Hz, 1H), 4.99-5.01(m, 1H), 4.18(s, 3H), 4.01-4.03(m, 1H), 3.60-3.63(m, 1H), 3.32-3.37(m, 1H), 2.64-2.81(m, 3H), 2.20(s, 3H), 1.85-1.88(m, 1H), 1.29(d, J=6.0Hz, 3H).

## 【0317】

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

10

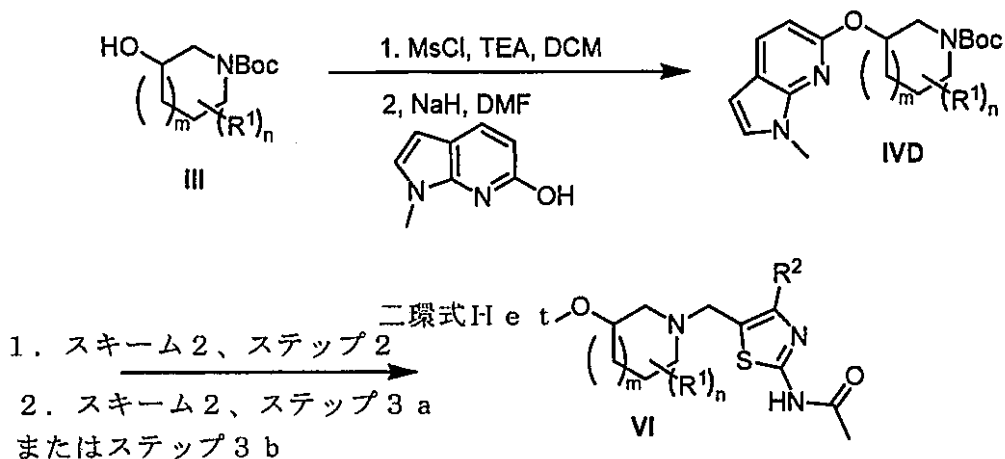
20

30

40

50

## 【化239】

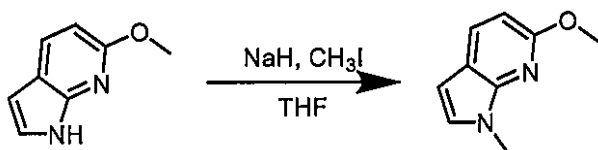


10

## 【0318】

中間体61

## 【化240】



20

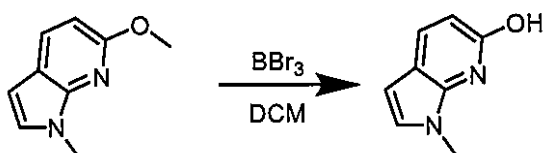
6-メトキシ-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン: 6-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (500mg、3.37mmol) のTHF溶液 (15mL) に、NaH (270mg、6.75mmol、純度60%) を添加し、混合物を15℃で0.5時間攪拌した。 $\text{CH}_3\text{I}$  (575mg、4.05mmol) を添加し、得られた混合物を15℃で2時間攪拌した。混合物を水 (10mL) で希釈し、DCM (3×10mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空中で蒸発乾固させ、標記化合物を黄色油状物 (633mg) として得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS (ESI):  $[M+H] = 163.0$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.77 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 1H), 6.96 (d,  $J = 3.0\text{ Hz}$ , 1H), 6.54 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 1H), 6.36 (d,  $J = 3.5\text{ Hz}$ , 1H), 4.00 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

30

## 【0319】

## 【化241】

中間体62



40

1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-オール: 6-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (600mg、3.70mmol) のDCM溶液 (10mL) に、 $\text{BBr}_3$  (927mg、3.70mmol) を添加し、混合物を40℃で3時間攪拌した。反応物を真空中で蒸発乾固させ、残渣を水 (10mL) で希釈し、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  でpHをpH8~9に調整した。混合物をDCM (3×10mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空中で蒸発乾固させて、標記化合物を黄色固体 (364.5mg、66%) として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{MeOH}-d_4$

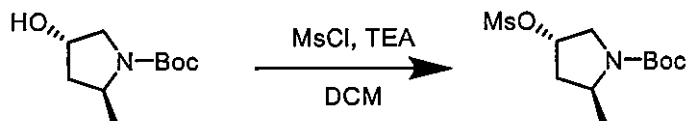
50

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

【0320】

中間体 63

【化242】



10

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

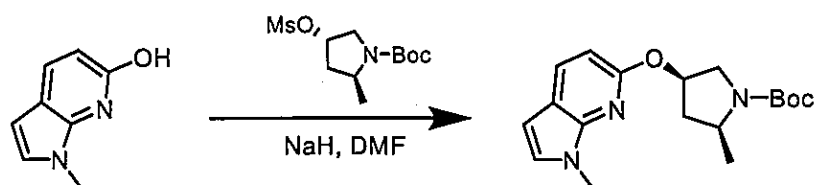
20

LCMS: ([M - Boc + H] = 163.0)。

【0321】

【化243】

中間体 64



30

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

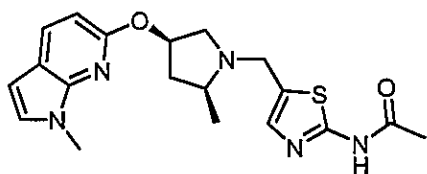
40

【0322】

50

## 【化 2 4 4】

## 実施例 1 6 2

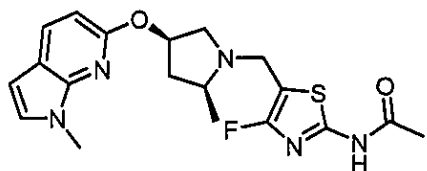


N-(5-((2S,4R)-2-methyl-4-((1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-6-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methylthiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、tert-ブチル(2S,4R)-2-methyl-4-((1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-6-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylate及びN-(5-holmilthiazol-2-yl)acetamideから、スキーム5の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 386.0; <sup>1</sup>HNMR(500MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 7.74(d, J=8.5Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.05(d, J=3.0Hz, 1H), 6.47(d, J=8.5Hz, 1H), 6.31(d, J=3.5Hz, 1H), 5.38-5.42(m, 1H), 4.14-4.17(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.57-3.60(m, 1H), 3.17-3.19(m, 1H), 2.74-2.77(m, 1H), 2.60-2.66(m, 2H), 2.19(s, 3H), 1.69-1.73(m, 1H), 1.27(d, J=6.0Hz, 3H).

## 【0323】

## 【化 2 4 5】

## 実施例 1 6 3



N-(4-fluoro-5-((2S,4R)-2-methyl-4-((1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-6-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methylthiazol-2-yl)acetamide: 標記化合物を、tert-ブチル(2S,4R)-2-methyl-4-((1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-6-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylate及びN-(4-fluoro-5-holmilthiazol-2-yl)acetamideから、スキーム5の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 404.0; <sup>1</sup>HNMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 7.75(d, J=8.4Hz, 1H), 7.06(d, J=3.2Hz, 1H), 6.48(d, J=8.0Hz, 1H), 6.32(d, J=3.6Hz, 1H), 5.37-5.41(m, 1H), 3.97-4.00(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.58-3.62(m, 1H), 3.20-3.23(m, 1H), 2.78-2.82(m, 1H), 2.61-2.65(m, 2H), 2.19(s, 3H), 1.68-1.72(m, 1H), 1.26(d, J=6.0Hz, 3H).

## 【0324】

スキーム 6

10

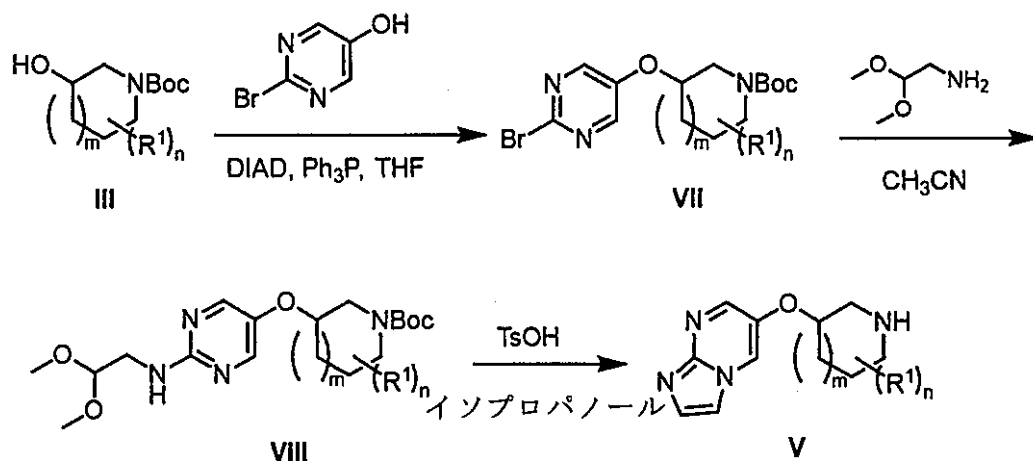
20

30

40

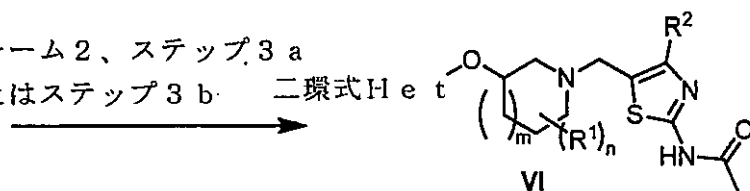
50

## 【化 2 4 6】



スキーム 2、ステップ 3 a

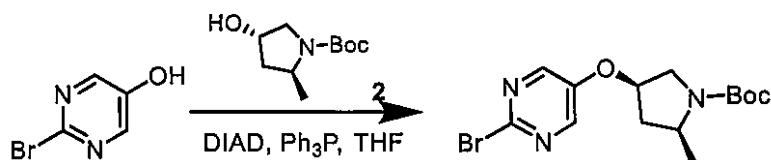
またはステップ 3 b



## 【 0 3 2 5】

## 【化 2 4 7】

中間体 6 5



tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ( (2-ブロモピリミジン-5-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート: tert-ブチル (2S, 4S) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (200mg、0.997mmol) 及び 2-ブロモピリミジン-5-オール (158.1mg、0.903mmol) の THF 溶液 (8mL) に、DIAD (274.01mg、1.36mmol) 及び PPh<sub>3</sub> (284mg、1.08mmol) を添加した。反応物を 40℃で 16 時間攪拌した。反応物を蒸発乾固させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc; 6:1) によって精製して、標記化合物を無色油状物 (243mg、75%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.22 (s, 2H), 4.87-4.92 (m, 1H), 3.97-4.11 (m, 1H), 3.73-3.85 (m, 1H), 3.55-3.70 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 1.95 (d, J=14.0Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.32 (d, J=6.5Hz, 3H).

## 【 0 3 2 6】

10

20

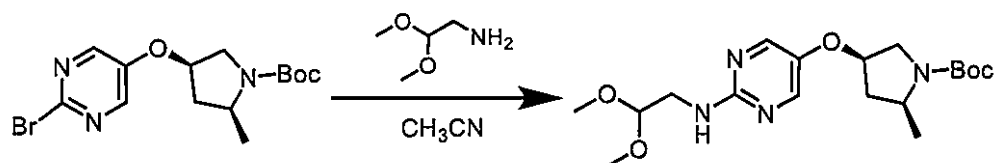
30

40

50

## 【化 2 4 8】

中間体 6 6

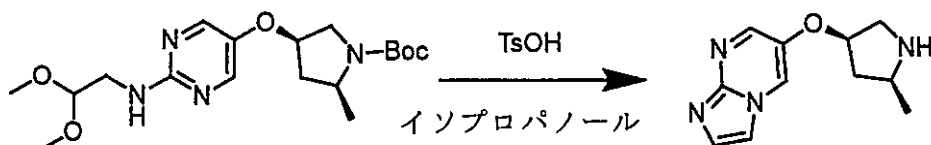


tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ( (2 - ( (2, 2 - ジメトキシエチル) アミノ ) ピリミジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート : 2, 2 - ジメトキシエタン - 1 - アミン (2.91 g, 27.7 mmol) を、tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ( (2 - ブロモピリミジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (150 mg, 0.419 mmol) の MeCN 溶液 (2 mL) に添加し、反応物をマイクロ波中、120℃で2時間撹拌した。反応物を蒸発乾固させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc ; 5 : 1) によって精製して、標記化合物を無色油状物 (148 mg, 92%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.02 (s, 2H), 5.10 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.66 - 4.72 (m, 1H), 4.50 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.90 - 4.10 (m, 1H), 3.57 - 3.75 (m, 2H), 3.41 (s, 6H), 2.77 (dd, J = 17.0, 5.0 Hz, 1H), 2.23 - 2.32 (m, 1H), 1.92 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.34 (d, J = 5.5 Hz, 3H).

【0327】

中間体 6 7

【化 2 4 9】



6 - ( ( (3R, 5S) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン : tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ( (2 - ( (2, 2 - ジメトキシエチル) アミノ ) ピリミジン - 5 - イル) オキシ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (148 mg, 0.387 mmol) の IPA 溶液 (5 mL) に、4 - メチルベンゼンスルホン酸 (200 mg, 1.16 mmol) を 20℃で添加し、得られた混合物を 100℃で16時間撹拌した。反応混合物を真空中で蒸発乾固させ、残渣を分取 HPLC (Welch Xtimate C18 150 \* 25 mm \* 5 μm、条件 : 水 (0.04% NH<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O + 10 mM NH<sub>4</sub> HCO<sub>3</sub>) - ACN、開始 B : 6 ; 終了 B : 36、勾配時間 (分) : 10, 100% B 保持時間 (分) : 2、流速 (mL / 分) : 25) によって精製して、標記化合物を無色油状物 (24 mg, 28%) として得た。LCMS (ESI) : [M + H] = 218.9

【0328】

実施例 164

10

20

30

40

50



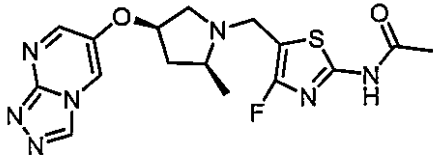
0 mg、0.323 mmol) を 160℃ で 5 時間攪拌した。混合物を真空中で蒸発乾固させ、残渣を分取 HPLC (カラム: Welch Xtimate C18 150×30 mm 5 μm; H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - MeCN; 25~55%) によって精製して、標記化合物を白色固体 (10 mg、9.7%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 9.01 (s, 1H), 8.

63 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.97-5.01 (m, 1H), 4.04-4.09 (m, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.66-3.70 (m, 1H), 2.46-2.49 (m, 1H), 2.07-2.11 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (d, J=6.4 Hz, 3H).

【0331】

【化253】

#### 実施例 165



N-(5-((2S, 4R)-4-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-6-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド: 標記化合物を、tert-ブチル (2S, 4R)-4-([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリミジン-6-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート及び N-(4-フルオロ-5-ホルミルチアゾール-2-イル)アセトアミドから、スキーム 6 の方法と同様の方法で調製した。LCMS (ESI): [M+H] = 392.0; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8.83 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 5.17-5.19 (m, 1H), 4.01 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.62 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 2.65-2.73 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.67-1.90 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.0 Hz, 3H).

【0332】

スキーム 7

10

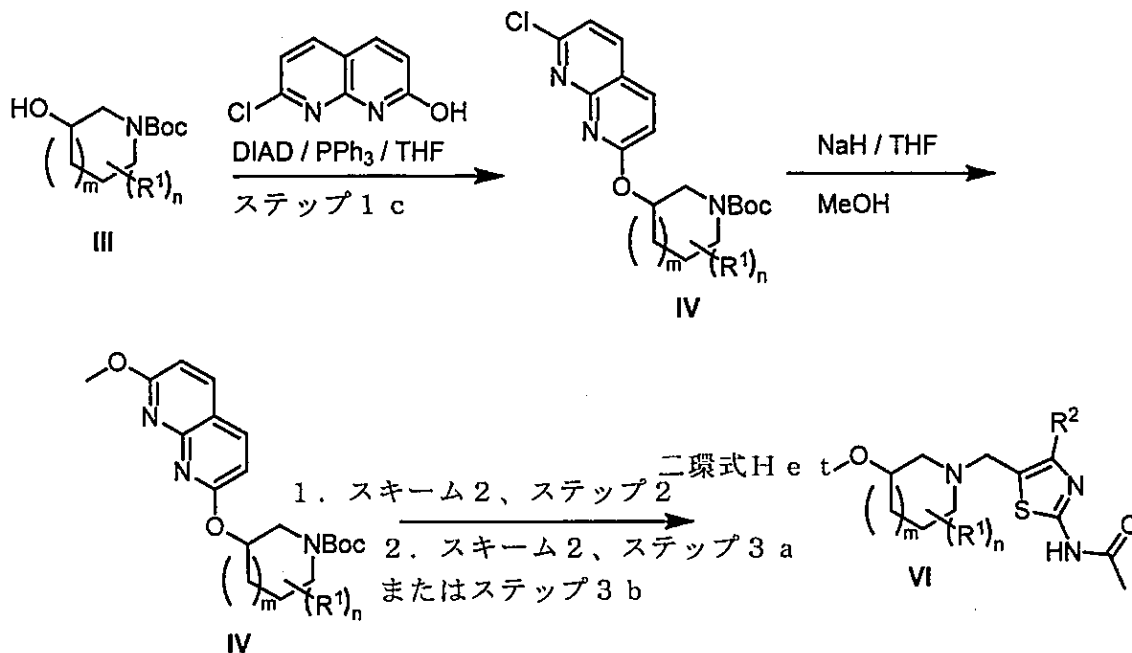
20

30

40

50

## 【化 2 5 4】

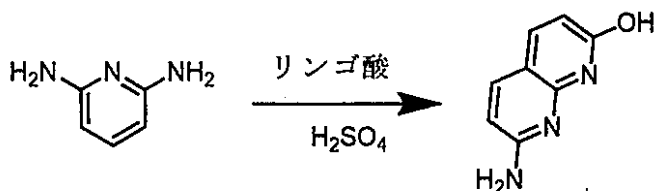


10

## 【 0 3 3 3】

中間体 7 0

## 【化 2 5 5】



20

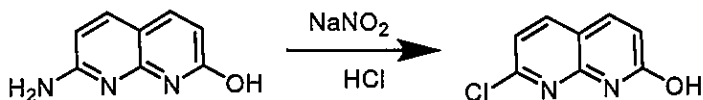
7-アミノ-1, 8-ナフチリジン-2-オール：2, 6-ジアミノピリジン (1. 0 g、9. 16 mmol) 及びリンゴ酸 (1. 35 g、10. 08 mmol) の混合物に硫酸 (6 mL) を 0℃ で滴下し、混合物を 120℃ で 12 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) に滴下し、NH<sub>4</sub>OH で pH 7~8 に調整し、固体を濾過によって回収して、標記化合物を淡黄色固体 (1. 45 g、98%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11. 72 (brs, 1H), 7. 64 (d, J = 9. 6 Hz, 2H), 6. 88 (s, 2H), 6. 33 (d, J = 8. 4 Hz, 1H), 6. 10 (d, J = 9. 2 Hz, 1H).

30

## 【 0 3 3 4】

中間体 7 1

## 【化 2 5 6】



40

7-クロロ-1, 8-ナフチリジン-2-オール：水 (1 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (389. 3 mg、5. 64 mmol) を、HCl (5 mL) 中の 7-アミノ-1, 8-ナフチリジン-2-オール (700. 0 mg、4. 34 mmol) の混合物に 0℃ で滴下し、混合物をこの温度で 1 時間攪拌した。混合物を KOH (水溶液) で pH 6~7 に調整し、DCM (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発乾固させて、標記化合物を黄色固体 (120 mg、15%) として得た。

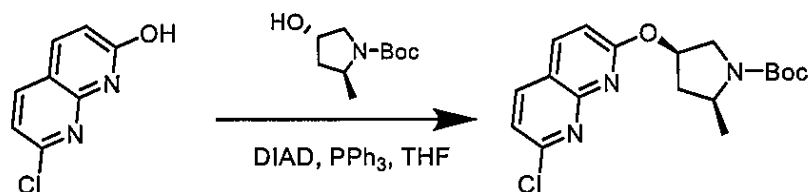
50

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

【0335】

【化257】

中間体72



10

tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ( (7-クロロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート: DIAD (241.1 mg、1.19 mmol) を、THF (5 mL) 中の7-クロロ-1, 8-ナフチリジン-2-オール (107.7 mg、0.596 mmol)、tert-ブチル (2S, 4S) - 4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (120 mg、0.596 mmol) 及び  $\text{PPh}_3$  (312.8 mg、1.19 mmol) の混合物に添加し、混合物を20℃で10時間撹拌した。混合物を真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc; 3:

20

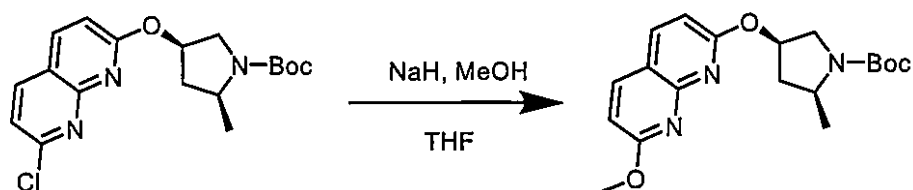
1) によって精製して、標記化合物を白色固体 (180 mg) として得た。LCMS

(ESI):  $[M+H] = 364.1$

【0336】

【化258】

中間体73



30

tert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ( (7-メトキシ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート: NaH (59.4 mg、1.48 mmol、純度60%) を、THF (15 mL) 中のtert-ブチル (2S, 4R) - 4 - ( (7-クロロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル) オキシ) - 2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (180.0 mg、0.495 mmol) 及び MeOH (47.6 mg、1.48 mmol) の混合物に添加し、混合物を50℃で0.5時間撹拌した。混合物を $\text{NH}_4\text{Cl}$  (飽和、5 mL) でクエンチし、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空中で蒸発乾固させ、残渣を分取TLC (石油エーテル/EtOAc; 2:1) によって精製して、標記化合物を白色固体として得た (99 mg、55%)。LCMS (ESI):  $[M+H] = 360.1$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

40

7.90 (t,  $J=8.5$  Hz, 2H), 6.79-6.84 (m, 2H), 5.98-6.01 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.98-4.03 (m, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 2.44-2.46 (m, 1H), 1.96-2.01 (m,

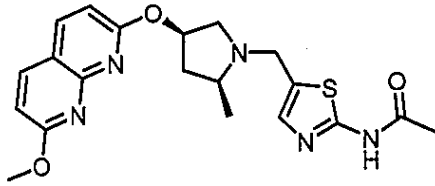
50

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

【0337】

【化259】

実施例166



10

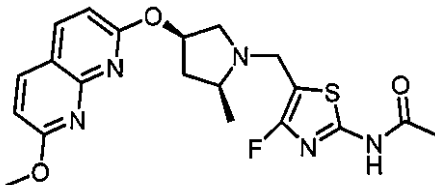
N-(5-((2S,4R)-4-((7-methoxy-1,8-naphthylidene-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylthiazole-5-carboxamide acetate: 標記化合物を、tert-ブチル(2S,4R)-4-((7-methoxy-1,8-naphthylidene-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidine-1-carboxylate及びN-(5-holmilthiazole-2-yl)acetamideから、スキーム7の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 414.0; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2

H), 5.57–5.61 (m, 1 H), 4.14–4.18 (m, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.57–3.60 (m, 1 H), 3.17–3.19 (m, 1 H), 2.59–2.77 (m, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.70–1.74 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3 H).

【0338】

【化260】

実施例167



30

N-(4-fluoro-5-((2S,4R)-4-((7-methoxy-1,8-naphthylidene-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidin-1-yl)methyl)-2-methylthiazole-5-carboxamide acetate: 標記化合物を、tert-ブチル(2S,4R)-4-((7-methoxy-1,8-naphthylidene-2-yl)oxy)-2-methylpyrrolidine-1-carboxylate及びN-(4-fluoro-5-holmilthiazole-2-yl)acetamideから、スキーム7の方法と同様の方法で調製した。LCMS(ESI): [M+H] = 432.0; <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ: 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 5.58–5.61 (m, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 3.

40

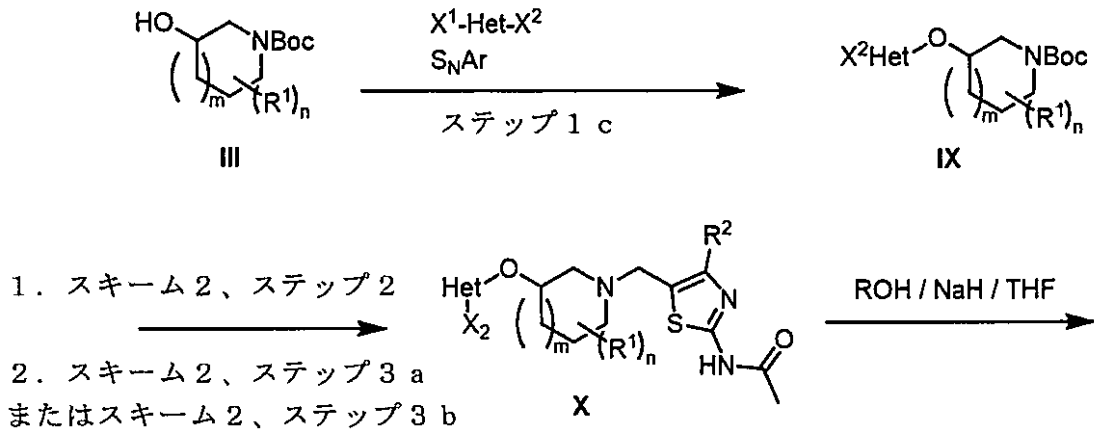
98–4.01 (m, 1 H), 3.59–3.62 (m, 1 H), 3.20–3.23 (m, 1 H), 2.60–2.81 (m, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 1.68–1.72 (m, 1 H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 3 H).

【0339】

スキーム8

50

## 【化 2 6 1】



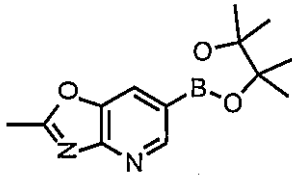
10

20

## 【 0 3 4 0】

中間体 7 4

## 【化 2 6 2】



2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)オキサゾロ[4,5-b]ピリジン：ジオキサン(15 mL)中の6-ブromo-2-メチル-オキサゾロ[4,5-b]ピリジン(1.0 g、4.7 mmol)及びKOAc(921 mg、9.4 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>DCM(77 mg、94 μmol)及び4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(1.79 g、7.0 mmol)の混合物を窒素で再び満たした。反応物を100℃で2時間加熱した。EtOAcで希釈し、混合物を短いシリカゲルプラグを通して濾過した。濾液を濃縮して、粗製の標記化合物(2.6 g)を褐色固体として得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS(ESI)：[M+H]<sup>+</sup> 261；<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.89(d, J=1.25 Hz, 1H), 8.12(d, J=1.25 Hz, 1H), 2.73(s, 3H), 1.38(s, 12H)。

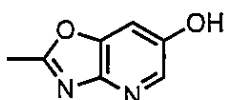
30

40

## 【 0 3 4 1】

中間体 7 5

## 【化 2 6 3】



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

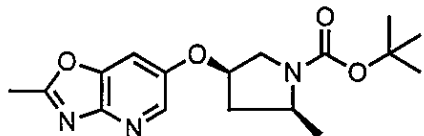
50

， 5， 5－テトラメチル－1， 3， 2－ジオキサボロラン－2－イル）オキサゾロ [4， 5－b] ピリジン（1.0 g、3.8 mmol）の THF 溶液（10 mL）に、過酸化水素（30%水溶液、1.0 mL）を添加した。反応物を室温で一晩撹拌した。全ての溶媒を除去し、残渣をエーテルで希釈し、形成された沈殿物を濾過し、乾燥させて、標記化合物（448 mg、収率78%）を黄褐色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]<sup>+</sup> 151；<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，メタノール-d<sub>4</sub>）δ 8.03（d，J=2.26 Hz，1H），7.40（d，J=2.51 Hz，1H），2.63（s，3H）。

【0342】

中間体 76

【化264】



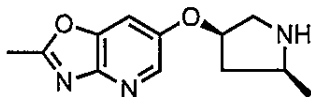
tert-ブチル（2S，4R）－2－メチル－4－（（2－メチルオキサゾロ [4， 5－b] ピリジン－6－イル）オキシ）ピロリジン－1－カルボキシレート：トリフェニルホスフィン（350 mg、1.33 mmol）の THF 溶液（6.0 mL）に、DIAD（1.33 mmol、262 μL）を滴下した。淡黄色の沈殿物が5分後に形成された。反応混合物を室温で30分間撹拌した。tert-ブチル（2S，4S）－4－ヒドロキシ－2－メチル－ピロリジン－1－カルボキシレート（223 mg、1.11 mmol）の THF 溶液（2.0 mL）を反応物に滴下し、続いて THF（2.0 mL）中の2－メチルオ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

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

【0343】

中間体 77

【化265】



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

【0344】

10

20

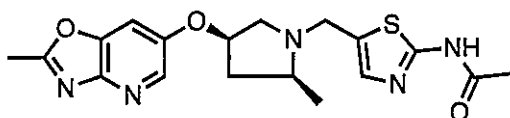
30

40

50

## 実施例 168

## 【化 266】



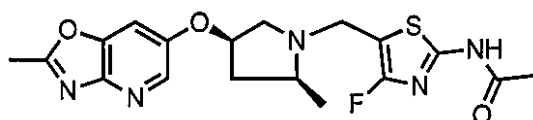
N-((5-((2S,4R)-2-methyl-4-((2-methyloxazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: アセトニトリル (1.00 mL) 及び DMF (200  $\mu$ L) 中の 2-メチル-6-[(3R,5S)-5-メチルピロリジン-3-イル]オキシ-オキサゾロ[4,5-b]ピリジン (50 mg、108.4  $\mu$ mol、TFA 塩) 及び N-[[5-(クロロメチル)チアゾール-2-イル]アセトアミド (41.3 mg、216.8  $\mu$ mol) の混合物に、Hunigs 塩基 (114  $\mu$ L 650  $\mu$ mol) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。EtOAc で希釈し、水 (3 $\times$ )、次いでブラインで洗浄した。次いで、有機層を分離し、乾燥させ、濃縮した。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒 A: EtOAc、溶媒 B: 0~60% EtOAc-EtOH3:1、2% NH<sub>4</sub>OH) によって精製して、標記化合物を白色粉末 (29 mg、収率 69%) として得た。LCMS (ESI): [M+H] 388; <sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.12 (d, J=2.51 Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.51 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.91 (brd, J=8.53 Hz, 1H), 4.24 (brd, J=13.55 Hz, 1H), 3.68 (brs, 1H), 3.18-3.29 (m, 1H), 2.67-2.84 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.72 (brt, J=9.79 Hz, 1H), 1.30 (d, J=5.77 Hz, 4H).

## 【0345】

## 実施例 169

## 【化 267】



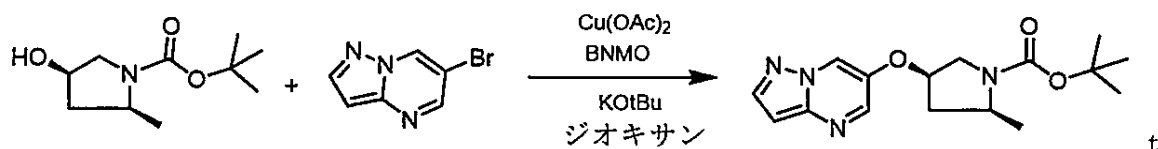
N-(4-fluoro-5-((2S,4R)-2-methyl-4-((2-methyloxazolo[4,5-b]pyridin-6-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)methyl)thiazol-2-yl)acetamide: 2-メチル-6-[(3R,5S)-5-メチルピロリジン-3-イル]オキシ-オキサゾロ[4,5-b]ピリジン (80 mg、139  $\mu$ mol、TFA 塩) の EtOAc 溶液 (2.0 mL) に、Hunigs 塩基 (48.57  $\mu$ L、278.10  $\mu$ mol) を添加した。5 分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (88 mg、417  $\mu$ mol) を添加し、続いて N-(4-フルオロ-5-ホルミル-チアゾール-2-イル)アセトアミド (52 mg、278  $\mu$ mol) を添加した。反応物を 60 $^{\circ}$ C で 2 時間加熱した。冷却し、反応混合物を NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、有機層を分離し、乾燥させ、濃縮した。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー (0-80% EtOAc-EtOH3:1、ヘプタン中 2% NH<sub>4</sub>OH) によって精製して、標記化合物を白色粉末 (11 mg、収率 20%) として得た。LCMS (ESI): [M+H] 406; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.12 (d, J=2.51 Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.51 Hz, 1H), 4.87-4.92 (m, 1H), 4.02 (d, J=14.56 Hz, 1H), 3.63 (d, J=14.56 Hz, 1H),

3.23 (d,  $J=11.04$  Hz, 1H), 2.73 (dd,  $J=5.9$  0, 11.17 Hz, 1H), 2.63–2.66 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.61–1.73 (m, 1H), 1.18–1.37 (m, 4H);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, メタノール- $d_4$ )  $\delta$ -78.50 (s, 1 F, TFA), -119.01 (s, 1 F).

【0346】

中間体 78

【化268】



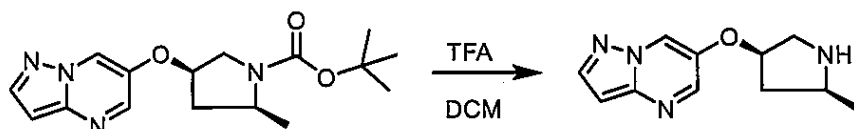
tert-ブチル (2S, 4R)-2-メチル-4-(ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イルオキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート：ジオキサン (20 mL) 中の tert-ブチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート (3 g、15 mmol)、6-ブromoピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (983 mg、5 mmol)、KOtBu (836 mg、7.5 mmol)、N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-ビス (ナフタレン-1-イルメチル) オキサリアミド (BNMO) (183 mg、497  $\mu$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

+H] 319

【0347】

中間体 79

【化269】

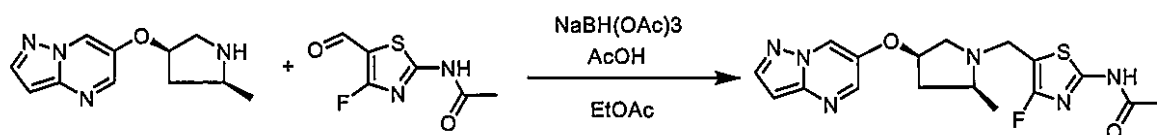


6-(( (3R, 5S)-5-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン：tert-ブチル (2S, 4R)-2-メチル-4-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イルオキシ-ピロリジン-1-カルボキシレート (109 mg、342  $\mu$ mol)、TFA (6.5 mmol、500  $\mu$ L) 及び DCM (500  $\mu$ L) の溶液を室温で攪拌した。3 時間後、溶媒を除去して、標記化合物を得た。LCMS (ESI) : [M+H] 219。

【0348】

実施例 170

【化270】



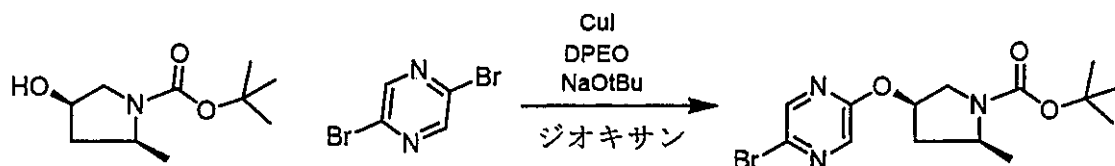
N-(4-フルオロ-5-(( (2S, 4R)-2-メチル-4-(ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イルオキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド：N-(4-フルオロ-5-ホルミル-チアゾール-2-イル) アセ

トアミド (15.5 mg、82.5  $\mu$ mol) を、EtOAc (3 mL) 中の 6-[(3R, 5S)-5-メチルピロリジン-3-イル] オキシピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (15 mg、69  $\mu$ mol)、酢酸 (4  $\mu$ L)、及び NaBH(OAc)<sub>3</sub> (44 mg、206  $\mu$ mol) の混合物に添加した。混合物を 3 時間加熱した (40°C)。反応物を抽出した (1 N HCl)。合わせた水層を 50% の NaOH で中和した。生成物を DCM で抽出し、有機層を蒸発させた。生成物を分取 HPLC 0.1% TFA によって精製し、標記化合物 (12 mg) を得た。LCMS (ESI): [M + H] 391; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.68 (d, J = 7.48 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.29 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.48 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 0.69, 2.21 Hz, 1H), 5.67–5.73 (m, 1H), 4.70 (br d, J = 14.80 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 14.80 Hz, 1H), 3.86 (br d, J = 12.66 Hz, 1H), 3.68–3.80 (m, 2H), 3.00 (td, J = 7.61, 14.84 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.00–2.13 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.56 Hz, 3H)。

【0349】

中間体 80

【化271】

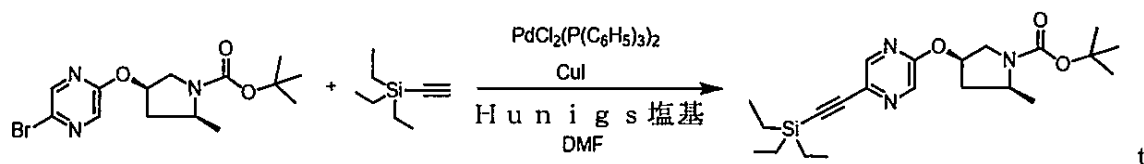


(2S, 4R)-4-((5-ブロモピラジン-2-イル) オキシ)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸:ジオキサン (5 mL) を、tert-ブチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート (1 g、5 mmol)、2,5-ジブロモピラジン (1.2 g、5 mmol)、ナトリウム tert-ブトキシド (573 mg、5.96 mmol)、N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-ジフェネチルオキサリルアミド (DPEO) (147 mg、497  $\mu$ mol)、CuI (96 mg、497  $\mu$ mol) 及び活性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

【0350】

中間体 81

【化272】



tert-ブチル (2S, 4R)-2-メチル-4-((5-((トリエチルシリル) エチニル) ピラジン-2-イル) オキシ) ピロリジン-1-カルボキシレート: DMF (8.8 mL) を、tert-ブチル (2S, 4R)-4-(5-ブロモピラジン-2-イル) オキシ-2-メチル-ピロリジン-1-カルボキシレート (1.6 g、4.4 mmol)

ol)、CuI (84 mg、441  $\mu\text{mol}$ ) 及びトランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (155 mg、221  $\mu\text{mol}$ ) を含有する丸底フラスコに添加した。反応物に $\text{N}_2$ を15分間スパージし、トリエチル(エチニル)シラン

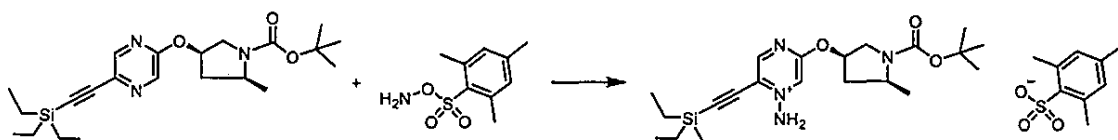
(5.3 mmol、952  $\mu\text{L}$ ) 及びHunigs塩基(5.3 mmol、924  $\mu\text{L}$ ) を反応物に添加した。反応物に $\text{N}_2$ をさらに10分間スパージし、次いで、反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を希釈し(EtOAc)、洗浄し(水、次いでブライン)、有機層を乾燥させた( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。有機層を真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィー(ヘプタンからEtOAc)によって精製して、標記化合物(1.29 mg、70%)を褐色油状物として得た。LCMS(ESI):  $[M+H]$  418.  $^1\text{H}$ NMR(500 MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  8.24 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 5.47–5.54

(m, 1 H), 3.98–4.17 (m, 1 H), 3.81 (brs, 1 H), 3.58 (brs, 1 H), 2.36–2.49 (m, 1 H), 1.94 (brd,  $J=14.04\text{ Hz}$ , 1 H), 1.49 (s, 9 H), 1.36 (brd,  $J=5.19\text{ Hz}$ , 3 H), 1.01–1.12 (m, 9 H), 0.73 (q,  $J=7.88\text{ Hz}$ , 6 H)。

【0351】

中間体82

【化273】



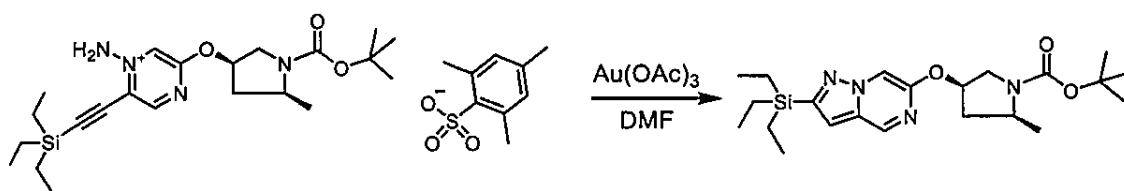
1-アミノ-5-(( (3R, 5S) -1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-3-イル) オキシ)-2-((トリエチルシリル) エチニル) ピラジン-1-イウム2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホネート: tert-ブチル(2S, 4R)-2-メチル-4-[5-(2-トリエチルシリルエチニル)ピラジン-2-イル]オキシ-ピロリジン-1-カルボキシレート(1.29 g、3.1 mmol)のDCM溶液(3 mL)を、アミノ2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホネート(1.13 g、5.3 mmol)のDCM溶液(5.25 mL)に滴下した。反応物を室温で一晩攪拌した後、溶媒を真空中で除去した。固体をMTBEに懸濁し、超音波処理した。得られた固体を濾過し、真空中で60℃で乾燥させた。LCMS(ESI):

$[M]$  433。

【0352】

【化274】

中間体83



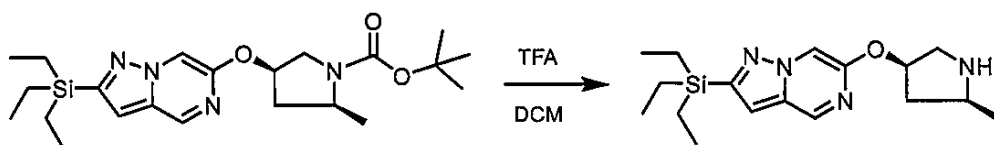
tert-ブチル(2S, 4R)-2-メチル-4-((2-(トリエチルシリル)ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-6-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート: DMF(10 mL)中の1-アミノ-5-(( (3R, 5S) -1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-3-イル) オキシ)-2-((トリエチルシリル) エチニル) ピラジン-1-イウム2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホネート(

1.30 g) 及び  $\text{Au}(\text{OAc})_3$  (56 mg、150  $\mu\text{mol}$ ) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を希釈し ( $\text{EtOAc}$ )、洗浄した (水)。有機層を真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィー (ヘプタンから  $\text{EtOAc}$ ) によって精製して、標記化合物を透明な油状物 (361 mg、28%) として得た。LCMS (ESI):  $[\text{M}+\text{H}]$  433。 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CHLOROFORM}-d$ )  $\delta$  8.76 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=1.07$  Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.39 (brt,  $J=5.34$  Hz, 1H), 3.94–4.18 (m, 1H), 3.78 (brs, 1H), 3.65 (brs, 1H), 2.37 (brs, 1H), 1.97 (brd,  $J=13.43$  Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.39 (brd,  $J=4.88$  Hz, 3H), 0.99–1.08 (m, 9H), 0.83–0.94 (m, 6H)。

【0353】

【化275】

中間体 8 4

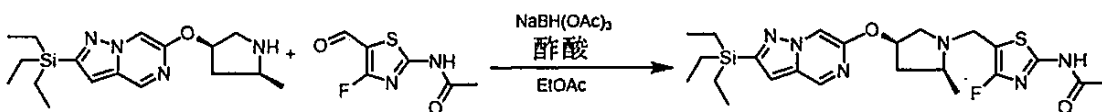


6-(((3R, 5S)-5-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-2-(トリエチルシリル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン: TFA (1.00 mL) を、tert-ブチル(2S, 4R)-2-メチル-4-(2-トリエチルシリルピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-6-イル)オキシ-ピロリジン-1-カルボキシレート (361 mg、834  $\mu\text{mol}$ ) の DCM 溶液 (1 mL) に添加した。3 時間後、溶媒を除去して、標記化合物を得た。LCMS (ESI):  $[\text{M}+1]$  333。

【0354】

中間体 8 5

【化276】



N-(4-フルオロ-5-(((2S, 4R)-2-メチル-4-((2-(トリエチルシリル)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-6-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド: N-(4-フルオロ-5-ホルミル-チアゾール-2-イル)アセトアミド (157 mg、834  $\mu\text{mol}$ ) を、 $\text{EtOAc}$  (3 mL) 中のトリエチル-6-(((3R, 5S)-5-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)ピラゾロ[1, 5-a]ピラジン-2-イルシラン (277 mg、834  $\mu\text{mol}$ )、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (530 mg、2.5 mmol)、酢酸 (48  $\mu\text{L}$ ) の混合物に添加した。混合物を一晩攪拌した。生成物を 1 N の  $\text{HCl}$  で抽出した。酸層を 50% の  $\text{NaOH}$  で中和し、抽出し ( $\text{DCM}$ )、次いで、有機層を蒸発させて、標記化合物が得られた。LCMS (ESI):  $[\text{M}+1]$  505。

【0355】

実施例 171

10

20

30

40

50

## 【化 2 7 7】



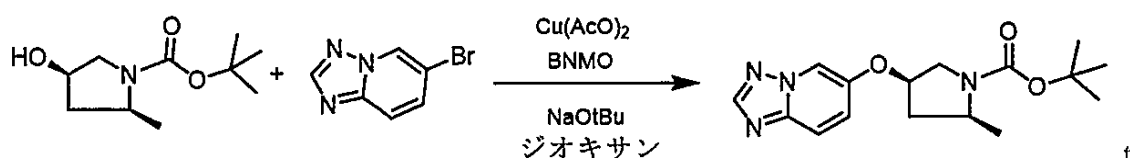
N- (4-フルオロ-5- ( (2S, 4R) -2-メチル-4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-6-イルオキシ) ピロリジン-1-イル) メチル) チアゾール-2-イル) アセトアミド: 粗 N- [4-フルオロ-5- [ [ (2S, 4R) -2-メチル-4- (2-トリエチルシリルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-6-イル) オキシ-ピロリジン-1-イル] メチル] チアゾール-2-イル] アセトアミド (420.91mg、834.00  $\mu$ mol) 及び 1M の TBAF の THF 溶液 (1M、4.17mL) を 90℃ で加熱した。2 時間後、溶媒を除去した。残渣を 1N の HCl に溶解し、エーテルで洗浄した。水層を 50% の NaOH で中和し、EtOAc で抽出した。有機層を真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルカラム (ヘプタンから 3:1 EtOAc: EtOH 2% NH<sub>4</sub>OH) でのカラムクロマトグラフィーによって精製した。次いで、残渣を HPLC 5% → 20% (0.1% TFA) によって再精製して、標記化合物 (60mg) を TFA 塩として得た。LCMS (ESI): [M+1] 39

1. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, メタノール-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.89 (d, J=1.37Hz, 1H), 8.25 (d, J=0.92Hz, 1H), 7.95-8.02 (m, 1H), 6.90-6.96 (m, 1H), 5.54-5.61 (m, 1H), 4.71 (brd, J=14.80Hz, 1H), 4.49 (d, J=14.80Hz, 1H), 3.87 (brd, J=12.66Hz, 1H), 3.77 (brd, J=6.71Hz, 1H), 3.66 (brd, J=7.78Hz, 1H), 2.87-2.99 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.02-2.14 (m, 1H), 1.58 (d, J=6.71Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR (471MHz, メタノール-d<sub>4</sub>)  $\delta$  -110.87 (s, 1F)

## 【0356】

中間体 86

## 【化 2 7 8】



tert-ブチル (2S, 4R) -4- ( [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-6-イルオキシ) -2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート: ジオキサン (3mL) 中の tert-ブチル (2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (300mg、1.5mmol)、6-ブロモ- [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン (98.35mg、496.67  $\mu$ mol)、N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-ビス (ナフタレン-1-イルメチル) オキサリアミド (BNMO) (18mg、50  $\mu$ mol)、ジアセトキシ銅 (4.5mg、24.83  $\mu$ mol)、ナトリウム tert-ブトキシド (71.62mg、745.00  $\mu$ mol)、及び 3 Å 分子篩の混合物に N<sub>2</sub> をスパージした。混合物を 90℃ で一晩加熱した。反応物を EtOAc で希釈し、濾過した。有機層を真空中で蒸発乾固させ、残渣をシリカゲルカラム (ヘプタンから 3:1 EtOAc: EtOH) のカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物 (31mg) を得た。LCMS (ESI): [M+1]

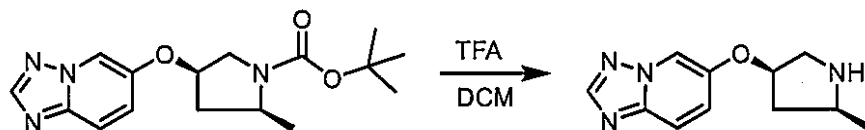
319; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CHLOROFORM-d)  $\delta$  8.25-

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

【0357】

中間体 87

【化279】



10

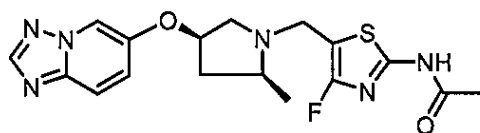
6-(((3R, 5S)-5-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン: TFA (200  $\mu$ L) を、tert-ブチル(2S, 4R)-2-メチル-4-([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート (31 mg、97  $\mu$ mol) のDCM溶液 (200  $\mu$ L) に添加した。2時間後、溶媒を除去して、標記化合物を得た。LCMS (ESI): [M+1] 219。

【0358】

20

実施例 172

【化280】



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

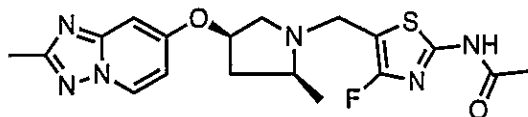
【0359】

40

実施例 173

50

## 【化 2 8 1】

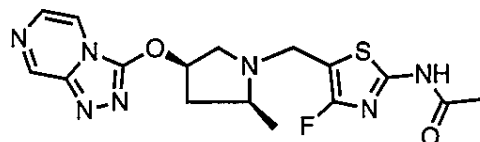


N-(4-フルオロ-5-((2S,4R)-2-メチル-4-((2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、7-ブロモ-2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンから、実施例172と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H] 405。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ 11.79 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.52 Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.38 Hz, 1H), 6.63 (dd, J=2.57, 7.52 Hz, 1H), 4.67-4.75 (m, 1H), 3.99 (d, J=14.67 Hz, 1H), 3.70 (d, J=14.86 Hz, 1H), 3.27 (d, J=11.00 Hz, 1H), 2.67 (dd, J=5.96, 11.10 Hz, 1H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.65-1.78 (m, 1H), 1.27 (d, J=5.32 Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR (565 MHz, CHLOROFORM-d) δ -115.83 (brs, 1F).

## 【0360】

## 実施例174

## 【化 2 8 2】



N-(5-((2S,4R)-4-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イルオキシ)-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)-4-フルオロチアゾール-2-イル)アセトアミド：標記化合物を、3-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンから、実施例172と同様の方法で調製した。LCMS(ESI)：[M+H] 392。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ 10.75 (brs, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.99-5.06 (m, 1H), 4.01 (d, J=14.49 Hz, 1H), 3.64 (d, J=14.67 Hz, 1H), 3.40 (d, J=11.55 Hz, 1H), 2.75 (dd, J=5.78, 11.46 Hz, 1H), 2.61-2.72 (m, 2H), 2.32 (s, 4H), 1.84-1.92 (m, 1H), 1.30 (d, J=5.87 Hz, 4H). <sup>19</sup>F NMR (565 MHz, CHLOROFORM-d) δ -115.92 (brs, 1F).

## 【0361】

## OGA酵素阻害生化学的アッセイ

組換え完全長ヒトOGA酵素はOrigeneから購入した。4-MUGlcNAc基質はSigmaから購入した。他の全ての試薬は、SigmaまたはFisherから購入した。アッセイ緩衝液は、McIlvaine緩衝系、pH6.4(0.1Mクエン酸と混合した0.2MのNa<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)及び0.01%のBSAからなる。反応物は、1nMのOGA、100μMの4-MUGlcNAc(K<sub>m</sub>)、及び化合物からなり、最終容量は10μlである。反応物を室温で90分間インキュベートし、40μlの3Mグリシ

ン（pH10）でクエンチし、PerkinElmerEnvisionプレートリーダー（Ex：355nm／Em：460nm）で読み取った。化合物を、4倍希釈で20μMから出発する10点用量反応で試験した。以下の表1に示すように、可変勾配による4パラメータフィットを用いて、GraphPadPrismを使用してデータを当てはめた。

【表1-1】

表1 本発明の化合物のOGA酵素阻害活性

OGA生化学    OGA生化学    OGA生化学  
IC50        IC50        IC50  
(nM)        (nM)        (nM)

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

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

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

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

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

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

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

## 【0362】

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

## 【0363】

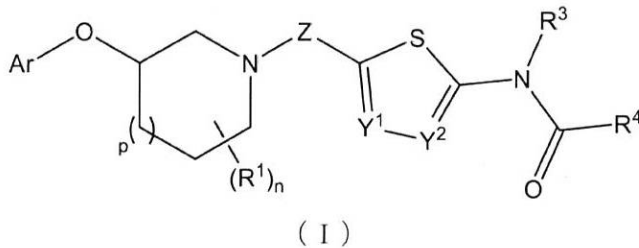
本出願を通して引用された全ての参考文献（文献、発行された特許、公開された特許出願、及び同時係属中の特許出願を含む）の内容は、参照によりその全体が本明細書に明示的に組み込まれる。他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科

学用語は、当業者に一般的に知られている意味と一致する。

〔態様 1〕

以下の構造式によって表される化合物

〔化 1 A〕



10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中：

Ar は、任意で置換された二環式アリール、任意で置換された二環式ヘテロアリール、任意で置換された二環式脂環式、または任意で置換された二環式ヘテロシクリルであり、  
Y<sup>1</sup> 及び Y<sup>2</sup> はそれぞれ C R<sup>c</sup> または N であり、Y<sup>1</sup> または Y<sup>2</sup> の少なくとも 1 つは N であり、

Z は C R<sup>2</sup> R<sup>2</sup>、C (=O)、(C R<sup>2</sup> R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>、または -CH<sub>2</sub>C (=O) であり、  
R<sup>c</sup> は -H、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ハロアルキルであり、p は 0 または 1 であり、

20

n は 0 または 1 ~ 8 の整数であり、

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

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

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

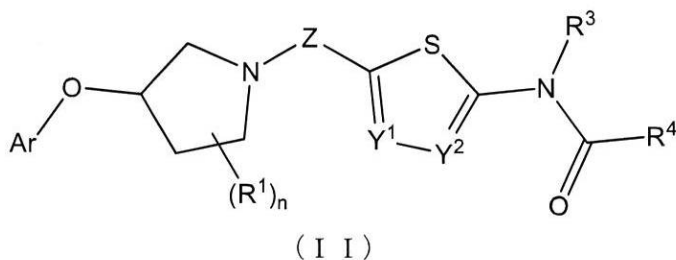
R<sup>4</sup> は -H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ハロアルキル、または C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> シクロアルキルであり、あるいは、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、それらの介在原子と一緒にあって、任意で置換された 5 ~ 7 員のヘテロシクリルを形成する、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

〔態様 2〕

前記化合物が以下の構造式によって表される、請求項 1 に記載の化合物：

〔化 2 A〕



40

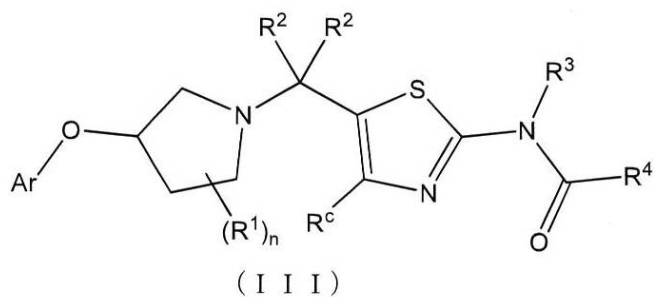
またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 3〕

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

50

## 【化 3 A】



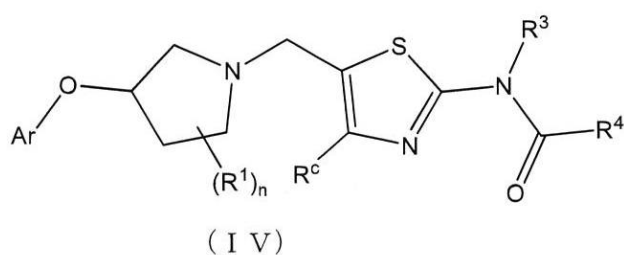
10

またはその薬学的に許容される塩。

## 【態様 4】

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

## 【化 4 A】



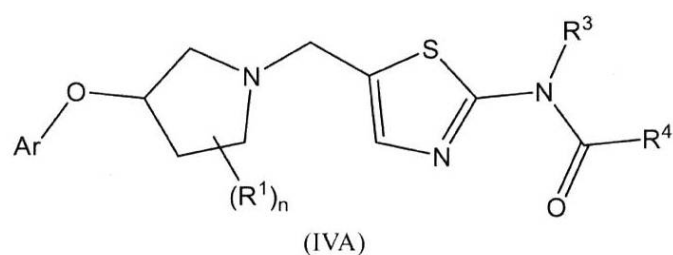
20

またはその薬学的に許容される塩。

## 【態様 5】

前記化合物が以下の構造式によって表される、請求項 4 に記載の化合物：

## 【化 5 A】



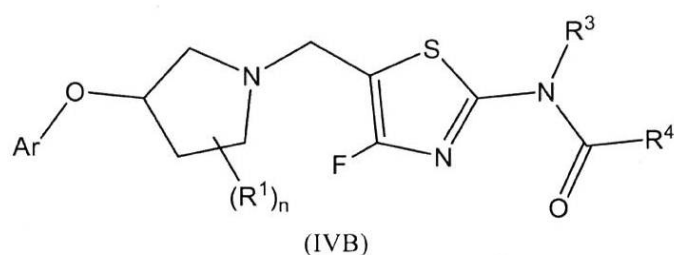
30

またはその薬学的に許容される塩。

## 【態様 6】

前記化合物が以下の構造式によって表される、請求項 4 に記載の化合物：

## 【化 6 A】



40

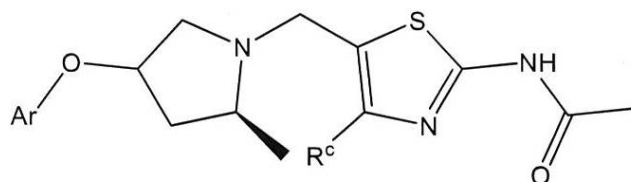
またはその薬学的に許容される塩。

## 【態様 7】

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

50

## 【化 7 A】



(V)

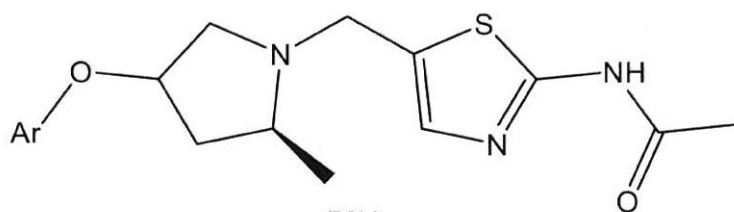
またはその薬学的に許容される塩。

10

## 【態様 8】

前記化合物が以下の構造式によって表される、請求項 7 に記載の化合物：

## 【化 8 A】



(VA)

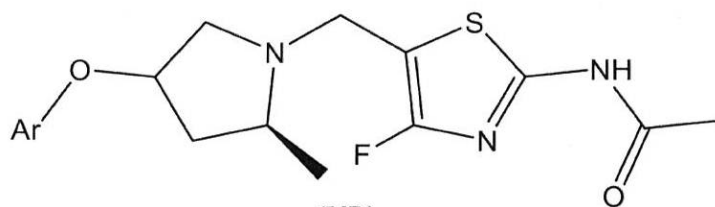
20

またはその薬学的に許容される塩。

## 【態様 9】

前記化合物が以下の構造式によって表される、請求項 7 に記載の化合物：

## 【化 9 A】



(VB)

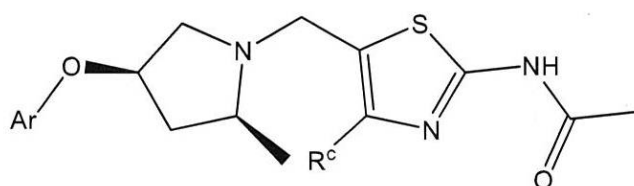
30

またはその薬学的に許容される塩。

## 【態様 10】

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

## 【化 10 A】



(VI)

40

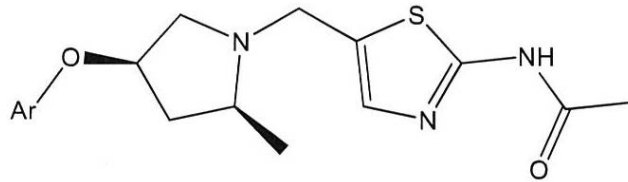
またはその薬学的に許容される塩。

## 【態様 11】

前記化合物が以下の構造式によって表される、請求項 10 に記載の化合物：

50

## 【化 1 1 A】



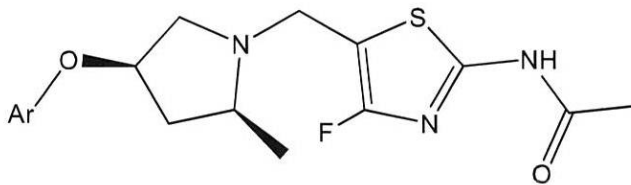
(V I A)

またはその薬学的に許容される塩。

## 【態様 1 2】

前記化合物が以下の構造式によって表される、請求項 10 に記載の化合物：

## 【化 1 2 A】



(V I B)

またはその薬学的に許容される塩。

## 【態様 1 3】

$R^2$  が、出現ごとに、独立して  $-H$  または  $C_1 - C_4$  アルキルである、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【態様 1 4】

$R^2$  が、出現ごとに、独立して  $-H$  である、請求項 13 に記載の化合物。

## 【態様 1 5】

$R^1$  がハロまたは  $C_1 - C_4$  アルキルであり、 $R^c$  が  $-H$  またはハロであり、 $R^4$  が  $-H$  または  $C_1 - C_4$  アルキルである、請求項 1 ～ 4、13、及び 14 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【態様 1 6】

$R^c$  が  $-H$  またはフルオロである、請求項 1 ～ 3 及び 13 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【態様 1 7】

$Ar$  が任意に置換された二環式ヘテロアリールである、請求項 1 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【態様 1 8】

前記二環式ヘテロアリールが、別の単環式ヘテロアリールに縮合した単環式ヘテロアリール、フェニルに縮合した単環式ヘテロアリール、またはシクロアルキルに縮合した単環式ヘテロアリールである、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【態様 1 9】

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

10

20

30

40

50

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

10

〔態様 20〕

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

20

〔態様 21〕

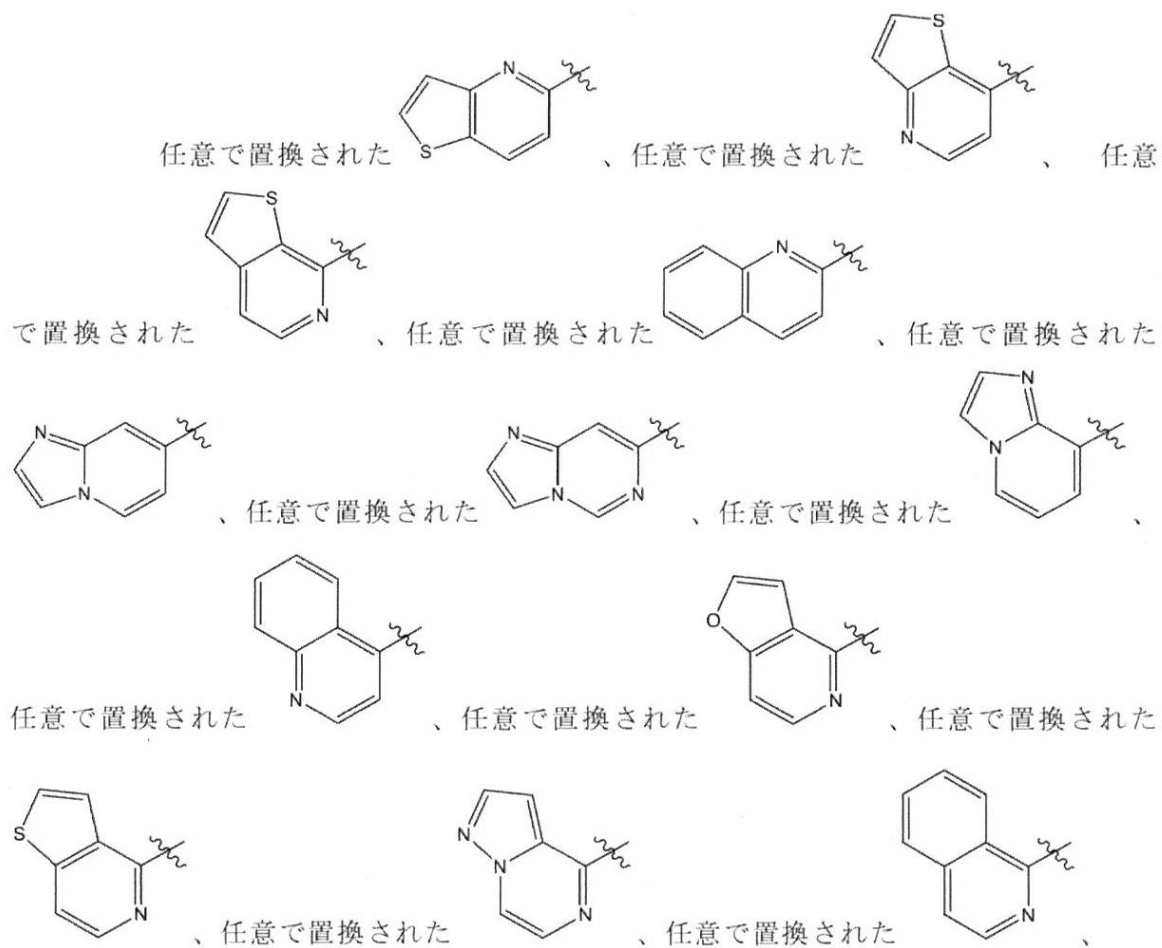
A r が、

30

40

50

## 【化 1 3 A】



10

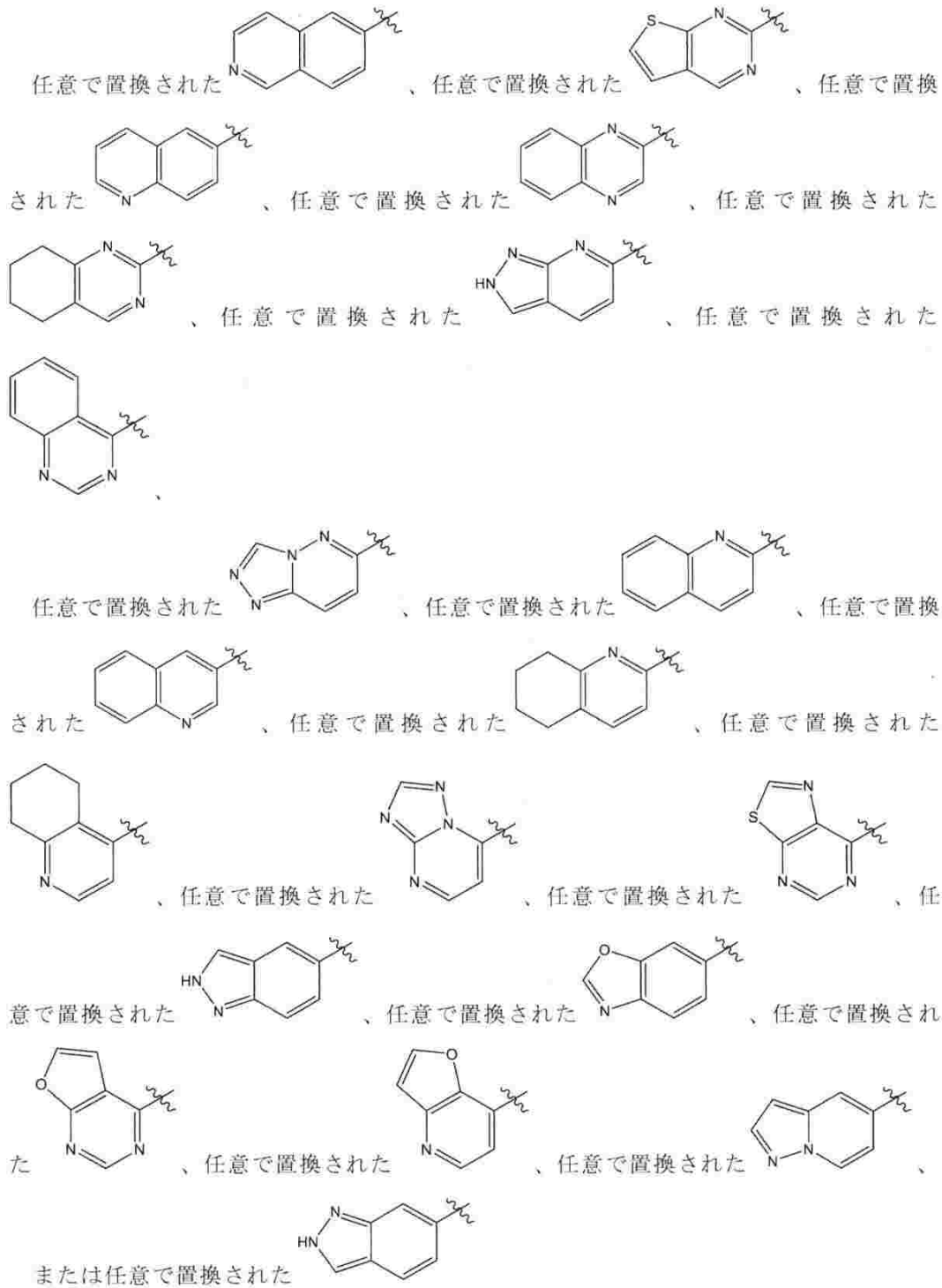
20

30

40

50

## 【化 1 4 A】



である、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 2 2〕

A r が、

10

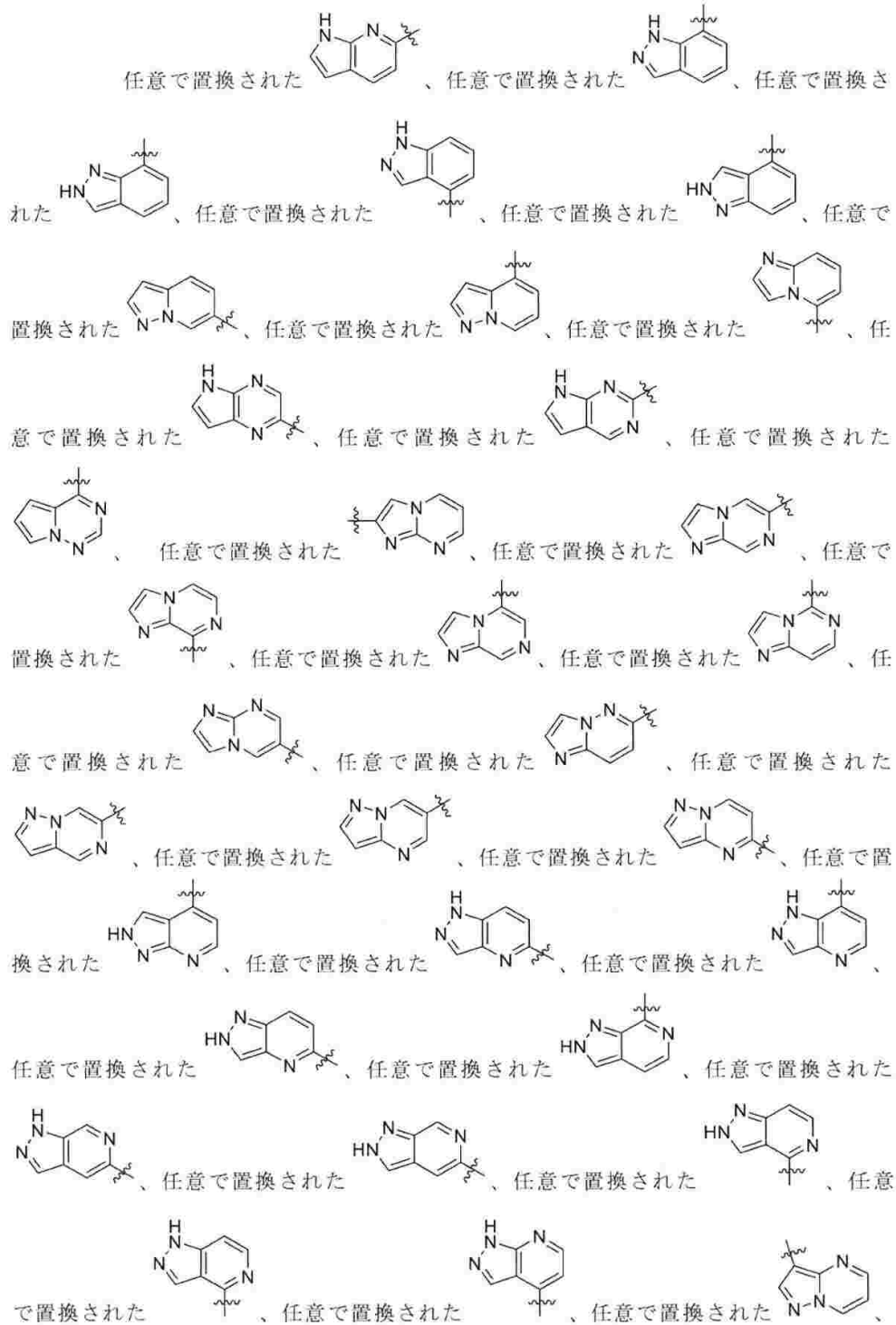
20

30

40

50

## 【化 1 5 A】



10

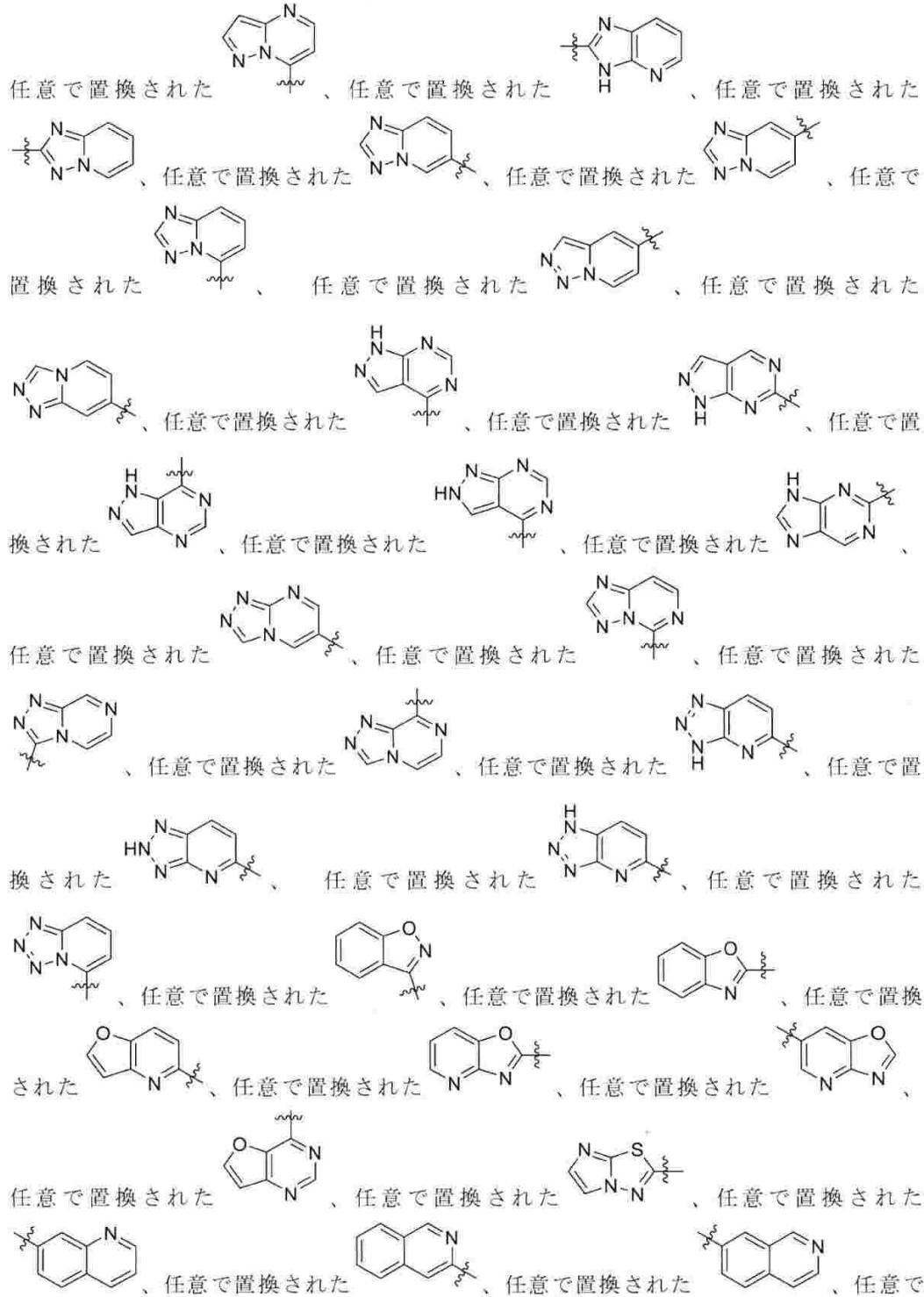
20

30

40

50

## 【化 1 6 A】



10

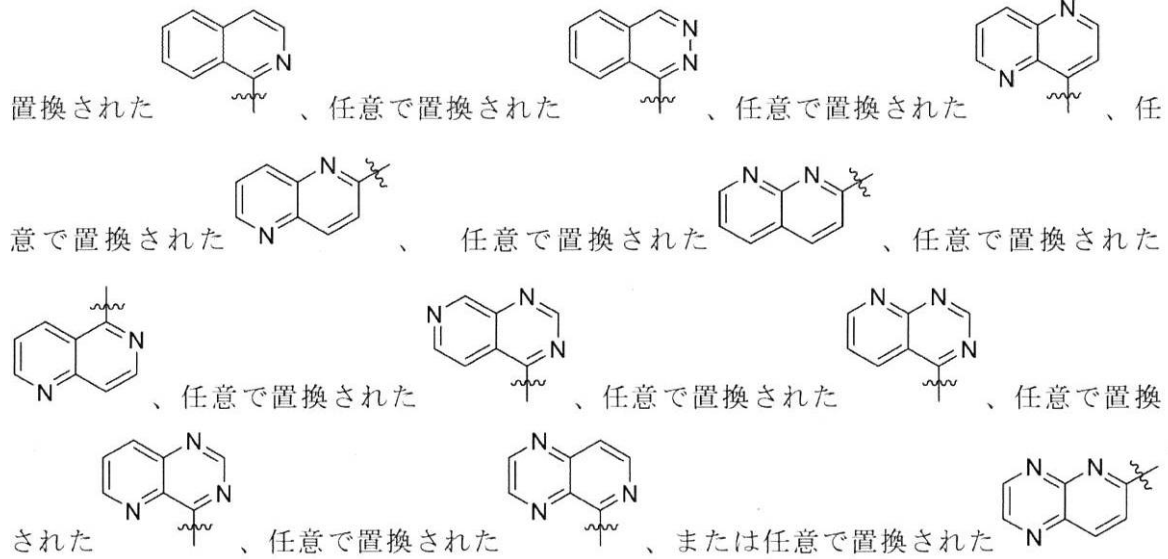
20

30

40

50

## 【化 1 7 A】



10

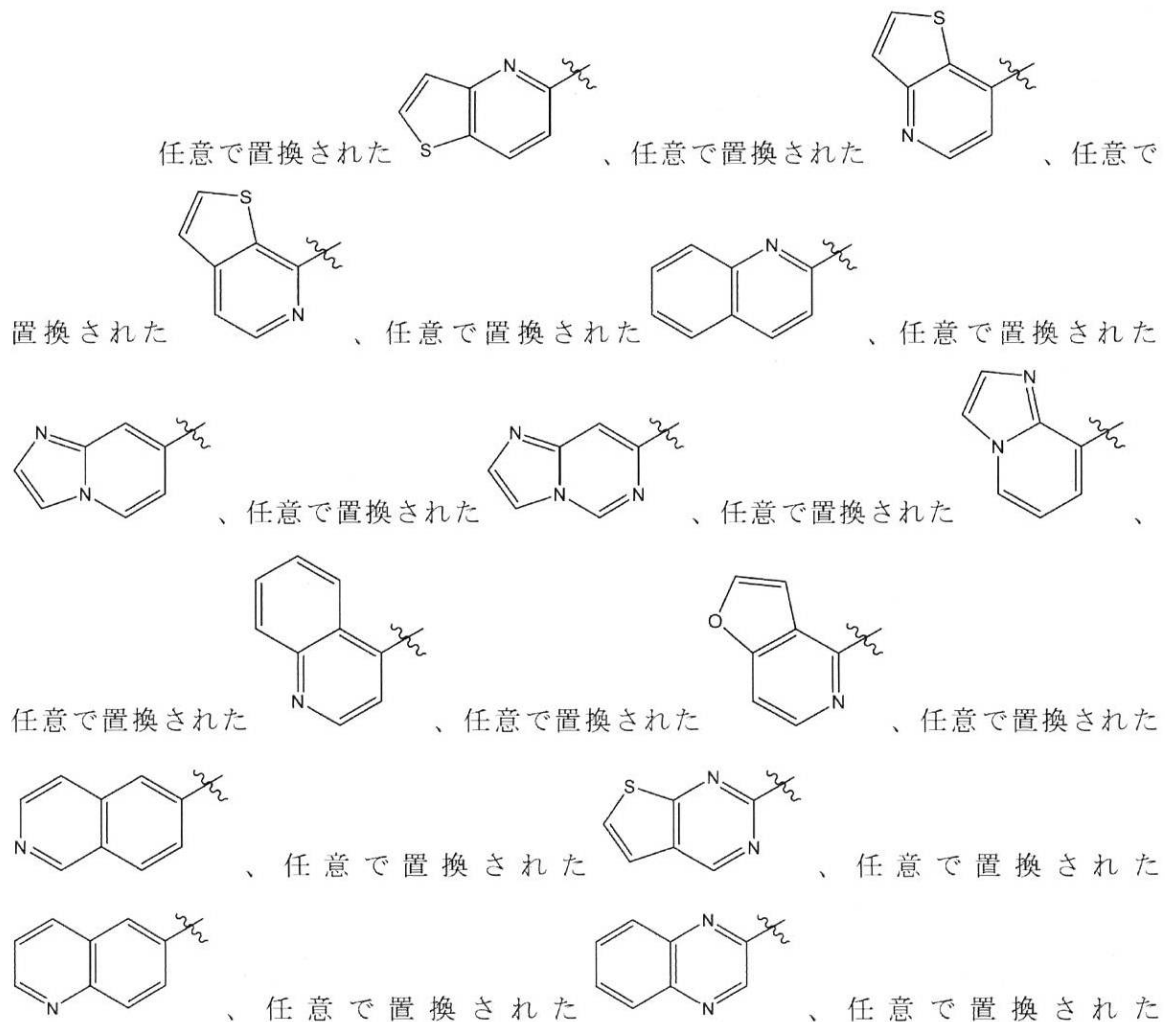
である、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【態様 2 3】

20

A r が、

## 【化 1 8 A】

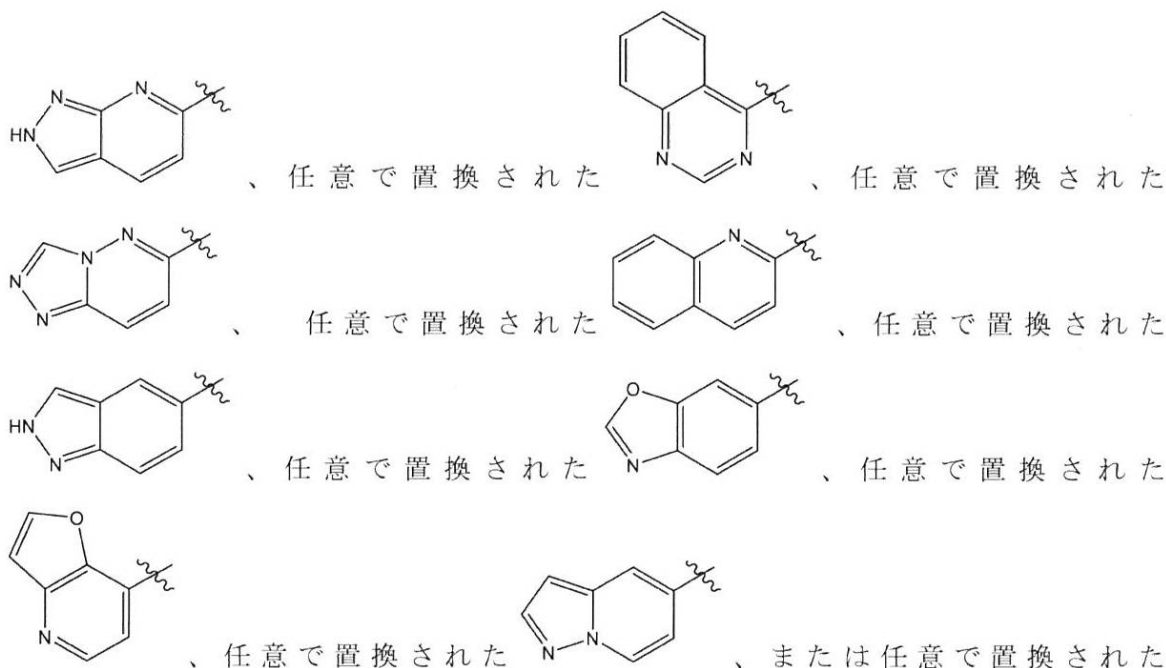


30

40

50

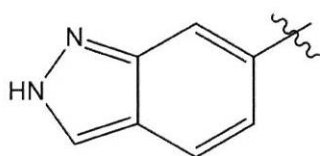
## 【化 19 A】



10

20

## 【化 20 A】



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

## 【態様 24】

Ar が、任意で、 $C_1-C_4$  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、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-SR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)R^X$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、 $-C(=O)R^X$ 、フェニル及び単環式ヘテロアリールから選択される 1 つ以上で置換され、式中、

30

Ar 上の  $C_1-C_4$  アルキル置換基は、任意で  $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^X$ 、 $-O(C=S)R^X$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、及び  $-C(=O)R^Y$ 、 $C_3-C_6$  シクロアルキル（任意で、 $-CH_3$ 、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 つ以上の基で置換）、単環式ヘテロアリール（任意で、 $-CH_3$ 、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 つ以上の基で置換）及びフェニル（任意で、 $-CH_3$ 、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 つ以上の基で置換）で置換され、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、フェニルまたは単環式ヘ

40

50

テロアリアル置換基は、任意で、独立して、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^X R^Y$ 、 $-S(O)_i R^X$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-S(O)_i NR^X R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^X$ 、 $-O(C=S)R^Y$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=O)R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、及び $-C(=O)R^X$ で置換され、

式中、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、

式中、 $R^X$ または $R^Y$ によって表される $C_1-C_4$ アルキルまたは $C_3-C_8$ シクロアルキルは、任意でハロ、ヒドロキシル、 $C_3-C_6$ シクロアルキル及びフェニルから選択される1つ以上の置換基で置換され（任意で、 $-CH_3$ 、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つ以上の基で置換される）、

$R^Z$ 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、式中、 $R^Z$ によって表される $C_1-C_4$ アルキルまたは $C_3-C_8$ シクロアルキル基は、任意で $-CN$ 、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から選択される1つ以上の置換基で置換され（任意で、 $-CH_3$ 、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つ以上の基で置換される）、及び

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

#### [態様25]

$Ar$ が、任意で、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^Z$ 、 $-SR^Z$ 、 $-NR^X S(O)_i R^Y$ 、 $-C(=O)OR^X$ 、 $-OC(=O)OR^X$ 、 $-C(=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)R^X$ 、 $-C(=O)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X C(=S)R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)OR^Y$ 、 $-O(C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)OR^Y$ 、 $-O(C=S)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=O)NR^X R^Y$ 、 $-NR^X (C=S)NR^X R^Y$ 、 $-C(=S)R^X$ 、及び $-C(=O)R^X$ から選択される1つ以上で置換され、式中、各 $R^X$ 、各 $R^Y$ 及び $R^Z$ 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1～24のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### [態様26]

$Ar$ が、任意で、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ ハロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^Z$ 及び $-C(=O)NR^X R^Y$ から選択される1つ以上で置換される、請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### [態様27]

$Ar$ が、任意で、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CN$ 及び $OCH_3$ から選択される1つ以上で置換される、請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。[態様28]

$Ar$ が、任意で、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CONH_2$ 、及び $-CN$ から選択される1つ以上で置換される、請求項27に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

#### [態様29]

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

#### [態様30]

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

10

20

30

40

50

記方法。

〔態様 3 1〕

前記疾患または状態が、急性虚血性発作（A I S）、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症（A L S c i）、嗜銀顆粒性認知症、B l u i t 病、皮質基底変性（C B P）、ボクサー認知症、石灰化を伴う散在性神経原線維変化、ダウン症、てんかん、家族性英国認知症、家族性デンマーク認知症、第 1 7 染色体に関連するパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症（F T D P - 1 7）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、グアドループパーキンソン症、ハレルフォルデンスパッツ病（脳内鉄蓄積タイプ 1 を伴う神経変性）、虚血性発作、軽度認知障害（M C I）、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー、ニーマン・ピック病（C 型）、淡蒼球-脳橋-黒質変性症、グアムのパーキンソン-認知症複合症、ピック病（P i D）、脳炎後パーキンソン症候群（P E P）、プリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病（G J D）、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（v C J D）致死性家族不眠症、クールー病、進行性皮質上グリオーシス、進行性核上麻痺（P S P）、スティール-リチャードソン-オルゼフスキー症候群、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化型認知症、ハンチントン病及びパーキンソン病から選択される、請求項 3

0 に記載の方法。

〔態様 3 2〕

前記疾患または状態が、急性虚血性発作（A I S）、アルツハイマー病、認知症、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、認知障害を伴う筋萎縮性側索硬化症（A L S c i）、嗜銀顆粒性認知症、てんかん、虚血性発作、軽度認知障害（M C I）、ハンチントン病、及びパーキンソン病から選択される、請求項 3 0 及び 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔態様 3 3〕

前記疾患または状態が、アルツハイマー病である、請求項 3 0 ～ 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

〔態様 3 4〕

O - G l c N A c アーゼの阻害を必要とする対象において O - G l c N A c アーゼを阻害する方法であって、

有効量の請求項 1 ～ 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物または有効量の請求項 2 9 に記載の医薬組成物を前記対象に投与すること、を含む前記方法。

〔態様 3 5〕

脳におけるタウの過剰リン酸化を特徴とする疾患または状態を治療する方法であって、有効量の請求項 1 ～ 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物または有効量の請求項 2 9 に記載の医薬組成物を前記対象に投与すること、を含む前記方法。

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

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

## F I

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

(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 ジアナタッショ, 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 松澤 優子  
(56)参考文献 国際公開第2018/154133 (WO, A1)  
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
C07D  
A61P  
A61K  
CAplus/REGISTRY (STN)