

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-505688

(P2014-505688A)

(43) 公表日 平成26年3月6日 (2014. 3. 6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12 C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 C 0 6 5
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 6
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 O 4 Z	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 99 頁)		

(21) 出願番号 特願2013-548830 (P2013-548830)
 (86) (22) 出願日 平成24年1月11日 (2012. 1. 11)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年9月10日 (2013. 9. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/050387
 (87) 国際公開番号 W02012/095463
 (87) 国際公開日 平成24年7月19日 (2012. 7. 19)
 (31) 優先権主張番号 61/432, 037
 (32) 優先日 平成23年1月12日 (2011. 1. 12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

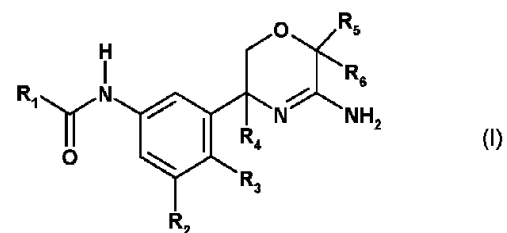
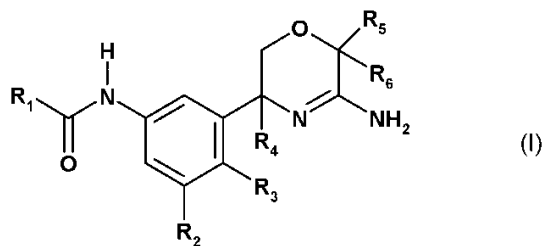
(71) 出願人 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
 35
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オキサジン誘導体および神経障害の処置におけるその使用

(57) 【要約】

本発明は、遊離形態および薬学的に許容される塩形態の、全てのバリエーションが明細書中で定義されている式



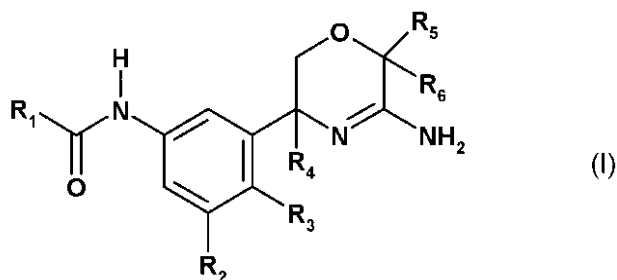
の新規の複素環化合物、その製造、その医学的使用およびそれらを含む医薬に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

[式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は、以下から選択される化合物を提供するように定義される：

5 - クロロ - 3 - メトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

3 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

20

3 - アミノ - 5 - トリス - デューテロ - メトキシ - ピラジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

3 - アミノ - 5 - プロパ - 2 - イニルオキシ - ピラジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

30

3 - アミノ - 5 - ジフルオロメチル - ピラジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

5 - メトキシ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

5 - ジフルオロメチル - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

5 - フルオロ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

40

5 - トリデューテロメトキシ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

3 - アミノ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

3 - アミノ - 5 - ジフルオロメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 -

50

3 - アミノ - 5 - ジフルオロメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ -

50

50

3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド;

3 - クロロ - 5 - ジフルオロメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3, 6, 6 - トリス - フルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド;

3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3, 6, 6 - トリス - フルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド;

3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3, 6, 6 - トリス - フルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド;

10

3 - アミノ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3, 6, 6 - トリス - フルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド;

3 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3, 6, 6 - トリス - フルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド;

N - [3 - (5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 6 - メトキシ - 2 - メチル - ニコチンアミド;

N - [3 - (5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 6 - トリデューテロメトキシ - 2 - メチル - ニコチンアミド;

20

2 - アミノ - N - [3 - (5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 6 - エトキシ - ニコチンアミド;

2 - アミノ - N - [3 - (5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 6 - メトキシ - ニコチンアミド;

2 - アミノ - N - [3 - (5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 6 - トリデューテロメトキシ - ニコチンアミド;

30

2 - アミノ - N - [3 - (5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 6 - ペンタデューテロエトキシ - ニコチンアミド;

N - [3 - (5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 2 - クロロ - 6 - メトキシ - ニコチンアミド;

N - [3 - (5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 2 - クロロ - 6 - エトキシ - ニコチンアミド;

40

2 - アミノ - N - [3 - (5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 6 - シクロプロピルメトキシ - ニコチンアミド; および

2 - アミノ - N - [3 - (5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ニコチンアミド。]

で表される化合物、およびその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

医薬として用いるための、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

50

アルツハイマー病または軽度認知機能障害の処置または予防に用いるための、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

有効成分としての請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む医薬組成物。

【請求項 5】

アルツハイマー病および軽度認知機能障害を処置もしくは予防するための医薬を製造するための、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 6】

同時、または連続的に投与するための、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、第二の薬剤物質とを含む組み合わせ剤。

10

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

アルツハイマー病は、壊滅的な神経変性障害である。その散発型は、高齢者集団で発症し(75歳を越えると発生率が急増する)、さらに、40~50歳代に発症する種々の家族型がある。病理学的には、アルツハイマー病は、患者の脳内の細胞外老人斑および細胞内神経原線維変化によって特徴付けられる。老人斑のコア構成成分は、小さい4kDaのアミロイドペプチドである。それらは、大きな膜貫通蛋白質であるアミロイド前駆体蛋白質(APP)の蛋白質分解性プロセッシングによって生じる。 - セクレターゼ(BACE-1) 20
によるAPPの切断は、溶解性APP-フラグメントを放出する一方で、99アミノ酸鎖長のC-末端は、膜に繋がったままである。このC-末端フラグメントは、その後、 - セクレターゼ(膜多酵素複合体)によって蛋白質分解性プロセッシングを受け、様々な長さの、主に40および42アミノ酸鎖長のアミロイドペプチドを生じる(非特許文献1)。

20

【0002】

病理学的状態で、これらのペプチドの形成が上昇した速度で起こるか、または、脳からのその除去が妨害されると、脳アミロイドペプチド濃度が上昇し、オリゴマー、原繊維および最終的にプラークの形成が起こる(非特許文献2)。脳内のアミロイドペプチドおよびプラークの沈着は、アルツハイマー病の病因の中で最初に測定可能な事象であり、シナプス、シナプス結合および神経細胞の喪失を誘発することが示されている(非特許文献3) 30
)。広範な神経細胞喪失によって引き起こされる脳萎縮に続き、認識、記憶、適応および日常生活を行う能力の喪失、すなわち、臨床的に顕性の認知症が起こる(非特許文献4)。

30

【0003】

BACE-1は、Asp2またはメマブシン2としても知られており、神経細胞内で高発現される膜貫通アスパラギン酸プロテアーゼである。BACE-1は、その基質であるAPPと、ゴルジ体およびエンドサイトーシスコンパートメント(endocytic compartment)内に共局在している(非特許文献5)。マウスでのノックアウト試験により、該動物が健康で繁殖能力がある間は、アミロイドペプチド形成が起こっていないことが証明された(非特許文献6)。APP過剰発現マウスにおけるBACE-1の遺伝子欠失により、プラーク形成が起こらず、認識欠損が回復することが証明された(非特許文献7)。BACE-1レベルは、散発型アルツハイマー病患者の脳内で上昇している(非特許文献8)。

40

【0004】

まとめると、これらの発見は、BACE-1の阻害が、アルツハイマー病のための好ましい治療方針であり得ることを示唆している。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Hardy J, Selkoe DJ (2002) Science; 297 (5580):353 - 356

【非特許文献2】Farris W, et al (2007) Am.J. Pathol.; 171 (1):241 - 251

50

【非特許文献 3】Grimmer T, et al (2009) Neurobiology of Aging; 30 (12):1902 - 1909

【非特許文献 4】Okello A, et al (2009) Neurology; 73 (10):754 - 760

【非特許文献 5】Willem M, Lammich S, Haass C (2009) Semin.Cell Dev.Biol; 20 (2):175 - 182

【非特許文献 6】Ohno M, et al (2007) Neurobiol.Dis.; 26 (1):134 - 145

【非特許文献 7】Ohno M, et al (2004) Neuron; 41 (1):27 - 33

【非特許文献 8】Hampel H, Shen Y (2009) Scand. J. Clin. Lab. Invest.; 69 (1):8 - 12

【発明の概要】

10

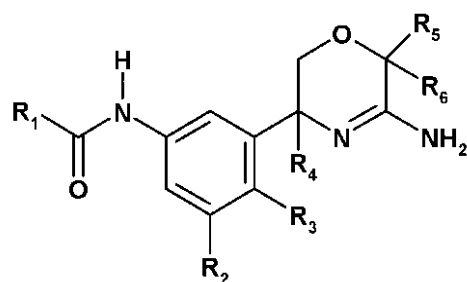
【0006】

本発明は、BACE阻害活性を有する新規オキサジン誘導体、その製造、その医学的使用、およびそれらを含む薬剤に関する。

【0007】

より具体的には、第一の局面において、本発明は式(1)

【化1】



(I)

20

[式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は以下から選択される化合物を提供するように定義される：

5 - クロロ - 3 - メトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - [1, 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

30

3 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - [1, 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

3 - アミノ - 5 - トリス - デューテロ - メトキシ - ピラジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - [1, 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

3 - アミノ - 5 - プロパ - 2 - イニルオキシ - ピラジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - [1, 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

3 - クロロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - [1, 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

40

3 - アミノ - 5 - ジフルオロメチル - ピラジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - [1, 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

5 - メトキシ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - [1, 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

5 - ジフルオロメチル - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - [1, 4] オキサジン - 3 - イル) - 4

50

3 - アミノ - 5 - プロパ - 2 - イニルオキシ - ピラジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 -

50

50

N - [3 - (5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ

50

ロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 2 - クロロ - 6 - エトキシ - ニコチンアミド;

2 - アミノ - N - [3 - (5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 6 - シクロプロピルメトキシ - ニコチンアミド; および

2 - アミノ - N - [3 - (5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - トリフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ニコチンアミド。]

で表される化合物およびその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 0 8 】

10

用語「本発明の化合物」、「式 I の化合物」および「本発明の薬剤」は、本明細書を通じて置きかえ可能なように用いており、同一のもの、すなわち本明細書中で上述した、本発明の第一の局面の定義の範囲内にある任意の化合物、またはその薬学的に許容される塩をさすことを意図する。

【 0 0 0 9 】

式 I の化合物中に存在しうる 1 個以上の不斉炭素原子のために、対応する式 I の化合物は、純粋な光学活性な形態で存在するか、あるいは、光学異性体の混合物、例えばラセミ混合物の形態で存在し得る。このような純粋な光学異性体、および、ラセミ混合物を含む全てのその混合物は、本明細書中で、本発明の第一の局面で定義したように、全て本発明の一部である。

20

【 0 0 1 0 】

態様の一において、本発明の化合物は、化合物が 1 つの立体中心をもち、立体異性体が R 配置である、単離された立体異性体として提供される。

【 0 0 1 1 】

態様の一において、本発明の化合物は、化合物が 1 つの立体中心をもち、立体異性体が S 配置である、単離された立体異性体として提供される。

【 0 0 1 2 】

態様の一において、本発明の化合物は、化合物が 2 つの立体中心をもち、立体異性体が R R 配置である、単離された立体異性体として提供される。

【 0 0 1 3 】

30

態様の一において、本発明の化合物は、化合物が 2 つの立体中心をもち、立体異性体が R S 配置である、単離された立体異性体として提供される。

【 0 0 1 4 】

態様の一において、本発明の化合物は、化合物が 2 つの立体中心をもち、立体異性体が S R 配置である、単離された立体異性体として提供される。

【 0 0 1 5 】

態様の一において、本発明の化合物は、化合物が 2 つの立体中心をもち、立体異性体が S S 配置である、単離された立体異性体として提供される。

【 0 0 1 6 】

態様の一において、本発明の化合物は、化合物が 1 つまたは 2 つの立体中心をもつ、ラセミ混合物として提供される。

40

【 0 0 1 7 】

本明細書で用いる用語「異性体」は、同じ分子式を有するが、原子の配列および配置が異なる化合物を言う。また、本明細書で用いる用語「光学異性体」または「立体異性体」は、本発明の特定の化合物について存在し得る種々の立体異性体配置のいずれかをさし、幾何異性体を含む。置換基は、炭素原子のキラル中心で結合し得ると理解される。従って、本発明は、本化合物のエナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体を含む。「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせられない鏡像である 1 対の立体異性体である。1 対のエナンチオマーの 1 : 1 混合物が、「ラセミ」混合物である。この用語は、適切な場合にラセミ混合物を示すために用いられる。「ジアステレオアイソマー」は、少なくとも 2

50

個の不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学は、カーン・インゴールド・プレログ R - S 法に従って特定される。化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラル炭素での立体化学は、R または S のいずれかによって特定される。絶対配置が不明である分割された化合物は、それらがナトリウム D 線の波長の平面偏光を回転させる方向(右旋性または左旋性)に依存して、(+)または(-)で示され得る。本明細書に記載された特定の化合物は、1 個以上の不斉中心または軸を含み、その結果、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび絶対立体化学に関して(R) - または(S) - として定義され得る他の立体異性体の形態を生じ得る。本発明は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態および中間混合物を含むこのような、可能性のある異性体を全て含むことを意図している。光学的に活性な(R) - および(S) - 異性体は、キラル合成素子またはキラル試薬を用いて製造され得るか、あるいは、慣用の方法を用いて分割され得る。本化合物が二重結合を含むならば、置換基は E 配置であっても Z 配置であってもよい。本化合物が二置換シクロアルキルを含むならば、シクロアルキル置換基は、c i s 配置を有していても t r a n s 配置を有していてもよい。

10

【0018】

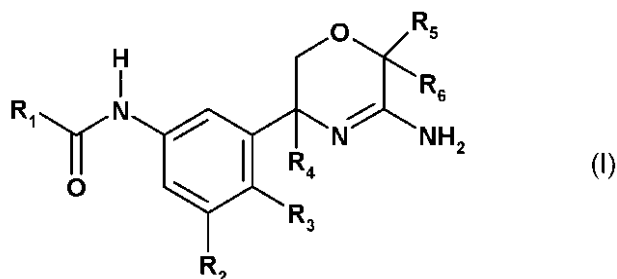
式 I の化合物は、互変異性体の形態で存在してもよい。かかる互変異性体は、全て本発明の一部である。

【0019】

本発明の態様の一において、本発明は式(I)

20

【化2】



[式中、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ および R₆ は以下から選択される化合物を提供するように定義される：

30

5 - クロロ - 3 - メトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

3 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

3 - アミノ - 5 - トリス - デューテロ - メトキシ - ピラジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

40

3 - アミノ - 5 - プロパ - 2 - イニルオキシ - ピラジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸 [3 - ((R) - 5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

3 - アミノ - 5 - ジフルオロメチル - ピラジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド；

5 - メトキシ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 5 - アミノ - 3

50

2,5 - ジメチル - オキサゾール - 4 - カルボン酸 [3 - ((3 R, 6 R) - 5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド;

50

5 - ジフルオロメトキシ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 5 -

50

2 - アミノ - N - [3 - ((3 R , 6 R) - 5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - トリフル
オロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ
- フェニル] - 6 - メトキシ - ニコチンアミド ;

50

2 - アミノ - N - [3 - ((3 R , 6 R) - 5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - トリフル
オロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ
- フェニル] - 6 - トリデューテロメトキシ - ニコチンアミド ;

2 - アミノ - N - [3 - ((3 R , 6 R) - 5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - トリフル
オロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ
- フェニル] - 6 - ペンタデューテロエトキシ - ニコチンアミド ;

N - [3 - ((3 R , 6 R) - 5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - トリフルオロメチル -
3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] -
2 - クロロ - 6 - メトキシ - ニコチンアミド ;

N - [3 - ((3 R , 6 R) - 5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - トリフルオロメチル -
3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] -
2 - クロロ - 6 - エトキシ - ニコチンアミド ;

2 - アミノ - N - [3 - ((3 R , 6 R) - 5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - トリフル
オロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ
- フェニル] - 6 - シクロプロピルメトキシ - ニコチンアミド ; および

2 - アミノ - N - [3 - ((3 R , 6 R) - 5 - アミノ - 3 , 6 - ジメチル - 6 - トリフル
オロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ
- フェニル] - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - ニコチンアミド 。]

で示される化合物、およびその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 0 2 0 】

式 I の化合物は、遊離形態または薬学的に許容される塩の形態で存在してよい。かかる
遊離化合物および薬学的に許容される塩は全て本発明の一部である。

【 0 0 2 1 】

塩は、遊離化合物から公知の方法より製造されてよく、逆もまたなりたつ。

【 0 0 2 2 】

態様の一において、本発明は、遊離形態の本発明の化合物のいずれか一つに関する。他
の態様において、本発明は薬学的に許容される塩の形態の本発明の化合物のいずれか一つ
に関する。さらなる態様において、本発明は薬学的に許容される酸付加塩の形態の本発明
の化合物のいずれか一つに関する。なおさらなる態様において、本発明は、塩酸塩の形態
の本発明の化合物のいずれか一つに関する。

【 0 0 2 3 】

本明細書で用いる用語「塩（複数の場合を含む）」は、本発明の化合物の酸付加塩をさ
す。「塩」は、具体的には、「薬学的に許容される塩」を含む。用語「薬学的に許容され
る塩」は、本発明の化合物の生物学的有効性および性質を保持した塩であって、典型的
には生物学的にまたはそれ以外の点で望ましくない点がないものを言う。多くの場合におい
て、本発明の化合物は、アミノ基またはこれらと同様の基の存在によって、酸の塩を形成
することができる。

【 0 0 2 4 】

薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸と共に形成され、例えば、酢酸塩
、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物 / 臭化水素酸塩、重炭酸塩 / 炭酸
塩、重硫酸塩 / 硫酸塩、カンファースルホン酸塩、塩化物 / 塩酸塩、クロルテオフィロナ
ート (chlortheophyllonate)、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセ
プト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩 / ヨウ化物、イセ
チオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、
マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩 (n
apsylate)、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パ
ルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩 / リン酸水素塩 / リン酸二水素塩、ポリガラクトツロ酸
塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、ト
シル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩であり得る。塩が由来し得る無機酸は、例えば塩酸、
臭化水素酸、硫酸、硝酸およびリン酸を含む。塩が由来し得る有機酸は、例えば、酢酸、

10

20

30

40

50

プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸およびスルホサリチル酸を含む。

【0025】

本発明の薬学的に許容される塩は、親化合物から、慣用の化学的な方法によって合成され得る。一般的に、かかる塩は、これらの化合物の遊離塩基形を化学量論的な量の適切な酸と反応させることによって製造され得る。このような反応は、典型的に、水中もしくは有機溶媒中、または2種の混合物中で行われる。一般的に、実行可能な場合には、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性媒体を使用するのが好ましい。さらなる適当な塩のリストは、例えば「Remington's Pharmaceutical Sciences」、20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); および「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use、StahlとWermuthによる (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)、において見出され得る。

10

【0026】

さらに、その塩を含む、本発明の化合物はまた、水和物の形態で得られるか、または結晶化に用いられた他の溶媒を含み得る。本発明の化合物は、本質的にまたは設計により、薬学的に許容される溶媒(水を含む)と共に溶媒和物を形成し得る; 従って、本発明は、溶媒和した形態および溶媒和していない形態の双方を包含することを意図している。用語「溶媒和物」は、1個以上の溶媒分子と本発明の化合物(その薬学的に許容される塩を含む)の分子複合体をさす。かかる溶媒分子は、医薬分野で一般的に用いられる、受容者に無毒であることが知られているものであり、例えば、水、エタノールなどである。用語「水和物」は、溶媒分子が水である複合体をさす。

20

【0027】

その塩、水和物および溶媒和物を含む本発明の化合物は、本質的にまたは設計により、多型を形成し得る。かかる多型は全て本発明の一部である。

【0028】

本発明は、1個以上の原子が、通常天然で見出されるものと、同じ原子番号を有するが、異なる原子質量を有する原子によって置き換えられている、全ての薬学的に許容される同位体標識された式(I)の化合物を含む。かかる同位体の例は、炭素の同位体、例えば¹C、¹³Cまたは¹⁴C、塩素の同位体、例えば³⁶Cl、フッ素の同位体、例えば¹⁸F、臭素の同位体、例えば⁷⁶Br、水素の同位体、例えば²Hまたは³H、ヨウ素の同位体、例えば¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵Iまたは¹³¹I、窒素の同位体、例えば¹³Nまたは¹⁵N、酸素の同位体、例えば¹⁵O、¹⁷Oまたは¹⁸O、リンの同位体、例えば³²P、または、硫黄の同位体、例えば³⁵Sである。同位体標識された式(I)の化合物は、実施例に記載されたものと類似の方法によって、または当業者に公知の慣用的な技術によって、適切な同位体標識された試薬または出発物質を用いて製造され得る。²Hなどの重同位元素の取り込みは、式Iの化合物の代謝安定性を増大させ得、その結果、例えば、該化合物のin vivo半減期の延長または必要な投与量の減少などをもたらし得る。同位体標識された特定の式Iの化合物、例えば³Hまたは¹⁴Cなどの放射性同位体を取り込んだものは、薬物または基質の組織分布の研究において用いられ得る。陽子放出同位体、例えば¹¹C、¹⁸F、¹³Nまたは¹⁵Oを有する式Iの化合物は、例えば基質の受容体占有率を調べるための、陽電子放出断層撮影法(PET)または単一光子放射型コンピュータ断層撮影法(SPECT)試験において有用であり得る。

30

40

【0029】

本発明による、薬学的に許容される溶媒和物は、結晶化の溶媒が、同位体置換されていてもよい、例えばD₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSOのような溶媒和物を含む。

【0030】

水素結合のドナーおよび/またはアクセプターとして作用可能な基を含む本発明の化合物は、適当な共結晶形成剤(co-crystal former)と共結晶を形成することができる。これ

50

らの共結晶は、式 I の化合物から、公知の共結晶形成法によって製造し得る。このような手順は、粉碎、加熱、共昇華、共融、または、結晶化条件下で、溶液中にて、共結晶形成剤と式 I の化合物とを接触させ、形成した共結晶を単離することを含む。適当な共結晶形成剤は、WO 2 0 0 4 / 0 7 8 1 6 3 に記載されたものを含む。従って、本発明は、さらに、式 I の化合物を含む共結晶を提供する。

【 0 0 3 1 】

式 I の化合物はまた、さらに、慣用的な方法であって、本発明のさらなる局面である方法、例えば実施例に記載された方法によって、製造され得る。出発物質は公知であるか、公知化合物から出発して慣用的な方法によって製造され得るか、実施例に記載された通りに公知化合物から製造され得るか、または、実施例に記載されたものと類似の方法を用いて製造され得る。

10

【 0 0 3 2 】

遊離形態または薬学的に許容される塩の形態の、式 I の化合物は、以下本明細書中で、しばしば「本発明の薬剤」と記載され、in vitroまたはin vivoで試験したとき有益な薬理学的性質を示し、従って、医薬、治療において、または研究用化学物質、例えばツール化合物として用いるのに有用である。

【 0 0 3 3 】

例えば、本発明の薬剤は、アスパラギン酸プロテアーゼであり、かかる酵素のプロセッシングを伴う症状、疾患または障害の処置に用いられ得る。具体的には、本発明の薬剤は、
- シクレターゼを阻害し、そうすることで、
- アミロイドの産生および、それに続く、オリゴマーおよび原線維への凝集を阻害する。

20

【 0 0 3 4 】

プロテアーゼに対する本発明の薬剤の阻害特性は、本明細書中の下記の試験で評価され得る：

試験 1：ヒト B A C E - 1 の阻害

組み換え B A C E - 1 (細胞外ドメイン、バキュロウイルス内で発現させ、標準的な方法を用いて精製)を、0.1 ~ 10 nM の濃度で、種々の濃度の試験化合物と共に、0.1 % C H A P S を含む 10 ~ 100 mM の酢酸緩衝液 (pH 4.5) 中で、室温で 1 時間インキュベートする。A P P の配列に由来し、適当なフルオロフォア消光対を含む合成蛍光消光ペプチド基質を、1 ~ 5 μM の最終濃度で加え、適当な励起 / 放出波長で、マイクロプレート分光蛍光光度計において、5 ~ 30 分間、1 分間隔で蛍光の増加を記録する。B A C E - 1 活性の % 阻害から、試験化合物の濃度の関数として、I C₅₀ 値を計算する。

30

【 0 0 3 5 】

試験 2：ヒト B A C E - 2 の阻害

組み換え B A C E - 2 (細胞外ドメイン、バキュロウイルス内で発現させ、標準的な方法を用いて精製)を、0.1 ~ 10 nM の濃度で、種々の濃度の試験化合物と共に、0.1 % C H A P S を含む 10 ~ 100 mM の酢酸緩衝液 (pH 4.5) 中で、室温で 1 時間インキュベートする。A P P の配列に由来し、適当なフルオロフォア消光対を含む合成蛍光消光ペプチド基質を、1 ~ 5 μM の最終濃度で加え、適当な励起 / 放出波長で、マイクロプレート分光蛍光光度計において、5 ~ 30 分間、1 分間隔で蛍光の増加を記録する。B A C E - 2 活性の % 阻害から、試験化合物の濃度の関数として、I C₅₀ 値を計算する。

40

【 0 0 3 6 】

試験 3：ヒトのカテプシン D の阻害

組み換えカテプシン D (バキュロウイルス内でプロカテプシン D として発現させ、標準的な方法を用いて精製し、ギ酸ナトリウム緩衝液 (pH 3.7) 中でインキュベートすることによって活性化させる)を、種々の濃度の試験化合物と共に、pH 3.0 ~ 5.0 の範囲内の適当な pH のギ酸ナトリウム緩衝液または酢酸ナトリウム緩衝液中で、室温で 1 時間インキュベートする。合成ペプチド基質 M c a - G l y - L y s - P r o - I l e - L e u - P h e - P h e - A r g - L e u - L y s (D N P) - D - A r g - N H₂ を、1 ~ 5 μ

50

Mの最終濃度で加え、励起325nm、放出400nmで、マイクロプレート分光蛍光光度計において、5～30分間、1分間隔で蛍光の増加を記録する。カテプシンD活性の%阻害から、試験化合物の濃度の関数として、 IC_{50} 値を計算する。

【0037】

試験4：アミロイドペプチド1-40細胞放出の阻害

チャイニーズハムスター卵巢細胞を、アミロイド前駆体蛋白質のヒト遺伝子でトランスフェクションする。8000細胞/ウェルの密度で、細胞を96ウェルマイクロタイタープレートに播き、10% FCSを含むDMEM細胞培養培地で24時間培養する。試験化合物を種々の濃度で細胞に添加し、試験化合物の存在下で細胞を24時間培養する。上清を集め、最先端免疫アッセイ技術、例えばサンドイッチELISA、均一時間分解蛍光(HTRF)免疫アッセイまたは電気化学発光免疫アッセイを用いて、アミロイドペプチド1-40の濃度を測定する。アミロイドペプチド放出の%阻害から、試験化合物の濃度の関数として、本化合物の力価を計算する。

10

【0038】

本発明の薬剤は、少なくとも1個の上述の試験で試験した。

【0039】

実施例の化合物は、本明細書中に上述した試験1において、以下の平均 IC_{50} 値を示す。

【表 1】

表 A

実施例	Bace IC ₅₀ [μM]	実施例	Bace IC ₅₀ [μM]
1	0.018	2	0.032
3	0.025	4	0.002
5	0.012	6	0.025
7	0.13	8	0.054
9	0.11	10	0.19
11	0.018	12	0.038
13	0.11	14	0.02
15	0.032	16	0.014
17	0.009	18	0.02
19	0.016	20	0.005
21	0.012	22	0.02
23	0.067	24	0.014
25	0.001	26	0.005
27	0.016	28	0.01
29	0.014	30	0.15
31	0.011	32	0.02
33	0.013	34	0.016
35	0.027	36	0.028
37	0.032	38	0.024
39	0.3	40	0.029
41	0.048	42	0.012
43	0.024	44	0.22
45	2.6		

10

20

30

【 0 0 4 0 】

実施例の化合物は、本明細書中に上述した試験 4 において、以下の平均 IC₅₀ 値を示す：

【表 2】

表 B

実施例	アミロイド-β 1-40 放出 IC ₅₀ [μM]	実施例	アミロイド-β 1-40 放出 IC ₅₀ [μM]
1	0.006	2	0.011
3	0.009	4	0.001
5	0.014	6	0.008
7	0.011	8	0.008
9	0.036	10	0.032
11	0.005	12	0.01
13	0.022	14	0.009
15	0.021	16	0.014
17	0.004	18	0.009
19	0.009	20	0.026
21	0.009	22	0.007
23	0.16	24	0.006
25	0.001	26	0.004
27	0.01	28	0.008
29	0.01	30	0.062
31	0.009	32	0.011
33	0.041	34	0.01
35	0.088	36	0.018
37	0.004	38	0.003
39	0.022	40	0.004
41	0.013	42	0.013
43	0.022	44	0.079
45	0.72		

10

20

30

【0041】

本明細書で用いる用語「薬学的に許容される担体」は、当業者に公知である、任意のおよび全ての溶媒、分散媒、被覆剤、界面活性剤、抗酸化剤、保存料(例えば抗菌剤、抗真菌剤)、等張剤、吸収遅延剤、塩類、保存料、薬物、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑剤、甘味料、風味剤、色素など、およびそれらの組み合わせを含む(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp.1289 - 1329を参照のこと)。いずれの慣用の担体も、有効成分と不適合でない限り、治療用組成物または医薬組成物におけるその使用が意図される。

40

【0042】

用語「治療上有効量」の本発明の化合物は、対象の生物学的または医学的応答を生じさせる、例えば酵素または蛋白質の活性を減少させるもしくは阻害する、症状を寛解させる、状態を緩和する、疾患の進行を遅らせる、または疾患を予防する、などの量の本発明の化合物をさす。一つの非限定的な態様において、用語「治療上有効量」は、対象に投与されたとき、(1)(i) BACE - 1 が介在する、または(ii) BACE - 1 活性に関連する

50

、または(i i i) B A C E - 1の(正常なまたは異常な)活性によって特徴付けられる症状、障害または疾患を、少なくとも一部、緩和する、阻害する、予防するおよび/または寛解させる;または(2) B A C E - 1活性を低下させるまたは阻害するのに有効である、本発明の化合物の量を言う。他の非限定的な態様において、用語「治療有効量」は、細胞、組織、非細胞生物学的物質、または培地に投与したとき、B A C E - 1活性を少なくとも一部低下させるまたは阻害するのに有効である、本発明の化合物の量を言う。上述したB A C E - 1についての態様で説明した用語「治療上有効量」の意味はまた、他の任意の関連する蛋白質/ペプチド/酵素、例えばB A C E - 2またはカテプシンDについて同じ意味で適用する。

【0043】

10

本明細書で用いる用語「対象」は、動物をさす。典型的には、動物は哺乳動物である。また、対象は、例えば霊長類(例えばヒト、男性または女性)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚類、鳥類などをさす。特定の態様において、対象は、霊長類である。さらに他の態様において、対象はヒトである。

【0044】

本明細書で用いる用語、「阻害する」、「阻害」または「阻害すること」は、特定の症状、徴候、障害または疾患の軽減もしくは抑制、または、生物活性またはプロセスのベースライン活性の著しい減少をさす。

【0045】

本明細書で用いる用語、任意の疾患または障害を「処置する」、「処置すること」または「処置」は、一つの態様において、疾患または障害を寛解させる(すなわち疾患またはその少なくとも1つの臨床症状の進行を遅らせる、停止させるまたは減少させる)ことをさす。他の態様において、「処置する」、「処置すること」または「処置」は、患者に認識されなくてよいものを含む、身体的パラメーターの少なくとも一つを緩和するまたは寛解させることをさす。また、他の態様において、「処置する」、「処置すること」または「処置」は、疾患または障害を、身体的に(例えば認識可能な徴候の安定化)、生理学的に(例えば身体パラメーターの安定化)またはその両方で調節することをさす。

20

【0046】

本明細書で用いる用語、任意の特定の疾患または障害の「予防」は、疾患や障害のいずれの徴候があらわれるよりも前に、対象に本発明の化合物を投与することをさす。

30

【0047】

本明細書において、対象が、処置により、生物学的、医学的にまたはクオリティー・オブ・ライフにおいて利益を得るならば、対象はかかる処置を「必要」とする。

【0048】

本明細書で用いる用語、本発明の「薬剤」は、用語、本発明の「化合物」と相互交換可能なように使用され、その意味に違いはない。

【0049】

本明細書において、本発明の文脈(特に特許請求の範囲の文脈)で用いる用語「単数表現」および同様の用語は、特記しない限り、または、文脈に明らかに矛盾しない限り、単数と複数の双方を含むと解釈されるべきである。本明細書中の、任意の、および全ての例または例示的表現(例えば「のような」)の使用は、単に本発明をより明らかにすることを意図しており、特記しない限り、本発明の範囲を限定しない。

40

【0050】

プロテアーゼを阻害する性質により、本発明の薬剤は、 - アミロイド産生または凝集が役割を果たす、無能力化を起こす(disabilitating)精神医学的な、精神病性の、神経のまたは血管の様々な状態、例えば血管系または神経系の症状、疾患または障害の処置もしくは予防において、または、ペプシン型アスパルチルプロテアーゼおよび - セクレターゼの近縁なホモログであるB A C E - 2(部位A P P切断酵素2)もしくは、カテプシンDの阻害、ならびに、腫瘍細胞のさらなる腫瘍形成能または転移能と、B A C E - 2またはカテプシンDの発現との相関に基づき、抗癌剤として、例えば、腫瘍細胞に関連する転

50

移プロセスの抑制において有用である。当該血管系または神経系の症状、疾患または障害は、例として、不安障害、例えば広場恐怖症を伴うまたは伴わないパニック障害、パニック障害の病歴を伴わない広場恐怖症、動物恐怖症または社会恐怖症を含む他の特定の恐怖症、社会不安障害、不安症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害または急性ストレス障害を含むストレス障害、または、全般性または物質誘発性不安障害；神経症；発作；癲癇、特に部分発作、単純発作、複雑発作、または、二次的全般性発作または全般性発作を伴う部分発作[欠神発作(定型または非定型)、ミオクローヌス発作、間代性発作、強直性発作、強直間代発作または脱力発作]；痙攣；偏頭痛；うつ病性障害または双極性障害を含む感情障害、例えば単一エピソードまたは反復性大うつ病性障害、大うつ病、気分変調性障害、気分変調症、特定不能うつ病性障害、I型双極性またはII型双極性躁状態障害(bipolar II manic disorder)または気分循環性障害；統合失調症またはうつ病を含む精神病；神経変性、例えば脳虚血により生じる神経変性；神経系の急性、外傷性または慢性変性プロセス、例えばパーキンソン病、ダウン症、認知症、例えば老年性認知症、レビー小体型認知症または前頭側頭型認知症、認知障害(cognitive disorder)、認知機能障害(cognitive impairment)、例えば軽度認知機能障害、記憶障害、アミロイド神経障害、末梢神経障害、アルツハイマー病、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、ニーマン・ピック病、例えばニーマン・ピック病C型、脳炎、脳傷害、脊髄傷害または神経傷害、例えば外傷性脳傷害(TBI)、神経外傷または脳外傷、血管性アミロイドーシス、アミロイドーシスを伴う脳出血、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脆弱X症候群；スクレイピー；脳アミロイド血管症；脳症、例えば伝播性海綿状脳症；卒中；注意障害、例えば注意欠陥多動障害；トゥレット症候群；吃音を含む発話障害；時差ぼけまたは交代勤務の影響を受けている対象などにおける概日リズム障害；疼痛；侵害受容；そう痒；急性、遅延型または予期嘔吐を含む嘔吐(emesis)、例えば化学療法または放射線治療誘発性嘔吐、乗り物酔い、または術後悪心または嘔吐(vomiting)；拒食症または過食症を含む摂食障害；月経前症候群；対麻痺患者などにおける筋攣縮または痙攣；聴覚障害、例えば耳鳴または加齢性聴覚障害；尿失禁；緑内障；封入体筋炎；あるいは、アルコールなどの物質の退薬障害を含む、物質の乱用または依存症を含む、物質関連障害を含み、これらに限定されない。本発明の薬剤はまた、例えばアルツハイマー病などの認知症性の症状に罹患している対象の認識の増強に；麻酔前または胃の内視鏡検査を含む内視鏡検査などの軽度の医学的介入前の前投薬として；あるいは、リガンド、例えば放射性リガンドまたは陽電子放出断層撮影(PET)リガンドとして有用であり得る。

【0051】

上述した適応において、適切な投与量は、例えば、薬学的有効成分として用いる化合物、宿主、投与方法、症状、疾患または障害の性質および重症度、または所望する効果によって変化する。しかし、一般的に、動物においては、約0.1～約100mg/kg体重、好ましくは約1～約50mg/kg体重の1日投与量で、満足のいく結果が得られることを意図する。大型哺乳類、例えばヒトにおいては、指示される1日投与量は、例えば1日4回までの分割投与または持続放出形態で好都合のように投与される、約0.5～約2000mg、好ましくは約2～約200mgの範囲の本発明の薬剤である。

【0052】

本発明の薬剤は、任意の慣用的な経路によって、具体的には、経腸で、好ましくは経口で、例えば錠剤またはカプセル剤の形態で、または、非経腸で、例えば注射可能な液剤または懸濁剤の形態で投与され得る。

【0053】

さらなる局面において、本発明は、有効成分として本発明の薬剤を含む医薬組成物であって、少なくとも1種の薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせた、さらに任意で他の補助物質、例えばチトクロムP450酵素阻害剤、チトクロムP450による薬学的有効成分の分解を予防する薬剤、薬学的有効成分の薬物動態を改善または増強する薬剤、薬学的有効成分のバイオアベイラビリティを改善または増強する薬剤など、例えばグレープフルーツジュース、ケトコナゾールまたは好ましくはリトナビルと組み合わせた

、医薬組成物に関する。かかる組成物は、慣用的な方法で、例えばその成分を混合することで製造され得る。単位剤形は、例えば、約 0.1 ~ 約 1000 mg、好ましくは約 1 ~ 約 500 mg の本発明の薬剤を含む。

【0054】

したがって、本発明の態様の一において、活性成分としての本発明の薬剤と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む医薬組成物が提供される。

【0055】

さらに、本発明の医薬組成物は、固体の形態(カプセル剤、錠剤、丸薬、顆粒剤、散剤または坐剤を含み、これらに限定されない)、または、液体の形態(液剤、懸濁剤または乳剤を含み、これらに限定されない)で製造され得る。該医薬組成物は、滅菌のような慣用的な薬学的な操作をうけてよく、ならびに/または、慣用的な、不活性希釈剤、滑剤または緩衝剤、およびアジュバント、例えば保存料、安定剤、湿潤剤、乳化剤および緩衝剤などを含んでよい。

10

【0056】

典型的には、医薬組成物は、有効成分を、

a) 希釈剤、例えば乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび/またはグリシン；

b) 滑剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸またはそのマグネシウム塩もしくはカルシウム塩、および/またはポリエチレングリコール；

とともに含む、錠剤またはゼラチンカプセル剤であり、

20

錠剤についてはさらに、

c) 結合剤、例えばケイ酸アルミニウムマグネシウム、澱粉ペースト、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリドン；

所望するならば、

d) 崩壊剤、例えば澱粉、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩、または、発泡性混合物；および/または

e) 吸収剤(absorbent)、着色料、風味剤および甘味料；

も含む。

【0057】

錠剤は、当該技術分野で公知の方法により、フィルムコートされていても腸溶性コートされていてもよい。

30

【0058】

経口投与に適当な組成物は、錠剤、トローチ剤、水性または油性懸濁剤、分散散剤または顆粒剤、乳剤、硬または軟カプセル剤、またはシロップ剤またはエリキシル剤の形態で、有効量の本発明の化合物を含む。経口使用を意図した組成物は、医薬組成物の製造について当該技術分野で公知の、任意の方法に従って調製され、かかる組成物は、薬学的に洗練された、のみやすい製剤を提供するために、甘味料、風味剤、着色料および保存剤からなる群から選択される 1 種以上の薬剤を含み得る。錠剤は、錠剤の製造に適当な、非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合した有効成分を含み得る。これらの賦形剤は、例えば、不活性な希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒剤および崩壊剤、例えばとうもろこし澱粉またはアルギン酸；結合剤、例えば澱粉、ゼラチンまたはアラビアゴム；および滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。錠剤は、コーティングされていないか、または、消化器中での崩壊および吸収を遅らせ、それによって長期間にわたり、持続した作用を提供するために公知の方法によってコーティングされる。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルのような時間遅延物質が用いられ得る。経口使用のための製剤は、有効成分を不活性な固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合した硬ゼラチンカプセル剤として、または、有効成分を水または油性媒体、例えば落花生油、液体パラフィンまたはオリーブ油と混合した軟ゼ

40

50

ラチンカプセル剤として、提供され得る。

【0059】

特定の注射可能な組成物は、水性等張性液剤または懸濁剤であり、坐剤は、有利なことに、脂肪性乳剤または懸濁剤から製造される。該組成物は、滅菌処理されてもよく、ならびに／または、アジュバント、例えば保存料、安定剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩および／または緩衝剤を含んでもよい。さらに、それらはまた、他の治療上有益な物質を含んでもよい。該組成物は、それぞれ、慣用的な混合法、造粒法またはコーティング法に従って製造され、約0.1～75%、または、約1～50%の有効成分を含む。

【0060】

10

経皮適用に適当な組成物は、有効量の本発明の化合物を適当な担体とともに含む。経皮送達に適当な担体は、宿主の皮膚の通過を助ける、吸収可能な薬理学的に許容される溶媒を含む。例えば、経皮デバイスは、裏打ち材(backing member)、所望により担体と共に化合物を含む貯蔵部、所望により、宿主の皮膚に、制御され予め定められた速度で長時間かけて本化合物を送達するための速度制御障壁、および、皮膚にデバイスを固定するための手段を含むバンデージの形態である。

【0061】

20

例えば、皮膚および眼へのような局所適用に適当な組成物は、水性液剤、懸濁剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、または、例えばエアロゾルなどによって送達するための噴霧可能な製剤を含む。かかる局所送達系は、具体的には、皮膚適用、例えば皮膚癌の処置に適切であり、例えば日焼け止めクリーム、ローション剤、スプレー剤などにおける予防的使用に適切である。従って、それらは特に、当該技術分野で周知の、化粧用製剤を含む局所製剤における使用に適している。かかる製剤は、可溶化剤、安定剤、張性増加剤(tonicity enhancing agent)、緩衝剤および保存料を含んでもよい。

【0062】

本明細書で用いる場合、局所適用はまた、吸入または鼻腔内適用に関してよい。それらは、好都合には、乾燥粉末(単独でまたは混合物として、例えば乳糖との乾燥混合物で、または例えばリン脂質との混合成分粒子として)の形態で、乾燥粉末吸入器から、または、エアゾールスプレー製剤の形態で、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーまたはネブライザーから、適当な噴射剤を使用してまたは使用せずに送達され得る。

30

【0063】

水が特定の化合物の分解を促進し得るため、本発明はさらに、有効成分として本発明の化合物を含む、無水の医薬組成物および剤形を提供する。

【0064】

無水の本発明の医薬組成物および剤形は、無水または水分含量の低い成分を用いて、そして水分の少ないまたは湿度の低い条件を用いて調製され得る。無水の医薬組成物は、無水の性質が維持されるように調製され保存され得る。従って、無水の組成物は、適当な製剤キットに包含され得るように、水への曝露を防止するための公知の物質を用いて包装される。適当な包装の例は、密封されたホイル、プラスチック、単位投与用容器(例えばバイアル)、プリスター・パック、およびストリップ・パックを含むが、これらに限定されない。

40

【0065】

本発明は、さらに、有効成分として本発明の化合物が分解する速度を低下させる1種以上の薬剤を含む医薬組成物および剤形を提供する。かかる薬剤を本明細書中で「安定剤」とよび、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、pH緩衝剤、または塩緩衝剤などを含むが、これらに限定されない。

【0066】

上記に従って、さらなる局面において、本発明は、例えば、 - アミロイド産生または凝集が役割を果たす神経または血管の症状、疾患または障害を処置もしくは予防する、または、腫瘍細胞に関連した転移プロセスを抑制する医薬として使用するための、本発明の

50

薬剤に関する。さらなる態様において、本発明は、BACE - 1、BACE - 2またはカテプシンD活性を介する疾患または商ギアの処置または予防に使用するための本発明の薬剤に関する。態様の一において、本発明は、アルツハイマー病または軽度認知機能障害の処置または予防に使用するための本発明の薬剤に関する。

【0067】

さらなる局面において、本発明は、例えば、 - アミロイド産生または凝集が役割を果たす神経または血管の症状、疾患または障害を処置もしくは予防する、または、腫瘍細胞に関連した転移プロセスを抑制する医薬における、薬学的有効成分としての本発明の薬剤の使用に関する。さらなる態様において、本発明は、BACE - 1、BACE - 2またはカテプシンD活性を介する疾患または障害を処置または予防する医薬における、薬学的有効成分としての本発明の薬剤の使用に関する。態様の一において、本発明は、アルツハイマー病または軽度認知機能障害を処置または予防する医薬における、薬学的有効成分としての本発明の薬剤の使用に関する。

10

【0068】

さらなる局面において、本発明は、 - アミロイド産生または凝集が役割を果たす神経または血管の症状、疾患または障害を処置または予防する、または、腫瘍細胞に関連した転移プロセスを抑制する医薬の製造における、本発明の薬剤の使用に関する。さらなる態様において、本発明は、BACE - 1、BACE - 2またはカテプシンD活性を介する疾患または障害を処置または予防する医薬の製造における、本発明の薬剤の使用に関する。態様の一において、本発明は、アルツハイマー病または軽度認知機能障害を処置または予防する医薬の製造における、本発明の薬剤の使用に関する。

20

【0069】

さらなる局面において、本発明は、処置、予防または抑制を必要とする対象において、 - アミロイド産生または凝集が役割を果たす神経または血管の症状、疾患または障害を処置または予防する、または、腫瘍細胞に関連した転移プロセスを抑制する方法であって、当該対象に、有効量の本発明の薬剤を投与することを含む方法に関する。態様の一において、本発明は、対象において、BACE - 1、BACE - 2またはカテプシンD活性を調節する方法であって、対象に、治療上有効量の本発明の薬剤を投与することを含む方法に関する。他の態様において、本発明は、処置または予防を必要とする対象において、BACE - 1、BACE - 2またはカテプシンD活性を介する疾患を処置または予防する方法であって、該対象に、有効量の本発明の薬剤を投与することを含む方法に関する。さらに他の態様において、本発明は、処置または予防を必要とする対象において、アルツハイマー病または軽度認知機能障害を処置または予防する方法であって、該対象に、有効量の本発明の薬剤を投与することを含む方法に関する。

30

【0070】

本発明の薬剤は、単一の薬学的有効成分として投与され得るか、あるいは、例えば - アミロイド産生または凝集が役割を果たす神経または血管の症状、疾患または障害を処置もしくは予防する、または、腫瘍細胞に関連した転移プロセスを抑制するのに有効である、少なくとも1種の他の薬学的有効成分との組み合わせ剤として投与され得る。かかる薬学的組み合わせ剤は、少なくとも1種の薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせた、少なくとも2種の有効成分をそれぞれ予め決められた量で含む、単位剤形の形態であってもよい。あるいは、薬学的組み合わせ剤は、少なくとも2種の有効成分を別々に含むパッケージの形態、例えば少なくとも2種の有効成分の同時または個別投与に適合させた、これらの有効成分が別々に配置されているパックまたはディスペンサー装置であってもよい。さらなる局面において、本発明は、かかる薬学的組み合わせ剤に関する。

40

【0071】

従って、さらなる局面において、本発明は、同時または連続投与するための、治療上有効量の本発明の薬剤および第二の薬剤物質を含む組み合わせ剤に関する。

【0072】

態様の一において、本発明は、治療において、同時に、別々に、または連続して使用する

50

るための組み合わせ製剤として、本発明の薬剤と、少なくとも1種の他の治療薬とを含む製品を提供する。態様の一において、治療とは、BACE-1、BACE-2またはカテプシンD活性を介する疾患または症状の処置である。さらなる態様において、治療とは、アルツハイマー病または軽度認知機能障害の処置である。

【0073】

態様の一において、本発明は、本発明の薬剤および他の治療薬(複数の場合を含む)を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、上記の薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい。

【0074】

態様の一において、本発明は、2以上の別個の医薬組成物を含み、その少なくとも1個に本発明の薬剤が含まれるキットを提供する。態様の一において、該キットは、該組成物を別々に保持する手段、例えば容器、分割されたボトルまたは分割されたホイルの包みを含む。かかるキットの例は、典型的に錠剤、カプセル剤などの包装に用いられる、ブリスターパックである。本発明のキットは、例えば経口と非経腸などの異なる剤形を投与するために、異なる投与間隔で別々の組成物を投与するために、または、別々の組成物を互いにタイトレートするために用いられ得る。コンプライアンスを助けるために、本発明のキットは、典型的に、投与のための説明書を含む。

【0075】

本発明の併用療法において、本発明の薬剤および他の治療薬は、同一または異なる製造者によって製造および/または製剤化されてもよい。さらに、本発明の化合物および他の治療薬は、一緒に、(i)組み合わせ製品が医師に手渡される前に(例えば本発明の化合物と他の治療薬とを含むキットの場合);(ii)投与直前に医師自身によって(または医師の指導の下で);(iii)患者自身において、例えば本発明の化合物および他の治療薬の連続投与の間に、併用療法に用いられ得る。したがって、本発明は、BACE-1、BACE-2またはカテプシンD活性を介する疾患または症状、特にアルツハイマー病もしくは軽度認知機能障害の処置に使用するための本発明の薬剤であって、医薬が他の治療薬と共に投与するために製造される、薬剤を提供する。本発明はまた、BACE-1、BACE-2またはカテプシンD活性を介する疾患または症状、特にアルツハイマー病もしくは軽度認知機能障害を処置するための、本発明の薬剤と共に投与される他の治療薬を提供する。

【0076】

本発明はまた、BACE-1、BACE-2またはカテプシンD活性を介する疾患または症状、特にアルツハイマー病もしくは軽度認知機能障害を処置する方法に使用するための本発明の薬剤であって、他の治療薬と共に投与するために製造される薬剤を提供する。本発明はまた、BACE-1、BACE-2またはカテプシンD活性を介する疾患または症状、特にアルツハイマー病もしくは軽度認知機能障害を処置する方法に使用するための、本発明の薬剤と共に投与するために製造される他の治療薬を提供する。本発明はまた、BACE-1、BACE-2またはカテプシンD活性が介在する疾患または状態、特にアルツハイマー病もしくは軽度認知機能障害を処置する方法に使用するための、他の治療薬と共に投与される本発明の薬剤を提供する。本発明はまた、BACE-1、BACE-2またはカテプシンD活性が介在する疾患または状態、特にアルツハイマー病もしくは軽度認知機能障害を処置する方法に使用するための、本発明の薬剤と共に投与される他の治療薬を提供する。

【0077】

本発明はまた、他の治療薬で予め(例えば24時間以内に)処置された患者における、BACE-1、BACE-2またはカテプシンD活性を介する疾患または症状、特にアルツハイマー病もしくは軽度認知機能障害を処置するための、本発明の薬剤の使用を提供する。本発明はまた、本発明の薬剤で予め(例えば24時間以内に)処置された患者における、BACE-1、BACE-2またはカテプシンD活性を介する疾患または症状、特にアルツハイマー病もしくは軽度認知機能障害を処置するための他の治療薬の使用を提供する。

【 0 0 7 8 】

態様のーにおいて、本発明は、他の治療薬と組み合わせた本発明の化合物に関し、ここで、他の治療薬は、

(a) アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えばドネペジル(AriceptTM)、リバスチグミン(ExelonTM)およびガラントミン(RazadyneTM) ;

(b) グルタミン酸アンタゴニスト、例えばメマンチン(NamendaTM) ;

(c) 気分の落ち込みおよび易怒性のための抗うつ剤、例えばシタロプラム(CelexaTM)、フルオキセチン(ProzacTM)、パロキセチン(paroxetine)(PaxilTM)、セルトラリン(ZoloftTM)およびトラゾドン(DesyrelTM) ;

(d) 不安、不穏状態、言語による破壊的行動および抵抗についての抗不安薬、例えばロラゼパム(AtivanTM)およびオキサゼパム(SeraxTM) ;

(e) 幻覚、妄想、攻撃性、激越、敵意および非協力についての抗精神病薬、例えばアリピプラゾール(AbilifyTM)、クロザピン(ClozarilTM)、ハロペリドール(HaldolTM)、オランザピン(ZyprexaTM)、クエチアピン(SeroquelTM)、リスペリドン(RisperdalTM)およびジブラシドン(GeodonTM) ;

(f) 気分安定剤、例えばカルバマゼピン(TegretolTM)およびジバルプロエクス(DepakoteTM) ;

(g) - 7ニコチンアゴニスト ;

(h) m G 1 u R 5 アンタゴニスト ;

(i) H 3 アゴニスト ; および

(j) アミロイド治療ワクチン

から選択される。

【 0 0 7 9 】

他の態様において、本発明は、

i) 本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩 ;

i i) 以下から選択される少なくとも一つの治療薬 :

a) アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、

b) グルタミン酸アンタゴニスト、

c) 抗うつ剤、

d) 抗不安薬、

e) 抗精神病薬、

(f) 気分安定剤、

(g) - 7ニコチンアゴニスト、

(h) m G 1 u R 5 アンタゴニスト、

(i) H 3 アゴニストおよび

(j) アミロイド治療ワクチン ; ならびに、

i i i) 1つ以上の薬学的に許容される担体または希釈剤、を含む医薬組成物を提供する。

【 実施例 】

【 0 0 8 0 】

下記の実施例は、本発明を例証するものである。

実施例

10

20

30

40

【表 3 - 1】

略号

ACN	アセトニトリル	
AcOH	酢酸	
aq.	水溶液	
Boc	tert-ブトキシカルボニル	
t-Bu	tert-ブチル	
t-BuOH	tert-ブタノール	
conc.	濃	10
DAST	三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (Et ₂ N) ₂ SF ₃	
DCM	ジクロロメタン	
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル	
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DPPF	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	20
EDC	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩	
eq	当量	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	
Et ₃ N	トリエチルアミン	
Et ₂ O	ジエチルエーテル	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
h	時間	30
Hex	ヘキサン	
HMDs	ヘキサメチルジシラザン	
HOAt	1-ヒドロキシー-7-アザ-ベンゾトリアゾール	
HOBT	ヒドロキシーベンゾトリアゾール	

【表 3 - 2】

HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析
MeOH	メタノール
min	分
MS	質量分析
NMR	核磁気共鳴分析
NP	順相
PE	石油エーテル
PPh ₃	トリフェニルホスフィン
Rf	保持係数(TLC)
RP	逆相
Rt	保持時間
rt	室温
sat.	飽和
soln.	溶液
TBME	tert-ブチル-メチル-エーテル
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー

10

20

【0081】

一般的なクロマトグラフィー情報

30

【表 4 - 1】

HPLC法H1(Rt_{H1}):

HPLCカラム寸法: 3.0×3.0mm

HPLCカラムのタイプ: Zorbax SB-C18、1.8 μm

HPLC溶出液: A) 水+0.05容量% TFA

B) ACN+0.05容量% TFA

HPLC濃度勾配: 30~100% B、3.25分、流速=0.7 ml/分

40

【表 4 - 2】

HPLC法H2(Rt_{H2}):

HPLCカラム寸法: 3.0×3.0mm

HPLCカラムのタイプ: Zorbax SB-C18、1.8 μm

HPLC溶出液: A) 水+0.05容量% TFA

B) ACN+0.05容量% TFA

HPLC濃度勾配: 0~100% B、3.25分、流速=0.7 ml/分

50

【表 4 - 3】

LCMS法H3(Rt_{H3}):
HPLCカラム寸法: 3.0×3.0mm
HPLCカラムのタイプ: Zorbax SB-C18、1.8 μm
HPLC溶出液: A) 水+0.05容量% TFA
B) ACN+0.05容量% TFA
HPLC濃度勾配: 10~100% B、3.25分、流速=0.7ml/分

10

【表 4 - 4】

LCMS法H4(Rt_{H4}):
HPLCカラム寸法: 3.0×3.0mm
HPLCカラムのタイプ: Zorbax SB-C8、1.8 μm
HPLC溶出液: A) 水+0.05容量% TFA
B) ACN+0.05容量% TFA
HPLC濃度勾配: 10~95% Bを2.00分、95% Bを2.00分、
流速=0.7ml/分

20

【表 4 - 5】

UPLC法H5(Rt_{H5}):
HPLCカラム寸法: 2.1×5.0mm
HPLCカラムのタイプ: Acquity UPLC HSS T3 C18、1.7 μm
HPLC溶出液: A) 水+0.1容量% TFA
B) ACN+0.1容量% TFA
HPLC濃度勾配: 5~100% B、1.5分、流速=1.0ml/分

30

【表 4 - 6】

LCMS法H6(Rt_{H6}):
HPLCカラム寸法: 3.0×3.0mm
HPLCカラムのタイプ: Zorbax SB-C18、1.8 μm
HPLC溶出液: A) 水+0.05容量% TFA
B) ACN+0.05容量% TFA
HPLC濃度勾配: 40~100% B、3.25分、流速=0.7ml/分

40

【表 4 - 7】

LCMS法H7(R_{tH7}):
 HPLCカラム寸法: 3.0×3.0mm
 HPLCカラムのタイプ: Zorbax SB-C18、1.8 μ m
 HPLC溶出液: A) 水+0.05容量% TFA
 B) ACN+0.05容量% TFA
 HPLC濃度勾配: 50～100% B、3.25分、流速=0.7ml/分

10

【表 4 - 8】

UPLC法H8(R_{tH8}):
 HPLCカラム寸法: 2.1×5.0mm
 HPLCカラムのタイプ: Acquity UPLC HSS T3、1.8 μ m
 HPLC溶出液: A) 水+0.1容量% ギ酸
 B) ACN+0.1% ギ酸
 HPLC濃度勾配: 10～95% Bを1.5分、95% Bを1分、
 流速=1.2ml/分
 HPLCカラム温度: 50℃

20

【表 4 - 9】

UPLC法H9(R_{tH9}):
 HPLCカラム寸法: 2.1×5.0mm
 HPLCカラムのタイプ: Acquity UPLC HSS T3、1.8 μ m
 HPLC溶出液: A) 水+0.05容量% ギ酸+3.75mM 酢酸アンモニウム
 B) ACN+0.04容量% ギ酸
 HPLC濃度勾配: 2～98% Bを1.4分、98% Bを0.45分、
 流速=1.2ml/分
 HPLCカラム温度: 50℃

30

【表 4 - 10】

UPLC法H10(R_{tH10}):
 HPLCカラム寸法: 2.1×5.0mm
 HPLCカラムのタイプ: Acquity UPLC HSS T3、1.8 μ m
 HPLC溶出液: A) 水+0.05容量% ギ酸+3.75mM 酢酸アンモニウム
 B) ACN+0.04容量% ギ酸
 HPLC濃度勾配: 2～98% Bを1.4分、98% Bを0.75分、
 流速=1.2ml/分
 HPLCカラム温度: 50℃

40

【表 4 - 1 1】

LCMS法H11(R_{tH11}):

HPLCカラム寸法: 2.1×30mm

HPLCカラムのタイプ: Ascentis Express C18、2.8 μ mHPLC溶出液: A) 水+0.05容量% ギ酸+3.75mM 酢酸アンモニウム
B) ACN+0.04容量% ギ酸HPLC濃度勾配: 2~98% Bを1.4分、98% Bを0.75分、
流速=1.2ml/分

HPLCカラム温度: 50℃

10

【表 4 - 1 2】

UPLC法H12(R_{tH12}):

HPLCカラム寸法: 2.1×50mm

HPLCカラムのタイプ: Acquity UPLC HSS T3 C18、1.8 μ mHPLC溶出液: A) 水+0.1容量% TFA、
B) ACN+0.1容量% TFA

HPLC濃度勾配: 10~100%Bを1.5分、流速=1.0ml/分

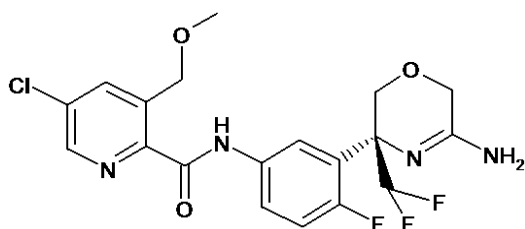
HPLCカラム温度: 35℃

20

【0082】

実施例 1: 5 - クロロ - 3 - メトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

【化 3】



30

a) 1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - エタノン

THF (375ml) 中のジイソプロピルアミン (17.78ml、126mmol) の溶液を、-78℃に冷却した。ヘキサン中の1.6MのBuLi溶液 (79ml、126mmol) を滴下した。15分後、温度を-60℃未満に保ちながら、4 - ブロモ - 1 - フルオロベンゼン (20g、114mmol) を滴下した。-70℃で2.5時間攪拌した後、ジフルオロ酢酸エチル (13.22ml) を加えた。該混合物を-40℃まで温め、混合物を1M HClに注ぐことによってクエンチした。混合物をリグロインで抽出し、MgSO₄・H₂Oで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル; ヘキサン/5~15% TBM E) によって精製し、所望の生成物を黄色の液体として得た。

40

¹H - NMR (CDCl₃, 360MHz): 8.09 (dd, 1H)、7.82 - 7.77 (m, 1H)、7.17 (t, 1H)、6.45 (t, 1H, CHF₂)。

【0083】

b) 1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - ジフルオロメチル - アリル] - カルバミン酸 tert - ブチル

1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - エタノン (16g、63.2mmol) および

50

N - t e r t - ブチルオキシカルボニル - トリフェニルイミノホスホラン (2 6 . 3 g 、 6 9 . 6 mmol) の混合物を、トルエン中で、9 0 ° にて 1 8 時間加熱した。該混合物をヘキサンで粉砕し、濾過して、トリフェニルホスフィンオキシドを除去した。濾液をシリカゲルのクロマトグラフィー (ヘキサン / 1 ~ 5 % T B M E) によって精製し、所望の生成物 (1 1 . 3 7 g 、 3 2 . 3 mmol) を、僅かに不純な黄色油状物として得た。

T L C (ヘキサン / E t O A c 6 : 1) : R_f = 0.65。

【 0 0 8 4 】

生成物を T H F (1 0 0 ml) に溶解し、- 7 8 ° に冷却した。反応物の温度が - 6 0 ° を越えないようにしながら、臭化ビニルマグネシウム (T H F 4 8 ml 中 1 M 溶液) を滴下した。該混合物を - 7 0 ° で 1 時間撹拌した後、0 ° まで加温した。反応物を 1 0 % 塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、T B M E で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、活性炭および M g S O ₄ · H₂O で処理し、セライトで濾過した。濾液を濃縮し、ヘキサンから結晶化し、所望の生成物を無色の結晶として得た。

HPLC: R_{tH1} = 3.575分; ESIMS [M+Na]⁺ = 402 / 404 (1Br);

¹H - NMR (CDCl₃, 360 MHz): 7.57 (dd, 1H)、7.51 - 7.45 (m, 1H)、7.00 (dd, 1H)、6.49 (t, 1H, CHF₂)、6.21 (dd, 1H)、5.59 (d, 1H)、5.40 (dd, 1H)、5.25 (br, 1H)、1.40 (br s, 9H)。

【 0 0 8 5 】

c) [1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチル

D C M (2 0 0 ml) および M e O H (8 0 ml) 中の、1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - ジフルオロメチル - アリル] - カルバミン酸 t e r t - ブチル (1 0 . 9 9 g 、 2 8 . 9 mmol) および炭酸水素ナトリウム (3 . 8 4 g 、 4 3 . 4 mmol) の懸濁液を - 7 8 ° まで冷却した。酸素ガス中の O₃ 混合物を、青色が残るまで導入した。酸素ガスを 1 0 分間通気することによって、過剰なオゾン除去した。Na B H₄ (2 . 1 8 7 g 、 5 7 . 8 mmol) を固体として 3 回に分けて加えた。混合物を - 7 8 ° で 1 0 分間撹拌し、その後、0 ° に加温した。3 0 分後、該混合物を、氷冷した 1 N H C l に注ぎ、T B M E で抽出した。有機相を、1 N H C l 、ブラインで洗浄し、M g S O ₄ · H₂O で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をヘキサンから結晶化し、所望の生成物を無色の結晶として得た。

T L C (ヘキサン / E t O A c 4 : 1) : R_f = 0.29;

HPLC: R_{tH1} = 3.000分; ESIMS [M+Na]⁺ = 406 / 408 (1Br);

¹H - NMR (DMSO - d₆, 360MHz): 7.60 - 7.49 (m, 2H)、7.42 (br s, 1H)、7.180 (dd, 1H)、6.49 (t, 1H, CHF₂)、5.27 (br s, 1H)、3.90 (br s, 2H)、1.35 (br s, 9H)。

【 0 0 8 6 】

d) N - [1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル] - 2 - クロロ - アセトアミド

ジオキサン中 4 N H C l (1 3 3 ml) 中の、[1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル] - カルバミン酸 t e r t - ブチル (1 0 . 2 2 g 、 2 6 . 6 mmol) の懸濁液を、室温で 2 時間撹拌した。該混合物を蒸発させ、2 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 , 3 - ジフルオロ - プロパン - 1 - オールの塩酸塩を得た。

HPLC: R_{tH3} = 2.550分; ESIMS [M+H]⁺ = 284, 286 (1Br)。

【 0 0 8 7 】

粗生成物を、D C M (6 3 ml) および 1 0 % 重曹水溶液 (6 3 ml) に溶かし、氷冷しながら激しく撹拌した。D C M (1 0 ml) 中のクロロアセチルクロリド (3 . 3 4 ml 、 4 2 mmol) の溶液を滴下した。氷浴を除き、1 時間撹拌を続けた。該混合物を T B M E および水で希釈した。有機相を M g S O ₄ · H₂O で乾燥させ、シリカゲルのクロマトグラフィー (ヘキサン / 2 5 ~ 3 3 % E t O A c) によって精製し、所望の生成物を、僅かに不純な樹脂として得た。

HPLC: R_{tH3} = 3.336分; ESIMS [M+H]⁺ = 360 / 362 / 364 (1Br, 1Cl);

^1H -NMR (DMSO - d_6 , 360MHz): 8.78 (s, 1H)、7.62 - 7.53 (m, 2H)、7.19 (dd, 1H)、6.53 (t, 1H, CHF_2)、5.43 (t, 1H)、4.27 - 4.02 (m, 4H)。

【0088】

e) 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ジフルオロメチル - モルホリン - 3 - オン

t - ブタノール (134 ml) 中の、N - [1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2, 2 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル] - 2 - クロロ - アセトアミド (9.59 g、26.2 mmol) の溶液を、K O t B u (3.58 g) で処理した。該混合物を3時間還流した。冷却後、混合物を、E t O A c および 1 N H C l で希釈した。有機相をブラインで洗浄し、M g S O ₄ · H₂ O で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。生成物を無色の結晶として得た (T B M E / ヘキサン)。

10

T L C (ヘキサン / E t O A c 2 : 1): R_f = 0.29;

HPLC: R_t_{H₃} = 2.950分; ESIMS [M+H]⁺ = 324 / 326 (1Br);

^1H -NMR (CDCl_3 , 360MHz): 7.61 - 7.55 (m, 2H)、7.09 (dd, 1H)、6.80 (br, 1H)、6.35 (t, 1H, CHF_2)、4.37 - 4.17 (m, 4H)。

【0089】

f) 5 - ジフルオロメチル - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - モルホリン - 3 - オン

5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ジフルオロメチル - モルホリン - 3 - オン (190 g、586 mmol) および酢酸ナトリウム (57.7 g、703 mmol) をメタノール 1850 mL 中に懸濁した。最終的にチャコール上の 10% Pd (18.7 g) を添加し、反応混合物を水素雰囲気下で、室温にて、Parr apparatus 内で振盪した。60分後、反応混合物をセライトで濾過し、蒸発させた。残渣を T M B E 2 L に溶解し、N a H C O₃ 水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を M g S O₄ · H₂ O で乾燥させ、蒸発させて、表題化合物 143.2 g を白色固体として得た。

20

HPLC: R_t_{H₁} = 0.792分; ESIMS [M+H]⁺ = 246;

^1H -NMR (CDCl_3 , 360 MHz): 7.50 - 7.43 (m, 2H)、7.32 - 7.27 (m, 1H)、7.19 (dd, 1H)、6.62 (br, 1H)、6.37 (t, J = 54 Hz, 1H)、4.34 (d, 1H)、4.31 (d, 1H)、4.22 (d, 1H)、4.20 (d, 1H)。

【0090】

g) 5 - ジフルオロメチル - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - モルホリン - 3 - チオン

T H F 1400 ml 中の、5 - ジフルオロメチル - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - モルホリン - 3 - オン (141 g、575 mmol) およびローソン試薬 (132 g、316 mmol) の混合物を 68 で1時間加熱し、冷却した後、蒸発させた。残渣を D C M 1 L に溶解し、D C M 10 L とともに、2 kg シリカゲルで濾過し、反応混合物 161 g を、ゆっくりと結晶化する、緑がかった樹脂として得た。該化合物をさらに精製せずに用いた。

30

HPLC: R_t_{H₁} = 1.799分; ESIMS [M+H]⁺ = 262;

^1H -NMR (360 MHz, CDCl_3): 7.42 - 7.35 (m, 1H)、7.28 (t, 1H)、7.19 (t, 1H)、7.11 (dd, 1H)、6.29 (t, J = 54 Hz, 1H)、4.57 (d, 1H)、4.47 (d, 1H)、4.21 (d, 1H)、4.18 (d, 1H)。

【0091】

40

h) 5 - ジフルオロメチル - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4] オキサジン - 3 - イルアミン

5 - ジフルオロメチル - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - モルホリン - 3 - チオン (160 g、570 mmol) をメタノール中の 7 mol / l N H₃ 溶液 2.4 L に 6.5 時間溶解し、その後一晩静置した。反応混合物を蒸発させ、1 N H C l 2 L および T M B E 2 L に溶解した。水相を T M B E で洗浄し、30% N a O H 水溶液 (300 ml) と氷をいくらか添加することで塩基性にした。該混合物を D C M で3回抽出し、合わせた有機層を N a₂ S O₄ で乾燥させ、真空濃縮した。表題化合物 (128.45 g) を D C M / ヘプタンからの結晶化により得た。

HPLC: R_t_{H₃} = 2.059分; ESIMS [M+H]⁺ = 245;

50

^1H -NMR (CDCl_3 , 360MHz): 7.77 (t, 1H)、7.38 - 7.30 (m, 1H)、7.21 (t, 1H)、7.09 (dd, 1H)、6.19 (t, $J = 54\text{Hz}$, 1H)、4.51 (br, 2H)、4.32 (d, 1H)、4.18 (d, 1H)、4.05 (d, 1H)、3.96 (d, 1H)、1.39 (s, 3H)、1.24 (s, 3H)。

【0092】

i) 5 - ジフルオロメチル - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イルアミン

硝酸カリウム (60.3g、596mmol)を硫酸600mlに少しずつ添加した($T < 20$)。この溶液を、反応混合物を、氷浴で < 22 に保ちながら、硫酸 (600ml)中の、5 - ジフルオロメチル - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イルアミン (112g、459mmol) 溶液に滴下した。1時間攪拌した後、混合物を、氷10kg上に注いだ。TMBE (6L) を添加し、pHを30% NaOH水溶液(約5L)の添加により12 ~ 14に調整した。相を分離し、水相をTMBEで2回洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて黄色固体130gを得、これをさらに精製せずに用いた。

10

HPLC: $R_{t_{H_3}} = 2.063$ 分; ESIMS $[M+H]^+ = 290$;

^1H -NMR (CDCl_3 , 360MHz): 8.71 (dd, 1H)、8.13 (dt, 1H)、7.13 (dd, 1H)、5.99 (t, $J = 54\text{Hz}$, 1H)、4.55 (br, 2H)、4.33 (dd, 1H)、4.10 (d, 1H)、3.97 (d, 1H)、3.82 (dt, 1H)。

【0093】

j) [5 - ジフルオロメチル - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸tert - ブチル

20

5 - ジフルオロメチル - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イルアミン (144.5g、500mmol)、無水Boc (142g、650mmol) およびDIPEA (131ml、749mmol) のTHF 2500ml中の溶液を3日間、室温で攪拌した。出発物質 (tarting material) がまだ残存していた。無水Boc (56g、325mmol)を添加し、混合物を60 に加熱し、反応が完了するまで10時間攪拌した。混合物を蒸発させ、TMBEに溶解し、氷冷した1N HCl、水、10% NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過して蒸発させた。生成物をDCM/ヘプタンからの結晶化により精製した。白色結晶182.8gを得た。

30

HPLC: $R_{t_{H_1}} = 3.259$ 分; ESIMS $[M+Na]^+ = 412$;

^1H -NMR (CDCl_3 , 360MHz): 8.70 (dd, 1H)、8.27 (dt, 1H)、7.34 (br, 1H)、7.25 (dd, 1H)、6.09 (t, $J = 54\text{Hz}$, 1H)、4.85 (d, 1H)、4.58 (d, 1H)、4.49 (dd, 1H)、3.94 (dt, 1H)。

【0094】

k) [5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ジフルオロメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸tert - ブチル

[5 - ジフルオロメチル - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸tert - ブチル (180g、462mmol) および10% Pd - C17.61gをTHF (1760ml)に懸濁した。混合物をParr apparatus内で、窒素雰囲気下、室温にて振盪した。6時間後、反応混合物をセライトで濾過し、蒸発させた。残渣をDCM/ヘプタンから結晶化させ、表題化合物157.6gをベージュ色の結晶として得た。

40

HPLC: $R_{t_{H_3}} = 2.748$ 分; ESIMS $[M+H]^+ = 360$;

^1H -NMR (CDCl_3 , 360MHz): 回転異性体の複雑混合物の存在により、スペクトルは解釈不可能。

【0095】

l) [(R) - 5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ジフルオロメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸tert - ブチル

ラセミ生成物 ((rac.) [5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ジフルオロ

50

メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチル) を、Chiralpak AD - H 20 μ m (8 \times 1 0 0 \times 4 8 mm H P L C カラム) の、Baye r S M B C C 5 0 装置で、S M B 法を用い、ヘプタン / E t O H / M e O H 7 0 : 2 0 : 1 0 を溶出液とした、分取 H P L C により分離した。所望の化合物はより遅く溶出する (R) - エナンチオマーであった。無色の泡沫として、表題化合物 7 2 . 2 9 g を得た。

ee = 99.3%; 旋光: [α]_D - 97.5° (c=1, CHCl₃)

HPLC: R_t_{H₃} = 2.748 分; ESIMS [M+H]⁺ = 360;

¹H - NMR (CDCl₃, 360MHz): 回転異性体の複雑混合物の存在により、スペクトルは解釈不可能。

【 0 0 9 6 】

m) ((R) - 5 - { 5 - [(5 - クロロ - 3 - メトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 2 - フルオロ - フェニル} - 5 - ジフルオロメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - カルバミン酸 t e r t - ブチル

5 - クロロ - 3 - メトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 (5 6 mg、0 . 2 7 8 mmol)、[(R) - 5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ジフルオロメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチル (実施例 x、1 0 0 mg、0 . 2 7 8 mmol) および H O A t (6 8 . 2 mg、0 . 5 0 mmol) を D M F (2 0 ml) に懸濁し、0 に冷却した。D I P E A (0 . 1 4 6 ml、0 . 8 3 5 mmol) と E D C (8 0 mg、0 . 4 1 7 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 2 0 時間撹拌した。該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物 (5 9 2 mg) をシリカゲルでクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル) にかき、表題化合物を白色のガラス状固体として得た。

TLC R_f (5 : 1 シクロヘキサン : 酢酸エチル) = 0.31;

MS: ESI+ 543、545); ¹H - NMR (360MHz, CDCl₃): 10.03 (s, br. 1H)、8.45 (m, 1H)、8.21 (m, 1H)、8.01 (m, 1H)、7.66 (m, 1H)、7.09 (m, 1H)、6.14 (t, 1H, CHF₂)、5.09 (s, 2H)、4.79 (d, 1H)、4.56 (d, 1H)、4.38 (d, 1H)、3.95 (d, 1H)、3.55 (s, 3H)、1.49 (s, 9H)。

【 0 0 9 7 】

n) 5 - クロロ - 3 - メトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

((R) - 5 - { 5 - [(5 - クロロ - 3 - メトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 2 - フルオロ - フェニル} - 5 - ジフルオロメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - カルバミン酸 t e r t - ブチル (1 5 0 mg、0 . 2 7 6 mmol) のジクロロメタン (4 ml) 中の溶液に T F A (0 . 3 5 ml、4 . 5 4 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 1 8 時間撹拌した。溶媒を真空中で取り除き、残渣を酢酸エチルで希釈し、2 N アンモニア / 氷の混合物上に注いだ。層を分離し、有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。1 1 6 mg。シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 9 5 : 5 + 1 % アンモニア) により表題化合物 1 0 2 mg を得た。

TLC R_f = 0.48 (ジクロロメタン / メタノール 9 5 : 5 + 1 % アンモニア); ESI+ MS 443、445;

HPLC - MS: R_t_{H₈} = 1.87 分 (純度 99%、ESI+ 443、445);

¹H - NMR (600 MHz, DMSO - d₆): 10.65 (s, 1H)、8.68 (s, 1H)、8.10 (s, 1H)、8.02 (m, 1H)、7.80 (m, 1H)、7.18 (m, 1H)、6.17 (m, 3H, CHF₂, NH₂ (アミジン))、4.88 (s, 2H)、4.14 (d, 1H)、4.02 (d, 1H)、3.95 (d, 1H)、3.88 (d, 1H)、3.41 (s, 3H)。

【 0 0 9 8 】

実施例 2 ~ 1 3 : 表 1 に記載の化合物は実施例 1 で用いたものと同様の手法により製造した。

塩酸塩は、相当する遊離塩基の溶液に、ジオキサン中の塩化水素またはジエチルエーテ

10

20

30

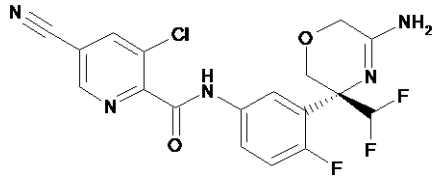
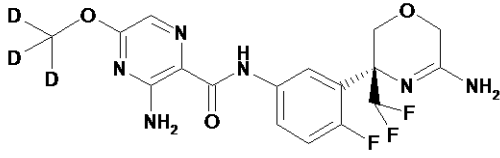
40

50

ル中の塩化水素を添加し、溶媒を蒸発させることにより得た。

【表 5 - 1】

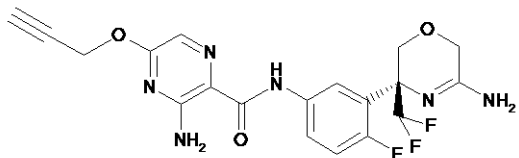
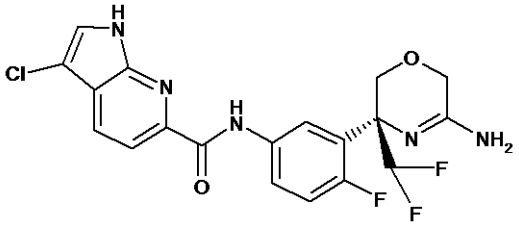
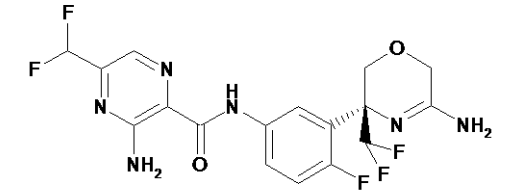
表 1

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ (δ ; DMSO- d_6)	MS [m/z: (M+1) $^+$]
2	 <p>3-クロロ-5-シアノ-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3-ジフルオロメチル-3, 6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド</p>	<p>10.92 (s, 1H, NH), 9.10 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.20 (トリプレット, 1H), 6.17 (ブロード, 2H, NH₂ (アミジン)), 6.17 (t, 1H, CHF₂), 4.11 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.82 (d, 1H).</p>	424, 426
3	 <p>3-アミノ-5-トリス-デューテロ-メトキシ-ピラジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3-ジフルオロメチル-3, 6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド</p>	<p>10.10 (s, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.80-7.67 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.12 (br. t, 2H, CHF₂ + 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.79 (d, 1H).</p>	414

10

20

【表 5 - 2】

実施例	化合物	¹ H-NMR (δ ; DMSO-d ₆)	MS [m/z (M+1) ⁺]
4	 <p>3-アミノ-5-プロポ-2-イニルオキシ-ピ ラジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ -3-ジフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H -[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ- フェニル]-アミド</p>	10.17 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.82-7.69 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.14 (br. t, 2H, CHF ₂ + 1H), 5.02 (d, 2H), 4.15 (dd, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.62 (t, 1H).	435
5	 <p>3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6 -カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3-ジフ ルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキ サジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]- アミド</p>	12.30 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.03 (ブロード, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.90 (ブロード, 1H), 7.21 (トリプレット, 1H), 6.20 (ブロード, 2H, NH ₂), 6.18 (t, 1H, CHF ₂), 4.12 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.87 (d, 1H).	438, 440
6	 <p>3-アミノ-5-ジフルオロメチル-ピラジン -2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3-ジ フルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オ キサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル] -アミド</p>	10.66 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.91 (br. s, 2H), 7.76 (br. s, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.96 (t, 1H, CHF ₂), 6.23-6.04 (m, 3H, CHF ₂ + 1H), 4.14 (d, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.82 (d, 1H).	431

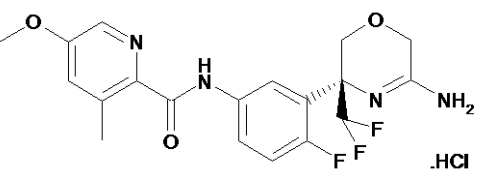
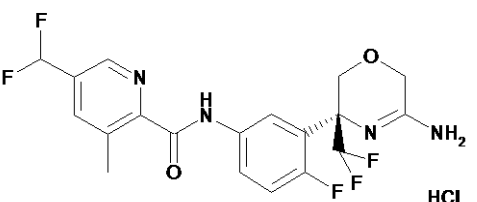
10

20

30

40

【表 5 - 3】

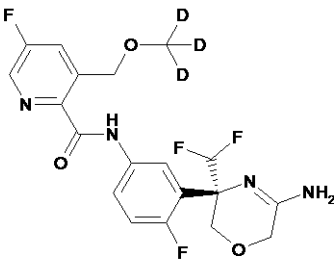
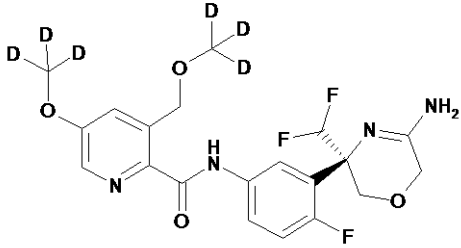
実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ (δ ; DMSO- d_6)	MS [m/z ($M+1$) $^+$]
7	 <p>5-メトキシ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3-ジフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド塩酸塩</p>	10.99 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.76 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.05–8.00 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.78 (t, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).	409
8	 <p>5-ジフルオロメチル-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3-ジフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド塩酸塩</p>	11.04 (br s, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02–7.96 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.79 (t, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 2.61 (s, 3H).	429

10

20

30

【表 5 - 4】

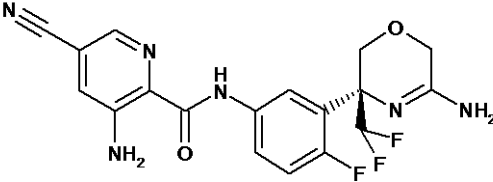
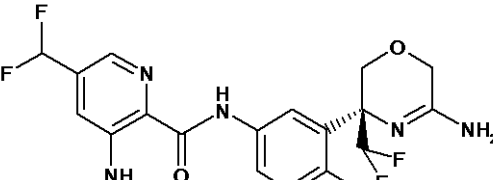
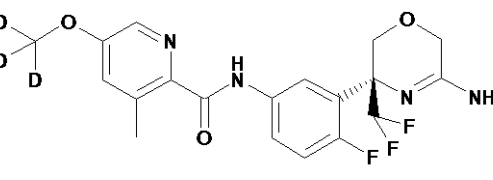
実施例	化合物	¹ H-NMR (δ ; DMSO-d ₆)	MS [m/z (M+1) ⁺]
9	 <p>5-フルオロ-3-トリデューテロメトキシメチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3-ジフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド</p>	10.59 (s, 1H, NH), 8.62 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.78 (ブロード, 1H), 7.16 (トリプレット, 1H), 6.15 (ブロード, 2H, NH ₂), 6.12 (t, 1H, CHF ₂), 4.85 (s, 2H), 4.11 (d, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.83 (d, 1H).	430
10	 <p>5-トリデューテロメトキシ-3-トリデューテロメトキシメチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3-ジフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド</p>	11.0 (s, 1H, NH), 10.69 (s, 1H, NH, アミド), 9.63 (s, 1H, NH ₂ , アミジン), 8.76 (s, 1H, NH ₂ , アミジン), 8.29 (d, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.76 (t, 1H, CHF ₂), 4.90 (s, 2H), 4.65 (d, 1H, AB), 4.61 (d, 1H, AB), 4.32 (d, 1H, AB), 4.14 (d, 1H, AB).	445

10

20

30

【表 5 - 5】

実施例	化合物	¹ H-NMR (δ ; DMSO-d ₆)	MS [m/z (M+1) ⁺]
11	 <p>3-アミノ-5-シアノ-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3-ジフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジーン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド</p>	10.53 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.25 (br. s, 2H), 7.16 (dd, 1H), 6.16 (br. s, 2H), 6.13 (t, 1H, CHF ₂), 4.14 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.81 (d, 1H).	405
12	 <p>3-アミノ-5-ジフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3-ジフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジーン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド</p>	10.47 (s, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.18-7.13 (m, 3H), 7.12 (t, 1H, CHF ₂), 6.17 (br. s, 2H), 6.13 (t, 1H, CHF ₂), 4.22-4.11 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.81 (d, 1H).	430
13	 <p>5-トリデューテロメトキシ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3-ジフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジーン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド</p>	10.38 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.29-5.98 (m, 3H), 4.13 (dd, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 2.62 (s, 3H).	412

10

20

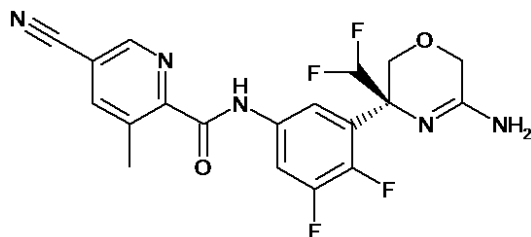
30

40

【 0 0 9 9 】

実施例 14: 5-シアノ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3-ジフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジーン-3-イル)-4,5-ジフルオロ-フェニル]-アミド

【化 4】



a) 1 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 2, 2 - ジフルオロ - エタノン

1, 2 - ジフルオロベンゼン (49.74 g、436 mmol) の THF 700 ml 中の溶液を -70 に冷却した。反応温度を < -60 に維持しながら、BuLi (1.6 M ヘキサン中溶液、272 ml、436 mmol) を滴下した。2.5 時間、-70 で攪拌した後、ジフルオロ酢酸エチル (48.3 ml、436 mmol) を、反応温度が -45 を超えないような速度で添加した。5 分間攪拌した後、混合物を 10% NH₄Cl 水溶液および TMBE に注いだ。有機相を 5% NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄・H₂O で乾燥させた。溶媒を大気圧下で留去し、残留した生成物を 12 mmHg で蒸留した。89 ~ 90 で沸騰している画分を回収し、無色の液体 78.76 g を得た。

¹H - NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.73 (t, 1H)、7.49 (q, 1H)、7.27 (m, 1H)、7.40 (t, J = 54 Hz, 1H)。

【0100】

b) (S) - 2 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 1, 1 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - プロパン - 2 - オール

1 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 2, 2 - ジフルオロ - エタノン (21.8 g、113 mmol) および ニトロメタン (61.2 ml、1.135 mol) の DCM 220 ml 中の溶液を -25 に冷却した。触媒 1 (3.12 g、5.67 mmol) を攪拌しながら添加した。均一な該溶液を -20 で 4 日間保存した。触媒をシリカゲルの小カラムのクロマトグラフィー (DCM / (10% NH₃ 水溶液 / EtOH) 99:1) により除いた。溶媒を蒸発させ、粗生成物 30.45 g を無色の油状物として得た。該生成物をさらにシリカゲルのクロマトグラフィー (ヘキサン / DCM 50 ~ 100%) により精製し、表題化合物 27.9 を無色の油状物として得た。

[D] = +13.4° (c = 1, CHCl₃);

HPLC: Rt_{H3} = 2.055 分;

¹H - NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.52 (t, 1H)、7.33 - 7.20 (m, 2H)、6.00 (t, J = 54 Hz, 1H)、5.30 (d, 1H)、5.01 (d, 1H)、4.21 (s, 1H)。

【0101】

c) (S) - 3 - アミノ - 2 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 1, 1 - ジフルオロ - プロパン - 2 - オール

(S) - 2 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 1, 1 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - プロパン - 2 - オール (27.97 g、110 mmol) の AcOH 90 ml 中の溶液を、よく攪拌した AcOH 200 ml 中の Zn 粉末 (72.3 g、1.105 mol) に滴下した。反応温度を 35 ~ 45 に維持した。添加後、該混合物を室温で 1 時間攪拌し、セライトで濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液および EtOAc 洗浄液を蒸発させ、残渣を EtOAc 中に溶解し、十分量の 1 N NaOH 水溶液を水層の pH が約 12 に達するまで添加した。不溶部を、少量の NH₃ 飽和水溶液を添加することで溶解した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄・H₂O で乾燥させ、蒸発させた。残渣を TMBE / ヘキサンより結晶化させ、表題化合物 22.4 g を白色結晶として得た。

HPLC: Rt_{H1} = 2.469 分 [M+H]⁺ 224;

¹H - NMR (DMSO - d₆, 400MHz): 7.46 - 7.37 (m, 2H)、7.21 (q, 1H)、6.16 (t, J = 54 Hz, 1H)、6.1 (br, 1H)、3.06 (d, 1H)、3.02 (d, 1H)、4.21 (s, 1H)。

【0102】

10

20

30

40

50

d) N - [(S) - 2 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド

(S) - 3 - アミノ - 2 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 1, 1 - ジフルオロ - プロパン - 2 - オール (22.4 g、100 mmol) およびピリジン (40.6 ml、502 mmol) の DCM 230 ml 中の溶液を、+5 で冷却した。2 - ニトロ - ベンゼンスルホニルクロリド (23.36 g、105 mmol) を少しずつ添加した ($T < 15$)。添加後、該混合物を氷冷せずに1時間攪拌した。該混合物をTMBEおよび2N HClで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄・H₂Oで乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (ヘキサン / DCM 15 ~ 30%、その後、DCM / EtOH 0 ~ 3%) により精製し、表題化合物 39.6 g を、黄色樹脂として得た。この樹脂は静置すると結晶化した。

10

HPLC: $R_{tH_3} = 2.644$ 分 $[M+Na]^+ 409$; 1H - NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.10 (m, 2H)、7.86 (m, 1H)、7.76 (m, 2H)、7.38 (t, 1H)、7.19 - 7.07 (m, 2H)、6.03 (t, J = 54Hz, 1H)、5.67 (t, 1H)、3.88 (dd, 1H)、3.73 (dd, 1H)、3.41 (s, 1H)。

【0103】

e) (R) - 2 - ジフルオロメチル - 2 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 1 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - アジリジン

N - [(S) - 2 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (39.65 g、97 mmol) を THF 400 ml に、PPH₃ (30.6 g、117 mmol) とともに溶解させ、0 ~ 5 に冷却し、40%のDEADのトルエン溶液 (53.4 ml、117 mmol) を滴下した。ゆっくりと室温まで加温しながら、攪拌を3時間続けた。該溶液をトルエン400 mlで希釈し、濃縮し、THFを除去し、シリカゲルのクロマトグラフィー (ヘキサン / DCM 50 ~ 70%) により直接精製し、表題化合物を黄色樹脂として得た。

20

HPLC: $R_{tH_3} = 3.096$ 分 $[M+Na]^+ 413$; 1H - NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.28 - 8.23 (m, 1H)、7.83 - 7.75 (m, 3H)、7.40 (t, 1H)、7.30 - 7.21 (m, 1H)、7.19 - 7.12 (m, 1H)、6.17 (t, J = 54 Hz, 1H)、3.38 (s, 1H)、3.27 (s, 1H)。

【0104】

f) 酢酸 (R) - 2 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - プロピル

30

(R) - 2 - ジフルオロメチル - 2 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 1 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - アジリジン (4.78 g、12.25 mmol) の DMSO 50 ml 中の溶液を KOAc (2.404 g、24.49 mmol) で処理し、2時間攪拌した。該混合物をEtOAcで希釈し、水で2回、その後、ブラインで洗浄し、MgSO₄・H₂Oで乾燥させた。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc 25 ~ 35%) で精製し、表題化合物 4.6 g を無色の樹脂として得た。

HPLC: $R_{tH_3} = 2.906$ 分 $[M+Na]^+ 473$; 1H - NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.99 (d, 1H)、7.77 - 7.71 (m, 1H)、7.57 (m, 2H)、7.37 - 7.31 (m, 1H)、7.23 - 7.15 (m, 2H)、6.70 (s, 1H)、6.59 (t, J = 54 Hz, 1H)、4.57 (d, 1H)、4.55 (d, 1H)、2.10 (s, 3H)。

【0105】

40

g) N - [(R) - 1 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 2, 2 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル] - 2 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド

酢酸 (R) - 2 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - プロピル (4.57 g、10.15 mmol) の MeOH 35 ml 中溶液を LiOH 水溶液 (4 M、12.68 ml、50.7 mmol) で処理した。反応はわずかに発熱性であった。30分後、該混合物を水、ブラインおよびEtOAcで希釈した。有機層を1N HClおよびブラインで洗浄し、MgSO₄・H₂Oで乾燥させた。蒸発により、表題化合物を白色固体として、さらなる変換に十分な純度で得た。

HPLC: $R_{tH_3} = 2.516$ 分 $[M+Na]^+ 431$; 1H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz): 8.67 (s, 1H)、7.91 (d, 1H)、7.80 (t, 1H)、7.74 - 7.67 (m, 2H)、7.37 (q, 1H)、7.30 - 7.24 (m, 1H)、7

50

.19 - 7.12 (m, 1H)、6.69 (t, J = 54 Hz, 1H)、5.44 (t, 1H)、3.98 (s, 2H)、2.10 (s, 3H)。

【 0 1 0 6 】

h) [(R) - 2 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - プロボキシ] - 酢酸エチル

N - [(R) - 1 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 2, 2 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル] - 2 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (2.59 g, 6.34 mmol) および酢酸ロジウム(II)二量体 (0.056 g, 0.127 mmol) のDCM 4 ml中の溶液にDCM 7.4 ml中のジアゾ酢酸エチル (1.570 ml, 12.69 mmol)を、シリンジポンプを用いて、4時間かけて添加した。該混合物を1時間攪拌し、ヘキサンで希釈し、シリカゲルのクロマトグラフィー(ヘキサン / DCM 50 ~ 100%)により、表題化合物 1.78 gをわずかに濁った淡黄色の樹脂として得た。

10

HPLC: $R_{tH4} = 2.784$ 分 $[M+Na]^+$ 517; 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.95 (d, 1H)、7.70 (t, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.54 (t, 1H)、7.46 (t, 1H)、7.20 - 7.05 (m, 2H)、6.97 (s, 1H)、6.61 (t, J = 54 Hz, 1H)、4.34 - 4.08 (m, 6H)、1.37 - 1.27 (m, 3H)。

【 0 1 0 7 】

i) (R) - 5 - ジフルオロメチル - 5 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - モルホリン - 3 - オン

[(R) - 2 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - プロボキシ] - 酢酸エチル (2.46 g, 4.98 mmol) のMeOH 25 ml中の溶液をLiOH水溶液(4 M、6.22 ml, 24.88 mmol)で処理した。該反応はわずかに発熱性であった。30分後、混合物を1 N HCl、ブラインおよびEtOAcで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4 \cdot H_2O$ で乾燥させた。蒸発により、表題化合物を黄色樹脂として得、精製せずにさらなる変換に用いた。

20

HPLC: $R_{tH3} = 2.575$ 分 $[M+Na]^+$ 489。

【 0 1 0 8 】

該生成物をEtOH 12 mlおよびTHF 6 mlに溶解し、チオフェノール(1.1 g, 10 mmol)および1 M NaOH (14.9 ml)で処理し、60 で4時間加熱した。該混合物を冷却し、TMBEで洗浄した。pHを1 N HClで6 ~ 7に調製し、蒸発堅固させた。残留生成物をEtOHで抽出した(3回)。エタノール抽出物を蒸発させ、黄色泡沫 1.69 gを得た。

30

HPLC: $R_{tH1} = 3.478$ 分 $[M+H]^+$ 282。

【 0 1 0 9 】

この生成物をAcOH 2.5 mlを含むトルエン 50 ml中で、18時間還流した。該混合物を蒸発させ、シリカゲルのクロマトグラフィー(ヘキサン / EtOAc 25 ~ 40%)の後、表題化合物を白色固体として単離した。

HPLC: $R_{tH2} = 2.673$ 分 $[M+H]^+$ 264; 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.33 - 7.19 (m, 4H)、6.68 (br s, 1H)、6.34 (t, J = 54 Hz, 1H)、4.34 - 4.18 (m, 4H)。

【 0 1 1 0 】

j) (R) - 5 - ジフルオロメチル - 5 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - モルホリン - 3 - チオン

40

(R) - 5 - ジフルオロメチル - 5 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - モルホリン - 3 - オン(543 mg, 2.063 mmol)のTHF 6 ml中の溶液に、ローソン試薬(459 mg, 1.135 mmol)を添加し、混合物を50 で45分間攪拌した。

該混合物を蒸発させ、シリカゲルのクロマトグラフィー(ヘキサン / EtOAc 10 ~ 15%)で精製し、表題化合物 587 mgを無色の樹脂として得た。

HPLC: $R_{tH2} = 3.124$ 分 $[M+H]^+$ 280; 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 8.43 (br s, 1H)、7.33 - 7.19 (m, 3H)、7.12 (t, 1H)、6.34 (t, J = 54Hz, 1H)、4.62 (d, 1H)、4.55 (d, 1H)、4.27 (s, 2H)。

【 0 1 1 1 】

50

k) (R) - 5 - ジフルオロメチル - 5 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イルアミン

(R) - 5 - ジフルオロメチル - 5 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - モルホリン - 3 - チオンの NH_3 / MeOH 溶液 (7 mol/L, 8.5 ml) を密封したバイアル内で4時間撹拌した。該混合物を蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM / (EtOH / 飽和 NH_3 水溶液 9:1) 0 ~ 5%) により、表題化合物 517 mg を無色の樹脂として得た。HPLC: Rt_{H_2} = 2.249分 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263; ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.51 (t, 1H)、7.24 - 7.12 (m, 2H)、6.34 (t, J = 54 Hz, 1H)、4.38 (d, 1H)、4.35 (d, 1H)、4.19 (d, 1H)、4.03 (d, 1H)。

【0112】

10

l) (R) - 5 - ジフルオロメチル - 5 - (2, 3 - ジフルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イルアミン

(R) - 5 - ジフルオロメチル - 5 - (2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イルアミン (508 mg、1.937 mmol) の H_2SO_4 5 ml 中溶液を撹拌しながら、 KNO_3 (255 mg、2.52 mmol) を4回に分けて添加した (発熱性)。得られた溶液を20分間室温で撹拌し、その後、氷水に注ぎ入れた。該混合物を、固体 Na_2CO_3 (注意! : 起泡性) を添加して塩基性にし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、チャコールおよび $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ で処理し、セライトで濾過した。溶媒の蒸発により、位置異性体を6%含有する表題化合物を得た。該生成物をさらに精製せずに用いた。

20

HPLC: Rt_{H_2} = 2.313分 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308; ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 8.65 (s, 1H)、8.10 (t, 1H)、6.10 (t, J = 54 Hz, 1H)、4.52 - 3.98 (m, 4H)。

【0113】

m) [(R) - 5 - ジフルオロメチル - 5 - (2, 3 - ジフルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチル

(R) - 5 - ジフルオロメチル - 5 - (2, 3 - ジフルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イルアミン (510 mg、1.660 mmol) の DCM 5 ml 中の溶液に、DIPEA (322 mg、2.49 mmol) および二炭酸ジ-tert - ブチル (417 mg、2.158 mmol) を添加した。反応混合物を一晚40℃で撹拌した。該反応混合物を蒸発させ、表題化合物を白色結晶として単離した (TMBE / ヘキサン)。

30

TLC (ヘキサン / EtOAc 6:1): Rf = 0.25;

HPLC: Rt_{H_3} = 3.475分; ESIMS = $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 430; ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): 8.55 - 8.51 (m, 1H)、8.14 - 8.08 (m, 1H)、7.43 (br s, 1H)、6.04 (t, J = 54Hz, 1H)、4.87 (d, 1H)、4.59 (d, 1H)、4.51 (dd, 1H)、3.95 (d, 1H)、1.52 (s, 9H)。

【0114】

n) [(R) - 5 - (5 - アミノ - 2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - ジフルオロメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチル

40

[(R) - 5 - ジフルオロメチル - 5 - (2, 3 - ジフルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチル (540 mg、1.326 mmol) の EtOH 3 ml および THF 2 ml 中の溶液を、水素雰囲気下で5% Pd - C 「degussa」 E101 ND 140 mg の存在下で、LC - MS 分析が、変換が完了したと示すまで撹拌した。該混合物を窒素フラッシュし、DCM で希釈し、セライトパッドで濾過した。濾液を蒸発させ、さらにシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc 25 ~ 50%) で精製し、表題化合物を無色の泡沫として得た。

TLC (ヘキサン / EtOAc 2:1): Rf = 0.26; HPLC: Rt_{H_2} = 3.057分; ESIMS = $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378;

^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz, 回転異性体によりブロードシグナル): 6.73 (m, 1H)、6.50

50

(m, 1H)、6.18 (t, J = 54Hz, 1H)、4.95 - 3.99 (m, 4H)、1.52 (s, 9H)。

【 0 1 1 5 】

o) ((R) - 5 - { 5 - [(5 - シアノ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル} - 5 - ジフルオロメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4]オキサジン - 3 - イル) - カルバミン酸 t e r t - ブチル

氷冷した[(R) - 5 - (5 - アミノ - 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - ジフルオロメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4]オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチル (1 1 3 mg、 0 . 2 9 9 mmol)、5 - シアノ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 (5 3 . 4 mg、 0 . 3 2 9 mmol)、H O A t (6 5 . 2 mg、 0 . 4 7 9 mmol) の D M F 1 . 2 ml中の溶液に、E D C (0 . 0 7 ml、 0 . 3 9 mmol) (遊離塩基)を添加した。混合物を一晩室温で撹拌した。水および E t O A c を添加し、有機層を飽和 N a H C O ₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、M g S O ₄ · H₂O で乾燥させた。該生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン / E t O A c 1 5 ~ 2 0 %)により精製し、表題化合物 1 0 8 mgを無色の泡沫として得た。

10

TLC (ヘキサン / E t O A c 3 : 1): R_f = 0.31; HPLC: R_{tH3} = 3.374分; ESIMS = [M+H]⁺ 522; ¹H - NMR (CDCl₃, 400MHz): 10.12 (s, 1H)、8.76 (s, 1H)、8.20 (br t, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.40 (br s, 1H)、6.13 (t, J = 54 Hz, 1H)、4.85 (d, 1H)、4.62 (d, 1H)、4.43 (d, 1H)、4.40 (d, 1H)、2.89 (s, 3H)、1.52 (s, 9H)。

【 0 1 1 6 】

p) 5 - シアノ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 5 - アミノ - 3 - ジフルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4]オキサジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジフルオロ - フェニル] - アミド

20

((R) - 5 - { 5 - [(5 - シアノ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 2 , 3 - ジフルオロ - フェニル} - 5 - ジフルオロメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4]オキサジン - 3 - イル) - カルバミン酸 t e r t - ブチル (1 0 7 mg、 0 . 2 0 5 mmol) の D C M 0 . 9 ml中の溶液に、T F A 0 . 3 mlを滴下した。混合物を 1 . 5 時間室温で撹拌した。反応混合物を注意深く約 1 0 %の重曹水溶液および E t O A c に注ぎ入れた。有機層を飽和 N a H C O ₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させた。該生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (D C M / (E t O H / N H ₃ 飽和水溶液 9 : 1) 0 ~ 2 %)により精製し、表題化合物 8 1 mgを白色固体として得た。

30

HPLC: R_{tH2} = 2.827分; ESIMS [M+H]⁺ = 422; ¹H - NMR (DMSO - d₆, 600MHz): 10.91 (s, 1H)、8.40 (s, 1H)、8.98 - 8.94 (m, 1H)、7.82 (s, 1H)、6.19 (s, 2H)、6.13 (t, J = 54 Hz, 1H)、4.08 (d, 1H)、4.01 (d, 1H)、3.95 (d, 1H)、3.89 (d, 1H)、2.53 (s, 3H)。

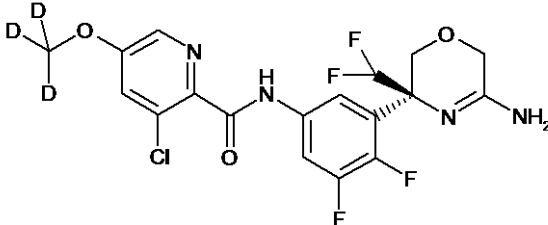
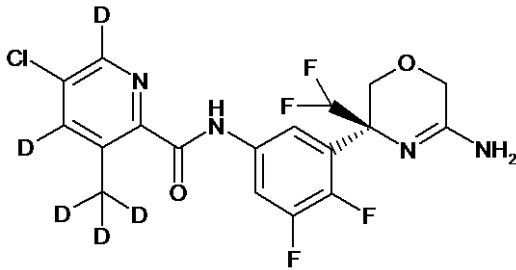
【 0 1 1 7 】

実施例 1 5 ~ 1 6 : 表 2 に記載の化合物は実施例 1 4 で用いたものと同様の手法により製造した。

塩酸塩は相当する遊離塩基の溶液に、ジオキサン中の塩化水素またはジエチルエーテル中の塩化水素を添加し、溶媒を蒸発させることにより得た。

【表 6】

表 2

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ (δ ; DMSO- d_6)	MS [m/z; (M+1)+]
15	 <p>3-クロロ-5-トリデューテロメトキシ-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3-ジフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4,5-ジフルオロフェニル]-アミド</p>	10.91 (s, 1H), 8.40 (s, 1H) 8.98-8.94 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.19 (s, 2H), 6.13 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 2.53 (s, 3H).	422
16	 <p>4,6-ジデューテロ-5-クロロ-3-トリデューテロメチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3-ジフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4,5-ジフルオロフェニル]-アミド</p>	10.78 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H) 7.83 (s, 1H), 6.19 (s, 2H), 6.14 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.88 (d, 1H).	436

10

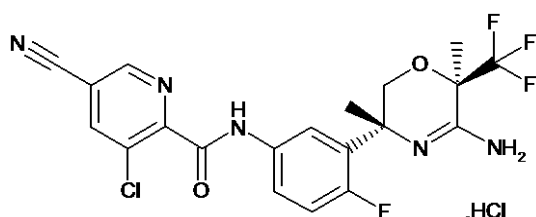
20

30

【0118】

実施例 17: 3-クロロ-5-シアノ-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド・塩酸塩

【化 5】



40

a) 2-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-プロパン-2-オール

THF (500 ml) 中のジイソプロピルアミン (57.3 ml, 402 mmol) の溶液に、アルゴン下、-50 未満で、ヘキサン中 1.6 M の $n\text{-BuLi}$ 溶液 (260 ml, 416 mmol) を加えた。-75 で 30 分間攪拌した後、温度を -70 未満に保ちながら、4-ブromo-1-フルオロベンゼン (31.1 ml, 277 mmol) を添加した。-75 で 2 時間攪

50

拌した後、アセトン(41.2 ml、554 mmol)を-65 未満で加え、反応混合物を-75 で1時間攪拌し、-50 まで加温し、10% NH₄Cl水溶液に注いだ。該混合物を、TBMEで抽出し、有機相を、KHSO₄水溶液、飽和NaHCO₃溶液、およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、ヘキサンから結晶化し、表題化合物を白色の結晶として得た。

TLC(ヘキサン - EtOAc 3:1): R_f = 0.45; HPLC: R_t_{H5} = 1.045分;

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 7.74 (dd, 1H)、7.36 (m, 1H)、6.93 (dd, 1H)、2.04 (d, 1H)、1.63 (s, 6H)。

【0119】

b) 4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - イソプロペニル - ベンゼン

10

CH₂Cl₂ (50 ml)中の2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - プロパン - 2 - オール(119.7 g、498 mmol)の溶液に、ヒドロキノン(2.74 g、24.9 mmol)および85% H₃PO₄ 250 mlを加えた。得られた反応混合物を50 で3.5時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、CH₂Cl₂で抽出した。有機相を、2N NaOH水溶液および水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をヘキサンに溶解し、シリカゲルのプラグで濾過し、600 mbarで濃縮し、表題化合物を無色の油状物として得た。

TLC(ヘキサン): R_f = 0.52; HPLC: R_t_{H5} = 1.416分; ¹H-NMR (360MHz, CDCl₃): 7.43 (d, 1H)、7.37 (m, 1H)、6.94 (dd, 1H)、5.27 (d, 2H)、2.13 (s, 3H)。

【0120】

20

c) (S) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - プロパン - 1, 2 - ジオール

t - BuOH - H₂O 1:1 (1600 ml)中の、K₃Fe(CN)₆ (186 g、561 mmol)、K₂CO₃ (78 g、561 mmol)、(DHQ)₂ - PHAL (1.311 g、1.674 mmol)およびK₂OsO₂(OH)₄ (0.378 g、1 mmol)の懸濁液に、4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - イソプロペニル - ベンゼン(36 g、167 mmol)を0 で加え、反応混合物を0 で14時間攪拌した。Na₂S₂O₅ (100 g)を0 ~ 5 で注意深く添加し、その後、反応混合物を1時間攪拌した後、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を、5% Na₂S₃O₃溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、表題化合物を白色固体として得た。

TLC(ヘキサン - EtOAc 1:1): R_f = 0.46; HPLC: R_t_{H5} = 0.767分; ¹H-NMR (360MHz, CDCl₃): 7.71 (dd, 1H)、7.27 (m, 1H)、6.83 (dd, 1H)、3.85 (d, 1H)、3.62 (d, 1H)、2.94 (s, 3H)、2.01 (s, 1H)、1.43 (s, 3H)。 ESIMS: 266、268 [(M+NH₄)⁺];

30

【0121】

d) (S) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - オキシラン

CH₂Cl₂ (400 ml)中の、(S) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - プロパン - 1, 2 - ジオール(37.35 g、150 mmol)の溶液に、アルゴン下でNEt₃ (41.8 ml、300 mmol)を加え、塩化メシル(12.8 ml、165 mmol)を0 ~ 5 で滴下した。0 ~ 5 で0.5時間攪拌した後、反応混合物を1N 冷HClに加え、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた抽出物を、1N HCl、H₂Oおよび飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製メシレート、TBME(500 ml)および2N NaOH水溶液 200 mlに溶解し、25 で2時間攪拌した後、該混合物をTBMEで抽出した。合わせた抽出物を、NaH₂PO₄溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、(S) - エナンチオマーを無色の油状物として得た。

40

78% ee (Chiralpak AS - H 1218、ヘキサン - EtOH 97:3、0.4 mL / 分); TLC(ヘキサン - EtOAc 3:1): R_f = 0.69; HPLC: R_t_{H5} = 1.186分; ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 7.46 (dd, 1H)、7.30 (m, 1H)、6.83 (dd, 1H)、2.88 (d, 1H)、2.72 (d, 1H)、1.59 (s, 3H)。

【0122】

e) (S) - 1 - アジド - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - プロパン - 2 - オ

50

ール

E t O H (8 0 0 ml) 中の、(S) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - オキシラン (5 1 . 8 5 g 、 2 2 4 mmol) の溶液に、N a N ₃ (3 6 . 8 g 、 5 3 1 mmol)、N H ₄ C l (6 0 . 6 g 、 1 1 2 2 mmol) および 1 8 - クラウン - 6 (5 9 . 8 g 、 2 2 4 mmol) を加え、反応混合物を 6 時間還流した。反応混合物を濾過し、その体積が半量になるまで濃縮した。残渣油状物を E t O A c で抽出した。合わせた抽出物を、飽和 N a H C O ₃ 溶液およびブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、表題化合物を明黄色の油状物として得た。

TLC (ヘキサン - E t O A c 1 : 1) : R_f = 0.70; HPLC: R_t_{H₃} = 1.115 分; ¹H-NMR (360MHz, C DCl₃) : 7.72 (dd, 1H)、7.32 (m, 1H)、6.85 (dd, 1H)、3.73 (d, 1H)、3.51 (d, 1H)、2.44 (s, 1H)、1.50 (s, 3H)。

10

【 0 1 2 3 】

f) (S) - 1 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - プロパン - 2 - オール

T H F (2 5 0 ml) 中の L i A l H ₄ (4 . 6 5 g 、 1 2 2 mmol) の懸濁液に、アルゴン下、0 ~ 5 ° で、T H F (1 5 0 ml) に溶解した (S) - 1 - アジド - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - プロパン - 2 - オール (3 3 . 4 g 、 1 2 2 mmol) の溶液を、3 0 分間かけて加えた。0 ~ 5 ° で 1 時間撹拌した後、水 (4 . 7 ml)、4 N N a O H (4 . 7 ml) および水 (1 4 . 1 ml) を注意深く添加することによって反応物をクエンチし、再度 2 5 ° で 3 時間撹拌した。白色の懸濁液を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。固化した生成物を T B M E - ヘキサンから再結晶し、表題化合物をベージュ色の結晶として得た。

20

9 8 % ee (Chiralpak AD - H ヘキサン - E t O H 7 5 ~ 2 5 + 0 . 0 5 % N E t ₃) ; TLC (C H ₂ C l ₂ - M e O H 10 : 1) R_f = 0.10; HPLC: R_t_{H₅} = 0.558 分; ESIMS: 248、250 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (360MHz, C DCl₃) : 7.76 (dd, 1H)、7.25 (m, 1H)、6.82 (dd, 1H)、4.16 (br s, 1H)、3.19 (d, 1H)、2.72 (d, 1H)、1.44 (s, 3H)、0.95 (br s, 2H)。

【 0 1 2 4 】

g) N - [(S) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド

T H F (4 0 0 ml) 中の (S) - 1 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - プロパン - 2 - オール (3 4 . 7 g 、 1 4 0 mmol) の溶液に、2 - ニトロ - ベンゼンスルホンクロリド (3 4 . 9 g 、 1 5 4 mmol) を、0 ~ 5 ° で加え、その後、1 N N a O H 水溶液を 0 . 5 時間かけて加えた。反応混合物を 2 0 ° で 2 時間撹拌した。反応混合物を T B M E で希釈し、水、N a H ₂ P O ₄ 溶液およびブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、T B M E - ヘキサンから結晶化した後、表題化合物をベージュ色の結晶として得た。

30

TLC (トルエン - E t O A c 3 : 1) : R_f = 0.51; HPLC: R_t_{H₅} = 1.118 分; ESIMS: 450、452 [(M+NH₄)⁺]; ¹H-NMR (360MHz, C DCl₃) : 7.98 (m, 1H)、7.81 (m, 1H)、7.65 (m, 2H)、7.59 (dd, 1H)、7.24 (m, 1H)、6.79 (dd, 1H)、5.60 (t, 1H)、4.16 (br s, 1H)、3.55 (dd, 1H)、3.44 (dd, 1H)、2.51 (s, 1H)、1.51 (s, 3H)。

【 0 1 2 5 】

40

h) (R) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - アジリジン

C H ₂ C l ₂ (4 0 0 ml) 中の、N - [(S) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - 2 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (2 0 . 8 g 、 4 8 mmol) の溶液に、0 ~ 5 ° で、P P h ₃ (1 9 . 2 g 、 7 2 . 4 mmol) およびアゾジカルボン酸ジエチル (1 1 . 6 ml 、 7 2 . 4 mmol) を加えた。反応混合物を 2 5 ° で 2 4 時間撹拌し、濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー (ヘキサン - E t O A c 2 0 : 1 ~ 2 : 1) で精製した後、表題化合物を黄色結晶として得た。

TLC (トルエン - E t O A c 3 : 1) : R_f = 0.69; HPLC: R_t_{H₅} = 1.308 分; ¹H-NMR (360 MHz, C DCl₃) : 8.31 (m, 1H)、7.28 (m, 3H)、7.60 (dd, 1H)、7.42 (m, 1H)、6.91 (dd, 1H)

50

、3.24 (s, 1H)、2.81 (s, 1H)、2.06 (s, 3H)。

【0126】

i) (R)-2-[(R)-2-(5-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-プロポキシ]-3,3,3-トリフルオロ-2-メチル-プロピオン酸エチル

D M F (160 ml)中のNaH (2.53 g、鉱物油中60%、63 mmol)の懸濁液に、アルゴン下で、(R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオン酸エチル (11.99 g、63 mmol)を滴下し、20 で0.5時間撹拌した後、(R)-2-(5-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-2-メチル-1-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニル)-アジリジン (21.85 g、52.6 mmol)を加えた。反応物を25 で16時間保った。混合物を、2 N 冷HClに加え、生成物をTBMEで抽出した。合わせた有機層を、飽和NaHCO₃溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣固体をTBME-ヘキサンから再結晶化し、表題化合物を黄色結晶として得た。

TLC(ヘキサン-EtOAc 1:1): R_f = 0.59; HPLC: R_{tH5} = 1.444分; ESIMS: 618、620 [(M+NH₄)⁺]; ¹H-NMR (360MHz, CDCl₃): 7.83 (dd, 1H)、7.61 (m, 3H)、7.48 (dd, 1H)、7.27 (m, 1H)、6.73 (s, 1H)、6.60 (dd, 1H)、4.33 (m, 2H)、3.84 (s, 2H)、1.84 (s, 3H)、1.57 (s, 3H)、1.33 (t, 3H)。

【0127】

j) (R)-2-[(R)-2-(5-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-プロポキシ]-3,3,3-トリフルオロ-2-メチル-プロピオンアミド

MeOH (75 ml)中7 N NH₃中の、(R)-2-[(R)-2-(5-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-プロポキシ]-3,3,3-トリフルオロ-2-メチル-プロピオン酸エチル (26.6 g、44.2 mmol)の溶液を、50 で16時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣固体をEt₂Oから再結晶化し、表題化合物を黄色結晶として得た。

TLC(ヘキサン-EtOAc 1:1): R_f = 0.35; HPLC: R_{tH5} = 1.184分; ESIMS: 589、591 [(M+NH₄)⁺]; ¹H-NMR (360MHz, CDCl₃): 7.85 (d, 1H)、7.64 (m, 3H)、7.44 (d, 1H)、7.41 (dd, 1H)、7.26 (m, 1H)、6.68 (br s, 1H)、6.57 (dd, 1H)、6.19 (s, 1H)、5.54 (br s, 1H)、4.24 (d, 1H)、3.93 (d, 1H)、1.79 (s, 3H)、1.67 (s, 3H)。

【0128】

k) N-[(R)-1-(5-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-2-((R)-1-シアノ-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ)-1-メチル-エチル]-2-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド

CH₂Cl₂ (300 ml)中の、(R)-2-[(R)-2-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-(2-ニトロ-ベンゼンスルホニルアミノ)-プロポキシ]-3,3,3-トリフルオロ-2-メチル-プロピオンアミド (20.83 g、35.6 mmol)の溶液に、アルゴン下で、NEt₃ (12.5 ml、89 mmol)を、および0~5 で、無水トリフルオロ酢酸 (6.15 ml、42.7 mmol)を加えた。25 で4時間撹拌した後、反応混合物を冷NaHCO₃溶液に加え、生成物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた抽出物を、0.1 N 冷HCl、水、および飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、表題化合物を黄色の油状物として得た。これをそのまま次の工程に用いた。

TLC(ヘキサン-EtOAc 1:1): R_f = 0.73; HPLC: R_{tH5} = 1.364分; ESIMS: 571、573 [(M+NH₄)⁺]; ¹H-NMR (360MHz, CDCl₃): 7.89 (d, 1H)、7.62 (ddd, 1H)、7.57 (ddd, 1H)、7.52 (m, 2H)、7.29 (m, 1H)、6.58 (dd, 1H)、6.19 (s, 1H)、4.17 (s, 2H)、1.81 (s, 3H)、1.72 (s, 3H)。

【0129】

l) (2R,5R)-5-(5-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-2,5-ジメチル-2-トリフルオロメチル-5,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イルアミン

10

20

30

40

50

MeOH (80 ml)中の、N - [(R) - 1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - ((R) - 1 - シアノ - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチル - エトキシ) - 1 - メチル - エチル] - 2 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (6.54 g、11.8 mmol) および N - アセチル - システイン (2.4 g、26.0 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (3.62 g、26.0 mmol) を加え、反応混合物を 80 で 16 時間加熱した。溶媒を除去した後、残渣を水に溶解し、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を、飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィー (ヘキサン - EtOAc 10 : 1 ~ 1 : 2、0.03 % NEt₃ 含有) で精製した後、表題化合物を黄色油状物として得た。

TLC (ヘキサン - EtOAc 1:1): R_f = 0.58; HPLC: Rt_{H5} = 0.843 分; ESIMS: 369、371 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (360MHz, CDCl₃): 7.66 (dd, 1H)、7.35 (m, 1H)、6.91 (dd, 1H)、3.97 (m, 2H)、1.53 (s, 3H)、1.49 (s, 3H)。

10

【0130】

m) (2R, 5R) - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - [1, 4]オキサジン - 3 - イルアミン

MeOH (50 ml)中の、(2R, 5R) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - [1, 4]オキサジン - 3 - イルアミン (1.66 g、4.5 mmol) および酢酸ナトリウム (0.369 g、4.5 mmol) の溶液を、10 % Pd - C で、50 で 6 時間水素化した。触媒をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残渣を飽和 NaHCO₃ 溶液に溶解し、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、表題化合物を無色の油状物として得た。

20

TLC (ヘキサン - EtOAc 1 : 1): R_f = 0.19; HPLC: Rt_{H5} = 0.777 分; ESIMS: 291 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (360MHz, CDCl₃): 7.41 (dt, 1H)、7.26 (m, 1H)、7.11 (t, 1H)、7.05 (dd, 1H)、4.11 (dd, 1H)、3.94 (dd, 1H)、1.54 (s, 3H)、1.49 (s, 3H)。

【0131】

n) (2R, 5R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - [1, 4]オキサジン - 3 - イルアミン

H₂SO₄ (6 ml)中の、(2R, 5R) - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - [1, 4]オキサジン - 3 - イルアミン (1.035 g、3.57 mmol) の溶液に、氷水で冷却しながら、KNO₃ (0.379 g、3.74 mmol) を少しずつ加えた。反応混合物を 25 で 2 時間攪拌し、水で希釈し、冷却しながら K₂CO₃ で塩基性にした。生成物を EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を、飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィー (ヘキサン - EtOAc 4 : 1 ~ 1 : 1、0.05 % NEt₃ 含有) によって精製し、表題化合物を明黄色の油状物として得た。

30

TLC (ヘキサン - EtOAc 1:1): R_f = 0.50; HPLC: Rt_{H5} = 0.749 分; ESIMS: 336 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (360MHz, CDCl₃): 8.48 (dd, 1H)、8.14 (m, 1H)、7.15 (dd, 1H)、4.20 (br s, 2H)、4.04 (dd, 1H)、3.91 (dd, 1H)、1.54 (s, 3H)、1.49 (s, 3H)。

40

【0132】

o) [(2R, 5R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチル

ACN (20 ml)中の (2R, 5R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - [1, 4]オキサジン - 3 - イルアミン (1.14 g、3.4 mmol) の溶液に、Boc₂O (0.891 g、4.08 mmol) および NEt₃ (0.72 ml、5.1 mmol) を加え、混合物を 25 で 16 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、残渣油状物を、シリカゲルのクロマトグラフィー (ヘキサン - EtOAc 20 : 1 ~ 7 : 3) によって精製し、Et₂O - ヘキサンから結晶化した後、表題化合物をベージュ色の結晶として得た。

50

TLC (ヘキサン - E t O A c 3 : 1): $R_f = 0.37$; HPLC: $R_{t_{H_5}} = 1.355$ 分; ESIMS: 436 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (360MHz, CDCl₃): 11.04 (br s, 1H)、8.24 (m, 2H)、7.30 (dd, 1H)、4.41 (dd, 1H)、4.11 (dd, 1H)、1.68 (s, 3H)、1.51 (s, 9H)、1.49 (s, 3H)。

【 0 1 3 3 】

p) [(2 R, 5 R) - 5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチル

イソプロパノール - T H F 2 : 1 (2 4 ml)中の、[(2 R, 5 R) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチル (0.98 g、2.25 mmol)の溶液を、5 % P d - Cで、50 にて4時間水素化した。触媒をセライトで濾去し、濾液を濃縮し、T B M E - ヘキサンから結晶化した後、表題化合物をベージュ色の結晶として得た。

TLC(ヘキサン - E t O A c 1 : 1): $R_f = 0.42$; HPLC: $R_{t_{H_5}} = 0.955$ 分; ESIMS: 406 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (360MHz, CDCl₃): 6.82 (dd, 1H)、6.52 (m, 2H)、4.30 (dd, 1H)、3.97 (dd, 1H)、3.06 (br s, 2H)、1.58 (s, 3H)、1.48 (s, 3H)、1.46 (s, 9H)。

【 0 1 3 4 】

q) ((2 R, 5 R) - 5 - {5 - [(3 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 2 - フルオロ - フェニル} - 2, 5 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - カルバミン酸 t e r t - ブチル

D M F (2 ml)中の[(2 R, 5 R) - 5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチル (82 mg、0.20 mmol)の溶液に、3 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (47 mg、0.26 mmol)、E D C - H C l (57 mg、0.30 mmol)、H O A t (41 mg、0.30 mmol)およびD I P E A (0.14 ml、0.79 mmol)を加え、反応混合物を25 で16時間保った。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をE t O A cに溶解し、飽和N a H C O₃溶液およびブラインで洗浄し、M g S O₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン - E t O A c 20 : 1 ~ 1 : 1)によって精製し、表題化合物を明黄色の泡状物質として得た。

TLC (ヘキサン - E t O A c 2:1): $R_f = 0.29$; HPLC: $R_{t_{H_5}} = 1.398$ 分; ESIMS: 570、572 [(M+H)⁺]; ¹H - NMR (360 MHz, CDCl₃): 11.05 (br s, 1H)、9.74 (br s, 1H)、8.79 (s, 1H)、8.19 (s, 1H)、7.87 (m, 1H)、7.55 (dd, 1H)、7.16 (dd, 1H)、4.43 (d, 1H)、4.09 (d, 1H)、1.71 (s, 3H)、1.57 (s, 3H)、1.56 (m, 9H); ¹⁹F - NMR (360 MHz, CDCl₃): 74.3, 116.2。

【 0 1 3 5 】

r) 3 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((3 R, 6 R) - 5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド・塩酸塩

((2 R, 5 R) - 5 - {5 - [(3 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 2 - フルオロ - フェニル} - 2, 5 - ジメチル - 2 - トリフルオロメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - カルバミン酸 t e r t - ブチル (105 mg、0.166 mmol)のC H₂ C l₂ (1 ml)中溶液に、T F A (0.3 ml)を添加し、反応混合物を25 に2時間保った。該反応混合物を10% 冷K₂ C O₃水溶液に添加し、生成物をE t O A cで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、M g S O₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、3 - クロロ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((3 R, 6 R) - 5 - アミノ - 3, 6 - ジメチル - 6 - トリフルオロメチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4]オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミドを無色の泡沫として得た。該遊離塩基をC H₂ C l₂に溶解させ、1.05当量のE t₂ O中2 N H C lを添加し、蒸発堅固させ、表題化合物をその塩酸塩に変換した後、C H₂ C

1₂ - Et₂O から結晶化させることで、表題化合物を白色固体として得た：
 TLC (CH₂Cl₂ - MeOH 9:1): R_f = 0.51; HPLC: R_t_{H5} = 0.939分; ESIMS: 470、472 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (600MHz, DMSO - d₆): 11.59 (s, 1H)、11.15 (s, 1H)、9.60 (d, 2H)、9.13 (s, 1H)、8.84 (s, 1H)、7.83 (m, 1H)、7.78 (dd, 1H)、7.36 (dd, 1H)、4.32 (d, 1H)、4.09 (d, 1H)、1.73 (s, 3H)、1.72 (s, 3H); ¹⁹F-NMR (360MHz, CDCl₃): 76.4、116.4。

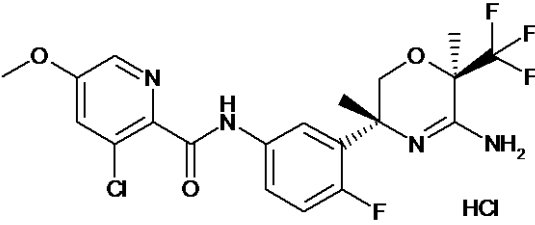
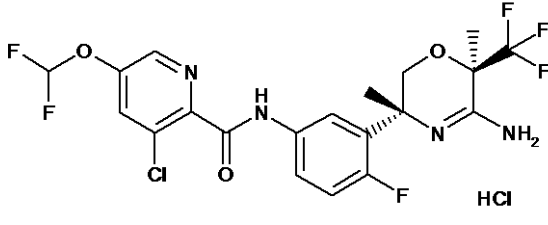
【0136】

実施例 18 ~ 36: 表 3 に記載した化合物は実施例 17 で用いたものと同様の手法により製造した。

【表 7 - 1】

10

表 3

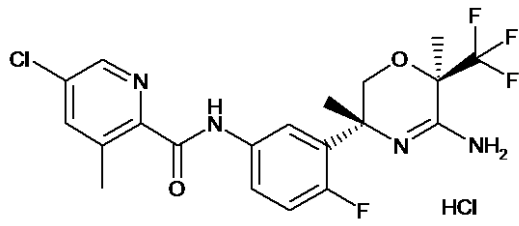
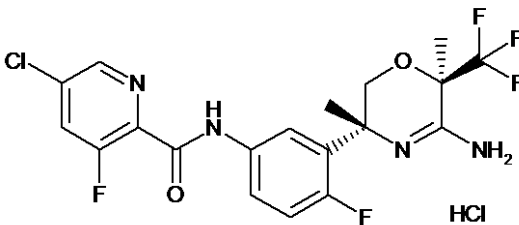
実施例	化合物	¹ H-NMR (δ ;DMSO-d ₆)	MS [m/z; (M+1)+]
18	 <p>3-クロロ-5-メトキシピリジン-2-カルボン酸 [3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド塩酸塩</p>	11.75 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.65 (d, 2H), 8.36 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).	475, 477
19	 <p>3-クロロ-5-ジフルオロメトキシピリジン-2-カルボン酸 [3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド塩酸塩</p>	11.59 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.59 (d, 2H), 8.60 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.35 (dd, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).	511, 513

20

30

40

【表 7 - 2】

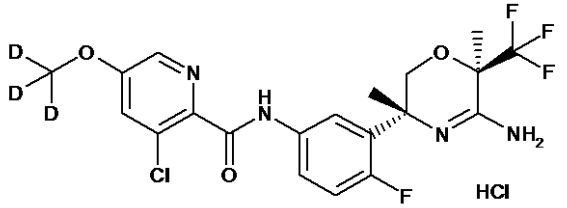
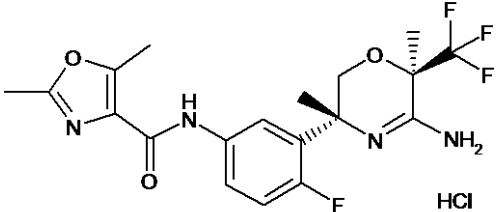
実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ (δ ; DMSO- d_6)	MS [m/z; (M+1) $^+$]
20	 <p>5-クロロ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジピン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド塩酸塩</p>	11.55 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.55 (d, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).	459, 461
21	 <p>5-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジピン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド塩酸塩</p>	11.62 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 9.59 (d, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).	463, 465

10

20

30

【表 7 - 3】

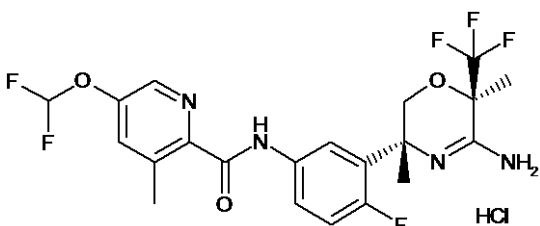
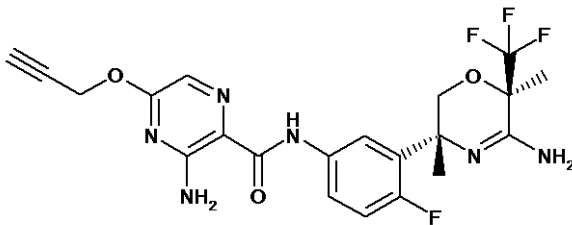
実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ (δ ; DMSO- d_6)	MS [m/z ; ($M+1$) $^+$]
22	 <p>3-クロロ-5-トリデューテロ-メトキシ-ピ リジン-2-カルボン酸[3-((3R,6R)-5-アミ ノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル- 3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イ ル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド塩酸塩</p>	11.61 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.59 (d, 2H), 8.37 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).	478, 480
23	 <p>2,5-ジメチル-オキサゾール-4-カルボン酸 [3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6- トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H- [1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フ ェニル]-アミド塩酸塩</p>	11.59 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.55 (d, 2H), 7.96 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.05 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).	429

10

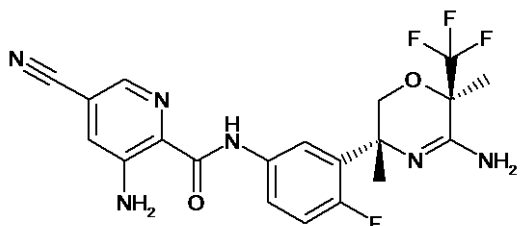
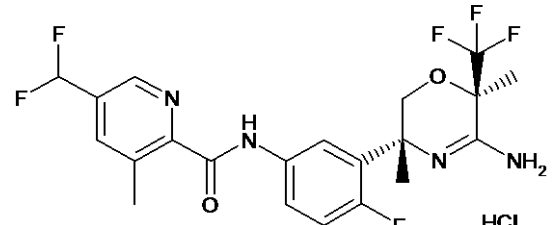
20

30

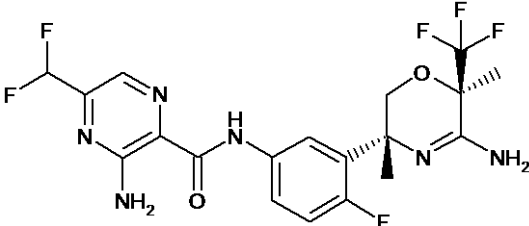
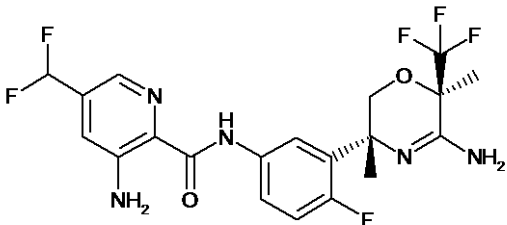
【表 7 - 4】

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ (δ ; DMSO- d_6)	MS [m/z ; ($M+1$) $^+$]
24	 <p>5-ジフルオロメトキシ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジピン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド塩酸塩</p>	11.53 (br s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.54 (br s, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.00–7.94 (m, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).	491
25	 <p>3-アミノ-5-プロパ-2-イニルオキシ-ピラジン-2-カルボン酸 [3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジピン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド</p>	10.20 (s, 1H), 8.05 (br. s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.70– 7.61 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (br. s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.07 (br. s, 2H), 5.01 (d, 2H), 3.94 –3.84 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.63 (s, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).	481

【表 7 - 5】

実施例	化合物	1H-NMR (δ ; DMSO-d ₆)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
26	 <p>3-アミノ-5-シアノ-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド</p>	<p>10.54 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.25 (br. s, 2H), 7.13 (dd, 1H), 6.06 (br. s, 2H), 3.87 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).</p>	451
27	 <p>5-ジフルオロメチル-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド塩酸塩</p>	<p>11.57 (br s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.56 (br s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.40-7.08 (m, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).</p>	475

【表 7 - 6】

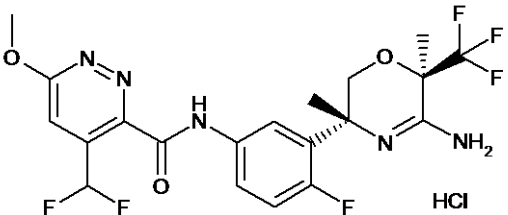
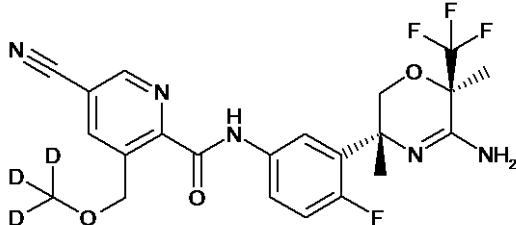
実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ (δ ; DMSO- d_6)	MS [m/z ; ($M+1$) $^+$]
28	 <p>3-アミノ-5-ジフルオロメチル-ピラジン-2-カルボン酸[3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド</p>	10.68 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98-7.81 (m, 3H), 7.67 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H, CHF ₂), 6.07 (br. s, 2H), 3.89 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).	477
29	 <p>3-アミノ-5-ジフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド</p>	10.48 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19-7.11 (m, 3H), 7.12 (t, 1H, CHF ₂), 6.06 (br. s, 2H), 3.93-3.74 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).	476

10

20

30

【表 7 - 7】

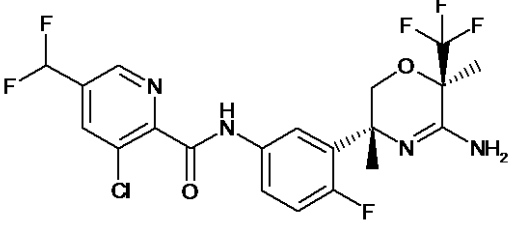
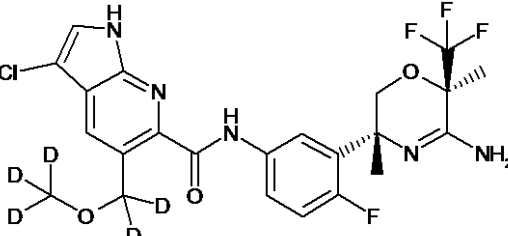
実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ (δ ; DMSO- d_6)	MS [m/z ; ($M+1$) $^+$]
30	 <p>4-ジフルオロメチル-6-メトキシ-ピリダジン-3-カルボン酸 [3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジピン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド塩酸塩</p>	11.53 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 9.55 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.36 (dd, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.08 (d, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.7 (s, 3H).	492
31	 <p>5-シアノ-3-トリデューテロメトキシメチル-ピリダジン-2-カルボン酸 [3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジピン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド</p>	10.8 (s, 1H, NH), 9.08 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.73 (s ブロード, 1H), 7.16 (トリプレット, 1H), 6.08 (s ブロード, 2H, NH ₂ アミジン), 4.81 (s, 2H), 3.90 (d, 1H, AB), 3.80 (d, 1H, AB), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).	483

10

20

30

【表 7 - 8】

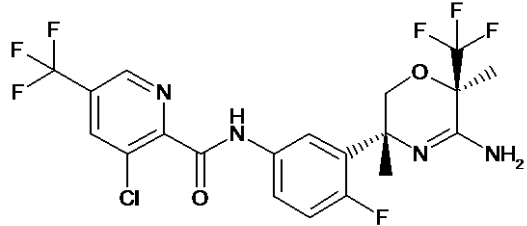
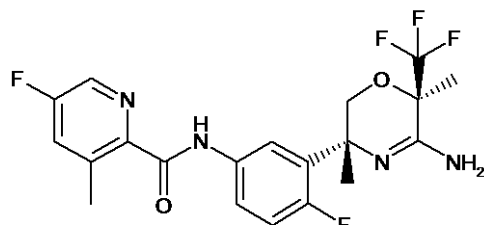
実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ (δ ; DMSO- d_6)	MS [m/z ; ($M+1$) $^+$]
32	 <p>3-クロロ-5-ジフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド</p>	10.83 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.25 (t, 1H, CHF ₂), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 6.11 (br. s, 2H), 3.95 - 3.93 (m, 1H), 3.80 - 3.78 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).	495
33	 <p>3-クロロ-5-トリデューテロメトキシ-ジデューテロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸 [3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド</p>	12.3 (s, 1H, NH), 11.65 (s, 1H, +N-H, アミジン), 10.72 (s, 1H, NH, アミド), 9.82 (s, NH, アミジン), 9.48 (s, 1H, NH, アミジン), 8.12 (s, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.31 (dd, 1H), 4.32 (d, 1H, AB), 4.08 (d, 1H, AB), 1.75 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).	533

10

20

30

【表 7 - 9】

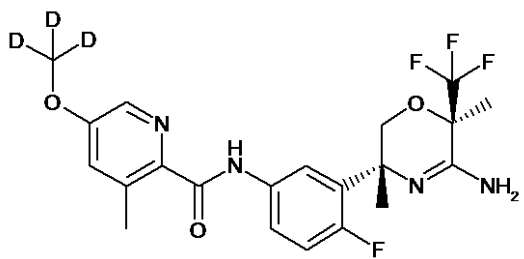
実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ (δ ; DMSO- d_6)	MS [m/z; (M+1) $^+$]
34	 <p>3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド</p>	10.88 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.71 (dd, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.11 (br. s, 2H), 3.94 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).	513
35	 <p>5-フルオロ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド</p>	10.50 (br s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.04 (br. s, 2H), 3.91 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.48 (br s, 3H), 1.42 (br s, 3H)	443

10

20

30

【表 7 - 10】

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ (δ ; DMSO- d_6)	MS [m/z ; ($M+1$)+]
36	 <p>5-トリデューテロメトキシ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド</p>	10.37 (br s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.78- 7.71 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.04 (br. s, 2H), 3.89 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.49 (br s, 3H), 1.42 (br s, 3H)	458

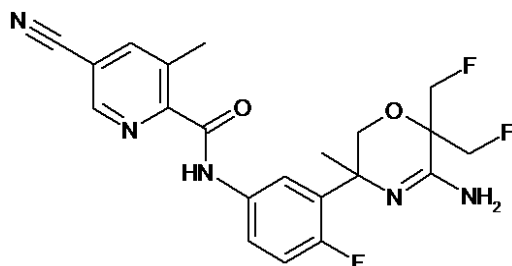
10

20

【0137】

実施例 37: 5-シアノ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-(5-アミノ-6,6-ビス-フルオロメチル-3-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド

【化 6】



30

a) 3-フルオロ-2-フルオロメチル-2-トリメチルシラニルオキシ-プロピオニトリル

1,3-ジフルオロ-プロパン-2-オン (8.5 g、90 mmol) にトリメチルシリルシアニド (8.97 g、90 mmol) を 30 分かけて滴下した。反応混合物を環境温度で 16 時間撹拌した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 4.55 (d, 2H)、4.44 (d, 2H)、0.28 (s, 9H);

$^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, CDCl_3): -226 (t)。

40

【0138】

b) 3-フルオロ-2-フルオロメチル-2-ヒドロキシ-プロピオン酸

3-フルオロ-2-フルオロメチル-2-トリメチルシラニルオキシ-プロピオニトリル (17.4 g、90 mmol) を 37% HCl (300 ml) で処理し、緩やかに 3 時間還流した。該反応混合物を環境温度まで冷却し、真空濃縮した。このように得た固体をエタノール 300 ml に再び溶解し、真空濃縮して、高真空乾燥させた。

このように得た固体 (17 g) は著しい量の塩化アンモニウムを含有しており、これをさらに精製せずに用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): 7.3-7.0 (m, 4H)、6.5-5.6 (s, 1H)、4.58-4.43 (m, 4H)。

50

^{13}C - NMR (150MHz, DMSO - d_6): 171 (t)、85 (d)、83 (d)、75 (t)。

【 0 1 3 9 】

c) 3 - フルオロ - 2 - フルオロメチル - 2 - ヒドロキシ - プロピオン酸エチル

粗製 3 - フルオロ - 2 - フルオロメチル - 2 - ヒドロキシ - プロピオン酸 (17g) をエタノール (400ml) に溶解し、 H_2SO_4 (98%、30g) を添加した。反応混合物を16時間還流した。

反応混合物を環境温度に冷却し、濾過した。該溶液を注意深く固体 Na_2CO_3 30g で処理し、得られた混合物を30分間室温で撹拌した。DCM 400ml を添加し、混合物を濾過した。溶液を濃縮し (50、150mbar)、蒸留 (82、20mbar) によりさらに精製し、無色の液体を得た。

^1H - NMR (400MHz, DMSO - d_6): 4.65 - 4.43 (m, 4H)、4.30 (q, 2H)、3.88 - 3.63 (s, 1H)、1.30 (t, 3H)。

【 0 1 4 0 】

d) 2 - [2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - プロポキシ] - 3 - フルオロ - 2 - フルオロメチル - プロピオン酸エチル

NaH (1.62g、60%、40.5mmol) の DMF 75ml 中の懸濁液に、3 - フルオロ - 2 - フルオロメチル - 2 - ヒドロキシ - プロピオン酸エチル (6.8g、40.5mmol) を添加した。反応混合物を環境温度で30分間懸濁した後、ラセミ混合物 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - 1 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - アジリジン (14g、33.7mmol、実施例 17 工程 a - h と類似)) を添加した。該反応混合物を環境温度で2日間撹拌した。

反応混合物を2N 冷 HCl (250ml) に添加し、生成物を2回、EtOAc 250ml で抽出し、 NaHCO_3 溶液 (250ml) およびブライン (250ml) で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、灰白色の固体を得、これを冷メタノールで粉砕した。

HPLC: $\text{Rt}_{\text{H}_3} = 1.26$ 分; ESIMS $[\text{M} + \text{H}_3\text{O}]^+ = 600, 602$;

^1H - NMR (400MHz, DMSO): 8.40 (s, 1H)、7.89 (d, 1H)、7.85 - 7.60 (m, 3H)、7.45 (d, 1H)、6.91 (dd, 1H)、4.85 - 4.45 (m, 4H)、4.20 (q, 2H)、4.00 (d, 1H)、3.81 (d, 1H)、1.61 (s, 3H)、1.20 (t, 3H)。

【 0 1 4 1 】

e) 2 - [2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - プロポキシ] - 3 - フルオロ - 2 - フルオロメチル - プロピオンアミド

2 - [2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - プロポキシ] - 3 - フルオロ - 2 - フルオロメチル - プロピオン酸エチル (10g、17.14mmol) を MeOH (40ml) 中の7N NH_3 に溶解し、黄色反応混合物を50 ~ 55 で16時間、密封したバイアル内で撹拌した。

該反応混合物を減圧下で濃縮し、淡黄色固体を得た。

HPLC: $\text{Rt}_{\text{H}_3} = 1.05$ 分; ESIMS $[\text{M} + \text{H}_3\text{O}]^+ = 571, 573$;

^1H - NMR (400MHz, DMSO): 8.85 - 8.65 (s, 1H)、7.95 - 7.40 (m, 6H)、6.95 (m, 1H)、4.63 (d, 4H)、3.88 (m, 2H)、1.56 (s, 3H)。

【 0 1 4 2 】

f) N - [1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (シアノ - ビス - フルオロメチル - メトキシ) - 1 - メチル - エチル] - 2 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド

2 - [2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - プロポキシ] - 3 - フルオロ - 2 - フルオロメチル - プロピオンアミド (5g、9mmol) を無水 DCM 150ml 中に懸濁し、N - メチル - モルホリン (2.5ml) を添加した。TFAA (2.3g、10.8mmol) を DCM 20ml に5分間かけて滴下した。反応混合物を環境温度で40分間撹拌した。N - メチル - モルホリン (2.5ml) を添加した。TFAA (2.3g、10.8mmol) を DCM 20ml に5分間かけて滴下した。

反応混合物を冷 NaHCO_3 飽和水溶液 (400ml) に添加し、混合物を5分間室温で撹

10

20

30

40

50

拌した。相を分離し、水相を D C M (1 0 0 ml) で 2 回抽出した。合わせた有機層を 0 . 1 N 冷 H C l (1 0 0 ml)、水 (1 0 0 ml) および N a H C O ₃ 飽和水溶液 (1 0 0 ml) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

HPLC: R_{tH3} = 1.17分; ESIMS [M+H₃O]⁺ = 553、555;

¹H - NMR (400MHz, CDCl₃): 7.89 (d, 1H)、7.70 - 7.47 (m, 4H)、7.31 (d, 1H)、6.59 (dd, 1H)、6.21 (s, 1H)、4.67 (m, 2H)、4.56 (m, 2H)、4.25 (d, 1H)、4.17 (d, 1H)、1.83 (s, 3H)。

【 0 1 4 3 】

g) 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 - ビス - フルオロメチル - 5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イルアミン

10

N - [1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - (シアノ - ビス - フルオロメチル - メトキシ) - 1 - メチル - エチル] - 2 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (5 g、9 . 3 2 mmol)、K₂ C O₃ (2 . 8 3 g、2 0 . 5 1 mmol) および 2 - アセチルアミノ - 3 - メルカプト - プロピオン酸 (3 . 8 g、2 3 . 3 1 mmol) の E t O H (1 0 0 ml) 中の懸濁液を 1 6 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。溶液を濃縮し、黄色の硬質泡沫を得た。

該硬質泡沫を 1 0 % N a₂ C O₃ 溶液 (5 0 ml) に溶解し、E t O A c (2 0 0 ml) で 3 回抽出した。合わせた有機層を 1 0 % N a₂ C O₃ 水溶液 (5 0 ml)、1 M N a O H (5 0 ml) およびブライン (5 0 ml) で洗浄した。該溶液を M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。

20

HPLC: R_{tH3} = 1.17分; ESIMS [M+H]⁺ = 351、353;

¹H - NMR (400MHz, CDCl₃): 7.68 (dd, 1H)、7.33 (m, 1H)、6.89 (dd, 1H)、4.75 - 4.3 9 (m, 4H)、3.96 (d, 1H)、3.87 (d, 1H)、1.51 (s, 3H)。

【 0 1 4 4 】

h) [5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 - ビス - フルオロメチル - 5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチル

5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 - ビス - フルオロメチル - 5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イルアミン (3 . 3 g、9 . 4 mmol) を D C M 1 0 0 ml に溶解した。無水 B o c (2 . 4 6 g、1 1 . 4 8 mmol) を添加し、反応混合物を環境温度で 1 6 時間撹拌した。

30

反応混合物を 1 0 % クエン酸水溶液 (5 0 ml) で処理し、5 分間室温で濾過した。相を分離し、有機層を N a H C O₃ 溶液 (2 5 ml) およびブライン (2 5 ml) で洗浄した。該溶液を M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を白色結晶固体として得た。

TLC (ヘキサン / E t O A c 9:1): R_f=0.27;

HPLC: R_{tH3} = 1.27分; ESIMS [M+H]⁺ = 451、453;

¹H - NMR (400MHz, CDCl₃): 10.98 - 10.94 (s, 1H)、7.43 (m, 2H)、6.98 (m, 1H)、5.04 - 4.88 (dd, 1H)、4.77 - 4.70 (m, 1H)、4.63 - 4.43 (m, 3H)、4.06 (d, 1H)、1.67 (s, 3H)、1.53 (s, 9H)。

40

【 0 1 4 5 】

i) [5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 - ビス - フルオロメチル - 5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチル

[5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 - ビス - フルオロメチル - 5 - メチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチル (2 . 2 7 g、5 . 0 3 mmol)、r a c - t r a n s - N , N - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン (7 1 5 mg、5 . 0 3 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム (4 0 0 mg、2 mmol)、N a N₃ (2 . 6 2、4 0 . 2 mmol) を E t O H (1 0 0 ml) および H₂ O (4 3 ml) に懸濁した。反応混合物を脱気し、C u I (3 8 3 mg、2 mmol) を N₂ 下で添加

50

した。反応混合物を70℃で45分間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(100 ml)およびEtOAc(200 ml)を添加した。相を分離し、水相をEtOAc(200 ml)で抽出した。合わせた有機相を水(250 ml)、5%アンモニア水溶液(250 ml)およびブライン(250 ml)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、有機層を減圧下で濃縮した。得られた固体をエタノール(50 ml)に溶解し、Pd/C 5%(350 mg、E101 N/D Degussa)を添加した。反応混合物を脱気し、1.1 barで1時間、環境温度にて水素化した。反応混合物を濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(勾配:ヘキサン/EtOAc 6% → ヘキサン/EtOAc 48%)により精製し、表題化合物を白色結晶固体として得た: TLC (ヘキサン/EtOAc 2:1): R_f=0.66;

10

HPLC: R_{tH3}= 1.07分; ESIMS [M+H]⁺ = 388;

¹H-NMR (400MHz, DMSO): 10.75 - 10.72 (s, 1H)、6.90 (m, 1H)、6.50 (m, 2H)、5.10 - 5.03 (s, 1H)、5.04 - 4.40 (m, 4H)、4.32 - 4.05 (dd, 2H)、1.60 (s, 3H)、1.42 (s, 9H)。

【0146】

j) (5-{5-[(5-シアノ-3-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-アミノ]-2-フルオロ-フェニル}-2,2-ビス-フルオロメチル-5-メチル-5,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチル

[5-(5-アミノ-2-フルオロ-フェニル)-2,2-ビス-フルオロメチル-5-メチル-5,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチル(400 mg、1.03 mmol)、5-シアノ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸(201 mg、1.24 mmol)、HOAT(215、1.55 mmol)およびN-メチル-モルホリン(209 mg、2.65 mmol)を無水DMF(10 ml)中に溶解した。EDC*HCl(297 mg、1.55 mmol)を添加し、反応混合物を環境温度で3時間撹拌した。

20

反応混合物を水(30 ml)およびEtOAc(50 ml)で処理し、5分間室温で撹拌した。層を分離し、有機層をNaHCO₃溶液(25 ml)およびブライン(25 ml)で洗浄した。該溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を白色結晶固体として得た。

TLC (ヘキサン/EtOAc 7:3): R_f=0.39;

HPLC: R_{tH3}= 1.24分; ESIMS [M+H]⁺ = 532;

30

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 11.09 - 11.01 (s, 1H)、10.01 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.80 (m, 1H)、7.58 (m, 1H)、7.12 (m, 1H)、5.06 - 4.90 (dd, 1H)、4.76 (d, 1H)、4.67 - 4.45 (m, 3H)、4.10 (m, 1H)、2.83 (s, 3H)、1.72 (s, 3H)、1.54 (s, 9H)。

【0147】

k) 5-シアノ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸[3-(5-アミノ-6,6-ビス-フルオロメチル-3-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド

(5-{5-[(5-シアノ-3-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-アミノ]-2-フルオロ-フェニル}-2,2-ビス-フルオロメチル-5-メチル-5,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチル(450 mg、0.847 mmol)をDCM(8 ml)に溶解した。TFA(965、8.47 mmol)を滴下した。その後、該反応混合物を環境温度で2時間撹拌した。反応混合物を冷Na₂CO₃水溶液(50 ml)に添加した。DCM(30 ml)を添加し、反応混合物を10分間撹拌した。層を分離し、有機層をNaHCO₃溶液(25 ml)およびブライン(25 ml)で洗浄した。溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、表題化合物を白色固体として得た。

40

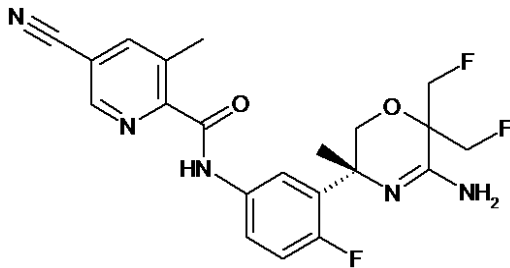
HPLC: R_{tH3}= 0.73分; ESIMS [M+H]⁺ = 432;

¹H-NMR (400MHz, DMSO): 10.70 - 10.63 (br. s, 1H)、8.96 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、7.75 (m, 2H)、7.11 (m, 1H)、6.10 - 6.00 (s, 2H)、4.90 (dd, 1H)、4.73 - 4.47 (m, 3H)、3.85 (dd, 2H)、2.51 (s, 3H)、1.40 (s, 3H)。

50

【 0 1 4 8 】

実施例 38: 5 - シアノ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 5 - アミノ - 6, 6 - ビス - フルオロメチル - 3 - メチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド
【化 7】



10

ラセミ生成物 5 - シアノ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - (5 - アミノ - 6, 6 - ビス - フルオロメチル - 3 - メチル - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - [1, 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド (350 mg) を n - ヘプタン / i Pr OH 70 : 30 (+ 0.05% ジエチルアミン) を溶出液として用いて、Chiralpak AD - H 320 x 7.65mm カラムの分取用HPLCにより分離した。

所望の化合物は溶出の遅い (R) - エナンチオマー (146 mg、白色固体、ee = 100% (210 nmで検出)) であった。

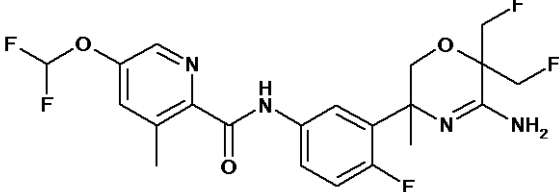
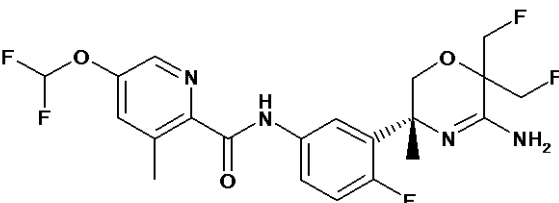
20

【 0 1 4 9 】

実施例 39 ~ 41: 表 4 に記載した化合物は実施例 37 および実施例 38 で用いたものと同様の手法により製造した。

【表 8 - 1】

表 4

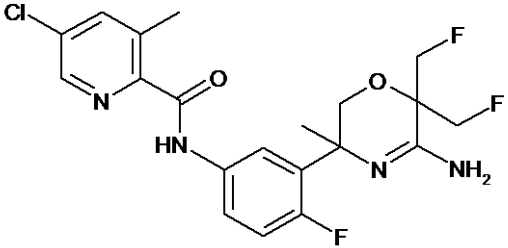
実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ (δ ; DMSO- d_6)	MS [m/z ; ($M+1$) $^+$]
39	 <p>5-ジフルオロメトキシ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-(5-アミノ-6,6-ビス-フルオロメチル-3-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド</p>	10.43–10.47 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.68–7.82 (m, 3H), 7.23–7.60 (t, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.00–6.10 (s, 2H), 4.45–5.00 (m, 4H), 3.87 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).	473
40	 <p>5-ジフルオロメトキシ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-6,6-ビス-フルオロメチル-3-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド</p>	10.43–10.47 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.68–7.82 (m, 3H), 7.23–7.60 (t, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.00–6.10 (s, 2H), 4.45–5.00 (m, 4H), 3.87 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).	473

10

20

30

【表 8 - 2】

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ (δ ; DMSO- d_6)	MS [m/z; (M+1) $^+$]
41	 5-クロロ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-(5-アミノ-6,6-ビス-フルオロメチル-3-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド	10.47-10.52 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.03-6.10 (s, 2H), 4.87-5.00 (d, 1H), 4.50-4.73 (m, 3H), 3.87 (dd, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).	441

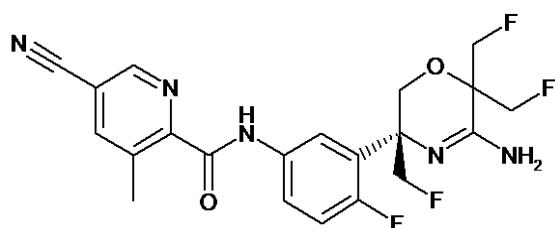
10

【0150】

20

実施例 42: 5-シアノ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3,6,6-トリス-フルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド

【化 8】



30

a) (5-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-オキソ-酢酸エチル

ジイソプロピルアミン (22.80 ml、160 mmol) の THF 400 ml 中溶液を -78 に冷却した。1.6 M の BuLi のヘキサン中溶液 (100 ml、160 mmol) を滴下した。15 分後、4-ブromo-1-フルオロベンゼン (25.45 g、145 mmol) を、温度を -60 未満に保ちながら滴下した。2.5 時間 -70 で攪拌した後、しゅう酸ジエチル (21.7 ml、160 mmol) を添加した。該混合物を -50 に加温した。15 分後、温度を再び -70 に冷却し、その後、混合物を 1 M HCl 350 ml に注いだ。混合物をリグロインで抽出し、MgSO₄・H₂O で乾燥させ、濃縮し、約 6 mbar (b.p. 112 ~ 115) で蒸留し、所望の化合物 31.58 を黄色液体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): 8.07 (dd, 1H)、7.77 (ddd, 1H)、7.12 (t, 1H)、4.47 (q, 2H)、1.44 (t, 3H)。

【0151】

b) (R)-2-(5-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-3-ニトロ-プロピオン酸エチル

-25 に冷却した (5-ブromo-2-フルオロ-フェニル)-オキソ-酢酸エチル (35.86 g、130 mmol) および触媒 1 (CHX135): 3,5-ビス-トリフルオロメチル-安息香酸 (R)-(6-ヒドロキシ-キノリン-4-イル)-(5-ビニル-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル)-メチル (CAS 登録番号: 1079392-85-0) (3.59 g、6.52 mmol) の DCM 360 ml 中の溶液にニトロメタン (7

50

0.3 ml、1.3 mol)を添加した。混合物を、TLC分析が、変換が完了したことを示すまで、3日間 - 20 で維持した。反応混合物をシリカゲルの小パッド(DCM / (EtOH / NH₃ 飽和水溶液 9:1) 99:1)を通すことで、触媒を除去した。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(ヘキサン / EtOAc 5 ~ 15%)により精製し、表題化合物 39.88 gを無色の油状物として得た。

E.e. 96%; HPLC: Rt_{H3} = 2.705分; ESIMS [M+Na]⁺ = 358 / 360(1Br); ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): 7.84 (dd, 1H)、7.51 (ddd, 1H)、7.01 (dd, 1H)、5.57 (d, 1H)、4.86 (d, 1H)、4.46 - 4.28 (m, 2H)、1.33 (t, 3H)。

【0152】

c) (R) - 3 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - プロピオン酸エチル

Zn粉末(78 g、1.187 mol)をAcOH 240 mlにメカニカルスターラーを用いて懸濁した。水浴を用いて温度を30 ~ 40 に保ちながら、(R) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ニトロ - プロピオン酸エチル(39.88 g、119 mmol)のAcOH 160 ml中溶液をこの懸濁液に滴下した。15分後、該混合物をセライトで濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を濃縮し、EtOAc中に溶解し、10%重曹溶液で洗浄した。任意の不溶部を、NH₃水溶液をいくらか添加することにより溶解した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。蒸発により、表題化合物 34 gを白色固体として、さらなる合成に十分な純度で得た。

HPLC: Rt_{H2} = 2.397分; ESIMS [M+H]⁺ = 306 / 308(1Br); ¹H-NMR (DMSO - d₆, 400MHz): 7.74 (dd, 1H)、7.54 (ddd, 1H)、7.14 (dd, 1H)、4.17 - 4.03 (m, 2H)、3.21 (d, 1H)、2.87 (d, 1H)、1.13 (t, 3H)。

【0153】

d) (R) - 3 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - プロパン - 1, 2 - ジオール・塩酸塩

窒素雰囲気下で、BH₃・SMe₂(ニート、14.9 mmol) 1.415 mlを(R) - 3 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - プロピオン酸エチル(1.52 g、4.97 mmol)のTHF 15 ml中溶液に滴下する。該反応は気体の放出下で発熱性である。混合物を3時間還流する。過剰なボランをMeOH 3 mlを注意深く添加することによってクエンチする。さらにMeOHを、その後、2 M HCl 3 mlを添加する。混合物を蒸発させ、MeOH 20 mlに溶解し、蒸発させる(2回)。残渣をEtOH(EtOAc)より結晶化し、表題化合物 907 mgを白色結晶として得る。

HPLC: Rt_{H1} = 2.451分; ESIMS [M+H]⁺ = 264 / 266(1Br); ¹H-NMR (DMSO - d₆, 400MHz): 7.80 (br, 2H)、7.76 (dd, 1H)、7.58 (ddd, 1H)、7.19 (dd, 1H)、6.30 (s, 1H)、5.28 (br s, 1H)、3.72 (d, 1H)、3.63 (d, 1H)、3.26 (d, 1H)、3.14 (d, 1H)。

【0154】

e) N - [(R) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル] - 2 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド

(R) - 3 - アミノ - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - プロパン - 1, 2 - ジオール・酢酸塩(790 mg、2.63 mmol)、2 - ニトロ - ベンゼンスルホンクロリド(583 mg、2.63 mmol)、K₂CO₃(363 mg、2.63 mmol)およびKHCO₃(562 mg、5.26 mmol)のACN 8 ml中の懸濁液を2時間撹拌した。混合物をEtOAcおよびブラインで分配した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄・H₂Oで乾燥させ、蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン / EtOAc 25 ~ 50%)により表題化合物 1.42 gを無色の泡沫として得た。

HPLC: Rt_{H2} = 3.136分; ESIMS [M+Na]⁺ = 371 / 373(1Br); ¹H-NMR (DMSO - d₆, 400MHz): 7.96 - 7.90 (m, 2H)、7.87 - 7.79 (m, 2H)、7.65 (dd, 1H)、7.58 (br, 1H)、7.44 (dd, 1H)、7.03 (dd, 1H)、5.60 (s, 1H)、4.88 (t, 1H)、3.67 - 3.57 (m, 2H)、3.41 (d, 1H)、3.31 (d, 1H)。

【 0 1 5 5 】

f) (S) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - アジリジン

氷冷した、N - [(R) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル] - 2 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (1.40 g、3.12 mmol) およびジヒドロピラン (0.299 ml、3.27 mmol) のDCM 14 ml中の溶液にCSA (36 mg、0.156 mmol)を添加した。室温まで加温した後、該混合物を2時間撹拌した。EtOAcおよびNaHCO₃飽和水溶液を添加し、有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄・H₂Oで乾燥させ、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 25~35%)により表題化合物1.52 gを無色の樹脂として得た。

10

TLC (ヘキサン/EtOAc 2:1): R_f = 0.28; HPLC: R_{tH3} = 3.348分; ESIMS [M+Na]⁺ = 555 / 557(1Br)。

この生成物をTHF 14 mlに、PPH₃ (838 mg、3.19 mmol)とともに溶解させ、0~5 に冷却し、40%のDEADのトルエン溶液(1.46 ml、3.19 mmol)を滴下処理した。ゆっくりと室温に加温しながら、撹拌を2.5時間続けた。該溶液をトルエン20 mlで希釈し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 5~15%)により直接精製し、表題化合物を無色の樹脂として得た(1:1 ジアステレオマーの混合物)。

HPLC: R_{tH4} = 3.361分; ESIMS [M+Na]⁺ = 537 / 539(1Br); ¹H - NMR (CDCl₃, 400MHz、1:1 ジアステレオマーの混合物): 8.32 - 8.27 (m, 1H)、7.81 - 7.76 (m, 3H)、7.71 - 7.65 (m, 1H)、7.46 - 7.42 (m, 1H)、6.95 (t, 1H)、5.74および5.62 (t, 1H)、4.36および4.34 (d, 1H)、4.12および4.10 (d, 1H)、3.74 - 3.57 (m, 1H)、3.52 - 3.44 (m, 1H)、3.52および3.35 (s, 1H)、2.99および2.94 (s, 1H)。

20

【 0 1 5 6 】

g) N - [(R) - 1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - フルオロメチル - 2 - ヒドロキシ - エチル] - 2 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド

(S) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - アジリジン (1.08 g、2.096 mmol) およびTBAF・3H₂O (860 mg、2.72 mmol) のDMF 11 ml中の混合物を一晩撹拌した。混合物をブラインとTMBEで分配した。有機層を希釈ブラインで洗浄し(3回)、MgSO₄・H₂Oで乾燥させ、蒸発させてモノフルオロTHPエーテル1.12 gを黄色樹脂として得た(1:1 ジアステレオマーの混合物)。

30

TLC (ヘキサン/EtOAc 4:1): R_f = 0.26; HPLC: R_{tH4} = 3.328および3.429分; ESIMS [M+Na]⁺ = 557 / 559(1Br)。生成物をCSA (49 mg、0.209 mmol)を含むMeOH 16 mlおよびTHF 6 ml中に溶解し、撹拌した。6時間後、反応が完了し、均一な混合物をEtOAcとNaHCO₃飽和水溶液で分配した。有機相をNaHCO₃飽和水溶液で洗浄し、MgSO₄・H₂Oで乾燥させ、蒸発させた。表題化合物を白色結晶として得た(741 mg、TMBE/ヘキサン)。

HPLC: R_{tH3} = 2.733分; ESIMS [M+Na]⁺ = 473 / 475(1Br); ¹H - NMR (DMSO - d₆, 400MHz): 8.40 (s, 1H)、7.88 (d, 1H)、7.77 (dt, 1H)、7.68 - 7.62 (m, 2H)、7.47 - 7.40 (m, 2H)、6.89 (dd, 1H)、5.38 (t, 1H)、5.07 (q, 1H)、4.94 (q, 1H)、3.89 - 3.73 (m, 2H)。

40

【 0 1 5 7 】

h) (R) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フルオロメチル - 1 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - アジリジン

N - [(R) - 1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - フルオロメチル - 2 - ヒドロキシ - エチル] - 2 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (662 mg、1.467 mmol) をTHF 7 mlに、PPH₃ (462 mg、1.76 mmol)とともに溶解し、0~5 に冷却し、40%のDEADのトルエン溶液(0.807 ml、1.76 mmol)を滴下した。ゆっくりと室温に加温しながら撹拌を2.5時間続けた。該溶液をトルエン20 mlで希釈し、濃縮

50

し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン / E t O A c 5 ~ 15 %）により直接精製し、表題化合物を無色の樹脂として得た。

HPLC: $R_{tH3} = 3.274$ 分; ESIMS $[M+Na]^+ = 455 / 457(1Br)$; 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz): 8.34 - 8.30 (m, 1H)、7.84 - 7.80 (m, 3H)、7.68 (dd, 1H)、7.49 (ddd, 1H)、7.00 (t, 1H)、5.04 (d, 2H)、3.40 (s, 1H)、3.03 (d, 1H)。

【 0 1 5 8 】

i) 2 - [(R) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - フルオロ - 2 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - プロポキシ] - 3 - フルオロ - 2 - フルオロメチル - プロピオン酸エチル

NaH (78 mg、 $\text{鈹物油中 } 60\%$ 、1.94 mmol)のDMF (160 ml)中の懸濁液に、アルゴン下で、3 - フルオロ - 2 - フルオロメチル - 2 - ヒドロキシ - プロピオン酸エチル (327 mg、1.94 mmol)を滴下し、0.5時間20 で撹拌した後、(R) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - フルオロメチル - 1 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - アジリジン (526 mg、1.214 mmol)を滴下した。反応混合物を25 で16時間維持した。混合物を2 N 冷HClに添加し、生成物をTMBEで抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃飽和水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄・H₂Oで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣化合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン / E t O A c 10 ~ 20 %）により精製し、表題化合物を白色固体として得た。

10

TLC (ヘキサン / E t O A c 1:1): $R_f = 0.59$;

HPLC: $R_{tH4} = 3.230$ 分; ESIMS $[M+Na]^+ = 623, 625(1Br)$; 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): 7.93 (dd, 1H)、7.75 (dt, 1H)、7.66 (dt, 1H)、7.44 (dt, 1H)、7.39 (dd, 1H)、7.35 (ddd, 1H)、6.94 (s, 1H)、6.53 (dd, 1H)、5.33 - 4.62 (m, 6H)、4.39 (q, 2H)、4.19 (d, 1H)、4.14 (d, 1H)、1.37 (t, 3H)。

20

【 0 1 5 9 】

j) (R) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2, 2, 5 - トリス - フルオロメチル - 4 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - モルホリン - 3 - オン

2 - [(R) - 2 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - フルオロ - 2 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - プロポキシ] - 3 - フルオロ - 2 - フルオロメチル - プロピオン酸エチル (462 mg、0.768 mmol)のMeOH 3 mlおよびTHF 2 ml中の溶液に、4 M LiOH水溶液(0.96 ml、3.84 mmol)を添加した。混合物を室温で30分間撹拌した。反応混合物を1 N HClおよびEtOAc中に入れた。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄・H₂Oで乾燥させ、蒸発させて該酸445 mgを白色固体として得た。

30

HPLC: $R_{tH4} = 3.230$ 分; ESIMS $[M+Na]^+ = 595, 597(1Br)$ 。該酸をDCMに懸濁し、N - メチルモルホリン (263 mg、2.60 mmol)を添加した後、クロロギ酸エチル (141 mg、1.300 mmol)を滴下した。生じた黄色溶液を室温で1時間撹拌した。反応混合物を1 N HClおよびEtOAcで分配した。有機層をブラインおよび10% NaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄・H₂Oで乾燥させ、蒸発させた。TMBE / ヘキサンからの結晶化により表題化合物を得た。

40

TLC (ヘキサン / E t O A c 3:1): $R_f = 0.20$;

HPLC: $R_{tH4} = 3.062$ 分; ESIMS $[M+Na]^+ = 577 / 579(1Br)$; 1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.30 (d, 1H)、7.83 - 7.74 (m, 4H)、7.57 (ddd, 1H)、7.08 (dd, 1H)、5.68 (dd, 1H)、5.47 (dd, 1H)、4.48 (ddd, 2H)、4.66 (dd, 1H)、4.60 (d, 1H)、4.51 (d, 1H)、4.39 (d, 1H)。

【 0 1 6 0 】

k) (R) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2, 2, 5 - トリス - フルオロメチル - モルホリン - 3 - オン

(R) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2, 2, 5 - トリス - フルオロメチル - 4 - (2 - ニトロ - ベンゼンスルホニル) - モルホリン - 3 - オン (365 mg、0.657 mmol)、K₂CO₃ (363 mg、2.63 mmol)およびチオグリコール酸(121 mg、1

50

. 3 1 5 mmol) の D M F 3 . 5 ml 中の混合物を 6 0 で 3 時間撹拌した。混合物を E t O A c およびブラインで希釈した。有機層を N a H C O ₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、M g S O ₄ · H ₂ O で乾燥させ、蒸発させた。残渣化合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / E t O A c 1 0 ~ 2 5 %) により精製し、表題化合物を白色固体として得た。

TLC (ヘキサン / E t O A c 3:1): R_f = 0.31; HPLC: R_{tH2} = 3.202分; ESIMS [M+H]⁺ = 370 / 372 (1 x Br); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.56 - 7.51 (m, 2H)、7.06 (dd, 1H)、6.85 (br, 1H)、4.98 - 4.30 (m, 8H)。

【 0 1 6 1 】

l) (R) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 , 5 - トリス - フルオロメチル - モルホリン - 3 - チオン

(R) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 , 5 - トリス - フルオロメチル - モルホリン - 3 - オン (1 4 1 mg、0 . 3 8 1 mmol) およびヘキサメチルジシロキサン (1 1 1 mg、0 . 6 8 6 mmol) のトルエン中の溶液に五硫化ニリン (1 0 2 mg、0 . 4 5 7 mmol) を添加した。反応混合物を 1 0 0 に加熱し、4 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、アセトン 1 ml および K ₂ C O ₃ 水溶液 1 . 4 2 ml (1 0 % w / w) を添加した。この混合物を 9 0 分間撹拌し、その後、水と E t O A c で分配した。層を分離し、0 . 1 N N a O H、ブラインおよび E t O A c で洗浄した。有機層を合わせ、M g S O ₄ · H ₂ O で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / E t O A c 1 0 ~ 1 5 %) により精製し、表題化合物を白色固体として得た:

TLC (ヘキサン / E t O A c 6:1): R_f = 0.38;

HPLC: R_{tH2} = 3.553分; ESIMS [M+H]⁺ = 386 / 388 (1 x Br); ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.62 (br, 1H)、7.56 (ddd, 1H)、7.47 (dd, 1H)、7.08 (dd, 1H)、5.12 - 4.70 (m, 6H)、4.95 (d, 1H)、4.33 (d, 1H)。

【 0 1 6 2 】

m) (R) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 , 5 - トリス - フルオロメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イルアミン

(R) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 , 5 - トリス - フルオロメチル - モルホリン - 3 - チオン (1 3 4 mg、0 . 3 4 7 mmol) を、7 mol / l N H ₃ のメタノール (3 ml) 中溶液に溶解した。密封した反応容器を 8 0 に 3 日間加熱した。反応混合物を蒸発させ、(ヘキサン / E t O A c 1 5 ~ 3 5 %) で溶出してシリカゲルカラムで精製し、表題化合物を無色の樹脂として得た。

TLC (ヘキサン / E t O A c 3:1): R_f = 0.13; HPLC: R_{tH2} = 2.684分; ESIMS [M+H]⁺ = 369 / 371 (1Br); ¹H - NMR (CDCl₃, 400MHz): 11.91 (s, 1H)、7.72 (dd, 1H)、7.54 - 7.45 (m, 2H)、7.08 - 6.96 (m, 2H)、5.20 - 4.25 (m, 8H)。

【 0 1 6 3 】

n) [(R) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 , 5 - トリス - フルオロメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチル

(R) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 , 5 - トリス - フルオロメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イルアミン (1 1 3 mg、0 . 3 0 6 mmol) の D C M 1 ml 中の溶液に D I P E A (6 0 mg、0 . 4 6 mmol) および二炭酸ジ - t e r t - ブチル (8 7 mg、0 . 4 mmol) を添加した。反応混合物を一晩 4 0 で撹拌した。反応混合物を蒸発させ、ヘキサン / T M B E 5 ~ 2 0 % で溶出してシリカゲルカラムで精製し、表題化合物 1 3 2 mg を無色の泡沫として得た。

TLC (ヘキサン / E t O A c 9:1): R_f = 0.16; HPLC: R_{tH4} = 3.123分; ESIMS = [M+H]⁺ 469 / 471 (1Br); ¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz): 11.22 (br s, 1H)、7.54 - 7.45 (m, 2H)、7.05 (dd, 1H)、5.06 - 4.34 (m, 8H)、1.53 (s, 9H)。

【 0 1 6 4 】

o) [(R) - 5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 , 5 - トリス - フルオ

ロメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸 *tert* - ブチル

[(R) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 , 5 - トリス - フルオロメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸 *tert* - ブチル (132 mg、0.283 mmol) および *trans* - N , N' - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン (40.2 mg、0.283 mmol) の EtOH 4 ml 中の溶液に、アジ化ナトリウム (147 mg、2.26 mmol) およびアスコルビン酸ナトリウム (22.4 mg、0.113 mmol) の水 1.6 ml 中の溶液を添加した。混合物を脱気し、窒素雰囲気下において。CuI (21.5 mg、0.113 mmol) を添加し、混合物を 70 ° に加熱した。最初に形成した懸濁液は、均一な青色溶液へ変わった。該混合物を室温に冷却し、TMBE で希釈し、希釈した NH₄OH 水溶液およびブラインで洗浄した。有機相を MgSO₄ · H₂O で乾燥させ、蒸発させ、アジド中間体と表題化合物の混合物からなる黄色樹脂 128 mg を得た。生成物を EtOH 1.3 ml および THF 0.2 ml に溶解し、5 % Pd - C 「Degussa」 E101 ND 68 mg で処理し、水素雰囲気下で、出発物質が消費されるまで撹拌した。混合物を DCM で希釈し、セライトで濾過した。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc 25 ~ 50 %) で精製し、表題化合物 71 mg を無色の泡沫として得た。

HPLC: Rt_{H₂} = 2.963 分; ESIMS = [M+H]⁺ 406; ¹H - NMR (CDCl₃, 400MHz): 6.93 (dd, 1H)、6.72 - 6.67 (m, 2H)、5.09 - 4.33 (m, 8H)、1.53 (s, 9H)。

【0165】

p) ((R) - 5 - {5 - [(5 - シアノ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 2 - フルオロ - フェニル} - 2 , 2 , 5 - トリス - フルオロメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - カルバミン酸 *tert* - ブチル

氷冷した [(R) - 5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 , 5 - トリス - フルオロメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル] - カルバミン酸 *tert* - ブチル (71 mg、0.176 mmol)、5 - シアノ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 (31.5 mg、0.194 mmol)、HOAc (38.4 mg、0.282 mmol) の DMF 0.72 ml 中の溶液に、EDC (0.04 ml、0.23 mmol) (遊離塩基) を添加した。混合物を 0 ~ 5 ° で 1 時間、室温で 2 時間撹拌した。EtOAc および水を添加し、有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄ · H₂O で乾燥させた。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc 15 ~ 50 %) で精製し、表題化合物 94 mg を無色の泡沫として得た。

TLC (ヘキサン / EtOAc 3:1): R_f = 0.18;

HPLC: Rt_{H₃} = 3.452 分; ESIMS = [M+H]⁺ 550; ¹H - NMR (CDCl₃, 400MHz): 11.28 (s, 1H)、10.12 (s, 1H)、8.76 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.92 (ddd, 1H)、7.71 (dd, 1H)、7.22 (dd, 1H)、5.05 - 4.44 (m, 8H)、2.89 (s, 3H)、1.59 (s, 9H)。

【0166】

q) 5 - シアノ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((R) - 5 - アミノ - 3 , 6 , 6 - トリス - フルオロメチル - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

((R) - 5 - {5 - [(5 - シアノ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 2 - フルオロ - フェニル} - 2 , 2 , 5 - トリス - フルオロメチル - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - [1 , 4] オキサジン - 3 - イル) - カルバミン酸 *tert* - ブチル (94 mg、0.172 mmol) の DCM 0.75 ml 中の溶液に TFA 0.25 ml を添加した。混合物を 1 時間撹拌し、10 % Na₂CO₃ 水溶液に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。該生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (DCM / (EtOH / NH₃ 水溶液 9:1) 0.5 ~ 1.5 %) により精製し、表題化合物 59 mg を無色の泡沫として得た。

HPLC: Rt_{H₂} = 2.850 分; ESIMS = [M+H]⁺ 450;

¹H - NMR (DMSO - d₆, 600MHz): 10.69 (s, 1H)、8.98 (s, 1H)、8.39 (s, 1H)、7.92 (m

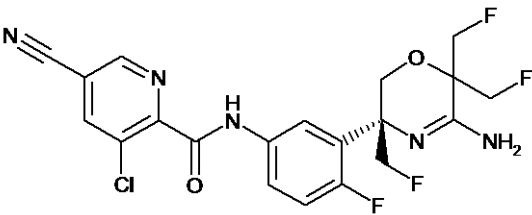
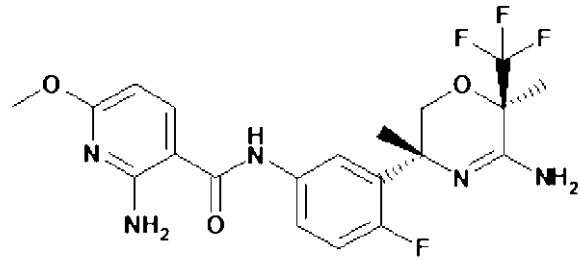
, 1H)、7.77 (m, 1H)、7.15 (dd, 1H)、6.33 (br s, 2H)、4.98 - 4.40 (m, 6H)、4.16 8d, 1H)、4.00 (d, 1H)、2.52 (s, 3H)。

【 0 1 6 7 】

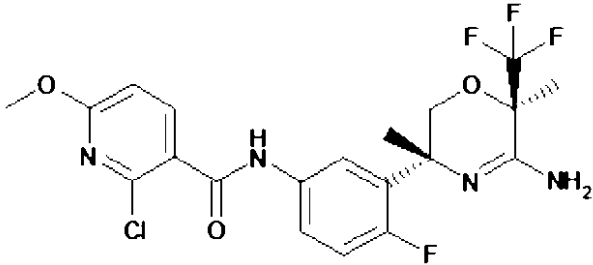
実施例 4 3 ~ 4 5 : 表 5 に記載の実施例 4 3 は、実施例 4 2 の製造に用いたものと同様の手法を用い、実施例 4 4 と 4 5 は、実施例 1 7 の製造に用いたものと同様の手法により製造した。

【表 9 - 1】

表 5

実施例	化合物	¹ H-NMR (δ ; DMSO-d ₆)	MS
43	 <p>3-クロロ-5-シアノ-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3,6,6-トリスフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド</p>	10.90 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.37 (br s, 2H), 5.01 - 3.97 (m, 8H), 4.15 (m, 1H), 1.67 (br s, 3H), 1.47 (s, 9H)	UPLC: R _{tH10} = 0.74 分; ESI+: 470 [(M+H) ⁺]
44	 <p>2-アミノ-N-[3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-6-メトキシニコチンアミド</p>	11.55 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.58 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)	UPLC: R _{tH12} = 0.790 分; MS [m/z; (M+1) ⁺] 456

【表 9 - 2】

実施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ (δ ; DMSO- d_6)	MS
45	 <p>N-[3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-2-クロロ-6-メトキシニコチンアミド</p>	11.62 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.62 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)	UPLC: R_{tH12} = 0.891 分;MS [m/z; (M+1) ⁺] 475, 477

10

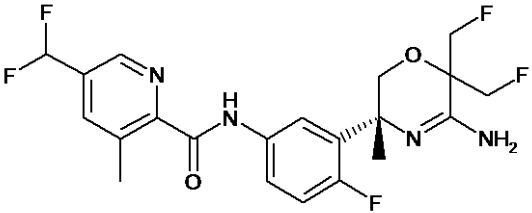
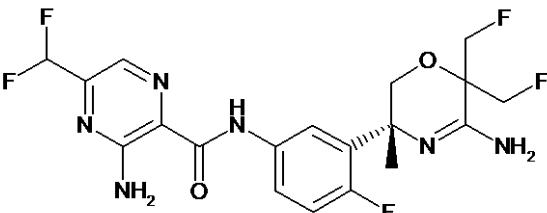
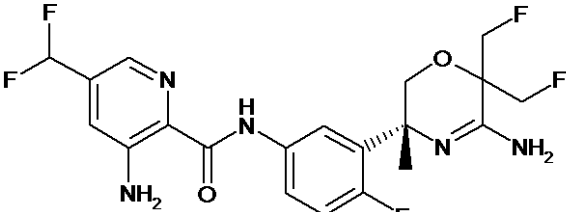
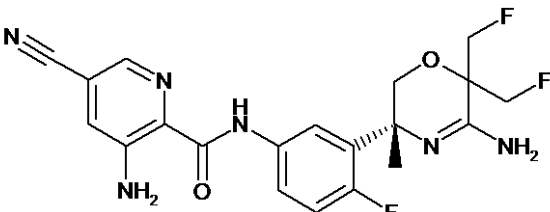
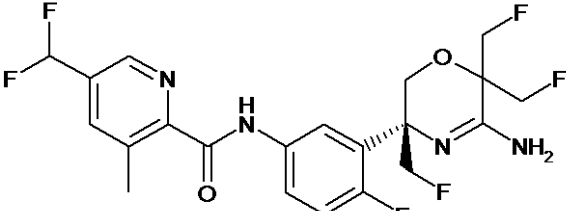
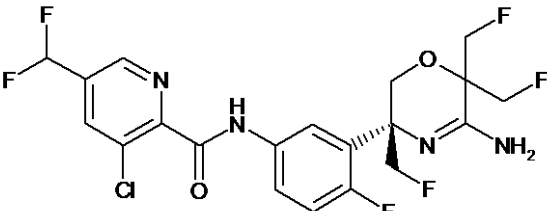
20

【 0 1 6 8 】

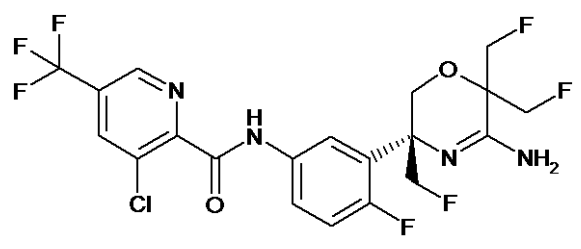
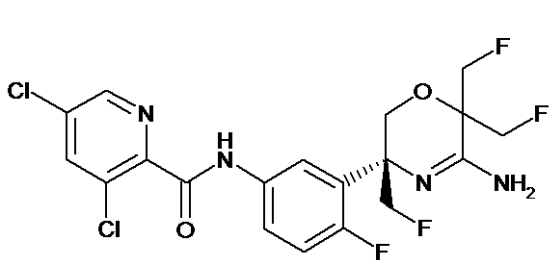
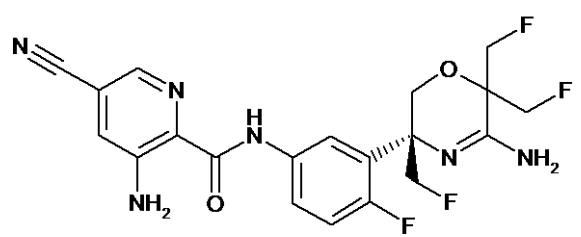
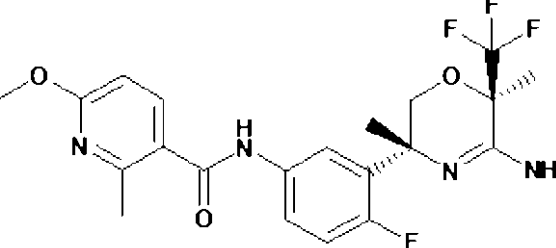
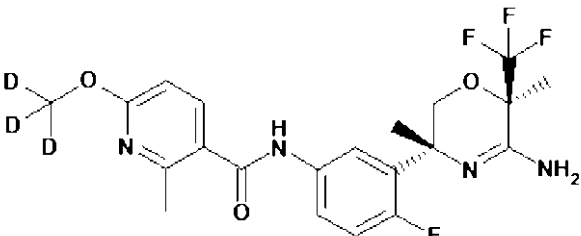
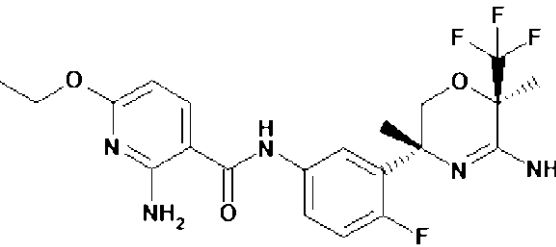
以下の表 6 に記載の化合物はまた、本明細書中で上述した手法、またはそれと同様の手法を用いて製造し得る。

【表 10 - 1】

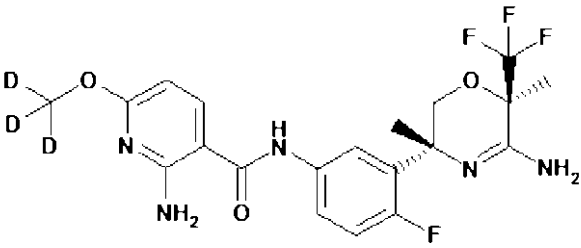
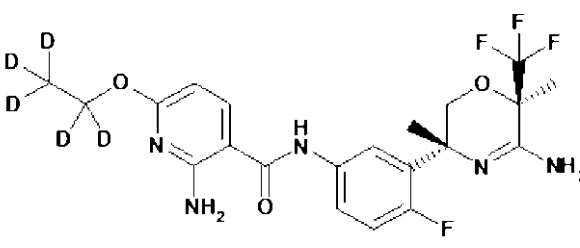
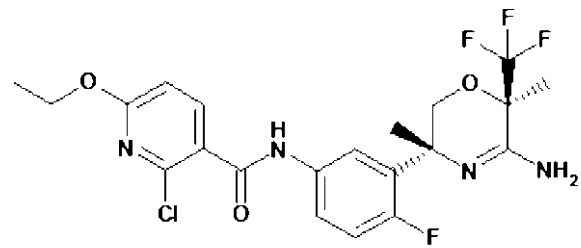
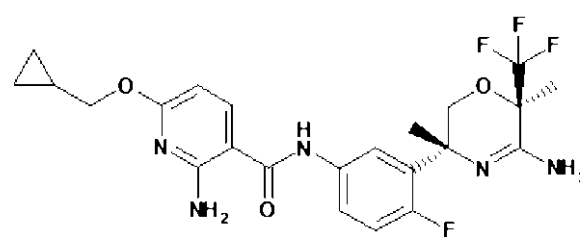
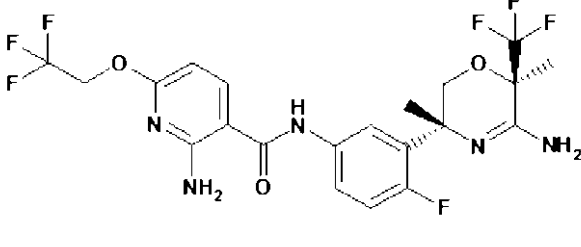
表 6

 <p>5-ジフルオロメチル-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-6,6-ビス-フルオロメチル-3-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド</p>	 <p>3-アミノ-5-ジフルオロメチル-ピラジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-6,6-ビス-フルオロメチル-3-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド</p>	10
 <p>3-アミノ-5-ジフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-6,6-ビス-フルオロメチル-3-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド</p>	 <p>3-アミノ-5-シアノ-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-6,6-ビス-フルオロメチル-3-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド</p>	20
 <p>5-ジフルオロメチル-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3,6,6-トリス-フルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド</p>	 <p>3-クロロ-5-ジフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3,6,6-トリス-フルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロフェニル]-アミド</p>	30
		40

【表 10 - 2】

 <p>3-クロロ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3,6,6-トリス-フルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド</p>	 <p>3,5-ジクロロ-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3,6,6-トリス-フルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド</p>	10
 <p>3-アミノ-5-シアノ-ピリジン-2-カルボン酸 [3-((R)-5-アミノ-3,6,6-トリス-フルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-アミド</p>	 <p>N-[3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-6-メトキシ-2-メチル-ニコチンアミド</p>	20
 <p>N-[3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-6-トリデューテロメトキシ-2-メチル-ニコチンアミド</p>	 <p>2-アミノ-N-[3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-6-エトキシ-ニコチンアミド</p>	30
		40

【表 10 - 3】

 <p>2-アミノ-N-[3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-6-トリデューテロメトキシ-ニコチンアミド</p>	 <p>2-アミノ-N-[3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-6-ペンタデューテロエトキシ-ニコチンアミド</p>	10
 <p>N-[3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-2-クロロ-6-エトキシ-ニコチンアミド</p>	 <p>2-アミノ-N-[3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-6-シクロプロピルメトキシ-ニコチンアミド</p>	20
 <p>2-アミノ-N-[3-((3R,6R)-5-アミノ-3,6-ジメチル-6-トリフルオロメチル-3,6-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサジン-3-イル)-4-フルオロ-フェニル]-6-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-ニコチンアミド</p>		40

【0169】

中間体の製造

置換された酸構成要素は市販されているか、文献、例えばDE 1 9 7 2 5 8 0 2 A 1、Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10(4), 679 - 687、WO 2 0 0 5 0 6 3 7 3 8、WO 2 0 0 9 0 9 1 0 1 6、WO 2 0 1 0 0 4 7 3 7 2、Bioorg. Med. Chem. 2001, 9, 2061 - 2071

に記載されている方法、もしくはその類似の方法か、または本明細書中で後述する方法、もしくはその類似の方法で製造し得る。

【0170】

酸 - 1: 5 - クロロ - 3 - メトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

a) (2, 5 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル) - メタノール

100 mlの丸底フラスコを2, 5 - ジクロロピリジン - 3 - カルバルデヒド (Matrix Sci., 3.4 g, 19.32 mmol)で満たし、その後、エタノール (50 ml)を添加した。水素化ホウ素ナトリウムを室温で少量ずつ添加した。1時間後、出発物質は消費され、反応を希釈した酢酸を注意深く添加することによりクエンチした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素飽和水溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させ、表題化合物を白色固体として得た。

TLC: Rf=0.43 (2:1 シクロヘキサン:酢酸エチル);

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.29 (d, 1H)、7.94 (d, 1H)、4.80 (d, 2H)、2.23 (ブロード 分離していない3重線, 1H, OH)。

【0171】

b) 2, 5 - ジクロロ - 3 - メトキシメチル - ピリジン

(2, 5 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル) - メタノール (1000 mg, 5.62 mmol)の無水DMF (25 ml)中の溶液に、水酸化ナトリウム (245 mg, 5.62 mmol、油中55%)を0 で添加した。15分後、ヨウ化メチル (0.457 ml, 7.30 mmol)を添加し、攪拌を室温で一晩続けた。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。有機相を炭酸水素飽和溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗製黄色油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(シクロヘキサン:酢酸エチル 83:17)にかけ、表題化合物を透明の油状物として得た。

TLC: Rf=0.57 (5:1 シクロヘキサン:酢酸エチル);

¹H - NMR (360MHz, CDCl₃): 8.25 (d, 1H)、7.82 (d, 1H)、4.48 (d, 2H)、3.51 (s, 3H)。

【0172】

c) 5 - クロロ - 3 - メトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル

2, 5 - ジクロロ - 3 - メトキシメチル - ピリジン (1150 mg, 5.99 mmol)、シアニ化亜鉛 (492 mg, 4.19 mmol)および亜鉛末 (39.2 mg, 0.599 mmol)の無水DMF (18 ml)中の混合物に、(dpfp)PdCl₂CH₂Cl₂付加触媒 (245 mg, 0.299 mmol)を窒素下で添加した。混合物を150 で2時間加熱した。2時間後、出発物質は消費され、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素飽和水溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗製暗色残渣(960 mg)をシリカゲルでクロマトグラフィー (シクロヘキサン:酢酸エチル 80:20)にかけ、表題化合物を黄色固体として得た。

TLC: Rf=0.41 (3:1 シクロヘキサン:酢酸エチル);

LC - MS: Rt_{H9} = 0.83分 (純度100%, ESI+ 183, 185);

¹H - NMR (360MHz, CDCl₃): 8.56 (d, 1H, H6)、7.95 (d, 1H, H4)、4.66 (s, 2H)、3.51 (s, 3H)。

【0173】

d) 5 - クロロ - 3 - メトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

5 - クロロ - 3 - メトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル (100 mg, 0.548 mmol)の2N NaOH (2 ml)中の懸濁液を100 で4時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで洗浄し、その後、2M HClで酸性(pH 5 ~ 6)にした。水層を酢酸エチルで抽出し、有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させ、表題化合物を白色固体として得た。

MS: ESI - 200; LC - MS: Rt_{H9} = 0.58分 (純度100%, ESI+ 202);

¹H - NMR (360 MHz, CDCl₃): 11.1 (s, ブロード, 1H, COOH)、8.45 (d, 1H, H6)、8.25 (d, 1H, H4)、4.99 (s, 2H)、3.55 (s, 3H)。

10

20

30

40

50

【 0 1 7 4 】

酸 - 2 : 3 - アミノ - 5 - メトキシ - ピラジン - 2 - カルボン酸

a) 3 - アミノ - 5 - トリ - デューテロメトキシ - ピラジン - 2 - カルボン酸トリ - デューテロメチル

テトラ - デューテロメタノール (0 . 2 1 7 ml、 5 . 3 3 mmol) の T H F 7 ml 中の溶液に、 0 で、油中の 6 0 % 水酸化ナトリウム (9 4 mg、 2 . 3 4 6 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間撹拌した。 0 に再冷却した後、 3 - アミノ - 5 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸メチル (G B 1 2 4 8 1 4 6) (4 0 0 mg、 2 . 1 3 2 mmol) を添加し、該混合物を室温まで加温し、 4 日間撹拌した。

N H ₄ C l 飽和水溶液を添加し、混合物を E t O A c で抽出し、合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (シクロヘキサン : シクロヘキサン / E t O A c 1 : 3) で精製し、表題化合物を無色の固体として得た。

HPLC: R_{tH9} = 0.61 分; ESIMS [M+H]⁺ = 190.2;

¹H - NMR (400MHz, DMSO - d₆): 7.51 (s, 1H)、7.48 (br s, 2H)。

【 0 1 7 5 】

b) 3 - アミノ - 5 - トリ - デューテロ - メトキシ - ピラジン - 2 - カルボン酸

3 - アミノ - 5 - トリ - デューテロ - メトキシ - ピラジン - 2 - カルボン酸トリ - デューテロメチル (4 9 mg、 0 . 2 5 9 mmol) の T H F 2 ml 中の溶液に、 1 N 水酸化ナトリウム (0 . 3 8 8 ml、 0 . 3 8 8 mmol) を添加し、混合物を室温で 6 0 時間撹拌した。該混合物に、 1 N H C l (0 . 3 6 3 ml、 0 . 3 6 3 mmol) を添加し、 5 分間撹拌した後、トルエンを添加し、溶媒を蒸発させて表題化合物を塩化ナトリウムとともに無色の固体として得た。混合物はさらに精製せずにカップリング反応に用いた。

HPLC: R_{tH9} = 0.50 分; ESIMS [M+H]⁺ = 173.1;

¹H - NMR (400MHz, DMSO - d₆): 7.22 (s, 1H)。

【 0 1 7 6 】

酸 - 3 : 3 - アミノ - 5 - プロパ - 2 - イニルオキシ - ピラジン - 2 - カルボン酸

表題化合物を、酸 - 2 と同様の手法により、テトラ - デューテロメタノール [酸 - 2 工程 a)] の代わりに、プロパ - 2 - エン - 1 - オールを用いて製造した。

HPLC: R_{tH9} = 0.59 分; ESIMS [M+H]⁺ = 194.1;

¹H - NMR (400MHz, DMSO - d₆): 7.58 (br. s, 2H)、7.48 (s, 1H)、4.96 (d, 2H)、3.58 (s, 1H)。

【 0 1 7 7 】

酸 - 4 : 3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸

a) 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル

6 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (Synthesis, 1992, 661, 例 3b) (7 8 8 mg、 4 mmol)、シアン化亜鉛 (3 2 9 mg、 2 . 8 0 mmol) および亜鉛末 (2 6 . 2 mg、 0 . 4 mmol) の無水 D M F (1 2 ml) 中の混合物に (d p p f) P d C l ₂ x C H ₂ C l ₂ 付加触媒 (1 6 3 mg、 0 . 2 mmol) を窒素下で添加した。該混合物を 1 4 0 で 4 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素飽和水溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。暗黄色の油状物 1 . 0 4 g。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 3 : 1) にかき、表題化合物を白色固体として得た。

TLC R_f = 0.35 (2:1 シクロヘキサン : 酢酸エチル);

LC - MS: R_{tH11} = 0.81 分 (純度 100%、ESI+ 144)、API - ES+ 144;

¹H - NMR (400MHz, C D C l ₃): 11.05 (s, 1H, NH)、8.08 (d, 1H)、7.71 (dd, 1H)、7.52 (d, 1H)、6.66 (m, 1H)。

【 0 1 7 8 】

b) 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸

1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (6 9 0 mg、 4 . 8 2 mmol)

の 2 M N a O H (1 2 ml) 中の懸濁液を 1 0 0 で 6 時間撹拌した。反応混合物をジエチルエーテルで洗浄し、水相を濃 H C l で弱酸性 (p H 6 ~ 7) にした。形成した固体を濾去し、乾燥させて表題化合物を得た。

LC - MS: $R_{t_{H_8}} = 0.51$ 分 (純度 100%、ESI+ 163);

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): 12.78 (s, 1H)、12.01 (s, 1H)、8.08 (d, 1H)、7.80 (m, 1H)、7.73 (s, ブロード, 分離できない, 1H)、6.56 (s, ブロード, 1H)。

【 0 1 7 9 】

c) 3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸

1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 6 - カルボン酸 (3 0 0 mg、1 . 8 5 mmol) および N C S (2 4 7 mg、1 . 8 5 mmol) の無水 D M F (1 2 ml) 中の溶液をアルゴン下、室温にて 2 0 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄した。生じた沈殿を濾去し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥させ、表題化合物を淡褐色の固体として得た。

LC - MS: $R_{t_{H_8}} = 0.72$ 分 (純度 100%、ESI+ 197 / 199);

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): 13.03 (s, 1H)、12.43 (s, 1H)、8.07 (d, 1H)、7.96 (d, 1H)、7.90 (d, 1H)。

【 0 1 8 0 】

酸 - 5 : 3 - (ジ - t e r t - ブトキシカルボニル - アミノ) - 5 - ジフルオロメチル - ピラジン - 2 - カルボン酸

a) 3 - アミノ - 5 - ビニル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチル

3 - アミノ - 5 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸メチル (G B 1 2 4 8 1 4 6) (1 6 1 mg、0 . 8 6 mmol)、トリブチルビニルすず (0 . 3 5 2 ml、1 . 2 0 4 mmol) および塩化リチウム (1 0 2 mg、2 . 4 9 8 mmol) の D M F 中の混合物に、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3 0 . 2 mg、0 . 0 4 3 mmol) を添加し、混合物を 8 5 に 2 . 5 時間加熱した。室温に冷却後、水を添加し、該混合物を E t O A c で抽出し、あわせた有機層を水および半飽和濃度の N a C l 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン : シクロヘキサン / E t O A c 1 : 9) により精製し、表題化合物を黄色固体として得た。

HPLC: $R_{t_{H_1}} = 0.71$ 分; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 179.9$;

^1H - NMR (600 MHz, DMSO - d_6): 8.04 (s, 1H)、7.35 (br. s, 1H)、6.75 (dd, 1H)、6.38 (d, 1H)、5.70 (d, 1H)、3.84 (s, 3H)。

【 0 1 8 1 】

b) 3 - (ジ - t e r t - ブトキシカルボニル - アミノ) - 5 - ビニル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチル

氷冷した 3 - アミノ - 5 - ビニル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチル (1 . 2 8 g、7 . 1 4 mmol) の D C M 4 5 ml 中の溶液に Boc_2O (8 . 5 8 g、3 9 . 3 mmol) を添加し、混合物を室温で 3 0 分間撹拌し、その後、該混合物を 4 0 に 4 時間加熱した。室温に冷却後、水を添加し、混合物を D C M で抽出した。合わせた有機層を 0 . 5 N H C l および N a C l 飽和水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン + 5 % N E t ₃ : E t O A c + 5 % N E t ₃) により精製し、表題化合物を黄色固体として得た。

HPLC: $R_{t_{H_9}} = 1.15$ 分; ESIMS $[\text{M} - \text{Boc}]^+ = 280.3$;

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): 8.93 (s, 1H)、7.00 (dd, 1H)、6.51 (dd, 1H)、5.86 (d, 1H)、3.88 (s, 3H)、1.34 (s, 18H)。

【 0 1 8 2 】

c) 3 - (ジ - t e r t - ブトキシカルボニル - アミノ) - 5 - ホルミル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチル

3 - (ジ - t e r t - ブトキシカルボニル - アミノ) - 5 - ビニル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチル (1 g、2 . 6 4 mmol) および炭酸水素ナトリウム (0 . 3 3 2 g、3 . 9 5 mmol) の D C M 4 5 ml および M e O H 1 5 ml 中の混合物を - 7 8 に冷却し、酸素で 5 分間パージした。反応混合物をオゾンで 4 0 分間、混合物が青色に変わるまで処理した。反応

混合物を酸素で10分間、窒素で10分間パージし、その後、ジメチルスルフィド(0.487ml、6.59mmol)を-78で添加し、混合物を室温に加温した。該混合物をDCMで希釈し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をDCMで抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発させ、表題化合物を黄色油状物として得た。該化合物をさらに精製せずに次の工程で用いた。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 10.07 (s, 1H)、9.24 (s, 1H)、3.94 (s, 3H)、1.36 (s, 18H)。

【0183】

d) 3-(ジ-tert-ブトキシカルボニル-アミノ)-5-ジフルオロメチル-ピラジン-2-カルボン酸メチル

10

氷冷した3-(ジ-tert-ブトキシカルボニル-アミノ)-5-ホルミル-ピラジン-2-カルボン酸メチル(550mg、1.44mmol)のDCM 20ml中の溶液に、1時間以内でデオキシフルオール(THF中50%)(0.798ml、4.33mmol)を滴下した。撹拌を0で2.5時間続け、その後、反応混合物を一晩、室温に加温した。炭酸水素飽和水溶液を添加し、混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(シクロヘキサン+5%NEt₃:シクロヘキサン+5%NEt₃/EtOAc+5%NEt₃ 1:1)により精製し、表題化合物を無色の固体として得た。

HPLC: Rt_{H9} = 1.14分; ESIMS [2M+Na]⁺ = 829.6;

¹H-NMR (600 MHz, DMSO - d₆): 9.14 (s, 1H)、7.26 (t, 1H, CHF₂)、3.92 (s, 3H)、1.33 (s, 18H)。

20

【0184】

e) 3-(ジ-tert-ブトキシカルボニル-アミノ)-5-ジフルオロメチル-ピラジン-2-カルボン酸

3-(ジ-tert-ブトキシカルボニル-アミノ)-5-ジフルオロメチル-ピラジン-2-カルボン酸メチル(75mg、0.186mmol)のTHF 2ml中溶液に、1N NaOH(0.205ml、0.205mmol)を滴下し、反応混合物を1.5時間撹拌した。該混合物に、1N HCl(0.186ml、0.186mmol)を添加し、5分間撹拌した後、トルエンを添加し、溶媒を蒸発させて、表題化合物を塩化ナトリウムとともに無色の固体として得た。該混合物をさらに精製せずにカップリング反応に用いた。

30

HPLC: Rt_{H11} = 0.89 分; ESIMS [M - Boc]⁺ = 290.0;

¹H-NMR (400MHz, DMSO - d₆): 14.30 (br. s, 1H)、9.10 (s, 1H)、7.25 (t, 1H, CHF₂)、1.33 (s, 18H)。

【0185】

酸-6: 5-メトキシ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸

a) 5-メトキシ-3-メチル-ピリジン-2-カルボニトリル

5-ヒドロキシ-3-メチル-ピリジン-2-カルボニトリル(CAS登録番号228867-86-5)(1.5g、11.18mmol)およびメタノール(0.499ml、0.394g、12.30mmol)のTHF(100ml)中溶液に、0でトリフェニルホスフィン(4.44g、16.77mmol)を添加し、反応混合物を10分間0で撹拌した。その後、DIAD(3.25ml、3.39g、16.77mmol)のTHF(50ml)中溶液を添加した。反応混合物を18時間室温で撹拌し、EtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した。合わせた水相をEtOAcで再抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(シクロヘキサン/EtOAc 勾配 0~5分 95:5、5~50分 95:5~60:40)の後、表題化合物を得た。

40

HPLC: Rt_{H10} = 0.75分; ESIMS: 149 [(M+H)⁺];

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.22 (d, 1H)、7.08 (d, 1H)、3.92 (s, 3H)、2.55 (s, 3H)。

【0186】

50

b) 5 - メトキシ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

5 - メトキシ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル (3.41 g、10.20 mmol) の濃 HCl (10 ml) 中の溶液を 3.5 時間 120 で撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、TMBE で希釈し、水で 2 回抽出した。合わせた水層を TMBE で洗浄し、凍結乾燥させた。残渣を水に溶解させ、1 M NaOH 水溶液を添加して pH を 3 に調整し、溶液を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、表題化合物を白色固体として得、さらに精製せずに次の工程で用いた。

HPLC: Rt_{H10} = 0.40 分; ESIMS: 168 [(M+H)⁺];

¹H-NMR (400MHz, MeOD): 8.14 (d, 1H)、7.36 (d, 1H)、3.94 (s, 3H)、2.65 (s, 3H)

。

【0187】

酸 - 7 : 5 - ジフルオロメチル - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

a) 2 - クロロ - 5 - ジフルオロメチル - 3 - メチル - ピリジン

プレクールした 6 - クロロ - 5 - メチル - ピリジン - 3 - カルバルデヒド (CAS 登録番号 176433-43-5) (500 mg、3.21 mmol) の DCM (15 ml) 内の溶液に - 78 で DAST (0.632 ml、0.777 g、4.82 mmol) を添加した。反応混合物を 18 時間、- 78 ~ 室温で撹拌し、その後、0 で NaHCO₃ 飽和水溶液でクエンチし、H₂O で希釈し、DCM で抽出した。有機層を H₂O で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。表題化合物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / EtOAc 勾配 0 ~ 5 分 100 : 0、5 ~ 40 分 100 : 0 ~ 80 : 20) の後、黄色油状物として得た。

HPLC: Rt_{H10} = 0.94 分; ESIMS: 178 [(M+H)⁺];

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.38 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 6.69 (t, 1H), 2.46 (s, 3H)。

【0188】

b) 5 - ジフルオロメチル - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル

2 - クロロ - 5 - ジフルオロメチル - 3 - メチル - ピリジン (337 mg、1.898 mmol)、Zn(CN)₂ (159 mg、1.328 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (132 mg、0.114 mmol) の DMF (10 ml) 中溶液を 10 分間 120 で、マイクロ波内で撹拌し、hyflo で濾過し、水およびブラインで洗浄した。合わせた水層を TMBE で再抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / EtOAc 勾配 0 ~ 3 分 100 : 0、3 ~ 35 分 100 : 0 ~ 80 : 20) の後、表題化合物を黄色油状物として得た。

HPLC: Rt_{H10} = 0.83 分; ESIMS: 169 [(M+H)⁺];

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.68 (s, 1H)、7.84 (s, 1H)、6.75 (t, 1H)、2.65 (s, 3H)

。

【0189】

c) 5 - ジフルオロメチル - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

5 - ジフルオロメチル - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル (209 mg、0.787 mmol) の濃 HCl (2 ml) 中の溶液を、密封したチューブ内で、2 時間 120 で撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、TMBE で希釈し、2 回水で抽出した。合わせた水層を TMBE で洗浄し、凍結乾燥させた。残渣を水に溶解し、1 M NaOH 水溶液を加えて pH を 2 に調整し、該溶液を 3 回 DCM で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物を白色固体として得、さらに精製せずに次の工程で用いた。

HPLC: Rt_{H10} = 0.49 分; ESIMS: 188 [(M+H)⁺];

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): 8.62 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、6.95 (t, 1H)、2.65 (s, 3H)

。

【0190】

酸 - 8 : 5 - フルオロ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

a) 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン

50

(2 - クロロ - 5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - メタノール (CAS : 870063 - 2 - 8 ; 950 mg、5.88 mmol) の無水 DMF (25 ml) 中の溶液に水酸化ナトリウム (235 mg、5.88 mmol、油中 60%) を 0 で添加した。15 分後、ヨードメタン - D₃ (1.11 g、7.64 mmol) を添加し、攪拌を室温で 4 時間続けた。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。有機相を炭酸水素飽和水溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗製茶色油状物をシリカゲルのクロマトグラフィー(シクロヘキサン:酢酸エチル)にかけ、表題化合物を得た。

LC - MS: R_{tH8} = 0.87 分 (純度 100 %, ESI+ 179, 181);

¹H - NMR (360 MHz, CDCl₃): 8.18 (d, 1H)、7.64 (m, 1H)、4.52 (s, 2H)。

【0191】

b) 5 - フルオロ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン (700 mg、3.92 mmol) を亜鉛末、シアン化亜鉛および (dpfp) PdCl₂ 触媒と、実施例 A 1 c) と同様の方法で反応させ、シリカゲルクロマトグラフィー(シクロヘキサン / 酢酸エチル)の後、表題化合物を得た。

TLC R_f =0.42 (3:1 シクロヘキサン:酢酸エチル);

LC - MS: R_{tH8} = 0.74 分 (純度 100%); API ES+ 170;

¹H - NMR (360 MHz, CDCl₃): 8.49 (d, 1H)、7.72 (m, 1H)、4.71 (s, 2H)。

【0192】

c) 5 - フルオロ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 5 - フルオロ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル (150 mg、0.887 mmol) を 2 N NaOH 中で酸 1 工程 d) と同様の方法で水素化し、粗製表題化合物を得た。

LC - MS: R_{tH8} = 0.58 分; (純度 100 %, ESI+ 189); API ES+ 189;

¹H - NMR (360 MHz, CDCl₃): 11.3 (ブロード, 1H)、8.36 (d, 1H)、8.01 (m, 1H)、5.03 (s, 2H)。

【0193】

酸 - 9: 5 - トリデューテロメトキシ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

a) 5 - トリデューテロメトキシ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル

CD₃OD (48 mg、1.33 mmol) の DMSO (2 ml) 中の溶液に、水酸化ナトリウム (53.2 mg、1.33 mmol、油中 60%) を添加し、10 分後、5 - フルオロ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル (150 mg、0.887 mmol、酸 - 8 b)) を添加した。反応混合物を 90 で 1 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空蒸着させた。粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー(シクロヘキサン / 酢酸エチル)にかけ、表題化合物を得た。

TLC: R_f =0.21 (3:1 シクロヘキサン:酢酸エチル);

LC - MS: R_{tH8} = 0.73 分、(純度 93%、ESI+ 185); API - ES+ 185;

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.29 (d, 1H)、7.39 (d, 1H)、4.68 (s, 2H)。

【0194】

b) 5 - トリデューテロメトキシ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

5 - トリデューテロメトキシ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル (80 mg、0.434 mmol) を 2 N NaOH (2 ml) 中で、酸 1 工程 d) と同様の方法で水素化し、粗表題化合物を得た。

LC - MS: R_{tH8} = 0.49 分; (純度 100%、ESI+ 204); API ES+ 204;

¹H - NMR (360 MHz, CDCl₃): 8.15 (d, 1H)、7.70 (d, 1H)、5.03 (s, 2H)。

【0195】

10

20

30

40

50

酸 - 10 : 3 - アミノ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸

a) 5 - ブロモ - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル

5 - ブロモ - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (CAS 954240-89-2) (4.84 g, 19.59 mmol) の THF 59 ml 中の氷冷した溶液に、DMA P (239 mg, 1.96 mmol) および Boc_2O (5.56 g, 25.5 mmol) を添加し、反応混合物を 60 で 3 時間加熱した。0 に冷却後、半飽和濃度の炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、該混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水および半飽和濃度の NaCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (シクロヘキサン : シクロヘキサン / EtOAc 3 : 2) により精製し、表題化合物を淡いベージュ色の固体として得た。

10

HPLC: R_{tH_8} = 1.17 分; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 304.1;

^1H - NMR (600 MHz, DMSO - d_6): 9.11 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 1.53 (s, 9H)。

【0196】

b) 5 - シアノ - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル

5 - ブロモ - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (888 mg, 2.93 mmol) の DMF 8.8 ml 中の溶液にシアン化亜鉛 (206 mg, 1.76 mmol) および亜鉛末 (2 mg, 0.03 mmol) を添加した。混合物を窒素でバージし (3 回)、ビス(トリ-*tert*-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (150 mg 0.293 mmol) を添加し、混合物を 80 に 4 時間加熱した。0 に冷却後、水を添加し、該混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を半飽和濃度の NaCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (シクロヘキサン : シクロヘキサン / EtOAc 1 : 4) により精製し、表題化合物をベージュ色の固体として得た。

20

HPLC: R_{tH_8} = 1.04 分; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 248.0;

^1H - NMR (600 MHz, DMSO - d_6): 9.39 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 1.55 (s, 9H)。

【0197】

c) 3 - アミノ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル

5 - シアノ - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (130 mg, 0.522 mmol) の水 3 ml 中の混合物に、酢酸 (0.149 ml, 2.61 mmol) を添加し、混合物を室温で 20 分間攪拌し、亜ジチオン酸ナトリウム (454 mg, 2.61 mmol) を添加して、攪拌を 23 時間続けた。さらに亜ジチオン酸ナトリウム (182 mg, 1.043 mmol) を添加し、反応混合物をさらに 48 時間攪拌した。該混合物を DCM で抽出し、合わせた有機層を水および NaCl 飽和水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、表題化合物を黄色固体として得た。生成物をさらに精製せずに次の工程で用いた。

30

HPLC: R_{tH_9} = 0.86 分; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 220.2;

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): 8.15 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.95 (br. s, 2H), 1.55 (s, 9H)。

【0198】

d) 3 - アミノ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸

3 - アミノ - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (60 mg, 0.274 mmol) および 1,3 - ジメトキシベンゼン (0.358 ml 2.74 mmol) の混合物に、10 分以内で、TFA (0.59 ml, 7.66 mmol) を滴下し、反応混合物を 6 時間攪拌した。トルエンを添加し、溶媒を蒸発させて表題化合物を黄色固体として得た。該生成物をさらに精製せずに次の工程で用いた。

40

HPLC: R_{tH_9} = 0.38 分; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 164.1;

^1H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6): 13.05 (br. s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.08 (br. s, 2H)。

【0199】

酸 - 11 : 3 - アミノ - 5 - ジフルオロメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

a) 5 - ジフルオロメチル - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル

表題化合物を、酸 - 5 工程 a) における 3 - アミノ - 5 - クロロ - ピラジン - 2 - カル

50

ボン酸メチルのかわりに 5 - プロモ - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 を用いて、工程 b)を除いて、同様の反応順序により製造した。

HPLC: $R_{t_{H9}} = 1.07$ 分; ESIMS $[M+H]^+ = 275.3$;

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO - d_6): 9.18 (s, 1H)、8.82 (s, 1H)、7.31 (t, 1H, CHF_2)、1.55 (s, 9H)。

【 0 2 0 0 】

b) 5 - ジフルオロメチル - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボン酸

D C M 5 mlおよび T F A 2.5 mlの混合物中に、5 - ジフルオロメチル - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル (345 mg、1.26 mmol)を溶解し、反応混合物を4時間撹拌した。トルエンを添加し、溶媒を蒸発させて、表題化合物を無色の固体として得た。

10

HPLC: $R_{t_{H9}} = 0.31$ 分; ESIMS $[2M - H]^- = 435.3$;

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO - d_6): 14.59 (br. s, 1H)、9.16 (s, 1H)、8.80 (s, 1H)、7.31 (t, 1H, CHF_2)。

【 0 2 0 1 】

c) 3 - アミノ - 5 - ジフルオロメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

5 - ジフルオロメチル - 3 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (265 mg、1.22 mmol)の E t O H 中溶液に、ラネーニッケル (Degussa B113W) 50 mgを添加し、反応混合物を水素雰囲気下で16時間振盪させ続けた。触媒を濾去 (セライト)し、E t O H で洗浄し、濾液を蒸発させて、表題化合物を灰白色固体として得た。

20

HPLC: $R_{t_{H9}} = 0.34$ 分; ESIMS $[M+H]^+ = 189.2$;

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO - d_6): 7.98 (s, 1H)、7.39 (s, 1H)、7.09 (t, 1H, CHF_2)、7.02 (br. s, 2H)。

【 0 2 0 2 】

酸 - 12: 3 - クロロ - 5 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸

a) 3 - クロロ - 5 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 2 - カルボニトリル

3 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ピリジン - 2 - カルボニトリル (330 mg、2.03 mmol)の D M F (10 ml)中溶液に、 K_2CO_3 (1.68 g、12.2 mmol)およびクロロジフルオロ酢酸ナトリウム (1.29 g、8.1 mmol)を添加し、反応混合物を100℃で10分間加熱した。冷反応混合物を T M B E で希釈し、水およびブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。表題化合物をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:ヘキサン - E t O A c 1:1)の後、黄色油状物として得た:

30

TLC (ヘキサン - E t O A c 2:1): $R_f = 0.54$;

HPLC: $R_{t_{H5}} = 0.966$ 分; ESIMS: 203、205 $[(M - H)^-]$;

$^1\text{H-NMR}$ (360MHz, $CDCl_3$): 8.41 (d, 1H)、7.61 (d, 1H)、6.60 (t, 1H)。

【 0 2 0 3 】

b) 3 - クロロ - 5 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸

3 - クロロ - 5 - ジフルオロメトキシ - ピリジン - 2 - カルボニトリル (470 mg、2.29 mmol)のジオキサン (18 ml)中の溶液に1 N N a O H (8.0 ml、8 mmol)を添加し、反応混合物を一晩70℃で撹拌した。冷反応混合物を4 N H C l で酸性化し、蒸発堅固させた。残渣を CH_2Cl_2 - M e O H 8:1で懸濁し、濾過し、濃縮して表題化合物を黄色油状物として得た。

40

HPLC: $R_{t_{H5}} = 0.664$ 分; ESIMS: 222、224 $[(M - H)^-]$;

$^1\text{H-NMR}$ (360MHz, $CDCl_3$): 8.38 (br s, 1H)、7.82 (d, 1H)、7.06 (t, 1H)。

【 0 2 0 4 】

酸 - 13: 5 - シアノ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

a) 5 - プロモ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル

5 - プロモ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 (10.20 g、47.2 mmol)および二炭酸ジ - t e r t - ブチル (20.61 g、94 mmol)の T H F 100 ml中の溶液に、D M A P 0.577 gを添加した。 CO_2 の放出を即時に始め、混合物を2時間室温で撹拌

50

した。T M B E および N a H C O₃ 飽和水溶液を添加した。層を分離し、有機層を N a H C O₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄し、M g S O₄ · H₂ O で乾燥させた。シリカゲルのクロマトグラフィー（ヘキサン / E t O A c 1 ~ 7 %）により表題化合物を黄色液体として得た。

HPLC: R_{tH3} = 3.018分; ESIMS [M+H]⁺ = 272、274 (1Br); ¹H - NMR (360MHz, CDCl₃): 8.59 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、2.52 (s, 3H)、1.65 (s, 9H)。

【 0 2 0 5 】

b) 5 - プロモ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル

5 - プロモ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル (6.0 g、22.05 mmol)、Z n (C N)₂ (1.813 g、15.43 mmol)、Z n 粉末 (0.144 g、2.205 mmol) および P d₂ (d b a)₃ · C H C l₃ (0.571 g、0.551 mmol) の混合物を窒素雰囲気下で D M F 10 ml に懸濁した。t B u₃ P (0.321 ml、1.323 mmol) を添加し、混合物を 5 時間 60 で撹拌した。冷却後、該混合物を T M B E で希釈し、セライトで濾過し、ブラインで 3 回洗浄した。粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン / E t O A c 5 ~ 15 %）により精製し、表題化合物を灰白色固体として得た。

TLC (ヘキサン / E t O A c 3:1): R_f = 0.31; HPLC: R_{tH3} = 2.431分; ESIMS [M+Na]⁺ = 241; ¹H - NMR (360MHz, CDCl₃): 8.78 (s, 1H)、7.88 (s, 1H)、2.56 (s, 3H)、1.67 (s, 9H); F_t - IR: 2231 cm⁻¹ (C N)。

【 0 2 0 6 】

c) 5 - シアノ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

5 - シアノ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル (8.50 g 38.9 mmol) の 1, 3 - ジメトキシベンゼン (51 ml、389 mmol) 中の溶液に、T F A 85 ml を添加し、6.5 時間撹拌した。反応混合物をトルエンで希釈し、蒸発させた。残渣をトルエンに溶解し、蒸発させた (2 回)。生成物を T M B E / ヘキサンから結晶化し、表題化合物を白色固体として得た。

HPLC: R_{tH1} = 2.314分; ESIMS [M+Na]⁺ = 163; ¹H - NMR (360MHz, CDCl₃): 8.77 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、2.87 (s, 3H)。

【 0 2 0 7 】

酸 - 14: 3 - クロロ - 5 - トリデューテロメトキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸

a) 3 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ピリジン - 2 - カルボニトリル

アルゴンで脱気した酢酸 5, 6 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル (4.87 g、23.66 mmol) の D M F (50 ml) 中溶液に、Z n (C N)₂ (1.278 g、10.88 mmol)、亜鉛末 (0.07 g、1.06 mmol) および D P P F P d C l₂ (0.996 g、1.18 mmol) を添加し、得られた反応混合物を 150 で 18 時間加熱した。反応混合物を T M B E および水で希釈し、セライトで濾過し、生成物を T M B E で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。表題化合物を E t O A c - ヘキサンからの再結晶化の後、ベージュ色の固体として得た:

TLC (C H₂ C l₂ - M e O H 19:1): R_f = 0.22; HPLC: R_{tH5} = 0.677分; ESIMS: 153、155 [(M - H)⁻];

¹H - NMR (360MHz, CD₃OD): 8.19 (d, 1H)、7.41 (d, 1H)。

【 0 2 0 8 】

b) 3 - クロロ - 5 - トリデューテロメトキシ - ピリジン - 2 - カルボニトリル

3 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ピリジン - 2 - カルボニトリル (0.855 g、5.5 mmol) の T H F (50 ml) 中の溶液に 0 で C D₃ O D (0.292 ml、7.19 mmol) および P P h₃ (2.176 g、8.30 mmol) を添加し、その後、D I A D (1.613 ml、8.30 mmol) を滴下した。1 時間 0 ~ 5 で撹拌した後、反応混合物を濃縮した。シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（トルエン - E t O A c 3:1）の後、表題化合物を無色固体として得た: TLC (トルエン - E t O A c 1:1): R_f = 0.57;

HPLC: R_{tH5} = 0.866分; ESIMS: 172、174 [(M+H)⁺]; ¹H - NMR (360MHz, CDCl₃): 8.30 (d

, 1H)、7.31 (d, 1H)。

【0209】

c) 3 - クロロ - 5 - トリデューテロメトキシ - ピリジン - 2 - カルボン酸

3 - クロロ - 5 - トリデューテロメトキシ - ピリジン - 2 - カルボニトリル (760 mg、4.43 mmol) のジオキサン (10 ml) 中の溶液に、4 N NaOH (11.07 ml、44.3 mmol) を添加し、反応混合物を一晩 85 で攪拌した。冷反応混合物を 4 N HCl で酸性化し、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。EtOAc - ジイソプロピルエーテルからの結晶化の後、表題化合物を無色固体として得た。

HPLC: Rt_{H5} = 0.538 分; ESIMS: 191, 193 [(M+H)⁺];

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 8.21 (d, 1H)、7.38 (d, 1H)。

【0210】

酸 - 15: 5 - ジフルオロメトキシ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

a) 5 - ジフルオロメトキシ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル

5 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル (CAS 登録番号 228867-86-5) (228 mg、1.70 mmol)、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム (CAS 登録番号 1895-39-2) (518 mg、3.40 mmol) および K₂CO₃ (705 mg、5.10 mmol) の DMF (7 ml) 中の溶液を、100 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液およびブラインで洗浄した。水層を EtOAc で再度抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / EtOAc 濃度勾配 0 ~ 3 分 95 : 5、3 ~ 3.5 分 95 : 5 ~ 6.0 : 4.0) の後、表題化合物を無色の油状物として得た。

HPLC: Rt_{H10} = 0.87 分; ESIMS: 185 [(M+H)⁺];

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.40 (d, 1H)、7.45 (d, 1H)、6.64 (t, 1H)、2.61 (s, 3H)。

【0211】

b) 5 - ジフルオロメトキシ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

5 - ジフルオロメトキシ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボニトリル (145 mg、0.787 mmol) の EtOH (5 ml) 中の溶液に、1 M NaOH 水溶液 (2.5 ml) を加えた。反応混合物を 70 で 7 時間攪拌し、室温で 9 時間攪拌した。それを Et₂O で希釈し、水で 2 回抽出した。合わせた水層を Et₂O で再度抽出し、1 M HCl で pH 2 まで酸性化して、TBME で 2 回抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、表題化合物を白色の固体として得た。これをさらに精製することなく次の工程に用いた。

HPLC: Rt_{H10} = 0.61 分; ESIMS: 204 [(M+H)⁺];

¹H-NMR (400 MHz, MeOD): 8.32 (d, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.06 (t, 1H)、2.64 (s, 3H)。

【0212】

酸 - 16: 5 - クロロ - 4, 6 - ジデューテロ - 3 - トリデューテロメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

5 - クロロ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 (CAS 登録番号: 886365-46-4) (500 mg、2.91 mmol) の D₂O (99.96% D) 9 ml 中の懸濁液を 40 % の、NaOD の D₂O 中溶液 1 ml で処理した。均一な溶液を 100 ml テフロン容器中で、Synthos 3000 Microwave apparatus を用いて加熱した。混合物を 160 で 5 時間加熱し、冷却した。該生成物の ¹H - NMR 分析および MS 分析により、重水素化が高い程度まですすんでいることが示された。四重水素化誘導体はごく少量しか存在していなかった。反応混合物を 2 N HCl で pH 3 に酸性化し、EtOAc で抽出した。有機相を MgSO₄ · H₂O で乾燥させ、蒸発させ、表題化合物を白色固体として、さらなる変換を行うのに十分な純度で得た。

HPLC: Rt_{H1} = 2.820 分; ESIMS [M+H]⁺ = 177 (5D);

¹H - NMR (360 MHz, D₂O): 重水素化されていない不純物。

【 0 2 1 3 】

酸 - 1 7 : 4 - ジフルオロメチル - 6 - メトキシ - ピリダジン - 3 - カルボン酸ナトリウム

a) 2 - ジアゾ - 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - オキソ - ブタン酸エチル

4 , 4 - ジフルオロ - 3 - オキソ - ブタン酸エチル (5 . 0 g、2 9 mmol) および 4 - アセチルアミノ - ベンゼンスルホン酸アジド (7 . 9 5 g、3 2 mmol) の A C N (5 0 mL) 中の溶液に 0 で、N E t ₃ (6 . 1 mL、4 3 . 8 mmol) を 3 0 分以内に添加した。反応混合物を 0 ~ 5 で 2 時間、2 5 で一晩攪拌し、その後、T M B E で希釈し、濾過した。濾液を 1 0 % N a H ₂ P O ₄ 水溶液およびブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ヘキサン - T M B E 1 : 1) の後、表題化合物を黄色油状物として得た。

TLC (ヘキサン - T M B E 1 : 1) : R_f = 0.46 ;

¹H-NMR (360MHz, CDCl₃) : 6.62 (t, 1H)、4.38 および 4.24 (q, 2H)、1.38 および 1.31 (t, 3H)。

【 0 2 1 4 】

b) (E) - 4 - ジアゾ - 3 - ジフルオロメチル - ペンタ - 2 - エン二酸 5 - エチル 1 - メチル

2 - ジアゾ - 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - オキソ - ブタン酸エチル (0 . 5 g、2 . 6 mmol) の E t ₂ O (1 0 mL) 中溶液に、メトキシカルボニルメチレン - トリフェニルホスホラン (1 . 3 g、3 . 9 mmol) を添加し、反応混合物を 3 日間 2 5 で攪拌した。反応混合物をシリカゲルのプラグで濾過し、濃縮し、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ヘキサン - T M B E 1 : 1) による精製の後、表題化合物を黄色油状物として得た。

TLC (ヘキサン - T M B E 1 : 1) : R_f = 0.60 ;

¹H-NMR (360MHz, CDCl₃) : 6.82 (t, 1H)、6.32 (s, 1H)、4.29 (q, 2H)、3.79 (s, 3H)、1.34 (t, 3H)。

【 0 2 1 5 】

c) 4 - ジフルオロメチル - 6 - メトキシ - ピリダジン - 3 - カルボン酸エチル

(E) - 4 - ジアゾ - 3 - ジフルオロメチル - ペンタ - 2 - エン二酸 5 - エチル 1 - メチル (0 . 1 8 g、0 . 7 8 mmol) の E t ₂ O (1 0 mL) 中の溶液に、P P h ₃ (0 . 3 1 g、1 . 1 8 mmol) を添加し、反応混合物を 3 日間 2 5 で攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ヘキサン - T M B E 1 : 1) により精製し、表題化合物を黄色油状物として得た。

TLC (ヘキサン - T M B E 1 : 1) : R_f = 0.31 ;

HPLC : R_{tH5} = 0.877 分 ;

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃) : 7.41 (t, 1H)、7.13 (s, 1H)、4.52 (q, 2H)、4.25 (s, 3H)、1.45 (t, 3H)。

【 0 2 1 6 】

d) 4 - ジフルオロメチル - 6 - メトキシ - ピリダジン - 3 - カルボン酸ナトリウム

4 - ジフルオロメチル - 6 - メトキシ - ピリダジン - 3 - カルボン酸エチル (0 . 1 3 g、0 . 5 6 mmol) のジオキサン (2 mL) 中の溶液に、4 N N a O H (0 . 7 mL、2 . 8 mmol) を添加し、反応混合物を 0 . 5 時間、2 5 で攪拌した。4 N H C l (0 . 5 6 mL、2 . 2 4 mmol) を添加した後、反応混合物を蒸発堅固させた。粗生成物を D M F に再び溶解し、再び濃縮し、表題化合物を明黄色の油状物として得、これをそのまま次の工程で用いた。HPLC : R_{tH5} = 0.420 分 ; ESIMS : 203 [(M - H)⁻]。

【 0 2 1 7 】

酸 - 1 8 : 5 - シアノ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

a) 5 - クロロ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

5 - クロロ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸を (2 ,

5 - ジクロロ - ピリジン - 3 - イル) - メタノールから、酸 - 1 の工程 a) ~ d) の反応順序と同様に、工程 b) のアルキル化においてヨウ化メチルの代わりに、ヨウ化トリデューテロメチルを用いて、製造した。

LC - MS: R_{tH8} = 0.77分 (純度100 %、ES+ 205、207)、API ES - 203、205;

^1H - NMR (400MHz, CDCl_3): 8.47 (d, 1H)、8.27 (m, 1H)、4.87 (s, 2H)。

【0218】

b) 5 - クロロ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸ベンジル

5 - クロロ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸 (100 mg、0.489 mmol) および 2 - ベンジル - 1, 3 - ジシクロヘキシル - イソウレア (169 mg、0.538 mmol) のトルエン (2 ml) 中の混合物を 90 で3懸濁した。反応混合物を濾過し、真空蒸着させた。シリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル) により、表題化合物を得た。

LC - MS: R_{tH8} = 1.15分 (純度100%、ES+ 295、297);

^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.85 (d, 1H)、8.10 (d, 1H)、7.50 (m, 2H)、7.40 (m, 3H)、5.46 (s, 2H)、4.82 (s, 2H)。

【0219】

c) 5 - シアノ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸ベンジル

5 - クロロ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸ベンジル (120 mg、0.407 mmol) を亜鉛末 (2.66 mg、0.04 mmol)、シアン化亜鉛 (28.7 mg、0.244 mmol) およびビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)触媒 (20.81 mg、0.041 mmol) と、酸1工程c)と同様のやり方で、80 で3時間反応させ、シリカゲルクロマトグラフィー(シクロヘキサン / 酢酸エチル)の後、表題化合物を得た。TLC R_f =0.40 (3:1 シクロヘキサン:酢酸エチル);

LC - MS: R_{tH8} = 1.04 (100 %、ES+ 286);

^1H - NMR (400MHz, CDCl_3): 8.87 (d, 1H)、8.39 (d, 1H)、7.50 (m, 2H)、7.40 (m, 3H)、5.47 (s, 2H)、4.82 (s, 2H)。

【0220】

d) 5 - シアノ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

5 - シアノ - 3 - トリデューテロメトキシメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸ベンジル (50 mg、0.175 mmol) のエタノール (1.8 ml) 中の溶液を、18時間、Pd/C (10%、18.65 mg) 上、室温にて、大気圧下で水素化した。反応混合物を濾過し、真空蒸着させた。残渣をジエチルエーテルと2N NaOH溶液で分配した。水相を、2N HClで酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮し、表題化合物をガラス状の固体として得た。

LC - MS: R_{tH8} = 0.48分 (純度100%、ES - 194);

^1H - NMR (400MHz, CDCl_3): 8.81 (d, 1H)、8.60 (m, 1H)、5.05 (s, 2H)。

【0221】

酸 - 19: 3 - クロロ - 5 - ジフルオロメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

a) 5 - ブロモ - 3 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

氷冷した5 - ブロモ - 3 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 (CAS 118951 3 - 51 - 6) (11.82 g、50 mmol) のTHF 150 ml中の溶液に、DMAP (611 mg、5 mmol) および Boc_2O (14.19 g、65 mmol) を添加し、反応混合物を60 に3時間加熱した。0 に冷却した後、半飽和濃度の炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を半飽和濃度のNaCl水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー (シクロヘキサン:シクロヘキサン / EtOAc 1:1) により精製し、表題化合物を無色の油状物として得た。

HPLC: R_{tH8} = 1.22分; ESIMS $[\text{M} - \text{tBu}]^+ = 237.8$;

10

20

30

40

50

^1H -NMR (600MHz, DMSO - d_6): 8.73 (d, 1H)、8.52 (d, 1H)、1.55 (s, 9H)。

【0222】

b) 3 - クロロ - 5 - ビニル - ピリジン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル

5 - プロモ - 3 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (1.755 g、6 mmol) およびカリウムビニルトリフルオロボラート (884 mg、6.6 mmol) のジオキサン 18 ml 中の混合物を、窒素でパージし、トリエチルアミン (1.67 ml、12 mmol) およびビス(トリ-*tert*-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (153 mg、0.3 mmol) を添加し、混合物を 80 に 0.5 時間加熱した。室温に冷却し、EtOAc を添加した後、混合物を Hyflo を通して濾過し、濾液を蒸発させた。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィー(シクロヘキサン：シクロヘキサン/EtOAc 7:3) により精製し、表題化合物を淡黄色の油状物として得た。

10

HPLC: $R_{t_{H_8}}$ = 1.13 分; ESIMS $[M - tBu]^+$ = 184.0;

^1H -NMR (600MHz, DMSO - d_6): 8.64 (s, 1H)、8.24 (s, 1H)、6.79 (dd, 1H)、6.18 (d, 1H)、5.56 (d, 1H)、1.55 (s, 9H)。

【0223】

c) 3 - クロロ - 5 - ジフルオロメチル - ピリジン - 2 - カルボン酸

3 - (ジ-*tert*-ブトキシカルボニル - アミノ) - 5 - ビニル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチル [酸 - 5 工程 c)] の代わりに 3 - クロロ - 5 - ビニル - ピリジン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルを用いて、酸 - 5 工程 c) および d) と同様の反応順序を用いて、その後、酸 - 11 工程 b) の手法と同様に、*tert* - ブチルエステルを開裂させて、表題化合物を製造した。

20

HPLC: $R_{t_{H_9}}$ = 0.41 分; ESIMS $[M+H]^+$ = 207.8;

^1H -NMR (600MHz, DMSO - d_6): 14.30 (br. s, 1H)、8.78 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、7.20 (t, 1H, CHF_2)。

【0224】

酸 - 20: 3 - クロロ - 5 - トリデューテロメトキシ - ジデューテロメチル - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 6 - カルボン酸

a) 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - デューテロカルバルデヒド

1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ[2, 3]ピリジン - 5 - プロマイド (18.8 g、53.2 mmol、CAS: 858116-66-2) の溶液に、ブチルリチウム (23.4 ml、58.5 mmol、ヘキサン中 2.5 M) を -78 にて、窒素雰囲気下で滴下した。45 分間この温度で撹拌した後、THF (5 ml) 中の デューテロ - D1 - DMF (6.26 ml、80 mmol、98%、Armar より) をゆっくりと添加し、添加が完了した 15 分後に、冷却浴を取り除いた。0 で 1 N 酢酸 (5 ml) を添加することで反応をクエンチし、酢酸エチルで希釈した。有機相を炭酸水素ナトリウム飽和溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。17.1 g (収量 94%)。

30

TLC R_f = 0.55 (5:1 シクロヘキサン:酢酸エチル)。LC - MS $R_{t_{H_9}}$ = 1.54 分 (純度 89%、ES+ 304)、API MS ES+ 304。 ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): 8.79 (d, 1H)、8.40 (d, 1H)、7.42 (d, 1H)、6.72 (d, 1H)、1.89 (セブテット, 3H)、1.15 (d, 18H)。粗生成物を次の工程で用いた。

40

【0225】

b) (1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - ジデューテロメタノール

1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ[2, 3]ピリジン - 5 - デューテロカルバルデヒド (17.1 g、50.1 mmol) のエタノール (250 ml) 中の溶液に重水素化ほう素ナトリウム (2.6 g、62.2 mmol) を室温で添加した。撹拌を 2 時間続け、反応を 1 N 酢酸で注意深くクエンチした。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。油状物 18 g。シリカゲルクロマトグラフィー (89:11 シクロヘキサン:酢酸エチル)

50

により表題化合物を白色固体として得た。12.55g (収量82%)。

TLC Rf = 0.46 (2:1 シクロヘキサン:酢酸エチル)。LC-MS Rt_{H9} = 1.40分 (純度100%、ES+ 307)。API MS ES+ 307。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.29 (d, 1H)、7.91 (d, 1H)、7.35 (d, 1H)、6.57 (d, 1H)、1.88 (セブテット, 3H)、1.15 (d, 18H)。

【0226】

c) 5-トリデューテロメトキシ-ジデューテロメチル-1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

(1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-ジデューテロメタノール (5g、16.31mmol) の無水DMF (125ml)中の溶液に、水酸化ナトリウム (718mg、17.94mmol、油中60%) を0 で添加した。15分後、D3-ヨウ化メチル (1.354ml、21.21mmol)を添加し、攪拌を室温で3時間続けた。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。有機相を炭酸水素ナトリウム飽和溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。黄色油状物4g。シリカゲルクロマトグラフィー (85:15 シクロヘキサン:酢酸エチル)により表題化合物3.235g (収量61.3%)を得た。

TLC Rf = 0.55 (2:1 シクロヘキサン:酢酸エチル)。LC-MS Rt_{H8} = 1.68分 (純度96%、ES+ 324)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.26 (d, 1H)、7.88 (d, 1H)、7.33 (d, 1H)、6.56 (d, 1H)、1.88 (セブテット, 3H)、1.15 (d, 18H)。

【0227】

d) 5-トリデューテロメトキシ-ジデューテロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

5-トリデューテロメトキシ-ジデューテロメチル-1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (3.253g、10.05mmol) の無水THF (20ml)中の溶液に、THF中の1M TB AF (10.56ml、10.56mmol)を添加した。反応物を18時間室温で攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。4.31g。シリカゲルクロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル)により表題化合物を得た。791mg (収量47.1%)。

TLC Rf = 0.13 (1:2 シクロヘキサン:酢酸エチル)。LC-MS Rt_{H8} = 0.54分 (純度100%、ES+ 168)。API MS ESI+ 168。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 10.50 ブロード s, 1H)、8.36 (d, 1H)、7.98 (d, 1H)、7.40 (m, 1H)、6.53 (m, 1H)。

【0228】

e) 5-トリデューテロメトキシ-ジデューテロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン7-オキシド

5-トリデューテロメトキシ-ジデューテロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (780mg、4.66mmol) のDME (20ml)中の溶液に、m-C P B A (1127mg、6.53mmol) を0 で添加した。攪拌を室温で一晩続けた。溶媒を真空で除去し、粗生成物を水に懸濁し、炭酸カリウム飽和溶液でpHを9に調整した。攪拌を続け、該水溶液を塩化ナトリウムで飽和させ、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。茶色油状物988mgを得、精製せずに次の工程で用いた。

LC-MS Rt_{H8} = 0.52分 (純度73%、ES+ 184)。API MS ESI+ 184。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 12.81 (ブロード s, 1H)、8.26 (d, 1H)、7.68 (d, 1H)、7.41 (m, 1H)、6.55 (m, 1H)。

【0229】

f) (6-ブロモ-5-トリデューテロメトキシ-ジデューテロメチル-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-フェニル-メタノン

臭化ベンゾイル (1.319ml、11.19mmol)のジクロロメタン (2ml)中の溶液およびHMD S (0.938ml、4.48mmol)のジクロロメタン (1ml)中の溶液を同時に、5-トリデューテロメトキシ-ジデューテロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン7-オキシド (988mg、4.48mmol) のジクロロメタン (3ml)中の溶液に、アルゴ

ン雰囲気下、室温で、30分にわたって滴下した。攪拌を室温で一晩続けた。白色沈殿。18時間攪拌した後、該混合物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。茶色油状物652mg。シリカゲルクロマトグラフィー(シクロヘキサン/EtOAc)により表題化合物326mg(収量21%)を得た。

LC-MS R_{tH_8} = 1.27分(純度90%、ES+ 350/352)。 ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): 8.01(s, 1H)、7.91(dd, 2H)、7.77(d, 1H)、7.64(t, 1H)、7.53(t, 2H)、6.56(d, 1H)。

【0230】

g) 6-プロモ-5-トリデューテロメトキシ-ジデューテロメチル-ピロロ[2,3-b]ピリジン

(6-プロモ-5-トリデューテロメトキシ-ジデューテロメチル-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)-フェニル-メタノン(320mg、0.91mmol)のメタノール(8ml)中の溶液に、2M NaOH溶液(4.57ml、9.14mmol)を添加し、反応混合物を室温で2日間攪拌した。該反応で形成した白色固体を濾去し、乾燥させた。124mg。濾液を真空蒸着し、酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。55mg。合わせた固体: 179mg(収量80%)。

LC-MS R_{tH_8} = 0.84分(純度85%、ES+ 246/248)。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 10.78(ブロード s, 1H)、8.06(s, 1H)、7.44(m, 1H)、6.53(m, 1H)。

【0231】

h) 6-シアノ-5-トリデューテロメトキシ-ジデューテロメチル-ピロロ[2,3-b]ピリジン

6-プロモ-5-トリデューテロメトキシ-ジデューテロメチル-ピロロ[2,3-b]ピリジン(120mg、0.488mmol)、亜鉛(0.319mg、4.88 μ mol)およびシアン化亜鉛(34.4mg、0.293mmol)の無水DMF(1.5ml)中の混合物を4mlのマイクロ波バイアル内で、20分間アルゴンで脱気した。ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(24.92mg、0.049mmol)を添加し、該バイアルを密封し、80で4時間加熱した。反応混合物を水/氷/酢酸エチルの混合物に注ぎ、有機層をブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物(164mg)のシリカゲルクロマトグラフィー(シクロヘキサン/EtOAc)により表題化合物を白色固体として得た。71mg(収量76%)。

LC-MS R_{tH_8} = 0.73分(純度100%、ES+ 193)。 ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): 10.14(ブロード s, 1H)、8.15(s, 1H)、7.66(m, 1H)、6.64(m, 1H)。

【0232】

i) 5-トリデューテロメトキシ-ジデューテロメチル-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸

6-シアノ-5-トリデューテロメトキシ-ジデューテロメチル-ピロロ[2,3-b]ピリジン(70mg、0.364mmol)の2M NaOH(2ml)中の懸濁液を100で18時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで洗浄し、水層を2M HClで酸性(pH 6~7)にした。形成した白色固体を濾去し、水で洗浄した。白色固体63mg。濾液を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。白色固体12mg。合わせた固体: 白色固体75mg(収量98%)。

LC-MS R_{tH_8} = 0.60分(純度100%、ES+ 212)。 ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): 8.48(s, 1H)、7.60(m, 1H)、6.67(m, 1H)。

【0233】

j) 3-クロロ-5-トリデューテロメトキシ-ジデューテロメチル-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸

5-トリデューテロメトキシ-ジデューテロメチル-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボン酸(70mg、0.331mmol)の無水DMF(12ml)中の溶液に、NCS(44.3mg、0.331mmol)を添加し、反応混合物を室温、アルゴン雰囲気下で20時間

10

20

30

40

50

撈拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄した。生じた沈殿を濾去し、酢酸エチルで洗浄し、真空乾燥させた。残渣 (300 mg) を水中で撈拌し、不溶部を濾去し、明黄色固体 20 mg (収量 25%) を得た。

LC-MS R_{tH8} = 0.78分 (純度100%、ES-244)。 ^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): 13.04 (s, 1H)、12.28 (ブロード s, 1H, NH)、8.06 (s, 1H)、7.91 (d, 1H)。

【0234】

酸-21: 5-トリデューテロメトキシ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸

5-トリデューテロメトキシ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸を酸-6と同様の反応順序で、第一の工程でメタノールのかわりにCD₃ODを用いて製造した;

HPLC: R_{tH10} = 0.42分; ESIMS: 171 [(M+H)⁺]; ^1H -NMR (400MHz, MeOD): 8.13 (d, 1H)、7.36 (d, 1H)、2.65 (s, 3H)。 10

【0235】

酸-22: 5-フルオロ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸

a) 5-フルオロ-3-メチル-ピリジン-2-カルボニトリル

2-クロロ-5-フルオロ-3-メチル-ピリジン (CAS 38186-84-4、408 mg、2.750 mmol)、Zn(CN)₂ (230 mg、1.923 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (190 mg、0.165 mmol) の DMF (8 ml) 中溶液をマイクロ波内で、120で0.5時間撈拌した。反応混合物をhyfloで濾過し、TMBEおよびH₂Oで希釈し、ブラインで抽出した。水相をTMBEで再抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン-EtOAc 100:0~80:20) により、表題化合物を得た。 20

HPLC: R_{tH12} = 0.72分; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.42 (d, 1H)、7.42-7.39 (m, 1H)、2.61 (s, 3H)。

【0236】

b) 5-フルオロ-3-メチル-ピリジン-2-カルボン酸

濃HCl (1.5 ml) 中の5-フルオロ-3-メチル-ピリジン-2-カルボニトリル (254 mg、1.866 mmol) を密封したガラスバイアル内で、120にて2時間撈拌した。反応混合物を固体NaOHで塩基性化し、TMBEで2回抽出した。合わせた有機相をH₂Oで洗浄した。合わせた水相を2M HClでpH 2に酸性化し、3回TMBEで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をさらに精製せずに次の工程で用いた。 30

HPLC: R_{tH12} = 0.48 分; ESIMS [M+H]⁺ = 156; ^1H -NMR (400MHz, CD₃OD): 8.37 (d, 1H)、7.63 (dd, 1H)、2.64 (s, 3H)。

【0237】

触媒 1: 3, 5-ビス-トリフルオロメチル-安息香酸(S)-(6-ヒドロキシ-キノリン-4-イル)-((1S, 2R, 4S, 5R)-5-ビニル-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル)-メチル

a) 3, 5-ビス-トリフルオロメチル-安息香酸(S)-(6-トリイソプロピルシラニルオキシ-キノリン-4-イル)-((1S, 2R, 4S, 5R)-5-ビニル-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル)-メチル 40

(S)-(6-トリイソプロピルシラニルオキシ-キノリン-4-イル)-((1S, 2R, 4S, 5R)-5-ビニル-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル)-メタノール (Deng et al., J. Amer. Chem. Soc. 2006, 128, 732; CAS登録番号: 876269-55-5; 3.22 g、6.90 mmol) および Et₃N (1.442 ml、10.35 mmol) のDCM中の溶液に、3, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンゾイルクロリド (2.480 g、8.97 mmol) を滴下した。

TLC (ヘキサン/(EtOAc/MeOH 95:5) 1:1): R_f = 0.44; HPLC: R_{tH5} = 3.256分; ESIMS [M+H]⁺ = 707; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 360MHz): 8.76 (d, 1H)、8.53 (s, 2H)、8.00 (d, 1H)、7.73 (d, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.41 (d, 1H)、6.49 (d, 1H)、6.09 (ddd, 1H)、5.11 (d, 1H)、5.07 (d, 1H)、3.59 (q, 1H)、2.85-2.73 (m, 2H)、2.65-2.56 (m 50

, 2H)、2.33 - 2.23 (m, 1H)、1.96 - 1.50 (m, 5H)、1.38 - 1.25 (m, 3H)、1.10 (d, 18H)。

【 0 2 3 8 】

b) 3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - 安息香酸 (S) - (6 - ヒドロキシ - キノリン - 4 - イル) - ((1S, 2R, 4S, 5R) - 5 - ビニル - 1 - アザ - ビシクロ[2, 2, 2]オクタ - 2 - イル) - メチル

化合物触媒 1a) (4.88g、6.90mmol)のTHF 50ml中の溶液に、HF - Py (1.8ml、6.8mmol)を滴下した。反応はわずかに発熱性であり、得られた黄色溶液を室温で30分間攪拌した。該混合物をEtOAcで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液(3回)およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。

粗生成物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/(EtOAc/MeOH 20:1) 30~75%)で精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た。

TLC (ヘキサン/(EtOAc/MeOH 5%) 1:3): R_f = 0.28; HPLC: R_{tH3} = 2.464分 [M+H]⁺ 551; ¹H - NMR (DMSO - d₆, 600MHz): 10.20 (s, 1H)、8.72 (d, 1H)、8.58 (s, 2H)、8.51 (s, 1H)、7.89 (d, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.33 (d, 1H)、6.49 (d, 1H)、6.07 (ddd, 1H)、5.10 (d, 1H)、5.07 (d, 1H)、3.50 - 3.43 (m, 1H)、2.88 - 2.73 (m, 2H)、2.67 - 2.50 (m, 2H)、2.23 (q, 1H)、1.93 - 1.83 (m, 1H)、1.78 (s, 1H)、1.70 - 1.61 (m 1H)、1.60 - 1.52 (m, 1H)、1.50 - 1.44 (m, 1H)。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/050387

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/12 C07D471/04 A61K31/5377 A61K31/437 A61K31/444
A61K31/497 A61P25/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	EP 2 360 155 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 24 August 2011 (2011-08-24) cited in the application claims; examples -----	1-6
X,P	WO 2011/009943 A1 (NOVARTIS A.-G., SWITZ.) 27 January 2011 (2011-01-27) the whole document -----	1-6
E	WO 2012/006953 A1 (NOVARTIS AG, SWITZ.) 19 January 2012 (2012-01-19) the whole document -----	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 February 2012

Date of mailing of the international search report

06/03/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/050387

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2360155	A1	24-08-2011	CN 102186841 A 14-09-2011
			EP 2360155 A1 24-08-2011
			US 2011237576 A1 29-09-2011
			WO 2010047372 A1 29-04-2010

WO 2011009943	A1	27-01-2011	AR 077328 A1 17-08-2011
			TW 201107316 A 01-03-2011
			US 2011021520 A1 27-01-2011
			UY 32799 A 28-02-2011
			WO 2011009943 A1 27-01-2011

WO 2012006953	A1	19-01-2012	NONE

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(特許庁注：以下のものは登録商標)

１．テフロン

- (72)発明者 コンスタンツェ・フルト
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト
- (72)発明者 ライナー・マルティン・リュエント
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト
- (72)発明者 ライナー・マッハウアー
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト
- (72)発明者 ウルフ・ノイマン
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト
- (72)発明者 ハイน์リッヒ・リュウガー
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト
- (72)発明者 ミヒャエル・シェーファー
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト
- (72)発明者 マリナ・ティンテルノート - ブロムライ
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト
- (72)発明者 シーム・ヤコブ・フェーンストラ
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト
- (72)発明者 マルクス・フェーグトレ
スイス、ツェーハー - 4 0 0 2 バーゼル、ポストファッハ、ヴェルク・クリベック、ノバルティス・ファルマ・アクチェンゲゼルシャフト

F ターム(参考) 4C063 AA01 CC54 DD12 DD28 DD29 DD34 DD52 EE01
4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH08 JJ01 KK01 LL02 PP16
4C084 AA19 NA05 ZA162 ZC752
4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04 NA14
ZA16