

(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2017-506237

(P2017-506237A)

(43) 公表日 平成29年3月2日 (2017.3.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 211/72 (2006.01)	C 0 7 D 211/72	4 C 0 5 4
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 C 0 6 3
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 68 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-551851 (P2016-551851)	(71) 出願人	591143065
(86) (22) 出願日	平成27年2月17日 (2015.2.17)		ハー・ルンドベック・アクチエゼルスカベ ット
(85) 翻訳文提出日	平成28年8月12日 (2016.8.12)		デンマーク国, 2 5 0 0 バルビー, オッ テイリアベエイ, 9
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/053327		
(87) 国際公開番号	W02015/124576	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成27年8月27日 (2015.8.27)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	PA201400086	(74) 代理人	100120134
(32) 優先日	平成26年2月19日 (2014.2.19)		弁理士 大森 規雄
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)	(74) 代理人	100156476
(31) 優先権主張番号	PA201400349		弁理士 潮 太朗
(32) 優先日	平成26年7月1日 (2014.7.1)	(74) 代理人	100104282
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		弁理士 鈴木 康仁
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アルツハイマー病治療用の B A C E 1 阻害剤としての 2-アミノ-3, 5, 5-トリフルオロ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン

(57) 【要約】

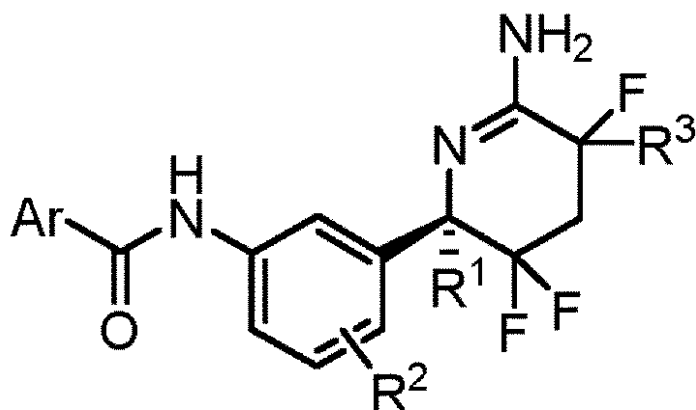
本発明は、B A C E 1 酵素の新規な阻害剤に関する。本発明の他の態様は、前記化合物を含む医薬組成物、およびアルツハイマー病などの A β 沈着の低減が有効な障害を治療するための化合物の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

式 I

(Ar は、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 4- トリアゾリル、チオフェニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、1, 3, 4- チアジアゾリル、イソチアゾリル、1, 3, 4- オキサジアゾリル、1, 2, 4- オキサジアゾリル、フラザニル、および 1, 2, 4- チアジアゾリルからなる群から選択され、前記 Ar は、1 個以上のハロゲン、CN、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₁ ~ C₆ フルオロアルキルまたは C₁ ~ C₆ アルコキシで置換されていてもよく；

20

R¹ は C₁ ~ C₃ アルキルまたは C₁ ~ C₃ フルオロアルキルであり；

R² は水素、ハロゲン、C₁ ~ C₃ フルオロアルキル、または C₁ ~ C₃ アルキルであり；

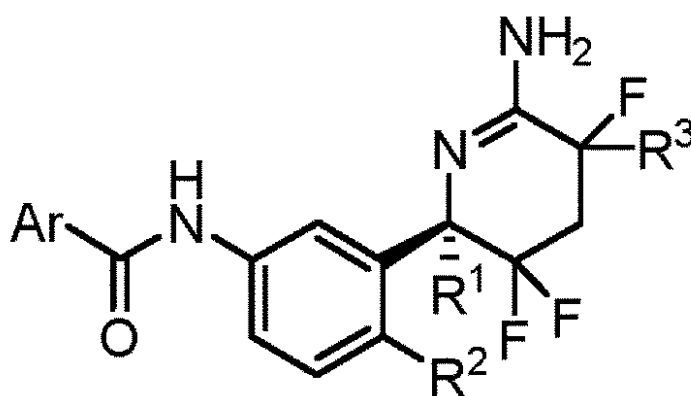
R³ は C₁ ~ C₃ アルキルである) の化合物；またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 2】

前記化合物が、式 Ia

【化 2】



40

式 Ia

の化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ が CH₃ である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

50

R^2 が F または H である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^3 が CH_3 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

Ar が、1 個以上の F、Cl、CN、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキルまたは $C_1 \sim C_3$ アルコキシで置換されていてもよい、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

立体化学が (2R, 5S) である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物が：

N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミド；

N - (3 - ((2R, 5R)) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミド；

N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - クロロピコリンアミド；

N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - シアノピコリンアミド；

N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド；

N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド；および

N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩、
からなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

前記化合物が：

N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミド；

N - (3 - ((2R, 5R)) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミド；

N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - クロロピコリンアミド；

N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - シアノピコリンアミド；

N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド；

10

20

30

40

50

N - (3 - ((2 R , 5 S) - 6 - アミノ - 3 , 3 , 5 - トリフルオロ - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1

50

50

チル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド;

N - (3 - ((2 R, 5 R)) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - カルボキサミド;

N - (3 - ((2 R, 5 R)) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルフラン - 2 - カルボキサミド;

N - (3 - ((2 R, 5 R)) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルオキサゾール - 5 - カルボキサミド;

N - (3 - ((2 R, 5 R)) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (メトキシ - d₃) ピコリンアミド;

N - (3 - ((2 R, 5 R)) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - クロロベンズアミド;

N - (3 - ((2 R, 5 S)) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメトキシ) ピコリンアミド;

N - (3 - ((2 R, 5 S)) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロ - 5 - メトキシピコリンアミド;

N - (3 - ((2 R, 5 S)) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジメチルオキサゾール - 4 - カルボキサミド;

N - (3 - ((2 R, 5 S)) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (メトキシ - d₃) ピコリンアミド; および

N - (3 - ((2 R, 5 S)) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロ - 3 - メチルピコリンアミド;

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

前記化合物が:

N - (3 - ((2 R, 5 S)) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミド、

N - (3 - ((2 R, 5 S)) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - (3 - ((2 R, 5 S)) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - メトキシピコリンアミド、

N - (3 - ((2 R, 5 S)) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - シアノ - 3 - メチルピコリンアミド、および

N - (3 - ((2 R, 5 R)) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド;

10

20

30

40

50

からなる群から選択される、請求項 8 または 9 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物を治療有効量投与することを含む、アルツハイマー病の治療方法。

【請求項 1 3】

アルツハイマー病を治療する医薬を製造するための請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

10

【請求項 1 4】

治療に使用される、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

アルツハイマー病の治療に使用される、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、BACE 1 阻害剤として作用する化合物を提供する。本発明の別の態様は、前記化合物を含む医薬組成物、およびアルツハイマー病を治療するための化合物の使用に関する。

20

【背景技術】

【0 0 0 2】

認知症は、通常の老化現象では説明できない複数の認知領域の障害と、機能の著しい低下と、せん妄がないこととを特徴とする臨床症候群である。さらに、神経精神症状および限局性の神経学的所見が通常認められる。認知症は病因に基づいて細分される。アルツハイマー病 (AD) は、認知症の最も一般的な原因であり、AD と血管性認知症の混合、血管性認知症、レビー小体型認知症 (DLB)、および前頭側頭葉型認知症がそれに続く。

【0 0 0 3】

30

β アミロイドの沈着および神経原線維変化は、記憶、認知、論理的思考 (reasoning)、判断力、および見当識の喪失を特徴とする AD に関連する主な病理学的特徴であると考えられている。また、疾患が進行するにつれ、運動、感覚、および言語能力も冒され、ついに複数の認知機能の全般的な障害が起こる。β アミロイドの沈着は大部分、β アミロイド形成経路の一部であるアミロイド前駆体タンパク質 (APP) のタンパク質分解の生成物である Aβ ペプチドの凝集体であり、Aβ ペプチドは 1 種以上の γ セクレターゼによる APP の C 末端の切断、およびアスパルチルプロテアーゼ 2 としても知られる β セクレターゼ酵素 (BACE 1) による N 末端の切断により生じる。BACE 1 活性は APP からの Aβ ペプチドの生成に直接関連する。

【0 0 0 4】

40

研究から、BACE 1 の阻害により Aβ ペプチドの産生が妨げられることが分かっている。さらに、BACE 1 はその基質である APP と共にゴルジ体および細胞内区画に共存する (Willem M, et al. Semin. Cell Dev. Biol, 2009, 20, 175 - 182)。マウスのノックアウト試験から、動物が健康で生殖能がある間はアミロイドペプチドが生成されないことが分かった (Ohno M, et al. Neurobiol. Dis., 2007, 26, 134 - 145)。APP 過剰発現マウスで BACE 1 の遺伝的除去 (genetic ablation) を行くと、プラークが形成されず、認知障害が抑制されることが分かった (Ohno M, et al. Neuron; 2004, 41, 27 - 33)。散発性 AD 患者の脳内では BACE 1 レベルが上昇する (Hampel and Shen, Scand. J. Clin. La

50

b. Invest. 2009, 69, 8-12)。

【0005】

これらの収束する知見から、BACE1の阻害はADならびにA β 沈着の低減が有効な障害を治療するための治療標的となり得ることが分かっている。

【0006】

2012 Alzheimer's Association International Conference in Vancouverで、幾人かの薬物開発者らが臨床試験中のBACE1阻害剤を発表した。Eli Lillyの科学者らは、第II相試験に入ったLY2886721に関する前臨床研究を報告した。MerckはそのBACE阻害剤であるMK-8931の第I相試験について詳述する一連のポスターを提示し、この化合物を前駆アルツハイマー病を有する人で2年間試験する別の第III相試験の開始を発表した。過去数年間にわたり、BACE1阻害剤に関する多くの特許出願が公開されてきた。

10

【0007】

AstraZenecaは、2012年10月、ADを治療するための強力な選択されたBACE1阻害剤臨床候補である、AZD3839の発見を発表した(Jeppsso n, F., et al. JBC, 2012, 287, 41245-41257)。AZD3839の発見に繋がる努力は、Ginman, T., et al. Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 56, 4181-4205に詳細に記載された。Ginmanの刊行物は、AZD3839の発見および同定に関して克服された問題について記載している。これらの問題は、化合物の血液脳関門の透過性が低く、P糖タンパク質により排出されるため、脳が曝露されなくなることに関する。

20

【0008】

Ginmanの原稿では差が主にコア構造に起因すると仮定され、報告された化合物に関するin vitro特性をコアサブタイプにより4つの表に分けて記載した構造活性関係データが提供された。表4に、活性の点から興味深いと考えられた一連のアミジン含有化合物が記載されている。しかし、データから、アミジン含有コアは有利な血液脳関門透過性プロファイルを示さなかったことが示唆される。

【0009】

Hoffmann-La Roche and Siena Biotechの研究者らもアミジン含有化合物の発見を報告した(Woltering, T. J., et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23, 4239-4243)。これらの化合物(論文の化合物17および18)は、in vivo効果を有していない(野生型マウスの脳内でA β 40低減が認められない)ことが判明した。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

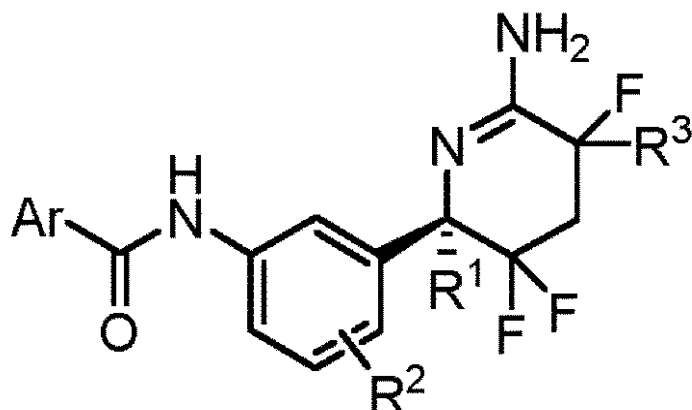
GinmanらおよびWoltering, T. J.らの教示とは異なり、本発明者らは、脳透過性であり、従って、前記化合物の末梢投与後、脳内のBACE1を阻害することができる一連のアミジン化合物を発見した。従って、本発明は、BACE1阻害活性を有する新規な化合物、それらの製造、それらの医薬としての使用、およびそれらを含む医薬に関する。

40

【0011】

本発明の目的は、BACE1を阻害する化合物を提供することである。従って、本発明は、式I

【化 1】



10

式 I

(Ar は、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、チオフェニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、イソチアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、フラザニルおよび、1, 2, 4 - チアジアゾリルからなる群から選択され、Ar は、1 個以上のハロゲン、CN、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₁ ~ C₆ フルオロアルキルまたは C₁ ~ C₆ アルコキシで置換されていてもよく；

20

R¹ は、C₁ ~ C₃ アルキルまたは C₁ ~ C₃ フルオロアルキルであり；

R² は、水素、ハロゲン、C₁ ~ C₃ フルオロアルキルまたは C₁ ~ C₃ アルキルであり；

R³ は、C₁ ~ C₃ アルキルである)

の化合物；またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0012】

本発明はさらに、治療有効量の式 I の化合物と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

30

【0013】

本発明は、アルツハイマー病に罹患している対象の治療方法であって、対象に治療有効量の式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0014】

本発明は、アルツハイマー病を治療する医薬を製造するための式 I で定義される化合物の使用に関する。

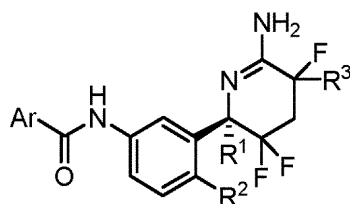
【0015】

本発明の他の実施形態を以下に提供する：

一実施形態では、化合物は、式 Ia

【化 2】

40



式 Ia

の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0016】

50

一実施形態では、 R^1 は CH_3 である。

【0017】

一実施形態では、 R^2 は F または H である。

【0018】

一実施形態では、 R^3 は CH_3 である。

【0019】

一実施形態では、Ar は、1 個以上の F、Cl、CN、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキルまたは $C_1 \sim C_3$ アルコキシで置換されていてもよい。

【0020】

一実施形態では、立体化学は (2R, 5S) である。

10

【0021】

一実施形態では、Ar は置換されていてもよいフェニルである。

【0022】

一実施形態では、Ar は置換されていてもよいピリジルである。

【0023】

一実施形態では、Ar は置換されていてもよいピリミジルである。

【0024】

一実施形態では、Ar は置換されていてもよいピラジニルである。

【0025】

一実施形態では、Ar は置換されていてもよいイミダゾリルである。

20

【0026】

一実施形態では、Ar は置換されていてもよいピラゾリルである。

【0027】

一実施形態では、Ar は置換されていてもよい 1, 2, 4 - トリアゾリルである。

【0028】

一実施形態では、Ar は置換されていてもよいチオフェニルである。

【0029】

一実施形態では、Ar は置換されていてもよいオキサゾリルである。

【0030】

一実施形態では、Ar は置換されていてもよいイソキサゾリルである。

30

【0031】

一実施形態では、Ar は置換されていてもよい 1, 3, 4 - チアジアゾリルである。

【0032】

一実施形態では、Ar は置換されていてもよいチアゾリルである。

【0033】

一実施形態では、Ar は置換されていてもよいイソチアゾリルである。

【0034】

一実施形態では、Ar は置換されていてもよい 1, 3, 4 - オキサジアゾリルである。

【0035】

一実施形態では、Ar は置換されていてもよい 1, 2, 4 - オキサジアゾリルである。

40

【0036】

一実施形態では、Ar は置換されていてもよいフラザニルである。

【0037】

一実施形態では、Ar は置換されていてもよい 1, 2, 4 - チアジアゾリルである。

【0038】

本発明の他の実施形態では、化合物は、実験の項に開示されている例示の化合物の 1 つから選択される。

【0039】

別の実施形態は、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とを含む医薬組成物に関する。

50

【 0 0 4 0 】

別の実施形態は、治療有効量の化合物を投与することを含むアルツハイマー病の治療方法に関する。

【 0 0 4 1 】

さらに別の実施形態は、アルツハイマー病を治療する医薬を製造するための化合物の使用に関する。

【 0 0 4 2 】

一実施形態は、治療に使用される化合物である。

【 0 0 4 3 】

さらに別の実施形態は、アルツハイマー病の治療に使用される化合物に関する。

10

【 0 0 4 4 】

1個以上の原子が通常天然に存在する原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられている、式 I で請求されるものと同一の同位体標識された化合物も本発明に含まれる。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、硫黄、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、および ^{125}I が挙げられる。前述の同位体および / または他の原子の他の同位体を含む、本発明の化合物、そのプロドラッグ、および前記化合物または前記プロドラッグの薬学的に許容される塩は本発明の範囲に入る。 ^3H および ^{14}C を含むが、これらに限定されるものではない放射性同位体が組み込まれているものなどの、特定の同位体標識された本発明の化合物は、薬物および / または基質の組織分布アッセイに有用である。

20

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 4 5 】

【 図 1 】 図 1 は、結晶構造中に存在する非対称単位中の 2 つの分子を示す。使用した X 線法では、水素 (^1H) と重水素 (D または ^2H) を区別することができない。従って、d 3 - メトキシ基中の重水素原子は水素として示す。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 4 6 】

本発明は、式 I の化合物が B A C E 1 の阻害剤であり、そのようなものとして、関連障害の治療に有用であるという発見に基づく。本発明の特定の態様について以下で詳細に説明するが、この説明は、本発明を実施し得る全ての異なる方法、または本発明に追加し得る全ての特徴を詳細に列挙するものではない。従って、以下の明細書は、本発明の幾つかの実施形態を説明しようとするものであり、その全ての順列、組み合わせ、および変形を網羅的に明記するものではない。

30

【 0 0 4 7 】

本発明で使用する場合、「 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル」という用語は、炭素数 1 ~ 6 (両端値を含む) の直鎖または分岐の飽和炭化水素を指す。このような置換基の例としては、メチル、エチル、1 - プロピル、2 - プロピル、1 - ブチル、2 - ブチル、2 - メチル - 2 - プロピル、2 - メチル - 1 - プロピル、n - ペンチル、および n - ヘキシルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。同様に、「直鎖または分岐の $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル」という用語は、炭素数 1 ~ 3 (両端値を含む) の飽和炭化水素を指す。このような置換基の例としては、メチル、エチル、および n - プロピルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【 0 0 4 8 】

同様に、「 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ」という用語は、酸素の結合価が空いている炭素数 1 ~ 6 (両端値を含む) の直鎖または分岐の飽和アルコキシ基を指す。このような置換基の例としては、メトキシ、エトキシ、n - ブトキシ、t - ブトキシおよび n - ヘキシルオキシが挙げられるが、これらに限定されるものではない。「 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ」は、1 個以上のフッ素原子で置換されていてもよい。

50

【0049】

本発明で使用する場合、「 $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル」という用語は、1個以上のフッ素原子で置換された炭素数1～6（両端値を含む）の直鎖または分岐の飽和炭化水素を指す。このような置換基の例としては、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1-フルオロエチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、1,2-ジフルオロエチルおよび3,4ジフルオロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。同様に、「直鎖または分岐の $C_1 \sim C_3$ フルオロアルキル」という用語は、炭素原子1個当たり1個以上のフッ素原子で置換された炭素数1～3（両端値を含む）の飽和炭化水素を指す。

【0050】

10

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を指す。

【0051】

「 $C_2 \sim 6$ アルケニル」という用語は、炭素数2～6で二重結合を1個有する分岐または非分岐のアルケニル基を指し、エテニル、プロペニル、およびブテニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0052】

「 $C_2 \sim 6$ アルキニル」という用語は、炭素数2～6で三重結合を1個有する分岐または非分岐のアルキニル基を意味するものとし、エチニル、プロピニル、およびブチニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0053】

20

明細書および特許請求の範囲全体を通して、各化合物番号は、製造方法を開示している実験の番号に対応する。化合物4および18は、実施例4aおよび18aに開示する変更された製造方法を使用して新たに合成した。

【0054】

本発明で使用する場合、「有効量」という語句は本発明の化合物に適用するとき、目的とする生物学的効果を引き起こすのに十分な量を示すものとする。「治療有効量」という語句は本発明の化合物に適用するとき、障害もしくは疾患状態、または障害もしくは疾患の症状の進行を改善する、緩和する、安定化させる、抑制する、緩速化するまたは遅延させるのに十分な化合物の量を示すものとする。一実施形態では、本発明の方法は、化合物の組み合わせの投与を提供する。このような場合、「有効量」は、目的とする生物学的効果を引き起こすのに十分な組み合わせの量である。

30

【0055】

本発明で使用する「治療」または「治療すること」という用語は、疾患または障害の進行もしくは重症度を改善もしくは抑制すること、またはこのような疾患もしくは障害の1つ以上の症状もしくは副作用を改善もしくは抑制することを意味する。本発明で使用する「治療」または「治療すること」はまた、疾患または障害のシステム、病態、または状態の進行を阻害するまたはブロックする、例えば、遅延させる、阻止する、抑える、妨げるまたは妨害することとも意味する。本発明の目的では、「治療」または「治療すること」はさらに、有利なまたは所望の臨床結果を得る方法を意味し、「有利なまたは所望の臨床結果」には、部分的であるかまたは全体的であるか、検知可能であるかまたは検知不可能であるかに関わらず、症状の軽減、障害または疾患の程度の減少、疾患または障害状態の安定化（即ち、状態が悪化しないこと）、疾患または障害状態の遅延または緩速化、疾患または障害状態の改善または緩和、および、疾患または障害の寛解が含まれるが、これらに限定されるものではない。

40

【0056】

本発明はまた、本発明の少なくとも1種の化合物またはその薬学的に許容される塩を治療有効量、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む、疾患または障害の治療方法も提供し、疾患または障害は神経変性または認知疾患または障害である。

【0057】

本発明の一実施形態では、神経変性または認知疾患または障害は、アルツハイマー病、

50

軽度認知障害、21トリソミー（ダウン症候群）、脳アミロイド血管症、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血（HCHWA-DT）、変性認知症、筋萎縮性側索硬化症、外傷性脳損傷または脳卒中である。

【0058】

一実施形態では、疾患または障害は、末梢性アミロイドーシス、例えば、アミロイドニューロパチー、または膵炎である。

【0059】

一実施形態では、疾患または障害は末梢神経損傷である。

【0060】

本発明は、患者のアルツハイマー病の治療方法であって、このような治療を必要とする患者に少なくとも1種の式Iの化合物を治療有効量投与することを含む方法を提供する。

10

【0061】

本発明はさらに、患者のBACE1を阻害する方法であって、それを必要とする患者に少なくとも1種の式Iの化合物を治療有効量投与することを含む方法を提供する。

【0062】

本発明はまた、アミロイド前駆体タンパク質のβセクレターゼによる切断を阻害する方法であって、このような治療を必要とする患者に少なくとも1種の式Iの化合物を治療有効量投与することを含む方法も提供する。

【0063】

他の実施形態では、本発明は、アルツハイマー病を治療する医薬を製造するための式Iの化合物の使用を提供する。本発明はまた、BACE1を阻害する医薬を製造するための式Iの化合物の使用も提供する。本発明はさらに、Aβペプチドの産生または蓄積を阻害する医薬を製造するための式Iの化合物の使用を提供する。

20

【0064】

本発明はまた、患者の治療に、例えば、アルツハイマー病の治療に、または患者の軽度認知障害のアルツハイマー病への進行を緩速化するために使用される式Iの化合物も提供する。

【0065】

別の実施形態では、本発明は、上記治療または使用のいずれかに適した医薬製剤を提供する。

30

【0066】

幾つかの実施形態では、本発明の方法の哺乳動物はヒトである。

【0067】

他の実施形態では、本発明の方法の患者はヒト患者である。

【0068】

本発明の幾つかの実施形態では、神経変性または認知疾患または障害の少なくとも1つの症状を治療する。

【0069】

薬学的に許容される塩

本発明はまた、本化合物の塩、典型的には薬学的に許容される塩も含む。このような塩には薬学的に許容される酸付加塩が含まれる。酸付加塩には無機酸および有機酸の塩が含まれる。

40

【0070】

好適な無機酸の代表例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、スルファミン酸、および硝酸等が挙げられる。好適な有機酸の代表例としては、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、ケイ皮酸、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、イタコン酸、乳酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、ピクリン酸、ビルビン酸、サリチル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、酒石酸、アスコルビン酸、パモ酸、ビスメチレンサリチル酸、エタンジスルホン酸、グルコン酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステア

50

リン酸、パルミチン酸、EDTA、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、テオフィリン酢酸、および8-ハロテオフィリン（例えば、8-ブロモテオフィリン等）が挙げられる。薬学的に許容される無機酸付加塩または有機酸付加塩のその他の例としては、S. M. B e r g e , e t a l . , J . P h a r m . S c i . 1 9 7 7 , 6 6 , 2 に記載の薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0071】

さらに、本発明の化合物は、溶媒和していない形態でも、水およびエタノール等の薬学的に許容される溶媒と溶媒和した形態で存在してもよい。

【0072】

本発明の化合物は1つ以上の不斉中心を有してもよく、任意の光学異性体（即ち、鏡像異性体またはジアステレオマー）は、分離された、純粋な、または部分的に精製された光学異性体、および、ラセミ混合物、即ち立体異性体の混合物を含むその任意の混合物として本発明の範囲内に含まれるものとする。

【0073】

これに関して、鏡像異性体を明記する場合、化合物はどちらかの鏡像異性体が過剰である、例えば、本質的に純粋な形態であるものと理解される。従って、本発明の一実施形態は、60%以上、70%以上、80%以上、85%以上、90%以上、96%以上、好ましくは98%以上の鏡像体過剰率を有する本発明の化合物に関する。

【0074】

ラセミ体は、既知の方法で、例えば、光学活性な酸を用いてそのジアステレオマー塩を分離し、塩基を用いた処理により光学活性なアミン化合物を遊離することにより光学対掌体に分割することができる。このようなジアステレオマー塩の分離は、例えば、分別結晶により達成することができる。この目的に好適な光学活性な酸としては、d-またはl-酒石酸、マンデル酸、またはカンファースルホン酸を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。ラセミ化合物を光学対掌体に分割する別の方法は、光学活性なマトリックスでのクロマトグラフィーに基づく。本発明の化合物はまた、キラルアルキル化またはキラルアシル化試薬などのキラル誘導体化試薬からジアステレオマー誘導体を生成・クロマトグラフィー分離した後、キラル補助剤を切断することにより分割されてもよい。上記方法のいずれかを適用して、本発明の化合物の光学対掌体自体を分割しても、または、後で本明細書に記載の方法により本発明の化合物である光学分割された最終生成物に変換することができる合成中間体の光学対掌体を分割してもよい。

【0075】

当業者に公知の他の光学異性体分割方法を使用することができる。このような方法には、J. J a q u e s , A . C o l l e t a n d S . W i l e n i n E n a n t i o m e r s , R a c e m a t e s , a n d R e s o l u t i o n s , J o h n W i l e y a n d S o n s , N e w Y o r k , 1 9 8 1 で検討されたものが含まれる。光学活性な化合物は、光学活性な出発原料から製造することもできる。

【0076】

医薬組成物

本発明はさらに、治療有効量の式Iの化合物と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。本発明はまた、実験の項などの本明細書に開示する特定の化合物の1種を治療有効量と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物も提供する。

【0077】

本発明の化合物は、単独で、または薬学的に許容される担体もしくは賦形剤と組み合わせて、単回投与または複数回投与のいずれかで投与することができる。本発明の医薬組成物は、薬学的に許容される担体または希釈剤、ならびに他の任意の公知のアジュバントおよび賦形剤と共に、R e m i n g t o n : T h e S c i e n c e a n d P r a c t i c e o f P h a r m a c y , 2 1 t h E d i t i o n , T r o y , E d . , L i p p i n c o t t W i l l i a m s & W i l k i n s , B a l t i m o r e , M a

10

20

30

40

50

ryland, USAに開示されているものなどの従来技術により製剤化することができる。

【0078】

経口投与用の医薬組成物には、カプセル剤、錠剤、糖衣錠、丸剤、ロゼンジ剤、散剤および顆粒剤などの固体剤形が含まれる。組成物は、適宜、腸溶性コーティングなどのコーティングで被覆して製造されてもよく、または組成物は、当技術分野で周知の方法により、有効成分を放出制御する、例えば、徐放または持続放出するように製剤化されてもよい。経口投与用の液体剤形には、溶液剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。非経口投与用の医薬組成物には、水性および非水性の滅菌注射用溶液剤、分散液剤、懸濁剤または乳剤、および使用前に滅菌注射用溶液剤または分散液剤中で再構成される滅菌粉末も含まれる。他の好適な投与形態としては、坐剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、吸入剤、皮膚貼付剤および埋め込み剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0079】

典型的な経口投与量は、一日当たり約0.01～約100mg/kg体重の範囲である。

【0080】

本発明の化合物は、一般的に、遊離物質としてまたはその薬学的に許容される塩として使用される。一例としては、遊離塩基を用いた化合物の酸付加塩がある。式Iの化合物が遊離塩基を含有する場合、このような塩は、式Iの遊離塩基の溶液または懸濁液を1モル当量の薬学的に許容される酸で処理することによる従来の方法で製造される。好適な有機酸および無機酸の代表例は前述している。

20

【0081】

好適な医薬担体としては、不活性な固体希釈剤または充填剤、滅菌水溶液および様々な有機溶媒が挙げられる。固体担体の例としては、乳糖、白土、ショ糖、シクロデキストリン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびセルロースの低級アルキルエーテルが挙げられる。液体担体の例としては、シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、リン脂質、脂肪酸、脂肪酸アミン、ポリオキシエチレンおよび水が挙げられるが、これらに限定されるものではない。同様に、担体または希釈剤は、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などの当技術分野で公知の任意の徐放性材料を単独で含んでもまたはワックスと混合して含んでもよい。式Iの化合物と薬学的に許容される担体とを組み合わせることにより形成される医薬組成物は、開示されている投与経路に好適な、様々な剤形で容易に投与される。製剤は、好都合には、薬学の分野で公知の方法により単位剤形で提供することができる。

30

【0082】

経口投与用に固体担体を使用する場合、製剤は錠剤化されても、粉末もしくはペレットの形態で硬ゼラチンカプセルに封入されてもよく、または製剤はトローチ剤もしくはロゼンジ剤の形態であってもよい。固体担体の量は非常に様々となるが、投与単位当たり約25mg～約1gの範囲となる。液体担体を使用する場合、製剤は、シロップ剤、乳剤、軟ゼラチンカプセル剤、または水性もしくは非水性の液体懸濁剤もしくは溶液剤などの滅菌注射用液剤の形態であってもよい。

40

【0083】

実験の項

一般式I（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびArは上記定義の通りである）の本発明の化合物は、以下の反応スキーム1～3および実施例に概説した方法で製造することができる。前述の方法では、それ自体、当該技術分野の化学者に公知の、または当業者に明らかとなり得る変形または変更を使用することも可能である。さらに、本発明の化合物を製造する他の方法が、以下の反応スキームおよび実施例に鑑みて当業者に容易に明らかとなるであろう。

【0084】

50

例えば、スキーム 1 ~ 2 は、本発明の化合物の合成中の選択的保護基の使用について説明する。当業者であれば、特定の反応に適切な保護基を選択することができるであろう。さらに、式 I の化合物を合成する後述の合成方法に、アミノ基、アミド基、カルボアルデヒド基、およびヒドロキシル基などの置換基を保護・脱保護する方法を組み込むことが必要な場合がある。このような基を保護・脱保護する方法は当該技術分野で周知であり、T. Green, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1991, 2nd Edition, John Wiley & Sons, New York に記載されている。

【0085】

2 種以上の互変異性体の混合物または平衡として存在し得る化合物については、1 種の互変異性体のみをスキームに示すが、それは最も安定な互変異性体ではないこともある。鏡像異性体、立体異性体、または幾何異性体として存在し得る化合物については、それらの幾何学的配置を明記し；さもなければ、構造は立体異性体の混合物を示す。

10

【0086】

以下の方法を用いて分析 LC - MS データを得た。

【0087】

方法 A :

LC - MS は、カラムマネージャ、バイナリーソルベントマネージャ、サンプルオーガナイザ、PDA 検出器 (254 nm で動作)、ELS 検出器、および正イオンモードで動作する APPI 源を備える TQ - MS を含む Waters Acquity からなる Waters Acquity UPLC - MS で行った。

20

【0088】

LC 条件：カラムは、Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m ; 2.1 $\times$ 50 mm で、60 で操作し、水 + 0.05 % トリフルオロ酢酸 (A) と、アセトニトリル + 5 % 水 + 0.05 % トリフルオロ酢酸とからなる 2 液グラジエント 1.2 ml / 分であった。勾配：0.00 分：B 10 % ; 1.00 分：B 100 % ; 1.01 分：B 10 % ; 1.15 分：B 10 %。総分析時間：1.15 分。

【0089】

方法 B :

LC - MS は、カラムマネージャ、2 成分系溶媒マネージャ、サンプルオーガナイザ、PDA 検出器 (254 nm で動作)、ELS 検出器、および正イオンモードで動作する APPI 源を備える SQ - MS を含む Waters Acquity とからなる Waters Acquity UPLC - MS で行った。

30

【0090】

LC 条件：カラムは、Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m ; 2.1 $\times$ 150 mm で、60 で操作し、水 + 0.05 % トリフルオロ酢酸 (A) と、アセトニトリル + 5 % 水 + 0.03 % トリフルオロ酢酸とからなる 2 液グラジエント 0.6 ml / 分であった。勾配：0.00 分：B 10 % ; 3.00 分：B 99.9 % ; 3.01 分：B 10 % ; 3.60 分：B 10 %。総分析時間：3.60 分。

【0091】

^1H NMR スペクトルは、Bruker Avance AV - III - 600 装置で 600 MHz で記録した。化学シフト値は、相対 ppm 値で表す。複数の NMR シグナルについて次の略称を使用する：s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、dd = ダブルダブルレット、ddd = ダブルダブルダブルレット、dt = ダブルトリプレット、br = ブロード、および m = マルチプレット。

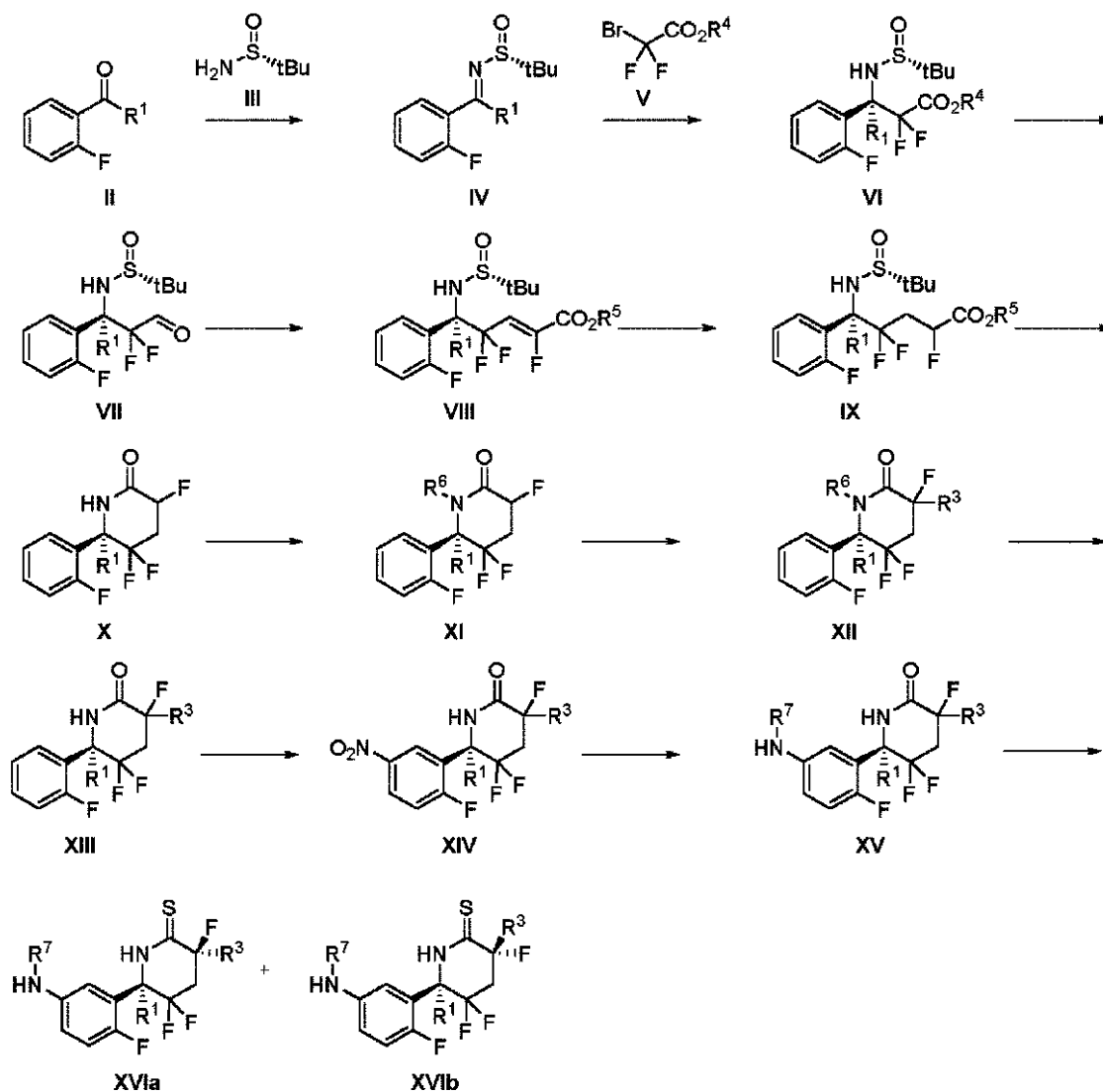
40

【0092】

R^2 がフェニル環のオルト位のフッ素である一例として、一般式 XVI a および XVI b の化合物はスキーム 1 に示すように製造することができる。

【化 3】

スキーム 1



10

20

30

40

50

(式中、 R^1 および R^3 は式 I で定義した通りであり、 R^4 および R^5 はメチルまたはエチルなどのアルキル基であり、 R^6 および R^7 は *tert*-ブトキシカルボニル基などの独立して選択されたアミン保護基である)。

【0093】

一般式 I V の化合物 (スキーム 1) は、一般式 I I の化合物を I I I などのスルフィンアミドと、ルイス酸 / 乾燥剤、例えば、チタンテトラエトキシドの存在下で反応させることにより製造することができる。Zn 粉末の存在下またはジエチル亜鉛およびトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) クロライドの存在下、一般式 I V の化合物をプロモジフルオロ酢酸エチルなどの一般式 V の化合物で処理すると、一般式 V I の化合物が得られる。一般式 V I I の化合物は、一般式 V I の化合物から、水素化ジイソブチルアルミニウムなどの還元剤で処理することにより得られる。幾つの場合、化合物 V I I は水和物の形態またはそのオリゴマーの形態であってもよい。一般式 V I I の化合物を、塩化リチウムおよび塩基、例えば、N, N - ジイソプロピルエチルアミンの存在下、2 - (ジエトキシホスホリル) - 2 - フルオロ酢酸エチルなどの条件で処理すると、一般式 V I I I の化合物が得られる。一般式 I X の化合物は、一般式 V I I I の化合物をパラジウム炭素などの触媒の存在下で水素化することにより得られる。一般式 X の化合物は、一般式 I X の化合物を酸、例えば、塩酸のメタノール溶液で処理した後、炭酸カリウムのメタノール溶液で処理することにより得られる。一般式 X I の化合物は、一般式 X の化合物を、触媒

量の DMAP (N, N - ジメチル - 4 - アミノピリジン) の存在下、二炭酸ジ - t e r t - ブチルで処理することにより得られる。一般式 X I I の化合物は、一般式 X I の化合物をリチウムヘキサメチルジシラジドなどの塩基で処理した後、ハロゲン化アルキルでアルキル化することにより得られる。一般式 X I I の化合物を脱保護すると一般式 X I I I の化合物が得られ、それを、硝酸を用いてニトロ化すると、一般式 X I V の化合物を得ることができる。一般式 X I V の化合物のニトロ基を還元した後、生成したアニリン部分を保護すると、一般式 X X の化合物が得られる。一般式 X V の化合物をローソン試薬 (2, 4 - ビス (4 - メトキシフェニル) - 1, 3, 2, 4 - ジチアジホスフェタン - 2, 4 - ジスルフィド) などの試薬で処理した後、クロマトグラフィーで分離すると、一般式 X V I a および X V I b の化合物が得られる。

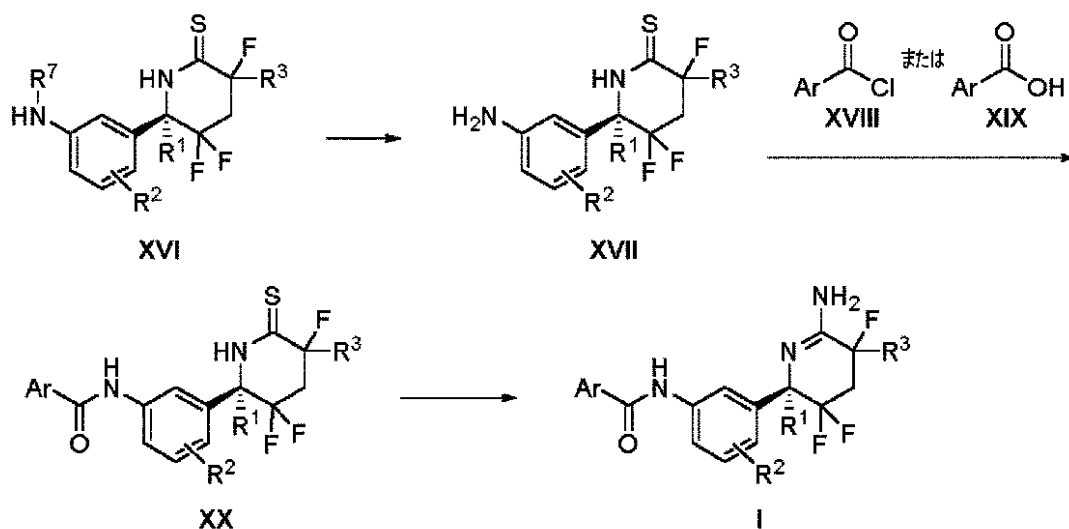
10

【 0 0 9 4 】

一般式 I の化合物は、スキーム 2 に示すように製造することができる。

【 化 4 】

スキーム 2



20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および Ar は式 I で定義した通りであり、 R^7 は t e r t - ブトキシカルボニル基などのアミン保護基である)。

30

【 0 0 9 5 】

一般式 X V I I の化合物 (スキーム 2) は、一般式 X V I の化合物を脱保護することにより得ることができる。一般式 X X の化合物は、一般式 X V I I の化合物を一般式 X V I I I のカルボン酸塩化物と反応させることにより、または当該技術分野の化学者に公知の方法を用いて一般式 X I X のカルボン酸と反応させることにより製造することができる。一般式 X X の化合物をアンモニアで処理すると、一般式 I の化合物が得られる。幾つの場合、反応を促進するために、t e r t - ブチルヒドロペルオキシドなどの酸化試薬の添加が必要なことがある。

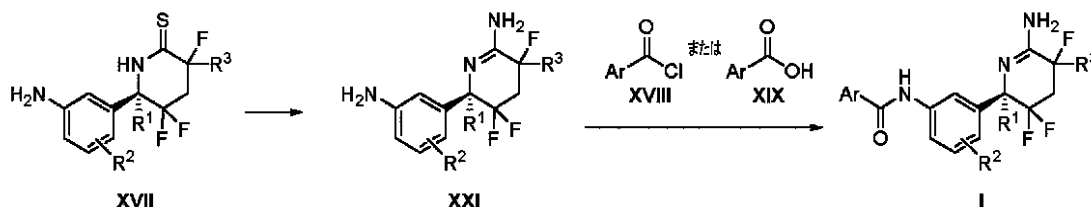
40

【 0 0 9 6 】

一般式 I の化合物は、スキーム 3 に示すように製造することができる。

【 化 5 】

スキーム 3



50

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および A_r は式 I で定義した通りである。)

【0097】

一般式 XXI の化合物 (スキーム 3) は、一般式 $XVII$ の化合物をアンモニアで処理することにより得ることができる。一般式 I の化合物は、一般式 XXI の化合物を一般式 $XVIIII$ のカルボン酸塩化物と反応させることにより、または当該技術分野の化学者に公知の方法を用いて一般式 XIX のカルボン酸と反応させることにより製造することができる。

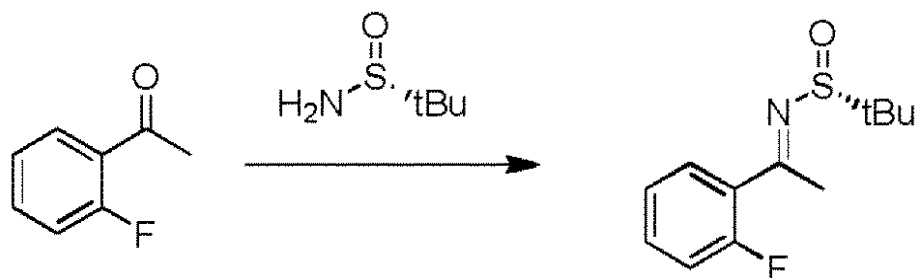
【実施例】

【0098】

中間体の製造

中間体: (R) - N - (1 - (2 - フルオロフェニル) エチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

【化 6】

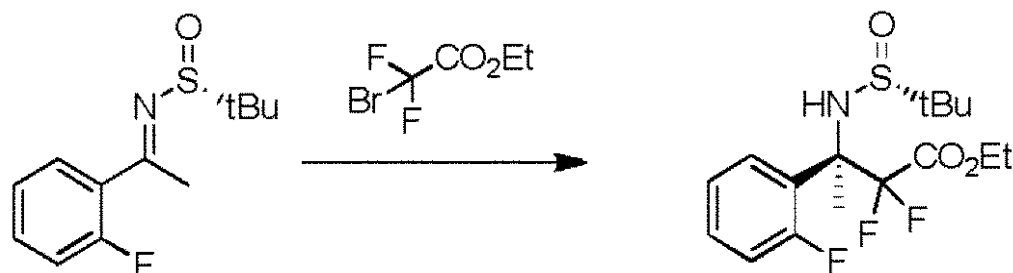


1 - (2 - フルオロフェニル) エタノン (15 g、109 mmol) および (R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (15.79 g、130 mmol) を、還流冷却器を備えた丸底フラスコに入れた。テトラヒドロフラン (90 mL) (4 の MS で乾燥)、続いて $Ti(OEt)_4$ (49.5 g、217 mmol) を添加し、得られた黄色溶液を終夜穏やかに還流撹拌した。反応を室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (200 mL) に溶解し、飽和食塩水 (100 mL) を激しく撹拌しながら滴下した。飽和食塩水を添加すると、直ぐに多量の白色沈殿が生じた。室温で 10 分撹拌した後、溶出に酢酸エチルを用いて懸濁液をセライトプラグで濾過した。濾液を分液漏斗に移し、層を分離し、有機層を飽和食塩水 (150 mL) で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、CombiFlash システム (330 g SiO_2 、グラジエント溶離; ヘプタン: 酢酸エチル 100:0 → 70:30) を用いて精製し、(R) - N - (1 - (2 - フルオロフェニル) エチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (20.6 g、収率 70.8%) を得た。 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 13.0, 6.0$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J = 11.3, 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H), 1.32 (s, 9H)。

【0099】

中間体: 3 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 2, 2 - ジフルオロ - 3 - (2 - フルオロフェニル) ブタン酸 (R) - エチル

【化 7】



10

20

30

40

50

トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロライド(1.50 g、1.62 mmol)を乾燥した丸底フラスコに入れた。フラスコを真空排気し、アルゴンを充填した(×3)。(R)-N-(1-(2-フルオロフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(15.6 g、64.6 mmol)をテトラヒドロフラン(265 mL)(4のMSで乾燥)に溶解し、反応フラスコに添加した後、プロモジフルオロ酢酸エチル(26.2 g、16.6 mL、129 mmol)を添加した。暗赤色/橙色の反応混合物を、氷/水浴を用いて0℃に冷却した。ジエチル亜鉛(126 mL、126 mmol、1Mヘキサン溶液)を滴下した。添加終了後、反応を0℃でさらに1時間攪拌し、冷却を取り除き、反応を室温で終夜攪拌した。反応を酢酸エチル(250 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)で反応停止させた。得られた懸濁液をセライトプラグで濾過し、相を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。粗製物を、CombiFlashシステム(330 g SiO₂、グラジエント溶離;ヘプタン:酢酸エチル100:0→60:40)を用いて精製し、3-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2,2-ジフルオロ-3-(2-フルオロフェニル)ブタン酸(R)-エチル(14.1 g、収率59.7%)を得た。立体化学は文献の先例(国際公開第2012110459号パンフレット)に基づいて帰属した。¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) δ 7.46(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41-7.35(m, 1H), 7.19-7.14(m, 1H), 7.07(dd, J = 13.0, 8.2 Hz, 1H), 4.65(d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.25(q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.07(s, 3H), 1.30-1.21(m, 12H).

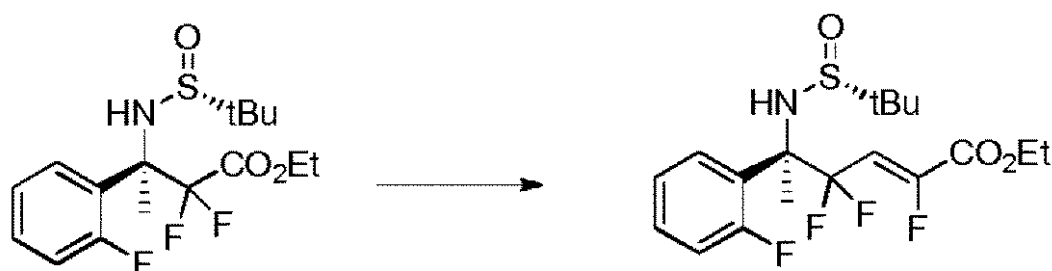
10

20

【0100】

中間体: 5-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2,4,4-トリフルオロ-5-(2-フルオロフェニル)2-ヘキセン酸(R)-エチル

【化8】



30

3-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-2,2-ジフルオロ-3-(2-フルオロフェニル)ブタン酸(R)-エチル(7.6 g、20.8 mmol)をトルエン(100 mL)(4のMSで乾燥)に溶解し、乾燥した丸底フラスコに移した。ドライアイス/アセトン浴を用いて溶液を-78℃に冷却した。シリンジポンプ(添加速度1 mL/分)を用いて、DIBAL-H(41.6 mL、41.6 mmol、1Mトルエン溶液)を滴下した。添加終了後、反応を-78℃でさらに1時間20分攪拌した。酢酸エチル10 mLを添加した後、酒石酸ナトリウムカリウムの飽和水溶液150 mLを添加することにより反応を-78℃で反応停止させた。添加終了後、冷却を取り除き、反応を室温に昇温させ、この温度で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、溶出に酢酸エチルを用いてセライトプラグで濾過した。濾液を分液漏斗に移し、有機層を単離した。水相を酢酸エチル(2×100 mL)で抽出し、合わせた有機物を飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、中間体を得た。中間体は、さらに精製することなく直ぐに後の工程に使用した。塩化リチウム(2.20 g、52.0 mmol)を丸底フラスコに入れ、減圧下で加熱乾燥し、減圧下で室温に冷却した。アセトニトリル(87 mL)を添加した後、2-(ジエトキシホスホリル)-2-フルオロ酢酸エチル(5.79 g、23.9 mmol)を添加した。氷/水浴を用いて溶液を0℃に冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.03 g、5.5 mL、31.2 mmol)を添加した。この温度で10分攪拌した後、前述の中間体の

40

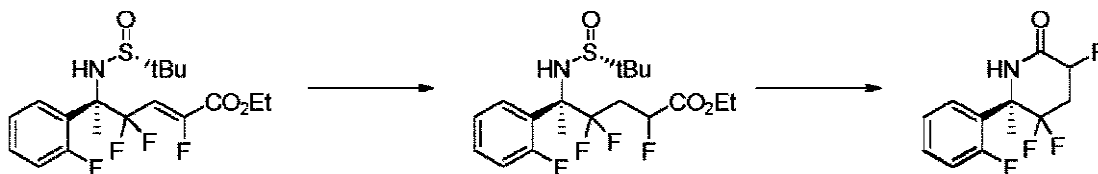
50

アセトニトリル (33 mL) 溶液を添加した。添加終了後、冷却を取り除き、反応を室温で終夜撹拌した。反応混合物を約 50 mL に (減圧下で) 濃縮し、酢酸エチル (250 mL)、水 (50 mL) および飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 mL) を添加した。相を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。粗製物を、CombiFlash システム (220 g SiO_2 、グラジエント溶離; ヘプタン: 酢酸エチル 100:0 → 60:40) を用いて精製し、5 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 2, 4, 4 - トリフルオロ - 5 - (2 - フルオロフェニル) 2 - ヘキセン酸 (R) - エチル (5.1 g、収率 60%) を得た。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (tt, $J = 4.3$, 2.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.16 (tt, $J = 5.4$, 2.7 Hz, 1H), 7.09 (ddd, $J = 13.2$, 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.00 (dt, $J = 20.3$, 14.5 Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.24 (s, 9H)。

【0101】

中間体: (6R) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 6 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - メチルピペリジン - 2 - オン

【化9】

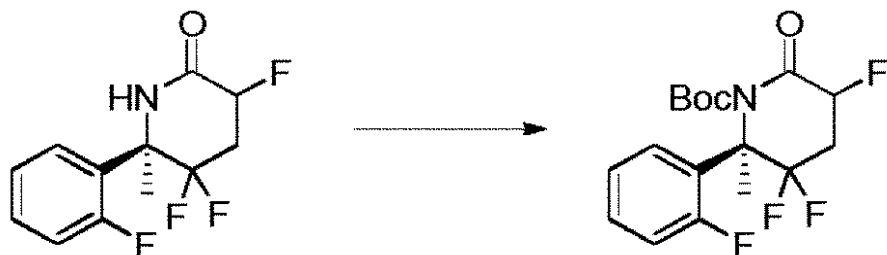


5 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 2, 4, 4 - トリフルオロ - 5 - (2 - フルオロフェニル) 2 - ヘキセン酸 (R) - エチル (5.1 g、12.5 mmol) を酢酸エチル (200 mmol) に溶解し、Parr フラスコに入れた。パラジウム炭素 (2.65 g、2.49 mmol、10%) を添加し、Parr フラスコを Parr 振盪機 (最初、 H_2 圧 = 2.8 bar) に入れた。Parr 振盪機で室温で 16 時間後、溶出に酢酸エチルを用いて反応混合物をセライトプラグで濾過した。濾液を減圧濃縮した。この物質を酢酸エチル (200 mL、3494 mmol) に溶解し、反応混合物を 2 つの Parr フラスコに等分した。パラジウム炭素 (2.65 g、2.49 mmol、10%) を 2 部に等分し、2 つの Parr フラスコに添加した。フラスコを 2 つの異なる Parr 振盪機 (最初、 H_2 圧 = 2.8 bar) に入れ、並行処理した。Parr 振盪機で室温で 16 時間後、2 つの懸濁液を合わせて、溶出に酢酸エチルを用いてセライトプラグで濾過した。濾液を減圧濃縮した。このようにして得られた物質をメタノール (330 mL) に溶解した。 HCl (4.7 mL、19 mmol、4 M, 4 - ジオキサン溶液) を添加し、反応を室温で 1 時間 30 分撹拌した。 K_2CO_3 (5.16 g、37.4 mmol) を添加し、反応を室温でさらに 1 時間 30 分撹拌した。反応を減圧下で濃縮乾固し、残渣を水 (200 mL) と酢酸エチル (250 mL) との間で分配した。相を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機物を飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。粗製物を、CombiFlash システム (120 g SiO_2 、グラジエント溶離; ヘプタン: 酢酸エチル 100:0 → 45:55) を用いて精製し、(6R) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 6 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - メチルピペリジン - 2 - オン (1.86 g、収率 57.2%) を半固体 / 泡状物として得た (ジアステレオマーの 1:1 混合物)。LC-MS (m/z) 262.2 (MH^+) $t_R = 0.57$ 分 (方法 B)。

【0102】

中間体: 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 6 - オキソピペリジン - 1 - カルボン酸 (2R) - tert - ブチル

【化 1 0】



(6R) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 6 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - メチルピペリジン - 2 - オン (2.42 g、9.26 mmol) (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) を丸底フラスコに入れた。DMA P (0.283 g、2.316 mmol) を添加した後、二炭酸ジ - tert - ブチル (6.07 g、27.8 mmol) のテトラヒドロフラン (170 mL) 溶液を添加した。溶液を室温で 1 時間撹拌した。反応を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、水 (50 mL) と飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) との溶液で洗浄した。相を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機物を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。粗製物を、CombiFlash システム (120 g SiO₂、グラジエント溶離; ヘプタン : 酢酸エチル 100 : 0 → 55 : 45) を用いて精製し、3, 3, 5 - トリフルオロ - 2 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 6 - オキシピペリジン - 1 - カルボン酸 (2R) - tert - ブチル (2.60 g、収率 78%) (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) を得た。

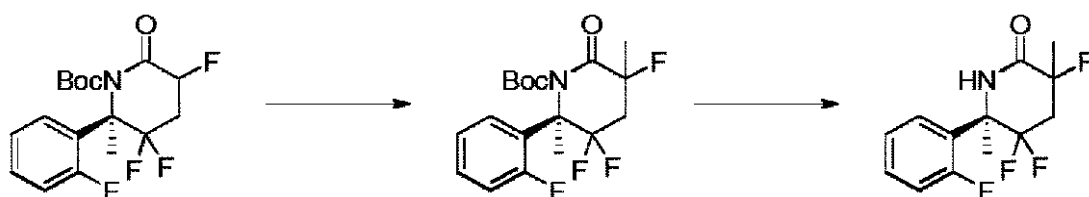
10

20

【0103】

中間体 : (6R) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 6 - (2 - フルオロフェニル) - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - オン

【化 1 1】



30

第 1 の工程について 2 つの反応を同一条件下で並行して行い、合計量は後述の通りであった。

【0104】

3, 3, 5 - トリフルオロ - 2 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 6 - オキシピペリジン - 1 - カルボン酸 (2R) - tert - ブチル (1.30 g、3.60 mmol) (ジアステレオマーの 1 : 1 混合物) をテトラヒドロフラン (36 mL) (4 の MS で乾燥) に溶解し、乾燥した丸底フラスコに添加した。ドライアイス / アセトン浴を用いて溶液を - 78 に冷却した。LiHMDS (リチウムヘキサメチルジシラジド) (4.50 mL、4.50 mmol、1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を滴下し、得られた溶液を - 78 で 1 時間撹拌した。ヨウ化メチル (2.55 g、1.13 mL、1.8 mmol) を滴下し、溶液を - 78 で 45 分間撹拌した後、冷却を取り除き、溶液を室温でさらに 15 分間撹拌した。溶液を - 78 に再冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液 (25 mL) で反応停止させた。冷却浴を取り除き、反応を室温に昇温させた。2 つの反応混合物を合わせて、酢酸エチル (200 mL) および水 (50 mL) を添加した。相を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機物を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。このようにして得られた物質を全て 1, 2 - ジクロロエタン (85 mL) に溶解し、氷 / 水浴を用いて溶液を 0 に冷却した。TFA (21 mL、273 mmol) を添加し、反応混合物を撹拌しながら、冷却浴を一晩か

40

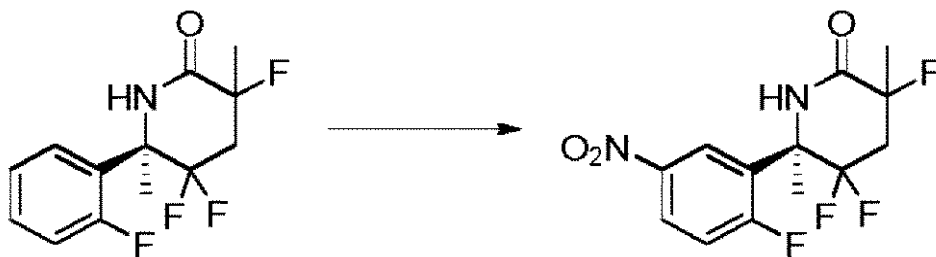
50

けてゆっくり終了させた。反応をトルエン（50 mL）で希釈し、約25 mLに減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル（150 mL）で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液（50 mL）で洗浄した。相を分離し、水層を酢酸エチル（2×75 mL）で抽出した。合わせた有機物を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。粗製物を、Combiflashシステム（80 g SiO₂、グラジエント溶離；ヘプタン：酢酸エチル 100：0→50：50）を用いて精製し、（6R）-3, 5, 5-トリフルオロ-6-（2-フルオロフェニル）-3, 6-ジメチルピペリジン-2-オン（1.86 g、6.76 mmol、収率94%）（ジアステレオマーの1：1.8混合物）を得た。LC-MS（m/z）276.2（MH⁺）t_R = 0.62分（方法B）。

【0105】

中間体：（6R）-3, 5, 5-トリフルオロ-6-（2-フルオロ-5-ニトロフェニル）-3, 6-ジメチルピペリジン-2-オン

【化12】

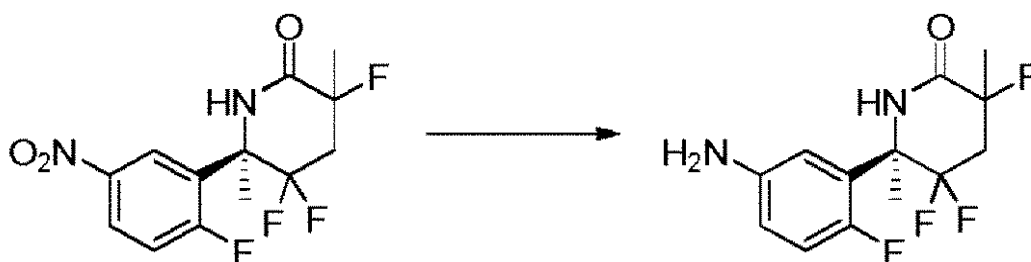


（6R）-3, 5, 5-トリフルオロ-6-（2-フルオロフェニル）-3, 6-ジメチルピペリジン-2-オン（1.86 g、6.76 mmol）（ジアステレオマーの1：1.8混合物）をトリフルオロ酢酸（11.5 mL、149 mmol）に懸濁した。混合物を0℃に冷却し、濃H₂SO₄（2.86 mL、52.0 mmol、97%）を添加した。最後に、発煙HNO₃（0.33 mL、7.4 mmol）を滴下し、反応を0℃で10分間撹拌した。反応混合物を150 gの氷に注ぎ、5 M NaOHを用いてpH > 11の塩基性にした。得られた懸濁液を酢酸エチル（250 mL）で抽出した。相を分離し、水層を酢酸エチル（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機物を飽和NH₄Cl水溶液（50 mL）と水（50 mL）との溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、（6R）-3, 5, 5-トリフルオロ-6-（2-フルオロ-5-ニトロフェニル）-3, 6-ジメチルピペリジン-2-オン（2.08 g、6.50 mmol、収率96%）（ジアステレオマーの1：1.8混合物）を得た。LC-MS（m/z）321.1（MH⁺）t_R = 0.62分（方法B）。

【0106】

中間体：（6R）-6-（5-アミノ-2-フルオロフェニル）-3, 5, 5-トリフルオロ-3, 6-ジメチルピペリジン-2-オン

【化13】



（6R）-3, 5, 5-トリフルオロ-6-（2-フルオロ-5-ニトロフェニル）-3, 6-ジメチルピペリジン-2-オン（2.08 g、6.50 mmol）（ジアステレオマーの1：1.8混合物）をメタノール（28 mL）に溶解した。ギ酸アンモニウム（2.05 g、32.5 mmol）を添加した後、パラジウム炭素（1.38 g、1.30

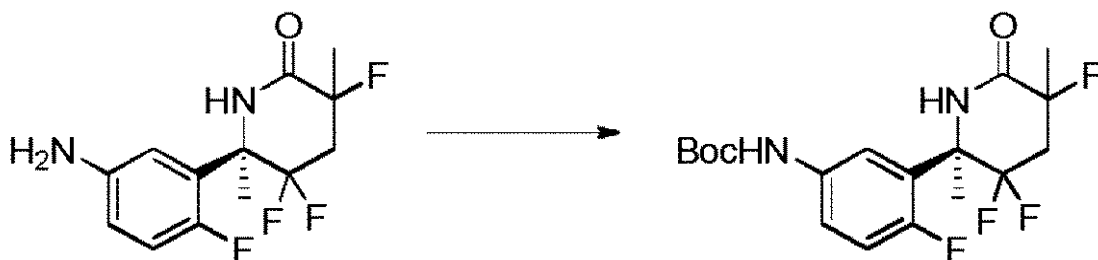
mmol、10%)を滴下した。反応は僅かに発熱性であり、反応混合物を氷/水浴に短時間浸漬して温度上昇を制御した。最初の温度上昇が収まった後、反応を室温でさらに10分間撹拌した。溶出にメタノールを用いて反応をセライトプラグで濾過した。濾液を減圧濃縮し、酢酸エチル(100mL)と飽和NaHCO₃水溶液(50mL)との間で分配した。相を分離し、水層を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、(6R)-6-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)-3,5,5-トリフルオロ-3,6-ジメチルピペリジン-2-オン(1.73g、5.96mmol、収率92%) (ジアステレオマーの1:1.8混合物)を得た。LC-MS主ピーク(Major): (m/z) 291.0 (MH⁺-tert-ブチル) t_R 0.40分(方法B); 小ピーク(Minor): (m/z) 291.0 (MH⁺) t_R = 0.41分(方法B)。粗製物は、さらに精製することなく次の反応工程に使用した。

10

【0107】

中間体: (4-フルオロ-3-((2R)-3,3,5-トリフルオロ-2,5-ジメチル-6-オキソピペリジン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル

【化14】



20

(6R)-6-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)-3,5,5-トリフルオロ-3,6-ジメチルピペリジン-2-オン(1.73g、5.96mmol) (ジアステレオマーの1:1.8混合物)を丸底フラスコに入れ、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.56g、7.15mmol)のテトラヒドロフラン(25mL) (4のMSで乾燥)溶液を添加した。溶液を50℃に加熱し、この温度で終夜撹拌した。反応を減圧濃縮し、粗製物を、CombiFlashシステム(80gSiO₂、グラジエント溶離;ヘプタン:酢酸エチル100:0→50:50)を用いて精製し、(4-フルオロ-3-((2R)-3,3,5-トリフルオロ-2,5-ジメチル-6-オキソピペリジン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(2.1g、5.38mmol、収率90%) (ジアステレオマーの1:1.7混合物)を得た。LC-MS主ピーク: (m/z) 335.0 (MH⁺-tert-ブチル) t_R 0.74分(方法B); 小ピーク: (m/z) 391.2 (MH⁺) t_R = 0.76分(方法B)。

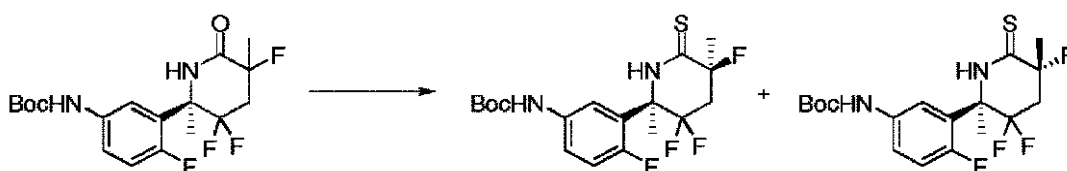
30

【0108】

中間体: (4-フルオロ-3-((2R,5S)-3,3,5-トリフルオロ-2,5-ジメチル-6-チオキソピペリジン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチルおよび(4-フルオロ-3-((2R,5R)-3,3,5-トリフルオロ-2,5-ジメチル-6-チオキソピペリジン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル

40

【化15】



(4-フルオロ-3-((2R)-3,3,5-トリフルオロ-2,5-ジメチル-6-オキソピペリジン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(2.1g、

50

5.38 mmol) (ジアステレオマーの1:1.7混合物)を丸底フラスコに入れ、トルエン(60 ml) (4 のMSで乾燥)に溶解した。アルゴンを反応に10分間バブリングした後、ローソン試薬(2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン2,4-ジスルフィド)(2.18 g、5.38 mmol)を添加した。反応を慎重に真空排気し、アルゴンを新たに充填した($\times 3$)。懸濁液を80 に加熱した。反応をこの温度で3時間30分撹拌した。反応を室温に冷却し、減圧濃縮した。粗製物を CHCl_3 に懸濁し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、粗製物を、CombiFlashシステム(120 g SiO_2 、グラジエント溶離;ヘプタン:酢酸エチル100:0 $\rightarrow$ 80:20)を用いて精製し、(4-フルオロ-3-((2R,5S)-3,3,5-トリフルオロ-2,5-ジメチル-6-チオキソピペリジン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(1.15 g、収率52.6%) (溶出の速い異性体)を得た。LC-MS(m/z)407.4(MH^+) t_R = 0.83分(方法B)および(4-フルオロ-3-((2R,5R)-3,3,5-トリフルオロ-2,5-ジメチル-6-チオキソピペリジン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(0.816 g(純度60%)、収率22.4%) (溶出の遅い異性体)。LC-MS(m/z)407.4(MH^+) t_R = 0.82分(方法B)。

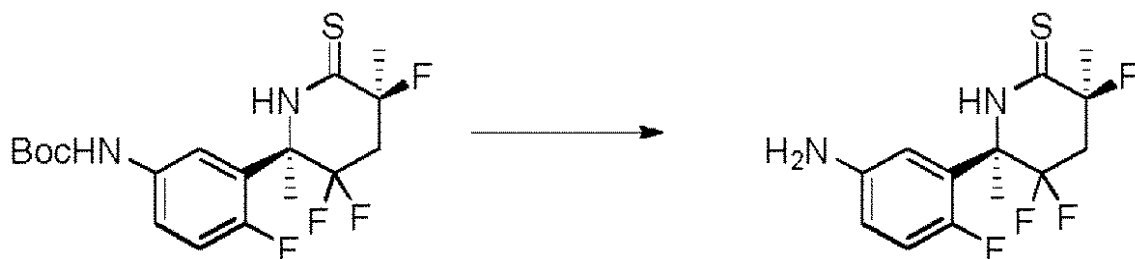
10

【0109】

中間体:(3S,6R)-6-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)-3,5,5-トリフルオロ-3,6-ジメチルピペリジン-2-チオン

20

【化16】



(4-フルオロ-3-((2R,5S)-3,3,5-トリフルオロ-2,5-ジメチル-6-チオキソピペリジン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(1.15 g、2.83 mmol)をジクロロメタン(13 ml)に溶解した。溶液を0 に冷却し、TFA(6.5 ml、84 mmol)を添加した。溶液を0 で1時間20分撹拌した。反応をトルエン(25 mL)で希釈し、約10 mLに減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液(25 mL)で洗浄した。相を分離し、水層を酢酸エチル(2 $\times$ 25 mL)で抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、(3S,6R)-6-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)-3,5,5-トリフルオロ-3,6-ジメチルピペリジン-2-チオン(548 mg(純度70%)、収率63.2%)を得た。粗生成物は、さらに精製することなく、次の反応工程に使用した。

30

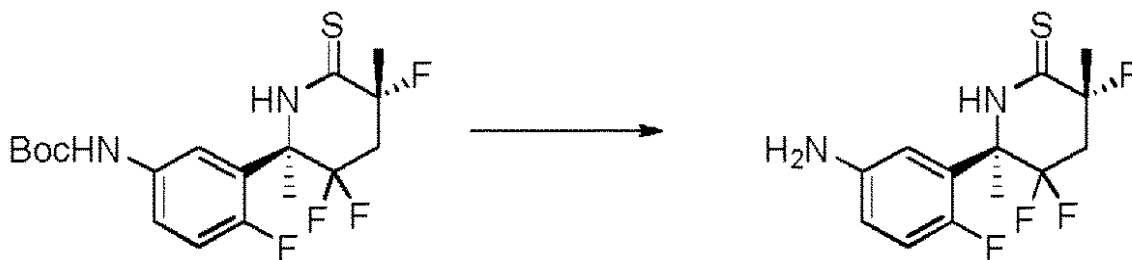
LC-MS(m/z)307.2(MH^+) t_R = 0.49分(方法B)。 ^1H NMR(600 MHz, CDCl_3) δ 7.93(bs, 1H), 6.93-6.88(m, 1H), 6.66-6.61(m, 1H), 6.59-6.55(m, 1H), 2.62-2.57(m, 2H), 1.90(s, 3H), 1.86(d, J = 22.4 Hz, 3H) [α] $^{20}_D$ = -21.1°(589 nm, c = 0.1 g/100 mL, MeOH)

40

【0110】

中間体:(3R,6R)-6-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)-3,5,5-トリフルオロ-3,6-ジメチルピペリジン-2-チオン

【化 1 7】



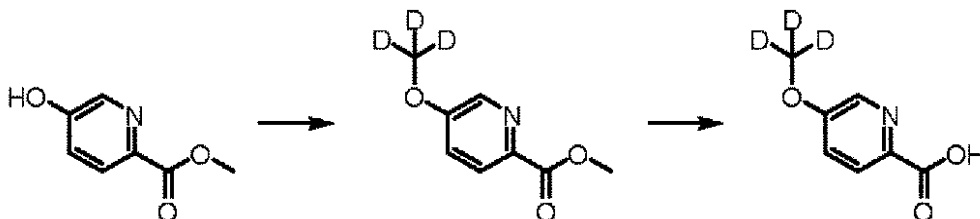
(4-フルオロ-3-((2R,5R)-3,3,5-トリフルオロ-2,5-ジメチル-6-チオソピペリジン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(816mg、2.01mmol)をジクロロメタン(9.2mL)に溶解した。溶液を0に冷却し、TFA(4.6mL、59.5mmol)を添加した。溶液を0で1時間20分撹拌した。反応をトルエン(15mL)で希釈し、約10mLに減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(50mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(25mL)で洗浄した。相を分離し、水層を酢酸エチル(2×25mL)で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、(3R,6R)-6-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)-3,5,5-トリフルオロ-3,6-ジメチルピペリジン-2-チオン(587mg、(純度50%)、収率47.7%)を得た。この物質は、さらに精製することなく、次の反応工程に使用した。

LC-MS(m/z)307.0(MH⁺)t_R=0.47分(方法A)。¹H NMR(600MHz,CDCl₃)δ8.18(bs,1H),6.92(dd,J=12.0,8.7Hz,1H),6.69-6.63(m,1H),6.52-6.45(m,1H),2.78-2.66(m,1H),2.56-2.43(m,1H),1.91(s,3H),1.79(dd,J=20.3,12.5Hz,3H)。

【0111】

中間体：5-(メトキシ-d₃)ピコリン酸

【化 1 8】



5-ヒドロキシピコリン酸メチル(2.88g、18.81mmol)をDMF(108mL)に溶解した。炭酸カリウム(7.20g、52.1mmol)を添加し、懸濁液を室温で45分間撹拌した。ヨウ化メチル-d₃(3.27g、1.40ml、22.6mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。

【0112】

水と酢酸エチルを添加した。混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。

【0113】

生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、5-(メトキシ-d₃)ピコリン酸メチル(2.17g、収率68%)を得た。

【0114】

5-(メトキシ-d₃)ピコリン酸メチル(0.58g、3.41mmol)を水(4ml)および1,4-ジオキサン(12mL)に溶解した。LiOH(0.20g、8.5mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を6MHCl(水溶液)でpH2の酸性にした。反応混合物を減圧濃縮した後、残留水をトルエンで2回共沸留去し、5-(メトキシ-d₃)ピコリン酸を得た。さらに精製することなく次の

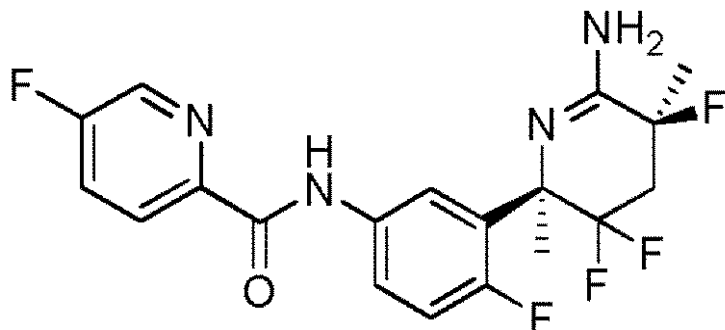
工程に使用した。LC-MS (m/z) 157.1 (MH^+) t_R = 0.19分 (方法A)

【0115】

本発明の化合物の製造

実施例1: N-(3-((2R, 5S)-6-アミノ-3,3,5-トリフルオロ-2,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-5-フルオロピコリンアミド

【化19】



10

5-フルオロピコリン酸 (269mg、1.906mmol) および 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU) (797mg、2.10mmol) を丸底フラスコに入れ、DMF (5.2mL) に溶解し、室温で5分間撹拌した。(3S, 6R)-6-(5-アミノ-2-フルオロフェニル)-3,5,5-トリフルオロ-3,6-ジメチルピペリジン-2-チオン (292mg、0.953mmol) を添加した後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (830μL、4.77mmol) を添加し、反応を室温で5分間撹拌した。反応を酢酸エチル (50mL) で希釈し、水 (25mL) と飽和 NH_4Cl 水溶液 (25mL) との混合物で洗浄した。相を分離し、水層を酢酸エチル (2×50mL) で抽出した。合わせた有機物を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。中間体 5-フルオロ-N-(4-フルオロ-3-((2R, 5S)-3,3,5-トリフルオロ-2,5-ジメチル-6-チオキソピペリジン-2-イル)フェニル)ピコリンアミドを、Combiflashシステム (40g SiO_2 、グラジエント溶離; ヘプタン: 酢酸エチル 100:0 → 60:40) を用いて精製した。中間体 (225mg、0.523mmol) を2部に等分し、2つの別々の反応バイアルに入れた。アンモニア (14.6mL、102mmol、7Mメタノール溶液) も2部に等分し、2つのバイアルに添加した。バイアルに蓋をし、油浴を用いて65℃に加熱した。この温度で6時間撹拌した後、反応を室温に冷却し、混合物を合わせて減圧濃縮した。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (溶離液; ヘプタン: 酢酸エチル = 50:50 → 0:100)、N-(3-((2R, 5S)-6-アミノ-3,3,5-トリフルオロ-2,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-2-イル)-4-フルオロフェニル)-5-フルオロピコリンアミド (124mg、収率57%) を得た。

20

30

LC-MS (m/z) 413.2 (MH^+); t_R 0.54 (方法A), 1H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (br s, 1H), 8.45 (d, J = 2.7Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.7, 4.6Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 8.8, 3.8, 2.9Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.6, 8.0, 2.8Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 6.8, 2.7Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.8, 8.8Hz, 1H), 4.74 (br s, 2H), 2.60-2.37 (m, 2H), 1.79 (t, J = 2.8Hz, 3H), 1.76 (d, J = 23.6Hz, 3H).

40

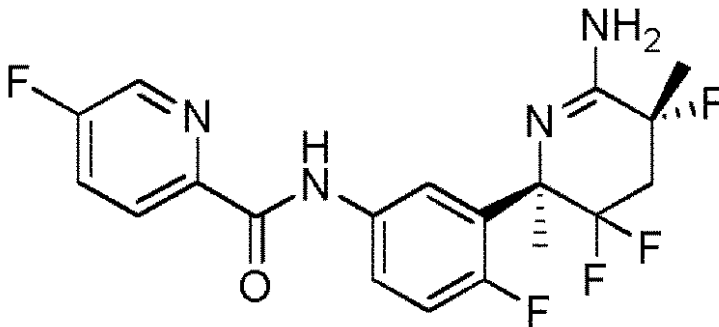
【0116】

以下の化合物は、実施例1と同様に製造した:

【0117】

50

実施例 2 : N - (3 - ((2 R , 5 R)) - 6 - アミノ - 3 , 3 , 5 - トリフルオロ - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロピコリンアミド
【化 2 0】



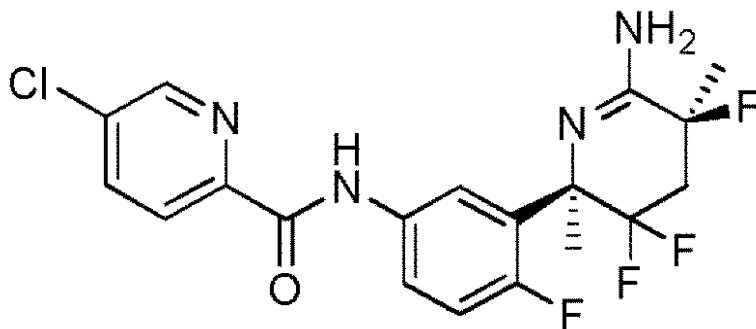
10

(3 R , 6 R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3 , 5 , 5 - トリフルオロ - 3 , 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 5 - フルオロピコリン酸から製造
LC - MS (m / z) 413 . 1 (MH ⁺) t_R = 0 . 55 分 (方法 A) . ¹ H NMR (600 MHz , CDCl₃) δ 9 . 78 (br s , 1 H) , 8 . 45 (d , J = 2 . 8 Hz , 1 H) , 8 . 34 - 8 . 31 (m , 1 H) , 7 . 84 (ddd , J = 8 . 8 , 3 . 8 , 2 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 61 - 7 . 57 (m , 2 H) , 7 . 08 (dd , J = 11 . 6 , 8 . 8 Hz , 1 H) , 4 . 69 (br s , 2 H) , 2 . 75 - 2 . 62 (m , 1 H) , 2 . 47 - 2 . 40 (m , 1 H) , 1 . 82 (s , 3 H) , 1 . 75 (d , J = 23 . 9 Hz , 3 H) .

20

【 0 1 1 8 】

実施例 3 : N - (3 - ((2 R , 5 S)) - 6 - アミノ - 3 , 3 , 5 - トリフルオロ - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - クロロピコリンアミド
【化 2 1】



30

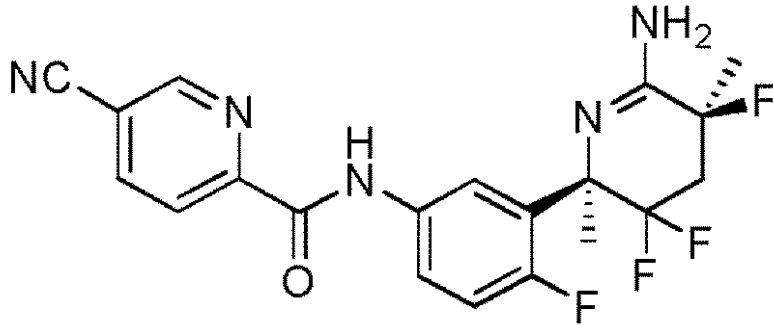
(3 S , 6 R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3 , 5 , 5 - トリフルオロ - 3 , 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 5 - クロロピコリン酸から製造
LC - MS (m / z) 429 . 2 (MH ⁺) t_R = 0 . 57 分 (方法 A) . ¹ H NMR (600 MHz , CDCl₃) δ 9 . 81 (br s , 1 H) , 8 . 56 (dd , J = 2 . 4 , 0 . 7 Hz , 1 H) , 8 . 24 (dd , J = 8 . 4 , 0 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 91 - 7 . 85 (m , 2 H) , 7 . 59 (dd , J = 6 . 9 , 2 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 09 (dd , J = 11 . 8 , 8 . 8 Hz , 1 H) , 2 . 61 - 2 . 35 (m , 2 H) , 1 . 80 (t , J = 2 . 8 Hz , 3 H) , 1 . 76 (d , J = 23 . 6 Hz , 3 H) .

40

【 0 1 1 9 】

実施例 4 : N - (3 - ((2 R , 5 S)) - 6 - アミノ - 3 , 3 , 5 - トリフルオロ - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - シアノピコリンアミド

【化 2 2】



10

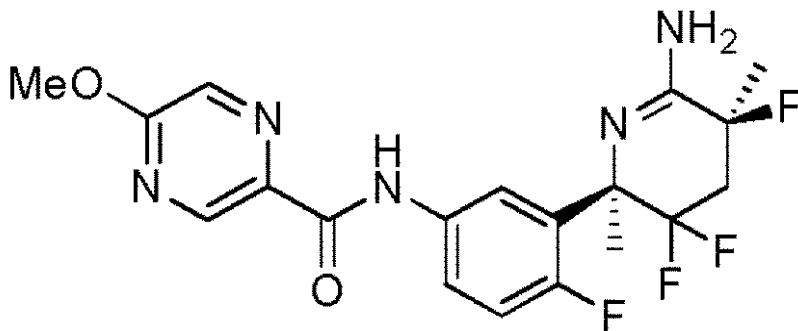
(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフル
 オロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび5 - シアノピコリン酸から製造
 LC - MS (m/z) 420.0 (MH⁺) t_R = 1.79分 (方法B). ¹H NMR
 (600MHz, DMSO - d₆) δ 10.82 (br s, 1H), 9.20 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H),
 8.28 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.22 (br s, 2H), 2.74 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 1.67 (d, J = 22.7 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H).

20

【0120】

実施例 5 : N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 2 3】



30

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフル
 オロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび5 - メトキシピラジン - 2 - カル
 ボン酸から製造

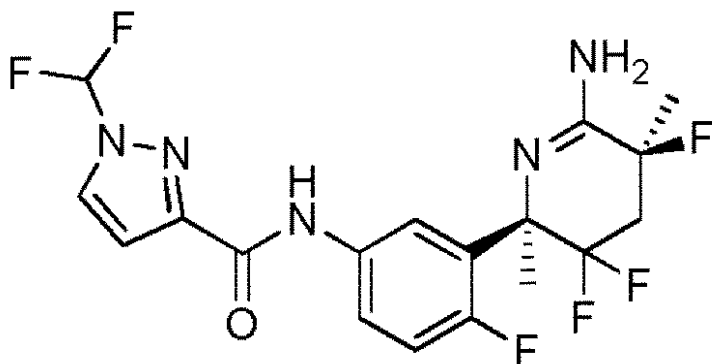
LC - MS (m/z) 426.3 (MH⁺) t_R = 0.51分 (方法A). ¹H NMR
 (600MHz, CDCl₃) δ 9.50 (br s, 1H), 9.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 8.8, 3.8, 2.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 1H),
 7.08 (dd, J = 11.8, 8.8 Hz, 1H), 4.80 (br s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.59 - 2.35 (m, 2H), 1.79 (t, J = 2.8 Hz, 3H), 1.75 (d, J = 23.6 Hz, 3H).

40

【0121】

実施例 6 : N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【化 2 4】



10

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸から製造

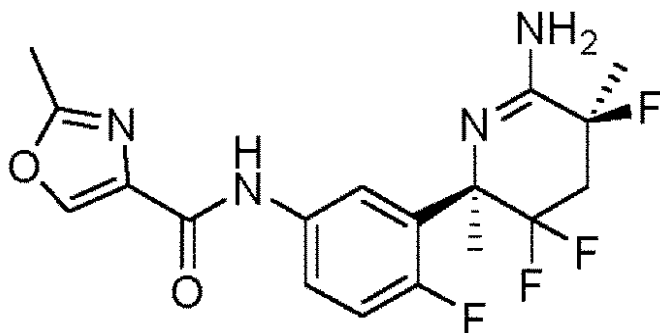
LC - MS (m/z) 434.2 (MH⁺) t_R = 0.49 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (br s, 1H), 7.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 8.8, 3.7, 2.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 60.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 11.7, 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.57 (br s, 2H), 2.59 - 2.34 (m, 2H), 1.80 (t, J = 2.8 Hz, 3H), 1.74 (d, J = 23.6 Hz, 3H).

20

【0122】

実施例 7: N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 2 5】



30

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸から製造

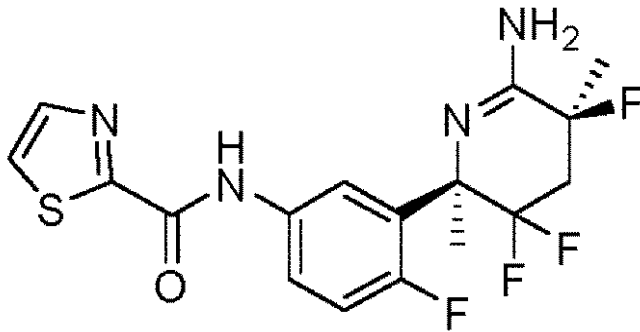
LC - MS (m/z) 399 (MH⁺) t_R = 0.46 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 7.75 (dt, J = 8.5, 3.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.19 (br s, 2H), 2.71 - 2.57 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 1.66 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H).

40

【0123】

実施例 8: N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 2 - カルボキサミド

【化 2 6】



10

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよびチアゾール - 2 - カルボン酸から製造

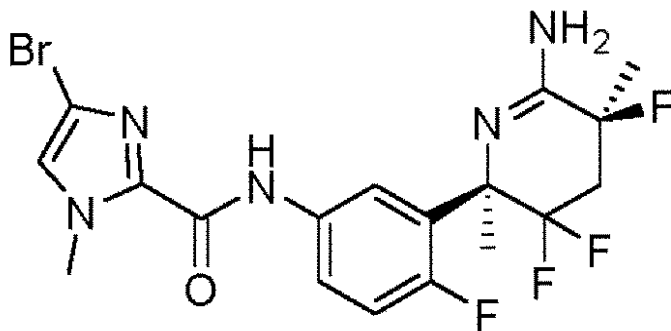
LC - MS (m/z) 401 (MH⁺) t_R = 0.49 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.83 (br s, 1H), 8.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 8.7, 3.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.22 (br s, 2H), 2.73 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 1.68 (d, J = 22.7 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H).

20

【0124】

実施例 9: N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド

【化 2 7】



30

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 4 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸から製造

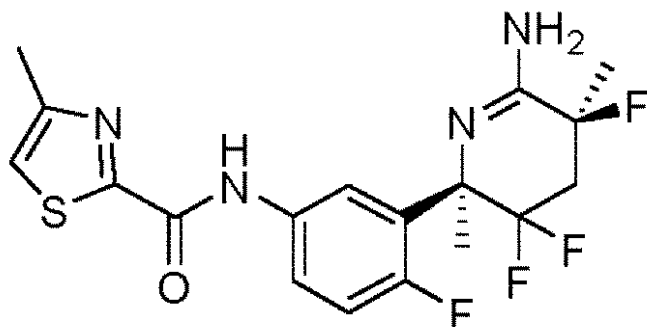
LC - MS (m/z) 475.9 (MH⁺) t_R = 0.55 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.42 (br s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.20 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.72 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 1.67 (d, J = 22.7 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H).

40

【0125】

実施例 10: N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - カルボキサミド

【化 2 8】



10

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 4 - メチルチアゾール - 2 - カルボン酸から製造

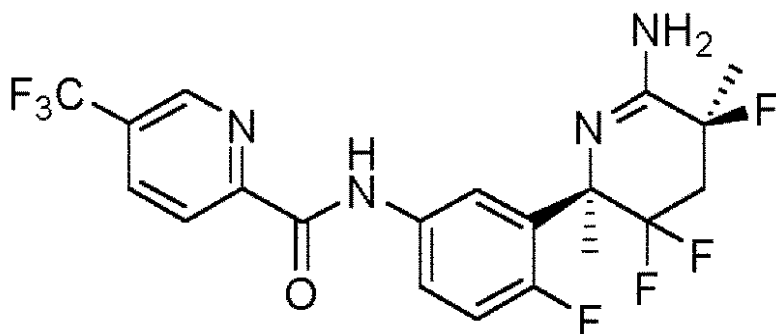
LC - MS (m/z) 415 (MH⁺) t_R = 0.53 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.74 (br s, 1H), 7.95 (dd, J = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 8.7, 3.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.22 (br s, 2H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 1.67 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H).

20

【0126】

実施例 11: N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピコリンアミド

【化 2 9】



30

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 5 - (トリフルオロメチル)ピコリン酸から製造

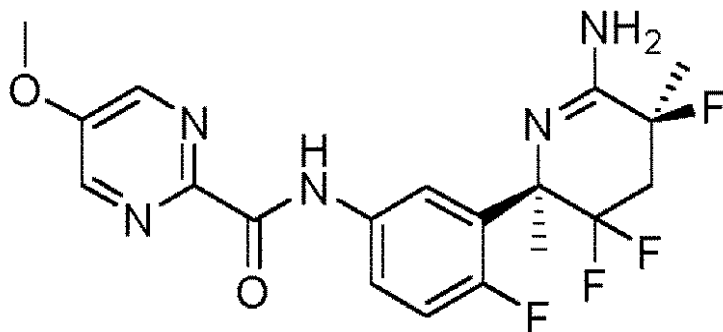
LC - MS (m/z) 463 (MH⁺) t_R = 0.61 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.81 (br s, 1H), 9.13 - 9.11 (m, 1H), 8.49 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 1H), 7.90 (dt, J = 8.7, 3.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.25 (br s, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 2.51 - 2.38 (m, 1H), 1.69 (d, J = 22.7 Hz, 3H), 1.64 (s, 3H).

40

【0127】

実施例 12: N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - メトキシピリミジン - 2 - カルボキサミド

【化 3 0】



10

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび5 - メトキシピリミジン - 2 - カルボン酸 (Scott, Jack D. ら、国際公開第2011044181号パンフレットに記載のように製造) から製造

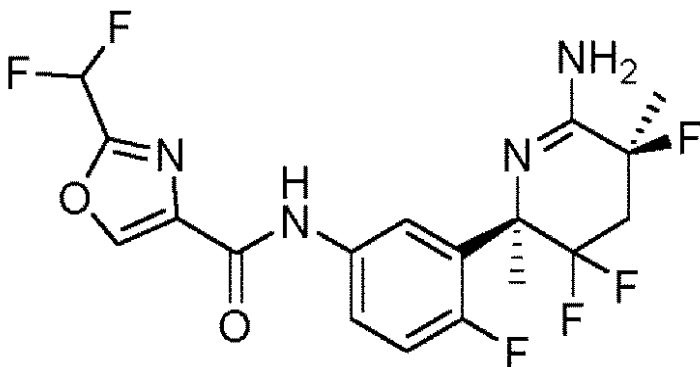
LC - MS (m/z) 426 (MH⁺) t_R = 0.45 分 (方法 A) . ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.60 (br s, 1H), 8.72 (s, 2H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.23 (br s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.74 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 1.67 (d, J = 22.7 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H) .

20

【0128】

実施例 13 : N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (ジフルオロメチル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 3 1】



30

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび2 - (ジフルオロメチル) オキサゾール - 4 - カルボン酸から製造

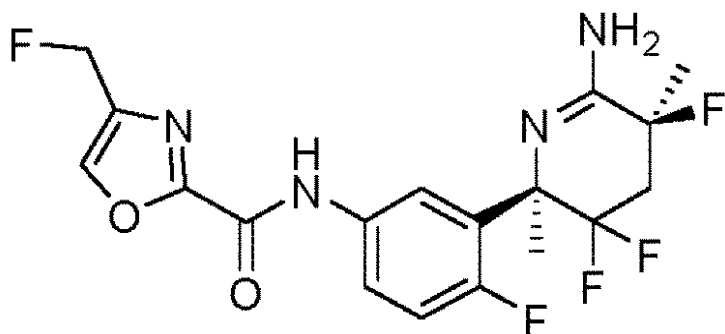
LC - MS (m/z) 435 (MH⁺) t_R = 0.51 分 (方法 A) . ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.42 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 1H), 7.76 (dt, J = 8.5, 3.3 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 51.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.20 (br s, 2H), 2.74 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 1.67 (d, J = 22.7 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H) .

40

【0129】

実施例 14 : N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (フルオロメチル) オキサゾール - 2 - カルボキサミド

【化 3 2】



10

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 4 - (フルオロメチル) オキサゾール - 2 - カルボン酸から製造

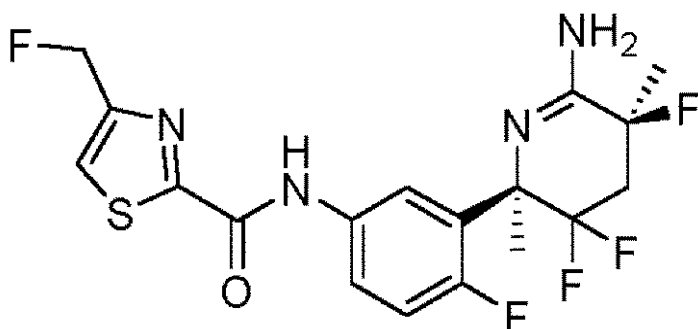
LC - MS (m/z) 417 (MH⁺) t_R = 0.46 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 11.04 (br s, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.21 (br s, 2H), 5.43 (d, J = 48.0 Hz, 2H), 2.74 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 1.67 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H).

20

【0130】

実施例 15: N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (フルオロメチル) チアゾール - 2 - カルボキサミド

【化 3 3】



30

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 4 - (フルオロメチル) チアゾール - 2 - カルボン酸から製造

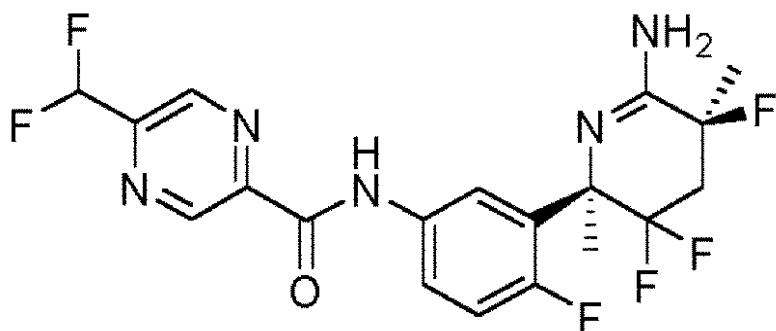
LC - MS (m/z) 433 (MH⁺) t_R = 0.52 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.90 (br s, 1H), 8.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.21 (br s, 2H), 5.57 (d, J = 47.7 Hz, 2H), 2.72 - 2.57 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 1.67 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H).

40

【0131】

実施例 16: N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 3 4】



10

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび5 - (ジフルオロメチル)ピラジン - 2 - カルボン酸から製造

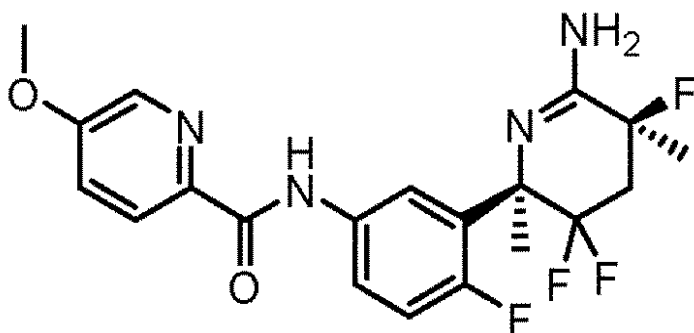
LC - MS (m/z) 446 (MH⁺) t_R = 0.52分 (方法A). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.63 (br s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 11.6, 8.8 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.76 (br s, 2H), 2.64 - 2.34 (m, 2H), 1.80 (t, J = 2.7 Hz, 3H), 1.77 (d, J = 23.5 Hz, 3H).

20

【0132】

実施例 17: N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - メトキシピコリンアミド

【化 3 5】



30

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび5 - メトキシピコリン酸から製造

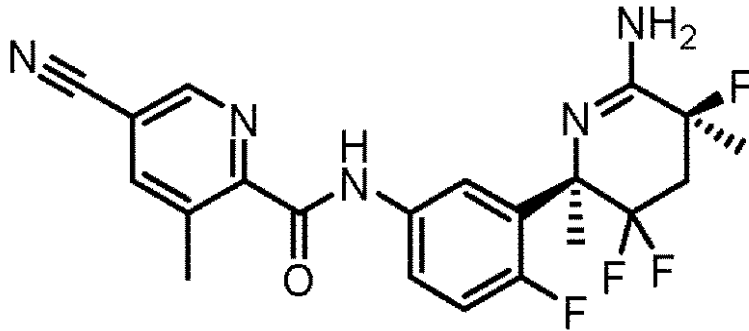
LC - MS (m/z) 425 (MH⁺) t_R = 0.52分 (方法A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (br s, 1H), 8.39 (dd, J = 2.9, 0.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 6.27 (br s, 2H), 3.93 (s, J = 2.9 Hz, 3H), 2.73 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 1.68 (d, J = 22.7 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H).

40

【0133】

実施例 18: N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - シアノ - 3 - メチルピコリンアミド

【化 3 6】



10

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 5 - シアノ - 3 - メチルピコリン酸 (Badiger, Sangameshwar, PCT 国際公開第 2012095469 号パンフレットに記載のように製造) から製造

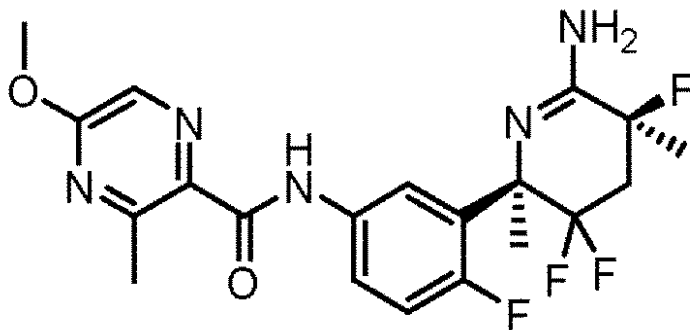
LC - MS (m/z) 434 (MH⁺) t_R = 0.53 分 (方法 A) .

【0134】

実施例 19 : N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - メトキシ - 3 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド

20

【化 3 7】



30

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 5 - メトキシ - 3 - メチルピラジン - 2 - カルボン酸 (吉澤一洋ら、PCT 国際公開第 2013162065 号パンフレットに記載のように製造) から製造

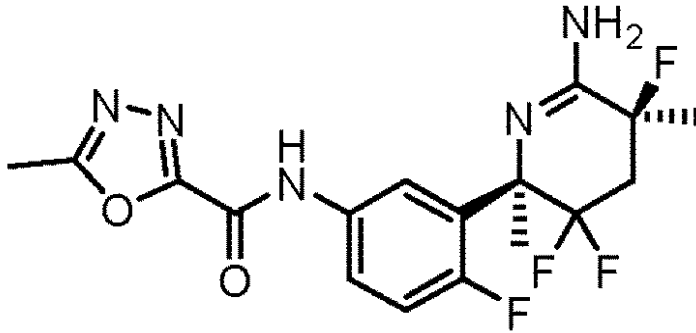
LC - MS (m/z) 440.1 (MH⁺) t_R = 0.58 分 (方法 A) . ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.23 (s, J = 0.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.73 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 1.67 (d, J = 22.7 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H) .

40

【0135】

実施例 20 : N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキサミド

【化 3 8】



10

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボン酸から製造

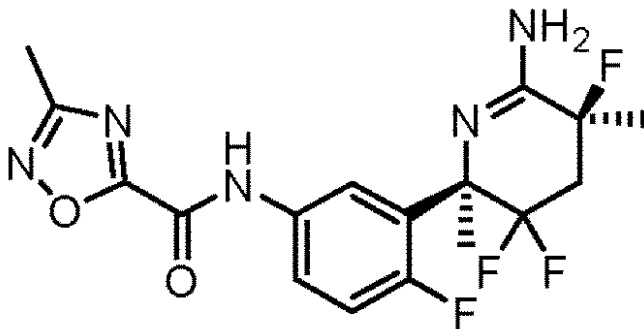
LC - MS (m/z) 400.1 (MH⁺) t_R = 0.42 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 11.51 (d, J = 37.6 Hz, 1H), 11.40 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.97 (dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 12.3, 9.0 Hz, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.94 - 1.89 (m, 6H).

20

【0136】

実施例 21: N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド

【化 3 9】



30

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボン酸から製造

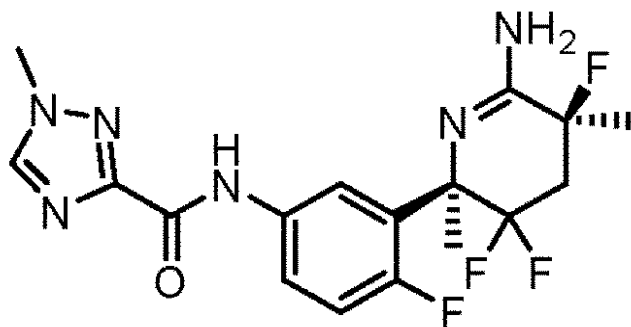
LC - MS (m/z) 400 (MH⁺) t_R = 0.46 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 11.54 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.97 (dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 12.3, 9.0 Hz, 1H), 3.19 - 3.04 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.92 (m, 6H).

40

【0137】

実施例 22: N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド

【化 4 0】



10

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 1 - メチル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - カルボン酸から製造

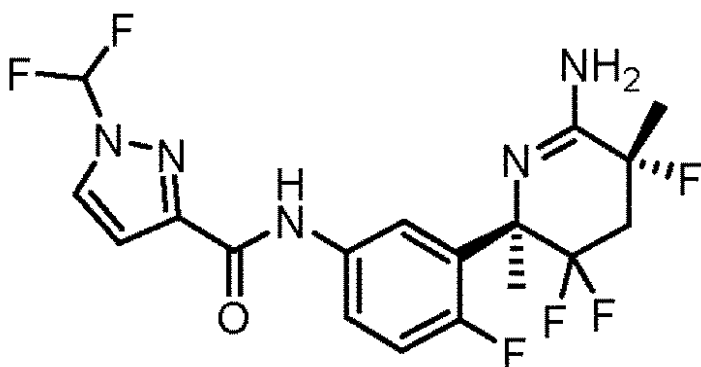
LC - MS (m/z) 399 (MH⁺) t_R = 0.39 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.50 - 6.03 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.75 - 2.60 (m, 1H), 2.49 - 2.35 (m, 1H), 1.68 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H).

20

【0138】

実施例 23: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【化 4 1】



30

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸から製造

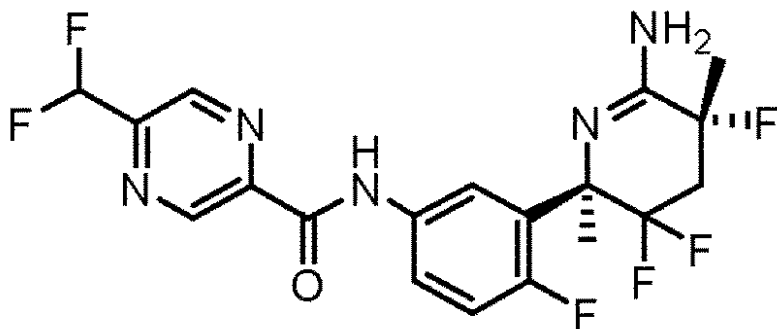
LC - MS (m/z) 434 (MH⁺) t_R = 0.5 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.41 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 58.7 Hz, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 11.9, 8.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 2.63 - 2.45 (d, J = 23.4 Hz, 1H), 2.28 - 2.11 (m, 1H), 1.69 (d, J = 23.3 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H).

40

【0139】

実施例 24: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル)ピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 4 2】



10

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 5 - (ジフルオロメチル) ピラジン - 2 - カルボン酸から製造

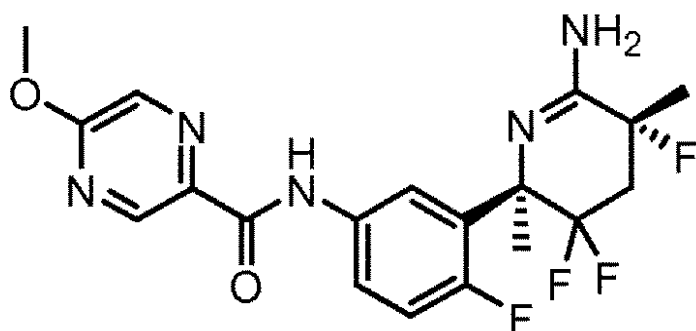
LC - MS (m/z) 446 (MH⁺) t_R = 0.52 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.37 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.26 (t, J = 53.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 11.9, 8.7 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 1H), 1.71 (d, J = 23.2 Hz, 3H), 1.68 (s, 3H).

20

【0140】

実施例 25: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド

【化 4 3】



30

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボン酸から製造

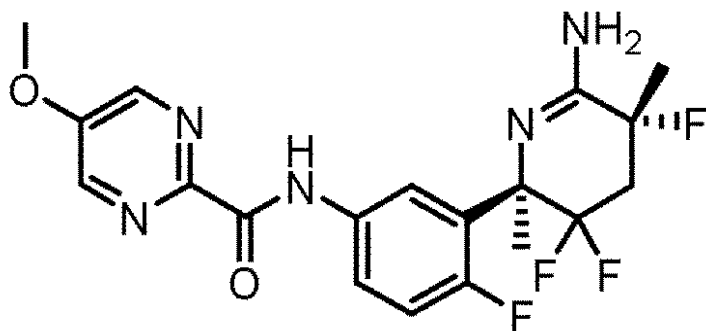
LC - MS (m/z) 426 (MH⁺) t_R = 0.5 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.63 (s, 1H), 8.88 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 8.6, 3.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.60 - 2.49 (m, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 1.70 (d, J = 23.0 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H).

40

【0141】

実施例 26: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - メトキシピリミジン - 2 - カルボキサミド

【化 4 4】



10

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 5 - メトキシピリミジン - 2 - カルボン酸から製造

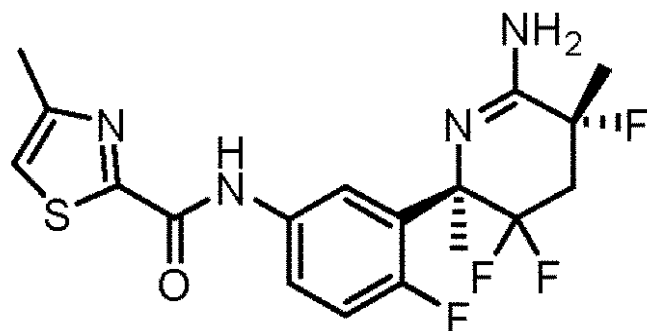
LC - MS (m/z) 426 (MH⁺) t_R = 0.45 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 11.65 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.13 (m, 1H), 8.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.76 - 2.60 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 6H).

20

【0142】

実施例 27: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 2 - カルボキサミド

【化 4 5】



30

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 4 - メチルチアゾール - 2 - カルボン酸から製造

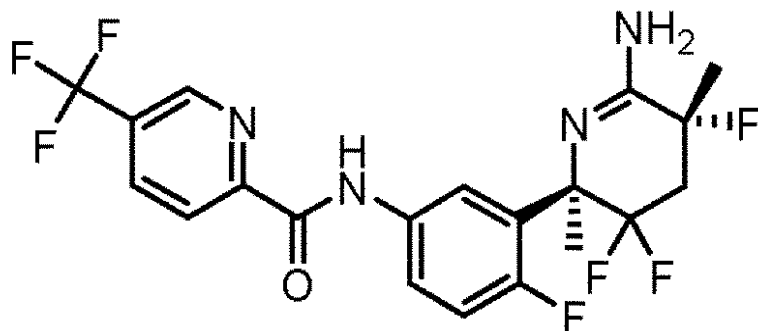
LC - MS (m/z) 415 (MH⁺) t_R = 0.54 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.89 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.69 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.74 - 1.67 (m, 6H).

40

【0143】

実施例 28: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピコリンアミド

【化 4 6】



10

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび5 - (トリフルオロメチル)ピコリン酸から製造

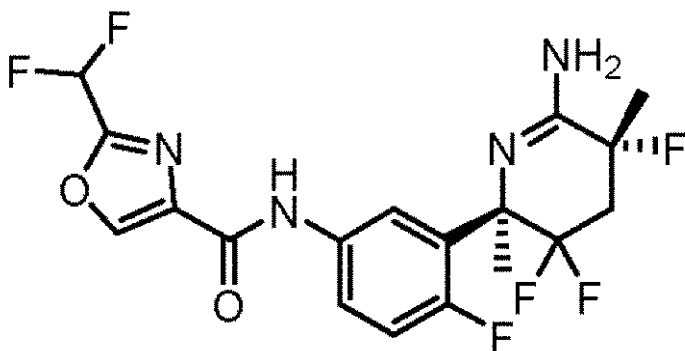
LC - MS (m/z) 463 (MH⁺) t_R = 0.61分 (方法A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.18 - 9.09 (m, 1H), 8.48 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 11.9, 8.7 Hz, 1H), 6.58 - 6.29 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 6H).

20

【0144】

実施例 29: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (ジフルオロメチル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 4 7】



30

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび2 - (ジフルオロメチル) オキサゾール - 4 - カルボン酸から製造

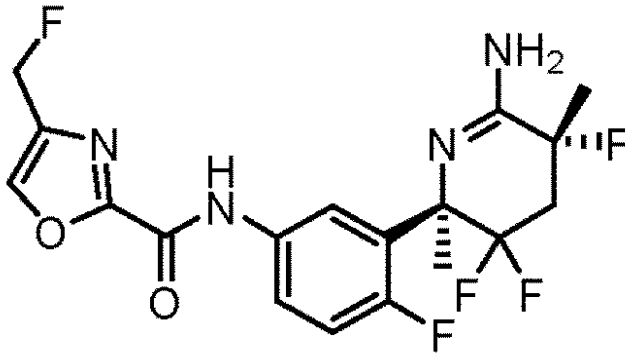
LC - MS (m/z) 435 (MH⁺) t_R = 0.51分 (方法A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.33 (t, J = 51.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 6H).

40

【0145】

実施例 30: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (フルオロメチル) オキサゾール - 2 - カルボキサミド

【化 4 8】



10

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 4 - (フルオロメチル) オキサゾール - 2 - カルボン酸から製造

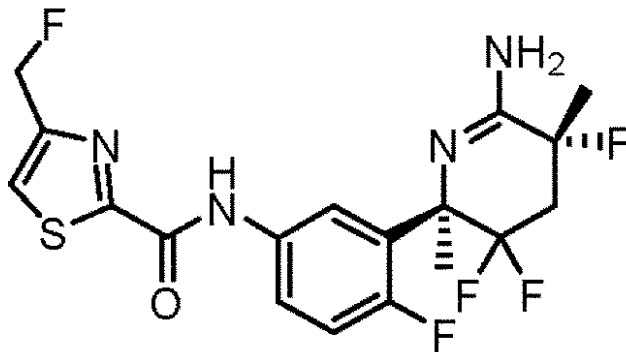
LC - MS (m/z) 417 (MH⁺) t_R = 0.47 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 11.9, 8.7 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.43 (d, J = 48.0 Hz, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 6H).

20

【0146】

実施例 31: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - (フルオロメチル) チアゾール - 2 - カルボキサミド

【化 4 9】



30

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 4 - (フルオロメチル) チアゾール - 2 - カルボン酸から製造

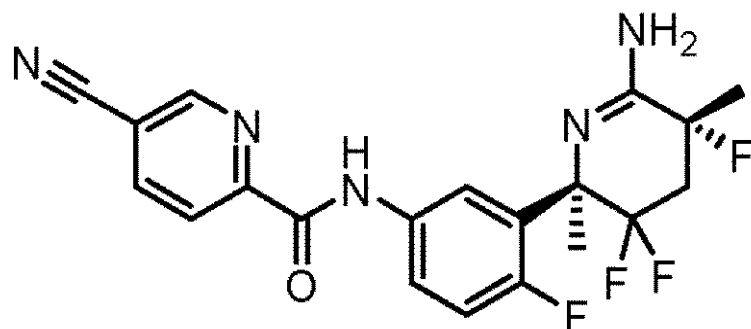
LC - MS (m/z) 433 (MH⁺) t_R = 0.52 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 11.9, 8.7 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 22.8, 15.9 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 47.7 Hz, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 6H).

40

【0147】

実施例 32: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - シアノピコリンアミド

【化 5 0】



10

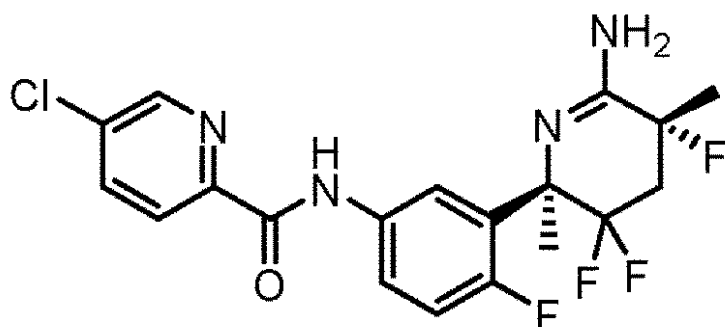
(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフル
 オロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび5 - シアノピコリン酸から製造
 LC - MS (m/z) 420 (MH⁺) t_R = 0.52分 (方法A). ¹H NMR (6
 00 MHz, DMSO - d₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.20 (dd, J = 2.0
 , 0.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.31 -
 8.26 (m, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 11.
 9, 8.7 Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.
 28 - 2.13 (m, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 6H).

【0148】

実施例 33: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ -
 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ
 フェニル) - 5 - クロロピコリンアミド

20

【化 5 1】



30

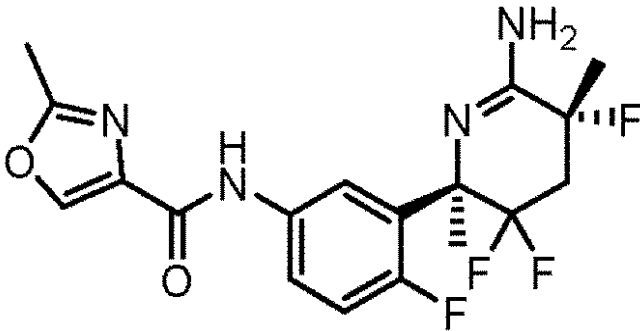
(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフル
 オロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび5 - クロロピコリン酸から製造
 LC - MS (m/z) 429 (MH⁺) t_R = 0.55分 (方法A). ¹H NMR (6
 00 MHz, DMSO - d₆) δ 10.80 (s, 1H), 8.80 - 8.76 (m, 1
 H), 8.18 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 H
 z, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 11.9, 8.7
 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 25.7 Hz, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 1H
), 2.28 - 2.15 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 6H).

40

【0149】

実施例 34: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ -
 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ
 フェニル) - 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 5 2】



10

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 2 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸から製造

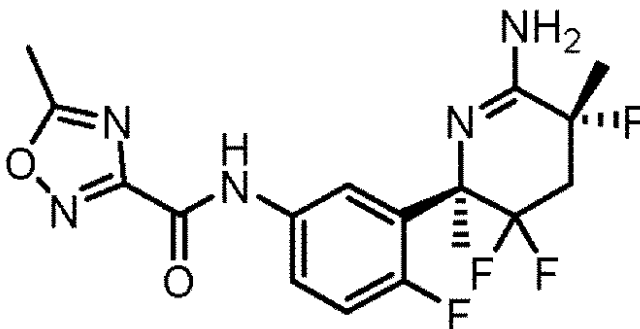
LC - MS (m/z) 399 (MH⁺) t_R = 0.46 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.29 (br s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 11.7, 9.0 Hz, 1H), 6.40 (br s, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.71 (d, J = 23.4 Hz, 3H), 1.69 (s, 3H).

20

【0150】

実施例 35: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボキサミド

【化 5 3】



30

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 5 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - カルボン酸から製造

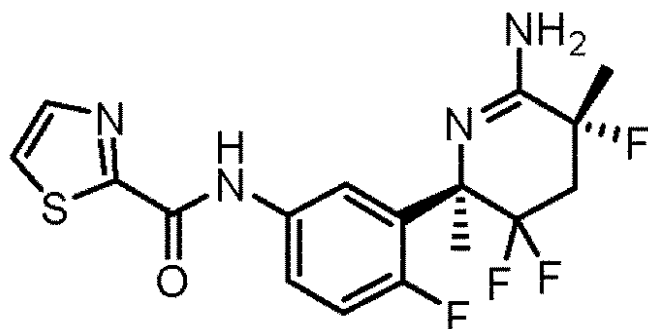
LC - MS (m/z) 400 (MH⁺) t_R = 0.43 分 (方法 A).

【0151】

実施例 36: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 2 - カルボキサミド

40

【化 5 4】



10

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよびチアゾール - 2 - カルボン酸から製造

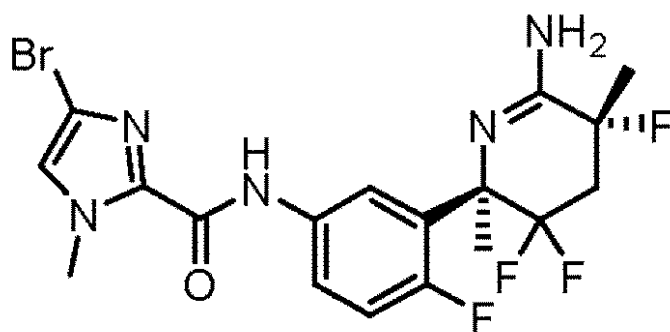
LC - MS (m/z) 401 (MH⁺) t_R = 0.47 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.97 (br s, 1H), 8.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.33 (br s, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.70 (d, J = 23.0 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H).

20

【0152】

実施例 37: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド

【化 5 5】



30

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 4 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - カルボン酸から製造

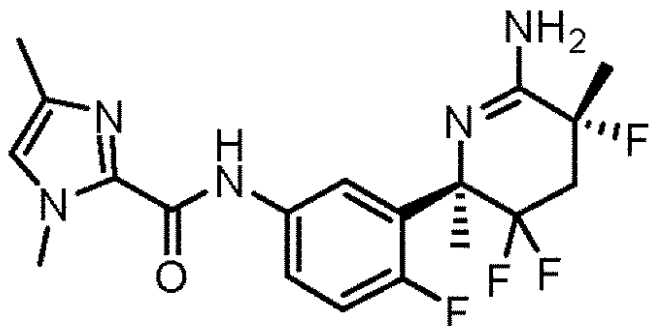
LC - MS (m/z) 476 (MH⁺) t_R = 0.53 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.59 (br s, 1H), 7.74 (dt, J = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.32 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.69 (d, J = 23.1 Hz, 3H), 1.66 (s, 3H).

40

【0153】

実施例 38: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド

【化 5 6】



10

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフル
 オロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 1, 4 - ジメチル - 1H - イミダ
 ザール - 2 - カルボン酸から製造

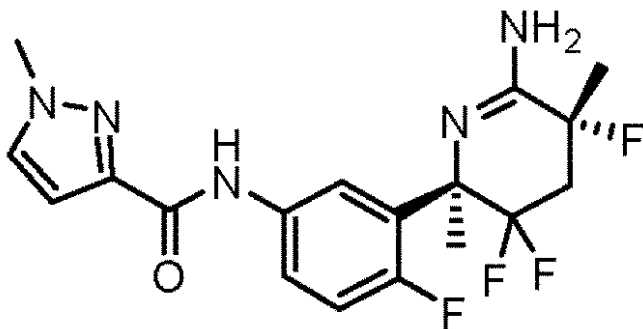
LC - MS (m/z) 412.3 (MH⁺) t_R = 0.46 分 (方法 B). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.39 (s, 1H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.14 (s, J = 15.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.69 (d, J = 23.0 Hz, 3H), 1.66 (s, 3H)

20

【0154】

実施例 39: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ -
 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ
 フェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【化 5 7】



30

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフル
 オロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 1 - メチル - 1H - ピラゾール -
 3 - カルボン酸から製造

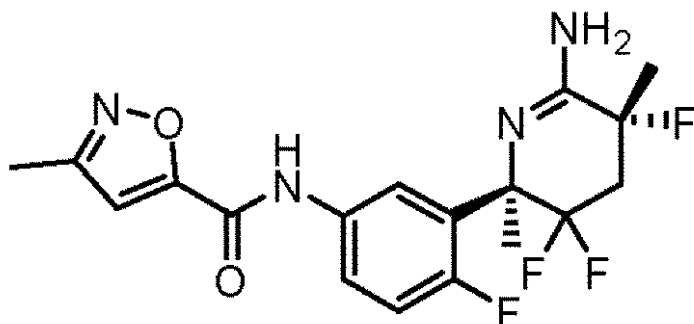
LC - MS (m/z) 398 (MH⁺) t_R = 0.42 分 (方法 B). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 9.93 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.61 (m, 3H), 6.31 (br s, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.69 (d, J = 23.3 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H).

40

【0155】

実施例 40: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ -
 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ
 フェニル) - 3 - メチルイソキサゾール - 5 - カルボキサミド

【化 5 8】



10

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 3 - メチルイソキサゾール - 5 - カルボン酸から製造

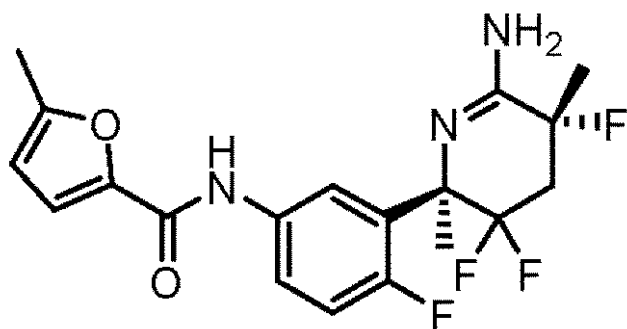
LC - MS (m/z) 399.1 (MH⁺) t_R = 0.47 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.84 (br s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.35 (br s, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.68 (d, J = 22.6 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H).

20

【0156】

実施例 41: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - メチルフラン - 2 - カルボキサミド

【化 5 9】



30

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 5 - メチルフラン - 2 - カルボン酸から製造

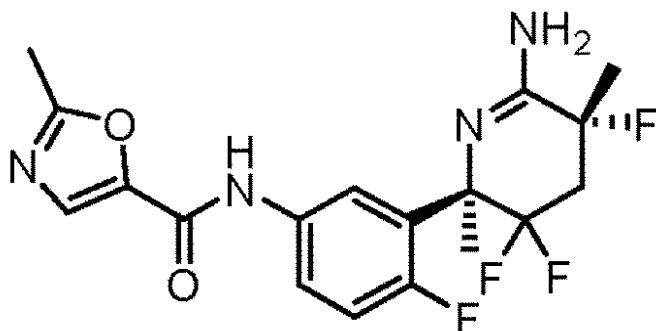
LC - MS (m/z) 398.3 (MH⁺) t_R = 0.52 分 (方法 B). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.16 (br s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 7.63 (dddd, J = 8.7, 3.8, 2.9 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 3.4, 1.0 Hz, 1H), 6.31 (br s, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.69 (d, J = 23.1 Hz, 3H), 1.66 (s, 3H).

40

【0157】

実施例 42: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルオキサゾール - 5 - カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

【化 6 0】



10

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 2 - メチルオキサゾール - 5 - カルボン酸から製造

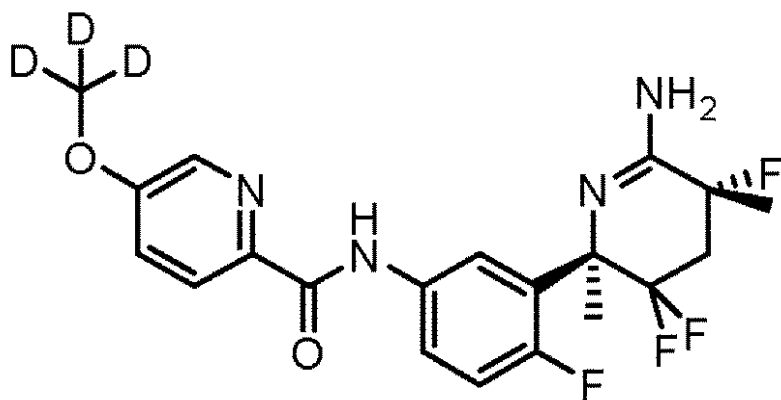
LC - MS (m/z) 399 (MH⁺) t_R = 0.43 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 11.64 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 3H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 2.77 - 2.62 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.89 (d, J = 23.0 Hz, 4H).

20

【0158】

実施例 43: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (メトキシ - d₃) ピコリンアミド

【化 6 1】



30

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 5 - (メトキシ - d₃) ピコリン酸から製造

LC - MS (m/z) 428.2 (MH⁺) t_R = 0.54 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.58 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.8, 8.9 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.36 - 2.10 (m, 1H), 1.71 (d, J = 23.0 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H).

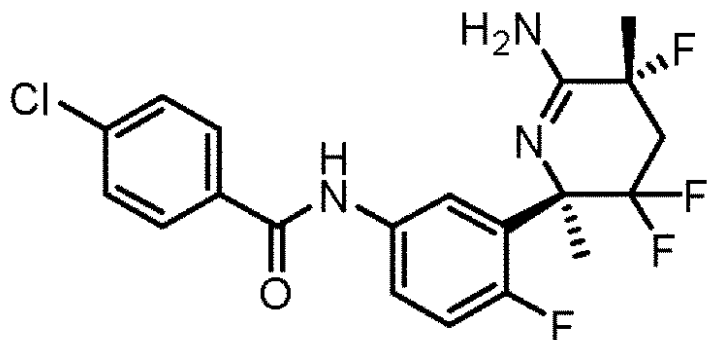
40

【0159】

実施例 44: N - (3 - ((2R, 5R) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 4 - クロロベンズアミド

50

【化 6 2】



10

(3R, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフル
オロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 4 - クロロ安息香酸から製造

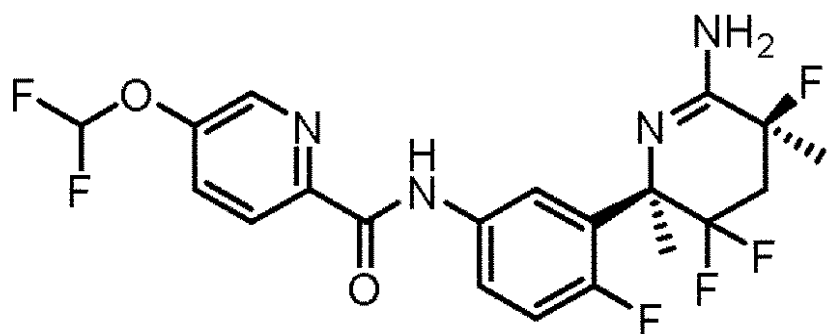
LC - MS (m/z) 428.1 (MH⁺) t_R = 0.58 分 (方法 A). ¹H NMR
(600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.46 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 11.7, 8.9 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 2.61 - 2.49 (m, 1H), 2.29 - 2.14 (m, 1H), 1.70 (d, J = 22.2 Hz, 3H), 1.68 (s, 3H).

20

【0160】

実施例 45: N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (ジフルオロメトキシ)ピコリンアミド

【化 6 3】



30

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフル
オロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 5 - (ジフルオロメトキシ)ピコ
リン酸から製造

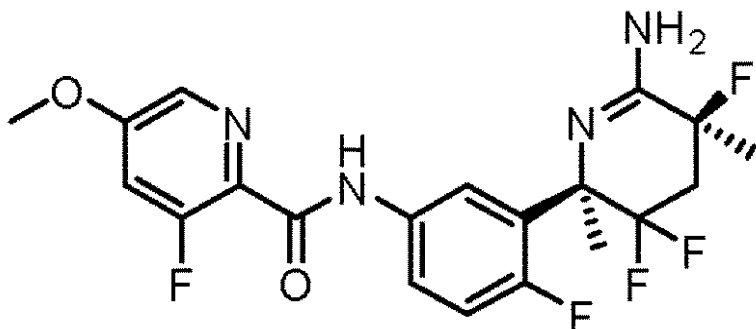
LC - MS (m/z) 461.1 (MH⁺) t_R = 0.55 分 (方法 A). ¹H NMR
(600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.59 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.7, 0.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.50 (t, J = 72.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 2.74 - 2.59 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 1.68 (d, J = 22.7 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H).

40

【0161】

実施例 46: N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロ - 5 - メトキシピコリンアミド

【化 6 4】



10

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 3 - フルオロ - 5 - メトキシピコリン酸から製造

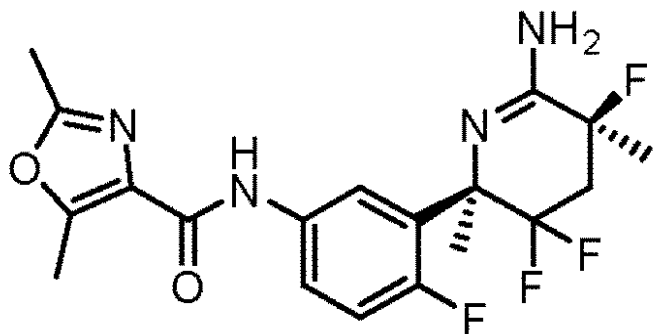
LC - MS (m/z) 443.1 (MH⁺) t_R = 0.51 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 12.7, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 1.67 (d, J = 22.7 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H).

20

【0162】

実施例 47: N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 フルオロフェニル) - 2, 5 - ジメチルオキサゾール - 4 - カルボキサミド

【化 6 5】



30

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 2, 5 - ジメチルオキサゾール - 4 - カルボン酸から製造

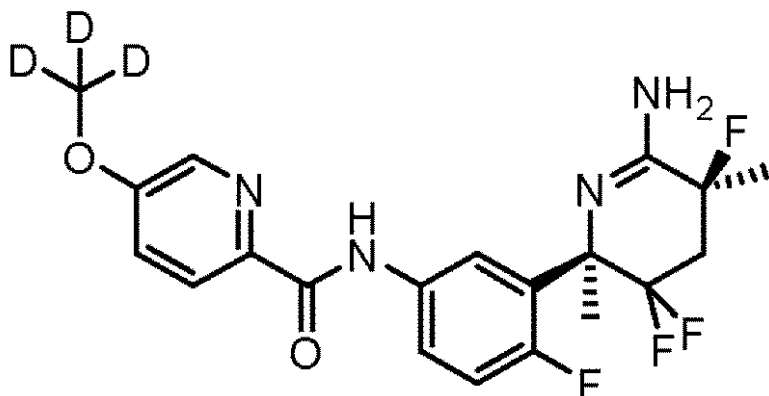
LC - MS (m/z) 413.1 (MH⁺) t_R = 0.51 分 (方法 A). ¹H NMR (600 MHz, DMSO - d₆) δ 9.90 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.7, 3.8, 2.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.67 (d, J = 22.8 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H).

40

【0163】

実施例 48: N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 5 - (メトキシ - d3)ピコリンアミド

【化 6 6】



10

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 5 - (メトキシ - d_3) ピコリン酸から製造

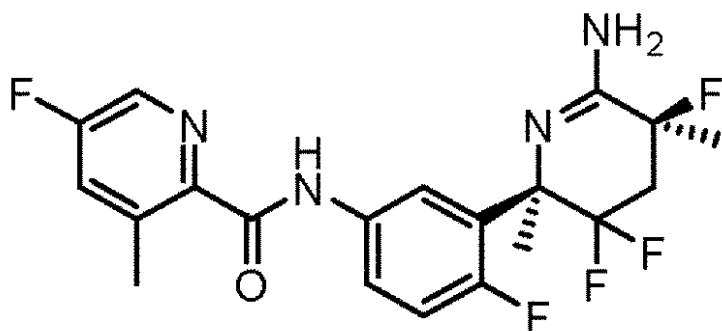
LC - MS (m/z) 428.1 (MH^+) t_R = 0.51 分 (方法 A). 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 2.9, 0.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 0.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 6.22 (s, 2H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 1.67 (d, J = 22.7 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H).

20

【0164】

実施例 49: N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロ - 3 - メチルピコリンアミド

【化 6 7】



30

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 5 - フルオロ - 3 - メチルピコリン酸から製造

40

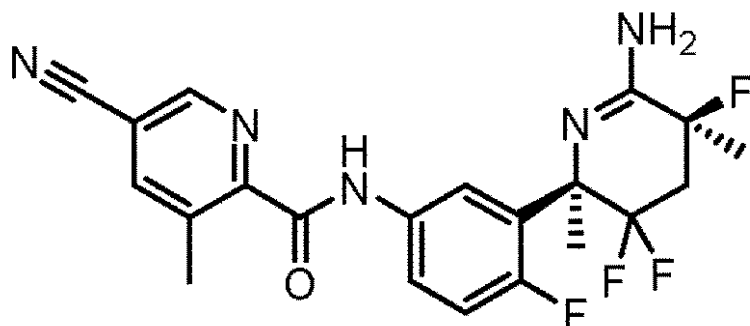
LC - MS (m/z) 427.1 (MH^+) t_R = 0.54 分 (方法 A). 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 2.7, 0.4 Hz, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.81 (ddd, J = 9.8, 2.7, 0.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 1.67 (d, J = 22.7 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H).

【0165】

実施例 18a: N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ -

50

2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - シアノ - 3 - メチルピコリンアミド
【化 6 8】



10

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオン (750 mg、2.44 mmol) をアンモニアの 7 M メタノール溶液 (36 ml、252 mmol) に溶解した。反応混合物を密封バイアル内で、60 で終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮し、(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 2 - アミン (708 mg、2.448 mmol、収率 100%) を淡黄色固体として得、それをさらに精製することなく次の反応に使用した。

20

【0166】

5 - シアノ - 3 - メチルピコリン酸 (232 mg、1.432 mmol) (Badiger, Sangameshvara, PCT 国際公開第 2012095469 号パンフレットに記載のように製造) を丸底フラスコに入れ、DMF (7 mL) に溶解した。HATU (669 mg、1.760 mmol) を添加し、反応を室温で 5 分間撹拌し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.7 mL、4.1 mmol) を添加した。反応混合物を 0 に冷却し、(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリジン - 2 - アミン (470 mg、1.63 mmol) の DMF (7 mL) 溶液に 0 で滴下した。反応混合物を 0 で 30 分間、次いで室温で 30 分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水で洗浄した。相を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。粗製物を、Redi Sep Automated フラッシュシステムを用いて 80 g シリカゲル (溶離液: 酢酸エチル / ヘプタン) で精製した。生成物を次の手順でさらに精製した: 生成物を酢酸エチル (50 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 / 水 (1 / 1) の溶液で洗浄した。合計 15 回 (各回 10 mL を用いて) 有機相を洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発させて、N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - シアノ - 3 - メチルピコリンアミド (153 mg、収率 26%) を得た。

30

40

LC - MS (m/z) 434 (MH⁺) t_R = 0.53 分 (方法 A) .

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.97 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 11.7, 8.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 6H) .

【0167】

以下の化合物は、実施例 18 a と同様に製造した:

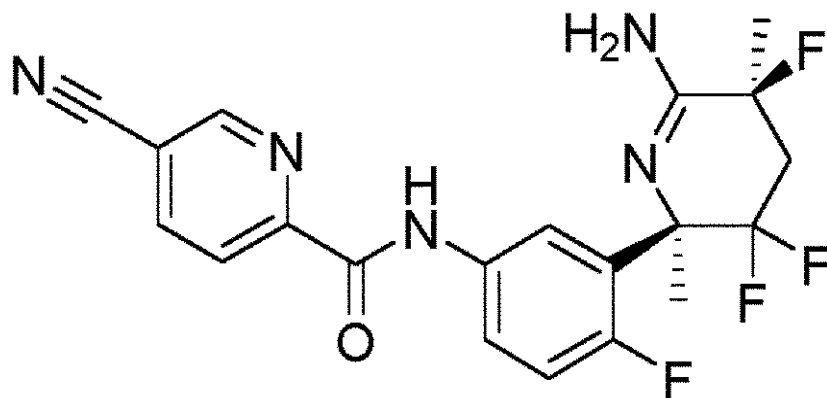
【0168】

実施例 4 a: N - (3 - ((2R, 5S) - 6 - アミノ - 3, 3, 5 - トリフルオロ - 2

50

, 5 - ジメチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 5 - シアノピコリンアミド

【化 6 9】



10

(3S, 6R) - 6 - (5 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 3, 5, 5 - トリフルオロ - 3, 6 - ジメチルピペリジン - 2 - チオンおよび 5 - シアノピコリン酸から製造
LC - MS (m/z) 420.0 (MH⁺) t_R = 1.79 分 (方法 B) .

【0169】

立体化学

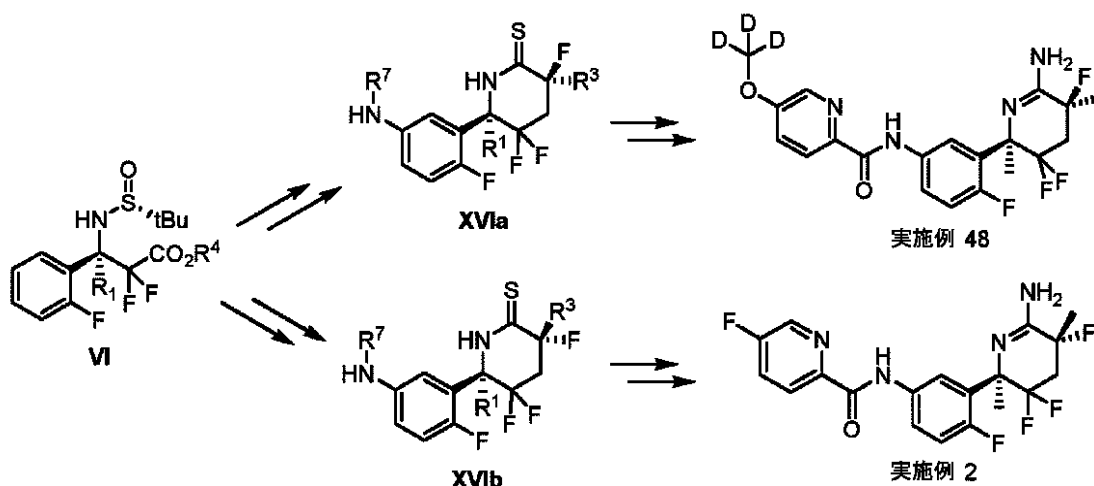
ヘプタンと酢酸エチルとの混合物から化合物 48 を再結晶することにより結晶を得た。化合物 48 の構造は、前記結晶を X 線結晶構造解析することにより解明した。化合物 48 の X 線構造中に存在する非対称単位中の 2 つの分子を図 1 に示し、それから立体配置が (2R, 5S) であることが分かる。

20

【0170】

このようにして例示の本発明の化合物の絶対配置を合理化することができる。実施例は全て、中間体 XVI a または XVI b (式中 R¹ = R³ = メチル、R⁷ = tert - ブトキシカルボニル) から合成した。

【化 7 0】



30

40

スキーム 4. 例示の化合物の絶対および相対立体化学の帰属の理論的説明。R¹=R³=メチル、R⁴=エチルおよび R⁷=tert-ブトキシカルボニル

【0171】

中間体 XVI a (R¹ = R³ = メチル、R⁷ = tert - ブトキシカルボニル) の相対および絶対立体化学は、実施例 48 の X 線構造に基づいて (2R, 5S) と帰属した。中間体 XVI a (R¹ = R³ = メチル、R⁷ = tert - ブトキシカルボニル) の 2 位の絶対立体化学は、絶対配置の帰属を文献の先例 (国際公開第 2012110459 号パンフレット) に基づいて行った中間体 XV (R¹ = メチル、R⁴ = エチル) の絶対配置に基づいて (2R) と帰属した。5 位の立体化学の 2 つの帰属方法は一致している。

50

【0172】

中間体XV Ib ($R^1 = R^3 = \text{メチル}$ 、 $R^7 = \text{tert-ブトキシカルボニル}$)の絶対立体化学は、絶対配置の帰属を文献の先例に基づいて行った中間体XV ($R^1 = \text{メチル}$ 、 $R^4 = \text{エチル}$)の絶対配置に基づいた。6-アミノ-3,3,5-トリフルオロ-2,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリジン部分構造の5位の立体化学は、中間体XV Ia ($R^1 = R^3 = \text{メチル}$ 、 $R^7 = \text{tert-ブトキシカルボニル}$)のその位置での立体化学と反対である、従って、中間体XV Ibの立体化学は(2R, 5S)である。

【0173】

(2R, 5R) - 6-アミノ-3,3,5-トリフルオロ-2,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリジン部分構造を含有する例示の化合物、例えば、実施例2の立体化学は、中間体XV Ib ($R^1 = R^3 = \text{メチル}$ 、 $R^7 = \text{tert-ブトキシカルボニル}$)の立体化学に基づく。

10

【0174】

薬理学的試験

BACE1結合アッセイ

結合アッセイは、Freestyle HEK293細胞から組換え発現させた後、精製したビオチン化型のヒトBACE1を用いるSPAベースのアッセイとして行った。結合アッセイは、白色透明底384プレート(Corning 3653)内の50mM NaClおよび0.03% Tween-20を含有する50mM 酢酸ナトリウム緩衝液(pH 4.5)中で行った。10nM(最終濃度)放射性リガンド($[^3\text{H}]$ -N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-シクロプロピルアミノ-2-ヒドロキシプロピル)-5-(メタンスルホニルメチルアミノ)-N-(R)-1-フェニルエチル)イソフタルアミド(GE Healthcareから購入したTRQ11569)を、所定の濃度の試験化合物、6nM(最終濃度)ヒトBACE1、および25μgストレプトアビジン被覆PVTコアSPAビーズ(RPNQ0007、GE Healthcare Life Sciences)と全容積40μlとなるように混合した。C₅₀測定アッセイでは幾つかの濃度の各試験化合物を試験した。プレートを室温で1時間インキュベートし、Wallac TriLuxカウンターで計数した。全結合および非特異的結合は、バッファーおよび1μM(最終濃度)の高親和性BACE1参照阻害剤(S)-6-[3-クロロ-5-(5-プロパ-1-イニルピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル]-2-イミノ-3,6-ジメチルテトラヒドロピリジン-4-オンをそれぞれ用いて、測定した。各試験化合物について、IC₅₀値(放射性リガンドの特異的結合の50%阻害をもたらす濃度)は濃度反応曲線から求め、式 $K_i = IC_{50} / (1 + L / K_d)$ (式中、LおよびK_dは、それぞれ、アッセイに使用した放射性リガンドの最終濃度および放射性リガンドの解離定数である)からK_iを算出するのに使用した。放射性リガンドのK_dは飽和結合実験から求めた。

20

30

【0175】

【表 1】

表1:選択された化合物の結合親和性

化合物 番号	BACE1 Ki nM)
1	83
2	210
3	12
4	11
5	18
6	19
7	33
8	66
9	100
10	44
11	63
12	29
13	28
14	37
15	46
16	58
17	11
18	4.3
19	32
20	1600
21	58
22	110
23	71
24	420
25	130
26	130
27	140
28	170

10

20

30

40

【表 2】

29	92
30	260
31	92
32	51
33	62
34	210
35	680
36	390
37	420
38	1000
39	4800
40	8200
41	520
42	1500
43	91
44	740
45	14
46	14
47	65
48	14
49	60

10

20

30

40

【 0 1 7 7 】

BACE 1 有効性アッセイ

有効性アッセイは、市販のBACE 1キット(Life Technologies, P2985)を用いるFRETベースのアッセイとして行った。10 μ M (最終濃度)の試験化合物2 μ lとキットのBACE 1酵素(最終濃度3 nM)15 μ lとを室温で15分間予備インキュベートした後、キットの基質(最終濃度250 nM)15 μ lを添加し、室温でさらに90分間インキュベートした。その後、Pherastar(Ex540/Em590)でアッセイプレートを読み取った。試験化合物の存在下で観測された酵素

50

活性を、それぞれバッファーおよび $10 \mu\text{M}$ (最終濃度) の高親和性 BACE 1 参照阻害剤 (S)-6-[3-クロロ-5-(5-プロパ-1-イニルピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル]-2-イミノ-3,6-ジメチルテトラヒドロピリジン-4-オンの存在下で観測された酵素活性に対して標準化した。試験化合物の有効性は $10 \mu\text{M}$ (最終濃度) で評価し、式、 $\% \text{阻害} = 100\% - \text{標準化した酵素活性 (単位: \%)}$ を用いて酵素活性の阻害率と定義した。

【0178】

【表 3】

表 2: 選択された化合物の BACE1 活性

化合物 番号	10 μ M での BACE1 阻害 (%)
1	104
2	100
3	102
4	99
5	96
6	100
7	100
8	104
9	103
10	102
11	99
12	104
13	99
14	102
15	101
16	105
17	101
18	102
19	98
20	88
21	102
22	92
23	102
24	98
25	102
26	102
27	98
28	102

10

20

30

40

【表 4】

29	101
30	103
31	102
32	101
33	103
34	102
35	100
36	100
37	104
38	98
39	74
40	69
41	93
42	84
43	94
44	92
45	103
46	101
47	102
48	99
49	98

10

20

30

【0180】

BACE 1 阻害後のラットの脳および血漿中の A β レベルの評価

動物

全てのラットの世話および実験手順は、デンマーク立法府に従い、Lundbeck Veterinary Staff により承認された。ラットは、12 / 12 時間の明 / 暗サイクルで、食餌と水を自由摂取できるようにしてバリア施設内で飼育した。

40

【0181】

未処置ラットの治療

体重約 250 g の若齢成体雄性スプライングドーリー (Sprague Dawley) ラットは Charles River から購入し、溶媒 (10% HP β CD + 1M MeSO₄、pH 2.5) または試験化合物 (溶媒に溶解) 0 ~ 30 mg / kg を強制経口投与 (p.o.) のみで与えた。化合物は 5 ml / kg の量で投与する。各治療条件について、5 ~ 10 匹の動物のコホート研究を行った。

【0182】

50

獣医スタッフは、治療を受ける動物の毒性の徴候を注意深く監視した。監視パラメータには、体重、身体的外観、外被外観の変化、非誘発拳動の発生、および外部刺激に対する反応の鈍化または過剰反応が含まれた。

【0183】

組織採取

最初に投与した後 $T = 180$ 分の時点で、動物を気絶させ、ギロチンで断頭した。動物の断頭後、体幹血液を EDTA コートしたチューブに採取した。血液を 2200G で、4 で 15 分間遠心分離し、血漿を採取し、 -80 で凍結した。血液を $A\beta$ ELISA および DMPK 分析用のアリコートに分けた。犠牲にした直後に、脳を摘出し、2 つに分割した。右脳半球はドライアイスで急速凍結し、 -80 で貯蔵した。左半分は切断し；前脳前部 (front forebrain) は $A\beta$ ELISA 用に取り、残部は DMPK 分析用に使用した。これらの試料もドライアイスで急速凍結し、分析に使用するまで -80 で貯蔵した。

10

【0184】

組織処理

皮質試料を氷上で少し解凍した後、それらを、約 5 ~ 7 秒間速度 5 に設定した少量用分散装置 (T10 basic ULTRA-TURRAX (登録商標)) を用いてホモジナイズした。組織をその重量の 10 倍の容積中で処理した、例えば、組織 100mg をホモジナイズバッファー $1000\mu\text{L}$ 中でホモジナイズした。ホモジナイズバッファー: 50ml Milli Q 水 + 50nM NaCl + 0.2% ジエチルアミン (DEA) + Complete Protease inhibitor cocktail、 1 錠 + 1nM フッ化 4 - (2 - アミノエチル) ベンゼンスルホニル塩酸塩不可逆的セリンプロテアーゼ阻害剤 (AEBSF)。

20

【0185】

ホモジナイズした後、試料を $450\mu\text{L}$ ずつ 1.5ml エッペンドルフ管に採取し、氷上に置き、 0.5% NP-40 ($50\mu\text{L}$) を全ての試料に添加した後、それらを氷上で 30 分間インキュベートした。その後、全ての試料を、超音波ホモジナイザを用いて 20kHz の均質な音 (SONOPLUS HD2070, Bandelin Electronic) 10 パルス、 $12 \sim 13\%$ の出力設定で音波処理し、 $A\beta$ 種を全て抽出した。次いで、試料を 20000G で、4 で 20 分間遠心分離した (Ole Dich 157 MPRF Micro centrifuge)。遠心分離した後、上清 $285\mu\text{L}$ をピペットで $600\mu\text{L}$ マイクロチューブに移し、 1M Tris-HCl バッファー $15\mu\text{L}$ で中和した。

30

【0186】

ELISA プロトコル

WAKO 294-62501 ヒト/ラット A ベータアミロイド (40) キットを全ての ELISA 分析に使用した。血漿試料 $30\mu\text{L}$ または前述のように作成した皮質上清 $30\mu\text{L}$ を、氷上で $600\mu\text{L}$ マイクロチューブに入れた。これに 8M 尿素 (Appl Chem A1049, 9025) $30\mu\text{L}$ を添加し、2 倍希釈した。血漿上清と皮質上清の両方を氷上で 30 分間インキュベートした。標準列は、キットに提供された標準ペプチドストック溶液と、 1.6M 尿素 (8M 尿素 $200\mu\text{L}$ + 標準希釈剤 $800\mu\text{L}$) および 0.8M 尿素 (8M 尿素 $400\mu\text{L}$ + 標準希釈剤 $3600\mu\text{L}$) を含有する標準希釈剤とから調製した。 $100\text{pmol/ml} \sim 0\text{pmol/L}$ の $A\beta 40$ の 2 倍系列希釈をアッセイ用に調製した。

40

【0187】

尿素と共にインキュベートした後、キットの 5 倍標準希釈剤を添加することにより全ての試料をさらに希釈した。これは、標準希釈剤 $240\mu\text{L}$ を試料/尿素混合物 $60\mu\text{L}$ に添加した後、それを十分混合することにより行った。希釈した各試料 $100\mu\text{L}$ をピペットで ELISA プレートの指定されたウェルにデュプリケートで移した。次いで、プレートを被覆して、4 で終夜インキュベートした。翌日、使用する前に ELISA キットを

50

室温にした。インキュベートしたプレートは、Milli Q水で希釈した20×洗浄液で5回洗浄した。HRPコンジュゲート100μLを各ウェルに加え、プレートを被覆し、4で1時間インキュベートした。洗浄を再び5回繰り返した。3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン(TMB)溶液100μLを各ウェルに加え、プレートを被覆し、暗所にて室温で30分間インキュベートした。次に、停止液100μLを各ウェルに加え、ウェルに停止液を添加して30分以内にプレートを分光光度計(Labsystems Multiscan Ascent)で、450nmの波長で読み取った。

【0188】

既知の濃度の合成Aβ40を含有する標準物質から作成した標準曲線に基づいて、試料中のAβの濃度を測定した。当業者には、ジエチルアミン(DEA)および尿素での抽出により、それぞれ可溶性Aβおよび不溶性Aβが遊離されることが分かるであろう。ELISAキットはバリデーションが行われ、広く使用されているため、治療条件およびアッセイ条件が各被検化合物について同じである限り、アッセイは被検化合物について一貫性のあるロバストなデータが得られ、不一致が最小限になるものと認められている。

【0189】

データ解析

試料中のAβ40の濃度を求めるために、プレートに添加した試料の補間値に20を乗じるが、それはDEA、尿素、および中和溶液の容積を合計したときの希釈に相当する。値は、溶媒処理された動物と比較したAβ40の変化率として算出される。

【0190】

化合物1、5、17、18、および24を10mg/kgまたは30mg/kgの用量で経口投与し、投与して3時間後に脳試料および血漿試料を採取し、以下の曝露およびAβ40レベルの低下を前述のように測定した。

【0191】

【表5】

表3:化合物1の結果

	用量 (mg/kg)	曝露 (ng/g)	脳/血漿比	Aβ40 低減(%)
ラットの脳	30	2188	0.62	56
ラットの血漿		3545		41

【0192】

【表6】

表4:化合物5の結果

	用量 (mg/kg)	曝露 (ng/g)	脳/血漿比	Aβ40 低減(%)
ラットの脳	10	174	1.3	34
ラットの血漿		137		34
ラットの脳	30	954	1.5	61
ラットの血漿		632		39

【0193】

【表 7】

表5:実施例17の結果

	用量 (mg/kg)	曝露 (ng/g)	脳/血漿比	A β 40 低減(%)
ラットの脳	30	1223	1.48	63
ラットの血漿		828		49

10

【 0 1 9 4 】

【表 8】

表6:実施例18の結果

	用量 (mg/kg)	曝露 (ng/g)	脳/血漿比	A β 40 低減(%)
ラットの脳	10	412	0.53	66
ラットの血漿		778		54
ラットの脳	30	1606	0.54	61
ラットの血漿		3000		50

20

【 0 1 9 5 】

【表 9】

表7:実施例24の結果

	用量 (mg/kg)	曝露 (ng/g)	脳/血漿比	A β 40 低減(%)
ラットの脳	10	134	1.39	15
ラットの血漿		96.2		28
ラットの脳	30	809	1.20	49
ラットの血漿		673		61

30

40

【 0 1 9 6 】

表 3 ~ 7 に示すように、本発明の化合物は血液脳関門を透過することができ、動物の脳の A β 4 0 レベルの低下に有効である。

【 図 1 】

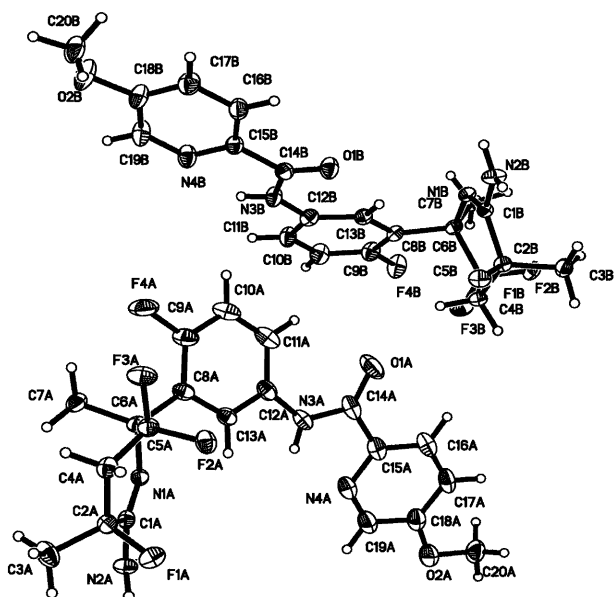


Fig. 1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/053327

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D211/72 C07D227/10 C07D401/12 C07D405/12 C07D413/12
C07D413/14 C07D417/12 A61K31/435

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

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, 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	HANS HILPERT ET AL: "[beta]-Secretase (BACE1) Inhibitors with High in Vivo Efficacy Suitable for Clinical Evaluation in Alzheimer's Disease", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 56, no. 10, 23 May 2013 (2013-05-23), pages 3980-3995, XP055113495, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm400225m tables 2,3; compounds 1a, 14a, 112,113 ----- -/--	1-15

☒ 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 April 2015

Date of mailing of the international search report

12/05/2015

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

Slootweg, Anita

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/053327

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Hans Hilpert ET AL: "S1 Supporting Information [beta]-Secretase (BACE1) Inhibitors with High In Vivo Efficacy Suitable for Clinical Evaluation in Alzheimer's Disease", 16 May 2013 (2013-05-16), pages 66-70, XP055102028, Retrieved from the Internet: URL: http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/jm400225m/suppl_file/jm400225m_si_001.pdf [retrieved on 2014-02-13] compounds 14b, 14b-14v, 66-113 -----	1-15
A	GARY PROBST ET AL: "Small-molecule BACE1 inhibitors: a patent literature review (2006 - 2011)", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 22, no. 5, 1 May 2012 (2012-05-01), pages 511-540, XP055175034, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543776.2012.681302 compounds 59, 91, 98, 99, 100, 102, 106, 107, 111-116 -----	1-15
A	WOLTERING THOMAS J ET AL: "BACE1 inhibitors: A head group scan on a series of amides", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 23, no. 14, 18 May 2013 (2013-05-18), pages 4239-4243, XP028573309, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2013.05.003 table 1; compounds 8-15 -----	1-15
A	YOSHIO HAMADA ET AL: "Recent progress in the drug discovery of non-peptidic BACE1 inhibitors", EXPERT OPINION ON DRUG DISCOVERY, INFORMA HEALTHCARE, LONDON, GB, vol. 4, no. 4, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 391-416, XP009147269, ISSN: 1746-0441 the whole document ----- -/--	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/053327

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MALAMAS M S ET AL: "Novel pyrrolyl 2-aminopyridines as potent and selective human sz-secretase (BACE1) inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 20, no. 7, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 2068-2073, XP026971013, ISSN: 0960-894X [retrieved on 2010-02-23] the whole document -----	1-15
A	SO-YOUNG JEON ET AL: "Green tea catechins as a BACE1 ([beta]-Secretase) inhibitor", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, no. 22, 1 November 2003 (2003-11-01), pages 3905-3908, XP055049387, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2003.09.018 the whole document -----	1-15
A	WO 03/068747 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; ASTON NICOLA MARY [GB]; BAMBOROUGH PAUL) 21 August 2003 (2003-08-21) page 22, line 38; examples 1,2 -----	1-15
A	WO 03/032970 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; ANGELL RICHARD MARTYN [GB]; ASTON NICOLA MARY [G]) 24 April 2003 (2003-04-24) page 22, line 28; example 27 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/053327

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03068747	A1	21-08-2003	AT 375980 T 15-11-2007
			AT 485275 T 15-11-2010
			AU 2003207298 A1 04-09-2003
			BR 0307351 A 14-12-2004
			CA 2474192 A1 21-08-2003
			CN 1633416 A 29-06-2005
			CO 5611147 A2 28-02-2006
			DE 60316913 T2 20-11-2008
			DK 1474395 T3 11-02-2008
			DK 1864975 T3 24-01-2011
			EP 1474395 A1 10-11-2004
			EP 1864975 A2 12-12-2007
			EP 2258687 A1 08-12-2010
			ES 2295553 T3 16-04-2008
			ES 2400486 T3 10-04-2013
			HK 1070896 A1 01-08-2008
			HK 1113056 A1 07-10-2011
			IL 163090 A 16-06-2010
			IS 7337 A 28-06-2004
			JP 4472349 B2 02-06-2010
			JP 2005519932 A 07-07-2005
			JP 2010111699 A 20-05-2010
			KR 20040082425 A 24-09-2004
			MX PA04007838 A 15-10-2004
			NO 327418 B1 22-06-2009
			NZ 533865 A 24-02-2006
			PL 212910 B1 31-12-2012
			PT 1474395 E 02-01-2008
			PT 1864975 E 27-12-2010
			RU 2309951 C2 10-11-2007
			SI 1474395 T1 29-02-2008
			SI 1864975 T1 31-01-2011
			US 2005176964 A1 11-08-2005
			US 2006264479 A1 23-11-2006
			US 2006276516 A1 07-12-2006
			US 2010215652 A1 26-08-2010
			US 2010215661 A1 26-08-2010
			WO 03068747 A1 21-08-2003
WO 03032970	A1	24-04-2003	EP 1435933 A1 14-07-2004
			JP 2005509622 A 14-04-2005
			WO 03032970 A1 24-04-2003

フロントページの続き

(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 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/44	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,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,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 ユール , カーステン
デンマーク国 ディケイ - 2 6 7 0 グレーヴェ , ブライデホルム 5 6
(72)発明者 マリゴ , マウロ
デンマーク国 ディケイ - 2 7 4 0 スコウルンデ , ジテヴェ 2 3
(72)発明者 タグモース , レナ
デンマーク国 ディケイ - 2 8 0 0 ルンバイ , オスターヴェン 1 6
(72)発明者 ヤンセン , トーマス
デンマーク国 ディケイ - 2 1 0 0 コペンハーゲン オー , クラセンスガデ 2 7 エイ 2 . ティ
ビー .

F ターム(参考) 4C054 AA04 CC01 DD05 DD30 EE03 EE22 FF03 FF22
4C063 AA01 BB09 CC12 CC22 CC25 CC29 CC34 CC41 CC51 CC52
CC58 CC62 CC75 DD11 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC16 BC17 BC36 BC42 BC48 BC69 BC82
GA02 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14
ZA16