(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6568937号
(P6568937)

(45)発行日　令和1年8月28日(2019.8.28)　(24)登録日　令和1年8月9日(2019.8.9)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 513/04	(2006.01)	C07D	513/04	371
C07D 519/00	(2006.01)	C07D	513/04	CSP
A61K 31/542	(2006.01)	C07D	519/00	301
A61K 31/554	(2006.01)	C07D	513/04	391
A61P 43/00	(2006.01)	A61K	31/542	

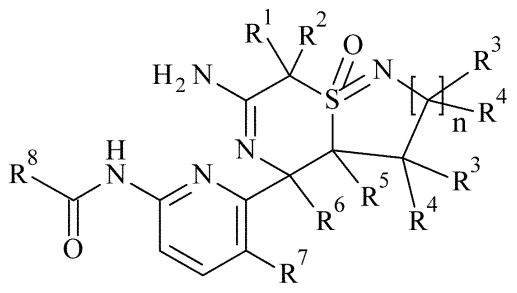
請求項の数 27　(全 254 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-518825 (P2017-518825)
(86)(22)出願日　平成27年10月7日 (2015.10.7)
(65)公表番号　特表2017-530177 (P2017-530177A)
(43)公表日　平成29年10月12日 (2017.10.12)
(86)国際出願番号　PCT/EP2015/073077
(87)国際公開番号　WO2016/055496
(87)国際公開日　平成28年4月14日 (2016.4.14)
審査請求日　平成30年7月13日 (2018.7.13)
(31)優先権主張番号　14188412.2
(32)優先日　平成26年10月10日 (2014.10.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁 (EP)

(73)特許権者　591003013
エフ．ホフマン－ラ　ロシュ　アーゲー
F．　HOFFMANN－LA　ROCHE　AKTIENGESELLSCHAFT
スイス・シーエイチ－４０７０バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ１２４
(74)代理人　110001508
特許業務法人　津国
(72)発明者　バルテルス，ビョルン
ドイツ国、７９６５０　ショップハイム、レーバッカー　５７
(72)発明者　クエニ，フィリップ
スイス国、ツェーハー－４１０６　テルヴィル、バーンホーフシュトラーセ　１７
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＢＡＣＥ１阻害剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１０８】



I

［式中、
ｎは、１、２又は３であり；
R^1は、
ｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ｉｉ）ハロゲン－C_{1-6}－アルキル

からなる群より選択され；
　R^2は、
ｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ｉｉ）ハロゲン－C_{1-6}－アルキル
からなる群より選択されるか；
　又はR^1及びR^2は、これらが結合しているＣ原子と一緒になって、C_{3-6}－シクロアルキル－を形成し、ここで、C_{3-6}－シクロアルキル－は、ハロゲン及びヒドロキシルからなる群より選択される１以上の置換基によって場合により置換されており；
　R^3は、各々独立して、
ｉ）水素、
ｉｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ｉｉｉ）ハロゲン
からなる群より選択され；
　R^4は、各々独立して、
ｉ）水素、
ｉｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ｉｉｉ）ハロゲン
からなる群より選択されるか；
　又はR^3及びR^4は、一緒になって、－$(CH_2)_m$－（式中、ｍは、２、３、４又は５である）であり、
　R^5は、水素であり、
　R^6は、
ｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ｉｉ）ハロゲン－C_{1-6}－アルキル
からなる群より選択され；
　R^7は、
ｉ）水素、及び
ｉｉ）ハロゲン
からなる群より選択され；
　R^8は、
ｉ）アリール、
ｉｉ）アリール｛アミノ、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ－C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルキニル－C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル、C_{1-6}－アルキル、$COOR^9$（式中、R^9は、Ｈ又はC_{1-6}－アルキルである）、$CONR^{10}R^{11}$（式中、R^{10}は、Ｈ又はC_{1-6}－アルキルであり、そして、R^{11}は、Ｈ又はC_{1-6}－アルキルである）、C_{3-6}－シクロアルキル、C_{3-6}－シクロアルキル（ハロゲン、シアノ、C_{1-6}－アルキル及びC_{1-6}－アルコキシからなる群より個々に選択される１～４個の置換基によって場合により置換されている）、C_{3-6}－シクロアルキル－C_{1-6}－アルコキシ及びC_{3-6}－シクロアルキル－C_{1-6}－アルコキシ（シクロアルキル単位は、ハロゲン、シアノ、C_{1-6}－アルキル及びC_{1-6}－アルコキシからなる群より個々に選択される１～４個の置換基によって置換されている）から個々に選択される１～４個の置換基によって置換されている｝；
ｉｉｉ）ヘテロアリール、及び
ｉｖ）ヘテロアリール｛アミノ、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ－C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルキニル－C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル、C_{1-6}－アルキル、$COOR^9$（式中、R^9は、Ｈ又はC_{1-6}－アルキルである）、$CONR^{10}R^{11}$（式中、R^{10}は、Ｈ又はC_{1-6}－アルキルであり、そして、R^{11}は、Ｈ又はC_{1-6}－アルキルである）、C_{3-6}－シクロアルキル、C_{3-6}－シク

ロアルキル（ハロゲン、シアノ、C_{1-6}－アルキル及びC_{1-6}－アルコキシからなる群より個々に選択される１～４個の置換基によって場合により置換されている）、C_{3-6}－シクロアルキル－C_{1-6}－アルコキシ及びC_{3-6}－シクロアルキル－C_{1-6}－アルコキシ（シクロアルキル単位は、ハロゲン、シアノ、C_{1-6}－アルキル及びC_{1-6}－アルコキシからなる群より個々に選択される１～４個の置換基によって置換されている）から個々に選択される１～４個の置換基によって置換されている}
からなる群より選択される］
で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項２】

ｎが、１、２又は３であり；

R^1が、
ｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ｉｉ）ハロゲン－C_{1-6}－アルキル
からなる群より選択され；

R^2が、
ｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ｉｉ）ハロゲン－C_{1-6}－アルキル
からなる群より選択されるか；

又はR^1及びR^2が、これらが結合しているＣ原子と一緒になって、C_{3-6}－シクロアルキル－を形成し、ここで、C_{3-6}－シクロアルキル－が、ハロゲン及びヒドロキシルからなる群より選択される１以上の置換基によって場合により置換されており；

R^3が、各々独立して、
ｉ）水素、
ｉｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ｉｉｉ）ハロゲン
からなる群より選択され；

R^4が、各々独立して、
ｉ）水素、
ｉｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ｉｉｉ）ハロゲン
からなる群より選択され；

R^5が、水素であり、

R^6が、
ｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ｉｉ）ハロゲン－C_{1-6}－アルキル
からなる群より選択され；

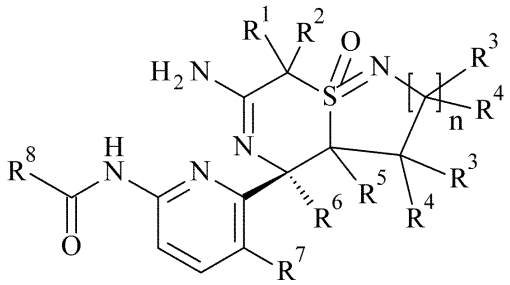
R^7が、
ｉ）水素、及び
ｉｉ）ハロゲン
からなる群より選択され；

R^8が、
ｉ）アリール、
ｉｉ）アリール｛アミノ、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ－C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルキニル－C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル、C_{1-6}－アルキル、C_{3-6}－シクロアルキル、C_{3-6}－シクロアルキル（ハロゲン、シアノ、C_{1-6}－アルキル及びC_{1-6}－アルコキシからなる群より個々に選択される１～４個の置換基によって場合により置換されている）、C_{3-6}－シクロアルキル－C_{1-6}－アルコキシ及びC_{3-6}－シクロアルキル－C_{1-6}－アルコキシ（シクロアルキル単位は、ハロゲン、シアノ、C_{1-6}－アルキル及びC_{1-6}－アルコキシからなる群よ

り個々に選択される１～４個の置換基によって置換されている）から個々に選択される１～４個の置換基によって置換されている｝；
ｉｉｉ）ヘテロアリール、及び
ｉｖ）ヘテロアリール｛アミノ、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ－C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルキニル－C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル、C_{1-6}－アルキル、C_{3-6}－シクロアルキル、C_{3-6}－シクロアルキル（ハロゲン、シアノ、C_{1-6}－アルキル及びC_{1-6}－アルコキシからなる群より個々に選択される１～４個の置換基によって場合により置換されている）、C_{3-6}－シクロアルキル－C_{1-6}－アルコキシ及びC_{3-6}－シクロアルキル－C_{1-6}－アルコキシ（シクロアルキル単位は、ハロゲン、シアノ、C_{1-6}－アルキル及びC_{1-6}－アルコキシからなる群より個々に選択される１～４個の置換基によって置換されている）から個々に選択される１～４個の置換基によって置換されている｝
からなる群より選択される、請求項１に記載の式Ｉで示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項３】
式Ｉａで示される化合物であり、ｎ、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7及びR^8が請求項１～２のいずれか一項に記載されるとおりである、請求項１～２のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物。

【化１０９】



Ia.

【請求項４】
R^1がメチルである、請求項１～３のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物。

【請求項５】
R^2がメチルである、請求項１～４のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物。

【請求項６】
R^3が水素である、請求項１～５のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物。

【請求項７】
R^4が水素である、請求項１～６のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物。

【請求項８】
R^3及びR^4が、一緒になって、－（CH_2）$_2$－である、請求項１～５のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物。

【請求項９】
R^5が水素である、請求項１～８のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物。

【請求項１０】
R^6がメチルである、請求項１～９のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物。

【請求項１１】
R^7がＦである、請求項１～１０のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物。

【請求項１２】
R^8が、シアノ及びハロゲンから個々に選択される１～２個の置換基によって置換されているアリールである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物。

【請求項１３】

R^8が、シアノ及びＣｌから個々に選択される１～２個の置換基によって置換されているフェニルである、請求項１～１２のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物。

【請求項１４】

R^8が、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～２個の置換基によって置換されているヘテロアリールである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物。

【請求項１５】

R^8が、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～２個の置換基によって置換されているヘテロアリールである、請求項１～１１及び１４のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物。

【請求項１６】

R^8が、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～２個の置換基によって置換されている、１Ｈ－ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル又はイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニルである、請求項１～１１及び１４のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物。

【請求項１７】

R^8が、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～２個の置換基によって各々置換されている、ピリジニル、ピラジニル又はイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニルである、請求項１～１１及び１４～１６のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物。

【請求項１８】

ｎが１又は２である、請求項１～１７のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物。

【請求項１９】

以下からなる群より選択される、請求項１～１８のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩：

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］

チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド、

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］

チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－４－シアノベンズアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－２－クロロ－４－シアノベンズアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－

トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル

）－５－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－７－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキ

シド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－７－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－７－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－

メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－７－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－

オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－

フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－

オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチル-ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチル-ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノ-ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロ-メトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド、及び
６－（（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）ニコチン酸。

【請求項２０】

以下からなる群より選択される、請求項１～１９のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩：
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］

チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－４－シアノベンズアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－２－クロロ－４－シアノベンズアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－

トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル

）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－７－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチル-ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチル-ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノ-ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロ-メトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキ

シド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド、及び
６－（（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）ニコチン酸。

【請求項２１】

以下からなる群より選択される、請求項１～１９のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩：

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－７－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－７－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［

１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－７－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－７－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］

チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，

１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、及び
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド。

【請求項２２】

以下からなる群より選択される、請求項１～１９のいずれか一項に記載の式Ｉで示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩：
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピ

コリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキ

シド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－４－シアノベンズアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－２－クロロ－４－シアノベンズアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チア

ジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［

１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，

１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチル-ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチル-ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノ-ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロ-メトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド、及び
６－（（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）ニコチン酸。

【請求項２３】

治療活性物質としての使用のための、請求項１～２２のいずれかに記載の式Ｉで示される化合物。

【請求項２４】

β－アミロイドレベル及び／又はβ－アミロイドオリゴマー及び／又はβ－アミロイド斑及びさらにはアミロイド沈着の増加を特徴とする疾患及び障害、すなわちアルツハイマー病の治療的及び／又は予防的処置のための治療活性物質としての使用のための、請求項１～２２に記載の式Ｉで示される化合物。

【請求項２５】

請求項１～２２のいずれか一項に記載されるとおりの化合物を含む、医薬組成物。

【請求項２６】

ＢＡＣＥ１活性の阻害、特にβ－アミロイドレベル及び／又はβ－アミロイドオリゴマー及び／又はβ－アミロイド斑及びさらにはアミロイド沈着の増加を特徴とする疾患及び障害、又はアルツハイマー病の治療的及び／又は予防的処置のための、請求項２５に記載

の医薬組成物。
【請求項２７】
アルツハイマー病の治療的及び／又は予防的処置のための、請求項２５に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
背景技術
アルツハイマー病（ＡＤ）は、中枢神経系の神経変性疾患であり、そして、高齢者集団における進行性認知症の主な原因である。その臨床症状は、記憶、認識、時間及び場所の見当識、判断力並びに論理的思考の機能障害であるが、また重度の情緒障害でもある。現在のところ、この疾患又はその進行を防ぐか、あるいは、その臨床症状を安定に回復させることができる利用可能な処置法は存在しない。ＡＤは、高い平均余命を持つ全ての社会において主要な健康問題になっており、またその医療制度にとって重大な経済的負担にもなっている。
【０００２】
ＡＤは、中枢神経系（ＣＮＳ）における２つの主要な病理である、アミロイド斑及び神経原線維変化の発生を特徴とする（Hardy et al., The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, Science. 2002 Jul 19;297(5580):353-6, Selkoe, Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, Annu Rev Cell Biol. 1994;10:373-403）。両方の病理はまた、ダウン症候群（２１トリソミー）の患者においても共通して観察され、これらの患者は若年期にＡＤ様症状も呈する。神経原線維変化は、微小管結合タンパク質タウ（ＭＡＰＴ）の細胞内凝集体である。アミロイド斑は、細胞外空間に存在し；その主成分は、Ａβ－ペプチドである。後者は、β－アミロイド前駆体タンパク質（ＡＰＰ）から一連のタンパク分解切断工程により誘導される、タンパク分解断片の一群である。ＡＰＰのいくつかの型が同定されており、その中で最も豊富なものは、６９５、７５１及び７７０アミノ酸長のタンパク質である。これらは全て、単一遺伝子からディファレンシャルスプライシングにより生じる。Ａβ－ペプチドは、ＡＰＰの同じドメインに由来するが、そのＮ－及びＣ－末端が異なり、その主要な種は４０及び４２アミノ酸長のものである。凝集Ａβ－ペプチドがＡＤの病理発生における必須の分子であることを強く示唆するいくつかの証拠が存在する：１）Ａβ－ペプチドから形成されたアミロイド斑は、ＡＤ病理の不変部分である；２）Ａβ－ペプチドは、ニューロンに対して毒性がある；３）家族性アルツハイマー病（ＦＡＤ）において、疾患遺伝子のＡＰＰ、ＰＳＮ１、ＰＳＮ２における突然変異は、Ａβ－ペプチドのレベルの上昇及び早期の脳アミロイドーシスをもたらす；４）このようなＦＡＤ遺伝子を発現するトランスジェニックマウスは、ヒトの疾患と多くの類似点を持つ病理を呈する。Ａβ－ペプチドは、β－及びγ－セクレターゼと呼ばれる２種のタンパク分解酵素の連続作用によりＡＰＰから産生される。β－セクレターゼは、最初にＡＰＰの細胞外ドメインにおいて、膜貫通ドメイン（ＴＭ）の外側約２８アミノ酸を切断し、ＴＭ－及び細胞質ドメインを含有するＡＰＰのＣ－末端断片（ＣＴＦβ）を産生する。ＣＴＦβは、γ－セクレターゼの基質であり、これが、ＴＭ内のいくつかの隣接位置で切断して、Ａβペプチド及び細胞質断片を産生する。γ－セクレターゼは、少なくとも４種の異なるタンパク質の複合体であり、その触媒サブユニットは、プレセニリンタンパク質（ＰＳＥＮ１、ＰＳＥＮ２）の可能性が高い。β－セクレターゼ（ＢＡＣＥ１、Ａｓｐ２；ＢＡＣＥは、β－部位ＡＰＰ切断酵素を表す）は、膜貫通ドメインにより膜中に固定されているアスパルチルプロテアーゼである（Vassar et al., Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, Science. 1999 Oct 22;286(5440):735）。これは、人体の多くの組織において発現されるが、そのレベルは、ＣＮＳにおいて特に高い。マウスにおけるＢＡＣＥ１遺伝子の遺伝子除去は、その活性がＡβ－ペプチドの生成をもたらすＡＰＰのプロセ

シングにとって不可欠であり、ＢＡＣＥ１の非存在下ではＡβ－ペプチドが産生されないことを明確に示した（Luo et al., Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation, Nat Neurosci. 2001 Mar;4(3):231-2, Roberds et al., BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics, Hum Mol Genet. 2001 Jun 1;10(12):1317-24）。ヒトＡＰＰ遺伝子を発現するように遺伝子操作されており、かつ老化過程で広範なアミロイド斑及びアルツハイマー病様病理を呈するマウスは、ＢＡＣＥ１対立遺伝子の１つの遺伝子除去によってβ－セクレターゼ活性が減少すると、そういった病理を呈することがない（McConlogue et al., Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice. J Biol Chem. 2007 Sep 7;282(36):26326）。したがって、ＢＡＣＥ１活性の阻害剤は、アルツハイマー病（ＡＤ）における治療的介入のための有用な薬剤となり得ることが推測される。様々な構造のＢＡＣＥ１阻害剤を記載しているいくつかの特許出願が出願されている：例えば、ＷＯ２００９１０３６２６、ＷＯ２０１０１２８０５８、ＷＯ２０１１０２０８０６、ＷＯ２０１１０２９８０３、ＷＯ２０１１０６９９３４、ＷＯ２０１１０７００２９、ＷＯ２０１１１３８２９３、ＷＯ２０１２０１９９６６、ＷＯ２０１２０２８５６３、ＷＯ２０１２０９８０６４、ＷＯ２０１２１０４２６３、ＷＯ２０１２１０７３７１、ＷＯ２０１２１１０４５９、ＷＯ２０１２１１９８８３、ＷＯ２０１２１２６７９１、ＷＯ２０１２１３６６０３、ＷＯ２０１２１３９９９３、ＷＯ２０１２１５６２８４、ＷＯ２０１２１６３７９０、ＷＯ２０１２１６８１６４、ＷＯ２０１２１６８１７５、ＷＯ２０１３００４６７６、ＷＯ２０１３０４１４９９、ＷＯ２０１３１１０６２２、ＷＯ２０１３１７４７８１、ＷＯ２０１４００１２２８、ＷＯ２０１４１１４５３２、ＷＯ２０１４１５０３３１、ＷＯ２０１４１５０３４０、ＷＯ２０１４０５９１８５及びＷＯ２０１４１５０３４４。

【０００３】

さらに、神経組織（例えば、脳）内、同組織上又は同組織周囲のβ－アミロイドペプチドの形成、又は形成及び沈着は、本化合物によって阻害される（すなわち、ＡＰＰ又はＡＰＰ断片からのＡβ産生の阻害）。

【０００４】

本発明は、式Ｉで示される新規化合物、それらの製造法、本発明に係る化合物に基づく医薬及びそれらの生産、さらにはアルツハイマー病のような病気の制御又は予防における式Ｉで示される化合物の使用を提供する。

【０００５】

発明の分野

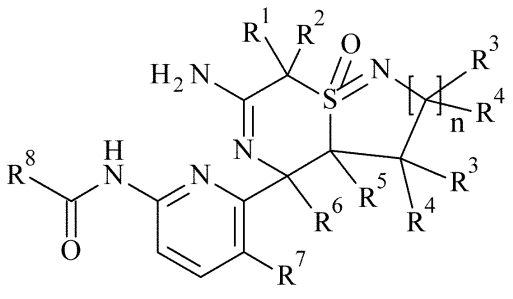
本発明は、ＢＡＣＥ１阻害特性を有するＳ－イミノＳ－オキソイミノチアジン類、それらの製造法、それらを含有する医薬組成物及び治療活性物質としてのそれらの使用を提供する。

【０００６】

発明の概要

本発明は、式Ｉ：

【化１】



I

［式中、置換基及び変数は、以下及び特許請求の範囲に記載されるとおりである］
で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。
【０００７】
本化合物は、Ａｓｐ２（β－セクレターゼ、ＢＡＣＥ１又はメマプシン－２）阻害活性を有しており、そのため、β－アミロイドレベル及び／又はβ－アミロイドオリゴマー及び／又はβ－アミロイド斑及びさらにはアミロイド沈着の増加を特徴とする疾患及び障害、特にアルツハイマー病の治療的及び／又は予防的処置において使用され得る。
【０００８】
発明の詳細な説明
本発明は、式Ｉで示される化合物及びそれらのその薬学的に許容し得る塩、上記化合物の調製法、それらを含有する医薬及びそれらの製造法、さらにはＢＡＣＥ１の阻害に関連する疾患及び障害（アルツハイマー病など）の治療的及び／又は予防的処置における上記化合物の使用を提供する。さらに、神経組織（例えば、脳）内、同組織上又は同組織周囲のβ－アミロイド斑の形成、又は形成及び沈着は、本化合物によって、ＡＰＰ又はＡＰＰ断片からのＡβ産生を阻害することによって阻害される。
【０００９】
本記載において使用される一般用語の以下の定義は、問題となっている用語が単独で現れるか又は他の基との組み合わせで現れるかにかかわらず適用される。
【００１０】
特に明記しない限り、本明細書及び特許請求の範囲を含む本出願において使用される以下の用語は、以下に示す定義を有する。本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用されるとおり、単数形の「a」、「an」及び「the」は、文脈が明確に他のことを示していない限り、複数形の指示対象を含むことに留意しなければならない。
【００１１】
用語「$Ｃ_{1-6}$－アルキル」は、単独で又は他の基との組み合わせで、直鎖であっても分岐（単一分岐又は多分岐）していてもよい炭化水素基（ここで、アルキル基は、一般に、１～６個の炭素原子を含む）、例えば、メチル（Ｍｅ）、エチル（Ｅｔ）、プロピル、イソプロピル（ｉ－プロピル）、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル（イソブチル）、２－ブチル（sec－ブチル）、ｔ－ブチル（tert－ブチル）、イソペンチル、２－エチル－プロピル（２－メチル－プロピル）、１，２－ジメチル－プロピルなどを表す。特定の「$Ｃ_{1-6}$－アルキル」は、「$Ｃ_{1-3}$－アルキル」である。具体的な基は、メチル及びエチルである。最も具体的な基は、メチルである。
【００１２】
用語「ハロゲン－$Ｃ_{1-6}$－アルキル」又は「$Ｃ_{1-6}$－アルキル－ハロゲン」は、単独で又は他の基との組み合わせで、１個又は複数のハロゲン、特定すると１～５個のハロゲン、より特定すると１～３個のハロゲンによって置換されている、本明細書に定義されるとおりの$Ｃ_{1-6}$－アルキルを指す。特定のハロゲンは、フルオロである。特定の「ハロゲン－$Ｃ_{1-6}$－アルキル」は、フルオロ－$Ｃ_{1-6}$－アルキルであり、そして、特定の「ハロゲン－$Ｃ_{1-3}$－アルキル」は、フルオロ－$Ｃ_{1-3}$－アルキルである。例は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチルなどである。具体的な基は、フルオロメチルである。
【００１３】
用語「シアノ」は、単独で又は他の基との組み合わせで、Ｎ≡Ｃ－（ＮＣ－）を指す。
【００１４】
用語「ハロゲン」は、単独で又は他の基との組み合わせで、クロロ（Ｃｌ）、ヨード（Ｉ）、フルオロ（Ｆ）及びブロモ（Ｂｒ）を示す。特定の「ハロゲン」は、Ｃｌ、Ｉ及びＦである。具体的な基は、Ｆである。
【００１５】
用語「ヘテロアリール」は、単独で又は他の基との組合せで、６～１４個、特に６～１

０個の環原子を含み、かつＮ、Ｏ及びＳ、特に１Ｎ又は２Ｎから個々に選択される１、２又は３個のヘテロ原子を含有する、単一の４～８（特に、５～８）員環又は複数の縮合環を有する芳香族炭素環基（その基において、少なくとも１個の複素環は、芳香族である）を指す。「ヘテロアリール」の例は、ベンゾフリル、ベンゾイミダゾリル、１Ｈ－ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、フリル、イミダゾリル、インダゾリル、１Ｈ－インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル（ピラジル）、１Ｈ－ピラゾリル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、ピリダジニル、ピリジニル（ピリジル）、ピリミジニル（ピリミジル）、ピロリル、キノリニル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－［１］ピリンジニルなどを含む。特定の「ヘテロアリール」基は、ピリジル、ピラジニル及びイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニルである。

【００１６】

用語「アリール」は、６～１０個の炭素環原子を含む、一価の芳香族炭素環式の単環式又は二環式環系を示す。アリール部分の例は、フェニル及びナフチルを含む。特定の「アリール」は、フェニルである。

【００１７】

用語「薬学的に許容し得る塩」は、ヒト及び動物の組織との接触における使用に適した塩を指す。無機酸及び有機酸との好適な塩の例は、限定されないが、酢酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、塩酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタン－スルホン酸、硝酸、リン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、コハク酸、硫酸（sulfuric acid）（sulphuric acid）、酒石酸、トリフルオロ酢酸などである。特定の酸は、ギ酸、トリフルオロ酢酸及び塩酸である。具体的な酸は、トリフルオロ酢酸である。

【００１８】

用語「アミノ」は、単独で又は他の基との組合せで、－NH_2を指す。

【００１９】

用語「ヒドロキシル（hydroxyl）」又は「ヒドロキシル」は、単独で又は他の基との組合せで、－ＯＨを指す。

【００２０】

用語「C_{2-6}－アルキニル－C_{1-6}－アルコキシ」は、単独で又は他の基との組合せで、本明細書に定義されるとおりの１個又は複数のC_{2-6}－アルキニル、特に１個のC_{2-6}－アルキニルによって置換されている、本明細書に定義されるとおりのC_{1-6}－アルコキシを指す。

【００２１】

用語「C_{2-6}－アルキニル」は、単独で又は他の基との組合せで、１、２又は３個の三重結合を含む、２～６個の炭素原子、特に２～４個の炭素原子の一価の直鎖又は分岐飽和炭化水素基を示す。C_{2-6}－アルキニルの例は、エチニル、プロピニル及びｎ－ブチニルを含む。

【００２２】

用語「C_{1-6}－アルコキシ－C_{1-6}－アルキル」は、単独で又は他の基との組合せで、本明細書に定義されるとおりの１個又は複数のC_{1-6}－アルコキシ、特定すると１個のC_{1-6}－アルコキシによって置換されている、本明細書に定義されるとおりのC_{1-6}－アルキルを指す。特定の「C_{1-6}－アルコキシ－C_{1-6}－アルキル」は、メトキシ－C_{1-6}－アルキルである。例は、メトキシメチル、メトキシエチルなどである。

【００２３】

用語「C_{3-6}－シクロアルキル」は、３～８員炭素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチルを指す。特定のものは、３、４、５又は６員炭素環を有するシクロアルキル基である。具体的なものは、シクロプロピルである。

【００２４】

用語「C_{1-6}－アルコキシ」は、単独で又は他の基との組合せで、直鎖であっても分岐（単一分岐又は多分岐）していてもよい－Ｏ－C_{1-6}－アルキル基（ここで、アルキル基は、一般に、１～６個の炭素原子を含む）、例えば、メトキシ（ＯＭｅ、ＭｅＯ）、エトキシ（ＯＥｔ）、プロポキシ、イソプロポキシ（ｉ－プロポキシ）、ｎ－ブトキシ、ｉ－ブトキシ（イソ－ブトキシ）、２－ブトキシ（sec－ブトキシ）、ｔ－ブトキシ（tert－ブトキシ）、イソペンチルオキシ（ｉ－ペンチルオキシ）などを表す。特定の「C_{1-6}－アルコキシ」は、１～４個の炭素原子を有する基である。具体的なものは、エトキシ及びメトキシである。

【００２５】

用語「ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ」は、単独で又は他の基との組合せで、１個又は複数のハロゲン、特にフルオロによって置換されている、本明細書に定義されるとおりのC_{1-6}－アルコキシを指す。特定の「ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ」は、フルオロ－C_{1-6}－アルコキシである。具体的な「ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ」は、CHF_2－CF_2－CH_2－Ｏ－、CHF_2－Ｏ－及びCF_2－Ｏ－である。

【００２６】

用語「薬学的に許容し得る担体」及び「薬学的に許容し得る補助物質」は、製剤の他の成分と併用できる、希釈剤又は賦形剤などの担体及び補助物質を指す。

【００２７】

用語「医薬組成物」は、特定の成分を所定の量又は割合で含む生成物、さらには直接又は間接的に特定の成分を特定の量で混合することに由来する任意の生成物を包含する。特定すると、これは、１種以上の活性成分と不活性成分を含むオプションの担体とを含む生成物、さらには直接又は間接的に、任意の２種以上の成分の混合、錯体形成又は凝集に由来するか、あるいは、１種以上の成分の解離に由来するか、あるいは、１種以上の成分の他のタイプの反応又は相互作用に由来する任意の生成物を包含する。

【００２８】

用語「阻害剤」は、特定のリガンドの特定の受容体への結合と競合、結合を減少又は妨害するか、あるいは特定のタンパク質の機能の阻害を減少又は妨害する化合物を示す。

【００２９】

用語「半最大阻害濃度」（IC_{50}）は、インビトロで生物学的プロセスの５０％阻害を得るために必要な特定の化合物の濃度を示す。IC_{50}値は、pIC_{50}値（$-\log IC_{50}$）に対数変換することができ、より高い値は、指数関数的により大きい効力を指す。IC_{50}値は絶対値ではないが、実験条件、例えば、用いられる濃度に依存する。IC_{50}値は、Cheng-Prusoff 方程式を使用して、絶対阻害定数（Ｋｉ）に変換することができる（Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099）。用語「阻害定数」（Ｋｉ）は、ある受容体に対する特定の阻害剤の絶対結合親和性を示す。これは、競合結合アッセイを使用して測定され、競合リガンド（例えば、放射性リガンド）が存在しない場合に、特定の阻害剤が受容体の５０％を占める濃度に等しい。Ｋｉ値は、ｐＫｉ値（－ｌｏｇＫｉ）に対数変換することができ、より高い値は、指数関数的により大きい効力を指す。

【００３０】

「治療有効量」は、疾患状態を処置するために被験体に投与される場合、疾患状態についてそのような処置を行うために十分な化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、処置されている疾患状態、処置される疾患の重篤度、被験体の年齢及び相対的な健康状態、投与の経路及び形態、診察にあたる医師又は獣医の判断、並びに他の要因に応じて変化する。

【００３１】

用語「本明細書に定義されるとおりの」及び「本明細書に記載されるとおりの」は、変数について言及する場合、その変数の広い定義、並びに存在するならば、特定の定義、より特定の定義及び最も特定の定義について言及することを包含する。

【００３２】

用語「処理する」、「接触させる」及び「反応させる」は、化学反応について言及する

場合、２種以上の試薬を、適切な条件下で加えるか又は混合して、表示及び／又は目的の生成物を生成することを意味する。表示及び／又は目的の生成物を生成する反応が、最初に加えられた２種の試薬の組み合わせに直接由来する必要はないこと、すなわち混合物中に生成された１種以上の中間体が存在してよく、最終的にそれが表示及び／又は目的の生成物の形成につながることを理解すべきである。

【００３３】

用語「芳香族」は、文献、特に、IUPAC-Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A. D. McNaught and A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997) に定義されるとおりの芳香族性の従来の概念を示す。

【００３４】

用語「薬学的に許容し得る賦形剤」は、医薬品の製剤化において使用される、治療活性を有さずかつ無毒の任意の成分、例えば、崩壊剤、結合剤、増量剤、溶剤、緩衝剤、等張化剤、安定剤、酸化防止剤、界面活性剤又は潤滑剤を示す。

【００３５】

化学構造内にキラル炭素が存在する場合は必ず、そのキラル炭素と関連する全ての立体異性体が、純粋な立体異性体並びにその混合物として、その構造に包含されることが意図される。

【００３６】

本発明はまた、医薬組成物、前述の化合物を使用する方法、及び前述の化合物を調製する方法を提供する。

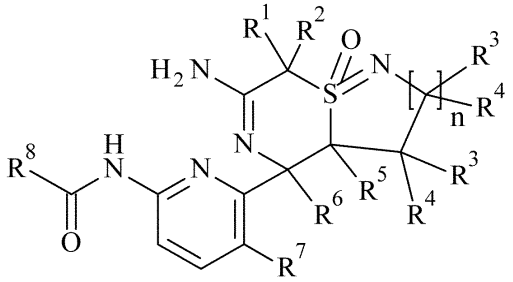
【００３７】

全ての別個の実施態様は、組み合わせられ得る。

【００３８】

本発明の一実施態様は、式Ｉ：

【化２】



I

［式中、

ｎは、１、２又は３であり；

R^1は

ｉ）C_{1-6}－アルキル、及び

ｉｉ）ハロゲン－C_{1-6}－アルキル

からなる群より選択され；

R^2は、

ｉ）C_{1-6}－アルキル、及び

ｉｉ）ハロゲン－C_{1-6}－アルキル

からなる群より選択されるか；

又はR^1及びR^2は、これらが結合しているＣ原子と一緒になって、C_{3-6}－シクロアルキル－を形成し、ここで、C_{3-6}－シクロアルキル－は、ハロゲン及びヒドロキシルからなる群より選択される１以上の置換基によって場合により置換されており；

R^3は、各々独立して、

ｉ）水素、
ｉｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ｉｉｉ）ハロゲン
からなる群より選択され；
R^4は、各々独立して、
ｉ）水素、
ｉｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ｉｉｉ）ハロゲン
からなる群より選択されるか；
又はR^3及びR^4は、一緒になって、－（CH_2）$_m$－（式中、ｍは、２、３、４又は５である）であり、
R^5は、水素であり、
R^6は、
ｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ｉｉ）ハロゲン－C_{1-6}－アルキル
からなる群より選択され；
R^7は、
ｉ）水素、及び
ｉｉ）ハロゲン
からなる群より選択され；
R^8は、
ｉ）アリール、
ｉｉ）アリール｛アミノ、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ－C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルキニル－C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル、C_{1-6}－アルキル、ＣＯＯＲ^9（式中、R^9は、Ｈ又はC_{1-6}－アルキルである）、ＣＯＮ$R^{10}R^{11}$（式中、R^{10}は、Ｈ又はC_{1-6}－アルキルであり、そして、R^{11}は、Ｈ又はC_{1-6}－アルキルである）、C_{3-6}－シクロアルキル、C_{3-6}－シクロアルキル（ハロゲン、シアノ、C_{1-6}－アルキル及びC_{1-6}－アルコキシからなる群より個々に選択される１～４個の置換基によって場合により置換されている）、C_{3-6}－シクロアルキル－C_{1-6}－アルコキシ及びC_{3-6}－シクロアルキル－C_{1-6}－アルコキシ（シクロアルキル単位は、ハロゲン、シアノ、C_{1-6}－アルキル及びC_{1-6}－アルコキシからなる群より個々に選択される１～４個の置換基によって置換されている）から個々に選択される１～４個の置換基によって置換されている｝；
ｉｉｉ）ヘテロアリール、及び
ｉｖ）ヘテロアリール｛アミノ、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ－C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルキニル－C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル、C_{1-6}－アルキル、ＣＯＯＲ^9（式中、R^9は、Ｈ又はC_{1-6}－アルキルである）、ＣＯＮ$R^{10}R^{11}$（式中、R^{10}は、Ｈ又はC_{1-6}－アルキルであり、そして、R^{11}は、Ｈ又はC_{1-6}－アルキルである）、C_{3-6}－シクロアルキル、C_{3-6}－シクロアルキル（ハロゲン、シアノ、C_{1-6}－アルキル及びC_{1-6}－アルコキシからなる群より個々に選択される１～４個の置換基によって場合により置換されている）、C_{3-6}－シクロアルキル－C_{1-6}－アルコキシ及びC_{3-6}－シクロアルキル－C_{1-6}－アルコキシ（シクロアルキル単位は、ハロゲン、シアノ、C_{1-6}－アルキル及びC_{1-6}－アルコキシからなる群より個々に選択される１～４個の置換基によって置換されている）から個々に選択される１～４個の置換基によって置換されている｝
からなる群より選択される］
で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。
【００３９】

本発明の特定の実施態様は、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物であって、
ｎが、１、２又は３であり；
R^1が、
ｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ｉｉ）ハロゲン－C_{1-6}－アルキル
からなる群より選択され；
R^2が、
ｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ｉｉ）ハロゲン－C_{1-6}－アルキル
からなる群より選択されるか；
又はR^1及びR^2が、これらが結合しているＣ原子と一緒になって、C_{3-6}－シクロアルキル－を形成し、ここで、C_{3-6}－シクロアルキル－が、ハロゲン及びヒドロキシルからなる群より選択される１以上の置換基によって場合により置換されており；
R^3が、各々独立して、
ｉ）水素、
ｉｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ｉｉｉ）ハロゲン
からなる群より選択され；
R^4が、各々独立して、
ｉ）水素、
ｉｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ｉｉｉ）ハロゲン
からなる群より選択され；
R^5が、水素であり、
R^6が、
ｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ｉｉ）ハロゲン－C_{1-6}－アルキル
からなる群より選択され；
R^7が、
ｉ）水素、及び
ｉｉ）ハロゲン
からなる群より選択され；
R^8が、
ｉ）アリール、
ｉｉ）アリール｛アミノ、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ－C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルキニル－C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル、C_{1-6}－アルキル、C_{3-6}－シクロアルキル、C_{3-6}－シクロアルキル（ハロゲン、シアノ、C_{1-6}－アルキル及びC_{1-6}－アルコキシからなる群より個々に選択される１～４個の置換基によって場合により置換されている）、C_{3-6}－シクロアルキル－C_{1-6}－アルコキシ及びC_{3-6}－シクロアルキル－C_{1-6}－アルコキシ（シクロアルキル単位は、ハロゲン、シアノ、C_{1-6}－アルキル及びC_{1-6}－アルコキシからなる群より個々に選択される１～４個の置換基によって置換されている）から個々に選択される１～４個の置換基によって置換されている｝；
ｉｉｉ）ヘテロアリール、及び
ｉｖ）ヘテロアリール｛アミノ、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ－C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルキニル－C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル、C_{1-6}－アルキル、C_{3-6}－シクロアルキル、C_{3-6}－シクロアルキル（ハロゲン

、シアノ、Ｃ$_{1-6}$－アルキル及びＣ$_{1-6}$－アルコキシからなる群より個々に選択される１～４個の置換基によって場合により置換されている）、Ｃ$_{3-6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ及びＣ$_{3-6}$－シクロアルキル－Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ（シクロアルキル単位は、ハロゲン、シアノ、Ｃ$_{1-6}$－アルキル及びＣ$_{1-6}$－アルコキシからなる群より個々に選択される１～４個の置換基によって置換されている）から個々に選択される１～４個の置換基によって置換されている}
からなる群より選択される、化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

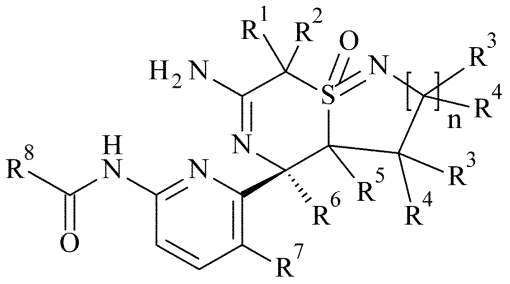
【００４０】

本発明の特定の実施態様は、ｎ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}及びＲ^{8}が、本明細書に記載されるとおりであり、そして、ｎ＝１である場合、環の立体配置がｃｉｓである、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。

【００４１】

本発明の特定の実施態様は、式Ｉａで示される化合物であり、ｎ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}及びＲ^{8}が本明細書に記載されるとおりである、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。

【化３】



Ia.

【００４２】

本発明の特定の実施態様は、Ｒ^{1}がメチルである、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。

【００４３】

本発明の特定の実施態様は、Ｒ^{2}がメチルである、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。

【００４４】

本発明の特定の実施態様は、Ｒ^{3}が水素である、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。

【００４５】

本発明の特定の実施態様は、Ｒ^{4}が水素である、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。

【００４６】

本発明の特定の実施態様は、Ｒ^{3}及びＲ^{4}が、一緒になって、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$－である、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。

【００４７】

本発明の特定の実施態様は、Ｒ^{5}が水素である、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。

【００４８】

本発明の特定の実施態様は、Ｒ^{6}がメチルである、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。

【００４９】

本発明の特定の実施態様は、Ｒ^{7}がＦである、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。

【００５０】
本発明の特定の実施態様は、R^8が、シアノ及びハロゲンから個々に選択される１～２個の置換基によって置換されているアリールである、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。
【００５１】
本発明の特定の実施態様は、R^8が、シアノ及びＣｌから個々に選択される１～２個の置換基によって置換されているフェニルである、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。
【００５２】
本発明の特定の実施態様は、R^8が、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～２個の置換基によって置換されているヘテロアリールである、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。
【００５３】
本発明の特定の実施態様は、R^8が、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～２個の置換基によって置換されているヘテロアリールである、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。
【００５４】
本発明の特定の実施態様は、R^8が、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～２個の置換基によって置換されている、１Ｈ－ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル又はイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニルである、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。
【００５５】
本発明の特定の実施態様は、R^8が、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～２個の置換基によって各々置換されている、ピリジニル、ピラジニル又はイミダゾ［１，２－ａ］ピリジニルである、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。
【００５６】
本発明の特定の実施態様は、ｎが１又は２である、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。
【００５７】
本発明の特定の実施態様は、ｎが１又は２であり、R^1がメチルであり、R^2がメチルであり、R^3がそれぞれＨであり、R^4がそれぞれＨであり、R^5がＨであり、R^6がメチルであり、そして、R^7がＦである、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。
【００５８】
本発明の特定の実施態様は、以下からなる群より選択される、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する：
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］

チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］

チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－４－シアノベンズアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－２－クロロ－４－シアノベンズアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキ

シド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル

）－５－クロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキ

シド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－

メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－

オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－

（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－

オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチル-ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチル-ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノ-ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロ-メトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド、及び
６－（（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）ニコチン酸。

【００５９】

本発明の特定の実施態様は、以下からなる群より選択される、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する：
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］

チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－４－シアノベンズアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－２－クロロ－４－シアノベンズアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－

トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル

）－３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキ

シド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチル-ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチル-ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノ-ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロ-メトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド、及び
６－（（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）ニコチン酸。

【００６０】

本発明の特定の実施態様は、以下からなる群より選択される、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する：
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［

１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－７－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－７－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－７－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］

チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｓ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，

１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，

１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、及び
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド。

【００６１】

本発明の特定の実施態様は、以下からなる群より選択される、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する：
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキ

シド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフル

オロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－４－シアノベンズアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－２－クロロ－４－シアノベンズアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チア

ジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［

１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，

１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＲ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｒ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（５ａＳ，６Ｒ，１０Ｓ）－８－アミノ－６，９，９－トリメチル－１０－オキシド－３，４，５，５ａ，６，９－ヘキサヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジノ［２，１－ｇ］［１，２］チアゼピン－６－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチル-ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチル-ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノ-ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロ-メトキシ）ピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド、及び
６－（（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チ

アジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）ニコチン酸。

【００６２】

本発明の特定の実施態様は、本明細書に記載されるとおりのプロセスによって調製される、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。

【００６３】

本発明の特定の実施態様は、治療活性物質としての使用のための、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。

【００６４】

本発明の特定の実施態様は、ＢＡＣＥ１活性の阻害剤としての使用のための、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。

【００６５】

本発明の特定の実施態様は、β－アミロイドレベル及び／又はβ－アミロイドオリゴマー及び／又はβ－アミロイド斑及びさらにはアミロイド沈着の増加を特徴とする疾患及び障害、すなわちアルツハイマー病の治療的及び／又は予防的処置のための治療活性物質としての使用のための、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。

【００６６】

本発明の特定の実施態様は、アルツハイマー病の治療的及び／又は予防的処置のための治療活性物質としての使用のための、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。

【００６７】

本発明の特定の実施態様は、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物と薬学的に許容し得る担体及び／又は薬学的に許容し得る補助物質とを含む医薬組成物を提供する。

【００６８】

本発明の特定の実施態様は、ＢＡＣＥ１活性の阻害における使用のための医薬の製造のための、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物の使用を提供する。

【００６９】

本発明の特定の実施態様は、β－アミロイドレベル及び／又はβ－アミロイドオリゴマー及び／又はβ－アミロイド斑及びさらにはアミロイド沈着の増加を特徴とする疾患及び障害、すなわちアルツハイマー病の治療的及び／又は予防的処置のための医薬の製造のための、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物の使用を提供する。

【００７０】

本発明の特定の実施態様は、アルツハイマー病の治療的及び／又は予防的処置のための医薬の製造のための、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物の使用を提供する。

【００７１】

本発明の特定の実施態様は、アルツハイマー病の治療的及び／又は予防的処置のための医薬の製造のための、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物の使用を提供する。

【００７２】

本発明の特定の実施態様は、ＢＡＣＥ１活性の阻害における使用のための、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。

【００７３】

本発明の特定の実施態様は、β－アミロイドレベル及び／又はβ－アミロイドオリゴマー及び／又はβ－アミロイド斑及びさらにはアミロイド沈着の増加を特徴とする疾患及び障害、すなわちアルツハイマー病の治療的及び／又は予防的処置における使用のための、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。

【００７４】

本発明の特定の実施態様は、アルツハイマー病の治療的及び／又は予防的処置における

使用のための、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物を提供する。

【００７５】

本発明の特定の実施態様は、ＢＡＣＥ１活性の阻害における使用のための方法であって、特にβ－アミロイドレベル及び／又はβ－アミロイドオリゴマー及び／又はβ－アミロイド斑及びさらにはアミロイド沈着の増加を特徴とする疾患及び障害、すなわちアルツハイマー病の治療的及び／又は予防的処置のための、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物をヒト又は動物に投与することを含む方法を提供する。

【００７６】

本発明の特定の実施態様は、アルツハイマー病の治療的及び／又は予防的処置における使用のための方法であって、本明細書に記載されるとおりの式Ｉで示される化合物をヒト又は動物に投与することを含む方法を提供する。

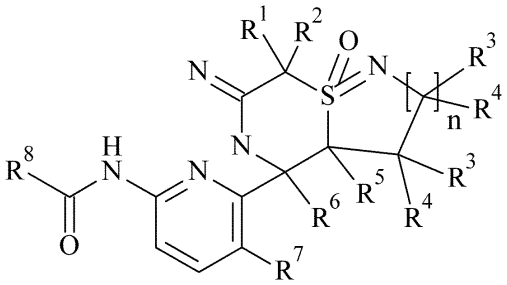
【００７７】

さらに、本発明は、式Ｉで示される化合物の全ての光学異性体、すなわち、ジアステレオ異性体、ジアステレオマー混合物、ラセミ混合物、全てのそれらの対応するエナンチオマー及び／又は互変異性体、さらにはそれらの溶媒和物を含む。

【００７８】

当業者は、式Ｉで示される化合物が互変異性体形態で存在し得ることを認識するであろう。

【化４】



If.

【００７９】

全ての互変異性体形態が本発明に包含される。

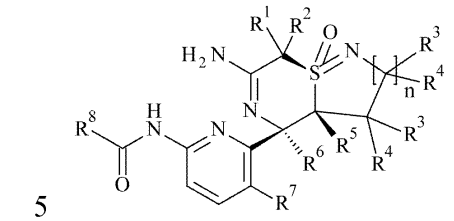
【００８０】

式Ｉで示される化合物は、１以上の不斉中心を含有してよく、よってラセミ体、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーとして存在することができる。分子上の種々の置換基の性質に応じて、さらなる不斉中心が存在し得る。このような各不斉中心は、独立に２種の光学異性体を生成し、そして、可能な光学異性体及びジアステレオマーの全ては、混合物として及び純粋な又は部分精製化合物として本発明の範囲内に含まれることを意図する。本発明は、これらの化合物のこのような全ての異性体形態を包含することを意味する。これらのジアステレオマーの独立した合成法及びそれらのクロマトグラフィー分離法は、本明細書に開示される方法論の適切に変更することにより、当技術分野において公知のとおり達成され得る。これらの絶対立体化学は、必要ならば、公知の絶対立体配置の不斉中心を含有する試薬で誘導体化された、結晶性生成物又は結晶性中間体のＸ線結晶学によって決定され得る。所望により、本化合物のラセミ混合物は、個々のエナンチオマーが単離されるように分離され得る。分離は、化合物のラセミ混合物をエナンチオピュアな化合物にカップリングさせてジアステレオマー混合物を形成し、続いて、個々のジアステレオマーを分別結晶法又はクロマトグラフィーのような標準法によって分離するというような、当技術分野で周知の方法によって実施され得る。

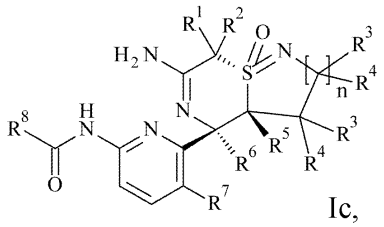
【００８１】

特定の実施態様は、以下の具体的な形態である：

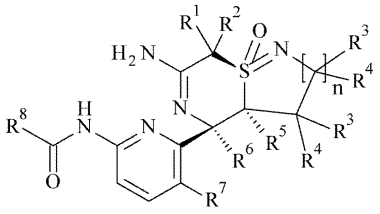
【化５】



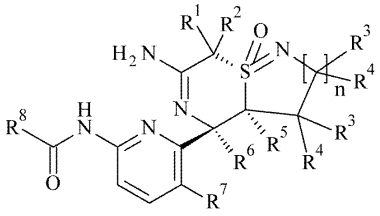
Ib,



Ic,



Id, 及び



Ie.

【００８２】

光学的に純粋なエナンチオマーが提供される実施態様において、光学的に純粋なエナンチオマーとは、この化合物が、＞９０重量％の所望の異性体、特定すると＞９５重量％の所望の異性体、又はより特定すると＞９９重量％の所望の異性体を含有することを意味する（前記重量パーセントは、化合物に対する異性体の総重量に基づく）。キラルとして純粋な化合物又はキラル濃縮化合物は、キラル選択的合成法によって又はエナンチオマーの分離によって調製され得る。エナンチオマーの分離は、最終生成物に対して、あるいは、適切な中間体に対して実施され得る。

【００８３】

式Ｉで示される化合物は、多数の合成経路を介して、例えば、スキーム１～１４に例示するとおり、調製され得る。本発明の式Ｉで示される化合物の調製は、逐次又は収束合成経路で実施され得る。本発明の化合物の合成を以下のスキームに示す。本反応及び得られた生成物の精製を実施するのに必要な技能は、当業者に公知である。以下のプロセスの説明において使用される置換基及び指数は、特に反対の記載のない限り、先に本明細書に示した意味を有する。

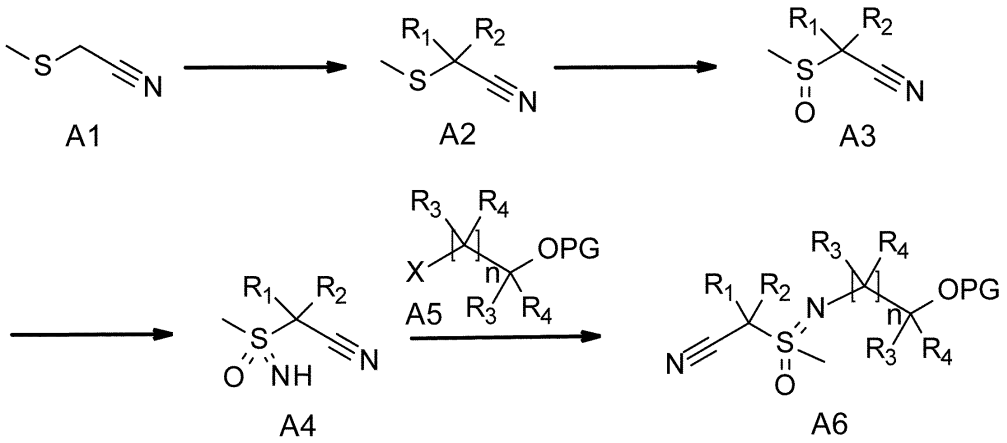
【００８４】

重要な中間体Ａ６は、スキーム１に記述される中間体を介して調製され得る。市販の２－（メチルチオ）アセトニトリル（Ａ１）を、塩基（例えば、水素化ナトリウムなど）を使用して、適切なアルキル化剤（例えば、ヨウ化アルキル又は臭化アルキル）の存在下、好適な非プロトン性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中でアルキル化して、対応する中間体Ａ２を与えることができる。あるいは、アルキル化剤は、適切なアルデヒド、例えばパラホルムアルデヒドであることができる。その後、得られたヒドロキシ化合物を、当技術分野において公知の方法によって、例えば、好適なフッ素化剤（三フッ化ジエチルアミノ硫黄など）を使用して、対応するハロゲン化合物へと変換して、中間体Ａ２を得ることができる。アルキル化は、段階的に、又は、$R^1 = R^2$ の場合、適切な試薬を過剰使用してワンポットで実行され得る。

【００８５】

【化６】

スキーム１



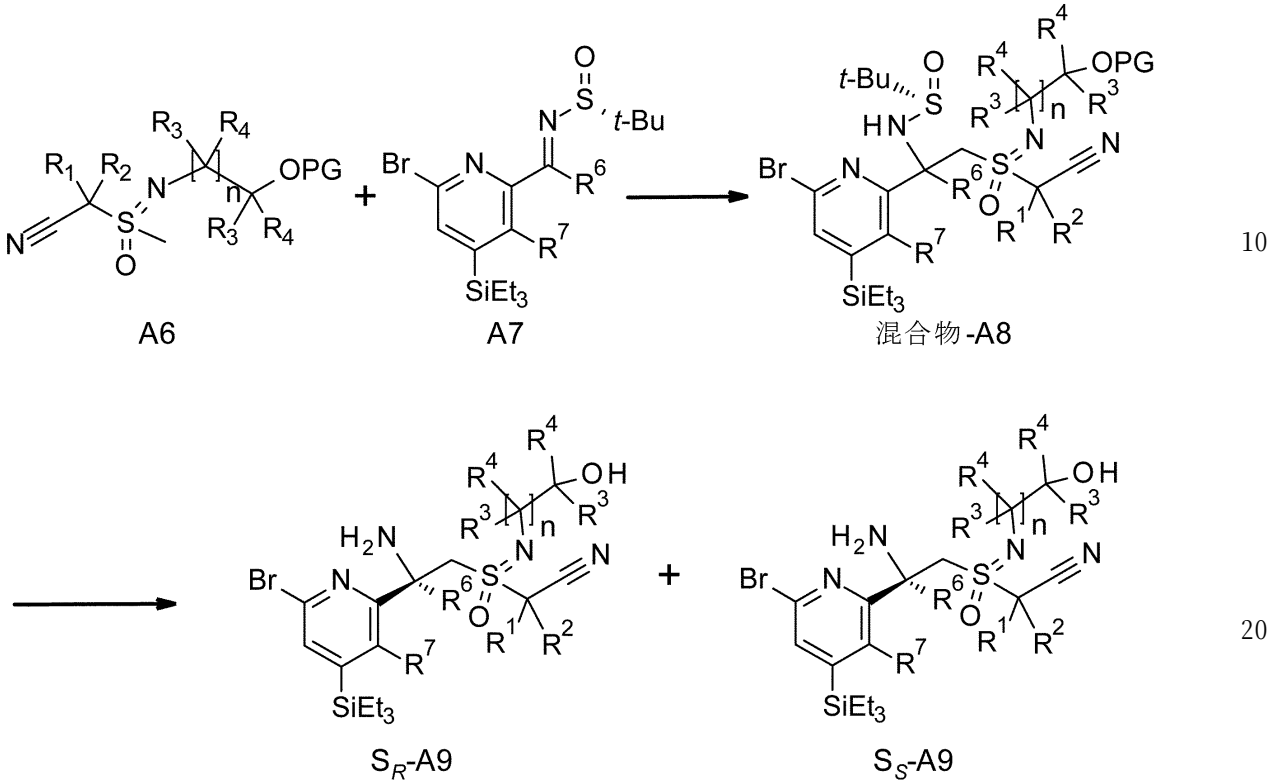
【００８６】

中間体Ａ２は、当技術分野において公知の好適な酸化手順を使用して、例えば、過ヨウ素酸ナトリウム、ｍ－クロロ過安息香酸又はオキソンを使用して、対応するスルホキシドＡ３へと酸化され得る。中間体Ａ４を得るための以下のスルホキシイミン部分の形成は、当技術分野において公知の方法によって、例えば、２工程で、例えば、触媒量の四酢酸二ロジウムと化学量論量のジアセトキシヨードソベンゼン（diacetoxyiodosobenzene）、トリフルオロアセトアミド及び酸化マグネシウムを使用し、続いて、例えば低級アルコール中炭酸カリウムを使用した加水分解によって、又は、代替的に、触媒量の４，４’，４’’－トリ－tert－ブチル－２，２’：６’，２’’－テルピリジン及び硝酸銀と化学量論量の４－ニトロベンゼンスルホンアミド及びジアセトキシヨードソベンゼンを使用し、後続のチオフェノール及び炭酸セシウムを使用した加水分解によって、両工程とも適切な溶媒中で達成され得る。あるいは、中間体Ａ４は、イートン試薬（すなわち、メタンスルホン酸中の五酸化二リンの溶液）中、化学量論量のアジ化ナトリウムを使用して、１工程で合成され得る。その後、中間体Ａ４と適切なアルキル化試薬Ａ５とを、好適な塩基（例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム又は炭酸セシウム）及び場合により触媒量の第四級アンモニウム塩（例えば、臭化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム又はヨウ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム）の存在下、好適な非プロトン性溶媒（例えば、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン又はアセトニトリル）中で反応させて、中間体Ａ６を与えることができる。アルキル化試薬Ａ５は、保護されたハロ－アルコール（式中、Ｘは、脱離基、例えば、ハロゲン、（置換）アレーン－又は（置換）アルカンスルホナート、好ましくは、臭化物、ヨウ化物又はトリフルオロメタンスルホナートを意味し、ＰＧは、保護基、例えば、テトラヒドロピラニルを意味する）である。

【００８７】

【化７】

スキーム２

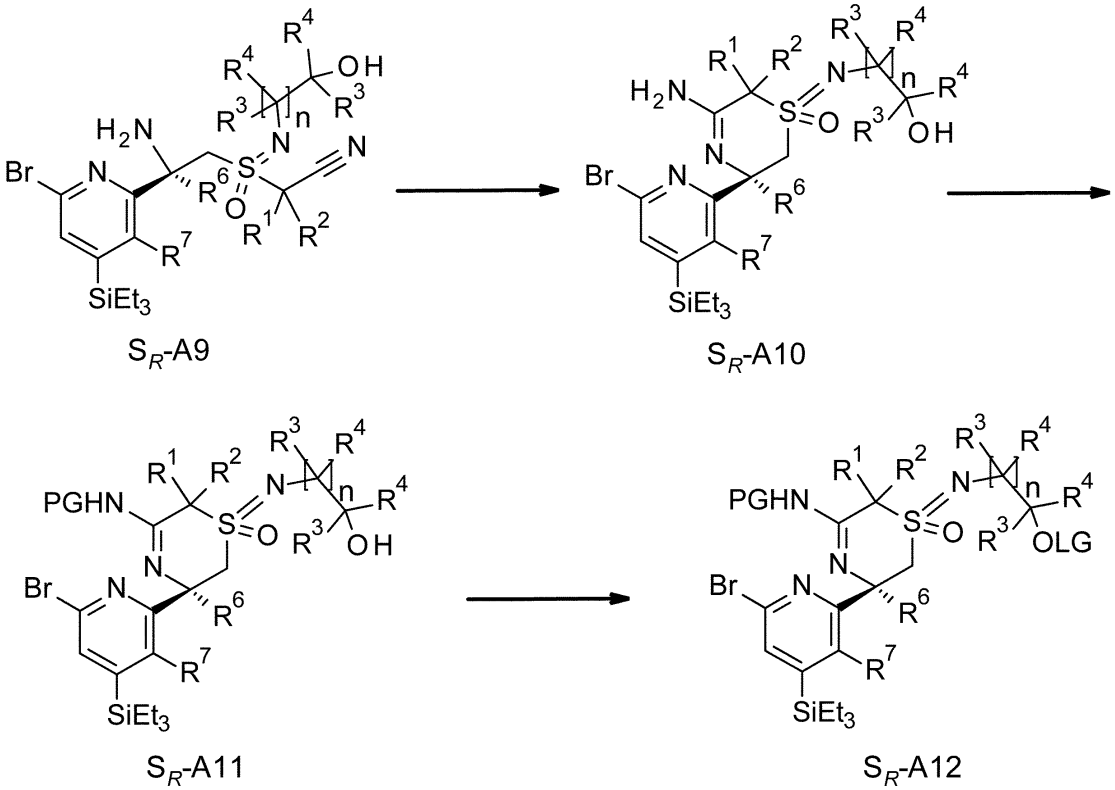


【００８８】

次に、重要な中間体Ａ６とスルホキシイミンＡ７とを、強塩基（例えば、リチウムヘキサメチルジシラジドなどのアルカリヘキサメチルジシラジド、リチウムジイソプロピルアミドなどのアルカリジイソプロピルアミド、又はｎ－ブチルリチウムなどのアルキルリチウム）の存在下、無水条件下、好適な非プロトン性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン又はジクロロメタン）中で反応させて、中間体ｍｉｘ－Ａ８を立体異性体の混合物として形成することができる（スキーム２）。この段階で単一立体異性体をクロマトグラフィーによって分離することができ、そして、この分離した単一異性体を用いてスキーム２に記述されるとおりの経路及び以下のスキームに同様に従うことができる。あるいは、立体異性体の混合物を脱保護することができ、そして、スルホキサミド（sulfoxamide）部分を開裂して、対応するアミノアルコールＡ９をエナンチオリッチなジアステレオマーＳ$_{R}$－Ａ９とＳ$_{S}$－Ａ９の混合物として与えることができる。接頭語Ｓ$_{X}$は、硫黄原子の絶対配置（それぞれ、（Ｓ）の場合はＳ$_{S}$－、（Ｒ）の場合はＳ$_{R}$－）を示す。中間体ｍｉｘ－Ａ８中の保護基ＰＧが酸に不安定である、例えばテトラヒドロピラニルである場合、上記の２つの開裂は、酸性条件下、例えば、アルコール（メタノール又はエタノールなど）中の塩化水素の溶液を使用して、１工程で実施され得る。２種のエナンチオリッチなジアステレオ異性体Ｓ$_{R}$－Ａ９とＳ$_{S}$－Ａ９は、クロマトグラフィーによって又は当技術分野において公知の他の手段によって分離され得る。あるいは、ジアステレオ異性体の混合物を用いて合成をやり遂げることができ、そして、それぞれの得られた混合物を後の段階でクロマトグラフィーによって又は当技術分野において公知の他の手段によって分離することができる。

【００８９】

【化８】
スキーム３



【００９０】
その後、中間体Ｓ$_{R}$－Ａ９は、当技術分野において公知の方法を使用して、例えば、化学量論量の銅（Ｉ）塩、例えば塩化銅（Ｉ）又は臭化銅（Ｉ）を使用して、好適な溶媒（例えば、エタノールなどのアルコール）中、高温（２０℃～１３０℃など、好ましくは７０℃～９０℃）で、中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１０へと環化され得る（スキーム３）。あるいは、この変換は、化学量論量のルイス酸（トリメチルアルミニウムのような）を使用して、好適な非プロトン性溶媒（トルエンなど）中で達成され得る。次に、中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１０中のアミジン官能基は適切な保護基ＰＧによって保護され、中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１１を与える。保護基ＰＧは、塩基性条件に対して安定であるべきであり、例えばtert－ブトキシカルボニル（ＢＯＣ）であることができる。ＰＧがＢＯＣである場合、中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１１への変換は、当技術分野において公知の条件、例えば、二炭酸ジ－tert－ブチルを使用して、好適な塩基（炭酸水素ナトリウムなど）の存在下及び場合により触媒量の好適なルイス塩基（例えば、４－（ジメチルアミノ）－ピリジン）の存在下で達成され、続いて、好適な求核剤（例えば、アンモニア水）を加えて、反応混合物の濃縮の前に過剰の二炭酸ジ－tert－ブチルを除去することができる。その後、中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１１中のヒドロキシ基は、中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１２中の脱離基ＯＬＧへと変換される。好適な脱離基は、アレーンスルホノイル（arensulfonoyl）、例えばｐ－トルエンスルホノイル、アルカンスルホノイル、例えばトリフルオロメタンスルホノイル（triflourmethanesulfonoyl）、又はハロゲン、例えばヨウ素を含む。ＯＬＧがｐ－トルエンスルホノイルである場合、中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１２への変換は、当技術分野において公知の標準条件下、例えば、塩化ｐ－トルエンスルホニルを使用して、好適な塩基（例えば、第三級アミン、例えばトリエチルアミン又はジイソプロピルエチル-アミン）及び場合により触媒量の好適なルイス塩基（例えば、４－（ジメチルアミノ）－ピリジン）の存在下で達成され得る。ＯＬＧがヨウ化物である場合、中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１２への変換は、当技術分野において公知の標準条件下、例えば、ヨウ化テトラアルキルアンモニウム（例えば、ヨウ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム）を使用して、好適なホスフィン（例えば、トリフェニルホスフィン）及び好適な活性剤（２，３－

ジクロロ－５，６－ジシアノ－１，４－ベンゾキノン（ＤＤＱ）など）の存在下、非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中で達成され得る。

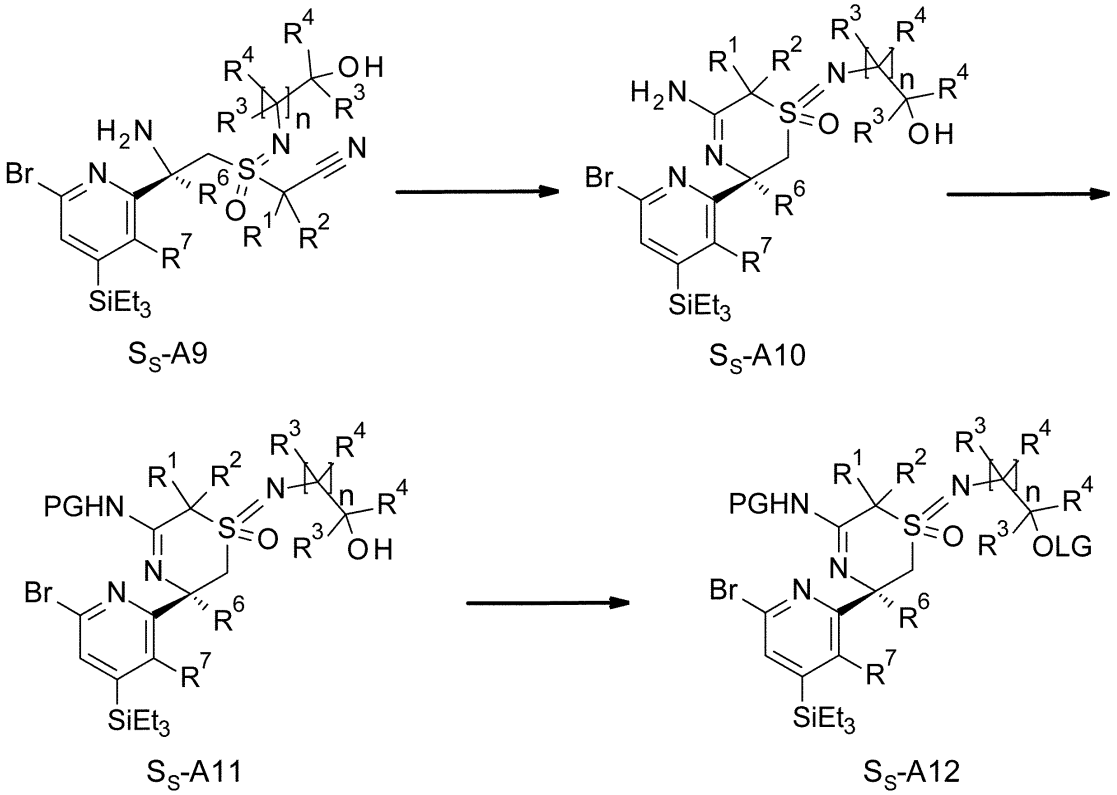
【００９１】

上記の中間体S_R－Ａ９から中間体S_R－Ａ１２への変換についてスキーム３に記載した化学と同様にして、中間体S_S－Ａ９を中間体S_S－Ａ１２へと変換することができる（スキーム４）。

【００９２】

【化９】

スキーム４

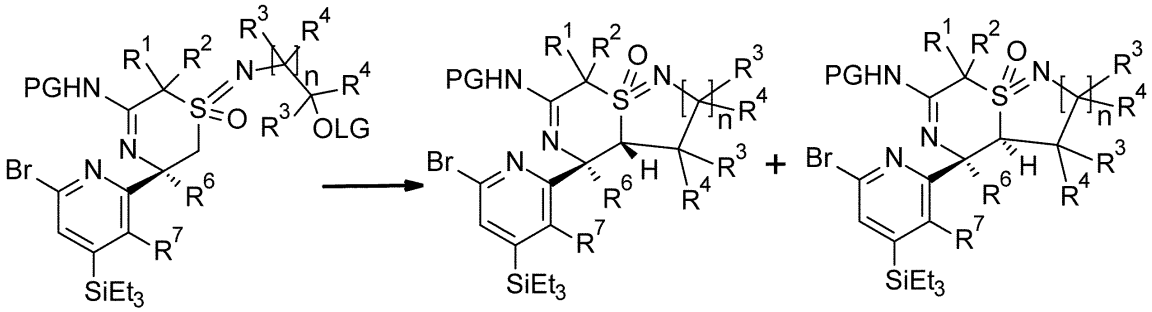


【００９３】

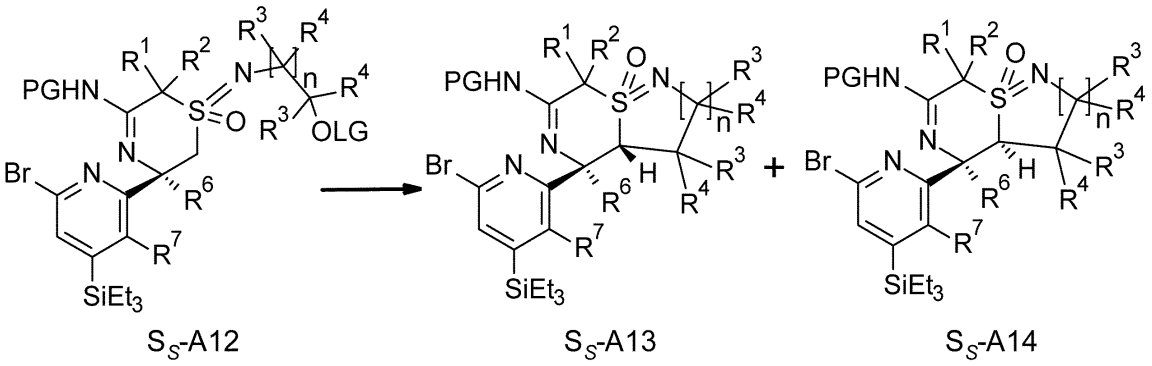
以下の中間体S_R－Ａ１２から開始する環化工程は、２種のジアステレオ異性体S_R－Ａ１３及びS_R－Ａ１４を生じる（スキーム５）。２種のジアステレオ異性体を、クロマトグラフィー又は当技術分野において公知の他の手段のいずれかによって分離することができるか、又は、その混合物を以下の工程で反応させて、反応生成物を後の段階でクロマトグラフィー又は当技術分野において公知の他の手段によって分離することができる。あるいは、ジアステレオ異性体S_R－Ａ１３とS_R－Ａ１４の混合物を、以下の工程で反応性の違いを利用して反応させることができる。同様に、２種のジアステレオ異性体S_R－Ａ１３又はS_R－Ａ１４の一方が以下の工程においてより高い反応性を有する場合、この違いを使用して、クロマトグラフィー手段によって２種のジアステレオ異性体を分離することができる。この変換は、強塩基（例えば、リチウムヘキサメチルジシラジド又はリチウムジイソプロピルアミドなど）を使用して、無水条件下、非プロトン性溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中、－８０℃～０℃の温度で達成され得る。特定の場合には、立体障害又は熱力学的理由から、２種の可能なジアステレオ異性体の一方が強く優先される。

【００９４】

【化１０】
スキーム５



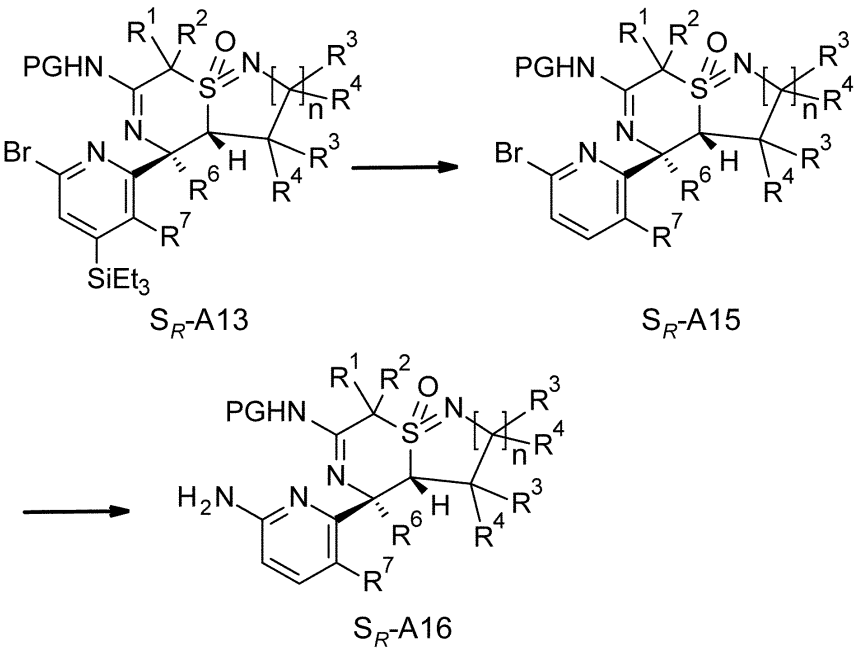
【００９５】
上記の化学及び中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１２から中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１３及びＳ$_{R}$－Ａ１４への変換についてスキーム５に記載した化学と同様にして、中間体Ｓ$_{S}$－Ａ１２を中間体Ｓ$_{S}$－Ａ１３及びＳ$_{S}$－Ａ１４へと変換することができる（スキーム６）。
【００９６】
【化１１】
スキーム６



【００９７】
次に、中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１３中のシリル基を、当技術分野において公知の方法を使用して、例えば、フッ化物塩（フッ化カリウムなど）を使用して、好適な酸（例えば、酢酸）の存在下、極性溶媒（テトラヒドロフラン及びジメチルホルムアミドなど）中で、又は、フッ化テトラアルキルアンモニウム（例えば、フッ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム）を使用して、適切な極性溶媒（テトラヒドロフランなど）中で開裂することで、中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１５へと到達する（スキーム７）。その後、中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１５を、過剰のアジ化ナトリウム、触媒量又は化学量論量の好適な銅（Ｉ）塩（ヨウ化銅（Ｉ）など）、及び好適なジアミノ配位子（trans－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミンなど）、及び準化学量論量のアスコルビン酸ナトリウムを使用して、適切な極性溶媒（ジオキサン及び水など）中、高温（例えば、６０℃～８０℃）で中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１６へと変換する。
【００９８】

【化１２】

スキーム７



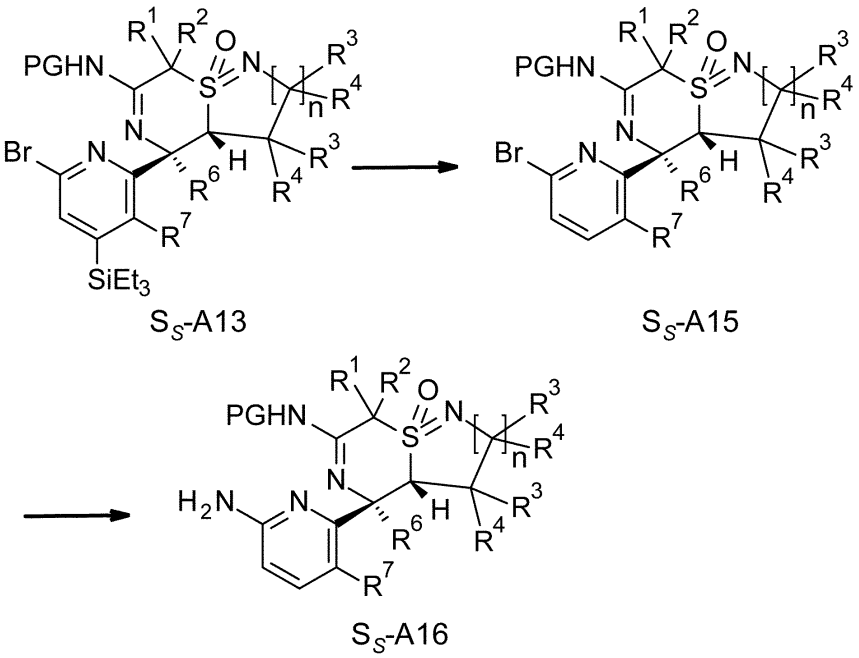
【００９９】

上記の化学及び中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１３から中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１６への変換についてスキーム７に記載した化学と同様にして、中間体Ｓ$_{S}$－Ａ13を中間体Ｓ$_{S}$－Ａ１６へと変換することができる（スキーム８）。

【０１００】

【化１３】

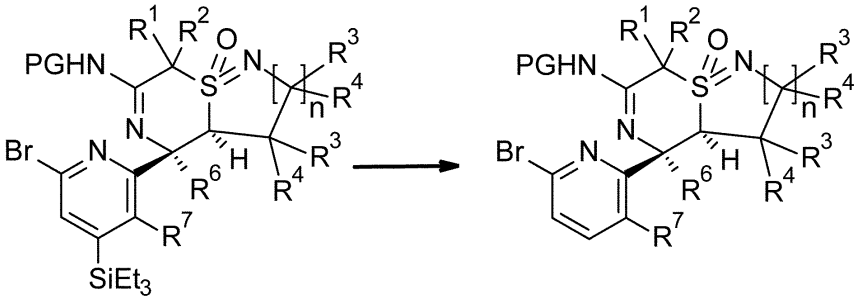
スキーム８

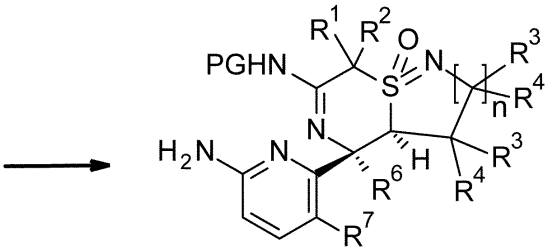


【０１０１】

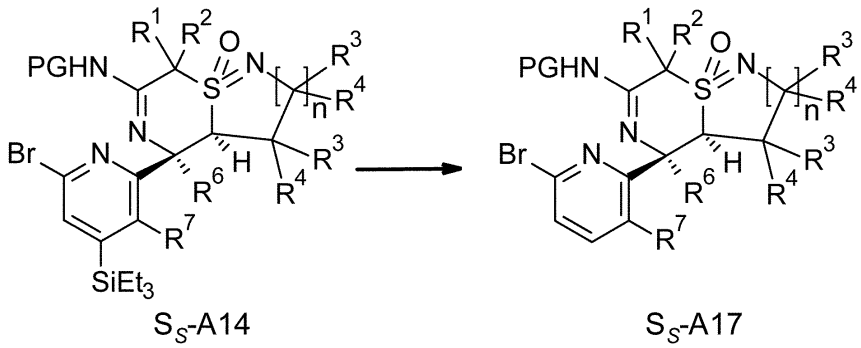
上記の化学及び中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１３から中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１６への変換についてスキーム７に記載した化学と同様にして、中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１４を中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１８へと変換することができる（スキーム９）。

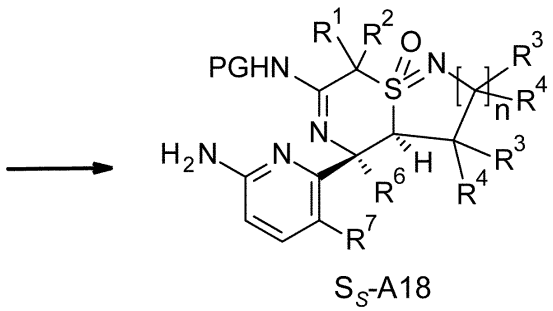
【０１０２】
【化１４】
スキーム９





【０１０３】
上記の化学及び中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１３から中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１６への変換についてスキーム７に記載した化学と同様にして、中間体Ｓ$_{S}$－Ａ１４を中間体Ｓ$_{S}$－Ａ１８へと変換することができる（スキーム１０）。
【０１０４】
【化１５】
スキーム 10



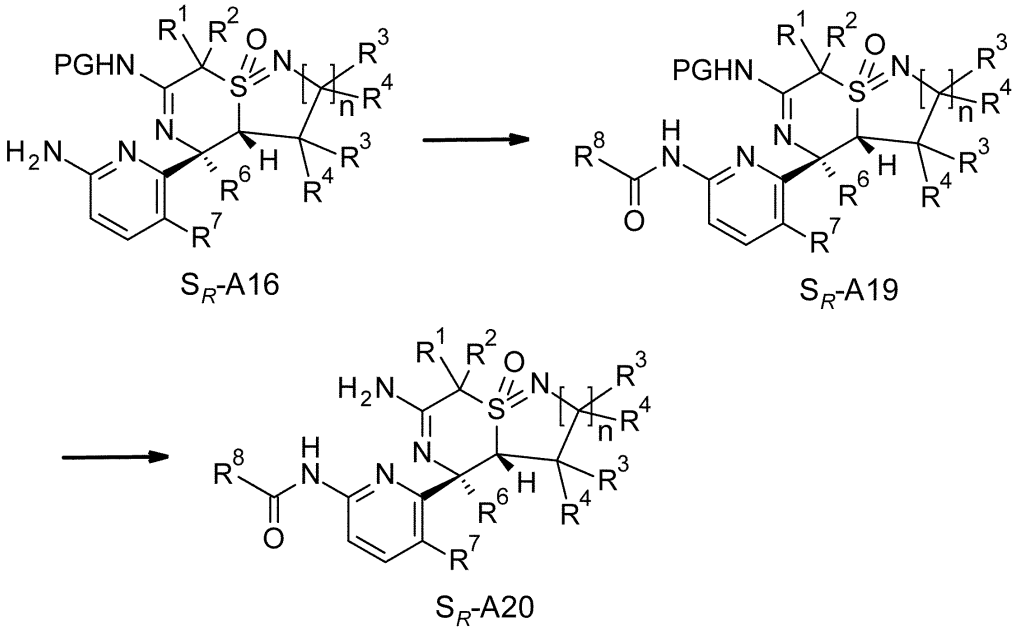


【０１０５】

その後、中間体S_R－Ａ１６を、適切な酸R^8ＣＯＯＨ（式中、R^8は、上に定義されるとおりである）を使用した当技術分野において公知の好適なアミド結合形成法によってアシル化して、中間体S_R－Ａ１９を形成する（スキーム１１）。これらの方法は、例として、中間体S_R－Ａ１６と酸R^8ＣＯＯＨとの、化学量論量の１－クロロ－Ｎ，Ｎ，２－トリメチルプロペニルアミン及び好適な塩基（例えば、第三級アミン、例えばジイソプロピルエチルアミン）の存在下、非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中、－１０℃～３０℃の温度での反応を含む。あるいは、酸R^8ＣＯＯＨを、当技術分野において公知の方法を使用して、例えば、非プロトン性溶媒（ジクロロメタン又はトルエンなど）中、塩化オキサリル又は塩化チオニルを使用して、対応する酸塩化物R^8ＣＯＣｌへと変換することができる。次に、単離した酸塩化物R^8ＣＯＣｌと中間体S_R－Ａ１６とを、好適な塩基（例えば、第三級アミン、例えばジイソプロピルエチルアミン）の存在下、非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中、－１０℃～３０℃の温度で反応させて、中間体ＳＲ－Ａ１９を形成することができる。最後に、中間体ＳＲ－Ａ１９を、当技術分野において公知の方法によって脱保護することで最終化合物ＳＲ－Ａ２０へと到達する。ＰＧがＢＯＣである場合、脱保護は、中間体S_R－Ａ１９を、過剰の強酸（トリフルオロ酢酸又は塩化水素など）の存在下、好適な溶媒（ジクロロメタン又はテトラヒドロフランなど）中又は可能であれば無溶媒条件下で溶媒を用いずに撹拌することによって達成される。その後、式S_R－Ａ２０で示されるエナンチオリッチな生成物を、好適なキラル固定相を使用したクロマトグラフィーによってそれらのエナンチオピュアな形態に精製する。

【０１０６】

【化１６】



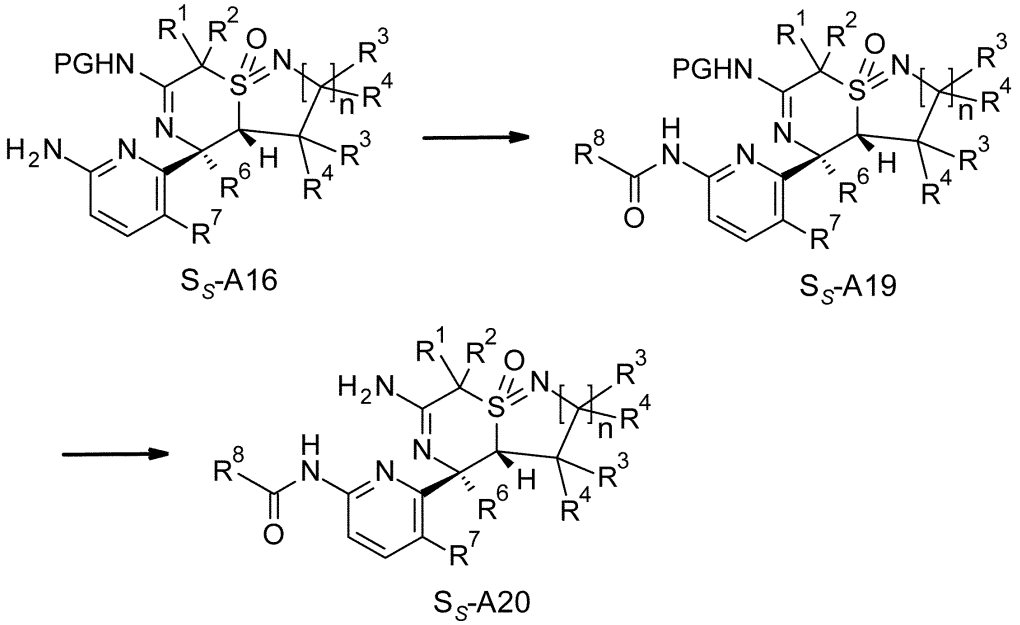
【０１０７】

上記の化学及び中間体S_R－Ａ１６からエナンチオ精製された最終化合物S_R－Ａ２０への変換についてスキーム１１に記載した化学と同様にして、中間体S_S－Ａ16をエナンチオ精製された最終化合物S_S－Ａ２０へと変換することができる（スキーム１２）。

【０１０８】

【化１７】

スキーム 12



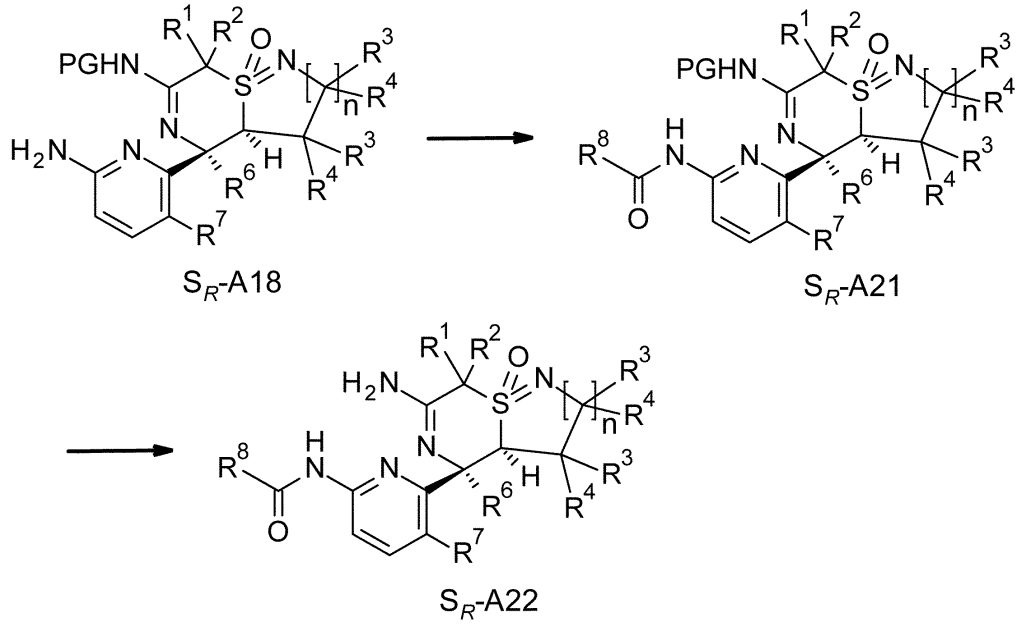
【０１０９】

上記の化学及び中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１６からエナンチオ精製された最終化合物Ｓ$_{R}$－Ａ２０への変換についてスキーム１１に記載した化学と同様にして、中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１８をエナンチオ精製された最終化合物Ｓ$_{R}$－Ａ２２へと変換することができる（スキーム１３）。

【０１１０】

【化１８】

スキーム 13

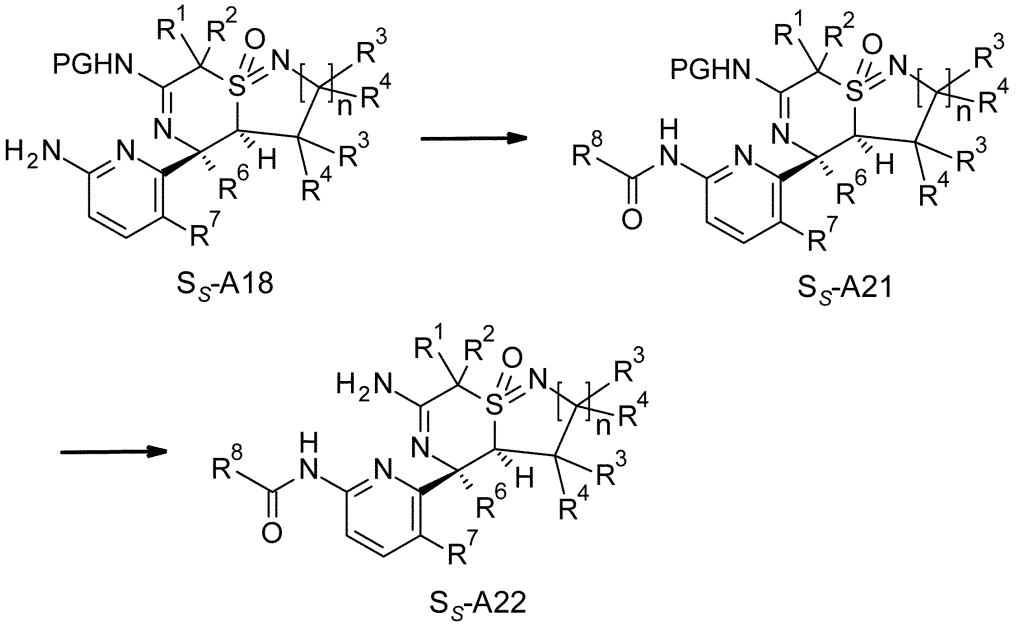


【０１１１】

上記の化学及び中間体Ｓ$_{R}$－Ａ１６からエナンチオ精製された最終化合物Ｓ$_{R}$－Ａ２０への変換についてスキーム１１に記載した化学と同様にして、中間体Ｓ$_{S}$－Ａ１８をエナンチオ精製された最終化合物Ｓ$_{S}$－Ａ２２へと変換することができる（スキーム１４）。

【０１１２】
【化１９】

スキーム 14



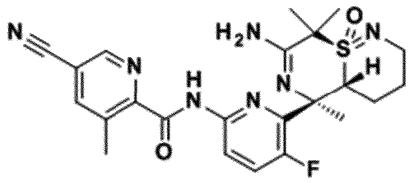
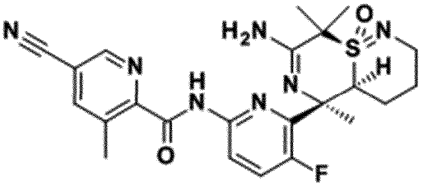
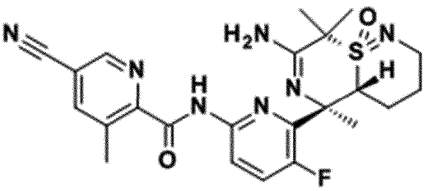
【０１１３】
式S_R－Ａ２０で示される最終化合物を得るためのスキーム７及び１１に記述される合成ステップの順序は、必要に応じて変更され得る。同様に、スキーム７中の脱シリル化工程は、例えば、スキーム１１中のシーケンスの最後に実施され得る。
【０１１４】
式S_S－Ａ２０で示される最終化合物を得るためのスキーム８及び１２に記述される合成ステップの順序は、必要に応じて変更され得る。同様に、スキーム８中の脱シリル化工程は、例えば、スキーム１２中のシーケンスの最後に実施され得る。
【０１１５】
式S_R－Ａ２２で示される最終化合物を得るためのスキーム９及び１３に記述される合成ステップの順序は、必要に応じて変更され得る。同様に、スキーム９中の脱シリル化工程は、例えば、スキーム１３中のシーケンスの最後に実施され得る。
【０１１６】
式S_S－Ａ２２で示される最終化合物を得るためのスキーム１０及び１４に記述される合成ステップの順序は、必要に応じて変更され得る。同様に、スキーム１０中の脱シリル化工程は、例えば、スキーム１４中のシーケンスの最後に実施され得る。
【０１１７】
酸との対応する薬学的に許容し得る塩は、当業者に公知の標準的な方法によって、例えば、式Ｉで示される化合物を好適な溶媒（例えば、ジオキサン又はテトラヒドロフランなど）に溶解し、そして、適量の対応する酸を加えることによって得られ得る。生成物は、通常、濾過又はクロマトグラフィーによって単離され得る。式Ｉで示される化合物から塩基との薬学的に許容し得る塩への変換は、そのような化合物をそのような塩基で処理することによって実施され得る。そのような塩を形成するための１つの可能な方法は、例えば、１／ｎ当量の塩基性塩［例えば、Ｍ（ＯＨ）ｎ（式中、Ｍ＝金属又はアンモニウムカチオン、ｎ＝水酸化物アニオンの数）など］を、好適な溶媒（例えば、エタノール、エタノール－水混合物、テトラヒドロフラン－水混合物）中の化合物の溶液へ加えて、そして、蒸発又は凍結乾燥によって溶媒を除去するものである。特定の塩は、塩酸塩、ギ酸塩及びトリフルオロ酢酸塩である。

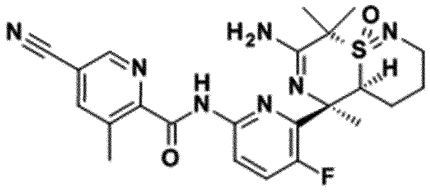
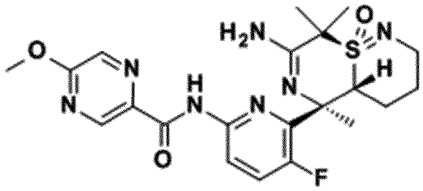
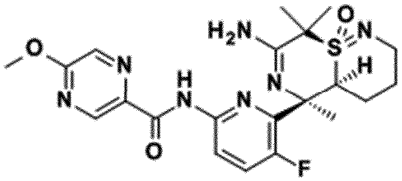
【０１１８】
その調製法が実施例に記載されていない場合、式Ｉで示される化合物及び全ての中間体生成物は、類似法に従って、又は本明細書に説明される方法に従って調製され得る。出発物質は、市販されているか、当技術分野において公知であるか、又は当技術分野において公知の方法によって若しくはそれと同様にして調製され得る。
【０１１９】
当然のことながら、本発明における一般式Ｉで示される化合物を、官能基で誘導体化して、インビボで親化合物に変換して戻ることができる誘導体を提供することができる。
【０１２０】
薬理試験
式Ｉで示される化合物及びそれらの薬学的に許容し得る塩は、有用な薬理学的特性を持つ。本発明の化合物は、ＢＡＣＥ１活性の阻害に関連することが見出された。本化合物を本明細書に後述する試験によって調べた。
【０１２１】
細胞Ａβ－低下アッセイ：
Ａβ４０ AlphaLISAアッセイを使用することができる。ＨＥＫ２９３　ＡＰＰ細胞を、９６ウェルマイクロタイタープレート内、細胞培養培地（Iscove's、プラス１０％（v/v）ウシ胎仔血清、ペニシリン／ストレプトマイシン）中に播種して約８０％コンフルエンスにし、そして、本化合物を、１／３容量の培養培地中に３×濃度で加えた（ＤＭＳＯの最終濃度を１％ v/vに維持した）。加湿インキュベーター内３７℃及び５％ CO_2 で１８～２０時間インキュベーションした後、Perkin-Elmerヒトアミロイドベータ１－４０（高特異的）キット（Cat# AL275C）を使用したＡβ４０濃度の測定のために培養上清を採取した。
【０１２２】
Perkin-Elmer White Optiplate-384（Cat# 6007290）内、培養上清2ulを、１０×AlphaLISA 抗－ｈＡβアクセプタービーズ＋ビオチン化抗体抗Ａβ１－４０ミックス（５０μg/mL/５nM）２μlと混合した。室温で１時間インキュベーションした後、ストレプトアビジン（ＳＡ）ドナービーズ（２５μg/mL）の１．２５×調製物１６μlを加え、暗所で３０分間インキュベートした。次に、EnVision-Alpha Readerを使用して、６１５nmにおける発光を記録した。培養上清中のＡβ４０のレベルを、最大シグナル（阻害剤なしで、１％ ＤＭＳＯで処理した細胞）の割合として計算した。Excel XLfitソフトウェアを使用して IC_{50} 値を計算した。
【０１２３】
野生型マウスの脳中のＡβ４０の低下：
動物及び飼育条件．動物を１２／１２時間の明／暗サイクル（午前６時に点灯）に維持し、明期の間に実験を実施した。動物の飼育及び実験手順は、倫理及び法的ガイドライン（ethical and legal guidelines）を遵守し、地方の獣畜産庁（local veterinary authorities）から承認を受けた。
【０１２４】
実験．雌性Ｃ５７Ｂｌ／６Ｊマウスを３０mg/kgの用量の化合物で処置した（１処置群当たり３～４匹）。試験化合物を５％ＥｔＯＨ、１０％Ｓｏｌｕｔｏｌに溶解し、１０mL/kgで経口（per os）適用した。４時間後、動物を屠殺し、脳及び血漿を回収した。脳を半分に切断し、すぐさまドライアイス上で凍結した。脳をＡβ４０の測定に使用し、血漿を化合物曝露の判定に使用した。脳溶解物中のＡβ４０の決定方法は、公知の手順に従った（Lanz, T. A.; Schachter, J. B. Demonstration of a common artifact in immunosorbent assays of brain extracts: development of a solidphase extraction protocol to enable measurement of amyloid-β from wild-type rodent brain. J. Neurosci. Methods 2006, 157, 71-81.）。脳組織を、Roche MagnaLyser（２０″、４０００rpm）内、２％ ＤＥＡ緩衝液中でホモジナイズし、その後、１００００００ｇで１時間遠心分離した。ＤＥＡを５０mM ＮａＣｌ中０．２％まで低下させ、そして、ＤＥＡ溶解物の半分を、

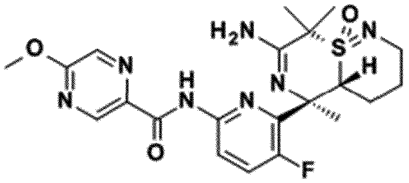
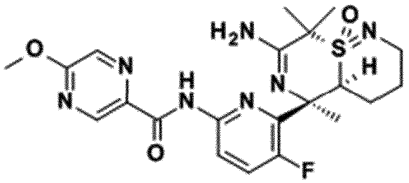
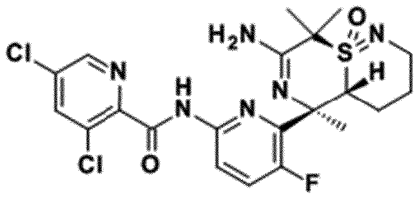
ＭｅＯＨで活性化及びｄＨ２Ｏで平衡化した（各１mL）Ｏａｓｉｓ固相抽出プレート（Waters; cat. no. 186000679）に通した。１０％及び３０％ ＭｅＯＨ（各１mL）中で洗浄した後、Ａβ－ペプチドを９０％ ＭｅＯＨ中２％ ＮＨ４ＯＨ ０．８mLで溶出した。溶出物をＮ２流で乾燥させ、乾燥させた試料をAlphaLISAアッセイ緩衝液３０μL中で再構成した。AlphaLISAアッセイ（Perkin-Elmer）によってＡβ４０を決定した。白色の９６ウェルハーフエリアマイクロプレート（Perkin-Elmer cat. no. 6005561）中、再構成した試料２０μLを、ビオチン化ＢＡＰ－２４（Ａβ４０のＣ末端に特異的）（Brockhaus, M.; Grunberg, J.; Rohrig, S.; Loetscher, H.; Wittenburg, N.; Baumeister, R.; Jacobsen, H.; Haass, C. Caspasemediated cleavage is not required for the activity of presenilins in amyloidogenesis and NOTCH signaling. NeuroReport 1998, 9, 1481-1486.）（原液＝４．４mg/mL、f.c.５．５μg/mL）５μLと混合し、２５２Ｑ６アクセプタービーズ（２５２Ｑ６抗体、Invitrogen AMB0062）５μLを事前にAlphaLISAアクセプタービーズ（Perkin-Elmer cat. no. 6772002）；最終希釈１：５００）とコンジュゲートさせた。混合物を、暗所下、ＲＴで１時間インキュベートした。次に、ストレプトアビジン（Streptavin）コートドナービーズ（Perkin-Elmer cat. no. 6760002、最終希釈１：１２５）２０μLを加え、そして、AlphaScreen Reader（Perkin-Elmer Envision 2104）でＲＦＵを測定する前に、この最終混合物を、暗所下、ＲＴでさらに３０分間インキュベートした。処置した動物中のＡβ４０について得られた値は溶剤群の値に関連しており、これを％で示す。あるいは、Ａβ４０の決定に、市販のＥＬＩＳＡを製造業者の指示に従って使用した（Wako ELISA: (“Human/Rat β Amyloid (40) ELISA kit Wako II”; cat nr. 294-64701）。また、ここで、Ａb－低下効果を、溶剤群に対する百分率として算出した。

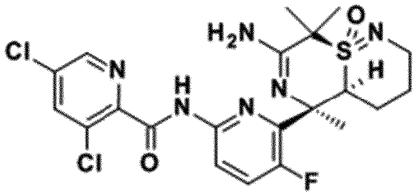
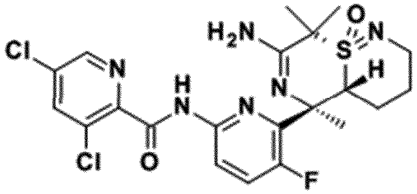
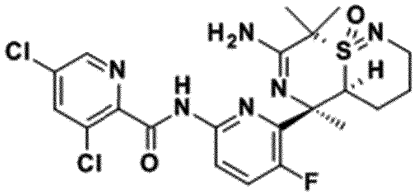
【０１２５】

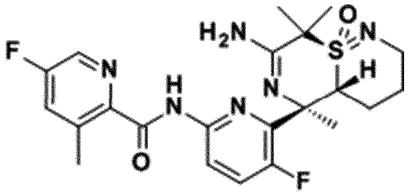
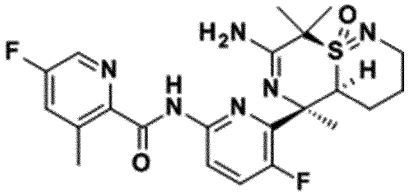
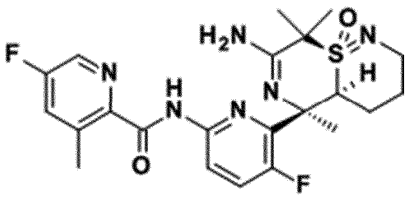
【表１】

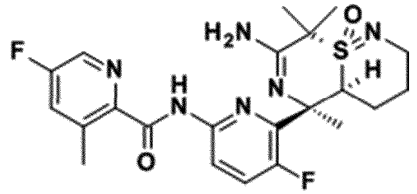
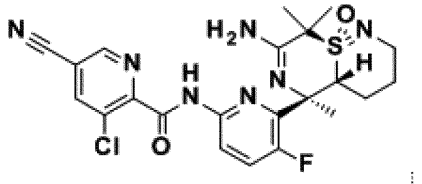
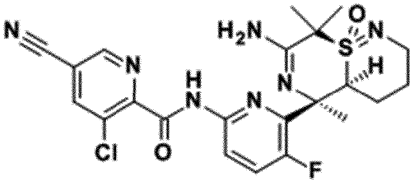
実施例	構造	BACE1 細胞活性 Aβ40 IC_{50} [nM]	Aβ40 (野生型マウス、脳) [%]	名称
1AA		0.6	38	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-シアノ-3-メチルピコリンアミド、
1AB		2.3	79	N-(6-((4aS,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-シアノ-3-メチルピコリンアミド、
1BA		0.5	95	N-(6-((4aR,5R,9S)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-シアノ-3-メチルピコリンアミド、

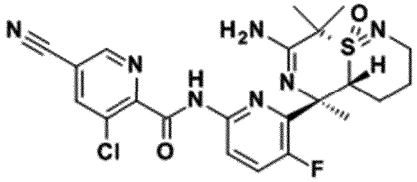
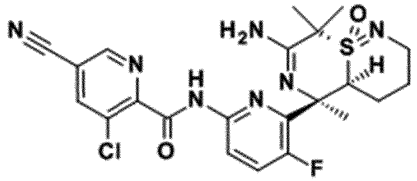
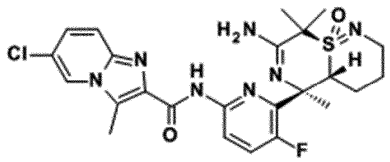
1BB		3.9	93	N-(6-((4aS,5R,9S)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-シアノ-3-メチルピコリンアミド、
2AA		19.7	83	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メトキシピラジン-2-カルボキサミド、
2AB		18.7	92	N-(6-((4aS,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メトキシピラジン-2-カルボキサミド、

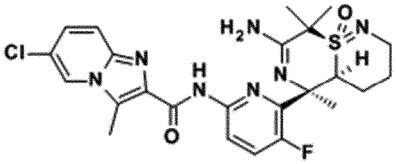
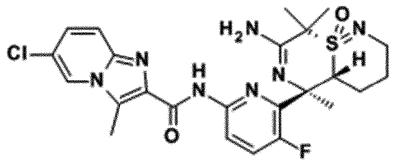
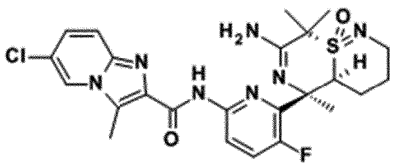
2BA		21.7	87	N-(6-((4aR,5R,9S)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メトキシピラジン-2-カルボキサミド、
2BB				N-(6-((4aS,5R,9S)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メトキシピラジン-2-カルボキサミド、
3AA		1.3	76	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3,5-ジクロロピコリンアミド、

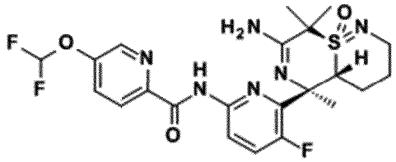
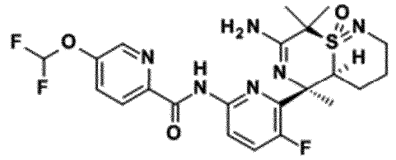
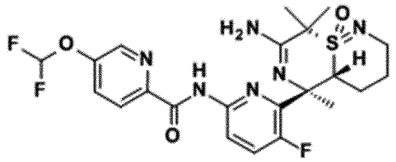
3AB				N-(6-((4aS,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3,5-ジクロロピコリンアミド、
3BA				N-(6-((4aR,5R,9S)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3,5-ジクロロピコリンアミド、
3BB				N-(6-((4aS,5R,9S)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3,5-ジクロロピコリンアミド、

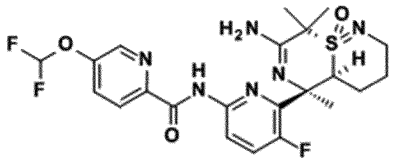
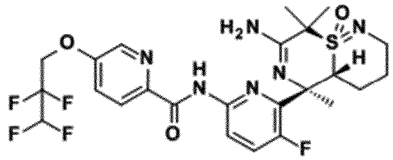
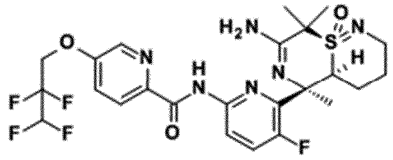
4AA		18.1	80	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-3-メチルピコリンアミド、
4AB				N-(6-((4aS,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-3-メチルピコリンアミド、
4BA				N-(6-((4aR,5R,9S)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-3-メチルピコリンアミド、

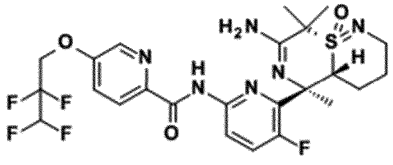
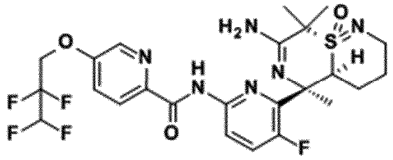
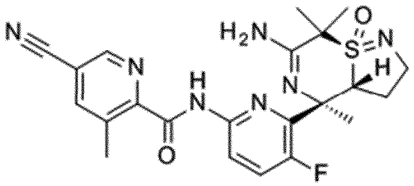
4BB				N-(6-((4aS,5R,9S)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-3-メチルピコリンアミド、
5AA				N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-シアノピコリンアミド、
5AB				N-(6-((4aS,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-シアノピコリンアミド、

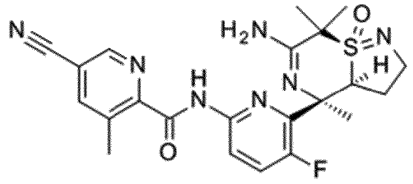
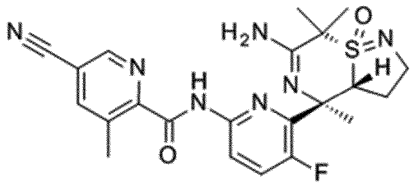
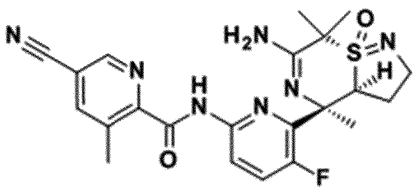
5BA				N-(6-((4aR,5R,9S)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-シアノピコリンアミド、
5BB				N-(6-((4aS,5R,9S)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-シアノピコリンアミド、
6AA		28.5	103	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-6-クロロ-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド、

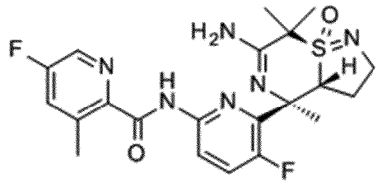
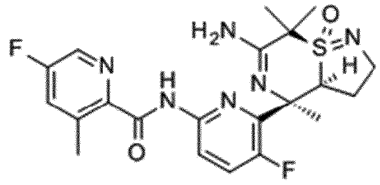
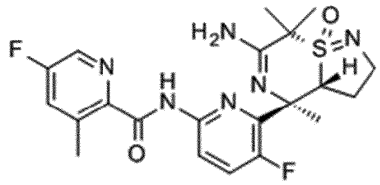
6AB				N-(6-((4aS,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-6-クロロ-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド、
6BA				N-(6-((4aR,5R,9S)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-6-クロロ-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド、
6BB				N-(6-((4aS,5R,9S)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-6-クロロ-3-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド、

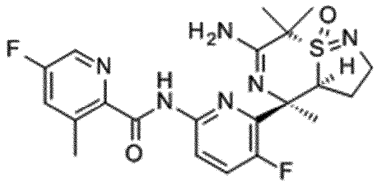
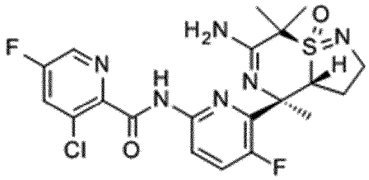
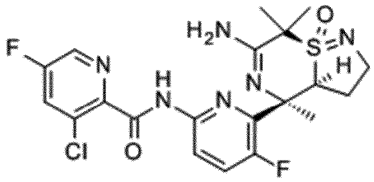
7AA		2.7	65	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)ピコリンアミド、
7AB				N-(6-((4aS,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)ピコリンアミド、
7BA				N-(6-((4aR,5R,9S)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)ピコリンアミド、

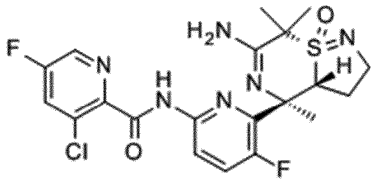
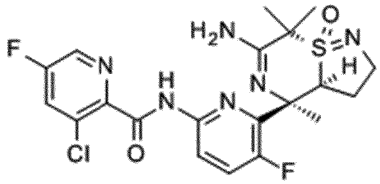
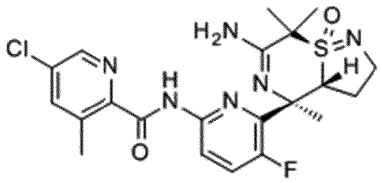
7BB				N-(6-((4aS,5R,9S)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)ピコリンアミド、
8AA		35.4	61	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ピコリンアミド、
8AB				N-(6-((4aS,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ピコリンアミド、

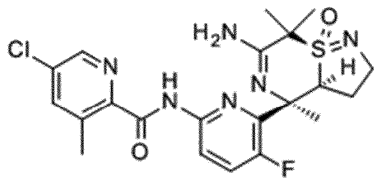
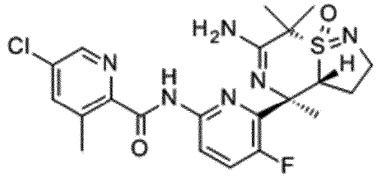
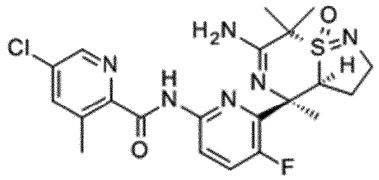
8BA				N-(6-((4aR,5R,9S)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ピコリンアミド、
8BB				N-(6-((4aS,5R,9S)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ピコリンアミド、
9AA				N-(6-((3aR,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン- 4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-シアノ-3-メチルピコリンアミド、

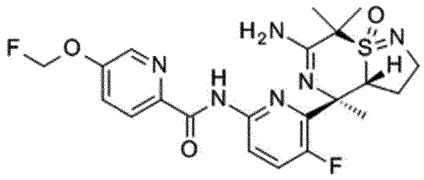
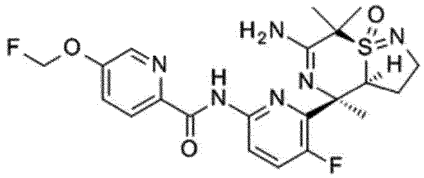
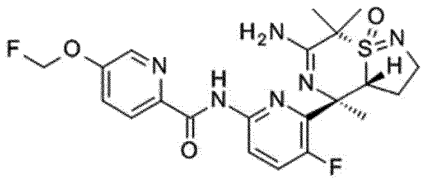
9AB		0.6	40	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-シアノ-3-メチルピコリンアミド、
9BA		14.9	86	N-(6-((3aR,4R,8S)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-シアノ-3-メチルピコリンアミド、
9BB				N-(6-((3aS,4R,8S)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-シアノ-3-メチルピコリンアミド、

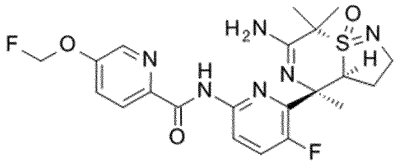
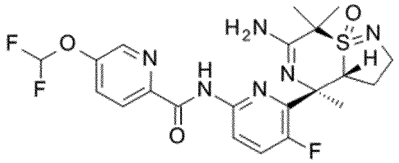
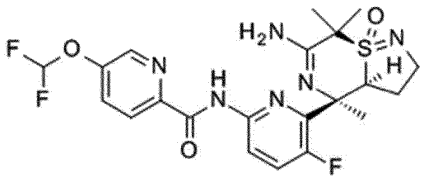
10AA				N-(6-((3aR,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-3-メチルピコリンアミド、
10AB		10	71	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-3-メチルピコリンアミド
10BA		420		N-(6-((3aR,4R,8S)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-3-メチルピコリンアミド

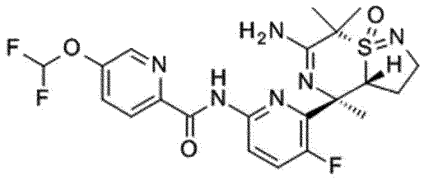
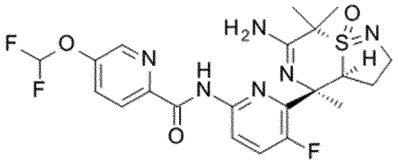
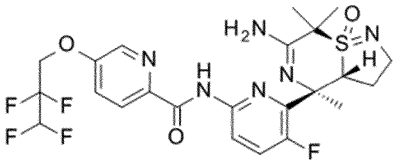
10BB				N-(6-((3aS,4R,8S)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン- 4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-3-メチルピコリンアミド、
11AA				N-(6-((3aR,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-フルオロピコリンアミド、
11AB		3.5	100	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-フルオロピコリンアミド

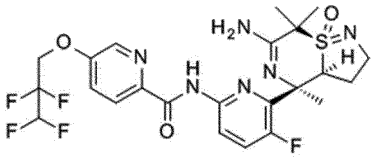
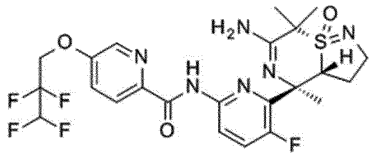
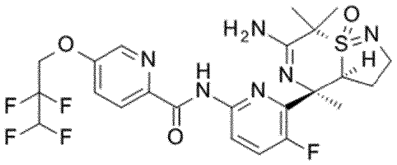
11BA		117		N-(6-((3aR,4R,8S)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-フルオロピコリンアミド
11BB				N-(6-((3aS,4R,8S)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-フルオロピコリンアミド、
12AA				N-(6-((3aR,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-クロロ-3-メチルピコリンアミド、

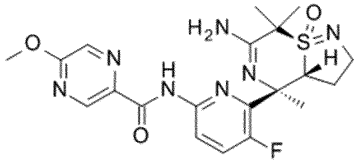
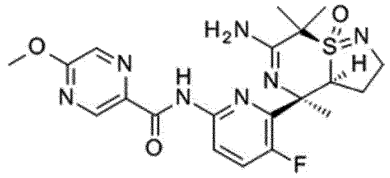
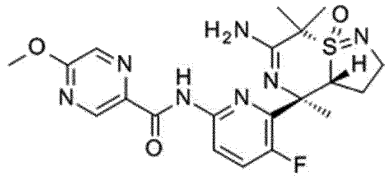
12AB		1.3	38	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン- 4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-クロロ-3-メチルピコリンアミド
12BA		24.2		N-(6-((3aR,4R,8S)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-クロロ-3-メチルピコリンアミド
12BB				N-(6-((3aS,4R,8S)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-クロロ-3-メチルピコリンアミド、

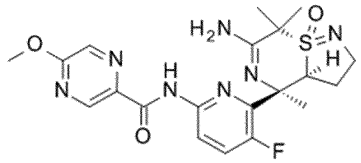
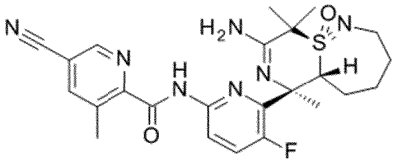
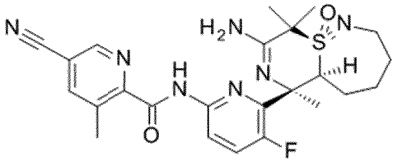
13AA				N-(6-((3aR,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン- 4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(フルオロメトキシ)ピコリンアミド、
13AB		9.8	86	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(フルオロメトキシ)ピコリンアミド
13BA		382		N-(6-((3aR,4R,8S)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(フルオロメトキシ)ピコリンアミド

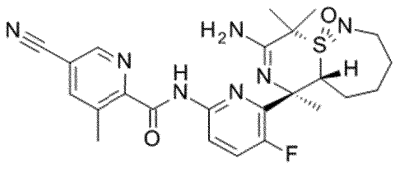
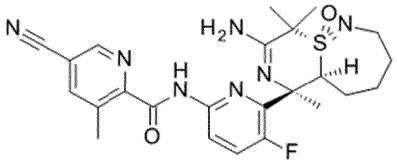
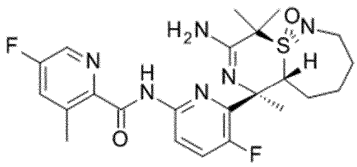
13BB				N-(6-((3aS,4R,8S)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(フルオロメトキシ)ピコリンアミド、
14AA				N-(6-((3aR,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)ピコリンアミド、
14AB		6.3	61	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン- 4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)ピコリンアミド

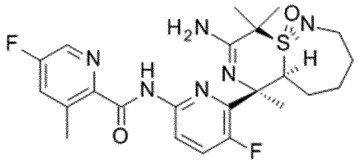
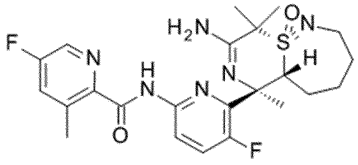
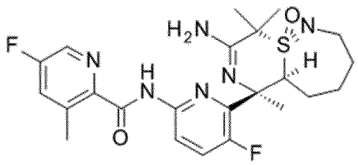
14BA		52.6		N-(6-((3aR,4R,8S)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)ピコリンアミド
14BB				N-(6-((3aS,4R,8S)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)ピコリンアミド、
15AA				N-(6-((3aR,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ピコリンアミド、

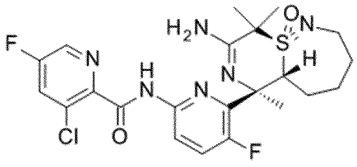
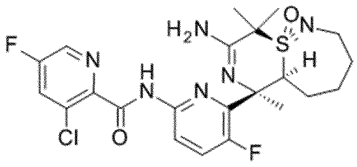
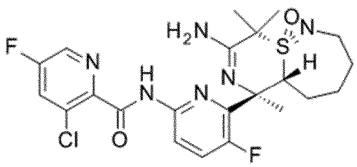
15AB		146	100	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ピコリンアミド
15BA		557		N-(6-((3aR,4R,8S)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ピコリンアミド
15BB				N-(6-((3aS,4R,8S)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ピコリンアミド、

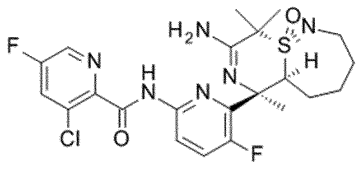
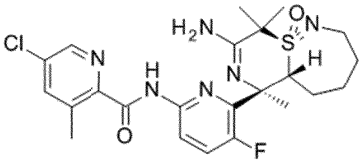
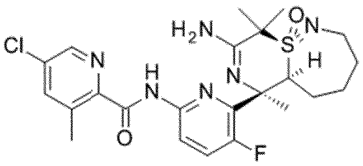
16AA				N-(6-((3aR,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メトキシピラジン-2-カルボキサミド、
16AB		8.6	89	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メトキシピラジン-2-カルボキサミド
16BA		115		N-(6-((3aR,4R,8S)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メトキシピラジン-2-カルボキサミド

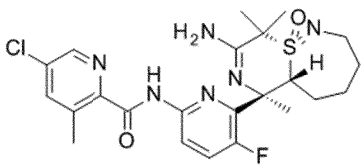
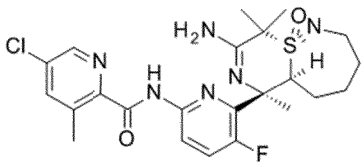
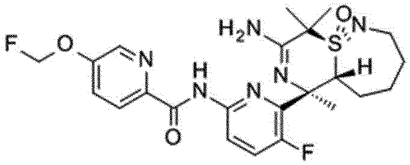
16BB				N-(6-((3aS,4R,8S)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン- 4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メトキシピラジン-2-カルボキサミド、
17AA				N-(6-((5aR,6R,10R)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-シアノ-3-メチルピコリンアミド、
17AB				N-(6-((5aS,6R,10R)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-シアノ-3-メチルピコリンアミド、

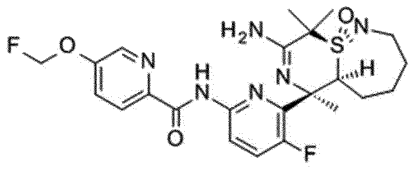
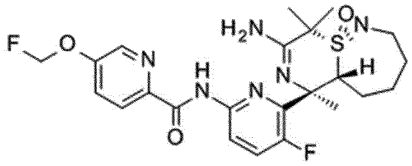
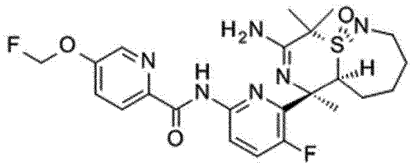
17BA				N-(6-((5aR,6R,10S)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-シアノ-3-メチルピコリンアミド、
17BB				N-(6-((5aS,6R,10S)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-シアノ-3-メチルピコリンアミド、
18AA				N-(6-((5aR,6R,10R)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-3-メチルピコリンアミド、

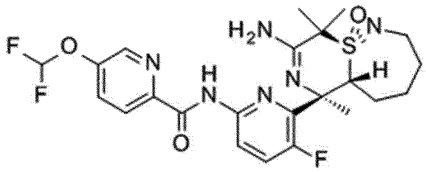
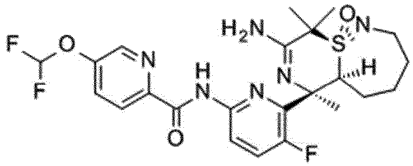
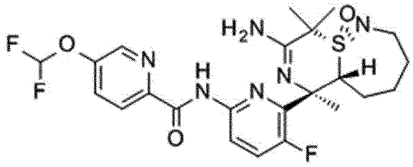
18AB				N-(6-((5aS,6R,10R)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-3-メチルピコリンアミド、
18BA				N-(6-((5aR,6R,10S)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-3-メチルピコリンアミド、
18BB				N-(6-((5aS,6R,10S)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-3-メチルピコリンアミド、

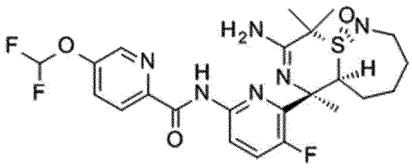
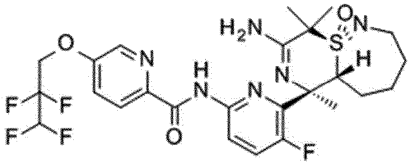
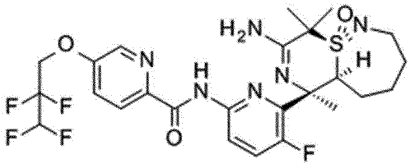
19AA				N-(6-((5aR,6R,10R)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-フルオロピコリンアミド、
19AB				N-(6-((5aS,6R,10R)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-フルオロピコリンアミド、
19BA				N-(6-((5aR,6R,10S)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-フルオロピコリンアミド、

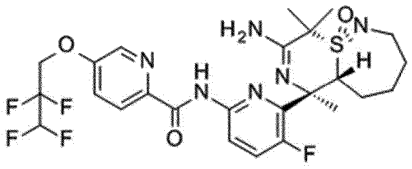
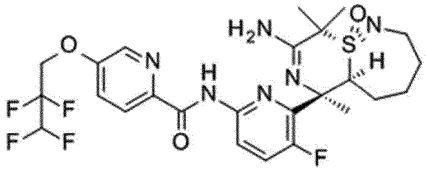
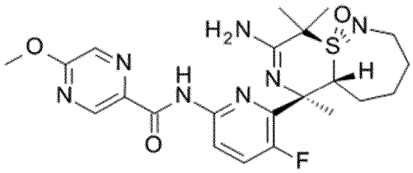
19BB				N-(6-((5aS,6R,10S)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-フルオロピコリンアミド、
20AA				N-(6-((5aR,6R,10R)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-クロロ-3-メチルピコリンアミド、
20AB				N-(6-((5aS,6R,10R)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-クロロ-3-メチルピコリンアミド、

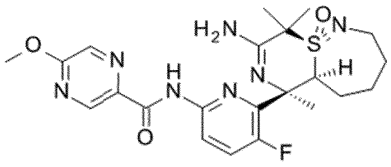
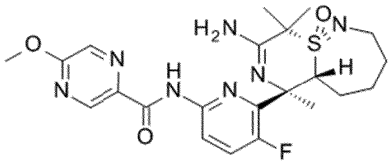
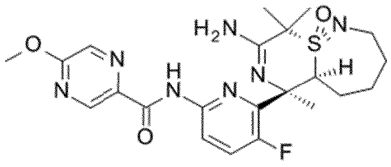
20BA				N-(6-((5aR,6R,10S)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-クロロ-3-メチルピコリンアミド、
20BB				N-(6-((5aS,6R,10S)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-クロロ-3-メチルピコリンアミド、
21AA				N-(6-((5aR,6R,10R)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(フルオロメトキシ)ピコリンアミド、

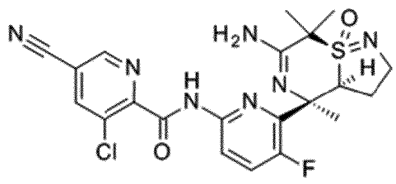
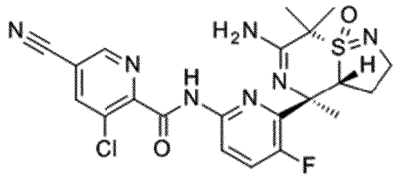
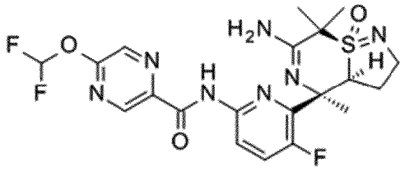
21AB				N-(6-((5aS,6R,10R)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(フルオロメトキシ)ピコリンアミド、
21BA				N-(6-((5aR,6R,10S)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(フルオロメトキシ)ピコリンアミド、
21BB				N-(6-((5aS,6R,10S)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(フルオロメトキシ)ピコリンアミド、

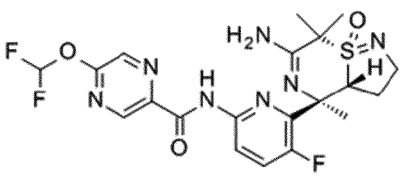
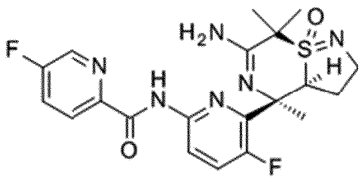
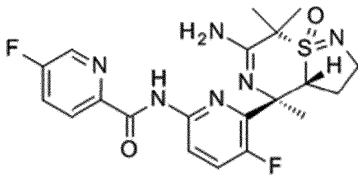
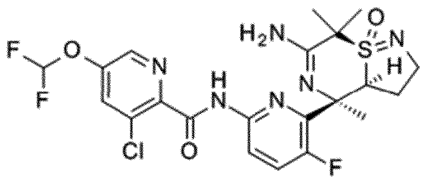
22AA				N-(6-((5aR,6R,10R)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)ピコリンアミド、
22AB				N-(6-((5aS,6R,10R)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)ピコリンアミド、
22BA				N-(6-((5aR,6R,10S)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)ピコリンアミド、

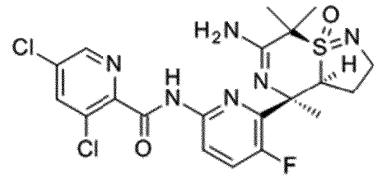
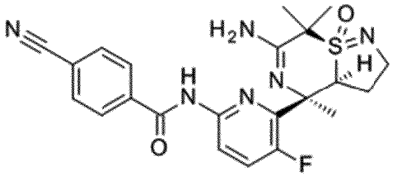
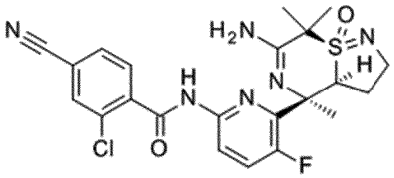
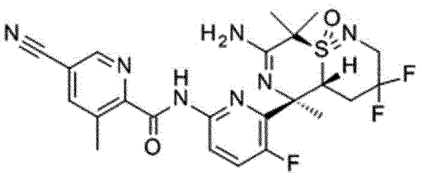
22BB				N-(6-((5aS,6R,10S)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)ピコリンアミド、
23AA				N-(6-((5aR,6R,10R)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ピコリンアミド、
23AB				N-(6-((5aS,6R,10R)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ピコリンアミド、

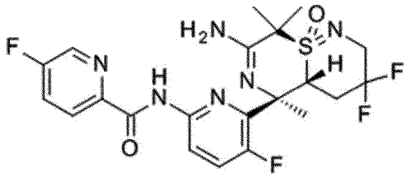
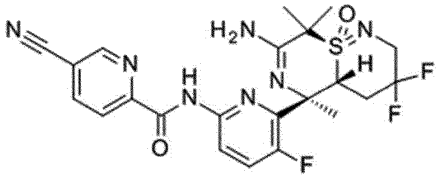
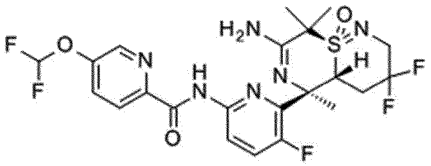
23BA				N-(6-((5aR,6R,10S)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ピコリンアミド、
23BB				N-(6-((5aS,6R,10S)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ピコリンアミド、
24AA				N-(6-((5aR,6R,10R)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メトキシピラジン-2-カルボキサミド、

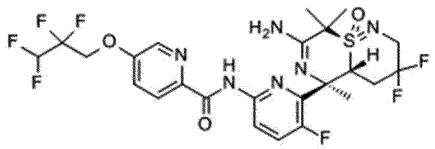
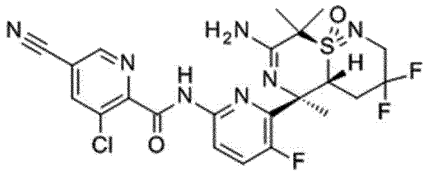
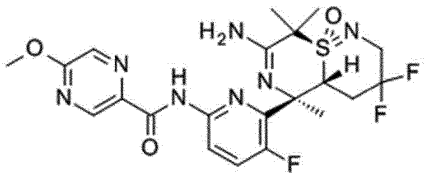
24AB				N-(6-((5aS,6R,10R)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メトキシピラジン-2-カルボキサミド、
24BA				N-(6-((5aR,6R,10S)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メトキシピラジン-2-カルボキサミド、
24BB				N-(6-((5aS,6R,10S)-8-アミノ-6,9,9-トリメチル-10-オキシド-3,4,5,5a,6,9-ヘキサヒドロ-2H-[1,4]チアジノ[2,1-g][1,2]チアゼピン-6-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メトキシピラジン-2-カルボキサミド

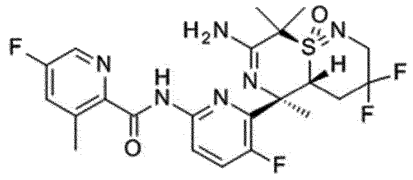
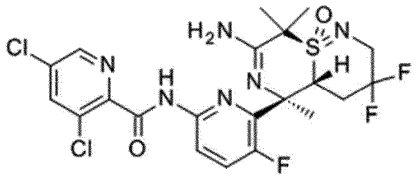
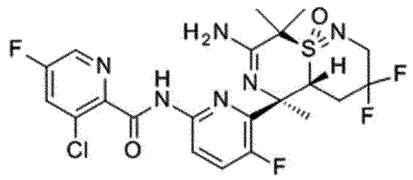
25AB		0.5	56	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-シアノピコリンアミド
25BA		15.5	117	N-(6-((3aR,4R,8S)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-シアノピコリンアミド
26AB		7.7	82	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)ピラジン-2-カルボキサミド

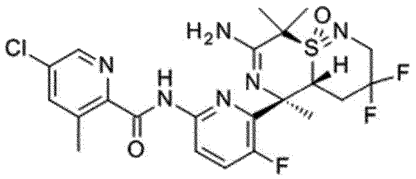
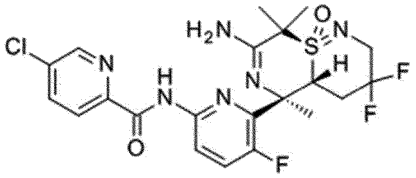
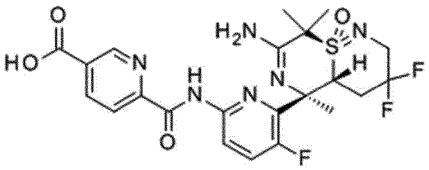
26BA		152		N-(6-((3aR,4R,8S)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)ピラジン-2-カルボキサミド
27AB		15	92	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-フルオロピコリンアミド
27BA		118		N-(6-((3aR,4R,8S)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン- 4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-フルオロピコリンアミド
28AB		2.8	100	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)ピコリンアミド

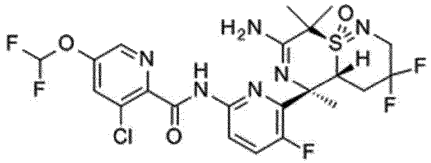
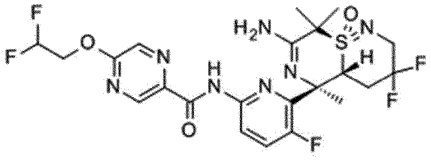
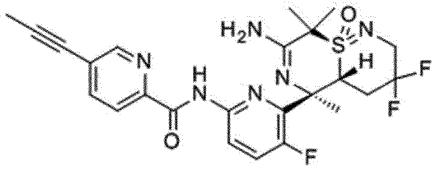
29AB		0.6	88	N-(6-((3aS,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン- 4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3,5-ジクロロピコリンアミド
30AB		14		N-(6-((3aS,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン- 4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-4-シアノベンズアミド
31AB		34		N-(6-((3aS,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-2-クロロ-4-シアノベンズアミド
32AA		1.2	53	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-3,3-ジフルオロ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-シアノ-3-メチルピコリンアミド

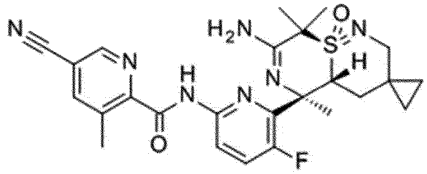
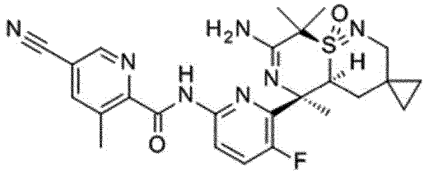
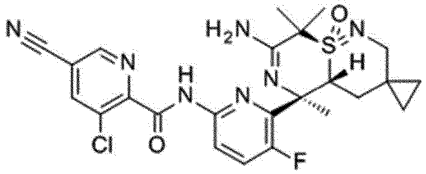
33AA		90	83	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-3,3-ジフルオロ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-フルオロピコリンアミド
34AA		9.8	113	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-3,3-ジフルオロ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-シアノピコリンアミド
35AA		87.4	101	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-3,3-ジフルオロ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)ピコリンアミド

36AA		416	84	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-3,3-ジフルオロ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)ピコリンアミド
37AA		1.6	73	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-3,3-ジフルオロ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-シアノピコリンアミド
38AA		295		N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-3,3-ジフルオロ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メトキシピラジン-2-カルボキサミド

39AA		114		N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-3,3-ジフルオロ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-フルオロ-3-メチルピコリンアミド
40AA		4.9	77	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-3,3-ジフルオロ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3,5-ジクロロピコリンアミド
41AA		30.4	78	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-3,3-ジフルオロ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-フルオロピコリンアミド

42AA		19.4	85	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-3,3-ジフルオロ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-クロロ-3-メチルピコリンアミド
43AA		56	80	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-3,3-ジフルオロ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-クロロピコリンアミド
44AA		>40		6-((6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-3,3-ジフルオロ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)ニコチン酸

45AA		26.6	85	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-3,3-ジフルオロ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)ピコリンアミド
46AA		144		N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-3,3-ジフルオロ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピラジン-2-カルボキサミド
47AA		147		N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-3,3-ジフルオロ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-2,3,4,4a,5,8-ヘキサヒドロ-[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(プロパー1-イン-1-イル)ピコリンアミド

48AA		0.3	61	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-4,4a,5,8-テトラヒドロ-2H-スピロ[[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-3,1'-シクロプロパン]-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-シアノ-3-メチルピコリンアミド
48AB		13		N-(6-((4aS,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-4,4a,5,8-テトラヒドロ-2H-スピロ[[1,4]チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-3,1'-シクロプロパン]-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-5-シアノ-3-メチルピコリンアミド
49AA		0.1	106	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-4,4a,5,8-テトラヒドロ-2H-スピロ[[1,4]-チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-3,1'-シクロプロパン]-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-シアノピコリンアミド

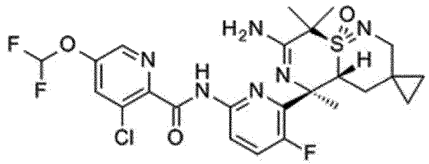
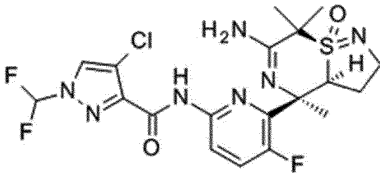
50AA		15.9	117	N-(6-((4aR,5R,9R)-7-アミノ-5,8,8-トリメチル-9-オキシド-4,4a,5,8-テトラヒドロ-2H-スピロ[[1,4]-チアジノ[2,1-f][1,2]チアジン-3,1'-シクロプロパン]-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)ピコリンアミド
51AB		<10		N-(6-((3aS,4R,8R)-6-アミノ-4,7,7-トリメチル-8-オキシド-3,3a,4,7-テトラヒドロ-2H-イソチアゾロ[1,5-a][1,4]チアジン-4-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-4-クロロ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

表１： 薬理学的データ

【０１２６】

医薬組成物

式Ｉで示される化合物及び薬学的に許容し得る塩は、治療活性物質として、例えば、医薬製剤の形態で使用され得る。医薬製剤は、例えば錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の剤形で、経口投与され得る。しかしながら、投与はまた、例えば坐剤の剤形で直腸内にも、又は例えば注射液の剤形で非経口的にも実施され得る。

【０１２７】

式Ｉで示される化合物及びその薬学的に許容し得る塩は、医薬製剤の製造ため、薬学的に不活性な無機又は有機の担体と共に加工され得る。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などを、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセル剤のためのそのような担体として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤のための好適な担体は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオールなどである。しかしながら、活性物質の性質に応じて、軟ゼラチンカプセル剤の場合は、通常担体を必要としない。液剤及びシロップ剤の製造に好適な担体は、例えば、水、ポリオール、グリセロール、植物油などである。坐剤のための好適な担体は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体ポリオールなどである。

【０１２８】

医薬製剤は、さらに、保存剤、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色剤、香料、浸透圧を変動させるための塩、緩衝剤、マスキング剤又は酸化防止剤などの薬学的に許容し得る補助物質を含有することができる。これらはまた、さらに他の治療有用物

質を含有することができる。

【０１２９】

式Ｉで示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩と治療上不活性な担体とを含有する医薬もまた本発明によって提供され、１以上の式Ｉで示される化合物及び／又はその薬学的に許容し得る塩と、所望により、１以上の他の治療有用物質とを、１以上の治療上不活性な担体と共にガレヌス製剤の投与形態にすることを含む、それらの製造プロセスも、本発明によって提供される。

【０１３０】

投与量は、広い範囲内で変更することができ、当然ながら、各々の特定の症例における個別の要件に適合されるべきである。経口投与の場合には、成人への投与量は、一日に約０．０１mg～約１０００mgの一般式Ｉで示される化合物又は対応する量のその薬学的に許容し得る塩で変更することができる。一日投与量は、１回用量として又は分割用量で投与してもよく、加えて、必要性が示される場合、上限を超えることもできる。

【０１３１】

以下の実施例は、本発明を限定することなく本発明を例示するものであり、単にその代表例として役立つものにすぎない。医薬製剤は、好都合には、約１～５００mg、特定すると１～１００mgの式Ｉで示される化合物を含有する。本発明に係る組成物の例は、以下である：

【０１３２】

実施例Ａ

以下の組成の錠剤を常法により製造する：

【表２】

成分	mg/錠剤			
	5	25	100	500
式Ｉの化合物	5	25	100	500
無水乳糖 DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
微結晶性セルロース	30	30	30	450
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1
合計	167	167	167	831

表 2: 可能な錠剤の組成

【０１３３】

製造手順

１．成分１、２、３及び４を混合し、精製水で造粒する。

２．顆粒を５０℃で乾燥させる。

３．顆粒を好適な微粉砕装置に通す。

４．成分５を加え、３分間混合し；好適な成形機で圧縮する。

【０１３４】

実施例Ｂ－１

以下の組成のカプセル剤を製造する：

【表３】

成分	mg/カプセル剤			
	5	25	100	500
式Ｉの化合物	5	25	100	500
含水乳糖	159	123	148	-
トウモロコシデンプン	25	35	40	70
タルク	10	15	10	25
ステアリン酸マグネシウム	1	2	2	5
合計	200	200	300	600

表３：可能なカプセルの組成

【０１３５】

製造手順

１．成分１、２及び３を好適なミキサー中で３０分間混合する。

２．成分４及び５を加え、３分間混合する。

３．好適なカプセルに充填する。

【０１３６】

式Ｉで示される化合物、乳糖及びトウモロコシデンプンを、最初にミキサーで、次に微粉砕機で混合する。混合物をミキサーに戻し；タルクを加え、十分に混合する。混合物を、機械によって、適切なカプセル、例えば硬ゼラチンカプセルに充填する。

【０１３７】

実施例Ｂ－２

以下の組成の軟ゼラチンカプセル剤を製造する：

【表４】

成分	mg/カプセル剤
式Ｉの化合物	5
黄ろう	8
大豆硬化油	8
半硬化植物油	34
大豆油	110
合計	165

表4: 可能な軟ゼラチンカプセル剤成分組成

【０１３８】

【表５】

成分	mg/カプセル剤
ゼラチン	75
グリセリン 85%	32
Karion 83	8 （乾燥物質）
二酸化チタン	0.4
黄酸化鉄	1.1
合計	116.5

表 5: 可能な軟ゼラチンカプセル剤組成

【０１３９】

製造手順

式Ｉで示される化合物を、他の成分の加温溶融物に溶解し、そして混合物を適切な大きさの軟ゼラチンカプセルに充填する。充填された軟質ゼラチンカプセルを、通常の手順に従って処理する。

【０１４０】

実施例Ｃ

以下の組成の坐剤を製造する：

【表６】

成分	mg/坐剤
式Ｉの化合物	15
坐剤用練剤	1285
合計	1300

表 6: 可能な坐剤組成

【０１４１】

製造手順

坐薬用錬剤をガラス又はスチール容器中で溶解し、十分に混合し、そして４５℃に冷却する。その後、微粉砕した式Ｉで示される化合物をそれに加え、それが完全に分散するまで撹拌する。混合物を適切な大きさの坐剤成形型に注ぎ、放置して冷却し；次に坐剤を成形型から取り外し、パラフィン紙又は金属箔で個別に包む。

【０１４２】

実施例Ｄ

以下の組成の注射液を製造する：

【表７】

成分	mg/注射液剤.
式Ｉの化合物	3
ポリエチレングリコール 400	150
酢酸	pH 5.0 になる適量
注射液用水	1.0 ml になる量

表 7: 可能な注射液剤組成

【０１４３】

製造手順

式Ｉで示される化合物を、ポリエチレングリコール４００と注射用水（一部）の混合物に溶解する。酢酸でｐＨを５．０に調整する。水の残量を加えて、容量を１．０mlに調整

する。溶液を濾過し、適切な過剰量を使用してバイアルに充填し、滅菌する。

【０１４４】

実施例Ｅ

以下の組成のサッシェ剤を製造する：

【表８】

成分	mg/サッシェ剤
式Ｉの化合物	50
乳糖，微粉末	1015
微結晶性セルロース(AVICEL PH 102)	1400
カルボキシメチルセルロースナトリウム	14
ポリビニルピロリドン K30	10
ステアリン酸マグネシウム	10
風味添加剤	1
合計	2500

表 8: 可能なサッシェ剤組成

【０１４５】

製造手順

式Ｉで示される化合物を、乳糖、微晶質セルロース及びナトリウムカルボキシメチルセルロースと混合し、ポリビニルピロリドンの水中混合物で顆粒化する。顆粒をステアリン酸マグネシウム及び香味添加剤と混合し、サッシェに充填する。

【０１４６】

実験項

以下の実施例は、本発明の例示のために提供される。これらは、本発明の範囲を限定するものとして考慮されるべきではなく、単にその代表例として考慮されるべきである。

【０１４７】

概要

分析法

ガスクロマトグラフ（ＧＣ）を、Agilent 6850 Series II 単一チャネルＧＣシステムを使用して記録した。カラム：Agilent HP-1、３０ｍ×０．３２㎜×０．２５μｍフィルム、SN USC174642H、PN 190917-413E；キャリヤガス：一定流量モードのヘリウム、圧力２５psi；定格初期流量７．８mL／分、注入量１μL；インレット：スプリット（比　２０：１）；検出器：温度３００℃、水素流３０mL／分、大気流４００mL／分。

【０１４８】

オーブン温度プログラム：

【表９】

時間[分]	開始温度 [°C]	速度 [°C/分]	終了温度 [°C]
0.0	40	5.0	80
8.0	80	20.0	250
16.5	方法の終了		

【０１４９】

ＨＰＬＣ（方法　ＬＣＭＳ＿ｆｇｌｍ）

カラム：Agilent Zorbax Eclipse Plus C18、Rapid Resolution HT、２．１×３０㎜、１．８μｍ、Part.no. 959731-902

溶媒Ａ：０．０１％ギ酸水溶液；溶媒Ｂ：アセトニトリル（ＭｅＣＮ）

【０１５０】

勾配：
【表１０】

時間 [分]	流速 [ml/分]	%A	%B
初期	0.8	97	3
0.2	1.0	97	3
1.7	1.0	3	97
2.0	1.0	3	97
2.1	1.0	97	3

【０１５１】
ＨＰＬＣ（方法　ＬＣＭＳ＿ｇｒａｄｉｅｎｔ）
カラム：Agilent Zorbax Eclipse Plus C18、Rapid Resolution HT、２．１×３０ｍｍ、１．８μｍ、Part.no. 959731-902
溶媒Ａ：０．０１％ギ酸水溶液；溶媒Ｂ：ＭｅＣＮ
【０１５２】
勾配：
【表１１】

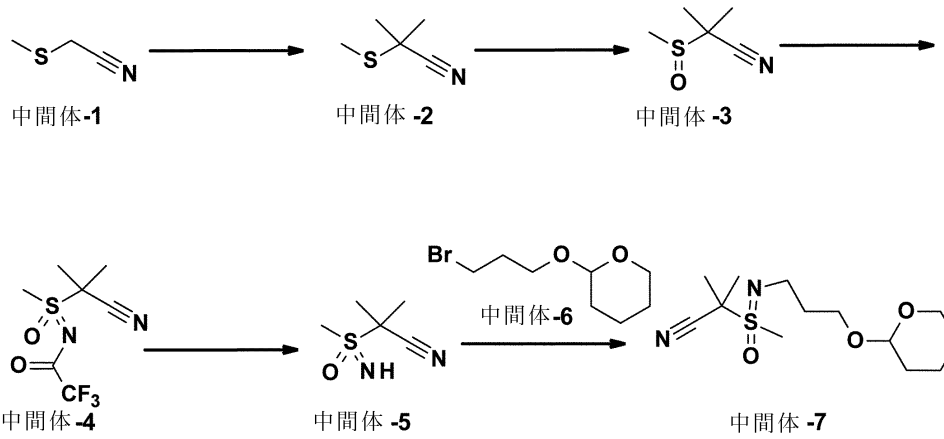
時間[分]	流速 [ml/分]	%A	%B
初期	1.0	97	3
0.2	1.0	97	3
5.2	1.0	3	97
6.0	1.0	3	97
6.2	1.0	97	3

【０１５３】
ＨＰＬＣ（方法　７６２６Ｌ０５）
カラム：Agilent Poroshell 120 EC-C18、４．６×５０ｍｍ、２．７μｍ、Part.no. 699975-902
溶媒Ａ：ＭｅＣＮ；溶媒Ｂ：水／ＭｅＣＮ　９５：５（v/v）；溶媒Ｃ：１Ｌの水／ＭｅＣＮ　１：４（v/v）中の硫酸水素テトラｎ－ブチルアンモニウム１ｇの溶液
【０１５４】
勾配：
【表１２】

時間 [分]	流速 [ml/分]	%A	%B	%C
初期	1.0	10	85	5
1.0	1.0	10	85	5
7.0	1.0	85	10	5
12.0	1.0	85	10	5
13.0	1.0	10	85	5

【０１５５】
略称
以下の略称を実験項において使用した：ＴＨＦ、テトラヒドロフラン；ＭＴＢＥ、メチル－tert－ブチルエーテル；ＤＭＦ、ジメチルホルムアミド；ＴＬＣ、薄層クロマトグラフィー。
【０１５６】
中間体
中間体－７の合成：２－メチル－２－［Ｓ－メチル－Ｎ－（３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシプロピル）スルホンイミドイル］プロパンニトリル

【化２０】



【０１５７】

工程１：２－メチル－２－メチルスルファニル－プロパンニトリル（中間体－２）

水素化ナトリウム（２４．０ｇ、鉱油中６０％懸濁液、６００mmol）をｎ－ヘプタン（３ｘ１００mL）で洗浄し、ＴＨＦ（３００mL）に０～５℃で懸濁した。２－（メチルチオ）アセトニトリル（中間体－１、２０ｇ、２３０mmol）のＴＨＦ（１００mL）溶液を加え、得られた懸濁液を０～５℃（氷浴）で１５分間撹拌した。次に、ヨウ化メチル（９０．８ｇ、４０．０mL、６４０mmol）のＴＨＦ溶液を１５分間かけて加えた。混合物を放温し、室温で３時間撹拌した。その後、反応混合物を水（２００mL）に注意深く注ぎ、ＭＴＢＥ（１ｘ５００mL、３ｘ１５０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００mL）とブライン（１００mL）を用いて洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、真空中（１０mbar、４０℃、４５分）で乾燥後、標記化合物を黄色油状物（２３．４ｇ、８９％）として得て、更なる精製をせずに次の工程で用いた。ＧＣ（方法 ７６２６Ｇ０１）t_R＝２．５分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.65 (s, 6 H), 2.32 (s, 3 H)。

【０１５８】

工程２：２－メチル－２－メチルスルフィニル－プロパンニトリル（中間体－３）

２－メチル－２－（メチルチオ）プロパンニトリル（中間体－２、２３ｇ、２００mmol）を１，４－ジオキサン（１１５mL）に溶解し、水（３４５mL）を加えた。エマルジョンを０～５℃（氷浴）に冷却し、過ヨウ素酸ナトリウム（４４．８ｇ、２１０mmol）を水（１１５mL）とともに加えた。得られた白色懸濁液を室温まで温め、１６時間激しく撹拌した。次に、その混合物を濾過し、残留物を酢酸エチル（４００mL）で洗浄した。濾液を層分離の後、水層を塩化ナトリウムで飽和し、酢酸エチル（５ｘ２００mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物をブライン（１００mL）で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、乾燥後（５０℃、５mbar）に、標記化合物を黄色油状物（２５ｇ）として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配５０：５０～０：１００）により精製して、標記化合物を黄色油状物（２３．３ｇ、８９％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.59 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H)。

【０１５９】

工程３：２－メチル－２－（Ｓ－メチルスルホン（トリフルオロアセチルイミドイル））プロパンニトリル（中間体－４）

２－メチル－２－（メチルスルフィニル）プロパンニトリル（中間体－３、９．８ｇ、７４．７mmol）を０～５℃（氷浴）でジクロロメタン（３９０mL）に溶解し、２，２，２－トリフルオロアセトアミド（１７．０ｇ、１５１mmol）、酸化マグネシウム（１２．７ｇ、３０７mmol）と酢酸ロジウム（II）ダイマー（８５０mg、１．９２mmol）を続けて加

えた。最後に、ヨードベンゼン ジアセタート（３６．３ｇ、１１３mmol）のジクロロメタン（９８．０mL）溶液を加え、混合物を０～５℃で１時間、続いて室温で６時間撹拌した。次に、酢酸ロジウム（II）ダイマーの第２の部分（８５０mg、１．９２mmol）を加え、懸濁液を室温で更に９５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、残留物をジクロロメタン（１００mL）で洗浄し、合わせた濾液を真空中で濃縮して、暗色油状物を粗生成物として得た。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配１０：９０～５０：５０）と、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥の後、標記化合物を明黄色油状物として単離し、放置して凝固させた（１３．７４ｇ、７６％）。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－ｆｇｌｍ）t_R＝０．９７分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.91 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H)。MS (ES-) m/z 241.1 [M-H]。

【０１６０】

工程４：２－メチル－２－（Ｓ－メチルスルホンイミドイル）プロパンニトリル（中間体－５）

２－メチル－２－（Ｓ－メチルスルホン（トリフルオロアセチルイミドイル））プロパンニトリル（中間体－４、９．９０ｇ、４０．９mmol）を、０～５℃（氷浴）でメタノール（１００mL）に溶解した。炭酸カリウム（２８．２ｇ、２０４mmol）にメタノール（２０mL）を加え、得られた懸濁液を室温で０．５時間撹拌した。その反応混合物をＭＴＢＥ（２５０mL）で希釈し、シリカゲル（２５ｇ）を加え、混合物を１５分間撹拌した。その後、シリカゲル（３５ｇ）のプラグを用いて濾過し、残留物をＭＴＢＥ／メタノール ２：１（V/V、２５０mL）で洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮して、黄色油状物を得た。この物質を酢酸エチル（２００mL）に再溶解し、シリカゲル（４０ｇ）のプラグを用いて濾過し、残留物を酢酸エチル（２００mL）で洗浄した。合わせた濾液を真空中で再濃縮して、粗生成物を黄色油状物（５．９８ｇ）として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配５０：５０～１００：０）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を明黄色固体（４．５４ｇ、７６％）として得た。ＧＣ（方法 ７６２６Ｇ０１）t_R＝９．７分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.75 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H), 2.79 (br s, 1 H), 3.15 (s, 3 H)。

【０１６１】

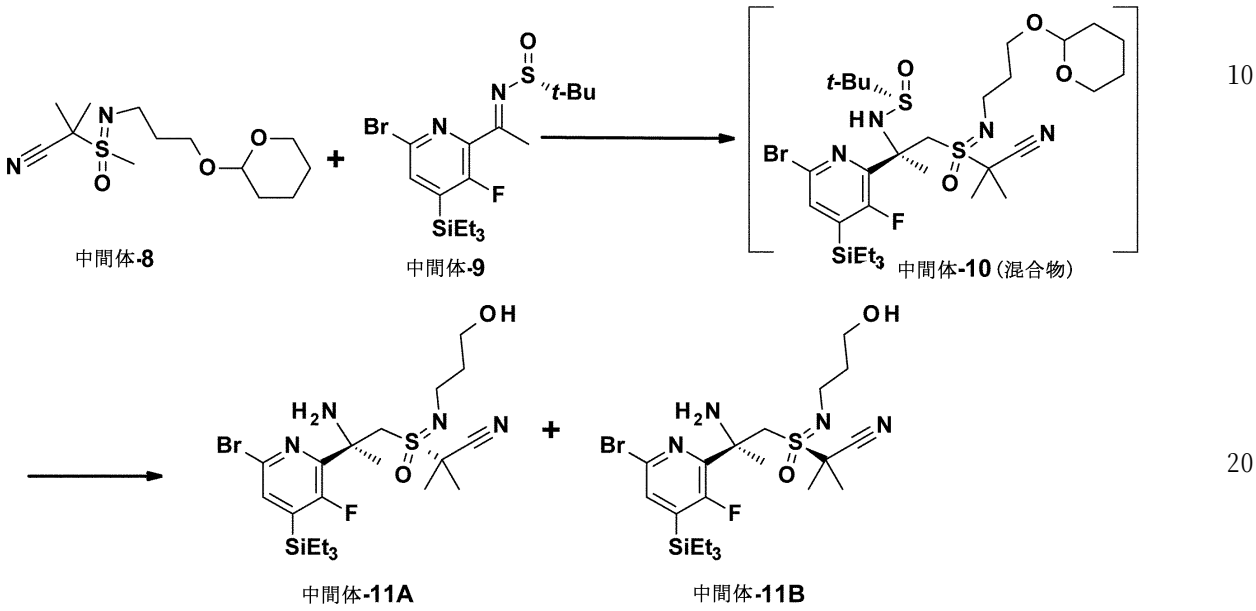
工程５：２－メチル－２－［Ｓ－メチル－Ｎ－（３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシプロピル）スルホンイミドイル］プロパンニトリル（中間体－７）

水素化カリウム（鉱油中３０％ W／W、２．２ｇ、１６．５mmol）を１，２－ジメトキシエタン（２０．０mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却した。２－メチル－２－（メチルスルホンイミドイル）プロパンニトリル（中間体－５，２．０ｇ、１３．７mmol）の１，２－ジメトキシエタン（１５mL）溶液を１０分間で滴下した。氷浴を取り外し、混合物を室温で３時間撹拌した。その後、０～５℃に再冷却しテトラブチルアンモニウムブロミド（２３５mg、７３０μmol）を加え、続いて２－（ブロモプロポキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（中間体－６、３．９５ｇ、３．００mL、１７．７mmol）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。次に、混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（６０mL）に注ぎ、酢酸エチル（１８０mL）で希釈した。層分離の後、水層を酢酸エチル（２ｘ５０mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、黄色二相性油状物を粗生成物として得た。これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配４０：６０～１００：０）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物をジアステレオ異性体の混合物の無色粘性油状物（３．２８ｇ、８３％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ勾配）t_R＝１．６分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.47-1.60 (m, 4 H), 1.68-1.77 (m, 1 H), 1.76 (br s, 6 H), 1.78-1.88 (m, 3 H), 3.06 & 3.07 (2s, 3 H, diast.), 3.20-3.41 (m, 2 H), 3.45-3.54 (m, 2 H), 3.79-3.91 (m, 2 H), 4.56-4.60 (m, 1 H)。MS (ES+) m/z 205.1 [M+H-(C_5H_8O)]。

【０１６２】

中間体－１１Ａ及び中間体－１１Ｂの合成：２－（（Ｒ，２Ｒ）－２－アミノ－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）プロピルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－１１Ａ）及び２－（（Ｓ，２Ｒ）－２－アミノ－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）プロピルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－１１Ｂ）

【化２１】



【０１６３】

工程１：Ｎ－［１－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－トリエチルシリル－２－ピリジル）－２－［Ｓ－（１－シアノ－１－メチル－エチル）－Ｎ－（３－テトラヒドロピラン－２－イルオキシプロピル）スルホンイミドイル］－１－メチル－エチル］－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド（中間体－１０（混合物））

２－メチル－２－（Ｓ－メチル－Ｎ－（３－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）プロピル）スルホンイミドイル）プロパンニトリル（中間体－８、３．３１ｇ、１１．５mmol）をＴＨＦ（４５mL）に溶解し、その溶液を＜－７０℃（アセトン／ドライアイス浴）に冷却した。Ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中１．６Ｍ、７．０mL、１１．２mmol）を１０分かけて滴下し、得られたを溶液を＜－７０℃で５０分間撹拌した。次に、（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（１－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（中間体－９、３．９０ｇ、８．９６mmol）のＴＨＦ（４５．０mL）溶液をその温度で２０分かけて加えた。＜７０℃で３０分間撹拌した後、反応混合物を２Ｍ塩化アンモニウム水溶液（７５mL）に注ぎ、ＭＴＢＥ（１ｘ３００mL、２ｘ１００mL）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、黄色粘性油状物（２．４６ｇ）を得て、更なる精製をせずに以下の工程で用いた。

【０１６４】

工程２：２－（（Ｒ，２Ｒ）－２－アミノ－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）プロピルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－１１Ａ）及び２－（（Ｓ，２Ｒ）－２－アミノ－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）プロピルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－１１Ｂ）

Ｎ－［１－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－トリエチルシリル－２－ピリジル）－２－［Ｓ－（１－シアノ－１－メチル－エチル）－Ｎ－（３－テトラヒドロピラン－２－イ

ルオキシプロピル）スルホンイミドイル］－１－メチル－エチル］－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド（中間体－１０（混合物）、７．４０ｇ、１０．２mmol）をエタノール（７４mL）に溶解し、塩化水素のメタノール溶液（約２０％ W／W、３０ｇ、３０mL、１６５mmol）を０～５℃（氷浴）で加えた。その混合物を室温で３０分間撹拌した。その後、混合物を２M炭酸ナトリウム水溶液（２００mL）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３００mL）で希釈した。得られた懸濁液を濾過し、残留物をＭＴＢＥ（１００mL）で洗浄した。合わせた濾液の相を分離し、水層を酢酸エチル（２ｘ１００mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、褐色を帯びた油状物を粗生成物として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００ｇ、酢酸エチル／メタノールにて溶離、勾配１００：０～９０：１０）により精製して、真空中（５５℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を分離したジアステレオマーとして得た。最初に溶出した副（minor）ジアステレオマー（中間体－１１Ｂ）を無色粘性油状物として単離し（９２０mg、１７％）、２番目に溶出した主（major）ジアステレオマー（中間体－１１Ａ）を無色油状物（３．４２ｇ、６２％）として得た。総収率は、２工程で７９％であった。

【０１６５】

中間体－１１Ａ：ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ勾配）t_R＝２．１分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82-0.91 (m, 6 H), 0.94-1.01 (m, 9 H), 1.57 (d, J＝0.8 Hz, 3 H), 1.59-1.66 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 2.77 (br s, 3 H), 3.10-3.18 (m, 1 H), 3.24-3.31 (m, 1 H), 3.57-3.71 (m, 2 H), 3.80 (dd, J＝1.1, 13.7 Hz, 1 H), 4.08 (d, J＝13.7 Hz, 1 H), 7.35 (d, J＝2.7 Hz, 1 H)。MS (ES+) m/z 537.3 & 535.3 [M+H]。

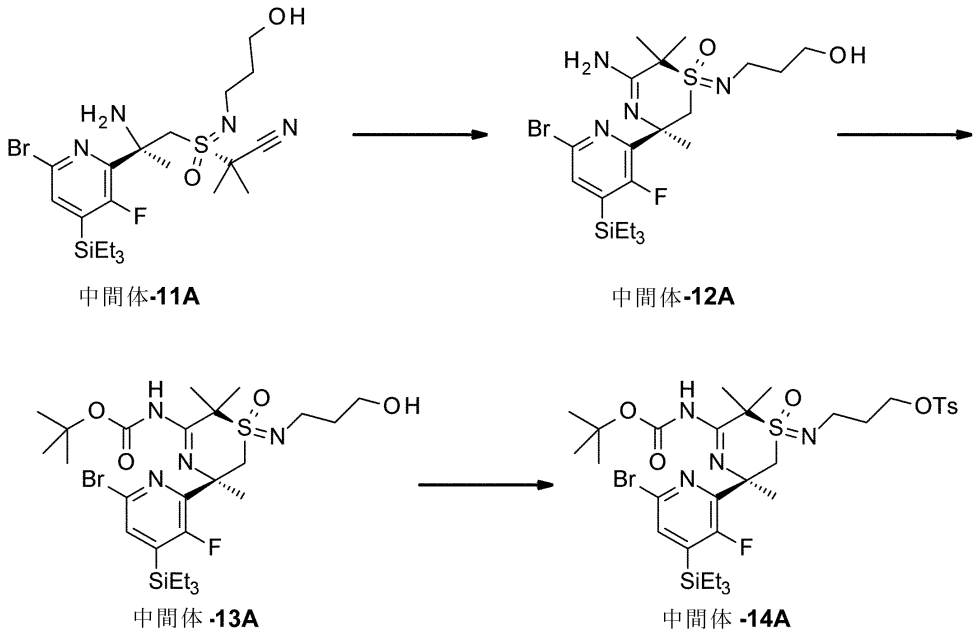
【０１６６】

中間体－１１Ｂ：ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ勾配）t_R＝２．１分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz）: δ 0.82-0.90 (m, 6 H), 0.93-1.00 (m, 9 H), 1.31-1.40 (m, 1 H), 1.42-1.51 (m, 1 H), 1.62 (d, J＝1.1 Hz, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 2.31 (br s, 3 H), 3.05 (ddd, J＝5.5, 6.3, 11.9 Hz, 1 H), 3.26 (ddd, J＝5.1, 7.5, 12.4 Hz, 1 H), 3.54 (t, J＝5.9 Hz, 2 H), 3.63 (d, J＝13.7 Hz, 1 H), 4.22 (d, J＝13.4 Hz, 1 H), 7.33 (d, J＝2.7 Hz, 1 H)。MS (ES+) m/z 537.3 & 535.3 [M+H]。

【０１６７】

中間体－１４Ａの合成：３－（（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，６，６－トリメチル－１－オキシド－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－１－イリデン）アミノ）プロピル ４－メチルベンゼンスルホナート

【化２２】



【０１６８】

工程１：（１Ｒ，３Ｒ）－５－アミノ－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（３－ヒドロキシプロピル）イミノ）－３，６，６－トリメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン １－オキシド（中間体－１２Ａ）

２－（（Ｒ，２Ｒ）－２－アミノ－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）プロピルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－１１Ａ、３．４０ｇ、６．３５mmol）をエタノール（５９mL）に溶解し、塩化銅（Ｉ）（６６０mg、６．６７mmol）を加えた。混合物を７５－８０℃に加熱し、その温度で４５分間撹拌した。その後、５℃（氷浴）に冷却し、ブライン（４０mL）とアンモニア水溶液（２５％ Ｗ／Ｗ、２０mL）の混合物に注いだ。得られた混合物をＭＴＢＥ（２００mL）と酢酸エチル（２ｘ５０mL）を用いて抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、黄色油状物を粗生成物として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００ｇ、酢酸エチル／メタノールにて溶離、勾配９５：５～８５：１５）により精製して、真空中（５５℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（２．７９ｇ、８２％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ勾配）t_R＝１．８分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.81-0.89 (m, 6 H), 0.92-0.99 (m, 9 H), 1.40-1.65 (m, 2 H), 1.63 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 2.78-2.88 (m, 1 H), 3.16-3.24 (m, 1 H), 3.28-3.36 (m, 1 H), 3.39 (d, J＝14.8 Hz, 1 H), 3.41-3.49 (m, 1 H), 3.56-3.70 (m, 2 H), 3.78-3.82 (m, 1 H), 4.24 (d, J＝14.8 Hz, 1 H), 7.32 (d, J＝2.4 Hz, 1 H)。MS (ES+) m/z 537.3 & 535.3 [M+H, Br]。

【０１６９】

工程２：tert－ブチル （（１Ｒ，５Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（３－ヒドロキシプロピル）イミノ）－２，２，５－トリメチル－１－オキシド－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－３－イル）カルバマート（中間体－１３Ａ）

（１Ｒ，３Ｒ）－５－アミノ－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（３－ヒドロキシプロピル）イミノ）－３，６，６－トリメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン １－オキシド（中間体－１２Ａ、２．２０ｇ、４．１１mmol）をＴＨＦ（２２mL）と水（４．４mL）に溶解し、Ｂｏ

ｃ－無水物（１ｇ、１．０６mL、４．５８mmol）、炭酸水素ナトリウム（４４０mg、５．２４mmol）及び４－ジメチルアミノピリジン（２６mg、２１３μmol）を加えた。その混合物を室温で１.５時間撹拌した。その後、アンモニア水溶液（２５％ W／W、１９８mg、２２０μL、２．９１mmol）を加え、混合物を更に３０分間撹拌した。次に、反応混合物を水（５０mL）に注ぎ、ＭＴＢＥ（１ｘ１５０mL、１ｘ５０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配４０：６０～６０：４０）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を無色ガム状物（２．０６ｇ、７９％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ勾配）t_R＝３．９分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82-0.90 (m, 6 H), 0.93-0.99 (m, 9 H), 1.37-1.61 (m, 2 H), 1.54 (s, 9 H), 1.60 (s, 3 H), 1.63 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 2.65-2.74 (m, 2 H), 3.13-3.20 (m, 1 H), 3.54 (d, J＝15.0 Hz, 1 H), 3.57-3.69 (m, 2 H) , 4.48 (d, J＝15.3 Hz, 1 H) , 7.37 (d, J＝2.7 Hz, 1 H) , 11.14 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 637.4 & 635.6 [M+H, Br]。

【０１７０】

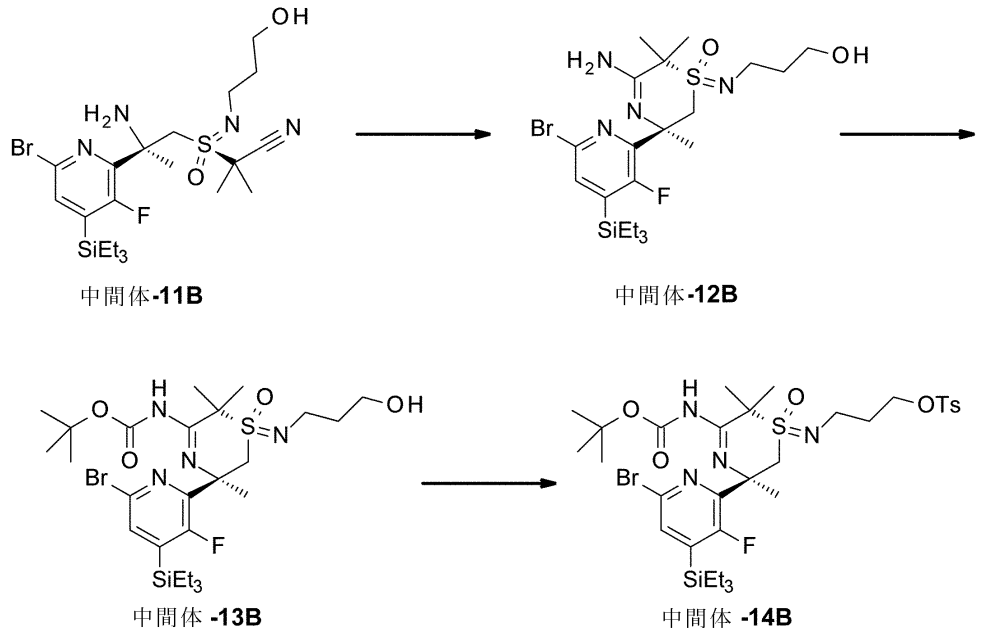
工程３：３－（（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，６，６－トリメチル－１－オキシド－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－１－イリデン）アミノ）プロピル ４－メチルベンゼンスルホナート（中間体－１４Ａ）

tert－ブチル （（１Ｒ，５Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（３－ヒドロキシプロピル）イミノ）－２，２，５－トリメチル－１－オキシド－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－３－イル）カルバマート（中間体－１３Ａ、２．０ｇ、３．１５mmol）をジクロロメタン（２０mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、トリエチルアミン（７９９mg、１．１mL、７．８９mmol）、トシルクロリド（９２５mg、４．８５mmol）のジクロロメタン（１０mL）溶液と４－ジメチルアミノピリジン（３０mg、２４６μmol）をその温度で続けて加えた。得られた清澄な溶液を室温で１６時間撹拌した。次に、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（５０mL）に注ぎ、層分離の後、水層をＭＴＢＥ（１ｘ２００mL、１ｘ５０mL）で抽出した。合わせた抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０mL）で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、濁った褐色を帯びた油状物を粗生成物として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配２５：７５～４０：６０）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（２．２９ｇ、９２％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ勾配）t_R＝４．６分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.81-0.89 (m, 6 H), 0.92-0.98 (m, 9 H), 1.46 (s, 3 H), 1.48-1.69 (m, 2 H), 1.54 (s, 9 H), 1.59 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.50-2.60 (m, 1 H), 2.93-3.02 (m, 1 H), 3.49 (d, J＝15.0 Hz, 1 H), 3.95-4.02 (m, 2 H), 4.39 (d, J＝15.3 Hz, 1 H), 7.33 (d, J＝8.1 Hz, 2 H), 7.36 (d, J＝2.4 Hz, 1 H), 7.76 (d, J＝8.3 Hz, 2 H) , 11.10 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 791.4 & 789.6 [M+H, Br]。

【０１７１】

中間体－１４Ｂの合成：３－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，６，６－トリメチル－１－オキシド－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－１－イリデン）アミノ）プロピル ４－メチルベンゼンスルホナート

【化２３】



【０１７２】

工程１：（１Ｓ，３Ｒ）－５－アミノ－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（３－ヒドロキシプロピル）イミノ）－３，６，６－トリメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン １－オキシド（中間体－１２Ｂ）

２－（（Ｓ，２Ｒ）－２－アミノ－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）プロピルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－１１Ｂ、９７０mg、１．８１mmol）をエタノール（２０mL）に溶解し、臭化銅（Ｉ）（２７５mg、１．９２mmol）を加えた。混合物を７５～８０℃に加熱し、その温度で１．５時間撹拌した。その後、５℃（氷浴）に冷却し、ブライン（１０mL）とアンモニア水溶液（２５％ Ｗ／Ｗ、５mL）の混合物に注いだ。得られた混合物をＭＴＢＥ（６０mL）と酢酸エチル（２ｘ２５mL）を用いて抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、黄色油状物を粗生成物として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００ｇ、酢酸エチル／メタノールにて溶離、勾配９５：５～７０：３０）により精製して、真空中（５５℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色泡状物（６７０mg、６９％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ７６２６Ｌ０５）t_R＝４．７分。

【０１７３】

工程２：tert－ブチル （（１Ｓ，５Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（３－ヒドロキシプロピル）イミノ）－２，２，５－トリメチル－１－オキシド－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－３－イル）カルバマート（中間体－１３Ｂ）

（１Ｓ，３Ｒ）－５－アミノ－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（３－ヒドロキシプロピル）イミノ）－３，６，６－トリメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン １－オキシド（中間体－１２Ｂ、６７０mg、１．２５mmol）をＴＨＦ（８mL）と水（１．７mL）に溶解し、Ｂｏｃ－無水物（３５０mg、３７２μL、１．６mmol）、炭酸水素ナトリウム（１３５mg、１．６１mmol）及び４－ジメチルアミノピリジン（８mg、６５μmol）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。その後、アンモニア水溶液（２５％ Ｗ／Ｗ、５４mg、６０μL、０．７９mmol）を加え、混合物を更に３０分間撹拌した。次に、反応混合物を水（１５mL）に注

ぎ、ＭＴＢＥ（１ｘ４０mL、１ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物をブライン（１０mL）で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中（５０℃、５mbar）で濃縮して、標記化合物を明褐色ガム状物（７７０mg、収率９７％）として得て、更なる精製をせずに次の工程で用いた。ＨＰＬＣ（方法 ７６２６Ｌ０５）t_R＝８．６分。

【０１７４】

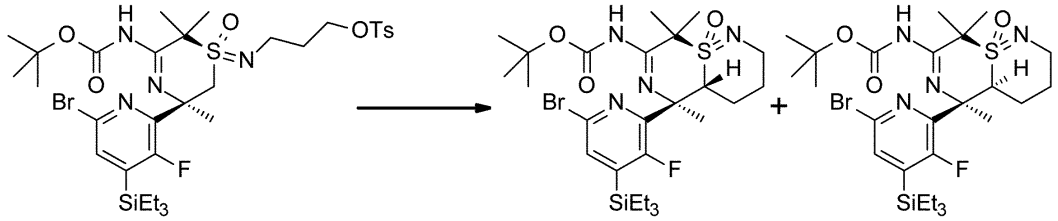
工程３：３－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，６，６－トリメチル－１－オキシド－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－１－イリデン）アミノ）プロピル ４－メチルベンゼンスルホナート（中間体－１４Ｂ）

tert－ブチル （（１Ｓ，５Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（３－ヒドロキシプロピル）-イミノ）－２，２，５－トリメチル－１－オキシド－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－３－イル）カルバマート（中間体－１３Ｂ、１．２２ｇ、１．９２mmol）をジクロロメタン（１２mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、トリエチルアミン（４８６mg、６７０μL、４．８１mmol）、トシルクロリド（５６０mg、２．９４mmol）のジクロロメタン（６mL）溶液、及び４－ジメチルアミノピリジン（１５mg、１２３μmol）をその温度で続けて加えた。得られた清澄な溶液を室温で１６時間撹拌した。次に、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（２５mL）に注ぎ、層分離の後、水層をＭＴＢＥ（１ｘ１００mL、１ｘ５０mL）で抽出した。合わせた抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２５mL）で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、濁った褐色を帯びた油状物を粗生成物として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配２５：７５～５０：５０）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を明褐色ガム状物（１．２５ｇ、収率８３％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ７６２６Ｌ０５）t_R＝１１．１分。

【０１７５】

中間体－１５ＡＡ及び中間体－１５ＡＢの合成：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１５ＡＡ）及びtert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１５ＡＢ）

【化２４】



中間体**-14A** 中間体**-15AA** 中間体**-15AB**

３－（（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，６，６－トリメチル－１－オキシド－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－１－イリデン）アミノ）プロピル ４－メチルベンゼンスルホナート（中間体－１４Ａ、２．２８ｇ、２．８９mmol）をＴＨＦ（５０mL）に溶解し、その溶液を＜－７０℃（アセトン／ドライアイス浴）に冷却した。ＬＨＭＤＳのＴＨＦ溶液（１．０Ｍ、７．６mL、７．６mmol）を

その温度で１０分間かけて加えた。次に、得られた清澄な黄色溶液を０～５℃（氷浴）まで放温し、その温度で１．５時間撹拌した。反応混合物を２Ｍアンモニウム水溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（１ｘ１５０ｍL、１ｘ５０ｍL）を用いて抽出した。合わせた抽出物をブライン（３０ｍL）で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）して、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配３０：７０～６０：４０）により精製して、真空中（５５℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を分離したジアステレオ異性体として得た。最初に溶出したジアステレオ異性体（中間体－１５ＡＡ）を白色泡状物として単離し（８００mg、４５％）、２番目に溶出したジアステレオ異性体（中間体－１５ＡＢ）を白色泡状物（６７０mg、３７％）として得た。

【０１７６】

中間体－１５ＡＡ：ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ勾配）t_R＝４．４分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82-0.91 (m, 6 H), 0.94-1.00 (m, 9 H), 1.48 (s, 9 H), 1.77 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 1.81-2.01 (m, 2 H), 1.91 (d, J＝1.3 Hz, 3 H), 2.07-2.14 (m, 1 H), 2.38 (dddd, J＝3.0, 12.9, 13.2, 13.2 Hz, 1 H), 3.36-3.44 (m, 1 H), 3.62 (ddd, J＝3.5, 12.7, 12.7 Hz, 1 H), 4.17 (dd, J＝3.4, 12.5 Hz, 1 H), 7.42 (d, J＝2.4 Hz, 1 H), 11.37 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 619.3 & 617.6 [M+H, Br]。

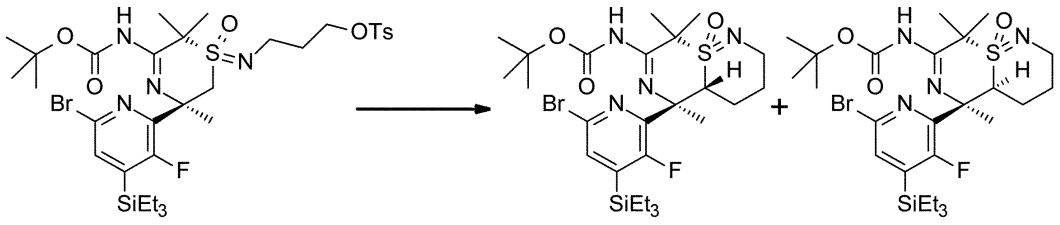
【０１７７】

中間体－１５ＡＢ：ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝４．２分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.83-0.91 (m, 6 H), 0.93-0.99 (m, 9 H), 1.49-1.69 (m, 2 H), 1.59 (s, 9 H), 1.71-1.82 (m, 2 H), 1.78 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 2.02 (d, J＝0.8 Hz, 3 H), 3.37-3.47 (m, 1 H), 3.56-3.70 (m, 2 H), 7.45 (d, J＝2.7 Hz, 1 H), 11.82 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 619.3 & 617.6 [M+H, Br]。

【０１７８】

中間体－１５ＢＡ及び中間体－１５ＢＢの合成：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１５ＢＡ）及びtert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１５ＢＢ）

【化２５】



中間体**-14B**　　中間体**-15BA**　　中間体**-15BB**

３－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，６，６－トリメチル－１－オキシド－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－１－イリデン）アミノ）プロピル ４－メチルベンゼンスルホナート（中間体－１４Ｂ、１．２５ｇ、１．５８mmol）をＴＨＦ（２８mL）に溶解し、その溶液を＜－７０℃（アセトン／ドライアイス浴）に冷却した。ＬＨＭＤＳのＴＨＦ溶液（１．０Ｍ、４．２mL、４．２mmol）を

その温度で１０分間かけて加えた。次に、得られた清澄な黄色溶液を０～５℃（氷浴）まで放温し、その温度で２．５時間撹拌した。反応混合物を２M塩化アンモニウム水溶液（５０mL）に注ぎ、ＭＴＢＥ（１ｘ１００mL、１ｘ５０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物をブライン（３０mL）で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、黄色泡状物を粗生成物（１．０６ｇ）として得た。粗生成物は２種のジアステレオ異性体を約７：３（中間体－１５ＢＡ／中間体－１５ＢＢ、ＨＰＬＣ）の割合で含み、更なる精製をせずに以下の工程で用いた。

【０１７９】

中間体－１５ＢＡ：ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝４．１分。MS (ES+) m/z 619.3 & 617.3 [M+H, Br]。

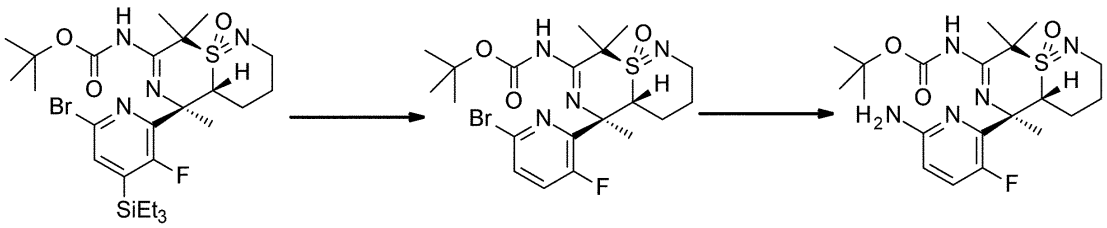
【０１８０】

中間体－１５ＢＢ：ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配） t_R=4.3分。MS (ES+) m/z 619.3 & 617.3 [M+H, Br]。

【０１８１】

中間体－１７ＡＡの合成：tert－ブチル （（４ａR，５R，９R）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート

【化２６】



中間体**-15AA**　　中間体**-16AA**　　中間体**-17AA**

【０１８２】

工程１：tert－ブチル （（４ａR，５R，９R）－５－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１６ＡＡ）

tert－ブチル （（４ａR，５R，９R）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１５ＡＡ、７８０mg、１．２６mmol）を、ＴＨＦ（９．６mL）とＤＭＦ（２．４mL）に溶解した。酢酸（１５７mg、１５０μL、２．６２mmol）とフッ化カリウム（１５０mg、２．５８mmol）を室温で加え、得られた微細な懸濁液をその温度で2時間撹拌した。その後、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（２０mL）に注ぎ、ＭＴＢＥ（１ｘ８０mL、１ｘ４０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物をブライン（２０mL）で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、白色泡状物を粗生成物（６５０mg）として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配６０：４０～８０：２０）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（５５０mg、８６％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝２．８分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48 (s, 9 H), 1.77 (s, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 1.82-1.95 (m, 2 H), 1.92 (d, J＝1.6 Hz, 3 H), 1.95-2.05 (m, 1 H), 2.38 (dddd, J＝3.5, 12.4, 12.6, 13.4 Hz, 1 H), 3.36-3.43 (m, 1 H), 3.61 (ddd, J＝3.5, 12.5, 12.5 Hz, 1 H), 4.08-4.14 (m, 1 H), 7.38 (dd, J＝8.3, 10.8 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J＝3.1, 8.5 Hz, 1 H), 11.23

(br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 505.3 & 503.4 [M+H, Br]。

【０１８３】

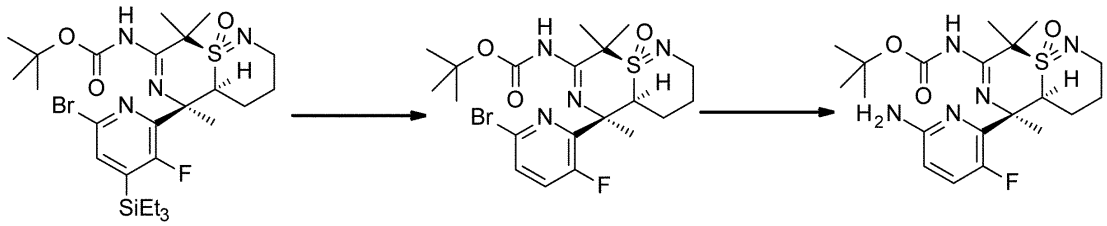
工程２：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１７ＡＡ）

tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１６ＡＡ、３００mg、５９６μmol）を１，４－ジオキサン（５mL）及び水（１．７mL）に溶解し、アジ化ナトリウム（４００mg、６．１５mmol）を加えた。ヨウ化銅（Ｉ）（６３mg、３３１μmol）、アスコルビン酸ナトリウム（３３mg、１６７μmol）及びトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（７２．２mg、８０μL、５０７μmol）を続けて加え、その暗青色混合物を７０℃で1時間撹拌した。次に、反応混合物を室温まで放冷し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（２０mL）に注いだ。それを酢酸エチル（１ｘ６０mL、１ｘ３０mL）で抽出し、合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、シリカゲル（２ｇ）をその溶液に加えた。濾過後、濾液を真空中で濃縮して、緑色固体を粗生成物として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配８０：２０～１００：０）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物をオフホワイト色固体（１５０mg、５７％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝２．２分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48 (s, 9 H), 1.76 (s, 3 H), 1.79-1.95 (m, 2 H), 1.82 (s, 3 H), 1.87 (d, J＝1.9 Hz, 3 H), 2.01-2.08 (m, 1 H), 2.35 (dddd, J＝3.8, 12.6, 13.2, 13.2 Hz, 1 H), 3.34-3.42 (m, 1 H), 3.61 (ddd, J＝3.9, 12.4, 12.4 Hz, 1 H), 4.09-4.16 (m, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 6.47 (dd, J＝2.4, 8.9 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J＝8.7, 11.1 Hz, 1 H), 11.12 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 440.3 [M+H]。

【０１８４】

中間体－１７ＡＢの合成：tert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート

【化２７】



中間体**-15AB** 中間体**-16AB** 中間体**-17AB**

【０１８５】

工程１：tert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１６ＡＢ）

tert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１５ＡＢ、６５０mg、１．０５mmol）を、

ＴＨＦ（８mL）とＤＭＦ（２mL）に溶解した。酢酸（１３１mg、１２５μL，２．１８mmol）とフッ化カリウム（１２５mg、２．１５mmol）を室温で加え、得られた微細な懸濁液をその温度で2時間撹拌した。その後、それを炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（２０mL）に注ぎ、ＭＴＢＥ（１ｘ６０mL、１ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物をブライン（１５mL）で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、白色固体を粗生成物として得た。この粗生成物をＭＴＢＥ（１０mL）に懸濁し、室温で１０分間撹拌した。Ｎ－ヘプタン（１０mL）を加え、沈殿物を濾過し、ｎ－ヘプタン（１０mL）で洗浄し、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色粉末（４１０mg、７７％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝２．６分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.58 (s, 9 H), 1.59-1.70 (m, 2 H), 1.72-1.82 (m, 2 H), 1.79 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 2.03 (d, J＝1.1 Hz, 3 H), 3.38-3.48 (m, 1 H), 3.54-3.61 (m, 1 H), 3.63-3.70 (m, 1 H), 7.39 (dd, J＝8.5, 10.5 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J＝3.1, 8.5 Hz, 1 H), 11.86 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 505.3 & 503.4 [M+H, Br]。

【０１８６】

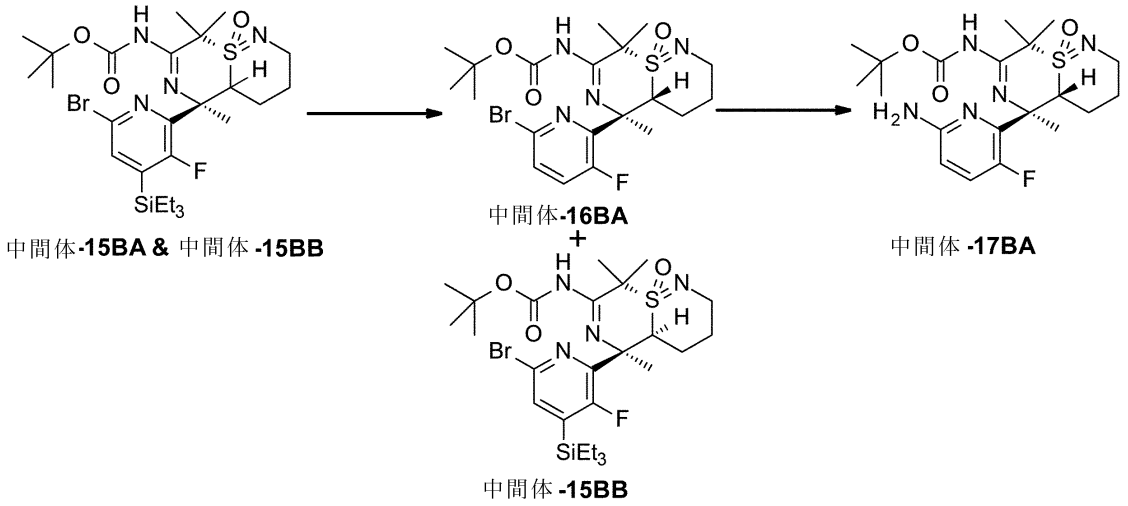
工程２：tert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１７ＡＢ）

tert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１６ＡＢ、１８０mg、３５８μmol）を１，４－ジオキサン（３mL）と水 （１mL）に溶解し、アジ化ナトリウム（２４０mg、３．６９mmol）を加えた。ヨウ化銅（Ｉ）（３８mg、２００μmol）、アスコルビン酸ナトリウム（２０mg、１０１μmol）及びトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（４５．１mg、５０μL、３１７μmol）を続けて加え、その暗青色混合物を７０℃で1時間撹拌した。その後、アジ化ナトリウム（１２０mg、１．８５mmol）の第２の部分と、ジオキサン（０．５mL）中のヨウ化銅（Ｉ）（３８mg、２００μmol）、アスコルビン酸ナトリウム（２０mg、１０１μmol）及びトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（４５．１mg、５０μL、３１７μmol）の懸濁液を加え、混合物を７０℃で更に４５分間撹拌した。次に、反応混合物を室温まで放冷し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（１５mL）に注いだ。それを酢酸エチル（１ｘ６０mL、１ｘ３０mL）で抽出し、合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、シリカゲル（２ｇ）をその溶液に加えた。濾過後、濾液を真空中で濃縮して、緑色粘着性固体を粗生成物（２００mg）として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、ジクロロメタン／メタノールにて溶離、勾配９９：１～９５：５）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物をオフホワイト色固体（１４０mg、８９％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．８分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.56 (s, 9 H), 1.62-1.84 (m, 4 H), 1.79 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 1.98 (d, J＝0.8 Hz, 3 H), 3.35-3.45 (m, 1 H), 3.56-3.69 (m, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 6.48 (dd, J＝2.4, 8.9 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J＝8.6, 10.5 Hz, 1 H), 12.07 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 440.3 [M+H]。

【０１８７】

中間体－１７ＢＡの合成：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート

【化２８】



工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１６ＢＡ）

tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマートとtert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマートの混合物（中間体－１５ＢＡ／中間体－１５ＢＢ、約７：３、１．００ｇ、１．６２mmol）を、ＴＨＦ（１２mL）とＤＭＦ（３mL）に溶解した。酢酸（３１５mg、３００μL、５．２４mmol）とフッ化カリウム（３００mg、５．１６mmol）を室温で加え、得られた微細な懸濁液をその温度で２時間撹拌した。その後、それを炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（２５mL）に注ぎ、ＭＴＢＥ（１ｘ１００mL、１ｘ５０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物をブライン（２５mL）で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、黄色粘性油状物を粗生成物として得た。ＨＰＬＣとｔｌｃを用いた反応コントロールにより、中間体－１５ＢＡのみが脱シリル化生成物に変換され、他のジアステレオマー（中間体－１５ＢＢ）は反応しなかったことを示した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配６０：４０～８０：２０）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、脱シリル化化合物（中間体－１６ＢＡ）を白色泡状物（４６０mg、収率５６％）として得た。残余の出発物質もまた純粋な中間体－１５ＢＢを黄色油状物（２１０mg、２１％）として単離した。

【０１８８】

中間体－１６ＢＡ：ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝２．６分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.44 (s, 3 H), 1.55 (s, 9 H), 1.77 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.87-1.95 (m, 2 H), 2.12-2.24 (m, 1 H), 2.51-2.59 (m, 1 H), 3.49-3.57 (m, 1 H), 3.63-3.72 (m, 2 H), 7.25 (dd, J＝8.5, 10.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J＝3.1, 8.5 Hz, 1 H), 10.69 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 505.3 & 503.4 [M+H, Br]。

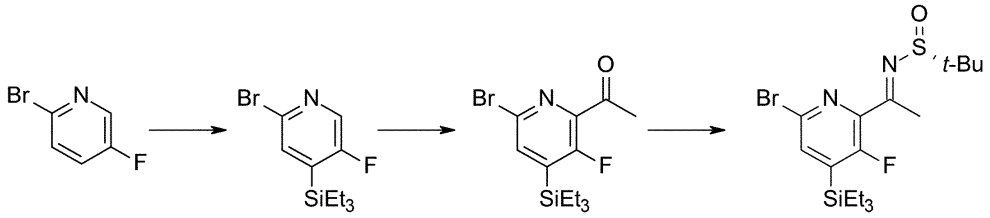
【０１８９】

工程２：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）

カルバマート（中間体－１７ＢＡ）
tert－ブチル（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１６ＢＡ、４５０mg、８９４μmol）を、１，４－ジオキサン（７．５mL）と水（２．５mL）に溶解し、アジ化ナトリウム（６００mg、９．２３mmol）を加えた。ヨウ化銅（Ｉ）（９０mg、４７３μmol）、アスコルビン酸ナトリウム（４５mg、２２７μmol）及びトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（１０８mg、１２０μL、７６１μmol）を続けて加え、その暗青色混合物を７０℃で１時間撹拌した。その後、アジ化ナトリウム（２００mg、３．０８mmol）、ヨウ化銅（Ｉ）（４５mg、２３６μmol）、アスコルビン酸ナトリウム（２５mg、１２６μmol）及びトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（６０μL、３８０μmol）の第２の部分を加え、混合物を７０℃で更に２０分間撹拌した。次に、反応混合物を室温まで放冷し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（２５mL）に注いだ。それを酢酸エチル（１ｘ１００mL、１ｘ５０mL）で抽出し、合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、シリカゲル（４ｇ）をその溶液に加えた。濾過後、濾液を真空中で濃縮し、緑色粘着性固体を粗生成物として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配８０：２０～１００：０）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（２９０mg、７４％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝２．０分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H), 1.73 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 1.81-1.92 (m, 2 H), 2.15-2.26 (m, 1 H), 2.47-2.57 (m, 1 H), 3.40 (ddd, J＝5.0, 8.6, 13.3 Hz, 1 H), 3.64 (ddd, J＝4.8, 4.8, 13.2 Hz, 1 H), 3.98 (dd, J＝4.8, 10.2 Hz, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 6.38 (dd, J＝2.4, 8.6 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J＝8.7, 10.9 Hz, 1 H), 10.47 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 440.4 [M+H]。

【０１９０】
中間体－９の合成：（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（１－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

【化２９】



中間体**-19** 中間体**-20** 中間体**-21** 中間体**-9**

【０１９１】
工程１：２－ブロモ－５－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン（中間体－２０）
ジイソプロピルアミン（１３０ｇ、１８３mL、１．２８mol）のテトラヒドロフラン（１５００mL）溶液に、テトラヒドロフラン中の１．６Ｍ ｎ－ブチルリチウム（８００mL、１．２８mol）を－２０℃で加えた。反応混合物を０℃まで放温し、更に３０分間撹拌した。２－ブロモ－５－フルオロピリジン（中間体－１９、２０５ｇ、１．１６mol）からなるテトラヒドロフラン（２００mL）溶液を、－７０℃で加えた。６０分後、トリエチルクロロシラン（１９３ｇ、２１７mL、１．２８mol）を３０分間で滴下した。－７０℃で

１時間撹拌を続け、次に、－３０℃まで放温した。反応混合物を１M塩化水素水溶液（１０００mL）と１３％塩化アンモニウム水溶液の混合物に注いだ。層を分離した。水層をtert－ブチルメチルエーテル（２０００mL）で抽出した。合わせた有機層を水１５００mLで一度洗浄し、真空中で濃縮して、粗標記化合物を橙色油状物（３４５ｇ、定量）として得て、これを更なる精製をせずに次の工程で用いた。MS (ES+) m/z 290.1 & 292.1 [M+H, Br]。

【０１９２】

工程２：１－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）エタノン（中間体－２１）

ジイソプロピルアミン（１６０ｇ、２２５mL、１．５５mol）のテトラヒドロフラン（２２００mL）溶液に、１．６M ｎ－ブチルリチウムのテトラヒドロフラン溶液（９５０mL、１．５２mol）を－２０℃で加えた。反応混合物を０℃まで放温し、更に３０分間撹拌した。２－ブロモ－５－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン（３３８ｇ、１．１６mol）のテトラヒドロフラン（３００mL）溶液を、－７０℃で３０分間で滴下した。８０分後に、N，N－ジメチルアセトアミド（１０７ｇ、１１５mL、１．２２mol）を１０分間で滴下した。冷却浴を取り外し、反応混合物を２５％塩化水素水溶液（２５５ｇ、２２７mL、１．７５mol）と１０％塩化ナトリウム水溶液（２５００mL）の混合物に注いだ。層を分離した。水層をtert－ブチルメチルエーテル（２５００mL）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮して、粗標記化合物を暗褐色粘性油状物（３９２ｇ、定量）として得て、これを更なる精製をせずに次の工程で用いた。MS (ES+) m/z 332.1 & 334.1 [M+H, Br]。

【０１９３】

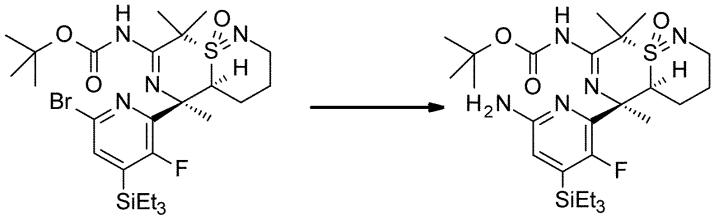
工程３：（R，E）－N－（１－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（中間体－９）

１－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）エタノン（２００ｇ、５１２mmol）と（R）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（７７．５ｇ、６４０mmol）の酢酸エチル（２０００mL）の混合物に、チタン（ＩＶ）エトキシド（１８７ｇ、１７１mL、８１９mmol）を加えた。反応混合物を６０℃で加熱し、一晩撹拌した。加熱浴を取り外し、過剰量のチタン（ＩＶ）エトキシドを４０℃で水（２４．０ｇ、２４mL、１．３３mol）の添加によりクエンチした。固体を濾過により除去し、水（５００mL）で２回洗浄した。濾液を５％塩化水素水溶液（１０００mL）で１回と５％炭酸水素ナトリウム水溶液で１回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。溶離液としてｎ－ヘプタン／酢酸エチルを用いたフラッシュークロマトグラフィーによる精製を行い、標記化合物を褐色粘性油状物として得た。MS (ES+) m/z 435.2 & 437.2 [M+H, Br]。

【０１９４】

中間体－２４ＢＢの合成：tert－ブチル （（４ａS，５R，９S）－５－（６－アミノ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート

【化３０】



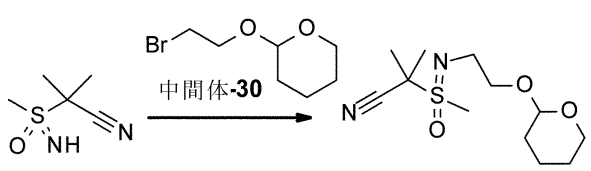
中間体**-15BB** 中間体**-24BB**

tert－ブチル（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１５ＢＢ、２１０mg、３４０μmol）を、１，４－ジオキサン（４mL）と水（１mL）に溶解し、アジ化ナトリウム（２２５mg、３．４６mmol）を加えた。ヨウ化銅（Ｉ）（３５mg、１８４μmol）、アスコルビン酸ナトリウム（１７．５mg、８８．３μmol）及びトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（４５．１mg、５０μL、３１７μmol）を続けて加え、その暗青色混合物を７０℃で１時間撹拌した。その後、室温に冷やし、アジ化ナトリウム（２２５mg、３．４６mmol）、ヨウ化銅（Ｉ）（４０mg、２１０μmol）、アスコルビン酸ナトリウム（２０mg、１０１μmol）及びトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（６０μL、３８０μmol）の第２の部分を加え、混合物を７０℃で更に１時間撹拌した。その後、室温に冷やし、アジ化ナトリウム（２２５mg、３．４６mmol）、ヨウ化銅（Ｉ）（４０mg、２１０μmol）、アスコルビン酸ナトリウム（２０mg、１０１μmol）及びトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（６０μL、３８０μmol）の第３の部分を加え、混合物を７０℃で更に１時間撹拌した。次に、反応混合物を室温まで放冷し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（２５mL）に注いだ。それを酢酸エチル（１ｘ１００mL、１ｘ５０mL）で抽出し、合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、シリカゲル（４ｇ）をその溶液に加えた。濾過後、濾液を真空中で濃縮して、緑色固体を粗生成物として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配８０：２０～１００：０）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を褐色油状物（５０mg、２７％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝３．４分。MS (ES+) m/z 554.5 [M+H]。

【０１９５】

中間体－３１の合成：２－メチル－２－［Ｓ－メチル－Ｎ－（２－テトラヒドロピラン－２－イルオキシエチル）スルホンイミドイル］プロパンニトリル

【化３１】



中間体**-5** 中間体**-30** 中間体**-31**

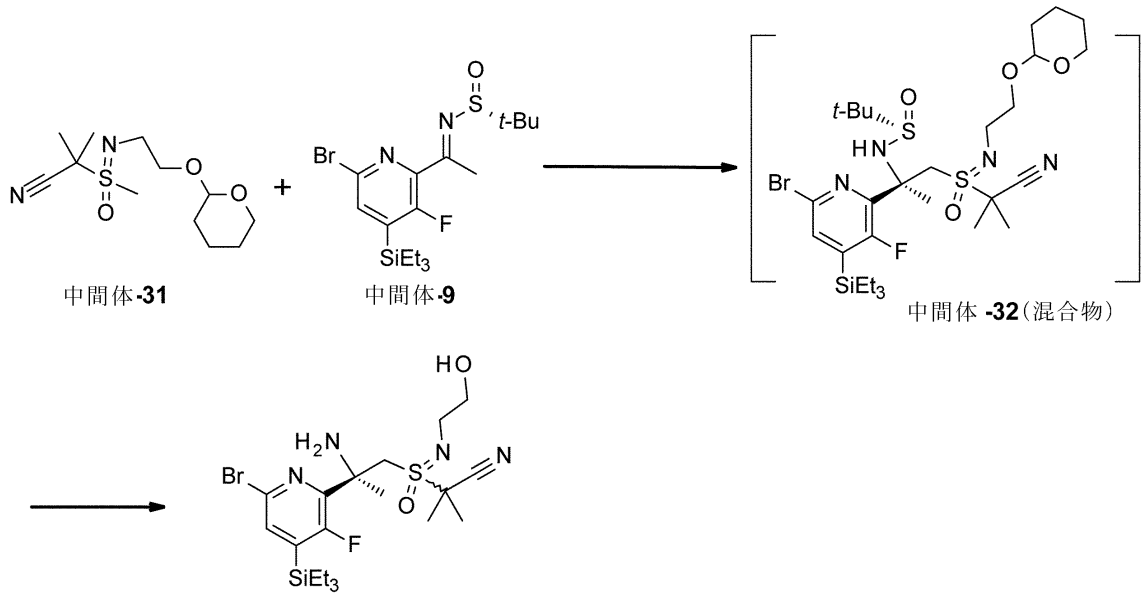
水素化カリウム（鉱油中３０％懸濁液、５４．７ｇ、４１０．４mmol）のＤＭＥ（２００．０mL）懸濁液を、０～５℃（氷浴）に冷却した。次に、２－メチル－２－（メチルス

ルホンイミドイル）プロパンニトリル（中間体－５、３０．０ｇ、２０５．２mmol）のＤＭＥ（１００．０mL）溶液を、混合物に滴下した。その後、混合物を２３℃まで放温し、３時間撹拌した。次に、ＤＭＥ（１００．０mL）中の臭化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム（３．３ｇ、１０．２６mmol）と２－（２－ブロモエトキシ）テトラヒドロピラン（中間体－３０、８５．８ｇ、４１０．４mmol）を、反応混合物に加えた。混合物を２３℃で１６時間撹拌した。出発物質の完全な消費が、ｔｌｃにより確認された後、混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（５００mL）に注ぎ、酢酸エチル（３００mL）で希釈した。層分離の後、水層を酢酸エチル（２ｘ２００mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル５０：５０にて溶離）により精製して、標記化合物を黄色油状物（４５．０ｇ、収率８０％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.46-1.61 (m, 4 H), 1.67-1.86 (m, 2 H), 1.76 (s, 6 H), 3.09 & 3.10 (2s, 3 H, diast.), 3.31-3.54 (m, 4 H), 3.77-3.91 (m, 2 H), 4.60-4.64 (m, 1 H)。

【０１９６】

中間体－３３（混合物）の合成：２－（（２Ｒ）－２－アミノ－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）プロピルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル

【化３２】



工程１：（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（２－シアノ－Ｎ－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）プロパン－２－イルスルホンイミドイル）プロパン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（中間体－３２（混合物））

２－メチル－２－［Ｓ－メチル－Ｎ－（２－テトラヒドロピラン－２－イルオキシエチル）スルホンイミドイル］プロパンニトリル（中間体－３１、８．０ｇ、２９．１６mmol）のＴＨＦ（１２０．０mL）溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（１１．６mL、２９．１６mmol、２．５Ｎ）を－７０℃で１０分間かけて加え、混合物を－７０℃で１時間撹拌した。次に、（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（１－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（中間体－９、１２．７ｇ、２９．１６mmol）のＴＨＦ（３０．０mL）溶液を、反応混合物に１０分間かけて加えた。次に、混合物を－７０℃で４時間撹拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液（

１００mL）の添加により反応混合物をクエンチし、酢酸エチル（２ｘ１００mL）用いて抽出した。有機層をブライン（１００mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル５０：５０にて溶離）により精製して、標記化合物を黄色油状物のジアステレオ異性体混合物（５．０ｇ、収率２４％）として得た。

【０１９７】

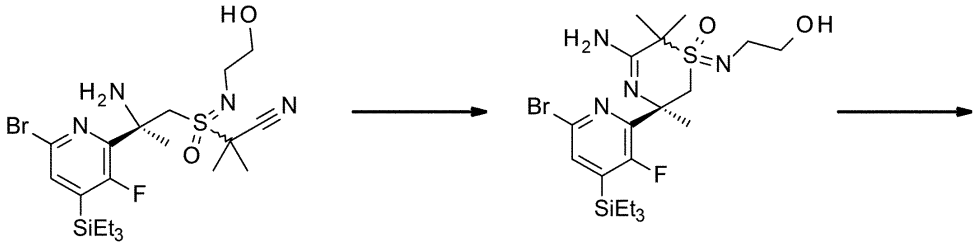
工程２：２－（（２Ｒ）－２－アミノ－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）プロピルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－３３（混合物））

（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（２－シアノ－Ｎ－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）プロパン－２－イルスルホンイミドイル）プロパン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（中間体－３２（混合物）、２５．０ｇ、３５．２mmol）のメタノール（２００mL）溶液に、塩化水素（４Ｎ、４０．０mL）のメタノール溶液を０℃で加えた。反応混合物を１５℃で１時間撹拌した。その後、反応混合物を、炭酸ナトリウム水溶液（２Ｍ）の添加によりｐＨ８～９になるまで塩基性化し、酢酸エチル（２ｘ２００mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過して、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチルにて溶離）により精製して、標記化合物を黄色固体のジアステレオ異性体混合物（１６．３ｇ、収率７５％）として得た。

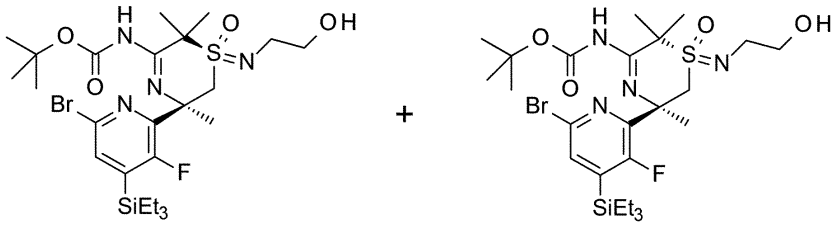
【０１９８】

中間体－３５Ａ及び中間体－３５Ｂの合成：tert－ブチル （（１Ｒ，５Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（２－ヒドロキシエチル）イミノ）－２，２，５－トリメチル－１－オキシド－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－３－イル）カルバマート（中間体－３５Ａ）及びtert－ブチル （（１Ｓ，５Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチル-シリル）ピリジン－２－イル）－１－（（２－ヒドロキシエチル）イミノ）－２，２，５－トリメチル－１－オキシド－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－３－イル）カルバマート（中間体－３５Ｂ）

【化３３】



中間体**-33**（混合物）　　中間体**-34**（混合物）



中間体 **-35A**　　中間体 **-35B**

【０１９９】

工程１：（３Ｒ）－５－アミノ－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（２－ヒドロキシエチル）イミノ）－３，６，６－

トリメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン １－オキシド（中間体－３４（混合物）
２－（（２Ｒ）－２－アミノ－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）プロピルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－３３（混合物）、１５．０ｇ、２８．７ｍｍｏｌ）のエタノール（２００ｍＬ）懸濁液に、塩化銅（Ｉ）（３．１３ｇ、３１．６ｍｍｏｌ）を加えた。次に、混合物を７０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、ブライン（１００ｍＬ）とアンモニア水溶液（１００ｍＬ）の混合物に注いだ。得られた混合物を酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を黄色ガム状物（１５ｇ）として得て、これを次の工程で更なる精製をせずに用いた。

【０２００】

工程２：tert－ブチル （（１Ｒ，５Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（２－ヒドロキシエチル）イミノ）－２，２，５－トリメチル－１－オキシド－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－３－イル）カルバマート（中間体－３５Ａ）及びtert－ブチル （（１Ｓ，５Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（２－ヒドロキシエチル）イミノ）－２，２，５－トリメチル－１－オキシド－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－３－イル）カルバマート（中間体－３５Ｂ）
（３Ｒ）－５－アミノ－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（２－ヒドロキシエチル）イミノ）－３，６，６－トリメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン １－オキシド（中間体－３４（混合物）、直前の工程で得た粗生成物、３０．０ｇ、５７．２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４００ｍＬ）及び水（８０ｍＬ）の懸濁液に、固体炭酸水素ナトリウム（６．３ｇ、７４．７ｍｍｏｌ）を、続いてＢｏｃ－無水物（１３．８ｇ、６３．３ｍｍｏｌ）及び４－（ジメチルアミノ）－ピリジン（３５１ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５℃で１８時間撹拌した。その反応混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ２００ｍＬ）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル２５：７５にて溶離）により精製して、標記化合物を分離されたジアステレオ異性体として得た。最初に溶出したジアステレオ異性体（中間体－３５Ａ）を黄色固体として単離し（９．０ｇ、２５％）、２番目に溶出したジアステレオ異性体（中間体－３５Ｂ）を黄色ガム状物（１１．０ｇ、３１％）として得た。合わせた収率は、２工程で５６％であった。

【０２０１】

中間体－３５Ａ：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82-0.90 (m, 6 H), 0.93-1.00 (m, 9 H), 1.55 (s, 9 H), 1.64 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 2.12 (t, J＝6.3 Hz, 1 H), 2.67 (ddd, J＝3.5, 6.0, 12.5 Hz, 1 H), 3.09 (ddd, J＝3.5, 6.8, 12.5 Hz, 1 H), 3.24-3.34 (m, 1 H), 3.37-3.46 (m, 1 H), 3.60 (d, J＝15.1 Hz, 1 H), 4.49 (d, J＝15.1 Hz, 1 H), 7.36 (d, J＝2.5 Hz, 1 H), 11.11 (s, 1 H)。

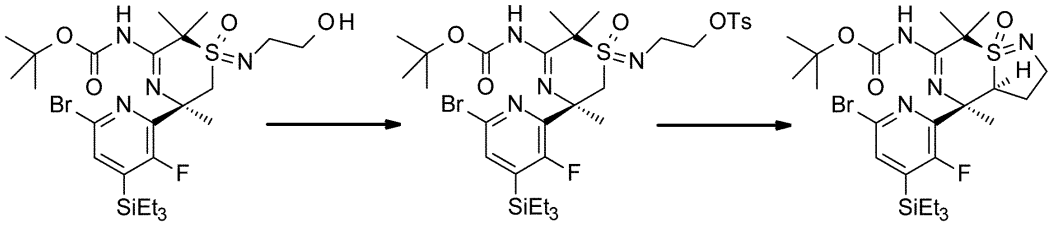
【０２０２】

中間体－３５Ｂ：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.80-0.90 (m, 6 H), 0.91-1.00 (m, 9 H), 1.53 (s, 9 H), 1.66 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 2.39-2.47 (m, 1 H), 3.29-3.33 (m, 2 H), 3.58 (d, J＝15.3 Hz, 1 H), 3.62-3.68 (m, 2 H), 4.31 (d, J＝15.1 Hz, 1 H), 7.36 (d, J＝2.5 Hz, 1 H), 11.16 (s, 1 H)。

【０２０３】

中間体－３７ＡＢの合成：tert－ブチル （３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート

【化３４】



中間体**-35A** 中間体**-36A** 中間体**-37AB**

【０２０４】

工程１：２－（（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５－（（tert－ブトキシカルボニル）-アミノ）－３，６，６－トリメチル－１－オキシド－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－１－イリデン）アミノ）エチル ４－メチルベンゼンスルホナート（中間体－３６Ａ）

tert－ブチル （（１Ｒ，５Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（２－ヒドロキシエチル）イミノ）－２，２，５－トリメチル－１－オキシド－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－３－イル）カルバマート（中間体－３５Ａ、９．０ｇ、１４．５mmol）のジクロロメタン（１５０mL）溶液に、トシルクロリド（３．３ｇ、１７．４mmol）、トリエチルアミン（２．９ｇ、２９．０mmol）及び４－（ジメチルアミノ）－ピリジン（８８．５mg、０．７３mmol）を０℃で加えた。得られた混合物を１５℃で１６時間撹拌した。その後、混合物を水（２００mL）に注ぎ、酢酸エチル（２ｘ１００mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル２５：７５にて溶離）により精製して、標記化合物を黄色固体（１０．５ｇ、９５％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.81-0.90 (m, 6 H), 0.92-1.00 (m, 9 H), 1.54 (s, 9 H), 1.59 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.86-2.94 (m, 1 H), 3.16-3.24 (m, 1 H), 3.50 (d, J＝15.1 Hz, 1 H), 3.70-3.78 (m, 1 H), 3.82-3.89 (m, 1 H), 4.46 (d, J＝15.1 Hz, 1 H), 7.33 (d, J＝8.0 Hz, 2 H), 7.39 (d, J＝2.5 Hz, 1 H), 7.74 (d, J＝8.3 Hz, 2 H), 11.14 (s, 1 H)。

【０２０５】

工程２：tert－ブチル （（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３７ＡＢ）

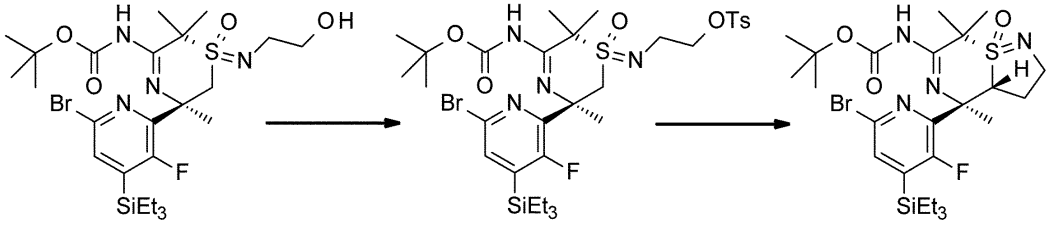
２－（（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，６，６－トリメチル－１－オキシド－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－１－イリデン）アミノ）エチル ４－メチルベンゼンスルホナート（中間体－３６Ａ、８．５ｇ、１０．９mmol）の乾燥ＴＨＦ（１５０mL）溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド（ＬＨＭＤＳ）のＴＨＦ溶液（１M、３２．７mL、３２．７mmol）を－７０℃で５分間かけて滴下した。次に、この黄色溶液を０℃（氷浴）まで放温し、２時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（１５０mL）に注ぎ、酢酸エチル（２ｘ１５０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物をブライン（２００mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、粗生成物を単一のジアステレオ異性体（６．４８ｇ）として得て、これを更なる精製をせずに次の工程で用いた。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.84-0.91 (m, 6 H), 0.93-0.99 (m, 9 H), 1.57 (s, 9 H), 1.70-1.80 (m, 1 H), 1.83 (s, 3 H), 1.91-2.01 (m, 1 H), 1.95 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 3.54 (dd, J＝7.5, 10.5 Hz, 1 H), 3.69 (ddd, J＝5.0, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.24 (ddd, J＝2.5, 7.3, 12.0 Hz, 1 H),

7.47 (d, J＝2.5 Hz, 1 H), 12.09 (s, 1 H)。

【０２０６】

中間体－３７ＢＡの合成：tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート

【化３５】



中間体**-35B** 中間体**-36B** 中間体**-37BA**

【０２０７】

工程１：２－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，６，６－トリメチル－１－オキシド－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－１－イリデン）アミノ）エチル ４－メチルベンゼンスルホナート（中間体－３６Ｂ）

tert－ブチル （（１Ｓ，５Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（２－ヒドロキシエチル）イミノ）－２，２，５－トリメチル－１－オキシド－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－３－イル）カルバマート（中間体－３５Ｂ、１１．０ｇ、１７．７mmol）のジクロロメタン（１５０mL）溶液に、トシルクロリド（４．０ｇ、２１．２mmol）、トリエチルアミン（３．６ｇ、３５．４mmol）及び４－（ジメチルアミノ）－ピリジン（１０７．９mg、０．８９mmol）を０℃で加えた。得られた混合物を１５℃で１６時間撹拌した。その後、混合物を水（２００mL）に注ぎ、酢酸エチル（２ｘ１００mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル２５：７５にて溶離）により精製して、標記化合物を黄色固体（１３．０ｇ、９５％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.81-0.91 (m, 6 H), 0.92-1.00 (m, 9 H), 1.54 (s, 9 H), 1.59 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 3.30-3.43 (m, 2 H), 3.47 (d, J＝15.1 Hz, 1 H), 4.03-4.13 (m, 2 H), 4.24 (d, J＝15.1 Hz, 1 H), 7.34-7.38 (m, 3 H), 7.80 (d, J＝8.3 Hz, 2 H), 11.15 (s, 1 H)。

【０２０８】

工程２：tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３７ＢＡ）

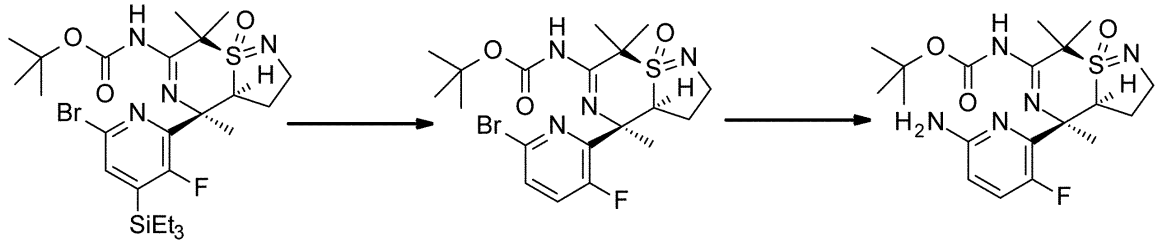
２－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，６，６－トリメチル－１－オキシド－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－１－イリデン）アミノ）エチル ４－メチルベンゼンスルホナート（中間体－３６Ｂ、１１．０ｇ、１４．２mmol）の乾燥ＴＨＦ（１５０mL）溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド（ＬＨＭＤＳ）のＴＨＦ溶液（１M、４２．６mL、４２．６mmol）を－７０℃で５分間かけて滴下した。次に、その黄色溶液を０℃（氷浴）まで放温し、２時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（１５０mL）に注ぎ、酢酸エチル（２ｘ１５０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物をブライン（２００mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上

で乾燥し、濃縮して、粗生成物を単一のジアステレオ異性体（６．７７ｇ）として得て、これを更なる精製をせずに次の工程で用いた。

【０２０９】

中間体－３９ＡＢの合成：tert－ブチル （３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート

【化３６】



中間体**-37AB** 中間体**-38AB** 中間体**-39AB**

【０２１０】

工程１：tert－ブチル （３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３８ＡＢ）

tert－ブチル （３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３７ＡＢ、６．０ｇ、直前の工程で得た粗生成物、約９．９４mmol）のＴＨＦ（６０mL）とＤＭＦ（１０mL）の懸濁液に、フッ化カリウム（１．１５ｇ、１９．８mmol）と酢酸（１．１８ｇ、１９．８mmol）を１６℃で加え、その混合物を３０℃で３時間撹拌した。その反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液（１００mL）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１００mL）を用いて抽出した。有機層をブライン（１００mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過後、濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を酢酸エチル（１５mL）と石油エーテル（６０mL）の混合物に懸濁し、１５℃で３０分間撹拌した。沈殿物を濾過し、酢酸エチル／石油エーテル（１：５ V/V、３０mL）の混合物で洗浄し、真空中で乾燥して、標記化合物を黄色固体（４．８７ｇ、２工程で８５％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.59 (s, 9 H), 1.61-1.65 (m, 1 H), 1.85 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 2.01-2.09 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 3.56 (dd, J＝7.7, 10.6 Hz, 1 H), 3.70 (dd, J＝4.9, 10.6 Hz, 1 H), 4.24 (ddd, J＝2.5, 7.1, 12.1 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J＝8.5, 10.5 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J＝3.3, 8.5 Hz, 1 H), 12.13 (s, 1 H)。

【０２１１】

工程２：tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＡＢ）

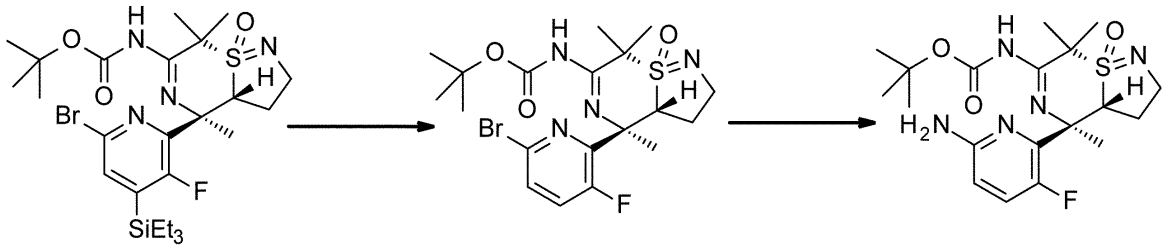
tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３８ＡＢ、３．０ｇ、６．１３mmol）のジオキサン（３０．０mL）と水（１０．０mL）の混合物中に、ヨウ化銅（Ｉ）（１．２７ｇ、６．７mmol）、アスコルビン酸ナトリウム（０．７３ｇ、３．７mmol）、アジ化ナトリウム（６．０ｇ、９２．０mmol）及びト

ランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（１．５７ｇ、１１．０３mmol）を加えた。次に、その暗青色混合物を７０℃で１時間撹拌した。その反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液（１００mL）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１００mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物はカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル２：１にて溶離）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（２．３ｇ、収率８９％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.53-1.63 (m, 1 H), 1.57 (s, 9 H), 1.84 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.06-2.15 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 3.53 (dd, J＝7.6, 10.6 Hz, 1 H), 3.68 (ddd, J＝4.8, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.25 (ddd, J＝1.9, 7.0, 12.2 Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 6.50 (dd, J＝2.5, 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J＝8.9, 10.5 Hz, 1 H), 12.29 (s, 1 H)。

【０２１２】

中間体－３９ＢＡの合成：tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート

【化３７】



中間体**-37BA**　　中間体**-38BA**　　中間体**-39BA**

【０２１３】

工程１：tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３８ＢＡ）

tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３７ＢＡ、６．０ｇ、直前の工程で得た粗生成物、約９．９４mmol）のＴＨＦ（６０mL）とＤＭＦ（１０mL）の懸濁液に、フッ化カリウム（１．１５ｇ、１９．８mmol）と酢酸（１．１８ｇ、１９．８mmol）を１６℃で加え、その混合物を３０℃で３時間撹拌した。その反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液（１００mL）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１００mL）を用いて抽出した。有機層をブライン（１００mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過後、濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を酢酸エチル（１５mL）と石油エーテル（６０mL）の混合物に懸濁し、１５℃で３０分間撹拌した。沈殿物を濾過し、酢酸エチル／石油エーテル（１：５、V/V、３０mL）の混合物で洗浄し、真空中で乾燥して、標記化合物を黄色固体（４．１２ｇ、２工程で６８％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.91 (s, 3 H), 1.55 (s, 9 H), 1.72 (s. 3 H), 1.75 (s, 3 H), 2.07-2.19 (m, 1 H), 2.54-2.62 (m, 1 H), 3.71-3.85 (m, 2 H), 5.07 (dd, J＝7.2, 10.9 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J＝8.5, 10.3 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J＝3.0, 8.5 Hz, 1 H), 10.99 (s, 1 H)。

【０２１４】

工程２：tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テト

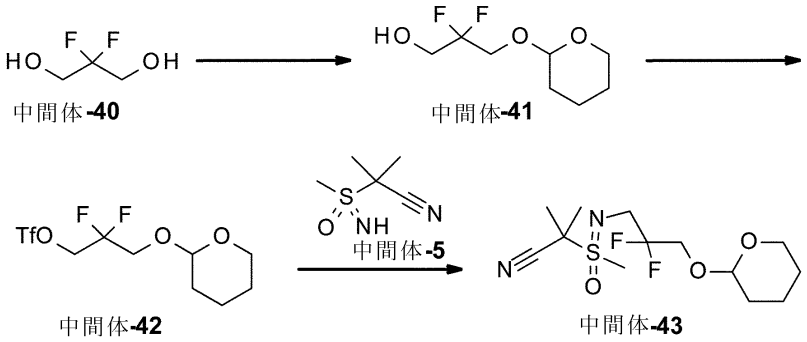
ラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＢＡ）

tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３８ＢＡ、５．５ｇ、１１．２mmol）のジオキサン（１００．０mL）と水（３０．０mL）の混合物中に、ヨウ化銅（Ｉ）（２．３ｇ、１２．３mmol）、アスコルビン酸ナトリウム（１．３ｇ、６．７mmol）、アジ化ナトリウム（１１．０ｇ、１６８．０mmol）及びトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（２．８８ｇ、２０．２３mmol）を加えた。次に、その暗青色混合物を７０℃で１時間撹拌した。その反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液（２００mL）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１５０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル２：１にて溶離）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（４．５ｇ、収率９４％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.93 (s, 3 H), 1.52 (s, 9 H), 1.66 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 2.03-2.15 (m, 1 H), 2.47-2.57 (m, 1 H), 3.69-3.79 (m, 2 H), 4.54 (s, 2 H), 5.16 (dd, J＝7.2, 10.9 Hz, 1 H), 6.46 (dd, J＝2.3, 8.8 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J＝8.8, 10.8 Hz, 1 H), 10.90 (s, 1 H)。

【０２１５】

中間体－４３の合成：２－（Ｎ－（２，２－ジフルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）プロピル）－Ｓ－メチルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル

【化３８】



【０２１６】

工程１：２，２－ジフルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）プロパン－１－オール（中間体－４１）

２，２－ジフルオロプロパン－１，３－ジオール（１．００ｇ、８．９２mmol）をシクロヘキサン（５０mL）に懸濁し、２，３－ジヒドロピラン（２．４８ｇ、２．７mL、２９．５mmol）と続いて硫酸水素ナトリウム水溶液（５mol／L、１．８mL、９mmol）を加え、その二相性混合物を３０℃で９０分間撹拌した。その後、固体炭酸ナトリウム（８ｇ、７５．５mmol）を加え、反応混合物をtert－ブチルメチルエーテル（２０mL）の添加により希釈し、室温で３０分間撹拌した。それを濾過し、濾液を真空中で濃縮した（５５℃／５mbar）。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配２０：８０～４０：６０）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を無色油状物（１．２ｇ、６９％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ1.49-1.65 (m, 4 H), 1.72-1.88 (m, 2 H), 2.58 (dd, J＝7.1, 7.7 Hz, 1 H), 3.51-3.59 (m, 1 H), 3.74-4.07 (m, 5 H), 4.62-4.66 (m, 1 H)。

【０２１７】

工程２：２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル トリフルオロメタンスルホナート（中間体－４２）

２，２－ジフルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）プロパン－１－オール（中間体－４１、１．２０ｇ、６．１２mmol）をジクロロメタン（１５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却した。ピリジン（６８５mg、７００μL、８．６５mmol）を加え、続いてトリフルオロメタンスルホン酸無水物（２ｇ、１．２mL、６．９６mmol）のジクロロメタン（２mL）溶液を１５分間で加えた。反応混合物を４５分間撹拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０mL）に注ぎ、tert－ブチルメチルエーテル（１ｘ１００mL、１ｘ５０mL）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（５０mL）で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、褐色油状物を粗生成物として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配２：９８～１０：９０）により精製し、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を粘性無色油状物（１．５４ｇ、７７％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48-1.68 (m, 4 H), 1.69-1,86 (m, 2 H), 3.52-3.60 (m, 1 H), 3.68-3.84 (m, 2 H), 4.02 (ddd, J＝10.7, 11.5, 14.5 Hz, 1 H), 4.63-4.76 (m, 3 H)。

【０２１８】

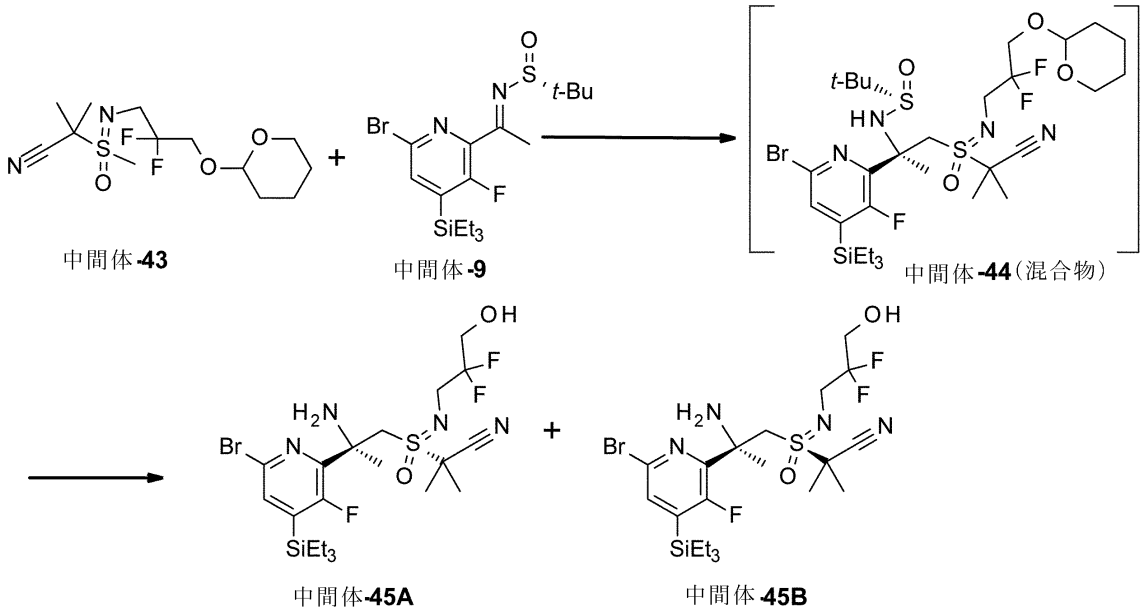
工程３：２－（Ｎ－（２，２－ジフルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）プロピル）－Ｓ－メチルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－４３）

水素化カリウム（鉱油中３０％ W／W、７００mg、５．２４mmol）を１，２－ジメトキシエタン（１２mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却した。２－メチル－２－（メチルスルホンイミドイル）プロパンニトリル（中間体－５、６５０mg、４．４５mmol）の１，２－ジメトキシエタン（５mL）溶液を５分間かけて滴下した。氷浴を取り外し、その混合物を室温で３０分間撹拌した。その後、再び０～５℃に冷却し、テトラブチルアンモニウムブロミド（８０mg、２４８μmol）を加え、続いて２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル トリフルオロメタンスルホナート（中間体－４２、１．５３ｇ、４．６６mmol）の１，２－ジメトキシエタン（５mL）溶液を加えた。その反応混合物を室温で１６時間撹拌した。次に、混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（１５mL）に注ぎ、tert－ブチルメチルエーテル（６０mL）で希釈した。層分離後、水層をtert－ブチルメチルエーテル（２ｘ３０mL）を用いて抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配４０：６０～６０：４０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物をジアステレオ異性体混合物として明黄色粘性油状物（９８０mg、６８％）を得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝２．０分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.49-1.87 (m, 6 H), 1.78 (s, 6 H), 3.11 & 3.12 (2s, 3 H, diast.), 3.50-3.77 (m, 4 H), 3.83-4.03 (m, 2 H), 4.72 (t, J＝3.2 Hz, 1 H)。MS (ES+) m/z 241.1 [M+H-(C_5H_8O)]。

【０２１９】

中間体－４５Ａ及び中間体－４５Ｂの合成：２－（（Ｒ，２Ｒ）－２－アミノ－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル）プロピルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－４５Ａ）及び２－（（Ｓ，２Ｒ）－２－アミノ－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル）プロピルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－４５Ｂ）

【化３９】



【０２２０】

工程１：Ｎ－（２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（２－シアノ－Ｎ－（２，２－ジフルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）プロピル）プロパン－２－イルスルホンイミドイル）プロパン－２－イル）－２－メチル-プロパン－２－スルフィンアミド（中間体－４４（混合物））

２－（Ｎ－（２，２－ジフルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）プロピル）－Ｓ－メチルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－４３、９６０mg、２．９６mmol）をＴＨＦ（８mL）に溶解し、その溶液を＜－７０℃（アセトン／ドライアイス浴）に冷却した。Ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中１．６Ｍ、１．８mL、２．８８mmol）を１０分間かけて滴下し、得られた溶液を＜－７０℃で５０分間撹拌した。次に、（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（１－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（中間体－９、１．０g、２．３mmol）のＴＨＦ（６．０mL）溶液を、その温度で５分間かけて加えた。＜－７０℃で３０分間撹拌した後、ｔｌｃとＨＬＰＣで確認したところ反応は終了していなかった。リチウムヘキサメチルジシラジドのＴＨＦ溶液（１Ｍ、２．９mL、２．９mmol）を５分間かけて加え、反応混合物を＜－７０℃で更に１５分間撹拌した。その後、それを２Ｍ塩化アンモニウム水溶液（２０mL）に注ぎ、tert－ブチルメチルエーテル（１ｘ８０mL、１ｘ４０mL）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を真空中で濃縮して、黄色粘性油状物（２．１g）を得て、これを更なる精製をせずに以下の工程で用いた。

【０２２１】

工程２：２－（（Ｒ，２Ｒ）－２－アミノ－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル）プロピルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－４５Ａ）及び２－（（Ｓ，２Ｒ）－２－アミノ－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル）プロピルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－４５Ｂ）

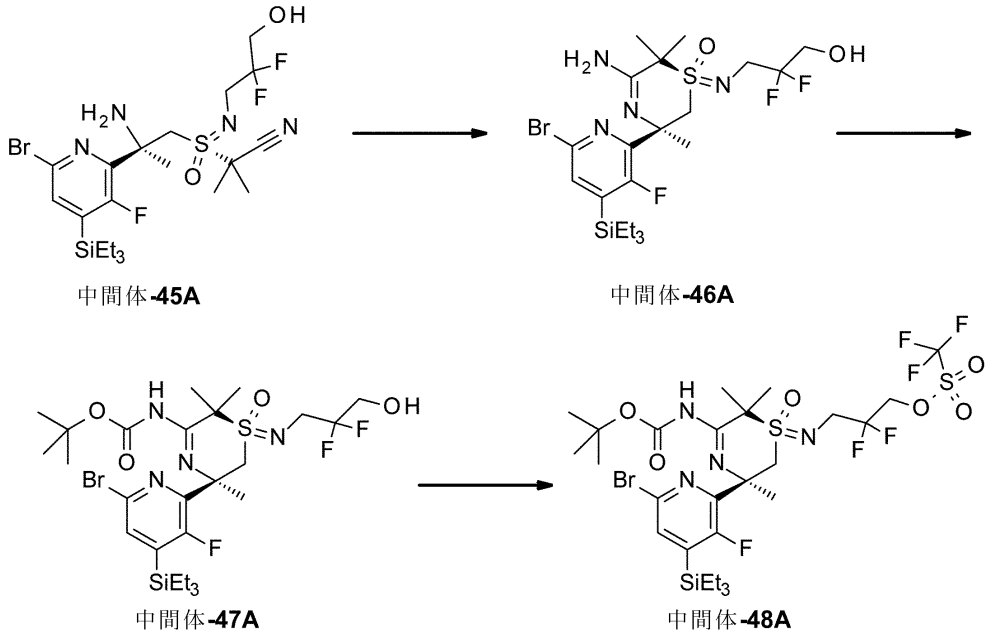
Ｎ－（２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（２－シアノ－Ｎ－（２，２－ジフルオロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）プロピル）プロパン－２－イルスルホンイミドイル）プロパン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（中間体－４４（混合物）、

２．１０ｇ、２．７６mmol）をエタノール（２１mL）に溶解し、塩化水素のメタノール中溶液（約２０％ W／W、８．５ｇ、８．５mL、４６．６mmol）を０～５℃（氷浴）で加えた。その混合物を室温で３０分間撹拌した。その後、それを２M炭酸ナトリウム水溶液（１００mL）に注ぎ、ＭＴＢＥ（１５０mL）で希釈した。得られた懸濁液を濾過し、残留物をＭＴＢＥ（５０mL）で洗浄した。合わせた濾液の相を分離し、水層を酢酸エチル（２ｘ５０mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、褐色を帯びた油状物を粗生成物として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００ｇ、酢酸エチル／メタノールにて溶離、勾配１００：０～９０：１０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物中間体－４５Ａを単一のジアステレオマーの無色油状物（６００mg、２工程で３９％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝２．２分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82-0.90 (m, 6 H), 0.94-1.00 (m, 9 H), 1.59 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 2.86 (br s, 3 H), 3.46 (ddd, J＝10.1, 13.0, 13.0 Hz, 1 H), 3.60 (ddd, J＝9.1, 13.4, 19.1 Hz, 1 H), 3.75-3.85 (m, 3 H), 4.25 (d, J＝13.7 Hz, 1 H), 7.36 (d, J＝2.7 Hz, 1 H)。MS (ES+) m/z 573.1 & 571.2 [M+H, Br]。副（minor）ジアステレオマー中間体－４５Ｂは、単離しなかった。

【０２２２】

中間体－４８Ａの合成：３－（（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，６，６－トリメチル－１－オキシド－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－１－イリデン）アミノ）－２，２－ジフルオロプロピル トリフルオロメタンスルホナート

【化４０】



【０２２３】

工程１：（１Ｒ，３Ｒ）－５－アミノ－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル）イミノ）－３，６，６－トリメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン １－オキシド（中間体－４６Ａ）

２－（２－アミノ－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル）プロピルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－４５Ａ、６００mg、１．０５mmol）をエタノール（９mL）に溶解し、臭化銅（Ｉ）（１６０mg、１．１２mmol）を加えた。混合物を７５～８０℃に加熱し、その温度で４５分間撹拌した。その後、それを５℃

（氷浴）に冷却し、ブライン（１０mL）とアンモニア水溶液（２５％ W／W、５mL）の混合物に注いだ。得られた混合物を、ＭＴＢＥ（６０mL）と酢酸エチル（２ｘ２５mL）を用いて抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、黄色油状物を粗生成物として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／メタノールにて溶離、勾配９５：５～８５：１５）により精製して、真空中（６０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色泡状物（４９０mg、８２％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝２．１分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.80-0.90 (m, 6 H), 0.93-1.00 (m, 9 H), 1.65 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 2.96-3.09 (m, 1 H), 3.40 (d, J＝15.0 Hz, 1 H), 3.40-3.52 (m, 1 H), 3.64-3.80 (m, 2 H), 4.30 (d, J＝14.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J＝2.4 Hz, 1 H)。MS (ES+) m/z 573.1 & 571.2 [M+H, Br]。

【０２２４】

工程２：tert－ブチル （（１Ｒ，５Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル）イミノ）－２，２，５－トリメチル－１－オキシド－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－３－イル）カルバマート（中間体－４７Ａ）

（１Ｒ，３Ｒ）－５－アミノ－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル）イミノ）－３，６，６－トリメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン １－オキシド（中間体－４６Ａ、４９０mg、８５７μmol）をＴＨＦ（５mL）と水（１mL）に溶解し、Ｂｏｃ－無水物（２８０mg、２９８μL、１．２８mmol）、炭酸水素ナトリウム（１００mg、１．１９mmol）及び４－ジメチルアミノピリジン（５mg、４１μmol）を加えた。その混合物を室温で３．７５時間撹拌した。その後、アンモニア水溶液（２５％ W／W、９０mg、１００μL、１．３２mmol）を加え、混合物を更に３０分間撹拌した。次に、反応混合物を水（１０mL）に注ぎ、ＭＴＢＥ（１ｘ８０mL、１ｘ４０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配４０：６０～６０：４０）により精製して、真空中（５５℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色泡状物（５２０mg、９０％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝４．１分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82-0.90 (m, 6 H), 0.93-0.99 (m, 9 H), 1.54 (s, 9 H), 1.64 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 2.66 (t, J＝7.5 Hz, 1 H), 2.86 (ddd, J＝10.5, 13.2, 13.2 Hz, 1 H), 3.42 (ddd, J＝8.9, 13.4, 18.5 Hz, 1 H), 3.57 (d, J＝15.3 Hz, 1 H), 3.60-3.80 (m, 2 H), 4.56 (d, J＝15.0 Hz, 1 H), 7.38 (d, J＝2.7 Hz, 1 H), 11.15 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 673.2 & 671.2 [M+H, Br]。

【０２２５】

工程３：３－（（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５－（（tert－ブトキシカルボニル）-アミノ）－３，６，６－トリメチル－１－オキシド－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－１－イリデン）アミノ）－２，２－ジフルオロプロピル トリフルオロメタンスルホナート（中間体－４８Ａ）

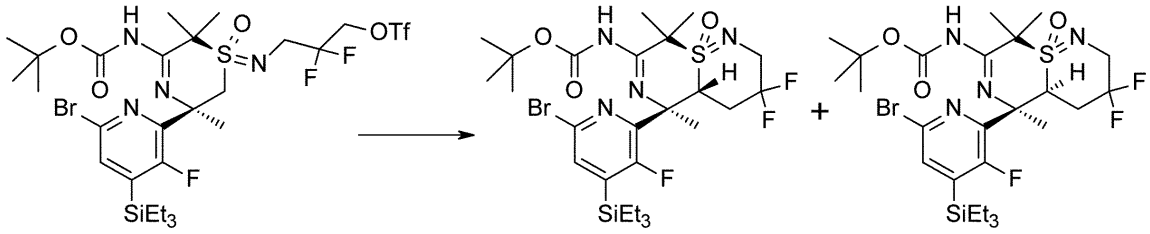
tert－ブチル （（１Ｒ，５Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル）イミノ）－２，２，５－トリメチル－１－オキシド－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－３－イル）カルバマート（中間体－４７Ａ、２．０５ｇ、３．０５mmol）をジクロロメタン（２５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、ピリジン（３０２mg、３０９μL、３．８２mmol）とトリフルオロメタンスルホン酸無水物（９４７mg、３．３６mmol）のジクロロメタン（８mL）溶液を、その温度で続けて加えた。得られた黄色溶液を０～５℃で３０分間撹拌した。その後、炭酸水素ナトリウム水溶液（５％、１００mL）を加え、水層のｐＨが８～９であることを確認した。相を分離し、水層をジクロロメタン（２ｘ６０mL）で抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、

真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、４０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配５：９５～３０：７０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を明黄色泡状物（２．１５ｇ、８８％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－ｆｇｌｍ）t_R＝１．８６分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.81-0.91 (m, 6 H), 0.93-1.01 (m, 9 H), 1.55 (s, 9 H), 1.62 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 3.07 (ddd, J＝9.9, 13.9, 13.9 Hz, 1 H), 3.44 (ddd, J＝9.5, 13.5, 17.1 Hz, 1 H), 3.57 (d, J＝15.1 Hz, 1 H), 4.46-4.56 (m, 2 H), 4.56 (d, J＝15.1 Hz, 1 H), 7.39 (d, J＝2.6 Hz, 1 H), 11.20 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 803.2 & 805.2 [M+H, Br]。

【０２２６】

中間体－４９ＡＡ及び中間体－４９ＡＢの合成：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－４９ＡＡ）及びtert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－４９ＡＢ）

【化４１】



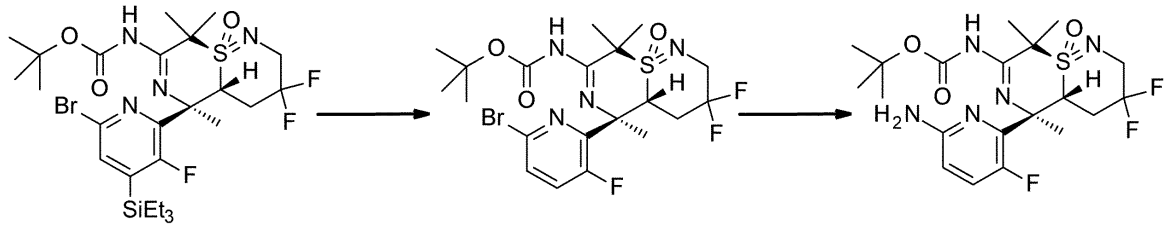
３－（（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，６，６－トリメチル－１－オキシド－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－１－イリデン）アミノ）－２，２－ジフルオロプロピル トリフルオロメタンスルホナート（中間体－４８Ａ、２．１３ｇ、２．６５mmol）を、ＴＨＦ（２５mL）に無水条件下で溶解し、その溶液を＜－７０℃（アセトン／ドライアイス浴）に冷却した。ＬＨＭＤＳのＴＨＦ溶液（１．０Ｍ、６．８９mL、６．８９mmol）を１５分間かけて加え、その温度で１５分間撹拌した。次に、得られた清澄な黄色溶液を、－２０℃（氷／エタノール浴）まで放温し、ＴＬＣが完全な変換を示すまで、その温度で９０分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム（６０mL）水溶液の添加により反応を停止し、層分離の後、水層を酢酸エチル（２ｘ６０mL）で抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、４０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配５：９５～３５：６５）により精製して、真空中（５５℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物中間体－４９ＡＡを単一のジアステレオ異性体の無色粘性油状物（１．５７ｇ、９１％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝４．５分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.83-0.91 (m, 6 H), 0.94-1.00 (m, 9 H), 1.47 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.93 (br s, 3 H), 2.55-2.77 (m, 2 H), 3.63-3.86 (m, 2 H), 4.50-4.57 (m, 1 H), 7.45 (d, J＝2.7 Hz, 1 H), 11.45 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 555.1 & 553.1 [M+H-CO_2-CH_2=CMe_2, Br]。副（minor）ジアステレオマーは、単離しなかった。

【０２２７】

中間体の－５１ＡＡの合成：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミ

ノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート

【化４２】



中間体-49AA　　中間体-50AA　　中間体-51AA

【０２２８】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５０ＡＡ）

tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－４９ＡＡ、１７０mg、２６０μmol）を、ＴＨＦ（４mL）とＤＭＦ（１mL）に溶解した。酢酸（５２．５mg、５０μL、８７３μmol）とフッ化カリウム（５０mg、８６１μmol）を室温で加え、得られた微細な懸濁液をその温度で２．５時間撹拌した。その後、それを炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（１０mL）に注ぎ、ＭＴＢＥ（１ｘ６０mL、１ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物をブライン（１０mL）で洗浄し、乾燥し（硫酸ナトリウム）、真空中で濃縮した。残留物をｏ－キシレン（８mL）で処理し、再度真空中で濃縮して、黄色粘性油状物を粗生成物として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配２０：８０～４０：６０）により精製し、真空中（５５℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色泡状物（１３０mg、９３％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝３．１分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.49 (s, 9 H), 1.80 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.93 (d, J＝1.1 Hz, 3 H), 2.49-2.60 (m, 1 H), 2.61-2.78 (m, 1 H), 3.63-3.86 (m, 2 H), 4.45-4.51 (m, 1 H), 7.41 (dd, J＝8.6, 10.7 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J＝3.1, 8.5 Hz, 1 H), 11.31 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 541.1 & 539.1 [M+H, Br]。

【０２２９】

工程２：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５１ＡＡ）

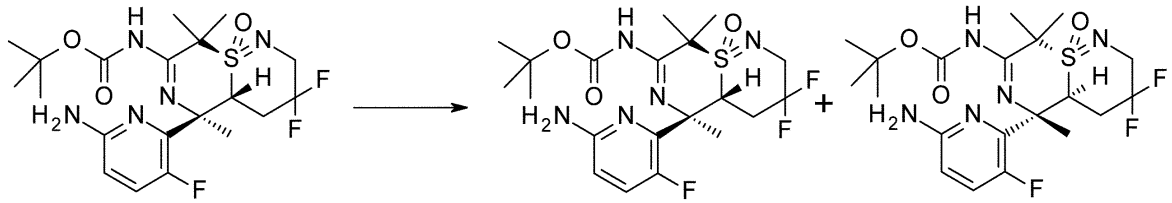
tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５０ＡＡ、１２０mg、２２２μmol）を１，４－ジオキサン（３mL）と水（１mL）に溶解し、アジ化ナトリウム（２００mg、３．０８mmol）を加えた。ヨウ化銅（Ｉ）（３０mg、１５８μmol）、アスコルビン酸ナトリウム（１５mg、７６μmol）及びトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（３６．１mg、４０μL、２５４μmol）を続けて加え、この暗青色混合物を７０℃で１時間撹拌した。変換が完了しなかったため、アジ化ナトリウム（１００mg、１．５４mmol）、ヨウ化銅（Ｉ）（３０mg、１５８μmol）、アスコルビン酸ナトリウム（１５mg、７

６μmol）及びトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（３６．１mg、４０μL、２５４μmol）のさらなる部分を続けて加え、混合物を７０℃で更に３０分間撹拌した。次に、反応混合物を室温まで放冷し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（１０mL）に注いだ。それを酢酸エチル（１ｘ５０mL、２ｘ３０mL）で抽出し、合わせた抽出物をブライン（１０mL）とアンモニア（２５％ W／W、１mL）の混合物を用いて洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、シリカゲル（２ｇ）をその溶液に加えた。濾過後、濾液を真空中で濃縮して、黄色固体を粗生成物として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配３０：７０～５０：５０）により精製して、真空中（５５℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（７０mg、６６％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝２．６分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.49 (s, 9 H), 1.78 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 1.87 (d, J＝1.6 Hz, 3 H), 2.58-2.75 (m, 2 H), 3.62-3.86 (m, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 4.59-4.65 (m, 1 H), 6.49 (dd, J＝2.6, 8.6 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J＝8.7, 10.9 Hz, 1 H), 11.23 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 476.2 [M+H]。

【０２３０】

中間体－５１ＡＡｐの合成：エナンチオピュアなtert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート

【化４３】



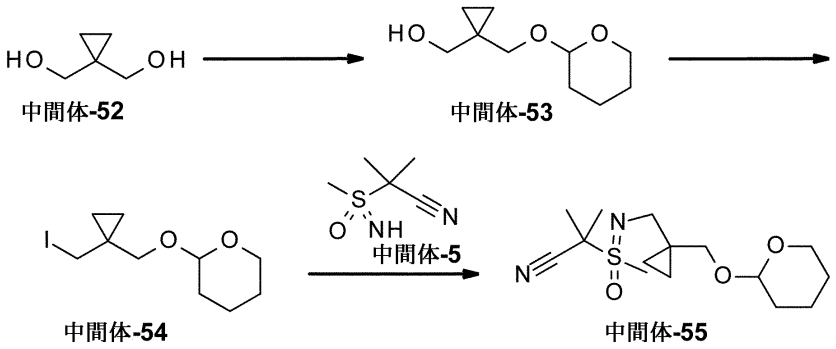
中間体-51AA　　中間体-51AAp　　中間体-51AAq

tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５１ＡＡ、１．６８ｇ、３．５３mmol）のエナンチオマーの精製を、キラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／エタノール ９０／１０、流量１．０mL／分）により実施して、所望の（－）－旋光性である最初に溶出したエナンチオマーを白色固体として得た（中間体－５１ＡＡｐ、９７９mg、５８％）、及び逆の（＋）－旋光性であるエナンチオマーを白色固体（中間体－５１ＡＡｑ、３６６mg、２２％）として得た。

【０２３１】

中間体－５５の合成：２－メチル－２－（Ｓ－メチル－Ｎ－（（１－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）シクロプロピル）メチル）スルホンイミドイル）プロパンニトリル

【化４４】



【０２３２】

工程１：（１－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）シクロプロピル）メタノール（中間体－５３）

シクロプロパン－１，１－ジイルジメタノール（１６．０ｇ、１５７mmol）をトルエン（３１２mL）に３０℃で懸濁し、２，３－ジヒドロピラン（４３．６ｇ、４７．０mL，５１９mmol）を加え、続いて硫酸水素ナトリウム水溶液（５mol／L、３１．６mL、１５８mmol）を加え、その二相性混合物を３０℃で１時間撹拌した。その後、固体炭酸ナトリウム（１４０ｇ、１．３３mol）を加え、得られた懸濁液を室温で３０分間撹拌し、濾過した。沈殿物をトルエン（４ｘ１２５mL）で洗浄し、合わせた濾液を真空中（４０℃／５mbar）で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、３３０ｇ、tert－ブチルメチルエーテル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配２０：８０～３５：６５）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を明黄色液体（２１．１ｇ、７２％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ0.48-0.58 (m, 4 H), 1.51-1.64 (m, 4 H), 1.72-1.78 (m, 1 H), 1.79-1.87 (m, 1 H), 2.63 (br s, 1 H), 3.40 (d, J＝10.3 Hz, 1 H), 3.49-3.55 (m, 1 H), 3.51 (d, J＝11.3 Hz, 1 H), 3.63 (d, J＝11.2 Hz, 1 H), 3.76 (d, J＝10.2 Hz, 1 H), 3.87-3.92 (m, 1 H), 4.61-4.63 (m, 1 H)。

【０２３３】

工程２：２－（（１－（ヨードメチル）シクロプロピル）メトキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（中間体－５４）

２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－１，４－ベンゾキノン（６．６７ｇ、２９．４mmol）をジクロロメタン（２００mL）に溶解し、トリフェニルホスフィン（７．７１ｇ、２９．４mmol）を加えた。褐色懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、ヨウ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム（１０．９ｇ、２９．４mmol）を一度に加え、続いて（１－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）シクロプロピル）メタノール（中間体－５３、５．２１ｇ、２８mmol）のジクロロメタン（５０mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で１５分間、続いて室温で１時間撹拌した。その後、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２２０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配２：９８～１５：８５）により直接精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を無色液体（６．０ｇ、７２％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): δ 0.60-0.72 (m, 4 H), 0.83-0.98 (m, 2 H), 1.48-1.91 (m, 6 H), 3.29 (d, AB, J＝9.9 Hz, 1 H), 3.38-3.45 (m, 2 H), 3.49-3.57 (m, 1 H), 3.62 (d, AB, J＝10.5 Hz, 1 H), 3.85-3.94 (m, 1 H), 4.64-4.68 (m, 1 H)。

【０２３４】

工程３：２－メチル－２－（Ｓ－メチル－Ｎ－（（１－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）シクロプロピル）メチル）スルホンイミドイル）プロパンニトリル（中間体－５５）

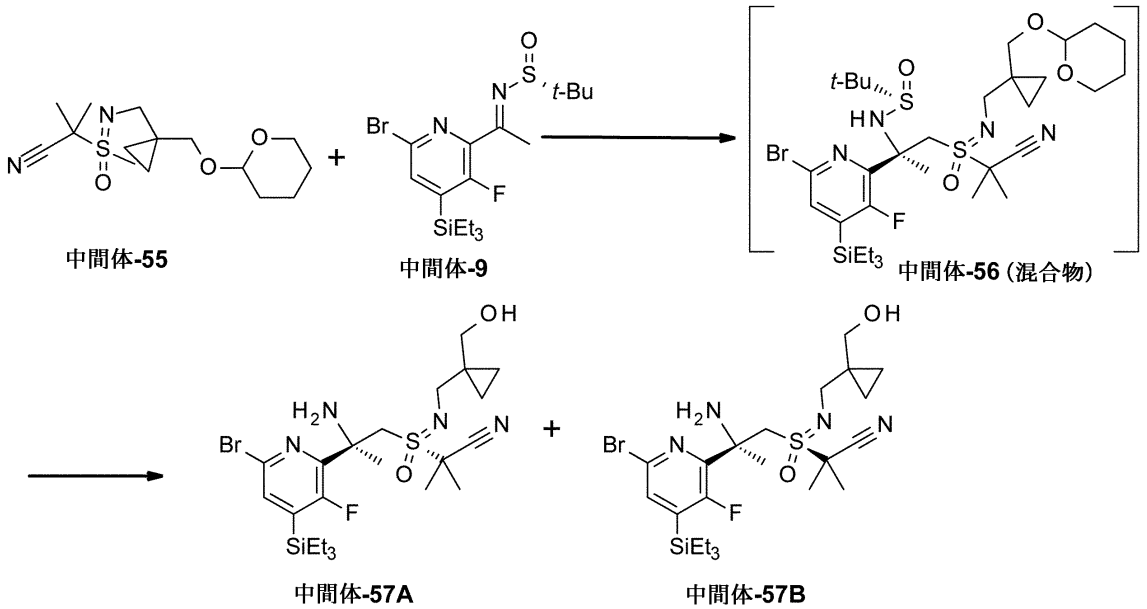
水素化カリウム（３０％ W／W鉱物油中、７５８mg、５．６７mmol）をテトラヒドロフラン（５mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却した。２－メチル－２－（メチルスルホンイミドイル）プロパンニトリル（中間体－５、８２９mg、５．６７mmol）のテ

トラヒドロフラン（３mL）溶液を５分間かけて滴下した。混合物を０～５℃で１５分間、次いで室温で９０分間撹拌した。その後、再び０～５℃に冷却し、テトラブチルアンモニウムブロミド（４５．１mg、１４０μmol）、次いで２－（（１－（ヨードメチル）シクロプロピル）メトキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（中間体－５４、８２９mg、２．８mmol）のテトラヒドロフラン（３mL）溶液を加えた。反応混合物を室温で１４時間撹拌し、次いで６５℃で２４時間還流した。室温に冷却後、混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（５%m/m、４０mL）に注ぎ、酢酸エチル（２ｘ５０mL）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、４０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配２５：７５～７５：２５）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物をジアステレオ異性体混合物の黄色粘性油状物（４０４mg、４６%）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.43-0.58 (m, 4 H), 1.48-1.65 (m, 4 H), 1.68-1.91 (m, 2 H), 1.76 (s, 6 H), 3.08 (2s, 3 H, diast.), 3.10-3.54 (m, 4 H), 3.60 (dd, J＝6.0, 10.2 Hz, 1 H), 3.84-3.93 (m, 1 H), 4.61-4.66 (m, 1 H)。MS (ES+) m/z 315.2 [M+H]。

【０２３５】

中間体－５７Ａ及び中間体－５７Ｂの合成：２－（（Ｒ，２Ｒ）－２－アミノ－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）メチル）プロピルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－５７Ａ）及び２－（（Ｓ，２Ｒ）－２－アミノ－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）メチル）プロピルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－５７Ｂ）

【化４５】



【０２３６】

工程１：Ｎ－（２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（２－シアノ－Ｎ－（（１－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）シクロプロピル）メチル）プロパン－２－イルスルホンイミドイル）プロパン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（中間体－５６（混合物））

２－メチル－２－（Ｓ－メチル－Ｎ－（（１－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）シクロプロピル）メチル）スルホンイミドイル）プロパンニトリル（中間体－５５、２．３４ｇ、７．４４mmol）をＴＨＦ（４０mL）に溶解し、その溶

液を＜－７０℃（アセトン／ドライアイス浴）に冷却した。Ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中１．６Ｍ、４．６５mL、７．４４mmol）を１０分間かけて滴下し、得られた溶液を＜－７０℃で１時間撹拌した。次に、（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（１－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（中間体－９、２．７ｇ、６．２mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液を、その温度で２０分間かけて加えた。＜－７０℃で９０分の撹拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液（１００mL）を加え、混合物を室温まで放温した。次に、水（５０mL）を用いて希釈し、酢酸エチル（２ｘ１００mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、黄色粘性油状物（６．０８ｇ）を得て、これを更なる精製をせずに以下の工程で用いた。

【０２３７】

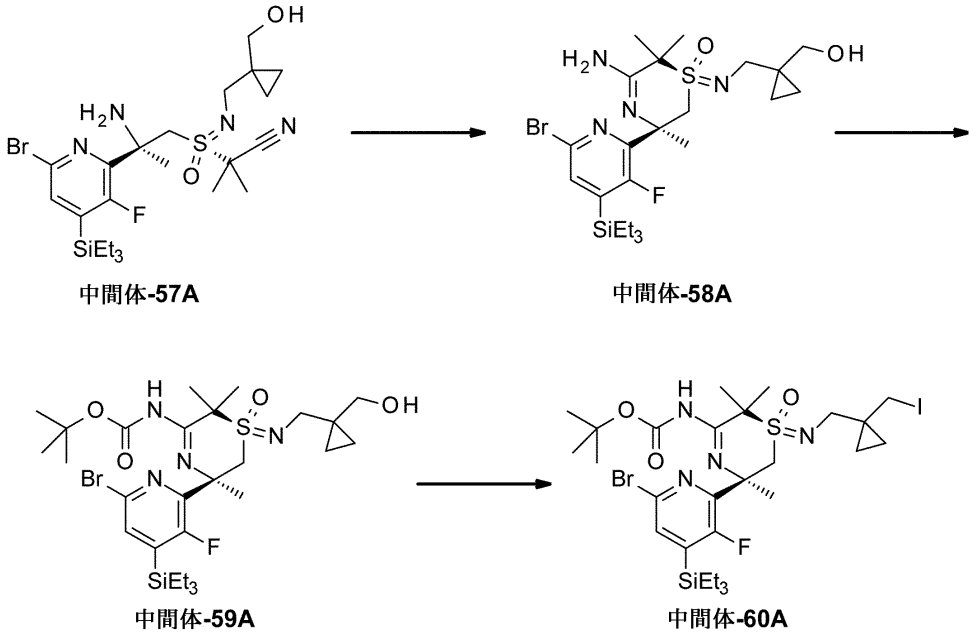
工程２：２－（（Ｒ，２Ｒ）－２－アミノ－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）メチル）プロピルスルホンイミドイルイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－５７Ａ）及び２－（（Ｓ，２Ｒ）－２－アミノ－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）メチル）プロピルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－５７Ｂ）

Ｎ－（２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（２－シアノ－Ｎ－（（１－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）シクロプロピル）メチル）プロパン－２－イルスルホンイミドイル）プロパン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（中間体－５６（混合物））、６．０８ｇ、６．２mmol）をエタノール（２５mL）に溶解し、塩化水素のメタノール溶液（約２０％ Ｗ／Ｗ、４１．９ｇ、４５．６mL、６７６mmol）を０～５℃（氷浴）で加えた。混合物を０～５℃で４０分間撹拌した。その後、炭酸ナトリウム水溶液（１０％ m/m、３００mL）を加え、得られた混合物を酢酸エチル（２ｘ１５０mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、黄色油状物を粗生成物として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２０ｇ、酢酸エチル／メタノールにて溶離、勾配１００：０～９０：１０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物 中間体－５７Ａを単一のジアステレオマーの明黄色固体（１．８ｇ、２工程で５２％）として得た。副（minor）ジアステレオマー中間体－５７Ｂは、単離しなかった。中間体－５７Ａ：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ0.30-0.50 (m, 4 H), 0.81-0.93 (m, 6 H), 0.94-1.03 (m, 9 H), 1.56 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 2.77 (br s, 3 H), 3.01 (d, AB, J＝12.5 Hz, 1 H), 3.14 (d, AB, J＝12.3 Hz, 1 H), 3.42 (d, AB, J＝11.5 Hz, 1 H), 3.51 (d, AB, J＝11.5 Hz, 1 H), 3.77 (dd, AB, J＝1.2, 13.5 Hz, 1 H), 4.13 (d, AB, J＝13.5 Hz, 1 H), 7.36 (d, J＝2.6 Hz, 1 H)。MS (ES+) m/z 563.2 & 561.2 [M+H, Br]。

【０２３８】

中間体－６０Ａの合成：tert－ブチル （（１Ｒ，５Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（（１－（ヨードメチル）シクロプロピル）メチル）イミノ）－２，２，５－トリメチル－１－オキシド－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－３－イル）カルバマート

【化４６】



【０２３９】

工程１：（１Ｒ，３Ｒ）－５－アミノ－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）メチル）イミノ）－３，６，６－トリメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン １－オキシド（中間体－５８Ａ）

２－（（Ｒ，２Ｒ）－２－アミノ－２－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）メチル）プロピルスルホンイミドイル）－２－メチルプロパンニトリル（中間体－５７Ａ、１．８ｇ、３．２mmol）をエタノール（３０mL）に溶解し、臭化銅（Ｉ）（４６０mg、３．２mmol）を加えた。混合物を８５℃に加熱し、その温度で９０分間撹拌した。その後、それを室温に冷やし、ブライン（１００mL）とアンモニア水溶液（３２％ Ｗ／Ｗ、４０mL）の混合物に注いだ。得られた混合物を酢酸エチル（２ｘ１００mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、明黄色泡状物を粗生成物として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、４０ｇ、酢酸エチル／２Ｎアンモニアのメタノール溶液にて溶離、勾配９８：２～９０：１０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色泡状物（１．４ｇ、７８％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ0.25-0.49 (m, 4 H), 0.81-0.92 (m, 6 H), 0.93-1.02 (m, 9 H), 1.66 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 2.80 (br s, 1 H), 3.02 (d, J＝11.9 Hz, 1 H), 3.18-3.51 (m, 4 H), 4.20 (d, J＝14.7 Hz, 1 H), 7.33 (d, J＝2.4 Hz, 1 H)。MS (ES+) m/z 563.2 & 561.2 [M+H, Br]。

【０２４０】

工程２：tert－ブチル （（１Ｒ，５Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）メチル）イミノ）－２，２，５－トリメチル－１－オキシド－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－３－イル）カルバマート（中間体－５９Ａ）

（１Ｒ，３Ｒ）－５－アミノ－３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）メチル）イミノ）－３，６，６－トリメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン １－オキシド（中間体－５８Ａ、１．４mg、２．４９mmol）をＴＨＦ（３０mL）と水（６mL）に溶解し、Ｂｏｃ－無水物（８１６mg、３．７４mmol）、炭酸水素ナトリウム（２９３mg、３．４９mmol）及び４－ジメチルアミノピリジン（１５．２mg、１２５μmol）

を加えた。混合物を室温で９０分間撹拌した。その後、アンモニア水溶液（２５％ W／W、２５５mg、３２４μL、３．７４mmol）を加え、混合物を更に１０分間撹拌した。次に、反応混合物を水（８０mL）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ８０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２４ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配５：９５～５０：５０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色泡状物（１．５２ｇ、９２％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－ｆｇｌｍ）t_R＝１．７０分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.21-0.46 (m, 4 H), 0.80-0.92 (m, 6 H), 0.93-1.03 (m, 9 H), 1.54 (s, 9 H), 1.65 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 2.61 (d, J＝12.5 Hz, 1 H), 2.94 (dd, J＝5.7, 6.3 Hz, 1 H), 3.01 (d, J＝12.5 Hz, 1 H), 3.35 (dd, J＝6.4, 11.3 Hz, 1 H), 3.54 (d, J＝15.1 Hz, 1 H), 4.45 (d, J＝15.1 Hz, 1 H), 7.38 (d, J＝2.4 Hz, 1 H)。MS (ES+) m/z 663.2 & 661.2 [M+H, Br]。

【０２４１】

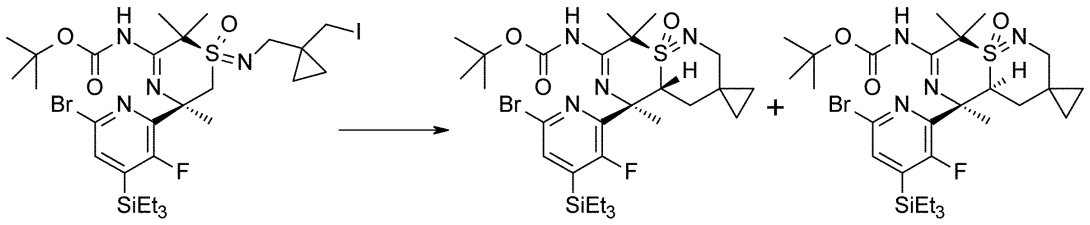
工程３：tert－ブチル （（１Ｒ，５Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（（１－（ヨードメチル）シクロプロピル）メチル）イミノ）－２，２，５－トリメチル－１－オキシド－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－３－イル）カルバマート（中間体－６０Ａ）

２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－１，４－ベンゾキノン（６２６mg、２．７６mmol）をジクロロメタン（２５mL）に溶解し、トリフェニルホスフィン（７２３mg、２．７６mmol）を加えた。その褐色懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、ヨウ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム（１．０２ｇ、２．７６mmol）を一度で加え、続いてtert－ブチル （（１Ｒ，５Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）メチル）イミノ）－２，２，５－トリメチル－１－オキシド－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－３－イル）カルバマート（中間体－５９Ａ、１．５２ｇ、２．３mmol）のジクロロメタン（５mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で１５分間、続いて室温で１時間撹拌した。その後、真空中で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、４０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配５：９５～３０：７０）により直接精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を無色油状物（１．３６ｇ、７３％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝４．８分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.40-0.50 (m, 2 H), 0.63-0.79 (m, 2 H), 0.81-0.92 (m, 6 H), 0.93-1.02 (m, 9 H), 1.56 (s, 9 H), 1.63 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 2.55 (d, J＝12.3 Hz, 1 H), 2.91 (d, J＝12.5 Hz, 1 H), 3.15 (d, AB, J＝9.7 Hz, 1 H), 3.26 (d, AB, J＝9.7 Hz, 1 H), 3.57 (d, J＝15.1 Hz, 1 H), 4.41 (d, J＝14.9 Hz, 1 H), 7.38 (d, J＝2.6 Hz, 1 H), 11.15 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 771.4 & 773.4 [M+H, Br]。

【０２４２】

中間体－６１ＡＡ及び中間体－６１ＡＢの合成：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－６１ＡＡ）及びtert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－６１ＡＢ）

【化４７】



tert－ブチル （（１Ｒ，５Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－１－（（（１－（ヨードメチル）シクロプロピル）メチル）イミノ）－２，２，５－トリメチル－１－オキシド－５，６－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－チアジン－３－イル）カルバマート（中間体－６０Ａ、１．３６ｇ、１．７６mmol）を無水条件下でＴＨＦ（２０mL）に溶解し、その溶液を＜－７０℃（アセトン／ドライアイス浴）に冷却した。ＬＨＭＤＳのＴＨＦ溶液（１．０Ｍ、４．５８mL、４．５８mmol）を１５分間かけて加え、その温度で４５分間撹拌した。次に、得られた清澄な黄色溶液を－２０℃（氷／エタノール浴）まで放温し、ＴＬＣが完全な変換を示すまで、その温度で４５分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（８０mL）の添加により反応を停止し、層分離の後、水層を酢酸エチル（２ｘ８０mL）で抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、４０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配１０：９０～５０：５０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、分離したジアステレオ異性体として標記化合物中間体－６１ＡＡ（最初に溶出、６０８mg、５４％、白色ロウ状固体）及び中間体－６１ＡＢ（２番目に溶出、４０８mg、３６％、無色粘性油状物）を得た。

【０２４３】

中間体－６１ＡＡ：ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝４．５５分。MS (ES+) m/z 643.3 & 645.3 [M+H, Br]。

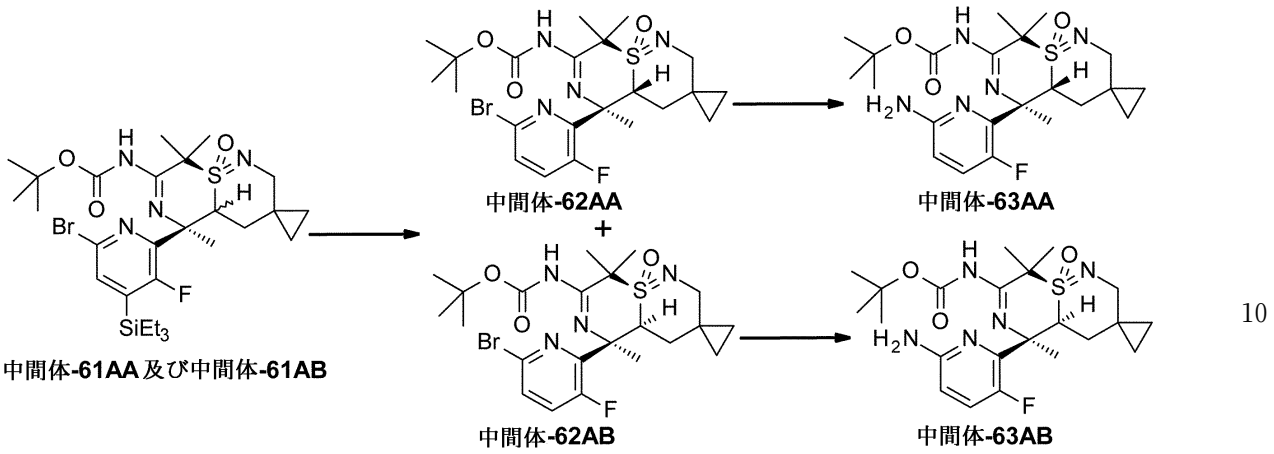
【０２４４】

中間体－６１ＡＢ：ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝４．３１分。MS (ES+) m/z 643.4 & 645.4 [M+H, Br]。

【０２４５】

中間体－６３ＡＡ及び中間体－６３ＡＢの合成：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－６３ＡＡ）及びtert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－６３ＡＢ）

【化４８】



【０２４６】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－６２ＡＡ）及びtert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－６２ＡＡ）

【０２４７】

備考：この反応中、Ｃ４ａのエピマー化（ＡＢからＡＡ）が確認された。そのため、中間体－６１ＡＡと中間体－６１ＡＢの混合物を工程１で用い、ジアステレオマー分離を後工程で行った。

【０２４８】

tert－ブチル （（４ａＲＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－６１ＡＡ及び中間体－６１ＡＢ、１０１６mg、１．５８mmol）を、ＴＨＦ（２４mL）とＤＭＦ（６mL）に溶解した。酢酸（３１９mg、３０４μL、５．３mmol）とフッ化カリウム（３０４mg、５．２３mmol）を室温で加え、得られた微細な懸濁液をその温度で３時間撹拌した。その後、炭酸水素ナトリウム水溶液（５％ m/m、１２０mL）を加え、混合物をtert－ブチルメチルエーテル（２ｘ１５０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物をブライン（２ｘ１００mL）で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、４０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配２０：８０～９０：１０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、分離したジアステレオ異性体として標記化合物 中間体－６２ＡＡ（最初に溶出、５３２mg、６４％、白色固体）及び中間体－６２ＡＢ（２番目に溶出、２４６mg、２９％、白色固体）を得た。

【０２４９】

中間体－６２ＡＡ：ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝３．１分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.37-0.55 (m, 2 H), 0.62-0.75 (m, 2 H), 1.29-1.40 (m, 1 H), 1.50 (s, 9 H), 1.80 (2s, 6 H), 1.89 (s, 3 H), 2.52 (d, J＝13.1 Hz, 1 H), 2.76-2.90 (m, 1 H), 4.06 (d, J＝12.7 Hz, 1 H), 4.54-4.64 (m, 1 H), 7.36-7.46 (m, 1 H), 7.47-7.55 (m, 1 H), 11.33 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 529.3 & 531.3 [M+H, Br]。

【０２５０】

中間体－６２ＡＢ：ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配） t_R＝2.8分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.24-0.46 (m, 3 H), 0.60-0.76 (m, 2 H), 1.59 (s, 9 H), 1.80 (s, 3 H), 1.94 (s, 3 H), 2.03 (d, J＝0.8 Hz, 3 H), 2.27-2.39 (m, 1 H), 2.79 (dd, J＝1.9, 13.4 Hz, 1 H), 3.81-3.91 (m, 2 H), 7.38 (dd, J＝8.5, 10.5 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J＝3.2, 8.5 Hz, 1 H), 11.86 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 529.3 & 531.3 [M+H, Br]。

【０２５１】

工程２ａ：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－６３ＡＡ）

tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－６２ＡＡ、５２７mg、９９５μmol）を１，４－ジオキサン（１４mL）と水（４．５mL）に溶解し、アジ化ナトリウム（８９３mg、１３．７mmol）を加えた。ヨウ化銅（Ｉ）（１３４mg、７０５μmol）、アスコルビン酸ナトリウム（６７mg、３３８μmol）及びトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（１６１mg、１８１μL、１．１３mmol）を続けて加え、その暗緑色混合物を７０℃で７５分間撹拌した。次に、反応混合物を室温まで放冷し、炭酸水素ナトリウム水溶液（５％m/m、１２０mL）に注いだ。それを酢酸エチル（１ｘ１２０mL）で抽出し、合わせた抽出物をブライン（１００mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮して、黄色固体を粗生成物として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２４ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配３５：６５～１００：０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（３０５mg、６６％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝２．５分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.31-0.42 (m, 2 H), 0.44-0.50 (m, 1 H), 0.60-0.67 (m, 2 H), 1.17-1.26 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.86 (d, J＝1.6 Hz, 3 H), 2.48 (dd, J＝2.1, 13.0 Hz, 1 H), 2.74-2.86 (m, 1 H), 4.03 (dd, J＝1.2, 12.9 Hz, 1 H), 4.35 (br s, 2 H), 4.46 (dd, J＝3.4, 12.3 Hz, 1 H), 6.47 (dd, J＝2.5, 8.0 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J＝8.7, 11.1 Hz, 1 H), 11.16 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 466.3 [M+H]。

【０２５２】

工程２ｂ：tert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－６３ＡＢ）

tert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－６２ＡＢ、２４０mg、４５３μmol）を１，４－ジオキサン（１５mL）と水（２．５mL）に溶解し、アジ化ナトリウム（４０７mg、６．２６mmol）を加えた。ヨウ化銅（Ｉ）（６１mg、３２１μmol）、アスコルビン酸ナトリウム（３０mg、１５４μmol）とトランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミン（７４mg、８３μL、０．５２mmol）を続けて加え、その暗緑色混合物を７０℃で７５分間撹拌した。次に、その反応混合物を室温まで放冷し、炭酸水素ナトリウム水溶液（５％％ m/m、１２０mL）に注ぎ、５分間撹拌した。懸濁液が形成され、それを濾過し、水（４ｘ１０mL）で洗浄した。沈殿物をテトラヒドロフラン（５０mL）に溶解し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、そして真空中で濃縮し、黄緑色固体を粗生成物として得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２４ｇ、ジクロロメタン／２Ｎアンモニアのメタノール溶液にて溶離、勾配９９：１～９５：５）により精製して

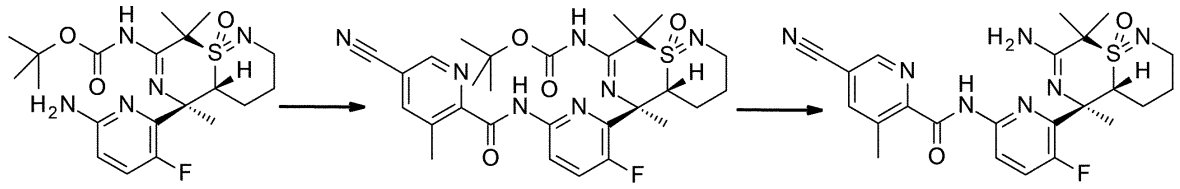
、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（１２３mg、５８％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝２．１３分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.24-0.33 (m, 1 H), 0.35-0.44 (m, 2 H), 0.64-0.84 (m, 2 H), 1.57 (s, 9 H), 1.80 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 1.98 (m, 3 H), 2.18-2.30 (m, 1 H), 2.78 (dd, J＝1.8, 13.5 Hz, 1 H), 3.79-3.92 (m, 2 H), 7.57 (s, 2 H), 6.47 (dd, J＝2.5, 8.8 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J＝8.7, 10.5 Hz, 1 H), 12.07 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 466.3 [M+H]。

【０２５３】

実施例

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド（１ＡＡ）

【化４９】



中間体-17AA　　中間体-18AA　　1AA

【０２５４】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－シアノ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１８ＡＡ）

５－シアノ－３－メチルピコリン酸（２００mg、１．２３mmol）をジクロロメタン（４mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（２０３mg、１４０μL、１．６mmol）、及びジメチルホルムアミドとジクロロメタン（２：１、V/V）の混合物を１滴加えた。その混合物を室温で１.５時間撹拌した。次に、真空中で濃縮し、残留物をｎ－ヘプタン（３mL）で処理し、真空中（４０℃、５mbar）で再び濃縮し、乾燥して、５－シアノ－３－メチルピコリノイルクロリドを赤色油状物（２２０mg、９９％）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１７ＡＡ、１５０mg、３４１μmol）をジクロロメタン（４mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７５．５mg、１００μL、５８４μmol）を加え、続いて５－シアノ－３－メチルピコリノイルクロリド（上記参照、８０mg、４４３μmol）のジクロロメタン（２．５mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で１．５時間撹拌した。次に、その混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（２０mL）に注ぎ、ジクロロメタン（１ｘ５０mL、２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。この粗生成物を酢酸エチル（１００mL）でトリチュレート（ｔｒｉｔｕｒａｔｅ）し、プラグシリカゲル（１０ｇ）で濾過し、酢酸エチル（５０mL）で洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配６０：４０～８０：２０）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１９０mg、９５％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝３．１分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.47 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.82-2.02 (m, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.34-2.46 (m, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 3.36-3.42 (m, 1 H), 3.57-3.66 (m, 1 H), 4.04-4.10 (m, 1 H), 7.57 (dd, J＝8.9, 10.7 Hz, 1 H), 7.96-7.99 (m, 1 H), 8.41 (dd, J＝3.

1, 9.0 Hz, 1 H), 8.79 (d, J＝1.3 Hz, 1 H), 10.41 (br s, 1 H, exch), 11.23 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 484.3 [M+H-CO_2tBu]。

【０２５５】

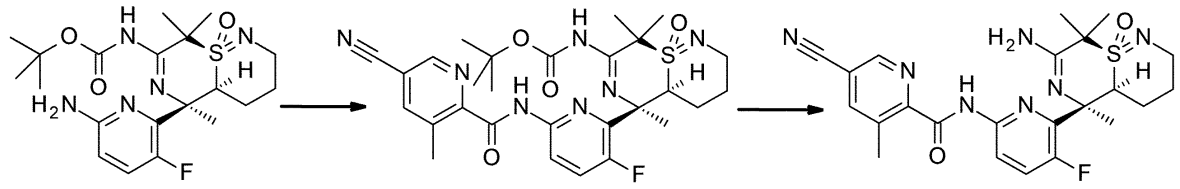
工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］-チア-ジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド（１ＡＡ）

tert－ブチル（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－シアノ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１８ＡＡ、１８０mg、３０８μmol）をジクロロメタン（１０mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２．６６ｇ、１．８mL、２３．４mmol）を加えた。溶液を室温で０．５時間撹拌した。その後、真空中（２５℃、５mbar）で濃縮した。残留物の褐色粘性油状物をジクロロメタン（４０mL）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）を加えた。５分間撹拌した後、相を分離し、水層をジクロロメタン（２ｘ１５mL）で抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン（１mL）に溶解し、ＭＴＢＥ（５mL）を加え、真空中で再濃縮して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、オフホワイト色固体を粗生成物として得て、それをキラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD-H、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、（ｎ－ヘプタン＋０．２％トリエチルアミン）／（エタノール＋０．１％トリエチルアミン）６０／４０、流量１．０mL／分）により精製して、標記化合物を白色粉末（７９mg、５３％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（２mL）とＭＴＢＥ（８mL）に溶解し、５０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．４分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.65-1.90 (m, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 2.25-2.42 (m, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 3.36 (br d, J＝12.4 Hz, 1 H), 3.52-3.68 (m, 1 H), 3.80 (br d, J＝12.1 Hz, 1 H), 4.36 (br s, 2 H, exch), 7.47 (dd, J＝9.8, 9.8 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.31 (dd, J＝2.4, 8.6 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 10.38 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 484.3 [M+H]。

【０２５６】

Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド（１ＡＢ）

【化５０】



【０２５７】

工程１：tert－ブチル（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－シアノ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１８ＡＢ）

５－シアノ－３－メチルピコリン酸（８５mg、５２４μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、１－クロロ－Ｎ，Ｎ，２－トリメチルプロペニルアミン（１４０mg、１４０μL、１．０５mmol）を加えた。０℃で３０分間撹

拌後、tert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１７ＡＢ、１５０mg、３４１μmol）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１４８mg、２００μL、１．１５mmol）のジクロロメタン（３mL）溶液を、－５℃で５分間かけて加えた。反応混合物を０～５℃で１５分間撹拌し、室温まで放温した。次に、その混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（２０mL）に注ぎ、ジクロロメタン（１ｘ５０mL、２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。この粗生成物を酢酸エチル（１００mL）でトリチュレートし、プラグシリカゲル（１０ｇ）を用いて濾過し、酢酸エチル（５０mL）で洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、ジクロロメタン／メタノールにて溶離、勾配９９：１～９５：５）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、黄色粘着性固体を得た。当該物質をＭＴＢＥ（３mL）とｎ－ヘプタン（２mL）の混合物に懸濁し、沈殿物を濾過し、ＭＴＢＥ／ｎ－ヘプタン（１：３V/V、４mL）の混合物で洗浄し、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥して、標記化合物をオフホワイト色固体（５０mg、２５％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝３．０分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.62-1.71 (m, 2 H), 1.65 (s, 9 H), 1.74-1.84 (m, 2 H), 1.82 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H), 3.36-3.46 (m, 1 H), 3.62-3.71 (m, 2 H), 7.59 (dd, J＝9.0, 10.0 Hz, 1 H), 7.98-8.00 (m, 1 H), 8.47 (dd, J＝3.2, 8.9 Hz, 1 H), 8.71 (d, J＝1.3 Hz, 1 H), 10.76 (br s, 1 H, exch), 12.40 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 584.4 [M+H]。

【０２５８】

工程２：Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド（１ＡＢ）

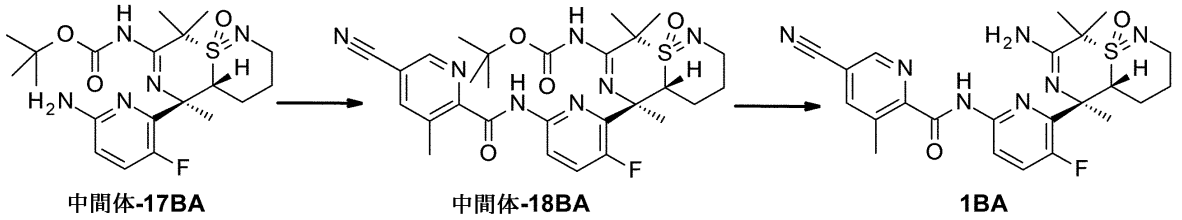
tert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－シアノ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１８ＡＢ、５０mg、８５．７μmol）をジクロロメタン（３mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（７４０mg、５００μL、６．４９mmol）を加えた。溶液を室温で２時間撹拌した。その後、真空中（２５℃、５mbar）で濃縮した。残留物の褐色粘性油状物をジクロロメタン（３０mL）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０mL）を加えた。５分間撹拌した後、相を分離し、水層をジクロロメタン（２ｘ１５mL）で抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン（１mL）に溶解し、ＭＴＢＥ（３mL）を加え、真空中で再濃縮して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、オフホワイト色固体を粗生成物として得て、それをキラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD-H、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．１％トリエチルアミン）５０／５０、流量１．０mL／分）により精製して、標記化合物を白色粉末（１６mg、３９％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とＭＴＢＥ（３mL）に溶解し、５０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．３分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.65-2.06 (m, 4 H), 1.70 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 3.45-3.54 (m, 1 H), 3.56-3.64 (m, 1 H), 3.66-3.74 (m, 1 H), 7.55 (dd, J＝9.1, 10.0 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.42 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 10.59 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 484.3 [M+H]。

【０２５９】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［

１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド（１ＢＡ）

【化５１】



工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－５－（６－（５－シアノ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１８ＢＡ）

５－シアノ－３－メチルピコリン酸（１００mg、６１７μmol）をジクロロメタン（２mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（１０２mg、７０μL、０．８mmol）、及びジメチルホルムアミドとジクロロメタン（１：３、V/V）の混合物を１滴加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。次に、真空中で濃縮し、残留物をｎ－ヘプタン（２mL）で処理し、真空中（４０℃、５mbar）で再び濃縮し、乾燥して、５－シアノ－３－メチルピコリノイルクロリドを赤色油状物（１１０mg）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１７ＡＢ、１５０mg、３４１μmol）をジクロロメタン（４mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７５．５mg、１００μL、５８４μmol）を加え、続いて５－シアノ－３－メチルピコリノイルクロリド（上記参照、８０mg、４４３μmol）のジクロロメタン（２．５mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で１．５時間撹拌した。次に、その混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（２０mL）に注ぎ、ジクロロメタン（１ｘ５０mL、２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配６０：４０～８０：２０）により精製し、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１３５mg、収率６８％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝３．０分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)：δ 1.34 (s, 3 H), 1.56 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.86-1.97 (m, 2 H), 2.16-2.29 (m, 1 H), 2.53-2.62 (m, 1 H), 2.85 (s, 3 H), 3.52 (ddd, J＝5.6, 7.9, 13.6 Hz, 1 H), 3.67 (ddd, J＝4.6, 4.6, 13.4 Hz, 1 H), 3.98 (dd, J＝4.7, 10.6 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J＝9.0, 10.6 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J＝0.8, 1.9 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.74-8.77 (m, 1 H), 10.31 (br s, 1 H, exch), 10.78 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 584.4 [M+H]。

【０２６０】

工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド（１ＢＡ）

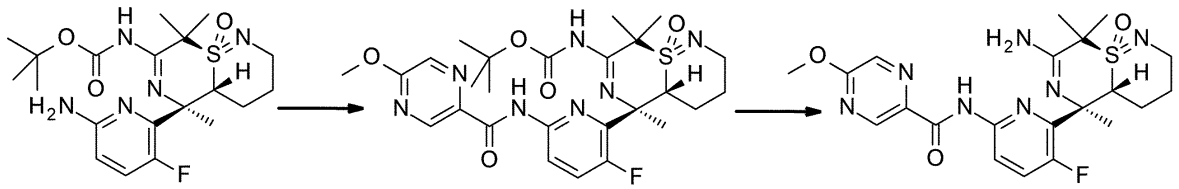
tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－５－（６－（５－シアノ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１８ＢＡ、１３０mg、２２３μmo

l）をジクロロメタン（７mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１．９２ｇ、１．３mL、１６．９mmol）を加えた。溶液を室温で０．５時間撹拌した。その後、真空中（２５℃、５mbar）で濃縮した。残留物の褐色粘性油状物をジクロロメタン（４０mL）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）を加えた。５分間撹拌した後、相を分離し、水層をジクロロメタン（２ｘ１５mL）で抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン（１mL）に溶解し、ＭＴＢＥ（５mL）を加え、真空中で再濃縮して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、オフホワイト色固体を粗生成物として得た。粗生成物をキラル分取ＨＰＬＣ（Reprosil Chiral NR、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、（ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．１％酢酸アンモニウム）６０／４０、流量１．０mL／分）により精製して、標記化合物をオフホワイト色粉末（８９mg、８３％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（２mL）とＭＴＢＥ（８mL）に溶解し、５０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．２分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.55 (s, 3 H), 1.88-1.99 (m, 2 H), 1.99 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.08-2.20 (m, 1 H), 2.61-2.70 (m, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 3.42-3.54 (m, 2 H), 3.66-3.74 (m, 1 H), 7.51 (dd, J＝9.0, 10.1 Hz, 1 H), 7.70-7.74 (m, 1 H), 8.08 (dd, J＝3.0, 8.6 Hz, 1 H), 8.77 (d, J＝1.3 Hz, 1 H), 10.30 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 484.3 [M+H]。

【０２６１】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド（２ＡＡ）

【化５２】



【０２６２】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（３－フルオロ－６－（５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－２２ＡＡ）

５－メトキシピラジン－２－カルボン酸（１００mg、６４９μmol）をジクロロメタン（２mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（２１８mg、１５０μL、１．７１mmol）、並びにジメチルホルムアミドとジクロロメタン（１：３、V/V）の混合物を１滴加えた。その混合物を室温で１.５時間撹拌した。次に、それを真空中４０℃で濃縮し、残留物をｎ－ヘプタン（２mL）で処理し、真空中（４０℃、５mbar）で再び濃縮し、乾燥して、５－メトキシピラジン－２－カルボン酸クロリドを赤色油状物（１１０mg）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１７ＡＡ、１００mg、２２８μmol）をジクロロメタン（４mL）に溶解し、その溶液を０～５℃に冷却し（氷浴）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７５．５mg、１００μL、５８４mol）を加え、続いて５－メトキシピラジン－２－カルボン酸クロリド（上記参照、５０mg、２９０μmol）のジクロロメタン（１mL）溶液を加えた。その反応混合物を０～５℃で１．５時間撹拌した。次に、

エタノール（１００μL）を加え、混合物を室温で１５分間撹拌し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（１５mL）の上に注ぎ、ジクロロメタン（１ｘ３０mL、２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配６０：４０～８０：２０）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１２０mg、収率９２％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝３．０分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.82-2.04 (m, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.40 (dddd, J＝3.8, 12.6, 12.6, 12.6 Hz, 1 H), 3.36-3.44 (m, 1 H), 3.58-3.66 (m, 1 H), 4.05-4.11 (m, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 7.57 (dd, J＝9.0, 10.9 Hz, 1 H), 8.23 (d, J＝1.3 Hz, 1 H), 8.44 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.04 (d, J＝1.3 Hz, 1 H), 9.94 (br s, 1 H), 11.24 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 576.4 [M+H]。

【０２６３】

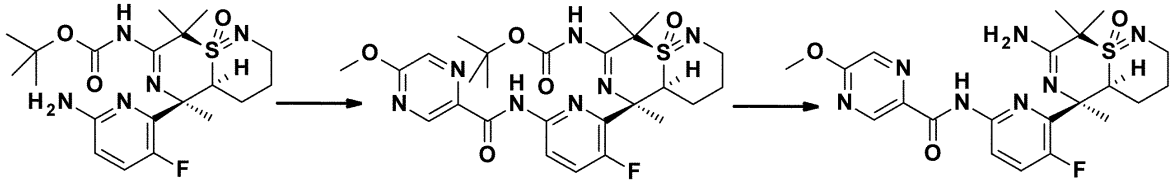
工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］-チア-ジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド（２ＡＡ）

tert－ブチル（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（３－フルオロ－６－（５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－２２ＡＡ、１２０mg、２０８μmol）をジクロロメタン（６mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１．７８ｇ、１．２mL、１５．６mmol）を加えた。溶液を室温で０．５時間撹拌した。その後、真空中（２５℃、５mbar）で濃縮した。残留物の褐色粘性油状物をジクロロメタン（４０mL）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５mL）を加えた。５分間撹拌した後、相を分離し、水層をジクロロメタン（２ｘ１５mL）で抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン（１mL）に溶解し、ＭＴＢＥ（５mL）を加え、真空中で再濃縮して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、オフホワイト色固体を粗生成物として得た。粗生成物をキラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．１％酢酸アンモニウム）８０／２０、流量１．０mL／分）により精製して、標記化合物を白色粉末（４８mg、４８％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とＭＴＢＥ（４mL）に溶解し、５０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．４分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.72-1.94 (m, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.92 (2s, 6 H), 2.27-2.41 (m, 1 H), 3.33-3.41 (m, 1 H), 3.53-3.63 (m, 1 H), 3.80 (dd, J＝3.2, 12.6 Hz, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 7.53 (dd, J＝8.9, 10.9 Hz, 1 H), 8.22 (d, J＝1.1 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.03 (d, J＝1.1 Hz, 1 H), 9.96 (br s, 1 H)。MS (ES+) m/z 476.3 [M+H]。

【０２６４】

Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド（２ＡＢ）

【化５３】



中間体-17AB　　中間体-22AB　　2AB

【０２６５】

工程１：tert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（３－フルオロ－６－（５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－２２ＡＢ）

５－メトキシピラジン－２－カルボン酸（２００mg、１．３mmol）をジクロロメタン（５mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（４３５mg、３００μL、３．４３mmol）、及びジメチルホルムアミドとトルエン（１：３、V/V）の混合物の１滴を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。次に、真空中４０℃で濃縮し、残留物をｎ－ヘプタン（２mL）で処理し、真空中（４０℃、５mbar）で再び濃縮し、乾燥して、５－メトキシピラジン－２－カルボン酸クロリドを赤色油状物（２２９mg）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１７ＡＢ、７０mg、１５９μmol）をジクロロメタン（４mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５３mg、７０μL、４０９μmol）を加え、続いて５－メトキシピラジン－２－カルボン酸クロリド（上記参照、１００mg、５７９μmol）のジクロロメタン（１．３mL）溶液を加えた。その反応混合物を室温で４時間撹拌した。次に、エタノール（２００μL）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（１５mL）の上に注ぎ、ジクロロメタン（１ｘ３０mL、２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配６０：４０～８０：２０）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（９０mg、収率９８％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝２．９分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.62-1.88 (m, 4 H), 1.66 (s, 9 H), 1.82 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 3.36-3.45 (m, 1 H), 3.62-3.71 (m, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 7.59 (dd, J=9.0, 10.1 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.48 (dd, J=3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.06 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 10.36 (br s, 1 H), 12.49 (br s, 1 H)。MS (ES+) m/z 576.3 [M+H]。

【０２６６】

工程２：Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド（２ＡＢ）

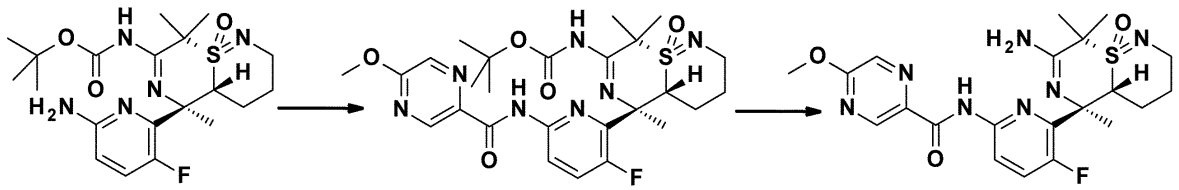
tert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（３－フルオロ－６－（５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－２２ＡＢ、８５mg、１４８μmol）をジクロロメタン（４mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（７４０mg、５００μL、６．５mmol）を加えた。溶液を室温で１時間撹拌した。その後、それを真空中（２５℃、５mbar）で濃縮した。残留物の褐色粘性油状物をジクロロメタン（４０mL）に溶解し、飽和

炭酸水素ナトリウム水溶液（１５mL）を加えた。５分間撹拌した後、相を分離し、水層をジクロロメタン（２ｘ１５mL）で抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン（１mL）に溶解し、ＭＴＢＥ（５mL）を加え、真空中で再濃縮して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、オフホワイト色固体を粗生成物として得た。粗生成物をキラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak IE、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、（イソプロパノール＋０．１％トリエチルアミン）／ジクロロメタン ９０／１０、流量０．７mL／分）により精製して、標記化合物を白色粉末（２９mg、４１％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とＭＴＢＥ（４mL）に溶解し、５０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．３分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.64-2.01 (m, 4 H), 1.71 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 3.41-3.53 (m, 1 H), 3.54-3.63 (m, 1 H), 3.64-3.74 (m, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 7.55 (dd, J=9.4, 9.9 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.44 (dd, J=3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 10.19 (br s, 1 H)。MS (ES+) m/z 476.2 [M+H]。

【０２６７】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド（２ＢＡ）

【化５４】



【０２６８】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－５－（３－フルオロ－６－（５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－２２ＢＡ）

tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１７ＢＡ、７０mg、１５９μmol）をジクロロメタン（４mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピル-エチルアミン（５３mg、７０μL、４０９μmol）を加え、続いて５－メトキシピラジン－２－カルボン酸クロリド（調製については実施例２ＡＢを参照、４０mg、２３２μmol）のジクロロメタン（１．３mL）溶液を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。次に、エタノール（２００μL）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（１５mL）の上に注ぎ、ジクロロメタン（１ｘ３０mL、２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０g、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配８０：２０～１００：０）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を黄色泡状物（８０mg、収率８７％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝２．９分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.34 (s, 3 H), 1.57 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.86-1.95 (m, 2 H), 2.18-2.30 (m, 1 H), 2.53-2.62 (m, 1 H), 3.51 (ddd, J=5.4, 8.1, 13.4 Hz, 1 H), 3.66 (ddd, J=4.6, 4.6, 13.2 Hz, 1 H), 3.97 (

dd, J＝4.7, 10.3 Hz, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 7.48 (dd, J＝8.9, 10.5 Hz, 1 H), 8.18 (d, J＝1.3 Hz, 1 H), 8.39 (dd, J＝3.1, 9.0 Hz, 1 H), 9.02 (d, J＝1.3 Hz, 1 H), 9.86 (br s, 1 H), 10.80 (br s, 1 H)。MS (ES+) m/z 576.3 [M+H]。

【０２６９】

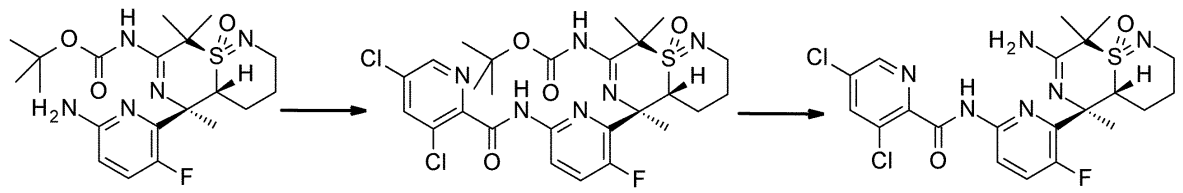
工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド（２ＢＡ）

tert－ブチル（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｓ）－５－（３－フルオロ－６－（５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－２２ＢＡ、８０mg、１３９μmol）をジクロロメタン（４mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（７４０mg、５００μL、６．５mmol）を加えた。溶液を室温で１時間撹拌した。その後、それを真空中（２５℃、５mbar）で濃縮した。残留物の褐色粘性油状物をジクロロメタン（４０mL）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５mL）を加えた。５分間撹拌した後、相を分離し、水層をジクロロメタン（２ｘ１５mL）で抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン（１mL）に溶解し、ＭＴＢＥ（５mL）を加え、真空中で再濃縮して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、オフホワイト色固体を粗生成物として得た。粗生成物をキラル分取ＨＰＬＣ（Reprosil Chiral NR、２５０＊４．６mm＊８μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．１％トリエチルアミン）５０／５０、流量１．０mL／分）により精製して、標記化合物を白色粉末（３０mg、４５％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とＭＴＢＥ（５mL）に溶解し、５０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．２分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.39 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 1.81-1.98 (m, 2 H), 2.06-2.18 (m, 1 H), 2.49-2.59 (m, 1 H), 3.48 (ddd, J＝4.6, 9.1, 13.5 Hz, 1 H), 3.67 (ddd, J＝4.7, 4.7, 13.4 Hz, 1 H), 3.90 (dd, J＝4.7, 10.3 Hz, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 7.45 (dd, J＝8.9, 10.8 Hz, 1 H), 8.19 (d, J＝1.3 Hz, 1 H), 8.32 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.01 (d, J＝1.1 Hz, 1 H), 9.94 (br s, 1 H)。MS (ES+) m/z 476.3 [M+H]。

【０２７０】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド（３ＡＡ）

【化５５】



【０２７１】

工程１：tert－ブチル（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（３，５－ジクロロピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－２３ＡＡ）

３，５－ジクロロピコリン酸（２００mg、１．０４mmol）をジクロロメタン（４mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（３６３mg、２５０μL、

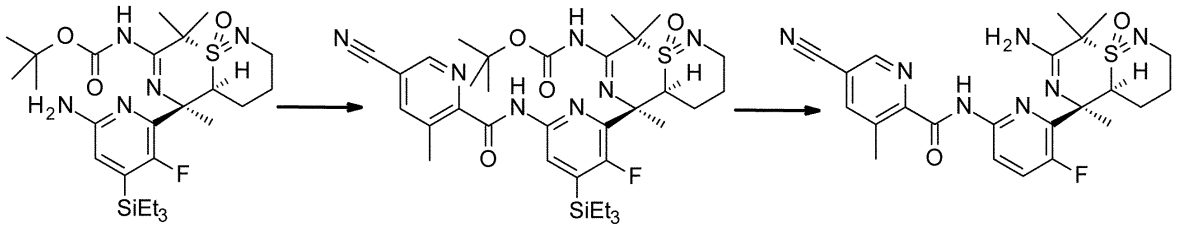
２．８６mmol）、及びジメチルホルムアミドとトルエン（１：３、V/V）の混合物の１滴を加えた。その混合物を室温で１．５時間撹拌した。次に、それを真空中４０℃で濃縮し、残留物をｎ－ヘプタン（４mL）で処理し、真空中（４０℃、５mbar）で再び濃縮し、乾燥して、３，５－ジクロロピコリノイルクロリドを黄色固体（１１０mg）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａR，５R，９R）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１７ＡＡ、１００mg、２２８μmol）をジクロロメタン（４mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７５．５mg、１００μL、５８４μmol）を加え、続いて３，５－ジクロロピコリノイルクロリド（上記参照、６０mg、２８５μmol）のジクロロメタン（１．２mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で１．５時間撹拌した。次に、エタノール（１００μL）を加え、混合物を室温で４５分間撹拌し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（１５mL）の上に注ぎ、ジクロロメタン（１ｘ３０mL、２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配６０：４０～８０：２０）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を明黄色泡状物（１４０mg、収率９９％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝３．２分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.81-2.02 (m, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.40 (dddd, J＝3.8, 12.6, 12.6, 12.6 Hz, 1 H), 3.36-3.43 (m, 1 H), 3.58-3.66 (m, 1 H), 4.08 (dd, J＝3.2, 12.4 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J＝8.9, 10.7 Hz, 1 H), 7.95 (d, J＝2.1 Hz, 1 H), 8.44 (dd, J＝3.1, 9.0 Hz, 1 H), 8.57 (d, J＝1.9 Hz, 1 H), 10.16 (br s, 1 H, exch), 11.23 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 613.3, 615.3 & 617.3 [M+H, 2 Cl]。

【０２７２】

工程２：Ｎ－（６－（（４ａR，５R，９R）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チア-ジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド（３ＡＡ）

tert－ブチル （（４ａR，５R，９R）－５－（６－（３，５－ジクロロピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－２３ＡＡ、１４０mg、２２８μmol）をジクロロメタン（６mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１．７８ｇ、１．２mL、１５．６mmol）を加えた。溶液を室温で０．５時間撹拌した。その後、真空中（２５℃、５mbar）で濃縮した。残留物の褐色粘性油状物をジクロロメタン（４０mL）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５mL）を加えた。５分間撹拌した後、相を分離し、水層をジクロロメタン（２ｘ１５mL）で抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン（１mL）に溶解し、ＭＴＢＥ（５mL）を加え、真空中で再濃縮して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、オフホワイト色固体を粗生成物として得た。粗生成物をキラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．１％酢酸アンモニウム）８０／２０、流量１．０mL／分）により精製して、標記化合物を白色粉末（６１mg、５２％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とＭＴＢＥ（４mL）に溶解し、５０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．６分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.73-1.88 (m, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 2.27-2.42 (m, 1 H), 3.37 (b d, J＝12.6 Hz, 1 H), 3.52-3.65 (m, 1 H), 3.79 (dd, J＝3.1, 12.6 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J＝8.9, 10.7 Hz, 1 H), 7.93 (d, J＝1.9 Hz, 1 H), 8.39 (dd, J＝3.0, 8.7 Hz, 1 H), 8.56 (d, J＝1.9 Hz, 1 H), 10.17 (br s, 1 H)。MS (ES+) m/z 513.2, 515.3 & 517.3 [M+H, 2 Cl]。

【０２７３】
Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド（１ＢＢ）
【化５６】



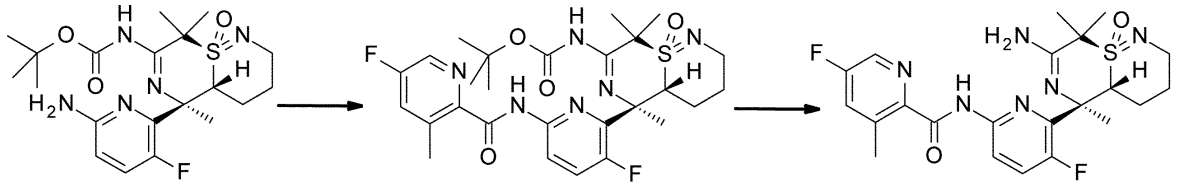
【０２７４】
工程１：tert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－５－（６－（５－シアノ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－２５ＢＢ）
５－シアノ－３－メチルピコリン酸（１００mg、６１７μmol）をジクロロメタン（２mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（１４５mg、１００μL、１．１４mmol）、並びにジメチルホルムアミドとジクロロメタン（１：３、V/V）の混合物を１滴加えた。その混合物を室温で１．５時間撹拌した。次に、それを真空中で濃縮し、残留物をｎ－ヘプタン（２mL）で処理し、真空中（４０℃、５mbar）で再び濃縮し、乾燥して、５－シアノ－３－メチルピコリノイルクロリドを赤色油状物（１１０mg）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－５－（６－アミノ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－２４ＢＢ、４０mg、７２μmol）をジクロロメタン（３mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３７．７mg、５０μL、２９２μmol）に加え、続いて５－シアノ－３－メチルピコリノイルクロリド（上記参照、２１．３mg、１１８μmol）のジクロロメタン（２．５mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で１．５時間撹拌した。次に、エタノール（５０μL）を加え、混合物を室温で１５分間撹拌し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（１０mL）に注ぎ、ジクロロメタン（１ｘ３０mL、２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。粗生成物（６６mg）を更なる精製をせずに次の工程で用いた。ＨＰＬＣ（方法 ７６２６Ｌ０５）t_R＝９．７分。
【０２７５】
工程２：Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チア-ジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド（１ＢＢ）
tert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｓ）－５－（６－（５－シアノ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－２５ＢＢ、６６mg、７２μmol）をジクロロメタン（４mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（７４０mg、０．５mL、６．５mmol）を加えた。溶液を室温で１時間撹拌した。その後、真空

中（２５℃、５mbar）で濃縮した。残留物の褐色粘性油状物をジクロロメタン（１０mL）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５mL）を加えた。５分間撹拌した後、相を分離し、水層をジクロロメタン（２ｘ５mL）で抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物（７０mg）をＴＨＦ（２mL）とＤＭＦ（０．５mL）に溶解した。酢酸（２１mg、２０μL、３４９μmol）とフッ化カリウム（２０mg、３４４μmol）を室温で加え、得られた混合物をその温度で２時間、続いて６０℃で１８時間撹拌した。次に、室温に冷やし、フッ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液（１．０M、１５０μL、１５０μmol）を加え、混合物を５０℃で４時間撹拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０mL）に注ぎ、ＭＴＢＥ（１ｘ２０mL、１ｘ１０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物をブライン（１０mL）で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮して、褐色粘性油状物を粗生成物として得た。粗生成物をキラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．１％酢酸アンモニウム）７０／３０、流量１．０mL／分）により精製し、標記化合物をオフホワイト色粉末（１５mg、合計収率４３％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（２mL）とＭＴＢＥ（８mL）に溶解し、５０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配） t_R ＝1.4分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, major rotamer): δ 1.81-1.96 (m, 2 H), 1.92 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 2.08-2.21 (m, 1 H), 2.55-2.64 (m, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 3.27-3.37 (m, 2 H), 3.49 (dd, J＝3.4, 12.8 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J＝9.1, 11.0 Hz, 1 H), 7.96 (d, J＝1.1 Hz, 1 H), 8.34 (dd, J＝2.8, 9.0 Hz, 1 H), 8.80 (d, J＝1.3 Hz, 1 H), 10.31 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 484.3 [M+H]。

【０２７６】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド（４ＡＡ）

【化５７】



【０２７７】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（３－フルオロ－６－（５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－２６ＡＡ）

５－フルオロ－３－メチルピコリン酸（２００mg、１．２９mmol）をジクロロメタン（４mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（４３５mg、３００μL、３．４３mmol）、及びジメチルホルムアミドとトルエン（１：３、V/V）の混合物の１滴を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。次に、それを真空中４０℃で濃縮し、残留物をｎ－ヘプタン（４mL）で処理し、真空中（４０℃、５mbar）で再び濃縮し、乾燥して、５－フルオロ－３－メチルピコリノイルクロリドを暗褐色油状物（２２０mg）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１７ＡＡ、１００mg、２２８μmol）をジクロロメタン（４mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチ

ルアミン（７５．５mg、１００μL、５８４μmol）に加え、続いて５－フルオロ－３－メチルピコリノイルクロリド（上記参照、５０mg、２８８μmol）のジクロロメタン（１mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で１．５時間撹拌した。次に、エタノール（１００μL）を加え、混合物を室温で４５分間撹拌し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（１５mL）の上に注ぎ、ジクロロメタン（１ｘ３０mL、２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０g、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配６０：４０～８０：２０）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色泡状物（１１５mg、収率８８％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝３．２分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.80-2.01 (m, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.96 (d, J＝1.2 Hz, 3 H), 2.31-2.48 (m, 1 H), 2.83 (s, 3 H), 3.35-3.45 (m, 1 H), 3.56-3.68 (m, 1 H), 4.07-4.14 (m, 1 H), 7.40 (ddd, J＝0.6, 2.7, 8.8 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J＝8.9, 10.9 Hz, 1 H), 8.38 (d, J＝2.6 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 10.41 (br s, 1 H), 11.23 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 577.3 [M+H]。

【０２７８】

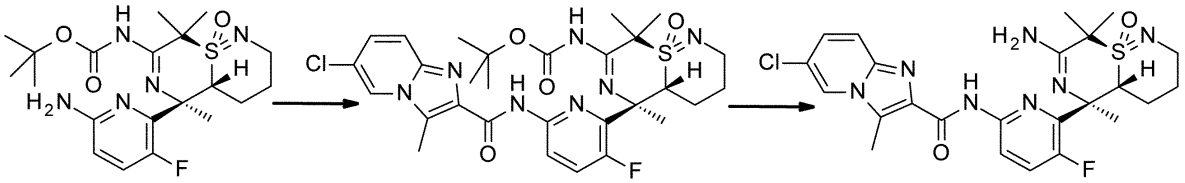
工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チア-ジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド（４ＡＡ）

tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（３－フルオロ－６－（５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－２６ＡＡ、１１０mg、１９１μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１．４８g、１．０mL、１３．０mmol）を加えた。溶液を室温で０．５時間撹拌した。その後、真空中（２５℃、５mbar）で濃縮した。残留物の褐色粘性油状物をジクロロメタン（４０mL）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５mL）を加えた。５分間撹拌した後、相を分離し、水層をジクロロメタン（２ｘ１５mL）で抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン（１mL）に溶解し、ＭＴＢＥ（５mL）を加え、真空中で再濃縮して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、オフホワイト色固体を粗生成物として得た。粗生成物をキラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD-H、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．１％トリエチルアミン）７５／２５、流量１．０mL／分）により精製して、標記化合物を白色粉末（３９mg、４３％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とＭＴＢＥ（４mL）に溶解し、５０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝1.５分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.71-1.90 (m, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 2.26-2.41 (m, 1 H), 2.83 (s, 3 H), 3.32-3.40 (m, 1 H), 3.55-3.64 (m, 1 H), 3.81 (dd, J＝3.4, 12.8 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J＝2.4, 8.9 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J＝8.9, 11.0 Hz, 1 H), 8.33 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.38 (d, J＝2.4 Hz, 1 H), 10.38 (br s, 1 H)。MS (ES+) m/z 477.3 [M+H]。

【０２７９】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ-［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド（６ＡＡ）

【化５８】



中間体-17AA　　中間体-27AA　　6AA

【０２８０】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（６－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－２７ＡＡ）

６－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボン酸（３００mg、１．４２mmol）をジクロロメタン（４mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（４３５mg、３００μL、３．４３mmol）、並びにジメチルホルムアミドとトルエン（１：３、V/V）の混合物の１滴を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。次に、真空中４０℃で濃縮し、残留物をｎ－ヘプタン（４mL）で処理し、真空中（４０℃、５mbar）で再び濃縮し、乾燥して、５－フルオロ－３－メチルピコリノイルクロリドを褐色固体（３６０mg）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１７ＡＡ、１００mg、２２８μmol）をジクロロメタン（４mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１１３mg、１５０μL、８７６μmol）に加え、続いて６－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボニルクロリド（上記参照、８０mg、３４９μmol）のジクロロメタン（１mL）溶液を加えた。反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。次に、エタノール（２００μL）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（１５mL）の上に注ぎ、ジクロロメタン（１ｘ３０mL、２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、８０：２０、V/V）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（１３０mg、収率９０％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝３．４分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48 (s, 9 H), 1.75-2.01 (m, 3 H), 1.79 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.96 (2s, 3 H, rotamers), 2.31-2.48 (m, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 3.36-3.45 (m, 1 H), 3.57-3.69 (m, 1 H), 4.06-4.14 (m, 1 H), 7.28 (dd, J＝1.8, 9.7 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J＝8.9, 10.9 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J＝0.9, 9.6 Hz, 1 H), 7.99-8.02 (m, 1 H), 8.43 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.81 (br s, 1 H), 11.23 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 632.3 [M+H]。

【０２８１】

工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－６－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド（６ＡＡ）

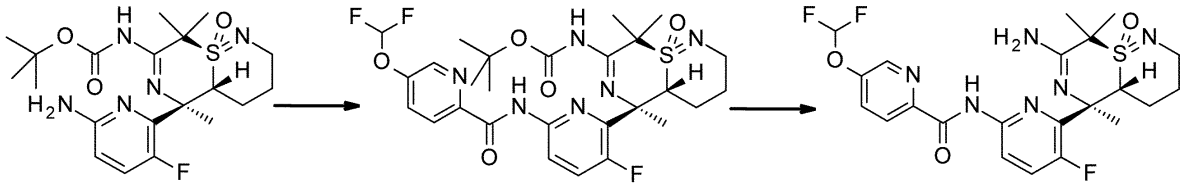
tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（６－クロロ－３－メチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中

間体－２７ＡＡ、１３０mg、２０６μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１．４８ｇ、１．０mL、１３．０mmol）を加えた。溶液を室温で１時間撹拌した。その後、真空中（２５℃、５mbar）で濃縮した。残留物の褐色粘性油状物をジクロロメタン（４０mL）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５mL）を加えた。５分間撹拌した後、相を分離し、水層をジクロロメタン（２ｘ１５mL）で抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン（１mL）に溶解し、ＭＴＢＥ（５mL）を加え、真空中で再濃縮して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後に、オフホワイト色固体を粗生成物として得た。粗生成物をキラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD－H、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．１%トリエチルアミン）５０／５０、流量１．０mL／分）により精製して、標記化合物を白色粉末（６１mg、５６%）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とＭＴＢＥ（５mL）に溶解し、５０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．７分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.64-1.89 (m, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 2.26-2.40 (m, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 3.31-3.40 (m, 1 H), 3.55-3.66 (m, 1 H), 3.81 (dd, J＝3.1, 12.7 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J＝1.9, 9.7 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J＝8.9, 11.0 Hz, 1 H), 7.60 (d, J＝9.7 Hz, 1 H), 7.99-8.02 (m, 1 H), 8.33 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.79 (br s, 1 H)。MS (ES+) m/z 532.3 [M+H]。

【０２８２】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド（７ＡＡ）

【化５９】



【０２８３】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－２８ＡＡ）

５－（ジフルオロメトキシ）ピコリン酸（３００mg、１．５９mmol）をジクロロメタン（４mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（５０８mg、３５０μL、４．０mmol）、並びにジメチルホルムアミドとトルエン（１：３、V/V）の混合物の１滴を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。次に、それを真空中４０℃で濃縮し、残留物をｎ－ヘプタン（４mL）で処理し、真空中（４０℃、５mbar）で再び濃縮し、乾燥して、５－（ジフルオロメトキシ）ピコリノイルクロリドを暗緑色油状物（３３０mg）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１７ＡＡ、１００mg、２２８μmol）をジクロロメタン（４mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７５．５mg、１００μL、５８４μmol）を加え、続いて５－（ジフルオロメトキシ）ピコリノイルクロリド（上記参照、６５mg、３１３μmol）のジクロロメタン

（１mL）溶液を加えた。反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。次に、エタノール（２００μL）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（１５mL）の上に注ぎ、ジクロロメタン（１ｘ３０mL、２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配６０：４０～８０：２０、V/V）により精製して、真空中（５５℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（１３５mg、収率９７％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝３．１分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.81-2.04 (m, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.96 (br s, 3 H), 2.34-2.47 (m, 1 H), 3.37-3.44 (m, 1 H), 3.58-3.67 (m, 1 H), 4.10 (dd, J＝3.5, 12.4 Hz, 1 H), 6.67 (t, J＝71.7 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J＝9.0, 10.9 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J＝2.7, 8.6 Hz, 1 H), 8.34 (d, J＝8.9 Hz, 1 H), 8.45 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.55 (d, J＝2.4 Hz, 1 H), 10.26 (s, 1 H), 11.25 (br s, 1 H, exch)。MS (ES+) m/z 611.3 [M+H]。

【０２８４】

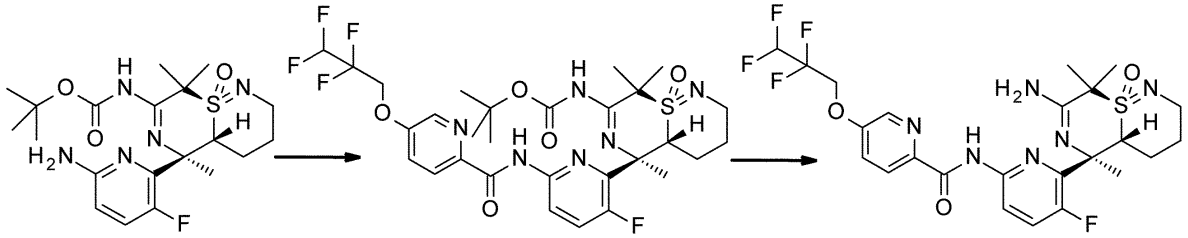
工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド（７ＡＡ）

tert－ブチル（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－２８ＡＡ、１３０mg、２１３μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１．４８ｇ、１．０mL、１３．０mmol）を加えた。溶液を室温で１時間撹拌した。その後、真空中（２５℃、５mbar）で濃縮した。残留物の無色粘性油状物をジクロロメタン（４０mL）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５mL）を加えた。５分間撹拌した後、相を分離し、水層をジクロロメタン（２ｘ１５mL）で抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン（１mL）に溶解し、ＭＴＢＥ（５mL）を加え、真空中で再濃縮して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、オフホワイト色固体を粗生成物として得た。粗生成物をキラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD-H、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．１％トリエチルアミン）７０／３０、流量１．０mL／分）により精製して、標記化合物を白色粉末（７３mg、６７％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とＭＴＢＥ（５mL）に溶解し、５０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．５分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.67-1.87 (m, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 2.27-2.41 (m, 1 H), 3.32-3.40 (m, 1 H), 3.55-3.65 (m, 1 H), 3.81 (dd, J＝3.2, 12.6 Hz, 1 H), 6.66 (t, J＝71.7 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J＝8.9, 11.0 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J＝2.7, 8.6 Hz, 1 H), 8.31-8.38 (m, 2 H), 8.54 (d, J＝2.4 Hz, 1 H), 10.24 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 511.3 [M+H]。

【０２８５】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド（８ＡＡ）

【化６０】



中間体-17AA　　中間体-29AA　　8AA

【０２８６】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（３－フルオロ－６－（５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－２９ＡＡ）

５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリン酸（２００mg、７９０μmol）をジクロロメタン（４mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（２９０mg、２００μL、２．２８mmol）、並びにジメチルホルムアミドとトルエン（１：３、V/V）の混合物の１滴を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。次に、それを真空中４０℃で濃縮し、残留物をｎ－ヘプタン（４mL）で処理し、真空中（４０℃、５mbar）で再び濃縮し、乾燥して、５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリノイルクロリドを黄色の濁った油状物（２１０mg）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－１７ＡＡ、７０mg、１５９μmol）をジクロロメタン（４mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５２．９mg、７０μL、４０９μmol）に加え、続いて５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリノイルクロリド（上記参照、６０mg、２２１μmol）のジクロロメタン（１．３mL）溶液を加えた。反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。次に、エタノール（２００μL）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（１５mL）の上に注ぎ、ジクロロメタン（１ｘ３０mL、２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配６０：４０～８０：２０、V/V）により精製して、真空中（５５℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（１００mg、収率９３％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝３．３分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.48 (s, 9 H), 1.79 (s, 3 H), 1.80-2.06 (m, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.96 (br s, 3 H), 2.41 (dddd, J＝3.2, 12.1, 12.6, 12.9 Hz, 1 H), 3.37-3.44 (m, 1 H), 3.63 (ddd, J＝3.8, 12.1, 12.9 Hz, 1 H), 4.10 (dd, J＝3.5, 12.4 Hz, 1 H), 4.52 (br t, J＝11.8 Hz, 2 H), 6.07 (tt, J＝4.0, 53.0 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J＝2.8, 8.7 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J＝8.9, 10.8 Hz, 1 H), 8.30 (dd, J＝0.5, 8.6 Hz, 1 H), 8.41 (d, J＝2.4 Hz, 1 H), 8.45 (dd, J＝3.1, 9.0 Hz, 1 H), 10.23 (s, 1 H), 11.24 (br s, 1 H)。MS (ES+) m/z 675.4 [M+H]。

【０２８７】

工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］-チア-ジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド（８ＡＡ）

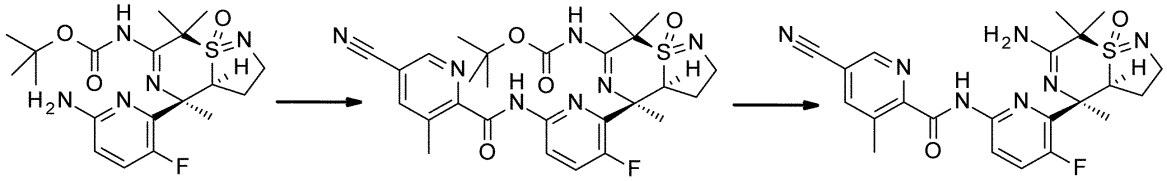
tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（３－フルオロ－６－（５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－５，８

，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－２９ＡＡ、１００mg、１４８μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１．４８ｇ、１．０mL、１３．０mmol）を加えた。溶液を室温で１時間撹拌した。その後、真空中（２５℃、５mbar）で濃縮した。残留物の無色粘性油状物をジクロロメタン（４０mL）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５mL）を加えた。５分間撹拌した後、相を分離し、水層をジクロロメタン（２ｘ１５mL）で抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン（１mL）に溶解し、ＭＴＢＥ（５mL）を加え、真空中で再濃縮して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、オフホワイト色固体を粗生成物として得た。粗生成物をキラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD-H、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．１％トリエチルアミン）７０／３０、流量１．０mL／分）により精製して、標記化合物を白色粉末（６２mg、７３％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とＭＴＢＥ（５mL）に溶解し、濃縮し、５０℃／５mbarの真空中で乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．８分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.71-1.95 (m, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 2.28-2.42 (m, 1 H), 3.32-3.41 (m, 1 H), 3.54-3.66 (m, 1 H), 3.78-3.86 (m, 1 H), 4.51 (t, J＝11.8 Hz, 2 H), 6.07 (tt, J＝4.0, 53.0 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J＝2.7, 8.6 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J＝9.1, 11.0 Hz, 1 H), 8.29 (d, J＝8.6 Hz, 1 H), 8.35 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.40 (d, J＝2.7 Hz, 1 H), 10.21 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 575.2 [M+H]。

【０２８８】

Ｎ－（６－（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド（９ＡＢ）

【化６１】



【０２８９】

工程１：tert－ブチル （３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（５－シアノ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６４ＡＢ）

tert－ブチル （３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＡＢ、１００．０mg、０．２４mmol）のＴＨＦ（５．０mL）溶液に、５－シアノ－３－メチルピコリン酸（７６．２mg、０．４８mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（７６３．２mg、１．２mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（１８２．８mg、１．４４mmol）を加えた。反応混合物を７０℃で４時間撹拌した。その後、反応混合物を水（１０mL）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル２：１にて溶離）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１００mg、収率７５％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.50-1.65 (m, 1 H), 1.67 (s, 9 H), 1.87 (s, 3 H),

1.99 (s, 3 H), 2.06-2.20 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.89 (s, 3 H), 3.56 (dd, J＝7.5, 10.5 Hz, 1 H), 3.71 (ddd, J＝4.9, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.26-4.35 (m, 1 H), 7.62 (dd, J＝8.8, 10.3 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.51 (dd, J＝3.0, 8.8 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 10.78 (s, 1 H), 12.53 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 570.2 [M+H]。

【０２９０】

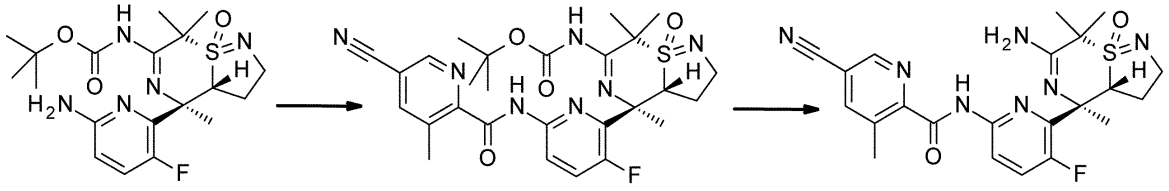
工程２：Ｎ－（６－（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド（９ＡＢ）

tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（５－シアノ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６４ＡＢ、１００mg、０．１７mmol）をジクロロメタン（４mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１．４８ｇ、１．０mL、１３．０mmol）を加えた。溶液を室温で４時間撹拌した。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてｐＨ＝７～８に塩基性化し、ジクロロメタン（２ｘ１０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール １０：１、ＵＶ）により２回精製して、生成物を得た。生成物を水（２０．０mL）とアセトニトリル（１０mL）で希釈し、その溶液を濃縮して有機溶媒を除去した。残留水溶液を凍結乾燥して、標記化合物を白色固体（３８mg、収率４６％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.62-1.75 (m, 1 H), 1.87 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 2.06-2.17 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 3.54 (dd, J＝7.8, 10.5 Hz, 1 H), 3.72 (ddd, J＝5.3, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.24-4.33 (m, 1 H), 7.61 (dd, J＝9.0, 10.3 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.48 (dd, J＝3.3, 9.0 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 10.86 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 470.2 [M+H]。

【０２９１】

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド（９ＢＡ）

【化６２】



【０２９２】

工程１：tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－（５－シアノ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６４ＢＡ）

tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＢＡ、１５０．０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に、５－シアノ－３－メチルピコリン酸（８５．９mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１ｇ、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６６．７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を７０℃で４時間撹拌した。その後、反応混合物

を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル２：１にて溶離）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１２０mg、収率６０％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.85 (s, 3 H), 1.50-1.57 (m, 9 H), 1.68-1.75 (m, 6 H), 2.08-2.21 (m, 1 H), 2.50-2.63 (m, 1 H), 2.80-2.89 (m, 3 H), 3.73-3.89 (m, 2 H), 5.19 (dd, J＝7.1, 11.1 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J＝9.1, 10.2 Hz, 1 H), 7.91-8.00 (m, 1 H), 8.37-8.49 (m, 1 H), 8.78 (d, J＝1.4 Hz, 1 H), 10.48 (s, 1 H), 11.03 (br s, 1 H)。MS (ES+) m/z 570.2 [M+H]。

【０２９３】

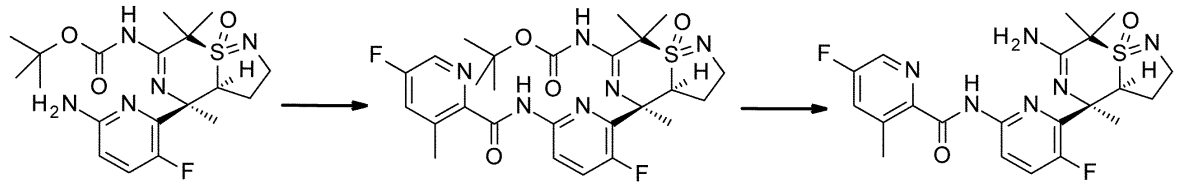
工程２：Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド（９ＢＡ）

tert－ブチル（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－（５－シアノ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６４ＢＡ、１２０mg、０．２１mmol）をアセトニトリル（２０mL）とジクロロメタン（６mL）に溶解した。次に、ジブロモ亜鉛（１４２mg、０．６３mmol）を加え、その溶液を３５℃で１８時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、ジクロロメタン（２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール１０：１、ＵＶ）により精製して、標記化合物を白色固体（５５mg、収率５７％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.99 (s, 3 H), 1.85 (2s, 6 H), 2.15-2.32 (m, 1 H), 2.60-2.71 (m, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 3.73-3.88 (m, 2 H), 5.14-5.23 (m, 1 H), 7.62 (dd, J＝9.4, 9.4 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.48 (dd, J＝3.0, 9.0 Hz, 1 H), 8.82 (d, J＝1.5 Hz, 1 H), 10.53 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 470.2 [M+H]。

【０２９４】

Ｎ－（６－（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド（１０ＡＢ）

【化６３】



【０２９５】

工程１：tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（３－フルオロ－６－（５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６６ＡＢ）

tert－ブチル（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＡＢ、１５０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に５－フルオロ－３

－メチルピコリン酸（８２mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１g、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を７０℃で４時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル１：１にて溶離）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１３０mg、収率６６％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.50-1.59 (m, 1 H), 1.66 (s, 9 H), 1.86 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 2.06-2.12 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 3.54 (dd, J＝7.7, 10.7 Hz, 1 H), 3.69 (ddd, J＝4.8, 10.7, 10.7 Hz, 1 H), 4.30 (ddd, J＝2.1, 7.1, 12.0 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J＝2.1, 8.9 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J＝9.1, 10.0 Hz, 1 H), 8.31 (d, J＝2.6 Hz, 1 H), 8.49 (dd, J＝3.1, 8.9 Hz, 1 H), 10.78 (s, 1 H), 12.54 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 563.2 [M+H]。

【０２９６】

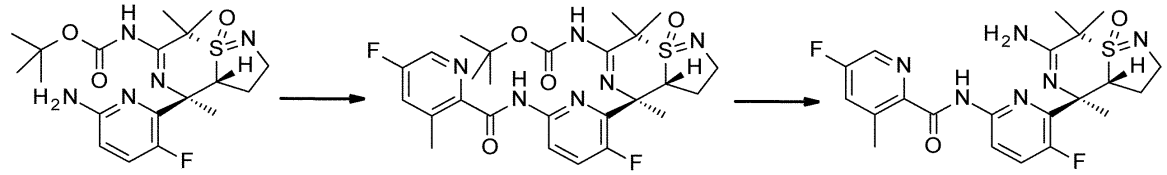
工程２：Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド（１０ＡＢ）

tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（３－フルオロ－６－（５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６６ＡＢ、１３０mg、０．２３mmol）をアセトニトリル（２０mL）に溶解し、ジブロモ亜鉛（１５５mg、０．６９mmol）に加えた。次に、ジクロロメタン（５mL）を加え、得られた溶液を４０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、ジクロロメタン（２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール １０：１、ＵＶ）により精製して、生成物を得た。生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％アンモニア／アセトニトリルにて溶離）により再精製し、続いて凍結乾燥を行い、標記化合物を白色固体（３７mg、収率３４％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.65-1.79 (m, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 2.05-2.12 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 3.52 (dd, J＝7.6, 10.5 Hz, 1 H), 3.71 (ddd, J＝5.2, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.25 (ddd, J＝2.0, 7.0, 12.3 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J＝2.3, 8.8 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J＝9.0, 10.3 Hz, 1 H), 8.38 (d, J＝2.8 Hz, 1 H), 8.45 (dd, J＝3.1, 8.9 Hz, 1 H), 10.62 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 463.2 [M+H]。

【０２９７】

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド（１０ＢＡ）

【化６４】



【０２９８】

工程１：tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（３－フルオロ－６－（５－フ

ルオロ－３－メチルピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６６ＢＡ）

tert－ブチル（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＢＡ，１５０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に５－フルオロ－３－メチルピコリン酸（８２mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１g、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を７０℃で４時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル １：１にて溶離）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１３０mg、収率６６％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.81-0.91 (m, 3 H), 1.49-1.59 (m, 9 H), 1.67-1.76 (m, 6 H), 2.08-2.22 (m, 1 H), 2.52-2.64 (m, 1 H), 2.76-2.87 (m, 3 H), 3.71-3.87 (m, 2 H), 5.21 (dd, J＝7.1, 11.0 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J＝2.3, 8.8 Hz, 1 H), 7.48-7.57 (m, 1 H), 8.37 (d, J＝2.5 Hz, 1 H), 8.44 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H), 11.00 (br s, 1 H)。MS (ES+) m/z 563.2 [M+H]。

【０２９９】

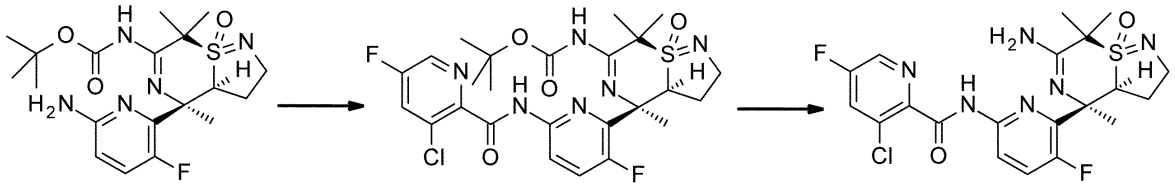
工程２：Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド（１０ＢＡ）

tert－ブチル（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（３－フルオロ－６－（５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６６ＢＡ、１３０mg、０．２３mmol）をアセトニトリル（２０mL）に溶解し、ジブロモ亜鉛（１５５mg、０．６９mmol）を加えた。次に、ジクロロメタン（５mL）を加え、得られた溶液を４０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、ジクロロメタン（２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール １０：１、ＵＶ）により精製して、標記化合物を白色固体（５０mg、収率４７％）として得た。^{1}H NMR (d4-MeOH, 400 MHz): δ 0.98 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 2.16-2.28 (m, 1 H), 2.72-2.81 (m, 1 H), 2.77 (s, 3 H), 3.65-3.72 (m, 1 H), 3.78 (ddd, J＝4.8, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 5.37 (dd, J＝7.1, 11.4 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J＝2.3, 9.5 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J＝9.0, 10.8 Hz, 1 H), 8.43 (d, J＝2.3 Hz, 1 H), 8.48 (dd, J＝3.3, 9.0 Hz, 1 H)。MS (ES+) m/z 463.2 [M+H]。

【０３００】

Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド（１１ＡＢ）

【化６５】



中間体-39AB　　中間体-67AB　　11AB

【０３０１】

工程１：tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６７ＡＢ）

tert－ブチル（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＡＢ、１５０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に３－クロロ－５－フルオロピコリン酸（９２．８mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１g、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル １：１にて溶離）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１２０mg、収率５８％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.53-1.59 (m, 1 H), 1.64 (s, 9 H), 1.86 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 2.06-2.12 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 3.50-3.58 (m, 1 H), 3.64-3.76 (m, 1 H), 4.29 (ddd, J＝2.0, 7.2, 12.0 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J＝9.1, 10.0 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J＝2.5, 7.7 Hz, 1 H), 8.41 (d, J＝2.0 Hz, 1 H), 8.52 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 10.43- 10.63 (m, 1 H), 12.53 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 583.1 [M+H]。

【０３０２】

工程２：Ｎ－（６－（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド（１１ＡＢ）

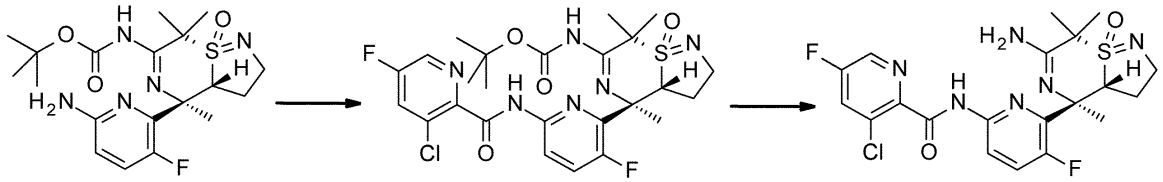
tert－ブチル（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６７ＡＢ、１２０mg、０．２０mmol）をアセトニトリル（２０mL）とジクロロメタン（５mL）に溶解した。次に、ジブロモ亜鉛（１３５mg、０．６０mmol）を加え、得られた溶液を４０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、ジクロロメタン（２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール １０：１、ＵＶ）により精製して、生成物を得た。生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％アンモニア／アセトニトリルにて溶離）により再精製し、続いて凍結乾燥を行い、標記化合物を白色固体（２４mg、収率２４％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.63-1.79 (m, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 2.06-2.12 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 3.52 (dd, J＝7.8, 10.5 Hz, 1 H), 3.71 (ddd, J＝5.1, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.25 (ddd, J＝2.0, 7.1, 12.4 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J＝9.0, 10.3 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J＝2.4, 7.7 Hz,

1 H), 8.46-8.52 (m, 2 H), 10.38 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 483.1 [M+H]。

【０３０３】

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド（１１ＢＡ）

【化６６】



中間体-39BA　　中間体-67BA　　11BA

【０３０４】

工程１：tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－（３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６７ＢＡ）

tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＢＡ、１５０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に３－クロロ－５－フルオロピコリン酸（９２．８mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１ｇ、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル １：１にて溶離）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１２０mg、収率５８％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.85 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H), 1.73 (s, 6 H), 2.08-2.22 (m, 1 H), 2.52-2.63 (m, 1 H), 3.70-3.87 (m, 2 H), 5.19 (dd, J＝7.1, 11.1 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J＝9.1, 10.2 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J＝2.4, 7.7 Hz, 1 H), 8.42-8.51 (m, 2 H), 10.21 (s, 1 H), 11.03 (br s, 1 H)。MS (ES+) m/z 583.1 [M+H]。

【０３０５】

工程２：Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド（１１ＢＡ）

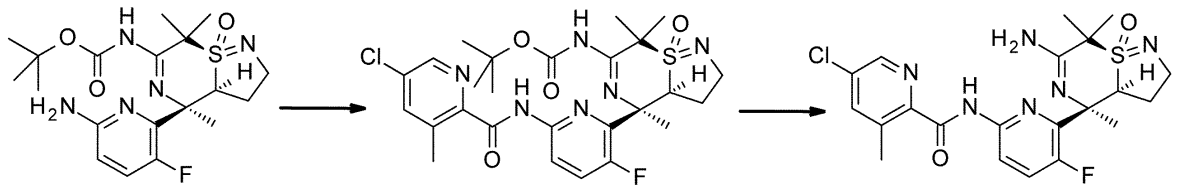
tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－（３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６７ＢＡ、１２０mg、０．２０mmol）をアセトニトリル（２０mL）とジクロロメタン（５mL）に溶解した。次に、ジブロモ亜鉛（１３５mg、０．６０mmol）を加え、得られた溶液を４０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、ジクロロメタン（２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール １０：１、ＵＶ）により精製して、標記化合物を白色固体（２５．０mg、収率２４％）として得た。^{1}H NMR

(d4-MeOH, 400 MHz): δ 1.07 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 2.40-2.52 (m, 1 H), 2.85-2.93 (m, 1 H), 3.78-3.86 (m, 1 H), 3.87-3.96 (m, 1 H), 5.81 (dd, J＝7.5, 11.5 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J＝9.0, 10.5 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J＝2.5, 8.3 Hz, 1 H), 8.49 (dd, J＝2.9, 8.9 Hz, 1 H), 8.58 (d, J＝2.5 Hz, 1 H)。MS (ES+) m/z 483.2 [M+H]。

【０３０６】

Ｎ－（６－（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド（１２ＡＢ）

【化６７】



【０３０７】

工程１：tert－ブチル （３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（３－フルオロ－６－（５－クロロ－３－メチルピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６８ＡＢ）

tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＡＢ、１５０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に５－クロロ－３－メチルピコリン酸（９２．８mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１g、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を７０℃で４時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン／酢酸エチル １：１、ＵＶ）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１００mg、収率５０％）として得た。MS (ES+) m/z 579.2 [M+H]。

【０３０８】

工程２：Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド（１２ＡＢ）

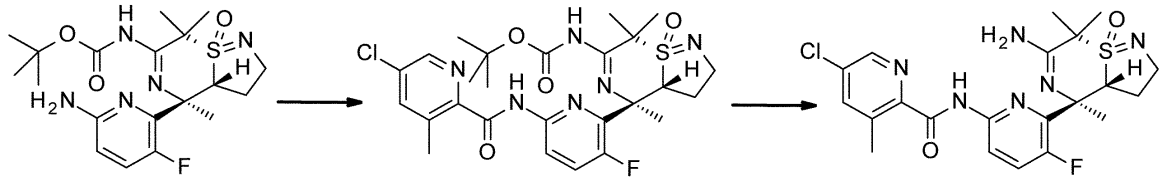
tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（３－フルオロ－６－（５－クロロ－３－メチルピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６８ＡＢ、１００mg、０．１７mmol）をアセトニトリル（２０mL）とジクロロメタン（１mL）に溶解した。次に、ジブロモ亜鉛（１００mg、０．４５mmol）を加え、得られた溶液を４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール １０：１、ＵＶ）により精製して、生成物を得た。生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％アンモニア／アセト

ニトリルにて溶離）により再精製し、続いて凍結乾燥を行い、標記化合物を白色固体（３２mg、収率４０％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.66-1.79 (m, 1 H), 1.81 (s, 3 H), 1.94 (s, 3 H), 2.04-2.13 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 3.53 (dd, J＝7.5, 10.5 Hz, 1 H), 3.72 (ddd, J＝5.0, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.26 (ddd, J＝2.2, 7.2, 12.4 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J＝9.0, 10.3 Hz, 1 H), 7.68-7.70 (m, 1 H), 8.44-8.50 (m, 2 H), 10.64 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 479.2 [M+H]。

【０３０９】

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド（１２ＢＡ）

【化６８】



工程１：tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（３－フルオロ－６－（５－クロロ－３－メチルピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６８ＢＡ）

tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＢＡ、１５０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に５－クロロ－３－メチルピコリン酸（９２．４mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１ｇ、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を７０℃で４時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン／酢酸エチル １：１、ＵＶ）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１００mg、収率５０％）として得た。MS (ES+) m/z 579.2 [M+H]。

【０３１０】

工程２：Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド（１２ＢＡ）

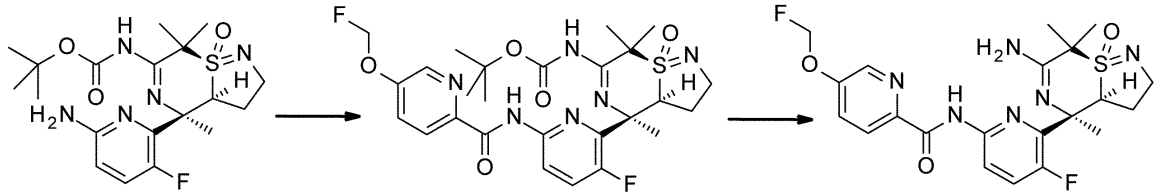
tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（３－フルオロ－６－（５－クロロ－３－メチルピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６８ＢＡ、１００mg、０．２３mmol）をアセトニトリル（２０mL）とジクロロメタン（１mL）に溶解した。次に、ジブロモ亜鉛（１００mg、０．４５mmol）を加え、得られた溶液を４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール １０：１、ＵＶ）により

精製して、生成物を得た。生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％アンモニア／アセトニトリルにて溶離）により再精製し、続いて凍結乾燥を行い、標記化合物を白色固体（２１．３mg、収率２６％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.69 (s, 3 H), 2.11-2.24 (m, 1 H), 2.51-2.60 (m, 1 H), 2.79 (s, 3 H), 3.66-3.73 (m, 1 H), 3.76-3.84 (m, 1 H), 5.13 (dd, J＝7.0, 10.8 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J＝9.4, 9.4 Hz, 1 H), 7.66 (d, J＝2.0 Hz, 1 H), 8.37 (dd, J＝2.3, 8.8 Hz, 1 H), 8.49 (d, J＝2.3 Hz, 1 H), 10.48 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 479.2 [M+H]。

【０３１１】

Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド（１３ＡＢ）

【化６９】



中間体-39AB　　中間体-69AB　　13AB

【０３１２】

工程１：tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（３－フルオロ－６－（５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６９ＡＢ）

tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＡＢ、１５０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に５－（フルオロメトキシ）ピコリン酸（９０．６mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１ｇ、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を７０℃で４時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン／酢酸エチル １：１、ＵＶ）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（０．１ｇ、収率５０％）として得た。MS (ES+) m/z 579.2 [M+H]。

【０３１３】

工程２：Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド（１３ＡＢ）

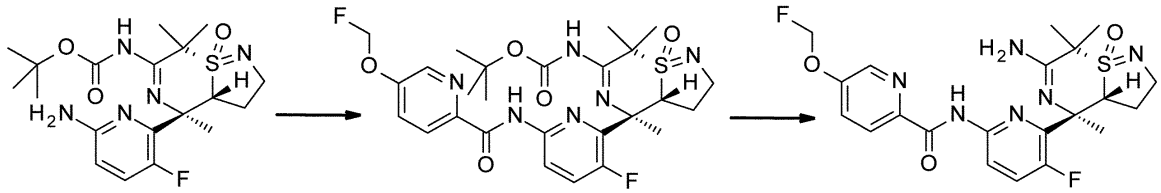
tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（３－フルオロ－６－（５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６９ＡＢ、１００mg、０．１７mmol）をアセトニトリル（２０mL）とジクロロメタン（１mL）に溶解した。次に、ジブロモ亜鉛（１００mg、０．４５mmol）を加え、得られた溶液を４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物

を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール １０：１、ＵＶ）により精製して、生成物を得た。生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％アンモニア／アセトニトリルにて溶離）により再精製し、続いて凍結乾燥を行い、標記化合物を白色固体（２０mg、収率２５％）として得た。^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz): δ 1.67-1.81 (m, 1 H), 1.95 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 2.12-2.21 (m, 1 H), 3.36-3.44 (m, 1 H), 3.58-3.67 (m, 1 H), 4.89-5.00 (m, 1 H), 6.06 (d, J＝53.2 Hz, 2 H), 7.82 (dd, J＝2.8, 8.8 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J＝9.3, 10.3 Hz, 1 H), 8.23 (d, J＝8.8 Hz, 1 H), 8.44 (dd, J＝2.8, 9.0 Hz, 1 H), 8.50 (d, J＝2.8 Hz, 1 H), 10.17 (s, 1 H), 11.04 (s, 1 H), 11.10 (s, 1 H), 11.43 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 479.2 [M+H]。

【０３１４】

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド（１３ＢＡ）

【化７０】



【０３１５】

工程１：tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（３－フルオロ－６－（５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６９ＢＡ）

tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＢＡ、１５０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に５－（フルオロメトキシ）ピコリン酸（９０．６mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１ｇ、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を７０℃で４時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン／酢酸エチル １：１、ＵＶ）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（０．１ｇ、収率５０％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.51-1.60 (m, 12 H), 1.73 (2s, 6 H), 2.06-2.23 (m, 1 H), 2.59 (ddd, J＝5.7, 11.3, 11.3 Hz, 1 H), 3.67-3.89 (m, 2 H), 5.21 (dd, J＝7.2, 10.8 Hz, 1 H), 5.82 (d, J＝52.0 Hz, 2 H), 7.46-7.66 (m, 2 H), 8.28 (d, J＝8.5 Hz, 1 H), 8.43-8.53 (m, 2 H), 10.36 (s, 1 H), 11.02 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 579.2 [M+H]。

【０３１６】

工程２：Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド（１３ＢＡ）

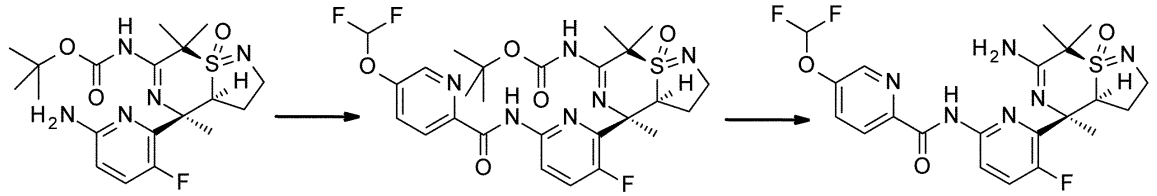
tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（３－フルオロ－６－（５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オ

キシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６９ＢＡ、１００mg、０．１７mmol）をアセトニトリル（２０mL）とジクロロメタン（１mL）に溶解した。次に、ジブロモ亜鉛（１００mg、０．４５mmol）を加え、得られた溶液を４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、標記化合物を白色固体（５６．０mg、収率６９％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.90 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H), 2.13-2.26 (m, 1 H), 2.56-2.64 (m, 1 H), 3.69-3.77 (m, 1 H), 3.82 (ddd, J＝4.9, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 5.17 (dd, J＝7.3, 11.3 Hz, 1 H), 5.82 (d, J＝53.2 Hz, 2 H), 7.51-7.61 (m, 1 H), 8.29 (d, J＝8.5 Hz, 1 H), 8.45 (dd, J＝3.0, 9.0 Hz, 1 H), 8.50 (d, J＝2.5 Hz, 1 H), 10.37 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 479.2 [M+H]。

【０３１７】

Ｎ－（６－（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド（１４ＡＢ）

【化７１】



【０３１８】

工程１：tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７０ＡＢ）

tert－ブチル（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＡＢ、１５０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に５－（ジフルオロメトキシ）ピコリン酸（１００mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１g、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル１：１にて溶離）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１２０mg、収率５７％）として得た。MS (ES+) m/z 597.2 [M+H]。

【０３１９】

工程２：Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド（１４ＡＢ）

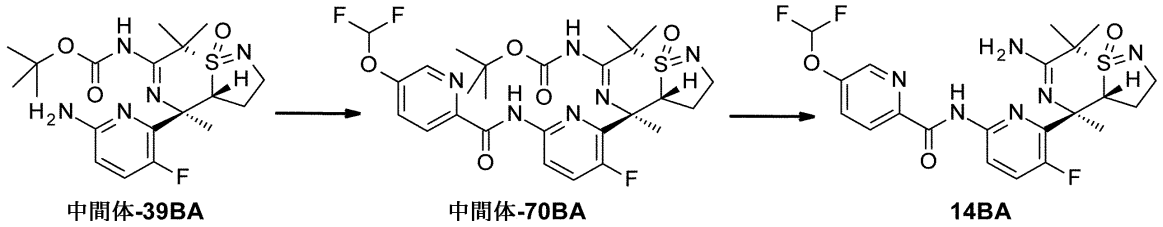
tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オ

キシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７０ＡＢ、１２０mg、０．２０mmol）をアセトニトリル（２０mL）とジクロロメタン（５mL）に溶解した。次に、ジブロモ亜鉛（１３５mg、０．６０mmol）を加え、得られた溶液を４０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール １０：１、ＵＶ）により精製して、生成物を得た。生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％アンモニア／アセトニトリルにて溶離）により再精製し、続いて凍結乾燥を行い、標記化合物を白色固体（１９mg、収率１９％）として得た。^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz): δ 1.58-1.68 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 2.04-2.13 (m, 1 H), 3.24-3.31 (m, 1 H), 3.45-3.54 (m, 1 H), 3.92-4.04 (m, 1 H), 7.53 (t, J＝72.8 Hz, 1 H), 7.86-7.94 (m, 1 H), 7.95 (dd, J＝2.8, 8.5 Hz, 1 H), 8.26-8.32 (m, 2 H), 8.30 (d, J＝8.5 Hz, 1 H), 8.66-8.68 (m, 1 H), 10.84 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 497.2 [M+H]。

【０３２０】

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド（１４ＢＡ）

【化７２】



【０３２１】

工程１：tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－（５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７０ＢＡ）

tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＢＡ、１５０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に５－（ジフルオロメトキシ）ピコリン酸（１００mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１ｇ、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル１：１にて溶離）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１２０mg、収率５７％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.68 (s, 9 H), 1.86 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 3.55 (dd, J＝7.5, 10.7 Hz, 1 H), 3.70 (ddd, J＝4.7, 10.7, 10.7 Hz, 1 H), 4.25-4.33 (m, 1 H), 6.46-6.86 (m, 1 H), 7.61 (dd, J＝9.0, 10.0 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J＝2.6, 8.7 Hz, 1 H), 8.35 (d, J＝8.7 Hz, 1 H), 8.46-8.52 (m, 2 H), 10.69 (s, 1 H), 12.63 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 597.1 [M+H]。

【０３２２】

工程２：Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－

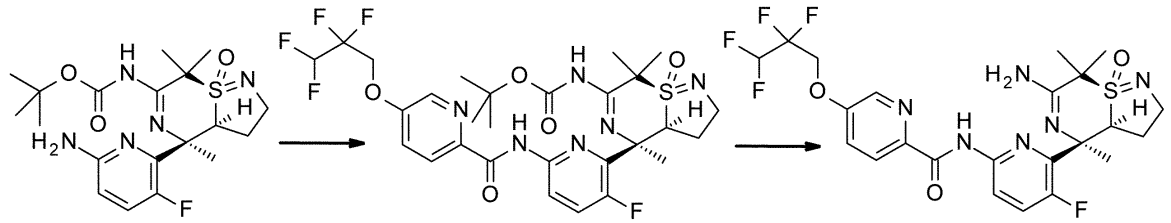
８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド（１４ＢＡ）

tert－ブチル（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－（５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７０ＢＡ、１２０mg、０．２０mmol）をアセトニトリル（２０mL）とジクロロメタン（５mL）に溶解した。次に、ジブロモ亜鉛（１３５mg、０．６０mmol）を加え、得られた溶液を４０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール １０：１、ＵＶ）により精製して、標記化合物を白色固体（５５．０mg、収率５５％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.95 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 2.13-2.28 (m, 1 H), 2.57-2.67 (m, 1 H), 3.70-3.88 (m, 2 H), 5.19 (dd, J＝7.2, 11.4 Hz, 1 H), 6.67 (t, J＝71.9 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J＝9.5, 9.5 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J＝2.5, 8.5 Hz, 1 H), 8.32 (d, J＝8.8 Hz, 1 H), 8.48 (dd, J＝2.9, 8.9 Hz, 1 H), 8.55 (d, J＝2.5 Hz, 1 H), 10.37 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 497.1 [M+H]。

【０３２３】

Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド（１５ＡＢ）

【化７３】



【０３２４】

工程１：tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（３－フルオロ－６－（５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７１ＡＢ）

tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＡＢ、１５０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリン酸（１３４mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１g、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を７０℃で１８時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１０mL）用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル １：２にて溶離）により精製して、真空中で乾燥後、精製した生成物を得た。この生成物を石油エーテル（１０mL）とジクロロメタン（２mL）中で１５℃で１時間

撹拌して、純粋な標記化合物を得た。その懸濁液を濾過し、真空中で乾燥して、標記化合物を白色固体（８０mg、収率３４％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ1.51-1.57 (m, 1 H), 1.69 (s, 9 H), 1.86 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 2.09 (d, J＝7.2 Hz, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 3.49-3.59 (m, 1 H), 3.64-3.75 (m, 1 H), 4.31 (d, J＝6.8 Hz, 1 H), 4.50 (t, J＝11.8 Hz, 2 H), 5.89-6.26 (m, 1 H), 7.43 (d, J＝8.3 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J＝9.5 Hz, 1 H), 8.32 (d, J＝2.6 Hz, 2 H), 8.44-8.59 (m, 1 H), 10.38-10.71 (m, 1 H), 12.38-12.74 (m, 1 H)。MS (ES+) m/z 661.2 [M+H]。

【０３２５】

工程２：Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド（１５ＡＢ）

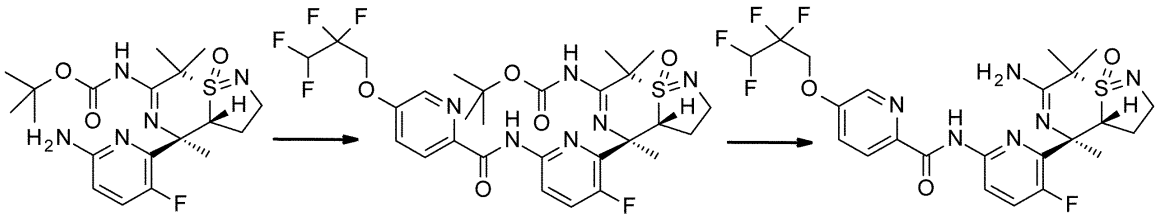
【０３２６】

tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（３－フルオロ－６－（５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７１ＡＢ、７０mg、０．１mmol）をアセトニトリル（１０mL）とジクロロメタン（５mL）に溶解した。次に、ジブロモ亜鉛（６７．５mg、０．３mmol）に加え、得られた溶液を３５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、ジクロロメタン（２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％アンモニア／アセトニトリルにて溶離）により精製し、続いて凍結乾燥を行い、標記化合物を白色固体（１７mg、収率２９％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ1.65-1.81 (m, 1 H), 1.81 (s, 3 H), 1.94 (s, 3 H), 2.05-2.14 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 3.49-3.57 (m, 1 H), 3.67-3.77 (m, 1 H), 4.21-4.30 (m, 1 H), 4.52 (t, J＝11.8 Hz, 2 H), 6.09 (tt, J＝4.0, 52.8 Hz, 1 H), 7.40-7.47 (m, 1 H), 7.58 (dd, J＝9.5, 10.0 Hz, 1 H), 8.29 (d, J＝8.5 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.49 (dd, J＝2.8, 8.8 Hz, 1 H), 10.45 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 561.1 [M+H]。

【０３２７】

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド（１５ＢＡ）

【化７４】



【０３２８】

工程１：tert－ブチル（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（３－フルオロ－６－（５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド）-ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７１ＢＡ）

tert－ブチル（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒド

ロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＢＡ、１５０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリン酸（１３４mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１g、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を７０℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１０mL）用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル１：１にて溶離）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１００mg、収率４３％）として得た。MS (ES+) m/z 661.2 [M+H]。

【０３２９】

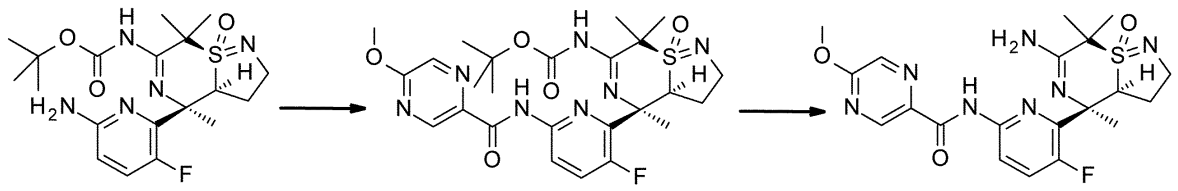
工程２：Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド（１５ＢＡ）

tert－ブチル（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（３－フルオロ－６－（５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７１ＢＡ、１００mg、０．１６mmol）をアセトニトリル（１５mL）とジクロロメタン（８mL）に溶解した。次に、ジブロモ亜鉛（１１１mg、０．５mmol）を加え、得られた溶液を３５℃で１８時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、ジクロロメタン（２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％アンモニア／アセトニトリルにて溶離）、続いて分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール１０：１、ＵＶ）により精製して、標記化合物を白色固体（１９．６mg、収率２３％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.00 (s, 3 H), 1.85 (2s, 6 H), 2.17-2.30 (m, 1 H), 2.60-2.71 (m, 1 H), 3.74-3.89 (m, 2 H), 4.52 (t, J＝11.8 Hz, 2 H), 5.23 (dd, J＝7.2, 11.4 Hz, 1 H), 6.08 (tt, J＝4.3, 52.9 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J＝2.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J＝9.3, 9.8 Hz, 1 H), 8.29 (d, J＝8.8 Hz, 1 H), 8.41 (d, J＝2.8 Hz, 1 H), 8.51 (dd, J＝2.7, 8.9 Hz, 1 H), 10.36 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 561.1 [M+H]。

【０３３０】

Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド（１６ＡＢ）

【化７５】



【０３３１】

工程１：tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（３－フルオロ－６－（５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７２ＡＢ）

tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＡＢ、１５０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に５－メトキシピラジン－２－カルボン酸（９０mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１g、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を７０℃で４時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン／酢酸エチル １：１、ＵＶ）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１００mg、収率５０％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.62-2.20 (m, 24 H), 4.05-4.14 (m, 4 H), 4.28 (dd, J＝6.8, 10.4 Hz, 1 H), 7.54-7.65 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.48 (dd, J＝2.9, 8.9 Hz, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 10.37 (s, 1 H), 12.60 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 562.2 [M+H]。

【０３３２】

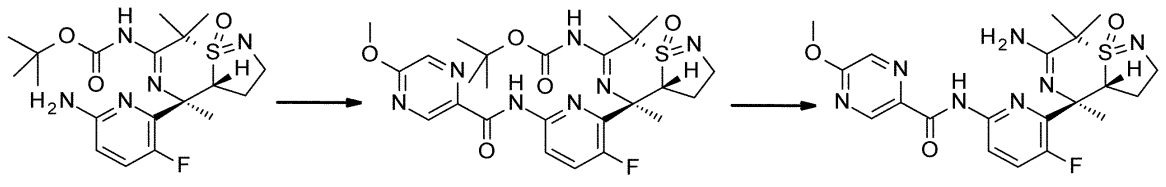
工程２：Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド（１６ＡＢ）

tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（３－フルオロ－６－（５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７２ＡＢ、１００mg、０．１７mmol）をアセトニトリル（２０mL）とジクロロメタン（１mL）に溶解した。次に、ジブロモ亜鉛（１００mg、０．４５mmol）を加え、その溶液を４０℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール １０：１、ＵＶ）により精製して、黄色固体を生成物として得た。生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％アンモニア／アセトニトリルにて溶離）により再精製し、続いて凍結乾燥を行い、標記化合物を白色固体（２３mg、収率２８％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ1.65-1.78 (m, 1 H), 1.81 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 2.04-2.13 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 3.52 (dd, J＝7.7, 10.7 Hz, 1 H), 3.71 (ddd, J＝5.0, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 4.25 (ddd, J＝2.0, 6.8, 12.1 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J＝8.9, 10.4 Hz, 1 H), 8.23 (d, J＝1.3 Hz, 1 H), 8.48 (dd, J＝3.1, 8.9 Hz, 1 H), 9.03 (d, J＝1.2 Hz, 1 H), 10.19 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 462.2 [M+H]。

【０３３３】

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド（１６ＢＡ）

【化７６】

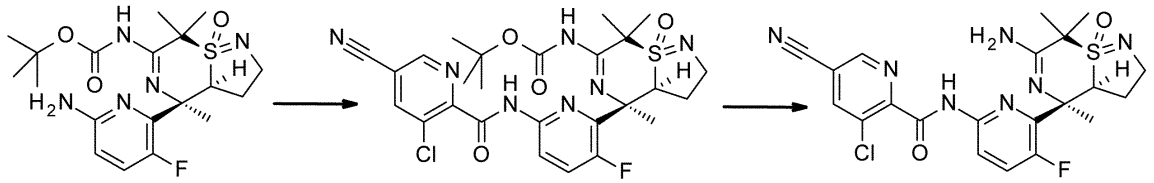


【０３３４】
工程１：tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（３－フルオロ－６－（５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７２ＢＡ）
tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＢＡ、１５０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に５－メトキシピラジン－２－カルボン酸（９０mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１ｇ、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を７０℃で４時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン／酢酸エチル １：１、ＵＶ）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１００mg、収率５０％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.87 (s, 3 H), 1.52-1.60 (m, 9 H), 1.73 (2s, 6 H), 2.09-2.21 (m, 1 H), 2.54-2.62 (m, 1 H), 3.72-3.87 (m, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 5.19 (dd, J＝7.2, 10.9 Hz, 1 H), 7.48-7.60 (m, 1 H), 8.21 (d, J＝1.4 Hz, 1 H), 8.47 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.02 (d, J＝1.3 Hz, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 11.02 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 562.2 [M+H]。

【０３３５】
工程２：Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド（１６ＢＡ）
tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（３－フルオロ－６－（５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７２ＢＡ、１００mg、０．１７mmol）をアセトニトリル（２０mL）とジクロロメタン（１mL）に溶解した。次に、ジブロモ亜鉛（１００mg、０．４５mmol）を加え、その溶液を４０℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール １０：１、ＵＶ）により精製して、黄色固体を生成物として得た。生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％アンモニア／アセトニトリルにて溶離）により再精製し、続いて凍結乾燥を行い、標記化合物を白色固体（１５mg、収率１８％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 2.11-2.24 (m, 1 H), 2.52-2.60 (m, 1 H), 3.67-3.74 (m, 1 H), 3.80 (ddd, J＝4.7, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 5.11 (dd, J＝7.3, 11.3 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J＝9.0, 10.3 Hz, 1 H), 8.23 (d, J＝1.0 Hz, 1 H), 8.40 (dd, J＝2.9, 8.9 Hz, 1 H), 9.02 (d, J＝1.3 Hz, 1 H), 10.06 (br s, 1 H)。MS (ES+) m/z 462.2 [M+H]。

【０３３６】
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド（２５ＡＢ）

【化７７】



中間体-39AB　　中間体-65AB　　25AB

【０３３７】

工程１：tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（３－クロロ－５－シアノピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６５ＡＢ）

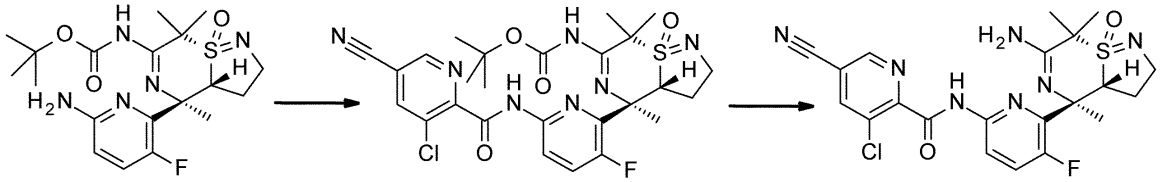
tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＡＢ、１５０．０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（１５mL）溶液に５－シアノ－３－クロロピコリン酸（９６．５mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１ｇ、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６６．７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を７０℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル１：１にて溶離）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１０５mg、収率５０％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.61-1.70 (m, 10 H), 1.87 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 2.10-2.31 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H), 3.50-3.60 (m, 1 H), 3.66-3.76 (m, 1 H), 4.28-4.35 (m, 1 H), 7.59-7.68 (m, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.49-8.56 (m, 1 H), 8.73-8.78 (m, 1 H), 10.40-10.57 (m, 1 H), 12.41-12.62 (m, 1 H)。MS (ES+) m/z 590.2 [M+H]。

【０３３８】

工程２：Ｎ－（６－（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド（２５ＡＢ）

tert－ブチル（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（３－クロロ－５－シアノピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６５ＡＢ、１００mg、０．１７mmol）をジクロロメタン（１０mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１９４mg、１．７mmol）を加えた。この溶液を室温で４時間撹拌した。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてｐＨ＝７～８に塩基性化し、ジクロロメタン（２ｘ１０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール １０：１、ＵＶ）により精製して、生成物を得た。生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％アンモニア／アセトニトリルにて溶離）により再精製し、続いて凍結乾燥を行い、標記化合物を白色固体（１８mg、収率２２％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ1.51-1.67 (m, 1 H), 1.79 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.17-2.26 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 3.56-3.64 (m, 1 H), 3.67-3.77 (m, 1 H), 4.31-4.40 (m, 1 H), 7.68 (dd, J＝9.5, 9.5 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.57 (dd, J＝2.8, 9.0 Hz, 1 H), 8.87 (d, J＝1.3 Hz, 1 H), 11.46 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 490.2 [M+H]。

【０３３９】
Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド（２５ＢＡ）
【化７８】



中間体-39BA　　中間体-65BA　　25BA

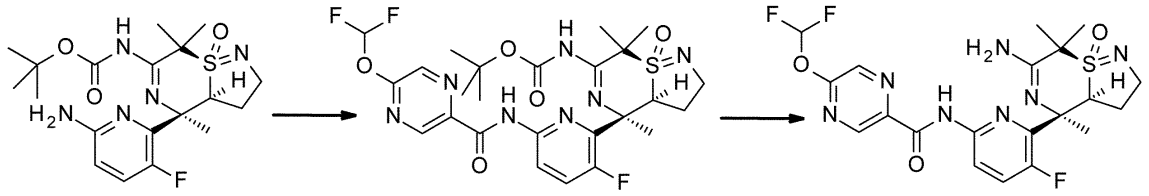
【０３４０】
工程１：tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－（３－クロロ－５－シアノピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６５ＢＡ）
tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＢＡ、１５０．０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に５－シアノ－３－クロロピコリン酸（９６．５mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１ｇ、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２２２．２mg、１．７５mmol）を加えた。反応混合物を７０℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（２ｘ１０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／石油エーテル １：１にて溶離）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１００mg、収率５０％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.84 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H), 1.73 (2s, 6 H), 2.09 - 2.22 (m, 1 H), 2.48 - 2.64 (m, 1 H), 3.70-3.88 (m, 2 H), 5.11-5.21 (m, 1 H), 7.52-7.64 (m, 1 H), 8.11-8.23 (m, 1 H), 8.37-8.52 (m, 1 H), 8.72- 8.91 (m, 1 H), 10.03-10.26 (m, 1 H), 10.88-11.12 (m, 1 H)。MS (ES+) m/z 590.2 [M+H]。
【０３４１】
工程２：Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド（２５ＢＡ）
tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－（３－クロロ－５－シアノピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－６５ＢＡ、１００mg、０．１７mmol）をアセトニトリル（２０mL）に溶解し、ジブロモ亜鉛（１１５mg、０．５１mmol）を加えた。次に、ジクロロメタン（６mL）を加え、得られた溶液を３５℃で１８時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、ジクロロメタン（２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール １０：１、ＵＶ）により精製して、生成物を得た。生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％アンモニア／アセトニトリルにて溶離）により再精製し、続いて凍結乾燥を行い、標記化合物を白色固体（１６mg、収率１９％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.96 (s, 3

H), 1.83 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 2.17-2.29 (m, 1 H), 2.59-2.69 (m, 1 H), 3.73-3.86 (m, 2 H), 5.10 (dd, J＝7.1, 11.2 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J＝9.4, 9.4 Hz, 1 H), 8.20 (d, J＝1.8 Hz, 1 H), 8.49 (dd, J＝2.9, 8.9 Hz, 1 H), 8.88 (d, J＝1.5 Hz, 1 H), 10.25 (br s, 1 H)。MS (ES+) m/z 490.2 [M+H]。

【０３４２】

Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド（２６ＡＢ）

【化７９】



中間体-39AB　　中間体-73AB　　26AB

【０３４３】

工程１：tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７３ＡＢ）

tert－ブチル（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＡＢ、１５０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボン酸（１５０mg、０．７８mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１ｇ、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を７０℃で４時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン／酢酸エチル １：１、ＵＶ）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（０．１ｇ、収率５０％）として得た。MS (ES+) m/z 598.2 [M+H]。

【０３４４】

工程２：Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド（２６ＡＢ）

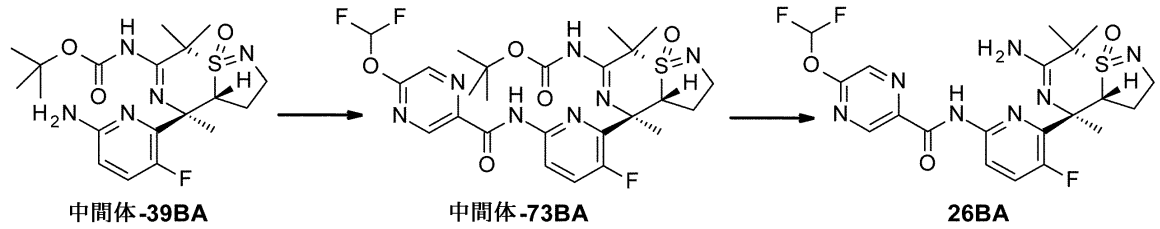
tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７３ＡＢ、１００mg、０．１８mmol）をアセトニトリル（２０mL）とジクロロメタン（１mL）に溶解した。次に、ジブロモ亜鉛（１００mg、０．４５mmol）を加え、得られた溶液を４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール １０：１、ＵＶ）により精製して、生成物を得た。生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％アンモニア／アセトニトリルにて溶離）により再精製し、続いて凍結乾燥を行い、標記化

合物を白色固体（３２mg、収率３８％）として得た。^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz): δ 1.54-1.67 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 2.05-2.14 (m, 1 H), 3.23-3.31 (m, 1 H), 3.44-3.53 (m, 1 H), 3.90-4.06 (m, 1 H), 7.82 (t, J＝71.3 Hz, 1 H), 7.86-7.95 (m, 1 H), 8.21-8.32 (m, 2 H), 8.71-8.75 (m, 1 H), 9.04 (d, J＝1.3 Hz, 1 H), 10.87 (br s, 1 H)。MS (ES+) m/z 498.2 [M+H]。

【０３４５】

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド（２６ＢＡ）

【化８０】



【０３４６】

工程１：tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－（５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド）－３－フルオロ-ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７３ＢＡ）

tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＢＡ、１５０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボン酸（１５０mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１ｇ、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を７０℃で４時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン／酢酸エチル １：１、ＵＶ）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（０．１ｇ、収率５０％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.86 (s, 3 H), 1.54 (s, 9 H), 1.70 - 1.77 (m, 6 H), 2.06-2.22 (m, 1 H), 2.58 (ddd, J＝5.7, 11.1, 11.1 Hz, 1 H), 3.70-3.89 (m, 2 H), 5.17 (dd, J＝7.2, 11.2 Hz, 1 H), 7.32-7.70 (m, 2 H), 8.39 (d, J＝1.3 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.03-9.10 (m, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 11.04 (br s, 1 H)。MS (ES+) m/z 598.2 [M+H]。

【０３４７】

工程２：Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド（２６ＢＡ）

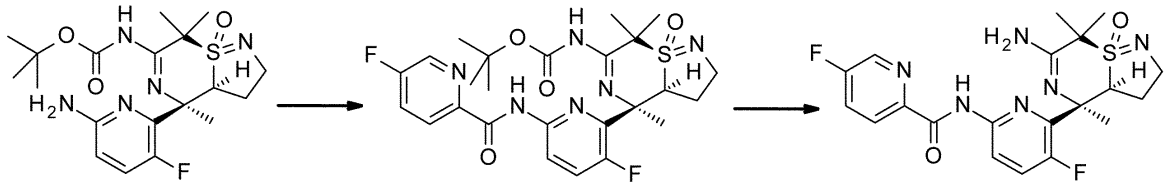
tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－（５－（ジフルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７３ＢＡ、１００mg、０．１８mmol）をアセトニトリル（２０mL）とジクロロメタン（１mL）に溶解した。次に、ジブロモ亜鉛（１００mg、０．４５mmol）を加え、得られた溶液を４０℃で１６時間撹

拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール １０：１、ＵＶ）により精製して、標記化合物を白色固体（３３．０mg、収率３８％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.01 (s, 3 H), 1.88 (2s, 6 H), 2.17-2.31 (m, 1 H), 2.60-2.71 (m, 1 H), 3.74-3.89 (m, 2 H), 5.19 (dd, J＝7.2, 11.3 Hz, 1 H), 7.52 (t, J＝71.3 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J＝9.4, 9.4 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.49-8.55 (m, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 498.3 [M+H]。

【０３４８】

Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド（２７ＡＢ）

【化８１】



【０３４９】

工程１：tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（３－フルオロ－６－（５－フルオロピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７４ＡＢ）

tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＡＢ、１５０．０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に５－フルオロピコリン酸（８０mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１g、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を７０℃で４時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン／酢酸エチル １：１、ＵＶ）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１００mg、収率５０％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.68 (s, 9 H), 1.87 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 2.06-2.19 (m, 4 H), 3.44-3.59 (m, 11 H), 3.68 (d, J＝13.2 Hz, 1 H), 4.24-4.36 (m, 1 H), 7.58-7.66 (m, 2 H), 8.37 (dd, J＝4.5, 8.7 Hz, 1 H), 8.45 (d, J＝2.6 Hz, 1 H), 8.51 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 10.64 (s, 1 H), 12.48-12.70 (m, 1 H)。MS (ES+) m/z 549.1 [M+H]。

【０３５０】

工程２：Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド（２７ＡＢ）

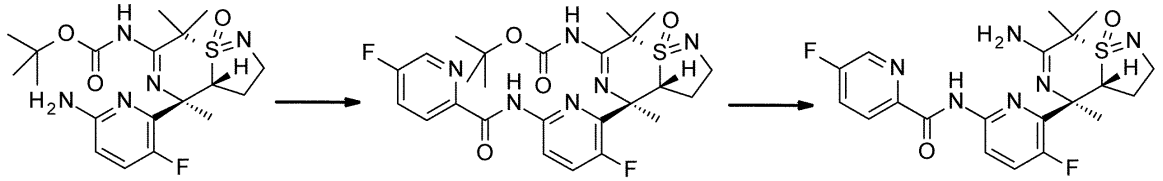
tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（３－フルオロ－６－（５－フルオロピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６

ーイル）カルバマート（中間体－７４ＡＢ、１００mg、０．１８mmol）をアセトニトリル（２０mL）とジクロロメタン（１mL）に溶解した。次に、ジブロモ亜鉛（１００mg、０．４５mmol）を加え、その溶液を４０℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール １０：１、ＵＶ）により精製して、黄色固体を生成物として得た。生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％アンモニア／アセトニトリルにて溶離）により再精製し、続いて凍結乾燥を行い、標記化合物を白色固体（２３mg、収率２８％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ1.62-1.81 (m, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 2.05-2.13 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 3.52 (dd, J＝7.8, 10.5 Hz, 1 H), 3.71 (ddd, J＝5.3, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 4.24 (ddd, J＝1.8, 7.0, 12.3 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J＝9.0, 10.3 Hz, 1 H), 7.63 (ddd, J＝2.8, 8.3, 8.3 Hz, 1 H), 8.34 (dd, J＝4.5, 8.8 Hz, 1 H), 8.48 (dd, J＝3.2, 8.9 Hz, 1 H), 8.53 (d, J＝2.5 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 449.1 [M+H]。

【０３５１】

Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン-２－イル）－５－フルオロピコリンアミド（２７ＢＡ）

【化８２】



【０３５２】

工程１：tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（３－フルオロ－６－（５－フルオロピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７４ＢＡ）

tert－ブチル （（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＢＡ、１５０mg、０．３５mmol）のＴＨＦ（２０mL）溶液に５－フルオロピコリン酸（８０mg、０．５３mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（１．１g、１．７５mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（２６７mg、２．１mmol）を加えた。反応混合物を７０℃で４時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（シリカゲル、ジクロロメタン／酢酸エチル １：１、ＵＶ）により精製して、真空中で乾燥後、標記化合物を黄色固体（１００mg、収率５０％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.75-0.93 (m, 3 H), 1.49-1.63 (m, 9 H), 1.70-1.83 (m, 6 H), 2.06-2.23 (m, 1 H), 2.52-2.66 (m, 1 H), 3.74-3.91 (m, 2 H), 5.23 (dd, J＝7.3, 11.2 Hz, 1 H), 7.51-7.69 (m, 2 H), 8.35 (dd, J＝4.5, 8.7 Hz, 1 H), 8.44-8.58 (m, 2 H), 10.35 (s, 1 H), 11.05 (s, 1H)。MS (ES+) m/z 549.1 [M+H]。

【０３５３】

工程２：Ｎ－（６－（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［

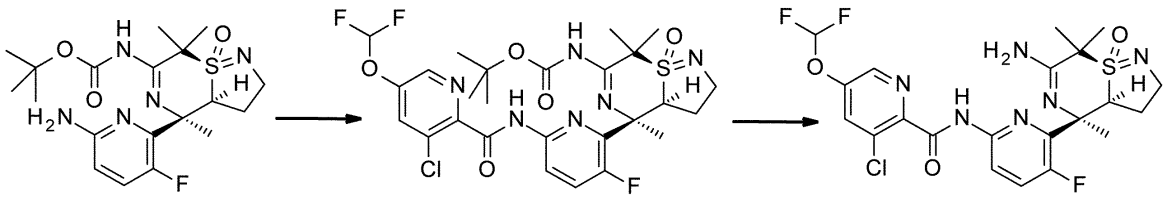
１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド（２７ＢＡ）

tert－ブチル（（３ａＲ，４Ｒ，８Ｓ）－４－（３－フルオロ－６－（５－フルオロピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７４ＢＡ、１００mg、０．１８mmol）をアセトニトリル（２０mL）とジクロロメタン（１mL）に溶解した。次に、ジブロモ亜鉛（１００mg、０．４５mmol）を加え、その溶液を４０℃で１６時間撹拌した。その後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０mL）で希釈し、酢酸エチル（３ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール　１０：１、ＵＶ）により精製して、黄色固体を生成物として得た。生成物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、０．０５％アンモニア／アセトニトリルにて溶離）により再精製し、続いて凍結乾燥を行い、標記化合物を白色固体（２４mg、収率３０％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.82 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H), 2.10-2.24 (m, 1 H), 2.51-2.60 (m, 1 H), 3.67-3.74 (m, 1 H), 3.81 (ddd, J＝4.8, 10.5, 10.5 Hz, 1 H), 5.12 (dd, J＝7.3, 11.3 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J＝9.0, 10.3 Hz, 1 H), 7.61 (ddd, J＝2.8, 8.2, 8.2 Hz, 1 H), 8.33 (dd, J＝4.5, 8.8 Hz, 1 H), 8.40 (dd, J＝2.9, 8.9 Hz, 1 H), 8.53 (d, J＝2.5 Hz, 1 H), 10.33 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 449.1 [M+H]。

【０３５４】

Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド（２８ＡＢ）

【化８３】



【０３５５】

工程１：tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド）－３－フルオロ-ピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７５ＡＢ）

３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリン酸（７８mg、３５３μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（６２mg、４９４μmol）、並びにジメチルホルムアミド（トルエン中０．２４２M、３６μL、９μmol）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。次に、真空中（４０℃、５mbar）で濃縮し、３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリノイルクロリドを黄色油状物（８５mg、定量）として得た。その後、tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＡＢ、１００mg、２３５μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６０．７mg、８２．１μL、４７０μmol）に加え、続いて３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリノイルクロリド（上記参照、８５mg、３５３μmol）のジクロロメタン（３mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で１５分間、続い

て室温で４５分間撹拌した。次に、メタノール（５mL）を加え、その混合物を室温で１５分間撹拌し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２g、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配２０：８０～１００：０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を明橙色固体（９０mg、収率６１％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－ｆｇｌｍ）t_R＝１．３６分。MS (ES+) m/z 631.3 [M+H]。

【０３５６】

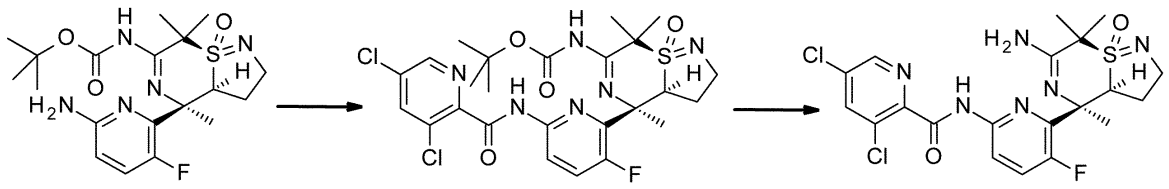
工程２：Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド（２８ＡＢ）

tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７５ＡＢ、９０mg、１４３μmol）をジクロロメタン（１０mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２６８mg、１８１μL、２．３５mmol）を加えた。溶液を室温で１６時間撹拌した。その後、混合物を０～５℃（氷浴）に冷却し、水（２０mL）とアンモニア水溶液（２M、８mL）を、水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌しながら慎重に加えた。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ５０mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２４ｇ、メタノール中の２Mアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配２：９８～６：９４）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物をオフホワイト色泡状物（７０mg）として得た。エナンチオマーの精製を、キラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．０１％酢酸アンモニウム）６０／４０、流量１．０mL／分）により行い、所望の２番目に溶出したエナンチオマーをオフホワイト色粉末（４８mg、６２％）として得て、逆の最初に溶出したエナンチオマーをオフホワイト色粉末（１２mg、１５％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．４分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.59-1.76 (m, 1 H), 1.91 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 2.10-2.20 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 3.55 (dd, J＝7.7, 10.7 Hz, 1 H), 3.72 (ddd, J＝5.1, 10.7, 10.7 Hz, 1 H), 4.30 (ddd, J＝1.9, 7.2, 12.2 Hz, 1 H), 6.68 (t, J＝71.3 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J＝8.9, 10.3 Hz, 1 H), 7.69 (d, J＝2.4 Hz, 1 H), 8.11 (br s, 2 H), 8.50 (d, J＝2.4 Hz, 1 H), 8.54 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 11.21 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 531.3 [M+H]。

【０３５７】

Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン-２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド（２９ＡＢ）

【化８４】



中間体-39AB　　中間体-76AB　　29AB

【０３５８】

工程１：tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（３，５－ジクロロピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシ

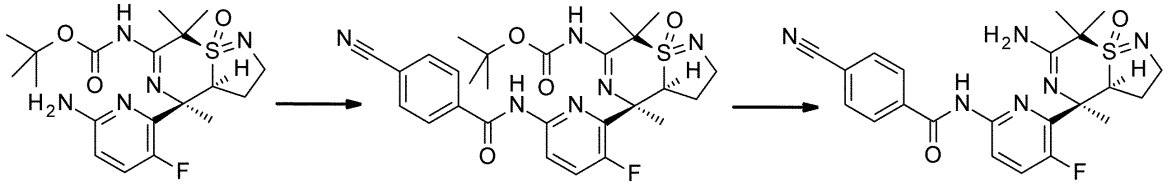
ド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７６ＡＢ）
３，５－ジクロロピコリン酸（６８mg、３５３μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（６２mg、４９４μmol）、及びジメチルホルムアミド（トルエン中０．２４２M、３６μL、９μmol）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。次に、それを真空中（４０℃、５mbar）で濃縮して、３，５－ジクロロピコリノイルクロリドを明黄色油状物（７４mg、定量）として得た。その後、tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＡＢ、１００mg、２３５μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６１mg、８２μL、４７０μmol）を加え、続いて３，５－ジクロロピコリノイルクロリド（上記参照、７４mg、３５３μmol）のジクロロメタン（３mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で６０分間撹拌した。次に、メタノール（５mL）を加え、その混合物を室温で１５分間撹拌し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２４ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配２０：８０～１００：０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を明紫色固体（７５mg、収率５３％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－ｆｇｌｍ）t_R＝１．４１分。MS (ES+) m/z 599.2 [M+H]。

【０３５９】
工程２：Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド（２９ＡＢ）
tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（３，５－ジクロロピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７６ＡＢ、７５mg、１２５μmol）をジクロロメタン（１０mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２６８mg、１８１μL、２．３５mmol）を加えた。溶液を室温で１６時間撹拌した。その後、混合物を０～５℃（氷浴）に冷却し、水（２０mL）とアンモニア水溶液（２M、８mL）を水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌しながら慎重に加えた。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ５０mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、メタノール中の２Mアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配２：９８～６：９４）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物をオフホワイト色泡状物（６７mg）として得た。エナンチオマーの精製を、キラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．０１％酢酸アンモニウム）７０／３０、流量１．０mL／分）により実施して、所望の２番目に溶出したエナンチオマーをオフホワイト色粉末（４９mg、７９％）として得て、逆の最初に溶出したエナンチオマーをオフホワイト色粉末（１２mg、１９％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．４分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.59-1.78 (m, 1 H), 1.89 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 2.08-2.19 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 3.54 (dd, J＝7.8, 10.6 Hz, 1 H), 3.72 (ddd, J＝5.0, 10.6, 10.6 Hz, 1 H), 4.29 (ddd, J＝1.9, 7.2, 12.2 Hz, 1 H), 5.83 (br s, 2 H), 7.60 (dd, J＝9.0, 10.2 Hz, 1 H), 7.91 (d, J＝2.0 Hz, 1 H), 8.52 (dd, J＝2.9, 9.0 Hz, 1 H), 8.56 (d, J＝2.0 Hz, 1 H), 11.00 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 499.2 [M+H]。

【０３６０】
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］

チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－４－シアノベンズアミド（３０ＡＢ）

【化８５】



中間体-39AB　　中間体-77AB　　30AB

【０３６１】

工程１：tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（４－シアノベンズアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７７ＡＢ）

tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＡＢ、１００mg、０．２３mmol）のジクロロメタン（２．３mL）溶液に４－シアノ安息香酸（８６．４mg、０．５９mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（０．７０mL、１．２mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（０．２５mL、１．４mmol）を加えた。反応混合物を、密閉したバイアル中で６０℃で２０時間撹拌した。その後、アンモニア水溶液（２５％ m/m、０．２mL）の添加により反応を停止し、室温で１時間撹拌した。その混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液（１Ｍ、２０mL）で希釈し、ジクロロメタン（２ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配２０：８０～１００：０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を黄色固体（０．０３３ｇ、収率２５％）として得た。MS (ES+) m/z 555 [M+H]。

【０３６２】

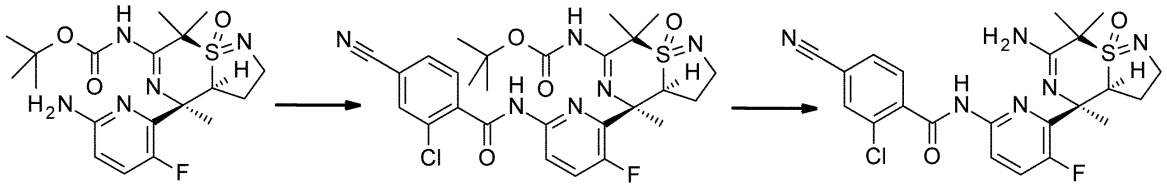
工程２：Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－４－シアノベンズアミド（３０ＡＢ）

tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（４－シアノベンズアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７７ＡＢ、０．０３３ｇ、０．０６０mmol）のジクロロメタン（０．６mL）溶液にトリフルオロ酢酸（０．０９２mL、１．１９mmol）を室温で加えた。その混合物を室温で１５時間撹拌した。次に、真空中で濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、水／アセトニトリル／トリエチルアミンにて溶離）により精製して、標記化合物をオフホワイト色固体（３mg、収率１１％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.55-1.73 (m, 1 H), 1.99 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.15-2.28 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 3.55-3.65 (m, 1 H), 3.67-3.79 (m, 1 H), 4.34-4.44 (m, 1 H), 7.66 (dd, J＝9.2, 10.2 Hz, 1 H), 7.77 (d, J＝8.5 Hz, 2 H), 8.23 (d, J＝8.3 Hz, 2 H), 8.57 (dd, J＝3.2, 9.1 Hz, 1 H), 11.10 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 455 [M+H]。

【０３６３】

Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－２－クロロ－４－シアノベンズアミド（３１ＡＢ）

【化８６】



中間体-39AB　　中間体-78AB　　31AB

【０３６４】

工程１：tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（２－クロロ－４－シアノベンズアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７８ＡＢ）

tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＡＢ、１００mg、０．２３mmol）のテトラヒドロフラン（２．４mL）溶液に２－クロロ－４－シアノ安息香酸（１０７mg、０．５９mmol）を加え、続いてＴ３Ｐ（０．７０mL、１．２mmol、酢酸エチル中５０％）及びジイソプロピルエチルアミン（０．２５mL、１．４mmol）を加えた。反応混合物を、密閉したバイアル中で６０℃で２０時間撹拌した。その後、アンモニア水溶液（２５％ m/m、０．２mL）の添加により反応を停止し、室温で１時間撹拌した。その混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液（１Ｍ、２０mL）で希釈し、ジクロロメタン（２ｘ３０mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配２０：８０～１００：０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を黄色固体（０．０３５ｇ、収率２５％）として得た。MS (ES+) m/z 589 [M+H]。

【０３６５】

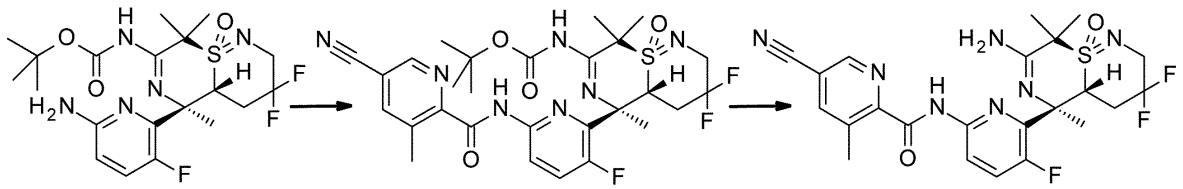
工程２：Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－２－クロロ－４－シアノベンズアミド（３１ＡＢ）

tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（２－クロロ－４－シアノベンズアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－７８ＡＢ、０．０３５ｇ、０．０５９mmol）のジクロロメタン（０．６mL）溶液にトリフルオロ酢酸（０．０９２mL、１．１９mmol）を室温で加えた。その混合物を室温で１５時間撹拌した。次に、真空中で濃縮し、残留物を分取ＨＰＬＣ（Ｃ１８、水／アセトニトリル／トリエチルアミンにて溶離）により精製して、標記化合物をオフホワイト色固体（９mg、収率３１％）として得た。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.52-1.70 (m, 1 H), 1.94 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 2.17-2.29 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 3.60 (dd, J＝7.7, 10.9 Hz, 1 H), 3.74 (ddd, J＝5.0, 10.7, 10.7 Hz, 1 H), 4.40 (ddd, J＝1.5, 7.2, 11.8 Hz, 1 H), 7.60-7.71 (m, 3 H), 7.74-7.77 (m, 1 H), 8.58 (dd, J＝3.2, 9.0 Hz, 1 H), 10.78 (s, 1 H), 11.17 (s, 1 H), 11.88 (br s, 1 H)。MS (ES+) m/z 489 [M+H]。

【０３６６】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド（３２ＡＡ）

【化８７】



中間体-51AA　　中間体-79AA　　32AA

【０３６７】

工程１：tert－ブチル　（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－シアノ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－７９ＡＡ）

５－シアノ－３－メチルピコリン酸（１９５mg、１．２mmol）をジクロロメタン（４mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（２０３mg、１４０μL、１．６mmol）、並びにジメチルホルムアミドとトルエン（１：３、V/V）の混合物の１滴を加えた。その混合物を室温で１．７５時間撹拌した。次に、それを真空中で濃縮し、残留物をｎ－ヘプタン（３mL）で処理し、真空中（４０℃、５mbar）で再び濃縮し、乾燥して、５－シアノ－３－メチルピコリノイルクロリドを赤色油状物（２２０mg、９９％）として得た。その後、tert－ブチル　（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５１ＡＡ、７０mg、１４７μmol）をジクロロメタン（３mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３７．７mg、５０μL、２９２μmol）を加え、続いて５－シアノ－３－メチルピコリノイルクロリド（上記参照、３５mg、１９４μmol）のジクロロメタン（６５０μL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で１．５時間撹拌した。次に、エタノール（１００μL）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌し、その混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（１０mL）に注ぎ、ジクロロメタン（１ｘ４０mL、２ｘ２０mL）を用いて抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、８０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配２０：８０～４０：６０）により精製して、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（９０mg、９９％）として得た。ＨＰＬＣ（方法　ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝３．４分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.49 (s, 9 H), 1.81 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.52-2.82 (m, 2 H), 2.87 (s, 3 H), 3.64-3.88 (m, 2 H), 4.56-4.62 (m, 1 H), 7.62 (dd, J＝9.0, 10.6 Hz, 1 H), 7.97-7.99 (m, 1 H), 8.45 (dd, J＝3.1, 9.0 Hz, 1 H), 8.79-8.81 (m, 1 H), 10.50 (s, 1 H), 11.36 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 620.2 [M+H]。

【０３６８】

工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド（３２ＡＡ）

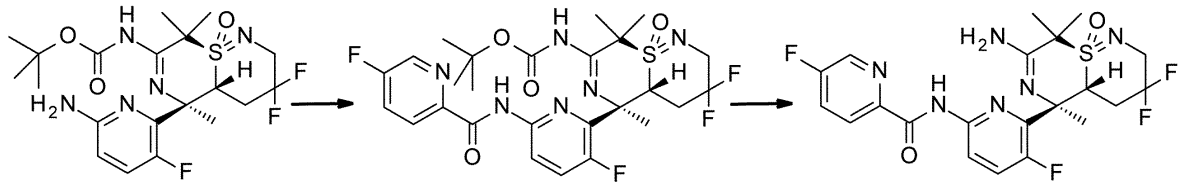
tert－ブチル　（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－シアノ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－７９ＡＡ、９０mg、１４５μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１．３３ｇ、９００μL、１１．７mmol）を加えた。溶液を室温で０．５時間撹拌した。その後

、真空中（２５℃、５mbar）で濃縮した。残留物の褐色粘性油状物をジクロロメタン（４０mL）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５mL）を加えた。５分間撹拌した後、相を分離し、水層をジクロロメタン（２ｘ１５mL）で抽出した。合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタン（１mL）に溶解し、ＭＴＢＥ（５mL）を加え、真空中で再び濃縮し、真空中（５０℃、５mbar）で乾燥後、オフホワイト色固体を粗生成物として得た。粗生成物をキラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．０１％酢酸アンモニウム）７０／３０、流量１．０mL／分）により精製して、所望の（－）－旋光性であるエナンチオマーを白色固体（４９．８mg、６６％）として得て、逆の（＋）－旋光性であるエナンチオマーを白色固体（２４．２mg、３２％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とtert－ブチルメチルエーテル（３mL）に溶解し、５０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．７分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.89 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H), 2.22-2.39 (m, 1 H), 2.57-2.79 (m, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 3.57-3.85 (m, 2 H), 4.07-4.15 (m, 1 H), 7.09 (br s, 2 H, exch), 7.56 (dd, J＝9.0, 10.8 Hz, 1 H), 7.97-8.00 (m, 1 H), 8.43 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.79 (d, J＝1.6 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 520.1 [M+H]。

【０３６９】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド（３３ＡＡ）

【化８８】



【０３７０】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－３，３－ジフルオロ－５－（３－フルオロ－６－（５－フルオロピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８０ＡＡ）

５－フルオロピコリン酸（４７．６mg、３３７μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（５６．９mg、３９．３μL、４４９μmol）、並びにジメチルホルムアミドとトルエン（１：３、V/V）の混合物の１滴を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。塩化オキサリル（２８．７mg、１９．８μL、２２６μmol）の第２の部分を加え、その混合物を室温で更に１時間撹拌し、反応を完了させた。次に、それを真空中で濃縮し、残留物をトルエン（５mL）で処理し、真空中（４０℃、５mbar）で再び濃縮し、乾燥して、５－フルオロピコリノイルクロリドを赤色油状物（５２．１mg、９７％）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５１ＡＡ、１１５mg、２４２μmol）をジクロロメタン（６mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６１．９mg、８３．６μL、４７９μmol）を加え、続いて５－フルオロピコリノイルクロリド（上記参照、５２．１mg、３２６μmol）のジクロロメタン（５mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃

で１５分間撹拌し、続いて室温で１４時間撹拌した。次に、メタノール（２mL）を加え、混合物を室温で１５分間撹拌し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配２０：８０～３５：６５）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（１００mg、６９％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝３．４分。MS (ES+) m/z 599.2 [M+H]。

【０３７１】

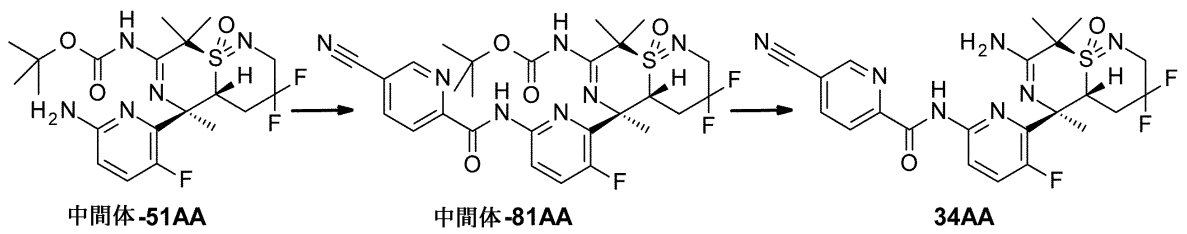
工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロピコリンアミド（３３ＡＡ）

tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－３，３－ジフルオロ－５－（３－フルオロ－６－（５－フルオロピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８０ＡＡ、９９mg、１６５μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（３７８mg、２５４μL、３．３０mmol）を加えた。この溶液を室温で４時間撹拌した。その後、この混合物を０～５℃（氷浴）に冷却し、アンモニア水溶液（８％ m/m、６mL）を、水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌しながら慎重に加えた。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ５mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２０ｇ、メタノール中の２Ｍアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配０：１００～１０：９０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色泡状物（８０mg、９６％）として得た。エナンチオマーの精製を、キラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．０１％酢酸アンモニウム）８０／２０、流量１．０mL／分）により実施して、所望の（－）－旋光性であるエナンチオマーを白色固体（５１mg、６１％）として得て、逆の（＋）－旋光性であるエナンチオマーを白色固体（１８．３mg、２２％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とtert－ブチルメチルエーテル（３mL）に溶解し、４０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．７分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.80 (s, 3 H), 1.85 (2s, 6 H), 2.29-2.44 (m, 1 H), 2.57-2.79 (m, 1 H), 3.58-3.88 (m, 2 H), 4.16-4.27 (m, 1 H), 7.52 (dd, J＝9.0, 10.8 Hz, 1 H), 7.63 (ddd, J＝2.6, 8.3, 8.3 Hz, 1 H), 8.31-8.46 (m, 2 H), 8.54 (d, J＝2.6 Hz, 1 H), 10.26 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 499.1 [M+H]。

【０３７２】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド（３４ＡＡ）

【化８９】



【０３７３】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－シアノピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメ

チル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８１ＡＡ）
５－シアノピコリン酸（６０mg、４０５μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（８６．１mg、５９．４μL、６７９μmol）、並びにジメチルホルムアミドとトルエン（１：３、V/V）の混合物の１滴を加えた。その混合物を室温で１８時間撹拌した。次に、真空中で濃縮し、残留物をトルエン（５mL）で処理し、真空中（４０℃、５mbar）で再び濃縮し、乾燥して、５－シアノピコリノイルクロリドを赤色油状物（５２mg、７７％）として得た。その後、tert－ブチル（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５１ＡＡ、１１０mg、２３１μmol）をジクロロメタン（６mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５９．２mg、８０μL、４５８μmol）を加え、続いて５－フルオロピコリノイルクロリド（上記参照、５２mg、３１２μmol）のジクロロメタン（５mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で４５分間撹拌した。次に、メタノール（２mL）を加え、混合物を室温で１５分間撹拌し、その混合物を真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配２０：８０～４０：６０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（１４０mg、９６％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝３．２分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.50 (s, 9 H), 1.82 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 2.52-2.85 (m, 2 H), 3.64-3.92 (m, 2 H), 4.54-4.65 (m, 1 H), 7.66 (dd, J＝9.0, 10.6 Hz, 1 H), 8.25 (dd, J＝2.0, 8.3 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J＝0.7, 8.2 Hz, 1 H), 8.50 (dd, J＝3.1, 9.0 Hz, 1 H), 8.97-9.00 (m, 1 H), 10.33 (s, 1 H), 11.38 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 606.2 [M+H]。

【０３７４】

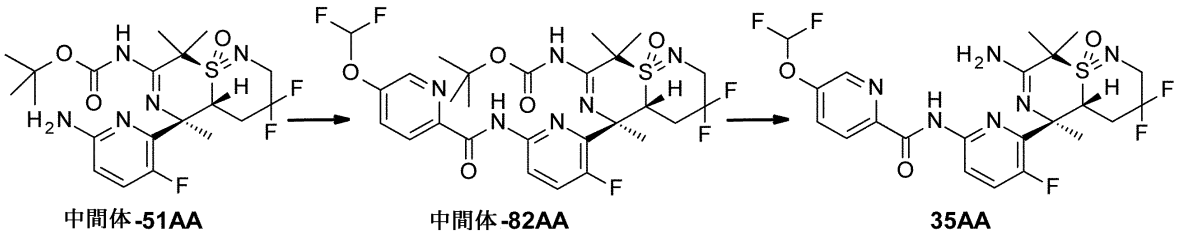
工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド（３４ＡＡ）
tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－シアノピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８１ＡＡ、１３７mg、２２６μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（５１６mg、３４９μL、４．５２mmol）を加えた。溶液を室温で９０分間撹拌した。その後、混合物を０～５℃（氷浴）に冷却し、アンモニア水溶液（８％ m/m、８mL）を、水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌しながら慎重に加えた。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ５mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２０ｇ、メタノール中の２Ｍアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配０：１００～１０：９０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（１００mg、９４％）として得た。エナンチオマーの精製を、キラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．０１％酢酸アンモニウム）７０／３０、流量１．０mL／分）により実施して、所望の（－）－旋光性であるエナンチオマーを白色固体（６８mg、５９％）として得て、逆の（＋）－旋光性であるエナンチオマーを白色固体（１５mg、１３％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とtert－ブチルメチルエーテル（３mL）に溶解し、４０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．７分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.83 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H), 2.26-2.41 (m, 1 H), 2.57-2.80 (m

, 1 H), 3.58-3.78 (m, 2 H), 4.11-4.21 (m, 1 H), 5.55 (br s, 2 H, exch), 7.56 (dd, J＝8.9, 10.9 Hz, 1 H), 8.24 (dd, J＝2.0, 8.1 Hz, 1 H), 8.40-8.48 (m, 2 H), 8.95-9.00 (m, 1 H), 10.29 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 506.1 [M+H]。

【０３７５】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド（３５ＡＡ）

【化９０】



【０３７６】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８２ＡＡ）

５－（ジフルオロメトキシ）ピコリン酸（７６．６mg、４０５μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（６８．４mg、４７．２μL、５３９μmol）、並びにジメチルホルムアミド（トルエン中０．２５M、４０．５μL、１０μmol）を加えた。その混合物を室温で１７時間撹拌した。次に、それを真空中で濃縮し、残留物をトルエン（５mL）で処理し、真空中（４０℃、５mbar）で再び濃縮し、乾燥して、５－（ジフルオロメトキシ）ピコリノイルクロリドを緑色油状物（７２mg、８６％）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５１ＡＡ、１１０mg、２３１μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５９．８mg、８０．８μL、４６３μmol）を加え、続いて５－（ジフルオロメトキシ）ピコリノイルクロリド（上記参照、７２mg、３４７μmol）のジクロロメタン（３mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で４５分間撹拌した。次に、メタノール（５mL）を加え、その混合物を室温で１５分間撹拌し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配５：９５～７０：３０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物をロウ状固体（１７３mg）として得て、これを更なる精製をせずに次の工程で用いた。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－ｆｇｌｍ）t_R＝１．５０分。MS (ES+) m/z 647.5 [M+H]。

【０３７７】

工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド（３５ＡＡ）

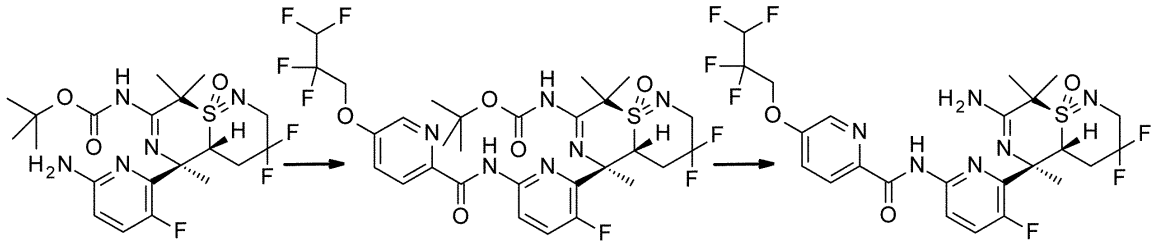
tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］

チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８２ＡＡ、１７３mg、直前の工程を参照、２３１μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（５２８mg、３５６μL、４．６３mmol）を加えた。その溶液を室温で１７時間撹拌した。その後、混合物を０～５℃（氷浴）に冷却し、アンモニア水溶液（８％ m/m、６mL）を、水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌しながら慎重に加えた。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ５mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２g、メタノール中の２Ｍアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配０：１００～１０：９０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（１２１mg）として得た。エナンチオマーの精製を、キラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．０１％酢酸アンモニウム８０／２０、流量１．０mL／分）により実施して、所望の（－）－旋光性である最初に溶出したエナンチオマーを白色固体（６６mg、２工程で５２％）として得て、逆の（＋）－旋光性であるエナンチオマーを白色固体（２２mg、１７％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とtert－ブチルメチルエーテル（３mL）に溶解し、４０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．８分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.86 (s, 3 H), 1.90 (2s, 6 H), 2.27-2.42 (m, 1 H), 2.56-2.80 (m, 1 H), 3.58-3.86 (m, 2 H), 4.11-4.21 (m, 1 H), 5.41 (br s, 2 H, exch), 6.67 (t, J＝71.8 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J＝9.1, 10.7 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J＝2.5, 8.6 Hz, 1 H), 8.34 (d, J＝8.7 Hz, 1 H), 8.43 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.55 (d, J＝2.4 Hz, 1 H), 10.29 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 547.1 [M+H]。

【０３７８】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド（３６ＡＡ）

【化９１】



中間体-51AA　　中間体-83AA　　36AA

【０３７９】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－３，３－ジフルオロ－５－（３－フルオロ－６－（５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８３ＡＡ）

５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリン酸（１０３mg、４０５μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（６８．４mg、４７．２μL、５３９μmol）、並びにジメチルホルムアミド（トルエン中０．２５Ｍ、４０．５μL、１０μmol）を加えた。その混合物を室温で１５時間撹拌した。次に、それを真空中で濃縮し、残留物をトルエン（５mL）で処理し、真空中（４０℃、５mbar）で再び濃縮し、乾燥して、５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリノイルクロリドを橙色油状物（９４．２mg、８６％）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン

－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５１ＡＡ、１１０mg、２３１μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５９．８mg、８０．８μL、４６３μmol）を加え、続いて５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリノイルクロリド（上記参照、９４．２mg、３４７μmol）のジクロロメタン（３mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で１５分間、続いて室温で９０分間撹拌した。次に、メタノール（５mL）を加え、その混合物を室温で１５分間撹拌し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２０ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配５：９５～７０：３０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色泡状物（１７３mg）として得て、これを更なる精製をせずに次の工程で用いた。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－ｆｇｌｍ）t_R＝１．５３分。MS (ES+) m/z 711.3 [M+H]。

【０３８０】

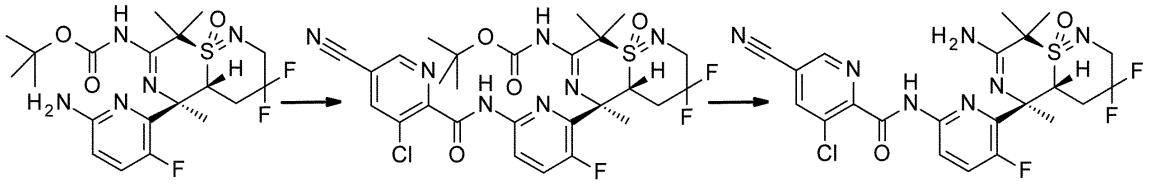
工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド（３６ＡＡ）

tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－３，３－ジフルオロ－５－（３－フルオロ－６－（５－（２，２，３，３－テトラフルオロプロポキシ）ピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８３ＡＡ、１７３mg、直前の工程参照、２３１μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（５２８mg、３５６μL、４．６３mmol）を加えた。その溶液を室温で１７時間撹拌した。その後、混合物を０～５℃（氷浴）に冷却し、アンモニア水溶液（８％m/m、６mL）を、水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌しながら慎重に加えた。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ５mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、メタノール中の２Ｍアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配０：１００～１０：９０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（１２７mg）として得た。エナンチオマーの精製を、キラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．０１％酢酸アンモニウム８０／２０、流量１．０mL／分）により実施して、所望の（－）－旋光性である最初に溶出したエナンチオマーを白色固体（８５mg、２工程合計で６０％）として得て、逆の（＋）－旋光性であるエナンチオマーを白色固体（２６mg、１８％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とtert－ブチルメチルエーテル（３mL）に溶解し、４０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝２．１分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.82 (s, 3 H), 1.87 (2s, 6 H), 2.28-2.44 (m, 1 H), 2.56-2.80 (m, 1 H), 3.57-3.88 (m, 2 H), 4.02 (br s, 2 H), 4.14-4.25 (m, 1 H), 4.52 (t, J＝11.8 Hz, 1 H), 6.08 (tt, J＝4.2, 53.1 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J＝2.8, 8.7 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J＝9.0, 10.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J＝8.7 Hz, 1 H), 8.37-8.44 (m, 2 H), 10.26 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 611.1 [M+H]。

【０３８１】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド（３７ＡＡ）

【化９２】



【０３８２】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（３－クロロ－５－シアノピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８４ＡＡ）

３－クロロ－５－シアノピコリン酸（７３．９mg、４０５μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（６８．４mg、４７．２μL、５３９μmol）、並びにジメチルホルムアミド（トルエン中０．２５M、４０．５μL、１０μmol）を加えた。その混合物を室温で１７時間撹拌した。次に、それを真空中で濃縮し、残留物をトルエン（５mL）で処理し、真空中（４０℃、５mbar）で再び濃縮し、乾燥して、３－クロロ－５－シアノピコリノイルクロリドを褐色油状物（６９．７mg、８６％）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５１ＡＡ、１１０mg、２３１μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５９．８mg、８０．８μL、４６３μmol）を加え、続いて３－クロロ－５－シアノピコリノイルクロリド（上記参照、６９．７mg、３４７μmol）のジクロロメタン（３mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で１５分間、続いて室温で９０分間撹拌した。次に、メタノール（５mL）を加え、その混合物を室温で１５分間撹拌し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配１０：９０～６０：４０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（１４１mg、９５％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－ｆｇｌｍ）t_R＝１．４４分。MS (ES+) m/z 640.1 [M+H]。

【０３８３】

工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド（３７ＡＡ）

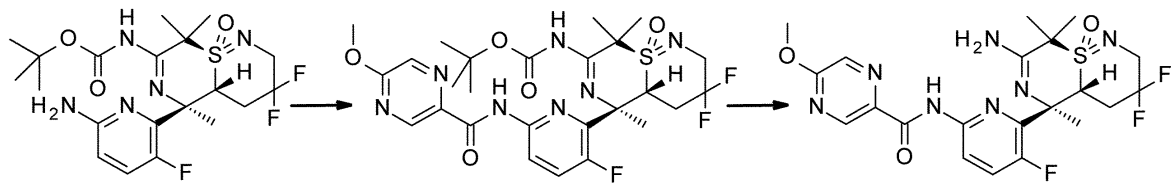
tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（３－クロロ－５－シアノピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８４ＡＡ、１４１mg、２２０μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（５２８mg、３５６μL、４．６３mmol）を加えた。その溶液を室温で１７時間撹拌した。その後、混合物を０～５℃（氷浴）に冷却し、アンモニア水溶液（８％ m/m、６mL）を、水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌しながら慎重に加えた。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ５mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、メタノール中の２Ｍアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配０：１００～１０：９０）により精製して

、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（１１０mg）として得た。エナンチオマーの精製を、キラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．０１％酢酸アンモニウム）７０／３０、流量１．０mL／分）により実施して、所望の（－）－旋光性である最初に溶出したエナンチオマーを白色固体（６６mg、５６％）として得て、逆の（＋）－旋光性であるエナンチオマーを白色固体（２２mg、１９％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とtert－ブチルメチルエーテル（３mL）に溶解し、４０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．７分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.83 (s, 3 H), 1.86 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 2.27-2.42 (m, 1 H), 2.56-2.79 (m, 1 H), 3.58-3.87 (m, 2 H), 4.12-4.22 (m, 1 H), 4.67 (br s, 2 H), 7.55 (dd, J＝8.9, 10.7 Hz, 1 H), 8.21 (d, J＝1.6 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.86 (d, J＝1.8 Hz, 1 H), 10.15 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 540.1 [M+H]。

【０３８４】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド（３８ＡＡ）

【化９３】



【０３８５】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－３，３－ジフルオロ－５－（３－フルオロ－６－（５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８５ＡＡ）

５－メトキシピラジン－２－カルボン酸（６２．４mg、４０５μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（６８．４mg、４７．２μL、５３９μmol）、並びにジメチルホルムアミド（トルエン中０．２５M、４０．５μL、１０μmol）を加えた。その混合物を室温で１７時間撹拌した。次に、それを真空中で濃縮し、残留物をトルエン（５mL）で処理し、真空中（４０℃、５mbar）で再び濃縮し、乾燥して、５－メトキシピラジン－２－カルボニルクロリドを褐色油状物（５９．９mg、８６％）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５１ＡＡ、１１０mg、２３１μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５９．８mg、８０．８μL、４６３μmol）を加え、続いて５－メトキシピラジン－２－カルボニルクロリド（上記参照、５９．９mg、３４７μmol）のジクロロメタン（３mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で１５分間続いて室温で９０分間撹拌した。次に、メタノール（５mL）を加え、その混合物を室温で１５分間撹拌し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配１０：９０～７０：３０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色泡状物

（１３１mg、９３％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－ｆｇｌｍ）t_R＝１．４９分。MS (ES+) m/z 612.2 [M+H]。

【０３８６】

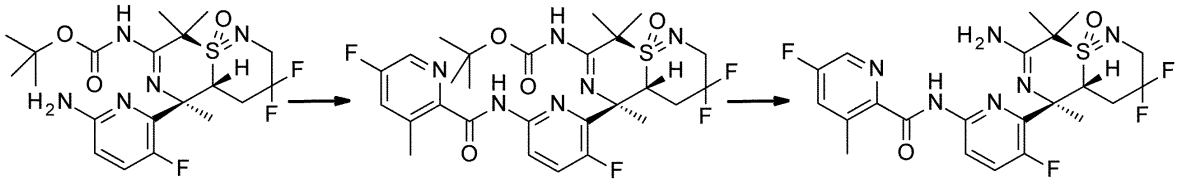
工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド（３８ＡＡ）

tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－３，３－ジフルオロ－５－（３－フルオロ－６－（５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８５ＡＡ、１３１mg、２１４μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（５２８mg、３５６μL、４．６３mmol）を加えた。その溶液を室温で１７時間撹拌した。その後、混合物を０～５℃（氷浴）に冷却し、アンモニア水溶液（８％ m/m、６mL）を、水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌しながら慎重に加えた。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ５mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、メタノール中の２Ｍアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配０：１００～１０：９０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（１１０mg）として得た。エナンチオマーの精製を、キラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．０１％酢酸アンモニウム）８０／２０、流量１．０mL／分）により実施して、所望の（－）－旋光性最初に溶出したエナンチオマーを白色固体（７５mg、６８％）として得て、逆の（（＋）－旋光性であるエナンチオマーを白色固体（２０mg、１８％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とtert－ブチルメチルエーテル（３mL）に溶解し、５０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．６分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.80 (s, 3 H), 1.85 (2s, 6 H), 2.28-2.43 (m, 1 H), 2.55-2.79 (m, 1 H), 3.57-3.87 (m, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 4.11 (br s, 2 H), 4.15-4.25 (m, 1 H), 7.51 (dd, J＝9.1, 10.9 Hz, 1 H), 8.23 (d, J＝1.2 Hz, 1 H), 8.40 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.04 (d, J＝1.2 Hz, 1 H), 9.97 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 512.2 [M+H]。

【０３８７】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド（３９ＡＡ）

【化９４】



【０３８８】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－３，３－ジフルオロ－５－（３－フルオロ－６－（５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８６ＡＡ）

５－フルオロ－３－メチルピコリン酸（５７．４mg、３７０μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（６２．５mg、４３．１μL、４９２μmol）、並びにジメチルホルムアミド（トルエン中０．２５M、３７μL、９．２μmol）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。次に、それを真空中（４０℃、５mbar）で濃縮して、５－フルオロ－３－メチルピコリノイルクロリドを褐色油状物（５０．４mg、７８％）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａR，５R，９R）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５１ＡＡ、９２mg、１９３μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５０mg、６７．６μL、３８７μmol）を加え、続いて５－フルオロ－３－メチルピコリノイルクロリド（上記参照、５０．４mg、２９０μmol）のジクロロメタン（３mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で１５分間、続いて室温で９０分間撹拌した。次に、メタノール（５mL）を加え、その混合物を室温で１５分間撹拌し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配１０：９０～４０：６０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（１１８mg、定量）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－ｆｇｌｍ）t_R＝１．５６分。MS (ES+) m/z 613.2 [M+H]。

【０３８９】

工程２：Ｎ－（６－（（４ａR，５R，９R）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド（３９ＡＡ）

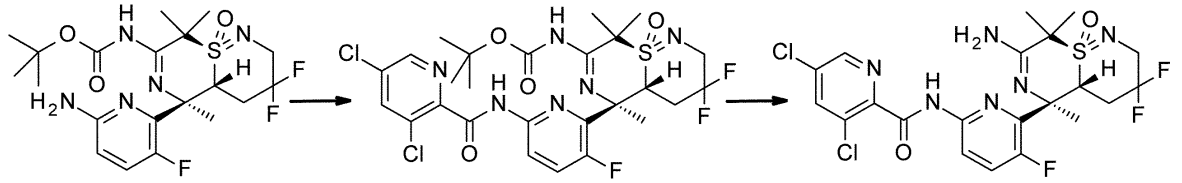
tert－ブチル （（４ａR，５R，９R）－３，３－ジフルオロ－５－（３－フルオロ－６－（５－フルオロ－３－メチルピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８６ＡＡ、１１８mg、１９３μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（４４１mg、２９８μL、３．８７mmol）を加えた。その溶液を室温で１７時間撹拌した。その後、混合物を０～５℃ （氷浴）に冷却し、アンモニア水溶液（８％ m/m、６mL）を、水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌しながら慎重に加えた。層分離の後、水層を酢酸エチル（２ｘ５０mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、メタノール中の２Mアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配０：１００～１０：９０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（６０mg）として得た。エナンチオマーの精製を、キラル分取ＨＰＬＣ（Reprosil Chiral NR、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．０１％酢酸アンモニウム）８０／２０、流量１．０mL／分）により実施して、所望の（－）－旋光性である最初に溶出したエナンチオマーを白色固体３２mg、３２％）として得て、逆の（＋）－旋光性であるエナンチオマーを白色固体（７mg、７％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とtert－ブチルメチルエーテル（３mL）に溶解し、４０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．７分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.80 (s, 3 H), 1.86 (2s, 6 H), 2.29-2.44 (m, 1 H), 2.56-2.78 (m, 1 H), 2.84 (s, 3 H), 3.58-3.87 (m, 2 H), 4.15-4.24 (m, 1 H), 4.42 (br s, 2 H), 7.36-7.43 (m, 1 H), 7.50 (dd, J＝9.1, 10.9 Hz, 1 H), 8.34-8.41 (m, 2 H), 10.43 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 513.2 [M+H]。

【０３９０】

Ｎ－（６－（（４ａR，５R，９R）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チア

ジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド（４０ＡＡ）

【化９５】



【０３９１】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（３，５－ジクロロピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８７ＡＡ）

３，５－ジクロロピコリン酸（４６．１mg、２４０μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（４２．６mg、２９．４μL、３３６μmol）、並びにジメチルホルムアミド（トルエン中０．１３７M、４３．８μL、６μmol）を加えた。その混合物を室温で１７時間撹拌した。次に、真空中（４０℃、５mbar）で濃縮して、３，５－ジクロロピコリノイルクロリドを黄色油状物（５０．６mg、定量）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５１ＡＡｐ、８０mg、１６８μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４１．３mg、５５．８μL、３２０μmol）を加え、続いて３，５－ジクロロピコリノイルクロリド（上記参照、５０．６mg、２４０μmol）のジクロロメタン（３mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で１５分間、続いて室温で９０分間撹拌した。次に、メタノール（５mL）を加え、その混合物を室温で１５分間撹拌し、真空中で濃縮した。粗生成物はカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配１０：９０～４０：６０）を用いて精製し、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物をオフホワイト色固体（１１５mg）として得て、これを更なる精製をせずに次の工程で用いた。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－ｆｇｌｍ）t_R＝１．５６分。MS (ES+) m/z 649.1 [M+H]。

【０３９２】

工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド（４０ＡＡ）

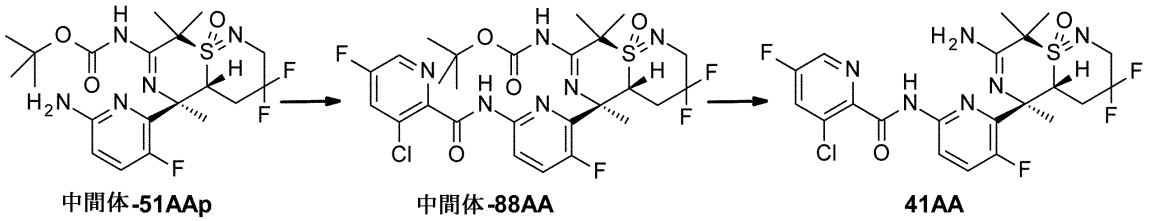
tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（３，５－ジクロロピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８７ＡＡ、１１５mg、直前の工程参照、１６８μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（３８４mg、２５９μL、３．３６mmol）を加えた。その溶液を室温で１７時間撹拌した。その後、混合物を０～５℃（氷浴）に冷却し、アンモニア水溶液（８％ m/m、６mL）を、水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌しながら慎重に加えた。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ５mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、メタノール中の２Ｍアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配０：１００～１０：９０）によ

り精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色粉末（８５mg、２工程で９２％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とtert－ブチルメチルエーテル（３mL）に溶解し、４０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．７分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.78 (s, 3 H), 1.83 (2s, 6 H), 2.30-2.47 (m, 1 H), 2.54-2.79 (m, 1 H), 3.57-3.88 (m, 2 H), 4.17-4.30 (m, 1 H), 4.41 (br s, 2 H), 7.50 (dd, J＝9.3, 10.3 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.34-8.43 (m, 1 H), 8.57 (d, J＝1.0 Hz, 1 H), 10.17 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 549.0 [M+H]。

【０３９３】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド（４１ＡＡ）

【化９６】



【０３９４】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８８ＡＡ）

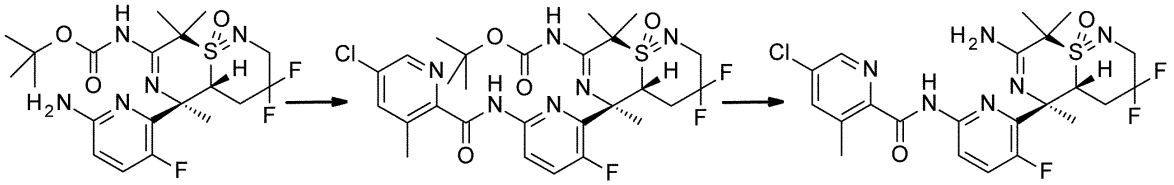
３－クロロ－５－フルオロピコリン酸（４２．１mg、２４０μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（４２．６mg、２９．４μL、３３６μmol）、並びにジメチルホルムアミド（トルエン中０．１３７M、４３．８μL、６μmol）を加えた。その混合物を室温で１７時間撹拌した。次に、真空中（４０℃、５mbar）で濃縮して、３－クロロ－５－フルオロピコリノイルクロリドを褐色油状物（４９mg）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５１ＡＡｐ、８０mg、１６８μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４１．３mg、５５．８μL、３２０μmol）を加え、続いて３－クロロ－５－フルオロピコリノイルクロリド（上記参照、４９mg、２４０μmol）のジクロロメタン（３mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で１５分間、続いて室温で９０分間撹拌した。次に、メタノール（５mL）を加え、その混合物を室温で１５分間撹拌し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配１０：９０～４０：６０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物をオフホワイト色固体（１１０mg）として得て、これを更なる精製をせずに次の工程で用いた。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝３．４分。MS (ES+) m/z 633.1 [M+H]。

【０３９５】

工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－

２－イル）－３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド（４１ＡＡ）
tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（３－クロロ－５－フルオロピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８８ＡＡ、１１０mg、直前の工程参照、１６８μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（３８４mg、２５９μL、３．３６mmol）を加えた。溶液を室温で２時間撹拌した。その後、混合物を０～５℃（氷浴）に冷却し、アンモニア水溶液（８％ m/m、６mL）を、水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌しながら慎重に加えた。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ５mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、メタノール中の２Ｍアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配０：１００～１０：９０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物をオフホワイト色粉末（８５mg、２工程で９５％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とtert－ブチルメチルエーテル（３mL）に溶解し、４０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配） t_R＝１．５分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.78 (s, 3 H), 1.83 (2s, 6 H), 2.31-2.46 (m, 1 H), 2.55-2.78 (m, 1 H), 3.58-3.88 (m, 2 H), 4.18-4.29 (m, 1 H), 4.41 (br s, 2 H), 7.50 (dd, J＝8.9, 10.9 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J＝2.4, 7.9 Hz, 1 H), 8.38 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.50 (d, J＝1.8 Hz, 1 H), 10.15 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 533.1 [M+H]。

【０３９６】
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド（４２ＡＡ）
【化９７】



【０３９７】
工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－クロロ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８９ＡＡ）
５－クロロ－３－メチルピコリン酸（４２．１mg、２４０μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（４２．６mg、２９．４μL、３３６μmol）、並びにジメチルホルムアミド（トルエン中０．１３７Ｍ、４３．８μL、６μmol）を加えた。その混合物を室温で１７時間撹拌した。次に、真空中（４０℃、５mbar）で濃縮して、５－クロロ－３－メチルピコリノイルクロリドを褐色油状物（４８mg、定量）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５１ＡＡｐ、８０mg、１６８μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４１．３mg、５５．８μL、３

２０μmol）を加え、続いて５－クロロ－３－メチルピコリノイルクロリド（上記参照、５０．６mg、２４０μmol）のジクロロメタン（３mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で１５分間、続いて室温で９０分間撹拌した。次に、炭酸ナトリウム水溶液（１０％、１５mL）を加えた。混合物を室温で１０分間撹拌した。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ１０mL）で抽出し、合わせた有機層を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２g、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配１０：９０～４０：６０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物をオフホワイト色固体（６１mg、５８％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝３．８６分。MS (ES+) m/z 629.2 [M+H]。

【０３９８】

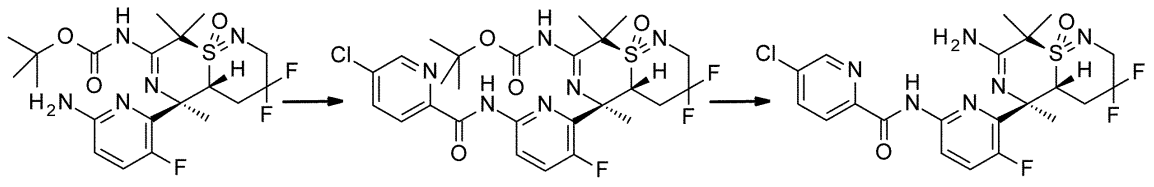
工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロ－３－メチルピコリンアミド（４２ＡＡ）

tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－クロロ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－８９ＡＡ、６１mg、９７μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（１９２mg、１３０μL、１．６８mmol）を加えた。その溶液を室温で１７時間撹拌した。その後、混合物を０～５℃（氷浴）に冷却し、アンモニア水溶液（８％ m/m、６mL）を、水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌下にしながら慎重に加えた。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ５mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２g、メタノール中の２Ｍアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配０：１００～１０：９０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色粉末（４９mg、９５％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とtert－ブチルメチルエーテル（３mL）に溶解し、４０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．９５分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.79 (s, 3 H), 1.84 (2s, 6 H), 2.31-2.46 (m, 1 H), 2.56-2.78 (m, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 3.58-3.87 (m, 2 H), 4.18-4.28 (m, 1 H), 4.44 (br s, 2 H), 7.48 (dd, J＝8.9, 10.9 Hz, 1 H), 7.65-7.70 (m, 1 H), 8.35 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.49 (d, J＝1.8 Hz, 1 H), 10.44 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 529.1 [M+H]。

【０３９９】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロピコリンアミド（４３ＡＡ）

【化９８】



【０４００】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－クロロピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［

２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－９０ＡＡ）
５－クロロピコリン酸（７５．６mg、４８０μmol）をジクロロメタン（６mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（８５．２mg、５８．８μL、６７２μmol）、並びにジメチルホルムアミド（トルエン中０．１３７M、８７．６μL、１２μmol）を加えた。その混合物を室温で１７時間撹拌した。次に、真空中（４０℃、５mbar）で濃縮して、５－クロロピコリノイルクロリドを黄色油状物（８８．８mg、定量）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５１ＡＡｐ、８０mg、１６８μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８２．６mg、１１１．６μL、６４０μmol）を加え、続いて５－クロロピコリノイルクロリド（上記参照、８８．８mg、４８０μmol）のジクロロメタン（６mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で１５分間、続いて室温で３時間撹拌した。次に、炭酸ナトリウム水溶液（１０％、１５mL）を加えた。混合物を室温で１０分間撹拌した。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ１０mL）で抽出し、合わせた有機層を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配１０：９０～４０：６０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物をオフホワイト色固体（１１０mg）として得て、これを更なる精製をせずに次の工程で用いた。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝３．６分。MS (ES+) m/z 615.1 [M+H]。

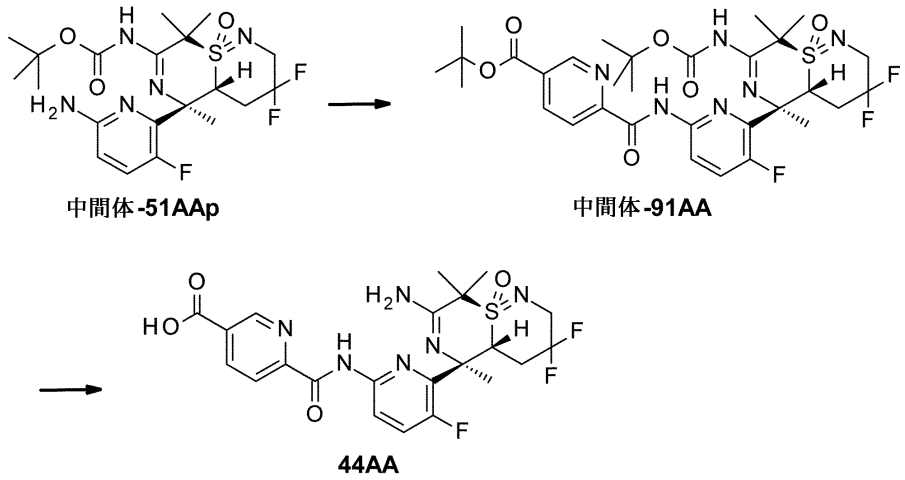
【０４０１】

工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－クロロピコリンアミド（４３ＡＡ）
tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－クロロピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－９０ＡＡ、１１０mg、直前の工程参照、１６８μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（３８４mg、２５９μL、３．３６mmol）を加えた。その溶液を室温で１７時間撹拌した。その後、混合物を０～５℃（氷浴）に冷却し、アンモニア水溶液（８％m/m、６mL）を、水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌しながら慎重に加えた。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ５mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、メタノール中の２Ｍアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配０：１００～１０：９０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色粉末（７５mg、２工程で８７％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とtert－ブチルメチルエーテル（３mL）に溶解し、４０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．８分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.79 (s, 3 H), 1.84 (2s, 6 H), 2.30-2.45 (m, 1 H), 2.56-2.79 (m, 1 H), 3.58-3.88 (m, 2 H), 4.17-4.28 (m, 1 H), 4.43 (br s, 2 H), 7.51 (dd, J＝8.9, 10.9 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J＝2.3, 8.4 Hz, 1 H), 8.27 (dd, J＝0.6, 8.5 Hz, 1 H), 8.39 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.65 (dd, J＝0.6, 2.4 Hz, 1 H), 10.26 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 515.1 [M+H]。

【０４０２】

６－（（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）ニコチン酸（４４ＡＡ）

【化９９】



【０４０３】

工程１：tert－ブチル ６－（（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）ニコチナート（中間体－９１ＡＡ）

５－（tert－ブトキシカルボニル）ピコリン酸（７０．４mg、３１５μmol）をジクロロメタン（５mL）に懸濁し、懸濁液を－１０～０℃（エタノール／氷浴）に冷却し、１－クロロ－Ｎ，Ｎ，２－トリメチルプロペニルアミン（９８．３mg、７３６μmol）に加えた。－１０～０℃で６０分間撹拌後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５１ＡＡｐ、１００mg、２１０μmol）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１３６mg、１８４μL、１．０５mmol）のジクロロメタン（３mL）溶液を、－４℃で５分間かけて加えた。反応混合物を０～５℃で３０分間撹拌し、室温まで放温した。次に、炭酸ナトリウム水溶液（１０％、１５mL）を加えた。混合物を室温で１０分間撹拌した。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ２０mL）で抽出し、合わせた有機層を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配１０：９０～３０：７０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物をオフホワイト色固体（１４０mg、９８％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝４．０分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.50 (s, 9 H), 1.65 (s, 9 H), 1.83 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.97 (s, 3 H), 2.53-2.85 (m, 2 H), 3.65-3.92 (m, 2 H), 4.56-4.65 (m, 1 H), 7.64 (dd, J＝9.0, 10.7 Hz, 1 H), 8.36 (d, J＝8.1 Hz, 1 H), 8.45-8.55 (m, 2 H), 9.20-9.24 (m, 1 H), 10.51 (s, 1 H), 11.37 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 681.3 [M+H]。

【０４０４】

工程２：６－（（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）ニコチン酸（４４ＡＡ）

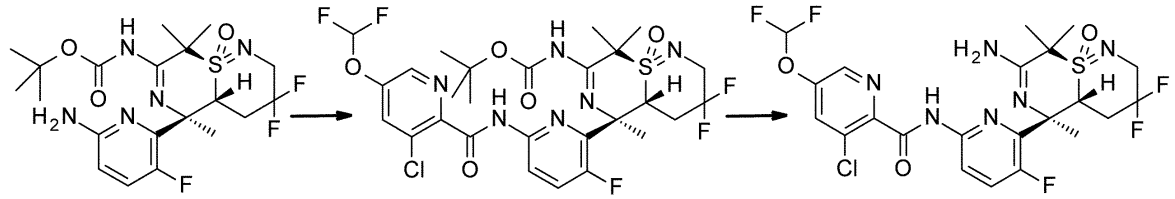
tert－ブチル ６－（（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）ニコチナート（中間体－９１ＡＡ、１４０mg、２０６μmol）をジクロロメタン（７mL）に溶解し、トリ

フルオロ酢酸（７０３mg、４７５μL、６．１７mmol）を加えた。溶液を室温で４２時間撹拌した。その後、混合物を水中で濃縮し、泡状の残留物を水（５mL）に再溶解した。水酸化ナトリウム水溶液（１M）を、ｐＨが１１に調整されるまで加えた。次に、酢酸をｐＨが５になるまで加えた。泡立った沈殿物を濾別し、水、アセトニトリル、そしてジエチルエーテルを用いて完全にかつ順に洗浄して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（８６mg、８０％）として得た。ＨＰＬＣ（方法　ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝1.4分。^{1}H NMR (d6-DMSO, 300 MHz): δ 1.69 (s, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 2.38-2.42 (m, 1 H), 2.55-2.80 (m, 1 H), 3.42 (br s, 2 H), 3.46-3.70 (m, 2 H), 4.04-4.12 (m, 1 H), 6.83 (br s, 1 H), 7.85 (dd, J＝8.9, 11.5 Hz, 1 H), 8.20-8.30 (m, 2 H), 8.47 (dd, J＝2.0, 8.1 Hz, 1 H), 9.14-9.17 (m, 1 H), 10.51 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 525.1 [M+H]。

【０４０５】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド（４５ＡＡ）

【化１００】



【０４０６】

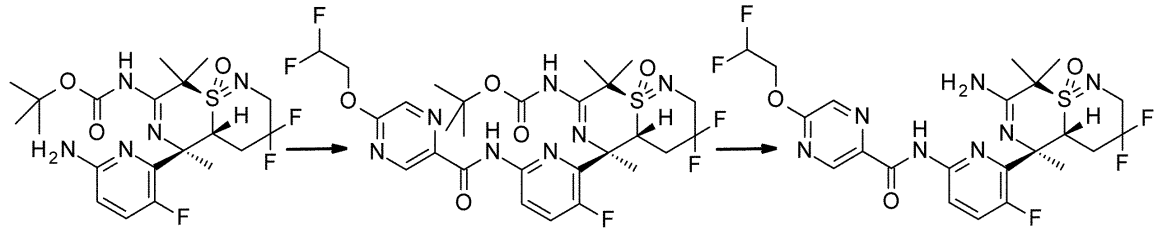
工程１：tert－ブチル　（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－９２ＡＡ）

３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリン酸（５６．３mg、２５２μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（４４．８mg、３０．９μL、３５３μmol）、並びにジメチルホルムアミド（トルエン中０．２４２M、２６μL、６．３μmol）を加えた。その混合物を室温で１.５時間撹拌した。次に、真空中（４０℃、５mbar）で濃縮して、３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリノイルクロリドを赤色油状物（５８．４mg、定量）として得た。その後、tert－ブチル　（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５１ＡＡｐ、８０mg、１６８μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４１．３mg、５５．８μL、３２０μmol）を加え、続いて３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリノイルクロリド（上記参照、５８．４mg、２５２μmol）のジクロロメタン（３mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で４５分間撹拌した。次に、メタノール（５mL）を加え、その混合物を室温で１５分間撹拌し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配１０：９０～３５：６５）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物をオフホワイト色固体（１０９mg、９５％）として得た。ＨＰＬＣ（方法　ＬＣＭＳ－ｆｇｌｍ）　t_R＝1.49分。MS (ES+) m/z 681.3 [M+H]。

【０４０７】
工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド（４５ＡＡ）
tert－ブチル（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－９２ＡＡ、１０９mg、１６０μmol）をジクロロメタン（１０mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（３８４mg、２５９μL、３．３６mmol）を加えた。その溶液を室温で１７時間撹拌した。その後、混合物を０～５℃（氷浴）に冷却し、水（２０mL）とアンモニア水溶液（２M、６mL）を、水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌しながら慎重に加えた。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ５０mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、メタノール中の２Ｍアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配２：９８～５：９５）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色粉末（９１mg、９８％）として得た。移送目的で、当該物質をジクロロメタン（１mL）とtert－ブチルメチルエーテル（３mL）に溶解し、４０℃／５mbarの真空中で濃縮し、乾燥した。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．６分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.78 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 2.31-2.46 (m, 1 H), 2.55-2.78 (m, 1 H), 3.58-3.87 (m, 2 H), 4.18-4.29 (m, 1 H), 4.40 (br s, 2 H), 6.68 (t, J＝71.2 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J＝8.9, 10.9 Hz, 1 H), 7.71 (d, J＝2.2 Hz, 1 H), 8.39 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.49 (d, J＝2.4 Hz, 1 H), 10.19 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 581.2 [M+H]。

【０４０８】
Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド（４６ＡＡ）

【化１０１】



【０４０９】
工程１：tert－ブチル（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－９３ＡＡ）
５－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピラジン－２－カルボン酸（５１．４mg、２５２μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（４４．８mg、３０．９μL、３５３μmol）、並びにジメチルホルムアミド（トルエン中０．２４２Ｍ、２６μL、６．３μmol）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。次に、真空中（４０℃、５mbar）で濃縮して、５－（２，２－ジフルオロエトキシ

）ピラジン－２－カルボン酸クロリドを黄色油状物（５６．１mg、定量）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５１ＡＡｐ、８０mg、１６８μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４１．３mg、５５．８μL、３２０μmol）を加え、続いて５－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピラジン－２－カルボン酸クロリド（上記参照、５６．１mg、２５２μmol）のジクロロメタン（３mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で７５分間撹拌した。次に、メタノール（５mL）を加え、その混合物を室温で１５分間撹拌し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配１０：９０～３５：６５）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物をオフホワイト色固体（１０４mg、９４％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－ｆｇｌｍ）t_R＝１．４９分。MS (ES+) m/z 662.3 [M+H]。

【０４１０】

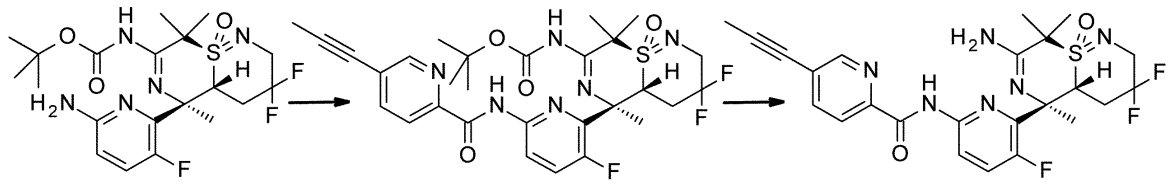
工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド（４６ＡＡ）

tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－（２，２－ジフルオロエトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－９３ＡＡ、１０４mg、１５７μmol）をジクロロメタン（１０mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（３８４mg、２５９μL、３．３６mmol）を加えた。その溶液を室温で１７時間撹拌した。その後、混合物を０～５℃（氷浴）に冷却し、水（２０mL）とアンモニア水溶液（２Ｍ、６mL）を、水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌しながら慎重に加えた。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ５０mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、メタノール中の２Ｍアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配２：９８～５：９５）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色粉末（８８mg、９９％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．７分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.79 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 2.29-2.44 (m, 1 H), 2.55-2.79 (m, 1 H), 3.57-3.87 (m, 2 H), 4.16-4.27 (m, 1 H), 4.41 (br s, 2 H), 4.68 (dt, J＝4.0, 13.3 Hz, 2 H), 6.18 (tt, J＝4.0, 55.0 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J＝9.0, 10.8 Hz, 1 H), 8.34 (d, J＝1.4 Hz, 1 H), 8.38 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.04 (d, J＝1.2 Hz, 1 H), 9.94 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 562.3 [M+H]。

【０４１１】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピコリンアミド（４７ＡＡ）

【化１０２】



中間体-51AAp　　中間体-94AA　　47AA

【０４１２】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－３，３－ジフルオロ－５－（３－フルオロ－６－（５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－９４ＡＡ）

５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピコリン酸（３０．５mg、１８９μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（３３．６mg、２３．２μL、２６５μmol）、並びにジメチルホルムアミド（トルエン中０．２４２M、１９．５μL、４．７μmol）を加え、その混合物を室温で３時間撹拌した。次に、真空中（４０℃、５mbar）で濃縮して、５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピコリノイルクロリドを黄色油状物（３４mg、定量）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－５１ＡＡｐ、６０mg、１２６μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３１mg、４１．９μL、２４０μmol）を加え、続いて５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピコリノイルクロリド（上記参照、３４mg、１８９μmol）のジクロロメタン（３mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で７５分間撹拌した。次に、メタノール（５mL）を加え、その混合物を室温で１５分間撹拌し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配１０：９０～３５：６５）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（８５mg）として得て、これを更なる精製をせずに次の工程で用いた。ＨＰＬＣ（方法ＬＣＭＳ－ｆｇｌｍ）t_R＝１．５７分。MS (ES+) m/z 619.3 [M+H]。

【０４１３】

工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－３，３－ジフルオロ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピコリンアミド（４７ＡＡ）

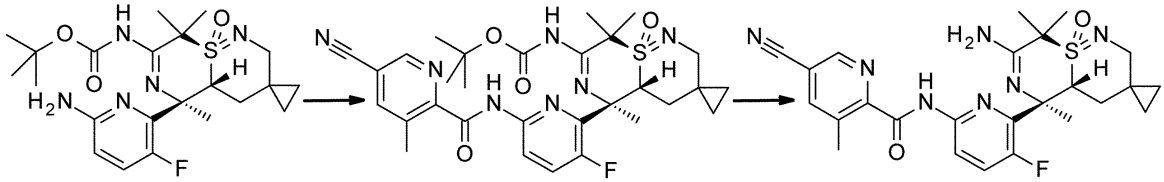
tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－３，３－ジフルオロ－５－（３－フルオロ－６－（５－（プロパ－１－イン－１－イル）ピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－２，３，４，４ａ，５，８－ヘキサヒドロ－［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－７－イル）カルバマート（中間体－９４ＡＡ、８５mg、直前の工程参照、１２６μmol）をジクロロメタン（１０mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２８８mg、１９４μL、２．５２mmol）を加えた。その溶液を室温で１７時間撹拌した。その後、混合物を０～５℃（氷浴）に冷却し、水（２０mL）とアンモニア水溶液（２M、６mL）を、水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌しながら慎重に加えた。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ５０mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、メタノール中の２Ｍアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配０：１００～７：９３）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化

合物を白色固体（６１mg、２工程で９３％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．９分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.79 (s, 3 H), 1.84 (2s, 6 H), 2.14 (s, 3 H), 2.29-2.45 (m, 1 H), 2.56-2.79 (m, 1 H), 3.58-3.88 (m, 2 H), 4.16-4.26 (m, 1 H), 4.41 (br s, 2 H), 7.50 (dd, J＝8.9, 10.9 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J＝1.9, 8.2 Hz, 1 H), 8.22 (d, J＝8.1 Hz, 1 H), 8.40 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.66 (d, J＝1.4 Hz, 1 H), 10.35 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 519.3 [M+H]。

【０４１４】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド（４８ＡＡ）

【化１０３】



【０４１５】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－シアノ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－９５ＡＡ）

５－シアノ－３－メチルピコリン酸（５２．２mg、３２２μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（５７．２mg、３９．５μL、４５１μmol）、及びジメチルホルムアミド（トルエン中０．２４２M、３３μL、８．０μmol）を加えた。その混合物を室温で１５時間撹拌した。次に、真空中（４０℃、５mbar）で濃縮して、５－シアノ－３－メチルピコリノイルクロリドを赤色油状物（５８．２mg、定量）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－６３ＡＡ、１００mg、２１５μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５５．５mg、７５μL、４３０μmol）を加え、続いて５－シアノ－３－メチルピコリノイルクロリド（上記参照、５８．２mg、３２２μmol）のジクロロメタン（３mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で４５分間撹拌した。次に、メタノール（５mL）を加え、その混合物を室温で１５分間撹拌し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配１０：９０～６０：４０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（１３７mg）として得て、これを更なる精製をせずに次の工程で用いた。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－ｆｇｌｍ）t_R＝１．４５分。MS (ES+) m/z 610.3 [M+H]。

【０４１６】

工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド（４８ＡＡ）

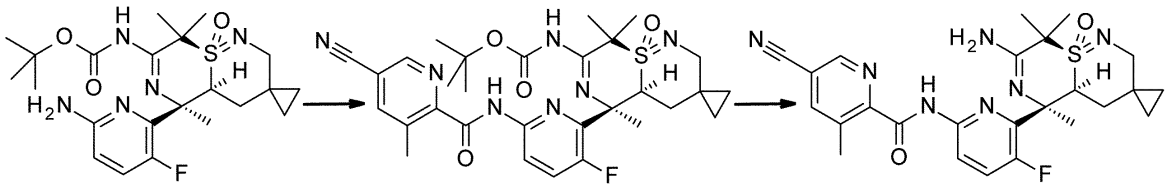
tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－シアノ－３－メチルピコ

リンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－９５ＡＡ、１３７mg、２１５μmol、直前の工程参照）をジクロロメタン（１０mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（４９０mg、３３１μL、４．３mmol）を加えた。その溶液を室温で１７時間撹拌した。その後、混合物を０～５℃（氷浴）に冷却し、水（２０mL）とアンモニア水溶液（２M、６mL）を、水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌しながら慎重に加えた。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ５０mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、メタノール中の２Mアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配２：９８～７：９３）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色粉末（１００mg）として得た。エナンチオマーの精製を、キラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．０１％酢酸アンモニウム）６０／４０、流量１．０mL／分）により実施して、所望の主（major）である最初に溶出したエナンチオマーを白色固体（５８mg、２工程で５２％）として得て、逆の、副（minor）エナンチオマーを白色固体（２８mg、２５％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．６分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.07-0.17 (m, 1 H), 0.26-0.35 (m, 1 H), 0.39-0.48 (m, 1 H), 0.53-0.62 (m, 1 H), 0.89-0.99 (m, 1 H), 1.83 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 2.46 (dd, J＝1.8, 13.1 Hz, 1 H), 2.80 (dd, J＝13.2, 13.2 Hz, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 3.96-4.08 (m, 2 H), 5.15 (br s, 2 H), 7.52 (dd, J＝8.9, 10.9 Hz, 1 H), 7.96-7.99 (m, 1 H), 8.35 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.78-8.81 (m, 1 H), 10.43 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 510.3 [M+H]。

【０４１７】

Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド（４８ＡＢ）

【化１０４】



【０４１８】

工程１：tert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－シアノ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－９５ＡＢ）

５－シアノ－３－メチルピコリン酸（５１．１mg、３７７μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（６７mg、４６μL、５２８μmol）、並びにジメチルホルムアミド（トルエン中０．２４２M、３９μL、９．４μmol）を加えた。その混合物を室温で１５時間撹拌した。次に、真空中（４０℃、５mbar）で濃縮して、５－シアノ－３－メチルピコリノイルクロリドを赤色油状物（６８．１mg、定量）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキ

シド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－６３ＡＢ、１１７mg、２５１μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６５mg、８８μL、５０３μmol）を加え、続いて５－シアノ－３－メチルピコリノイルクロリド（上記参照、６８．１mg、３７７μmol）のジクロロメタン（３mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で９０分間撹拌した。次に、メタノール（５mL）を加え、その混合物を室温で１５分間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、沈殿物をジクロロメタン（３ｘ５mL）で洗浄し、乾燥して、標記化合物の第１の産生物を得た。合わせた濾液を真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、メタノール中の２Ｍアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配１：９９～３：９７）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物の第２の産生物を得た。両産生物を合わせて、標記化合物を明褐色固体（１４１mg、９２％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－ｆｇｌｍ）t_R＝１．４０分。MS (ES+) m/z 610.3 [M+H]。

【０４１９】

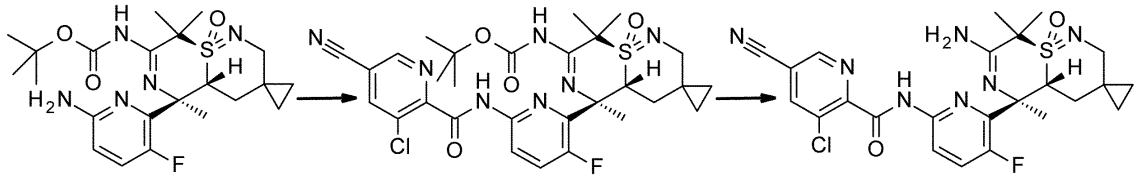
工程２：Ｎ－（６－（（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］-チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド（４８ＡＢ）

tert－ブチル （（４ａＳ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（５－シアノ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－９５ＡＢ、１４１mg、２３１μmol）をジクロロメタン（１０mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（５７３mg、３８７μL、５．０mmol）を加えた。その溶液を室温で１７時間撹拌した。その後、混合物を０～５℃（氷浴）に冷却し、水（２０mL）とアンモニア水溶液（２M、６mL）を、水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌しながら慎重に加えた。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ５０mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、メタノール中の２Ｍアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配２：９８～７：９３）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（１１０mg）として得た。エナンチオマーの精製を、キラル分取ＨＰＬＣ（Reprosil Chiral NR、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．０１％酢酸アンモニウム）６０／４０、流量１．０mL／分）により実施して、所望の（＋）－旋光性である２番目に溶出したエナンチオマーを明褐色固体（６８mg、５７％）として得て、逆の（－）－旋光性である最初に溶出したエナンチオマーを明褐色固体（２２mg、１８％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝０．８６分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.29-0.49 (m, 3 H), 0.69-0.83 (m, 2 H), 1.81 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 1.98 (s, 3 H), 2.40 (dd, J＝13.9, 13.9 Hz, 1 H), 2.79-2.86 (m, 1 H), 2.83 (s, 3 H), 3.83-3.92 (m, 2 H), 6.17 (br s, 2 H), 7.55 (dd, J＝9.1, 10.3 Hz, 1 H), 7.95-7.98 (m, 1 H), 8.44 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.80 (d, J＝1.4 Hz, 1 H), 11.00 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 510.2 [M+H]。

【０４２０】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド（４９ＡＡ）

【化１０５】



【０４２１】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（３－クロロ－５－シアノピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－９６ＡＡ）

３－クロロ－５－シアノピコリン酸（５８．８mg、３２２μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（５７．２mg、３９．５μL、４５１μmol）、並びにジメチルホルムアミド（トルエン中０．２４２M、３３μL、８μmol）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。次に、真空中（４０℃、５mbar）で濃縮し、３－クロロ－５－シアノピコリノイルクロリドを褐色油状物（６４．８mg、定量）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－６３ＡＡ、１００mg、２１５μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５５．５mg、７５μL、４３０μmol）に加え、続いて３－クロロ－５－シアノピコリノイルクロリド（上記参照、６４．８mg、３２２μmol）のジクロロメタン（３mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で４５分間撹拌した。次に、メタノール（５mL）を加え、その混合物を室温で１５分間撹拌し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配１０：９０～７０：３０）を用いて精製し、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を明黄色固体（１３７mg、９９％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－ｆｇｌｍ）t_R＝１．３８分。MS (ES+) m/z 630.3 [M+H]。

【０４２２】

工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド（４９ＡＡ）

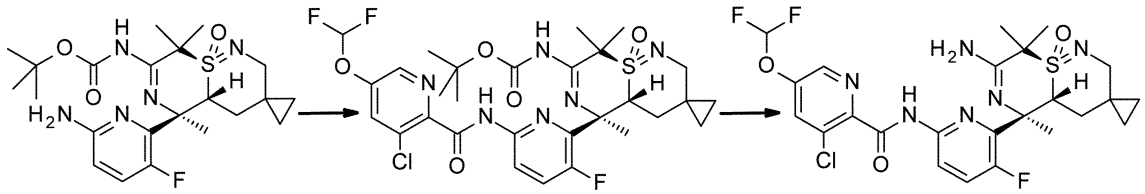
tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（３－クロロ－５－シアノピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－９６ＡＡ、１３７mg、２１４μmol）をジクロロメタン（１０mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（４９０mg、３３１μL、４．３mmol）を加えた。その溶液を室温で１７時間撹拌した。その後、混合物を０～５℃（氷浴）に冷却し、水（２０mL）とアンモニア水溶液（２M、６mL）を、水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌しながら慎重に加えた。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ５０mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、メタノール中の２Ｍアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配０：１００～８：９２）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体

（９７mg）として得た。エナンチオマーの精製を、キラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．０１％酢酸アンモニウム）６０／４０、流量１．０mL／分）により実施して、所望の最初に溶出したエナンチオマーをオフホワイト色固体（６７mg、５８％）として得て、逆の２番目に溶出したエナンチオマーを明褐色固体（２６mg、２２％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．５分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.02-0.10 (m, 1 H), 0.27-0.36 (m, 1 H), 0.40-0.49 (m, 1 H), 0.51-0.60 (m, 1 H), 0.84-0.96 (m, 1 H), 1.87 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 2.42-2.51 (m, 1 H), 2.80 (dd, J＝13.2, 13.2 Hz, 1 H), 3.92-4.02 (m, 2 H), 4.62 (br s, 2 H), 7.57 (dd, J＝9.0, 11.0 Hz, 1 H), 8.21 (d, J＝1.8 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.85 (d, J＝1.8 Hz, 1 H), 10.16 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 530.3 [M+H]。

【０４２３】

Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド（５０ＡＡ）

【化１０６】



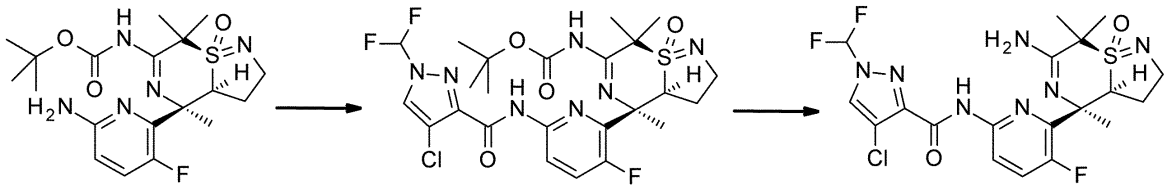
【０４２４】

工程１：tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－９７ＡＡ）

３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリン酸（７２mg、３２２μmol）をジクロロメタン（３mL）に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（５７．２mg、３９．５μL、４５１μmol）、並びにジメチルホルムアミド（トルエン中０．２４２M、３３μL、８μmol）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。次に、真空中（４０℃、５mbar）で濃縮して、３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリノイルクロリドを黄色油状物（７８mg、定量）として得た。その後、tert－ブチル （（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－６３ＡＡ、１００mg、２１５μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５５．５mg、７５μL、４３０μmol）を加え、続いて３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリノイルクロリド（上記参照、７８mg、３２２μmol）のジクロロメタン（３mL）溶液を加えた。反応混合物を０～５℃で４５分間撹拌した。次に、メタノール（５mL）を加え、その混合物を室温で１５分間撹拌し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、酢酸エチル／ｎ－ヘプタンにて溶離、勾配１０：９０～６０：４０）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物をオフホワイト色固体（１３７mg、９５％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－ｆｇｌｍ）t_R＝１．４８分。MS (ES+) m/z 671.3 [M+H]。

【０４２５】
工程２：Ｎ－（６－（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－７－アミノ－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－５－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド（５０ＡＡ）
tert－ブチル（（４ａＲ，５Ｒ，９Ｒ）－５－（６－（３－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）ピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，８，８－トリメチル－９－オキシド－４，４ａ，５，８－テトラヒドロ－２Ｈ－スピロ［［１，４］チアジノ［２，１－ｆ］［１，２］チアジン－３，１’－シクロプロパン］－７－イル）カルバマート（中間体－９７ＡＡ、１３７mg、２０４μmol）をジクロロメタン（１０mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（４９０mg、３３１μL、４．３mmol）を加えた。その溶液を室温で１７時間撹拌した。その後、混合物を０～５℃（氷浴）に冷却し、水（２０mL）とアンモニア水溶液（２M、６mL）を、水層のｐＨが１１～１２に達するまで撹拌しながら慎重に加えた。層分離の後、水層をジクロロメタン（２ｘ５０mL）で抽出し、合わせた抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、メタノール中の２Mアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配０：１００～８：９２）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（１０８mg）として得た。エナンチオマーの精製を、キラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．０１％酢酸アンモニウム）６０／４０、流量１．０mL／分）により実施して、所望の最初に溶出したエナンチオマーをオフホワイト色個体（８０mg、６９％）として得て、逆の２番目に溶出したエナンチオマーを明褐色固体（２５mg、２１％）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．８分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.06-0.16 (m, 1 H), 0.26-0.36 (m, 1 H), 0.39-0.47 (m, 1 H), 0.52-0.61 (m, 1 H), 0.89-0.98 (m, 1 H), 1.83 (s, 3 H), 1.90 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 2.42-2.49 (m, 1 H), 2.79 (dd, J＝13.3, 13.3 Hz, 1 H), 3.96-4.06 (m, 2 H), 5.67 (br s, 2 H), 6.68 (t, J＝71.1 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J＝8.9, 10.9 Hz, 1 H), 7.72 (d, J＝2.4 Hz, 1 H), 8.39 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 8.48 (d, J＝2.2 Hz, 1 H), 10.19 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 571.2 [M+H]。

【０４２６】
Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（５１ＡＢ）
【化１０７】



【０４２７】
工程１：tert－ブチル（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－９８ＡＢ）
４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸（１１１

mg、５６５μmol）をジクロロメタン（５mL）溶液に懸濁し、懸濁液を０～５℃（氷浴）に冷却し、塩化オキサリル（１００mg、７９１μmol）並びにジメチルホルムアミド（トルエン中０．３０８M、７６μL、２３μmol）を加えた。その混合物を室温で３．５時間撹拌した。次に、それを真空中（４０℃、５mbar）で濃縮し、トルエン（５mL）の添加により共沸乾燥し、続いて真空中で濃縮することにより、４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニルクロリドを明黄色油状物（１２１mg、定量）として得た。その後、tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－３９ＡＢ、１００mg、２３５μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、その溶液を０～５℃（氷浴）に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４６mg、６２μL、３５３μmol）と４－（ジメチルアミノ）ピリジン（２．９mg、２３．５μmol）を加え、続いて４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニルクロリド（上記参照、６１mg、２８２μmol）のジクロロメタン（５mL）溶液を加えた。反応混合物を室温で７５分間撹拌した。次に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４６mg、６２μL、３５３μmol）と４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニルクロリド（上記参照、６０mg、２８０μmol）のジクロロメタン（５mL）溶液の追加の部分を加え，その混合物室温で１６時間撹拌した。その後、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４６mg、６２μL、３５３μmol）と４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボニルクロリド（上記参照、６１mg、２８２μmol）のジクロロメタン（５mL）溶液の第３の部分を加え、その混合物を室温で更に１時間撹拌した。炭酸ナトリウム溶液（１０%m/m、２５mL）を加え、水層をジクロロメタン（２ｘ２５mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、２４ｇ、酢酸エチル／ジクロロメタン、勾配３５：６５～１００：０にて溶離）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物をオフホワイト色固体（７１mg、収率５０%）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－ｆｇｌｍ）t_R＝１．３１分。MS (ES+) m/z 604.4 [M+H]。

【０４２８】

工程２：Ｎ－（６－（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－６－アミノ－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド（５１ＡＢ）

tert－ブチル（（３ａＳ，４Ｒ，８Ｒ）－４－（６－（４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４，７，７－トリメチル－８－オキシド－３，３ａ，４，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソチアゾロ［１，５－ａ］［１，４］チアジン－６－イル）カルバマート（中間体－９８ＡＢ、７１mg、１１８μmol）をジクロロメタン（５mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（２６８mg、１８１μL、２．３５mmol）を加えた。溶液を室温で１８時間撹拌した。その後、混合物を真空中で濃縮し、残留物をメタノール（５mL）に再溶解し、アンモニア水溶液（２５% m/m、２００μL）を加え、室温で５分間撹拌し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１２ｇ、メタノール中の２Ｍアンモニア／ジクロロメタンにて溶離、勾配１：９９～６：９４）により精製して、真空中（４０℃、５mbar）で乾燥後、標記化合物を白色固体（６０mg）として得た。エナンチオマーの精製を、キラル分取ＨＰＬＣ（Chiralpak AD、２５０＊４．６mm＊５μm、アイソクラティック、ｎ－ヘプタン／（エタノール＋０．０１%酢酸アンモニウム）８０／２０、流量１．０mL／分）により実施して、所望の２番目に溶出したエナンチオマーをオフホワイト色粉末（４０mg、６７%）として得て、逆の最初に溶出したエナンチオマーをオフホワイト色粉末（１０mg、１７%）として得た。ＨＰＬＣ（方法 ＬＣＭＳ－勾配）t_R＝１．４分。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1.62-1.78 (m, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H)

, 2.03-2.14 (m, 1 H), 2.06 (s, 3 H), 3.52 (dd, J＝7.5, 10.5 Hz, 1 H), 3.71 (ddd, J＝5.0, 10.6, 10.6 Hz, 1 H), 4.23 (ddd, J＝2.1, 7.1, 12.4 Hz, 1 H), 7.24 (t, J＝59.8 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J＝8.9, 10.3 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.43 (dd, J＝3.0, 8.9 Hz, 1 H), 9.35 (s, 1 H)。MS (ES+) m/z 504.3 [M+H]。

【０４２９】

実施例２ＢＢ、３ＡＢ、３ＢＡ、３ＢＢ、４ＡＢ、４ＢＡ、４ＢＢ、５ＡＡ，５ＡＢ、５ＢＡ，５ＢＢ、６ＡＢ、６ＢＡ、６ＢＢ、７ＡＢ、７ＢＡ、７ＢＢ、８ＡＢ、８ＢＡ、８ＢＢ、１７ＡＢ、１７ＢＡ、１７ＢＢ、１８ＡＡ、１８ＡＢ、１８ＢＡ、１８ＢＢ、１９ＡＡ、１９ＡＢ、１９ＢＡ、２０ＡＡ、２０ＡＢ、２０ＢＡ、２０ＢＢ、２１ＡＡ、２１ＡＢ、２１ＢＡ、２１ＢＢ、２２ＡＡ、２２ＡＢ、２２ＢＡ、２２ＢＢ、２３ＡＡ、２３ＡＢ、２３ＢＡ、２３ＢＢ、２４ＡＡ、２４ＡＢ、２４ＢＡ、及び２４ＢＢも同様に合成可能である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
Ａ６１Ｐ 25/28 (2006.01) Ａ６１Ｋ 31/554
Ａ６１Ｐ 43/00 １１１
Ａ６１Ｐ 25/28

(72)発明者 ドレンテ，コジモ
スイス国、ツェーハー－４１２３ アルシュヴィル、シュピッツヴァルトシュトラーセ １４３エー
(72)発明者 グーバ，ヴォルフガング
ドイツ国、７９３７９ ミュールハイム、アム・リュッタッカー ３
(72)発明者 ハープ，ヴォルフガング
ドイツ国、７９５４０ レラハ、フリドリン－エンゲル－シュトラーセ ５１
(72)発明者 クグルスタッター，アンドレアス
ドイツ国、７９５３９ レラハ、シャイベナッカーヴェーク １３
(72)発明者 オプスト・ザンダー，ウルリケ
スイス国、ツェーハー－４１５３ ライナッハ・ベーエル、テルヴィラーシュトラーセ ４１
(72)発明者 ペータース，イエンス－ウーヴェ
ドイツ国、７９６３９ グレンツァハーヴィーレン、ヴィンケルマッテン ８
(72)発明者 ロジャース－エバンス，マーク
スイス国、ツェーハー－４１０３ ボットミンゲン、ローゼンヴェーク ６
(72)発明者 ヴィフィアン，ヴァルター
スイス国、ツェーハー－４４６０ ゲルターキンデン、ゼーゲガッセ １
(72)発明者 ヴォルテリング，トーマス
ドイツ国、７９１０４、フライブルク、レーテヴェーク １３

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表２０１７－５２１４５３（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１４／１５０３３１（WO，Ａ１）
国際公開第２０１４／１５０３４４（WO，Ａ１）
国際公開第２０１４／０５９１８５（WO，Ａ１）
国際公開第２０１４／０９９７９４（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ５１３／０４
Ｃ０７Ｄ ５１９／００
Ａ６１Ｋ ３１／５４２～５５４
Ａ６１Ｐ ２５／２８
Ａ６１Ｐ ４３／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）