

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-506902

(P2014-506902A)

(43) 公表日 平成26年3月20日 (2014.3.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12 C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/554 (2006.01)	A 6 1 K 31/554	4 C 0 7 2
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 513/04 3 9 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 81 頁)		

(21) 出願番号 特願2013-555844 (P2013-555844)
 (86) (22) 出願日 平成24年2月28日 (2012.2.28)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年9月3日 (2013.9.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/053298
 (87) 国際公開番号 W02012/119883
 (87) 国際公開日 平成24年9月13日 (2012.9.13)
 (31) 優先権主張番号 11156976.0
 (32) 優先日 平成23年3月4日 (2011.3.4)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

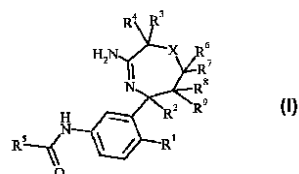
(71) 出願人 591003013
 エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラッッセ124
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100131808
 弁理士 柳橋 泰雄
 (74) 代理人 100119079
 弁理士 伊藤 佐保子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 BACE 1 及び／又は BACE 2 阻害剤としての 1, 4 チアゼピン / スルホン

(57) 【要約】

本発明は、BACE 1 及び／又は BACE 2 阻害活性を有する式 I で示される 1, 4 チアゼピン / スルホン、それらの製造、それらを含む医薬組成物、及び治療活性物質としてのそれらの使用に関する。本発明の活性化化合物は、例えば、アルツハイマー病及び 2 型糖尿病の治療的及び／又は予防的処置において有用である。

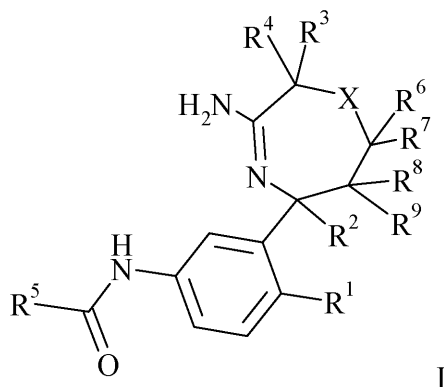


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 6 6】



10

[式中、

R¹ は、

i) 水素、

ii) ハロゲン及び

iii) C₁ - 6 - アルキル

20

からなる群より選択され；

R² は、

i) 水素、

ii) C₁ - 6 - アルキル及びiii) ハロゲン - C₁ - 6 - アルキル

からなる群より選択され；

R³ は、

i) 水素及び

ii) C₁ - 6 - アルキル

からなる群より選択され；

30

R⁴ は、

i) 水素及び

ii) C₁ - 6 - アルキル

からなる群より選択され；

R⁵ は、非置換か又はi) C₁ - 6 - アルキル、

ii) ハロゲン、

iii) C₁ - 6 - アルコキシ及びiv) ハロゲン - C₁ - 6 - アルキル

からなる群より個々に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されている、ヘテロアリールであり、

40

R⁶ は、水素であり；R⁷ は、水素であり；R⁸ は、水素であり；R⁹ は、水素であるか；あるいはR⁶ 及び R⁸ は、一緒になって、5 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し、

X は、

i) - S 及び

ii) - SO₂

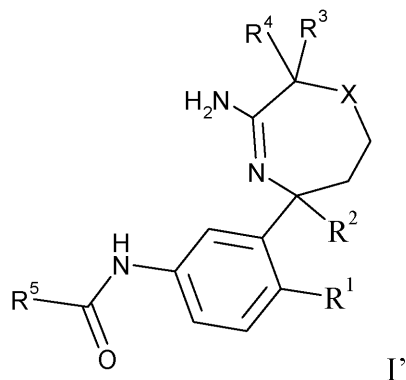
50

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うる塩。

【請求項 2】

式 I' :

【化 67】



10

[式中、

R¹ は、

i) 水素、

ii) ハロゲン及び

iii) C₁ - 6 - アルキル

20

からなる群より選択され；

R² は、

i) 水素、

ii) C₁ - 6 - アルキル及び

iii) ハロゲン - C₁ - 6 - アルキル

からなる群より選択され；

R³ は、

i) 水素及び

ii) C₁ - 6 - アルキル

からなる群より選択され；

R⁴ は、

i) 水素及び

ii) C₁ - 6 - アルキル

からなる群より選択され；

R⁵ は、非置換か又は

i) C₁ - 6 - アルキル、

ii) ハロゲン、

iii) C₁ - 6 - アルコキシ及び

iv) ハロゲン - C₁ - 6 - アルキル

30

からなる群より個々に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されている、ヘテロアリールであり、

X は、

i) - S 及び

ii) - SO₂

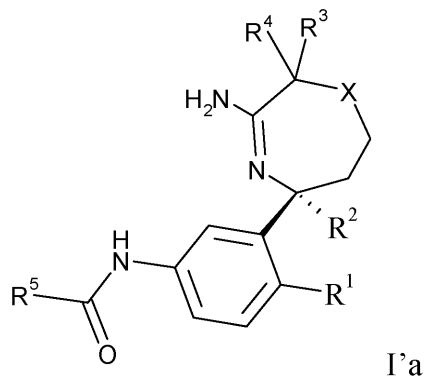
40

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うる塩。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 のいずれか記載の、式 I' a :

【化 6 8】



10

[式中、

R¹ は、

i) 水素、

ii) ハロゲン及び

iii) C₁ - 6 - アルキル

からなる群より選択され；

R² は、

i) 水素、

ii) C₁ - 6 - アルキル及びiii) ハロゲン - C₁ - 6 - アルキル

からなる群より選択され；

R³ は、

i) 水素及び

ii) C₁ - 6 - アルキル

からなる群より選択され；

R⁴ は、

i) 水素及び

ii) C₁ - 6 - アルキル

からなる群より選択され；

R⁵ は、非置換か又はi) C₁ - 6 - アルキル、

ii) ハロゲン、

iii) C₁ - 6 - アルコキシ及びiv) ハロゲン - C₁ - 6 - アルキル

からなる群より個々に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されている、ヘテロアリールであり、

X は、

i) - S 及び

ii) - SO₂

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うる塩。

【請求項 4】

R¹ が、ハロゲンである、請求項 1 ~ 3 のいずれか記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ が、F である、請求項 1 ~ 4 のいずれか記載の化合物。

【請求項 6】

R² が、C₁ - 6 - アルキルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか記載の化合物。

【請求項 7】

50

R² が、Me である、請求項 1 ~ 6 のいずれか記載の化合物。

【請求項 8】

R³ が、C₁ - 6 - アルキルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか記載の化合物。

【請求項 9】

R³ が、Me である、請求項 1 ~ 8 のいずれか記載の化合物。

【請求項 10】

R⁴ が、C₁ - 6 - アルキルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか記載の化合物。

【請求項 11】

R⁴ が、Me である、請求項 1 ~ 10 のいずれか記載の化合物。

【請求項 12】

R⁴ が、水素である、請求項 1 ~ 11 のいずれか記載の化合物。

10

【請求項 13】

R⁵ が、クロロ及びフルオロより選択される 1 個のハロゲンで置換されているヘテロアリールである、請求項 1 ~ 12 のいずれか記載の化合物。

【請求項 14】

R⁵ が、

i) クロロ - ピリジニル、

ii) フルオロ - ピリジニル及び

iii) 2H - ピラゾリル

より選択される、請求項 1 ~ 13 のいずれか記載の化合物。

20

【請求項 15】

R⁵ が、5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル又は 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルである、請求項 1 ~ 14 のいずれか記載の化合物。

【請求項 16】

X が、-S である、請求項 1 ~ 15 のいずれか記載の化合物。

【請求項 17】

X が、-SO₂ である、請求項 1 ~ 16 のいずれか記載の化合物。

【請求項 18】

R⁶ 及び R⁸ が、一緒になって、5 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成する、請求項 1 又は 4 ~ 17 のいずれか記載の化合物。

30

【請求項 19】

R⁶ 及び R⁸ が、一緒になって、テトラヒドロフリルを形成する、請求項 1 又は 4 ~ 18 のいずれか記載の化合物。

【請求項 20】

以下：

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

4 - クロロ - 2H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 2 , 5 - トリメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - 1λ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

40

4 - クロロ - 2H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - 1λ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - 1λ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

50

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 2 , 5 - トリメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 2 , 5 - トリメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - ジフルオロメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド及び

5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((3 a R , 8 S , 8 a S) - r e l - 6 - アミノ - 8 - メチル - 4 , 4 - ジオキソ - 3 , 3 a , 4 , 5 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロ - 1 H - 2 - オキサ - 4 λ^6 - チア - 7 - アザ - アズレン - 8 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 19 のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 21】

以下：

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

4 - クロロ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 2 , 5 - トリメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

4 - クロロ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

10

20

30

40

50

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 2 , 5 - トリメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド及び

10

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 20 のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 22】

以下：

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

20

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド及び

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 21 のいずれか記載の化合物。

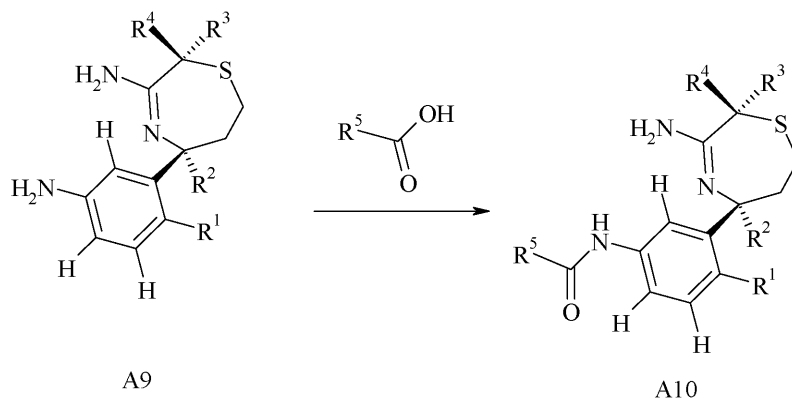
【請求項 23】

30

請求項 1 ~ 22 のいずれかで定義したとおりの式 I で示される化合物を調製するための方法であって、

当該方法は、式 A 9 で示される化合物を反応させて式 A 10 で示される化合物にすること：

【化 69】



40

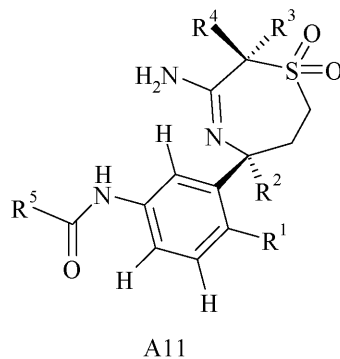
を含み、

場合により、式 A 10 で示される化合物を、さらにペルオキシドと反応させて、式 A 11

：

50

【化 7 0】



10

で示される化合物にすることができる、方法〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は、請求項 1～17 のいずれかに定義したとおりである〕。

【請求項 24】

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

【請求項 25】

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 -アミロイド斑の増加そしてさらに沈着によって特徴付けられる疾患及び障害、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 のいずれか記載の式 I で示される化合物。

20

【請求項 26】

糖尿病又は 2 型糖尿病の治療的及び/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 のいずれか記載の式 I で示される化合物。

【請求項 27】

請求項 1～22 のいずれか記載の式 I で示される化合物ならびに薬学的に許容しうる担体及び/又は薬学的に許容しうる補助物質を含む、医薬組成物。

【請求項 28】

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、請求項 1～22 のいずれか記載の式 I で示される化合物。

30

【請求項 29】

糖尿病の治療的及び/又は予防的処置における使用のための、請求項 1～22 のいずれか記載の式 I で示される化合物。

【請求項 30】

アルツハイマー病、糖尿病又は 2 型糖尿病の治療的及び/又は予防的処置における使用のための方法であって、当該方法は、請求項 1～22 のいずれか記載の式 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。

【請求項 31】

先に記載の発明。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

アルツハイマー病 (AD) は、中枢神経系の神経変性障害であり、そして高齢者人口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、判断力なら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ける主要な健康問題になっており、そしてそれらの医療制度にとって重大な経済的負担にもなっている。

50

【 0 0 0 2 】

A D は、中枢神経系 (C N S) 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 (2 1 トリソミー) の患者においても共通に観察されるが、これらの患者も若年期に A D 様症状を呈する。神経原線維変化は、微小管結合タンパク質タウ (M A P T) の細胞内凝集体である。アミロイド斑は、細胞外空間に生ずる；その主成分は、 $A\beta$ - ペプチドである。後者は、一連のタンパク分解的切断工程により、 β - アミロイド前駆体タンパク質 (A P P) から誘導される、一群のタンパク分解断片である。A P P の幾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。 $A\beta$ - ペプチドは、A P P の同じドメインに由来するが、それら 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 $A\beta$ - ペプチドが A D 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幾つかの証拠が存在する：1) $A\beta$ - ペプチドから形成されたアミロイド斑は、A D 病理の不変部分である；2) $A\beta$ - 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 (F A D) において、疾患遺伝子の A P P、P S N 1、P S N 2 における突然変異は、 $A\beta$ - 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 F A D 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態を呈する。 $A\beta$ - ペプチドは、 β - 及び γ - セクレターゼと称される 2 種のタンパク分解酵素の連続作用により A P P から産生される。 β - セクレターゼは、最初に A P P の細胞外ドメインにおいて、膜貫通ドメイン (T M) の外側約 28 アミノ酸を切断して、T M - 及び細胞質ドメインを含有する A P P の C - 末端断片 (C T F β) を産生する。C T F β は、 γ - セクレターゼの基質であり、これが、T M 内の幾つかの隣接位置で切断して、 $A\beta$ 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 (P S E N 1、P S E N 2) の可能性が非常に高い。 β - セクレターゼ (B A C E 1、A s p 2；B A C E は、 β - 部位 A P P 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するが、そのレベルは、C N S において特に高い。マウスにおける B A C E 1 遺伝子の遺伝子除去によって、その活性は $A\beta$ - ペプチドの生成をもたらす A P P のプロセッシングにとって不可欠であり、B A C E 1 の非存在下では $A\beta$ - ペプチドが産生されないことが明確に示された (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 A P P 遺伝子を発現するように遺伝子操作されており、そして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態を形成するマウスは、B A C E 1 対立遺伝子の 1 つの遺伝子除去により β - セクレターゼ活性が減少すると、そういった病態を形成することがない (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、B A C E 1 活性の阻害剤は、アルツハイマー病 (A D) における治療的介入のために有用な薬剤であり得ることが推測される。

【 0 0 0 3 】

2 型糖尿病 (T 2 D) は、インスリン抵抗性及び膵臓 β 細胞からの不適切なインスリン

分泌により引き起こされ、血糖管理不良及び高血糖症をもたらす (M Prentki & CJ Nolan, "Islet beta-cell failure in type 2 diabetes." J. Clin. Investig. 2006, 116(7), 1802-1812)。T2Dの患者は、微小血管及び大血管の疾患のリスクが上昇し、そして糖尿病性腎症、網膜症及び心血管疾患を含む様々な関連合併症を有する。2000年には、推定1億7100万人がこの病状を有していたが、2030年までにはこの数字は2倍になると予想され (S Wild, G Roglic, A Green, R. Sicree & H King, "Global prevalence of diabetes", Diabetes Care 2004, 27(5), 1047-1053)、この疾患は主要な医療問題となっている。T2Dの有病率の上昇は、ますます座りがちになる生活習慣及び世界人口の高エネルギー食物摂取に関連している (P Zimmet, KGMM Alberti & J Shaw, "Global and societal implications of the diabetes epidemic" Nature 2001, 414, 782-787)。

10

【0004】

β 細胞不足と結果として生じるインスリン分泌の劇的低下及び高血糖症は、T2Dの発病を知らせる。最新の処置法では、顕性T2Dを特徴付ける β 細胞量の減少を阻止しない。しかし、GLP-1類似体、ガストリン及び他の薬剤による最近の発展は、 β 細胞の保存及び増殖が達成可能であることを示しており、これによって耐糖能の改善及びより緩徐な顕性T2Dへの進行がもたらされる (LL Baggio & DJ Drucker, "Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes", Annu. Rev. Med. 2006, 57, 265-281)。

【0005】

Tmem27は、 β 細胞増殖 (P Akpinar, S Kuwajima, J Kruetzfeldt, M Stoffel, "Tmem27: A cleaved and shed plasma membrane protein that stimulates pancreatic β cell proliferation", Cell Metab. 2005, 2, 385-397) 及びインスリン分泌 (K Fukui, Q Yang, Y Cao, N Takahashi et al., "The HNF-1 target Collectrin controls insulin exocytosis by SNARE complex formation", Cell Metab. 2005, 2, 373-384) を促進するタンパク質として同定されている。Tmem27は、完全長細胞Tmem27の分解に起因して、 β 細胞の表面から構成的に脱落する42kDa膜糖タンパク質である。トランスジェニックマウスでTmem27を過剰発現させると、糖尿病の食餌性肥満 (DIO) モデルにおいて、 β 細胞量が増加し、そして耐糖能が改善する。さらには、齧歯類 β 細胞増殖アッセイ (例えば、INS1e細胞を使用する) ではTmem27のsiRNAノックアウトにより、増殖速度が低下するが、このことは β 細胞量の制御におけるTmem27の役割を示している。

20

30

【0006】

同じ増殖アッセイにおいて、BACE2阻害剤もまた、増殖を増加させる。しかしながら、BACE2阻害は、Tmem27 siRNAノックダウンと併用すると、増殖速度が低下する。したがって、BACE2は、Tmem27の分解に責任があるプロテアーゼであるという結論に達する。さらに、インビトロでBACE2は、Tmem27の配列に基づくペプチドを切断する。近縁のプロテアーゼであるBACE1は、このペプチドを切断せず、そしてBACE1単独の選択的阻害では、 β 細胞の増殖を高めない。

【0007】

近いホモログのBACE2は、膜結合アスパルチルプロテアーゼであり、そしてヒト膵臓 β 細胞においてTmem27と共存している (G Finzi, F Franzini, C Placidi, F Acquati et al., "BACE2 is stored in secretory granules of mouse and rat pancreatic beta cells", Ultrastruct Pathol. 2008, 32(6), 246-251)。また、APP (I Hussain, D Powell, D Howlett, G Chapman et al., "ASP1 (BACE2) cleaves the amyloid precursor protein at the β -secretase site" Mol Cell Neurosci. 2000, 16, 609-619)、IL-1R2 (P Kuhn, E Marjaux, A Imhof, B De Strooper et al., "Regulated intramembrane proteolysis of the interleukin-1 receptor II by alpha-, beta-, and gamma-secretase" J. Biol. Chem. 2007, 282(16), 11982-11995) 及びACE2を分解できることが知られている。ACE2を分解する能力は、高血圧の制御におけるBACE2の果たしている役割を示している。

40

50

【 0 0 0 8 】

したがって、BACE2の阻害は、β細胞量を保存及び回復させ、そして前糖尿病及び糖尿病の患者においてインスリン分泌を刺激する可能性のあるT2Dの処置法として提案される。したがって、本発明の1つの目的は、選択的BACE2阻害剤を提供することである。このような化合物は、特にBACE2の阻害に関連する疾患の治療及び/又は予防において、治療活性物質として有用である。

【 0 0 0 9 】

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、本化合物により阻害される（即ち、APP又はAPP断片からのAβ産生の阻害）。

10

【 0 0 1 0 】

本発明は、式Iで示される新規化合物、これらの製造、本発明による化合物に基づく医薬及びこれらの生産、ならびにアルツハイマー病及び2型糖尿病などの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。

【 0 0 1 1 】

発明の分野

本発明は、BACE1及び/又はBACE2阻害特性を有する1,4-チアゼピン及び1,4-スルホン、それらの製造、それらを含む医薬組成物、ならびに治療活性物質としてのそれらの使用に関する。

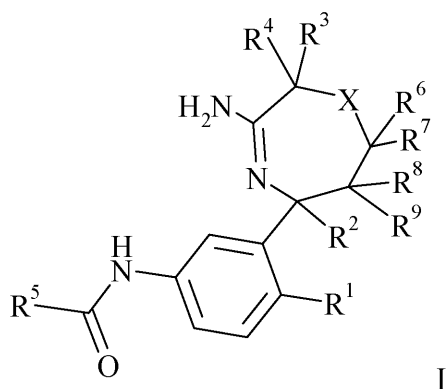
20

【 0 0 1 2 】

発明の概要

本発明は、式I：

【 化 1 】



30

[式中、置換基及び変数は、以下及び特許請求の範囲に記載したとおりである] で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩に関する。

【 0 0 1 3 】

本化合物は、Asp2（β-セクレターゼ、BACE1又はメマブシン-2）阻害活性を有しており、そしてそのため、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-アミロイド斑の増加そしてさらに沈着によって特徴付けられる疾患及び障害、又はアルツハイマー病の治療的及び/又は予防的処置において使用されてよい。かつ/又は、本化合物は、BACE2阻害活性を有しており、そしてそのため、2型糖尿病及び他の代謝障害などの疾患及び障害の治療的及び/又は予防的処置において使用され得る。

40

【 0 0 1 4 】

発明の詳細な説明

本発明は、式Iで示される化合物及びこれらの薬学的に許容しうる塩、上記化合物の調製、それらを含む医薬及びこれらの製造、ならびにBACE1及び/又はBACE2活性の阻害に関連する疾患及び障害（アルツハイマー病及び2型糖尿病など）の治療的及

50

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。さらには、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、本化合物により、A P P 又は A P P 断片からの A β 産生を阻害することによって阻害される。

【 0 0 1 5 】

本説明に使用される一般用語の以下の定義は、問題の用語が単独で出現するか、又は他の基との組合せで出現するかに関わらず適用される。

【 0 0 1 6 】

特に明記しない限り、明細書及び特許請求の範囲を含む本願において使用される以下の用語は、以下に示された定義を有する。明細書及び添付の特許請求の範囲において使用されるように、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。

10

【 0 0 1 7 】

「C₁₋₆ - アルキル」という用語は、単独又は他の基との組合せで、直鎖又は分岐鎖（単一又は複数の分岐を有する）であり得る炭化水素基を表し、ここで、このアルキル基は、概して 1 ~ 6 個の炭素原子を含み、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、1, 2 - ジメチル - プロピル等を表す。特定の「C₁₋₆ - アルキル」は、1 ~ 5 個の炭素原子を有する基である。特に、メチル、エチル及び t - ブチルである。最も特

20

【 0 0 1 8 】

「ハロゲン - C₁₋₆ - アルキル」という用語は、単独又は他の基との組合せで、1 個以上のハロゲン、好ましくは 1 ~ 5 個のハロゲン、より好ましくは 1 ~ 3 個のハロゲン、最も好ましくは 1 個のハロゲン又は 3 個のハロゲンで置換されている、本明細書で定義したとおりの C₁₋₆ - 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 - C₁₋₆ - アルキル」は、フルオロ - C₁₋₆ - アルキルである。例は、ジフルオロメチル、クロロメチル、フルオロメチル等である。特に、トリフルオロメチル及びジフルオロメチルである。

【 0 0 1 9 】

「ハロゲン」という用語は、単独又は他の基との組合せで、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 及び F である。特に、F である。

30

【 0 0 2 0 】

「ヘテロアリアル」という用語は、単独又は他の基との組合せで、6 ~ 14 個、特に 6 ~ 10 個の環原子を含み、かつ N、O 及び S、特に N 及び O より個々に選択される 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含有する、単一の 4 ~ 8 員環又は縮合多環を有する芳香族炭素環式基を指し、この基において、少なくとも 1 個の複素環は、芳香族である。「ヘテロアリアル」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、ピリミジニル、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（pyrindinyl）等を含む。特定の「ヘテロアリアル」は、ピリジニル及び 2H - ピラゾリルである。特に、ピリジン - 2 - イル及び 2H - ピラゾール - 3 - イルである。

40

【 0 0 2 1 】

「C₁₋₆ - アルコキシ」という用語は、単独又は他の基との組合せで、直鎖又は分岐鎖（単一又は複数の分岐を有する）であり得る - O - C₁₋₆ - アルキル基を表し、この

50

アルキル基は、概して 1 ~ 6 個の炭素原子を含み、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) 等を表す。特定の「C₁ - 6 - アルコキシ」は、1 ~ 4 個の炭素原子を有する基である。特に、メトキシ及びエトキシである。

【0022】

「ヘテロシクリル」という用語は、単独又は他の基との組合せで、N、O又はSから個々に選択される、1、2又は3個の環ヘテロ原子を含有する 4 ~ 8 員環を指す。1又は2個の環ヘテロ原子が好ましい。特定には、4 ~ 6 員「ヘテロシクリル」、より特定には 5 ~ 6 員「ヘテロシクリル」であり、各々、N、O又はSから選択される (特にO) 1又は2個の環ヘテロ原子を含有する。特に、単一のOを含有する 5 員ヘテロ環である。「ヘテロシクリル」の例は、アゼパニル、アゼチジル、ジアゼパニル、モルホリニル、オキサゼパニル、オキサゾリジル、オキサタニル、ピペラジニル、ピペリジル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロピリル、テトラヒドロチエニル、チアゾリジル、チオモルホリニル等を含む。特に、テトラヒドロフリルである。

10

【0023】

「薬学的に許容しうる塩」という用語は、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適した塩を指す。無機及び有機酸との適切な塩の例は、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、酒石酸、トリフルオロ酢酸等であるが、これらに限定されない。好ましくは、ギ酸、トリフルオロ酢酸及び塩酸である。

20

【0024】

「薬学的に許容しうる担体」及び「薬学的に許容しうる補助物質」という用語は、配合物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。

【0025】

「医薬組成物」という用語は、所定の量又は割合の特定の成分を含む製品、ならびに特定量で特定の成分を混合することに直接又は間接的に由来する任意の製品を包含する。好ましくは、これは、1種以上の活性成分、及び不活性成分を含むオブションの担体を含む製品、ならびに直接もしくは間接的に、任意の2種以上の成分の混合、錯体形成もしくは凝集に由来するか、又は1種以上の成分の解離に由来するか、又は1種以上の成分の他のタイプの反応もしくは相互作用に由来する任意の製品を包含する。

30

【0026】

「阻害剤」という用語は、特定リガンドの特定受容体への結合と競合するか、それを減少させるか、又はそれを妨げるか、あるいは特定タンパク質の機能の阻害を減少させるか、又は妨げる、化合物を示す。

【0027】

「半最大阻害濃度」(IC₅₀)という用語は、インビトロにおける生物学的プロセスの50%阻害を得るのに必要とされる特定化合物の濃度を示す。IC₅₀値は、pIC₅₀値に対数的に変換することができ(-log IC₅₀)、ここで、より高い値は、指数関数的により高い力価を示す。IC₅₀値は、絶対値ではなく、実験条件、例えば、使用される濃度に依存する。IC₅₀値は、Cheng-Prusoff式を使用して絶対阻害定数(K_i)に変換することができる(Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099)。「阻害定数」(K_i)という用語は、特定阻害剤の受容体に対する絶対結合親和性を示す。それは、競合結合アッセイを使用して測定され、そして競合リガンド(例えば、放射性リガンド)が存在しない場合、特定阻害剤が受容体の50%を占めるであろう濃度に等しい。K_i値は、pK_i値に対数的に変換することができ(-log K_i)、ここで、より高い値は、指数関数的により高い力価を示す。

40

【0028】

「治療有効量」は、疾患状態を処置するために被検者に投与される場合、疾患状態につ

50

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、被検者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ならびに他の要素に応じて変化するだろう。

【0029】

変形（変数）に言及するとき、「本明細書で定義したとおり」及び「本明細書に記載したとおり」という用語は、その変形（変数）の広い定義、ならびにもしあれば、好ましい、より好ましい、及び最も好ましい定義を参照により組み込むものである。

【0030】

化学反応を参照する場合、「処理する」、「接触させる」及び「反応させる」という用語は、2つ以上の試薬を、適切な条件下で加えるか又は混合して、表示及び／又は目的生成物を生成することを意味する。表示及び／又は目的生成物を生成する反応が、最初に加えられた2つの試薬を合わせた直接の結果である必要はないこと、すなわち混合物中に製造された1つ以上の中間体が存在してよく、最終的にそれが表示及び／又は目的生成物の形成につながることを理解すべきである。

10

【0031】

「保護基」という用語は、合成化学でそれと慣習的に関連する意味において、多官能化合物においてある反応部位を、化学反応が別の非保護反応部位で選択的に実施され得るように、選択的にブロックする基を示す。保護基は、適切な時点で除去され得る。例示的な保護基は、アミノ保護基、カルボキシ保護基又はヒドロキシ保護基である。「アミノ保護基」という用語は、アミノ基を保護することを意図されている基を示し、そしてベンジル、ベンジロキシカルボニル（カルボベンジロキシ、CBZ）、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（FMOC）、p-メトキシベンジロキシカルボニル、p-ニトロベンジロキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル（BOC）及びトリフルオロアセチルを含む。これらの基のさらなる例は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5、及びT.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981に見出される。「保護されているアミノ基」という用語は、アミノ保護基で置換されているアミノ基を指す。特定のアミノ保護基は、tert-ブトキシカルボニル基、ビス（ジメトキシフェニル）-フェニルメチル及びジメトキシトリチルである。

20

30

【0032】

「脱離基」という用語は、有機合成化学においてそれに慣習的に関連する意味を有する基、すなわち、置換反応条件下で置換可能な原子又は基を示す。脱離基の例は、ハロゲン、特にブロモ、アルカン-又はアリーレンスルホニルオキシ、例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、チオメチル、ベンゼンスルホニルオキシ、トリルオキシ及びチエニルオキシ、ジハロホスフィノイルオキシ、場合により置換されているベンジロキシ、イソプロピルオキシ及びアシルオキシを含む。

40

【0033】

「芳香族」という用語は、文献、特にIUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997)に定義されているような芳香族性の従来概念を示す。

【0034】

「薬学的に許容しうる賦形剤」という用語は、治療活性を有さず、かつ無毒性である任意の成分、例えば、医薬製品を処方する際に使用される崩壊剤、結合剤、充填剤、溶媒、緩衝剤、等張化剤、安定剤、酸化防止剤、界面活性剤又は滑沢剤を示す。

【0035】

キラル炭素が、化学構造内に存在するときはいつでも、そのキラル炭素に関連する全ての立体異性体が、その構造によって包含されることが意図される。

50

【 0 0 3 6 】

本発明はまた、医薬組成物、使用方法、及び上記化合物を調製する方法を提供する。

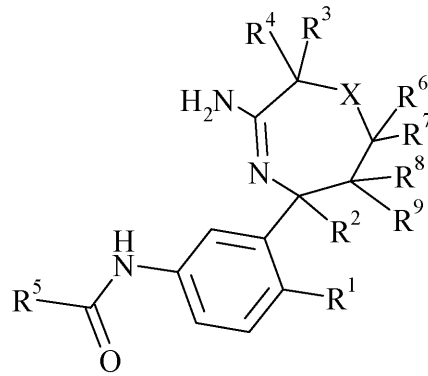
【 0 0 3 7 】

全ての別個の実施態様は、組み合わせてもよい。

【 0 0 3 8 】

ある特定の実施態様は、式 I :

【 化 2 】



I

10

20

30

40

50

[式中、

R¹ は、

i) 水素、

ii) ハロゲン及び

iii) C₁ - 6 - アルキル

からなる群より選択され；

R² は、

i) 水素、

ii) C₁ - 6 - アルキル及び

iii) ハロゲン - C₁ - 6 - アルキル

からなる群より選択され；

R³ は、

i) 水素及び

ii) C₁ - 6 - アルキル

からなる群より選択され；

R⁴ は、

i) 水素及び

ii) C₁ - 6 - アルキル

からなる群より選択され；

R⁵ は、非置換か又は

i) C₁ - 6 - アルキル、

ii) ハロゲン、

iii) C₁ - 6 - アルコキシ及び

iv) ハロゲン - C₁ - 6 - アルキル

からなる群より個々に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されている、ヘテロアリールであり、

R⁶ は、水素であり；

R⁷ は、水素であり；

R⁸ は、水素であり；

R⁹ は、水素であるか；あるいは

R⁶ 及び R⁸ は、一緒になって、5 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し、

X は、

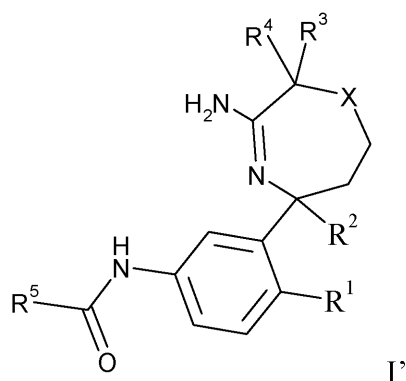
i) -S 及び

ii) -SO₂ 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うる塩である。

【0039】

本発明のある特定の実施態様は、式 I' :

【化3】



10

[式中、

20

R¹ は、

i) 水素、

ii) ハロゲン及び

iii) C₁₋₆-アルキル

からなる群より選択され；

R² は、

i) 水素、

ii) C₁₋₆-アルキル及び

iii) ハロゲン - C₁₋₆-アルキル

からなる群より選択され；

30

R³ は、

i) 水素及び

ii) C₁₋₆-アルキル

からなる群より選択され；

R⁴ は、

i) 水素及び

ii) C₁₋₆-アルキル

からなる群より選択され；

R⁵ は、非置換か又は

i) C₁₋₆-アルキル、

40

ii) ハロゲン、

iii) C₁₋₆-アルコキシ及び

iv) ハロゲン - C₁₋₆-アルキル

からなる群より個々に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されている、ヘテロアリールであり、

X は、

i) -S 及び

ii) -SO₂

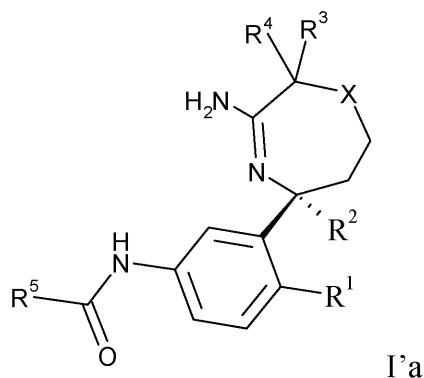
からなる群より選択される] で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0040】

50

本発明のある特定の実施態様は、本明細書に記載したとおりの式 I' a :

【化 4】



[式中、

R¹ は、

i) 水素、

ii) ハロゲン及び

iii) C₁ - 6 - アルキル

からなる群より選択され；

R² は、

i) 水素、

ii) C₁ - 6 - アルキル及び

iii) ハロゲン - C₁ - 6 - アルキル

からなる群より選択され；

R³ は、

i) 水素及び

ii) C₁ - 6 - アルキル

からなる群より選択され；

R⁴ は、

i) 水素及び

ii) C₁ - 6 - アルキル

からなる群より選択され；

R⁵ は、非置換か又は

i) C₁ - 6 - アルキル、

ii) ハロゲン、

iii) C₁ - 6 - アルコキシ及び

iv) ハロゲン - C₁ - 6 - アルキル

からなる群より個々に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されている、ヘテロアリールであり、

X は、

i) - S 及び

ii) - SO₂

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うる塩に関する。

【0041】

本発明のある特定の実施態様は、R¹ が、ハロゲンである、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0042】

本発明のある特定の実施態様は、R¹ が、F である、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 3 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^2 が、 C_{1-6} - アルキルである、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【 0 0 4 4 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^2 が、Me である、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【 0 0 4 5 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^2 が、ハロゲン - C_{1-6} - アルキルである、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【 0 0 4 6 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^2 が、 $-CHF_2$ である、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

10

【 0 0 4 7 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^3 が、 C_{1-6} - アルキルである、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【 0 0 4 8 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^3 が、Me である、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【 0 0 4 9 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^4 が、 C_{1-6} - アルキルである、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

20

【 0 0 5 0 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^4 が、Me である、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【 0 0 5 1 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^4 が、水素である、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【 0 0 5 2 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^3 が、Me である、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

30

【 0 0 5 3 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^6 が、水素である、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【 0 0 5 4 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^7 が、水素である、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【 0 0 5 5 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^8 が、水素である、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【 0 0 5 6 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^9 が、水素である、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

40

【 0 0 5 7 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^6 及び R^8 が、一緒になって、5 ~ 6 員ヘテロシクルを形成する、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【 0 0 5 8 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^6 及び R^8 が、テトラヒドロフリルを形成する、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【 0 0 5 9 】

本発明のある特定の実施態様は、X が、 SO_2 であり、 R^1 が、ハロゲンであり、 R^2

50

が、 C_{1-6} -アルキルであり、 R^3 が、水素であり、そして R^4 が、水素である、本明細書に記載したとおりの式Iで示される化合物に関する。

【0060】

本発明のある特定の実施態様は、 X が、 SO_2 であり、 R^1 が、 F であり、 R^2 が、 Me であり、 R^3 が、水素であり、そして R^4 が、水素である、本明細書に記載したとおりの式Iで示される化合物に関する。

【0061】

本発明のある特定の実施態様は、 X が、 SO_2 であり、 R^1 が、ハロゲンであり、 R^2 が、 C_{1-6} -アルキルであり、 R^3 が、水素であり、そして R^4 が、 C_{1-6} -アルキルである、本明細書に記載したとおりの式Iで示される化合物に関する。

10

【0062】

本発明のある特定の実施態様は、 X が、 SO_2 であり、 R^1 が、 F であり、 R^2 が、 Me であり、 R^3 が、水素であり、そして R^4 が、 Me である、本明細書に記載したとおりの式Iで示される化合物に関する。

【0063】

本発明のある特定の実施態様は、 X が、 SO_2 であり、 R^5 が、クロロ及びフルオロより選択される1個のハロゲンで置換されているヘテロアリアルである、本明細書に記載したとおりの式Iで示される化合物に関する。

【0064】

本発明のある特定の実施態様は、 R^1 が、ハロゲンであり、 R^2 が、 C_{1-6} -アルキルであり、 R^3 が、水素であり、そして R^4 が、水素である、本明細書に記載したとおりの式Iで示される化合物に関する。

20

【0065】

本発明のある特定の実施態様は、 R^1 が、 F であり、 R^2 が、 Me であり、 R^3 が、水素であり、そして R^4 が、水素である、本明細書に記載したとおりの式Iで示される化合物に関する。

【0066】

本発明のある特定の実施態様は、 R^1 が、ハロゲンであり、 R^2 が、 C_{1-6} -アルキルであり、 R^3 が、水素であり、そして R^4 が、 C_{1-6} -アルキルである、本明細書に記載したとおりの式Iで示される化合物に関する。

30

【0067】

本発明のある特定の実施態様は、 R^1 が、 F であり、 R^2 が、 Me であり、 R^3 が、水素であり、そして R^4 が、 Me である、本明細書に記載したとおりの式Iで示される化合物に関する。

【0068】

本発明のある特定の実施態様は、 R^5 が、クロロ及びフルオロより選択される1個のハロゲンで置換されているヘテロアリアルである、本明細書に記載したとおりの式Iで示される化合物に関する。

【0069】

本発明のある特定の実施態様は、 R^5 が、
i) クロロ - ピリジニル、
ii) フルオロ - ピリジニル及び
iii) 2H - ピラゾリル
より選択される、本明細書に記載したとおりの式Iで示される化合物に関する。

40

【0070】

本発明のある特定の実施態様は、 R^5 が、クロロ - ピリジニルである、本明細書に記載したとおりの式Iで示される化合物に関する。

【0071】

本発明のある特定の実施態様は、 R^5 が、フルオロ - ピリジニルである、本明細書に記載したとおりの式Iで示される化合物に関する。

50

【 0 0 7 2 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^5 が、2 H - ピラゾール - 3 - イルである、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【 0 0 7 3 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^5 が、5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル又は 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルである、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【 0 0 7 4 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^5 が、5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルである、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

10

【 0 0 7 5 】

本発明のある特定の実施態様は、 R^5 が、5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルである、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【 0 0 7 6 】

本発明のある特定の実施態様は、 X が、 S である、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【 0 0 7 7 】

本発明のある特定の実施態様は、 X が、 $-SO_2$ である、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

20

【 0 0 7 8 】

本発明のある特定の実施態様は、以下：

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

4 - クロロ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 2 , 5 - トリメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

4 - クロロ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

30

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 2 , 5 - トリメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

40

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1 , 4] チアゼピ

50

ン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 2 , 5 - トリメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ 6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - ジフルオロメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ 6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド及び

5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((3 a R , 8 S , 8 a S) - r e l - 6 - アミノ - 8 - メチル - 4 , 4 - ジオキソ - 3 , 3 a , 4 , 5 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロ - 1 H - 2 - オキサ - 4 λ 6 - チア - 7 - アザ - アズレン - 8 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

からなる群より選択される、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩に関する。

【 0 0 7 9 】

本発明のある特定の実施態様は、以下：

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

4 - クロロ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 2 , 5 - トリメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ 6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

4 - クロロ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ 6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ 6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ 6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 2 , 5 - トリメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ 6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ 6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ 6 - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド及び

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フ

10

20

30

40

50

エニル] - アミド

からなる群より選択される、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩に関する。

【0080】

本発明のある特定の実施態様は、以下：

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド、

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド及び

10

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

からなる群より選択される、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0081】

本発明のある特定の実施態様は、5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミドである、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

20

【0082】

本発明のある特定の実施態様は、5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミドである、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0083】

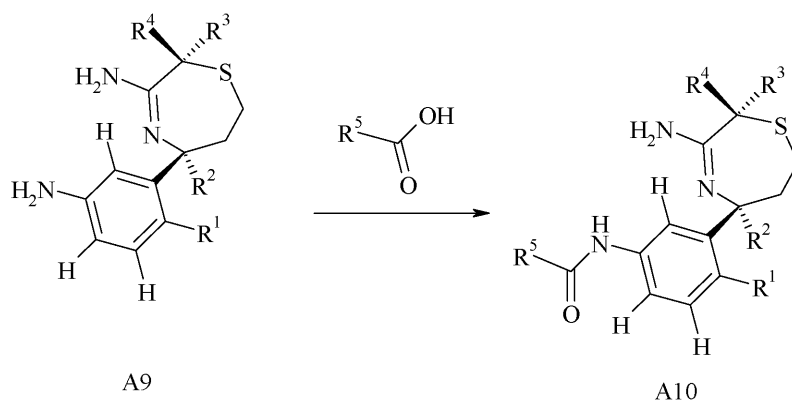
本発明のある特定の実施態様は、5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミドである、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

30

【0084】

本発明のある特定の実施態様は、本明細書で定義したとおりの式 I で示される化合物を調製するための方法に関し、この方法は、式 A 9 で示される化合物を反応させて式 A 10 で示される化合物にすること：

【化 5】



40

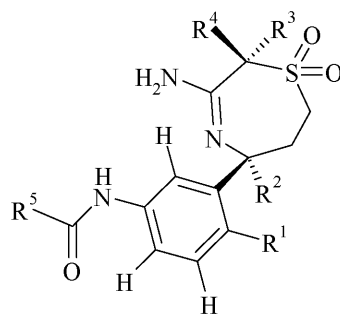
を含み、

場合により、式 A 10 で示される化合物を、さらにペルオキシドと反応させて、式 A 11

50

:

【化 6】



A11

10

で示される化合物にすることができる〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は、本明細書で定義したとおりである〕。

【0085】

本発明のある特定の実施態様は、先に定義したとおりの方法により調製された場合の、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0086】

本発明のある特定の実施態様は、治療活性物質としての使用のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

20

【0087】

本発明のある特定の実施態様は、BACE 1 及び / 又は BACE 2 活性の阻害剤としての使用のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0088】

本発明のある特定の実施態様は、BACE 1 活性の阻害剤としての使用のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0089】

本発明のある特定の実施態様は、BACE 2 活性の阻害剤としての使用のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

30

【0090】

本発明のある特定の実施態様は、BACE 1 及び BACE 2 活性の阻害剤としての使用のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0091】

本発明のある特定の実施態様は、 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 -アミロイド斑の増加そしてさらに沈着によって特徴付けられる疾患及び障害、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治療活性物質としての使用のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0092】

本発明のある特定の実施態様は、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、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

40

【0093】

本発明のある特定の実施態様は、糖尿病又は 2 型糖尿病の治療的及び / 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、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0094】

本発明のある特定の実施態様は、糖尿病の治療的及び / 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、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

50

【 0 0 9 5 】

本発明のある特定の実施態様は、アルツハイマー病、糖尿病又は2型糖尿病の治療的及び／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、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【 0 0 9 6 】

本発明のある特定の実施態様は、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物ならびに薬学的に許容しうる担体及び／又は薬学的に許容しうる補助物質を含む医薬組成物に関する。

【 0 0 9 7 】

本発明のある特定の実施態様は、BACE 1 及び／又はBACE 2 活性の阻害における使用のための医薬の製造のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物の使用に関する。

10

【 0 0 9 8 】

本発明のある特定の実施態様は、BACE 1 活性の阻害における使用のための医薬の製造のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物の使用に関する。

【 0 0 9 9 】

本発明のある特定の実施態様は、BACE 2 活性の阻害における使用のための医薬の製造のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物の使用に関する。

【 0 1 0 0 】

本発明のある特定の実施態様は、BACE 1 及びBACE 2 活性の阻害における使用のための医薬の製造のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物の使用に関する。

20

【 0 1 0 1 】

本発明のある特定の実施態様は、 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 -アミロイド斑の増加そしてさらに沈着によって特徴付けられる疾患及び障害、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医薬の製造のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物の使用に関する。

【 0 1 0 2 】

本発明のある特定の実施態様は、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、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物の使用に関する。

30

【 0 1 0 3 】

本発明のある特定の実施態様は、糖尿病又は2型糖尿病の治療的及び／又は予防的処置のための医薬の製造のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物の使用に関する。

【 0 1 0 4 】

本発明のある特定の実施態様は、糖尿病の治療的及び／又は予防的処置のための医薬の製造のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物の使用に関する。

【 0 1 0 5 】

本発明のある特定の実施態様は、アルツハイマー病、糖尿病又は2型糖尿病の治療的及び／又は予防的処置のための医薬の製造のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物の使用に関する。

40

【 0 1 0 6 】

本発明のある特定の実施態様は、BACE 1 及び／又はBACE 2 活性の阻害における使用のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【 0 1 0 7 】

本発明のある特定の実施態様は、BACE 1 活性の阻害における使用のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【 0 1 0 8 】

本発明のある特定の実施態様は、BACE 2 活性の阻害における使用のための、本明細

50

書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0109】

本発明のある特定の実施態様は、BACE 1 及び BACE 2 活性の阻害における使用のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0110】

本発明のある特定の実施態様は、 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 -アミロイド斑の増加そしてさらに沈着によって特徴付けられる疾患及び障害、又はアルツハイマー病の治療的及び/又は予防的処置における使用のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0111】

本発明のある特定の実施態様は、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、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0112】

本発明のある特定の実施態様は、糖尿病又は2型糖尿病の治療的及び/又は予防的処置における使用のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0113】

本発明のある特定の実施態様は、糖尿病の治療的及び/又は予防的処置における使用のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0114】

本発明のある特定の実施態様は、アルツハイマー病、糖尿病又は2型糖尿病の治療的及び/又は予防的処置における使用のための、本明細書に記載したとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0115】

本発明のある特定の実施態様は、BACE 1 及び/又は BACE 2 活性の阻害における使用のための、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 -アミロイド斑の増加そしてさらに沈着によって特徴付けられる疾患及び障害、アルツハイマー病、糖尿病又は2型糖尿病の治療的及び/又は予防的処置のための方法に関し、この方法は、本明細書に記載したとおりの式 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。

【0116】

本発明のある特定の実施態様は、アルツハイマー病、糖尿病又は2型糖尿病の治療的及び/又は予防的処置における使用のための方法に関し、この方法は、本明細書に記載したとおりの式 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。

【0117】

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、これらの全ての対応するエナンチオマー及び/又は互変異性体、ならびにそれらの溶媒和物を含む。

【0118】

当業者は、式 I 又は I' で示される化合物は、互変異性体形態で存在し得ること、例えば、I' は、以下の互変異性体形態で存在し得ることを認識するであろう：

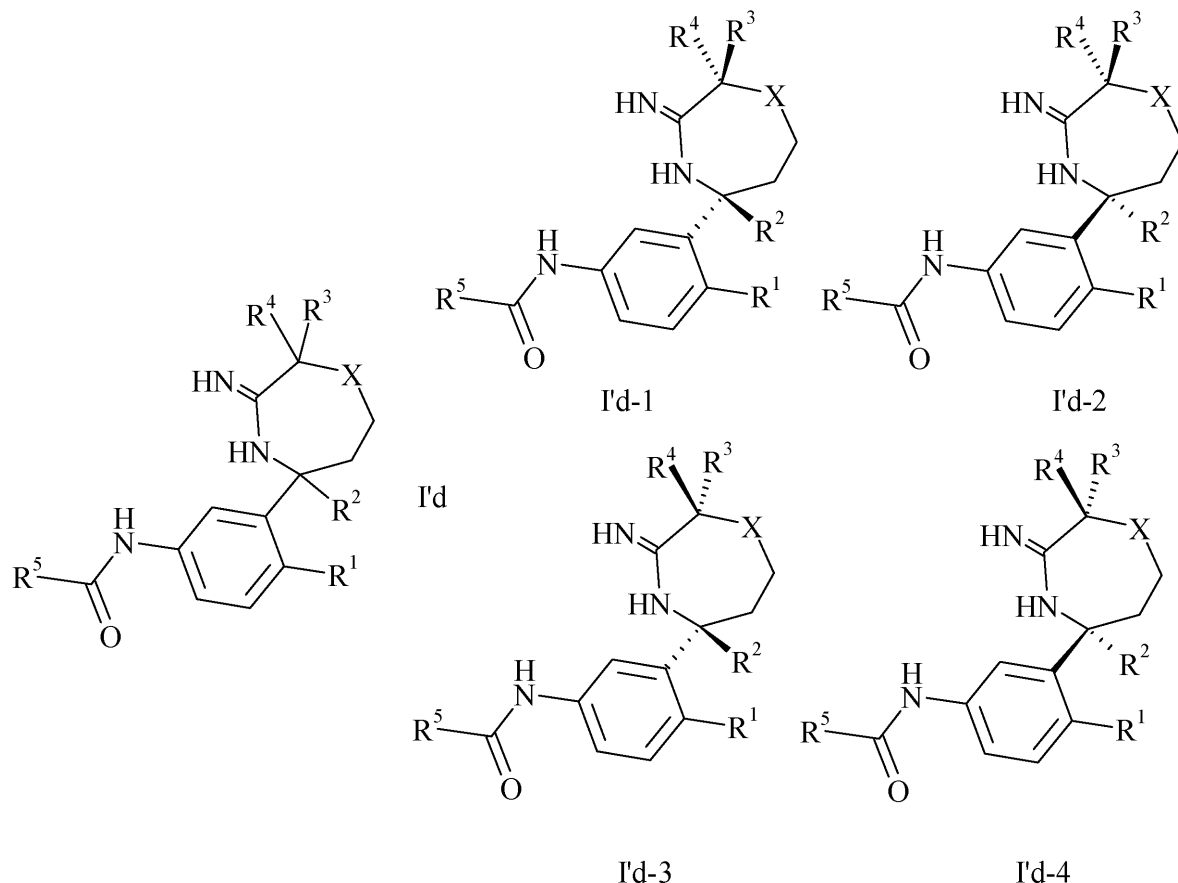
10

20

30

40

【化 7】



10

20

【 0 1 1 9 】

全ての互変異性体形態は、本発明に包含される。

【 0 1 2 0 】

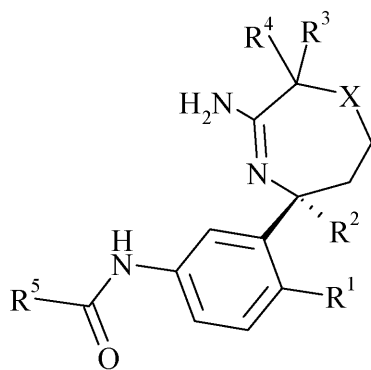
式 I で示される化合物は、1 個以上の不斉中心を含有してもよく、そしてそのためラセミ体、ラセミ混合物、単一エナンチオマー、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーとして存在することができる。分子上の種々の置換基の性質に応じて、更なる不斉中心が存在してもよい。このような不斉中心の各々は、独立に 2 種の光学異性体を生み出すであろうし、そして、混合物で、及び純粋な又は部分的に精製された化合物として、存在しうる光学異性体及びジアステレオマーの全ては、本発明の範囲内に含まれるということが意図されている。本発明は、これら化合物のこのような全ての異性体形態を包含することを意味する。これらジアステレオマーの独立した合成又はそれらのクロマトグラフィー分離は、本明細書に開示される方法論の適切な変更により、当技術分野において知られているようにして達成することができる。これらの絶対立体化学は、必要ならば、既知の絶対立体配置の不斉中心を含有する試薬を用いて誘導体化された、結晶性生成物又は結晶性中間体の X 線結晶学により決定することができる。所望ならば、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してもよい。分離は、化合物のラセミ混合物をエナンチオマーとして純粋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などの標準方法により分離するというような、当技術分野で周知の方法により実施することができる。式 I' で示される化合物の異性体の好ましい例は、式 I' a で示される化合物又は式 I' b で示される化合物、特に I' b であり、ここで、残基は、実施態様のいずれかに記載されたとおりの意味を有する。

30

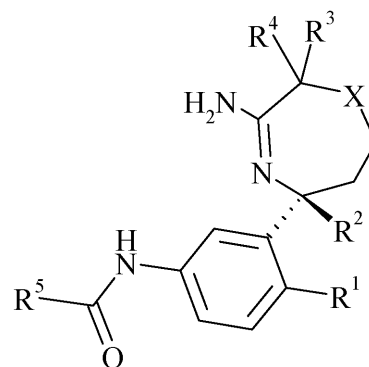
40

【 0 1 2 1 】

【化 8】

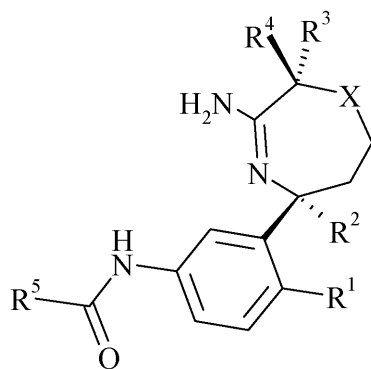


I'a

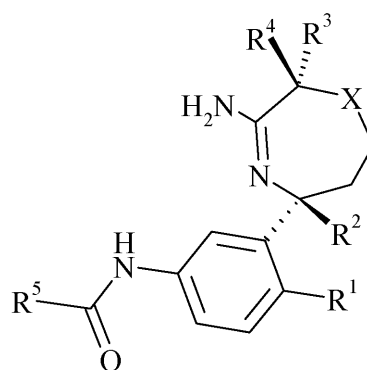


I'b

10

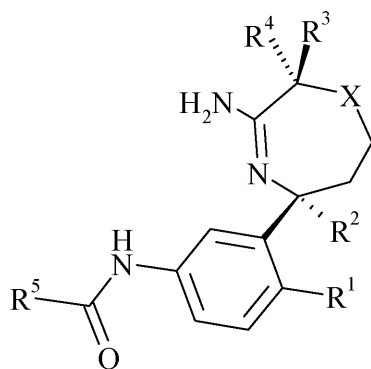


I'a-1

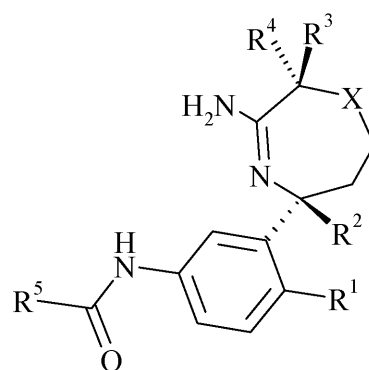


I'b-1

20



I'a-2



I'b-2

30

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%の目的異性体を、好ましくは > 95 重量%の目的異性体を、又はより好ましくは > 99 重量%の目的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、この化合物の異性体の総重量に基づく）。キラル的に純粋な又はキラル的に富化された化合物は、キラル選択的合成法によるか、又はエナンチオマーの分離によって調製することができる。エナンチオマーの分離は、最終生成物に対して、又は代替的に、適切な中間体に対して実施することができる。

40

【0122】

式 I で示される化合物は、以下のスキームにより調製することができる。出発物質は、市販されているか、又は既知の方法により調製することができる。先に定義した任意の残基及び変数は、特に断りない限り、先に定義した意味を持ち続ける。

【0123】

50

式 I で示される化合物は、多くの合成経路により、例えば、以下のスキームに例示したように調製することができる。本発明の式 I で示される化合物の調製は、連続型又は収束型の反応経路で実施することができる。本発明の化合物の合成を、以下のスキームに示す。反応及び生じる生成物の精製を実施するのに必要とされる技能は、当業者には知られている。以下の方法の説明において使用される置換基及び添え字は、特に断りない限り、本明細書において与えられた意味を有する。

【 0 1 2 4 】

より詳細には、式 I で示される化合物は、後述の方法によるか、実施例に与えられる方法によるか、又は類似の方法により、製造することができる。個々の反応工程に適切な反応条件は、当業者には知られている。反応順序は、後述のスキームに表示されるものに限

10

【 0 1 2 5 】

式 I で示される化合物の調製のための幾つかの典型的な手順を、スキーム A、B 及び C に例示する：

一般式 A 2 で示されるスルフィニルイミンは、T.P. Tang & J.A. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12と同様にして、溶媒（エーテルなど、例えば、ジエチルエーテル、又は

20

【 0 1 2 6 】

スルフィニルイミン A 2 のスルフィンアミドエステル A 3 への変換は、Tang & Ellman によって記載されているようにキラル配向基（chiral directing group）によって立体選択的に進行する。スルフィニルイミン A 2 は、低温度で、好ましくは - 7 8 で、溶媒（エーテルなど、例えば、ジエチルエーテル、又はより好ましくは T H F ）中、例えば、酢酸アルキル（好ましくは酢酸エチル）、L D A 及びクロロトリイソプロポキシチタンから

30

【 0 1 2 7 】

スルフィンアミドエステル A 3 は、溶媒（エーテルなど、例えば、ジエチルエーテル、又はより好ましくは T H F ）中、アルカリ水素化物、好ましくは水素化ホウ素リチウム又は水素化アルミニウムリチウムを用いたエチルエステルの還元によって、アルコール A 4

40

【 0 1 2 8 】

チオアセタート A 5 は、溶媒（ジクロロメタンなど）中、チオ酢酸、トリフェニルホスフィン及びジアゾカルボキシラート、好ましくは D C A D 又は D E A D を使用する光延ブ

【 0 1 2 9 】

スルフィンアミドニトリル A 6 の調製は、チオアセタート A 5 から、溶媒（メタノールなど）中、無機塩基、好ましくは K_2CO_3 を用いた、アルキル化試薬（ハロゲン化アセトニトリル類似体など）の存在下での、そのチオアセタートの開裂によって、達成することが

50

【 0 1 3 0 】

スルフィンアミドニトリル A 6 中のキラル配向基の加水分解によりアミノニトリル A 7 を得ることは、溶媒（エーテルなど、例えば、ジエチルエーテル、又はより好ましくは 1, 4 - ジオキサン）中、鉱酸（例えば、硫酸又は好ましくは塩酸）を用いて達成することができる。

【 0 1 3 1 】

アミノチアゼピン A 8 は、溶媒（キシレンなど、好ましくはトルエン）中、アミノニトリル A 7 及びトリメチルアルミニウムの反応によって調製することができる。

【 0 1 3 2 】

アニリン A 9 へのアミノチアゼピン A 8 中のニトロ基の還元は、昇温、より好ましくは 80 °C で、アルコール、より好ましくは水性エタノール中、金属還元（鉄又はスズなど、より好ましくは塩化スズ）によって達成することができる。

10

【 0 1 3 3 】

アニリン A 9 とカルボン酸とのアミドカップリングによりアミド A 10 を得ることは、カルボジイミド（例えば、DCC 又は EDCI）又はトリアジン（DMTMM など）を用いて、それぞれジクロロメタン又はメタノールなどの溶媒中で実施することができる。

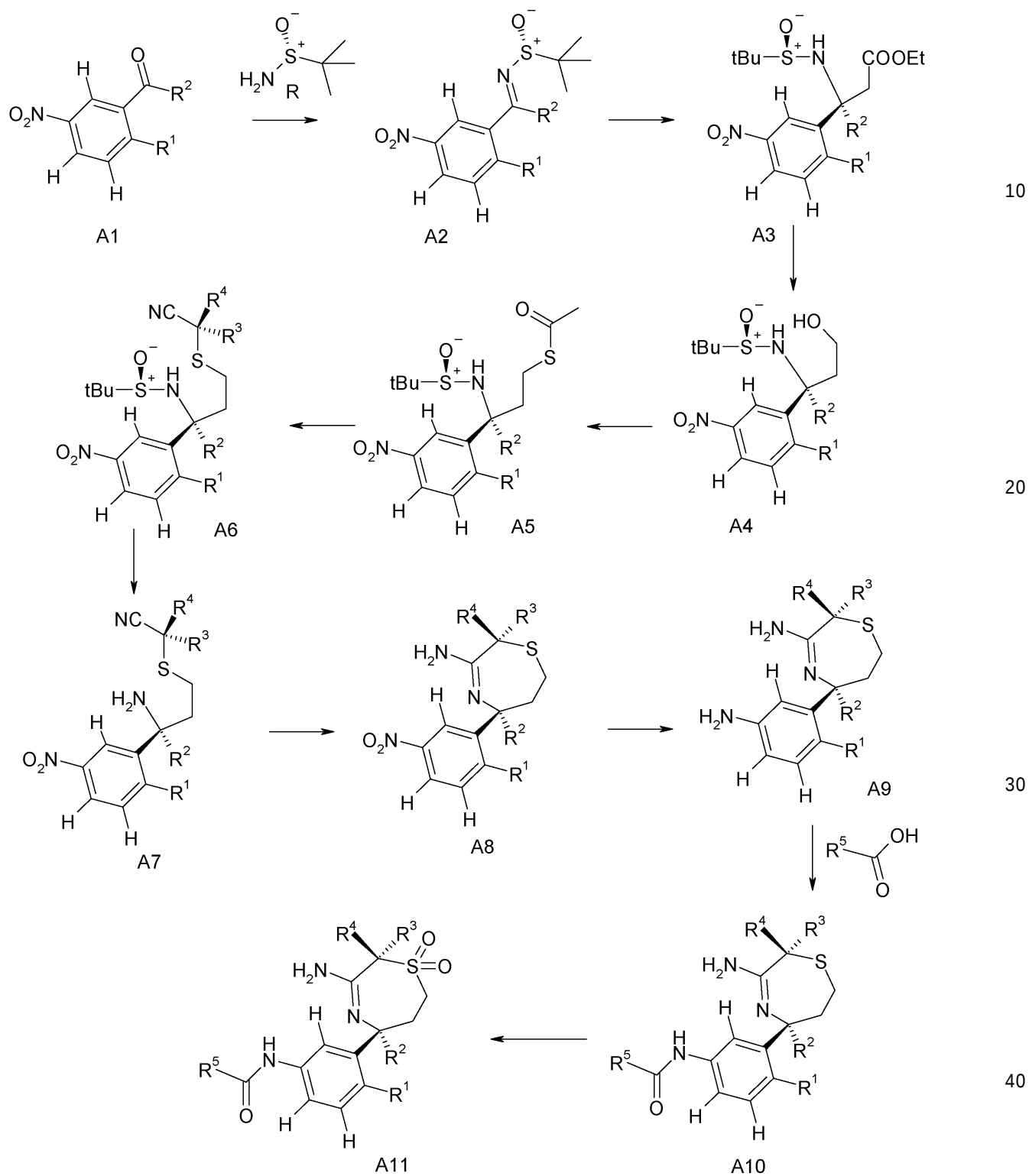
【 0 1 3 4 】

スルホン A 11 の調製は、溶媒（ジクロロメタンなど）中、ペルオキシド、好ましくはメタクロロ過安息香酸での処理によって、アミド A 10 から達成することができる。

【 0 1 3 5 】

【化 9】

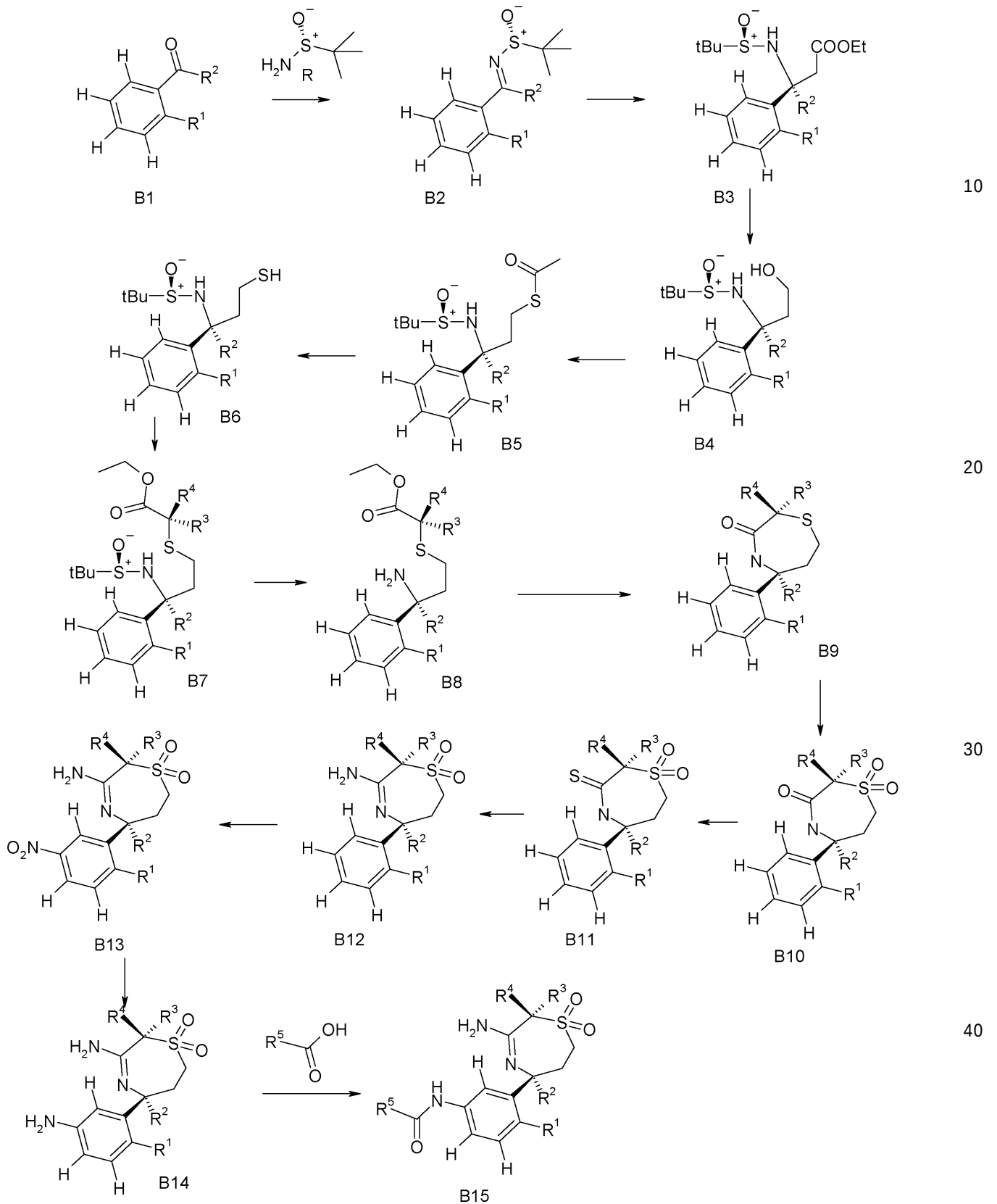
スキーム A



【 0 1 3 6 】

【化 10】

スキーム B



【 0 1 3 7 】

一般式 B 2 で示されるスルフィニルイミンは、T.P. Tang & J.A. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12と同様にして、溶媒（エーテルなど、例えば、ジエチルエーテル、又はより好ましくは THF）中、ルイス酸（例えば、チタン（IV）アルコキシドなど、より

10

20

30

40

50

好ましくはチタン（IV）エトキシド）の存在下で、アリアルケトン及びスルフィンアミド（例えば、アルキルスルフィンアミド、最も好ましくは（R）-（+）-tert-ブチルスルフィンアミド）の縮合によって、調製することができる。

【0138】

スルフィニルイミンB2のスルフィンアミドエステルB3への変換は、Tang & Ellmanによって記載されているようにキラル配向基によって立体選択的に進行する。スルフィニルイミンB2は、低温度で、好ましくは-78で、溶媒（エーテルなど、例えば、ジエチルエーテル、又はより好ましくはTHF）中、例えば、酢酸アルキル（好ましくは酢酸エチル）、LDA及びクロロトリイソプロポキシチタンから生成されたチタンエノラートと反応させることができる。代替的に、スルフィンアミドエステルB3は、スルフィニルイミンB2から、0~70の温度で、好ましくは23で、溶媒（エーテルなど、例えば、ジエチルエーテル、又はより好ましくはTHF）中、場合により塩化銅（I）の存在下で、プロモ酢酸エステル誘導体及び亜鉛末のレフォルマトスキー反応によって、生成することができる。

10

【0139】

スルフィンアミドエステルB3は、溶媒（エーテルなど、例えば、ジエチルエーテル、又はより好ましくはTHF）中、アルカリ水素化物、好ましくは水素化ホウ素リチウム又は水素化アルミニウムリチウムを用いたエチルエステルの還元によって、アルコールB4に還元することができる。

20

【0140】

チオアセタートB5は、溶媒（ジクロロメタンなど）中、チオ酢酸、トリフェニルホスフィン及びジアゾカルボキシラート、好ましくはDCAD又はDEADを使用する光延ブロットコルによって、アルコールB4から調製することができる。

【0141】

チオールB6は、チオアセタートB5から、溶媒としてのメタノール中、無機塩基（炭酸カリウムなど）を使用したそのアセタートの開裂によって、調製することができる。

【0142】

チオールB6は、溶媒としてのアセトニトリル中、無機塩基（炭酸カリウムなど）を用い、アルキル化試薬（ α -ハロゲン化エステル類似体など）を使用して、エステルB7へアルキル化することができる。

30

【0143】

エステルB7中のキラル配向基の加水分解によりアミノエステルB8を得ることは、0~23の温度で、溶媒（エタノールなど）中、鉱酸（例えば、硫酸、又は好ましくは塩酸）を用いて達成することができる。

【0144】

アミノエステルB8は、23~50の温度で、エーテル溶媒（etheral solvent）、好ましくはTHF中、塩基（ビス[ビス（トリメチルシリル）アミノ]スズ（II）など）を使用して、ラクタムB9に環化することができる。

【0145】

チオエーテルB9は、室温で、溶媒としてのジクロロメタン中、酸化剤、好ましくはメタクロロ過安息香酸を用いた処理によってスルホンB10に酸化させることができる。

40

【0146】

チオラクタムB11は、還流で、エーテル溶媒（ジオキサンなど、又は好ましくはTHF）中、ローソン試薬を使用して、スルホンB10から調製することができる。

【0147】

1,1-ジオキソ-[1,4]チアゼピンB12は、マイクロ波キャビティ内、120の温度で、溶媒（THFなど）中、塩化水銀（II）、及びメタノール中のアンモニアの溶液を用いた処理によって、チオラクタムB11から調製することができる。

【0148】

1,1-ジオキソ-[1,4]チアゼピンB12中へのニトロ基の導入によりB13を

50

得ることは、低温度で、好ましくは 0 で、硫酸及び硝酸を伴う標準手順に従って最良に実施した。

【 0 1 4 9 】

B 1 3 中のニトロ基の還元によりアニリン B 1 4 にすることは、昇温、より好ましくは 8 0 で、アルコール、より好ましくは水性エタノール中、金属還元（鉄又はスズなど、より好ましくは塩化スズ）によって達成することができる。

【 0 1 5 0 】

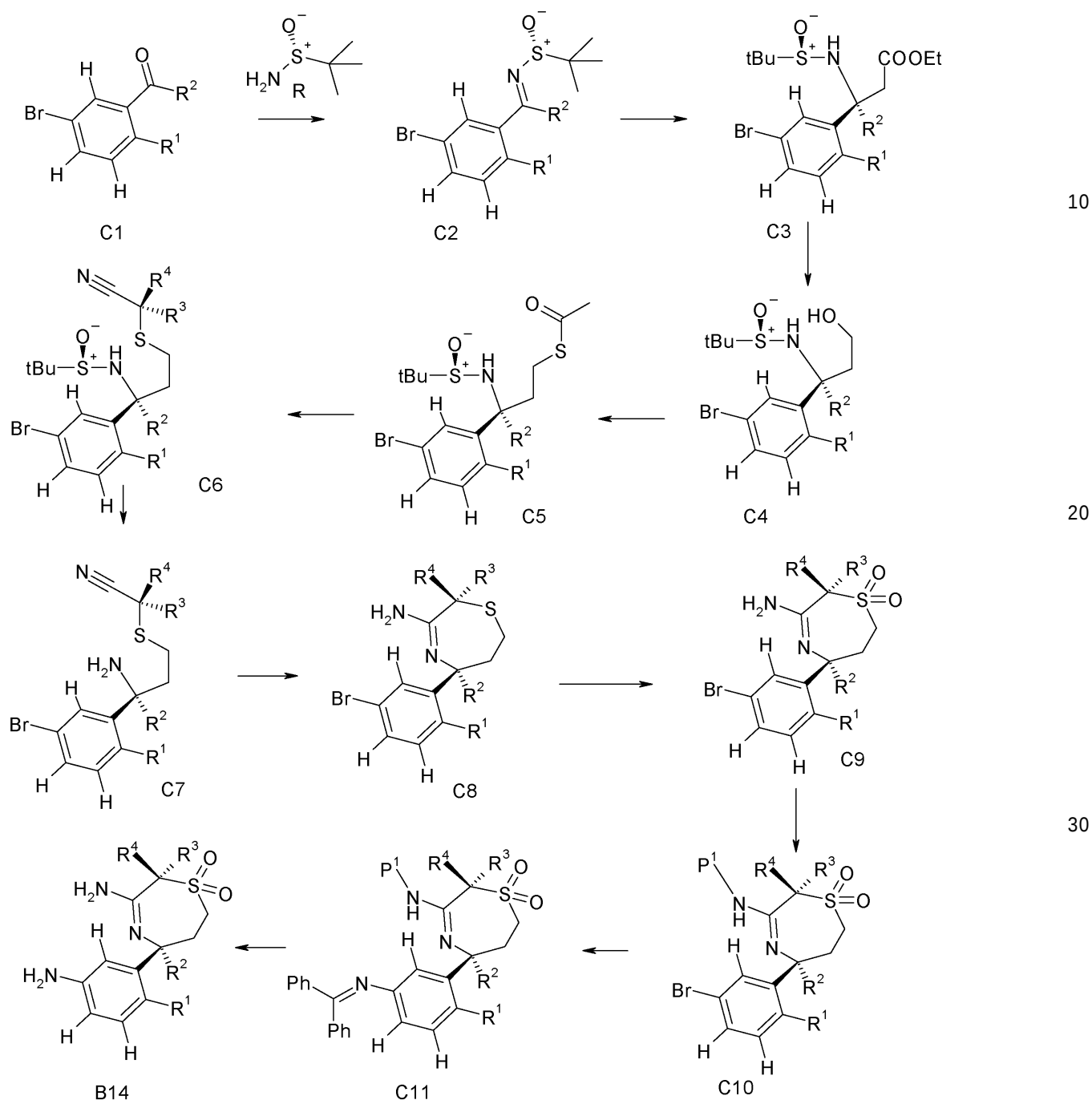
アニリン B 1 4 とカルボン酸とのアミドカップリングによりアミド B 1 5 (= A 1 1) を得ることは、カルボジイミド（例えば、D C C 又は E D C I ）又はトリアジン（ D M T M M など）を用いて、それぞれジクロロメタン又はメタノールなどの溶媒中で実施することができる。

10

【 0 1 5 1 】

【化 1 1】

スキーム C



【 0 1 5 2 】

一般式 C 2 で示されるスルフィニルイミンは、T.P. Tang & J.A. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12と同様にして、溶媒（エーテルなど、例えば、ジエチルエーテル、又はより好ましくは THF）中、ルイス酸（例えば、チタン（IV）アルコキシドなど、より好ましくはチタン（IV）エトキシド）の存在下で、アリールケトン及びスルフィニアミド（例えば、アルキルスルフィニアミド、最も好ましくは（R）-（+）-tert-ブチルスルフィニアミド）の縮合によって、調製することができる。

【 0 1 5 3 】

スルフィニルイミン C 2 のスルフィニアミドエステル C 3 への変換は、Tang & Ellman によって記載されているようにキラル配向基によって立体選択的に進行する。スルフィニルイミン C 2 は、低温度で、好ましくは -78 °C で、溶媒（エーテルなど、例えば、ジエ

チルエーテル、又はより好ましくはTHF)中、例えば、酢酸アルキル(好ましくは酢酸エチル)、LDA及びクロロトリイソプロポキシチタンから生成されたチタンエノラートと反応させることができる。代替的に、スルフィンアミドエステルC3は、スルフィニルイミンC2から、0~70の温度で、好ましくは23で、溶媒(エーテルなど、例えば、ジエチルエーテル、又はより好ましくはTHF)中、場合により塩化銅(I)の存在下で、プロモ酢酸エステル誘導体及び亜鉛末のレフォルマトスキー反応によって、生成することができる。

【0154】

スルフィンアミドエステルC3は、溶媒(エーテルなど、例えば、ジエチルエーテル、又はより好ましくはTHF)中、アルカリ水素化物、好ましくは水素化ホウ素リチウム又は水素化アルミニウムリチウムを用いたエチルエステルの還元によって、アルコールC4に還元することができる。

10

【0155】

チオアセタートC5は、溶媒(ジクロロメタンなど)中、チオ酢酸、トリフェニルホスフィン及びジアゾカルボキシラート、好ましくはDCAD又はDEADを使用する光延ブロットコルによって、アルコールC4から調製することができる。

【0156】

スルフィンアミドニトリルC6の調製は、チオアセタートC5から、溶媒(メタノールなど)中、無機塩基、好ましくは K_2CO_3 を用いた、アルキル化試薬(ハロゲン化アセトニトリル類似体など)の存在下での、そのチオアセタートの開裂によって、達成することができる。

20

【0157】

ニトリルC6中のキラル配向基の加水分解によりアミノニトリルC7を得ることは、0~23の温度で、溶媒(ジオキサン、THF、酢酸エチル又はメタノールなど)中、鉱酸(例えば、硫酸、又は好ましくは塩酸)を用いて達成することができる。

【0158】

アミノニトリルC7は、23~100の温度、好ましくは60で、不活性溶媒(好ましくはトルエン)中、ルイス酸(トリメチルアルミニウムなど)を使用して、アミジンC8に環化することができる。

【0159】

チオエーテルC8は、室温で、溶媒としてのジクロロメタン中、酸化剤、好ましくはメタクロロ過安息香酸を用いた処理によってスルホンC9に酸化することができる。代替的に、この酸化は、周囲温度で、溶媒(メタノールなど)中、ペルオキシ硫酸カリウム(オキソン)を使用して実施することができる。

30

【0160】

式C9で示される化合物中のアミノ基の保護により式C10で示される臭化アリールを生成することは、0~周囲温度の間の温度で、塩素系溶媒(例えば、ジクロロメタン又はクロロホルムなど)中、塩基性条件下、例えば、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など)の存在下で、トリアリールメチルクロリド(トリフェニルメチルクロリド(Tr-C1)、p-メトキシフェニルジフェニルメチルクロリド(MMTTr-C1)、ジ(p-メトキシフェニル)フェニルメチルクロリド(DMTTr-C1)又はトリ(p-メトキシフェニル)メチルクロリド(TMTTr-C1)など、好ましくはDMTTr-C1)を用いて実施することができる。

40

【0161】

式C10で示される臭化アリールを、80~110の間の温度で、不活性雰囲気(窒素又はアルゴンなど)下、適切な溶媒(トルエン又は1,4-ジオキサンなど)中、塩基(ナトリウムtert-ブトキシド、リン酸カリウム又は炭酸セシウムなど)の存在下、適切な遷移金属触媒(ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)((dba)₂Pd)又はトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)((dba)₃Pd₂)など)及び適切なリガンド(rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1

50

' - ビナフチル (r a c - B I N A P)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルピフェニル (X - P H O S) 又は 2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルピフェニル (t - B u X - P H O S) など) の存在下、アンモニア等価体 (ベンゾフェノンイミンなど) と反応させて、式 C 1 1 で示される化合物を生成することができる。

【 0 1 6 2 】

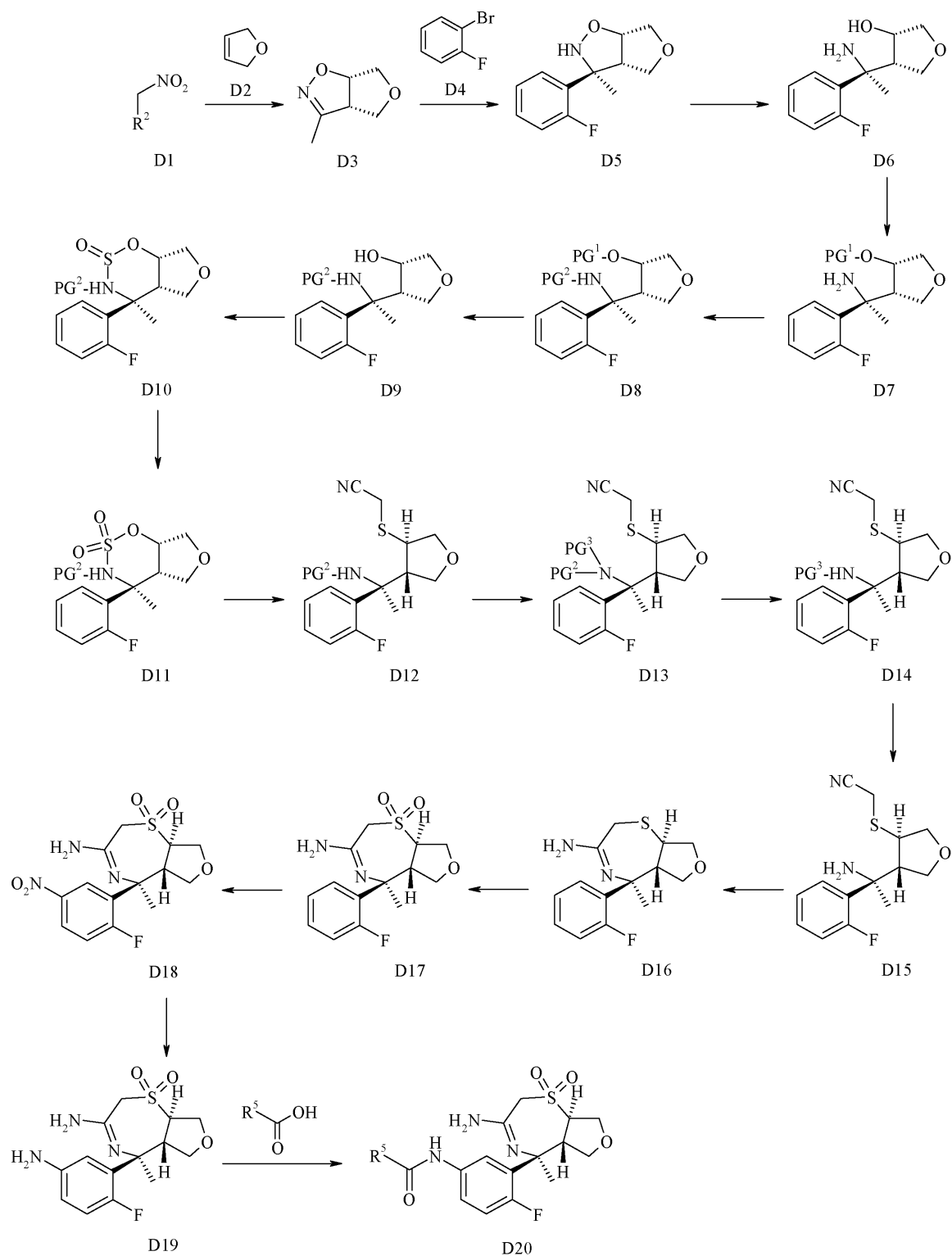
式 C 1 1 で示される化合物中の両方のアミノ基の脱保護は、まずそれと強有機酸 (トリフルオロ酢酸など) とを、0 ~ 周囲温度の間の温度で、無水条件下、塩素系溶媒 (ジクロロメタン又はクロロホルムなど) 中で反応させて P¹ 基を切断することによって、1 ポット手順によって達成することができる。次に、ベンゾフェノンイミンを切断するための水又は塩酸水溶液の添加、そして周囲温度での反応により、式 B 1 4 で示されるジアミンを生成する。

10

【 0 1 6 3 】

【化 1 2】

スキーム D



10

20

30

40

【0164】

一般式 D 2 0 で示される環付加した (Anellated) 化合物は、スキーム D に記載したように調製することができる。出発物質は、市販されているか、又は既知の方法により調製することができる。先に定義した任意の残基及び変数は、特に断りない限り、先に定義した意味を持ち続ける。

【0165】

ニトロ化合物 D 1 は、活性化剤 (例えば、イソシアナートなど、特にフェニルイソシア

50

ナート)及び触媒量の塩基(特に、アルキルアミン、より特に Et_3N)の存在下、溶媒(ベンゼンもしくはトルエンなど、特にベンゼン、又はアルキルエーテル、特にジエチルエーテル)又は塩素系溶媒(特にジクロロメタン)中、オレフィンD2と反応させて、ジヒドロイソオキサゾールD3を得る。

【0166】

臭化アリールD4を用いたジヒドロイソオキサゾールD3のアリール化により、イソオキサゾリジンD5を得ることは、ハロゲン化アリール、特に臭化アリールとアルキルリチウム試薬、特に $n\text{-BuLi}$ とを反応させて、アリールリチウム種を得て、これを、 $-100 \sim -20$ で、特に -78 で、エーテル、特にTHF及びトルエンからなる溶媒混合物中、ルイス塩基、好ましくは三フッ化ホウ素エーテラートの存在下、ジヒドロイソ

10

【0167】

ラセミのイソオキサゾリジンD5の分割によりキラルのイソオキサゾリジンを得ることは、溶離液としての n -ヘプタン及びエタノールの混合物中のChiralpack ADカラムを使用して、キラル高速液体クロマトグラフィー(HPLC)によって行うことができる。

【0168】

イソオキサゾリジンD5のアミノアルコールD6への水素化分解は、プロトン性溶媒(アルコールなど、特にエタノール)中、Pd-触媒(特にパラジウム担持炭)及び水素源(例えば、ギ酸の塩、特にギ酸アンモニウム)を使用する、移動水素化分解(transfer hydrogenolysis)によって最良に達成することができる。

20

【0169】

アミノアルコールD6を、 $0 \sim 23$ で、トリアルキルアミン塩基、特にトリエチルアミン及びピリジン触媒、特に4-ジメチルアミノピリジンの存在下、塩素系溶媒(ジクロロメタンなど)中、クロロシラン、特にtert-ブチルクロロジメチルシラン($\text{PG}^1 = t\text{-BuMe}_2\text{Si}$)を用いて、O-シリル化によって酸素上で選択的に保護して、O-シリル化アミノアルコールD7にすることができる。

【0170】

O-シリル化アミノアルコールD7は、 $0 \sim 60$ 、好ましくは 23 で、弱有機酸、特に酢酸の存在下、塩素系溶媒(特に、 $1,2$ -ジクロロエタン又はジクロロメタン)中、還元剤、特にシアノ水素化ホウ素ナトリウム又はトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを使用して、アルデヒド、特にp-メトキシベンズアルデヒド($\text{PG}^2 = \text{PMB}$)又は $2,4$ -ジメトキシベンズアルデヒド($\text{PG}^2 = \text{DMB}$)を用いて、O-シリル化N-ベンジル化アミノアルコールD8に還元的アミノ化することができる。

30

【0171】

O-シリル化N-ベンジル化アミノアルコールD8は、 $0 \sim 50$ で、好ましくは 23 で、溶媒(THFなど)中、それとフッ化物源、特にフッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF)とを反応させることによって、N-ベンジル化アミノアルコールD9に脱シリル化することができる。

【0172】

N-ベンジル化アミノアルコールD9は、低温度(-78 など)で出発し、そして 0 又は周囲温度まで上昇させて、塩素系溶媒、特にジクロロメタン中、アミン塩基、特にピリジンの存在下、塩化チオニルと反応させて、環状スルファミダイト(cyclic sulfamite)D10にすることができる。

40

【0173】

環状スルファミダイトD10は、 $0 \sim 50$ の間の温度で、好ましくは 23 で、水、アセトニトリル及び酢酸エチル又はテトラクロロメタンからなる溶媒混合物中、ルテニウム塩(塩化ルテニウム(III)など)の存在下、アルカリ過ヨウ素酸塩(過ヨウ素酸ナトリウム又はカリウムなど)によって酸化して、環状スルファミダートD11にすることができる。

【0174】

50

環状スルファミダート D 1 1 は、硫黄求核剤（メルカプトアセトニトリルなど）を用いて位置及び立体選択的に開環し、そして続いて、酸性条件下で加水分解して、N - ベンジル化アミノニトリル D 1 2 にすることができる。開環は、23 ～ 80 の間の温度で、好ましくは 60 で、極性非プロトン性溶媒（N, N - ジメチルホルムアミドなど）中、アミン塩基（1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン（DBU）又は 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン（TMG）など）の存在下で進行する。開環工程からの全ての揮発物を真空下で蒸発により除去した後、粗反応混合物を、0 ～ 50 の間の温度で、好ましくは 23 で、鉱酸（特に 20 % 硫酸水溶液）及び溶媒（ジエチルエーテル又はジクロロメタンなど）の混合物中で、酸加水分解に供する。

【 0 1 7 5 】

N - ベンジル化アミノニトリル D 1 2 は、三工程プロトコルで脱保護して、アミノニトリル D 1 5 にする：第一に、N - ベンジル化アミノニトリル D 1 2 を、0 ～ 40 の間の温度で、好ましくは 23 で、塩素系溶媒（ジクロロメタンなど）中、アミン塩基、特にトリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンの存在下、有機無水物、特にトリフルオロ酢酸無水物と反応させて、N - ベンジル化 N - トリフルオロアセチル化アミノニトリル D 1 3 を得る。第二に、N - ベンジル化 N - トリフルオロアセチル化アミノニトリル D 1 3 を、0 ～ 50 の間の温度で、好ましくは 23 で、強有機酸、特にトリフルオロ酢酸との無溶媒での反応によって、N - トリフルオロアセチル化アミノニトリル D 1 4 に脱ベンジル化する。第三に、N - トリフルオロアセチル化アミノニトリル D 1 4 を、0 ～ 60 の間の温度で、好ましくは 23 で、アルコール溶媒、特にメタノール又はエタノール中、還元剤（水素化ホウ素ナトリウムなど）を用いた処理によって、アミノニトリル D 1 5 に脱アシル化する。

【 0 1 7 6 】

アミノニトリル D 1 5 は、23 ～ 100 の間の温度、好ましくは 60 で、不活性溶媒、好ましくはトルエン中、ルイス酸（トリメチルアルミニウムなど）を使用して、アミジン D 1 6 に環化することができる。

【 0 1 7 7 】

チオエーテル D 1 6 は、室温で、溶媒としてのジクロロメタン中、酸化剤、好ましくはメタクロロ過安息香酸での処理によって、スルホン D 1 7 に酸化することができる。代替的に、酸化は、周囲温度で、溶媒（メタノールなど）中、ペルオキシ硫酸カリウム（オキシソ）を使用して実施することができる。

【 0 1 7 8 】

アミジン D 1 7 のニトロ化によりニトロアミジン D 1 8 を得ることは、0 ～ 23 の間の温度で、溶媒を使用せずに、無希釈硫酸及び発煙硝酸を伴う標準手順に従う。

【 0 1 7 9 】

中間体 D 1 8 中のニトロ基の還元によりアニリン D 1 9 を得ることは、プロトン性溶媒（アルコールなど、特にエタノール又はメタノール）中、触媒（Pd 担持炭など）を使用する水素化によって達成することができる。

【 0 1 8 0 】

アニリン D 1 9 とカルボン酸との選択的アミドカップリングによりアミド D 2 0 を得ることは、溶媒（アルコールなど、特にメタノール）中、4 - (4 , 6 - ジメトキシ [1 . 3 . 5] トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウムクロリド（DMTMM）水和物を用いて達成することができる。

【 0 1 8 1 】

薬学的に許容しうる対応する酸との塩は、当業者には既知の標準方法により、例えば、式 I で示される化合物を、例えば、ジオキサン又は THF などの適切な溶媒に溶解し、そして適量の対応する酸を加えることにより得ることができる。この生成物は通常、濾過によるか又はクロマトグラフィーにより単離することができる。塩基との薬学的に許容しうる塩への式 I で示される化合物の変換は、このような化合物をこのような塩基で処理することにより実施することができる。このような塩を形成するための 1 つの可能な方法は、

10

20

30

40

50

例えば、 $1/n$ 当量の塩基性塩〔例えば、 $M(OH)_n$ など（ここで、 M = 金属又はアンモニウムカチオンであり、そして n = 水酸化物アニオンの数である）〕の、適切な溶媒（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の添加、及び溶媒を除去するための蒸発又は凍結乾燥による。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。

【0182】

それらの調製法が実施例に記載されていない場合、式 I で示される化合物ならびに全ての中間体生成物は、類似方法によるか又は本明細書に記載されている方法により調製することができる。出発物質は、市販されているか、当技術分野において既知であるか、又は当技術分野において既知の方法によるか、もしくはそれと同様に調製することができる。

10

【0183】

本発明における一般式 I で示される化合物は、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ということが認識されるであろう。

【0184】

薬理試験

式 I で示される化合物及びその薬学的に許容しうる塩は、有益な薬理学的特性を持つ。本発明の化合物は、BACE 1 及び / 又は BACE 2 活性の阻害に関連することが見い出された。本化合物は、本明細書に後述の試験により調べた。

【0185】

細胞 A β - 低下アッセイ :

ヒト APP wt 遺伝子 (APP695) の cDNA を発現するベクターで安定にトランスフェクトしたヒト HEK293 細胞を使用して、細胞アッセイにおける化合物の効力を評価した。細胞は、96 ウェルマイクロタイタープレート内、細胞用培地 (Iscove、+ 10% (v/v) ウシ胎仔血清、グルタミン、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、そして化合物を、8% DMSO を含有する FCS を含まない 1/10 容量の培地中で $10\times$ 濃度で加えた (DMSO の最終濃度は 0.8% v/v に保持した)。加湿インキュベーター内、37 及び 5% CO₂ での 18 ~ 20 時間インキュベーション後、A β 40 濃度の測定のために培養上清を回収した。96 ウェル ELISA プレート (例えば、Nunc MaxiSorb) を、A β 40 の C - 末端を特異的に認識するモノクローナル抗体でコーティングした (Brockhaus et al., NeuroReport 9, 1481-1486; 1998)。例えば、1% BSA での非特異結合部位のブロッキング及び洗浄後、培養上清を、西洋ワサビペルオキシダーゼ結合 A β 検出抗体 (例えば、抗体 4G8、Sentele, Maryland Heights, MO) と共に適切な希釈液に加え、そして 5 ~ 7 時間インキュベートした。続いて、マイクロタイタープレートのウェルを、0.05% Tween 20 を含有するトリス緩衝食塩水で十分に洗浄し、そしてアッセイは、クエン酸緩衝液中のテトラメチルベンジジン / H₂O₂ により発色させた。1N H₂SO₄ 1 容量により反応を停止した後、反応液を、ELISA リーダー中、450 nm 波長で測定した。培養上清中の A β の濃度は、既知量の純粋な A β ペプチドで得られた標準曲線から算出した。

20

30

【0186】

細胞 TMEEM27 切断を測定することによる BACE 阻害のアッセイ :

本アッセイは、Ins1e ラット細胞株における内因性細胞内 BACE 2 によるヒト TMEEM27 切断及び細胞表面から培地への脱落の阻害の原理を使用し、続いて ELISA アッセイにおいて検出する。BACE 2 の阻害は、用量依存的にこの切断及び脱落を妨げる。

【0187】

安定細胞株「INS - TMEEM27」は、ドキシサイクリン依存的に完全長 hTMEEM27 の誘導発現 (Tet On システムを使用) を有する INS1e 由来細胞株を表す。細胞は、実験を通じて、RPMI1640 + Glutamax (Invitrogen)、ペニシリン / ストレプトマイシン、10% ウシ胎仔血清、100 mM ピルビン酸、5 mM β - メルカプトエタノール、100 μ g/mL G418 及び 100 μ g/mL ハイグロマイシン中で培養し、そして標準的

40

50

CO₂ 細胞培養インキュベーター内、37℃ で非接着培養成長させる。

【0188】

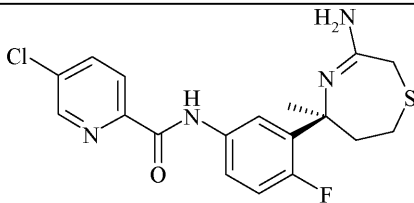
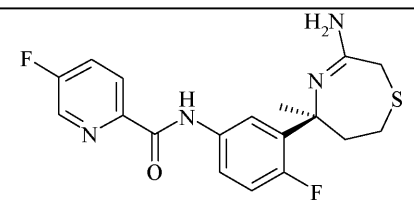
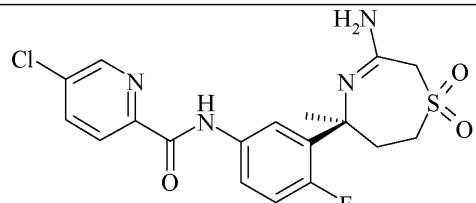
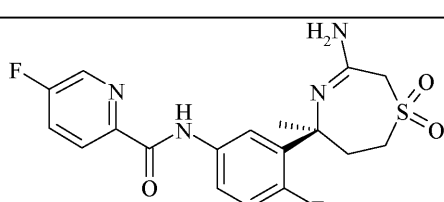
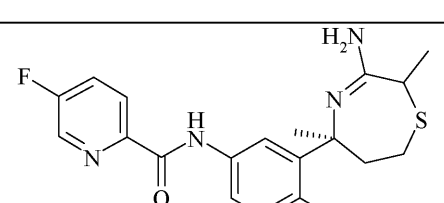
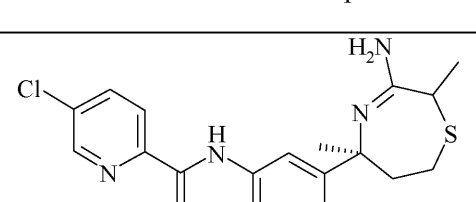
INS-TMEM27細胞は、96ウェルプレートに播種する。培養2日後、BACE2阻害剤を、アッセイにより必要とされるような様々な濃度に加え、そしてさらに2時間後、ドキサイクリンを、500 ng/mLの最終濃度まで加える。細胞を、さらに46時間インキュベートし、そして上清を、脱落TMEM27の検出のために回収する。

【0189】

ELISAアッセイ (TMEM27の細胞外ドメインに対して産生される、一対のマウス抗ヒト-TMEM27抗体を使用する) を使用して、培地中のTMEM27を検出する。BACE2阻害のEC₅₀は、Excel表計算プログラム用のXLFitなどの標準的曲線当てはめソフトウェアを用いて、各阻害剤濃度についてのELISA読取値を使用して、算出する。

【0190】

【表 1】

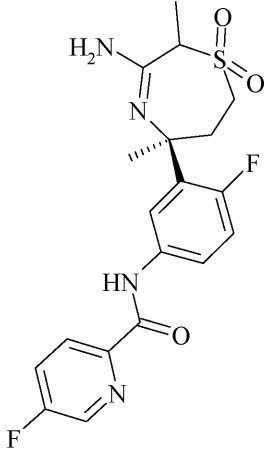
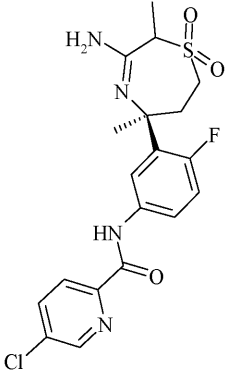
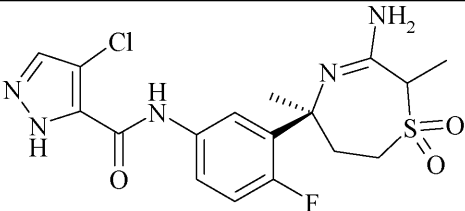
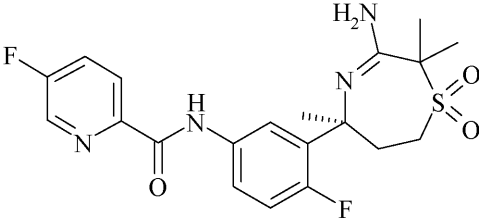
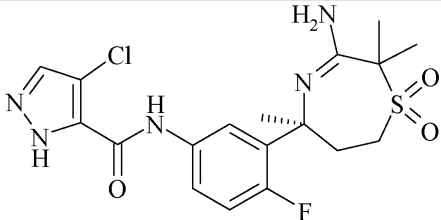
実施例	構造	BACE2 IC ₅₀ [μM]	BACE1 IC ₅₀ [μM]
1		0.167	0.0063
2		0.079	0.016
3		0.005	0.003
4		0.004	0.02
5		0.021	0.17
6		0.009	0.14

10

20

30

40

実施例	構造	BACE2 IC ₅₀ [μM]	BACE1 IC ₅₀ [μM]
7		0.002	0.004
8		0.016	0.03
9		0.858	0.3
10		0.181	0.062
11		-	2.290

10

20

30

40

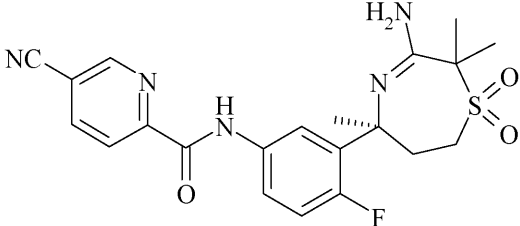
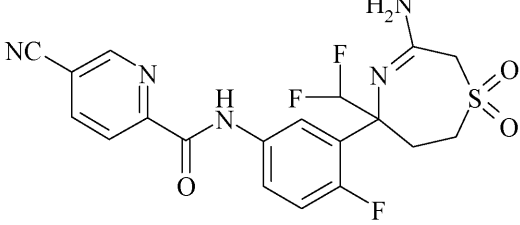
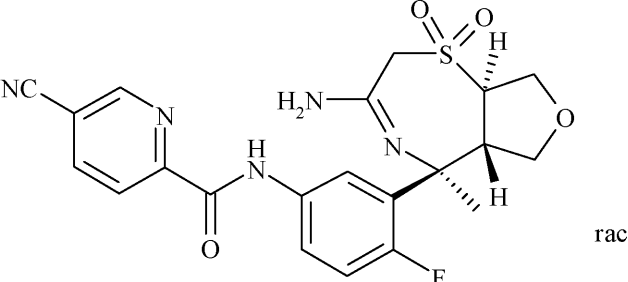
実施例	構造	BACE2 IC ₅₀ [μM]	BACE1 IC ₅₀ [μM]
12		-	0.053
13		-	0.260
14		-	0.078

表 1: 選択された実施例の IC₅₀ 値

【 0 1 9 1 】

医薬組成物

式 I で示される化合物及び薬学的に許容しうる塩は、治療活性物質として、例えば、医薬製剤の形態で使用することができる。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、乳剤又は懸濁剤の形態で、経口投与することができる。しかしながら、投与はまた、例えば、坐剤の形態で直腸内に、又は例えば、注射液剤の形態で非経口的に行うこともできる。

【 0 1 9 2 】

式 I で示される化合物及びそれらの薬学的に許容しうる塩は、医薬製剤の製造のため、薬学的に不活性な無機又は有機の担体と共に加工することができる。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等が、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に適切な担体は、例えば、植物性油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオール類等である。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。溶剤及びシロップ剤の製造に適切な担体は、例えば、水、ポリオール類、グリセリン、植物油等である。坐剤に適切な担体は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体のポリオール等である。

【 0 1 9 3 】

さらに、医薬製剤は、薬学的に許容しうる補助物質、例えば、保存剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、着香剤、浸透圧を変化させる塩、緩衝剤、マスキング剤又は酸化防止剤を含有することができる。これらはまた、さらに他の治療上有益な物質を含有することができる。

【 0 1 9 4 】

式 I で示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩及び治療上不活性な担体を含有す

10

20

30

40

50

る医薬がまた、本発明によって提供され、式 I で示される 1 種以上の化合物及び / 又はその薬学的に許容しうる塩、そして所望により、1 種以上の他の治療上有益な物質を、1 種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、それらの製造のための方法も本発明によって提供される。

【0195】

投与量は、広い限界内で変化させることができ、そして当然ながら各特定の症例における個々の要求に適合させる必要があるだろう。経口投与の場合には、成人の投与量は、1 日当たり約 0.01 mg ~ 約 1000 mg の一般式 I で示される化合物、又は対応する量の薬学的に許容しうるその塩と変化させることができる。1 日の投与量を、1 回量として又は分割した量で投与してよく、そしてさらに、必要性が示される場合、この上限を超えることもできる。

【0196】

下記の実施例は、本発明を限定することなく例示するが、単にその代表的なものとして役立つ。医薬製剤は、好都合には、約 1 ~ 500 mg、好ましくは 1 ~ 1000 mg の式 I で示される化合物を含有する。本発明による組成物の例は、以下のとおりである。

【0197】

実施例 A

以下の組成の錠剤を、常法で製造する。

【表 2】

成分	mg/錠剤			
	5	25	100	500
式 I で示される化合物	5	25	100	500
無水乳糖 DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
微晶質セルロース	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: 見込まれる錠剤の組成

【0198】

製造手順

1. 成分 1、2、3 及び 4 を混合し、そして精製水で顆粒化する。
2. 顆粒を 50 で乾燥させる。
3. 顆粒を適切な微粉碎装置に通す。
4. 成分 5 を加え、そして 3 分間混合し、適切な成形機で圧縮する。

【0199】

実施例 B - 1

以下の組成のカプセル剤を製造する。

10

20

30

40

【表 3】

成分	mg/カプセル			
	5	25	100	500
式 I で示される化合物	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: 見込まれるカプセル剤の成分組成

【 0 2 0 0 】

製造手順

- 成分 1、2 及び 3 を適切なミキサーで 30 分間混合する。
- 成分 4 及び 5 を加え、そして 3 分間混合する。
- 適切なカプセルに充填する。

【 0 2 0 1 】

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、タルクをそれに加え、そして十分に混合する。混合物を、機械により適切なカプセル、例えば硬ゼラチンカプセルに充填する。

【 0 2 0 2 】

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
式 I で示される化合物	5
黄ロウ	8
硬化大豆油	8
部分的硬化植物油	34
大豆油	110
合計	165

表 4: 見込まれる軟ゼラチンカプセル剤の成分組成

【 0 2 0 3 】

【表 5】

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

10

表 5: 見込まれる軟ゼラチンカプセル剤の組成

【 0 2 0 4 】

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。充填された軟ゼラチンカプセルを、通常の手順に従って処理する。

【 0 2 0 5 】

実施例 C

以下の組成の坐剤を製造する。

20

【表 6】

成分	mg/坐剤
式 I で示される化合物	15
坐薬用鍊剤	1285
合計	1300

表 6: 見込まれる坐剤組成

30

【 0 2 0 6 】

製造手順

坐薬用鍊剤をガラス又はスチール容器中で融解し、十分に混合し、そして 4 5 に冷却する。その後、微粉碎した式 I で示される化合物をそれに加え、そしてそれが完全に分散するまで攪拌する。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、そしてパラフィン紙又は金属箔で個別に包む。

【 0 2 0 7 】

実施例 D

以下の組成の注射液剤を製造する。

40

【表 7】

成分	mg/注射液剤
式 I で示される化合物	3
ポリエチレングリコール 400	150
酢酸	pH 5.0 にするのに十分な量
注射液剤用水	1.0 ml になる量

表 7: 見込まれる注射液剤組成

【 0 2 0 8 】

50

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 1.0 mL に調整する。この溶液を濾過し、適切な過剰量を使用してバイアルに充填し、そして滅菌する。

【0209】

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 で示される化合物	50
乳糖, 微細粉末	1015
微晶質セルロース (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 K 30	10
ステアリン酸マグネシウム	10
香味添加剤	1
合計	2500

10

20

表 8: 見込まれるサッシェ剤組成

【0210】

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カルボキシメチルセルロースナトリウムと混合し、そして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、そしてサッシェに充填する。

【0211】

実験の部

以下の実施例は、本発明の例示のため提供される。それらは、本発明の範囲を制限するものと見なされるべきではなく、単に本発明の代表的なものとして見なされるべきである。

30

【0212】

概要

MS: 質量スペクトル (MS) は、Perkin-Elmer SCIEX API 300 での陽もしくは陰イオンスプレー (ISP 又は ISN) 法、又は Finnigan MAT SSQ 7000 分光計での電子衝撃法 (EI、70 eV) のいずれかを用いて測定した。

【0213】

略語:

DCAD = ジ - p - クロロベンジルアゾジカルボキシラート; DCC = N, N' - ジシクロヘキシル - カルボジイミド、DCE = 1, 2 - ジクロロエタン、DCM = ジクロロメタン、DIPA = ジイソプロピルエチルアミン、DMAc = ジメチルアセトアミド、DMAP = 4 - ジメチルアミノピリジン、DMF = N, N - ジメチルホルムアミド、DMSO = ジメチルスルホキシド、EDCI = N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチル - カルボジイミド塩酸塩、HATU = 1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロホスファート、DMTMM = 4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウムクロリド; HCl = 塩化水素、HPLC = 高速液体クロマトグラフィー、LDA = リチウムジイソプロピルアミド、MS = 質量スペクトル、N

40

50

M R = 核磁気共鳴、T E A = トリエチルアミン、T B M E = tert - ブチルメチルエーテル及びT H F = テトラヒドロフラン。

【 0 2 1 4 】

以下の実施例は、本発明の例示のため提供される。それらは、本発明の範囲を制限するものと見なされるべきではなく、単に本発明の代表的なものとして見なされるべきである。

【 0 2 1 5 】

中間体スルフィニルイミン A 2 の合成

一般手順

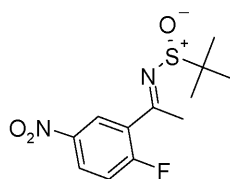
T H F (3 5 0 mL) 中の (R) - (+) - tert - ブチルスルフィンアミド (6 6 mmol) の溶液に、ケトン A 1 (7 2 . 6 mmol) 及びチタン (I V) エトキシド (1 3 2 mmol) を順次加え、そしてこの溶液を、還流温度で 5 時間撹拌した。この混合物を、22 に冷却し、ブライン (4 0 0 mL) で処理し、この懸濁液を、10 分間撹拌し、そしてdicaliteで濾過した。層を分離し、水層を、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を、水で洗浄し、乾燥させ、そして真空下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン / 酢酸エチルを使用したシリカのクロマトグラフィーにより精製して、純粋なスルフィニルイミン A 2 を得た。

10

【 0 2 1 6 】

中間体 A 2 A

【 化 1 3 】



20

1 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - エタノンから出発して、生成物 (R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - エタ - (E) - イリデン] - アミドを、淡褐色の油状物として得た。MS (ISP): m/z = 287.1 [M+H]⁺.

30

【 0 2 1 7 】

中間体スルフィンアミドエステル A 3 の合成

一般手順 (レフォルマトスキー反応を介する)

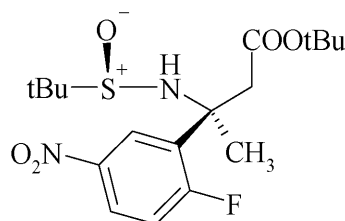
乾燥装置内で、乾燥 T H F (7 0 mL) 中の新たに活性化した亜鉛粉末 (1 . 6 3 g 、 2 4 . 9 mmol) の懸濁液を、不活性雰囲気下、加熱還流した。乾燥 T H F (1 5 mL) 中のスルフィニルイミン A 2 (2 4 . 9 mmol) 及びプロモ酢酸 (2 4 . 9 mmol) の溶液を、15 分間かけて滴下し、そしてこの懸濁液を、5 時間加熱還流した。冷却したこの混合物を、飽和 N H ₄ C l 水溶液と酢酸エチルで分液し、有機層を乾燥させ、そして蒸発させた。この粗物質を、ヘプタン / 酢酸エチルを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、スルフィンアミドエステル A 3 を得た。

40

【 0 2 1 8 】

中間体 A 3 A

【 化 1 4 】



50

(R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - エタ - (E) - イリデン] - アミドから出発して、生成物 (S) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - (R) - 3 - (2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィニルアミノ) - 酪酸 tert - ブチルエステルを、淡褐色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 403.2$ $[M+H]^+$.

【 0 2 1 9 】

中間体スルフィンアミドアルコール A 4 の合成

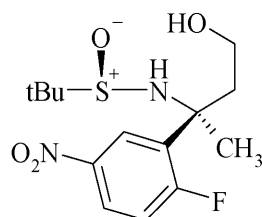
一般手順

乾燥 THF (50 mL) 中のスルフィンアミドエステル A 3 (12.7 mmol) の溶液を、0 で水素化ホウ素リチウム (25.3 mmol) を用いて処理し、そして攪拌を、0 で 4 時間続けた。この反応混合物を、酢酸 (2 mL) 及び水 (50 mL) の添加によりクエンチし、酢酸エチルで抽出し、そして有機層を乾燥させ、そして蒸発させた。残留物を、n - ヘプタン及び酢酸エチルの混合物を使用したシリカのクロマトグラフィーにより精製して、純粋な中間体スルフィンアミドアルコール A 4 を得た。

【 0 2 2 0 】

中間体 A 4 A

【 化 1 5 】



(S) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - (R) - 3 - (2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィニルアミノ) - 酪酸 tert - ブチルエステルから出発して、生成物 (R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - プロピル] - アミドを、黄色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 333.3$ $[M+H]^+$.

【 0 2 2 1 】

中間体スルフィンアミドチオアセタート A 5 の合成

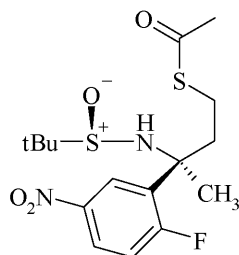
一般手順

乾燥 DCM 50 mL 中のトリフェニルホスフィン (4.73 g、18.1 mmol) の溶液を、0 でアルゴン下、DCAD (6.63 g、18.1 mmol) を用いて処理し、そして得られた反応混合物を、0 で 20 分間攪拌した。先の反応混合物に、乾燥 DCM 10 mL 中のチオ酢酸 (1.37 mg、18.1 mmol) 及びアルコール A 4 (3.0 g、9.03 mmol) の溶液を加えた。この反応混合物を、0 で 20 分間攪拌し、室温まで温まるにまかせ、そしてその温度で 18 時間攪拌した。この反応の過程の間に形成された白色の沈殿物を濾別した。濾液を、追加のジクロロメタンで希釈し、そして 1M 炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして蒸発乾固させた。残留物を、n - ヘプタン及び酢酸エチルの混合物を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、純粋な生成物 3.2 g を得た。

【 0 2 2 2 】

中間体 A 5 A

【化 1 6】



10

(R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - プロピル] - アミドから出発して、生成物のチオ酢酸 S - [(S) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - (R) - 3 - (2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィニルアミノ) - ブチル] エステルを、黄色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 391.3$ $[M+H]^+$.

【0 2 2 3】

中間体スルフィンアミドニトリル A 6 の合成

一般手順

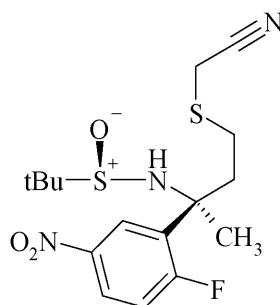
メタノール 19 mL 中のチオアセタート A 5 (1.3 g、3.33 mmol) の溶液を、アルゴン下、プロモアセトニトリル (2.23 g、16.6 mmol) 及び炭酸カリウム (460 mg、3.33 mmol) で処理した。得られた反応混合物を、室温で 1 時間攪拌した。この反応媒体を、酢酸エチルで満たした分液漏斗に注ぎ、そして水で抽出し、有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして蒸発乾固させた。この粗生成物を、n - ヘプタン及び酢酸エチルの混合物を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、スルホンアミドニトリル A 6 1.05 g を得た。

20

【0 2 2 4】

中間体 A 6 A

【化 1 7】



30

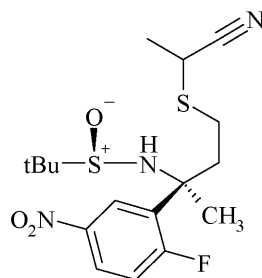
チオ酢酸 S - [(S) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - (R) - 3 - (2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィニルアミノ) - ブチル] エステルから出発して、生成物 (R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 3 - シアノメチルスルファニル - 1 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - プロピル] - アミドを、黄色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 388.1$ $[M+H]^+$.

40

【0 2 2 5】

中間体 A 6 B

【化 1 8】



10

チオ酢酸 S - [(S) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - (R) - 3 - (2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィニルアミノ) - ブチル] エステルから出発して、エピマーの混合物としての生成物 (R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 3 - (シアノ - メチル - メチルスルファニル) - 1 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - プロピル] - アミドを、黄色の油状物として得た。MS (ISP) : $m/z = 402.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 2 6 】

中間体アミノニトリル A 7 の合成

一般手順

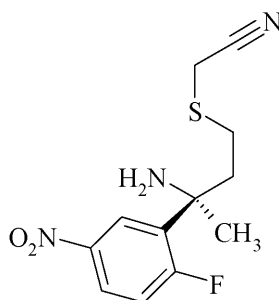
MeOH 20 mL 中のスルホンアミドニトリル (1 g、2.49 mmol) の溶液を、0 で、ジオキサン中 4 M 塩酸溶液 (1.56 mL、6.23 mmol) を用いて処理し、そしてこの反応物を、所望の生成物への完全変換まで、0 で 30 分間撹拌した。この反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、そして 2 M 炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空中で蒸発乾固させた。この粗生成物を、n - ヘプタン及び酢酸エチルの混合物を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、アミノニトリル A 7 502 mg を得た。

20

【 0 2 2 7 】

中間体 A 7 A

【化 1 9】



30

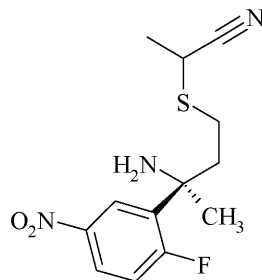
(R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 3 - シアノメチルスルファニル - 1 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - プロピル] - アミドから出発して、生成物 [(S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - ブチルスルファニル] - アセトニトリルを、黄色の油状物として得た。MS (ISP) : $m/z = 284.3$ $[M+H]^+$.

40

【 0 2 2 8 】

中間体 A 7 B

【化 2 0】



10

(R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 3 - (シアノ - メチル - メチルスルファニル) - 1 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 1 - メチル - プロピル] - アミドから出発して、生成物 2 - [(S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - プチルスルファニル] - プロピオニトリルを、黄色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 298.0$ $[M+H]^+$.

【0 2 2 9】

中間体 1 , 4 - チアゼピン A 8 の合成

一般手順

乾燥トルエン 25 mL 中のアミノニトリル A 6 (0.715 g、2.51 mmol) の溶液に、0 で、トルエン中のトリメチルアルミニウム 2.0 M 溶液 (1.26 mL、2.51 mmol) をゆっくりと加えた。得られた反応混合物を、0 で 30 分間攪拌し、そして最終的に 60 で 2 時間かけて攪拌した。反応混合物を、0 で、水の添加によって注意深くクエンチし、そして 15 分間にわたって攪拌し、形成された沈殿物を、Celite で濾過した。濾液を、酢酸エチルで希釈し、2 M 炭酸ナトリウム水溶液で抽出し、そして有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして蒸発乾固させた。この粗生成物を、n - ヘプタン及び酢酸エチルの混合物を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油状物 575 mg を得た。収率：81%

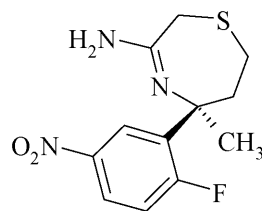
20

【0 2 3 0】

中間体 A 8 A

【化 2 1】

30



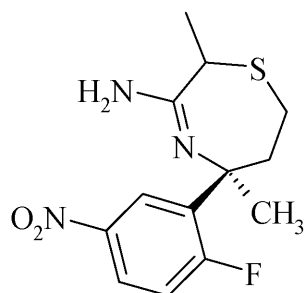
[(S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - プチルスルファニル] - アセトニトリルから出発して、生成物 (S) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 5 - メチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 3 - イルアミンを、黄色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 284.3$ $[M+H]^+$.

40

【0 2 3 1】

中間体 A 8 B

【化 2 2】



10

2 - [(S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - ブチルスルファニル] - プロピオニトリルから出発して、生成物 (S) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 3 - イルアミンを、黄色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 298.3$ $[M+H]^+$.

【 0 2 3 2】

中間体アニリン A 9 の合成

一般手順

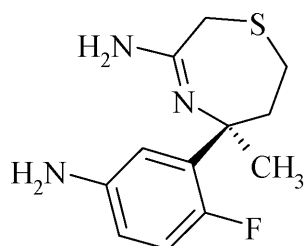
EtOH 4 . 0 mL中のニトロベンゼン A 7 (1 4 0 mg、0 . 4 7 mmol) の溶液に、SnCl₂ · 2 H₂O (3 2 1 mg、1 . 4 2 mmol) を加えた (即座に形成した沈殿物は加熱すると溶解した) 。反応物を、8 0 °C で 1 . 5 時間攪拌し、そして TLC Si - NH₂ (CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 8 0 : 1 8 : 2) によって照査し、これが完全な変換を示した。反応混合物を、1 N NaOH 水溶液に注ぎ、酢酸エチルを加え、そしてこの混合物を、1 0 分間攪拌した。沈殿物を、Celiteで濾過し、濾液中の 2 つの相を分離した。有機相を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして蒸発乾固させた。残留物を、CH₂Cl₂ 及び MeOH の混合物を用いたアミン修飾シリカのクロマトグラフィーにより精製して、純粋なアニリンを得た。

20

【 0 2 3 3】

中間体 A 9 A

【化 2 3】



30

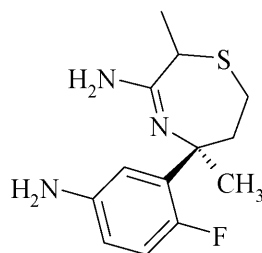
(S) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 5 - メチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 3 - イルアミンから出発して、生成物 (S) - 5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 3 - イルアミンを、無色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 254.3$ $[M+H]^+$.

40

【 0 2 3 4】

中間体 A 9 B

【化 2 4】



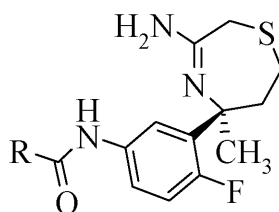
10

(S) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 3 - イルアミンから出発して、生成物 (S) - 5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 3 - イルアミンを、無色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 268.1$ $[M+H]^+$.

【 0 2 3 5】

中間体アミド A 1 0 の合成

【化 2 5】



20

一般手順

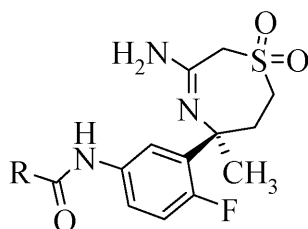
MeOH (1 mL) 中の酸 (0 . 1 6 mmol) の溶液に、22 で 4 - (4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 イル) - 4 - メチル - モルホリニウムクロリド (0 . 1 9 mmol) を加え、そして攪拌を、0 で 3 0 分間続けた。この混合物に、MeOH (2 mL) 中のアニリン A 9 (0 . 1 5 mmol) の溶液を加え、そして攪拌を、0 で 2 時間続けた。この混合物を、飽和 Na_2CO_3 水溶液で希釈し、MeOH を蒸発させ、そしてこの水溶液を、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ、蒸発させ、そして残留物を、ジクロロメタンとメタノール中 3 % トリエチルアミンの溶液との混合物を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

30

【 0 2 3 6】

中間体アミド A 1 1 の合成

【化 2 6】



40

一般手順

乾燥 CH_2Cl_2 1 . 5 mL 中のアミド A 1 0 (0 . 0 5 g 、 0 . 1 3 3 mmol) の溶液を、0 で m - CPBA (0 . 0 6 5 g 、 0 . 2 6 6 mmol) を用いて処理し、そして得られた反応混合物を、室温で 1 時間にわたって攪拌した。この反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、そして 2 M 炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで

50

乾燥させ、そして蒸発乾固させた。この粗生成物を、ジクロロメタンとメタノール中 3 % トリエチルアミンの溶液との混合物を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0237】

中間体スルフィニルイミン B 2 の合成

一般手順

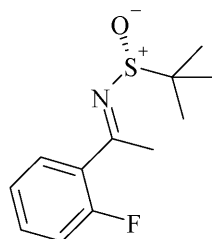
THF (350 mL) 中の (R) - (+) - tert - ブチルスルフィンアミド (66 mmol) の溶液に、ケトン B 1 (72.6 mmol) 及びチタン (IV) エトキシド (132 mmol) を順次加え、そしてこの溶液を、還流温度で 5 時間撹拌した。この混合物を、22 °C に冷却し、ブライン (400 mL) で処理し、この懸濁液を、10 分間撹拌し、そしてdicaliteで濾過した。層を分離し、水層を、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を、水で洗浄し、乾燥させ、そして真空下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン / 酢酸エチルを使用したシリカのクロマトグラフィーにより精製して、純粋なスルフィニルイミン B 2 を得た。

10

【0238】

中間体 B 2 A

【化27】



20

1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エタノンから出発して、生成物 (R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エタ - (E) - イリデン] - アミドを、淡褐色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 242.2$ $[M+H]^+$.

【0239】

中間体スルフィンアミドエステル B 3 の合成

一般手順 (レフォルマトスキー反応を介する)

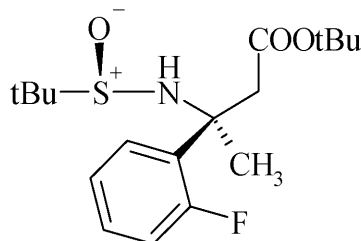
乾燥装置内で、乾燥 THF (70 mL) 中の新たに活性化した亜鉛粉末 (1.63 g, 24.9 mmol) の懸濁液を、不活性雰囲気下、加熱還流した。乾燥 THF (15 mL) 中のスルフィニルイミン B 2 (24.9 mmol) 及びプロモ酢酸 (24.9 mmol) の溶液を、15 分間かけて滴下し、そしてこの懸濁液を、5 時間加熱還流した。冷却したこの混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液と酢酸エチルで分液し、有機層を乾燥させ、そして蒸発させた。この粗物質を、ヘプタン / 酢酸エチルを使用したフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、スルフィンアミドエステル B 3 を得た。

30

【0240】

中間体 B 3 A

【化28】



40

(R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エタ - (E) - イリデン] - アミドから出発して、生成物 (S) - 3 - (2 - フルオロ

50

- フェニル) - (R) - 3 - (2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィニルアミノ) - 酪酸 tert - ブチルエステルを、淡褐色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 358.1 [M+H]^+$.

【0241】

中間体スルフィンアミドアルコール B 4 の合成

一般手順

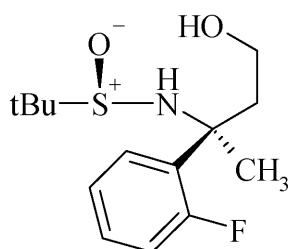
乾燥 THF (50 mL) 中のスルフィンアミドエステル B 3 (12.7 mmol) の溶液を、0 で水素化ホウ素リチウム (25.3 mmol) を用いて処理し、そして攪拌を、0 で4時間続けた。この反応混合物を、酢酸 (2 mL) 及び水 (50 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチルで抽出し、そして有機層を乾燥させ、そして蒸発させた。残留物を、n - ヘプタン及び酢酸エチルの混合物を使用したシリカのクロマトグラフィーにより精製して、純粋な中間体スルフィンアミドアルコール B 4 を得た。

10

【0242】

中間体 B 4 A

【化29】



20

(S) - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - (R) - 3 - (2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィニルアミノ) - 酪酸 tert - ブチルエステルから出発して、生成物 (R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - プロピル] - アミドを、黄色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 288.2 [M+H]^+$.

【0243】

中間体スルフィンアミドチオアセタート B 5 の合成

一般手順

乾燥 DCM 50 mL 中のトリフェニルホスフィン (4.73 g、18.1 mmol) の溶液を、0 で、アルゴン下、DCAD (6.63 g、18.1 mmol) で処理し、そして得られた反応混合物を、0 で20分間攪拌した。先の反応混合物に、乾燥 DCM 10 mL 中のチオ酢酸 (1.37 mg、18.1 mmol) 及びアルコール B 4 (3.0 g、9.03 mmol) の溶液を加えた。この反応混合物を、0 で20分間攪拌し、室温まで温まるにまかせ、そしてその温度で18時間攪拌した。この反応の過程の間に形成された白色の沈殿物を濾別した。濾液を、追加の DCM で希釈し、そして 1M Na₂CO₃ 水溶液で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして蒸発乾固させた。残留物を、n - ヘプタン及び酢酸エチルの混合物を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、スルホンアミドチオアセタート B 5 3.2 g を得た。

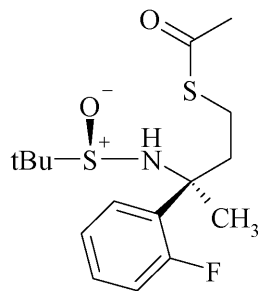
30

40

【0244】

中間体 B 5 A

【化 3 0】



10

(R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - プロピル] - アミドから出発して、生成物のチオ酢酸 S - [(S) - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - (R) - 3 - (2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィニルアミノ) - プチル] エステルを、黄色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 346.2$ $[M+H]^+$.

【0 2 4 5】

中間体スルフィンアミドチオール B 6 の合成

一般手順

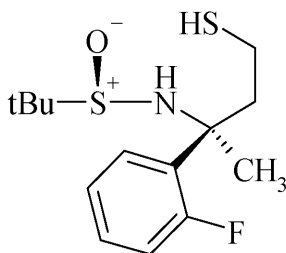
MeOH 25 mL中のスルホンアミドチオアセタート B 5 (1.25 g、3.62 mmol) の溶液を、 K_2CO_3 (600 mg、4.34 mmol) で処理し、この反応混合物を、室温で1時間にわたって撹拌した。この反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、そして飽和塩化アンモニウム溶液で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空下で蒸発乾固させた。残留物を、n - ヘプタン及び酢酸エチルの混合物を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、スルホンアミドチオール B 6 810 mgを得た。

20

【0 2 4 6】

中間体 B 6 A

【化 3 1】



30

チオ酢酸 S - [(S) - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - (R) - 3 - (2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィニルアミノ) - プチル] エステルから出発して、生成物 (R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - 3 - メルカプト - 1 - メチル - プロピル] - アミドを、黄色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 304.4$ $[M+H]^+$.

40

【0 2 4 7】

中間体スルフィンアミドエステル B 7 の合成

一般手順

CH_3CN 30 mL中のスルフィンアミドチオール B 6 (1.8 g、5.93 mmol) の溶液を、プロモエステル (1.45 g、7.41 mmol) 及び炭酸カリウム (1.23 g、8.9 mmol) で処理し、この反応混合物を、室温で一晩撹拌した。この反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、そして水で抽出し、有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして蒸発乾固させた。残留物を、n - ヘプタン及び酢酸エチルの混合物を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、スルフィンアミドエステル B 7 1.68 gを無色の

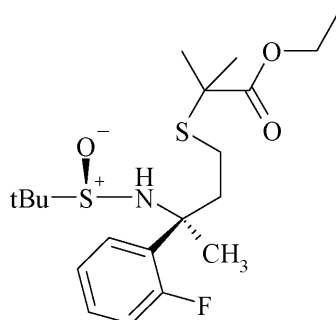
50

油状物として得た。

【 0 2 4 8 】

中間体 B 7 A

【 化 3 2 】



10

(R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - 3 - メルカプト - 1 - メチル - プロピル] - アミドから出発して、生成物 (R) - 2 - [(S) - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィニルアミノ) - ブチルスルファニル] - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルを、黄色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 418.4$ $[M+H]^+$.

20

【 0 2 4 9 】

中間体 アミノエステル B 8 の合成

一般手順

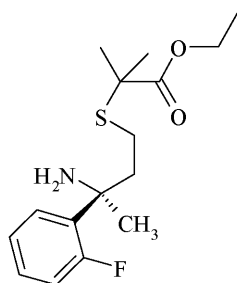
MeOH 15 mL中のスルホンアミドエステル B 7 (1 . 4 7 g、3 . 5 2 mmol) の溶液を、0 でジオキサン中 4 M 塩酸溶液 (4 . 4 mL、1 7 . 6 mmol) を用いて処理した。この反応混合物を、室温で 1 時間にわたって攪拌した。この反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、そして 2 M 炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空下で蒸発乾固させた。残留物を、n - ヘプタン及び酢酸エチルの混合物を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、アミノエステル B 8 1 . 0 5 g を得た。

30

【 0 2 5 0 】

中間体 B 8 A

【 化 3 3 】



40

(R) - 2 - [(S) - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - 3 - (2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィニルアミノ) - ブチルスルファニル] - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルから出発して、生成物 2 - [(S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - ブチルスルファニル] - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルを、黄色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 314.3$ $[M+H]^+$.

【 0 2 5 1 】

中間体 ラクタム B 9 の合成

一般手順

乾燥 THF 20 mL中のアミノエステル B 8 (1 . 0 5 g、3 . 3 5 mmol) の溶液を、

50

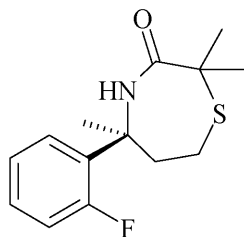
アルゴン下、ビス[ビス(トリメチルシリル)アミノ]スズ(II)(1.49 mL、3.85 mmol)を用いて室温で処理した。この反応混合物を、50 で3時間にわたって攪拌し、そしてこの反応媒体を、水及び酢酸エチルの混合物に注ぎ、これを、15分間にわたって攪拌した。得られた混合物を、Celite(登録商標)で濾過して、沈殿物を除去し、有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空下で蒸発乾固させた。残留物を、n-ヘプタン及び酢酸エチルの混合物を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ラクタムB9 480 mgを得た。

【0252】

中間体B9A

【化34】

10



2-[(S)-3-アミノ-3-(2-フルオロ-フェニル)-ブチルスルファニル]-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルから出発して、生成物(S)-5-(2-フルオロ-フェニル)-2,2,5-トリメチル-[1,4]チアゼパン-3-オンを、黄色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 268.1 [M+H]^+$.

20

【0253】

中間体スルホンB10の合成

一般手順

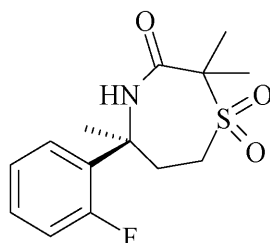
CH₂Cl₂ 15 mL中のラクタムB9 (480 mg、1.8 mmol)の溶液を、m-CPB A (929 mg、3.77 mmol)を用いて室温で処理し、この反応混合物を、室温で14時間かけて攪拌した。この反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、そして2M炭酸ナトリウム水溶液で抽出し、有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空下で蒸発乾固させた。この粗生成物を、n-ヘプタン及び酢酸エチルの混合物を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、スルホンB10 525 mgを得た。

30

【0254】

中間体B10A

【化35】



40

(S)-5-(2-フルオロ-フェニル)-2,2,5-トリメチル-[1,4]チアゼパン-3-オンから出発して、生成物(S)-5-(2-フルオロ-フェニル)-2,2,5-トリメチル-1,1-ジオキソ-1λ⁶-[1,4]チアゼパン-3-オンを、無色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 300.1 [M+H]^+$.

【0255】

中間体チオアミドB11の合成

一般手順

乾燥THF 10 mL中のスルホンB10 (525 mg、1.75 mmol)の溶液を、ローソ

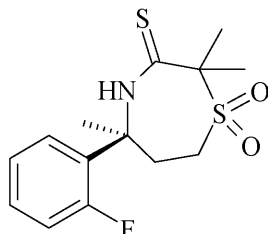
50

ン試薬 (922 mg、2.28 mmol) を用いて室温で処理し、そしてこの反応混合物を、85 で2時間にわたって撹拌した。この反応媒体を、酢酸エチルで希釈し、水で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空下で蒸発乾固させた。この粗生成物を、n - ヘプタン及び酢酸エチルの混合物を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、チオアミド B 11 415 mgを得た。

【0256】

中間体 B 11 A

【化36】



10

(S) - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2, 2, 5 - トリメチル - 1, 1 - ジオキソ - 1 λ⁶ - [1, 4] チアゼパン - 3 - オンから出発して、生成物 (S) - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2, 2, 5 - トリメチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1, 4] チアゼパン - 3 - チオンを、黄色の油状物として得た。MS (ISP): m/z = 316.1 [M+H]⁺.

20

【0257】

中間体 1, 1 - ジオキソ - [1, 4] チアゼピン B 12 の合成

一般手順

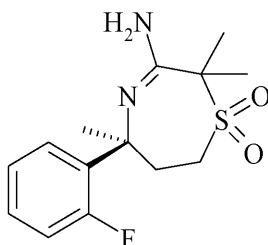
THF 5 mL中のチオアミド B 11 (415 mg、1.32 mmol) の溶液を、塩化水銀 (II) (357 mg、1.32 mmol) 及びMeOH中7N アンモニアの溶液 (752 μL、5.26 mmol) で処理した。この反応混合物を、マイクロ波キャビティ内で、120 で30分間撹拌した。この反応媒体を、Celiteで濾過して、黒色の粉末として沈殿した水銀塩を除去し、濾液を、酢酸エチルで希釈し、そして2M 炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空下で蒸発乾固させた。この粗生成物を、ジクロロメタン及びメタノールの混合物を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1, 1 - ジオキソ - [1, 4] チアゼピン B 12を得た。

30

【0258】

中間体 B 12 A

【化37】



40

(S) - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2, 2, 5 - トリメチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1, 4] チアゼパン - 3 - チオンから出発して、生成物 (S) - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2, 2, 5 - トリメチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1, 4] チアゼピン - 3 - イルアミンを、無色の油状物として得た。MS (ISP): m/z = 299.1 [M+H]⁺.

【0259】

中間体ニトロ B 13 の合成

50

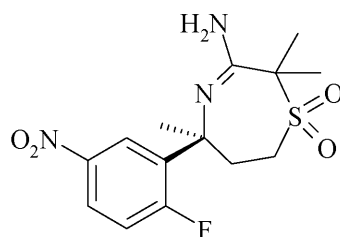
一般手順

1, 1 - ジオキソ - [1, 4] チアゼピン B 1 2 (3 0 0 mg、1 . 0 1 mmol) を、9 7 % H_2SO_4 に溶解し (完全な溶解には超音波が必要であった、いったん完全に溶解すると濃い深紅色)、そしてこの反応混合物を、0 に冷却し、続いて 1 0 0 % 硝酸 (4 5 μL 、1 . 0 1 mmol) をゆっくりと加えた。得られた反応混合物を、0 で 1 5 分間にわたって攪拌した。この反応媒体を、酢酸エチル及び水 / 氷の混合物にゆっくりと注ぎ、得られた混合物を、1 0 分間攪拌した。先の混合物を、0 に冷却し、そして炭酸カリウムを、pH が 1 0 ~ 1 1 に達するまで加えた。2 つの相を分離し、そして有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして真空下で蒸発乾固させた。この粗生成物を、ジクロロメタンとメタノール中 1 0 % トリエチルアミンの溶液との混合物を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ニトロ B 1 3 1 8 5 mg を得た。

【 0 2 6 0 】

中間体 B 1 3 A

【 化 3 8 】



(S) - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 , 5 - トリメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1 , 4] チアゼピン - 3 - イルアミンから出発して、生成物 (S) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2 , 2 , 5 - トリメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1 , 4] チアゼピン - 3 - イルアミンを、無色の油状物として得た。MS (ISP) : $m/z = 344.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 2 6 1 】

中間体アニリン B 1 4 の合成

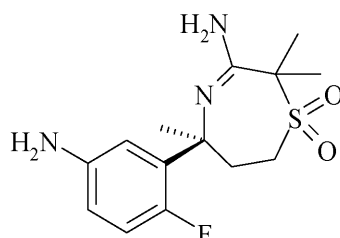
一般手順

E t O H 4 . 0 mL 中のニトロベンゼン B 1 3 (1 4 0 mg、0 . 4 7 mmol) の溶液に、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ を加えた (3 2 1 mg、1 . 4 2 mmol) (即座に形成した沈殿物は加熱すると溶解した)。反応物を、8 0 で 1 . 5 時間攪拌し、そして T L C S i - NH_2 (CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH 8 0 : 1 8 : 2) によって照査し、これが完全な変換を示した。この反応混合物を、1 N NaOH 水溶液に注ぎ、酢酸エチルを加え、そしてこの混合物を、1 0 分間攪拌した。沈殿物を、Celite (登録商標) で濾過し、濾液中の 2 つの相を分離した。有機相を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして蒸発乾固させた。残留物を、 CH_2Cl_2 及び MeOH の混合物を用いたアミン修飾シリカのクロマトグラフィーにより精製して、純粋なアニリン B 1 4 を得た。

【 0 2 6 2 】

中間体 B 1 4 A

【 化 3 9 】



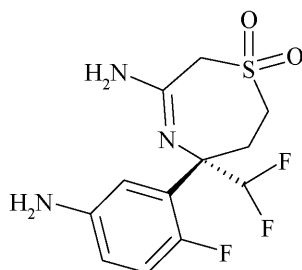
(S) - 5 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 2, 2, 5 - トリメチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - 1λ⁶ - [1, 4]チアゼピン - 3 - イルアミンから出発して、生成物 (S) - 5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2, 2, 5 - トリメチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - 1λ⁶ - [1, 4]チアゼピン - 3 - イルアミンを、無色の油状物として得た。MS (ISP): m/z = 314.1 [M+H]⁺.

【0263】

中間体 B 14 B

【化40】

10



ジクロロメタン (10 mL) 中の { (RS) - 5 - [5 - (ベンズヒドリリデン - アミノ) - 2 - フルオロ - フェニル] - 5 - ジフルオロメチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - 1λ⁶ - [1, 4]チアゼピン - 3 - イル} - [ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - フェニル - メチル] - アミン (207 mg, 263 μmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (1.01 mL, 13.1 mmol) で処理した。この橙色の溶液を、室温で1時間攪拌した。中間体ベンゾフェノンイミンを切断するために、塩酸 (1M, 2.63 mL) 及びジオキサン (10 mL) を加えた。この混合物を、23 で4時間攪拌した。処理としては、この反応混合物を、炭酸ナトリウムの水溶液 (1M) に注ぎ、続いてジクロロメタンで抽出した。有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして蒸発させた。この粗生成物を、溶離剤としてジクロロメタンとメタノールと水酸化アンモニウムとの110:10:1 - 混合物を使用したシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した。(RS) - 5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ジフルオロメチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - 1λ⁶ - [1, 4]チアゼピン - 3 - イルアミン (72 mg, 85% 収率) を、明褐色の泡状物として得た。MS (ISP): m/z = 322.0 [M+H]⁺.

20

30

【0264】

中間体アミド B 15 の合成

一般手順

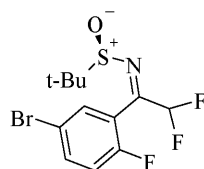
MeOH (1 mL) 中の酸 (0.16 mmol) の溶液に、22 で4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2イル) - 4 - メチル - モルホリニウムクロリド (0.19 mmol) を加え、そして攪拌を、0 で30分間続けた。この混合物に、MeOH (2 mL) 中のアニリン B 15 (0.15 mmol) の溶液を加え、そして攪拌を、0 で2時間続けた。この混合物を、飽和 Na₂CO₃ 水溶液で希釈し、MeOH を蒸発させ、そしてこの水溶液を、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥させ、蒸発させ、そして残留物を、ジクロロメタンとメタノール中3% トリエチルアミンの溶液との混合物を使用したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

40

【0265】

中間体 C 2 A

【化 4 1】



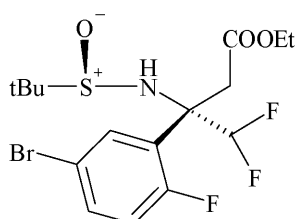
A 2 A の調製法について記載した方法と同様にして、1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 2 - ジフルオロエタノン (WO2011009943 ; CAS1262858-97-8) から出発して、生成物 (R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 - ジフルオロ - エタ - (E) - イリデン] - アミドを、黄色の油状物として得た。MS (EI): $m/z = 298$ $[M-t-Bu+H]^+$ 及び 300 $[M-t-Bu+2+H]^+$ 。

10

【 0 2 6 6】

中間体 C 3 A

【化 4 2】



20

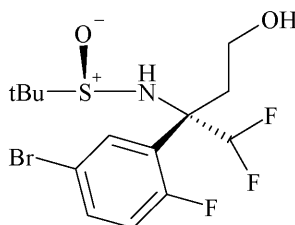
A 3 A の調製法について記載した方法と同様にして、(R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 2 - ジフルオロ - エタ - (E) - イリデン] - アミドから出発して、生成物 (S) - 3 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - ((R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィニルアミノ) - 酪酸エチルエステル (30 % の不所望の (R) - ジアステレオマーを含有し、それを、溶離剤として n - ヘプタン中 5 % EtOH を用いた Reprosil Chiral NR カラムでの分取キラル HPLC によって除去した) を、無色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 444.0$ $[M+H]^+$ 及び 446.0 $[M+2+H]^+$ 。

30

【 0 2 6 7】

中間体 C 4 A

【化 4 3】



40

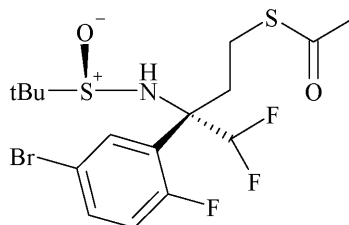
A 4 A の調製法について記載した方法と同様にして、(S) - 3 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - ((R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィニルアミノ) - 酪酸エチルエステルから出発して、生成物 (R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - ジフルオロメチル - 3 - ヒドロキシ - プロピル] - アミドを、無色の油状物として得た。MS (ISN): $m/z = 399.9$ $[M-H]^-$ 及び 401.9 $[M+2-H]^-$ 。

【 0 2 6 8】

中間体 C 5 A

50

【化 4 4】



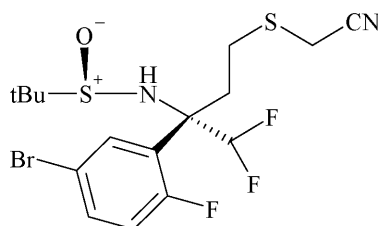
10

A 5 A の調製法について記載した方法と同様にして、(R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 1 - ジフルオロメチル - 3 - ヒドロキシ - プロピル] - アミドから出発して、生成物のチオ酢酸 S - [(S) - 3 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - ((R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィニルアミノ) - ブチル] エステルを、明黄色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 460.2 [M+H]^+$ 及び $462.1 [M+2+H]^+$.

【 0 2 6 9】

中間体 C 6 A

【化 4 5】



20

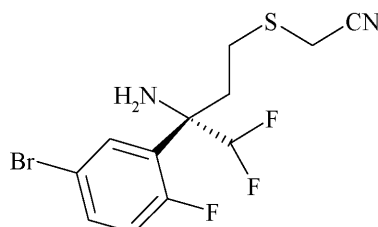
A 6 A の調製法について記載した方法と同様にして、チオ酢酸 S - [(S) - 3 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 , 4 - ジフルオロ - 3 - ((R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィニルアミノ) - ブチル] エステルから出発して、生成物 (R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - シアノメチルスルファニル - 1 - ジフルオロメチル - プロピル] - アミドを、無色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 454.9 [M+H]^+$ 及び $457.1 [M+2+H]^+$.

30

【 0 2 7 0】

中間体 C 7 A

【化 4 6】



40

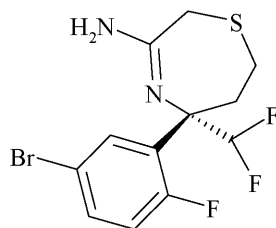
A 7 A の調製法について記載した方法と同様にして、(R) - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィン酸 [(S) - 1 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 3 - シアノメチルスルファニル - 1 - ジフルオロメチル - プロピル] - アミドから出発して、生成物 [(S) - 3 - アミノ - 3 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 , 4 - ジフルオロ - ブチルスルファニル] - アセトニトリルを、無色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 352.9 [M+H]^+$ 及び $354.9 [M+2+H]^+$.

【 0 2 7 1】

50

中間体 C 8 A

【化 4 7】



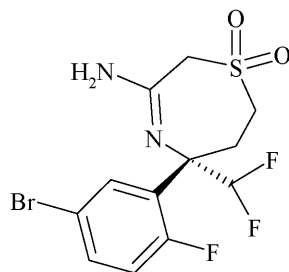
10

A 8 A の調製法について記載した方法と同様にして、[(S) - 3 - アミノ - 3 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 , 4 - ジフルオロ - ブチルスルファニル] - アセトニトリルから出発して、生成物 (S) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ジフルオロメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 3 - イルアミンを、明黄色の固体として得た。MS (ISP): $m/z = 353.0$ $[M+H]^+$ 及び 355.0 $[M+2+H]^+$ 。

【 0 2 7 2 】

中間体 C 9 A

【化 4 8】



20

メタノール (2 0 mL) 中の (S) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ジフルオロメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 3 - イルアミン (3 6 4 mg、1 . 0 3 mmol) の溶液を、2 3 で、ペルオキシ硫酸カリウム (オキソン) (1 . 2 7 g、2 . 0 6 mmol) を 2 回に分けて用いて処理した。この白色の懸濁液を、2 3 で 5 時間撹拌した。処理としては、この反応混合物を、0 で激しく撹拌しながら水 (1 0 mL) でクエンチし、次に亜硫酸水素ナトリウムの希釈溶液、ナトリウムの飽和溶液、そしてジクロロメタンで処理した。激しい撹拌を、1 0 分間続けた。有機層を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして蒸発させて、無色の油状物を得た。この粗生成物を、溶離剤としてジクロロメタン及びメタノール 1 0 0 : 0 ~ 9 0 : 1 0 の勾配を使用したシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した。(S) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ジフルオロメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 3 - イルアミン (3 2 2 mg、8 1 % 収率) を、白色の固体として得た。MS (ISP): $m/z = 384.9$ $[M+H]^+$ 及び 386.9 $[M+2+H]^+$ 。

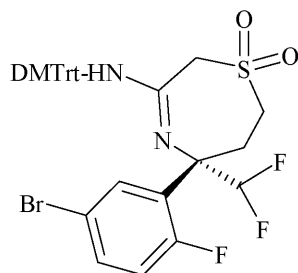
30

40

【 0 2 7 3 】

中間体 C 1 0 A

【化 4 9】



10

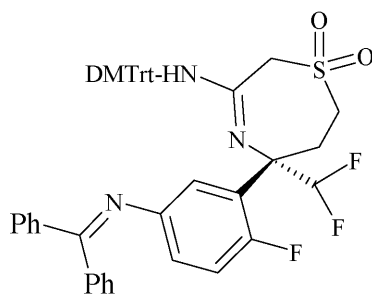
ジクロロメタン (15 mL) 中の (S) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ジフルオロメチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1, 4] チアゼピン - 3 - イルアミン (318 mg、826 μmol) 及びトリエチルアミン (167 mg、1.65 mmol) の溶液を、0 で 4, 4' - ジメトキシトリチルクロリド (336 mg、991 μmol) を用いて処理した。この緑色の反応混合物を、室温で 6 時間撹拌した。その後、この反応混合物を蒸発させ、そして粗生成物を、溶離剤としてヘプタン及び酢酸エチル 100 : 0 ~ 50 : 50 の勾配を使用したシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した。[ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - フェニル - メチル] - [(S) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ジフルオロメチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1, 4] チアゼピン - 3 - イル] - アミン (365 mg、63 % 収率) を、灰色の泡状物として得た。MS (ISP): m/z = 687.0 [M+H]⁺ 及び 689.3 [M+2+H]⁺。

20

【0274】

中間体 C 1 1 A

【化 5 0】



30

管内で、アルゴンの雰囲気下、トルエン (5 mL) 中の [ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - フェニル - メチル] - [(S) - 5 - (5 - ブロモ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ジフルオロメチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1, 4] チアゼピン - 3 - イル] - アミン (356 mg、518 μmol) の溶液を、ナトリウム tert - ブトキシド (149 mg、1.55 mmol)、2 - ジ - tertブチルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル (33 mg、77.7 μmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム付加物 (26.8 mg、26 μmol) 及びベンゾフェノンイミン (188 mg、1.04 mmol) で順次処理した。この管を密閉し、そしてこの混合物を、撹拌下、105 で 4 時間加熱した。処理としては、この褐色の溶液を、酢酸エチル及び水で抽出した。有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で蒸発させた。この粗生成物を、溶離剤としてヘプタン及び酢酸エチル 100 : 0 ~ 50 : 50 の勾配を使用したシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した。{(S) - 5 - [5 - (ベンズヒドリリデン - アミノ) - 2 - フルオロ - フェニル] - 5 - ジフルオロメチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1, 4] チアゼピン - 3 - イル} - [ビス - (4 - メトキシ - フェニル) - フェニル - メチル] - アミン (207 mg、51 % 収率) を、明黄色の泡状

40

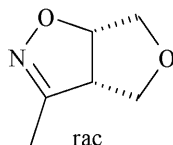
50

物として得た。MS (ISN): $m/z = 786.5$ $[M-H]^-$.

【0275】

中間体 D 3

【化51】



10

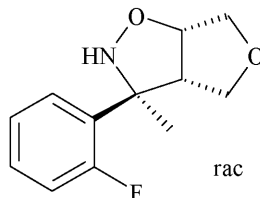
エーテル (90 mL) 中の 2, 5 - ジヒドロフラン (5 g、69.9 mmol) の溶液を、エーテル (15 mL) 中のニトロエタン (5.46 g、71.3 mmol) の溶液を液滴で用いて室温で処理した。その後、トリエチルアミン (70.7 mg、699 μ mol) を加え、続いて、フェニルイソシアナート (17.3 g、143 mmol) を滴下した。この反応混合物を、室温で3日間撹拌した。処理としては、この白色の沈殿物を濾過し、そしてエーテルで洗浄した。濾液を蒸発させ、そしてこの粗生成物を、溶離剤としてヘプタン及び酢酸エチル = 100 : 0 ~ 50 : 50 の勾配を使用したクロマトグラフィーにより精製した。第二のクロマトグラフィー後、(3aS, 6aS) - rel - 3 - メチル - 3a, 4, 6, 6a - テトラヒドロフロ [3, 4 - d] イソオキサゾール (58% 収率) を、黄色の油状物として得た。

20

【0276】

中間体 D 5

【化52】



30

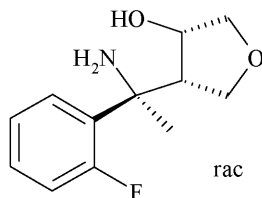
トルエン (750 mL) 及びテトラヒドロフラン (75 mL) の混合物中の 1 - ブロモ - 2 - フルオロベンゼン (31.1 g、178 mmol) の溶液を、-100 に冷却した。10分以内に、n - ブチルリチウムの溶液 (ヘキサン中 1.6 M; 100 mL、160 mmol) を、温度を -95 ~ -102 の間に維持できるような速度で滴下した。-100 での10分間の撹拌後、トルエン (75 mL) 及びテトラヒドロフラン (14 mL) の混合物中の (3aS, 6aS) - rel - 3 - メチル - 3a, 4, 6, 6a - テトラヒドロフロ [3, 4 - d] イソオキサゾール (11.3 g、88.9 mmol) 及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (25.2 g、178 mmol) の混合物を、温度を -94 より低く保ちながら、3 ~ 5分以内に加えた。この反応混合物を、-95 ~ -102 でさらに10分間撹拌した。処理としては、塩化アンモニウムの飽和溶液 (60 mL)、水 (100 mL) 及び酢酸エチル (200 mL) を加え、そしてこの反応混合物を、放置して0 に温めた。層を分離し、そして水層を、酢酸エチルでもう一度抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で蒸発させた。この粗生成物を、溶離剤としてヘプタン及び酢酸エチル = 100 : 0 ~ 0 : 100 の勾配を使用したクロマトグラフィーにより精製した。(3S, 3aS, 6aS) - rel - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - 3 - メチル - ヘキサヒドロ - フロ [3, 4 - d] イソオキサゾール (17 g、81% 収率) を、オフホワイトの固体として得た。MS (ISP): $m/z = 224.1$ $[M+H]^+$.

40

【0277】

中間体 D 6

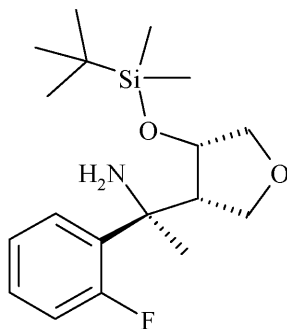
【化 5 3】



エタノール（300 mL）中の（3 S , 3 a S , 6 a S）- r e l - 3 - （2 - フルオロ - フェニル） - 3 - メチル - ヘキサヒドロ - フロ [3 , 4 - d] イソオキサゾール（16 . 72 g、72 . 9 mmol）の溶液を、ギ酸アンモニウム（36 . 8 g、583 mmol）及びパラジウム（5 %担持炭；7 . 76 g）で処理した。この反応混合物を、室温で18時間攪拌し、次に濾過し、そして濾液を、減圧下で蒸発させた。この粗生成物を、ジイソプロピルエーテル（50 mL）でトリチュレートし、そして濾過した。濾液を、減圧下で蒸発させ、そして（3 S , 4 S） - 4 - [（S） - r e l - 1 - アミノ - 1 - （2 - フルオロ - フェニル） - エチル] - テトラヒドロ - フラン - 3 - オール（8 . 69 g、48 %収率）を、粘度のある無色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z=226.2[M+H]^+$ 。濾過後に得られた固体物質、r e l - （3 S , 4 S） - 4 - [（S） - 1 - アミノ - 1 - （2 - フルオロ - フェニル） - エチル] - テトラヒドロ - フラン - 3 - オールホルマー（8 . 21 g、42 %収率）を、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液（100 mL）及びジクロロメタン（100 mL）で処理し、そして1時間攪拌した。水層を分離し、そしてジクロロメタンで抽出し、次に、合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして蒸発させた。さらなる量の r e l - （3 S , 4 S） - 4 - [（S） - 1 - アミノ - 1 - （2 - フルオロ - フェニル） - エチル] - テトラヒドロ - フラン - 3 - オール（5 . 6 g、31 %収率）を、粘度のある無色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 226.2 [M+H]^+$ 。

【0278】

【化 5 4】



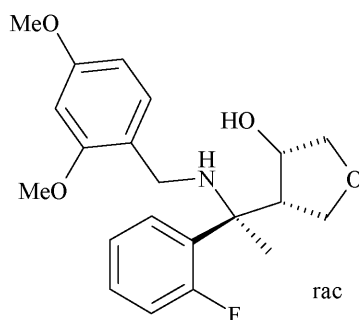
中間体 D 7

トリエチルアミン（8 . 05 g、79 . 6 mmol）を、ジクロロメタン（100 mL）中の r e l - （3 S , 4 S） - 4 - （（S） - 1 - アミノ - 1 - （2 - フルオロフェニル）エチル）テトラヒドロフラン - 3 - オール（5 . 6 g、24 . 9 mmol）の溶液に0 で加え、次に4 - ジメチルアミノピリジン（1 . 52 g、12 . 4 mmol）、続いてtert - ブチルジメチルクロロシラン（7 . 49 g、49 . 7 mmol）を加えた。この反応混合物を、室温で一晩攪拌した。処理としては、この反応混合物を、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液及びブラインで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして蒸発させた。この粗物質を、溶離剤としてのヘプタン及び酢酸エチル = 100 : 0 ~ 50 : 50の勾配を使用したシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。r e l - （S） - 1 - [（3 S , 4 S） - 4 - （tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ） - テトラヒドロ - フラン - 3 - イル] - 1 - （2 - フルオロ - フェニル） - エチルアミン（8 . 13 g、96 %収率）を、無色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 340.1 [M+H]^+$ 。

【 0 2 7 9 】

中間体 D 9

【 化 5 5 】



10

アルゴンの雰囲気下、1, 2 - ジクロロエタン (80 mL) 中の *rel* - (3*S*, 4*S*) - 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - テトラヒドロ - フラン - 3 - イル] - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチルアミン (8.13 g、23.9 mmol) の溶液を、2, 4 - ジメトキシベンズアルデヒド (3.98 g、23.9 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (10.2 g、47.9 mmol) 及び酢酸 (1.37 mL、23.9 mmol) で処理した。この反応混合物を、一晚撹拌した。反応を完了させるため、2, 4 - ジメトキシベンズアルデヒド (1.99 g、12.0 mmol) 及びトリ
 アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5.08 g、23.9 mmol) を加え、そしてこの混
 合物を、一晚撹拌した。その後、この反応混合物を、0 に冷却し、そしてフッ化テトラ
 ブチルアンモニウム三水和物 (7.56 g、23.9 mmol) を加えた。この混合物を、4
 時間撹拌しながら、室温に到達させた。反応を完了させるため、フッ化テトラブチルアン
 モニウム三水和物 (2.27 g、7.18 mmol) を再び加え、そして撹拌を4日間続けた。
 処理としては、この反応混合物を、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液及びジクロロメタン
 の混合物で2回抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして蒸発さ
 せた。残留物を、溶離剤としてヘプタン及び酢酸エチル = 100 : 0 ~ 50 : 50 の勾配
 を使用したシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。*rel* - (3*S*, 4*S*) - 4 - [(*S*) - 1 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジルアミノ) - 1 - (2 - フ
 ルオロ - フェニル) - エチル] - テトラヒドロ - フラン - 3 - オール (6.8 g、76 %
 収率) を、無色の非晶質の物質として得た。

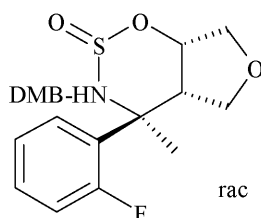
20

30

【 0 2 8 0 】

中間体 D 10

【 化 5 6 】



40

アルゴンの乾燥雰囲気下、ピリジン (7.32 mL、90.5 mmol) 及びジクロロメタン
 (120 mL) 中の *rel* - (3*S*, 4*S*) - 4 - [(*S*) - 1 - (2, 4 - ジメトキシ -
 ベンジルアミノ) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチル] - テトラヒドロ - フラン
 - 3 - オール (6.8 g、18.1 mmol) の溶液を、-77 に冷却した。この無色の溶
 液を、温度を -73 に上昇させながら、約10分間にわたって塩化チオニル (2.15
 g、18.1 mmol) を液滴で用いて処理した。冷却浴の取り外し後、この反応混合物を、
 室温に到達させた。処理としては、この反応混合物を、ジクロロメタン (150 mL) で希

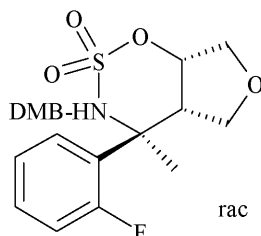
50

釈し、そして塩酸（１Ｎ）及び炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で順次洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして蒸発させた。（３ a S , 7 S , 7 a S） - r e l - 6 - （ 2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル） - 7 - （ 2 - フルオロ - フェニル） - 7 - メチル - ヘキサヒドロ - 2 , 4 - ジオキサ - 5 - チア - 6 - アザ - インデン 5 - オキシド（ 7 . 2 4 g、 9 5 % 収率）を、白色の固体として得た。MS（ISP）: $m/z = 422.0 [M+H]^+$.

【 0 2 8 1 】

中間体 D 1 1

【 化 5 7 】



10

酢酸エチル（ 6 0 mL）とアセトニトリル（ 6 0 mL）と冷水（ 9 9 . 6 mL）との混合物中の（ 3 a S , 7 S , 7 a S） - r e l - 6 - （ 2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル） - 7 - （ 2 - フルオロ - フェニル） - 7 - メチル - ヘキサヒドロ - 2 , 4 - ジオキサ - 5 - チア - 6 - アザ - インデン 5 - オキシド（ 7 . 2 4 g、 1 7 . 2 mmol）及び過ヨウ素酸ナトリウム（ 4 . 0 4 g、 1 8 . 9 mmol）の溶液を、塩化ルテニウム（ I I I）（ 3 5 . 6 mg、 1 7 2 μ mol）で処理した。この反応混合物を、 2 3 で 3 0 分間撹拌した。処理としては、この反応混合物を、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で抽出し、水層を、酢酸エチルで再抽出し、そして合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして蒸発させた。残留物を、溶離剤としてヘプタン及び酢酸エチル = 1 0 0 : 0 ~ 0 : 1 0 0 の勾配を使用したシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。（ 3 a S , 7 S , 7 a S） - r e l - 6 - （ 2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル） - 7 - （ 2 - フルオロ - フェニル） - 7 - メチル - ヘキサヒドロ - 2 , 4 - ジオキサ - 5 - チア - 6 - アザ - インデン 5 , 5 - ジオキシド（ 4 . 1 g、 5 5 % 収率）を、明黄色の固体として得た。MS（ISP）: $m/z = 460.2 [M+Na]^+$.

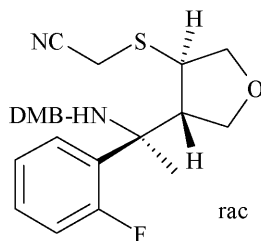
20

30

【 0 2 8 2 】

中間体 D 1 2

【 化 5 8 】



40

2 - メルカプトアセトニトリル（ 1 . 0 3 g、 1 4 . 1 mmol）を、N , N - ジメチルホルムアミド（ 5 5 mL）中の（ 3 a S , 7 S , 7 a S） - r e l - 6 - （ 2 , 4 - ジメトキシ - ベンジル） - 7 - （ 2 - フルオロ - フェニル） - 7 - メチル - ヘキサヒドロ - 2 , 4 - ジオキサ - 5 - チア - 6 - アザ - インデン 5 , 5 - ジオキシド（ 4 . 1 g、 9 . 3 7 mmol）及び 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルグアニジン（ 1 . 6 2 g、 1 4 . 1 mmol）の溶液に室温で滴下した。次に、この反応混合物を、 6 0 で 1 2 時間撹拌した。処理としては、溶媒を、減圧下で蒸発させ、そして残留物を、ジクロロメタン（ 5 0 mL）に溶解した。硫酸（ 2 0 % ; 5 0 mL、 1 8 5 mmol）の添加及び一晩の撹拌後、この混合物を、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液に注ぎ、続いてジクロロメタンで抽出した（ 2 × ）。合わせた有機

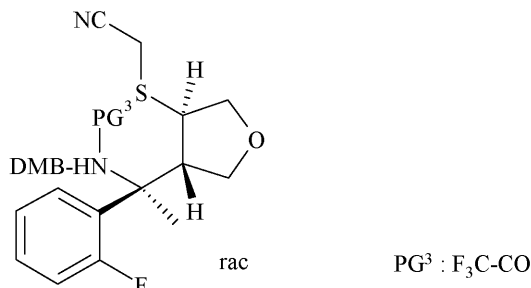
50

層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして蒸発させた。残留物を、溶離剤としてヘプタン及び酢酸エチル = 100 : 0 ~ 0 : 100 の勾配を使用したシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。{rel - (3R, 4S) - 4 - [(S) - 1 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジルアミノ) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチル] - テトラヒドロ - フラン - 3 - イルスルファニル} - アセトニトリル (3.92 g、97% 収率) を、明褐色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 431.2$ $[M+H]^+$.

【0283】

中間体 D 13

【化59】



10

ジクロロメタン (8.75 mL) 中の {rel - (3R, 4S) - 4 - [(S) - 1 - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジルアミノ) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチル] - テトラヒドロ - フラン - 3 - イルスルファニル} - アセトニトリル (1.75 g、4.06 mmol) 及びトリエチルアミン (1.13 mL、8.13 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸無水物 (1.28 g、861 μ L、6.1 mmol) の液滴を用いて 0 で処理した。この反応混合物を、放置して室温に温め、そして一晩撹拌した。処理としては、この反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、そして水で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で蒸発させた。N - [rel - (S) - 1 - ((3S, 4R) - 4 - シアノメチルスルファニル - テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチル] - N - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - アセトアミド (1.65 g、77% 収率) を、明黄色の泡状物として得た。MS (ISP): $m/z = 544.4$ $[M+NH_4]^+$.

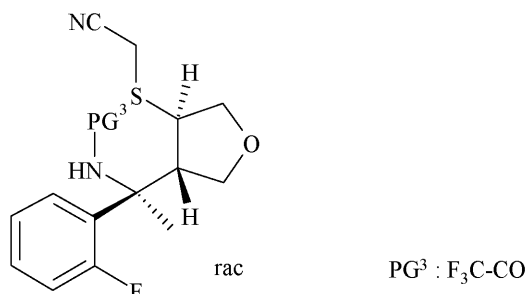
20

30

【0284】

中間体 D 14

【化60】



40

トリフルオロ酢酸 (14.5 mL、188 mmol) 中の N - [rel - (S) - 1 - ((3S, 4R) - 4 - シアノメチルスルファニル - テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチル] - N - (2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - アセトアミド (1.65 g、3.13 mmol) の溶液を、室温で一晩撹拌した。この反応混合物を、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液及び酢酸エチル/テトラヒドロフランの混合物で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で蒸発させた。粗 N - [rel - (S) - 1 - ((3S, 4R) - 4 - シアノメチルスルファニル - テトラヒドロ - フラン - 3 - イル) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル)

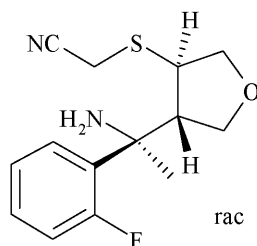
50

)-エチル]-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミドを、白色の固体として得て、そして更に精製しないで以下の工程で使用した。MS (ISP): $m/z = 375.3$ $[M+H]^+$.

【0285】

中間体 D 1 5

【化61】



10

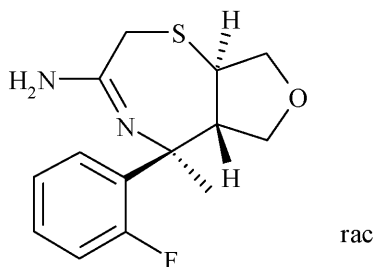
エタノール (60 mL) 中の粗 N-[rel-(S)-1-((3S,4R)-4-シアノメチルスルファニル-テトラヒドロフラン-3-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド (2 g、3.19 mmol) の溶液を、0 で水素化ホウ素ナトリウム (482 mg、12.8 mmol) と反応させた。この反応物を、放置して室温に温め、そして一晩撹拌した。処理としては、この反応混合物を、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液及び酢酸エチルの混合物で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で蒸発させた。残留物を、溶離剤としてヘプタン及び酢酸エチル = 100 : 0 ~ 0 : 100 の勾配を使用したシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。{rel-(3R,4S)-4-[(S)-1-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-テトラヒドロフラン-3-イルスルファニル}-アセトニトリル (510 mg、57% 収率) を、明黄色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 281.0$ $[M+H]^+$.

20

【0286】

中間体 D 1 6

【化62】



30

トルエン (6 mL) 中の {rel-(3R,4S)-4-[(S)-1-アミノ-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-テトラヒドロフラン-3-イルスルファニル}-アセトニトリル (460 mg、1.64 mmol) の溶液を、トリメチルアルミニウム (902 μ L、1.8 mmol) を液滴で用いて室温で処理した。この反応混合物を、60 で2時間撹拌し、その後、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液及び酢酸エチルの混合物で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で蒸発させた。残留物を、溶離剤としての酢酸エチル、メタノール、水酸化アンモニウム = 100 : 10 : 1 の混合物を使用したシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。(3aR,8S,8aS)-rel-8-(2-フルオロフェニル)-8-メチル-1,3,3a,5,8,8a-ヘキサヒドロ-2-オキサ-4-チア-7-アザ-アズレン-6-イルアミン (200 mg、43% 収率) を、明黄色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 281.0$ $[M+H]^+$.

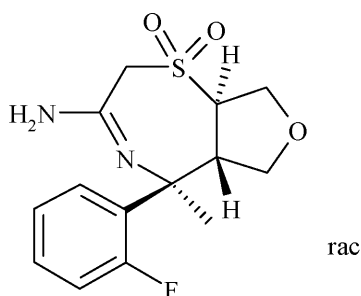
40

【0287】

50

中間体 D 1 7

【化 6 3】



10

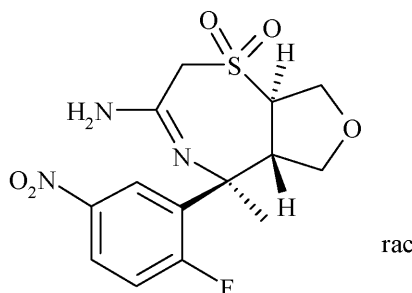
3 - クロロ過安息香酸 (2 5 1 mg、 1 . 0 2 mmol) を、ジクロロメタン (2 0 mL) 中の (3 a R , 8 S , 8 a S) - r e l - 8 - (2 - フルオロ - フェニル) - 8 - メチル - 1 , 3 , 3 a , 5 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロ - 2 - オキサ - 4 - チア - 7 - アザ - アズレン - 6 - イルアミン (1 3 0 mg、 4 6 4 μmol) の溶液に 0 で加えた。この反応混合物を、0 で 2 時間攪拌し、その後、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液及び酢酸エチルの混合物で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧下で蒸発させた。(3 a R , 8 S , 8 a S) - r e l - 8 - (2 - フルオロ - フェニル) - 8 - メチル - 4 , 4 - ジオキソ - 3 , 3 a , 4 , 5 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロ - 1 H - 2 - オキサ - 4 λ⁶ - チア - 7 - アザ - アズレン - 6 - イルアミン (1 1 0 mg、 7 6 % 収率) を、明褐色の固体として得た。MS (ISP): m/z = 281.0 [M+H]⁺.

20

【 0 2 8 8 】

中間体 D 1 8

【化 6 4】



30

トリフルオロ酢酸 (1 . 3 3 g、 1 1 . 7 mmol) 中の (3 a R , 8 S , 8 a S) - r e l - 8 - (2 - フルオロ - フェニル) - 8 - メチル - 4 , 4 - ジオキソ - 3 , 3 a , 4 , 5 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロ - 1 H - 2 - オキサ - 4 λ⁶ - チア - 7 - アザ - アズレン - 6 - イルアミン (1 1 0 mg、 1 7 6 μmol) の溶液を、0 ~ 5 に冷却した。硫酸 (1 4 9 mg、 8 1 . 2 μL、 1 . 5 2 mmol)、次に硝酸 (1 2 . 1 mg、 8 . 0 1 μL、 1 9 2 μmol) をゆっくりと加えた。この反応混合物を、0 で 1 時間攪拌した。反応を完了させるため、もう 1 当量の硝酸 (1 2 . 1 mg、 8 . 0 1 μL、 1 9 2 μmol) を加え、そして攪拌を 0 で 2 時間続けた。処理としては、氷水を、この反応混合物に加え、そして得られた懸濁液を、水酸化ナトリウムの溶液 (3 2 %) の添加によって、pH 約 1 2 にした。この混合物を、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして蒸発させた。粗 (3 a R , 8 S , 8 a S) - r e l - 8 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 8 - メチル - 4 , 4 - ジオキソ - 3 , 3 a , 4 , 5 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロ - 1 H - 2 - オキサ - 4 λ⁶ - チア - 7 - アザ - アズレン - 6 - イルアミンを、褐色の固体として得て、そして精製せずに次の工程で使用した。MS (ISP): m/z = 358.3 [M+H]⁺.

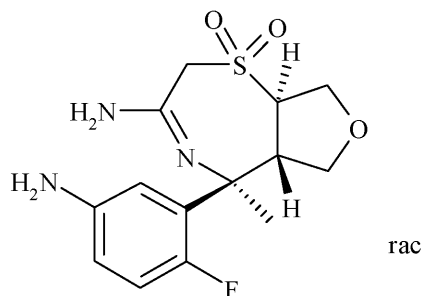
40

【 0 2 8 9 】

中間体 D 1 9

50

【化 6 5】



10

粗 (3 a R, 8 S, 8 a S) - r e l - 8 - (2 - フルオロ - 5 - ニトロ - フェニル) - 8 - メチル - 4, 4 - ジオキソ - 3, 3 a, 4, 5, 8, 8 a - ヘキサヒドロ - 1 H - 2 - オキサ - 4 λ⁶ - チア - 7 - アザ - アズレン - 6 - イルアミン (73 mg、204 μmol) を、触媒としてパラジウム担持炭 (5%; 39 mg、18.3 μmol) を使用して、エタノール (5 mL) 中、大気圧下、室温で水素化した。3 時間後、触媒を濾過し、そして濾液を、減圧下で蒸発させた。反応を完了させるため、残留物を、20 時間の間、前述の条件下、エタノール (5 mL) 及びテトラヒドロフラン (5 mL) の混合物中で水素化した。その後、触媒を濾過し、そして濾液を、減圧下で蒸発させた。粗 (3 a R, 8 S, 8 a S) - r e l - 8 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 8 - メチル - 4, 4 - ジオキソ - 3, 3 a, 4, 5, 8, 8 a - ヘキサヒドロ - 1 H - 2 - オキサ - 4 λ⁶ - チア - 7 - アザ - アズレン - 6 - イルアミン (70 mg) を、褐色の半固体物質として得て、そして精製せずに次の工程で使用了。MS (ISP): m/z = 328.3 [M+H]⁺.

20

【0290】

実施例 1

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - [1, 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

化合物を、アミド A 9 の合成のための手順を使用して、(S) - 5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - [1, 4] チアゼピン - 3 - イルアミン (中間体 A 8 A) から調製した。標記化合物を、白色の固体として得た。MS (ISP): m/z = 393.3 [(M+H)⁺].

30

【0291】

実施例 2

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - [1, 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

化合物を、実施例 1 について記載した方法と同様に、(S) - 5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - [1, 4] チアゼピン - 3 - イルアミン (中間体 A 8 A) から調製した。標記化合物を、白色の固体として得た。MS (ISP): m/z = 377.1 [(M+H)⁺].

40

【0292】

実施例 3

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ⁶ - [1, 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

化合物を、スルホン A 10 の合成のための手順を使用して、5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - [1, 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミドから調製した。標記化合物を、白色の固体として得た。MS (ISP): m/z = 425.1 [(M+H)⁺].

50

【0293】

実施例 4

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

化合物を、実施例 3 について記載した方法と同様にして、5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミドから調製した。標記化合物を、白色の固体として得た。MS (ISP): $m/z = 409.1 [(M+H)^+]$.

【 0 2 9 4 】

実施例 5

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

化合物を、実施例 1 について記載した方法と同様にして、(S) - 5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 3 - イルアミン (中間体 A 8 B) から調製した。標記化合物を、白色の固体として得た。MS (ISP): $m/z = 391.1 [(M+H)^+]$.

【 0 2 9 5 】

実施例 6

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

化合物を、実施例 1 について記載した方法と同様にして、(S) - 5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 3 - イルアミン (中間体 A 8 B) から調製した。標記化合物を、白色の固体として得た。MS (ISP): $m/z = 407.0 [(M+H)^+]$.

【 0 2 9 6 】

実施例 7

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

化合物を、実施例 3 について記載した方法と同様にして、5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミドから調製した。標記化合物を、白色の固体として得た。MS (ISP): $m/z = 423.0 [(M+H)^+]$.

【 0 2 9 7 】

実施例 8

5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

化合物を、実施例 3 について記載した方法と同様にして、5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミドから調製した。標記化合物を、白色の固体として得た。MS (ISP): $m/z = 439.1 [(M+H)^+]$.

【 0 2 9 8 】

実施例 9

4 - クロロ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ ⁶ - [1 , 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

化合物を、実施例 3 について記載した方法と同様にして、(S) - 5 - (5 - アミノ -

10

20

30

40

50

2 - フルオロ - フェニル) - 2, 5 - ジメチル - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - [1, 4] チアゼピン - 3 - イルアミン (中間体 A 9 B) から調製した。標記化合物を、白色の固体として得た。MS (ISP): $m/z = 428.0 [(M+H)^+]$.

【 0 2 9 9 】

実施例 1 0

5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2, 2, 5 - トリメチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1, 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

化合物を、アミド B 1 5 の合成のための手順を使用して、(S) - 5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2, 2, 5 - トリメチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1, 4] チアゼピン - 3 - イルアミン (中間体 B 1 4) から調製した。標記化合物を、白色の固体として得た。MS (ISP): $m/z = 437.1 [(M+H)^+]$.

10

【 0 3 0 0 】

実施例 1 1

4 - クロロ - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2, 2, 5 - トリメチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1, 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

化合物を、実施例 1 0 について記載した方法と同様にして、(S) - 5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2, 2, 5 - トリメチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1, 4] チアゼピン - 3 - イルアミン (中間体 B 1 4) から調製した。標記化合物を、白色の固体として得た。MS (ISP): $m/z = 442.4 [(M+H)^+]$.

20

【 0 3 0 1 】

実施例 1 2

5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 2, 2, 5 - トリメチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1, 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

化合物を、実施例 1 0 について記載した方法と同様にして、(S) - 5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 2, 2, 5 - トリメチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1, 4] チアゼピン - 3 - イルアミン (中間体 B 1 4) から調製した。標記化合物を、明黄色の油状物として得た。MS (ISP): $m/z = 444.3 [(M+H)^+]$.

30

【 0 3 0 2 】

実施例 1 3

5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((S) - 3 - アミノ - 5 - ジフルオロメチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1, 4] チアゼピン - 5 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

化合物を、実施例 1 0 について記載した方法と同様にして、(S) - 5 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 5 - ジフルオロメチル - 1, 1 - ジオキソ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - 1 λ^6 - [1, 4] チアゼピン - 3 - イルアミン (中間体 B 1 4 B) から調製した。標記化合物を、オフホワイトの固体として得た。MS (ISP): $m/z = 452.0 [(M+H)^+]$.

40

【 0 3 0 3 】

実施例 1 4

5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((3 a R, 8 S, 8 a S) - rel - 6 - アミノ - 8 - メチル - 4, 4 - ジオキソ - 3, 3 a, 4, 5, 8, 8 a - ヘキサヒドロ - 1 H - 2 - オキサ - 4 λ^6 - チア - 7 - アザ - アズレン - 8 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド

メタノール (1 mL) 中の 5 - シアノピリジン - 2 - カルボン酸 (1 5 . 8 mg、1 0 7 μ

50

mol) の溶液を、0 に冷却した。4 - (4 , 6 - ジメトキシ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 イル) - 4 - メチル - モルホリニウムクロリド (29 . 6 mg、107 μ mol) の添加後、この混合物を、0 で30分間撹拌した。粗 (3 a R , 8 S , 8 a S) - r e l - 8 - (5 - アミノ - 2 - フルオロ - フェニル) - 8 - メチル - 4 , 4 - ジオキソ - 3 , 3 a , 4 , 5 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロ - 1 H - 2 - オキサ - 4 λ^6 - チア - 7 - アザ - アズレン - 6 - イルアミン (70 mg、107 μ mol) を加え、そしてこの混合物を、放置して室温に温めた。21時間の撹拌後、この明褐色の溶液を、形成された粘性固体からデカン
トし、そして減圧下で蒸発させた。残留した非晶質の物質を、溶離剤として水及びメタノール = 95 : 5 ~ 0 : 100 (+ 0 . 05 % ギ酸) の勾配を使用した分取 HPLC により精製した。5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボン酸 [3 - ((3 a R , 8 S , 8 a S) - r e l - 6 - アミノ - 8 - メチル - 4 , 4 - ジオキソ - 3 , 3 a , 4 , 5 , 8 , 8 a - ヘキサヒドロ - 1 H - 2 - オキサ - 4 λ^6 - チア - 7 - アザ - アズレン - 8 - イル) - 4 - フルオロ - フェニル] - アミド (17 mg) を、明褐色の非晶質の物質として得た。MS (IS P) : m/z = 458.4 [(M + H) $^+$] .

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/053298

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D417/12 C07D513/04 A61K31/554 A61P25/16 A61P3/10
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/020806 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; SIENA BIOTECH SPA [IT]; ANDREINI MATTEO [IT];) 24 February 2011 (2011-02-24) page 5, line 31 - line 35 claims 1,25-27	1-30
A	WO 2010/128058 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BANNER DAVID [CH]; HILPERT HANS [CH]; HUMM ROL) 11 November 2010 (2010-11-11) claims 1,21-25	1-30

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 April 2012

Date of mailing of the international search report

12/04/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fanni, Stefano

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/053298

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011020806 A1	24-02-2011	AR 077935 A1 AU 2010285005 A1 CA 2768341 A1 TW 201111373 A US 2011046122 A1 WO 2011020806 A1	05-10-2011 09-02-2012 24-02-2011 01-04-2011 24-02-2011 24-02-2011
WO 2010128058 A1	11-11-2010	AR 076754 A1 AU 2010244470 A1 CA 2760343 A1 EP 2427437 A1 SG 175940 A1 TW 201043612 A US 2010286158 A1 WO 2010128058 A1	06-07-2011 01-12-2011 11-11-2010 14-03-2012 29-12-2011 16-12-2010 11-11-2010 11-11-2010

フロントページの続き

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

(74)代理人 100135873

弁理士 小澤 圭子

(74)代理人 100116528

弁理士 三宅 俊男

(74)代理人 100122736

弁理士 小國 泰弘

(74)代理人 100122747

弁理士 田中 洋子

(74)代理人 100132540

弁理士 生川 芳徳

(74)代理人 100146031

弁理士 柴田 明夫

(72)発明者 ヒルベルト, ハンス

スイス国、ツェーハー - 4 1 4 2 ミュンヘンシュタイン、グスタフ・バイ - シュトラッセ 3 4

(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 - 4 1 0 3 ボットミンゲン、ローゼンヴェーク 6

(72)発明者 ロンバツハ, ディディエ

フランス国、エフ - 6 8 2 0 0 ミュルーズ、リュ・ドゥ・ベルフォール 9 2

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC66 DD12 EE01

4C072 AA01 BB02 CC01 CC11 CC16 EE19 FF16 GG07 GG08 HH07

UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC91 CB31 GA08 GA09 MA01 MA04

NA14 ZA16 ZC35