

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7130729号  
(P7130729)

(45)発行日 令和4年9月5日(2022.9.5)

(24)登録日 令和4年8月26日(2022.8.26)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 513/04 (2006.01)

C 0 7 D 513/04 3 2 5

A 6 1 K 31/433(2006.01)

C 0 7 D 513/04 C S P

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/433

A 6 1 P 25/08

請求項の数 9 (全49頁)

(21)出願番号 特願2020-500851(P2020-500851)  
 (86)(22)出願日 平成30年7月5日(2018.7.5)  
 (65)公表番号 特表2020-526533(P2020-526533  
 A)  
 (43)公表日 令和2年8月31日(2020.8.31)  
 (86)国際出願番号 PCT/EP2018/068201  
 (87)国際公開番号 WO2019/011767  
 (87)国際公開日 平成31年1月17日(2019.1.17)  
 審査請求日 令和3年3月15日(2021.3.15)  
 (31)優先権主張番号 17180431.3  
 (32)優先日 平成29年7月10日(2017.7.10)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 514232085  
 ユーシービー バイオファルマ エスアー  
 ルエル  
 ベルギー国 1 0 7 0 ブリュッセル アレ  
 デ ラ レシエルシエ 6 0  
 (74)代理人 110000855  
 特許業務法人浅村特許事務所  
 (72)発明者 プロバン、ローラン  
 ベルギー王国、ブリュッセル、アレ デ  
 ラ ルシエルシエ 6 0、ユーシービー  
 バイオファルマ エスピーアールエル、  
 アイビーディー 気付  
 (72)発明者 シアントー、ユーグ  
 ベルギー王国、ブリュッセル、アレ デ  
 ラ ルシエルシエ 6 0、ユーシービー  
 最終頁に続く

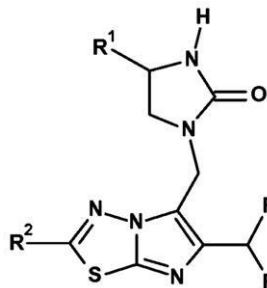
(54)【発明の名称】 2 - オキソ - 1 - イミダゾリジニルイミダゾチアジアゾール誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物、それらの幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、同位体  
 又はその薬学的に許容される塩：

【化 1】



(I)

(式中、

R<sup>1</sup>は、1つ以上のハロゲン置換基で任意に置換されるC<sub>1</sub>-4アルキルであり；R<sup>2</sup>は、アルコキシ置換基で置換されるC<sub>1</sub>-4アルキルである。)

【請求項 2】

R<sup>1</sup>が、i - ブチル、n - プロピル、2, 2 - ジフルオロプロピル、2 - クロロ - 2 ,  
 2 - ジフルオロエチル、2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、

又は 2 - フルオロエチル部分である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R<sup>1</sup> が、n - プロピル、2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2 - ジフルオロプロピル又は 2, 2, 2 - トリフルオロエチル部分である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R<sup>2</sup> が、メトキシメチル、[ ( <sup>2</sup>H<sub>3</sub> ) メチルオキシ ] メチル、メトキシ ( <sup>2</sup>H<sub>2</sub> ) メチル、又は [ ( <sup>2</sup>H<sub>3</sub> ) メチルオキシ ] ( <sup>2</sup>H<sub>2</sub> ) メチル部分である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

R<sup>1</sup> が、n - プロピル又は 2, 2, 2 - トリフルオロエチル部分であり；  
R<sup>2</sup> が、メトキシメチル、メトキシ ( <sup>2</sup>H<sub>2</sub> ) メチル、[ ( <sup>2</sup>H<sub>3</sub> ) メチルオキシ ] メチル又は [ ( <sup>2</sup>H<sub>3</sub> ) メチルオキシ ] ( <sup>2</sup>H<sub>2</sub> ) メチル部分である、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

以下を含む群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物：

・ ( 4 S ) - 1 - [ [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( メトキシメチル ) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン；

・ ( 4 R ) - 1 - [ [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( メトキシメチル ) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] エチル ] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン；

・ ( + ) - 1 - [ [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( メトキシメチル ) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエチル ) イミダゾリジン - 2 - オン；

・ ( - ) - 1 - [ [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( メトキシメチル ) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエチル ) イミダゾリジン - 2 - オン；

・ ( 4 S ) - 1 - [ [ 2 - [ ジデュウテリオ ( トリデュウテリオメトキシ ) メチル ] - 6 - ( ジフルオロメチル ) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン；

・ ( 4 R ) - 1 - [ [ 2 - [ ジデュウテリオ ( トリデュウテリオメトキシ ) メチル ] - 6 - ( ジフルオロメチル ) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン；

・ ( 4 S ) - 1 - [ [ 2 - [ ジデュウテリオ ( メトキシ ) メチル ] - 6 - ( ジフルオロメチル ) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン；

・ ( 4 R ) - 1 - [ [ 2 - [ ジデュウテリオ ( メトキシ ) メチル ] - 6 - ( ジフルオロメチル ) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン；

・ ( - ) - 4 - ( 2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロ - エチル ) - 1 - [ [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( メトキシメチル ) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] イミダゾリジン - 2 - オン

・ ( + ) - 4 - ( 2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロ - エチル ) - 1 - [ [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( メトキシメチル ) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] イミダゾリジン - 2 - オン

・ ( + ) - 1 - [ [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( メトキシメチル ) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - ( 2, 2 - ジフルオロプロピル ) イミダゾリジン - 2 - オン

・ ( - ) - 1 - [ [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( メトキシメチル ) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - ( 2, 2 - ジフル

10

20

30

40

50

オロプロピル)イミダゾリジン - 2 - オン

・ (+) - 5, 5 - ジデュウテリオ - 1 - [ [ 6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル)イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ]チアジアゾール - 5 - イル ]メチル ] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン

・ (-) - 5, 5 - ジデュウテリオ - 1 - [ [ 6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル)イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ]チアジアゾール - 5 - イル ]メチル ] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン。

【請求項 7】

薬剤として使用するための請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

有効量の請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物を、薬学的に許容される希釈剤又は担体と組み合わせて含む医薬組成物。

【請求項 9】

てんかん、てんかん発生、発作障害、痙攣、特に難治性発作の治療に使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

序論

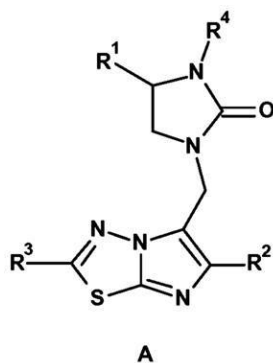
本発明は、2 - オキソ - 1 - イミダゾリジニルイミダゾチアジアゾール誘導体、それらを調製する方法、それらを含む医薬組成物、及び医薬としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

WO 2012 / 143117 は、以下の式 A の 2 - オキソ - 1 - イミダゾリジニルイミダゾチアジアゾール誘導体化合物を開示している。

【化 1】



式中、

R<sup>1</sup> は、1つ以上（すなわち、1、2又は3）のハロゲン置換基で任意に置換された C<sub>1</sub> - 4 アルキル又は C<sub>2</sub> - 4 アルケニルであり；

R<sup>2</sup> は、ハロゲン（塩素、臭素、ヨウ素）又は少なくとも1つ（すなわち、1、2又は3）のハロゲン置換基を含む C<sub>1</sub> - 4 アルキルのいずれかであり；

R<sup>3</sup> は、少なくとも1つのヒドロキシ（OH）又はアルコキシ（例えば、メトキシ又はエトキシ又はプロポキシ）置換基を含む C<sub>1</sub> - 4 アルキル（例えば、メチル又はエチル部分）であり；

R<sup>4</sup> は水素又はメチル基のいずれかである。

【0003】

式 (I) の抗てんかん化合物、すなわち、式 (I) の 2 - オキソ - 1 - ピロリジニルイミダゾチアジアゾール誘導体は、WO 2011 / 047860 に開示されている。

10

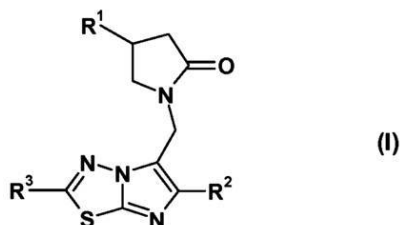
20

30

40

50

## 【化 2】



式中、

R<sup>1</sup> は、少なくとも 1 つのハロゲン置換基を含む C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり；

R<sup>2</sup> は、ハロゲン（塩素、臭素、ヨウ素）又は少なくとも 1 つのハロゲン置換基を含む C<sub>1</sub> - 4 アルキルのいずれかであり；

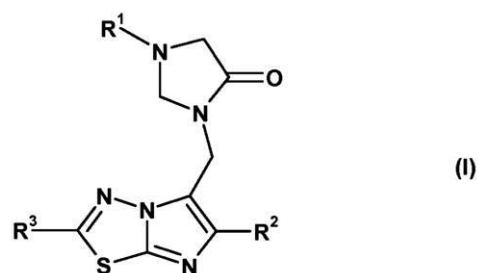
R<sup>3</sup> は、少なくとも 1 つのヒドロキシ（OH）又はアルコキシ（例えば、メトキシ又はエトキシ又はプロポキシ）置換基を含む C<sub>1</sub> - 4 アルキル（例えば、メチル又はエチル）である。

10

## 【0004】

式（I）の抗てんかん化合物、すなわち、式（I）の 4 - オキソ - 1 - イミダゾリジニルイミダゾチアジアゾール誘導体は、WO 2012 / 143116 に開示されている。

## 【化 3】



20

式中

R<sup>1</sup> は、1 つ以上（1 ~ 6、好ましくは 2、3 又は 5）のハロゲンにより、置換もしくは非置換のフェニルにより、又は置換もしくは非置換の C<sub>1</sub> - 4 シクロアルキルにより、任意に置換された C<sub>1</sub> - 4 アルキルであり；

R<sup>2</sup> は、ハロゲン（塩素、臭素、ヨウ素）又は 1 つ以上（すなわち、1、2 又は 3）のハロゲン置換基を含む C<sub>1</sub> - 4 アルキルのいずれかであり；

R<sup>3</sup> は、少なくとも 1 つのヒドロキシ（OH）又はアルコキシ（例えば、メトキシ又はエトキシ又はプロポキシ）置換基を含む C<sub>1</sub> - 4 アルキル（例えば、メチル又はエチル）である。

30

## 【0005】

現在利用可能な治療にはまったく応答しないか、又は不十分にしか応答しない患者については、継続的な発作抑制の問題が生じる。これらの患者は、難治性であると見なされ、医学界の大きな課題である。推定では、てんかん患者の約 30% が難治性に分類される。したがって、この患者集団を特に対象とした新しい医薬品を開発する必要がある。

40

## 【0006】

当該発明の化合物は、てんかん、てんかん発生、発作障害、痙攣、特に難治性発作の治療における医薬として使用するためのものである。

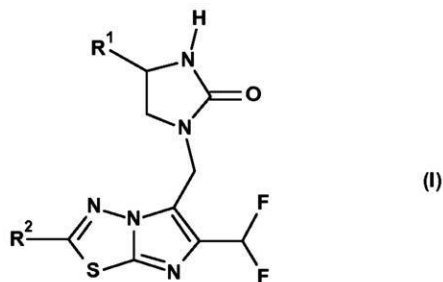
## 【0007】

## 発明の概要

本発明は、式（I）の新しい 2 - オキソ - 1 - イミダゾリジニルイミダゾチアジアゾール誘導体、それらの幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、同位体及び混合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

50

## 【化4】



10

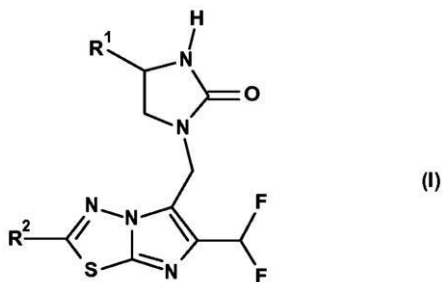
本発明のさらなる態様は、詳細な説明から明らかになるであろう。

## 【0008】

## 発明の詳細な説明

本発明は、式(I)の2-オキソ-1-イミダゾリジニルイミダゾチアジアゾール誘導体に関する。

## 【化5】



20

式中、

R<sup>1</sup>は、1つ以上のハロゲン置換基で任意に置換されるC<sub>1</sub>-4アルキルであり；

R<sup>2</sup>は、アルコキシ置換基で置換されるC<sub>1</sub>-4アルキルである。

## 【0009】

さらに、互変異性体、幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、同位体、及び混合物、又は式(I)の化合物の薬学的に許容される塩、ならびにあらゆる重水素化変異体も含まれる。イミダゾリジニルのあらゆる水素を含んで、式(I)の任意の水素は、<sup>2</sup>Hであり得る。

30

## 【0010】

特定の実施形態では、R<sup>1</sup>は、1つ以上のハロゲン置換基で任意に置換されるC<sub>1</sub>-4アルキルである。

## 【0011】

別の特定の実施形態では、R<sup>1</sup>は、i-ブチル、n-プロピル、2,2-ジフルオロプロピル、2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-フルオロエチル部分である。

40

## 【0012】

別の特定の実施形態では、R<sup>1</sup>は、i-ブチル、n-プロピル、2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル又は2,2-ジフルオロプロピル部分である。

## 【0013】

好ましい実施形態では、R<sup>1</sup>は、n-プロピル、2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル、2,2-ジフルオロプロピル又は2,2,2-トリフルオロエチル部分である。

## 【0014】

より好ましい実施形態では、R<sup>1</sup>は、n-プロピル又は2,2,2-トリフルオロエチル部分である。

50

## 【 0 0 1 5 】

さらに特定の実施形態では、 $R^2$ は、メトキシメチル、 $[(^2H_3)$ メチルオキシ]メチル、メトキシ $(^2H_2)$ メチル、又は $[(^2H_3)$ メチルオキシ] $(^2H_2)$ メチル部分である。

## 【 0 0 1 6 】

さらなる特定の実施形態では、式(I)の化合物は、以下の場合のものである：

- ・  $R^1$ は、 $n$ -プロピル、2-クロロ-2, 2-ジフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2-ジフルオロプロピル又は2, 2, 2-トリフルオロエチル部分であり；
- ・  $R^2$ は、メトキシメチル、 $[(^2H_3)$ メチルオキシ]メチル、メトキシ $(^2H_2)$ メチル、又は $[(^2H_3)$ メチルオキシ] $(^2H_2)$ メチル部分である。

10

## 【 0 0 1 7 】

さらに好ましい特定の実施形態では、式(I)の化合物は、以下の場合のものである：

- ・  $R^1$ は、 $n$ -プロピル又は2, 2, 2-トリフルオロエチル部分であり；
- ・  $R^2$ は、メトキシメチル、メトキシ $(^2H_2)$ メチル、 $[(^2H_3)$ メチルオキシ]メチル、又は $[(^2H_3)$ メチルオキシ] $(^2H_2)$ メチル部分である。

## 【 0 0 1 8 】

本発明の特定化合物は、以下からなる群から選択されるものである。

- ・ (4S) - 1 - [[ 6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン；
- ・ (4R) - 1 - [[ 6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] エチル ] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン；
- ・ (+) - 4 - 1 - [[ 6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) イミダゾリジン - 2 - オン；
- ・ (-) - 4 - 1 - [[ 6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) イミダゾリジン - 2 - オン；
- ・ (4S) - 1 - [[ 2 - [ジデュウテリオ(トリデュウテリオメトキシ)メチル] - 6 - (ジフルオロメチル) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン；
- ・ (4R) - 1 - [[ 2 - [ジデュウテリオ(トリデュウテリオメトキシ)メチル] - 6 - (ジフルオロメチル) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン；
- ・ (4S) - 1 - [[ 2 - [ジデュウテリオ(メトキシ)メチル] - 6 - (ジフルオロメチル) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン；
- ・ (4R) - 1 - [[ 2 - [ジデュウテリオ(メトキシ)メチル] - 6 - (ジフルオロメチル) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン；
- ・ (-) - 4 - (2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロ - エチル) - 1 - [[ 6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] イミダゾリジン - 2 - オン；
- ・ (+) - 4 - (2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロ - エチル) - 1 - [[ 6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] イミダゾリジン - 2 - オン；
- ・ (+) - 1 - [[ 6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - (2, 2 - ジフルオロプロピル) イミダゾリジン - 2 - オン；

20

30

40

50

・ ( - ) - 1 - [ [ 6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) イミダゾリジン - 2 - オン ;

・ ( + ) - 5 , 5 - ジデュウテリオ - 1 - [ [ 6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン ;

・ ( - ) - 5 , 5 - ジデュウテリオ - 1 - [ [ 6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン。

【 0 0 1 9 】

本発明の化合物は、てんかん、てんかん発生、発作障害、痙攣、特に難治性発作の治療における医薬として使用するためのものである。

【 0 0 2 0 】

以下のパラグラフでは、本発明の化合物を構成する種々の化学的な部分の定義を提供し、他に明示的に記載された定義がより広い定義を提供しない限り、明細書及び特許請求の範囲全体を通じて均一に適用されることを意図する。

【 0 0 2 1 】

「C<sub>1-4</sub>アルキル」は、1～4個の炭素原子を有するアルキル基を指す。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチルなどの基によって例示される。「C<sub>1-4</sub>アルキル」基は、ハロゲン又はアルコキシから選択される1つ以上の置換基で置換され得る。

【 0 0 2 2 】

式 ( I ) の「H」部分は、同位体水素、デュウテリウム又はトリチウムであり得る。

「アルコキシ」は、Rが「C<sub>1-4</sub>アルキル」を含む場合、-O-R基を指す。

「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨード原子、好ましくはフルオロ及びクロロ原子を指す。

【 0 0 2 3 】

本発明の「薬学的に許容される塩」には、式 ( I ) の化合物を形成できる治療的に活性な無毒性の酸又は塩基の塩形態が含まれる。

【 0 0 2 4 】

塩基として遊離形態で生じる式 ( I ) の化合物の酸付加塩形態は、遊離塩基を適切な酸、例えば、塩酸又は臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸；又は、酢酸、トリフルオロ酢酸、ヒドロキシ酢酸、プロパン酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サイクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、パモ酸などの有機酸で処理することによって得ることができる。

【 0 0 2 5 】

酸性プロトンを含む式 ( I ) の化合物は、適切な有機塩基及び無機塩基で処理することにより、治療的に活性な無毒性の塩基付加塩形態、例えば、金属塩又はアミン塩に転化することができる。適切な塩基塩形態には、例えば、アンモニウム塩、アルカリ及びアルカリ土類金属塩、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩など、有機塩基との塩、例えば、N-メチル-D-グルカミン、ヒドラバミン塩、及びアルギニン、リジンなどのアミノ酸との塩などが含まれる。

【 0 0 2 6 】

逆に、前記塩形態は、適切な塩基又は酸で処理することにより、遊離形態に転化することができる。

【 0 0 2 7 】

式 ( I ) の化合物及びそれらの塩は、溶媒和物の形態であり得、これは本発明の範囲内に含まれる。そのような溶媒和物には、例えば、水和物、アルコールなどが含まれる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 8 】

式 ( I ) の化合物及び / 又はそれらの中間体は、それらの構造に少なくとも 1 つの立体中心を有し得る。この立体中心は、R 又は S 配置で存在することができ、この R 及び S 表記は、Pure Appl. Chem., 45 ( 1 9 7 6 ) 1 1 - 3 0 に記載されている規則に従って使用される。したがって、本発明はさらに、式 ( I ) の化合物のエナンチオマー及びジアステレオ異性体形態などのすべての立体異性体形態又はその混合物 ( 立体異性体のすべての可能な混合物を含む ) にも関する。本発明で 1 つ又は複数の化合物を指す場合、特定の異性体形態を特に指していない限り、その可能な異性体形態及びその混合物の各々の化合物を包含することを意図する。本明細書で使用する「鏡像異性体的に純粋」という表現は、95% を超える鏡像体過剰率 ( e e ) を有する化合物を指す。

10

## 【 0 0 2 9 】

本発明の化合物は、種々の多形性形態で存在し得る。上記の式では明示的には示されていないが、そのような形態を本発明の範囲内に含むことを意図している。

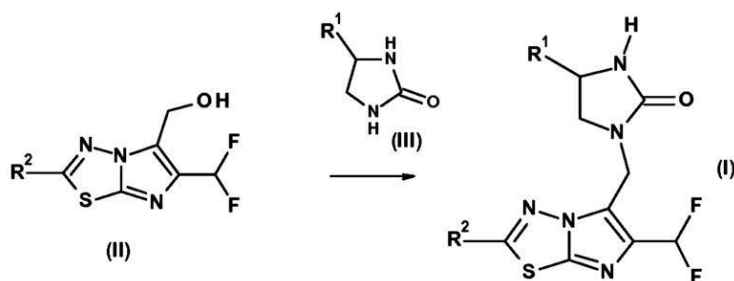
## 【 0 0 3 0 】

本発明の式 ( I ) の化合物は、有機合成化学の分野の当業者によって理解される従来の方法と同様にして調製することができる。

## 【 0 0 3 1 】

一実施形態によれば、一般式 ( I ) の化合物は、下式に従って、式 ( I I ) の化合物と式 ( I I I ) の尿素との反応によって調製することができる：

## 【 化 6 】



20

式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、式 ( I ) の化合物について上記で定義したのと同じ定義を有する。

30

## 【 0 0 3 2 】

この反応は、高温で、スルホランなどの非プロトン性溶媒中、p - トルエンスルホン酸などの酸を使用して行うことができる。

## 【 0 0 3 3 】

式 ( I I ) の化合物は、下式に従って、式 ( I V ) の化合物のヒドロキシメチル化によって調製することができる：

## 【 化 7 】



40

式中、R<sup>2</sup> は、式 ( I ) の化合物について上記で定義したのと同じ定義を有する。

## 【 0 0 3 4 】

この反応は、100 で、ジオキサンなどの極性溶媒中、酸性条件下で、パラホルムアルデヒドなどのホルミル化剤を使用して、又は当業者に知られている他の方法に従って実施することができる。

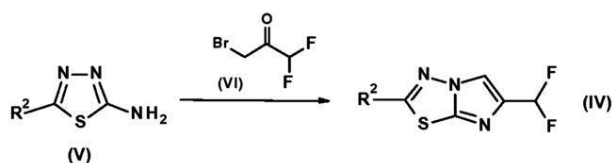
## 【 0 0 3 5 】

式 ( I V ) の化合物は、下式に従って、式 ( V ) の化合物と式 ( V I ) のプロモ誘導体

50

との反応によって合成することができる：

【化 8】



式中、 $R^2$  は、式 ( I ) の化合物について上記で説明したのと同じ定義を有する。

【 0 0 3 6】

この反応は、文献に記載された手順又は当業者に知られている手順を使用して実施することができる。

10

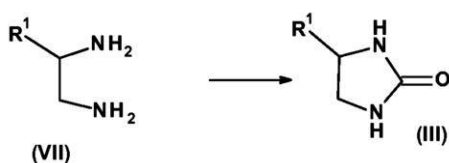
【 0 0 3 7】

式 ( V ) 及び式 ( V I ) の化合物は、市販されているか、又は当業者に知られている任意の方法に従って合成することができる。

【 0 0 3 8】

一実施形態では、 $R^1$  が  $C_{1-4}$  アルキルである式 ( I I I ) の化合物は、下式に従って、式 ( V I I ) の化合物の環化によって調製することができる。

【化 9】



20

【 0 0 3 9】

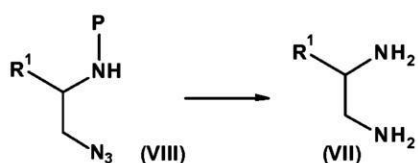
この反応は、60 で、メタノールなどの極性溶媒中、 $S, S'$ -ジメチルジチオカルボナートを用いて、又はカルボニルジイミダゾールなどの他の試薬もしくは当業者に知られている手順を使用して行うことができる。

【 0 0 4 0】

式 ( V I I ) の化合物は、下式に従って式 ( V I I I ) の化合物の還元によって調製することができる：

30

【化 10】



式中、 $R^1$  は上記と同じ定義を有し、 $P$  はベンゾイルなどの保護基である。

【 0 0 4 1】

この反応は、メタノールなどの極性溶媒中、パラジウムチャコールなどの触媒の存在下で、非限定的に水素などの還元剤を使用して、又は当業者に知られている他の手順によって実施することができる。

40

【 0 0 4 2】

$R^1$  が上記で定義されたのと同じ定義を有する場合の式 ( V I I I ) の化合物は、当業者に知られている任意の反応順序に従って市販のアミノ酸から出発して調製することができる。あるいは、式 ( V I I I ) の化合物は、当業者に知られている任意の手順に従って、市販のエステル又はアルデヒドから出発し、続いて中間体アミノ-アルコールを形成する一連の反応によって調製することができる。

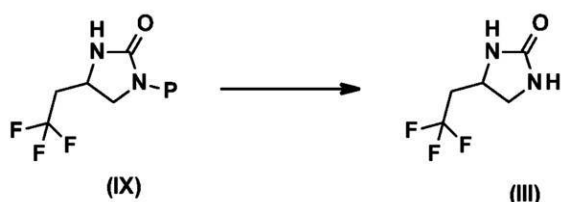
【 0 0 4 3】

別の実施形態では、 $R^1$  が 2, 2, 2-トリフルオロエチルである場合の式 ( I I I ) の化合物は、下式に従って、 $P$  がベンジルなどの脱保護である場合の式 ( I X ) の化合物

50

の脱保護によって調製することができる。

【化 1 1】



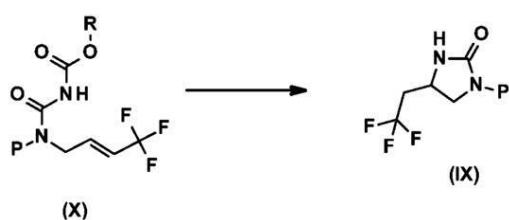
【 0 0 4 4】

この反応は、当業者に知られている任意の方法に従って実施することができる。

【 0 0 4 5】

式 (IX) の化合物は、下式に従って、R がアルキル基である場合の式 (X) の化合物の環化によって調製することができる。

【化 1 2】



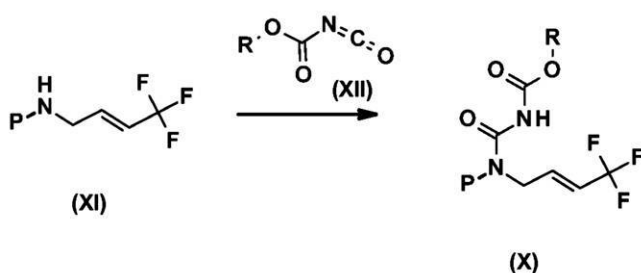
【 0 0 4 6】

この反応は、還流温度で、2, 2, 2 - トリフルオロエタノールなどのプロトン性極性溶媒中、水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下で実施することができる。

【 0 0 4 7】

式 (X) の化合物は、下式に従って、式 (XI) の化合物及び式 (XII) のイソシアナートから出発して調製することができる。

【化 1 3】



【 0 0 4 8】

この反応は、0 で、メチル - THF などの極性溶媒中で、又は当業者に知られている任意の方法に従って実施することができる。

【 0 0 4 9】

式 (XI) の化合物は、当業者に知られている任意の反応順序に従って、市販の対応するアルコールから出発して調製することができる。

【 0 0 5 0】

別の実施形態では、R<sup>1</sup> が 2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロエチルである場合の式 (III) の化合物は、下式に従って、P がベンジルなどの保護基である場合の式 (III) の化合物の脱保護によって調製することができる。

10

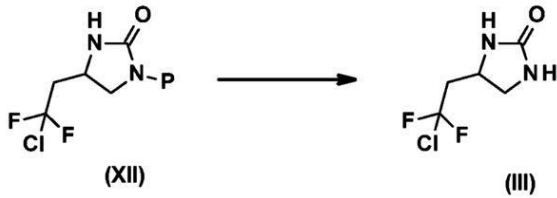
20

30

40

50

## 【化 1 4】



## 【0051】

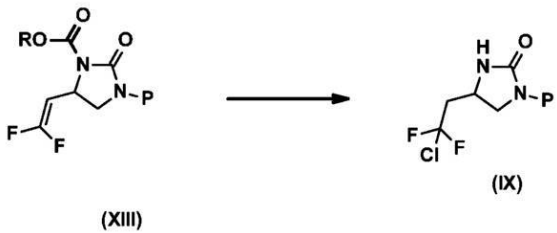
この反応は、当業者に知られている任意の方法に従って実施することができる。

10

## 【0052】

式(XII)の化合物は、下式に従って、Rがアルキル基である場合の式(XIII)の化合物の塩素化及び脱炭酸によって調製することができる。

## 【化 1 5】



20

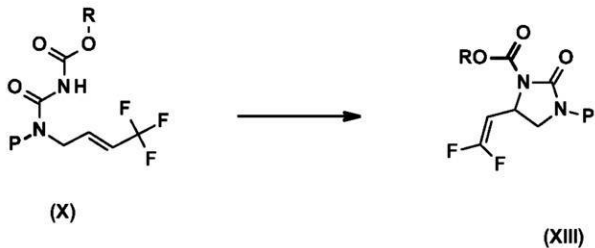
## 【0053】

この反応は、還流温度で、酢酸中、過剰の塩酸を使用して実施することができる。

## 【0054】

式(XIII)の化合物は、式に従って、式(X)の化合物の環化によって調製することができる。

## 【化 1 6】



30

## 【0055】

この反応は、70～90 の範囲の温度で、N、N - ジメチルホルムアミドなどの非プロトン性極性溶媒中、カリウム *tert* - ブトキッドなどの塩基の存在下で実施することができる。

## 【0056】

本発明の化合物は、てんかん、てんかん発生、発作障害、痙攣、特に難治性発作の治療における医薬として使用するためのものである。

40

## 【0057】

患者が、最大耐性量の2種以上の抗てんかん薬を用いた治療によって12か月以上の発作が起きない状態が得られない場合には、発作は難治性として分類され得る。国際抗てんかん連盟(ILEA)は、薬剤抵抗性てんかんを「持続的な発作消失を達成するための、2種の耐性の、適切な選択及び使用によるAEDスケジュール(単剤療法又は併用のいずれか)の適切な試みが成功しないこと」と定義している。

## 【0058】

本発明の方法は、上記の症状又は障害を患う哺乳動物(好ましくはヒト)に、障害又は

50

症状を緩和又は予防するのに十分な量で本発明の化合物を投与することを含む。

【0059】

化合物は、非限定的に、単位剤形あたり1～2000mg、好ましくは1～1000mg、より好ましくは1～500mgの活性成分を含むものを含んで、任意の適切な単位剤形で都合よく投与される。

【0060】

本明細書で使用される「治療」という用語は、治癒的処置及び予防的処置を含む。

【0061】

「治癒的」とは、障害又は症状の現在の徴候的発作の治療における効力を意味する。

【0062】

「予防的」とは、障害又は症状の発生又は再発の予防を意味する。

【0063】

本明細書で使用される「てんかん」という用語は、非誘因性再発性てんかん発作を特徴とする慢性神経学的状態を指す。てんかん発作は、一連の脳ニューロンの異常で過剰な同期放電の現れ (manifestation) であり、その臨床的な症状は突然かつ一過性である。本明細書で使用する「てんかん」という用語は、発作の周期的な発生を特徴とする脳機能障害を指す場合もある。発作は、高熱や毒物への暴露などの条件によって正常な脳において誘発される場合は「非てんかん」であり、あるいは、明らかな誘因がなく誘発される場合は「てんかん」であり得る。

【0064】

本明細書で使用される「発作」という用語は、脳ニューロンの集団の不規則な、同期した、及び律動的な発火による行動の一時的な変化を指す。

【0065】

本発明のさらなる態様は、薬学的に許容される希釈剤又は担体と組み合わせた、有効量の式 (I) の化合物を含む医薬組成物に関する。

【0066】

上記の適応症のいずれかにおける活性は、特定の適応症及び/又は一般的な臨床試験の設計に関して当業者に知られている方法で、適切な臨床試験を実施することにより当然決定できる。

【0067】

疾患を治療する場合、式 (I) の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩は、有効な1日の用量で使用され、医薬組成物の形態で投与され得る。

【0068】

したがって、本発明の別の実施形態は、薬学的に許容される希釈剤又は担体と組み合わせた、有効量の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に関する。

【0069】

本発明による医薬組成物を調製するために、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩の1種以上を、熟練した実施者に知られている従来の医薬配合技術に従って、薬学的な希釈剤又は担体と十分に混合する。

【0070】

適切な希釈剤及び担体は、所望の投与経路、例えば、経口、直腸、非経口又は鼻腔内に応じて、多種多様な形態をとることができる。

【0071】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、例えば、経口的、非経口的、すなわち、静脈内に、筋肉内に又は皮下に、髄膜内に、経皮的に (パッチ)、吸入又は鼻腔内に投与することができる。

【0072】

経口投与に適した医薬組成物は、固体又は液体であり得、例えば、錠剤、丸薬、糖衣錠、ゼラチンカプセル、溶液、シロップ、チューインガムなどの形態であり得る。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 3 】

この目的のために、活性成分を、不活性希釈剤又はデンプン又はラクトースなどの無毒性の薬学的に許容される担体と混合してもよい。任意に、これらの医薬組成物はさらに、微結晶セルロース、トラガカントガム又はゼラチンなどの結合剤、アルギン酸などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤、ショ糖もしくはサッカリンなどの甘味料、又は着色剤、又はペパーミントもしくはサリチル酸メチルなどの香料を含むことができる。

## 【 0 0 7 4 】

本発明はさらに、制御された方法で活性物質を放出することができる組成物を意図している。

## 【 0 0 7 5 】

非経口投与に使用できる医薬組成物は、アンプル、使い捨て注射器、ガラスもしくはプラスチックのバイアル又は注入容器に一般的に含まれる水性もしくは油性の溶液又は懸濁液などの従来の形態である。

## 【 0 0 7 6 】

活性成分に加えて、これらの溶液又は懸濁液はさらに、任意に、注射用水などの滅菌希釈剤、生理食塩水、油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶媒、ベンジルアルコールなどの抗菌剤、アスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウムなどの酸化防止剤、エチレンジアミン四酢酸などのキレート化剤、酢酸塩、クエン酸塩又はリン酸塩などの緩衝液、及び塩化ナトリウム又はデキストロースなどの浸透圧調整のための薬剤を含むことができる。

## 【 0 0 7 7 】

これらの医薬品形態は、薬剤師が日常的に使用している方法を使用して調製される。

## 【 0 0 7 8 】

医薬組成物中の活性成分の量は、広範囲の濃度になる可能性があり、患者の性別、年齢、体重、病状などの種々の要因、及び投与方法に依存する。したがって、経口投与用の組成物中の式 ( I ) の化合物の量は、組成物の全重量に対して少なくとも 0 . 5 重量%であり、最大で 8 0 重量%になり得る。

## 【 0 0 7 9 】

本発明では、式 ( I ) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、単独で又は他の薬学的に活性な成分と併用して投与することができることもまた見出された。本発明による化合物と併用するのに挙げることができるそのような追加的な化合物の非限定的な例は、抗ウイルス薬、鎮痙薬 (例えばバクロフェン)、制吐薬、抗躁性気分安定剤、鎮痛剤 (例えばアスピリン、イブプロフェン、パラセタモール)、麻薬作用性 ( n a r c o t i c ) 鎮痛薬、局所麻酔薬、オピオイド鎮痛薬、リチウム塩、抗うつ剤 (例えばミアンセリン、フルオキセチン、トラゾドン)、三環系抗うつ薬 (例えばイミプラミン、デシプラミン)、抗痙攣薬 (例えばバルプロ酸、カルバマゼピン、フェニトイン)、抗精神病薬 (例えばリスペリドン、ハロペリドール)、神経弛緩薬、ベンゾジアゼピン (例えばジアゼパム、クロナゼパム)、フェノチアジン (例えばクロルプロマジン)、カルシウムチャネル遮断薬、アンフェタミン、クロニジン、リドカイン、メキシレチン、カプサイシン、カフェイン、クエチアピン、セロトニン拮抗薬、遮断薬、抗不整脈薬、トリプタン、麦角誘導体及びアマンタジンである。

## 【 0 0 8 0 】

経口組成物の場合、1日投与量は、式 ( I ) の化合物について 1 m g ~ 2 0 0 0 m g の範囲である。好ましくは、式 ( I ) の化合物について 1 m g ~ 1 0 0 0 m g 、最も好ましくは 1 m g ~ 5 0 0 m g の範囲である。

## 【 0 0 8 1 】

非経口投与用の組成物では、存在する式 ( I ) の化合物の量は、組成物の全重量に対して少なくとも 0 . 5 重量%であり、33重量%にまでとすることができる。好ましい非経口組成物の場合、投与単位は、式 ( I ) の化合物について 1 m g ~ 2 0 0 0 m g の範囲で

10

20

30

40

50

ある。

【0082】

1日の用量は、式(I)の化合物の広範な投与単位の範囲内に入ることができ、一般的には1~2000mg、好ましくは1~1000mgの範囲にある。ただし、特定の用量については、医師の裁量で、個々の要件に応じて具体的な症例に適合させる得ることを理解すべきである。

【0083】

本発明により提供されるSV2タンパク質結合化合物及びその標識誘導体は、SV2タンパク質に結合する試験化合物(例えば、潜在的な医薬品)の能力を確認する際の標準品及び試薬として有用であり得る。

10

【0084】

本発明により提供されるSV2タンパク質のリガンドの標識誘導体はさらに、陽電子放射断層撮影(PET)画像化用又は単一光子放射コンピュータ断層撮影(SPECT)用の放射性トレーサーとしても有用であり得る。

【0085】

したがって、本発明はさらに、SV2タンパク質を組織中で局在化させるために、かつ精製されたSV2タンパク質を特徴付けるために、SV2タンパク質へのより強力な結合に基づいて、特に、本明細書に記載の症状の治療及び予防のための潜在的な医薬の発見のための化学ライブラリーをスクリーニングするツールとしての標識リガンドを提供する。SV2タンパク質にはSV2A、SV2B、及びSV2Cが含まれ、SV2Aは抗発作薬レベチラセタムとその類似体の結合部位である。SV2アイソフォームSV2A、SV2B、又はSV2Cは、ヒト、ラット、又はマウスを含むあらゆる哺乳類種からの組織、特に脳に由来し得る。あるいは、アイソフォームは、異種的に発現され、アッセイ用で使用される、ヒト、ラット、又はマウスを含むあらゆる哺乳類種のクローン版であり得る。スクリーニング方法には、哺乳動物もしくはヒトの脳膜などの脳膜、又はSV2タンパク質又はその断片、SV2Bを含むが特にSV2A及びSV2Cを発現する細胞株を推定薬剤(putative agent)に曝露すること、及び膜又はタンパク質もしくは断片及び該薬剤を式(I)の標識化合物と共にインキュベートすることが含まれる。この方法はさらに、式(I)の化合物のタンパク質への結合が推定薬剤によって阻害されるかどうかを決定し、それによってタンパク質の結合パートナーを識別することを含む。したがって、スクリーニングアッセイにより、SV2タンパク質と相互作用する新しい薬物又は化合物を特定することができる。本発明はまた、SV2タンパク質の光活性化可能なりガンドも提供する。

20

30

【0086】

標識リガンドはまた、可溶化、精製及びクロマトグラフィーの後、SV2タンパク質の立体構造状態を評価するためのツールとしても使用することができる。標識リガンドは、直接的に又は間接的に標識化されてもよい。適切な標識の例には、<sup>3</sup>Hなどの放射性標識、蛍光標識、酵素、ユーロピウム、ビオチン及びこの種のアッセイのための他の従来の標識が含まれる。

【0087】

式(I)の標識化合物は、SV2タンパク質(SV2A、SV2B及びSV2C)に結合する新しい化合物又は薬剤をスクリーニングするアッセイのプロープとして、該方法において有用である。そのようなアッセイの実施形態では、リガンドは、修飾することなく使用することができ、又は例えば、直接的に又は間接的に検出可能なシグナルを提供する部分を共有結合又は非共有結合するなどの標識化による様々な方法で修飾することができる。これらのアッセイのいずれにおいても、該物質を直接的に又は間接的に標識化することができる。直接的な標識化に可能性のあるものとしては、非限定的に[<sup>3</sup>H]、[<sup>14</sup>C]、[<sup>32</sup>P]、[<sup>35</sup>S]又は[<sup>125</sup>I]を含む放射性標識、ペルオキシダーゼ及びアルカリホスファターゼなどの酵素、ならびに非限定的にフルオレセイン又はローダミンを含む、蛍光強度、波長シフト、又は蛍光偏光の変化を監視することができる蛍光標識など

40

50

の標識群が含まれる。間接的な標識化に可能性のあるものとしては、1つの成分のビオチン化と、それに続く上記の標識群の1つに結合したアビジンへの結合、又は抗リガンド抗体の使用が含まれる。化合物はさらに、化合物が固体支持体に結合する場合のスペーサー又はリンカーも含み得る。SV2タンパク質(特にSV2A及びSV2C)への結合について本発明の標識リガンドと競合又は相互作用する薬剤又は化合物を同定するために、無傷の細胞、SV2AもしくはSV2C又はSV2タンパク質全体又はその断片を含む細胞断片又は膜断片が利用される。薬剤又は化合物は、標識レベチラセタム又はその類似体又は誘導體とのインキュベーションの前、それと同時に、又はその後に、細胞、膜、SV2タンパク質又は断片とともにインキュベートされ得る。アッセイは、SV2タンパク質又はその断片へのレベチラセタムの結合又はその誘導體又は類似体の結合を監視するハイスループットスクリーニング(HTS)アッセイを含む、利用可能な任意の形式で改変又は準備し得る。化合物のライブラリーを試験する多くの薬物スクリーニングプログラムでは、一定期間に調査する化合物の数を最大化するために、ハイスループットアッセイが望ましい。そのようなスクリーニングアッセイは、無傷の細胞、SV2を含む細胞断片又は膜断片、ならびに精製又は半精製タンパク質とともに誘導されるような無細胞又は無膜系を使用し得る。SV2を含む膜断片又は精製SV2タンパク質及びペプチドを使用するアッセイの利点は、試験化合物の細胞毒性及び/又は生物学的利用能の影響を一般的に無視して、その代わりに、アッセイは、主に、例えば、2つの分子間の結合の阻害に現れ得る分子標的への薬物の効果を目的とし得ることである。アッセイは、SV2、又はSV2もしくは標識レベチラセタムの断片又はその誘導體もしくは類似体に対する本発明の標識リガンドの、SV2又はSV2タンパク質の断片への結合を阻害する試験薬剤又は化合物の能力を検出するように処方することができる。複合体形成の阻害は、ろ過アッセイ、フラッシュプレート(Perkin Elmer)、シンチレーション近接アッセイ(SPA、GE)などの種々の手法で検出することができる。ハイスループットスクリーニング(HTS)の場合、生体膜で被覆されたマイクロスフェア又は生体膜で被覆されたフラッシュプレートを使用するシンチレーション近接アッセイは、分離又は洗浄ステップを必要としない効果的な方法である。

10

20

#### 【0088】

治療に使用する化合物を開発する際に直面し得る問題は、本発明の化合物(被相互作用薬)と併用して投与して、CYP450酵素、特にCYP3A4/5を誘導することができる、特定の化合物(相互作用薬)の能力である。そのような酵素の相互作用薬による誘導は、主にCYP450酵素及び特にCYP3A4/5によって代謝される場合には、被相互作用薬の暴露に影響する場合があります、それにより、潜在的にそれらの有効性プロファイルが変更される。したがって、CYP3A4/5酵素による代謝の可能性が抑制されている化合物を開発することが望ましい。

30

#### 【0089】

本発明の化合物の全代謝に対するCYP3A4/5の寄与は、アザムリンなどの選択的CYP3A4/5阻害剤の非存在下及び存在下でのヒト肝細胞クリアランス間の比を計算することにより評価された。

本特許出願に記載のプロトコルに従ってこのアッセイで試験する場合、本発明の化合物は、典型的には40%未満のCYP3A4/5によって代謝される画分( $F_m$ 、CYP3A4/5)を示し、これにより、CYP450誘導剤と同時投与した場合の薬物相互作用のリスクは最小限になる。

40

加えて、本発明の化合物が低い固有クリアランスを示すことは有益であり得る。

#### 【0090】

##### 実験の部

##### 略語/頻出する試薬

Ac: アセチル

ACN: アセトニトリル

塩水: 塩化ナトリウム飽和水溶液

50

|   |    |
|---|----|
| n B u : n - ブチル   |    |
| t B u : t e r t - ブチル   |    |
| B z : ベンゾイル   |    |
| C V : カラム体積   |    |
| D C M : ジクロロメタン   |    |
| D M F : N , N - ジメチルホルムアミド  |    |
| D M S O : ジメチルスルホキシド  |    |
| E t : エチル   |    |
| E t O H : エタノール   |    |
| E t <sub>2</sub> O : ジエチルエーテル   | 10 |
| E t O A c : 酢酸エチル   |    |
| h : 時間  |    |
| H P L C : 高圧液体クロマトグラフィー   |    |
| L C : 液体クロマトグラフィー   |    |
| L C M S : 液体クロマトグラフィー質量分析   |    |
| M e O H : メタノール   |    |
| 分 ( m i n . ) : 分 ( m i n u t e s )   |    |
| N M R : 核磁気共鳴   |    |
| i P r O H : イソプロパノール  |    |
| P T S A : p - トルエンスルホン酸   | 20 |
| R T : 室温  |    |
| S F C : 超臨界流体クロマトグラフィー  |    |
| T H F : テトラヒドロフラン   |    |
| T L C : 薄層クロマトグラフィー   |    |
| 【 0 0 9 1 】   |    |
| 分析方法  |    |
| 空気又は水分感受性試薬を含むすべての反応は、乾燥した溶媒及びガラス器具を使用して、窒素又はアルゴン雰囲気下で実施した。マイクロ波照射を必要とする実験は、動作ソフトウェアのバージョン 2 . 0 でアップグレードされた B i o t a g e I n i t i a t o r S i x t y マイクロウェーブオープンで実行する。可能な限り迅速に必要な温度に到達するように実験を行なう（最大照射電力：400W、外部冷却なし）。適切な場合は無水溶媒を含む、市販の溶媒及び試薬は一般的に、さらに精製することなく使用した（一般的に、A l d r i c h C h e m i c a l C o m p a n y の S u r e - S e a l（商標）製品又は A C R O S O r g a n i c s の A c r o S e a l（商標））。一般に、反応の後に薄層クロマトグラフィー、H P L C、又は質量分析を行った。  | 30 |
| 【 0 0 9 2 】   |    |
| H P L C 分析は、W a t e r s X B r i d g e M S C 1 8、5 p m、1 5 0 x 4 . 6 m m カラムを取り付けた A g i l e n t 1 1 0 0 シリーズ H P L C システムを使用して実施する。勾配は、6 分間で 1 0 0 % 溶媒 A（水 / A C N / ギ酸アンモニウム溶液 8 5 / 5 / 1 0（v / v / v））から 1 0 0 % 溶媒 B（水 / A C N / ギ酸アンモニウム溶液 5 / 8 5 / 1 0（v / v / v））で行い、1 0 0 % B で 5 分間保持する。流速は、6 分間は 8 m L / 分に設定し、その後の 2 分間で 3 m L / 分にし（i n c r e s e d）、3 m L / 分で 3 分間保持した。A P I 源の直前に 1 / 2 5 のスプリットを使用する。クロマトグラフィーは 4 5 で行う。ギ酸アンモニウム溶液（p H 約 8 . 5）は、ギ酸アンモニウム（6 3 0 m g）を水（1 L）に溶解させ、そして水酸化アンモニウム 3 0 %（5 0 0 μ L）を添加することにより調製する。 | 40 |
| 【 0 0 9 3 】   |    |
| 異なる分析条件を使用する場合には、L C データについて異なる保持時間を得る可能性があることは、当業者には明らかであろう。   |    |
| 【 0 0 9 4 】   | 50 |

LCMSモードでの質量分析測定は、次のように実行される：

- 塩基性溶出の場合、分析は以下を使用して実施される：

QDA Waters単一四重極質量分光計をLC-MS分析に使用する。この分光計は、ESI源、及びダイオードアレイ検出器(200~400nm)を備えたUPLC Acquity Hclassを装備している。データを、塩基性溶出による、ポジティブモードでのm/z 70~800の全MS走査で得る。逆相分離は、塩基性溶出用の、Waters Acquity UPLC BEHC18 1.7μm(2.1×50mm)カラム上で、45にて行う。勾配溶出は、水/ACN/ギ酸アンモニウム(95/5/63mg/L)(溶媒A)及びACN/水/ギ酸アンモニウム(95/5/63mg/L)(溶媒B)を使用して行う。注入量：1μL。MSで全流量。

10

【0095】

【表1-A】

塩基性プログラム「4分」

| 時間(分) | A(%) | B(%) | 流速<br>(mL/分) |
|-------|------|------|--------------|
| 0     | 99   | 1    | 0.4          |
| 0.3   | 99   | 1    | 0.4          |
| 3.2   | 0    | 100  | 0.4          |
| 3.25  | 0    | 100  | 0.5          |
| 4     | 0    | 100  | 0.5          |

20

【表1-B】

塩基性プログラム「10分」

| 時間(分) | A(%) | B(%) | 流速<br>(mL/分) |
|-------|------|------|--------------|
| 0     | 99   | 1    | 0.4          |
| 0.8   | 99   | 1    | 0.4          |
| 5.3   | 0    | 100  | 0.4          |
| 5.35  | 0    | 100  | 0.5          |
| 7.30  | 0    | 100  | 0.5          |

30

40

【0096】

- 酸性溶出の場合、分析は以下を使用して実施される。

QDA Waters単一四重極質量分光計をLC-MS分析に使用する。この分光計は、ESI源、及びダイオードアレイ検出器(210~400nm)を備えたUPLC Acquity Hclassを装備している。データを、酸性溶出による、ポジティブモードでのm/z 70~800の全MS走査で得る。逆相分離は、酸性溶出用の、Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8μm(2.1×50mm)カ

50

ラム上で、45 にて行う。勾配溶出は、水/A C N / T F A ( 9 5 / 5 / 0 . 5 m L / L ) ( 溶媒 A ) 及び A C N ( 溶媒 B ) で行う。注入量：1  $\mu$  L。MSで全流量。

【0097】

【表1 - C】

酸性プログラム「4分」

| 時間 (分) | A (%) | B (%) | 流速<br>(m L / 分) |
|--------|-------|-------|-----------------|
| 0      | 99    | 1     | 0.4             |
| 0.3    | 99    | 1     | 0.4             |
| 3.2    | 5     | 95    | 0.4             |
| 3.25   | 5     | 95    | 0.5             |
| 4      | 5     | 95    | 0.5             |

10

【表1 - D】

酸性プログラム「10分」

| 時間 (分) | A (%) | B (%) | 流速<br>(m L / 分) |
|--------|-------|-------|-----------------|
| 0      | 99    | 1     | 0.4             |
| 0.8    | 99    | 1     | 0.4             |
| 5.3    | 5     | 95    | 0.4             |
| 5.35   | 5     | 95    | 0.5             |
| 7.30   | 5     | 95    | 0.5             |

20

30

【0098】

粗物質は、順相クロマトグラフィー、(酸性又は塩基性)逆相クロマトグラフィー、キラル分離又は再結晶により精製することができる。

順相逆相(normal reverse phase)クロマトグラフィーは、シリカゲルカラム(100:200メッシュシリカゲル又はInterchimのPuriflash(登録商標)-50SIHC-JPカラム)を使用して行う。

【0099】

分取逆相クロマトグラフィーは次のように実施される：

- SQD又はQM Watersトリプル四重極質量分光計を使用したLCMS精製(塩基性モード、LCMS分取(prepare))を、LCMS精製に使用する。この分光計には、ESI光源とダイオードアレイ検出器(210~400nm)を備えた分取LCコントローラーWatersクォータナリポンプが装備されている。

【0100】

MSパラメーター：ESIキャピラリー電圧3kV。コーン及びエクストラクター電圧10。ソースブロック温度120。脱溶媒温度300。コーンガス流速30L/h(

50

窒素)、脱溶媒ガス流速650 L/h。データは、酸性又は塩基性溶出のポジティブモードでm/z 100から700の全MS走査で取得される。

【0101】

LCパラメーター：逆相分離は、室温にてX Bridge 分取 OBD C18カラム(5 μm、30×50 mm)(塩基性溶出)で実施される。勾配溶出は、水(溶媒A)、ACN(溶媒B)、水中の炭酸水素アンモニウム8 g/L + 500 μL/LのNH<sub>4</sub>OH 30%(溶媒C)(pH約8.5)で行う。HPLC流速：35 mL/分~60 mL/分、注入量：1 mL。分割比は、MSに対して+/- 1/6000で設定される。

【表1-E】

| 時間(分) | A(%) | B(%) | C(%) | 流速<br>(mL/分) |
|-------|------|------|------|--------------|
| 0     | 85   | 5    | 10   | 35           |
| 1     | 85   | 5    | 10   | 35           |
| 7     | 5    | 85   | 10   | 35           |
| 9     | 5    | 95   | 0    | 60           |
| 12    | 5    | 95   | 0    | 60           |
| 12.5  | 85   | 5    | 10   | 35           |
| 16    | 85   | 5    | 10   | 35           |

10

20

【0102】

分取キラルクロマトグラフィー分離は、液相クロマトグラフィー又は超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)機器を使用して、低級アルコール及びC<sub>5</sub>~C<sub>8</sub>の直鎖、分岐鎖又は環状アルカンの種々の混合物を用いて、360 mL/分で実施される。溶媒混合物及びカラムについては、個別の手順で説明する。

生成物は通常、最終的な分析及び生物学的試験への提出前に真空下で乾燥した。

30

【0103】

NMRスペクトルは、Windows 7 Professionalワークステーションで動作するTopspin 3.2ソフトウェアを搭載し、5 mm二重共鳴ブロードバンドプローブ(PABBI 1H/19F-BB Z-GRD Z82021/0075)又は1 mm三重共鳴プローブ(PATXI 1H/D-13C/15N Z-GRD Z868301/004)を備えたBRUKER AVANCE III 400 MHz、-Ultraschield NMR分光計で記録した。化合物は、プローブ温度300 K、濃度10 mg/mLのDMSO-d<sub>6</sub>又はCDCl<sub>3</sub>溶液中で調べた。機器はDMSO-d<sub>6</sub>又はCDCl<sub>3</sub>の重水素信号でロックされる。化学シフトは、内部標準として使用されるTMS(テトラメチルシラン)からの低磁場ppmで示される。

40

【0104】

旋光度([α]<sub>D</sub>)は、PERKIN-ELMER偏光計341で、キュベット(l=1 dm)、濃度10 mg/mL、具体的な例に記載されている温度にて、589 nm(ナトリウムランプ)で測定した。

【0105】

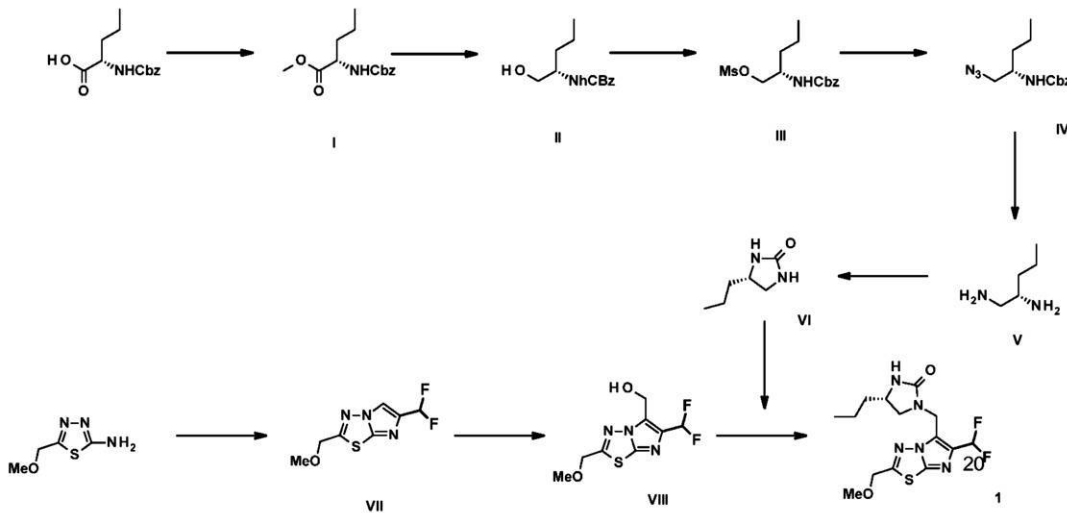
以下の例は、式(I)に含まれる化合物の合成可能な方法を示している。それらは、例示の目的のためだけに提供されており、決して本発明を限定するものとしては意図されておらず、かつそのように解釈されてはならない。当業者は、本発明の精神又は範囲を超えることなく、以下の例の通常の変更及び修正を行うことができることが理解されるであろう。

50

## 【0106】

例1. (4S)-1-[[6-(ジフルオロメチル)-2-(メトキシメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル]-4-プロピル-イミダゾリジン-2-オン1の合成

## 【化17】



10

20

## 【0107】

1.1 メチル(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンタノアートIの合成

メタノール(400 mL)中のN-ベンジルオキシカルボニル-L-ノルバリン(CAS: 21691-44-1、1.0当量、10 g、38.60 mmol)の溶液に、硫酸(0.05当量、0.1 mL、2 mmol)を添加し、該混合物を75℃で16時間撹拌した。メタノールについて蒸発乾固させ、無色の油を得、これを酢酸エチルに溶解させた。有機層を水と塩水で洗浄し、次に、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、メチル(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンタノアートI(10.41 g、39.24 mmol)を無色の油(不純物を含む)として得た。粗生成物を、さらに精製することなく、次のステップで使用した。

30

## 【0108】

推定収率：定量的

LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> = 266.3

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 7.45-7.12(m、5H)、5.04(s、2H)、4.11-3.93(m、1H)、3.63(s、3H)、2.50(p、J=1.8 Hz、1H)、1.79-1.47(m、2H)、1.45-1.22(m、2H)、0.86(t、J=7.4 Hz、3H)。

## 【0109】

メチル(2R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンタノアートIAを、N-ベンジルオキシカルボニル-D-ノルバリン(CAS: 42918-89-8)から出発して、同じ手順に従って調製する。

40

推定収率：定量的。

## 【0110】

1.2 ベンジルN-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)ブチル]カルバマートIIの合成

10℃で、エタノール(1 L)中のメチル(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンタノアートI(1.0当量、48 g、180.9 mmol)の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム(1.05当量、7.2 g、190 mmol)をゆっくりと添加した。該混合物を室温まで昇温させて、24時間撹拌した。混合物を0℃に冷却し、Na

50

HCO<sub>3</sub>の飽和水溶液をゆっくりと添加した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、無色の油を得た(83g)。粗生成物を分取LC(SiO<sub>2</sub> 10 μm、直径8 cm、1.2 kg、99/0.9/0.1~95/4.5/0.5のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH勾配)により精製して、ベンジルN-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)ブチル]カルバマート(26g、103.1 mmol) IIを白色の固体として得た。

【0111】

収率：57%

LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> = 238.3

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.33 (tdd, J = 8.6, 5.7, 2.1 Hz, 5H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.57 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.42 (dp, J = 13.9, 5.3, 4.9 Hz, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 1.49 - 1.17 (m, 4H), 0.84 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

10

【0112】

ベンジルN-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)ブチル]カルバマートIIAを、メチル(2R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンタノアートIAから出発して、同じ手順に従って調製する。収率：60%。

【0113】

1.3 ベンジル[(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンチル]メタンズルホナートIIIの合成

20

0 で、ジクロロメタン(1L)中のベンジルN-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)ブチル]カルバマートII(1.0当量、31.2g、131 mmol)及びトリエチルアミン(1.1当量、20.4 mL、145 mmol)の混合物に、塩化メタンズルホニル(1.1当量、11.2 mL、145 mmol)を添加した。反応物を室温まで昇温させて、32時間攪拌した。粗混合物を水(2回)及び次に塩水で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、黄色の固体(41g)を得、これを、分取LC(SiO<sub>2</sub> 10 μm、直径8 cm、1.2 kg、100/0/0~95/4.5/0.5のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH勾配)により精製した。純粋な画分を蒸発乾固させて、[(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンチル]メタンズルホナートIII(25.7g、81.5 mmol)を黄色の固体として得た。

30

【0114】

収率：62%

LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> = 316.4

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.44 - 7.26 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.32 - 4.01 (m, 3H), 3.75 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.52 - 1.30 (m, 4H), 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0115】

ベンジル[(2R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンチル]メタンズルホナートIIIAを、ベンジルN-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)ブチル]カルバマートIIAから出発して、同じ手順に従って調製する。収率：43%

40

【0116】

1.4 ベンジルN-[(1S)-1-(アジドメチル)ブチル]カルバマートIVの合成

DMF(50 mL)中の[(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンチル]メタンズルホナートIII(1.0当量、2.3g、7.3 mmol)の混合物に、アジ化ナトリウム(1.1当量、520 mg、7.9 mmol)を添加し、該混合物を80で5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水(3回)及び塩水(2回)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、ベンジルN-[(1S)-1-(アジドメチル)ブチル]カルバマートIV(1.18g、4.0 mmol、

50

純度90%)を黄色の油として得た。生成物を、さらに精製することなく、次のステップで使用した。

【0117】

推定収率：56%

LC/MS：[M+H]<sup>+</sup> = 263.3

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 7.39 - 7.27 (m, 5H)、5.04 (s, 2H)、3.69 - 3.54 (m, 1H)、3.28 (dd, J = 10.3, 6.1 Hz, 2H)、1.32 (m, 4H)、0.85 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0118】

ベンジルN-[(1R)-1-(アジドメチル)ブチル]カルバマートIVAを、ベンジル[(2R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンチル]メタンスルホナートIIIAから出発して、同じ手順に従って調製する。収率：60%

【0119】

1.5 (2S)-ペンタン-1,2-ジアミンVの合成

アルゴン雰囲気下、室温で、メタノール(200 mL)中のベンジルN-[(1S)-1-(アジドメチル)ブチル]カルバマートIV(1.0当量、4.7 g、17.8 mmol)の溶液に、Pd/C(5% w/w, 230 mg, 2.2 mmol)を添加した。次に、該混合物を、Parr(登録商標)圧力容器反応器内でH<sub>2</sub>圧力(1気圧)下、室温で24時間水素化した。粗混合物をセライトで濾過し、濾液を蒸発乾固させて、(2S)-ペンタン-1,2-ジアミンV(2.0 g、19.5 mmol)を黄色の油として得て、これを、さらに精製することなく、次のステップで直接使用した。

【0120】

収率：定量的

LC/MS：イオン化せず

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 2.46 (dt, J = 11.6, 3.5 Hz, 1H)、2.22 (dd, J = 11.7, 6.9 Hz, 1H)、1.45 - 1.20 (m, 3H)、1.19 - 0.99 (m, 1H)、0.86 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0121】

(2R)-ペンタン-1,2-ジアミンVAを、ベンジルN-[(1R)-1-(アジドメチル)ブチル]カルバマートIVAから出発して、同じ手順に従って調製する。収率：78%

【0122】

1.6 (4S)-4-プロピルイミダゾリジン-2-オンVIの合成

室温にて、メタノール(160 mL)中の(2S)-ペンタン-1,2-ジアミンV(1.0当量、16.5 g、161 mmol)の溶液に、S,S'-ジメチルジチオカルボナート(1.0当量、20.3 g、161 mmol)を添加し、該混合物を60℃で一晩攪拌した。粗反応物を濃縮乾固させて、黄色の固体を得、これをジエチルエーテルで粉碎(triturated)した。得られた沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し(3回)、真空下で乾燥させて、(4S)-4-プロピルイミダゾリジン-2-オンVI(6.99 g、54.5 mmol)を白色の固体として得た。

【0123】

収率：34%

LC/MS：[M+H]<sup>+</sup> = 129.17

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)： 6.35 (s, 1H)、6.03 (s, 1H)、3.63 - 3.47 (m, 1H)、3.39 (s, 1H)、2.87 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H)、1.48 - 1.15 (m, 4H)、0.87 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0124】

10

20

30

40

50

(4R) - 4 - プロピルイミダゾリジン - 2 - オンVIAを、(2R) - ペンタン - 1, 2 - ジアミンVAから出発して、同じ手順に従って調製する。収率：64%

## 【0125】

1.76 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル)イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾールVIIの合成

100 で、DMF (100 mL)中の5 - (メトキシメチル) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - アミン (CAS: 15884 - 86 - 3, 1.0当量、6.5 g, 45 mmol)の溶液に、DMF (5 mL)中の3 - ブロモ - 1, 1 - ジフルオロ - プロパン - 2 - オン (CAS: 883233 - 85 - 0, 1.05当量、8.1 g, 47 mmol)の溶液を滴下した。反応混合物を100 で3時間加熱し、完了をLC/MSで確認した。NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた有機層を水で洗浄し(5回)、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、茶色の固体(7.6 g)を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーBiotage Isolera Four (ジクロロメタン中0%~5%のメタノール勾配で12 CV以上の100 g KP-SNAPシリカゲルカラム)により精製し、純粋な画分を合わせ、高真空下で蒸発させて、6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル)イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾールVII (3.95 g, 17.8 mmol)をオレンジ色の固体として得た。

10

## 【0126】

収率：40%

LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> = 220.2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.53 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.43 (s, 3H)。

20

## 【0127】

1.8 [6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル)イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール - 5 - イル]メタノールVIIIの合成

密封チューブ内で、6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル)イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾールVII (1.0当量、3.95 g, 18.0 mmol)、パラホルムアルデヒド (6.0当量、3.24 g, 108 mmol)及び塩酸の水溶液 (2N) (0.9当量、8.1 mL, 16.2 mmol)を1, 4 - ジオキサン (8 mL)中で混合した。混合物を100 で3.5時間攪拌し、反応をLC/MSで確認した。粗混合物を室温に温め、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液をpH = 6~7まで加えた。水層を酢酸エチルで抽出し(3回)、合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーBiotage Isolera Four (ジクロロメタン中0%~10%のメタノール勾配で15 CV以上の100 g KP-SNAPシリカゲルカラム)により精製し、黄色の油(3 g)を得て、これを逆相HPLC (KROMASIL-Eternity XT C<sub>18</sub> 10 μm/20/80/0.1~50/50/0.1のACN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OH勾配)で再度精製した。最も純粋な画分を蒸発乾固させて、[6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル)イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール - 5 - イル]メタノールVIII (2 g, 8.02 mmol)を、白色の固体として得た。

30

## 【0128】

収率：45%

LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> = 250.2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.11 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 5.47 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.79 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 0.9 Hz, 3H)。

40

## 【0129】

1.9 (4S) - 1 - [[6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル)イミダ

50

ゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン 1 の合成

スルホラン ( 3 0 m L ) 中の [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( メトキシメチル ) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メタノール V I I I ( 1 . 0 当量、 1 . 5 g、 6 . 0 m m o l ) 及び ( 4 S ) - 4 - プロピルイミダゾリジン - 2 - オン V I ( 1 . 8 当量、 1 . 4 g、 1 1 m m o l ) の混合物に、 p - トルエンスルホン酸 - 水和物 ( 1 . 0 当量、 1 . 1 g、 5 . 8 m m o l ) を加え、該混合物を 1 1 0 で 3 . 5 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、メチル t e r t - ブチルエーテル及び水で希釈した。水層をメチル t e r t - ブチルエーテルで抽出した ( 3 回 ) 。合わせた有機層を H C l 水溶液 ( 1 N )、水 ( 2 回 ) で洗浄し、蒸発乾固させて、褐色の固体 ( 1 . 3 g ) を得た。粗生成物を逆相分取 H P L C ( K R O M A S I L - E t e r n i t y X T C 1 8 1 0 μ m / 3 0 / 7 0 / 0 . 1 ~ 6 0 / 4 0 / 0 . 1 の / A C N / H 2 O / N H 4 O H 勾配 ) により精製して、ベージュ色の固体 ( 位置異性体混合物 9 2 3 m g ) を得、これをアキラル S F C ( シリカベータ 2 2 × 2 5 0 m m、 C O 2 / E t O H 共溶媒 1 0 % / 1 5 0 b a r / 3 6 0 m L / 分 ) により精製した。最も純粋な画分を蒸発乾固させて、 ( 4 S ) - 1 - [ [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( メトキシメチル ) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン 1 ( 3 1 5 m g、 0 . 8 7 m m o l ) をベージュ色の固体として得た。

10

【 0 1 3 0 】

収率 : 1 5 %

20

L C / M S : [ M + H ] <sup>+</sup> = 3 6 0 . 4

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z、 C D C l <sub>3</sub> ) : 6 . 8 5 ( t、 J = 5 4 . 5 H z、 1 H )、 4 . 8 9 - 4 . 6 3 ( m、 4 H )、 4 . 5 3 ( s、 1 H )、 3 . 6 0 ( d t d、 J = 8 . 2、 6 . 6、 1 . 4 H z、 1 H )、 3 . 4 8 ( d、 J = 2 2 . 2 H z、 4 H )、 2 . 9 6 ( d d、 J = 8 . 6、 6 . 8 H z、 1 H )、 1 . 5 6 - 1 . 3 7 ( m、 2 H )、 1 . 2 9 ( d d t、 J = 1 3 . 9、 6 . 9、 5 . 2 H z、 2 H )、 0 . 9 1 ( t、 J = 7 . 3 H z、 3 H )。

【 0 1 3 1 】

( 4 R ) - 1 - [ [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( メトキシメチル ) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン 2 を、 ( 4 R ) - 4 - プロピルイミダゾリジン - 2 - オン V I A から出発して、同じ手順に従って調製する。収率 : 2 6 %

30

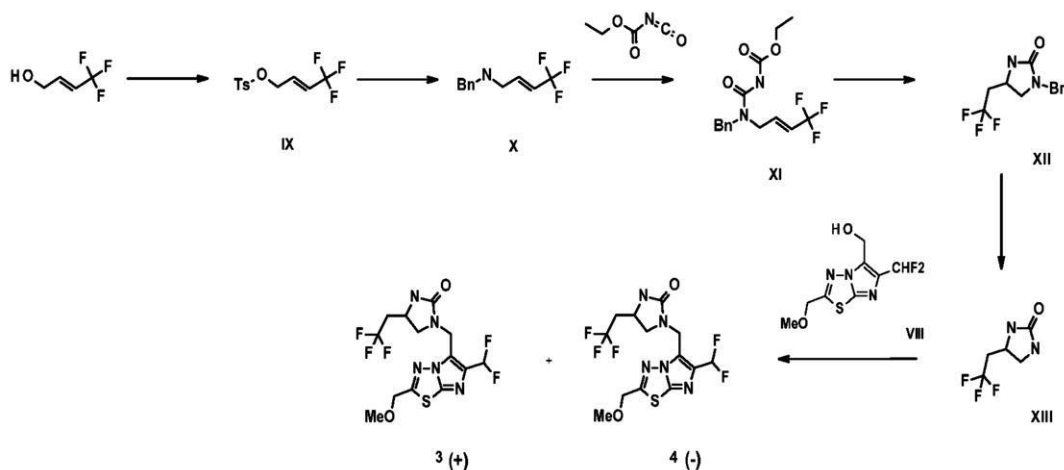
【 0 1 3 2 】

例 2 . ( + ) - 1 - [ [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( メトキシメチル ) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) イミダゾリジン - 2 - オン 3 及び ( - ) - 1 - [ [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( メトキシメチル ) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) イミダゾリジン - 2 - オン 4 の合成

40

50

## 【化18】



10

## 【0133】

2.1 [(E)-4,4,4-トリフルオロブタ-2-エニル]4-メチルベンゼンスルホナートIXの合成

0 で、ジクロロメタン(100 mL)中の4,4,4-トリフルオロブタ-2-エン-1-オール(1.0当量、15 g、118.9 mmol)の混合物に、トリエチルアミン(1.0当量、17 mL、120.6 mmol)及びジクロロメタン(25 mL)中の塩化p-トルエンスルホニル(1.0当量、22.7 g、119 mmol)の溶液を連続して添加した。該混合物を室温で16時間撹拌した(転化はTLCにより確認した)。有機層を水(3回)及び塩水(2回)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、黄色の油(16 g)を得た。粗生成物を分取LC(SiO<sub>2</sub> 10 μm、直径8 cm、1.2 kg、10/90~15/85のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘプタン勾配)により精製して、[(E)-4,4,4-トリフルオロブタ-2-エニル]4-メチルベンゼンスルホナートIX(8.0 g、28.5 mmol)を黄色の油として得た。

20

## 【0134】

収率: 24%

LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> = 281.3

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 7.83(t、J = 8.4 Hz、2H)、7.50(dd、J = 8.4、2.1 Hz、2H)、6.54-6.00(m、2H)、4.81(dtt、J = 21.3、4.8、2.3 Hz、2H)、2.43(d、J = 2.1 Hz、3H)。

30

## 【0135】

2.2 (E)-N-ベンジル-4,4,4-トリフルオロ-ブタ-2-エン-1-アミンXの合成

酢酸イソプロピル(3 mL)及び2-プロパノール(6.3 mL)の混合物中のベンジルアミン(1.5当量、4.8 mL、43 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(1.0当量、4 g、28.6 mmol)及びヨウ化カリウム(0.08当量、380 mg、2.3 mmol)を添加した。該混合物を60 で(t o)撹拌し、水(22 mL)を加えて溶液を均質化した。60 の反応混合物に、酢酸イソプロピル(3 mL)中の[(E)-4,4,4-トリフルオロブタ-2-エニル]4-メチルベンゼンスルホナートIX(1.0当量、8 g、28.5 mmol)の溶液を2時間かけて滴下し、該混合物を60 で3時間撹拌した。粗混合物を水(30 mL)で処理し、水層を酢酸イソプロピルで抽出した(2回)。合わせた有機層をNH<sub>4</sub>Clの飽和水溶液及び塩水で連続して洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、(E)-N-ベンジル-4,4,4-トリフルオロ-ブタ-2-エン-1-アミンX(5.5 g、21 mmol)を粗黄色の油として得た。粗生成物を、さらに精製することなく、次のステップで直接使用した

40

## 【0136】

50

推定収率：73%

LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> = 216.2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.39 - 7.14 (m, 5H)、6.60 - 5.78 (m, 2H)、3.68 (d, J = 6.2 Hz, 2H)、3.42 - 3.18 (m, 2H)。

【0137】

2.3. エチルN-[ベンジル-[(E)-4,4,4-トリフルオロブタ-2-エニル]カルバモイル]カルバマートXIの合成

0の2-メチルテトラヒドロフラン(35 mL)中の(E)-N-ベンジル-4,4,4-トリフルオロ-ブタ-2-エン-1-アミンX(1.0当量、5.5 g、26 mmol)の混合物に、2-メチルテトラヒドロフラン(16 mL)中のエトキシカルボニルイソシアナート(1.0当量、2.9 mL、26 mmol、90質量%)の溶液を滴下した。混合物を0で0.5時間攪拌し、次に、水(15 mL)で処理し、10に昇温させた。酢酸(3 mL)を加えた後、有機層を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、ベージュ色の油(8.8 g)を得た。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィ-Biotage Isolera Four(ジクロロメタン中0%~1%のメタノール勾配で12 CV以上の100 g KP-SNAPシリカゲルカラム)により精製した。最も純粋な画分を蒸発させ、高真空下で乾燥させて、エチルN-[ベンジル-[(E)-4,4,4-トリフルオロブタ-2-エニル]カルバモイル]カルバマートXI(3.3 g、10 mmol)を白色の固体として得た。

【0138】

収率：39%

LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> = 331.3

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.65 (d, J = 35.1 Hz, 1H)、7.42 - 7.15 (m, 5H)、6.47 - 5.82 (m, 2H)、4.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、4.19 - 3.99 (m, 4H)、1.20 (td, J = 7.2, 1.4 Hz, 3H)

【0139】

2.4 1-ベンジル-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾリジン-2-オンXIIの合成

2,2,2-トリフルオロエタノール(250 mL)中のエチルN-[ベンジル-[(E)-4,4,4-トリフルオロブタ-2-エニル]カルバモイル]カルバマートXI(1.0当量、69.7 g、179 mmol、85質量%)及び水酸化ナトリウム(1.0当量、7.32 g、179 mmol)の混合物を80で120時間攪拌した(反応はLC/MSにより確認した)。減圧下で溶媒を蒸発させた後、得られたペーストをジクロロメタン中に入れた。有機層を水で洗浄し(2回)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、ベージュ色のペーストを得、これをジエチルエーテルで粉砕し、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄して、1-ベンジル-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾリジン-2-オンXII(29.43 g、114.0 mmol)を、白色の固体として得た。

【0140】

推定収率：63%

LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> = 259.2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.42 - 7.18 (m, 5H)、6.71 (s, 1H)、4.25 (q, J = 15.1 Hz, 2H)、3.93 - 3.73 (m, 1H)、3.41 (t, J = 8.8 Hz, 1H)、2.96 (dd, J = 8.9, 7.1 Hz, 1H)、2.55 (dt, J = 11.9, 3.5 Hz, 1H)、2.47 - 2.35 (m, 1H)。

【0141】

2.5 4-(2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾリジン-2-オンXIIIの

## 合成

室温で、ジクロロメタン (100 mL) と水 (12, 5 mL) の混合物中の 1 - ベンジル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) イミダゾリジン - 2 - オン X I I (1.0 当量、5.0 g、19.3 mmol) と臭化カリウム (1.0 当量、2.30 g、19.3 mmol) の混合物に、ペルオキシ硫酸カリウム (Oxone (登録商標)、1.5 当量、17.8 g、29.0 mmol) を加えた。該混合物を 30 で 24 時間攪拌した。Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> の飽和水溶液を混合物に加え、水層を酢酸エチルで抽出した (3 回)。合わせた抽出物を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。得られた混合物をメタノールで粉碎し、濾過し、フラッシュクロマトグラフィ - B i o t a g e I s o l e r a F o u r (ジクロロメタン中 0% ~ 5% のメタノール勾配で 12 CV 以上の 50 g KP - S N A P シリカゲルカラム) により精製した。最も純粋な画分を蒸発乾固させて、4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) イミダゾリジン - 2 - オン X I I I (1.8 g、10 mmol) を得た。

【0142】

収率: 53%

LC / MS : [M + H]<sup>+</sup> = 169.1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 6.39 (s, 1H)、6.29 (s, 1H)、3.88 (tt d, J = 8.5, 6.4, 1.9 Hz, 1H)、3.47 (t, J = 8.7 Hz, 1H)、3.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、2.55 (ddd, J = 15.5, 7.7, 4.4 Hz, 1H)、2.49 - 2.42 (m, 1H)。

【0143】

2.6 (+) - 1 - [ [ 6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) イミダゾリジン - 2 - オン 3 及び (-) - 1 - [ [ 6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) イミダゾリジン - 2 - オン 4 の合成

スルホラン (2 mL) 中の [ 6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メタノール V I I I (1.0 当量、350 mg、1.4 mmol) 及び 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) イミダゾリジン - 2 - オン X I I I (1.5 当量、354 mg、2.1 mmol) の混合物に、p - トルエンスルホン酸一水和物 (1.0 当量、267 mg、1.4 mmol) を加え、該混合物を 110 で 3 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、分取逆相 H P L C (K R O M A S I L - E t e r n i t y X T C 1 8 10 μm, 05 / 95 / 0.1 ~ 95 / 05 / 0.1 の ACN / H<sub>2</sub>O / NH<sub>4</sub>OH 勾配) により精製して、白色の固体 (260 mg : 位置異性体の混合物) を得、これをアキラル S F C (P h e n o m e n e x S i O<sub>2</sub> B e t a 50 x 340 mm, 1% ~ 40% / 150 bar / 360 mL / 分の CO<sub>2</sub> / E t O H 共溶媒勾配) により精製し、予想される位置異性体を白色の固体として得た (143 mg のラセミ体)。主要な位置異性体の 2 つのエナンチオマーをキラル S F C (相 : L u x C e l l 4, CO<sub>2</sub> / E t O H 共溶媒 20% / 360 mL / 分) で分離して、(+) - 1 - [ [ 6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) イミダゾリジン - 2 - オン 3 (最初に溶出、4.3 - 5.8 分、52 mg、0.13 mmol) 及び (-) - 1 - [ [ 6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ [ 2, 1 - b ] [ 1, 3, 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) イミダゾリジン - 2 - オン 4 (次に溶出、6.5 - 9 分、52 mg、0.13 mmol) を白色の固体として得た。

【0144】

収率: 9%

LC / MS : [M + H]<sup>+</sup> = 400.3

10

20

30

40

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.84 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H)、4.90 - 4.65 (m, 4H)、3.97 (dd,  $J = 7.9, 5.6$  Hz, 1H)、3.60 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H)、3.08 (dd,  $J = 9.0, 7.0$  Hz, 1H)、2.48 - 2.18 (m, 2H)。

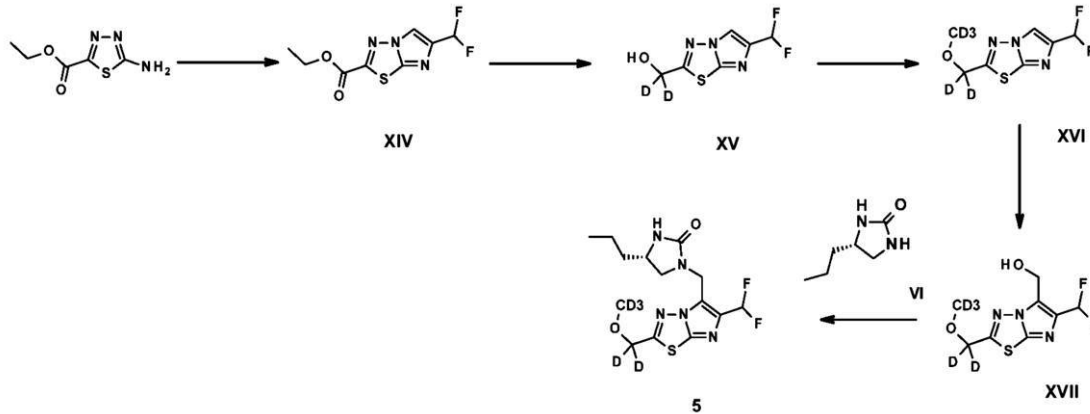
アルファ-D (3, MeOH, 10 mg/mL, 28.6) = +13.2

アルファ-D (4, MeOH, 10 mg/mL, 28.6) = -12.8

【0145】

例3. (4S)-1-[[2-[ジデュウテリオ(トリデュウテリオメトキシ)メチル]-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル]-4-プロピル-イミダゾリジン-2-オン5の合成

【化19】



【0146】

3.1 エチル6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-カルボキシレートXIVの合成

100 で、DMF (105 mL) 中の5-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチルエステル (1.0当量、8.8 g、50 mmol) の溶液に、DMF (5 mL) 中の3-プロモ-1,1-ジフルオロ-プロパン-2-オン (1.05当量、9.0 g、52 mmol) の溶液を (ゆっくりと滴下して) 添加した。反応混合物を100 で2時間加熱した。NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した (3回)。合わせた有機層を水で洗浄し (5回)、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、茶色の固体 (9.0 g) を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー-Biotage Isolera Four (ジクロロメタン中0%~10%のメタノール勾配で14 CV以上の100 g KP-SNAPシリカゲルカラム) により精製し、純粋な画分を高真空下で蒸発させて、エチル6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-カルボキシレートXIV (4.48 g、18.1 mmol) をベージュ色の固体として得た。

収率: 36%

LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> = 248.2

【0147】

3.2 ジデュウテリオ-[6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-イル]メタノールXVの合成

-20 で、エタノール (80 mL) 中のエチル6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-カルボキシレートXIV (1.0当量、4.48 g、18.1 mmol) の溶液を、重水素化ホウ素ナトリウム (2.0当量、1.52 g、36.2 mmol) で処理した。該反応混合物を-20 で20分間攪拌し、NH<sub>4</sub>Clの飽和溶液で処理した。エタノールを蒸発させ、水層をジクロロメタンで抽出した (3回)。合わせた有機層を水 (2回) 及び塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、ジデュウテリオ-[6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2

10

20

30

40

50

, 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イル ] メタノール X V ( 3 . 5 5 g , 1 7 . 0 m m o l ) を白色の

固体として得、そのまま次のステップで使用した。

収率 : 9 3 %

LC / MS : [ M + H ] <sup>+</sup> = 2 0 8 . 2

【 0 1 4 8 】

3 . 3 2 - [ ジデュウテリオ ( トリデュウテリオメトキシ ) メチル ] - 6 - ( ジフルオロメチル ) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール X V I の合成

室温で、メタノール ( 5 0 m L ) 中のジデュウテリオ - [ 6 - ( ジフルオロメチル ) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イル ] メタノール X V ( 1 . 0 当量、1 . 7 7 g、8 . 5 m m o l ) の溶液に、酸化銀 ( 1 . 3 当量、2 . 5 7 g、1 1 . 1 m m o l ) 及びヨードメタン - d <sub>3</sub> ( 4 当量、4 . 9 6 g、3 4 . 2 m m o l ) を連続して加えた。該反応混合物を 4 0 ° で 1 6 時間攪拌し、次に、濾過し、濃縮乾固させて、黄色の油を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー *Biotage Isolera Four* ( ジクロロメタン中 0 % ~ 2 % のメタノール勾配で 1 2 C V 以上の 1 0 0 g K P - S N A P シリカゲルカラム ) により精製し、2 - [ ジデュウテリオ ( トリデュウテリオメトキシ ) メチル ] - 6 - ( ジフルオロメチル ) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール X V I ( 1 . 1 2 g、4 . 8 4 m m o l ) を白色の固体として得た。

収率 : 5 7 %

LC / MS : [ M + H ] <sup>+</sup> = 2 2 5 . 2

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z、DMSO - d <sub>6</sub> ) : 8 . 5 3 ( t、J = 2 . 2 H z、1 H )、7 . 0 1 ( t、J = 5 4 . 6 H z、1 H )。

【 0 1 4 9 】

3 . 4 [ 2 - [ ジデュウテリオ ( トリデュウテリオメトキシ ) メチル ] - 6 - ( ジフルオロメチル ) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メタノール X V I I の合成

密封チューブ中で、2 - [ ジデュウテリオ ( トリデュウテリオメトキシ ) メチル ] - 6 - ( ジフルオロメチル ) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール X V I ( 1 . 0 当量、1 . 0 5 0 g、4 . 7 m m o l )、パラホルムアルデヒド ( 6 . 0 当量、2 8 . 1 m m o l ) 及び塩酸の水溶液 ( 2 N ) ( 0 . 9 当量、2 . 1 m L、4 . 2 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 2 m L ) 中で混合した。該混合物を 9 0 ° で 2 時間攪拌し、反応を LC / MS で確認した。粗混合物を室温に冷却し、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液を、p H = 6 ~ 7 になるまで加えた。水層を酢酸エチルで抽出し ( 3 回 )、合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー *Bipotage Isolera Four* ( ジクロロメタン中 0 % ~ 1 0 % のメタノール勾配で 1 2 C V 以上の 2 5 g K P - S N A P シリカゲルカラム ) により精製し、黄色の油 ( 1 . 0 3 g ) を得、これを分取逆相 HPLC ( *KROMASIL - Eternity XT C18 10 μm、10 / 90 / 0 . 1 ~ 40 / 60 / 0 . 1* の ACN / H<sub>2</sub>O / NH<sub>4</sub>OH 勾配 ) により再度精製した。最も純粋な画分を蒸発乾固させて、[ 2 - [ ジデュウテリオ ( トリデュウテリオメトキシ ) メチル ] - 6 - ( ジフルオロメチル ) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メタノール X V I I ( 5 3 6 m g、2 . 1 m m o l ) をベージュ色の固体として得た。

収率 : 4 5 %

LC / MS : [ M + H ] <sup>+</sup> = 2 5 5 . 3

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z、DMSO - d <sub>6</sub> ) : 7 . 1 1 ( t、J = 5 3 . 6 H z、1 H )、5 . 4 7 ( t、J = 5 . 5 H z、1 H )、4 . 7 9 ( d t、J = 5 . 4、1 . 2 H z、2 H )。

【 0 1 5 0 】

3 . 5 ( 4 S ) - 1 - [ [ 2 - [ ジデュウテリオ ( トリデュウテリオメトキシ ) メチル

]-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル]-4-プロピル-イミダゾリジン-2-オン5の合成

スルホラン(2 mL)中の[2-[ジデュウテリオ(トリデュウテリオメトキシ)メチル]-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メタノールXVII(1.0当量、100 mg、0.39 mmol)及び(4S)-4-プロピルイミダゾリジン-2-オンVI(2.0当量、0.78 mmol)の混合物に、p-トルエンスルホン酸-水和物(1.0当量、0.39 mmol)を添加し、該混合物を110℃で2時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、逆相分取HPLC(塩基性条件)により直接精製して、ベージュ色の固体(位置異性体の混合物83 mg)を得、アキラルSFC(Phenomenex SiO<sub>2</sub> Beta 50×340 mm、1%から40%のCO<sub>2</sub>/EtOH共溶媒の勾配/150 bar/360 mL/分)により精製して、予想される位置異性体を油(42 mg)として得た。この単離された位置異性体を分取HPLC(塩基性条件)でもう一度精製して、(4S)-1-[[2-[ジデュウテリオ(トリデュウテリオメトキシ)メチル]-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル]-4-プロピル-イミダゾリジン-2-オン5(27 mg、0.074 mmol)を白色の固体として得た。収率：19%

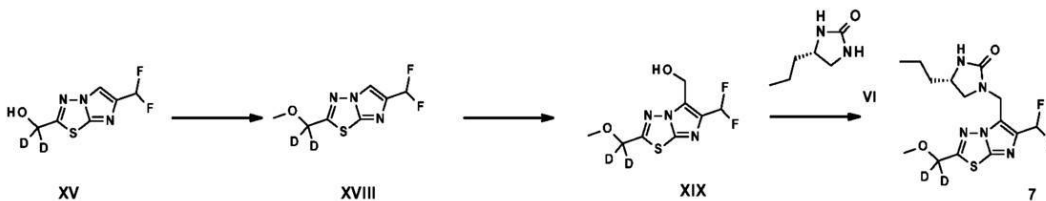
LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> = 365.4

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.12(t, J = 53.4 Hz, 1H)、6.76(s, 1H)、4.72-4.48(m, 2H)、3.46(h, J = 5.9 Hz, 1H)、3.36(t, J = 8.4 Hz, 1H)、2.84(dd, J = 8.4, 6.7 Hz, 1H)、1.42-1.10(m, 4H)、0.83(t, J = 7.1 Hz, 3H)。

(4R)-1-[[2-[ジデュウテリオ(トリデュウテリオメトキシ)メチル]-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル]-4-プロピル-イミダゾリジン-2-オン6を、(4R)-4-プロピルイミダゾリジン-2-オンVIIAから出発して、同じ手順に従って調製する。収率：25%  
【0151】

例4. (4S)-1-[[2-[ジデュウテリオ(メトキシ)メチル]-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル]-4-プロピル-イミダゾリジン-2-オン7の合成

【化20】



4.1 2-[ジデュウテリオ(メトキシ)メチル]-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾールXVIIIIの合成

室温で、メタノール(50 mL)中のジデュウテリオ-[6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-イル]メタノールXV(1.0当量、1.77 g、8.5 mmol)の溶液に、酸化銀(1.3当量、2.57 g、11.1 mmol)及びヨードメタン(4.0当量、4.96 g、34.0 mmol)を連続して加えた。該反応混合物を40℃で16時間攪拌した後、濾過し、濃縮乾固させて黄色の油を得た。NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、黄色の油を得た。

粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー-Biotage Isolera Four(ジクロロメタン中0%~2%のメタノール勾配で15 CV以上の100 g KP-SNAP

10

20

30

40

50

シリカゲルカラム)により精製し、2-[ジデュウテリオ(メトキシ)メチル]-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾールXVII I (1.24 g、5.43 mmol)を黄色の固体として得た。

収率: 63%

LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> = 222.2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.54 (t, J = 2.2 Hz, 1H)、7.01 (t, J = 54.6 Hz, 1H)、3.43 (s, 3H)。

【0152】

4.2 [2-[ジデュウテリオ(メトキシ)メチル]-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メタノールXIXの合成 10

密封チューブ中で、2-[ジデュウテリオ(メトキシ)メチル]-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾールXVII I (1.0当量、1.18 g、5.33 mmol)、パラホルムアルデヒド(6.0当量、960 mg、32.0 mmol)及び塩酸の水溶液(2N)(0.9当量、2.4 mL、4.80 mmol)を1,4-ジオキサン(2.2 mL)中で混合した。該混合物を90 で2時間攪拌し、反応をLC/MSで確認した。粗混合物を室温に冷却し、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液を、pH = 6~7になるまで加えた。水層を酢酸エチルで抽出し(3回)、合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーBipotage Isolera Four(ジクロロメタン中0%~10%のメタノール勾配で12 CV以上の25 g KP-SNAPシリカゲルカラム)により精製し、黄色の油(910 mg)を得、これを分取逆相HPLC(KROMASIL-Eternity XT C18 10 μm、10/90/0.1~40/60/0.1のACN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>4</sub>OH勾配)で再度精製した。最も純粋な画分を蒸発乾固させて、[2-[ジデュウテリオ(メトキシ)メチル]-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メタノールXIX(596 mg、2.37 mmol)を白色の固体として得た。 20

収率: 44%

LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> = 252.2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.11 (t, J = 53.5 Hz, 1H)、5.47 (t, J = 5.4 Hz, 1H)、4.80 (dt, J = 5.5, 1.2 Hz、2H)、3.43 (s, 3H)。

【0153】

4.3 (4S)-1-[[2-[ジデュウテリオ(メトキシ)メチル]-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル]-4-プロピル-イミダゾリジン-2-オン7の合成

スルホラン(2 mL)中の[2-[ジデュウテリオ(メトキシ)メチル]-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メタノールXIX(1.0当量、100 mg、0.39 mmol)及び(4S)-4-プロピルイミダゾリジン-2-オンVI(2.0当量、102 mg、0.79 mmol)の混合物に、p-トルエンスルホン酸一水和物(1.0当量、76 mg、0.39 mmol)を添加し、該混合物を110 で2時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、逆相分取HPLC(塩基性条件)により直接精製して、ベージュ色の固体(位置異性体の混合物83 mg)を得、これをアキラルSFC(Phenomenex SiO<sub>2</sub> Beta 50 x 340 mm、1%~40%のCO<sub>2</sub>/EtOH共溶媒勾配/150 bar/360 mL/分)により精製して、(4S)-1-[[2-[ジデュウテリオ(メトキシ)メチル]-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル]-4-プロピル-イミダゾリジン-2-オン7(28 mg、0.08 mmol)をベージュ色の固体として得た。 40

収率: 19%

LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> = 362.4

【0154】

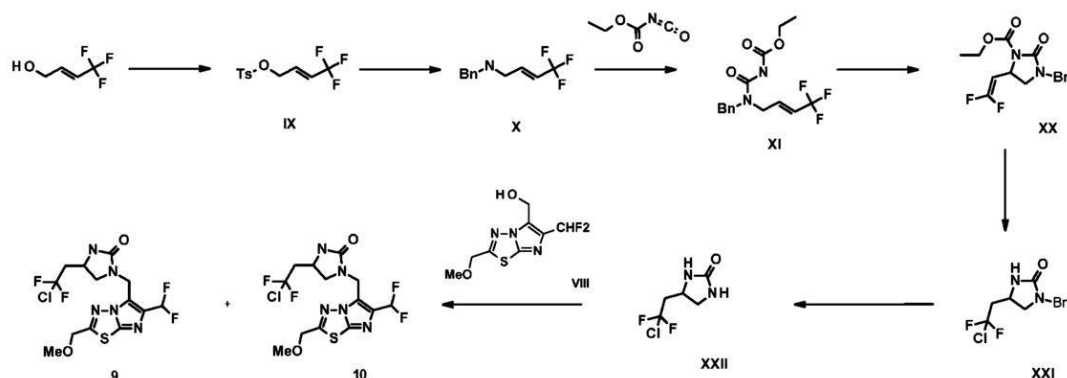
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.12 (t, J = 53.4 Hz, 1 H)、6.76 (s, 1 H)、4.73 - 4.48 (m, 2 H)、3.43 (s, 4 H)、3.36 (t, J = 8.4 Hz, 1 H)、2.84 (dd, J = 8.3, 6.7 Hz, 1 H)、1.43 - 1.08 (m, 4 H)、0.82 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

(4R) - 1 - [ [ 2 - [ ジデュウテリオ (メトキシ) メチル ] - 6 - (ジフルオロメチル) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン 8 を、(4R) - 4 - プロピルイミダゾリジン - 2 - オン V I A から出発して、同じ手順に従って調製する。収率：29%。

【0155】

例 5 . ( - ) - 4 - ( 2 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロ - エチル ) - 1 - [ [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] イミダゾリジン - 2 - オン 9 及び ( + ) - 4 - ( 2 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロ - エチル ) - 1 - [ [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] イミダゾリジン - 2 - オン 10 の合成

【化 2 1】



5 . 1 エチル 3 - ベンジル - 5 - ( 2 , 2 - ジフルオロピニル ) - 2 - オキシ - イミダゾリジン - 1 - カルボキシラート X X の合成

DMF (790 mL) 中のエチル N - [ ベンジル - [ ( E ) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロブタ - 2 - エニル ] カルバモイル ] カルバマート X I ( 1 . 0 当量、39 g、118 mmol ) の混合物に、カリウム tert - ブトキッド ( 1 . 1 当量、14.6 g、130 mmol ) を添加し、該混合物を 75 °C で 5 時間攪拌した。次に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した ( 3 回 ) 。合わせた有機層を水及び塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて黄色の油を得、これを順相の分取クロマトグラフィー ( 100 % ジクロロメタン中の 1 . 2 kg シリカゲルカラム ) により精製した。得られた不純物を含む化合物を、逆相分取 HPLC ( KROMASIL - Eternity XT C18 10 μm 8 \* 14 cm 500 g 40 / 70 / 0 . 1 % の ACN / H<sub>2</sub>O / NH<sub>4</sub>OH Gr 勾配 ) で 2 回目の精製を行い、エチル 3 - ベンジル - 5 - ( 2 , 2 - ジフルオロピニル ) - 2 - オキシ - イミダゾリジン - 1 - カルボキシラート X X ( 7 . 1 g、21.5 mmol ) を黄色の油として得た。

【0156】

収率：37%

LC / MS : [ M + H ] <sup>+</sup> = 311 . 07

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.47 - 7.16 (m, 5 H)、4.98 - 4.71 (m, 2 H)、4.34 (s, 2 H)、4.22 - 4.01 (m, 2 H)、3.54 (td, J = 9.1, 1.4 Hz, 1 H)、3.03 - 2.96 (m, 1 H)、1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。

【0157】

5.2 1-ベンジル-4-(2-クロロ-2,2-ジフルオロ-エチル)イミダゾリジン-2-オンXXIの合成

塩酸(0.32m、61ml)及び酢酸(3.2m、6.1ml)の混合物中のエチル3-ベンジル-5-(2,2-ジフルオロビニル)-2-オキソ-イミダゾリジン-1-カルボキシレートXX(1.0当量、6.1g、20mmol)の溶液を70℃で88時間撹拌した。該混合物をNaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液で、pH6~7になるまで中和し、水層を酢酸エチルで抽出し(2回)、塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、茶色の油を得、これをフラッシュクロマトグラフィーBiotage Isolera Four(ジクロロメタン中0%~5%のメタノール勾配で15CV以上の100gKP-SNAPシリカゲルカラム)により精製した。最も純粋な画分を収集し、蒸発乾固させて、1-ベンジル-4-(2-クロロ-2,2-ジフルオロ-エチル)イミダゾリジン-2-オンXXI(4.2g、13.0mmol)を白色の固体として得た。

10

【0158】

収率:65%

LC/MS:[M+H]<sup>+</sup>=275.04

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 7.44-7.20(m、6H)、6.71(d、J=2.0Hz、1H)、4.37-4.15(m、2H)、3.90(pd、J=6.8、1.9Hz、1H)、3.44(t、J=8.8Hz、1H)、3.00(dd、J=9.0、7.2Hz、1H)、2.84-2.58(m、2H)。

【0159】

20

5.3 4-(2-クロロ-2,2-ジフルオロ-エチル)イミダゾリジン-2-オンXXIIの合成

ジクロロメタン(90ml)及び水(10ml)の混合物中の1-ベンジル-4-(2-クロロ-2,2-ジフルオロ-エチル)イミダゾリジン-2-オンXXI(1.0当量、4.2g、15.0mmol)及び臭化カリウム(1.0当量、1.8g、15.0mmol)の溶液に、ペルオキシ硫酸カリウム(1.5当量、14g、22.7mmol)を添加し、該混合物を50℃で48時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>の飽和水溶液を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し(3回)、合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーBiotage Isolera Four(ジクロロメタン中0%~5%のメタノール勾配で15CV以上の100gKP-SNAPシリカゲルカラム)により精製して、茶色の固体を得た。該茶色の固体をジエチルエーテル中に入れ、得られた固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、4-(2-クロロ-2,2-ジフルオロ-エチル)イミダゾリジン-2-オンXXII(780mg、4.2mmol)を白色の固体として得た。

30

【0160】

収率:28%

LC/MS:[M+H]<sup>+</sup>=185.07

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 6.37(s、1H)、6.29(s、1H)、3.91(dtdd、J=8.6、7.0、5.7、1.8Hz、1H)、3.48(t、J=8.7Hz、1H)、3.07(dd、J=9.0、7.2Hz、1H)、2.83-2.56(m、2H)。

40

【0161】

5.4 (-)-4-(2-クロロ-2,2-ジフルオロ-エチル)-1-[[6-(ジフルオロメチル)-2-(メトキシメチル)イミダゾ][2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル]イミダゾリジン-2-オン9及び(+)-4-(2-クロロ-2,2-ジフルオロ-エチル)-1-[[6-(ジフルオロメチル)-2-(メトキシメチル)イミダゾ][2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル]イミダゾリジン-2-オン10の合成

スルホラン(2ml)中の[6-(ジフルオロメチル)-2-(メトキシメチル)イミ

50

ダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メタノール V I I I ( 1 . 0 当量、 1 0 0 m g 、 0 . 4 0 m m o l ) 及び 4 - ( 2 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロ - エチル ) イミダゾリジン - 2 - オン X X I I ( 1 . 1 当量、 8 5 m g 、 0 . 4 6 m m o l ) の混合物に、 p - トルエンスルホン酸一水和物 ( 1 . 0 当量、 7 6 m g 、 0 . 4 0 m m o l ) を添加し、該混合物を 1 1 0 で 4 時間攪拌した。混合物を塩基性モードの逆相クロマトグラフィーにより直接精製して、透明な油を得た。得られた混合物をアキラル S F C ( P h e n o m e n e x S i O <sub>2</sub> B e t a 1 0 μ m D = 5 c m L = 3 4 c m 3 0 0 g r 、 1 % ~ 4 0 % 1 % ~ 4 0 % の共溶媒 E t O H ) により精製して、白色の固体を得、これをキラル S F C ( L u x C e l l 1 4 \* E t O H 5 0 % - ヘプタン 5 0 % - D E A 0 . 1 % ) により精製して、 ( - ) - 4 - ( 2 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロ - エチル ) - 1 - [ [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( メトキシメチル ) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] イミダゾリジン - 2 - オン 9 ( 1 2 m g 、 0 . 0 3 m m o l 、 収率 7 % ) 及び ( + ) - 4 - ( 2 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロ - エチル ) - 1 - [ [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( メトキシメチル ) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] イミダゾリジン - 2 - オン 1 0 ( 1 0 m g 、 0 . 0 2 m m o l 、 収率 6 % ) を白色の固体として得た。

【 0 1 6 2 】

全収率 : 1 3 % ( 7 % + 6 % )

L C / M S : [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 1 6 . 0 2

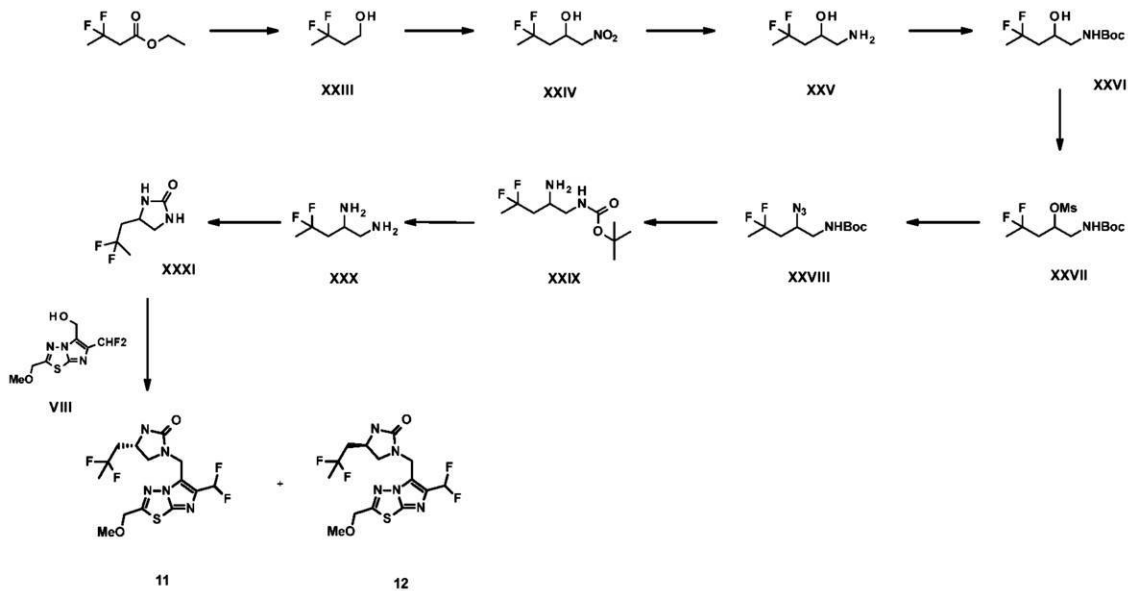
<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) : 6 . 8 4 ( t 、 J = 5 4 . 5 H z 、 1 H ) 、 4 . 7 9 ( d 、 J = 3 1 . 3 H z 、 5 H ) 、 4 . 0 3 ( d t 、 J = 1 2 . 1 、 6 . 1 H z 、 1 H ) 、 3 . 6 0 ( t 、 J = 8 . 8 H z 、 1 H ) 、 3 . 5 2 ( s 、 3 H ) 、 3 . 0 8 ( d d 、 J = 9 . 0 、 7 . 2 H z 、 1 H ) 、 2 . 6 5 - 2 . 4 2 ( m 、 2 H ) 。

アルファ - D ( 9 、 M e O H 、 1 0 m g / m L 、 2 5 ) = - 1 3

【 0 1 6 3 】

例 6 . ( + ) - 1 - [ [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( メトキシメチル ) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) イミダゾリジン - 2 - オン 1 1 及び ( - ) - 1 - [ [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - ( メトキシメチル ) イミダゾ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 5 - イル ] メチル ] - 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロプロピル ) イミダゾリジン - 2 - オン 1 2 の合成

【 化 2 2 】



【 0 1 6 4 】

6 . 1 3 , 3 - ジフルオロブタン - 1 - オール X X I I I の合成

10

20

30

40

50

0 で、無水THF (330 mL) 中のエチル3,3-ジフルオロブタノアート (1.0 当量、10 g、65.7 mmol) の溶液に、水素化アルミニウムリチウム (2.2 当量、72 mL、144.6 mmol) を加えた。反応混合物を0 で2時間、そして室温で一晩攪拌した。冷却された溶液 (0 ) に、Glaubler's Salt (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 10H<sub>2</sub>O 及びセライト) ならびに水の混合物を、水素の放出がもはや見えなくなるまで加えた。追加量のGlaubler 反応物に加え、該混合物を室温で30分間攪拌した。次に、混合物を濾過し、濾液を蒸発乾固させて (浴温: 最高20 )、3,3-ジフルオロブタン-1-オールXXIII (8.8 g、58 mmol) を淡黄色の油として得た。

収率: 88%

【0165】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>): 6.95 (t、J = 5.1 Hz、1H)、5.91 - 5.82 (m、4H)、4.32 (tt、J = 15.9、6.8 Hz、2H)、4.10 - 4.02 (m、2H)、3.90 (t、J = 19.3 Hz、3H)。

【0166】

6.24, 4-ジフルオロ-1-ニトロ-ペンタン-2-オールXXIVの合成

0 で、ジクロロメタン (210 mL) 中の3,3-ジフルオロブタン-1-オールXXIII (1.0 当量、6.3 g、42 mmol) の溶液に、デスマーチンペルヨージナン (1.2 当量、22 g、50 mmol) を添加し、該反応混合物を0 で2時間攪拌した。次に、粗混合物を-78 に冷却し、濾過し、得られた固体を冷たいジクロロメタン (-78 ) で洗浄した。室温で温めた濾液に、炭酸カリウム (15.0 当量、87 g、630 mmol) 及びニトロメタン (30.0 当量、77 g、1.3 mol) を加え、該混合物を45 で2時間攪拌した。粗混合物をセライトで濾過し、得られた濾液を真空下、30 で濃縮して、黄色/オレンジ色のガムを得た。ガムをフラッシュクロマトグラフィー Biotage Isolera Four (100%ジクロロメタンで6 CV以上の100 g KP-SNAPシリカゲルカラム、次に (than)、ジクロロメタン中0%~10%のメタノールで10 CV以上の100 g KP-SNAPシリカゲルカラム) により精製し、4,4-ジフルオロ-1-ニトロ-ペンタン-2-オールXXIV (1.3 g、7.5 mmol) を黄色/オレンジ色のオイルとして得た。

【0167】

収率: 18%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>): 4.78 - 4.65 (m、1H)、4.59 - 4.37 (m、2H)、2.78 (d、J = 4.0 Hz、1H)、2.33 - 2.02 (m、2H)、1.71 (t、J = 18.9 Hz、3H)。

【0168】

6.31-アミノ-4,4-ジフルオロ-ペンタン-2-オールXXVの合成

エタノール (60 mL) 中の4,4-ジフルオロ-1-ニトロ-ペンタン-2-オールXXIV (1.0 当量、2.0 g、12.1 mmol) の溶液を、Pd/C 10%カートリッジを備えたH-Cube反応器 (流速1 mL/分、50、50 bar) を使用して水素化し、1-アミノ-4,4-ジフルオロ-ペンタン-2-オールXXV (1.8 g、8.4 mmol、収率69%) を無色のオイルとして得た。これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。

【0169】

収率: 69%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>): 3.83 (tt、J = 7.9、3.7 Hz、1H)、2.93 - 2.83 (m、1H)、2.58 (dd、J = 12.7、8.2 Hz、1H)、2.13 - 1.82 (m、2H)、1.70 (td、J = 19.0、2.2 Hz、3H)。

【0170】

6.4 tert-ブチルN-(4,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-ペンチル)カル

10

20

30

40

50

## バマートXXVIの合成

0 で、アセトニトリル (65 mL) 中の 1 - アミノ - 4 , 4 - ジフルオロ - ペンタン - 2 - オールXXV (1.0 当量、1.8 g、13.0 mmol) の溶液に、ジ - tert - ブチルジカルボナート (1.1 当量、3.2 g、14.3 mmol) 及びトリエチルアミン (1.5 当量、2.72 mL、19.5 mmol) を添加した。混合物を 0 で 30 分間、そして次に室温で 3 日間攪拌した。水を加え、水層をジクロロメタンで抽出した (3 回)。合わせた有機層を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、tert - ブチルN - (4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - ペンチル) カルバマートXXVI (3.38 g、11.3 mmol) を黄色の油として得、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。

10

【0171】

収率：87%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 4.94 (s、1H)、4.17 - 4.03 (m、1H)、3.34 (ddd、J = 14.2、7.0、3.3 Hz、1H)、3.13 (dt、J = 13.6、6.3 Hz、1H)、2.93 (s、1H)、2.56 (q、J = 7.1 Hz、1H)、2.09 - 1.99 (m、2H)、1.70 (d、J = 18.9 Hz、3H)、1.46 (d、J = 10.9 Hz、9H)。

【0172】

6.5 [1 - [(tert - ブトキシカルボニルアミノ)メチル] - 3 , 3 - ジフルオロ - ブチル]メタンスルホナートXXVIIの合成

20

0 で、ジクロロメタン (17 mL) 中の tert - ブチルN - (4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - ペンチル) カルバマートXXVI (1.0 当量、2.5 g、8.4 mmol) の混合物に、トリエチルアミン (3.0 当量、3.5 mL、25 mmol) 及び塩化メタンスルホニル (1.5 当量、1 mL、13 mmol) を添加し、該混合物を 0 で 3 時間攪拌した。水を加え、水層をジクロロメタンで抽出した (3 回)。合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、[1 - [(tert - ブトキシカルボニルアミノ)メチル] - 3 , 3 - ジフルオロ - ブチル]メタンスルホナートXXVII (3.09 g、8.2 mmol) をオレンジ色の油として得た。生成物をさらに精製することなく使用した。

【0173】

収率：99%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 5.15 - 4.89 (m、2H)、3.66 - 3.50 (m、1H)、3.46 - 3.30 (m、1H)、3.05 (s、3H)、2.50 - 2.09 (m、2H)、1.69 (t、J = 18.7 Hz、3H)、1.53 - 1.42 (m、9H)。

30

【0174】

6.6 tert - ブチルN - (2 - アジド - 4 , 4 - ジフルオロ - ペンチル) カルバマートXXVIIIIの合成

室温で、DMF (41 mL) 中の [1 - [(tert - ブトキシカルボニルアミノ)メチル] - 3 , 3 - ジフルオロ - ブチル]メタンスルホナートXXVII (1.0 当量、3.1 g、8.3 mmol) の溶液に、アジ化ナトリウム (1.1 当量、592 mg、9.1 mmol) を添加し、該混合物を 80 で 12 時間攪拌した。粗混合物を室温に冷却し、水を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し (3 回)、合わせた有機層を水で洗浄し (4 回)、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、オレンジ色の油を得た。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー Biotage Isolera Four (ジクロロメタン中 0% ~ 12% のメタノール勾配で 10 CV 以上の 100 g KP - SNAP シリカゲルカラム 100 g KP - SNAP シリカゲルカラム、次に (than)、12% のメタノールで 4 CV 以上の 100 g KP - SNAP シリカゲルカラム) により精製し、tert - ブチルN - (2 - アジド - 4 , 4 - ジフルオロペンチル) カルバマートXXVIIII (1.2 g、4.5 mmol) を黄色の油として得た。

40

50

## 【0175】

収率：55%

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.84 (s, 1H), 3.82 (dq,  $J = 8.0, 5.0, 4.0$  Hz, 1H), 3.41 (dt,  $J = 11.7, 5.9$  Hz, 1H), 3.10 (ddd,  $J = 14.0, 7.7, 6.0$  Hz, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 2H), 1.68 (t,  $J = 18.6$  Hz, 3H), 1.47 (d,  $J = 8.8$  Hz, 9H)。

## 【0176】

6.7 tert-ブチルN-(2-アミノ-4,4-ジフルオロ-ペンチル)カルバマートXXIXの合成

エタノール(15 mL)中のtert-ブチルN-(2-アジド-4,4-ジフルオロペンチル)カルバマートXXVII(1.0当量、800 mg、3.0 mmol)の溶液を、Pd/C 10%カートリッジを備えたH-Cube反応器(流速1 mL/分、50、50 bar)を使用して水素化し、tert-ブチルN-(2-アミノ-4,4-ジフルオロ-ペンチル)カルバマートXXIX(718 mg、2.86 mmol)を無色の油として得、これをさらに精製することなく、次のステップで使用した。

## 【0177】

収率：94%

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.95 (s, 1H), 3.24 (tt,  $J = 18.8, 4.5$  Hz, 2H), 2.99 (dt,  $J = 13.4, 6.5$  Hz, 1H), 2.09 - 1.75 (m, 2H), 1.64 (td,  $J = 18.7, 1.7$  Hz, 3H), 1.45 (s, 9H)。

## 【0178】

6.8 4,4-ジフルオロペンタン-1,2-ジアミンXXXの合成

ジクロロメタン(5 mL)中のtert-ブチルN-(2-アミノ-4,4-ジフルオロ-ペンチル)カルバマートXXIX(1.0当量、512 mg、2.1 mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.4 mL、5 mL)を添加し、該反応混合物を室温で12時間攪拌した。粗混合物を蒸発乾固させて、ベージュ色のグルーを得、これをメタノールで希釈し、StratoSpheres(SPE PL- $\text{HCO}_3$  MP SPE)のカラムに通し、蒸発乾固させて、4,4-ジフルオロペンタン-1,2-ジアミンXXX(330 mg、2.3 mmol)をベージュ色の固体として(不安定な生成物/次のステップで直ぐに使用する必要がある)得た。

## 【0179】

収率：95%

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.21 (tt,  $J = 8.1, 4.2$  Hz, 1H), 2.87 (dd,  $J = 12.7, 4.2$  Hz, 1H), 2.69 - 2.63 (m, 2H), 2.12 - 1.82 (m, 1H), 1.64 (t,  $J = 18.6$  Hz, 3H)。

## 【0180】

6.9 4-(2,2-ジフルオロプロピル)イミダゾリジン-2-オンXXXIの合成

室温で、THF(8 mL)中の4,4-ジフルオロペンタン-1,2-ジアミンXXX(1.0当量、330 mg、2.4 mmol)の溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(1.0当量、395 mg、2.4 mmol)及び水素化ナトリウム(0.1当量、9.5 mg、0.24 mmol)を添加した。該反応物を室温で16時間攪拌した。数滴の水を加え(NaH中和)、混合物を蒸発乾固させて、茶色の固体を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーBiotage Isolera Four(ジクロロメタン中0%~10%のメタノール勾配で10 CV以上の100 g KP-SNAPシリカゲルカラム、次に(than)、10%メタノールで4 CV以上の100 g KP-SNAPシリカゲルカラム)により精製して、4-(2,2-ジフルオロプロピル)イミダゾリジン-2-オンXXXI(156 mg、0.95 mmol)をベージュ色の固体として得た。

10

20

30

40

50

## 【0181】

収率：40%

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.72 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.17 (qd,  $J = 7.8, 3.9$  Hz, 1H), 3.68 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.32 - 3.04 (m, 1H), 2.39 - 1.98 (m, 2H), 1.66 (t,  $J = 18.6$  Hz, 3H)。

## 【0182】

6.10 (+) - 1 - [[6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール - 5 - イル]メチル] - 4 - (2, 2 - ジフルオロプロピル) イミダゾリジン - 2 - オン11及び(-) - 1 - [[6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール - 5 - イル]メチル] - 4 - (2, 2 - ジフルオロプロピル) イミダゾリジン - 2 - オン12の合成

スルホラン(0.2 M, 3 mL)中の[6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール - 5 - イル]メタノールVII(1.0当量, 130 mg, 0.52 mmol)及び4 - (2, 2 - ジフルオロプロピル) イミダゾリジン - 2 - オンXXXI(1.2当量, 102 mg, 0.62 mmol)の混合物に、p - トルエンスルホン酸一水和物(1.0当量, 99 mg, 0.52 mmol)を添加し、該混合物を100 で3時間撹拌した。粗製物を塩基性モードの逆LCにより直接精製して、茶色の固体を得、これをアキラルSFC(Phenomenex  $\text{SiO}_2$  Beta 10  $\mu\text{m}$  D = 5 cm L = 34 cm 300 gr, 共溶媒EtOH 5%)により精製した。主要化合物の最も純粋な画分を蒸発乾固させて、白色の固体を得、それをキラルSFC(CCO - F4\* EtOH 50% - ヘプタン50% - DEA 0.1%)により精製して、(+)-1 - [[6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール - 5 - イル]メチル] - 4 - (2, 2 - ジフルオロプロピル) イミダゾリジン - 2 - オン11(22 mg, 0.05 mmol)及び(-)-1 - [[6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール - 5 - イル]メチル] - 4 - (2, 2 - ジフルオロプロピル) イミダゾリジン - 2 - オン12(22.5 mg, 0.06 mmol)を白色の固体として得た。

## 【0183】

全収率：22% (11% + 11%)

LC/MS: [M+H]<sup>+</sup> = 396.05

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 7.13 (t,  $J = 53.4$  Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.73 - 4.47 (m, 2H), 3.74 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.43 (s, 4H), 2.99 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 2.07 (td,  $J = 17.5, 17.0, 6.4$  Hz, 2H), 1.59 (t,  $J = 19.3$  Hz, 3H)。

アルファ - D (12, MeOH, 10 mg/mL, 25 ) = - 1.5

## 【0184】

例7. I) (+) - 5, 5 - ジデュウテリオ - 1 - [[6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール - 5 - イル]メチル] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン13及び(-) - 5, 5 - ジデュウテリオ - 1 - [[6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル) イミダゾ[2, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール - 5 - イル]メチル] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン14の合成

10

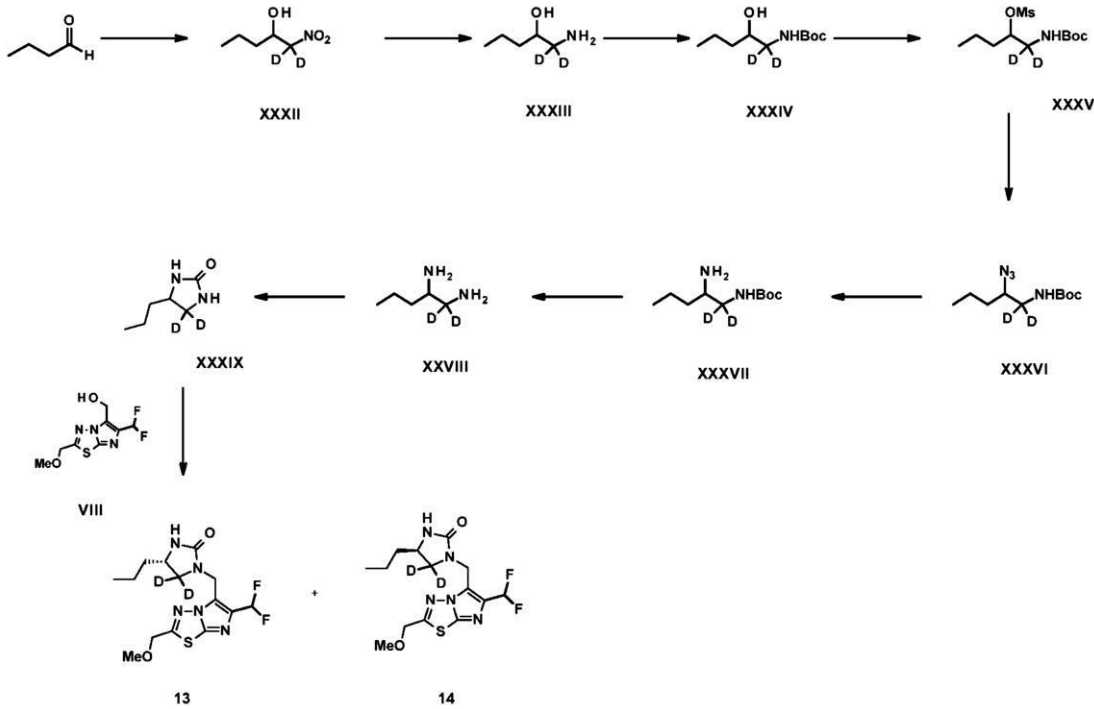
20

30

40

50

## 【化 2 3】



10

20

## 【 0 1 8 5】

7.1 1,1-ジデュウテリオ-1-ニトロ-ペンタン-2-オール XXXII の合成  
 で、エタノール-d<sub>6</sub> (7 mL) 中のニトロメタン-d<sub>3</sub> (1.03 当量、1.81 g、27.9 mmol) 及びブチルアルデヒド (1.0 当量、2.0 g、27.2 mmol) の溶液に、重水酸化ナトリウム (1.0 当量、2.78 g、27.2 mmol、40 質量%) を添加し、該反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。酢酸-d<sub>4</sub> (1.03 当量、1793.9 mg、27.9 mmol) を加え、該反応混合物を室温で 20 分間攪拌した。次に、水を加え、水層をジエチルエーテルで抽出した (3 回)。合わせた有機層を水で洗浄し (4 回)、濃縮乾固させ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、オレンジ色の油を得、これをフラッシュクロマトグラフィー Biotage Isolera Four (ジクロロメタン中 1% ~ 5% のメタノール勾配で 10 CV 以上の 100 g KP-SNAP シリカゲルカラム) により精製して、1,1-ジデュウテリオ-1-ニトロ-ペンタン-2-オール XXXII (2.15 g、15.1 mmol、95 質量%) を黄色の油として得、さらに精製することなく、そのまま次のステップで使用した。

30

## 【 0 1 8 6】

収率：55%

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.33 (dtt, J = 6.4, 4.9, 3.5, 1.6 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.68 - 1.34 (m, 4H), 0.97 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

40

## 【 0 1 8 7】

7.2 1-アミノ-1,1-ジデュウテリオ-ペンタン-2-オール XXXIII の合成

エタノール (80 mL) 中の 1,1-ジデュウテリオ-1-ニトロ-ペンタン-2-オール XXXII (1.0 当量、2.15 g、15.9 mmol) の溶液を、Pd/C 10% カートリッジを備えた H-Cube 反応器 (流速 1 mL/分、50、50 bar) を使用して水素化し、1-アミノ-1,1-ジデュウテリオ-ペンタン-2-オール XXXIII (1.66 g、14.2 mmol、90 質量%) を無色の油として得、これをさらに精製することなく、次のステップでそのまま使用した。

## 【 0 1 8 8】

収率：89%

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.50 (dd,  $J = 7.4, 3.9$  Hz, 1H), 1.58 - 1.31 (m, 4H), 0.93 (dd,  $J = 7.6, 6.2$  Hz, 3H)。

【0189】

7.3 tert-ブチルN-(1,1-ジデュウテリオ-2-ヒドロキシ-ペンチル)カルバマートXXXIVの合成

0 で、ジクロロメタン(80 mL)中の1-アミノ-1,1-ジデュウテリオ-ペンタン-2-オールXXXIII(1.0当量、1.86 g、15.9 mmol、90質量%)の溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボナート(1.1当量、3.90 g、17.5 mmol)及びトリエチルアミン(1.5当量、2.42 g、23.9 mmol)を添加した。該混合物を0 で30分間、そして次に、室温で3日間攪拌した。水を加え、水層をジクロロメタンで抽出した(3回)。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、tert-ブチルN-(1,1-ジデュウテリオ-2-ヒドロキシ-ペンチル)カルバマートXXXIV(3.38 g、15.6 mmol)を黄色の油として得、これをさらに精製することなく、次のステップでそのまま使用した。

【0190】

収率: 98%

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.88 (s, 1H), 3.70 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.52 - 1.35 (m, 13H), 0.97 - 0.84 (m, 3H)。

【0191】

7.4 1-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-ジデュウテリオ-メチル]ブチルメタンスルホナートXXXVの合成

0 で、ジクロロメタン(35 mL)中のtert-ブチルN-(1,1-ジデュウテリオ-2-ヒドロキシ-ペンチル)カルバマートXXXIV(1.0当量、3.6 g、18 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(3.0当量、5.4 g、53 mmol)及び塩化メタンスルホニル(1.5当量、3.0 g、26 mmol)を添加した。該混合物を0 で3時間攪拌し、次に、水を加え、水層をジクロロメタンで抽出した(3回)。合わせた有機層を $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固させて、オレンジ色の油を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン中0%~10%のメタノール勾配で10 CV以上の100 g KP-SNAPシリカゲルカラム、次に、10%のメタノールで4 CV以上の100 g KP-SNAPシリカゲルカラム)により精製し、1-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-ジデュウテリオ-メチル]ブチルメタンスルホナートXXXV(3.09 g、9.27 mmol、85質量%)を黄色の油として得た。

【0192】

収率: 53%

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.92 (s, 1H), 4.74 (dd,  $J = 7.3, 5.2$  Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.80 - 1.58 (m, 2H), 1.44 (s, 11H), 0.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)。

【0193】

7.5 tert-ブチルN-(2-アジド-1,1-ジデュウテリオ-ペンチル)カルバマートXXXVIの合成

室温で、DMF(60 mL)中の1-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-ジデュウテリオ-メチル]ブチルメタンスルホナートXXXV(1.0当量、3.46 g、12.2 mmol)の溶液に、アジ化ナトリウム(1.1当量、873 mg、13.4 mmol)を添加し、該混合物を80 で16時間攪拌した。粗混合物を室温に冷却し、水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた有機層を水で洗浄し(4回)、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、オレンジ色の油を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン中0%~12%のメタノール勾配で10 CV以上の100 g KP-SNAPシリカゲルカラム、次に、12%のメタノールで4 CV

10

20

30

40

50

以上の100g KP-SNAPシリカゲルカラム)により精製し、tert-ブチルN-(2-アジド-1,1-ジデュウテリオペンチル)カルバマートXXXVI(1.89g、8.23mmol)を黄色の油として得た。

【0194】

収率：67%

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>): 4.80(s、1H)、3.49(s、1H)、1.51-1.35(m、13H)、1.02-0.82(m、3H)。

【0195】

7.6 tert-ブチルN-(2-アミノ-1,1-ジデュウテリオ-ペンチル)カルバマートXXXVIIの合成

エタノール(40mL)中のtert-ブチルN-(2-アジド-1,1-ジデュウテリオ-ペンチル)カルバマートXXXVI(1.0当量、1.9g、8.3mmol)の溶液を、Pd/C10%カートリッジを備えたH-cube反応器(流速1mL/分、50、50bar)を使用して水素化し、tert-ブチルN-(2-アミノ-1,1-ジデュウテリオペンチル)カルバマートXXXVII(1.59g、7.63mmol)を無色の油として得、これを精製することなく、次のステップでそのまま使用した。

【0196】

収率：92%

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>): 4.90(s、1H)、2.81(dd、J=7.9、4.1Hz、1H)、1.51-1.20(m、13H)、0.92(t、J=6.9Hz、3H)。

【0197】

7.7 1,1-ジデュウテリオペンタン-1,2-ジアミンXXXVIIIIの合成

ジクロロメタン(0.4M、2.4mL)中のtert-ブチルN-(2-アミノ-1,1-ジデュウテリオ-ペンチル)カルバマートXXXVII(1.0当量、199mg、0.925mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.4M、2.4mL)を添加し、該反応混合物を室温で12時間攪拌した。粗混合物を蒸発乾固させてベージュのグルーを得、これをMeOHで希釈し、Stratospheresのカラム(SPE PL-HCO<sub>3</sub>mP SPE)に通し、蒸発乾固させて1,1-ジデュウテリオペンタン-1,2-ジアミンXXXVIIII(190mg、0.912mmol)をベージュ色の油として得、これをさらに精製することなく、次のステップでそのまま使用した(不安定な生成物/次のステップで直ぐに使用する必要がある)。

【0198】

収率：98%

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>): 2.96(q、J=5.5、4.7Hz、1H)、1.49-1.24(m、4H)、0.91(t、J=7.0Hz、3H)

【0199】

7.8 4,4-ジデュウテリオ-5-プロピル-イミダゾリジン-2-オンXXXIXの合成

室温で、THF(3mL)中の1,1-ジデュウテリオペンタン-1,2-ジアミンXXXVIIII(1.0当量、190mg、0.91mmol、50質量%)の溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(1.0当量、151mg、0.91mmol)及び水素化ナトリウム(0.1当量、3.6mg、0.09mmol、60質量%)を添加した。該反応物を室温で4時間攪拌し、次に、数滴の水を加え(NaH中和)、該混合物を蒸発乾固させて、褐色の固体を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン中0%~10%のメタノール勾配で10CV以上の4gKP-SNAPシリカゲルカラム、次に、10%のメタノールで4CV以上の4gKP-SNAPシリカゲルカラム)により精製し、4,4-ジデュウテリオ-5-プロピル-イミダゾリジン-2-オンXXXIX(82mg、0.57mmol、90質量%)をベージュ色の固体として得た。

【0200】

10

20

30

40

50

収率：62%

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.50 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.78 (t,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H), 1.64 - 1.43 (m, 2H), 1.42 - 1.27 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H).

【0201】

7.9 (+) - 5, 5 - ジデュウテリオ - 1 - [[6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル)イミダゾ[2, 1 - b][1, 3, 4]チアジアゾール - 5 - イル]メチル] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン13及び(-) - 5, 5 - ジデュウテリオ - 1 - [[6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル)イミダゾ[2, 1 - b][1, 3, 4]チアジアゾール - 5 - イル]メチル] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン14の合成

10

スルホラン(2 mL)中の[6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル)イミダゾ[2, 1 - b][1, 3, 4]チアジアゾール - 5 - イル]メタノールVII I (1.0当量、100 mg、0.40 mmol)及び4, 4 - ジデュウテリオ - 5 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オンXXXIX (1.2当量、63 mg、0.48 mmol)の混合物に、p - トルエンスルホン酸一水和物(1.0当量、76 mg、0.40 mmol)を添加し、該混合物を100 で3時間攪拌した。粗製物を塩基性モードでの逆相クロマトグラフィーにより精製して、エナンチオマーの混合物を得、これをキラルSFC (AS\* EtOH 50% - ヘプタン50% - DEA 0.1%)により分離した。最も純粋な画分を蒸発乾固させて、(+)-5, 5 - ジデュウテリオ - 1 - [[6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル)イミダゾ[2, 1 - b][1, 3, 4]チアジアゾール - 5 - イル]メチル] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン13 (10.8 mg、0.03 mmol)及び(-)-5, 5 - ジデュウテリオ - 1 - [[6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メトキシメチル)イミダゾ[2, 1 - b][1, 3, 4]チアジアゾール - 5 - イル]メチル] - 4 - プロピル - イミダゾリジン - 2 - オン14 (15.1 mg、0.04 mmol)を白色の固体として得た。

20

【0202】

全収率：18% (7.4% + 10.4%)

LC/MS:  $[M + H]^+ = 362.1$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 7.12 (t,  $J = 53.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.76 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.75 - 4.40 (m, 2H), 3.43 (s, 4H), 1.48 - 1.10 (m, 4H), 0.82 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 3H)

30

アルファ - D (14 meOH, 10 mg/mL, 25 ) = +5.4

【0203】

表(1)は、化合物のIUPAC名(又はAccelerys (Accelerys) Draw 4.0から得た名称)、質量分析で観測されたイオンピーク及び $^1\text{H NMR}$ の詳細を示す。

40

50

【表 1 - 1】

表1: 例の化合物の物理的特徴付け

| 番号 | 化合物名  | 構造 | MH <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR δ (DMSO-d <sub>6</sub> )  |
|----|---|----|-----------------|--|
| 1  | (4S)-1-[[6-(ジフルオロメチル)-2-(メキシメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イルメチル]-4-プロピル-イミダゾリジン-2-オン            |    | 360.4           | 6.85 (t, <i>J</i> = 54.5 Hz, 1H), 4.89 – 4.63 (m, 4H), 4.53 (s, 1H), 3.60 (dtd, <i>J</i> = 8.2, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 3.48 (d, <i>J</i> = 22.2 Hz, 4H), 2.96 (dd, <i>J</i> = 8.6, 6.8 Hz, 1H), 1.56 – 1.37 (m, 2H), 1.29 (dtd, <i>J</i> = 13.9, 6.9, 5.2 Hz, 2H), 0.91 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). |
| 2  | (4R)-1-[[6-(ジフルオロメチル)-2-(メキシメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イルメチル]-4-プロピル-イミダゾリジン-2-オン            |    | 360.4           | 6.85 (t, <i>J</i> = 54.5 Hz, 1H), 4.89 – 4.63 (m, 4H), 4.53 (s, 1H), 3.60 (dtd, <i>J</i> = 8.2, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 3.48 (d, <i>J</i> = 22.2 Hz, 4H), 2.96 (dd, <i>J</i> = 8.6, 6.8 Hz, 1H), 1.56 – 1.37 (m, 2H), 1.29 (dtd, <i>J</i> = 13.9, 6.9, 5.2 Hz, 2H), 0.91 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). |
| 3  | (+)-1-[[6-(ジフルオロメチル)-2-(メキシメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イルメチル]-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾリジン-2-オン |    | 400.3           | 6.84 (t, <i>J</i> = 54.6 Hz, 1H), 4.90 – 4.65 (m, 4H), 3.97 (dd, <i>J</i> = 7.9, 5.6 Hz, 1H), 3.60 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 2.48 – 2.18 (m, 2H).   |
| 4  | (-)-1-[[6-(ジフルオロメチル)-2-(メキシメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イルメチル]-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾリジン-2-オン |    | 400.3           | 6.84 (t, <i>J</i> = 54.6 Hz, 1H), 4.90 – 4.65 (m, 4H), 3.97 (dd, <i>J</i> = 7.9, 5.6 Hz, 1H), 3.60 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 2.48 – 2.18 (m, 2H).   |

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

| 番号 | 化合物名   | 構造 | MH <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR δ (DMSO-d <sub>6</sub> )  |
|----|--|----|-----------------|--|
| 5  | (4S)-1-[[2-[ジデュウテリオ(トリデュウテリオメキシ)メチル]-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル]-4-プロピル-イミダゾリジン-2-オン |    | 365.4           | 7.12 (t, <i>J</i> = 53.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.72 – 4.48 (m, 2H), 3.46 (h, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 3.36 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 2.84 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.7 Hz, 1H), 1.42 – 1.10 (m, 4 H), 0.83 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H). |
| 6  | (4R)-1-[[2-[ジデュウテリオ(トリデュウテリオメキシ)メチル]-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル]-4-プロピル-イミダゾリジン-2-オン |    | 365.4           | 7.12 (t, <i>J</i> = 53.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.72 – 4.48 (m, 2H), 3.46 (h, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 3.36 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 2.84 (dd, <i>J</i> = 8.4, 6.7 Hz, 1H), 1.42 – 1.10 (m, 4 H), 0.83 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H). |
| 7  | (4S)-1-[[2-[ジデュウテリオ(メキシ)メチル]-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル]-4-プロピル-イミダゾリジン-2-オン         |    | 362.4           | 7.12 (t, <i>J</i> = 53.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.73 – 4.48 (m, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.36 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 2.84 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.7 Hz, 1H), 1.43 – 1.08 (m, 4H), 0.82 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).                     |
| 8  | (4R)-1-[[2-[ジデュウテリオ(メキシ)メチル]-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル]-4-プロピル-イミダゾリジン-2-オン         |    | 362.4           | 7.12 (t, <i>J</i> = 53.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.73 – 4.48 (m, 2H), 3.43 (s, 4H), 3.36 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 2.84 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.7 Hz, 1H), 1.43 – 1.08 (m, 4H), 0.82 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).                     |

10

20

30

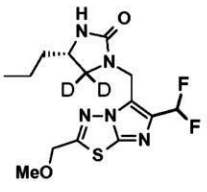
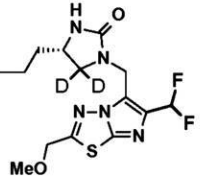
40

50

【表 1 - 3】

| 番号 | 化合物名   | 構造 | MH <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR δ (DMSO-d <sub>6</sub> )  |    |
|----|--|----|-----------------|--|----|
| 9  | (-)4-(2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル)-1-[[6-(ジフルオロメチル)-2-(メキシメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル]イミダゾリジン-2-オン |    | 416.0           | 6.84 (t, <i>J</i> = 54.5 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 31.3 Hz, 5H), 4.03 (dt, <i>J</i> = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 3.60 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 9.0, 7.2 Hz, 1H), 2.65 – 2.42 (m, 2H)                              | 10 |
| 10 | (+)4-(2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル)-1-[[6-(ジフルオロメチル)-2-(メキシメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル]イミダゾリジン-2-オン |    | 416.0           | 6.84 (t, <i>J</i> = 54.5 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 31.3 Hz, 5H), 4.03 (dt, <i>J</i> = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 3.60 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 9.0, 7.2 Hz, 1H), 2.65 – 2.42 (m, 2H)                              | 20 |
| 11 | (+)-1-[[6-(ジフルオロメチル)-2-(メキシメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル]-4-(2,2-ジフルオロプロピル)イミダゾリジン-2-オン     |    | 396.0           | 7.13 (t, <i>J</i> = 53.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.73 – 4.47 (m, 2H), 3.74 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.43 (s, 4H), 2.99 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 2.07 (td, <i>J</i> = 17.5, 17.0, 6.4 Hz, 2H), 1.59 (t, <i>J</i> = 19.3 Hz, 3H). | 30 |
| 12 | (-)1-[[6-(ジフルオロメチル)-2-(メキシメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル]-4-(2,2-ジフルオロプロピル)イミダゾリジン-2-オン      |    | 396.0           | 7.13 (t, <i>J</i> = 53.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.73 – 4.47 (m, 2H), 3.74 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.43 (s, 4H), 2.99 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 2.07 (td, <i>J</i> = 17.5, 17.0, 6.4 Hz, 2H), 1.59 (t, <i>J</i> = 19.3 Hz, 3H). | 40 |

【表 1 - 4】

| 番号 | 化合物名   | 構造  | MH <sup>+</sup> | <sup>1</sup> H NMR δ (DMSO-d <sub>6</sub> ) |
|----|--|---|-----------------|---|
| 13 | (+)-5,5-ジデユウテリオ<br>-1-[[6-<br>(ジフルオロメチル)-2-<br>(メキシメチル)イミダゾ<br>[2,1-b][1,3,4]<br>チアジアゾール-5-イル]<br>メチル]-4-プロピル-<br>イミダゾリジン-2-オン |  | 362.1           |   |
| 14 | (-)-5,5-ジデユウテリオ<br>-1-[[6-<br>(ジフルオロメチル)-2-<br>(メキシメチル)イミダゾ<br>[2,1-b][1,3,4]<br>チアジアゾール-5-イル]<br>メチル]-4-プロピル-<br>イミダゾリジン-2-オン |  | 362.1           |   |

10

20

## 【0204】

例 8. SV2A 及び SV2C への結合アッセイ。

ヒト SV2A 及び SV2C タンパク質は、ヒト胎児腎臓 (HEK) 細胞で発現された。HEK SV2A 及び HEK SV2C 膜調製物は、Gillard らの「Eur. J. Pharmacol. 2006, 536, 102-108」に記載されているように調製した。非標識化合物の親和性を測定するために、以下のように競合実験を実施した。すなわち、SV2 タンパク質 (アッセイ当り 5 ~ 15 μg のタンパク質) を発現する膜を、60 分間、37 °C で、2 mM MgCl<sub>2</sub>、0.1% ジメチルスルホキシド及び 10 倍の増加する濃度の非標識試験化合物 (0.1 nM ~ 10 μM) を含む 0.2 ml の 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 中の [<sup>3</sup>H]-2-[4-(3-アジドフェニル)-2-オキソ-1-ピロリジニル]ブタンアミド (5 nM) 及び/又は [<sup>3</sup>H]-4R-(2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル)-1-{[2-(メトキシメチル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール-5-イル]メチル}ピロリジン-2-オン (25 nM) を用いてインキュベートした。インキュベーション期間の終わりに、膜結合放射性リガンドを、0.1% ポリエチレンイミンに予め浸漬した GF/C ガラス繊維フィルターを通す迅速なる過によって回収した。膜を、アッセイ容量の少なくとも 4 倍の氷冷 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) で洗浄した。フィルターを乾燥させ、液体シンチレーションにより放射能を測定した。ろ過ステップ全体で 10 秒を超えなかった。測定された親和性 pIC<sub>50</sub> 値は、Cheng 及び Prusoff (Biochem. Pharmacol. 1973, 22(23), 3099-3108) に従って、pK<sub>i</sub> に修正した。

30

40

本発明による式 (I) の化合物は、典型的には少なくとも 6.5 の pK<sub>i</sub> SV2A 値及び少なくとも 6.0 の pK<sub>i</sub> SV2C 値を示す。

## 【0205】

例 9. 発作モデル。

体重 22 ~ 32 g の雄 NMRI マウス (Charles River, ドイツ) をすべての実験に使用する。動物は、午前 6:00 に点灯する 12/12 時間の明暗サイクルで飼育され、20 ~ 21 °C に維持された温度及び約 40% の湿度で飼育される。マウスは、ケージ当り 10 匹のグループで飼育される (タイプ III)。すべての動物は、それぞれ 10 匹のマウスからなる実験グループにランダムに割り当てられる前には、標準ペレット

50

の餌と水に自由にアクセスした。すべての動物実験は、動物実験に関する国内規則に従って行われ、欧州共同体理事会指令2010/63/EUのガイドラインに従って実施される。地元の倫理委員会が実験プロトコルを承認した。

【0206】

9.1 6 Hz 発作モデル

6 Hz モデルを、前述のプロトコル (Kaminskiら、Epilepsia (2004)、45、864-867) に従って行なう。要するに、角膜刺激 (44 mA、0.2 ms 持続時間、6 Hz で3秒間の単極矩形パルス) を、定電流装置 (ECT Unit 57800; Ugo Basile、Comerio、イタリア) によって供給する。1滴の0.4%オキシブプロカイン塩酸塩 (Unicaïne、Thea、フランス) を電気刺激の前に眼の上のにのせる。刺激中、マウスを手で拘束し、電流適用の直後に観察ケージ (38 x 26 x 14 cm) に放す。発作の前には、しばしば短期間 (約2~3秒) の激しい運動性の興奮 (激しい走り と 跳躍) を起こす。その後、動物は、後肢、前肢の自動運動とひげの間代性引き攀れ、及び拳尾 (Strub-tail) を伴う「気絶の」姿勢を示す。発作の終わりに、動物は通常の探索行動を再開する。発作からの保護が実験の終点である。動物が、刺激から7秒以内に通常の探索行動を再開する場合、保護されていると見なす。

10

【0207】

試験化合物について測定されたインビボ活性は通常、単回IP投与後、0.05 mg/kg ~ 10 mg/kg の間に含まれる。

20

【0208】

9.2 ペンチレンテトラゾール (PTZ) 発作モデル

ペンチレンテトラゾールを、以前に確立された89 mg/kgのCD<sub>97</sub>用量で使用する。これは、マウスの97%で4肢すべての間代性痙攣を引き起こす痙攣性の用量である (Klitgaardら、Eur. J. Pharmacol. (1998)、353、191-206)。ペンチレンテトラゾール注射の直後に、マウスを個別にPerspex ケージに入れ、60分間の間、4肢すべての間代性痙攣及び強直性下肢伸展の存在を観察する。

【0209】

試験化合物について測定されたインビボ活性は通常、単回IP投与後、0.5 mg/kg ~ 30 mg/kg の間に含まれる。

30

【0210】

例10. アザムリンアッセイ

凍結保存されたヒト肝細胞 (20人のドナーのプール、Celsis/IVT/BioreclamationからのBSUバッチ) は、提供者の情報に応じて解凍した。生存率 (トリパンプルー色素排除法) は75%を超えていた。プレインキュベーション (2 x 10<sup>6</sup> 肝細胞/mLの肝細胞懸濁液250 µL) を、2 mMのグルタミン及び15 mMのHepesを含むWilliam培地を用いて、+37 °Cの48ウェルプレートで、インキュベーター (5% CO<sub>2</sub>) 中で、30分間の穏やかな攪拌 (振動攪拌機、Titramax 100、約300 rpm) 下で行なった。プレインキュベーション後、アザムリン (6 µM - 特異的CYP3A4/5阻害剤) を含むか又は含まない、UCB化合物 (1 µM) 又はミダゾラム (ポジティブコントロール) を含む250 µLの培養培地 (上記の組成を参照) を肝細胞に加えることにより、インキュベーションを開始した。培養液中のUCB化合物とアザムリンの最終濃度は、それぞれ0.5 µMと3 µMである。細胞懸濁液は、2回のインアウトのピペッティングにより急速に再均質化された。インキュベーションの0、30、60、120、180及び240分後、ケトコナゾール1 µMを内部標準として含む50 µLの氷冷アセトニトリルを含む96ウェルプレートから適切なウェルに50 µLの培養液を移して、反応を停止させた。各サンプリングの前に、細胞培養液は2回のインアウトのピペッティングにより再均質化される。

40

【0211】

50

培養が終了した後、96ウェルプレートを約3700rpm、+4で15分間遠心分離する。50μLの上清を、150μLのH<sub>2</sub>O Milliporeが添加された他のディープウェルプレートのウェルに移す。これらのサンプルは、親薬物消失に対するマイクロPLC/HR-MS及び代謝物形成のモニタリングによって分析した。

【0212】

CYP3A4/5によって代謝される画分( $f_m$ 、CYP3A4/5)として知られるCYP3A4/5の寄与は、下式を使用して、(親親(parent parent)薬物消失に基づく)アザムリンの非存在下及び存在下でのCL<sub>int</sub>間の比から各化合物について計算した：

【数1】

$$Fm_{CYP3A4/5} = 1 - \frac{CL_{int}(\text{アザムリン有り})}{CL_{int}(\text{アザムリン無し})}$$

10

【0213】

試験化合物のCYP3A4/5によって代謝される画分( $f_m$ 、CYP3A4/5)は、通常0~40%の間に含まれる。

20

30

40

50

---

フロントページの続き

バイオファルマ エスピーアールエル、アイピーディー 気付

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 特表2014-511883(JP,A)

特表2013-508321(JP,A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

Caplus/REGISTRY(STN)