

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6543697号
(P6543697)

(45) 発行日 令和1年7月10日(2019.7.10)

(24) 登録日 令和1年6月21日(2019.6.21)

(51) Int.Cl.		F I	
C07D 417/04	(2006.01)	C07D 417/04	CSP
C07D 417/14	(2006.01)	C07D 417/14	
A61K 31/541	(2006.01)	A61K 31/541	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	105
A61P 25/28	(2006.01)	A61P 25/28	

請求項の数 23 (全 54 頁)

(21) 出願番号 特願2017-506993 (P2017-506993)
 (86) (22) 出願日 平成27年8月12日 (2015.8.12)
 (65) 公表番号 特表2017-524006 (P2017-524006A)
 (43) 公表日 平成29年8月24日 (2017.8.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/068506
 (87) 国際公開番号 W02016/023927
 (87) 国際公開日 平成28年2月18日 (2016.2.18)
 審査請求日 平成30年6月13日 (2018.6.13)
 (31) 優先権主張番号 14181123.2
 (32) 優先日 平成26年8月15日 (2014.8.15)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ124
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (72) 発明者 アンゼルス, リリ
 ドイツ国、79589 ビンツェン、マク
 ス-ブロムバッヒェン-ヴェーグ 8
 (72) 発明者 バルテルス, ビョルン
 ドイツ国、79650 ショップハイム、
 レーバックアー 57

最終頁に続く

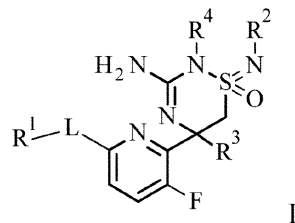
(54) 【発明の名称】 2, 2, 2-トリフルオロエチル-チアアジアジン類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



I

10

[式中、

R¹ は、

i v) ヘテロアリール、及び

v) シアノ、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル、ハロゲン-C₁₋₆-アルキル、-O-C₁₋₆-アルキル、-O-C₂₋₆-アルキニル及び-O-C₁₋₆-アルキル-ハロゲンから個々に選択される1~3個の置換基によって置換されているヘテロアリール

からなる群より選択され；

R² は、

20

i) C₁₋₆-アルキル、及び
 ii) ハロゲン-C₁₋₆-アルキル
 からなる群より選択され；

R³ は、

i) C₁₋₆-アルキル、及び
 ii) ハロゲン-C₁₋₆-アルキル
 からなる群より選択され；

R⁴ は、

i) C₁₋₆-アルキル、及び
 ii) ハロゲン-C₁₋₆-アルキル
 からなる群より選択され；

L は、

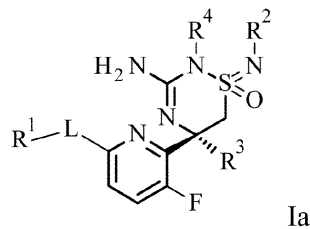
i) 不在、及び
 ii) -NH-C(=O)-
 からなる群より選択される]

で示される化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2】

式 I a :

【化 2】

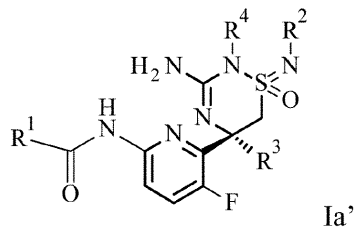


[式中、L、R¹、R²、R³ 及び R⁴ は、請求項 1 に記載されるとおりである]
 で示される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 3】

式 I a' :

【化 3】



[式中、R¹、R²、R³ 及び R⁴ は、請求項 1 又は 2 に記載されるとおりである]
 で示される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4】

R¹ が、シアノ、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル、ハロゲン-C₁₋₆-アルキル、
 -O-C₁₋₆-アルキル、-O-C₂₋₆-アルキニル及び-O-C₁₋₆-アルキル-
 ハロゲンから個々に選択される 1~2 個の置換基によって置換されているヘテロアール
 である、請求項 1~3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 5】

R¹ が、シアノ、メチル、メトキシ、フルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、ブタ
 -2-イノキシ及びプロパ-2-イノキシから個々に選択される 1~2 個の置換基によ

10

20

30

40

50

て置換されている、ピリジル又はピラジニルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 6】

R¹ が、5 - シアノ - 3 - クロロピリジル、5 - シアノ - 3 - メチルピリジル、5 - シアノ - ピリジル、5 - フルオロ - 3 - メチルピリジル、5 - (フルオロメトキシ)ピリジル、5 - ブタ - 2 - イノキシピラジニル、5 - メトキシピラジニル、5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ピリジル又は5 - プロパ - 2 - イノキシピリジルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 7】

R¹ が、5 - シアノ - 3 - メチルピリジル、5 - シアノ - ピリジル、5 - フルオロ - 3 - メチルピリジル、5 - (フルオロメトキシ)ピリジル、5 - ブタ - 2 - イノキシピラジニル、5 - メトキシピラジニル、5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ピリジル又は5 - プロパ - 2 - イノキシピリジルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 8】

R² が、ハロゲン - C₁₋₆ - アルキルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 9】

R² が、2, 2, 2 - トリフルオロエチルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 10】

R² が、C₁₋₆ - アルキルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 11】

R² が、メチルである、請求項 1 ~ 7 及び 10 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 12】

R³ が、メチルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 13】

R⁴ が、メチルである、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

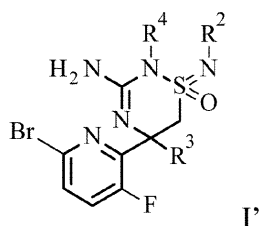
【請求項 14】

R⁴ が、-CH₂CF₃である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 15】

式 I' :

【化 4】



[式中、R²、R³ 及び R⁴ は、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載されるとおりである]

で示される中間体。

【請求項 16】

以下：

(1 R, 5 R) - 5 - [3 - フルオロ - 6 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル] - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 3 - アミン、

(1 R, 5 R) - 5 - [6 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 3 - アミン、

N - (6 - ((5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - (メチルイミノ) - 1 - オキシド - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - クロロ - 5 - シアノピコリンアミド、

10

N - [6 - [(1 R, 5 R) - 3 - アミノ - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R, 5 R) - 3 - アミノ - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R, 5 R) - 3 - アミノ - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

20

N - [6 - [(1 R, 5 R) - 3 - アミノ - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - (フルオロメトキシ) ピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R, 5 R) - 3 - アミノ - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - ブタ - 2 - イノキシピラジン - 2 - カルボキサミド、

30

N - [6 - [(1 R, 5 R) - 3 - アミノ - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R, 5 R) - 3 - アミノ - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R, 5 R) - 3 - アミノ - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - プロパ - 2 - イノキシピリジン - 2 - カルボキサミド、

40

N - [6 - [(5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - メチルイミノ - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - メチルイミノ - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - メチルイミノ - 1 - オキソ - 2 -

50

(2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、及び

N - [6 - [3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - メチルイミノ - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

からなる群より選択される請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 17】

以下：

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - (フルオロメトキシ)ピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - プタ - 2 - イノキシピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - プロパ - 2 - イノキシピリジン - 2 - カルボキサミド、

(1 R , 5 R) - 5 - [3 - フルオロ - 6 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - アミン、及び

(1 R , 5 R) - 5 - [6 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - アミン

からなる群より選択される請求項 1 ~ 14 及び 16 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 18】

治療活性物質として使用するための、請求項 1 ~ 14、16 及び 17 のいずれか一項に

10

20

30

40

50

記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 19】

- アミロイドレベル及び/又は - アミロイドオリゴマー及び/又は - アミロイド斑及び更にはアミロイド沈着の増加を特徴とする疾患又は障害、或いはアルツハイマー病を治療的及び/又は予防的に処置するための治療活性物質として使用するための、請求項 1 ~ 14、16 及び 17 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 20】

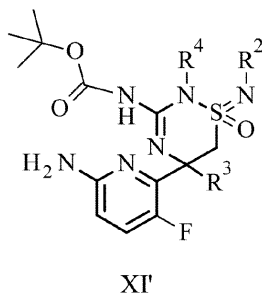
- アミロイドレベル及び/又は - アミロイドオリゴマー及び/又は - アミロイド斑及び更にはアミロイド沈着の増加を特徴とする疾患又は障害、或いはアルツハイマー病を治療的及び/又は予防的に処置するための医薬を製造するための、請求項 1 ~ 14、16 及び 17 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用。

10

【請求項 21】

式 XI' :

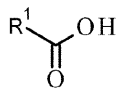
【化 5】



20

で示される化合物と式 XII' :

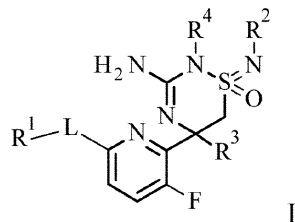
【化 6】



30

で示される化合物とを反応させて、式 I :

【化 7】



40

[これらの式中、L、R¹、R²、R³及びR⁴は、請求項 1 ~ 14 のいずれかに定義されるとおりである]

で示される化合物を得ることを含む、プロセス。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 14、16 及び 17 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む、医薬組成物。

【請求項 23】

- アミロイドレベル及び/又は - アミロイドオリゴマー及び/又は - アミロイド

50

斑及び更にはアミロイド沈着の増加を特徴とする疾患又は障害、或いはアルツハイマー病を治療的及び/又は予防的に処置するための、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

アルツハイマー病 (AD) は、中枢神経系の神経変性疾患であり、そして、高齢者集団における進行性認知症の主な原因である。その臨床症状は、記憶、認識、時間及び場所の見当識、判断力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すべての社会において主要な健康問題になっており、またその医療制度にとって重大な経済的負担にもなっている。

10

【0002】

AD は、中枢神経系 (CNS) における 2 つの主要な病理である、アミロイド斑及び神経原線維変化の発生を特徴とする (Hardy et al., The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, Science. 2002 Jul 19; 297(5580): 353-6, Selkoe, Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, Annu Rev Cell Biol. 1994; 10: 373-403)。両方の病理はまた、ダウン症候群 (21 トリソミー) の患者においても共通して観察され、これらの患者は若年期に AD 様症状も呈する。神経原線維変化は、微小管結合タンパク質タウ (MAPT) の細胞内凝集体である。アミロイド斑は、細胞外空間に存在し; その主成分は、A β -ペプチドである。後者は、A β -アミロイド前駆体タンパク質 (APP) から一連のタンパク分解切断工程により誘導される、タンパク分解断片の一群である。APP のいくつかの型が同定されており、その中で最も豊富なものは、695、751 及び 770 アミノ酸長のタンパク質である。これらはすべて、単一遺伝子からディフュゼンシャルスプライシングにより生じる。A β -ペプチドは、APP の同じドメインに由来するが、その N-及び C-末端が異なり、その主要な種は 40 及び 42 アミノ酸長のものである。凝集 A β -ペプチドが AD の病理発生における必須の分子であることを強く示唆するいくつかの証拠が存在する: 1) A β -ペプチドから形成されたアミロイド斑は、AD 病理の不変部分である; 2) A β -ペプチドは、ニューロンに対して毒性がある; 3) 家族性アルツハイマー病 (FAD) において、疾患遺伝子の APP、PSN1、PSN2 における突然変異は、A β -ペプチドのレベルの上昇及び早期の脳アミロイドーシスをもたらす; 4) このような FAD 遺伝子を発現するトランスジェニックマウスは、ヒトの疾患と多くの類似点を持つ病態を呈する。A β -ペプチドは、 γ -及び β -セクレターゼと呼ばれる 2 種のタンパク分解酵素の連続作用により APP から産生される。 β -セクレターゼは、最初に APP の細胞外ドメインにおいて、膜貫通ドメイン (TM) の外側約 28 アミノ酸を切断し、TM-及び細胞質ドメインを含有する APP の C-末端断片 (CTF) を産生する。CTF は、 β -セクレターゼの基質であり、これが、TM 内のいくつかの隣接位置で切断して、A β -ペプチド及び細胞質断片を産生する。 β -セクレターゼは、少なくとも 4 種の異なるタンパク質の複合体であり、その触媒サブユニットは、プレセニリンタンパク質 (PSEN1、PSEN2) の可能性が高い。 β -セクレターゼ (BACE1、Asp2; BACE は、 β -部位 APP 切断酵素を表す) は、膜貫通ドメインにより膜中に固定されているアスパルチルプロテアーゼである (Vassar et al., Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, Science. 1999 Oct 22; 286(5440): 735)。これは、人体の多くの組織において発現されるが、そのレベルは、CNS において特に高い。マウスにおける BACE1 遺伝子の遺伝子除去は、その活性が A β -ペプチドの生成をもたらす APP のプロセッシングにとって不可欠であり、BACE1 の非存在下では A β -ペプチドが産生されないことを明確に示した (Luo et al., Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation,

20

30

40

50

Nat Neurosci. 2001 Mar; 4(3):231-2, Roberds et al., BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics, Hum Mol Genet. 2001 Jun 1; 10(12): 1317-24)。ヒトAPP遺伝子を発現するように遺伝子操作されており、かつ老化過程で広範なアミロイド斑及びアルツハイマー病様病態を呈するマウスは、BACE1対立遺伝子の1つの遺伝子除去によって - セクレターゼ活性が減少すると、そういった病態を呈することがない (McConlogue et al., Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice. J Biol Chem. 2007 Sep 7; 282(36): 26326)。したがって、BACE1活性の阻害剤は、アルツハイマー病 (AD) における治療的介入のための有用な薬剤となり得ることが推測される。

10

【0003】

国際公開公報第2011044181号は、イミノチアジアジンジオキソド類を、そして、国際公開公報第2011044184号は、ペンタフルオロ硫黄イミノ複素環類をBACE1阻害剤として記載している。

【0004】

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

【0005】

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

20

【技術分野】

【0006】

発明の分野

本発明は、BACE1阻害特性を有するトリアザ二環類、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を提供する。

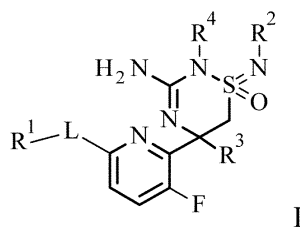
【0007】

発明の概要

本発明は、式I:

30

【化1】



[式中、置換基及び可変物は、以下及び特許請求の範囲に記載されるとおりである]
で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

40

【0008】

本化合物は、Asp2 (- 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、そのため、 - アミロイドレベル及び/又は - アミロイドオリゴマー及び/又は - アミロイド斑及び更にはアミロイド沈着の増加を特徴とする疾患及び障害、特にアルツハイマー病の治療的及び/又は予防的処置において使用され得る。

【0009】

発明の詳細な説明

本発明は、式Iで示される化合物及びその薬学的に許容し得る塩、上記化合物の調製、それらを含む医薬及びそれらの製造、更にはBACE1の阻害に関連する疾患及び障

50

害（アルツハイマー病など）の治療的及び／又は予防的処置における上記化合物の使用を提供する。更に、神経組織（例えば、脳）内、同組織上又は同組織周囲の - アミロイド斑の形成、又は形成及び沈着は、本化合物が、A P P又はA P P断片からのA 産生を阻害することによって阻害される。

【 0 0 1 0 】

本明細書において使用される一般用語の以下の定義は、問題となっている用語が単独で現れるか又は他の基との組み合わせで現れるかにかかわらず適用される。

【 0 0 1 1 】

特に明記しない限り、本明細書及び特許請求の範囲を含む本出願において使用される以下の用語は、以下に示す定義を有する。本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用されるとおり、単数形の「a」、「an」及び「the」は、文脈が明確に他のことを示していない限り、複数形の指示対象を含むことに留意しなければならない。

【 0 0 1 2 】

用語「C₁₋₆-アルキル」は、単独で又は他の基との組み合わせで、直鎖であっても分岐（単一分岐又は多分岐）していてもよい炭化水素基（ここで、アルキル基は、一般に、1～6個の炭素原子を含む）、例えば、メチル（Me）、エチル（Et）、プロピル、イソプロピル（i-プロピル）、n-ブチル、i-ブチル（イソブチル）、2-ブチル（sec-ブチル）、t-ブチル（tert-ブチル）、イソペンチル、2-エチル-プロピル（2-メチル-プロピル）、1,2-ジメチル-プロピルなどを表す。特定の「C₁₋₆-アルキル」は、「C₁₋₃-アルキル」である。具体的な基は、メチル及びエチルである。最も具体的な基は、メチルである。

【 0 0 1 3 】

用語「ハロゲン-C₁₋₆-アルキル」又は「C₁₋₆-アルキル-ハロゲン」は、単独で又は他の基との組み合わせで、1個又は複数のハロゲン、特定すると1～5個のハロゲン、より特定すると1～3個のハロゲンによって置換されている、本明細書に定義されるとおりの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-アルキルであり、そして、特定の「ハロゲン-C₁₋₃-アルキル」は、フルオロ-C₁₋₃-アルキルである。例は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチルなどである。具体的な基は、フルオロメチルである。

【 0 0 1 4 】

用語「シアノ」は、単独で又は他の基との組み合わせで、N C - (N C -) を指す。

【 0 0 1 5 】

用語「ハロゲン」は、単独で又は他の基との組み合わせで、クロロ（Cl）、ヨード（I）、フルオロ（F）及びブromo（Br）を示す。特定の「ハロゲン」は、Cl、I及びFである。具体的な基は、Fである。

【 0 0 1 6 】

用語「ヘテロアリアル」は、単独で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1N又は2Nから個々に選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含有する、単一の4～8（特に、5～8）員環又は複数の縮合環を有する芳香族炭素環基（その基において、少なくとも1個の複素環は芳香族である）を指す。「ヘテロアリアル」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（ピリジル）、ピリミジニル（ピリミジル）、ピロリル、キノリニル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、6,7-ジヒドロ-5H-[1]ピリンジニルなどを含む。特定の「ヘテロアリアル」基は、ピリジル及びピラジニルである。

【 0 0 1 7 】

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

【 0 0 1 8 】

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

10

【 0 0 1 9 】

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

【 0 0 2 0 】

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

20

【 0 0 2 1 】

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

【 0 0 2 2 】

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

30

【 0 0 2 3 】

「治療有効量」は、疾患状態を処置するために対象に投与される場合、疾患状態についてそのような処置を行うために十分な化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、処置されている疾患状態、処置される疾患の重篤度、対象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、ならびに他の要因に応じて変化する。

40

【 0 0 2 4 】

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

【 0 0 2 5 】

用語「処理する」、「接触させる」及び「反応させる」は、化学反応について言及する場合、2種以上の試薬を、適切な条件下で加えるか又は混合して、表示及び/又は目的の生成物を生成することを意味する。表示及び/又は目的の生成物を生成する反応が、最初

50

に加えられた2種の試薬の組み合わせに直接由来する必要はないこと、すなわち混合物中に生成された1種以上の中間体が存在してよく、最終的にそれが表示及び/又は目的の生成物の形成につながることを理解すべきである。

【0026】

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

【0027】

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

10

【0028】

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

【0029】

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

【0030】

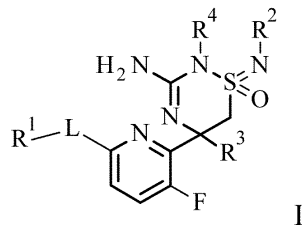
すべての別個の実施態様は、組み合わせられ得る。

20

【0031】

本発明の一実施態様は、式I：

【化2】



I

30

[式中、

R¹は、

i) H、

ii) アリール、

iii) アリール(シアノ、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル、ハロゲン-C₁₋₆-アルキル及び-O-C₁₋₆-アルキル、-O-C₂₋₆-アルキニル、-O-C₁₋₆-アルキル-ハロゲンから個々に選択される1~3個の置換基によって置換されている)、

iv) ヘテロアリール、及び

v) ヘテロアリール(シアノ、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル、ハロゲン-C₁₋₆-アルキル、-O-C₁₋₆-アルキル、-O-C₂₋₆-アルキニル及び-O-C₁₋₆-アルキル-ハロゲンから個々に選択される1~3個の置換基によって置換されている)

40

からなる群より選択され；

R²は、

i) C₁₋₆-アルキル、及び

ii) ハロゲン-C₁₋₆-アルキルからなる群より選択され；

R³は、

i) C₁₋₆-アルキル、及び

ii) ハロゲン-C₁₋₆-アルキル

50

からなる群より選択され；

R⁴ は、

i) C₁₋₆-アルキル、及び

ii) ハロゲン-C₁₋₆-アルキル

からなる群より選択され；

L は、

i) 不在、及び

ii) -NH-C(=O)-

からなる群より選択される]

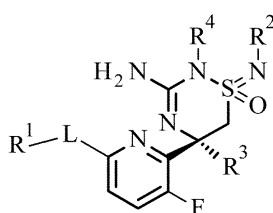
で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

10

【0032】

本発明の特定の実施態様は、本明細書に記載されるとおりの式 I で示される化合物であって、式 I a :

【化 3】



Ia.

20

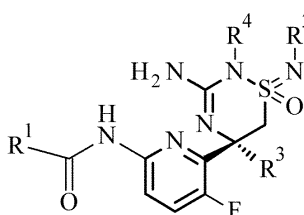
[式中、L、R¹、R²、R³及びR⁴は、本明細書に記載されるとおりである]

で示される化合物に関する。

【0033】

本発明の特定の実施態様は、本明細書に記載されるとおりの式 I で示される化合物であって、式 I a' :

【化 4】



Ia'.

30

[L、R¹、R²、R³及びR⁴は、本明細書に記載されるとおりである]

で示される化合物に関する。

【0034】

本発明の特定の実施態様は、R¹が、ヘテロアリール(シアノ、ハロゲン、C₁₋₆-アルキル、ハロゲン-C₁₋₆-アルキル、-O-C₁₋₆-アルキル、-O-C₂₋₆-アルキニル及び-O-C₁₋₆-アルキル-ハロゲンから個々に選択される1~2個の置換基によって置換されている)である、本明細書に記載されるとおりの式 I で示される化合物に関する。

40

【0035】

本発明の特定の実施態様は、R¹が、ピリジル又はピラジニル(シアノ、メチル、メトキシ、フルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、ブタ-2-イノキシ及びプロパ-2-イノキシから個々に選択される1~2個の置換基によって置換されている)である、本明細書に記載されるとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0036】

50

本発明の特定の実施態様は、 R^1 が、5 - シアノ - 3 - クロロピリジル、5 - シアノ - 3 - メチルピリジル、5 - シアノ - ピリジル、5 - フルオロ - 3 - メチルピリジル、5 - (フルオロメトキシ)ピリジル、5 - ブタ - 2 - イノキシピラジニル、5 - メトキシピラジニル、5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ピリジル、5 - プロパ - 2 - イノキシピリジルである、本明細書に記載されるとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0037】

本発明の特定の実施態様は、 R^1 が、5 - シアノ - 3 - メチルピリジル、5 - シアノ - ピリジル、5 - フルオロ - 3 - メチルピリジル、5 - (フルオロメトキシ)ピリジル、5 - ブタ - 2 - イノキシピラジニル、5 - メトキシピラジニル、5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ピリジル、5 - プロパ - 2 - イノキシピリジルである、本明細書に記載されるとおりの式 I で示される化合物に関する。

10

【0038】

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

【0039】

本発明の特定の実施態様は、 R^2 が、2, 2, 2 - トリフルオロエチルである、本明細書に記載されるとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0040】

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

20

【0041】

本発明の特定の実施態様は、 R^2 が、メチルである、本明細書に記載されるとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0042】

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

【0043】

本発明の特定の実施態様は、 R^3 が、メチルである、本明細書に記載されるとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0044】

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

30

【0045】

本発明の特定の実施態様は、 R^4 が、メチルである、本明細書に記載されるとおりの式 I で示される化合物に関する。

【0046】

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

【0047】

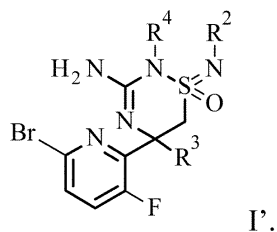
本発明の特定の実施態様は、 R^4 が、 $-CH_2CF_3$ である、本明細書に記載されるとおりの式 I で示される化合物に関する。

40

【0048】

本発明の特定の実施態様は、式 I' :

【化5】



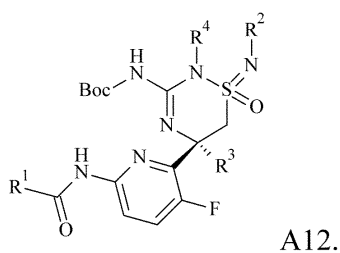
[式中、R²、R³ 及び R⁴ は、本明細書に記載されるとおりである]
 で示される中間体化合物に関する。

10

【0049】

本発明の特定の実施態様は、式 A 1 2 ;

【化6】



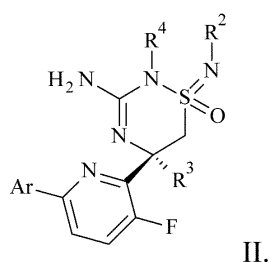
20

[式中、R¹、R²、R³ 及び R⁴ は、本明細書に記載されるとおりである]
 で示される中間体化合物に関する。

【0050】

本発明の特定の実施態様は、式 I I :

【化7】



30

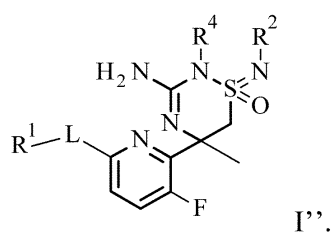
[式中、R²、R³ 及び R⁴ は、本明細書に記載されるとおりであり、そして、Ar は、
 本明細書に記載されるとおりのアリール又はヘテロアリールである]
 で示される中間体化合物に関する。

40

【0051】

本発明の特定の実施態様は、式 I ' ' :

【化8】



50

[式中、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、本明細書に記載されるとおりである]
 で示される化合物に関する。

【 0 0 5 2 】

本発明の特定の実施態様は、以下からなる群より選択される、本明細書に記載されるとおりの式 I で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関する：

(1 R , 5 R) - 5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - アミン ; 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸、

(1 R , 5 R) - 5 - [3 - フルオロ - 6 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - アミン、

(1 R , 5 R) - 5 - [6 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - アミン、

(1 S , 5 R) - 5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - アミン ; 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸、

(5 R) - 5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 - メチルイミノ - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - アミン ; 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸、

N - (6 - ((5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - (メチルイミノ) - 1 - オキシド - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - クロロ - 5 - シアノピコリンアミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - (フルオロメトキシ) ピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - ブタ - 2 - イノキシピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジ

10

20

30

40

50

ン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - プロパ - 2 - イノキシピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - メチルイミノ - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - メチルイミノ - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - メチルイミノ - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、及び

N - [6 - [3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - メチルイミノ - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド。

【 0 0 5 3 】

本発明の特定の実施態様は、以下からなる群より選択される、本明細書に記載されるとおりの式 I で示される化合物の 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩に関する：

(1 R , 5 R) - 5 - (6 - プロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - アミン； 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸、

(1 R , 5 R) - 5 - [3 - フルオロ - 6 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - アミン、

(1 R , 5 R) - 5 - [6 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - アミン、

(1 S , 5 R) - 5 - (6 - プロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - アミン； 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸、

(5 R) - 5 - (6 - プロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 - メチルイミノ - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - アミン； 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸、

N - (6 - ((5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - (メチルイミノ) - 1 - オキシド - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - クロロ - 5 - シアノピコリンアミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 ,

10

20

30

40

50

2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R, 5 R) - 3 - アミノ - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - (フルオロメトキシ)ピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R, 5 R) - 3 - アミノ - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - ブタ - 2 - イノキシピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R, 5 R) - 3 - アミノ - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R, 5 R) - 3 - アミノ - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ)ピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R, 5 R) - 3 - アミノ - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - プロパ - 2 - イノキシピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - メチルイミノ - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - メチルイミノ - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - メチルイミノ - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、及び

N - [6 - [3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - メチルイミノ - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド。

【 0 0 5 4 】

本発明の特定の実施態様は、以下からなる群より選択される、本明細書に記載されるとおりの式 I で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩に関する：

(1 R, 5 R) - 5 - (6 - プロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 3 - アミン、

(1 S, 5 R) - 5 - (6 - プロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 3 - アミン、

N - [6 - [(1 R, 5 R) - 3 - アミノ - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - (フルオロメトキシ) ピリジン - 2 - カルボキサミド、

10

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - ブタ - 2 - イノキシピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド、

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - カルボキサミド、

20

N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - プロパ - 2 - イノキシピリジン - 2 - カルボキサミド、

(1 R , 5 R) - 5 - [3 - フルオロ - 6 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - アミン、及び

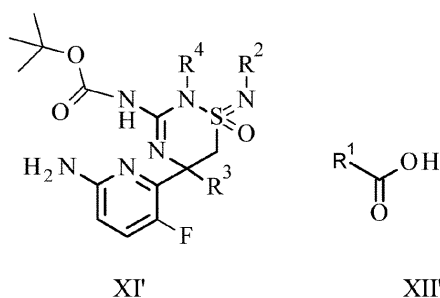
(1 R , 5 R) - 5 - [6 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - アミン。

30

【 0 0 5 5 】

本発明の特定の実施態様は、式 X I ' で示される化合物と式 X I I ' で示される化合物とを反応させて、式 I で示される化合物にすることを含むプロセスに関する：

【 化 9 】



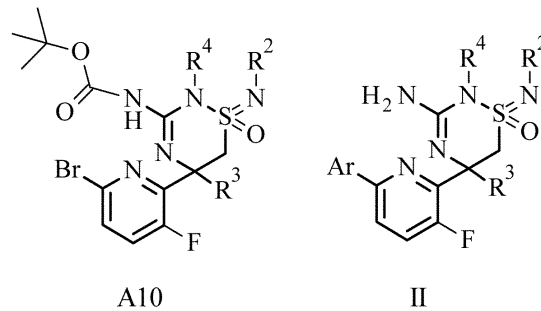
40

[式中、R¹、R²、R³及びR⁴は、本明細書に定義されるとおりである]

【 0 0 5 6 】

本発明の特定の実施態様は、式 A 1 0 で示される化合物を反応させて、式 I I で示される化合物にすることを含むプロセスに関する：

【化10】



10

[式中、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、本明細書に定義されるとおりであり、そして、 Ar は、本明細書に記載されるとおりのアリール又はヘテロアリールである]

【0057】

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

【0058】

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

【0059】

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

20

【0060】

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

【0061】

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

30

【0062】

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

【0063】

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

【0064】

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

40

【0065】

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

【0066】

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

50

する。

【0067】

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

【0068】

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

【0069】

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

【0070】

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

【0071】

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

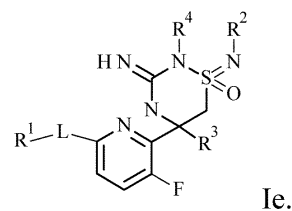
【0072】

更に、本発明は、式Iで示される化合物のすべての光学異性体、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、すべてのそれらの対応するエナンチオマー及び/又は互変異性体、更にはそれらの溶媒和物を含む。

【0073】

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

【化11】



【0074】

すべての互変異性体形態が本発明に包含される。

【0075】

式Iで示される化合物は、1以上の不斉中心を含有してよく、よってラセミ体、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーとして存在することができる。分子上の種々の置換基の性質に応じて、さらなる不斉中心が存在し得る。このような各不斉中心は、独立に2個の光学異性体を生じ、そして、可能な光学異性体及びジアステレオマーのすべては、混合物として、及び純粋な又は部分精製された化合物として本発明の範囲内に含まれることを意図する。本発明は、これらの化合物のこのようなすべての異性体形態を包含することを意図する。これらのジアステレオマーの独立した合成及び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法によって、当技術分野において公知のとおり達成され得る。これらの絶対立体化学は、必要ならば、公知の絶対立体配置の不斉中心を含有する試薬で誘導体化された、

10

20

30

40

50

結晶性生成物又は結晶性中間体のX線結晶学によって決定され得る。所望により、本化合物のラセミ混合物は、個々のエナンチオマーが単離されるように分離され得る。分離は、化合物のラセミ混合物をエナンチオ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のような標準法によって分離するというような、当技術分野で周知の方法によって実施され得る。

【0076】

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

10

【0077】

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

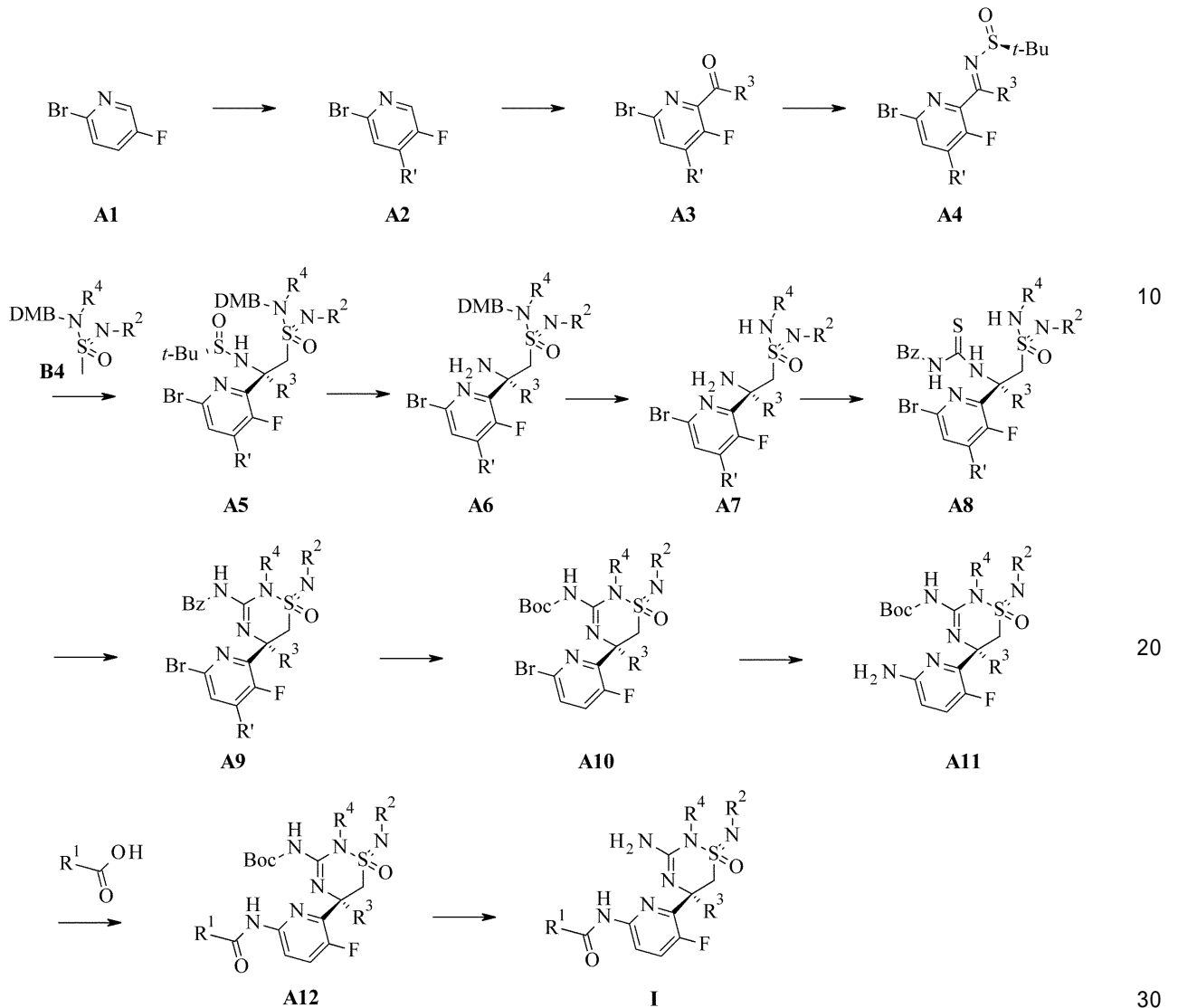
20

【0078】

より詳細に述べると、本発明に係る式Iで示される化合物は、以下に示す方法及び手順によって調製され得る。式Iで示される化合物の調製のためのいくつかの典型的な手順をスキーム1に例示する。

【0079】

【化 1 2】



スキーム 1：化合物 I の合成

【 0 0 8 0】

一般式 A 3 で示される市販されていないアリールケトン¹は、シリル保護ピリジン A 2 から合成され得るが、シリル保護ピリジン A 2 は、ピリジン A 1 から、不活性な非プロトン性溶媒（テトラヒドロフラン又はジエチルエーテルなど）中、強塩基（例えば、LDA）及びアルキルクロロシラン、好ましくはトリエチルクロロシランとの反応によって調製される。次いで、保護ピリジン A 2 を、再度、不活性な非プロトン性溶媒（テトラヒドロフラン又はジエチルエーテルなど）中、強塩基（例えば、LDA）及びアミド（例えば、アセトアミド（ $R^3 = Me$ の場合）、好ましくは N, N - ジメチルアセトアミド）と反応させて、所望のアリールケトン A 3 を与えることができる。

【 0 0 8 1】

式 A 4 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、ルイス酸（例えば、チタン（IV）アルコキシド、より特定するとチタン（IV）エトキシドなど）の存在下、溶媒（エーテルなど、例えばジエチルエーテル又はより特定するとテトラヒドロフラン）中、式 B 3 で示されるアリールケトンとスルフィンアミド（例えば、アルキルスルフィンアミド、最も特定すると（R）-tert - ブチルスルフィンアミド又は（S）-tert - ブチルスルフィンアミド）との縮合によって調製され得る。

【 0 0 8 2】

式 A 4 で示されるスルフィニルイミンから式 A 5 で示されるスルホンアミド - スルホンイミドアミドへの変換は、Tang & Ellman によって記載されているとおり、キラル配向基 (chiral directing group) によって立体選択的に進行することができる。式 A 4 で示されるスルフィニルイミンを、溶媒 (エーテルなど、例えばジエチルエーテル又はより特定するとテトラヒドロフラン) 中、低温、好ましくは - 78 °C で、リチウム化スルホンイミドアミド (式 B 4 で示されるスルホンイミドアミド及び塩基 (n - ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド又は LDA など) から生成された) と付加反応で反応させることができる。

【 0 0 8 3 】

式 A 7 で示されるアミノ - スルホンイミドアミドを与える、式 A 5 で示されるスルホンアミド - スルホンイミドアミドのキラル配向基及び 2, 4 - ジメトキシベンジル基 (DMB) の加水分解は、最初に、溶媒 (エーテルなど、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はより特定すると 1, 4 - ジオキサソラン) 中、鉱酸 (例えば、硫酸又は特定すると塩酸) で処理して A 6 を生成し、次いで、強有機酸 (例えば、トリフルオロ酢酸) で処理することによって達成され (ここで、両工程は、好ましくは、周囲温度で実施される)、A 7 が生成され得る。

【 0 0 8 4 】

溶媒 (酢酸エチル、テトラヒドロフラン又はアセトニトリルなど) 中、0 ~ 80 °C の間の温度、好ましくは 23 °C での、式 A 7 で示されるアミノスルホンイミドアミドとイソチオシアナート (ベンゾイルイソチオシアナートなど) の反応は、式 A 8 で示されるチオウレアスルホンイミドアミドを与える。

【 0 0 8 5 】

式 A 8 で示されるチオウレアスルホンイミドアミドは、溶媒 (酢酸エチル、テトラヒドロフラン又はアセトニトリルなど、好ましくはアセトニトリル) 中、23 ~ 100 °C の間の温度、好ましくは 80 °C での、カルボジイミド (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド又は 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 (EDC · HCl) など、好ましくは EDC · HCl) との反応を介した脱水によって、式 A 9 で示される N - ベンゾイル化アミジンスルホンイミドアミドへと環化され得る。

【 0 0 8 6 】

式 A 9 (式中、R' = SiEt₃) で示されるスルホンイミドアミドから式 A 10 で示される脱シリル化スルホンイミドアミドへの変換は、酸 (例えば、酢酸) の存在下、エーテル又はアミド中、好ましくは THF とジメチルホルムアミドの混合物中、周囲温度 ~ 高温、特定すると 23 ~ 40 °C で、フッ化テトラブチルアンモニウム又は好ましくはフッ化カリウムを用いて実行され得る。

【 0 0 8 7 】

式 A 9 で示される N - ベンゾイル化アミジンスルホンイミドアミドから式 A 10 で示される N - tert - ブトキシカルボニル化アミジンスルホンイミドアミドへの保護基の交換は、最初に、アミン塩基 (トリエチルアミン又は N - エチル - N, N - ジイソプロピルアミンなど) の存在下、溶媒 (ジクロロメタン、テトラヒドロフラン又はアセトニトリルなど) 中、0 ~ 40 °C の間の温度、好ましくは 23 °C で二炭酸ジ - tert - ブチル (Boc₂O) と反応させて、式 A 18 で示される二重アシル化アミジンスルホンイミドアミドを与え、次いで、溶媒 (ジクロロメタン又はテトラヒドロフランなど、好ましくはテトラヒドロフラン) 中、0 ~ 40 °C の間の温度、好ましくは 23 °C で、二重アシル化アミジンスルホンイミドアミドをアミン求核剤 (例えば、ジエチルアミン、ジメチルアミン又はアンモニアなど、好ましくはアンモニア) と反応させることによってベンゾイル基を選択的に除去することによって 2 工程手順で達成され得る。

【 0 0 8 8 】

式 A 10 中のプロモ基から式 A 11 中のアミン基への変換は、L - アスコルビン酸塩及びアルキル - 1, 2 - ジアミン、特に trans - N, N' - ジメチルシクロヘキサ - 1, 2 -

10

20

30

40

50

2 - ジアミンの存在下、プロトン性溶媒（アルコールなど、特にエタノール及び水）中、高温、好ましくはおよそ70 °Cでの、アジド（特に、アジ化ナトリウム）及びハロゲン化銅（I）（特に、ヨウ化銅（I））との反応によって実施され得る。

【0089】

式A12で示されるアミドを与える、芳香族アミンA11とカルボン酸（ $R^1 - CO_2H$ ）とのカップリングは、非プロトン性溶媒（EtOAcなど）中、周囲温度でT3Pを用いて実行され得るか；又は代替的に、カルボン酸（ $R^1 - CO_2H$ ）を、塩素化溶媒（ジクロロメタンなど）中、0 °Cで、塩化オキサリル又は1 - クロロ - N, N, 2 - トリメチル - 1 - プロペニルアミン（Ghosez 's reagent, CAS-no. 26189-59-3）などの試薬を使用することによって活性化し、続いて、アミン塩基（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、0 °C ~ 周囲温度で、芳香族アミンA11と反応させることができる。

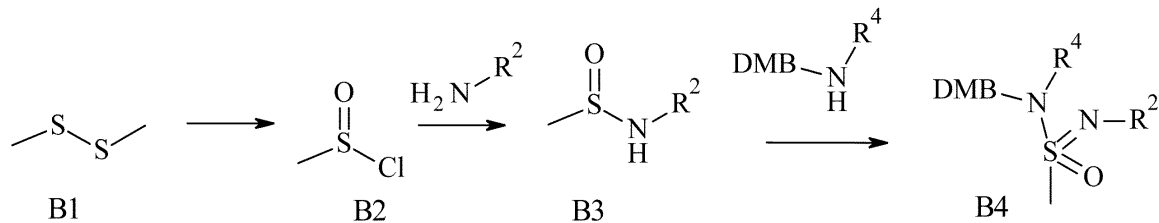
10

【0090】

一般式Iで示される化合物を生成する、式A12で示される化合物中の保護基tert - ブトキシカルボニル基の開裂は、不活性溶媒（ジクロロメタンなど）中、0 °C ~ 周囲温度の間の温度で、酸（トリフルオロ酢酸など）によって実行され得る。

【0091】

【化13】



20

スキーム2：中間体B4の合成

【0092】

式B2で示される塩化メタンスルフィニルは、Youn, Joo-Hack; Herrmann, Rudolf in Tetrahedron Letters 1986, 27(13), 1493-1494に記載されるとおり、-30 °C ~ 35 °Cの間の温度での、塩化スルフィリル及び酢酸による市販の式B1で示されるジメチルジスルフィドの処理によって調製され得る。式B2で示される粗塩化メタンスルフィニルは、蒸留によって精製されるか又はそのまま次の工程に使用され、式B3で示されるスルフィンアミドが生成され得るが、これは、過剰のアミン $R^2 - NH_2$ 又はアミン $R^2 - NH_2$ とアミン塩基（トリエチルアミン又はN - エチル - N, N - ジイソプロピルアミンなど）との混合物を用いて、溶媒（ジクロロメタン又はテトラヒドロフランなど）中、-78 °Cほどの温度から開始して0 °C又は23 °Cの温度まで温める簡単な反応によって達成される。

30

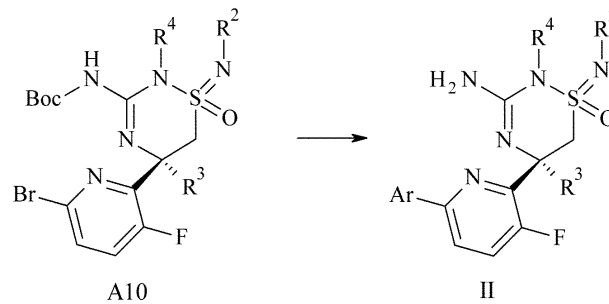
【0093】

式B4で示されるスルホンイミドアミドは、式B3で示されるスルフィンアミドから、不活性溶媒（アセトニトリル、テトラヒドロフラン又はジクロロメタンなど、好ましくはジクロロメタン）中、塩素化試薬（N - クロロスルホンアミド又は次亜塩素酸tert - ブチルなど、好ましくは次亜塩素酸tert - ブチル）と、-78 °Cほどの温度から開始して0 °Cの温度まで温めて反応させて、中間体塩化スルホンイミドイルを生成し、続いて、過剰のアミン $R^4 - NH_2$ 又はアミン $R^4 - NH_2$ とアミン塩基（トリエチルアミン又はN - エチル - N, N - ジイソプロピルアミンなど）との混合物と-78 °Cほどの温度から開始して0 °C又は23 °Cの温度まで温めて反応させることによって調製され得る。アミン $R^4 - NH_2$ は、一般に、当業者に公知の方法によるアミン $R^4 - NH_2$ と2, 4 - ジメトキシベンズアルデヒドの還元的アミノ化によって調製される。

40

【0094】

【化14】



10

スキーム3：化合物IIの合成

【0095】

プロモ誘導体A10から式IIで示されるアリール化化合物への変換は、塩基（炭酸セシウム、炭酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウムなど）及びパラジウム触媒（テトラキス（トリフェニルホスフィン）-パラジウム又は2'-（ジメチルアミノ）-2-ピフェニル-パラジウム（II）クロリドジノルボルニルホスフィン錯体など）の存在下、マイクロ波オーブン中80～120の間の高温で、ジオキサン/水又はアセトニトリル/水の溶媒混合物中、A10とボロン酸又はその対応するエステル（ピナコールエステルなど）との反応によって達成され得る。これらの条件で、Boc-保護基は、熱によ

20

【0096】

酸との対応する薬学的に許容し得る塩は、当業者に公知の標準的な方法によって、例えば、式Iで示される化合物を好適な溶媒（例えば、ジオキサン又はテトラヒドロフランなど）に溶解し、そして、適量の対応する酸を加えることによって得られ得る。生成物は、通常、濾過又はクロマトグラフィーによって単離され得る。式Iで示される化合物から塩基との薬学的に許容し得る塩への変換は、そのような化合物をそのような塩基で処理することによって実施され得る。そのような塩を形成するための1つの可能な方法は、例えば、1/n当量の塩基性塩〔例えば、M(OH)_n（ここで、M=金属又はアンモニウムカチオン、n=水酸化物アニオンの数）など〕を、好適な溶媒（例えば、エタノール、エタノール-水混合物、テトラヒドロフラン-水混合物）中の化合物の溶液へ加えて、そして、蒸発又は凍結乾燥によって溶媒を除去するものである。特定の塩は、塩酸塩、ギ酸塩及びトリフルオロ酢酸塩である。具体的なものは、トリフルオロ酢酸塩である。

30

【0097】

その調製法が実施例に記載されていない場合、式Iで示される化合物及びすべての中間体生成物は、類似法に従って、又は本明細書に説明される方法に従って調製され得る。出発物質は、市販されているか、当技術分野において公知であるか、又は当技術分野において公知の方法によって若しくはそれと同様にして調製され得る。

【0098】

当然のことながら、本発明における一般式Iで示される化合物を、官能基で誘導体化して、インビボで親化合物に変換して戻ることができる誘導体を提供することができる。

40

【0099】

薬理学試験

式Iで示される化合物及びそれらの薬学的に許容し得る塩は、有用な薬理学的特性を持つ。本発明の化合物が、BACE1活性の阻害に関連することが見出された。本化合物を本明細書に後述する試験によって調べた。

【0100】

細胞A - 低下アッセイ：

Aベータ40 AlphaLISAアッセイを使用することができる。HEK293 APP細胞を、96ウェルマイクロタイタープレート内、細胞培養培地（Iscove、プラス10%（v/

50

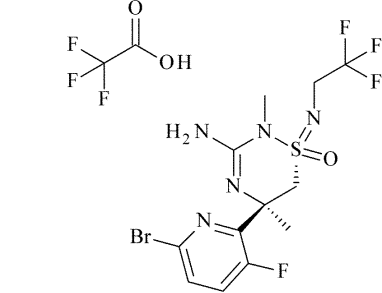
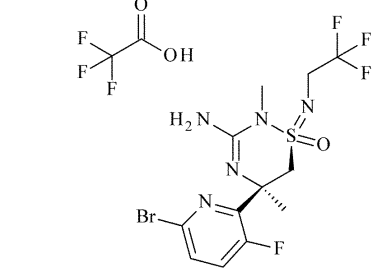
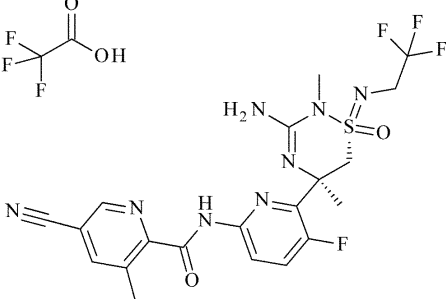
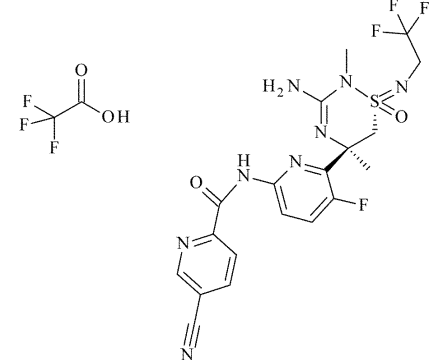
v) ウシ胎仔血清、ペニシリン/ストレプトマイシン) 中に播種して、約 80% コンフルエンスにし、そして、本化合物を、1/3 容量の培養培地中に 3x 濃度で加えた (DMSO の最終濃度を 1% v/v に維持した)。加湿インキュベーター内 37 °C 及び 5% CO₂ で 18 ~ 20 時間インキュベーションした後、Perkin-Elmer ヒトアミロイドベータ 1 - 40 (高特異的) キット (Cat# AL275C) を使用した Aβ₄₀ 濃度の測定のために培養上清を収集した。

【 0 1 0 1 】

Perkin-Elmer White Optiplate-384 (Cat# 6007290) 内、培養上清 2 µl を、10x アルファ LISA 抗 - hAβ₄₀ アクセプタービーズ + ビオチン化抗体抗 - Aβ₁₋₄₀ ミックス (50 µg/mL / 5 nM) 2 µl と混合した。室温で 1 時間インキュベーションした後、ストレプトアビジン (SA) ドナービーズ (25 µg/mL) の 1.25x 調製物 16 µl を加え、暗所で 30 分間インキュベートした。次いで、EnVision-Alpha Reader を使用して、615 nm における発光を記録した。培養上清中の Aβ₄₀ のレベルを、最大シグナル (阻害剤なしで、1% DMSO で処理した細胞) に対する百分率として計算した。Excel XLfit ソフトウェアを使用して IC₅₀ 値を計算した。

【 0 1 0 2 】

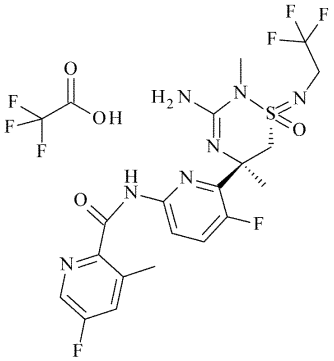
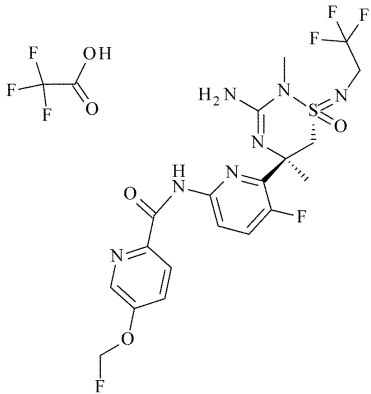
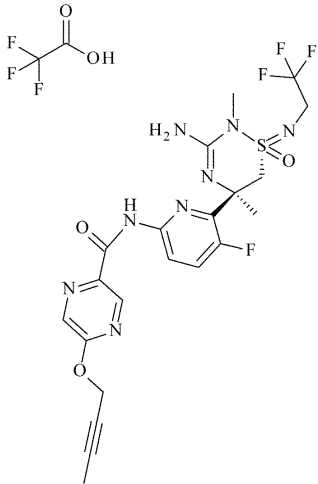
【表 1】

実施例	構造	BACE1 IC ₅₀ [μ M]
1		
2		
3		0.000991
4		0.002698

10

20

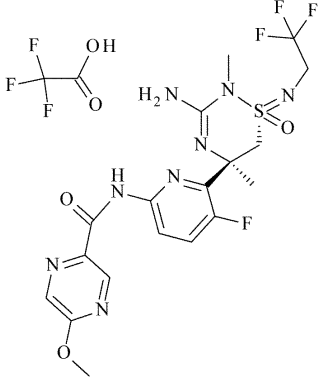
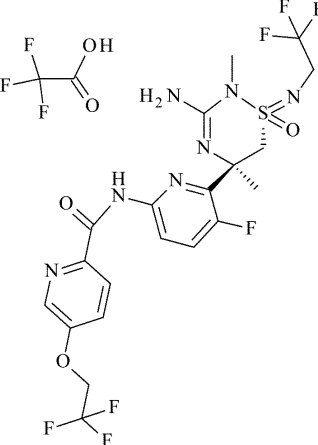
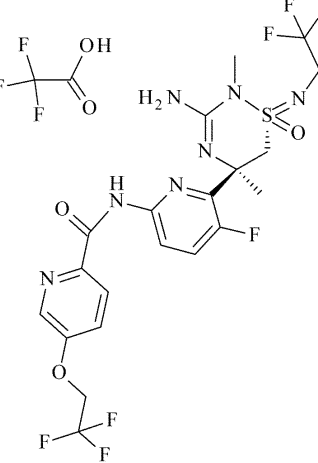
30

実施例	構造	BACE1 IC ₅₀ [μ M]
5	 <p>Chemical structure of compound 5: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a trifluoromethyl group (-CF₃), at the 3-position with a methyl group (-CH₃), and at the 4-position with a sulfonamide group (-NH-SO₂-N(CH₃)-CH₂-CF₂-CF₃). The 5-position of the pyridine ring is linked via an amide bond (-NH-CO-) to a second pyridine ring. This second pyridine ring has a methyl group at the 2-position and a trifluoromethyl group at the 3-position. A trifluoromethyl carboxylic acid group (-CF₃-COOH) is shown as a separate fragment above the main structure.</p>	0.013943
6	 <p>Chemical structure of compound 6: Similar to compound 5, but the second pyridine ring is substituted at the 4-position with a 2-(fluoromethyl)ethoxy group (-O-CH₂-CH₂-F). The trifluoromethyl carboxylic acid group is shown as a separate fragment above the main structure.</p>	0.003838
7	 <p>Chemical structure of compound 7: Similar to compound 5, but the second pyridine ring is substituted at the 4-position with a prop-1-yn-1-yloxy group (-O-CH₂-C≡CH). The trifluoromethyl carboxylic acid group is shown as a separate fragment above the main structure.</p>	0.000737

10

20

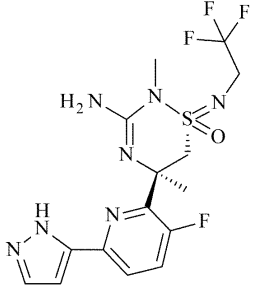
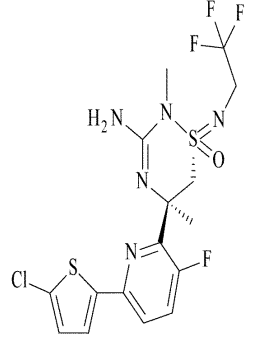
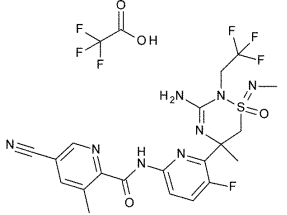
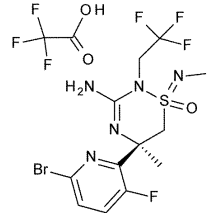
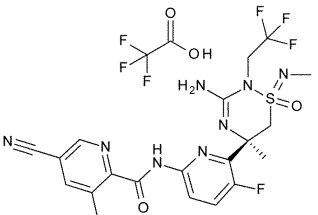
30

実施例	構造	BACE1 IC ₅₀ [μ M]
8	 <p>Chemical structure of compound 8: A central pyrazole ring substituted with a trifluoroacetyl group, a dimethylaminoethyl sulfonamide group, and a 5-fluoro-2-(4-methoxyphenyl)pyridin-3-ylamino group.</p>	0.01012
9	 <p>Chemical structure of compound 9: A central pyrazole ring substituted with a trifluoroacetyl group, a dimethylaminoethyl sulfonamide group, and a 5-fluoro-2-(4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino group.</p>	0.050689
10	 <p>Chemical structure of compound 10: A central pyrazole ring substituted with a trifluoroacetyl group, a dimethylaminoethyl sulfonamide group, and a 5-fluoro-2-(4-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl)pyridin-3-ylamino group.</p>	30

10

20

30

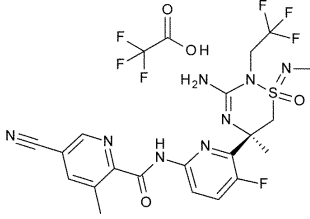
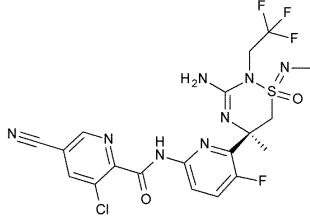
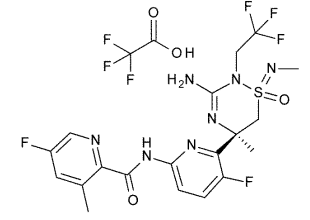
実施例	構造	BACE1 IC ₅₀ [μ M]
11		
12		
13		0.134165
14		
15		0.000986

10

20

30

40

実施例	構造	BACE1 IC ₅₀ [μ M]
16		0.000593
17		0.000292
18		0.07452

10

20

表 1 : IC₅₀値

【0103】

医薬組成物

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

30

【0104】

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

40

【0105】

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

【0106】

式 I で示される化合物又はその薬学的に許容し得る塩と治療上不活性な担体とを含有する医薬もまた本発明によって提供され、1以上の式 I で示される化合物及び/又はその薬

50

学的に許容し得る塩と、所望により、1以上の他の治療有用物質とを、1つ以上の治療上不活性な担体と共にガレヌス製剤の投与形態にすることを含む、それらの製造プロセスも、本発明によって提供される。

【0107】

投与量は、広い範囲内で変更することができ、当然ながら、各々の特定の症例における個別の要件に適合されるべきである。経口投与の場合には、成人への投与量は、一日に約0.01mg～約1000mgの一般式Iで示される化合物又は対応する量のその薬学的に許容し得る塩で変更することができる。一日投与量は、1回用量として又は分割用量で投与してもよく、加えて、必要性が示される場合、上限を超えることもできる。

【0108】

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

【0109】

実施例 A

以下の組成の錠剤を常法で製造する：

【0110】

【表2】

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

表2： 可能な錠剤組成

【0111】

製造手順

1. 成分1、2、3及び4を混合して、精製水で造粒する。
2. 顆粒を50で乾燥する。
3. 顆粒を適切な粉碎装置に通す。
4. 成分5を加えて、3分間混合する；適切なプレス機で打錠する。

【0112】

実施例 B - 1

以下の組成のカプセル剤を製造する：

【0113】

【表 3】

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

表 3 : 可能なカプセル剤成分組成

【 0 1 1 4 】

製造手順

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

【 0 1 1 5 】

式 I の化合物、乳糖及びトウモロコシデンプンは最初にミキサーで、次に粉碎機で混合する。この混合物をミキサーに戻す；タルクをそこに加え、十分に混合する。この混合物を機械で適切なカプセル、例えば、硬ゼラチンカプセルに充填する。

【 0 1 1 6 】

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：

【 0 1 1 7 】

【表 4】

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

表 4 : 可能な軟ゼラチンカプセル剤成分組成

【 0 1 1 8 】

10

20

30

40

【表 5】

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

10

表 5： 可能な軟ゼラチンカプセル剤組成

【 0 1 1 9 】

製造手順

式 I の化合物を他の成分の温溶解液に溶解して、この混合物を適切なサイズの軟ゼラチンカプセルに充填する。充填した軟ゼラチンカプセルは、常法により処理する。

【 0 1 2 0 】

実施例 C

以下の組成の坐剤を製造する：

【 0 1 2 1 】

【表 6】

成分	mg/坐剤
式 I の化合物	15
坐剤用基剤	1285
合計	1300

20

表 6： 可能な坐剤組成

【 0 1 2 2 】

製造手順

坐剤用基剤はガラス又はスチール容器中で溶解し、十分に混合して、45 に冷却する。その後すぐに、微粉化した式 I の化合物をそこに加えて、完全に分散するまで攪拌する。この混合物を適切なサイズの坐剤成形型に注ぎ入れ、冷却させる；次に坐剤を成形型から取り外し、個々にロウ紙又は金属箔に包装する。

30

【 0 1 2 3 】

実施例 D

以下の組成の注射液剤を製造する：

【 0 1 2 4 】

【表 7】

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

40

表 7： 可能な注射液剤組成

【 0 1 2 5 】

製造手順

式 I の化合物を、ポリエチレングリコール400及び注射用水（一部）の混合物に溶解す

50

る。酢酸により pH を 5.0 に調整する。残量の水の添加により、容量を 1.0 ml に調整する。この溶液を濾過し、適切な過剰量を用いてバイアルに充填して滅菌する。

【0126】

実施例 E

以下の組成のサッシェ剤を製造する：

【0127】

【表 8】

成分	mg/サッシェ剤
式 I の化合物	50
乳糖、微粉末	1015
結晶セルロース (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
風味添加剤	1
合計	2500

表 8：可能なサッシェ剤組成

【0128】

製造手順

式 I の化合物を乳糖、結晶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て、水中のポリビニルピロリドンの混合物により造粒する。この顆粒をステアリン酸マグネシウム及び風味添加剤と混合してサッシェに充填する。

【0129】

実験の部

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

【0130】

概要

略語

B o c = tert - ブトキシカルボニル、D M B = 3 , 3 - ジメチル - 1 - ブテニル、D C M = ジクロロメタン、E D C ・ H C l = 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、E t O A c = 酢酸エチル、H C l = 塩化水素、H P L C = 高速液体クロマトグラフィー、L D A = リチウムジイソプロピルアミド、M S = 質量スペクトル、T H F = テトラヒドロフラン、及び T 3 P = 2 , 4 , 6 - トリプロピル - 1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリホスホリナン - 2 , 4 , 6 - トリオキシド。

【0131】

N M R : ¹H NMR スペクトルを、内部標準として T M S (テトラメチルシラン) 又は所与の重水素化溶媒の残留 ¹H を用いて、Bruker AC-300 分光計にて 25 °C で記録した。

【0132】

M S : 質量スペクトル (M S) を、Perkin-Elmer SCIEX API 300 でのイオンスプレー陽性又は陰性 (I S P 又は I S N) 法によるか、又は Finnigan MAT SSQ 7000 分光計での電子衝撃法 (E I , 70 eV) によるかのいずれかで測定した。

【0133】

L C - M S (E S I , 陽又は陰イオン) データを、Waters Acquity、CTC PAL オートサンプリング及び E S イオン化モード (陽性及び / 又は陰性) を使用する Waters SQD シングル四重極質量分析計を備えた、Waters UPLC-MS システムで記録した。分離を、Zorbax Eclipse

10

20

30

40

50

Plus C18 1,7 μ m 2.1 \times 30 mmカラム上にて50 で達成した；A = 0.01%ギ酸水溶液、B = アセトニトリル、流速1；勾配：0分 3% B、0.2分 3% B、2分 97% B、1.7分 97% B、2.0分 97% B。注入容量は、2 μ Lであった。MS（ESI、陽イオン又は陰イオン）：FIA（フローインジェクション分析）-MSを、Applied Biosystem API150質量分析計で記録した。試料注入を、CTC PALオートサンブラ及びShimadzu LC-10ADVPポンプで行った。試料を、カラムを用いず、アセトニトリルと10mM酢酸アンモニウム（1：1）の混合物を用いて、流速50 μ L/分で質量分析計のESI源へと直接流した。注入容量は、2 μ Lであった。

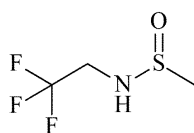
【0134】

実施例の合成

実施例1：(1R, 5R) - 5 - (6 - プロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6H - 1, 2, 4 - チアジジン - 3 - アミン 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩

a) N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)メタンスルフィンアミド

【化15】

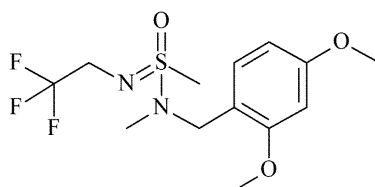


ジエチルエーテル（40ml）中の2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミン（3.02g、2.41ml、30.4mmol、Eq：3）の溶液に、-78 で、ジエチルエーテル（5ml）中の塩化メタンスルフィン酸（1.0g、10.1mmol、Eq：1.00）（CAS 676-85-7）の溶液を滴下した。添加完了後、白色の沈殿が生じた。反応混合物を0 まで放温し、この温度で2時間撹拌した。室温で2時間撹拌後、反応が完了した。白色の沈殿物を濾別し、得られた濾液を30 で蒸発させて、N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)メタンスルフィンアミドを無色の液体として生成した（1.52g；93%）。MS： m/z = 162.0 [M+H]⁺

【0135】

b) 1 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - N - メチル - N - [S - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - スルホンイミドイル]メタンアミン

【化16】



注意：t-BuOClは、光感受性であり（ダークフード中で作業）、そして、ゴムと激しく反応し、ゴムセパタムを使用してはいけない！

【0136】

脱水テトラヒドロフラン（THF）（50ml）中のN - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)メタンスルフィンアミド（1.5g、9.31mmol、Eq：1.00）の撹拌溶液に、-78 で、次亜塩素酸tert - ブチル（1.06g、1.11ml、9.77mmol、Eq：1.05）を素早く加え、混合物を-78 で10分間撹拌した。反応混合物に、-78 で、THF（10ml）中の1 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - N - メチルメタンアミン（2.02g、11.2mmol、Eq：1.2）（CAS 102503-23-1）、続いて、トリエチルアミン（1.88g、2.59ml、18.6mmol、Eq：2.0）を滴下し、-78 で10分間撹拌した。冷却浴を氷浴に交換し、混合物を0 で1時間、次いで、22 で

10

20

30

40

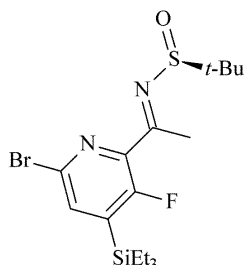
50

30分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム (NaHCO₃) 水溶液を加え、室温で10分間撹拌した。混合物を1N HCl水溶液に慎重に注いだ後、酢酸エチルで希釈し、相を分離した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム (Na₂SO₄) で乾燥させ、濾過して、蒸発乾固した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、40g、ヘプタン中25%~60%酢酸エチル (EtOAc)) によって精製して、標記化合物を白色の固体として生成した (2.56g; 80.8%)。MS (ESI): m/z = 341.2 [M+H]⁺

【0137】

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

【化17】



10

20

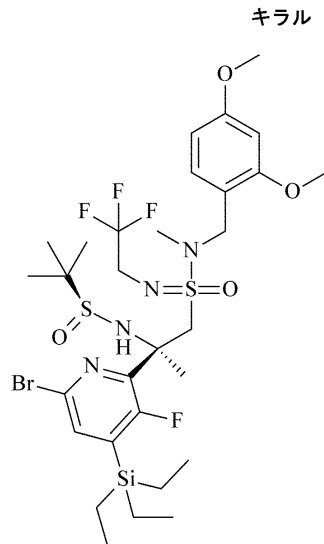
THF (59ml) 中の1 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - (トリエチルシリル) ピリジン - 2 - イル) エタノン (Badiger, S. et al., 国際特許出願WO2012095469A1に従って調製) (8.13g) の溶液に、その後、22 で、(S) - (-) - tert - ブチルスルフィンアミド (3.26g) 及びチタン (IV) エトキシド (11.2g) を加え、溶液を60 で6時間撹拌した。混合物を22 まで冷却し、ブラインで処理し、懸濁液を10分間撹拌し、ダイカライトで濾過した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、濾過して、蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、n - ヘプタン / EtOAc、5 : 1) によって精製して、標記化合物 (7.5g、70%) を黄色の油状物として与えた。MS (ESI): m/z = 435.3、437.3 [M+H]⁺

【0138】

d) N - [(1R) - 1 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - トリエチルシリル - 2 - ピリジル) - 2 - [S - [(2, 4 - ジメトキシフェニル) メチル - メチル - アミノ] - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) スルホンイミドイル] - 1 - メチル - エチル] - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィンアミド

30

【化 1 8】



10

THF (100 ml) 中の 1 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - N - メチル - N - [S - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - スルホンイミドイル] メタンアミン (実施例 1 b) (7.97 g、23.4 mmol、Eq: 1.4) の溶液に、 -78°C で、n - BuLi (ヘキサン中 1.6 M) (20.7 ml、33.1 mmol、Eq: 1.98) を滴下した。清澄な溶液を -78°C / -40°C で 2.5 時間撹拌した (反応混合物を 1 時間後 -40°C になるまで放置し、この温度で 0.5 時間撹拌し、次いで、 -78°C で残りの時間撹拌した)。THF (50 ml) 中の (S, E) - N - (1 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - (トリエチルシリル) ピリジン - 2 - イル) エチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (実施例 1 c) (7.28 g、16.7 mmol、Eq: 1.00) の溶液を、温度が -78°C ~ -73°C の間に保持されるように滴下した。反応混合物を -78°C で 3 時間撹拌し、次いで、 -78°C で、飽和塩化アンモニウム (NH_4Cl) 水溶液 (80 ml) 及び水 (100 ml) でクエンチし、続いて、AcOEt (3 x 500 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾別し、蒸発させて、帯褐色の油状物を与えた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、120 g、ヘプタン中 10% ~ 50% EtOAc) によって精製して、標記化合物を無色の粘性油状物として生成した (2.14 g; 17%)。MS (ESI): $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 0.77 - 1.05 (m, 15 H) 1.16 - 1.32 (m, 9 H) 1.92 (s, 3 H) 2.78 (s, 3 H) 3.22 - 3.71 (m, 2 H) 3.82 (6 H) 3.92 (d, $J=14.33$ Hz, 1 H) 4.14 (d, $J=14.13$ Hz, 1 H) 4.24 - 4.29 (d, 1 H) 4.39 - 4.44 (d, 1 H) 5.81 (s, 1 H) 6.51 (m, 2 H) 6.45 - 6.51 (m, 2 H) 7.15 - 7.23 (m, 1 H) 7.30 - 7.44 (m, 1 H) 7.38 (d, 1 H)。

20

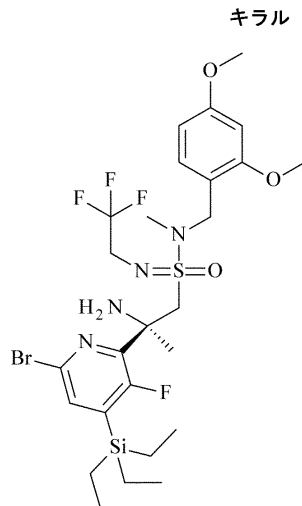
30

【0139】

e) (2R) - 2 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - トリエチルシリル - 2 - ピリジル) - 1 - [S - [(2, 4 - ジメトキシフェニル) メチル - メチル - アミノ] - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) スルホンイミドイル] プロパン - 2 - アミン

40

【化19】



10

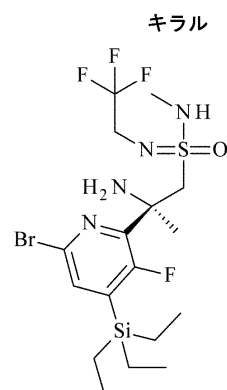
THF (20 ml) 中の実施例 1 d) (2.1 g、2.71 mmol、Eq: 1.00) の攪拌溶液に、25 で、HCl 溶液 (37% 水溶液) (1.33 g、1.11 ml、13.5 mmol、Eq: 5) を加え、2 時間攪拌した。粗混合物を蒸発させ、残留物を AcOEt (250 ml) / 飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 ml) で抽出し、水層を EtOAc (3 × 100 mL) で逆抽出した。有機層を合わせ、飽和 NaCl 水溶液 (1 × 100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム (MgSO₄) で乾燥させ、真空下で濃縮して、標記化合物を無色の粘性油状物として生成した (1.75 g; 96%)。MS (ESI): m/z = 673.2 [M+H]⁺

20

【0140】

f) (2R)-2-(6-ブromo-3-フルオロ-4-トリエチルシリル-2-ピリジル)-1-[S-(メチルアミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)スルホンイミドイル]プロパン-2-アミン

【化20】



30

ジクロロメタン (10 ml) 中の実施例 1 e) (1.75 g、2.61 mmol、Eq: 1.00) の攪拌溶液に、25 で、TFA (14.9 g、10.0 ml、130 mmol、Eq: 50) を加えた。混合物を 1 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸 (TFA) の添加及びおよそ 15 分間の攪拌後、鮮やかな桃色の溶液が生じた。反応混合物を、氷冷 10% Na₂CO₃ 水溶液 (80 ml) で pH = 8 ~ 9 に調整し、ジクロロメタン (250 ml) で抽出し、水層をジクロロメタン (3 × 100 mL) で逆抽出した。有機層を合わせ、ブライン (1 × 100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、明黄色の口状固体を生成した (1.4 g; 100%)。MS (ESI): m/z = 523.1 [M+H]⁺

40

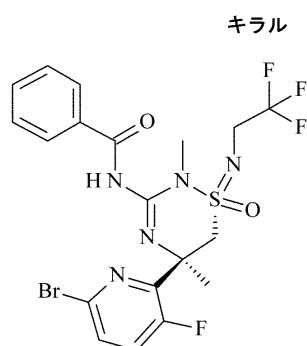
50

アセトニトリル (2.9 ml) 中の N - ((2 R) - 2 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - (トリエチルシリル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (N - メチル - N ' - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) スルファンイミドイル) プロパン - 2 - イルカルバモチオイル) ベンズアミド (実施例 1 g) (0.210 g, 307 μmol, Eq: 1.00) の溶液に、室温で、N - 1 - ((エチルイミノ) メチレン) - N , N - ジメチルプロパン - 1 , 3 - ジアミン (EDC) (71.4 mg, 81.4 μl, 460 μmol, Eq: 1.5) を加え、80 で 1.5 時間攪拌した。明黄色の溶液を蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、n - ヘプタン中 0 % ~ 40 % EtOAc) によって精製して、標記化合物をジアステレオマーの混合物で無色の無定形固体として生成した (80 mg ; 40 % ; N - [(1 R , 5 R) - 5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - トリエチルシリル - 2 - ピリジル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジジン - 3 - イル] ベンズアミド及び 102 mg ; 51 % ; N - [(1 S , 5 R) - 5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - トリエチルシリル - 2 - ピリジル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジジン - 3 - イル] ベンズアミド) 。 MS (ESI) : m / z = 652.2 [M + H] ⁺

【 0 1 4 3 】

i) N - [(1 R , 5 R) - 5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジジン - 3 - イル] ベンズアミド

【 化 2 3 】

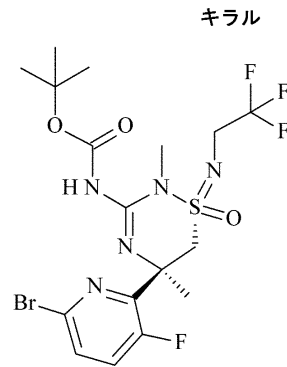


脱水 THF (0.8 ml) 及び DMF (0.8 ml) 中の N - [(1 R , 5 R) - 5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - トリエチルシリル - 2 - ピリジル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジジン - 3 - イル] ベンズアミド (実施例 1 h) (0.08 g, 123 μmol, Eq: 1.00) の溶液に、室温で、酢酸 (14.8 mg, 14.1 μl, 246 μmol, Eq: 2) 及びフッ化カリウム (14.3 mg, 246 μmol, Eq: 2) を加え、生じた白色の懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、残留物を AcOEt (20 ml) / 飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 ml) で抽出した。水層を EtOAc (3 × 15 ml) で逆抽出した。有機層を合わせ、飽和 NaCl (1 × 5 ml) で洗浄し、これを Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、標記化合物を白色の固体として生成した (0.06 g ; 91 %) 。 MS (ESI) : m / z = 538.1 [M + H] ⁺

【 0 1 4 4 】

j) tert - ブチル N - [(1 R , 5 R) - 5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジジン - 3 - イル] カルバマート

【化 2 4】



10

1) THF (800 μ l) 中の N - [(1 R , 5 R) - 5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - イル] ベンズアミド (実施例 1 i) (0 . 0 6 0 g , 1 1 2 μ mol , Eq : 1 . 0 0) の攪拌溶液に、室温で、トリエチルアミン (2 4 . 9 mg , 3 4 . 3 μ l , 2 4 6 μ mol , Eq : 2 . 2) 及び 4 - (ジメチルアミノ) - ピリジニル (DMA P) (2 . 7 3 mg , 2 2 . 4 μ mol , Eq : 0 . 2) を加え、続いて、Boc₂O (5 3 . 7 mg , 2 4 6 μ mol , Eq : 2 . 2) を添加した。反応混合物を 3 時間攪拌した。暗黄色の粗反応混合物を蒸発乾固させた。

20

【 0 1 4 5 】

残留物をメタノール (5 0 0 μ l) に溶解し、アンモニア (MeOH 中 7 N) (7 9 9 μ l , 5 . 5 9 mmol , Eq : 5 0) を室温で加えた。生じた明るい帯褐色の溶液を 1 5 分間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、その後、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、4 g、n - ヘプタン中 0 % ~ 3 0 % EtOAc) によって精製して、標記化合物を無色の無定形固体として生成した (0 . 0 4 3 g ; 7 2 %) 。 MS (ESI) : m / z = 5 3 4 . 1 [M + H] ⁺

【 0 1 4 6 】

k) (1 R , 5 R) - 5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - アミン 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩

30

ジクロロメタン (6 0 μ l) 中の tert - ブチル N - [(1 R , 5 R) - 5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - イル] カルバマート (実施例 1 j) ; 0 . 0 0 2 g , 3 . 7 6 μ mol , Eq : 1 . 0 0) の攪拌溶液に、室温で、TFA (8 5 . 7 mg , 5 7 . 9 μ l , 7 5 1 μ mol , Eq : 2 0 0) を加え、2 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、標記化合物を無色の無定形固体として生成した (2 . 1 8 mg ; 1 0 6 %) 。 MS (ESI) : m / z = 4 3 4 . 1 [M + H] ⁺

40

【 0 1 4 7 】

実施例 2 : (1 S , 5 R) - 5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - アミン 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩

実施例 2 を、N - [(1 S , 5 R) - 5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - トリエチルシリル - 2 - ピリジル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - イル] ベンズアミド (実施例 1 h) から実施例 1 i ~ k) に記載した方法と同様にして調製して、標記化合物を無色の無定形固体として生成した (3 . 3 2 mg ; 1 0 0 %) 。 MS (ESI) : m / z = 4 3 4 . 1 [M + H] ⁺

50

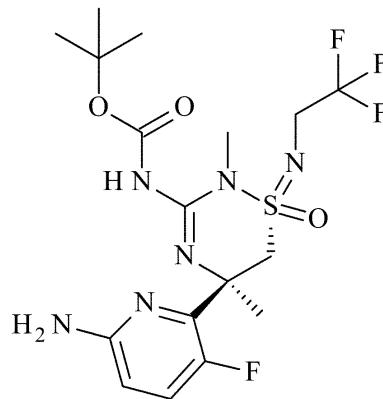
【0148】

実施例3：N-[6-[(1R, 5R)-3-アミノ-2, 5-ジメチル-1-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチルイミノ)-6H-1, 2, 4-チアジアジン-5-イル]-5-フルオロ-2-ピリジル]-5-シアノ-3-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩

tert-ブチルN-[(1R, 5R)-5-(6-アミノ-3-フルオロ-2-ピリジル)-2, 5-ジメチル-1-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチルイミノ)-6H-1, 2, 4-チアジアジン-3-イル]カルバマート

10 mLの丸底フラスコ中、実施例1 k) (0.075 g, 141 μmol, Eq: 1.00) をジオキサン (350 μl) 及び水 (100 μl) と混ぜ合わせて、無色の溶液を与えた。この溶液に、25 で、アジ化ナトリウム (73.3 mg, 1.13 mmol, Eq: 8)、ヨウ化銅 (I) (10.7 mg, 56.4 μmol, Eq: 0.4)、アスコルビン酸ナトリウム (11.2 mg, 56.4 μmol, Eq: 0.4)、続いて、trans-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (12.0 mg, 13.3 μl, 84.5 μmol, Eq: 0.6) を加えた。暗緑色の反応混合物を70 まで加熱し、45分間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、AcOEt (2 ml) で3回抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、真空下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、4 g、n-ヘプタン中5%~40% EtOAc) によって精製して、標記化合物を無色の無定形固体として生成した (51 mg; 77%)。MS (ESI): m/z = 469.2 [M+H]⁺

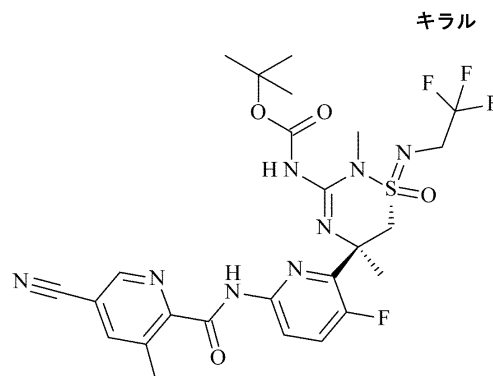
【化25】



【0149】

a) tert-ブチルN-[(1R, 5R)-5-[6-[(5-シアノ-3-メチル-ピリジン-2-カルボニル)アミノ]-3-フルオロ-2-ピリジル]-2, 5-ジメチル-1-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチルイミノ)-6H-1, 2, 4-チアジアジン-3-イル]カルバマート

【化26】



10

20

30

40

50

ジクロロメタン (100 μ l) 中の 5 - シアノ - 3 - メチルピコリン酸 (1.33 mg、8.2 μ mol、Eq: 1.2) の懸濁液に、0 で、1 - クロロ - N, N - 2 - トリメチルプロパ - 1 - エン - 1 - アミン (1.14 mg、1.13 μ l、8.54 μ mol、Eq: 1.25) を加え、生じた無色の懸濁液を 0 で 20 分間攪拌した。上記反応混合物に、ジクロロメタン (146 μ l) 中の tert - ブチル N - [(1R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 3 - イル]カルバマート (3.2 mg、6.83 μ mol、Eq: 1.00) の溶液を 0 で加え、得られた黄色の溶液を室温で 60 分間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマト

10

【0150】

b) N - [6 - [(1R, 5R) - 3 - アミノ - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - シアノ - 3 - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド 2, 2, 2 - トリフルオロ - 酢酸塩

ジクロロメタン (70 μ l) 中の tert - ブチル N - [(1R, 5R) - 5 - (6 - アミノ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 3 - イル]カルバマート (3.8 mg、6.2 μ mol、Eq: 1.00) の攪拌溶液に、室温で、TFA (106 mg、71.7 μ l、930 μ mol、Eq: 150) を加え、30 分間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、標記化合物を無色の無定形固体として生成した (4.05 mg; 100%)。MS (ESI): $m/z = 513.2 [M+H]^+$

20

【0151】

実施例 4: N - [6 - [(1R, 5R) - 3 - アミノ - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロ - 2 - ピリジル] - 5 - シアノ - ピリジン - 2 - カルボキサミド 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩

30

実施例 4 を、5 - シアノピコリン酸から開始して、実施例 3 に記載した方法と同様にして調製して、標記化合物を無色の無定形固体として生成した (11.8 mg; 100%)。MS (ESI): $m/z = 499.2 [M+H]^+$

【0152】

実施例 5: N - [6 - [(1R, 5R) - 3 - アミノ - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩

実施例 5 を、5 - フルオロ - 2 - メチルピコリン酸から開始して、実施例 3 に記載した方法と同様にして調製して、標記化合物を無色の無定形固体として生成した (16.6 mg; 100%)。MS (ESI): $m/z = 506.3 [M+H]^+$

40

【0153】

実施例 6: N - [6 - [(1R, 5R) - 3 - アミノ - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - (フルオロメトキシ)ピリジン - 2 - カルボキサミド 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩

実施例 6 を、5 - (フルオロメトキシ)ピリジン - 2 - カルボン酸から開始して、実施例 3 に記載した方法と同様にして調製して、標記化合物を明褐色の無定形固体として生成した (16.6 mg; 100%)。MS (ESI): $m/z = 522.2 [M+H]^+$

50

【 0 1 5 4 】

実施例 7 : N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - ブタ - 2 - イノキシピラジン - 2 - カルボキサミド ; 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸

実施例 7 を、5 - ブタ - 2 - イノキシピラジン - 2 - カルボン酸から開始して、実施例 3 に記載した方法と同様にして調製して、標記化合物を明褐色の無定形固体として生成した (1 1 . 9 mg ; 1 0 0 %) 。 MS (ESI) : $m/z = 543.2 [M+H]^+$

【 0 1 5 5 】

実施例 8 : N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩

実施例 8 を、5 - メトキシピラジン - 2 - カルボン酸から開始して、実施例 3 に記載した方法と同様にして調製して、標記化合物を明褐色の無定形固体として生成した (1 3 . 1 mg ; 1 0 0 %) 。 MS (ESI) : $m/z = 505.2 [M+H]^+$

【 0 1 5 6 】

実施例 9 : N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩

実施例 9 を、5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - カルボン酸から開始して、実施例 3 に記載した方法と同様にして調製して、標記化合物を明褐色の無定形固体として生成した (3 . 9 2 mg ; 9 5 %) 。 MS (ESI) : $m/z = 572.1 [M+H]^+$

【 0 1 5 7 】

実施例 1 0 : N - [6 - [(1 R , 5 R) - 3 - アミノ - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - プロパ - 2 - イノキシピリジン - 2 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 0 を、5 - プロパ - 2 - イノキシピリジン - 2 - カルボン酸から開始して、実施例 3 に記載した方法と同様にして調製して、標記化合物を明褐色の無定形固体として生成した (3 1 mg ; 1 0 0 %) 。 MS (ESI) : $m/z = 528.2 [M+H]^+$

【 0 1 5 8 】

実施例 1 1 : (1 R , 5 R) - 5 - [3 - フルオロ - 6 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル] - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - アミン

マイクロ波管中、tert - ブチル N - [(1 R , 5 R) - 5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2 , 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - イル] カルバマート (実施例 1 j) (3 0 mg 、 5 6 . 4 μ mol 、 Eq : 1 . 0 0) をアセトニトリル (3 4 0 μ l) 及び水 (3 4 0 μ l) と混ぜ合わせて、無色の溶液を与えた。それに、酢酸カリウム (1 6 . 6 mg 、 1 6 9 μ mol 、 Eq : 3 . 0 0) 及び 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (1 3 . 1 mg 、 6 7 . 6 μ mol 、 Eq : 1 . 2) を加えて懸濁液を与え、その後、最後に窒素雰囲気下でテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (6 . 5 1 mg 、 5 . 6 4 μ mol 、 Eq : 0 . 1) を加えた。MW管を密閉し、マイクロ波中 1 4 0 で 2 0 分間加熱した。反応混合物を分取 HPLC によって精製して、標記化合物を無色の無定形固体として生成した (5 . 1 4 mg ; 2

10

20

30

40

50

2%)。MS (ESI): $m/z = 420.2 [M+H]^+$
【0159】

実施例12: (1R, 5R) - 5 - [6 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 3 - アミン

マイクロ波管中、tert - ブチルN - [(1R, 5R) - 5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - ピリジル) - 2, 5 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルイミノ) - 6H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 3 - イル]カルバマート(実施例1j)(30mg、56.4 μmol 、Eq: 1.00)をジオキサソ(340 μl)及び水(340 μl)と混ぜ合わせて、無色の溶液を与えた。それに、リン酸三カリウム(35.9mg、169 μmol 、Eq: 3)及び5 - クロロチオフェン - 2 - イルボロン酸(11.0mg、67.6 μmol 、Eq: 1.2)を加えて懸濁液を与え、その後、最後に窒素雰囲気下で2' - (ジメチルアミノ) - 2 - ビフェニル - パラジウム(II)クロリドジノルボルニルホスフィン錯体(3.16mg、5.64 μmol 、Eq: 0.1)を加えた。MW管を密閉し、マイクロ波中120 で300分間加熱した。粗反応混合物を分取HPLCによって精製して、標記化合物を明黄色の固体として生成した(8.39mg; 32%)。MS (ESI): $m/z = 570.1 [M+H]^+$.

10

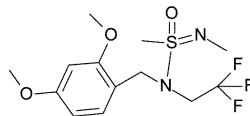
【0160】

実施例13: N - [6 - [3 - アミノ - 5 - メチル - 1 - メチルイミノ - 1 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6H - 1, 2, 4 - チアジアジン - 5 - イル] - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル] - 5 - シアノ - 3 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド; 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸

20

a) N - [(2, 4 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - (N, S - ジメチルスルホンイミドイル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタンアミン

【化27】



30

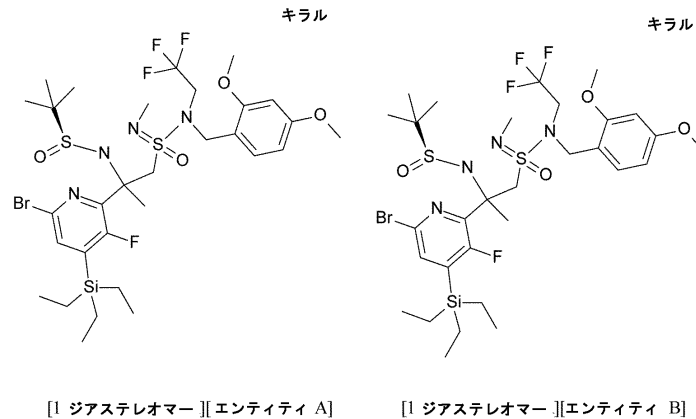
THF(30ml)中のメタンスルフィン酸メチルアミド(CAS 18649-17-7)(2.4g、25.806mmol)の攪拌溶液に、0 で、tBuOCl(4.3ml、38.71mmol)を暗所下で滴下し、反応混合物を同温度で2時間攪拌した。この混合物に、(2, 4 - ジメトキシ - ベンジル) - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エチル) - アミン(CAS 101673 4-11-4)(8.3g、33.548mmol)及びCs₂CO₃(18.2g、51.613mmol)をそれぞれ加え、溶液を25 で16時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、ジクロロメタン(3回)で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させて粗生成物を与え、これを、溶離溶媒として0 ~ 25% EtOAc - ヘキサンを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - [(2, 4 - ジメトキシフェニル)メチル] - N - (N, S - ジメチルスルホンイミドイル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - エタンアミンを無色の液体として与えた(2g、22.8%)。 $m/z = 341.2 [M+H]^+$

40

【0161】

b) N - [2 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - トリエチルシリルピリジン - 2 - イル) - 1 - [S - [(2, 4 - ジメトキシフェニル)メチル - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ] - N - メチルスルホンイミドイル]プロパン - 2 - イル] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド; ジアステレオマーの混合物

【化 2 8】



10

THF (24 ml) 中の N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - N' - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) メタンサルホンイミドアミド (2.08 g, 6.11 mmol, Eq: 1.4) の溶液に、-78 で、n - ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 N) (5.4 ml, 8.64 mmol, Eq: 1.98) を滴下した。清澄な溶液を -78 / -40 で 2.5 時間攪拌した (反応混合物を 1 時間後 -40 になるまで放置し、この温度で 0.5 時間攪拌し、次いで、-78 で残りの時間攪拌した)。THF (10 ml) 中の (S, Z) - N - (1 - (6 - プロモ - 3 - フルオロ - 4 - (トリエチルシリル) ピリジン - 2 - イル) エチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1.9 g, 4.36 mmol, Eq: 1) の溶液を滴下した (温度が -78 ~ -73 の間に保持されるように)。反応混合物を -78 で 3 時間攪拌し、次いで、-78 にて、飽和 NH₄Cl 水溶液 20 ml、水 30 ml でクエンチし、続いて、AcOEt (3 × 150 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物をラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾別し、蒸発させて、帯褐色の油状物を与えた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、80 g、ヘプタン中 10% ~ 50% EtOAc) によって 2 回精製して、標記化合物エンティティ A (6.8 mg; 2%) 及び標記化合物エンティティ B (2.36 mg; 7%) を生成した。
m/z = 777.199 [M+H]⁺

20

エンティティ A : ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.82 - 1.01 (m, 17 H) 0.83 - 0.84 (m, 1 H) 1.31 - 1.33 (m, 1 H) 1.35 (s, 9 H) 1.85 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 3.80 (s, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 4.44 (s, 2 H) 6.45 - 6.48 (m, 2 H) 6.45 - 6.48 (m, 1 H) 6.46 - 6.51 (m, 2 H) 7.22 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=2.62 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H)

30

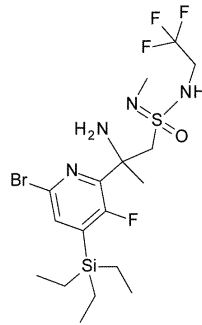
エンティティ B : ¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.83 - 0.97 (m, 15 H) 0.84 - 0.98 (m, 15 H) 1.18 - 1.30 (m, 11 H) 1.23 - 1.23 (m, 1 H) 1.23 - 1.23 (m, 1 H) 1.23 - 1.24 (m, 2 H) 2.52 - 2.58 (m, 3 H) 3.11 (d, J=13.72 Hz, 1 H) 3.65 - 3.76 (m, 1 H) 3.78 - 3.83 (m, 6 H) 3.86 - 3.98 (m, 1 H) 4.35 - 4.43 (m, 1 H) 4.45 - 4.57 (m, 1 H) 6.44 - 6.49 (m, 2 H) 6.56 - 6.57 (m, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 7.22 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=2.62 Hz, 1 H)

40

【0162】

c) 2 - アミノ - 2 - (6 - プロモ - 3 - フルオロ - 4 - (トリエチルシリル) ピリジン - 2 - イル) - N' - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) プロパン - 1 - スルホンイミドアミド

【化29】



10

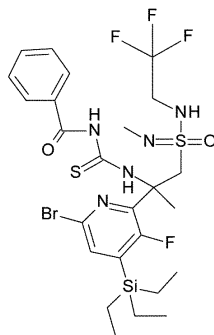
THF (0.5 ml) 中の 2 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - (トリエチルシリル)
ピリジン - 2 - イル) - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - ((S) - 1 , 1 -
ジメチルエチルスルフィンアミド) - N ' - メチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエ
チル) プロパン - 1 - スルホンイミドアミド (0.1 g, 129 μmol, Eq: 1) の攪拌
溶液に、室温で、HCl (37 % 水溶液) (63.5 mg, 52.9 μl, 644 μmol, Eq
: 5) を加え、1 時間攪拌した。粗混合物を蒸発させ、残留物を AcOEt (10 ml) /
飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 ml) で抽出し、水層を EtOAc (3 × 10 mL) で逆抽出し
た。有機層を合わせ、飽和 NaCl 水溶液 (1 × 3 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ
、真空下で濃縮して、標記化合物を明黄色のガム状物として生成した (粗、88 mg)。m
/ z = 523.2 [M + H]⁺

20

【0163】

d) N - [[2 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - トリエチルシリルピリジン - 2 - イ
ル) - 1 - [N - メチル - S - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミノ) スルホンイミ
ドイル] プロパン - 2 - イル] カルバモチオイル] ベンズアミド

【化30】



30

10 ml フラスコ中、2 - アミノ - 2 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - (トリエチル
シリル) ピリジン - 2 - イル) - N ' - メチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル
) プロパン - 1 - スルホンイミドアミド (0.067 g, 128 μmol, Eq: 1) を TH
F (800 μl) と混ぜ合わせて、明黄色の溶液を与えた。ベンゾイルイソチオシアナ
ート (23.1 mg, 19 μl, 141 μmol, Eq: 1.1) を加え、黄色の溶液を 25 で 1
.5 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させた。その後、粗物質をフラッシュクロマトグラ
フィー (シリカゲル、4 g、ヘプタン中 10 % ~ 40 % EtOAc) によって精製して、
標記化合物を明黄色の無定形固体として生成した (44 mg; 50 %)。m / z = 68
4.3 [M + H]⁺

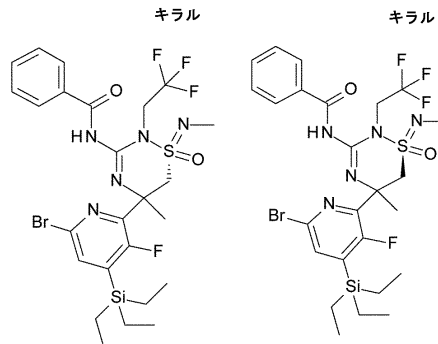
40

【0164】

e) N - [(1 R) - 5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 4 - トリエチルシリルピリジン
- 2 - イル) - 5 - メチル - 1 - メチルイミノ - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフ
ルオロエチル) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - イル] ベンズアミド及び N - [

50

(1S)-5-(6-ブromo-3-フルオロ-4-トリエチルシリルピリジン-2-イル)-5-メチル-1-メチルイミノ-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6H-1,2,4-チアジアジン-3-イル]ベンズアミド(ジアステレオマーの混合物)
【化31】



10

アセトニトリル(0.7ml)中のN-[[2-(6-ブromo-3-フルオロ-4-トリエチルシリルピリジン-2-イル)-1-[N-メチル-S-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)スルホンイミドイル]プロパン-2-イル]カルバモチオイル]ベンズアミドの溶液に、室温で、N-1-(エチルイミノ)メチレン-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン(14.3mg、16.3μl、92μmol、Eq:1.5)を加え、混合物を80℃で1.5時間攪拌した。明黄色の溶液を蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、4g、ヘプタン中0%~40%EtOAc)によって精製して、標記化合物を無色の無定形固体として生成した(22mg;55%及び10mg;25%)。m/z = 653.4 [M+H]⁺

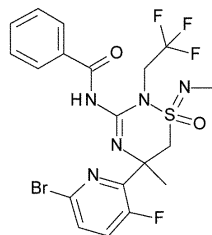
20

【0165】

f)N-[5-(6-ブromo-3-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチル-1-メチルイミノ-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6H-1,2,4-チアジアジン-3-イル]ベンズアミド

【化32】

30



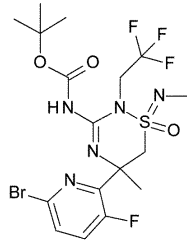
脱水THF(1.8ml)及びDMF(1.8ml)中のN-(5-(6-ブromo-3-フルオロ-4-(トリエチルシリル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-1-(メチルイミノ)-1-オキシド-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-1,2,4-チアジアジン-3-イル)ベンズアミド(0.180g、277μmol、Eq:1)の溶液に、25℃で、酢酸(33.2mg、31.6μl、553μmol、Eq:2)及びフッ化カリウム(32.1mg、553μmol、Eq:2)を加え、生じた白色の懸濁液を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、残留物をAcOEt(7ml)/飽和NaHCO₃水溶液(3ml)で抽出した。水層をEtOAc(3×5ml)で逆抽出した。有機層を合わせ、飽和NaCl(1×5ml)で洗浄し、これをNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、標記化合物を白色の固体として生成した(72mg;49%)。m/z = 538.2 [M+H]⁺

40

【0166】

50

g) tert - ブチル N - [5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 - メチルイミノ - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - イル] カルバマート
【化 3 3】



10

THF (1 . 0 ml) 中の N - (5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 - (メチルイミノ) - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - イル) ベンズアミド (0 . 0 8 5 g , 1 5 8 μ mol , Eq : 1) の攪拌溶液に、25 で、トリエチルアミン (3 5 . 3 mg , 4 8 . 6 μ l , 3 4 9 μ mol , Eq : 2 . 2) 及び DMA P (1 9 . 4 mg , 1 5 8 μ mol , Eq : 1) を加え、続いて、二炭酸ジ - tert - ブチル (7 6 . 1 mg , 3 4 9 μ mol , Eq : 2 . 2) を添加した。反応混合物を 6 時間攪拌した。追加の二炭酸ジ - tert - ブチル (3 4 . 6 mg , 1 5 8 μ mol , Eq : 1) 、 DMA P (3 . 8 7 mg , 3 1 . 7 μ mol , Eq : 0 . 2) 、 トリエチルアミン (1 6 mg , 2 2 . 1 μ l , 1 5 8 μ mol , Eq : 1) を反応混合物に加え、更に 1 時間攪拌した。暗黄色の粗反応混合物を蒸発乾固させた。残留物を MeOH (1 . 0 ml) に溶解し、アンモニア (MeOH 中 7 N) (1 . 1 3 ml , 7 . 9 2 mmol , Eq : 5 0) を 2 5 で加えた。生じた帯褐色の溶液を 2 5 分間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、その後、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、4 g、ヘプタン中 0 % ~ 3 0 % EtOAc) によって精製して、標記化合物を無色の泡状物として生成した (4 2 mg ; 5 0 %) 。 m / z = 5 3 4 . 2 [M + H] ⁺

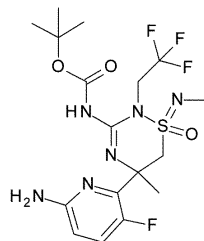
20

【 0 1 6 7 】

h) tert - ブチル N - [5 - (6 - アミノ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 - メチルイミノ - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - イル] カルバマート

30

【化 3 4】



40

1 0 mL の丸底フラスコ中、tert - ブチル (5 - (6 - ブロモ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 - (メチルイミノ) - 1 - オキソ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジン - 3 - イル) カルバマート (0 . 0 4 5 g , 8 4 . 5 μ mol , Eq : 1) をジオキサン (2 2 5 μ l) 及び水 (9 0 μ l) と混ぜ合わせて、無色の溶液を与えた。この溶液に、25 で、アジ化ナトリウム (4 4 mg , 6 7 6 μ mol , Eq : 8) 、ヨウ化銅 (I) (6 . 4 4 mg , 3 3 . 8 μ mol , Eq : 0 . 4) 、アスコルビン酸ナトリウム (6 . 7 mg , 3 3 . 8 μ mol , Eq : 0 . 4) 、続いて、trans - N , N - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン (1 2 mg , 1 3 . 3 μ l , 8 4 . 5 μ mol , Eq : 1) を加えた。暗緑色の反応混合物を 7 0 まで加熱し、7 0 分間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、AcOEt で

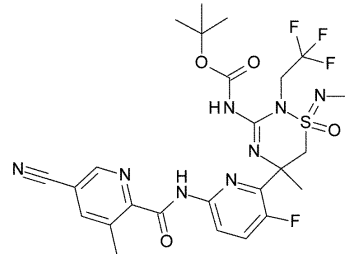
50

3回抽出した。有機層を合わせ、飽和NaCl水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、4g、ヘプタン中5%~40%EtOAc）によって精製して、標記化合物を無定形固体として生成した（15mg；38%）。m/z = 469.3 [M+H]⁺

【0168】

i) tert-ブチルN-[5-[6-[（5-シアノ-3-メチルピリジン-2-カルボニル）アミノ]-3-フルオロピリジン-2-イル]-5-メチル-1-メチルイミノ-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6H-1,2,4-チアジアジン-3-イル]カルバマート

【化35】



10

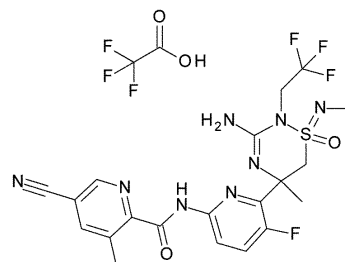
ジクロロメタン（0.6ml）中の5-シアノ-3-メチルピコリン酸（7.89mg、48.7μmol、Eq:1.2）の懸濁液に、0 で、1-クロロ-N,N,2-トリメチルプロパ-1-エン-1-アミン（Ghosez試薬）（6.77mg、6.71μl、50.7μmol、Eq:1.25）を加え、生じた無色の溶液を0 で15分間撹拌した。上記反応混合物に、ジクロロメタン（800μl）中のtert-ブチル（5-（6-アミノ-3-フルオロピリジン-2-イル）-5-メチル-1-（メチルイミノ）-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-1,2,4-チアジアジン-3-イル）カルバマート（0.019g、40.6μmol、Eq:1）の溶液を0 で加え、得られた黄色の溶液を室温まで放置し、60分間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、4g、n-ヘプタン中40%AcOEtの均一濃度）によって精製して、標記化合物を白色の固体として生成した（8.8mg；35%）。m/z = 513.3 [M+H-Boc]⁺

20

【0169】

j) N-[6-[3-アミノ-5-メチル-1-メチルイミノ-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6H-1,2,4-チアジアジン-5-イル]-5-フルオロピリジン-2-イル]-5-シアノ-3-メチルピリジン-2-カルボキサミド；2,2,2-トリフルオロ酢酸

【化36】



40

ジクロロメタン（110μl）中のtert-ブチル（5-（6-（5-シアノ-3-メチルピコリンアミド）-3-フルオロピリジン-2-イル）-5-メチル-1-（メチルイミノ）-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-1,2,4-チアジアジン-3-イル）カルバマート（8.8mg、14.4μmol

50

、Eq：1)の攪拌溶液に、25 で、TFA(164mg、111 μ l、1.44mmol、Eq：100)を加え、30分間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、標記化合物を無色の無定形固体として生成した(8.43mg；94%)。m/z = 513.3 [M + H - TFA]⁺

【0170】

実施例14：(5R)-5-(6-ブromo-3-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチル-1-メチルイミノ-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6H-1,2,4-チアジアジン-3-アミン；2,2,2-トリフルオロ酢酸

実施例14を、(R,Z)-N-(1-(6-ブromo-3-フルオロ-4-(トリエチルシリル)ピリジン-2-イル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドから開始して、実施例13a)~13g)及び13j)に記載した方法と同様にして調製して、標記化合物を明黄色の無定形固体として生成した。m/z = 434.1 [M + H - TFA]⁺

10

【0171】

実施例15：N-[6-[(5R)-3-アミノ-5-メチル-1-メチルイミノ-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6H-1,2,4-チアジアジン-5-イル]-5-フルオロピリジン-2-イル]-5-シアノ-3-メチルピリジン-2-カルボキサミド；2,2,2-トリフルオロ酢酸([1エピマー][エンティティB])

標記化合物を、(R,Z)-N-(1-(6-ブromo-3-フルオロ-4-(トリエチルシリル)ピリジン-2-イル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドから開始して、実施例13a)~13j)に記載した方法と同様にして調製した。m/z = 434.1 [M + H - TFA]⁺

20

【0172】

実施例16：N-[6-[(5R)-3-アミノ-5-メチル-1-メチルイミノ-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6H-1,2,4-チアジアジン-5-イル]-5-フルオロピリジン-2-イル]-5-シアノ-3-メチルピリジン-2-カルボキサミド；2,2,2-トリフルオロ酢酸([1エピマー][エンティティC])

標記化合物を、(R,Z)-N-(1-(6-ブromo-3-フルオロ-4-(トリエチルシリル)ピリジン-2-イル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドから開始して、実施例13a)~13j)に記載した方法と同様にして調製した。m/z = 434.1 [M + H - TFA]⁺

30

【0173】

実施例17：N-(6-((5R)-3-アミノ-5-メチル-1-(メチルイミノ)-1-オキシド-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5,6-ジヒドロ-2H-1,2,4-チアジアジン-5-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-3-クロロ-5-シアノピコリンアミド([1エピマー][エンティティC])

標記化合物を、(R,Z)-N-(1-(6-ブromo-3-フルオロ-4-(トリエチルシリル)ピリジン-2-イル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドから開始して、実施例13a)~13j)に記載した方法と同様にして調製した。m/z = 533.1 / 531.2 [M + H]⁺。C1-同位体。

40

【0174】

実施例18：N-[6-[(5R)-3-アミノ-5-メチル-1-メチルイミノ-1-オキソ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6H-1,2,4-チアジアジン-5-イル]-5-フルオロピリジン-2-イル]-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-カルボキサミド；2,2,2-トリフルオロ酢酸([1エピマー][エンティティC])

標記化合物を、(R,Z)-N-(1-(6-ブromo-3-フルオロ-4-(トリエチルシリル)ピリジン-2-イル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンア

50

ミドから開始して、実施例 13 a) ~ 13 j) に記載した方法と同様にして調製した。m
/ z = 506.2 [M + H - T F A] +

フロントページの続き

- (72)発明者 ドレンテ, コジモ
スイス国、ツェーハー - 4 1 2 3 アルシュヴィル、シュピッツヴァルトシュトラッセ 1 4 3 エ
ー
- (72)発明者 グーバ, ヴォルフガング
ドイツ国、7 9 3 7 9 ミュールハイム、アム・リュッタッカー 3
- (72)発明者 ハーブ, ヴォルフガング
ドイツ国、7 9 5 4 0 レラハ、フリドリッヒ - エンゲル - シュトラッセ 5 1
- (72)発明者 ペーターズ, イェンス - ウーヴェ
ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハ - ヴィーレン、ヴィンケルマッテン 8
- (72)発明者 ヴォルテリング, トーマス
ドイツ国、7 9 1 0 4、フライブルク、レーテヴェーク 1 3
- (72)発明者 オプスト・ザンダー, ウルリケ
スイス国、ツェーハー - 4 1 5 3 ラйнаッハ・ベーエル、テルヴィラーシュトラッセ 4 1
- (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

審査官 石井 徹

- (56)参考文献 国際公開第2011/044184 (WO, A1)
特表2013-507368 (JP, A)
国際公開第2014/150340 (WO, A1)
国際公開第2014/150331 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)