(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6574756号
(P6574756)
(45)発行日　令和1年9月11日(2019.9.11)　(24)登録日　令和1年8月23日(2019.8.23)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 413/14 (2006.01)　C07D 413/14 CSP
A61K 31/5355 (2006.01)　A61K 31/5355
A61P 1/00 (2006.01)　A61P 1/00
A61P 7/02 (2006.01)　A61P 7/02
A61P 9/00 (2006.01)　A61P 9/00

請求項の数 3　(全 68 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-506890 (P2016-506890)
(86)(22)出願日　平成26年4月8日 (2014.4.8)
(65)公表番号　特表2016-515638 (P2016-515638A)
(43)公表日　平成28年5月30日 (2016.5.30)
(86)国際出願番号　PCT/EP2014/056985
(87)国際公開番号　WO2014/166906
(87)国際公開日　平成26年10月16日 (2014.10.16)
審査請求日　平成29年4月5日 (2017.4.5)
審判番号　不服2018-13720 (P2018-13720/J1)
審判請求日　平成30年10月16日 (2018.10.16)
(31)優先権主張番号　13163430.5
(32)優先日　平成25年4月11日 (2013.4.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁 (EP)

(73)特許権者　591003013
エフ．ホフマン－ラ　ロシュ　アーゲー
F．　HOFFMANN－LA　ROCHE　AKTIENGESELLSCHAFT
スイス・シーエイチ－４０７０バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ１２４
(73)特許権者　510224468
シエナ・ビオテク・エッセ・ピ・ア
ＳＩＥＮＡ　ＢＩＯＴＥＣＨ　Ｓ．Ｐ．Ａ
イタリア国、イ－５３１００　シエナ、ストラダ・デル・ペトリッチョ・エ・ベルリグアルド　３５
(74)代理人　110001508
特許業務法人　津国
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＢＡＣＥ１阻害剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下からなる群より選択される化合物：
Ｎ－（６－（（４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－２－アミノ－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド、及び
Ｎ－（６－（（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－２－アミノ－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド、
又はその薬学的に許容しうる塩。
【請求項２】
請求項１に記載の化合物と薬学的に許容しうる担体及び／又は薬学的に許容しうる補助物質とを含む、医薬組成物。
【請求項３】
アルツハイマー病の治療的及び／又は予防的処置のための請求項２に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
発明の分野

本発明は、ＢＡＣＥ１阻害性を有するフルオロメチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－［１，３］オキサジン－２－イルアミン、これらの製造法、これらを含有する医薬組成物及び治療活性物質としてのこれらの使用を提供する。

【背景技術】

【０００２】

背景技術

アルツハイマー病（ＡＤ）は、中枢神経系の神経変性障害であり、そして高齢者人口における進行性認知症の主な原因である。その臨床症状は、記憶、認識、時間及び場所の見当識、判断力並びに論理的思考の障害であるが、また重度の情緒障害でもある。現在のところ、この疾患又はその進行を防ぐか、あるいはその臨床症状を安定に回復させることができる利用可能な処置法は存在しない。ＡＤは、高い平均余命を持つ全ての社会における主要な健康問題になっており、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。

【０００３】

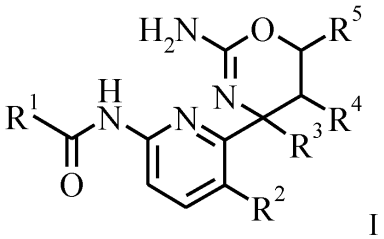
ＡＤは、中枢神経系（ＣＮＳ）における２つの主要な病理である、アミロイド斑及び神経原線維変化の発生を特徴とする（非特許文献１，２）。両方の病理はまた、ダウン症候群（２１トリソミー）の患者においても共通に観察されるが、これらの患者も若年期にＡＤ様症状を呈する。神経原線維変化は、微小管関連タンパク質タウ（ＭＡＰＴ）の細胞内凝集体である。アミロイド斑は、細胞外空間に存在する；その主成分は、Ａβ－ペプチドである。後者は、β－アミロイド前駆体タンパク質（ＡＰＰ）から一連のタンパク分解切断工程により誘導される、タンパク分解断片の一群である。ＡＰＰの幾つかの型が同定されており、その中で最も豊富なものは、６９５、７５１及び７７０アミノ酸長のタンパク質である。これらは全て、単一遺伝子からディファレンシャルスプライシングにより生じる。Ａβ－ペプチドは、ＡＰＰの同じドメインに由来するが、そのＮ－及びＣ－末端が異なり、その主要な種は４０及び４２アミノ酸長のものである。凝集Ａβ－ペプチドがＡＤの病理発生における必須の分子であることを強く示唆する幾つかの証拠が存在する：１）Ａβ－ペプチドから形成されたアミロイド斑は、ＡＤ病理の不変部分である；２）Ａβ－ペプチドは、ニューロンに対して毒性がある；３）家族性アルツハイマー病（ＦＡＤ）において、疾患遺伝子のＡＰＰ、ＰＳＮ１、ＰＳＮ２における突然変異は、Ａβ－ペプチドのレベルの上昇及び早期の脳アミロイドーシスをもたらす；４）このようなＦＡＤ遺伝子を発現するトランスジェニックマウスは、ヒトのその疾患と多くの類似点を持つ病態を呈する。Ａβ－ペプチドは、β－及びγ－セクレターゼと呼ばれる２種のタンパク分解酵素の連続作用によりＡＰＰから産生される。β－セクレターゼは、最初にＡＰＰの細胞外ドメインにおいて、膜貫通ドメイン（ＴＭ）の外側約２８アミノ酸を切断することによって、ＴＭ－及び細胞質ドメインを含有するＡＰＰのＣ－末端断片（ＣＴＦβ）を産生する。ＣＴＦβは、γ－セクレターゼの基質であって、これが、ＴＭ内の幾つかの隣接位置で切断することにより、Ａβペプチド及び細胞質断片を産生する。γ－セクレターゼは、少なくとも４種の異なるタンパク質の複合体であり、その触媒サブユニットは、プレセニリンタンパク質（ＰＳＥＮ１、ＰＳＥＮ２）の可能性が高い。β－セクレターゼ（ＢＡＣＥ１、Ａｓｐ２；ＢＡＣＥは、β－部位ＡＰＰ切断酵素を表す）は、膜貫通ドメインにより膜中に固定されているアスパルチルプロテアーゼである（非特許文献３）。これは、人体の多くの組織において発現するが、そのレベルは、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によって、その活性はＡβ－ペプチドの生成をもたらすＡＰＰのプロセシングにとって不可欠であり、ＢＡＣＥ１の非存在下ではＡβ－ペプチドが産生されないことが明確に示された（非特許文献４，５）。ヒトＡＰＰ遺伝子を発現するように遺伝子操作されており、そして老化過程で広範なアミロイド斑を形成し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りβ－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（非特許文献６）。よって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に有用な剤となりうることが推測される。

【０００４】
更に、神経組織（例えば、脳）内、同組織上又は同組織周囲のβ－アミロイドペプチドの形成、又は形成及び沈着は、本化合物により阻害される（即ち、ＡＰＰ又はＡＰＰ断片からのＡβ産生の阻害）。
【０００５】
ＢＡＣＥ１の阻害剤は、更に以下の疾患を処置するのに使用されうる：ＩＢＭ（封入体筋炎）（非特許文献７）、ダウン症候群（非特許文献８）、ウィルソン病（非特許文献９）、ウィップル病（非特許文献１０）、脊髄小脳失調症（SpinoCerebellar Ataxia）１型及び脊髄小脳失調症７型（非特許文献１１）、皮膚筋炎（非特許文献１２，１３）、カポジ肉腫（非特許文献１４）、多形神経膠芽腫（E-MEXP-2576,http://www.ebi.ac.uk/microarray-as/aer/result?queryFor=PhysicalArrayDesign&aAccession=A-MEXP-258）、関節リウマチ（Ungethuem U. et al, GSE2053）、筋萎縮性側索硬化症（非特許文献１５，１６）、ハンチントン病（非特許文献１７，１８）、多発性骨髄腫（非特許文献１９）、悪性黒色腫（非特許文献２０）、シェーグレン症候群（非特許文献２１）、エリテマトーデス（非特許文献２２）、マクロファージ性筋筋膜炎、若年性特発性関節炎、肉芽腫性関節炎、乳癌（非特許文献２３，２４）、消化器疾患（非特許文献２５）、自己免疫性／炎症性疾患（非特許文献２６）、関節リウマチ（非特許文献２７）、炎症反応（非特許文献２８）、動脈血栓症（非特許文献２９）、心筋梗塞及び卒中のような心血管疾患（非特許文献３０）並びにグレーブス病（非特許文献３１）。
【０００６】
特許文献１は、２－アミノ－４－（ピリジン－２－イル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン誘導体並びにＢＡＣＥ－１及び／又はＢＡＣＥ－２阻害剤としてこれらの使用を記載し、特許文献２及び特許文献３は、ＢＡＣＥ１阻害剤としてのオキサジン誘導体を記載している。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００７】
【特許文献１】国際公開第２０１３／０２７１８８号
【特許文献２】ＥＰ２５１１２６８
【特許文献３】国際公開第２０１２／１４７７６３号
【非特許文献】
【０００８】
【非特許文献１】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
【非特許文献２】Selkoe, Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, Annu Rev Cell Biol. 1994;10:373-403
【非特許文献３】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
【非特許文献４】Luo et al., Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation, Nat Neurosci. 2001 Mar; 4(3):231-2
【非特許文献５】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
【非特許文献６】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
【非特許文献７】Vattemi G. et al., Lancet. 2001 Dec 8;358(9297):1962-4

【非特許文献８】Barbiero L. et al, Exp Neurol. 2003 Aug;182(2):335-45
【非特許文献９】Sugimoto I. et al., J Biol Chem. 2007 Nov 30;282(48):34896-903
【非特許文献１０】Desnues B. et al., Clin Vaccine Immunol. 2006 Feb;13(2):170-8
【非特許文献１１】Gatchel J.R. et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2008 Jan 29;105(4):1291-6
【非特許文献１２】Greenberg S.A. et al., Ann Neurol. 2005 May;57(5):664-78
【非特許文献１３】Greenberg S.A. et al., Neurol2005 May;57(5):664-78
【非特許文献１４】Lagos D. et al, Blood, 2007 Feb 15; 109(4):1550-8
【非特許文献１５】Koistinen H. et al., Muscle Nerve. 2006 Oct;34(4):444-50
【非特許文献１６】Li Q.X. et al, Aging Cell. 2006 Apr;5(2):153-65
【非特許文献１７】Kim Y.J. et al., Neurobiol Dis. 2006 May;22(2):346-56. Epub 2006 Jan 19
【非特許文献１８】Hodges A. et al., Hum Mol Genet. 2006 Mar 15;15(6):965-77. Epub 2006 Feb 8
【非特許文献１９】Kihara Y. et al, Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Dec 22;106(51):21807-12
【非特許文献２０】Talantov D. et al, Clin Cancer Res. 2005 Oct 15;11(20):7234-42
【非特許文献２１】Basset C. et al., Scand J Immunol. 2000 Mar;51(3):307-11
【非特許文献２２】Grewal P.K. et al, Mol Cell Biol. 2006, Jul;26(13):4970-81
【非特許文献２３】Hedlund M. et al, Cancer Res. 2008 Jan 15;68(2):388-94
【非特許文献２４】Kondoh K. et al., Breast Cancer Res Treat. 2003 Mar;78(1):37-44
【非特許文献２５】Hoffmeister A. et al, JOP. 2009 Sep 4;10(5):501-6
【非特許文献２６】Woodard-Grice A.V. et al., J Biol Chem. 2008 Sep 26;283(39):26364-73. Epub 2008 Jul 23
【非特許文献２７】Toegel S. et al, Osteoarthritis Cartilage. 2010 Feb;18(2):240-8. Epub 2009 Sep 22
【非特許文献２８】Lichtenthaler S.F. et al., J Biol Chem. 2003 Dec 5;278(49):48713-9. Epub 2003 Sep 24
【非特許文献２９】Merten M. et al., Z Kardiol. 2004 Nov;93(11):855-63
【非特許文献３０】Maugeri N. et al., Srp Arh Celok Lek. 2010 Jan;138 Suppl 1:50-2
【非特許文献３１】Kiljanski J. et al, Thyroid. 2005 Jul;15(7):645-52

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００９】
本発明は、式Ｉの新規な化合物、これらの製造、本発明による化合物に基づく医薬及びこれらの生産、並びに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の化合物の使用を提供する。更には筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、動脈血栓症、自己免疫性／炎症性疾患、乳癌のような癌、心筋梗塞及び卒中のような心血管疾患、皮膚筋炎、ダウン症候群、消化器疾患、多形神経膠芽腫、グレーブス病、ハンチントン病、封入体筋炎（ＩＢＭ）、炎症反応、カポジ肉腫、コストマン病、エリテマトーデス、マクロファージ性筋筋膜炎、若年性特発性関節炎、肉芽腫性関節炎、悪性黒色腫、多発性骨髄腫、関節リウマチ、シェーグレン症候群、脊髄小脳失調症１型、脊髄小脳失調症７型、ウィップル病並びにウィルソン病の処置における式Ｉの化合物の使用。式Ｉの新規化合物は、改善された薬理学的特性を有する。
【課題を解決するための手段】
【００１０】
発明の概要
本発明は、式Ｉ：

【化１】



I

［式中、置換基及び変数は、以下及び特許請求の範囲に記載されるとおりである］
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【００１１】

本化合物は、Ａｓｐ２（β－セクレターゼ、ＢＡＣＥ１又はメマプシン－２）阻害活性を有しており、そのためβ－アミロイドレベル及び／又はβ－アミロイドオリゴマー及び／又はβ－アミロイド斑及び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うる。

【発明を実施するための形態】

【００１２】

発明の詳細な説明

本発明は、式Ｉの化合物及びこれらの薬学的に許容しうるこれらの塩、上記化合物の製造、これらを含有する医薬及びこれらの製造、並びにＢＡＣＥ１の阻害に関連する疾患及び障害（例えば、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上記化合物の使用を提供する。更には、神経組織（例えば、脳）内、同組織上又は同組織周囲のβ－アミロイド斑の形成、又は形成及び沈着は、本化合物により、ＡＰＰ又はＡＰＰ断片からのＡβ産生を阻害することによって阻害される。

【００１３】

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

【００１４】

特に明記されない限り、明細書及び特許請求の範囲を含む、本出願において用いられる以下の用語は、下記の定義を有する。本明細書及び添付の特許請求の範囲において用いられるとおり、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈が明確に指示しない限り、複数の指示対象を含むことに注意しなければならない。

【００１５】

用語「C_{1-6}－アルキル」は、単独で又は他の基との組合せで、直鎖であっても、分岐（単一分岐又は多分岐）していてもよい炭化水素ラジカルを表し、ここでアルキル基は、一般に、１～６個の炭素原子、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－プロピル等を包含する。特定の「C_{1-6}－アルキル」は、「C_{1-3}－アルキル」である。特定の基は、メチル及びエチルである。最も特には、メチルである。

【００１６】

用語「ハロゲン－C_{1-6}－アルキル」は、単独で又は他の基との組合せで、１個又は複数個のハロゲン、詳細には１～５個のハロゲン、より詳細には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C_{1-6}－アルキルを指す。特定のハロゲンは、フルオロである。特定の「ハロゲン－C_{1-6}－アルキル」は、フルオロ－C_{1-6}－アルキルであり、特定の「ハロゲン－C_{1-3}－アルキル」は、フルオロ－C_{1-3}－アルキルである。例は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル等である。特定の基は、ジフルオロメチル及びトリフルオロメチルである。

【００１７】
用語「シアノ－Ｃ$_{1-6}$－アルキル」は、単独で又は他の基との組合せで、１個又は複数個のシアノ、詳細には１個のシアノによって置換されている、本明細書に定義されるＣ$_{1-6}$－アルキルを指す。例は、シアノメチル、シアノエチル等である。
【００１８】
用語「Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ－Ｃ$_{1-6}$－アルキル」は、単独で又は他の基との組合せで、本明細書に定義される１個又は複数個のＣ$_{1-6}$－アルコキシ、詳細には１個のＣ$_{1-6}$－アルコキシによって置換されている、本明細書に定義されるＣ$_{1-6}$－アルキルを指す。特定の「Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ－Ｃ$_{1-6}$－アルキル」は、メトキシ－Ｃ$_{1-6}$－アルキルである。例は、メトキシメチル、メトキシエチル等である。
【００１９】
用語「シアノ」は、単独で又は他の基との組合せで、Ｎ≡Ｃ－（ＮＣ－）のことをいう。
【００２０】
用語「ハロゲン」は、単独で又は他の基との組合せで、クロロ（Ｃｌ）、ヨード（Ｉ）、フルオロ（Ｆ）及びブロモ（Ｂｒ）を意味する。特定の「ハロゲン」は、Ｃｌ及びＦである。特定の基は、Ｆである。
【００２１】
用語「ヘテロアリール」は、単独で又は他の基との組合せで、６～１４個、特に６～１０個の環原子を含み、かつＮ、Ｏ及びＳ、特に１個のＮ又は２個のＮ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員環、特に５～８、又は複数の縮合環を有する芳香族炭素環式基（その基において、少なくとも１個の複素環式環は、芳香族である）を指す。「ヘテロアリール」の例としては、ベンゾフリル、ベンゾイミダゾリル、１Ｈ－ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、フリル、イミダゾリル、インダゾリル、１Ｈ－インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル（ピラジル）、１Ｈ－ピラゾリル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キノリニル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－［１］ピリンジニル等が挙げられる。特定の「ヘテロアリール」は、ピリジニル、ピラジニル及び１Ｈ－ピラゾリル、並びにオキサゾリル及び１Ｈ－ピラゾリルである。特定の「ヘテロアリール」は、ピリジン－２－イル、ピラジン－２－イル及び１Ｈ－ピラゾール－３－イルである。
【００２２】
用語「Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ」は、単独で又は他の基との組合せで、直鎖であっても、分岐（単一分岐又は多分岐）していてもよい－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$－アルキルラジカル（ここで、アルキル基は、一般に、１～６個の炭素原子を含む）、例えば、メトキシ（ＯＭｅ、ＭｅＯ）、エトキシ（ＯＥｔ）、プロポキシ、イソプロポキシ（ｉ－プロポキシ）、ｎ－ブトキシ、ｉ－ブトキシ（イソ－ブトキシ）、２－ブトキシ（sec－ブトキシ）、ｔ－ブトキシ（tert－ブトキシ）、イソペンチルオキシ（ｉ－ペンチルオキシ）等を表す。特定の「Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ」は、１～４個の炭素原子を有する基である。具体的には、メトキシである。
【００２３】
用語「ハロゲン－Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ」は、単独で又は他の基との組合せで、１個又は複数個のハロゲン、特にフルオロ、によって置換されている、本明細書に定義されるＣ$_{1-6}$－アルコキシを指す。特定の「ハロゲン－Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ」は、フルオロ－Ｃ$_{1-6}$－アルコキシである。具体的な「ハロゲン－Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ」は、トリフルオロメトキシである。
【００２４】
用語「Ｃ$_{2-6}$－アルキニル－Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ」は、単独で又は他の基との組合

せで、本明細書に定義される１個又は複数個のＣ$_{2-6}$－アルキニル、特に１個のＣ$_{2-6}$－アルキニル、によって置換されている、本明細書に定義されるＣ$_{1-6}$－アルコキシを指す。

【００２５】

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

【００２６】

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又は二環式環系を示す。アリール部分の例には、フェニル及びナフチルが含まれる。具体的な「アリール」は、フェニルである。

【００２７】

「薬学的に許容しうる塩」という用語は、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適した塩のことをいう。無機及び有機酸との適切な塩の例は、特に限定されないが、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）（硫酸（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、塩酸、トリフルオロ酢酸及びフマル酸である。

【００２８】

「薬学的に許容しうる担体」及び「薬学的に許容しうる補助物質」という用語は、製剤の他の成分と相性のよい、希釈剤又は賦形剤のような担体及び補助物質のことをいう。

【００２９】

「医薬組成物」という用語は、特定の成分を所定の量又は割合で含む製品、及び特定量で特定の成分を合わせることにより直接又は間接的に生じる任意の製品を包含する。特に１種以上の活性成分、及び不活性成分を含む任意の担体を含む製品を、並びに、任意の２種以上の成分の、組合せ、複合体形成若しくは凝集により、又は１種以上の成分の解離により、又は１種以上の成分の他のタイプの反応若しくは相互作用により、直接又は間接的に生じる任意の製品を、包含する。

【００３０】

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

【００３１】

用語「半数阻害濃度」（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、ｐＩＣ５０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$_{50}$値は絶対値ではなく、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式を使用して、絶対阻害定数（Ｋｉ）に変換することができる（Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099）。用語「阻害定数」（Ｋｉ）は、ある受容体に対する特定の阻害剤の絶対結合親和性を示す。これは、競合結合アッセイを使用して測定され、競合リガンド（例えば、放射性リガンド）が存在しない場合に、特定の阻害剤が受容体の５０％を占めるであろう濃度に等しい。Ｋｉ値は、ｐＫｉ値（－ｌｏｇ Ｋｉ）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。

【００３２】

「治療上有効量」は、疾患状態を処置するために対象に投与されるとき、疾患状態のためかかる処置をもたらすのに十分である化合物の量を意味する。「治療上有効量」は、化合物、処置される疾患状態、処置される重要度又は疾患、対象の年齢及び相対的健康状態、投与の経路及び形態、主治医又は獣医の判断、及び他の因子に依存して、変動する。

【００３３】

用語「本明細書に定義される」及び「本明細書に記載される」は、変数について言及するとき、その変数の広い定義、並びに存在するならば、詳細な定義、より詳細な定義及び最も詳細な定義を参照により援用する。

【００３４】

用語「処理すること」、「接触すること」、及び「反応させること」は、化学反応に言及するとき、所定及び／又は所望の生成物を生成するのに適切な条件下で２種以上の試薬を加えるか、又は混合することを意味する。所定及び／又は所望の生成物を生成する反応は、必ずしも、最初に加えられた２つの試薬の組み合わせから直接的に生じないこともある、すなわち、所定及び／又は所望の生成物の形成を最終的に導く混合物において生成される１つ又は複数の中間体が存在することもあると、解されるべきである。

【００３５】

用語「保護基」は、合成化学においてそれに従来関連した意味で、化学反応を別の保護されていない反応部位で選択的に行うことができるように、多官能性化合物中の１つの反応部位を選択的にブロックする基を示す。保護基は、適切な時点で除去することができる。例示的な保護基は、アミノ保護基、カルボキシ保護基又はヒドロキシ保護基である。用語「アミノ保護基」（本明細書において、Ｘでもある）は、アミノ基を保護することを意図する基を示し、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル（カルボベンジルオキシ、ＣＢＺ）、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル（ＦＭＯＣ）、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル、ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニル（ＢＯＣ）及びトリフルオロアセチルを含む。これらの基の更なる例については、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5、及びT.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981 に見出される。用語「保護されたアミノ基」は、アミノ保護基によって置換されているアミノ基を指す。特定のアミノ保護基は、tert－ブトキシカルボニル基及びジメトキシトリチルである。

【００３６】

用語「脱離基」は、有機合成化学においてそれに従来関連した意味を有する基、すなわち、置換反応条件下で置き換えられうる原子又は基を示す。脱離基の例としては、ハロゲン、特にブロモ、アルカン－又はアリーレンスルホニルオキシ、例えばメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、チオメチル、ベンゼンスルホニルオキシ、トシルオキシ、ジハロホスフィノイルオキシ、場合により置換されているベンジルオキシ、イソプロピルオキシ及びアシルオキシが挙げられる。

【００３７】

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) に定義されるような芳香族性の従来の概念を示す。

【００３８】

用語「薬学的に許容しうる賦形剤」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、抗酸化剤、界面活性剤又は滑沢剤を示す。

【００３９】

化学構造内にキラル炭素が存在する場合はいつでも、そのキラル炭素に関連した全ての立体異性体が、純粋な立体異性体及びそれらの混合物として、その構造に包含されることが意図される。

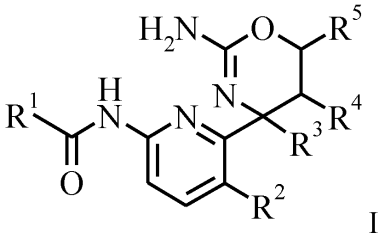
【００４０】

本発明はまた、医薬組成物、上記化合物の使用方法及び調製方法を提供する。

【００４１】

全ての別々の実施態様は組合せてもよい。

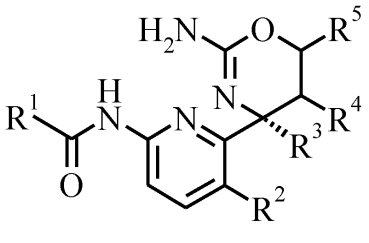
【００４２】
本発明の一実施態様は、式Ｉ：
【化２】



I

［式中、
R^1は、
ｉ）アリール、
ii）アミノ、シアノ、シアノ－C_{1-6}－アルキル、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ－C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルキニル－C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～４個の置換基によって置換されているアリール、
iii）ヘテロアリール、及び
iv）アミノ、シアノ、シアノ－C_{1-6}－アルキル、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ－C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルキニル－C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～４個の置換基によって置換されているヘテロアリール
からなる群より選択され；
R^2は、
ｉ）水素、
ii）C_{1-6}－アルキル、及び
iii）ハロゲン
からなる群より選択され；
R^3は、
ｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ii）ハロゲン－C_{1-6}－アルキル
からなる群より選択され、
R^4は、
ｉ）ハロゲン、及び
ii）水素
からなる群より選択され、
R^5は、ハロゲン－C_{1-6}－アルキルである］
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を提供する。
【００４３】
本発明の特定の実施態様は、式Ｉａ：

【化３】

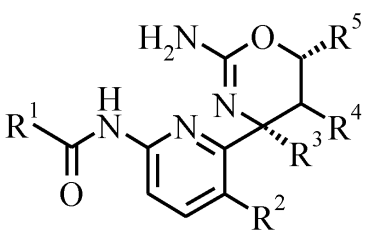


Ia

［式中、
Ｒ[1]は、
ｉ）アリール、
ii）アミノ、シアノ、シアノ－Ｃ$_{1-6}$－アルキル、ハロゲン、ハロゲン－Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ、ハロゲン－Ｃ$_{1-6}$－アルキル、Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ－Ｃ$_{1-6}$－アルキル、Ｃ$_{2-6}$－アルキニル－Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ、Ｃ$_{2-6}$－アルキニル及びＣ$_{1-6}$－アルキルから個々に選択される１～２個の置換基によって置換されているアリール、
iii）ヘテロアリール、及び
iv）アミノ、シアノ、シアノ－Ｃ$_{1-6}$－アルキル、ハロゲン、ハロゲン－Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ、ハロゲン－Ｃ$_{1-6}$－アルキル、Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ－Ｃ$_{1-6}$－アルキル、Ｃ$_{2-6}$－アルキニル－Ｃ$_{1-6}$－アルコキシ、Ｃ$_{2-6}$－アルキニル及びＣ$_{1-6}$－アルキルから個々に選択される１～２個の置換基によって置換されているヘテロアリール
からなる群より選択され；
Ｒ[2]は、
ｉ）水素、
ii）Ｃ$_{1-6}$－アルキル、及び
iii）ハロゲン
からなる群より選択され；
Ｒ[3]は、
ｉ）Ｃ$_{1-6}$－アルキル、及び
ii）ハロゲン－Ｃ$_{1-6}$－アルキル
からなる群より選択され、
Ｒ[4]は、
ｉ）ハロゲン、及び
ii）水素
からなる群より選択され、
Ｒ[5]は、ハロゲン－Ｃ$_{1-6}$－アルキルである］
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【００４４】
本発明の特定の実施態様は、式Ｉｃ：

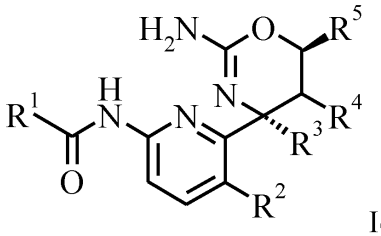
【化４】



Ic

［式中、
R^1は、
ｉ）アリール、
ii）アミノ、シアノ、シアノ－C_{1-6}－アルキル、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ－C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルキニル－C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～４個の置換基によって置換されているアリール、
iii）ヘテロアリール、及び
iv）アミノ、シアノ、シアノ－C_{1-6}－アルキル、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ－C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルキニル－C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～４個の置換基によって置換されているヘテロアリール
からなる群より選択され；
R^2は、
ｉ）水素、
ii）C_{1-6}－アルキル、及び
iii）ハロゲン
からなる群より選択され；
R^3は、
ｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ii）ハロゲン－C_{1-6}－アルキル
からなる群より選択され、
R^4は、
ｉ）ハロゲン、及び
ii）水素
からなる群より選択され、
R^5は、ハロゲン－C_{1-6}－アルキルである］
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【００４５】
本発明の特定の実施態様は、式Ｉｄ：
【化５】



Id

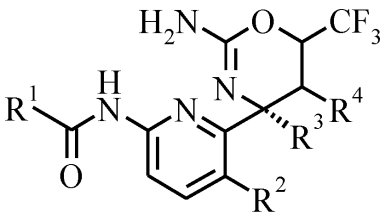
［式中、
R^1は、
ｉ）アリール、
ii）アミノ、シアノ、シアノ－C_{1-6}－アルキル、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ－C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルキニル－C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～４個の置換基によって置換されているアリール、
iii）ヘテロアリール、及び

iv）アミノ、シアノ、シアノ－C_{1-6}－アルキル、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ－C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルキニル－C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～４個の置換基によって置換されているヘテロアリール
からなる群より選択され；
R^2は、
ｉ）水素、
ii）C_{1-6}－アルキル、及び
iii）ハロゲン
からなる群より選択され；
R^3は、
ｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ii）ハロゲン－C_{1-6}－アルキル
からなる群より選択され、
R^4は、
ｉ）ハロゲン、及び
ii）水素
からなる群より選択され、
R^5は、ハロゲン－C_{1-6}－アルキルである］
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【００４６】

本発明の特定の実施態様は、式Ｉａ－１：

【化６】



Ia-1

［式中、
R^1は、
ｉ）アリール、
ii）アミノ、シアノ、シアノ－C_{1-6}－アルキル、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ－C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルキニル－C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～２個の置換基によって置換されているアリール、
iii）ヘテロアリール、及び
iv）アミノ、シアノ、シアノ－C_{1-6}－アルキル、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、C_{1-6}－アルコキシ、C_{1-6}－アルコキシ－C_{1-6}－アルキル、C_{2-6}－アルキニル－C_{1-6}－アルコキシ、C_{2-6}－アルキニル及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～２個の置換基によって置換されているヘテロアリール
からなる群より選択され、そして
R^3は、
ｉ）C_{1-6}－アルキル、及び
ii）ハロゲン－C_{1-6}－アルキル

からなる群より選択され、
R^4は、
ｉ）ハロゲン、及び
ii）水素
からなる群より選択される］
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩を提供する。
【００４７】
本発明の特定の実施態様は、
R^1が、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、C_{1-6}－アルコキシ及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～２個の置換基によって置換されているヘテロアリールであり；
R^2が、水素であり；
R^3が、C_{1-6}－アルキルであり；
R^4が、
ｉ）ハロゲン、及び
ii）水素
からなる群より選択され、そして
R^5が、ハロゲン－C_{1-6}－アルキルである、式Ｉの化合物を提供する。
【００４８】
本発明の特定の実施態様は、
R^1が、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、C_{1-6}－アルコキシ及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～２個の置換基によって置換されているヘテロアリールであり；
R^2が、水素であり；
R^3が、C_{1-6}－アルキルであり；
R^4が、水素であり、そして
R^5が、ハロゲン－C_{1-6}－アルキルである、式Ｉの化合物を提供する。
【００４９】
本発明の特定の実施態様は、R^1が、アミノ及びシアノから個々に選択される１～２個の置換基によって置換されているヘテロアリールである、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。
【００５０】
本発明の特定の実施態様は、R^1が、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、C_{1-6}－アルコキシ及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～２個の置換基によって置換されているヘテロアリールである、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。
【００５１】
本発明の特定の実施態様は、R^1が、シアノ、ハロゲン、ハロゲン－C_{1-6}－アルコキシ、ハロゲン－C_{1-6}－アルキル、C_{1-6}－アルコキシ及びC_{1-6}－アルキルから個々に選択される１～２個の置換基によって各々置換されている、ピリジニル、１Ｈ－ピラゾリル又はピラジニルである、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。
【００５２】
本発明の特定の実施態様は、R^1が、３，５－ジクロロ－ピリジニル、３－クロロ－５－シアノ－ピリジニル、３－クロロ－５－トリフルオロメチル－ピリジニル、４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾリル、５－（ジフルオロメチル）－ピラジニル、５－（フルオロメトキシ）ピリジニル、５－シアノ－３－メチル－ピリジニル、５－シアノ－ピリジニル、５－メトキシ－ピラジニル又は５－メトキシ－ピリジニルである、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。
【００５３】
本発明の特定の実施態様は、R^1が、ヘテロアリールである場合はいつも、それが、ピ

リジニル、１Ｈ－ピラゾリル又はピラジニルである、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。

【００５４】

本発明の特定の実施態様は、R^1が、ヘテロアリールである場合はいつも、それが、ピリジニル又はピラジニルである、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。

【００５５】

本発明の特定の実施態様は、R^1が、ヘテロアリールである場合はいつも、それが、ピリジニルである、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。

【００５６】

本発明の特定の実施態様は、R^1が、５－シアノ－ピリジン－２－イルである、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。

【００５７】

本発明の特定の実施態様は、R^1が、ヘテロアリールである場合はいつも、それが、ピラジニルである、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。

【００５８】

本発明の特定の実施態様は、R^1が、ヘテロアリールである場合はいつも、それが、３－アミノ－ピラジン－２－イルである、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。

【００５９】

本発明の特定の実施態様は、R^2が、ハロゲンである、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。

【００６０】

本発明の特定の実施態様は、R^2が、Ｆである、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。

【００６１】

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式Ｉの化合物を提供する。

【００６２】

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式Ｉの化合物を提供する。

【００６３】

本発明の特定の実施態様は、R^4が、ハロゲンである、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。

【００６４】

本発明の特定の実施態様は、R^4が、Ｆである、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。

【００６５】

本発明の特定の実施態様は、R^4が、水素である、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。

【００６６】

本発明の特定の実施態様は、R^5が、フルオロ－C_{1-6}－アルキルである、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。

【００６７】

本発明の特定の実施態様は、R^5が、トリフルオロメチルである、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。

【００６８】

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式Ｉの化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を提供する：

Ｎ－（６－（（４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－２－アミノ－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド、

Ｎ－（６－（（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－２－アミノ－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド、
Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピコリンアミド２，２，２－トリフルオロアセタート、
Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロアセタート、
Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド２，２，２－トリフルオロアセタート、
Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピコリンアミド２，２，２－トリフルオロアセタート、
Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロアセタート、
Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメチル）ピラジン－２－カルボキサミド２，２，２－トリフルオロアセタート、
Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド２，２，２－トリフルオロアセタート、
Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド２，２，２－トリフルオロアセタート、及び
Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－クロロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド。

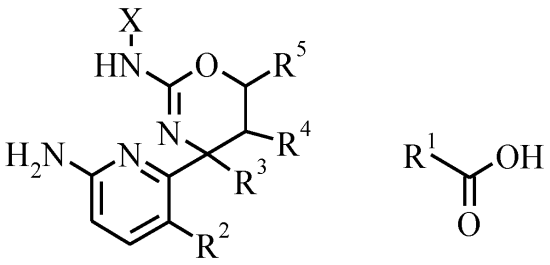
【００６９】

本発明の特定の実施態様は、Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミドである、本明細書に記載される式Ｉの化合物又はその薬学的に許容しうる塩を提供する。

【００７０】

本発明の特定の実施態様は、本明細書に定義される式Ｉの化合物を調製するためのプロセスであって、式ＸＩ’の化合物と式ＸＩＩ’の化合物：

【化７】



XI'　　XII'

［式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]及びＲ[5]は、本明細書に定義されるとおりであり、そして、Ｘは、アミノ保護基である］
とを反応させて、式Ｉの化合物にすることを含むプロセスに関する。

【００７１】
本発明の特定の実施態様は、いかなる時も上記に定義されるプロセスによって調製される、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。

【００７２】
本発明の特定の実施態様は、治療活性物質として使用するための、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。

【００７３】
本発明の特定の実施態様は、ＢＡＣＥ１活性の阻害剤として使用するための、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。

【００７４】
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β－アミロイド沈着の増加を特徴とする疾患及び障害、すなわちアルツハイマー病、の治療的及び／又は予防的処置のための治療活性物質として使用するための、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。

【００７５】
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使用するための、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。

【００７６】
本発明の特定の実施態様は、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、動脈血栓症、自己免疫性／炎症性疾患、乳癌のような癌、心筋梗塞及び卒中のような心血管疾患、皮膚筋炎、ダウン症候群、消化器疾患、多形神経膠芽腫、グレーブス病、ハンチントン病、封入体筋炎（ＩＢＭ）、炎症反応、カポジ肉腫、コストマン病、エリテマトーデス、マクロファージ性筋筋膜炎、若年性特発性関節炎、肉芽腫性関節炎、悪性黒色腫、多発性骨髄腫、関節リウマチ、シェーグレン症候群、脊髄小脳失調症１型、脊髄小脳失調症７型、ウィップル病又はウィルソン病の治療的及び／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式Ｉの化合物を提供する。

【００７７】
本発明の特定の実施態様は、本明細書に記載される式Ｉの化合物と薬学的に許容しうる担体及び／又は薬学的に許容しうる補助物質とを含む医薬組成物を提供する。

【００７８】
本発明の特定の実施態様は、ＢＡＣＥ１活性の阻害において使用するための医薬の製造のための、本明細書に記載される式Ｉの化合物の使用を提供する。

【００７９】
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β－アミロイド沈着の増加を特徴とする疾患及び障害、すなわちアルツハイマー病、の治療的及び／又は予防的処置のための医薬の製造

のための、本明細書に記載される式Ｉの化合物の使用を提供する。
【００８０】
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式Ｉの化合物の使用を提供する。
【００８１】
本発明の特定の実施態様は、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、動脈血栓症、自己免疫性／炎症性疾患、乳癌のような癌、心筋梗塞及び卒中のような心血管疾患、皮膚筋炎、ダウン症候群、消化器疾患、多形神経膠芽腫、グレーブス病、ハンチントン病、封入体筋炎（ＩＢＭ）、炎症反応、カポジ肉腫、コストマン病、エリテマトーデス、マクロファージ性筋筋膜炎、若年性特発性関節炎、肉芽腫性関節炎、悪性黒色腫、多発性骨髄腫、関節リウマチ、シェーグレン症候群、脊髄小脳失調症１型、脊髄小脳失調症７型、ウィップル病又はウィルソン病の治療的及び／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式Ｉの化合物の使用を提供する。
【００８２】
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式Ｉの化合物の使用を提供する。
【００８３】
本発明の特定の実施態様は、ＢＡＣＥ１活性の阻害において使用するための、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。
【００８４】
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β－アミロイド沈着の増加を特徴とする疾患及び障害、すなわちアルツハイマー病、の治療的及び／又は予防的処置において使用するための、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。
【００８５】
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いて使用するための、本明細書に記載される式Ｉの化合物を提供する。
【００８６】
本発明の特定の実施態様は、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、動脈血栓症、自己免疫性／炎症性疾患、乳癌のような癌、心筋梗塞及び卒中のような心血管疾患、皮膚筋炎、ダウン症候群、消化器疾患、多形神経膠芽腫、グレーブス病、ハンチントン病、封入体筋炎（ＩＢＭ）、炎症反応、カポジ肉腫、コストマン病、エリテマトーデス、マクロファージ性筋筋膜炎、若年性特発性関節炎、肉芽腫性関節炎、悪性黒色腫、多発性骨髄腫、関節リウマチ、シェーグレン症候群、脊髄小脳失調症１型、脊髄小脳失調症７型、ウィップル病又はウィルソン病の治療的及び／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式Ｉの化合物を提供する。
【００８７】
本発明の特定の実施態様は、ＢＡＣＥ１活性の阻害において使用するための、特にβ－アミロイドレベル及び／又はβ－アミロイドオリゴマー及び／又はβ－アミロイド斑及び更にはβ－アミロイド沈着の増加を特徴とする疾患及び障害、すなわちアルツハイマー病、の治療的及び／又は予防的処置のための方法であって、ヒト又は動物に本明細書に記載される式Ｉの化合物を投与することを含む方法を提供する。
【００８８】
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いて使用するための方法であって、ヒト又は動物に本明細書に記載される式Ｉの化合物を投与することを含む方法を提供する。
【００８９】
本発明の特定の実施態様は、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、動脈血栓症、自己免疫性／炎症性疾患、乳癌のような癌、心筋梗塞及び卒中のような心血管疾患、皮膚筋炎、ダウン症候群、消化器疾患、多形神経膠芽腫、グレーブス病、ハンチントン病、封入体筋炎（

ＩＢＭ）、炎症反応、カポジ肉腫、コストマン病、エリテマトーデス、マクロファージ性筋筋膜炎、若年性特発性関節炎、肉芽腫性関節炎、悪性黒色腫、多発性骨髄腫、関節リウマチ、シェーグレン症候群、脊髄小脳失調症１型、脊髄小脳失調症７型、ウィップル病又はウィルソン病の治療的及び／又は予防的処置における使用のための方法であって、ヒト又は動物に本明細書に記載される式Ｉの化合物を投与することを含む方法を提供する。

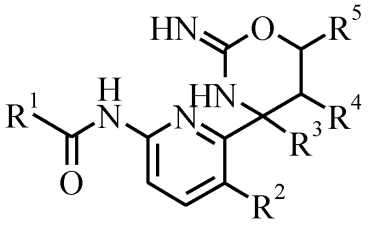
【００９０】

更に、本発明は、式Ｉの化合物の全ての光学異性体、すなわち、ジアステレオ異性体、ジアステレオマー混合物、ラセミ混合物、全てのこれらの対応するエナンチオマー及び／又は互変異性体、並びにこれらの溶媒和物を包含する。

【００９１】

当業者は、式Ｉの化合物が互変異性型で存在しうることを認識する。

【化８】



Ie

【００９２】

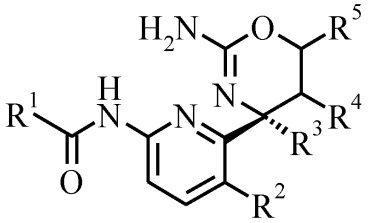
すべての互変異性体型は、本発明に包含される。

【００９３】

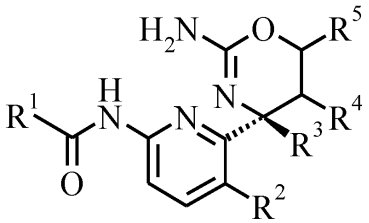
式Ｉの化合物は、１個以上の不斉中心を含有してもよく、よってラセミ体、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物及び個々のジアステレオマーとして存在することができる。分子上の種々の置換基の性質に応じて、更なる不斉中心が存在してもよい。このような各不斉中心により、独立に２個の光学異性体が生じ、そして混合物中の可能な光学異性体及びジアステレオマーの全ては、純粋又は部分精製化合物として本発明中に包含されることが意図される。本発明は、これらの化合物のこのような全ての異性体型を包含するものである。これらのジアステレオマーの独立した合成及びそれらのクロマトグラフィー分離は、本明細書に開示される方法論の適切な改変により、当該分野において公知のように達成されうる。これらの絶対的立体化学は、必要ならば、既知の絶対立体配置の不斉中心を含有する試薬で誘導体化された、結晶性生成物又は結晶性中間体のＸ線結晶学により決定されうる。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してもよい。分離は、化合物のラセミ混合物をエナンチオマーとして純粋な化合物にカップリングさせてジアステレオマー混合物を生成させ、続いて個々のジアステレオマーを分別結晶化又はクロマトグラフィーのような標準法により分離するというような、当該分野で周知の方法により実施することができる。式Ｉの化合物の立体異性体は、式Ｉａの化合物又は式Ｉｂの化合物、特に、Ｉａの化合物である（残基は、いずれかの実施態様に記載の意味を有する）。

【００９４】

【化９】



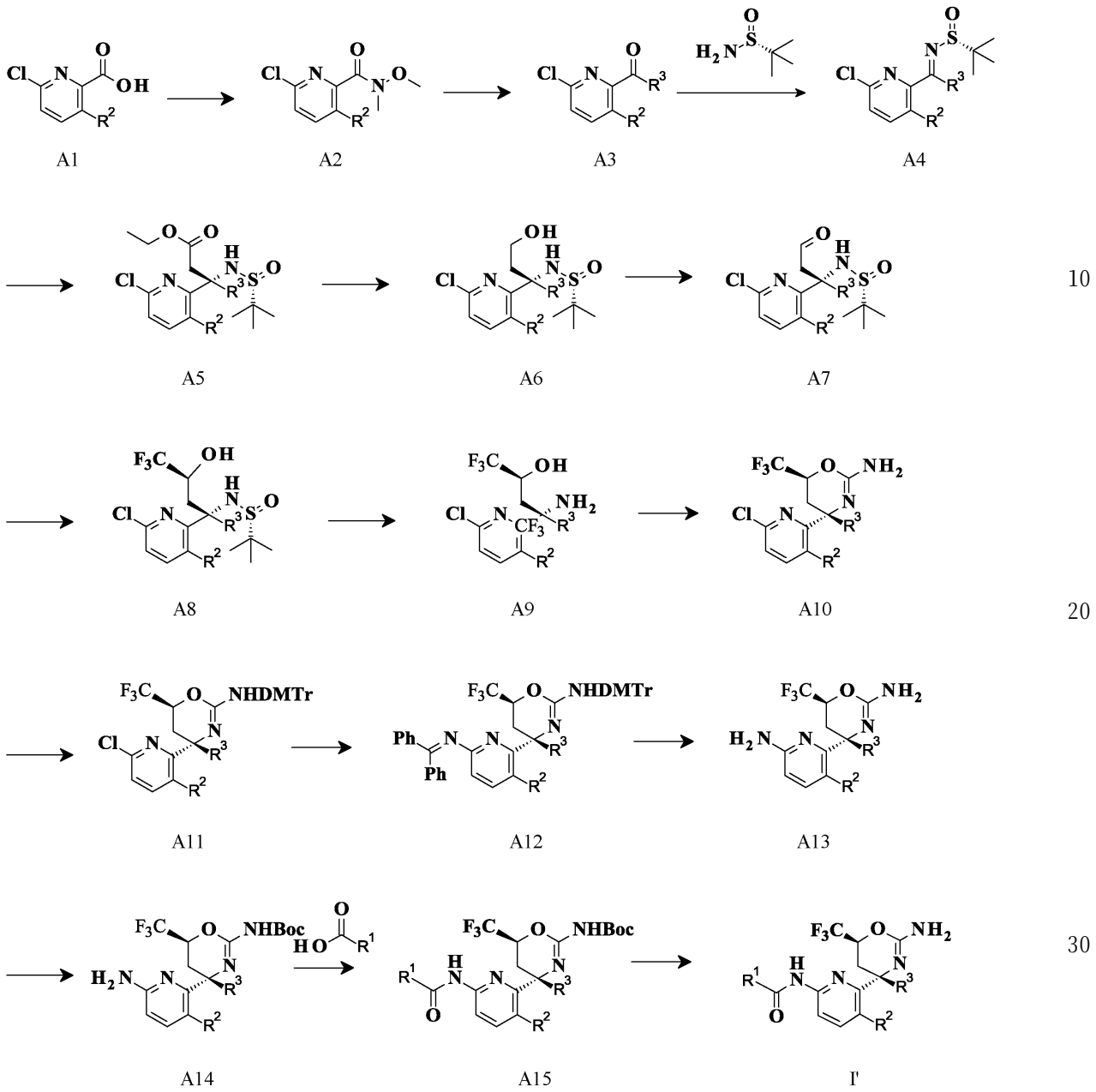
Ia



Ib

【００９５】
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％の所望の異性体を、詳細には＞９５重量％の所望の異性体を、又は更に詳細には＞９９重量％の所望の異性体を含有することを意味する（該重量パーセントはこの化合物の異性体（単数又は複数）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、キラル選択的合成により、又はエナンチオマーの分離により調製されうる。エナンチオマーの分離は、最終生成物について、あるいは適切な中間体について実施されうる。
【００９６】
式Ｉの化合物は、以下のスキームに従い調製されうる。出発物質は、市販されているか、又は公知の方法に従い調製されうる。特に断りない限り、前に定義された任意の残基及び変数は、前に定義された意味を持ち続ける。
【００９７】
式Ｉの化合物は、例えば、スキーム１及び２に示されるような多数の合成経路により調製することができる。本発明の式Ｉの化合物の調製は、逐次又は収束合成経路で実施されうる。本発明の化合物の合成は、以下のスキーム１に示される。本反応及び得られた生成物の精製を実施するのに必要とされる技能は、当業者に公知である。以下のプロセスの記載において使用される置換基及び指数は、反することが示されていない限り、本明細書において上記で与えられた意味を有する。
【００９８】
より詳細には、式Ｉの化合物は、以下で与えられる方法によって、実施例に与えられる方法によって、又は類似の方法によって、製造されうる。個々の反応工程のための適切な反応条件は、当業者に公知である。反応順序は、後述のスキームに示されるものに限定されるのではなく、出発物質及びそのそれぞれの反応性に応じて、反応工程の順序は自由に変更することができる。出発物質は、市販のものであるか、あるいは以下で与えられる方法と類似の方法によって、本記載もしくは実施例で引用される参考文献に記載されている方法によって、又は当技術分野において公知の方法によって、調製されうるかのいずれかである。
【００９９】
スキーム１に記載の式Ｉの化合物は、当業者に公知の方法、例えば、特に限定されないが、イオン交換クロマトグラフィー、固相抽出、液液抽出、シリカクロマトグラフィー、結晶化及び分取ＨＰＬＣ、によって単離及び精製することができる。
【０１００】
より詳細には、本発明による式Ｉの化合物は、以下に示す方法及び手順によって調製することができる。式Ｉの化合物の調製のための幾つかの典型的な手順をスキーム１に例示する。
【０１０１】

【化１０】



スキーム 1: 化合物 I'の合成

【０１０２】

一般式Ａ３の市販されていないケトンは、スキーム１に描写されるような経路によって又は当業者に公知の他の経路によって合成されうる。式Ａ２のワインレブアミドは、式Ａ１の酸とＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミンとの標準的な縮合反応によって、あるいは塩化オキサリル又は塩化チオニルなどの試薬を使用し、トリエチルアミン／ジクロロメタンなどの標準条件を使用した式Ａ１の酸の塩化アシルの中間体形成によって、得られうる。式Ａ２のアミドを、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテルなどの不活性非プロトン性溶媒中、臭化メチルマグネシウム（R^3＝Ｍｅの場合）などの有機金属化合物と反応させることにより、所望の式Ａ３のケトンが生成されうる。

【０１０３】

式Ａ９の中間体アミノアルコールは、以下のようにエナンチオ選択態様で調製されうる：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、より詳細にはチタン（ＩＶ）エトキシドなどの存在下、エーテルなどの溶媒、例えばジエチルエーテル又はより詳細にはテトラヒドロフラン中

、２３℃～７０℃の間の温度での、アリールケトン基とスルフィンアミド、例えばアルキルスルフィンアミド、この場合最も詳細には（Ｒ）－（＋）－tert－ブチルスルフィンアミドとの縮合によって、式Ａ３の芳香族ケトンは、一般式Ａ４のスルフィニルイミンへと変換されうる。

【０１０４】

スルフィニルイミンＡ４のスルフィンアミドエステルＡ５への変換は、Tang & Ellmanによって記載されているようなキラル配向基（chiral directing group）によって立体選択的に進行する。スルフィニルイミンＡ４を、例えば酢酸アルキル、詳細には酢酸エチル、ＬＤＡ及びクロロトリイソプロポキシチタンから生成されるチタンエノラートと、低温、詳細には－７８℃で、エーテルなどの溶媒、例えばジエチルエーテル又はより詳細にはＴＨＦ中で反応させうる。或いは、スルフィンアミドエステルＡ５は、スルフィニルイミンＡ４から、場合により塩化銅（Ｉ）の存在下、エーテルなどの溶媒、例えばジエチルエーテル又はより詳細にはＴＨＦ中、０～７０℃、詳細には５～１０℃の温度での、ブロモ酢酸エステル誘導体及び亜鉛末のレフォルマトスキー反応によって生成されうる。

【０１０５】

キラルスルフィンアミドエステルＡ５は、エーテルなどの溶媒、例えばジエチルエーテル又はより詳細にはＴＨＦ中、０℃～５０℃の間の温度、詳細には２３℃での、水素化アルカリ、詳細には水素化ホウ素リチウム又は水素化アルミニウムリチウムによるエチルエステルの還元によって、キラルアルコールＡ６へと還元されうる。

【０１０６】

キラルアルコールＡ６のキラルアルデヒドＡ７への酸化は、当業者に公知の様々な酸化方法によって達成されうる。ＤＭＳＯベースの酸化、例えば、ＤＭＳＯ、塩化オキサリル及びアミン塩基（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）を使用するSwern-Moffat酸化、又はＤＭＳＯ、三酸化硫黄－ピリジン錯体及びアミン塩基（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）を使用するParikh-Doering酸化が詳細な方法である。

【０１０７】

キラルアルコールＡ８は、触媒量のフッ化物源（フッ化テトラブチルアンモニウム又はフッ化テトラメチルアンモニウムなど）の存在下、エーテルなどの溶媒、例えばジエチルエーテル又はより詳細にはＴＨＦ中、－４０～２３℃、詳細には－２０～０℃の温度での、トリメチル（トリフルオロメチル）シラン（Ruppert-Prakash試薬）のキラルアルデヒドＡ７への添加によって生成されうる。超化学量論量（super-stoichiometric amount）のフッ化テトラブチルアンモニウムの更なる添加は、最初に生成されたキラルアルコールＡ８のトリメチルシリルエーテルを開裂して遊離ヒドロキシル基にする。本反応は、様々な比率のキラルアルコールＡ８及び対応するエピマーを生成し、これはクロマトグラフィーによって分離されうる。更なる詳細は、実験の部に与えられる。

【０１０８】

キラルアミノアルコールＡ９を得るためのキラルアルコールＡ８中のキラル配向基の加水分解は、鉱酸、例えば硫酸又は詳細には塩酸を用いて、エーテルなどの溶媒、例えば１，４－ジオキサン又はより詳細にはＴＨＦ中、０℃～５０℃の間の温度、詳細には２３℃で達成されうる。

【０１０９】

式Ａ１０のキラルアミノオキサジンは、アルコールなどの溶媒、詳細にはエタノール中、２３℃～１００℃の間の温度、詳細には８０℃での、式Ａ９のキラルアミノアルコールと臭化シアンとの反応によって調製されうる。

【０１１０】

式Ａ１１の２－クロロピリジンを生成するための式Ａ１０のキラル化合物中のアミノ基の保護は、塩化トリアリールメチル、例えば塩化トリフェニルメチル（Ｔｒ－Ｃｌ）、塩化ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチル（ＭＭＴｒ－Ｃｌ）、塩化ジ（ｐ－メトキシフェニル）フェニルメチル（ＤＭＴｒ－Ｃｌ）又は塩化トリ（ｐ－メトキシフェニル）メチ

ル（ＴＭＴｒ－Ｃｌ）、詳細にはＤＭＴｒ－Ｃｌを用いて、塩基性条件下、例えば、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンなどのアミンの存在下、ジクロロメタン又はクロロホルムなどの塩素系溶媒中、０℃～周囲温度の間の温度で実施されうる。

【０１１１】

式Ａ１１の２－クロロピリジンをベンゾフェノンイミンなどのアンモニア等価体と、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（０）（（ｄｂａ）$_2$Ｐｄ）又はトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（（ｄｂａ）$_3$Ｐｄ$_2$））などの好適な遷移金属触媒、及びｒａｃ－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－ＰＨＯＳ）又は２－ジ－tert－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（ｔ－Ｂｕ　Ｘ－ＰＨＯＳ）などの好適なリガンドの存在下、ナトリウムtert－ブトキシド、リン酸カリウム又は炭酸セシウムなどの塩基の存在下、トルエン又は１，４－ジオキサンなどの好適な溶媒中、窒素又はアルゴンなどの不活性雰囲気下、８０～１１０℃の間の温度で反応させると、式Ａ１２の化合物が生成されうる。

【０１１２】

式Ａ１２の化合物中の両方のアミノ基の脱保護は、ワンポット手順によって達成され得、最初に、これを、ジクロロメタン又はクロロホルムなどの塩素系溶媒中、無水条件下、０℃～周囲温度の間の温度でトリフルオロ酢酸などの強有機酸と反応させてＤＭＴｒ基を開裂することによる。次いで、ベンゾフェノンイミンを開裂するための水又は水性塩酸の添加と周囲温度での反応は、式Ａ１３のキラルジアミンを生成する。

【０１１３】

一般式Ａ１４の化合物を生成するための式Ａ１３のジアミン中の２－アミノオキサジン残基のアミノ基の選択的な保護は、塩基性条件下、例えば、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンなどのアミンの存在下、テトラヒドロフラン又はジクロロメタンなどの溶媒中、０～４０℃の間の温度、詳細には周囲温度で、二炭酸ジ－tert－ブチルと反応させることによって実施されうる。

【０１１４】

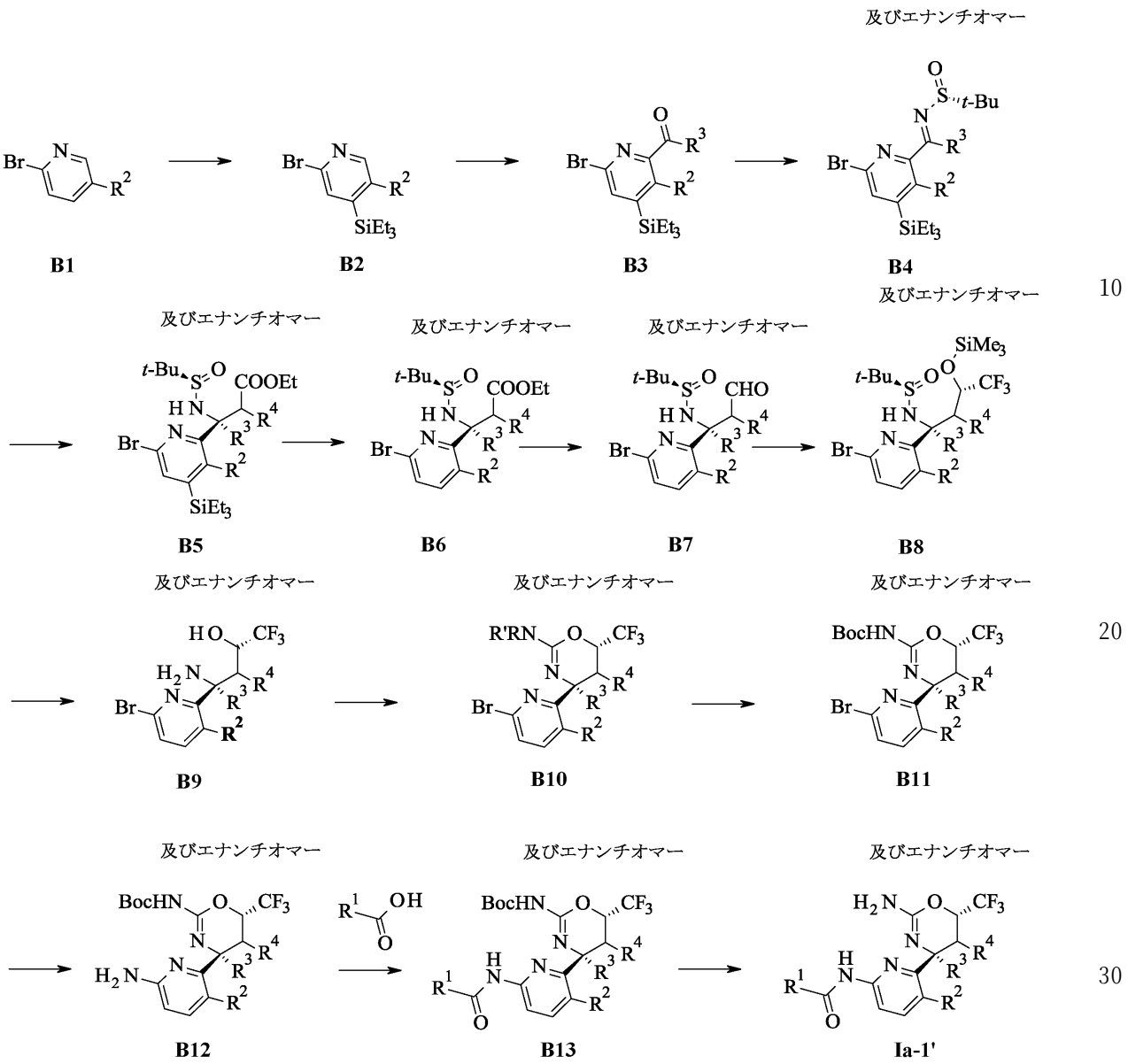
式Ａ１５のアミドを得るための式Ａ１４の２－アミノピリジンと式Ｒ２－ＣＯ$_2$Ｈのカルボン酸のアミドカップリングは、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム－ヘキサフルオロホスファート（ＨＢＴＵ）又はＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウム－ヘキサフルオロホスファート（ＨＡＴＵ）などの縮合剤を用いて、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンなどのアミンの存在下、ジクロロメタン、アセトニトリル又はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、０℃～周囲温度の間の温度で達成されうる。

【０１１５】

一般式Ｉ’の化合物を生成するための式Ａ１５の化合物中の保護tert－ブトキシカルボニル基の開裂は、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中、０℃～周囲温度の間の温度で、トリフルオロ酢酸などの酸によって達成されうる。

【０１１６】

【化１１】



スキーム 2: 化合物 Ia-1'の代替的合成

【０１１７】

或いは、式Ｉの化合物はスキーム２に従って調製されうる。

一般式Ｂ３の市販されていないアリールケトンは、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテルなどの不活性非プロトン性溶媒中、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ピリジンＢ１から調製される、シリル保護されたピリジンＢ２から合成されうる。次に、保護されたピリジンＢ２を、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテルなどの不活性非プロトン性溶媒中で、強塩基、例えばＬＤＡ及びアミド、例えばアセトアミド（R^3＝Ｍｅ）、好ましくはＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミドと再び反応させると、所望のアリールケトンＢ３を与えうる。

【０１１８】

式Ｂ４の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、チタン（ＩＶ）アルコキシド、より詳細にはチタン（ＩＶ）エトキシドなどのルイス酸の存在下、エーテルなどの溶媒、例えばジエチルエーテル又はより詳細にはテトラヒドロフラン中の、式Ｂ３の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、最も詳細には（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うる。

【０１１９】

式Ｂ４のスルフィニルイミンの式Ｂ５のスルフィンアミドエステルへの変換は、Tang & Ellmanによって記載されているようにキラル配向基によって立体選択的に進行する。式Ｂ４のスルフィニルイミンを、ハロゲンによって置換されている酢酸アルキル、例えば、詳細にはブロモ酢酸エチル（R^4＝Ｈ）及びブロモフルオロ酢酸エチル（R^4＝Ｆ）と活性亜鉛末から生成される亜鉛エノラートと、周囲温度～高温、詳細には２３～６０℃で、エーテルなどの溶媒、例えばジエチルエーテル又はより詳細にはテトラヒドロフラン中、場合により銅（Ｉ）塩、好ましくは塩化銅（Ｉ）の存在下で、レフォルマトスキー反応で反応させうる。

【０１２０】

或いは、式Ｂ４のスルフィニルイミンを、例えば酢酸アルキル、好ましくは酢酸メチル、ＬＤＡ及びクロロトリイソプロポキシチタンから生成されるチタンエノラートと、低温、好ましくは－７８℃で、エーテルなどの溶媒、例えばジエチルエーテル又はより好ましくはＴＨＦ中で反応させると、Ｂ５が得られうる。

【０１２１】

式Ｂ５のスルフィンアミドエステルの式Ｂ６のエステルへの変換は、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、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、詳細には２３～４０℃で達成されうる。

【０１２２】

式Ｂ７のアルデヒドは、エーテルなどの不活性溶媒、例えばジエチルエーテル又はより詳細にはテトラヒドロフラン中、又はジクロロメタンなどの塩素系溶媒中、－７８℃～周囲温度の間の温度での、水素化アルカリ、例えばジエチルアミンの存在下の水素化アルミニウムリチウム又はナトリウムジヒドロビス（２－メトキシエトキシ）アルミナート（Ｒｅｄ－Ａｌ）、好ましくは水素化ジイソブチルアルミニウム（ＤＩＢＡＨ）を用いた、式Ｂ６のエチルエステルの還元によって調製されうる。

【０１２３】

或いは、式Ｂ７のアルデヒドは、エーテルなどの不活性溶媒、例えばジエチルエーテル又はより詳細にはテトラヒドロフラン中、０℃～周囲温度の間の温度での、水素化アルカリ、例えば水素化アルミニウムリチウム又は好ましくは水素化ホウ素リチウムを用いた、式Ｂ６のエチルエステルの対応するアルコールへの還元によって調製されうる。得られるアルコールは、当業者に公知の様々な方法によって、式Ｂ７のアルデヒドに酸化されうる。ＤＭＳＯベースの酸化、例えば、ＤＭＳＯ、塩化オキサリル及びアミン塩基（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）を使用するSwern-Moffat酸化、又はＤＭＳＯ、三酸化硫黄－ピリジン錯体及びアミン塩基（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）を使用するParikh-Doering酸化が特定の方法である。別の方法は、ジクロロメタンなどの塩素系溶媒中、周囲温度での、例えばデス－マーチン・ペルヨージナンのような超原子価ヨウ素試薬の使用である。

【０１２４】

式Ｂ８のトリメチルシリルエーテルは、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テトラメチルアンモニウムの存在下、エーテルなどの溶媒、例えばジエチルエーテル又はより詳細にはテトラヒドロフラン中、－１０℃～周囲温度の間の温度での、式Ｂ７のアルデヒドとトリフルオロメチル化剤、好ましくはトリフルオロメチルトリメチルシラン（Ruppert-Prakash試薬）との反応によって得られうる。

【０１２５】

式Ｂ９のアミノアルコールを得るための式Ｂ８のキラル配向基及びトリメチルシリルエーテルの加水分解は、エーテルなどの溶媒、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はより詳細には１，４－ジオキサン中、鉱酸、例えば硫酸又は詳細には塩酸を用いて達成されうる。

【０１２６】
式Ｂ１０（Ｒ、Ｒ’＝Ｈ）のアミノオキサジンは、アルコールなどの溶媒、詳細にはエタノール中の式Ｂ９のアミノアルコールと臭化シアンとの反応によって調製されうる。
【０１２７】
一般式Ｂ１１の化合物を生成するための式Ｂ１０の２－アミノオキサジン残基のアミノ基の保護は、塩基性条件下、例えば、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンなどのアミンの存在下、テトラヒドロフラン又はジクロロメタンなどの溶媒中、０～４０℃の間の温度、詳細には周囲温度での、二炭酸ジ－tert－ブチルとの反応によって実施されうる。
【０１２８】
或いは、一般式Ｂ１１の化合物は、以下の順序によって調製されうる：第一に、式Ｂ９のアミノアルコールをベンゾイルイソチオシアナート（ＢｚＮＣＳ）などのイソチオシアナートと、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の溶媒中、０℃～８０℃の間の温度、好ましくは２３℃で反応させて、チオ尿素アルコールを得；第二に、チオ尿素アルコールを、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の溶媒、好ましくはアセトニトリル中、２３℃～１００℃の間の温度、好ましくは８０℃での、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）のようなカルボジイミド、好ましくはＥＤＣ・ＨＣｌとの反応を介した脱水によって、式Ｂ１０（Ｒ＝Ｈ、Ｒ’＝Ｂｚ）のＮ－ベンゾイル化オキサジンへと環化し；第三に、式Ｂ１０（Ｒ＝Ｈ、Ｒ’＝Ｂｚ）のＮ－ベンゾイル化オキサジンから式Ｂ１１のＮ－tert－ブトキシカルボニル化オキサジンへの保護基の交換を、式Ｂ１０（Ｒ＝Ｂｏｃ、Ｒ’＝Ｂｚ）の二重アシル化オキサジンを得るための、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アミン塩基の存在下、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の溶媒中、０℃～４０℃の間の温度、好ましくは２３℃での、二炭酸ジ－tert－ブチル（Boc_2O）との第一の反応と、ジクロロメタン又はテトラヒドロフランなどの溶媒、好ましくはテトラヒドロフラン中、０℃～４０℃の間の温度、好ましくは２３℃での、式Ｂ１０（Ｒ＝Ｂｏｃ、Ｒ’＝Ｂｚ）の二重アシル化オキサジンと例えばジエチルアミン、ジメチルアミン又はアンモニアのようなアミン求核剤、好ましくはアンモニアとの反応によるベンゾイル基の第二の選択的除去によって、２工程手順で達成されうる。
【０１２９】
式Ｂ１１中のブロモ基の式Ｂ１２中のアミン基への変換は、Ｌ－アスコルバート及びアルキル－１，２－ジアミン、特にtrans－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミンの存在下、アルコールなどのプロトン性溶媒、特にエタノール及び水中、高温、好ましくはおよそ７０℃での、アジ化物、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うる。
【０１３０】
式Ｂ１３のアミドを得るための芳香族アミンＢ１２とカルボン酸とのカップリングは、Ｔ３Ｐを用いて、ＥｔＯＡｃなどの非プロトン性溶媒中、周囲温度で達成されうるか；或いは、カルボン酸を、ジクロロメタンなどの塩素系溶媒中、０℃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試薬、ＣＡＳ番号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、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アミン塩基の存在下、０℃～周囲温度で、芳香族アミンＢ１２と反応させうる。
【０１３１】
一般式Ｉの化合物（式Ｉａ－１’の化合物である）を生成するための式Ｂ１３の化合物中の保護tert－ブトキシカルボニル基の切断は、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中、０℃～周囲温度の間の温度で、トリフルオロ酢酸などの酸によって達成されうる。
【０１３２】

酸との対応する薬学的に許容しうる塩は、当業者に公知の標準法により、例えば、式Ｉの化合物を例えば、ジオキサン又はテトラヒドロフランのような適切な溶媒に溶解して、適量の対応する酸を加えることにより、入手することができる。この生成物は、通常、濾過により又はクロマトグラフィーにより、単離することができる。塩基との薬学的に許容しうる塩への式Ｉの化合物の変換は、そのような塩基でのそのような化合物の処理により実施することができる。このような塩を形成するための１つの可能な方法は、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であり、そしてｎ＝水酸化物アニオンの数である）など］の、適切な溶媒（例えば、エタノール、エタノール－水混合物、テトラヒドロフラン－水混合物）中の化合物の溶液への添加によるものであり、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。特定の塩類は、塩酸塩、ギ酸塩及びトリフルオロ酢酸塩である。特定の塩は、トリフルオロ酢酸である。

【０１３３】

その調製法が実施例に記載されていない限り、式Ｉの化合物並びに全ての中間体生成物は、類似法により、又は本明細書中に記載される方法により、調製することができる。出発物質は、市販されているか、当該分野において公知であるか、又は当該分野において公知の方法により、若しくはそれと同様にして調製することができる。

【０１３４】

本発明における一般式Ｉの化合物は、官能基で誘導体化されて、インビボで親化合物に変換されて戻ることができる誘導体を提供しうることが理解される。

【実施例】

【０１３５】

薬理試験

式（Ｉ）の化合物及びそれらの薬学的に許容しうる塩は、有用な薬理学的特性を持つ。本発明の化合物は、ＢＡＣＥ１活性の阻害に関連することが見い出された。本化合物を本明細書において以下で与えられる試験に従って調査した。

【０１３６】

細胞性Ａβ－低下アッセイ：

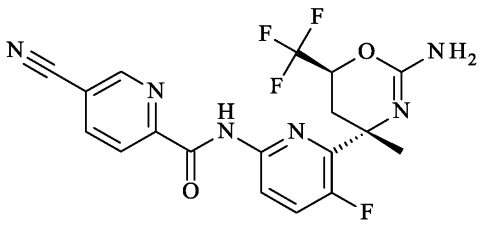
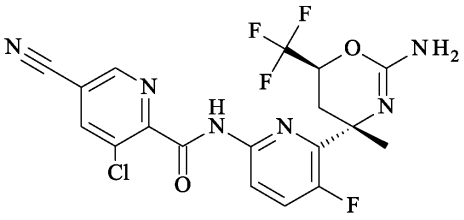
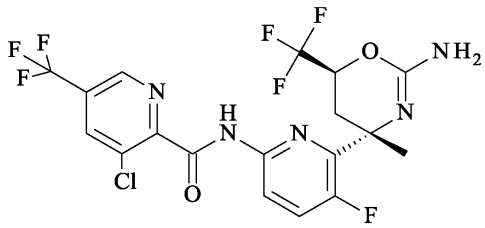
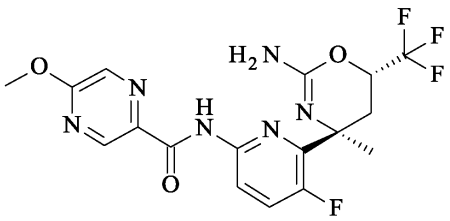
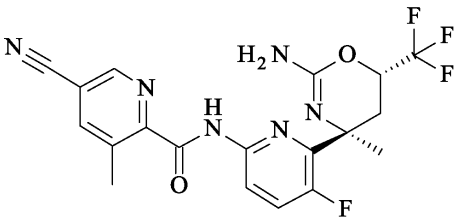
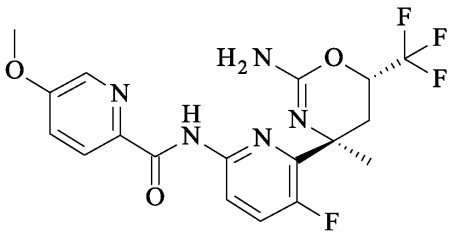
Ａβ４０αＬＩＳＡアッセイを使用することができる。ＨＥＫ２９３ＡＰＰ細胞を、細胞培養培地（Iscove、＋１０％（ｖ／ｖ）ウシ胎仔血清、ペニシリン／ストレプトマイシン）中９６ウェルマイクロタイタープレートに播種して約８０％コンフルエントにし、そして化合物を、１／３容量の培養培地中３×濃度で加えた（最終ＤＭＳＯ濃度は、１％v/vに保持した）。加湿したインキュベーター中３７℃及び５％ CO_2 で１８～２０時間インキュベーション後、Perkin-Elmerヒトアミロイドβ１－４０（高特異性）キット（Cat# AL275C）を使用するＡβ４０濃度の測定のために、培養上清を回収した。

【０１３７】

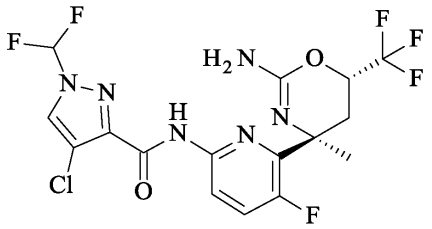
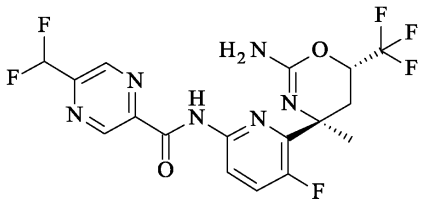
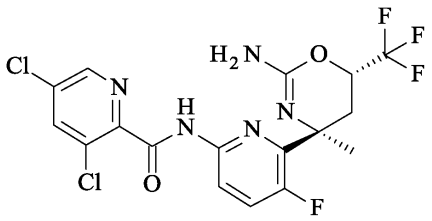
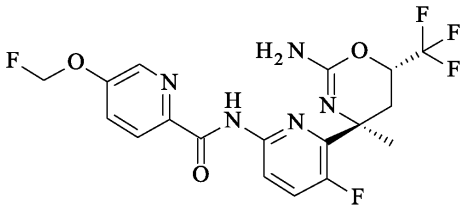
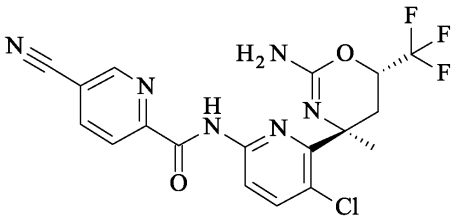
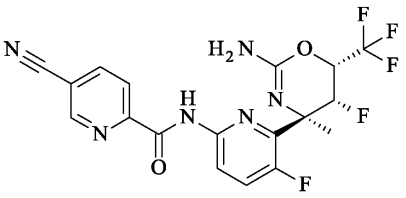
Perkin-Elmer White Optiplate-384（Cat# 6007290）中、培養上清2ulを、２μlの１０×αＬＩＳＡ抗ｈＡβアクセプタービーズ＋ビオチン化抗体抗Ａβ１－４０ミックス（５０μg/mL/５nM）と合わせた。室温で1時間インキュベーション後、１６μlの１．２５×ストレプトアビジン（ＳＡ）ドナービーズ調製物（２５μg/mL）を加え、暗所で３０分間インキュベートした。次に、EnVision-Alpha Readerを使用して６１５nmでの発光を記録した。培養上清中のＡβ４０のレベルを、最大シグナル（阻害剤を含まず１％ ＤＭＳＯで処理した細胞）のパーセントとして計算した。IC_{50} 値は、Excel XLfitソフトウェアを使用して計算した。

【０１３８】

【表１－１】

実施例	構造	**BACE1** 細胞活性 Aβ40 IC_{50} [nM]
1		0.0034
2		0.0305
3		0.0396
4		0.3214
5		0.039
6		0.2235

【表１－２】

実施例	構造	**BACE1** 細胞活性 Aβ40 IC_{50} [nM]
7		0.0368
8		0.1749
9		0.286
10		0.1887
11		0.062
12		0.027

【表１－３】

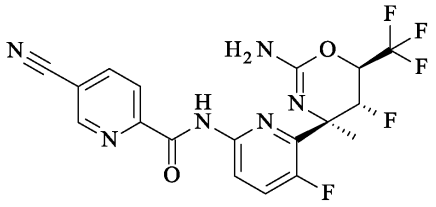
実施例	構造	**BACE1** 細胞活性 Aβ40 IC_{50} [nM]
13		0.067

表 1: IC_{50} 値

【０１３９】

医薬組成物

式Ｉの化合物及び薬学的に許容されるうる塩は、治療活性物質として、例えば医薬製剤の形態で使用することができる。医薬製剤は、例えば、錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤又は懸濁剤の形態で、経口投与されうる。しかし、投与はまた、例えば坐薬の形態で経直腸的に、又は例えば注射液の形態で非経口的に実施されうる。

【０１４０】

式Ｉの化合物及びそれらの薬学的に許容されうる塩は、医薬製剤の製造のため、薬学的に不活性な無機又は有機の担体と共に加工することができる。乳糖、トウモロコシデンプン又はそれらの誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などが、例えば、錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセルのためのそのような担体として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤に適切な担体は、例えば、植物性油、ロウ、脂肪、半固体及び液体ポリオール類などである。しかし、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適切な担体は、例えば、水、ポリオール類、グリセリン、植物油などである。坐剤に適切な担体は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体のポリオール類などである。

【０１４１】

更に、医薬製剤は、薬学的に許容されうる補助物質、例えば、保存剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、着香剤、浸透圧を変化させる塩、緩衝剤、マスキング剤又は酸化防止剤を含むことができる。これらはまた、更に他の治療上価値のある物質を含有することができる。

【０１４２】

式Ｉの化合物又はそれらの薬学的に許容されうる塩と、治療上不活性な担体とを含有している医薬も、本発明により提供され、それは１個以上の式Ｉの化合物及び／又はそれらの薬学的に許容されうる塩と、所望により、１個以上のその他の治療上価値のある物質とを、１個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、それらの製造方法でもある。

【０１４３】

投与量は、広い範囲内で変化させることができ、そして当然ながら各特定の症例における個々の要求に適合させる必要がある。経口投与の場合には、成人の投与量は、一般式Ｉの化合物、又は対応する量のその薬学的に許容しうる塩を１日に約０．０１mgから約１０００mgまで変化させることができる。１日投与量は、１回用量として又は分割用量で投与されてもよく、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。

【０１４４】

下記の実施例は本発明を限定することなく説明するが、単にその代表的なものとして役立つ。医薬製剤は、好都合には、式Ｉの化合物を約１～５００mg、特に１～１００mg含有する。以下は本発明による組成物の例である：

【０１４５】
実施例Ａ
通常の方法で、以下の組成の錠剤を製造する。
【表２】

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

表 2: 可能な錠剤組成

【０１４６】
製造手順
１．成分１、２、３及び４を混合し、精製水で顆粒化する。
２．顆粒を５０℃で乾燥させる。
３．顆粒を適切な微粉砕装置に通す。
４．成分５を加え、３分間混合し、適切な加圧成形機で圧縮する。
【０１４７】
実施例Ｂ－１
以下の組成のカプセル剤を製造する。
【表３】

成分	mg/カプセル			
	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(Talk)	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

【０１４８】
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、３分間混合する。
３．適切なカプセルに充填する。
【０１４９】
式Ｉの化合物、乳糖及びトウモロコシデンプンを、最初にミキサーで、次に粉砕機で混合する。混合物をミキサーに戻し、それにタルクを加え、十分に混合する。混合物を、機械により適切なカプセル、例えば硬ゼラチンカプセルに充填する。
【０１５０】
実施例Ｂ－２
以下の組成の軟ゼラチンカプセル剤を製造する。

【表４】

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

表 4: 可能な軟ゼラチンカプセル剤成分組成

【０１５１】

【表５】

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

表 5: 可能な軟ゼラチンカプセル剤組成

【０１５２】

製造手順

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

【０１５３】

実施例Ｃ

以下の組成の坐剤を製造する。

【表６】

成分	mg/坐剤
式Ｉの化合物	15
坐剤用練剤	1285
合計	1300

表 6: 可能な坐剤組成

【０１５４】

製造手順

坐薬用錬剤をガラス又はスチール容器中で溶解し、十分に混合し、４５℃に冷却する。直ちに、微粉末化した式Ｉの化合物をそれに加え、それが完全に分散するまで撹拌する。混合物を適切な大きさの坐剤型に注ぎ入れ、放冷し、次に坐剤を型から取り外し、パラフィン紙又は金属箔で個別に包む。

【０１５５】

実施例Ｄ

以下の組成の注射液を製造する。

【表７】

成分	mg/注射液
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
注射用水	1.0 ml になる量

表 7: 可能な注射液剤組成

【０１５６】

製造手順

式Ｉの化合物を、ポリエチレングリコール４００と注射用水（一部）の混合物に溶解する。酢酸でｐＨを５．０に調整する。水の残量を加えて、容量を１．０mlに調整する。溶液を濾過し、適切な過剰量を使用してバイアルに充填し、滅菌する。

【０１５７】

実施例Ｅ

以下の組成のサシェ剤を製造する。

【表８】

成分	mg/サッシェ
式Ｉの化合物	50
乳糖, 微粉末	1015
微結晶性セルロース (AVICEL PH 102)	1400
カルボキシメチルセルロースナトリウム	14
ポリビニルピロリドン 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

【０１５８】

製造手順

式Ｉの化合物を、乳糖、微結晶性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、ポリビニルピロリドンの水中混合物で顆粒化する。顆粒をステアリン酸マグネシウム及び香味添加剤と混合し、サッシェに充填する。

【０１５９】

実験の部

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

【０１６０】

一般

略語：

Ｂｏｃ＝tert－ブトキシカルボニル、ＤＣＭ＝ジクロロメタン、ＥＤＣ・ＨＣｌ＝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、ＥｔＯＡｃ＝酢酸エチル、ＨＣｌ＝塩化水素、ＨＰＬＣ＝高速液体クロマトグラフィー、ＬＤＡ＝リチウムジイソプロピルアミド、ＭＳ＝質量スペクトル、ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン、及びＴ３Ｐ＝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。

【０１６１】

ＮＭＲ：^{1}Ｈ ＮＭＲスペクトルは、Bruker AC-300分光計にて、２５℃で、ＴＭＳ（テトラメチルシラン）又は所定の重水素化溶媒の残存^{1}Ｈを内部標準として用いて記録した。

ＭＳ：質量スペクトル（ＭＳ）は、Perkin-Elmer SCIEX API 300でのイオンスプレー正イオン又は負イオン（ＩＳＰ又はＩＳＮ）法、又はFinnigan MAT SSQ 7000分光計での電子衝撃法（ＥＩ、７０eV）のいずれかで測定した。

【０１６２】

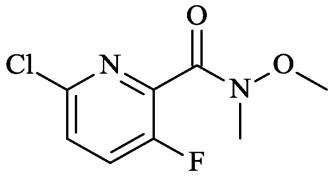
ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ、正イオン又は負イオン）データを、Waters Acquity、CTC PALオートサンプラ及びＥＳイオン化モード（正及び／又は負）を使用するWaters SQDシングル四重極質量分析計を備えた、Waters UPLC-MSシステムで記録した。分離を、Zorbax Eclipse Plus C18 1,7μm 2.1×30 mmカラム上にて５０℃で達成した；Ａ＝水中０．０１％ギ酸、Ｂ＝アセトニトリル、流速１；勾配：０分　３％Ｂ、０．２分　３％ Ｂ、２分　９７％ Ｂ、１．７分　９７％ Ｂ、２．０分　９７％ Ｂ。注入容量は、２μLであった。ＭＳ（ＥＳＩ、陽イオン又は陰イオン）：ＦＩＡ（フローインジェクション分析）－ＭＳを、AppliedBiosystem API150質量分析計で記録した。試料注入を、CTC PALオートサンプラ及びShimadzu LC-10ADVPポンプで行った。試料を、カラムを用いず、流速５０μL/分のアセトニトリルと１０mM酢酸アンモニウム（１：１）の混合物を用いて、質量分析計のＥＳＩ源へと直接流した。注入容量は、２μLであった。

【０１６３】

中間体Ａ２の合成

Ａ２ａ：　６－クロロ－３－フルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルピコリンアミド

【化１２】



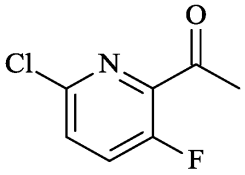
ジクロロメタン（４３０mL）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１００mL）中の市販の６－クロロ－３－フルオロピコリン酸（CAS-no. 884494-76-2）（２５ｇ、１４２mmol、Ｅｑ：１．００）の室温の磁気撹拌した懸濁液に、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（２２．２ｇ、２２８mmol、Ｅｑ：１．６）、Ｎ－メチルモルホリン（２３．０ｇ、２５．１mL、２２８mmol、Ｅｑ：１．６）及びＤＭＡＰ（１．７４ｇ、１４．２mmol、Ｅｑ：０．１）を加え、０℃に冷却し、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid hydrochloride）（ＥＤＣ・ＨＣｌ）（３２．８ｇ、１７１mmol、Ｅｑ：１．２）を加え、混合物を一晩放置して、周囲温度に達した。室温で１６時間撹拌後、混合物を1Ｍ ＨＣｌに注ぎ、ＤＣＭで抽出し、飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄し、有機層をNa_2SO_4で乾燥した。真空下で溶媒を除去すると、褐色の液体（３４．２ｇ）が残った。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１００ｇ、ヘプタン中０％～３０％ ＥｔＯＡｃ)により精製して、生成物を得、これをヘプタンでトリチュレートして、６－クロロ－３－フルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルピコリンアミド（２９．２３ｇ、１３４mmol、収率９３．９％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＩＳＰ）：ｍ／ｚ＝２１９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$及び２２１．４［Ｍ＋２＋Ｈ］$^{+}$。

【０１６４】

中間体Ａ３の合成

Ａ３ａ：　１－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）エタノン

【化１３】



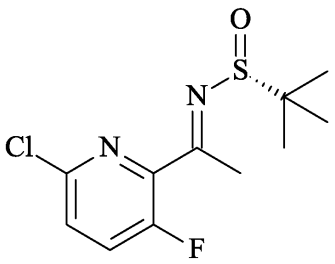
テトラヒドロフラン（５００mL）中の６－クロロ－３－フルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルピコリンアミド（２７．０４ｇ、１２４mmol、Ｅｑ：１．００）の０℃の溶液に、メチルマグネシウムブロミド（２－メチル－ＴＨＦ中３．２M）（５８．０mL、１８６mmol、Ｅｑ：１．５）を滴下し、混合物を室温で２時間撹拌した。３M ＨＣｌに注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥した。真空下で溶媒を除去し、ＨＶで乾燥して、１－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）エタノン（２０．８６ｇ、１２０mmol、収率９７．２％）を明黄色の固体として得た。ＭＳ（ＩＳＰ）：ｍ／ｚ＝１７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$及び１７６．３［Ｍ＋２＋Ｈ］$^+$。

【０１６５】

中間体Ａ４の合成

Ａ４ａ：　（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（１－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－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１４】



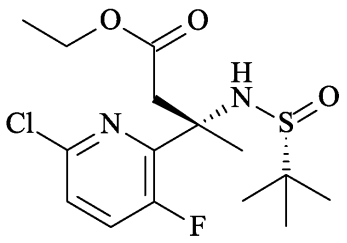
１－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）エタノン（２２．６ｇ、１３０mmol、Ｅｑ：１．００）、（Ｒ）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１７．４ｇ、１４３mmol、Ｅｑ：１．１）及びチタン（ＩＶ）エトキシド（４４．６ｇ、４１．３mL、１９５mmol、Ｅｑ：１．５）を、テトラヒドロフラン（２５０mL）に溶解し、混合物を７５℃に加熱し、この温度で一晩撹拌した。混合物を２３℃に冷却し、飽和NH_4Cl溶液に注ぎ、セライトで濾過し、固体を酢酸エチルで洗浄し、濾液層を分離し、有機層を飽和$NaHCO_3$溶液及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥した。溶媒を除去すると、暗橙色の固体が残り、これをまずシリカゲルショートカラムろ過により精製して、残留チタン塩を除去し、次にカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００ｇ、ヘプタン中０％～５０％酢酸エチル）により、（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（１－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－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（３２．１５ｇ，１１６mmol、収率８９．２％）を橙色の油状物として得た。ＭＳ（ＩＳＰ）：ｍ／ｚ＝２７７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$及び２７９．４［Ｍ＋２＋Ｈ］$^+$。

【０１６６】

中間体Ａ５の合成

Ａ５ａ：　（Ｓ）－エチル３－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３－（（Ｒ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）ブタノアート

【化１５】



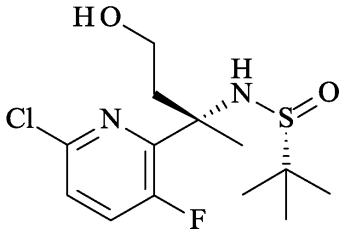
活性亜鉛（１１．３ｇ、１７３mmol、Ｅｑ：３．０）及び塩化銅（Ｉ）（５．７２ｇ、５７．８mmol、Ｅｑ：１．００）をテトラヒドロフラン（１００mL）に懸濁し、２０分間加熱還流した。２０℃に冷却し、次にテトラヒドロフラン（４０．０mL）中の２－ブロモ酢酸エチル（２４．１ｇ、１６．０mL、１４５mmol、Ｅｑ：２．５）の溶液を滴下（dropwis）し、更に１５分間撹拌を続けた。次に、テトラヒドロフラン（４０．０mL）中の（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（１－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１６ｇ、５７．８mmol、Ｅｑ：１．００）の溶液を２５℃～３０℃で滴下した。２３℃で１時間撹拌を続けた。 次にエタノール（４．７９ｇ、６．０８mL、１０４mmol、Ｅｑ：１．８）を、氷冷下で加え、全固形分を濾過して取り除き、濾液を酢酸エチル及び飽和NH_4Cl溶液で２回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィーに付して（$SiO_2$１００ｇ、 Flashmaster、ヘプタン中０～５０％ＥｔＯＡｃ）、（Ｓ）－エチル３－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３－（（Ｒ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）ブタノアート（１１．５７ｇ、３１．７mmol、収率５４．９％)を黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＩＳＰ）：ｍ／ｚ＝３６５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$及び３６７．４［Ｍ＋２＋Ｈ］$^+$。

【０１６７】

中間体Ａ６の合成

Ａ６ａ： （Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－２－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－ヒドロキシブタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

【化１６】



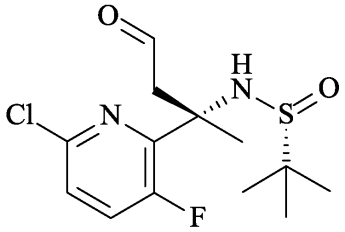
テトラヒドロフラン（１６７mL）中の（Ｓ）－エチル３－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３－（（Ｒ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）ブタノアート（１１．５７ｇ、３１．７mmol、Ｅｑ：１．００）の０℃の溶液に、水素化ホウ素リチウム（ＴＨＦ中2Ｍ）（２３．８mL、４７．６mmol、Ｅｑ：１．５）、続いてＥｔＯＨ（１．４６ｇ、１．８５mL、３１．７mmol、Ｅｑ：１．００）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。飽和NH_4Cl溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥した。真空下で溶媒を除去すると、褐色の油状物が残り、これをクロマトグラフィー（シリカゲル、１００ｇ、ヘプタン中０％～１００％酢酸エチル）により精製して、（Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－２－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－ヒドロキシブタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（８．８５ｇ、２７．４mmol、収率８６．５％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＩＳＰ）：ｍ／ｚ＝３２３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$及び３２５．４［Ｍ＋２＋Ｈ］$^+$。

【０１６８】

中間体Ａ７の合成

Ａ７ａ：　（Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－２－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－オキソブタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

【化１７】



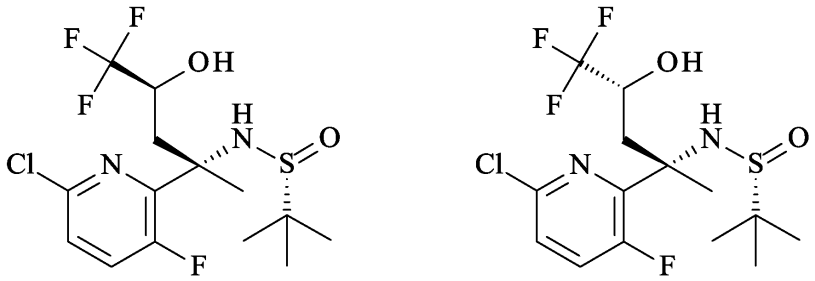
ＤＭＳＯ（２０mL）及びトリエチルアミン（６．０６ｇ、８．３４mL、５９．８mmol、Ｅｑ：６．０）中の（Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－２－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－ヒドロキシブタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（３．２２ｇ、９．９７mmol、Ｅｑ：１．００）の溶液に、三酸化硫黄－ピリジン錯体（４．７６ｇ、２９．９mmol、Ｅｑ：３．０）を１５℃で加えた。混合物を２３℃で２時間撹拌した。氷水及び飽和ＮａＣｌ溶液　１００mLを反応混合物に加え、１０分間撹拌し、次に酢酸エチルで２回抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、蒸発させて、黄色の油状物を得た。残留物をクロマトグラフィーに付して（シリカゲル、５０ｇ、ヘプタン中０～８０％酢酸エチル）、（Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－２－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－オキソブタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２．９６ｇ、９．２３mmol、収率９２．５％）を明黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＩＳＰ）：ｍ／ｚ＝３２１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$及び３２３．５［Ｍ＋２＋Ｈ］$^+$。

【０１６９】

中間体Ａ８の合成

Ａ８ａ：　（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，５，５－トリフルオロ－４－ヒドロキシペンタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド及び（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，５，５－トリフルオロ－４－ヒドロキシペンタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

【化１８】



テトラヒドロフラン（５０mL）中の（Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－２－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－オキソブタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２．９６ｇ、９．２３mmol、Ｅｑ：１．００）の溶液に、０℃で、（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（１．９７ｇ、２．０４mL、１３．８mmol、Ｅｑ：１．５）を滴下した。次に、０℃でテトラメチルアンモニウムフルオリド（１７２mg、１．８５mmol、Ｅｑ：０．２）を加え、褐色の溶液を０℃で１０分間撹拌し、氷浴を除き、溶液を放置して室温に達し、２時間撹拌を続けた。次に、テトラブチルアンモニウム

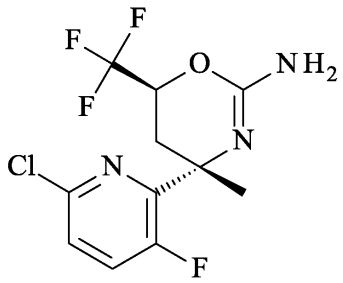
フルオリド（ＴＨＦ中１Ｍ）（１０．１mL、１０．１mmol、Ｅｑ：１．１）を滴下し、混合物を周囲温度で更に２時間撹拌した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液及び氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾別した。真空下で溶媒を除去すると、明黄色の油状物が残り、これをフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、ヘプタン中０～８０％酢酸エチル）により精製し、（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，５，５－トリフルオロ－４－ヒドロキシペンタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（７１０mg、１．８２mmol、収率１９．７％；低極性異性体）及び（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，５，５－トリフルオロ－４－ヒドロキシペンタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（５８０mg、１．４８mmol、収率１６．１％；高極性異性体）が、共に褐色の油状物として残った。ＭＳ（ＩＳＰ）：ｍ／ｚ＝３９１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$及び３９３．５［Ｍ＋２＋Ｈ］$^+$。

【０１７０】

中間体Ａ９の合成

Ａ９ａ：　（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－４－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－１，１，１－トリフルオロペンタン－２－オール

【化１９】



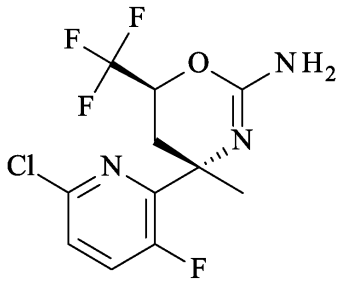
テトラヒドロフラン中の（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，５，５－トリフルオロ－４－ヒドロキシペンタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（７１０mg、１．８２mmol、Ｅｑ：１．００）の溶液に、周囲温度で、濃ＨＣｌ（水中３７％）（５３７mg、４４８μL、５．４５mmol、Ｅｑ：３．０）を加えた。褐色の反応溶液を２３℃で２時間撹拌した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、ブラインで有機層を洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥した。真空下で溶媒を除去すると、明褐色の油状物が残り、これをクロマトグラフィー（シリカゲル、１０ｇ、ヘプタン中０～５０％酢酸エチル）により精製して、（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－４－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－１，１，１－トリフルオロペンタン－２－オール（２６４mg、９２１μmol、収率５０．７％）を褐色の油状物として得た。ＭＳ（ＩＳＰ）：ｍ／ｚ＝２８７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$及び２８９．５［Ｍ＋２＋Ｈ］$^+$。

【０１７１】

中間体Ａ１０の合成

Ａ１０ａ：　（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－アミン

【化２０】



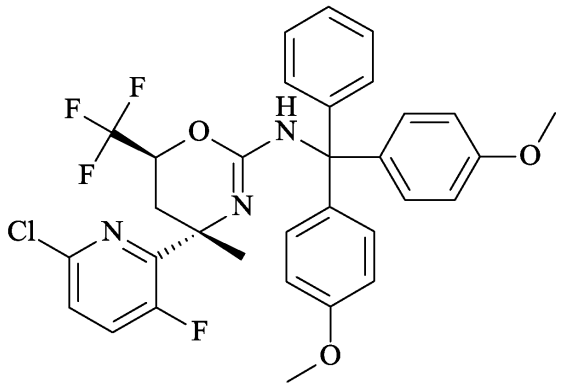
エタノール（５mL）中の（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－４－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－１，１，１－トリフルオロペンタン－２－オール（２６２mg、９１４μmol、Ｅｑ：１．００）の溶液に、アルゴン下、周囲温度で、重炭酸ナトリウム（３０．７mg、３６６μmol、Ｅｑ：０．４）及び臭化シアン（２９０mg、２．７４mmol、Ｅｑ：３．００）を加えた。褐色の反応溶液を、密閉チューブ中８０℃で２０時間撹拌した。氷水及び飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液に注ぎ、次に酢酸エチルで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー（シリカゲル、１０g、ヘプタン中０～８０%酢酸エチル）により精製して、（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－アミン（１７０mg、４３６μmol、収率４７．７%）を明褐色の固体として得た。ＭＳ（ＩＳＰ）：ｍ／ｚ＝３１２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$及び３１４．５［Ｍ＋２＋Ｈ］$^+$。

【０１７２】

中間体Ａ１１の合成

Ａ１１ａ：　（４Ｓ，６Ｓ）－Ｎ－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル）－４－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－アミン

【化２１】



ジクロロメタン（１０mL）及びジイソプロピルエチルアミン（１１３mg、１５２μL、８７３μmol、Ｅｑ：２．０）中の（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－アミン（１７０mg、４３６μmol、Ｅｑ：１．００）の溶液に、周囲温度で、４，４’－ジメトキシトリチルクロリド（２２２mg、６５５μmol、Ｅｑ：１．５）を加えた。反応溶液を２３℃で４時間撹拌した。反応混合物を水及びブラインで洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー（シリカゲル、１０g、ヘプタン中０～５０%酢酸エチル）により精製して、（４Ｓ，６Ｓ）－Ｎ－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル）－４－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチ

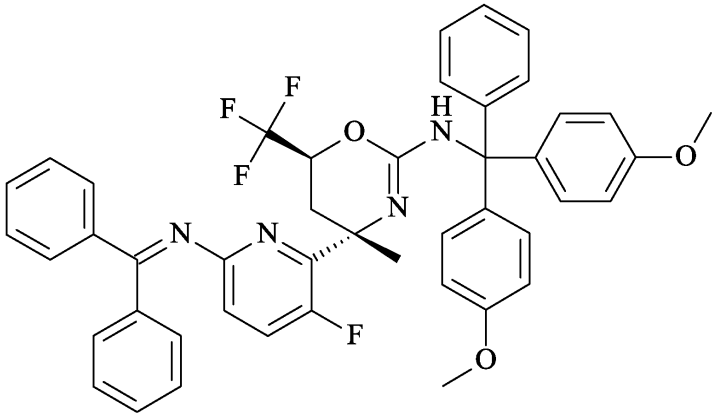
ル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－アミン（１６３mg、２６５μmol、収率６０．８％）をオフホワイトの泡状物として得た。ＭＳ（ＩＳＰ）：ｍ／ｚ＝６１５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$及び６１７．２［Ｍ＋２＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７３】

中間体Ａ１２の合成

Ａ１２ａ：　（４Ｓ，６Ｓ）－Ｎ－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル）－４－（６－（ジフェニルメチレンアミノ）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－アミン

【化２２】



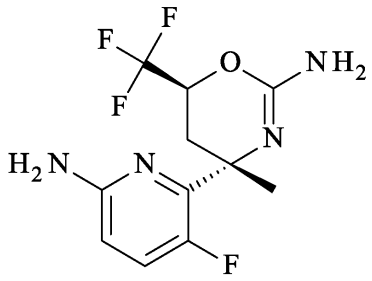
アルゴン下、密閉チューブ中で、トルエン（３mL）中の（４Ｓ，６Ｓ）－Ｎ－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル）－４－（６－クロロ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－アミン（１６０mg、２６１μmol、Ｅｑ：１．００）の溶液に、ナトリウムtert－ブトキシド（７５．１mg、７８２μmol、Ｅｑ：３．００）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（Ｘ－Ｐｈｏｓ）（１８．６mg、３９．１μmol、Ｅｑ：０．１５）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（１１．９mg、１３．０μmol、Ｅｑ：０．０５）を加えた。ベンゾフェノンイミン（９４．４mg、８７．５μL、５２１μmol、Ｅｑ：２．００）を、最後にシリンジを介して加えた。チューブをアルゴン下で密閉し、混合物を８５℃で３．５時間撹拌した。周囲温度に冷却後、褐色の溶液を酢酸エチル及び水で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、蒸発させて、褐色の油状物を得た。残留物をクロマトグラフィー（シリカゲル、１０ｇ、ヘプタン中０～５０％酢酸エチル）により精製して、（４Ｓ，６Ｓ）－Ｎ－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル）－４－（６－（ジフェニルメチレンアミノ）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－アミン（１２３mg、１６２μmol、収率６２．２％)を明黄色の泡状物として得た。ＭＳ（ＩＳＰ）：ｍ／ｚ＝７５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１７４】

中間体Ａ１３の合成

Ａ１３ａ：　（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－アミン

【化２３】



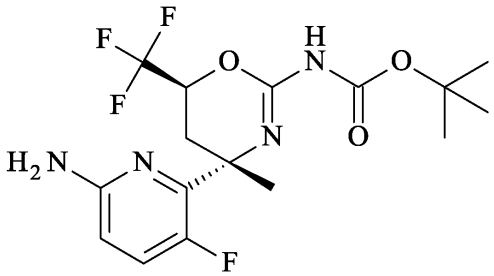
ジクロロメタン（１０mL）中の（４Ｓ，６Ｓ）－Ｎ－（ビス（４－メトキシフェニル）（フェニル）メチル）－４－（６－（ジフェニルメチレンアミノ）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－アミン（１２２mg、１６１μmol、Ｅｑ：１．００）の溶液に、周囲温度で、トリフルオロ酢酸（１．８３ｇ、１．２４mL、１６．１mmol、Ｅｑ：１００）を加えた。橙色の反応溶液を２３℃で１時間撹拌し、次に蒸発させた。残留物をジオキサン（２０mL）に溶解し、1Ｎ ＨＣｌ（３．２２mL、３．２２mmol、Ｅｑ：２０）を加えた。２３℃で３時間撹拌を続けた。1Ｍ Na_2CO_3 に注ぎ、酢酸エチルで２回抽出し、合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4 で乾燥し、濾過した。真空下で溶媒を除去すると、褐色の油状物が残り、これをクロマトグラフィー（シリカゲル、５ｇ；酢酸エチル／ＭｅＯＨ　８：１）により精製して、（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－アミン（３５mg、１２０μmol、収率７４．５％）をオフホワイトの泡状物として得た。ＭＳ（ＩＳＰ）：ｍ／ｚ＝２９３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７５】

中間体Ａ１４の合成

Ａ１４ａ：　tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化２４】



ジクロロメタン（１mL）及びジイソプロピルエチルアミン（１９．８mg、２６．８μL、１５３μmol、Ｅｑ：１．４）中の（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－アミン（３２mg、１１０μmol、Ｅｑ：１．００）の溶液に、室温で、ジ－tert－ブチルジカルボナート（Boc_2O）（２８．７mg、１３１μmol、Ｅｑ：１．２）を加えた。清澄で無色の反応溶液を２３℃で２０時間撹拌した。全ての揮発物を真空下で除去し、残留物をクロマトグラフィー（シリカゲル、１０ｇ；酢酸エチル／ＭｅＯＨ　８：１）により精製して、tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート（４１．３mg、

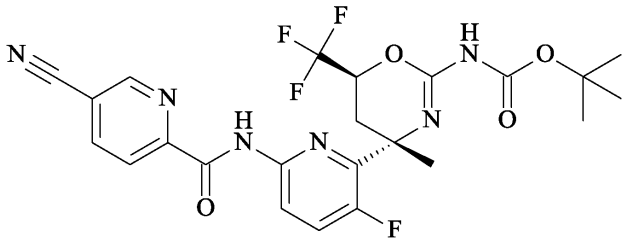
１０５μmol、収率９６．１％）を白色の泡状物として得た。ＭＳ（ＩＳＰ）：m／z＝３９３．４［M＋H］$^{+}$。

【０１７６】

中間体Ａ１５の合成

Ａ１５ａ： tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－（５－シアノピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化２５】

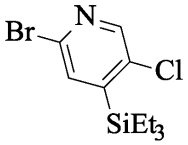


５－シアノピコリン酸（１９．４mg、１３１μmol、Ｅｑ：１．３０）をジクロロメタン（０．８mL）及びＤＭＦ（０．４mL）に溶解し、次にジイソプロピルエチルアミン（３９．０mg、５２．７μL、３０２μmol、Ｅｑ：３．００）及び（ジメチルアミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イルオキシ）メタンイミニウムヘキサフルオロホスファート（ＨＡＴＵ）（５７．４mg、１５１μmol、Ｅｑ：１．５０）を周囲温度で加えた。得られた黄色の溶液を１０分間撹拌し、次にジクロロメタン（０．８mL）中のtert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート（３９．５mg、１０１μmol、Ｅｑ：１．００）の溶液を加えた。褐色の反応溶液を２３℃で１６時間撹拌した。反応混合物を氷冷飽和$NaHCO_3$溶液に注ぎ、ジクロロメタンで２回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー（シリカゲル、５g、ヘプタン中０～５０％酢酸エチル）により精製して、tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－（５－シアノピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート（１６mg、３０．６μmol、収率３０．４％）を無色の油状物として得た。ＭＳ（ＩＳＰ）：m／z＝５２３．６［M＋H］$^{+}$。

【０１７７】

中間体ピリジンＢ２ｂ（R^2＝Ｃｌ）の合成：２－ブロモ－５－クロロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン

【化２６】



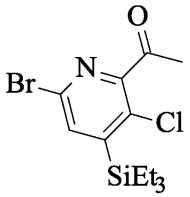
ＴＨＦ（１７０mL）中のジイソプロピルアミン（１０．６g）の溶液に、－２０℃で、ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中１．６M、６５．６mL）を３０分間かけて加え、溶液を放置して０℃まで温め、３０分間撹拌を続けた。溶液を再度－７８℃に冷却し、ＴＨＦ（３０mL）中の２－ブロモ－５－クロロピリジン（１９．２g）の溶液で１５分間かけて処理し、１時間撹拌を続けた。暗褐色の溶液にトリエチルクロロシラン（１６．６g）を３分間かけて加え、混合物を－２０℃に温め、水性ＨＣｌ（１M、１１０mL）及び半飽和水性NH_4Cl（１１０mL）の混合物に注ぎ、t－ブチルメチルエーテル（３００mL）で抽

出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、０～２０％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、標記化合物（３０．７ｇ、８６％）を淡黄色の液体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝３０６．３、３０８．３、３１０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１７８】

中間体ケトンＢ３ｂ（R^2＝Ｃｌ）の合成：１－（６－ブロモ－３－クロロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）エタノン

【化２７】



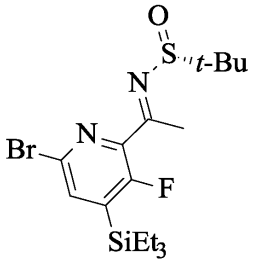
ＴＨＦ（４００mL）中のジイソプロピルアミン（１７．２ｇ）の溶液に、－２０℃で、ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中１．６Ｍ、１０６mL）を３０分間かけて加え、溶液を放置して０℃まで温め、３０分間撹拌を続けた。溶液を再度－７８℃に冷却し、ＴＨＦ（４０mL）中の２－ブロモ－５－クロロ－４－（トリエチルシリル）ピリジンＢ２ｂ（４０．０ｇ）の溶液で１５分間かけて処理し、１５分間撹拌を続けた。暗赤色の溶液にＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１４．８ｇ）を２分間かけて加え、２０分間撹拌を続けた。混合物を－４０℃に温め、水性ＨＣｌ（１Ｍ、２００mL）及びブライン（２００mL）の混合物に注ぎ、ｔ－ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させて、粗標記化合物を褐色の油状物（４１．５ｇ）として得た。

【０１７９】

中間体スルフィニルイミン類Ｂ４の合成

Ｂ４ａ（R^2＝Ｆ）：（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（１－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

【化２８】

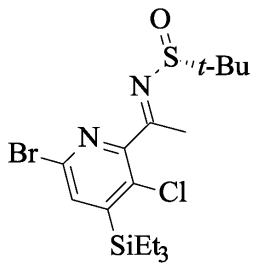


ＴＨＦ（５９mL）中のBadiger, S. et al., 国際特許出願ＷＯ２０１２０９５４６９Ａ１に従って調製した１－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）エタノン（８．１３ｇ）の溶液に、２２℃で、（Ｒ）－（＋）－tert－ブチルスルフィンアミド（３．２６ｇ）及びチタン（ＩＶ）エトキシド（１１．２ｇ）を逐次的に加え、溶液を６０℃で６時間撹拌した。混合物を２２℃に冷却し、ブラインで処理し、懸濁液を１０分間撹拌し、ジカライトで濾過した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ｎ－ヘプタン／ＥｔＯＡｃ、５：１）により精製して、標記化合物（７．５ｇ、７０％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４３５．３、４３７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１８０】

Ｂ４ｂ（Ｒ^{2}＝Ｃｌ）：（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（１－（６－ブロモ－３－クロロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

【化２９】



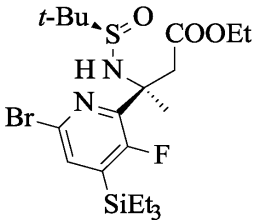
化合物Ｂ４ａの調製と同様にして、粗１－（６－ブロモ－３－クロロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）エタノンＢ３ｂ（４１．５ｇ）を、（Ｒ）－（＋）－tert－ブチルスルフィンアミドと反応させて、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、０～１０％ ＥｔＯＡｃ）による精製後、標記化合物（１８．０ｇ）を橙色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４５１．１、４５３．１、４５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８１】

中間体スルフィンアミドエステル類Ｂ５の合成

Ｂ５ａ（Ｒ^{2}＝Ｆ）：（Ｓ）－エチル３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－３－（（Ｒ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）ブタノアート

【化３０】

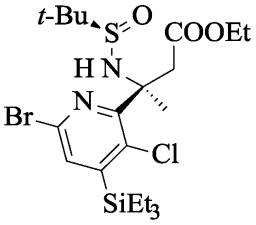


ＴＨＦ（３２５mL）中のジイソプロピルアミド（９．４１ｇ）の溶液に、－２０℃で、ｎ－ブチルリチウム（ヘキサン中１．６M溶液、５８．１mL）を加え、０℃で３０分間撹拌を続けた。溶液を－７８℃に冷却し、温度を－７０℃未満に維持しながら酢酸エチル（８．１９ｇ）で処理し、－７８℃で３０分間撹拌を続けた。ＴＨＦ（６５mL）中のクロロトリイソプロポキシチタン（２４．２ｇ）の溶液を加え、－７８℃で３０分間撹拌を続けた。混合物をＴＨＦ（６５mL）中の（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（１－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドＢ４ａ（１３．５ｇ）の溶液で処理し、－７８℃で１時間撹拌を続けた。混合物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液でクエンチし、ジカライトで濾過し、有機層を水で洗浄し、乾燥し、蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、ｎ－ヘプタン／ＥｔＯＡｃの勾配（５～４５％ ＥｔＯＡｃ））により精製して、標記化合物（１１．５ｇ、７１％）を淡黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５２３．６、５２５．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８２】

Ｂ５ｂ（Ｒ^{2}＝Ｃｌ）：（Ｓ）－エチル３－（６－ブロモ－３－クロロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－３－（（Ｒ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）ブタノアート

【化３１】

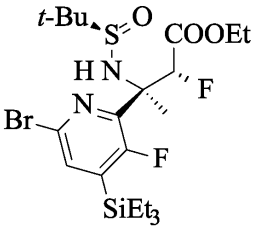


化合物Ｂ５ａの調製と同様にして、（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（１－（６－ブロモ－３－クロロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドＢ４ｂ（１４．０ｇ）を、酢酸エチルと反応させて、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、０～５０％ ＥｔＯＡｃ）による精製後、標記化合物（６．１ｇ）を橙色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５３９．２、５４１．２、５４３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。２番目のフラクションが出発物質（７．４４ｇ）を含んでいた。

【０１８３】

Ｂ５ｃ（Ｒ^2、Ｒ^4＝Ｆ）：（２Ｒ，３Ｒ）－エチル３－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３－（（Ｒ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）－２－フルオロブタノアート

【化３２】



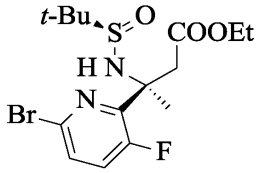
活性亜鉛（３．３３ｇ、５１．０ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（９０ｍＬ）に懸濁し、加熱還流した。テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中のエチル２－ブロモ－２－フルオロアセタート（９．４３ｇ、６．０３ｍＬ、５１．０ｍｍｏｌ）及び（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（１－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１１．１ｇ、２５．５ｍｍｏｌ）の溶液を滴下し、７０℃で更に１時間撹拌した。油浴から取り出し、エタノール（２ｍＬ）の滴下により反応をクエンチし、セライトで濾過し、ＥｔＯＡｃ及び飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液で抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過し、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、５０ｇ、ヘプタン中０％～５０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、（２Ｒ，３Ｒ）－エチル３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－３－（（Ｒ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）－２－フルオロブタノアート（９．９ｇ、１８．３ｍｍｏｌ、収率７１．７％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５４１．６、５４３．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１８４】

中間体エステル類Ｂ６の合成

Ｂ６ａ（Ｒ^2＝Ｆ）：（Ｓ）－エチル３－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３－（（Ｒ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）ブタノアート

【化３３】

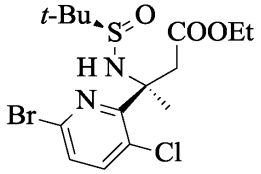


ＴＨＦ（１００mL）中の（Ｓ）－エチル３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－３－（（Ｒ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）ブタノアートＢ５ａ（１１．５ｇ）の溶液に、２２℃で、酢酸（２．６４ｇ）、ＫＦ（２．５５ｇ）及びＤＭＦ（１００mL）を逐次的に加え、２２℃で２時間、及び４０℃で３０分間撹拌を続けた。混合物をＥｔＯＡｃ（６００mL）と飽和$NaHCO_3$水溶液（６００mL）との間で分配し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させて（５０℃、２ミリバール）、粗標記化合物（９．２７ｇ）を淡黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４０９．５、４１１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１８５】

Ｂ６ｂ（R^2＝Ｃｌ）：（Ｓ）－エチル３－（６－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）－３－（（Ｒ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）ブタノアート

【化３４】

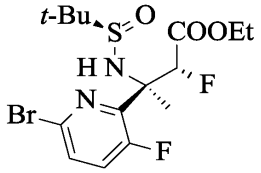


化合物Ｂ６ａの調製と同様にして、（Ｓ）－エチル３－（６－ブロモ－３－クロロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－３－（（Ｒ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）ブタノアートＢ５ｂ（３．７ｇ）を、ＫＦと反応させて、粗標記化合物（３．０５ｇ）を明褐色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４２５．１、４２７．１、４２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１８６】

Ｂ６ｃ（R^2、R^4＝Ｆ）：（２Ｒ，３Ｒ）－エチル３－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３－（（Ｒ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）－２－フルオロブタノアート

【化３５】



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０５mL）及びテトラヒドロフラン（１０５mL）中の（２Ｒ，３Ｒ）－エチル３－（６－ブロモ－３－フルオロ－４－（トリエチルシリル）ピリジン－２－イル）－３－（（Ｒ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）－２－フルオロブタノアートＢ５ｃ（１０．５ｇ、１９．４mmol）の溶液に、室温で、乾燥フッ化カリウム（２．２５ｇ、３８．８mmol）及び酢酸（１．１６ｇ、１．１１mL、１９．４mmol）を加え、混合物を室温で３時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$溶液に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥した。真空下で溶媒を除去すると、（２Ｒ，３Ｒ）－エチル３－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３－（（Ｒ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）－２－フルオロブタノアート（６ｇ、１４．０

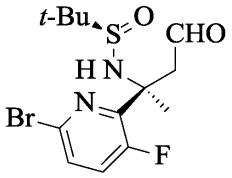
mmol、収率７２．４％）が明黄色の油状物として残った。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４２７．５、４２９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８７】

中間体アルデヒド類Ｂ７の合成

Ｂ７ａ（Ｒ^{2}＝Ｆ）：（Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－オキソブタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

【化３６】

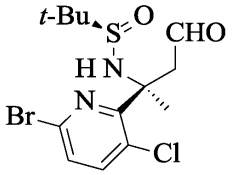


ジクロロメタン（２２０mL）中の粗（Ｓ）－エチル３－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３－（（Ｒ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）ブタノアートＢ６ａ（８．８ｇ）の溶液に、－７８℃で１５分間かけて水素化ジイソブチルアルミニウム（トルエン中１Ｍ、４９mL）を加え、１時間撹拌を続けた。混合物を水性飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌで処理し、２３℃に温め、ジカライトで濾過し、有機層を乾燥し、蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、５～１００％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、標記（４．０ｇ、５１％）を無色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝３６５．３、３６７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８８】

Ｂ７ｂ（Ｒ^{2}＝Ｃｌ）：（Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－２－（６－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）－４－オキソブタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

【化３７】

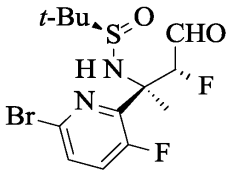


化合物Ｂ７ａの調製と同様にして、粗（Ｓ）－エチル３－（６－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）－３－（（Ｒ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）ブタノアートＢ６ｂ（３．０ｇ）を、水素化ジイソブチルアルミニウムと反応させて、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、０～５０％ ＥｔＯＡｃ）後、標記化合物（２．６９ｇ、４５％）を淡黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝３８１．１、３８３．１、３８５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１８９】

Ｂ７ｃ（Ｒ^{2}、Ｒ^{4}＝Ｆ）：（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３－フルオロ－４－オキソブタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

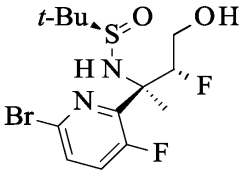
【化３８】



【０１９０】

工程１：　（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシブタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

【化３９】



テトラヒドロフラン（２６．６mL）中の（２Ｒ，３Ｒ）－エチル３－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３－（（Ｒ）－１，１－ジメチルエチルスルフィンアミド）－２－フルオロブタノアートＢ６ｃ（４．１３ｇ、９．６７mmol）及びエタノール（４４５mg、５６４μL、９．６７mmol、Ｅｑ：１．００）の０℃の溶液に、ＴＨＦ（７．２５mL、１４．５mmol）中の水素化ホウ素リチウムの２M溶液を滴下し、混合物を室温で２時間撹拌した。飽和NH_4Cl溶液に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥した。真空下で溶媒を除去して、（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシブタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（３．６５ｇ、９．４７mmol、収率９８．０％）を白色の泡状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝３８５．２、３８７．２$[M+H]^+$。

【０１９１】

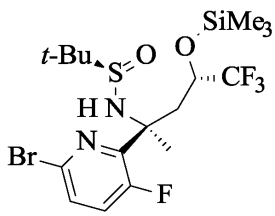
工程２：　ジクロロメタン（１１４mL）中の工程１の生成物（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３－フルオロ－４－ヒドロキシブタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（３．６５ｇ、９．４７mmol）の０℃の溶液に、Dess-Martin periodinane（４．８２ｇ、１１．４mmol）を加え、混合物を室温で３時間撹拌した。エーテル　３００mLを加え、２０分間撹拌し、固体を濾別し、エーテルで洗浄し、飽和$NaHCO_3$溶液で抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥した。真空下で溶媒を除去すると、白色の固体が残り、これをＤＣＭでトリチュレートし、固体を濾別し、有機層を完全に蒸発させて、黄色の泡状物　３．７ｇを得た。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、５０ｇ、ヘプタン中０％～７０％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３－フルオロ－４－オキソブタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２．３６ｇ、６．１６mmol、収率６５．０％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝３８３．１、３８５．１$[M+H]^+$。

【０１９２】

中間体トリメチルシリルエーテル類Ｂ８の合成

Ｂ８ａ（R^2＝Ｆ）：（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，５，５－トリフルオロ－４－（トリメチルシリルオキシ）ペンタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

【化４０】



ＴＨＦ（４０mL）中の（Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジ

ン－２－イル）－４－オキソブタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドＢ７ａ（２．０ｇ）の溶液に、－２８℃で、（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（１．５６ｇ）及びテトラメチルアンモニウムフルオリド（５１．２mg）を逐次的に加え、黄色の溶液の撹拌を１時間続けた。テトラメチルアンモニウムフルオリド（５６４mg）の更なる部分を加え、－２０℃で１時間撹拌を続けた。混合物を水性飽和$NaHCO_3$（１００mL）とＥｔＯＡｃ（２００mL）との間で分配し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン中ＡｃＯＥｔの勾配、１７～２５％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、標記化合物及びその脱保護されたアルコールの分離不可能な１：１混合物（１．１０ｇ）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５０７．３、５０９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

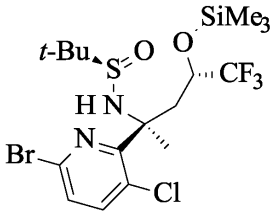
【０１９３】

より遅く溶出するフラクションは、エピマーアルコールである、（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，５，５－トリフルオロ－４－ヒドロキシペンタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（０．４０ｇ）を黄色の油状物として含んでいた。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４３５．３、４３７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１９４】

Ｂ８ｂ（R^2＝Ｃｌ）：（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（６－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）－５，５，５－トリフルオロ－４－（トリメチルシリルオキシ）ペンタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

【化４１】



化合物Ｂ８ａの調製と同様にして、（Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－２－（６－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）－４－オキソブタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドＢ７ｂ（１．１０ｇ）を、（トリフルオロメチル）トリメチルシランと反応させて、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、１５～３５％ ＥｔＯＡｃ）後、より早く溶出する所望でないエピマー、（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（６－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）－５，５，５－トリフルオロ－４－（トリメチルシリルオキシ）ペンタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１６５mg、１１％）を無色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５２３．０、５２５．０、５２７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

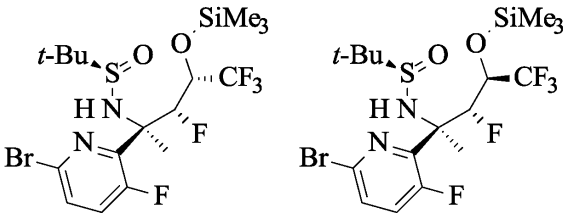
【０１９５】

より遅く溶出するフラクションは、標記化合物（０．６７ｇ、４４％）を無色の油状物として含んでいた。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５２３．０、５２５．０、５２７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１９６】

Ｂ８ｃ（R^2、R^4＝Ｆ）：（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，５，５，５－テトラフルオロ－４－（トリメチルシリルオキシ）ペンタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド及びＢ８ｄ（R^2、R^4＝Ｆ）（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，５，５，５－テトラフルオロ－４－（トリメチルシリルオキシ）ペンタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

【化４２】



テトラヒドロフラン（３０．７mL）中の（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３－フルオロ－４－オキソブタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドＢ７ｃ（２．０４７ｇ、５．３４mmol）の－２０℃の溶液に、（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（１．５２ｇ、１．７１mL、１０．７mmol、Ｅｑ：２）、次いで、テトラブチルアンモニウムフルオリド（ＴＢＡＦ、ＴＨＦ中１Ｍ）（５３４μL、５３４μmol）を加え、混合物を－２０℃で２時間撹拌した。飽和NH_4Cl溶液に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥した。真空下で溶媒を除去すると、黄色の油状物が残った。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２０ｇ、ヘプタン中０％～５０％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，５，５，５－テトラフルオロ－４－（トリメチルシリルオキシ）ペンタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドＢ８ｄ（４３２mg、８２２μmol、収率１５．４％）をより早く溶出する異性体として、（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，５，５，５－テトラフルオロ－４－（トリメチルシリルオキシ）ペンタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドＢ８ｃ（４９５mg、９４２μmol、収率１７．６％）をより遅く溶出する異性体として、得た。更に（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，５，５，５－テトラフルオロ－４－ヒドロキシペンタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（３７６mg、８３０μmol、収率１５．５％）も単離した。

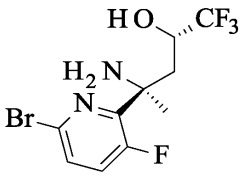
Ｂ８ｃ：ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５２５．１、５２７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；Ｂ８ｄ：ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５２５．１、５２７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１９７】

中間体アミノアルコール類Ｂ９の合成

Ｂ９ａ（R^2＝Ｆ）：（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－１，１，１－トリフルオロペンタン－２－オール

【化４３】

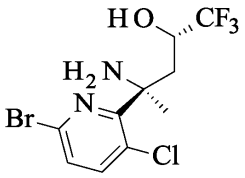


ジオキサン（３８mL）中の（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５，５，５－トリフルオロ－４－（トリメチルシリルオキシ）ペンタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドＢ８ａ及びその脱保護されたアルコールの１：１混合物（１．０７ｇ）に、２２℃で、塩酸（ジオキサン中４Ｍ、２．５mL）を加え、溶液の撹拌を１時間続けた。混合物を蒸発させ、残留物をＥｔＯＡｃと氷水との間で分配し、水層のｐＨを水性飽和$NaHCO_3$で８に調整し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を乾燥し、蒸発させて、粗標記化合物（０．７０ｇ）を淡黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝３３１．３、３３３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１９８】

Ｂ９ｂ（Ｒ^{2}＝Ｃｌ）：（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－４－（６－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）－１，１，１－トリフルオロペンタン－２－オール

【化４４】

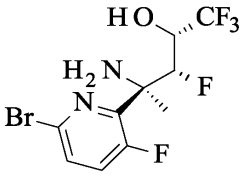


化合物Ｂ９ａの調製と同様にして、（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－（６－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）－５，５，５－トリフルオロ－４－（トリメチルシリルオキシ）ペンタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドＢ８ｂ（０．５６ｇ）を、塩酸で脱保護して、粗標記化合物（３４５ｍｇ、９３％）を無色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝３４７．４、３４９．４、３５１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１９９】

Ｂ９ｃ（Ｒ^{2}、Ｒ^{4}＝Ｆ）：（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－１，１，１，３－テトラフルオロペンタン－２－オール

【化４５】

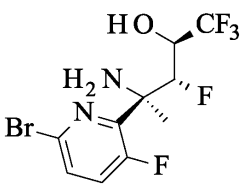


テトラヒドロフラン（１９ｍＬ）中の（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，５，５，５－テトラフルオロ－４－（トリメチルシリルオキシ）ペンタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドＢ８ｃ（４９５ｍｇ、９４２μｍｏｌ）の室温の溶液に、濃ＨＣｌ（４９５ｍｇ、３０９μＬ、３．７７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥した。真空下で溶媒を除去すると、黄色の油状物が残った。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１０ｇ、ヘプタン中０％～４０％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－１，１，１，３－テトラフルオロペンタン－２－オール（９５ｍｇ、２７２μｍｏｌ、収率２８．９％）を無色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝３４９．１、３５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２００】

Ｂ９ｄ（Ｒ^{2}、Ｒ^{4}＝Ｆ）：（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－１，１，１，３－テトラフルオロペンタン－２－オール

【化４６】



テトラヒドロフラン（５ｍＬ）中の（Ｒ）－Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－２－（６－ブ

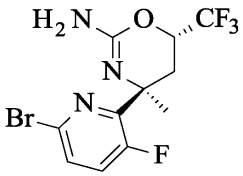
ロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，５，５，５－テトラフルオロ－４－ヒドロキシペンタン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミドＢ８ｄ（６８０mg、１．５mmol）の０℃の溶液に、ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ）（３７５μL、１．５mmol）を滴下し、混合物を室温で２時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$溶液に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥した。真空下で溶媒を除去すると、黄色の油状物が残った。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２０ｇ、ヘプタン中０％～５０％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、キラル補助（chiral auxiliary）がヒドロキシル基に移動した白色物３７３mgを得た。ＭｅＯＨ（１０mL）に溶解し、０℃に冷却し、過剰な量の3Ｍ ＮａＯＨを加え、３０分間撹拌した。水及びＥｔＯＡｃで抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾別し、完全に蒸発させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２０ｇ、ヘプタン中ＥｔＯＡｃ、０～５０％）により精製して、（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－１，１，１，３－テトラフルオロペンタン－２－オール（３７３mg、１．０７mmol、収率７１．２％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝３４９．１、３５１．１$[M+H]^+$。

【０２０１】

中間体アミノオキサジン類Ｂ１０の合成

Ｂ１０ａ（R^2＝Ｆ）：（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－アミン

【化４７】

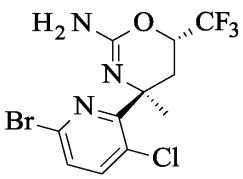


エタノール（１４mL）中の（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－１，１，１－トリフルオロペンタン－２－オールＢ９ａ（６７０mg）の溶液に、２２℃で、アセトニトリル中のＢｒ－ＣＮの溶液（5Ｍ、０．６１mL）を加え、混合物を密閉チューブ中８５℃に１５分間加熱した。混合物を蒸発させ、残留物を半飽和水性Na_2CO_3とＥｔＯＡｃとの間で分配し、有機層を乾燥し、蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、２０～８０％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、標記化合物（２５５mg、３５％）を淡黄色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝３５６．４、３５８．４$[M+H]^+$。

【０２０２】

Ｂ１０ｂ（R^2＝Ｃｌ）：（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－アミン

【化４８】



化合物Ｂ１０ａの調製と同様にして、（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－４－（６－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）－１，１，１－トリフルオロペンタン－２－オールＢ９ｂ（３３５mg）を、Ｂｒ－ＣＮと反応させて、標記化合物（１４８mg、４１％）を淡黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝３７２．０、３７４．０、３７６，０

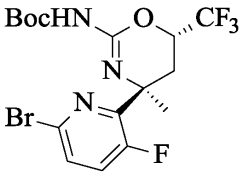
［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０３】

中間体Ｂｏｃ－アミノオキサジン類Ｂ１１の合成

Ｂ１１ａ（Ｒ^{2}＝Ｆ）：tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化４９】

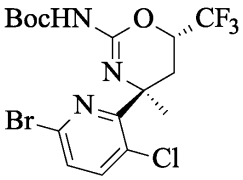


その後、ジクロロメタン（５mL）中の（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－アミンＢ１０ａ（２４５mg）の溶液に、２２℃で、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１２４mg）及びＢｏｃ－無水物（１８０mg）を逐次的に加え、１５時間撹拌を続けた。混合物を蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、５～１００％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、標記化合物（２７６mg、８８％）を無色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４５６．３、４５８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０４】

Ｂ１１ｂ（Ｒ^{2}＝Ｃｌ）：tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化５０】

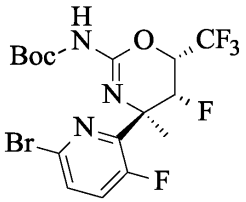


化合物Ｂ１１ａの調製と同様にして、（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－アミンＢ１０ｂ（２７mg）を、Ｂｏｃ－無水物と反応させて、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、０～２０％ ＥｔＯＡｃ）後、標記化合物（２７mg、７９％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４７２．２、４７４．２、４７６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

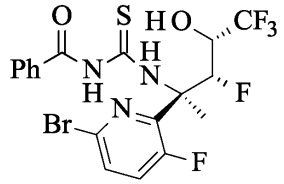
【０２０５】

Ｂ１１ｃ（Ｒ^{2}、Ｒ^{4}＝Ｆ）：tert－ブチル（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

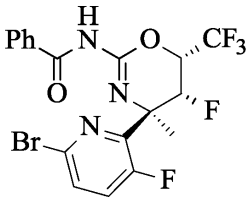
【化５１】



【０２０６】
工程１：　Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，５，５，５－テトラフルオロ－４－ヒドロキシペンタン－２－イルカルバモチオイル）ベンズアミド
【化５２】

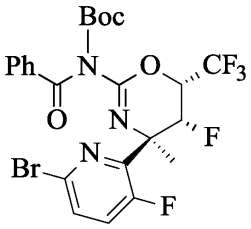


テトラヒドロフラン（１４ｍＬ）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－１，１，１，３－テトラフルオロペンタン－２－オールＢ９ｃ（１４５ｍｇ、４１５μｍｏｌ）の室温の溶液に、ベンゾイルイソチオシアナート（６７．８ｍｇ、５５．９μＬ、４１５μｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。全ての揮発物を真空下で除去し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１０ｇ、ヘプタン中０％～４０％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，５，５，５－テトラフルオロ－４－ヒドロキシペンタン－２－イルカルバモチオイル）ベンズアミド（２０３ｍｇ、３９６μｍｏｌ、収率９５．４％）を明黄色の泡状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５１２．１、５１４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２０７】
工程２：　Ｎ－（（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イル）ベンズアミド
【化５３】



アセトニトリル（４ｍＬ）中の（上記工程１からの）Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，５，５，５－テトラフルオロ－４－ヒドロキシペンタン－２－イルカルバモチオイル）ベンズアミド（２０３ｍｇ、３９６μｍｏｌ）の室温の溶液に、ＥＤＣ・ＨＣｌ（１１４ｍｇ、５９４μｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で２時間撹拌した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２０ｇ、ヘプタン中０％～３０％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、Ｎ－（（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イル）ベンズアミド（１５７ｍｇ、３２８μｍｏｌ、収率８２．９％）を白色の泡状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４７８．２、４８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２０８】
工程３：　tert－ブチルベンゾイル（（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イル）カルバマート

【化５４】

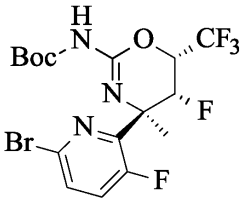


テトラヒドロフラン（１５．４mL）中の（上記工程２からの）Ｎ－（（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イル）ベンズアミド（１５７mg、３２８μmol）の室温の溶液に、ジ－tert－ブチルジカルボナート（Boc_2O）（７８．８mg、８３．８μL、３６１μmol）及びトリエチルアミン（３６．５mg、５０．３μL、３６１μmol）、続いて、４－ジメチルアミノピリジン（８．０２mg、６５．７μmol）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌した。溶媒を真空下、周囲温度で除去すると、明黄色の油状物が残った。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２０g、ヘプタン中０％～３５％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、tert－ブチルベンゾイル（（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イル）カルバマート（１２９mg、２２３μmol、収率６７．９％）を白色の泡状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５７８．２、５８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２０９】

工程４： tert－ブチル（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化５５】

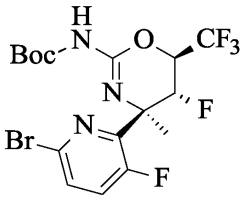


メタノール（１０mL）中の（上記工程３からの）tert－ブチルベンゾイル（（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イル）カルバマート（１２９mg、２２３μmol）の０℃の溶液に、ＭｅＯＨ中の７Ｍ アンモニア（３．１９mL、２２．３mmol）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌した。溶媒を真空下、周囲温度で除去すると、黄色の油状物が残った。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２０g、ヘプタン中０％～６０％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、tert－ブチル（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート（７５mg、１５８μmol、収率７０．９％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４７４．１、４７６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

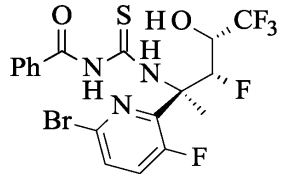
【０２１０】

Ｂ１１ｄ（R^2、R^4＝Ｆ）：tert－ブチル（４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメ

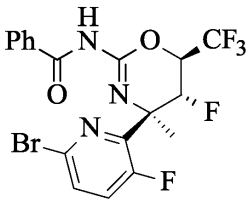
チル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート
【化５６】



【０２１１】
工程１：　Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，５，５，５－テトラフルオロ－４－ヒドロキシペンタン－２－イルカルバモチオイル）ベンズアミド
【化５７】



テトラヒドロフラン（３５mL）中の（２Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－１，１，１，３－テトラフルオロペンタン－２－オールＢ９ｄ（３７３mg、１．０７mmol）の室温の溶液に、ベンゾイルイソチオシアナート（１７４mg、１４４μL、１．０７mmol）を加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。全ての揮発物を真空下で除去し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２０ｇ、ヘプタン中０％～４０％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，５，５，５－テトラフルオロ－４－ヒドロキシペンタン－２－イルカルバモチオイル）ベンズアミド（４７３mg、９２３μmol、収率８６．４％）を明黄色の泡状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５１２．１、５１４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２１２】
工程２：　Ｎ－（（４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イル）ベンズアミド
【化５８】



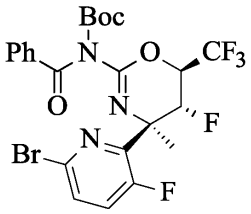
アセトニトリル（１０mL）中の（上記工程１からの）Ｎ－（（２Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－２－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－３，５，５，５－テトラフルオロ－４－ヒドロキシペンタン－２－イルカルバモチオイル）ベンズアミド（４７３mg、９２３μmol）の室温の溶液に、ＥＤＣ・ＨＣｌ（２６５mg、１．３８mmol）を加え、混合物を８０℃で２時間撹拌した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２０ｇ、ヘプタン中０％～３０％　ＥｔＯＡｃ）により精製して、Ｎ－（（４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イル）ベンズアミド（３３０mg、６９０μmol、収率７４．７％）を白色の泡状物として得

た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４７８．２、４８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１３】

工程３： tert－ブチルベンゾイル（（４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イル）カルバマート

【化５９】

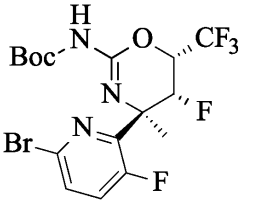


テトラヒドロフラン（３２．４mL）中の（上記工程２からの）Ｎ－（（４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イル）ベンズアミド（３３０mg、６９０μmol）の室温の溶液に、ジ－tert－ブチルジカルボナート（Boc_2O）（１６６mg、１７６μL、７５９μmol）及びトリエチルアミン（７６．８mg、１０６μL、７５９μmol）、次いで、４－ジメチルアミノピリジン（１６．９mg、１３８μmol）を加え、混合物を室温で３日間撹拌した。溶媒を真空下、周囲温度で除去すると、明黄色の油状物が残った。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２０ｇ、ヘプタン中０％～３５％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、tert－ブチルベンゾイル（（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イル）カルバマート（３９９mg、６９０μmol、収率１００％）を白色の泡状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５７８．２、５８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１４】

工程４： tert－ブチル（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化６０】



メタノール（２０mL）中の（上記工程３からの）tert－ブチルベンゾイル（（４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イル）カルバマート（３９９mg、６９０μmol）の０℃の溶液に、ＭｅＯＨ中の７Ｍ アンモニア（９．８６mL、６９．０mmol）を加え、混合物を室温で３０分間撹拌した。溶媒を真空下、周囲温度で除去すると、黄色の油状物が残った。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、２０ｇ、ヘプタン中０％～６０％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、tert－ブチル（４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート（２３７mg、５００μmol、収率７２．４％）を無色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４７４．１、４７

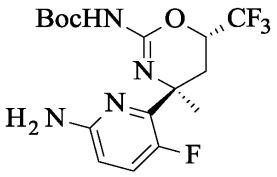
６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１５】

中間体Ｂｏｃ－アミノピリジンＢ１２の合成

Ｂ１２ａ（Ｒ^{2}＝Ｆ）：tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化６１】

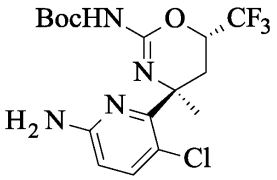


エタノール（５．４mL）及び水（２．４mL）中のtert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１１ａ（１７５mg）の溶液に、２３℃で、アジ化ナトリウム（１９９mg）、ヨウ化銅（Ｉ）（２９mg）、Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム（１５．２mg）及びtrans－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（３３mg）を逐次的に加え、明青色の溶液の撹拌を７０℃で１時間続けた。混合物を飽和水性ＮａＨＣＯ$_{3}$とＥｔＯＡｃとの間で分配し、有機層を乾燥し、蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、２５～４０％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、標記化合物（８２mg、５４％）を無色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝３９３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１６】

Ｂ１２ｂ（Ｒ^{2}＝Ｃｌ）：tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－クロロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化６２】

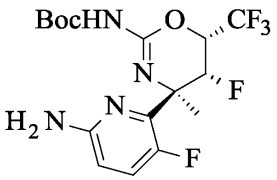


化合物Ｂ１２ａの調製と同様にして、tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１１ｂ（２５mg）を、アジ化ナトリウムと反応させて、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、ヘプタン中ＡｃＯＥｔの勾配、１０～５０％ ＥｔＯＡｃ）後、標記化合物（９mg、４２％）を無色の泡状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４０９．２、４１１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１７】

Ｂ１２ｃ（Ｒ^{2}、Ｒ^{4}＝Ｆ）：tert－ブチル（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化６３】

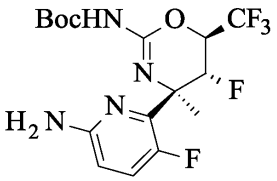


ジオキサン（３．００mL）及び水（１．００mL）中のtert－ブチル（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１１ｃ（７５mg、１５８μmol）の室温の溶液に、アジ化ナトリウム（８２．３mg、１．２７mmol）、Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム（６．２７mg、３１．６μmol）、trans－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１３．５mg、１５．０μL、９４．９μmol）及びヨウ化銅（Ｉ）（１２．０mg、６３．３μmol）を加え、１０分後、暗緑青色であり、混合物を７０℃で３０分間撹拌した。再度、Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム（６．２７mg、３１．６μmol）、trans－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１３．５mg、１５．０μL、９４．９μmol）及びヨウ化銅（Ｉ）（１２．０mg、６３．３μmol）を加え、７０℃で更に３０分間撹拌を続けた。飽和$NaHCO_3$溶液に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥した。真空下で溶媒を除去すると、暗緑色の油状物が残った。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１０ｇ、ヘプタン中０％～４０％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、tert－ブチル（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート（２９mg、７０．７μmol、収率４４．７％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４１１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２１８】

Ｂ１２ｄ（R^2、R^4＝Ｆ）：tert－ブチル（４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化６４】



ジオキサン（３．００mL）及び水（１．００mL）中のtert－ブチル（４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－４－（６－ブロモ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１１ｄ（２３７mg、５００μmol）の室温の溶液に、アジ化ナトリウム（２６０mg、４．００mmol）、Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム（１９．８mg、１００μmol）、trans－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（４２．７mg、４７．３μL、３００μmol）及びヨウ化銅（Ｉ）（３８．１mg、２００μmol）を加え、１０分後、暗緑青色であり、混合物を７０℃で１時間撹拌した。再度、Ｌ－アスコルビン酸ナトリウム（１９．８mg、１００μmol）、trans－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（４２．７mg、４７．３μL、３００μmol）及びヨウ化銅（Ｉ）（３８．１mg、２００μmol）を加え、７０℃で更に３０分間撹拌を続けた。飽和$NaHCO_3$溶液に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機層をNa_2SO_4で乾燥した。真空下で溶媒を除去すると、暗緑色の油状物が残った。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１０ｇ、ヘプタン中０％～４０％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、tert－ブチル（４Ｒ

，５Ｒ，６Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート（５０mg、１２２μmol、収率２４．４％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４１１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２１９】

中間体Ｂｏｃ－アミド類Ａ１５及びＢ１３、並びに脱保護されたアミド類Ｉの合成

Ｂｏｃ－アミノピリジン類Ａ１４又はＢ１２を酸とカップリングしてＢｏｃ－アミドＡ１５又はＢ１３にする一般手順

Ｔ３Ｐ法：ＥｔＯＡｃ（１．２mL）中のＢｏｃ－アミノピリジンＡ１４又はＢ１２（０．１０mmol）及び酸（０．２mmol）の溶液に、２２℃で、Ｔ３Ｐ（ＥｔＯＡｃ中５０％、０．０９mL、０．１５mmol）を加え、２時間撹拌を続けた。Ｔ３Ｐの更なる部分（０．０５mL、０．０８mmol）を加え、２時間撹拌を続けた。混合物を飽和水性ＮａＨＣＯ$_3$とＥｔＯＡｃとの間で分配し、有機層を乾燥し、蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配）により精製して、Ｂｏｃ－アミドＡ１５又はＢ１３を得た。

【０２２０】

Ghosez試薬法：乾燥ジクロロメタン（１．５mL）中の酸（１９７μmol、Ｅｑ：１．５）の０℃の懸濁液に、１－クロロ－Ｎ，Ｎ，２－トリメチルプロペニルアミン（Ghosez試薬）（５２．８mg、３９５μmol、Ｅｑ：３）を滴下し、混合物を０℃で１時間撹拌した。次に、この混合物を、乾燥ジクロロメタン（１．５mL）中のＢｏｃ－アミノピリジンＡ１４又はＢ１２（１３２μmol、Ｅｑ：１．００）及びジイソプロピルエチルアミン（５１．０mg、６９．０μL、３９５μmol、Ｅｑ：３）の０℃の溶液に、加えた。氷浴を取り除き、混合物を周囲温度で１～１６時間撹拌した。周囲温度で完全に蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配）により直接精製して、Ｂｏｃ－アミドＡ１５又はＢ１３を得た。

【０２２１】

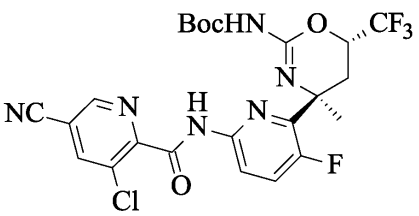
Ｂｏｃ－アミドＡ１５又はＢ１３を脱保護してアミドＩにする一般手順

ジクロロメタン（０．５mL）中のＢｏｃ－アミドＡ１５又はＢ１３（０．０４mmol）の溶液に、２２℃で、トリフルオロ酢酸（１．２mmol）を加え、１６時間撹拌を続けた。混合物を蒸発させ、残留物をＥｔＯＡｃで希釈し、再度蒸発させた。残留物をジエチルエーテル／ペンタンでトリチュレートし、懸濁液を濾過し、残留物を乾燥して、アミドＩを得た。遊離塩基を得るための代替の試案：１６時間撹拌後、全ての揮発物を真空下で除去し、残留物をＥｔＯＡｃと飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液との間で分配し、有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥した。濾過し真空下で溶媒を除去すると、粗生成物が残り、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、アミドＩを得た。

【０２２２】

Ｂ１３ａ－１（Ｒ^2＝Ｆ）：tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－（３－クロロ－５－シアノピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化６５】



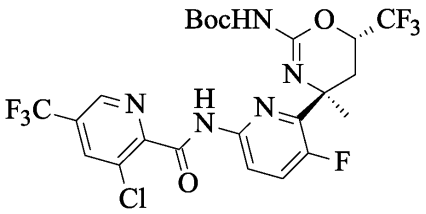
Ｔ３Ｐ法に従って、tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４

Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１２ａ（３９mg）を、３－クロロ－５－シアノ－ピリジン－２－カルボン酸とカップリングして、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、５～５０％ ＥｔＯＡｃ）後、標記化合物（１７mg、３０％）を無色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５５７．６、５５９．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２２３】

Ｂ１３ａ－２（Ｒ^2＝Ｆ）：tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－（３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化６６】

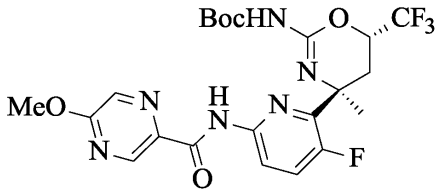


Ｔ３Ｐ法に従って、tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１２ａ（３９mg）を、３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－カルボン酸とカップリングして、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、５～５０％ ＥｔＯＡｃ）後、標記化合物（２６ mg、４４％）を無色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６００．３、６０２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２２４】

Ｂ１３ａ－３（Ｒ^2＝Ｆ）：tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（３－フルオロ－６－（５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化６７】

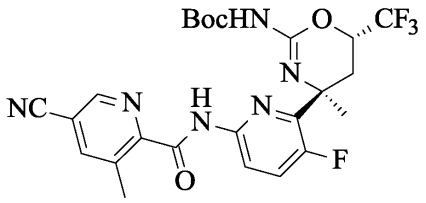


Ｔ３Ｐ法に従って、tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１２ａ（３９mg）を、５－メトキシピラジン－２－カルボン酸とカップリングして、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ヘプタン中ＡｃＯＥｔの勾配、５～５０％ ＥｔＯＡｃ）後、標記化合物（１４mg、２７％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５２９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２２５】

Ｂ１３ａ－４（Ｒ^2＝Ｆ）：tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－（５－シアノ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化６８】

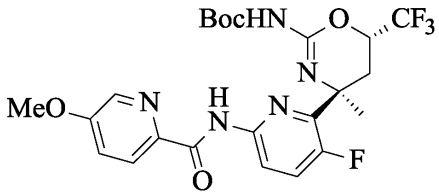


Ｔ３Ｐ法に従って、tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１２ａ（３９mg）を、５－シアノ－３－メチル－ピリジン－２－カルボン酸とカップリングして、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、５～５０％ ＥｔＯＡｃ）後、標記化合物（２２mg、４１％）を無色の泡状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５３７．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２２６】

Ｂ１３ａ－５（Ｒ^2＝Ｆ）：tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（３－フルオロ－６－（５－メトキシピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化６９】

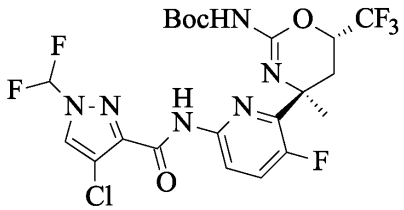


Ｔ３Ｐ法に従って、tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１２ａ（３９mg）を、５－メトキシピリジン－２－カルボン酸とカップリングして、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、５～５０％ ＥｔＯＡｃ）後、標記化合物（１６mg、３０％）を無色の泡状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５２８．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２２７】

Ｂ１３ａ－６（Ｒ^2＝Ｆ）：tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－（４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化７０】



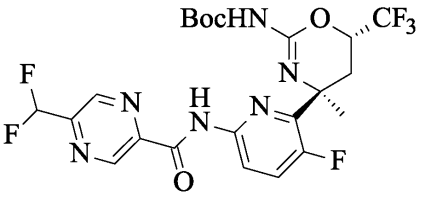
Ｔ３Ｐ法に従って、tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１２ａ（３９mg）を、H. Hilpert et al., J. Med. Chem. 2013, 56, 3980に従って調製した４－クロロ－１－（ジフルオロメ

チル）ピラゾール－３－カルボン酸とカップリングして、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、５～５０％ ＥｔＯＡｃ）後、標記化合物（２６mg、４６％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５７１．５、５７３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２２８】

Ｂ１３ａ－７（Ｒ^2＝Ｆ）：tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－（５－（ジフルオロメチル）ピラジン－２－カルボキサミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化７１】

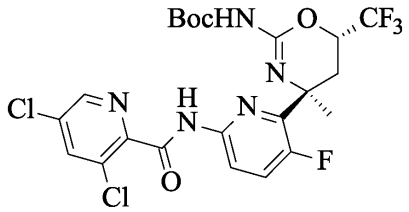


Ｔ３Ｐ法に従って、tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１２ａ（３９mg）を、ＷＯ２００９０９１０１６に従って調製した５－（ジフルオロメチル）ピラジン－２－カルボン酸とカップリングして、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、５～５０％ ＥｔＯＡｃ）後、標記化合物（３０mg、５５％）を無色の泡状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５４９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２２９】

Ｂ１３ａ－８（Ｒ^2＝Ｆ）：tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－（３，５－ジクロロピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化７２】

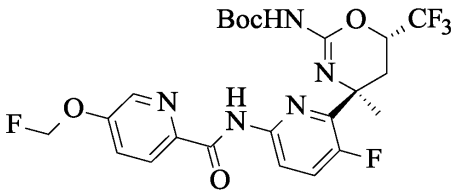


Ｔ３Ｐ法に従って、tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１２ａ（３９mg）を、３，５－ジクロロピリジン－２－カルボン酸とカップリングして、フラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、５～５０％ ＥｔＯＡｃ）後、標記化合物（２６mg、４６％）を無色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５６６．５、５６８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３０】

Ｂ１３ａ－９（Ｒ^2＝Ｆ）：tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（３－フルオロ－６－（５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化７３】

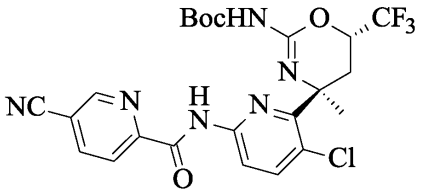


Ｔ３Ｐ法に従って、tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１２ａ（３９mg）を、ＷＯ２００９０９１０１６に従って調製した５－（フルオロメトキシ）ピリジン－２－カルボン酸とカップリングして、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、５～６０％ ＥｔＯＡｃ）後、標記化合物（１８mg、３３％）を無色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５４６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３１】

Ｂ１３ｂ（R^2＝Ｃｌ）：tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（３－クロロ－６－（５－シアノピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化７４】

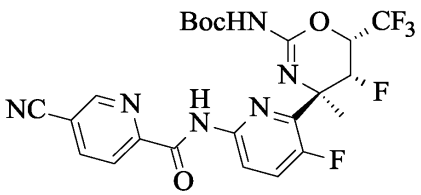


ジクロロメタン（０．６mL）及びジメチルホルムアミド（０．３mL）中の５－シアノピリジン－２－カルボン酸（１４mg）の溶液に、２２℃で、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２９mg）及びＨＡＴＵ（４２mg）、１５分後、tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－クロロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１２ｂ（３０mg）を逐次的に加え、４時間撹拌を続けた。混合物を飽和水性$NaHCO_3$とジクロロメタンとの間で分配し、有機層を乾燥し、蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、５～５０％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、標記化合物（４mg、１０％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５３９．２、５４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３２】

Ｂ１３ｃ－１（R^2、R^4＝Ｆ）：tert－ブチル（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－４－（６－（５－シアノピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化７５】

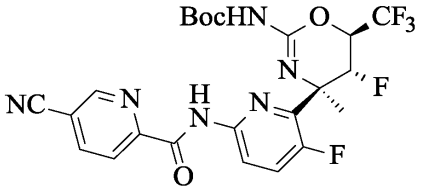


Ghosez試薬法に従って、tert－ブチル（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１２ｃ（２９mg、７０．７μmol）を、５－シアノピコリン酸とカップリングして、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、０～４５％ ＥｔＯＡｃ）後、標記化合物（２３mg、４２．６μmol、収率６０．２％）を白色の泡状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３３】

Ｂ１３ｄ－１（R^2、R^4＝Ｆ）：tert－ブチル（４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－４－（６－（５－シアノピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート

【化７６】



Ghosez試薬法に従って、tert－ブチル（４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－４－（６－アミノ－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１２ｄ（５４mg、１３２μmol）を、５－シアノピコリン酸とカップリングして、フラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、０～４５％ ＥｔＯＡｃ）後、標記化合物（５５mg、１０２μmol、収率７７．３％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２３４】

実施例１

Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド

ジクロロメタン（０．５mL）中のtert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－（５－シアノピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマート（１６mg、３０．６μmol、Ｅｑ：１．００）の溶液に、ＴＦＡ（１０５mg、７０．８μL、９１９μmol、Ｅｑ：３０）を１０℃で加えた。明黄色の反応溶液を２３℃で３時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、次に氷冷した１Ｎ Na_2CO_3溶液で塩基性にし、１０℃で１５分間撹拌し、次に酢酸エチルで２回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー（シリカゲル、５ｇ、ヘプタン中０～５０％酢酸エチル、次に酢酸エチル中０～１０％ ＭｅＯＨ）により精製して、Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド（９．５mg、２２．５μmol、収率７３．４％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＩＳＰ）：ｍ／ｚ＝４２３．６［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］。

【０２３５】

実施例２

Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２

－イル）－３－クロロ－５－シアノピコリンアミド
tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－（３－クロロ－５－シアノピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１３ａ（１８mg）を脱保護して、標記化合物（１４mg、７６％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４５７．１、４５９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３６】

実施例３

Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピコリンアミド、トリフルオロ酢酸との塩
tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－（３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１３ａ－２（２６mg）を脱保護して、標記化合物（２７mg、quant.）を淡黄色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５００．３、５０１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３７】

実施例４

Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド、トリフルオロ酢酸との塩
tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（３－フルオロ－６－（５－メトキシピラジン－２－カルボキサミド）ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１３ａ－３（１４mg）を脱保護して、標記化合物（１４mg、８０％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４２９．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３８】

実施例５

Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノ－３－メチルピコリンアミド、トリフルオロ酢酸との塩
tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－（５－シアノ－３－メチルピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１３ａ－４（２０mg）を脱保護して、標記化合物（２１mg、７８％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４３７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３９】

実施例６

Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メトキシピコリンアミド、トリフルオロ酢酸との塩
tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（３－フルオロ－６－（５－メトキシピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１３ａ－５（１６mg）を脱保護して、標記化合物（９mg、５５％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４２８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４０】

実施例７

Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－

５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド、トリフルオロ酢酸との塩

tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－（４－クロロ－１－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１３ａ－６（２３mg）を脱保護して、標記化合物（１４mg、５９％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４７１．５、４７３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４１】

実施例８

Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（ジフルオロメチル）ピラジン－２－カルボキサミド、トリフルオロ酢酸との塩

tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－（５－（ジフルオロメチル）ピラジン－２－カルボキサミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１３ａ－７（２１mg）を脱保護して、標記化合物（１８mg、８４％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４４９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４２】

実施例９

Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－３，５－ジクロロピコリンアミド、トリフルオロ酢酸との塩

tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（６－（３，５－ジクロロピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１３ａ－８（２６mg）を脱保護して、標記化合物（２１mg、９０％）を無色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４６６．４、４６８．４、４７０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４３】

実施例１０

Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド、トリフルオロ酢酸との塩

tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（３－フルオロ－６－（５－（フルオロメトキシ）ピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１３ａ－９（１６mg）を脱保護して、標記化合物（１６mg、９３％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４４６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４４】

実施例１１

Ｎ－（６－（（４Ｓ，６Ｓ）－２－アミノ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－クロロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド

tert－ブチル（４Ｓ，６Ｓ）－４－（３－クロロ－６－（５－シアノピコリンアミド）ピリジン－２－イル）－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１３ｂ（４mg）をCF_3COOHで脱保護し、蒸発させた。残留物を飽和水性Na_2CO_3とＥｔＯＡｃとの間で分配し、有機層を乾燥し、蒸発させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィー（BiotageのNH_2相

、ヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配、０～５０％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、標記化合物（３mg、９８％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４３９．２、４４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４５】

実施例１２

Ｎ－（６－（（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－２－アミノ－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド

tert－ブチル（４Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－４－（６－（５－シアノピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１３ｃ－１（２３mg、４２．６μmol）を脱保護し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１０ｇ、ヘプタン中０％～１００％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、標記化合物（１２mg、２７．３μmol、収率６４．０％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２４６】

実施例１３

Ｎ－（６－（（４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－２－アミノ－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－４－イル）－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－シアノピコリンアミド

tert－ブチル（４Ｒ，５Ｒ，６Ｒ）－４－（６－（５－シアノピコリンアミド）－３－フルオロピリジン－２－イル）－５－フルオロ－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，３－オキサジン－２－イルカルバマートＢ１３ｄ－１（５５mg、１０２μmol）を脱保護し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、１０ｇ、ヘプタン中０％～１００％ ＥｔＯＡｃ）により精製して、標記化合物（３０mg、６８．１μmol、収率６６．９％）を白色の泡状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61P 9/10	***(2006.01)***	A61P	9/10	
A61P 19/02	***(2006.01)***	A61P	19/02	
A61P 21/00	***(2006.01)***	A61P	21/00	
A61P 21/02	***(2006.01)***	A61P	21/02	
A61P 25/00	***(2006.01)***	A61P	25/00	
A61P 25/14	***(2006.01)***	A61P	25/14	
A61P 25/28	***(2006.01)***	A61P	25/28	
A61P 29/00	***(2006.01)***	A61P	29/00	
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P	29/00	１０１
A61P 37/02	***(2006.01)***	A61P	35/00	
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61P	37/02	
		A61P	43/00	１１１

(72)発明者　ヒルペルト，ハンス
スイス国、ツェーハー－４１４２　ミュンヘンシュタイン、グスタフ・バイーシュトラーセ　３４
(72)発明者　フム，ローラント
ドイツ国、７９４２４　アウッゲン、ユーリウスーキビガーーシュトラーセ　１２
(72)発明者　ムーザー，トルステン
ドイツ国、７９５４１　レラハ、ヌツィンガーシュトラーセ　４
(72)発明者　シュナイダー，クリスティアン
スイス国、ツェーハー－４０５５　バーゼル、ベルフォルターシュトラーセ　１２５
(72)発明者　ヴェルムート，ロゲール
スイス国、ツェーハー－４４５０　ジッサッハ、アウヴェーク　５３
(72)発明者　ヴォルテリング，トーマス
ドイツ国、７９１０４、フライブルク、イェーガーホイスレヴェーク　５７

合議体
審判長　佐々木　秀次
審判官　神野　将志
審判官　瀬下　浩一

(56)参考文献　国際公開第２０１３／０２７１８８（WO，Ａ１）
国際公開第２０１１／０７１１３５（WO，Ａ１）
国際公開第２０１２／１４７７６３（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D
A61K
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）